

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 387 733**

51 Int. Cl.:
C07D 487/04 (2006.01)
A61K 31/519 (2006.01)
A61P 25/04 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 96 Número de solicitud europea: **09780588 .1**
96 Fecha de presentación: **15.07.2009**
97 Número de publicación de la solicitud: **2313413**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **27.04.2011**

54 Título: **Derivados de pirazolo[1,5-A]pirimidina**

30 Prioridad:
17.07.2008 GB 0813144

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
01.10.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
01.10.2012

73 Titular/es:
**Convergence Pharmaceuticals Limited
90 High Holborn
London WC1V 6XX, GB**

72 Inventor/es:
**HEER, Jag Paul;
NORTON, David y
WARD, Simon E**

74 Agente/Representante:
de Elzaburu Márquez, Alberto

ES 2 387 733 T3

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

DESCRIPCIÓN

Derivados de pirazolo[1,5-A]pirimidina

La presente invención se refiere a nuevos derivados de piperazina; a procedimientos para su preparación; a composiciones farmacéuticas que contienen los derivados; y al uso de los derivados en terapia para tratar enfermedades para las que el bloqueo de los canales de calcio $Ca_v2.2$ es beneficioso.

Los canales de calcio dependientes de voltaje $Ca_v2.2$ (tipo N) pre-sinápticos en el asta posterior de la médula espinal modulan la liberación de los neurotransmisores pro-nocirreceptivos claves tales como el glutamato, la sustancia P (SP) y el péptido relacionado con el gen de la calcitonina (CGRP), lo que indica el uso terapéutico potencial de los bloqueantes de los canales de calcio $Ca_v2.2$ como analgésicos.

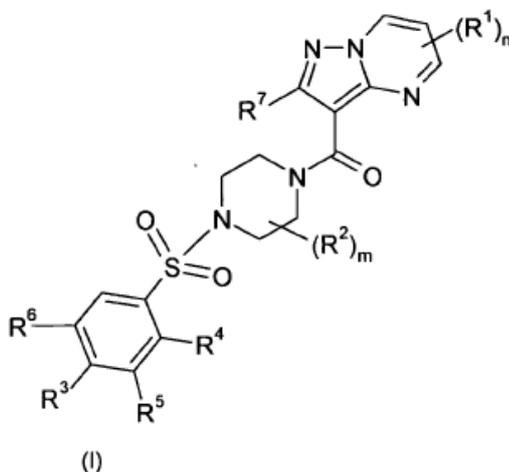
Se ha demostrado que las ω -conotoxinas peptídicas, aisladas del veneno de los caracoles cónicos, son selectivas para los canales de calcio $Ca_v2.2$ y pueden bloquear la liberación de la SP en la médula espinal (Smith *et al.* (2002) Pain, 96: 119-127). Además, se ha demostrado que son antinocirreceptivas en modelos animales de dolor crónico después de administración intratecal (Bowersox *et al.* (1996) Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics, 279: 1243-1249; Smith *et al.* (2002) *supra*), y se ha demostrado que son analgésicos eficaces para uso clínico, particularmente en el tratamiento del dolor neuropático (Brose *et al.* (1997) Clinical Journal of Pain, 13: 256-259).

En adición, se ha demostrado que los canales de calcio $Ca_v2.2$ son importantes para la función neuronal normal (Winquist *et al.* (2005) Biochemical Pharmacology, 70: 489-499). Por tanto, el objetivo es identificar nuevas moléculas que bloqueen preferentemente los $Ca_v2.2$ en condiciones de aumento de la excitabilidad neuronal, los llamados bloqueantes dependientes del uso, como es el caso en los síndromes de dolor crónico.

El documento WO 2007/111921 (Amgen Inc) describe una serie de derivados de amidas diazaheterocíclicas que pretenden ser útiles en el tratamiento de la diabetes, obesidad y afecciones y trastornos relacionados. El documento WO 2008/024284 (Merck & Co) describe una serie de piperazinas sulfoniladas como moduladores del receptor cannabinoide-1 (CB1) que pretenden ser útiles, por ejemplo, en el tratamiento de la psicosis, de los trastornos cognitivos y de la enfermedad de Alzheimer. El documento WO 2004/006836 (Merck & Co) describe una serie de compuestos de 6H-pirrol[3,4-d]piridazina de los cuales se afirma que son útiles en el tratamiento del dolor neuropático, y de los trastornos psiquiátricos y de humor. El documento WO 2006/122014 (Vertex Pharma) describe una serie de derivados bicíclicos para ser utilizados como antagonistas de los canales iónicos en el tratamiento del dolor neuropático o de trastornos psiquiátricos. El documento WO 2005/014558 (Vertex Pharma) describe una serie de derivados de compuestos de piramida condensada como inhibidores de los canales iónicos dependientes de voltaje para ser utilizados en el tratamiento del dolor neuropático o de trastornos psiquiátricos. El documento Chemcats Database Accession No. 2049103744 describe la (5,7-dimetilpirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)[4-[[3-(trifluorometil)fenil]sulfonil]-1-piperazinil]-metanona que no tiene ninguna utilidad terapéutica asociada.

La presente invención proporciona compuestos que son capaces de bloquear estos canales de calcio $Ca_v2.2$.

En un primer aspecto, se proporciona un compuesto de la fórmula (I), o una de sus sales, en la que:



- 5
10
- R¹ es alquilo C₁₋₄, halógeno o ciano;
 m y n se seleccionan de 0, 1 y 2;
 R² es alquilo C₁₋₄;
 R³ es hidrógeno, ciano, haloalquilo C₁₋₄, haloalcoxi C₁₋₄ o halógeno;
 R⁴ es hidrógeno o alquilo C₁₋₄;
 R⁵ es hidrógeno, ciano, haloalquilo C₁₋₄, haloalcoxi C₁₋₄ o halógeno;
 R⁶ es hidrógeno, ciano, haloalquilo C₁₋₄, haloalcoxi C₁₋₄ o halógeno;
 de tal modo que al menos 1 de R³, R⁴, R⁵ y R⁶ es un grupo distinto de hidrógeno;
 R⁷ es hidrógeno o alquilo C₁₋₄; de tal modo que cuando R⁷ es alquilo C₁₋₄, n es 0; y con la condición de que el compuesto de la fórmula (I) es distinto de

(5,7-dimetilpirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)[4-[[3-(trifluorometil)fenil]sulfonyl]-1-piperazinil]-metanona.

Se entiende que en la fórmula (I), cuando está presente, R¹ puede estar unido a uno cualquiera de los tres átomos de carbono posibles del anillo de 6 miembros.

- 15
- Como se usa aquí, el término "alquilo" (cuando se usa como un grupo o como parte de un grupo) se refiere a una cadena hidrocarbonada lineal o ramificada que contiene el número especificado de átomos de carbono. Por ejemplo, alquilo C₁₋₄ significa una cadena hidrocarbonada lineal o ramificada que contiene al menos 1 y como máximo 4 átomos de carbono. Los compuestos de alquilo incluyen, pero sin limitarse a ellos; metilo (Me), etilo (Et), n-propilo, i-propilo, t-butilo, n-butilo e i-butilo.

- 20
- Como se usa aquí, el término "alcoxi" (cuando se usa como un grupo o como parte de un grupo) se refiere a un grupo -O-alquilo en el que alquilo es como se ha definido antes.

El término 'halógeno' se usa aquí para describir, a menos que se indique otra cosa, un grupo seleccionado de flúoro (flúor), cloro, bromo o yodo.

El término haloalquilo C₁₋₄ como se usa aquí se refiere a un grupo alquilo C₁₋₄ como se define aquí sustituido con uno o más grupos halógeno, por ejemplo CF₃, CF₂H o CF₃CH₂.

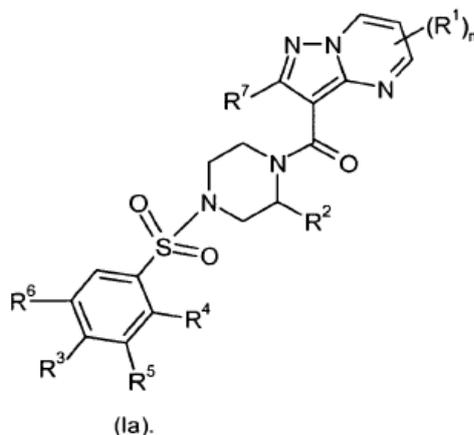
- 25
- El término haloalcoxi C₁₋₄ como se usa aquí se refiere a un grupo alcoxi C₁₋₄ como se define aquí sustituido con uno o más grupos halógeno, por ejemplo -O-CF₃.

En una realización del primer aspecto, n es 0 o 1. En una realización particular del primer aspecto, n es 0.

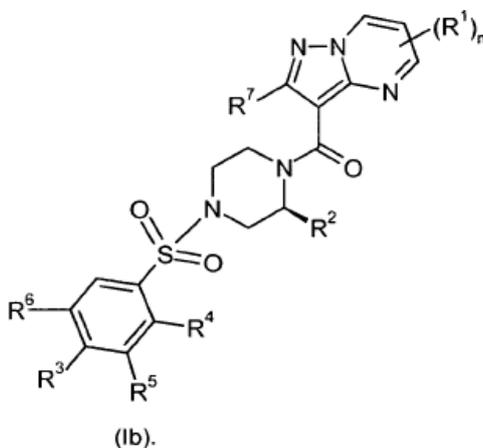
- 30
- En una realización del primer aspecto, cuando está presente, R¹ se selecciona de metilo, fluoro, cloro y ciano. En una realización particular del primer aspecto, R¹ se selecciona de metilo y fluoro. En una realización más particular del primer aspecto, R¹ se selecciona de metilo.

En una realización del primer aspecto, R⁷ se selecciona de hidrógeno y metilo. En una realización particular del primer aspecto, R⁷ es hidrógeno.

- 35
- En una realización del primer aspecto, cuando está presente, R² es metilo. En una realización particular del primer aspecto, R² es metilo y m es 1. En una realización más particular del primer aspecto, el compuesto de la fórmula (I) es un compuesto de la fórmula (Ia)



En una realización aún más particular del primero o segundo aspecto de la invención, el compuesto de la fórmula (I) es un compuesto de la fórmula (Ib)



5 En una realización del primer aspecto, R³ se selecciona de trifluorometilo, ciano, trifluorometoxi e hidrógeno. En una realización particular del primer aspecto, R³ se selecciona de trifluorometilo y trifluorometoxi. En una realización más particular del primer aspecto, R³ es trifluorometilo.

En una realización particular del primer aspecto, R⁴ es hidrógeno o metilo. En una realización más particular del primer aspecto, R⁴ es hidrógeno.

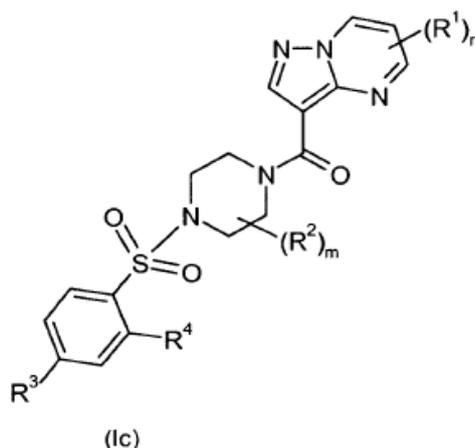
10 En una realización particular del primer aspecto, R⁵ y R⁶ se seleccionan independientemente de hidrógeno y haloalquilo C₁₋₄. En una realización particular del primer aspecto, R⁵ y R⁶ se seleccionan independientemente de hidrógeno y trifluorometilo. En una realización más particular del primer aspecto, R⁵ y R⁶ son hidrógeno.

15 En una realización del primer aspecto, n es 0 o 1; cuando está presente, R¹ se selecciona de metilo, fluoro, cloro y ciano; R⁷ se selecciona de hidrógeno y metilo; cuando está presente, R² es metilo; R³ se selecciona de trifluorometilo, ciano, trifluorometoxi e hidrógeno; R⁴ es hidrógeno o metilo; y R⁵ y R⁶ se seleccionan independientemente de hidrógeno y haloalquilo C₁₋₄.

En una realización del primer aspecto, n es 0; R⁷ es hidrógeno; R² es metilo y m es 1; R³ se selecciona de trifluorometilo y trifluorometoxi; R⁴ es hidrógeno; y R⁵ y R⁶ se seleccionan independientemente de hidrógeno y trifluorometilo.

20 En una realización del primer aspecto, n es 0; R⁷ es hidrógeno; R² es 2-metilo en relación al enlace de carbonilo en la piperazina (como en la fórmula (Ia)) y m es 1; R³ se selecciona de trifluorometilo y trifluorometoxi; R⁴ es hidrógeno; y R⁵ y R⁶ son hidrógeno.

En un segundo aspecto, el compuesto de la fórmula (I) es un compuesto de la fórmula (Ic), o una de sus sales, en la que:



R¹ representa alquilo C₁₋₄;
 n representa un número entero 0 o 1;
 m representa un número entero de 0 a 1;
 R² representa alquilo C₁₋₄;
 R³ representa ciano, trifluorometilo o trifluorometoxi;
 R⁴ representa hidrógeno o metilo;
 de tal modo que cuando R³ representa ciano, R⁴ representa un grupo distinto de hidrógeno.

En una realización del segundo aspecto, n representa 0 o 1. En otra realización, n representa 0. Cuando está presente, en una realización del segundo aspecto, R¹ representa alquilo C₁₋₄ (por ejemplo metilo).

En una realización del segundo aspecto, m representa 0 o 1. En otra realización del segundo aspecto, m representa 1.

Cuando está presente, en una realización del segundo aspecto, R² representa alquilo C₁₋₃. En otra realización del segundo aspecto, R² representa metilo o etilo. En otra realización más del segundo aspecto, R² representa metilo.

En una realización del segundo aspecto, R³ representa trifluorometilo.

En una realización del primero o segundo aspecto, el compuesto se selecciona de un compuesto de los Ejemplos 1 a 24, o una de sus sales.

En una realización del primero o segundo aspecto, un compuesto se selecciona de:

3-[[4-[[4-(trifluorometil)fenil]sulfonyl]-1-piperazinil]carbonil]pirazolo[1,5-a]pirimidina;
 3-[[[(2S)-2-metil-4-[[4-(trifluorometil)fenil]sulfonyl]-1-piperazinil]carbonil]pirazolo[1,5-a]pirimidina];
 3-[[[(3R)-3-metil-4-[[4-(trifluorometil)fenil]sulfonyl]-1-piperazinil]carbonil]pirazolo[1,5-a]pirimidina];
 3-[[[(3S)-3-metil-4-[[4-(trifluorometil)fenil]sulfonyl]-1-piperazinil]carbonil]pirazolo[1,5-a]pirimidina];
 3-metil-4-[[[(3S)-3-metil-4-(pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-ilcarbonil)-1-piperazinil]sulfonyl]benzonitrilo];
 6-metil-3-[[4-[[4-(trifluorometil)fenil]sulfonyl]-1-piperazinil]carbonil]pirazolo[1,5-a]pirimidina; y
 3-[[[(2R)-2-metil-4-[[4-(trifluorometil)fenil]sulfonyl]-1-piperazinil]carbonil]pirazolo[1,5-a]pirimidina; o una de sus sales;
 o una sal de las mismas.

En una realización del primero y segundo aspecto, el compuesto es:

3-[[[(2S)-2-metil-4-[[4-(trifluorometil)fenil]sulfonyl]-1-piperazinil]carbonil]pirazolo[1,5-a]pirimidina; o
 3-[[[(2R)-2-metil-4-[[4-(trifluorometil)fenil]sulfonyl]-1-piperazinil]carbonil]pirazolo[1,5-a]pirimidina;
 o una sal de las mismas.

Ciertos compuestos como se definen en el primero o segundo aspecto, pueden formar en algunas circunstancias sales de adición de ácido de los mismos. Se podrá apreciar que para uso en medicina los compuestos definidos en el primer aspecto sin la condición o en el segundo aspecto se pueden usar como sales, en cuyo caso las sales deben ser farmacéuticamente aceptables. Las sales farmacéuticamente aceptables incluyen las descritas por Berge, Bighley and Monkhouse, J. Pharm. Sci., 1977, 66, 1-19. La expresión "sales farmacéuticamente aceptables" incluye sales preparadas a partir de ácidos farmacéuticamente aceptables, incluyendo ácidos inorgánicos y orgánicos.

Dichos ácidos incluyen ácido acético, bencenosulfónico, benzoico, canforsulfónico, cítrico, etanosulfónico, fumárico, glucónico, glutámico, bromhídrico, clorhídrico, isetiónico, láctico, maleico, málico, mandélico, metanosulfónico, mícico, nítrico, pamoico, pantoténico, fosfórico, succínico, sulfúrico, tartárico, p-toluenosulfónico, y similares.

5 Las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos incluyen aquellas formadas a partir de los ácidos maleico, fumárico, benzoico, ascórbico, pamoico, succínico, clorhídrico, sulfúrico, bismetilenoalicílico, metanosulfónico, etanodisulfónico, propiónico, tartárico, salicílico, cítrico, glucónico, aspártico, esteárico, palmítico, itacónico, glicólico, p-aminobenzoico, glutámico, bencenosulfónico, ciclohexilsulfámico, fosfórico y nítrico.

10 Los expertos en la técnica podrán apreciar que ciertos derivados protegidos de los compuestos definidos en el primero o segundo aspecto de esta invención, que se pueden preparar antes de una etapa de desprotección final, puede que no tengan actividad farmacológica como tales, pero en ciertos casos se pueden administrar oral o parenteralmente y después se metabolizan en el cuerpo para formar los compuestos que se han definido en el primero y segundo aspectos que son farmacológicamente activos. Tales derivados se pueden describir por tanto como "profármacos". Todos los derivados y profármacos protegidos de los compuestos definidos en el primero y segundo aspecto están incluidos dentro del alcance de la invención. Compuestos de pro-fármacos adecuados para 15 los compuestos de la presente invención están descritos en *Drugs of Today*, Volume 19, Number 9, 1983, pp 499 - 538 y en *Topics in Chemistry*, Chapter 31, pp 306 - 316 y en "Design of Prodrugs" by H. Bundgaard, Elsevier, 1985, Chapter 1 (las descripciones de tales documentos se incorporan aquí como referencia). Los expertos en la técnica podrán apreciar además que ciertos restos conocidos por los expertos en la técnica como "pro-restos", por ejemplo como están descritos por H. Bundgaard en "Design of Prodrugs" (la descripción de cuyo documento se incorpora aquí como referencia) se pueden situar sobre funcionalidades apropiadas cuando tales funcionalidades están presentes en los compuestos definidos en el primero y segundo aspectos de la invención. Por lo tanto, en un aspecto adicional, la invención proporciona un profármaco de un compuesto como se define en el primero y segundo aspectos.

25 Se podrá apreciar que ciertos compuestos como se definen en el primero o segundo aspecto de la invención, o sus sales, pueden existir como solvatos, tales como hidratos. Cuando existen los solvatos, esta invención incluye dentro de su alcance solvatos estequiométricos y no estequiométricos.

Se podrá apreciar que ciertos compuestos como se definen en el primero o segundo aspecto, o sus sales, pueden existir en más de una forma polimórfica. La invención se extiende a todas estas formas tanto si están en una forma polimórfica pura como cuando se mezclan con cualquier otro material, tal como otra forma polimórfica.

30 Ciertos compuestos como se definen en el primero o segundo aspecto de la invención pueden existir en formas estereoisómeras (por ejemplo diastereoisómeros y enantiómeros) y la invención se extiende a cada una de estas formas estereoisómeras y a sus mezclas incluyendo los racematos. Las diferentes formas estereoisómeras se pueden separar una de otra por los métodos usuales, o cualquier isómero dado se puede obtener por síntesis estereoespecífica o asimétrica. La invención se extiende también a las formas tautoméricas y sus mezclas.

35 La presente invención incluye también compuestos marcados isotópicamente, que son idénticos a los compuestos que se definen en el primero o segundo aspecto, excepto por el hecho de que uno o más átomos están reemplazados por un átomo que tiene una masa atómica o número atómico diferente de la masa atómica o número atómico que se encuentra más comúnmente en la naturaleza. Los compuestos de isótopos que se pueden incorporar a los compuestos de la invención incluyen isótopos de hidrógeno, carbono, nitrógeno, flúor, tales como 40 ^3H , ^{11}C , ^{14}C y ^{18}F .

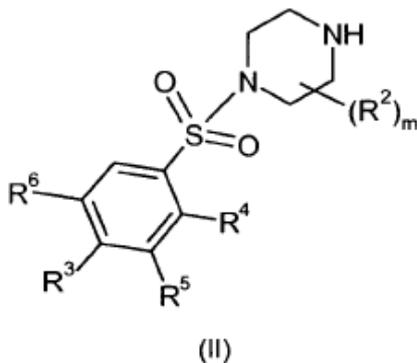
Los compuestos como se definen en el primero o segundo aspecto y las sales de dichos compuestos que contienen los isótopos mencionados y/o otros isótopos de otros átomos están dentro del alcance de la presente invención. Los compuestos marcados isotópicamente de la presente invención, por ejemplo aquellos a los que se incorporan isótopos radiactivos tales como ^3H , ^{14}C , son útiles en los ensayos de fármacos y/o en los ensayos de distribución en tejidos sustratos. Los isótopos tritados, esto es, ^3H , y los de carbono-14, esto es, ^{14}C , son particularmente preferidos por su facilidad de preparación y detectabilidad. Los isótopos ^{11}C y ^{18}F son particularmente útiles en la PET (tomografía por emisión de positrones). La PET es útil en la obtención de imágenes del cerebro. Además la sustitución con isótopos más pesados tales como deuterio, esto es, ^2H , puede aportar ciertas ventajas terapéuticas que resultan de una mayor estabilidad metabólica, por ejemplo un aumento de la semivida *in vivo* o una reducción de los requerimientos de dosis y, por tanto, se puede preferir en algunas circunstancias. Los compuestos marcados isotópicamente como se definen en el primero o segundo aspecto y siguientes de esta invención se pueden preparar generalmente realizando los procedimientos descritos en los Esquemas y/o en los Compuestos que siguen, mediante la sustitución de un reactivo no marcado isotópicamente por un reactivo marcado isotópicamente fácilmente disponible. En una realización, los compuestos como se definen en el primero o segundo aspecto de la 55 invención, o sus sales, no están marcados isotópicamente.

Un compuesto de la fórmula (I) como se define en el primero o segundo aspecto de la invención se puede preparar como se indica en los siguientes Esquemas y en las reseñas experimentales. Los siguientes procedimientos forman otro aspecto de la presente invención.

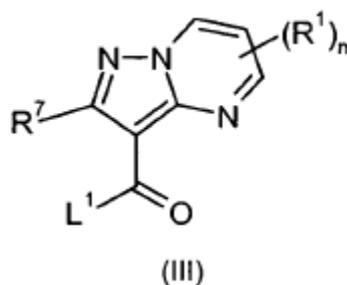
5 A lo largo de la memoria descriptiva, las fórmulas generales se designan por números romanos (I), (II), (III), (IV), etc. Los subconjuntos de estas fórmulas generales se definen como (Ia), (Ib), (Ic), etc.... (IVa), (IVb), (IVc), etc.

La presente invención proporciona también un procedimiento para la preparación de un compuesto como se define en el primero o segundo aspecto, o una de sus sales, cuyo procedimiento comprende:

(a) hacer reaccionar un compuesto de la fórmula (II)

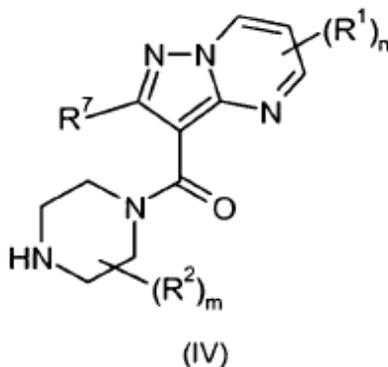


10 o uno de sus derivados, con un compuesto de la fórmula (III)

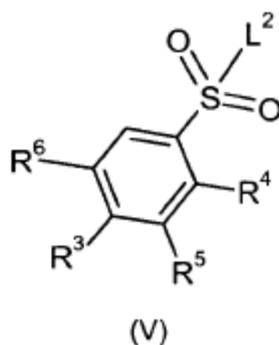


en las que R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , m y n son como se han definido antes y L^1 representa un grupo saliente adecuado tal como un átomo de halógeno (por ejemplo, cloro o bromo) o un grupo hidroxilo activado por reactivos de acoplamiento de amida comercialmente disponibles (por ejemplo HOBt, HBTU y HATU);

15 (b) hacer reaccionar un compuesto de la fórmula (IV)



con un compuesto de la fórmula (V)



en las que R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , m y n son como se han definido antes y L^2 representa un grupo saliente adecuado tal como un átomo de halógeno (por ejemplo cloro o bromo);

(c) interconversión a otros compuestos como se definen en el primero o segundo aspecto.

5 El procedimiento (a) comprende típicamente la reacción de un compuesto de la fórmula (II) con un compuesto de la fórmula (III) en un disolvente adecuado tal como acetonitrilo, tetrahidrofurano, N,N-dimetilformamida o diclorometano, en presencia de una base adecuada, (por ejemplo, trietilamina, di-isopropiletamina o PS-DIPEA) de 0 °C a temperatura ambiente (por ejemplo, temperatura ambiente).

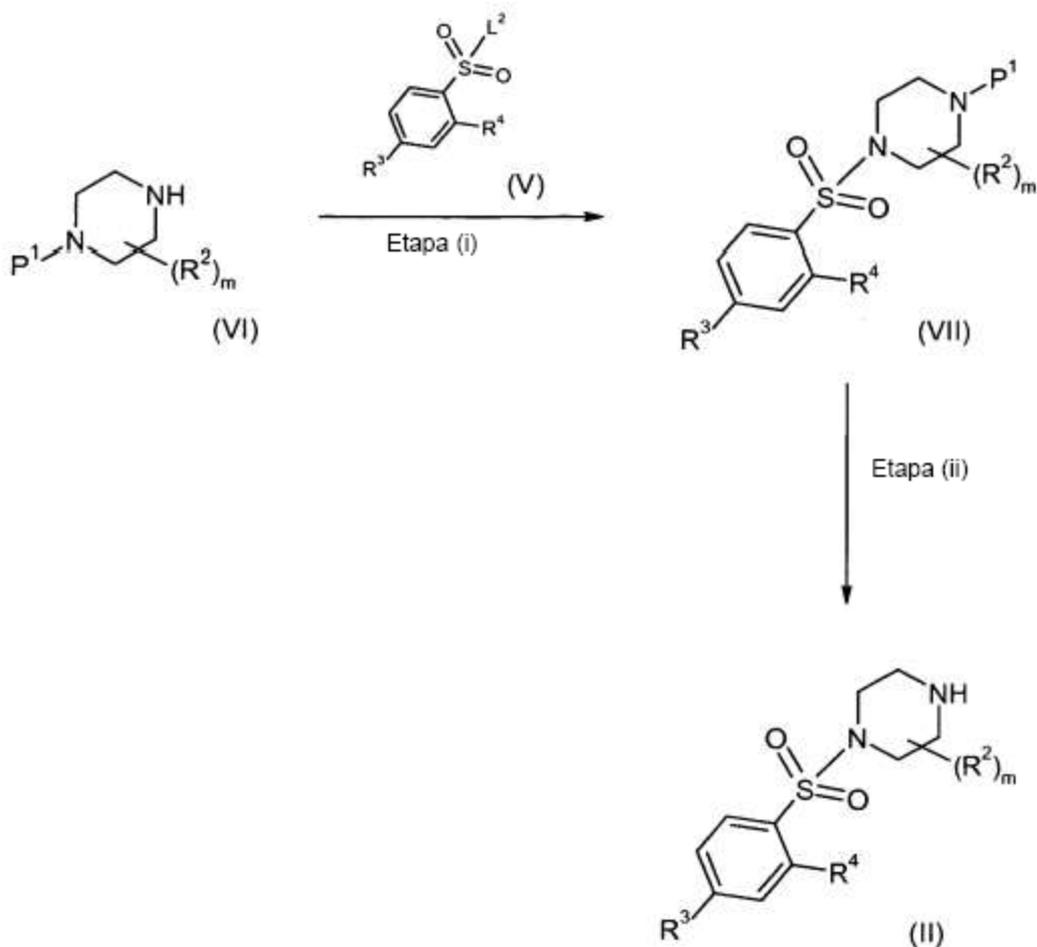
10 El procedimiento (b) comprende típicamente la reacción de un compuesto de las fórmulas (IV) y (V) en presencia de un disolvente adecuado (tal como diclorometano o acetonitrilo) en presencia de una base adecuada, (por ejemplo trietilamina, diisopropiletamina o PS-DIPEA) de 0 °C a temperatura ambiente (por ejemplo, temperatura ambiente). Alternativamente, el procedimiento (b) puede comprender típicamente la reacción de las Descripciones en presencia de una base adecuada tal como un disolvente (por ejemplo piridina).

15 El procedimiento (c) se puede realizar utilizando procedimientos convencionales de interconversión tales como epimerización, oxidación, reducción, alquilación, sustitución aromática nucleófila o electrófila.

20 Por ejemplo, un compuesto como se define en el primero o segundo aspecto de esta invención, en el que R^1 es bromo, se puede convertir en un compuesto como se define en el primero o segundo aspecto en el que R^1 es un grupo nitrilo (ciano). Esta etapa comprende típicamente hacer reaccionar el compuesto de bromo con cianuro de cinc en presencia de un catalizador de paladio (por ejemplo tris(dibencilidenoacetona)dipaladio(0)) y un ligando (por ejemplo 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno) en un disolvente adecuado (tal como N,N-dimetilformamida) a temperaturas elevadas (tal como 95 °C).

25 Otro ejemplo de una interconversión es a partir de un compuesto de la fórmula (VII) en el que R^3 es bromo hasta un compuesto de la fórmula (VII) en el que R^3 es un grupo nitrilo (ciano). Esta etapa comprende típicamente hacer reaccionar el compuesto de bromo con cianuro de cinc en presencia de un catalizador de paladio (por ejemplo tris(dibencilidenoacetona)dipaladio(0)) y un ligando (por ejemplo 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno) en un disolvente adecuado (tal como N,N-dimetilformamida) a temperaturas elevadas (tal como 120 °C).

Los compuestos de la fórmula (II) se pueden preparar de acuerdo con el siguiente Esquema:

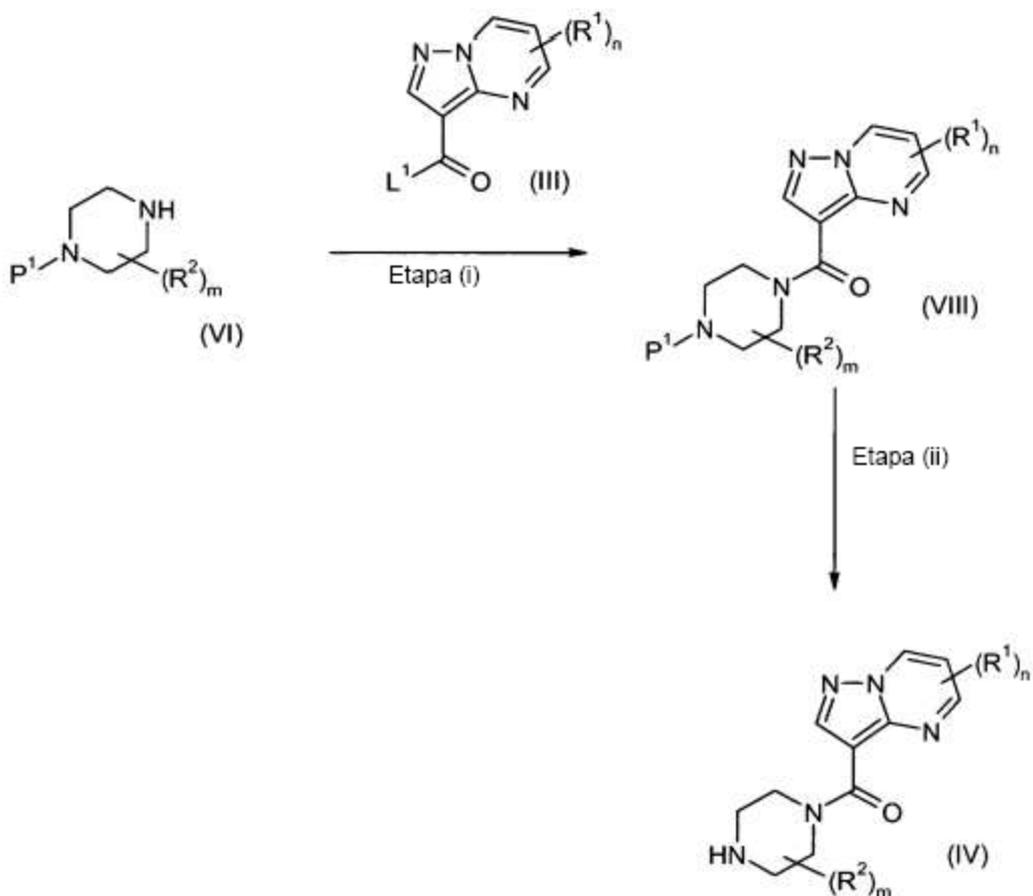


en el que R^2 , R^3 , R^4 , m y L^2 son como se han definido antes y P^1 representa un grupo protector adecuado tal como t-butoxicarbonilo.

5 La etapa (i) comprende típicamente hacer reaccionar un compuesto de las fórmulas (V) y (VI) en un disolvente adecuado, tal como diclorometano o acetonitrilo en presencia de una base, (por ejemplo trietilamina, diisopropiletilamina o PS-DIPEA) de 0 °C a temperatura ambiente (por ejemplo temperatura ambiente). Alternativamente, la etapa (i) se puede llevar a cabo típicamente utilizando una base adecuada como disolvente (por ejemplo piridina).

10 La etapa (ii) comprende típicamente una reacción de desprotección. Por ejemplo, cuando P^1 representa t-butoxicarbonilo, la etapa (ii) comprenderá típicamente el tratamiento con un ácido, por ejemplo ácido clorhídrico o ácido trifluoroacético, en un disolvente (tal como 1,4-dioxano, diclorometano o una mezcla de metanol y 1,4-dioxano).

Los compuestos de la fórmula (IV) se pueden preparar de acuerdo con el siguiente Esquema:



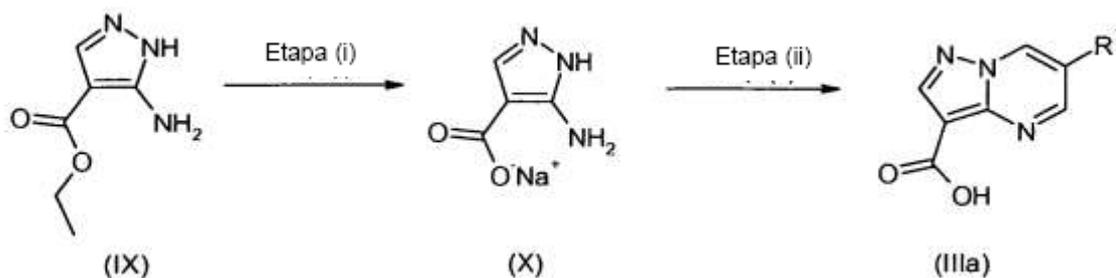
en el que R^2 , m , R^1 , n y P^1 son como se han definido antes.

La etapa (i) comprende típicamente hacer reaccionar un compuesto de la fórmula (VI) con un compuesto de la fórmula (III) en un disolvente adecuado (tal como acetonitrilo, tetrahidrofurano, N,N-dimetilformamida o diclorometano) en presencia de una base adecuada (por ejemplo, trietilamina, di-isopropiletilamina o PS-DIPEA) de 0 °C a temperatura ambiente (por ejemplo temperatura ambiente).

La etapa (ii) comprende típicamente una reacción de desprotección que se puede llevar a cabo de una manera análoga a la Etapa (ii) anterior.

Los compuestos de las fórmulas (III), (V) y (VI) o están comercialmente disponibles, o se pueden preparar por métodos conocidos.

Por ejemplo, los compuestos de la fórmula (III) en los que R^1 es cloro o bromo se pueden preparar de acuerdo con el siguiente Esquema:



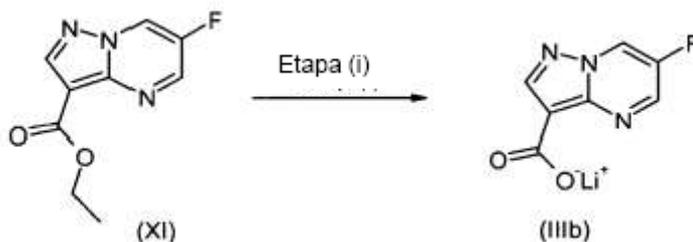
en el que R¹ es cloro o bromo.

La etapa (i) comprende típicamente hacer reaccionar un compuesto de la fórmula (IX) con hidróxido de sodio en presencia de disolventes tales como etanol y agua.

- 5 La etapa (ii) incluye calentar un compuesto de la fórmula (X) con bromo- o cloro-malonaldehído en un disolvente adecuado (tal como una mezcla de etanol y ácido acético) a una temperatura elevada (tal como 70 °C).

La síntesis de una sal de litio de un compuesto de la fórmula (III) que contiene flúor, se alcanzó por la formación inicial del compuesto (XI) siguiendo el método de K. Funabiki, T. Ohtsuki, T. Ishihara and H. Yamanaka, Chem. Lett., 1994, 1075-78. La formación del compuesto (IIIb) se alcanzó después por la hidrólisis de (XI) con hidróxido de litio en el microondas utilizando una mezcla de agua, metanol y THF.

10



Los compuestos con afinidad por los canales de calcio Ca_v2.2 pueden ser útiles en el tratamiento o profilaxis del dolor, incluyendo dolor agudo, dolor crónico, dolor articular crónico, dolor musculoesquelético, dolor neuropático, dolor inflamatorio, dolor visceral, dolor asociado con el cáncer, dolor asociado con la migraña, cefalea tensional y cefaleas en brotes, dolor asociado con trastornos funcionales del intestino, lumbalgia y dolor de cuello, dolor asociado con esguinces y distensiones, dolor mantenido simpáticamente; miositis, dolor asociado con la gripe u otras infecciones víricas tal como el catarro común, dolor asociado con la fiebre reumática, dolor asociado con la isquemia miocárdica, dolor post-operatorio, quimioterapia del cáncer, dolor de cabeza, dolor de muelas y dismenorrea.

15

- 20 Las enfermedades con "dolor articular crónico" incluyen artritis reumatoide, osteoartritis, espondilitis reumatoide, artritis gotosa y artritis juvenil.

El "dolor asociado con trastornos funcionales del intestino" incluye la dispepsia no ulcerosa, dolor de pecho no cardíaco y síndrome del intestino irritable.

Los síndromes con "dolor neuropático" incluyen: neuropatía diabética, ciática, dolor de espalda no específico, neuralgia del trigémino, dolor de la esclerosis múltiple, fibromialgia, neuropatía relacionada con el VIH, neuralgia post-herpética, neuralgia del trigémino, y dolor resultante de un traumatismo físico, amputación, síndrome del miembro fantasma, cirugía de la médula espinal, cáncer, toxinas o enfermedades inflamatorias crónicas. En adición, las enfermedades con dolor neuropático incluyen el dolor asociado con sensaciones normalmente no dolorosas tales como "hormigueo" (parestias y disestesias), aumento de la sensibilidad al tacto (hiperestesia), sensación dolorosa después de estimulación inocua (alodinia dinámica, estática, térmica o por frío), aumento de la sensibilidad frente a los estímulos nocivos (hiperalgesia térmica, por frío, mecánica), sensación de dolor continuo después del cese de la estimulación (hiperpatía) o una ausencia o déficit en las rutas sensoriales selectivas (hipoalgesia).

25

30

Otras enfermedades que pueden ser potencialmente tratadas con los compuestos de la presente invención incluyen enfermedades neurodegenerativas y la neurodegeneración, neurodegeneración después de traumatismo, tinnitus, dependencia de un agente que induce a la dependencia tal como los opiodes (por ejemplo morfina), depresores del sistema nervioso central (por ejemplo etanol), psicoestimulantes (por ejemplo cocaína) y nicotina.

- 5 Las enfermedades neurodegenerativas incluyen demencia, particularmente demencia degenerativa (incluyendo demencia senil, demencia con cuerpos de Lewy, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Pick, corea de Huntington, enfermedad de Parkinson y enfermedad de Creutzfeldt-Jakob, esclerosis lateral amiotrófica, enfermedad neuromotora); demencia vascular (incluyendo demencia por multi-infartos); así como demencia asociada con lesiones que ocupan el espacio intracraneal; traumatismo; infecciones y condiciones relacionadas (incluyendo infección por VIH, meningitis y zóster); metabolismo; toxinas; anoxia y deficiencias vitamínicas; y deterioro cognitivo leve asociado con el envejecimiento, particularmente el deterioro de la memoria asociado con la edad.

10 Los compuestos como se definen en el primer aspecto de la invención, sin la condición, y en el segundo aspecto pueden ser útiles también para la neuroprotección y en el tratamiento o profilaxis de la neurodegeneración después de un traumatismo tal como ictus, parada cardíaca, derivación pulmonar, lesión cerebral traumática, lesión de la médula espinal o similares.

15 Otro trastorno que se podría tratar potencialmente con los compuestos definidos en el primer aspecto sin la condición y en el segundo aspecto es la espasticidad o hipertonidad muscular.

Por lo tanto, en un tercer aspecto, los compuestos definidos en el primer aspecto de la invención, sin la condición, o en el segundo aspecto, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, son para uso en terapia.

- 20 En una realización del tercer aspecto, la terapia es para el tratamiento o profilaxis de cualquiera de los trastornos descritos aquí, en particular el dolor. En una realización particular, la terapia es para el tratamiento de cualquiera de los trastornos descritos aquí, en particular el dolor.

25 En el contexto de la presente invención, el término "tratamiento" se refiere a tratamiento sintomático y el término "profilaxis" se usa para indicar la prevención de síntomas en un sujeto ya afectado o la prevención de la vuelta de los síntomas en un sujeto afectado y no se limita a la prevención completa de una dolencia.

30 Con el fin de usar un compuesto de la fórmula (I) como se define en el primer aspecto sin la condición y en el segundo aspecto o una de sus sales farmacéuticamente aceptables para el tratamiento o profilaxis de seres humanos y otros mamíferos, se formula dicho compuesto normalmente de acuerdo con la práctica farmacéutica estándar como una composición farmacéutica. Por lo tanto en otro aspecto de la invención se proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la fórmula (I) como se define en el primer aspecto sin la condición y en el segundo aspecto, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, adaptada para uso en medicina humana o veterinaria.

35 Con el fin de usar los compuestos definidos en el primer aspecto sin la condición y en el segundo aspecto en terapia, se formularán estos normalmente en una composición farmacéutica de acuerdo con la práctica farmacéutica estándar. La presente invención proporciona también una composición farmacéutica, que comprende un compuesto de la fórmula (I) como se define en el primer aspecto sin la condición y en el segundo aspecto, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, y opcionalmente un excipiente farmacéuticamente aceptable.

40 Cuando se usa en el tratamiento o profilaxis del dolor, el compuesto de la fórmula (I) como se define en el primer aspecto de la invención, sin la condición, y en el segundo aspecto o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, se puede usar en combinación con otros medicamentos indicados como útiles en el tratamiento o profilaxis del dolor de origen neuropático incluyendo neuralgias, neuritis y dolor de espalda, y del dolor inflamatorio incluyendo osteoartritis, artritis reumatoide, dolor inflamatorio agudo, dolor de espalda y migraña. Tales agentes terapéuticos incluyen por ejemplo los inhibidores de la COX-2 (ciclooxigenasa-2), tales como celecoxib, deracoxib, rofecoxib, valdecoxib, parecoxib, COX-189 o 2-(4-etoxi-fenil)-3-(4-metanosulfonil-fenil)-pirazolo[1,5-b]piridazina (WO99/012930); inhibidores de la 5-lipoxigenasa; los AINE (fármacos antiinflamatorios no esteroideos) tales como diclofenaco, indometacina, nabumetona o ibuprofeno; bisfosfonatos, antagonistas del receptor de leucotrienos; los DMARD (fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad) tales como metotrexato; agonistas del receptor de adenosina A1; bloqueantes del canal de sodio, tal como lamotrigina; moduladores de los receptores NMDA (N-metil-D-aspartato), tales como los antagonistas del receptor de glicina o memantina; ligandos para la subunidad $\alpha 2\delta$ de los canales de calcio dependientes de voltaje, tales como gabapentinas, pregabalinas y solzira; antidepresivos tricíclicos tal como amitriptilina; fármacos antiepilépticos estabilizantes de neuronas; inhibidores de la colinesterasa tal como galantamina; inhibidores de la absorción mono-aminérgica tal como venlafaxina; analgésicos opioides; anestésicos locales; agonistas 5HT₁, tales como triptanos, por ejemplo sumatriptán, naratriptán, zolmitriptán, eletriptán, frovatriptán, almotriptán o rizatriptán; moduladores del receptor nicotínico de la acetilcolina (nACh);

- moduladores del receptor de glutamato, por ejemplo moduladores del subtipo NR2B; ligandos del receptor EP4; ligandos del receptor EP2; ligandos del receptor EP3; agonistas EP4 y agonistas EP2; antagonistas EP4; antagonistas EP2 y antagonistas EP3; ligandos del receptor cannabinoide; ligandos del receptor de bradiquinina; ligandos del receptor vanilloide o de receptores de potencial transitorio (TRP); y ligandos del receptor purinérgico, incluyendo antagonistas a P2X3, P2X2/3, P2X4, P2X7 o P2X4/7; los agentes de apertura de los canales de potasio KCNQ/Kv7, tal como retigabina; inhibidores adicionales de la COX-2 están descritos en las patentes de Estados Unidos Números 5.474.995, US5.33.272; US5.466.823, US6.310.099 y US6.291.523; y en los documentos WO 96/25405, WO 97/38986, WO 98/03484, WO 97/14691, WO99/12930, WO00/26216, WO00/52008, WO00/38311, WO01/58881 y WO02/18374.
- 5
- 10 Cuando se usa en el tratamiento o profilaxis de la enfermedad de Alzheimer, el compuesto de la fórmula (I) como se define en el primer aspecto de la invención, sin la condición, y en el segundo aspecto o una de sus sales farmacéuticamente aceptables se puede usar en combinación con otros medicamentos indicados como útiles en tratamientos modificadores o sintomáticos de la enfermedad en la enfermedad de Alzheimer. Los compuestos adecuados de dichos otros agentes terapéuticos pueden ser agentes conocidos que modifican la transmisión colinérgica tales como antagonistas 5-HT_{1A}, (por ejemplo lecozotan), antagonistas 5-HT₆, agonistas muscarínicos M1, antagonista muscarínico M2, inhibidores de la acetilcolinesterasa (por ejemplo tetrahidroaminoacridina, donepezilo o rivastigmina), o moduladores alostéricos, agonistas del receptor nicotínico o moduladores alostéricos, agentes sintomáticos tales como los antagonistas del receptor 5-HT₆, por ejemplo SB742457, antagonistas del receptor H3 por ejemplo GSK189254 y GSK239512, agonista del receptor 5-HT₄, agonistas PPAR, también antagonistas o moduladores del receptor NMDA, también agentes modificadores de la enfermedad tales como los inhibidores de β o γ -secretasa (por ejemplo R-flurbiprofeno), también los moduladores positivos de AMPA y los inhibidores de la recaptación por el transportador de glicina.
- 15
- 20 Cuando un compuesto de la fórmula (I) como se define en el primer aspecto de la invención, sin la condición, y en el segundo aspecto o una de sus sales farmacéuticamente aceptables se utiliza en combinación con otro agente terapéutico, los compuestos se pueden administrar o secuencialmente o simultáneamente por cualquier vía conveniente.
- 25 La invención proporciona de este modo, en un aspecto adicional, una combinación que comprende un compuesto de la fórmula (I) como se define en el primer aspecto sin la condición y en el segundo aspecto o una de sus sales farmacéuticamente aceptables junto con otro agente o agentes terapéuticos.
- 30 Una composición farmacéutica de la invención, que se puede preparar por mezcla, adecuadamente a temperatura ambiente y presión atmosférica, normalmente está adaptada para administración oral, parenteral o rectal y como tal, puede estar en la forma de comprimidos, cápsulas, preparaciones líquidas orales, polvos, gránulos, comprimidos para chupar, polvos reconstituibles, soluciones o suspensiones inyectables o para perfusión o en supositorios. Se prefieren generalmente las composiciones para administración oral.
- 35 Los comprimidos y las cápsulas para administración oral pueden estar en una forma unitaria, y pueden contener excipientes convencionales, tales como agentes aglutinantes, agentes de carga, lubricantes para compresión, desintegrantes y agentes humectantes aceptables. Los comprimidos se pueden recubrir de acuerdo con métodos bien conocidos en la práctica farmacéutica normal.
- 40 Las preparaciones líquidas orales pueden estar, por ejemplo, en la forma de, suspensión acuosa u oleosa, soluciones, emulsiones, jarabes o elixires, o pueden estar en la forma de un producto seco para reconstitución con agua u otro vehículo adecuado antes de su uso. Tales preparaciones líquidas pueden contener aditivos convencionales tales como agentes de suspensión, agentes emulsionantes, vehículos no acuosos (que pueden incluir aceites comestibles), conservantes, y, si es necesario, aromatizantes o colorantes convencionales.
- 45 Para la administración parenteral, las formas farmacéuticas unitarias fluidas se preparan utilizando un compuesto de la invención o una de sus sales farmacéuticamente aceptables y un vehículo estéril. El compuesto, dependiendo del vehículo y concentración usados, se puede suspender o disolver en el vehículo. Para preparar las soluciones, el compuesto se puede disolver para inyección y esterilizar por filtración antes del llenado en un vial o ampolla adecuados y sellado. De forma ventajosa, se disuelven en el vehículo adyuvantes tales como un anestésico local, conservantes y agentes tampón. Para mejorar la estabilidad, la composición se puede congelar después de llenar en el vial y se puede separar el agua a vacío. Las suspensiones parenterales se preparan sustancialmente de la misma manera, excepto que el compuesto se suspende en el vehículo en lugar de disolverse, y que la esterilización no se puede realizar por filtración. El compuesto se puede esterilizar por exposición a óxido de etileno antes de la suspensión en un vehículo estéril. De forma ventajosa, se incluye un agente tensioactivo o humectante en la composición para facilitar la distribución uniforme del compuesto.
- 50

5 La composición puede contener de 0,1 % a 99 % en peso, preferiblemente de 10 % a 60 % en peso, del material activo, dependiendo del método de administración. La dosis del compuesto de la fórmula (I) como se define en el primer aspecto de la invención, sin la condición, y en el segundo aspecto o una de sus sales farmacéuticamente aceptables usados en el tratamiento o profilaxis de los trastornos mencionados antes variarán en la forma usual con la gravedad de los trastornos, el peso del paciente, y otros factores similares. Sin embargo, como una guía general adecuada las dosis unitarias pueden ser de 0,05 a 1000 mg, más adecuadamente de 1,0 a 200 mg, y tales dosis unitarias se pueden administrar más de una vez al día, por ejemplo dos o tres veces al día. Tal terapia se puede extender durante una serie de semanas, meses, años e incluso toda la vida.

10 Otro aspecto de la invención es una composición farmacéutica que comprende de 0,05 a 1000 mg de un compuesto de la fórmula (I) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, y de 0 a 3 g más adecuadamente de 0 a 2 g de al menos un vehículo farmacéuticamente aceptable.

Abreviaturas:

Ar-	argón
API-	ionización a presión atmosférica
15 aq.-	acuoso
eq.-	equivalente
dba-	dibencilidenoacetona
DCM-	diclorometano
DIPEA-	diisopropiltilamina
20 DMF-	N,N-dimetilformamida
DMSO-	dimetilsulfóxido
DPPF-	1,1'-Bis(difenilfosfino)ferroceno
EtOAc-	acetato de etilo
ES-	Electronebulización
25 HATU-	hexafluorofosfato de o-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio
HBTU-	O-benzotriazol-N,N,N',N'-tetrametil-uronio-hexafluoro-fosfato
HOBT-	Hidroxibenzotriazol
HPLC-	cromatografía de líquidos de alta resolución
LCMS-	cromatografía de líquidos-espectrometría de masas
30 MS-	espectrometría de masas
MeCN-	acetonitrilo
MDAP-	cromatografía de líquidos preparativa automática dirigida a masas.
MeOH-	metanol
NMR-	resonancia magnética nuclear
35 PS-DIPEA-	diisopropiltilamina soportada en polímero
rt-	temperatura ambiente
sat.-	saturado
SCX-	cromatografía de intercambio catiónico fuerte
THF-	tetrahidrofurano
40 TFA-	ácido trifluoroacético
Pd2(dba)3-	tris(dibencilidenoacetona)dipaladio(0)
Pd(PPh ₃) ₄ -	tetrakis(trifenilfosfina)paladio
UPLC-	Cromatografía de líquidos de ultra resolución
h-	hora(s)
45 min-	minutos

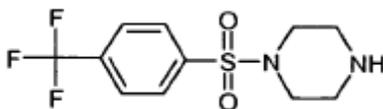
Ejemplos

Se describe a continuación la preparación de una serie de compuestos de soporte como se definen del primero al cuarto aspecto de esta invención.

50 En los procedimientos que siguen, después de cada material de partida, se hace referencia típicamente a una Descripción. Esto se proporciona simplemente como ayuda a los expertos. El material de partida no ha sido preparado necesariamente del lote al que se hace referencia.

Descripción 1

1-{[4-(Trifluorometil)fenil]sulfonil}piperazina



5 A una solución de 1-piperazincarboxilato de 1,1-dimetiletilo (5,00 g, 26,8 mmol) en DCM (200 ml) se añadió DIPEA (9,85 ml, 56,4 mmol) y después cloruro de 4-(trifluorometil)benzenosulfonilo (7,22 g, 29,5 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 1,5 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se redujo entonces a sequedad a vacío, para dar el 4-[[4-(trifluorometil)fenil]sulfonyl]-1-piperazincarboxilato de 1,1-dimetiletilo.

m/z (API-ES) 294,72 [M+H-100]+

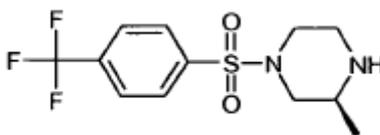
10 A una solución de 4-[[4-(trifluorometil)fenil]sulfonyl]-1-piperazincarboxilato de 1,1-dimetiletilo en 1,4-dioxano (100 ml) se añadieron HCl 4 M en 1,4-dioxano (50 ml, 200 mmol) y 3 gotas de agua destilada. La mezcla de reacción se agitó durante la noche y después se redujo a sequedad a vacío. El residuo se disolvió en DCM (200 ml) y se lavó con NaOH 2 M acuoso (50 ml), dos veces. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio seco, se separaron los productos insolubles por filtración, y el filtrado se redujo a sequedad a vacío para dar el compuesto del título (6,60 g) como un sólido amarillo pálido.

m/z (API-ES) 294,74 [M+H]+

15 ¹H NMR (400 MHz, Cloroformo-*d*) δ ppm 2,89 - 2,98 (m, 4 H), 2,99 - 3,09 (m, 4 H), 3,71 (s, 1 H), 7,77 - 7,85 (m, 2 H), 7,85 - 7,92 (m, 2 H).

Descripción 2

(3S)-3-Metil-1-[[4-(trifluorometil)fenil]sulfonyl]piperazina



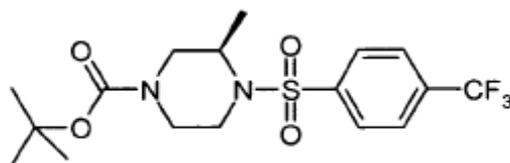
20 A una solución de (2S)-2-metil-1-piperazincarboxilato de 1,1-dimetiletilo (5,00 g, 25,0 mmol) en DCM (200 ml) se añadió DIPEA (11,4 ml, 65,5 mmol) y cloruro de 4-(trifluorometil)benzenosulfonilo (5,68 g, 23,2 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 1 hora. Se añadió DCM (200 ml) a la mezcla de reacción que se transfirió a un embudo de separación. Se lavó la solución con solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (50 ml, dos veces) y después con agua destilada (50 ml). La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio que se separó por filtración y el filtrado se evaporó a sequedad a vacío para dar 8,9 g de sólido blanco. Se disolvió el sólido en 1,4-dioxano (30 ml) y se añadieron HCl 4 M en 1,4-dioxano (10 ml) y unas gotas de agua y la mezcla de reacción se agitó durante 1 hora. Se añadió adicionalmente HCl 4 M en 1,4-dioxano (20 ml) y se agitó la reacción durante la noche. Se evaporó la mezcla de reacción a sequedad a vacío y se disolvió el residuo en MeOH (100 ml) y se cargó sobre una columna SCX (Biotage). Se lavó la columna con MeOH y el producto se eluyó con amoníaco 1 M en MeOH. La LCMS demostró que una gran cantidad del producto deseado estaba presente en el lavado de MeOH, por lo que se evaporó éste a sequedad en un evaporador rotatorio. Se disolvió el residuo en EtOAc (100 ml) y se extrajo con HCl 2 M (50 ml). La capa acuosa se alcalinizó con solución 2 M acuosa de NaOH hasta que el pH permaneció por encima de 7 y se extrajo con EtOAc (100 ml). La capa orgánica se evaporó a sequedad en el evaporador rotatorio para dar el compuesto del título (4,34 g).

m/z (API-ES) 309 [M+H]+

35 ¹H NMR (400 MHz, MeOH-*d*4) δ ppm 1,36 (d, *J* = 6,6 Hz, 3 H), 2,62 - 2,73 (m, 1 H), 2,85 - 2,97 (m, 1 H), 3,19 - 3,29 (m, 1 H), 3,45 - 3,54 (m, 2 H), 3,80 - 3,95 (m, 2 H), 7,95 (d, *J* = 8,3 Hz, 2 H), 8,05 (d, *J* = 8,3 Hz, 2 H).

Descripción 3

(3R)-3-Metil-4-[[4-(trifluorometil)fenil]sulfonyl]-1-piperazincarboxilato de 1,1-dimetiletilo

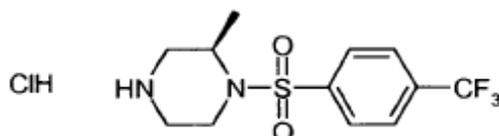


5 A una solución de (3R)-3-metil-1-piperazincarboxilato de 1,1-dimetiletilo (1,50 g, 7,49 mmol) en DCM (30 ml) se añadió DIPEA (1,96 ml, 11,2 mmol) y después se añadió en porciones cloruro de 4-(trifluorometil)bencenosulfonilo (2,20 g, 8,99 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó en una atmósfera de argón durante 2 horas antes de la adición de solución acuosa 1 M de HCl (75 ml) y DCM (75 ml). Se separaron las capas y la capa acuosa se re-extrajo después con DCM (75 ml), las capas orgánicas se reunieron y se lavaron con solución saturada de salmuera (100 ml). Se separaron entonces las capas orgánicas, se secaron (MgSO₄) y se concentraron a sequedad dando el compuesto del título (3,39 g).

10 m/z (API-ES) 309 [M+H-100]⁺
¹H NMR (400 MHz, Cloroformo-d) δ ppm 1,03 (d, J=6,7 Hz, 3 H) 1,43 (s, 9 H) 2,65 - 3,22 (m, 3 H) 3,54 - 4,27 (m, 4 H) 7,78 (d, J=8,2 Hz, 2 H) 7,93 (d, J=8,2 Hz, 2 H).

Descripción 4

Hidrocloruro de (2R)-2-metil-1-[[4-(trifluorometil)fenil]sulfonyl]piperazina

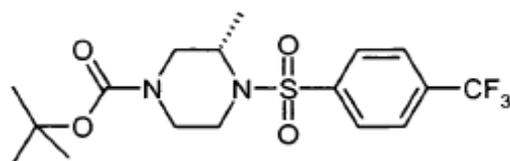


15 A una solución de (3R)-3-metil-4-[[4-(trifluorometil)fenil]sulfonyl]-1-piperazincarboxilato de 1,1-dimetiletilo (se puede preparar como se describe en la Descripción 3) (3,39 g, 8,30 mmol) en 1,4-dioxano (20 ml) se añadió HCl (4 M en 1,4-dioxano) (10,4 ml, 41,5 mmol) y la mezcla resultante se agitó en una atmósfera de Ar durante 16 horas. Se añadieron 5 ml más de HCl 4 M en dioxano y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 72 horas. Se concentró la mezcla a sequedad y se trituro el residuo con éter dietílico y se recogió el sólido por filtración dando el compuesto del título (2,51 g) como un polvo blanco.

20 m/z (API-ES) 309 [M+H]⁺
¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,16 (d, J=7,0 Hz, 3H), 2,72 - 2,86 (m, 1 H), 2,96 (dd, J=13,0, 4,28 Hz, 1 H), 3,08 - 3,24 (m, 2 H), 3,26 - 3,34 (m, 1 H), 3,70 - 3,84 (m, 1H), 4,16 - 4,32 (m, 1 H), 8,03 (d, J=8,4 Hz, 2 H), 8,09 (d, J=8,3 Hz, 2 H), 9,16 (br. s. 2H).

25 Descripción 5

(3S)-3-Metil-4-[[4-(trifluorometil)fenil]sulfonyl]-1-piperazincarboxilato de 1,1-dimetiletilo



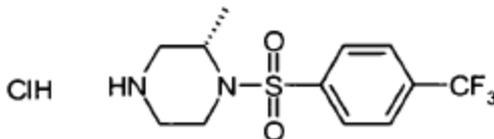
30 A una solución de (3S)-3-metil-1-piperazincarboxilato de 1,1-dimetiletilo (2,05 g, 10,2 mmol) en DCM (50 ml) se añadió DIPEA (2,68 ml, 15,4 mmol) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 10 minutos antes de la adición de cloruro de 4-(trifluorometil)bencenosulfonilo (3,00 g, 12,3 mmol) a 0 °C. La mezcla resultante se agitó en una atmósfera de argón durante 16 horas antes de la adición de agua (50 ml) y DCM (30 ml). Las capas se separaron usando vidrio fritado hidrófobo y las capas orgánicas se concentraron a sequedad dando el compuesto del título (4,40 g) como un sólido blanco.

m/z (API-ES) 309 [M+H-100]⁺

^1H NMR (400 MHz, Cloroformo-*d*) δ ppm 1,03 (d, $J=6,7$ Hz, 3 H), 1,43 (s, 9 H), 2,59 - 3,33 (m, 3 H), 3,43 - 4,35 (m, 4 H), 7,77 (d, $J=8,2$ Hz, 2 H), 7,93 (d, $J=8,2$ Hz, 2H).

Descripción 6

Hidrocloruro de (2S)-2-metil-1-[[4-(trifluorometil)fenil]sulfonyl]piperazina



5

A una solución de (3S)-3-metil-4-[[4-(trifluorometil)fenil]sulfonyl]-1-piperazincarboxilato de 1,1-dimetiletilo (se puede preparar como se describe en la Descripción 5) (4,40 g, 10,8 mmol) en 1,4-dioxano (30 ml) se añadió HCl (4 M en 1,4-dioxano) (5,39 ml, 21,6 mmol) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 2 horas. Se añadió entonces otra porción de HCl (4 M en 1,4-dioxano) (16,2 ml, 64,6 mmol) y se agitó la mezcla durante otras 16 horas. Se separaron entonces los compuestos volátiles a vacío para dar el compuesto del título (3,80 g) como un sólido blanco.

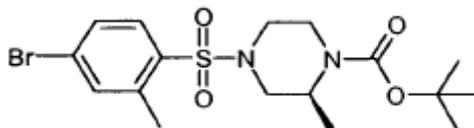
10

m/z (API-ES) 309 [M+H]⁺

^1H NMR (400 MHz, MeOH-*d*4) δ ppm 1,20 (d, $J=7,1$ Hz, 3 H), 2,95 - 3,25 (m, 3 H), 3,36 - 3,45 (m, 1 H), 3,56 - 3,77 (m, 1 H), 3,87 - 4,00 (m, 1 H), 4,34 - 4,51 (m, 1 H), 7,94 (d, $J=8,3$ Hz, 2 H), 8,08 (d, $J=8,3$ Hz, 2 H).

15 Descripción 7

(2S)-4-[[4-Bromo-2-metilfenil]sulfonyl]-2-metil-1-piperazincarboxilato de 1,1-dimetiletilo



20

A una solución de (2S)-2-metil-1-piperazincarboxilato de 1,1-dimetiletilo (2,00 g, 9,99 mmol) y DIPEA (2,62 ml, 15,0 mmol) en DCM seco (25 ml) a 0 °C bajo Ar se añadió cloruro de 4-bromo-2-metilbencenosulfonyl (2,96 g, 11,0 mmol) y se dejó que la solución amarilla resultante se calentara a temperatura ambiente, después se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. Se añadió NH_4Cl acuoso saturado (40 ml), después se extrajo la capa acuosa con DCM (30 ml). Las capas orgánicas reunidas se pasaron a través de un vidrio fritado hidrófobo, después se concentraron a vacío para dar un aceite amarillo (5,01 g). Por cromatografía rápida (sílice; rápida 40 M; gradiente lineal (6-50 %) de EtOAc en isohexano) se obtuvo el compuesto del título como un aceite amarillo muy pálido, (2S)-4-[[4-bromo-2-metilfenil]sulfonyl]-2-metil-1-piperazincarboxilato de 1,1-dimetiletilo (3,52 g).

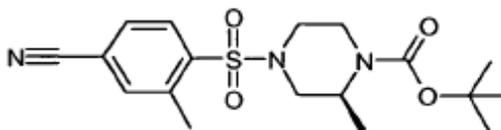
25

m/z (API-ES) 333 y 335, 1:1, [M+H-100]⁺

^1H NMR (400 MHz, Cloroformo-*d*) δ ppm 1,19 (d, $J=6,7$ Hz, 3 H), 1,44 (s, 9 H), 2,59 (td, $J=12,0$, 3,4 Hz, 1 H), 2,61 (s, 3 H), 2,78 (dd, $J=12,0$, 3,8 Hz, 1 H), 3,11 (td, $J=12,0$, 3,2 Hz, 1 H), 3,44 (dt, $J=12,0$, 2,0 Hz, 1 H), 3,59 - 3,65 (m, 1 H), 3,93 (d, $J=12,0$ Hz, 1 H), 4,33 (br. s., 1 H), 7,45 - 7,51 (m, 2 H), 7,72 (d, $J=8,4$ Hz, 1 H).

30 Descripción 8

(2S)-4-[[4-Ciano-2-metilfenil]sulfonyl]-2-metil-1-piperazincarboxilato de 1,1-dimetiletilo



35

Se burbujeó Ar a través de una solución de (2S)-4-[[4-bromo-2-metilfenil]sulfonyl]-2-metil-1-piperazincarboxilato de 1,1-dimetiletilo (se puede preparar como se describe en la Descripción 7) (3,51 g, 8,10 mmol) en DMF seca (40 ml) durante 0,5 horas, después se añadieron $\text{Zn}(\text{CN})_2$ (0,523 g, 4,45 mmol), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (0,223 g, 0,243 mmol) y DPPF (0,269 g, 0,486 mmol) y la solución parda resultante se agitó a 120 °C bajo Ar durante 2,5 horas. Se enfrió la mezcla

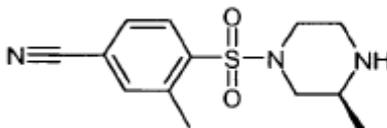
a temperatura ambiente, se concentró a vacío y el residuo se sometió a reparto entre DCM (100 ml) y agua (100 ml). La capa acuosa se extrajo con DCM (2 x 100 ml), después las capas orgánicas reunidas se pasaron a través de un vidrio fritado hidrófobo. Por concentración se obtuvo un residuo pardo (4,31 g). Por cromatografía rápida (sílice; rápida 40 M; gradiente lineal (6-50 %) de EtOAc en isohexano) se obtuvo el compuesto del título como un sólido amarillo (2,88 g).

m/z (API-ES) 280 [M+H]⁺

¹H NMR (400 MHz, Cloroformo-*d*) δ ppm 1,20 (d, *J*=6,8 Hz, 3 H), 1,44 (s, 9 H), 2,65 (td, *J*=12,0, 3,4 Hz, 1 H), 2,68 (s, 3 H), 2,86 (dd, *J*=12,0, 4,2 Hz, 1 H), 3,13 (td, *J*=12,0, 2,8 Hz, 1 H), 3,49 (dt, *J*=12,0, 1,8 Hz, 1 H), 3,63 - 3,69 (m, 1 H), 3,95 (d, *J*=12,0 Hz, 1 H), 4,35 (br. s., 1 H), 7,61 - 7,65 (m, 2 H), 7,96 (d, *J*=6,8 Hz, 1 H).

10 Descripción 9

3-Metil-4-[[{(3S)-3-metil-1-piperazinil]sulfonyl]benzonitrilo



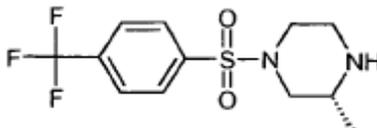
Se agitó una solución de (2S)-4-[(4-ciano-2-metilfenil)sulfonyl]-2-metil-1-piperazincarboxilato de 1,1-dimetiletilo (se puede preparar como se describe en la Descripción 8) (2,88 g, 7,59 mmol) y TFA (10 ml, 130 mmol) en DCM seco (10 ml) a temperatura ambiente durante 1 hora, después se concentró a vacío, en mezcla azeotrópica con tolueno (25 ml) para dar un aceite pardo. Este se sometió a reparto entre DCM (50 ml) y NaHCO₃ acuoso saturado (50 ml), después la capa acuosa se extrajo con DCM (50 ml). Las capas orgánicas reunidas se pasaron a través de un vidrio fritado hidrófobo y se concentraron a vacío para dar el compuesto del título como un aceite amarillo (2,29 g).

m/z (API-ES) 280 [M+H]⁺

¹H NMR (400 MHz, Cloroformo-*d*) δ ppm 1,06 (d, *J*=6,4 Hz, 3 H), 2,33 (dd, *J*=11,6, 10,2 Hz, 1 H), 2,67 (s, 3 H), 2,69 - 2,75 (td, *J*=11,5, 3,1 Hz, 1 H), 2,82 - 2,92 (m, 2 H), 3,03 (dt, *J*=12,1, 2,6 Hz, 1 H), 3,54 - 3,65 (m, 2 H), 7,59 - 7,67 (m, 2 H), 7,99 (d, *J*=8,6 Hz, 1 H).

Descripción 10

(3R)-3-Metil-1-[[4-(trifluorometil)fenil]sulfonyl]piperazina



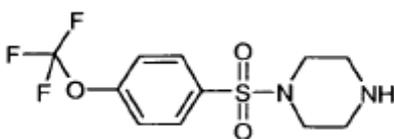
A una solución de (2R)-2-metil-1-piperazincarboxilato de 1,1-dimetiletilo (2,95 g, 14,7 mmol) en DCM (120 ml) se añadió DIPEA (5,40 ml, 30,9 mmol) y después cloruro de 4-(trifluorometil)bencenosulfonylo (3,96 g, 16,2 mmol). La mezcla de reacción se agitó 2,5 horas a temperatura ambiente, después se lavó con agua (250 ml), se secó en un cartucho de separación de fases y se concentró a vacío. El producto obtenido se disolvió en 1,4-dioxano (60 ml) y se trató con HCl 4 M en 1,4-dioxano (18,4 ml, 73,6 mmol) durante la noche. Se concentró la mezcla a vacío después se disolvió en EtOAc (150 ml), se lavó con solución 2 N acuosa de NaOH (200 ml) después se secó en un cartucho de separación de fases y se concentró a vacío. El producto se disolvió entonces en EtOAc (100 ml) y se extrajo con HCl 2 M (2 x 200 ml). Se añadió solución 2 M de NaOH a la capa acuosa hasta pH básico y después se extrajo el producto con EtOAc (500 ml). La capa orgánica se secó en un cartucho de separación de fases y se concentró a vacío para dar el compuesto del título (3,76 g).

m/z (API-ES) 309 [M+H]⁺

¹H NMR (400 MHz, Cloroformo-*d*) δ ppm 1,05 (d, *J*=6,4 Hz, 3 H), 1,93 (t, *J*=10,6 Hz, 1 H), 2,31 (td, *J*=11,2, 3,4 Hz, 1 H), 2,86 - 3,08 (m, 3 H), 3,59 - 3,73 (m, 2 H), 7,82 (d, *J*=8,3 Hz, 2 H), 7,89 (d, *J*=8,3 Hz, 2 H).

Descripción 11

1-{{4-[(Trifluorometil)oxi]fenil}sulfonyl}piperazina

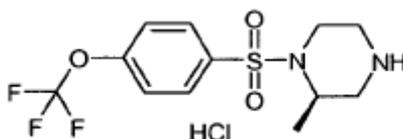


5 A una solución de 1-piperazincarboxilato de 1,1-dimetiletilo (5 g, 26,8 mmol) en DCM (200 ml) se añadió DIPEA (9,85 ml, 56,4 mmol) y después cloruro de 4-[(trifluorometil)oxi]bencenosulfonilo (4,55 ml, 26,8 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 1,5 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se evaporó entonces a sequedad a vacío. Se disolvió entonces el residuo en 1,4-dioxano (100 ml) y se añadió HCl 4 M en 1,4-dioxano (50 ml), junto con unas gotas de agua destilada. La mezcla de reacción se agitó durante 3 horas. Después se evaporó la mezcla de reacción a sequedad a vacío. El residuo se disolvió en DCM (200 ml) y se lavó con NaOH 2 M acuoso (50 ml, dos veces). La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se separó el sólido por filtración, y se evaporó el filtrado a sequedad a vacío. El residuo no era un sólido por eso se disolvió en éter y se evaporó a vacío para separar cualquier disolvente restante. El compuesto del título (8,02 g) se obtuvo como un sólido amarillo pálido.

10 m/z (API-ES) 311 [M+H]⁺
¹H NMR (400 MHz, Cloroformo-*d*) δ ppm 2,92 - 2,98 (m, 4 H), 2,98 - 3,04 (m, 4 H), 3,60-3,80 (m, 1 H), 7,37 (d, *J*=8,9 Hz, 2 H), 7,73 - 7,88 (d, *J*=8,9 Hz, 2 H).

Descripción 12

15 **Hidrocloruro de (2R)-2-metil-1-({4-[(trifluorometil)oxi]fenil}sulfonyl)piperazina**

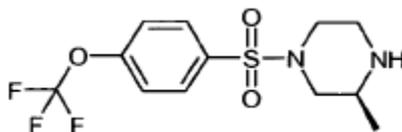


20 A una solución de (3R)-3-metil-1-piperazincarboxilato de 1,1-dimetiletilo (605 mg, 2,56 mmol) en DCM (20 ml) se añadió DIPEA (1,12 ml, 6,39 mmol) y después en porciones cloruro de 4-[(trifluorometil)oxi]bencenosulfonilo (0,455 ml, 2,68 mmol) a temperatura ambiente y la mezcla resultante se agitó bajo Ar durante 16 h. Se añadieron DCM (75 ml) y una solución 1 M de HCl (75 ml), se separaron las capas y después se lavó la capa orgánica con solución 2 M de NaOH (75 ml), se separaron las capas orgánicas, se secaron (MgSO₄) y se concentraron a sequedad. Se aisló (3R)-3-metil-4-({4-[(trifluorometil)oxi]fenil}sulfonyl)-1-piperazincarboxilato de 1,1-dimetiletilo como un sólido blanco que cristalizó lentamente. Se redisolvió el sólido en 1,4-dioxano (4 ml), después se añadió HCl (4 M en 1,4-dioxano, 2,59 ml, 10,4 mmol) y la mezcla resultante se agitó en una atmósfera de Ar durante 2 h. Después de este tiempo se había formado un precipitado blanco. Se añadió MeOH (5 ml) y se agitó la reacción durante otros 30 min. Se concentró la reacción a sequedad dando un sólido blanco que se trituró con Et₂O y se aisló por filtración a vacío para dar el compuesto del título como un sólido blanco (879 mg).

30 m/z (API-ES) 325 [M+H]⁺
¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,15 (d, *J*=7,0 Hz, 3 H), 2,80 (td, *J*=12,3, 3,7 Hz, 1 H), 2,95 (dd, *J*=12,9, 4,4 Hz, 1 H), 3,14 (t, *J*=14,3 Hz, 2 H), 3,24 - 3,32 (m, 1 H), 3,74 (d, *J*=14,0 Hz, 1 H), 4,16 - 4,25 (m, 1 H), 7,63 (d, *J*=8,1 Hz, 2 H), 8,01 (m, *J*=8,8 Hz, 2 H), 9,18 (br. s., 2 H)

Descripción 13

(3S)-3-Metil-1-({4-[(trifluorometil)oxi]fenil}sulfonyl)piperazina



35 Se agitó una solución de (2S)-2-metil-1-piperazincarboxilato de 1,1-dimetiletilo (2,50 g, 12,5 mmol), DIPEA (4,58 ml, 26,2 mmol) y cloruro de 4-[(trifluorometil)oxi]bencenosulfonilo (3,25 g, 12,5 mmol) en DCM (200 ml) a temperatura ambiente durante la noche. Se lavó la mezcla con NaHCO₃ acuoso saturado, después salmuera y se concentró a vacío. Se redisolvió el residuo en 1,4-dioxano (200 ml), después se añadieron HCl 4 M en dioxano (20 ml) y agua (0,5 ml) y se agitó la mezcla durante la noche. Se concentró la mezcla a vacío y se aplicó a un cartucho SCX-2 (20

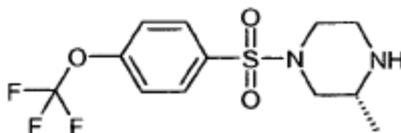
g) lavando con MeOH. El producto se eluyó con NH_3 0,5 M en MeOH; por concentración se obtuvo el compuesto del título como un sólido blanco (2,56 g).

m/z (API-ES) 325 [M+H]⁺

¹H NMR (400 MHz, Cloroformo-*d*) δ ppm 1,04 (d, *J* = 6,4 Hz, 3 H), 1,93 (t, *J* = 10,6 Hz, 1 H), 2,31 (td, *J* = 11,2, 3,4 Hz, 1 H), 2,86 - 3,07 (m, 3 H), 3,58 - 3,68 (m, 2 H), 7,37 (d, *J* = 8,9 Hz, 2 H), 7,77 - 7,84 (m, 2 H)

Descripción 14

(3*R*)-3-Metil-1-({4-[(trifluorometil)oxi]fenil}sulfonyl)piperazina



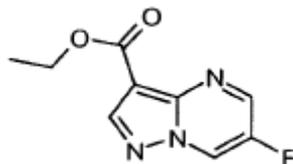
10 A una solución de (2*R*)-2-metil-1-piperazincarboxilato de 1,1-dimetiletilo (2,00 g, 9,99 mmol) en DCM (200 ml) se añadió DIPEA (3,66 ml, 20,97 mmol) y después cloruro de 4-[(trifluorometil)oxi]bencenosulfonyl (1,69 ml, 9,99 mmol) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 90 min. Se concentró entonces la mezcla de reacción a vacío y se redisolvió en 1,4-dioxano (100 ml). Se añadieron una solución 4 M de HCl en 1,4-dioxano (100 ml, 400 mmol) y unas gotas de agua destilada y se agitó la mezcla durante 3 h. La mezcla de reacción se concentró a vacío, se redisolvió en DCM (200 ml) y se lavó con NaOH 2 M acuoso (2 x 50 ml). La capa orgánica se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró a vacío. El residuo se disolvió en éter y se concentró a vacío. Se disolvió el aceite en MeOH (150 ml), se aplicó a un cartucho SCX (50 g), que se lavó con MeOH, DCM y MeOH de nuevo. El producto se eluyó de la columna con amoníaco 2 M en metanol, DCM y después amoníaco 2 M en metanol; por concentración a vacío se obtuvo el compuesto del título como un aceite amarillo transparente (2,92 g).

m/z (API-ES) 325 [M+H]⁺

20 ¹H NMR (400 MHz, Cloroformo-*d*) δ ppm 1,04 (d, *J* = 6,4 Hz, 3 H), 1,93 (t, *J* = 10,6 Hz, 1 H), 2,31 (td, *J* = 11,2, 3,5 Hz, 1 H), 2,86 - 3,07 (m, 3 H), 3,58 - 3,69 (m, 2 H), 7,37 (d, *J* = 8,1 Hz, 2 H), 7,77 - 7,85 (m, 2 H).

Descripción 15

6-Fluoropirazolo[1,5-*a*]pirimidin-3-carboxilato de etilo



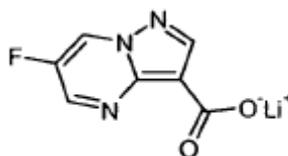
25 Se calentaron a reflujo durante 1 hora una solución de (2*Z*)-3-(dietilamino)-2-fluoro-2-propenal (660 mg, 4,55 mmol – sintetizado según el procedimiento publicado: K. Funabiki, T. Ohtsuki, T. Ishihara and H. Yamanaka, Chem. Lett., 1994, 1075-78) y 3-amino-1 H-pirazol-4-carboxilato de etilo (1058 mg, 6,82 mmol) en ácido acético (5 ml). Se añadió 3-amino-1 H-pirazol-4-carboxilato de etilo adicional (200 mg) y se calentó la solución a reflujo durante 1 h más. Por concentración a vacío se obtuvo un sólido amarillo pálido que se suspendió en DCM (25 ml) y NaOH 2 M acuoso (25 ml). Las capas orgánicas se aislaron utilizando un separador de fases, después se lavaron con HCl 2 M acuoso (25 ml), y se aislaron utilizando un separador de fases. Por concentración a vacío se obtuvo un sólido amarillo pálido (530 mg). Por cromatografía rápida (sílice; rápida 12 M; 2 % [NH₃ 2 M en MeOH] en DCM) y concentración de las fracciones deseadas se obtuvo el compuesto del título como un sólido amarillo pálido (464 mg).

m/z (API-ES) 325 [M+H]⁺

35 ¹H NMR (400 MHz, Cloroformo-*d*) δ ppm 1,42 (t, *J* = 7,1 Hz, 3 H), 4,45 (q, *J* = 7,1 Hz, 2 H), 8,60 (s, 1 H), 8,72 (dd, *J* = 3,6, 2,7 Hz, 1 H), 8,82 (d, *J* = 2,7 Hz, 1 H)
¹⁹F NMR (377 MHz, Cloroformo-*d*) δ ppm -149,6 (s)

Descripción 16

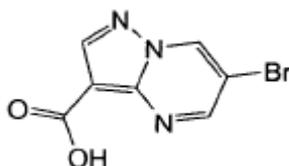
6-Fluoropirazolo[1,5-*a*]pirimidin-3-carboxilato de litio



5 Una suspensión de 6-fluoropirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxilato de etilo (512 mg, 2,45 mmol) e hidróxido de litio (61,5 mg, 2,57 mmol) en agua (1 ml), MeOH (1 ml) y THF (1 ml) se irradió a 100 °C durante 10 min en el microondas. La mezcla de reacción se concentró a vacío, en mezcla azeotrópica con tolueno (10 ml) para dar el compuesto del título como un polvo amarillo (497 mg). Este material crudo se usó directamente en las reacciones posteriores.

Descripción 17

Ácido 6-bromopirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxílico



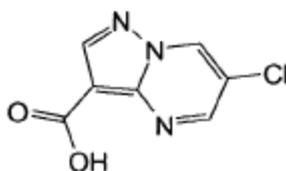
10 Se calentó a 80 °C durante la noche una solución de 5-amino-1 H-pirazol-4-carboxilato de etilo (2 g, 12,89 mmol) e hidróxido de sodio (19,34 mL, 38,7 mmol) (acuoso, 2 M) en etanol (30 mL). La mezcla de reacción se concentró a vacío para dar una mezcla cruda de carboxilato y de hidróxido de sodio. La mezcla cruda se disolvió en etanol (4 mL) y ácido acético (14 mL, 245 mmol). Mientras se agitaba la mezcla, se añadió bromomalonaldehído (1,947 g, 12,90 mmol) y después se calentó la mezcla a 70 °C durante 1 h. Se dejó enfriar la mezcla de reacción se filtró el precipitado y se lavó con etanol. El producto sólido se secó en una estufa de vacío para dar el compuesto del título (1,589 g).

m/z (API-ES) 242 + 244 (1:1) [M+H]⁺

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8,58 (s, 1 H), 8,88 (d, J = 2,0 Hz, 1 H), 9,76 (d, J = 2,0 Hz, 1 H), CO₂H demasiado ancho para observar.

20 Descripción 18

Ácido 6-cloropirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxílico

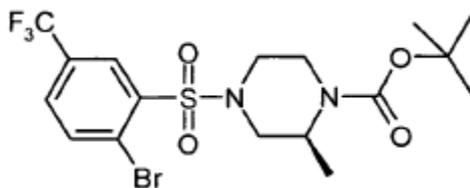


La preparación es similar a la descrita en la Descripción 17.

m/z (API-ES) 198 + 200 (3:1) [M+H]⁺

25 Descripción 19

(2S)-4-[[2-Bromo-5-(trifluorometil)fenil]sulfonil]-2-metil-1-piperazincarboxilato de 1,1-dimetiletilo

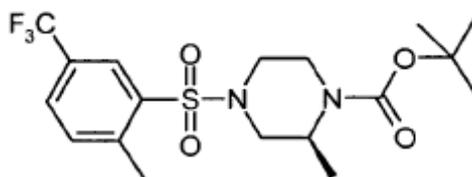


5 A una solución de (2S)-2-metil-1-piperazincarboxilato de 1,1-dimetiletilo (1,18 g, 4,98 mmol) en diclorometano (40 ml) se añadió DIPEA (2,70 ml, 15,45 mmol) y después cloruro de 2-bromo-5-(trifluorometil)benzenosulfonilo (1,613 g, 4,98 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 1 h 20 min a temperatura ambiente, y después se lavó con agua (50 ml), se secó en un cartucho de separación de fases y se concentró a vacío para dar el compuesto del título crudo (2,5 g) usado directamente en la siguiente etapa.

m/z (API-ES) 387 + 389 (1:1) [(M-Boc)+H]⁺

Descripción 20

(2S)-2-Metil-4-[[2-metil-5-(trifluorometil)fenil]sulfonyl]-1-piperazincarboxilato de 1,1-dimetiletilo



10 Se agitaron (2S)-4-[[2-bromo-5-(trifluorometil)fenil]sulfonyl]-2-metil-1-piperazincarboxilato de 1,1-dimetiletilo (se puede preparar como se describe en la Descripción 19) (2,5 g, 5,13 mmol), carbonato de potasio (1,134 g, 8,21 mmol) en 1,4-dioxano (80 ml) durante 5 min, después se añadieron trimetilboroxina (1,142 ml, 8,21 mmol) y Pd(PPh₃)₄ (0,593 g, 0,513 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 100 °C durante 1,5 h. Se añadió más trimetilboroxina (0,5 mL) y se calentó la reacción durante 30 min antes de dejarla enfriar durante la noche.

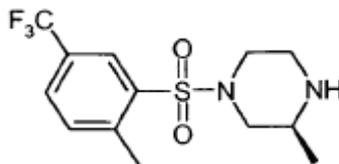
15 Se concentró la mezcla a vacío y después se añadió EtOAc (120 ml), se lavó con 200 ml de agua, se secó en un cartucho de separación de fases y se evaporó a vacío.

20 Se purificó el material crudo (2,8 g) mediante Biotage (columna de sílice 40 +M) utilizando un gradiente de EtOAc/i-Hex desde 0/100 hasta 30/70. Se recogieron las fracciones deseadas y se concentró a vacío para dar el compuesto del título (2,1 g).

m/z (API-ES) 323 [(M-Boc)+H]⁺

Descripción 21

(3S)-3-Metil-1-[[2-metil-5-(trifluorometil)fenil]sulfonyl]piperazina



25 Se trató (2S)-2-metil-4-[[2-metil-5-(trifluorometil)fenil]sulfonyl]-1-piperazincarboxilato de 1,1-dimetiletilo (se puede preparar como se describe en la Descripción 20) (2,1 g, 4,97 mmol) en 1,4-dioxano (50 mL) con HCl 4 M en dioxano (6,21 mL, 24,85 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La LCMS demostró una relación 1:1 entre el material de partida y el producto esperado. Se añadió HCl 4 M en dioxano (6,21 mL, 24,85 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 4 h. La LCMS demostró aproximadamente 10 % de material de partida remanente. Se añadió HCl 4 M en dioxano (6,21 mL, 24,85 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró entonces a vacío, se disolvió en EtOAc (100 ml) y se extrajo con HCl 2 N (3 x 75 ml). Se añadió NaOH 2 N a la fase acuosa hasta reacción básica y después se extrajo el

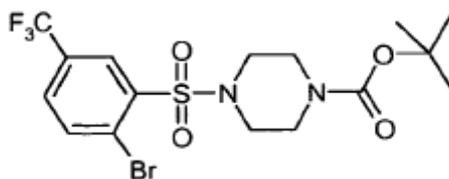
30

producto con EtOAc, se secó en un cartucho de separación de fases y se concentró a vacío para dar el compuesto del título (1,16 g).

m/z (API-ES) 323 [M+H]⁺

Descripción 22

5 4-[[2-Bromo-5-(trifluorometil)fenil]sulfonyl]-1-piperazincarboxilato de 1,1-dimetiletilo

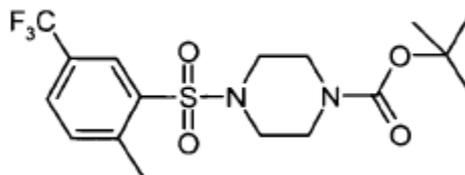


10 A una solución de 1-piperazincarboxilato de 1,1-dimetiletilo (1 g, 5,37 mmol) en diclorometano (40 ml) se añadió DIPEA (1,969 ml, 11,28 mmol) y después cloruro de 2-bromo-5-(trifluorometil)benzenosulfonylo (1,737 g, 5,37 mmol). Se agitó la mezcla durante 1 h 20 min a temperatura ambiente antes de ser lavada con agua (50 ml), secada en un cartucho de separación de fases y concentrada a vacío. Se disolvió el producto crudo en MeOH y se eluyó a través de un cartucho SCX de 10 g (elución con MeOH), se concentró a vacío para dar el compuesto del título (2,59 g).

m/z (API-ES) 373 + 375 (1:1) [(M-Boc)+H]⁺

Descripción 23

15 4-[[2-Metil-5-(trifluorometil)fenil]sulfonyl]-1-piperazincarboxilato de 1,1-dimetiletilo

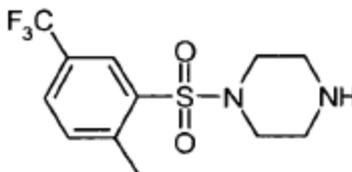


15 Se agitaron 4-[[2-bromo-5-(trifluorometil)fenil]sulfonyl]-1-piperazincarboxilato de 1,1-dimetiletilo (se puede preparar como se describe en la Descripción 22) (2,59 g, 5,47 mmol), carbonato de potasio (1,513 g, 10,94 mmol) en 1,4-dioxano (80 ml) durante 5 min y después se añadieron trimetilboroxina (1,523 ml, 10,94 mmol) y Pd(PPh₃)₄ (0,632 g, 0,547 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 100 °C durante 1,5 h. Se añadió más trimetilboroxina (0,5 mL) y se calentó la mezcla a 100 °C durante 30 min antes de dejarla enfriar durante la noche. Se concentró la mezcla a vacío y después se añadió EtOAc (150 ml), se lavó con 200 ml de agua, se secó en un cartucho de separación de fases y se evaporó a vacío. Se purificó el material crudo (3,1 g) mediante Biotage (columna de sílice 40+M) utilizando un gradiente de EtOAc/i-hex desde 10/90 hasta 30/70. Se recogieron las fracciones deseadas y se concentró a vacío para dar el compuesto del título (2,1 g).

25 m/z (API-ES) 309 [(M-Boc)+H]⁺

Descripción 24

1-[[2-Metil-5-(trifluorometil)fenil]sulfonyl]piperazina

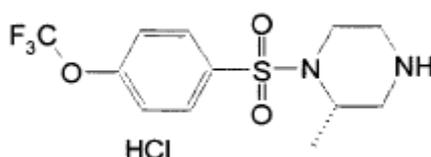


Se trató 4-[[2-metil-5-(trifluorometil)fenil]sulfonyl]-1-piperazincarboxilato de 1,1-dimetiletilo (se puede preparar como se describe en la Descripción 23) (2,1 g, 5,14 mmol) en 1,4-dioxano (50 mL) con HCl 4 M en dioxano (6,43 mL, 25,7 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La LCMS demostró una mezcla de material de partida y producto, por lo que se añadieron 8 ml de HCl 4 M en dioxano. La LCMS después de 2 h todavía demostró algo de material de partida por lo que se añadieron 5 ml de HCl 4 M en dioxano. La LCMS después de 2 h demostró trazas de material de partida. La mezcla de reacción se concentró a vacío, se disolvió en EtOAc (70 ml) y se extrajo con HCl 2 N (3 x 80 ml). Se añadió NaOH 2 N a la fase acuosa hasta reacción básica y después se extrajo el producto con EtOAc, se secó en un cartucho de separación de fases y se concentró a vacío para dar el compuesto del título (1,38 g).

10 m/z (API-ES) 309 [M+H]⁺

Descripción 25

Hydrocloruro de (2S)-2-metil-1-({4-[(trifluorometil)oxi]fenil}sulfonyl)piperazina

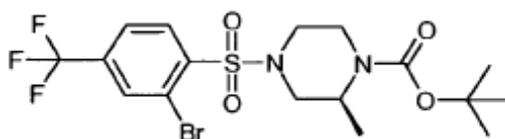


15 A una solución de (3S)-3-metil-1-piperazincarboxilato de 1,1-dimetiletilo (500 mg, 2,497 mmol) en diclorometano (20 ml) se añadió DIPEA (0,654 ml, 3,74 mmol) y después se añadió en porciones cloruro de 4-[(trifluorometil)oxi]bencenosulfonyl (0,445 ml, 2,62 mmol) a temperatura ambiente y la mezcla resultante se agitó en una atmósfera de argón durante 16 horas. Se continuó la reacción mediante la adición de solución 1 M de HCl (75 mL) y diclorometano (75 mL), se separaron las capas y la capa orgánica se lavó entonces con solución 2 M de NaOH (75 mL). Se separó la fase orgánica, se secó (MgSO₄) y se concentró a sequedad para dar (3S)-3-metil-4-({4-[(trifluorometil)oxi]fenil}sulfonyl)-1-piperazincarboxilato de (1,1-dimetiletilo) 963 mg, 2,269 mmol). Se disolvió éste en 1,4-dioxano (4 mL), se añadió HCl (4 M en 1,4-dioxano) (2,269 mL, 9,08 mmol) y la mezcla resultante se agitó en una atmósfera de argón durante 2 h. Después de este tiempo se había formado un precipitado blanco por lo que se añadió metanol (5 ml) para disolver el precipitado y se agitó la reacción durante otros 30 min. Se concentró la reacción a sequedad dando un sólido blanco que se trituró con Et₂O y se aisló el sólido por filtración a vacío para dar el compuesto del título (585 mg).

25 m/z (API-ES) 325 [M+H]⁺

Descripción 26

(2S)-4-[[2-Bromo-4-(trifluorometil)fenil]sulfonyl]-2-metil-1-piperazincarboxilato de 1,1-dimetiletilo



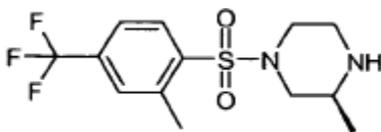
30 A una solución de (2S)-2-metil-1-piperazincarboxilato de 1,1-dimetiletilo (1,20 g, 5,99 mmol) y DIPEA (5,45 ml, 31,2 mmol) en DCM seco (60 ml) a 0 °C bajo Ar se añadió cloruro de 2-bromo-4-(trifluorometil)bencenosulfonyl (2,04 g, 6,29 mmol) y la solución límpida resultante se agitó a 0 °C durante 2 h. Se añadieron EtOAc (100 ml) y NaHCO₃ acuoso saturado (100 ml), se separaron las capas, después se lavó la capa orgánica con HCl 2 M acuoso (100 ml) y se pasó a través de un vidrio fritado hidrófobo. Se separó el disolvente para obtener el compuesto del título (2,36 g).

35 m/z (API-ES) 387 y 389 [M+H-100]⁺

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,02 (d, *J*=6,7 Hz, 3 H), 1,38 (s, 9 H), 2,83 (td, *J*=12,3, 3,4 Hz, 1 H), 3,00 (dd, *J*=12,6, 3,8 Hz, 1 H), 3,07 (td, *J*=12,8, 3,0 Hz, 1 H), 3,45 (d, *J*=12,6 Hz, 1 H), 3,73 (d, *J*=12,2 Hz, 1 H), 3,81 (d, *J*=12,8 Hz, 1 H), 4,15 - 4,24 (m, 1 H), 7,99 (dd, *J*=8,2, 1,3 Hz, 1 H), 8,18 (d, *J*=8,2 Hz, 1 H), 8,30 (d, *J*=1,1 Hz, 1 H)

Descripción 27

40 (3S)-3-Metil-1-[[2-metil-4-(trifluorometil)fenil]sulfonyl]piperazina

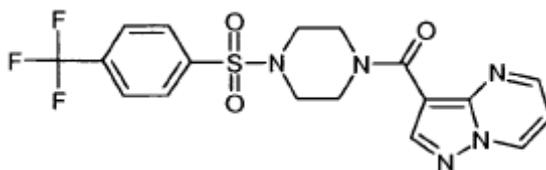


5 Se agitaron una solución de (2S)-4-[[2-bromo-4-(trifluorometil)fenil]sulfonyl]-2-metil-1-piperazincarboxilato de 1,1-dimetiletilo (1,00 g, 2,05 mmol) (se puede preparar como se describe en la Descripción 26), y carbonato de potasio (0,737 g, 5,34 mmol) en 1,4-dioxano (43 ml) durante 5 min y después se añadieron trimetilboroxina (0,743 ml, 5,34 mmol) y Pd(Ph₃P)₄ (0,403 g, 0,349 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 100 °C durante la noche. Se añadió EtOAc (100 ml) y después se lavó la mezcla con bicarbonato de sodio acuoso (100 ml), agua (100 ml) y se concentró a vacío. Por cromatografía rápida (sílice; gradiente lineal (0-20 %) de EtOAc en isohexano) se obtuvo el (2S)-2-metil-4-[[2-metil-4-(trifluorometil)fenil]sulfonyl]-1-piperazincarboxilato de 1,1-dimetiletilo (0,785 g) Se redisolvió este material en DCM (10 ml) y 1,4-dioxano (3 ml), se añadió entonces HCl en dioxano (5 equivalentes) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 4 h. Se añadieron bicarbonato de sodio acuoso (20 ml) y EtOAc (20 ml) y la fase orgánica se lavó con bicarbonato de sodio acuoso (2 x 10 ml), salmuera (10 ml) y se secó utilizando un vidrio fritado hidrófobo. Se separó el disolvente a vacío. El residuo se redisolvió en DCM (10 ml) y 1,4-dioxano (3 ml), y después se añadió HCl 4 M en 1,4-dioxano (6,97 mL, 27,9 mmol). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 4 h. Se evaporó el disolvente a vacío para dar el compuesto del título (0,615g) como la sal hidrocioruro.

15 m/z (API-ES) 323 [M+H]⁺
¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,22 (d, *J*=6,5 Hz, 3 H), 2,66 (s, 3 H), 2,77 (dd, *J*=12,8, 10,5 Hz, 1 H), 2,93 - 3,11 (m, 2 H), 3,29 - 3,39 (m, 2 H), 3,63 - 3,75 (m, 2 H), 7,84 (d, *J*=8,3 Hz, 1 H), 7,94 (s, 1 H), 8,03 (d, *J*=8,3 Hz, 1 H), 9,18 (br. s., 2 H)

Ejemplo 1

20 **3-[[4-[[4-(Trifluorometil)fenil]sulfonyl]-1-piperazinil]carbonil]pirazolo[1,5-*a*]pirimidina**

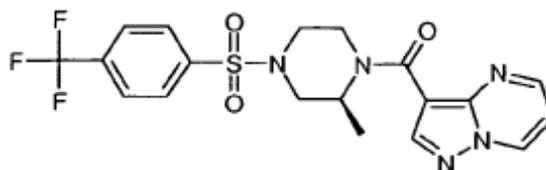


25 A una solución de 1-[[4-(trifluorometil)fenil]sulfonyl]piperazina (se puede preparar como se describe en la Descripción 1) (200 mg, 0,680 mmol) en DMF (5 ml) se añadieron ácido pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-3-carboxílico (111 mg, 0,680 mmol), HOBT.H₂O (104 mg, 0,680 mmol) y HBTU (258 mg, 0,680 mmol). Finalmente se añadió DIPEA (0,356 ml, 2,039 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 20 horas. Se separó el disolvente por evaporación, se sometió a reparto el producto crudo entre DCM (50 ml) y bicarbonato de sodio acuoso saturado (50 ml), se recogió la capa del DCM, se secó (vidrio fritado hidrófobo) y se evaporó. Por purificación por MDAP se obtuvo el compuesto del título (317 mg) como un sólido casi blanco.

30 m/z (API-ES) 440 [M+H]⁺
¹H NMR (400 MHz, Cloroformo-*d*) δ ppm 3,09 - 3,20 (m, 4 H) 3,70 - 3,89 (m, 4 H) 6,94 (dd, *J*=7,0, 4,0 Hz, 1 H) 7,80 (d, *J*=8,5 Hz, 2 H) 7,87 (d, *J*=8,5 Hz, 2 H) 8,34 (s, 1 H) 8,55 (dd, *J*=4,0, 2,0 Hz, 1 H) 8,70 (dd, *J*=7,0, 2,0 Hz, 1 H).

Ejemplo 2

3-[[((2S)-2-Metil-4-[[4-(trifluorometil)fenil]sulfonyl]-1-piperazinil]carbonil]pirazolo[1,5-*a*]pirimidina



35 A una solución de (3S)-3-metil-1-[[4-(trifluorometil)fenil]sulfonyl]piperazina (se puede preparar como se describe en la Descripción 2) (80,0 mg, 0,259 mmol) en DMF (5 ml) se añadieron ácido pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-3-carboxílico (42,3 mg, 0,259 mmol), HOBT.H₂O (39,7 mg, 0,259 mmol) y HBTU (98,0 mg, 0,259 mmol). Finalmente se añadió DIPEA

(0,136 ml, 0,778 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. Se evaporó la DMF a vacío y después se añadieron 5 ml de DCM y se lavó con solución acuosa saturada de NaHCO₃ (5 ml), se secó en un cartucho de separación de fases y se evaporó a vacío. El material crudo se disolvió en MeCN/DMSO 1:1 y se purificó por MDAP. Se recogieron las fracciones deseadas y se concentraron a vacío para dar el compuesto del título como un sólido blanco (105 mg).

m/z (API-ES) 454 [M+H]⁺

¹H NMR (400 MHz, Cloroformo-*d*) δ ppm 1,48 (d, *J*=6,8 Hz, 3 H), 2,55 (td, *J*=11,8, 3,1 Hz, 1 H), 2,68 (dd, *J*=11,6, 3,6 Hz, 1 H), 3,41 - 3,57 (m, 1 H), 3,64 (d, *J*=11,5 Hz, 1 H), 3,81 (d, *J*=12,1 Hz, 1 H), 4,04 - 4,42 (m, 1 H), 4,63 - 4,96 (m, 1 H), 6,96 (dd, *J*=7,0, 4,1 Hz, 1 H), 7,84 (d, *J*=8,3 Hz, 2 H), 7,90 (d, *J*=8,3 Hz, 2 H), 8,38 (s, 1 H), 8,58 (dd, *J*=4,1, 1,8 Hz, 1 H), 8,73 (dd, *J*=7,0, 1,8 Hz, 1 H).

Preparación alternativa de 3-[[[(2S)-2-metil-4-[[4-(trifluorometil)fenil]sulfonil]-1-piperazinil]carbonil]-pirazolo[1,5-*a*]pirimidina: Ejemplo 2a

Se suspendió ácido pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-3-carboxílico (11,73 g, 71,9 mmol) en cloruro de tionilo (36 mL, 493 mmol) y se calentó a 60 °C durante 2 h. Se monitorizó la formación del cloruro de acilo como sigue: se evaporó una muestra de la mezcla de reacción y se añadió a MeOH y la formación del correspondiente éster de metilo se detectó por UPLC. Después se separó el cloruro de tionilo a presión reducida para obtener cloruro de pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-3-carbonilo (14 g) como un sólido amarillo. Se disolvió (2S)-2-metilpiperazina (6 g, 59,9 mmol) en tetrahidrofurano (50 mL) y se enfrió hasta 0 °C, se añadió hidróxido de sodio acuoso (3 M, 39,9 mL, 120 mmol) y se agitó durante 10 min. Después se añadió gota a gota cloruro de 4-(trifluorometil)bencenosulfonilo (16,12 g, 65,9 mmol) (disuelto en 50 ml de THF), agitando la mezcla de reacción durante 1 h. Se separó el THF a presión reducida, se diluyó la fase acuosa con agua (200 ml) y se extrajo con DCM (2 x 300 ml). La capa orgánica se concentró a presión reducida y el residuo oleoso se suspendió en HCl 1 M (200 ml) y se lavó con DCM con el fin de extraer las impurezas. Se añadió NaOH 3 M a la capa acuosa para llegar a un pH 10, después se diluyó la mezcla con THF (200 ml), y se enfrió la mezcla hasta 0 °C.

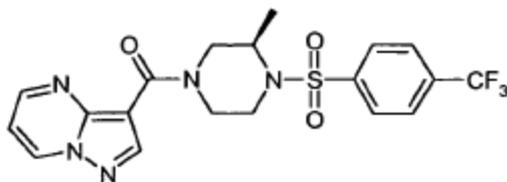
El cloruro de pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-3-carbonilo (14 g) se suspendió en THF (~80 ml) y se añadió en porciones a la mezcla anterior, manteniendo el pH > 9 mediante la adición de NaOH 3 M, y después se agitó la mezcla durante la noche. Se separó el THF de la mezcla a presión reducida y la suspensión resultante se extrajo con DCM (2 x 300 ml). La capa orgánica se lavó con HCl 0,1 M, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró a sequedad para obtener el material crudo (21,7 g) como una espuma. El material crudo se redisolvió en DCM (100 ml) y se evaporó hasta el mínimo volumen para obtener un residuo oleoso, se añadió éter etílico (80 ml) con agitación. Surgió un sólido de la solución y se recogió por filtración, lavando con éter etílico antes de secar para dar el compuesto del título (20,06 g).

m/z (API-ES) 454 [M+H]⁺

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1,48 (d, *J* = 7,2 Hz, 3H), 2,56 (td, *J* = 11,6, 3,2 Hz, 1 H), 2,69 (dd, *J* = 11,6, 3,6 Hz, 1 H), 3,50 (m, 1 H), 3,64 (d, *J* = 11,6 Hz, 1 H), 3,82 (d, *J* = 11,2 Hz, 1 H), 4,25 (m, 1H), 4,78 (m, 1 H), 6,97 (dd, *J* = 7,2, 4,0 Hz, 1H), 7,85 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,91 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 8,39 (s, 1H), 8,59 (dd, *J* = 4,0, 1,6 Hz, 1 H), 8,73 (dd, *J* = 7,2, 1,6 Hz, 1H).

Ejemplo 3

3-[[[(3R)-3-Metil-4-[[4-(trifluorometil)fenil]sulfonil]-1-piperazinil]carbonil]pirazolo[1,5-*a*]pirimidina



A una solución de ácido pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-3-carboxílico (56,8 mg, 0,348 mmol) en DCM (2,0 ml) se añadieron HATU (132 mg, 0,348 mmol) y DIPEA (0,152 ml, 0,870 mmol) y la mezcla se agitó durante 15 minutos antes de la adición de hidrocloreto de (2R)-2-metil-1-[[4-(trifluorometil)fenil]sulfonil]piperazina (se puede preparar como se describe en la Descripción 4) (100 mg, 0,290 mmol) en DMF (2 ml). La mezcla resultante se agitó durante 72 horas a temperatura ambiente. Se añadieron agua (20 ml) y EtOAc (20 ml) y la mezcla se filtró a través de un filtro sinterizado para separar el precipitado. Se separó el filtrado recogido y la capa acuosa se re-extrajo entonces con EtOAc (15 ml), se reunieron las capas orgánicas y se lavaron con solución saturada de salmuera (20 ml). Se separaron entonces las capas orgánicas, se secaron (MgSO₄) y se concentraron a sequedad. Se disolvió entonces

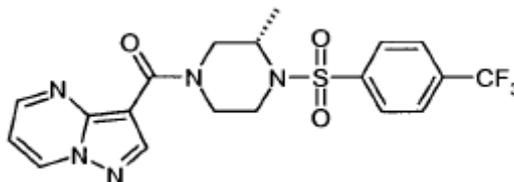
el material crudo en DMSO y se purificó por MDAP. Las fracciones recogidas se concentraron a vacío para dar el compuesto del título (85,8 mg) como un sólido blanco.

MS ES+ m/z 454 (M+H)+

¹H NMR (400 MHz, Cloroformo-*d*) mezcla rotamérica δ ppm 1,13 (br. s., 3 H), 2,73 - 3,84 (m, 4 H), 3,86 - 5,00 (m, 3 H), 6,97 (dd, *J*=7,0, 4,1 Hz, 1 H), 7,80 (d, *J*=8,2 Hz, 2 H), 7,97 (d, *J*=8,1 Hz, 2 H), 8,41 (s, 1 H), 8,61 (dd, *J*=4,1, 1,81 Hz, 1 H), 8,74 (dd, *J*=7,0, 1,8 Hz, 1 H).

Ejemplo 4

3-[[[(3S)-3-Metil-4-[[4-(trifluorometil)fenil]sulfonyl]-1-piperazinil]carbonil]pirazolo[1,5-a]pirimidina



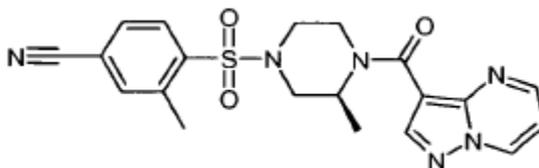
10 A una solución de hidrocloreto de (2S)-2-metil-1-[[4-(trifluorometil)fenil]sulfonyl]piperazina (se puede preparar como se describe en la Descripción 6) (100 mg, 0,270 mmol) en THF (5 ml) se añadieron HOBT.H₂O (41,3 mg, 0,270 mmol), HBTU (102 mg, 0,270 mmol) y ácido pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxílico (48,4 mg, 0,297 mmol). Se agitó la mezcla durante 5 minutos antes de la adición de DIPEA (0,118 ml, 0,674 mmol) y la solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. Se concentró entonces la mezcla y el residuo se sometió a reparto entre DCM (10 ml) y agua (10 ml), se separaron las capas utilizando un vidrio frito hidrófobo y las capas orgánicas se concentraron a sequedad y el material crudo se disolvió en DMSO y se purificó por MDAP para dar el compuesto del título (85,3 mg) como un sólido blanco.

MS ES+ m/z 454 (M+H)+

20 ¹H NMR (400 MHz, Cloroformo-*d*) mezcla rotamérica δ ppm 0,86 - 1,28 (m, 3 H), 3,49 (s, 3H), 3,63 - 3,84 (m, 1 H), 3,86 - 4,94 (m, 3 H), 6,97 (dd, *J*=7,0, 4,1 Hz, 1 H), 7,80 (d, *J*=8,3 Hz, 2 H), 7,97 (d, *J*=8,2 Hz, 2 H), 8,41 (s, 1 H), 8,61 (dd, *J*=4,1, 1,8 Hz, 1 H), 8,73 (dd, *J*=7,0, 1,8 Hz, 1 H).

Ejemplo 5

3-Metil-4-[[[(3S)-3-metil-4-(pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-ilcarbonil)-1-piperazinil]sulfonyl]benzonitrilo



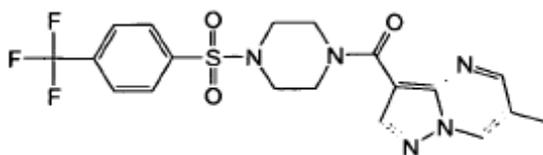
25 A una solución de 3-metil-4-[[[(3S)-3-metil-1-piperazinil]sulfonyl]benzonitrilo (se puede preparar como se describe en la Descripción 9) (75 mg, 0,268 mmol), ácido pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxílico (48,2 mg, 0,295 mmol) y DIPEA (0,070 ml, 0,403 mmol) en DMF seca (3 ml) a temperatura ambiente bajo argón, se añadió HATU (122 mg, 0,322 mmol) y la solución amarilla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Por concentración a vacío se obtuvo un aceite amarillo, que se purificó por MDAP; y por concentración de las fracciones deseadas se obtuvo una película transparente (80,2 mg). Por cromatografía rápida (sílice; rápida 12S; gradiente lineal (1-8 %) [NH₃ 2 M en MeOH] en DCM) se obtuvo el compuesto del título como una película transparente (44,9 mg), que se convirtió en un sólido blanco al dejarla en reposo a vacío (1 mbar) durante 1 h.

m/z (API-ES) 425 [M+H]+

35 ¹H NMR (400 MHz, Cloroformo-*d*) δ ppm 1,38 (d, *J*=6,9 Hz, 3 H), 2,70 (s, 3 H), 2,95 (td, *J*=11,9, 2,4 Hz, 1 H), 3,11 (dd, *J*=12,1, 3,5 Hz, 1 H), 3,37 - 3,50 (m, 1 H), 3,60 (d, *J*=12,1 Hz, 1 H), 3,74 (d, *J*=11,9 Hz, 1 H), 4,23 (br. s., 1 H), 4,77 (br. s., 1 H), 6,97 (dd, *J*=7,0, 4,1 Hz, 1 H), 7,61 - 7,67 (m, 2 H), 7,98 (d, *J*=8,7 Hz, 1 H), 8,41 (s, 1 H), 8,60 (dd, *J*=4,1, 1,8 Hz, 1 H), 8,73 (dd, *J*=7,0, 1,8 Hz, 1 H).

Ejemplo 6

6-Metil-3-[[4-[[4-(trifluorometil)fenil]sulfonyl]-1-piperazinil]carbonil]pirazolo[1,5-a]pirimidina

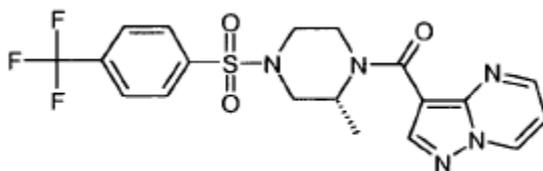


5 A una solución de 1-[[4-(trifluorometil)fenil]sulfonyl]piperazina (se puede preparar como se describe en la Descripción 1) (100 mg, 0,340 mmol) en DMF (5 ml) se añadieron HOBT.H₂O (52,0 mg, 0,340 mmol), HBTU (129 mg, 0,340 mmol), ácido 6-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxílico (60,2 mg, 0,340 mmol) y DIPEA (0,178 ml, 1,019 mmol), en un vial de microondas de 2,0-5,0 ml. Se agitó la mezcla de reacción durante 3 horas a temperatura ambiente. Se transfirió la mezcla de reacción a un matraz de fondo redondo de 100 ml y se redujo a sequedad a vacío. Se disolvió el residuo en DCM (50 ml) y se transfirió a un embudo de separación, después se lavó con solución acuosa saturada de NaHCO₃ (5 ml), dos veces. Se recogió la capa orgánica y se secó con sulfato de magnesio seco. Se separó el sólido por filtración y se recogió el filtrado en un matraz de fondo redondo de 250 ml y se redujo a sequedad a vacío. Se disolvió entonces el residuo en 1,8 ml de MeCN/DMSO (1:1) y se purificó por MDAP en 2 lotes. Las fracciones que contienen el producto deseado se reunieron en un matraz de fondo redondo de 250 ml y se concentraron a vacío para dar el compuesto del título (79 mg).

15 m/z (API-ES) 454 [M+H]⁺
¹H NMR (400 MHz, Cloroformo-*d*) δ ppm 2,43 (d, J=0,9 Hz, 3 H), 3,04 - 3,29 (m, 4 H), 3,80-3,90 (m, 4 H), 7,78 - 7,98 (m, 4 H), 8,32 (s, 1 H), 8,40 - 8,58 (m, 2 H).

Ejemplo 7

3-[[4-(trifluorometil)fenil]sulfonyl]piperazina-1-carbonil]pirazolo[1,5-a]pirimidina

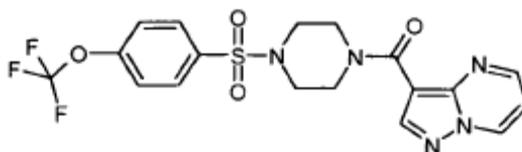


20 A una solución de (3R)-3-metil-1-[[4-(trifluorometil)fenil]sulfonyl]piperazina (se puede preparar como se describe en la Descripción 10) (80,0 mg, 0,259 mmol) en DMF (4 ml) se añadieron ácido pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxílico (42,3 mg, 0,259 mmol), HOBT.H₂O (39,7 mg, 0,259 mmol), HBTU (98 mg, 0,259 mmol) y DIPEA (0,136 ml, 0,778 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 horas. Se evaporó la DMF a vacío, después se añadió DCM (5 ml) y se lavó el conjunto con solución acuosa saturada de NaHCO₃ (5 ml), se secó en un cartucho de separación de fases y se evaporó a vacío. El material crudo se disolvió en MeCN/DMSO 1:1 y se purificó por MDAP para dar el compuesto del título (100 mg).

30 m/z (API-ES) 454 [M+H]⁺
¹H NMR (400 MHz, Cloroformo-*d*) δ ppm 1,47 (d, J=6,8 Hz, 3 H), 2,55 (td, J=11,7, 3,2 Hz, 1 H), 2,68 (dd, J=11,5, 3,6 Hz, 1 H), 3,40 - 3,57 (m, 1 H), 3,63 (d, J=11,4 Hz, 1 H), 3,81 (d, J=10,7 Hz, 1 H), 4,10 - 4,39 (m, 1 H), 4,62 - 4,95 (m, 1 H) 6,96 (dd, J=7,0, 4,1 Hz, 1 H), 7,84 (d, J=8,3 Hz, 2 H), 7,90 (d, J=8,3 Hz, 2 H), 8,38 (s, 1 H), 8,58 (dd, J=4,1, 1,8 Hz, 1 H), 8,73 (dd, J=7,0, 1,8 Hz, 1 H).

Ejemplo 8

3-[[4-((trifluorometil)oxi)fenil]sulfonyl]piperazina-1-carbonil]pirazolo[1,5-a]pirimidina



35 A una solución de 1-[[4-((trifluorometil)oxi)fenil]sulfonyl]piperazina (se puede preparar como se describe en la Descripción 11) (300 mg, 0,967 mmol) en DMF (15 ml) se añadieron ácido pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxílico (158 mg, 0,967 mmol), HOBT.H₂O (148 mg, 0,967 mmol) y HBTU (368 mg, 0,967 mmol). Finalmente se añadió DIPEA

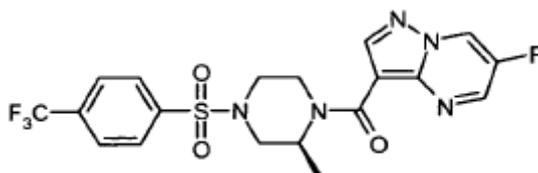
(0,507 ml, 2,90 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 20 horas. Se separó el disolvente por evaporación, el material crudo se sometió a reparto entre DCM (50 ml) y bicarbonato de sodio saturado (50 ml), se recogió la capa de DCM, se lavó con HCl 2 N acuoso (50 ml), se secó (vidrio fritado hidrófobo) y se evaporó. Se purificó el crudo por MDAP. Se evaporaron las fracciones de MDAP y el material crudo se sometió a reparto entre DCM (20 ml) y solución saturada de bicarbonato de sodio (20 ml). Se recogió la capa de DCM y se secó (vidrio fritado hidrófobo) y se evaporó para dar el compuesto del título (308 mg).

m/z (API-ES) 456 [M+H]⁺

¹H NMR (400 MHz, Cloroformo-*d*) δ ppm 3,16 (d, 4 H), 3,84 (br. s., 4 H), 6,96 (dd, *J*=7,0, 4,1 Hz, 1 H), 7,32 - 7,45 (m, 2 H), 7,76 - 7,88 (m, 2 H), 8,38 (s, 1 H), 8,58 (dd, *J*=4,1, 1,8 Hz, 1 H), 8,72 (dd, *J*=7,0, 1,8 Hz, 1 H).

10 Ejemplo 9

6-Fluoro-3-[[[(2S)-2-metil-4-[[4-(trifluorometil)fenil]sulfonyl]-1-piperazinil]carbonil]pirazolo[1,5-a]pirimidina



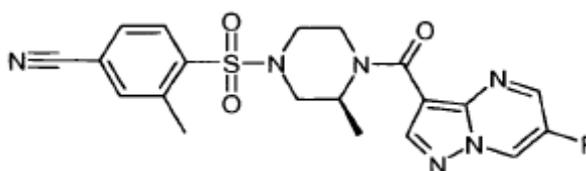
Se pesó la sal de litio de 6-fluoropirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxilato (117 mg, 0,63 mmol) (se puede preparar como se describe en la Descripción 16) en un vial con HATU (247 mg, 0,65 mmol), se suspendió en DMF (2 ml) y se trató con DIPEA (0,170 ml, 0,97 mmol). Esta mezcla se agitó aproximadamente 15 min a temperatura ambiente. Se añadió (3S)-3-metil-1-[[4-(trifluorometil)fenil]sulfonyl]piperazina (se puede preparar como se describe en la Descripción 2) (100 mg, 0,32 mmol) y se continuó agitando durante 3 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se sometió a reparto entre DCM y solución acuosa saturada de NaHCO₃ (10 ml de cada uno). Se separaron las capas (vidrio fritado hidrófobo) y la capa acuosa se lavó con más DCM (2 x 5 ml). Las capas orgánicas reunidas se concentraron para dar una goma anaranjada. Por purificación mediante MDAP se obtuvo el compuesto del título (112 mg, 0,24 mmol, 73 % de rendimiento) como un sólido anaranjado.

m/z (API-ES) 472 [M+H]⁺

¹H NMR (400MHz, DMSO-*d*6) δ ppm 1,28 (d, *J*=6 Hz, 3 H), 2,38 - 2,48 (m, 1 H), 2,54 (dd, *J*=11, 3 Hz, 1 H), 3,28 - 3,40 (m, 1 H, ocultado por agua), 3,47 - 3,55 (m, 1 H), 3,64 - 3,73 (m, 1 H), 3,90 - 4,15 (m, 1 H), 4,40 - 4,70 (m, 1 H), 7,97 (d, *J*=8 Hz, 2 H), 8,06 (d, *J*=8 Hz, 2 H), 8,40 (s, 1 H), 8,90 (d, *J*=3 Hz, 1 H), 9,64 (dd, *J*=5, 3 Hz, 1 H).

Ejemplo 10

4-[[[(3S)-4-[[6-Fluoropirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il]carbonil]-3-metil-1-piperazinil]sulfonyl]-3-metilbenzonitrilo



A una solución de 3-metil-4-[[[(3S)-3-metil-1-piperazinil]sulfonyl]benzonitrilo (se puede preparar como se describe en la Descripción 9) (100 mg, 0,317 mmol), 6-fluoropirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxilato de litio (se puede preparar como se describe en la Descripción 16) (65,5 mg, 0,348 mmol), HOBt (58,2 mg, 0,380 mmol) y Et₃N (0,110 ml, 0,792 mmol) en DMF seca (50 ml) a temperatura ambiente bajo Ar, se añadió HBTU (144 mg, 0,380 mmol) y la solución de color pardo oscuro resultante se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. Se concentró la mezcla a vacío para dar un aceite negro. Por purificación mediante MDAP y concentración de las fracciones deseadas se obtuvo una película amarilla (109 mg). Por cromatografía rápida (sílice; rápida 12 M; EtOAc:isohexano 3:1) se obtuvo el compuesto del título como una espuma blanca (57,1 mg), que se convirtió en un sólido blanco por trituración con éter.

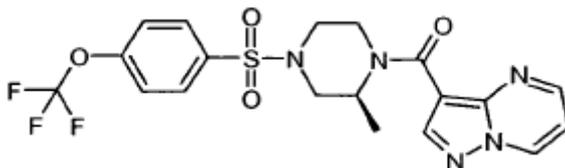
m/z (API-ES) 443 [M+H]⁺

¹H NMR (400 MHz, Cloroformo-*d*) δ ppm 1,38 (d, *J*=6,9 Hz, 3 H), 2,69 (s, 3 H), 2,91 (td, *J*=12,1, 3,1 Hz, 1 H), 3,08 (dd, *J*=12,2, 3,6 Hz, 1 H), 3,35 - 3,52 (m, 1 H), 3,60 (d, *J*=12,2 Hz, 1 H), 3,74 (d, *J*=12,1 Hz, 1 H), 4,12 (br. s., 1 H),

4,72 (br. s., 1 H), 7,61 - 7,67 (m, 2 H), 7,98 (d, $J=8,7$ Hz, 1 H), 8,40 (s, 1 H), 8,65 (d, $J=2,6$ Hz, 1 H), 8,69 (dd, $J=3,5, 2,7$ Hz, 1 H)

Ejemplo 11

3-[[[(2S)-2-Metil-4-({4-[(trifluorometil)oxi]fenil)sulfonil}-1-piperazinil)carbonil]pirazolo[1,5-a]pirimidina



5

A una solución de (3S)-3-metil-1-({4-[(trifluorometil)oxi]fenil)sulfonil}piperazina (se puede preparar como se describe en la Descripción 13) (300 mg, 0,925 mmol), HOBt (142 mg, 0,925 mmol), HBTU (351 mg, 0,925 mmol) y ácido pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxílico (151 mg, 0,925 mmol) en DMF (50 ml), se añadió DIPEA (0,485 ml, 2,78 mmol) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche, después se concentró a vacío. El residuo se redisolvió en EtOAc, se lavó con NaHCO_3 acuoso y salmuera, después se concentró a vacío. Por cromatografía rápida (sílice; EtOAc) y concentración de las fracciones deseadas se obtuvo el compuesto del título (157 mg).

10

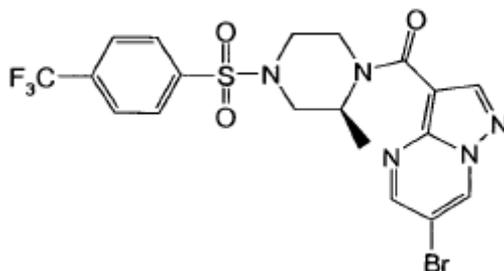
m/z (API-ES) 470 $[M+H]^+$

15

^1H NMR (400 MHz, Cloroformo- d) δ ppm 1,45 (d, $J=6,8$ Hz, 3 H), 2,53 (td, $J=11,7, 3,3$ Hz, 1 H), 2,66 (dd, $J=11,5, 3,6$ Hz, 1 H), 3,36 - 3,54 (m, 1 H), 3,60 (d, $J=11,3$ Hz, 1 H), 3,77 (d, $J=10,9$ Hz, 1 H), 4,30 (br. s., 1 H), 4,76 (br. s., 1 H), 6,95 (dd, $J=7,0, 4,1$ Hz, 1 H), 7,37 (dd, $J=8,9, 0,9$ Hz, 2 H), 7,77 - 7,84 (m, 2 H), 8,35 (s, 1 H), 8,57 (dd, $J=4,1, 1,8$ Hz, 1 H), 8,72 (dd, $J=7,0, 1,8$ Hz, 1 H)

Ejemplo 12

6-Bromo-3-[[[(2S)-2-metil-4-{{4-(trifluorometil)fenil}sulfonil}-1-piperazinil)carbonil]pirazolo[1,5-a]pirimidina



A una solución de ácido 6-bromopirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxílico (se puede preparar como se describe en la Descripción 17) (471 mg, 1,946 mmol) en N,N-dimetilformamida (10 mL) bajo una corriente de argón, se añadió HATU (740 mg, 1,946 mmol) y se agitó la reacción durante 10 minutos. Se añadió entonces (3S)-3-metil-1-{{4-(trifluorometil)fenil}sulfonil}piperazina (se puede preparar como se describe en la Descripción 2) (600 mg, 1,946 mmol) seguida por N,N-diisopropiletilamina (0,680 mL, 3,89 mmol) y se agitó la reacción durante 18 h. La mezcla de reacción se sometió a reparto entre acetato de etilo (60 mL) y agua (40 mL). La capa orgánica se lavó con más agua (20 mL) y salmuera (20 mL) antes de que fuera secada (MgSO_4), filtrada y el disolvente separado a vacío. Se purificó el material crudo por cromatografía en sílice, cartucho 40 M, eluyendo con 0-75 % de EtOAc en isohexano y el disolvente se evaporó para dar el compuesto del título (587 mg) como un sólido blanco.

25

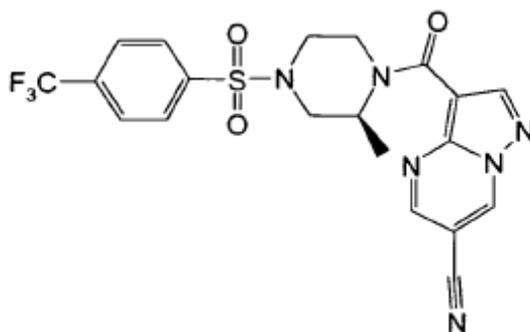
m/z (API-ES) 532 + 534 (1:1) $[M+H]^+$

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,28 (d, $J = 7,2$ Hz, 3H), 2,35-2,55 (m, 3H), 3,51 (m, 1 H), 3,68 (m, 1 H), 4,02 (m, 1H), 4,57 (m, 1 H), 7,97 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 8,06 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 8,37 (s, 1H), 8,73 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 9,69 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H).

30

Ejemplo 13

3-[[[(2S)-2-Metil-4-{{4-(trifluorometil)fenil}sulfonil}-1-piperazinil)carbonil]pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-carbonitrilo



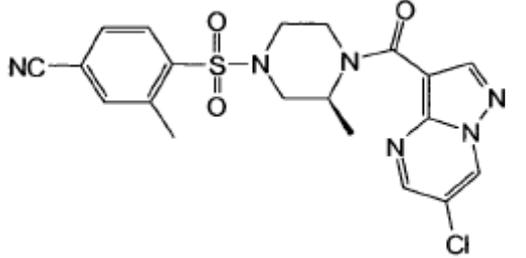
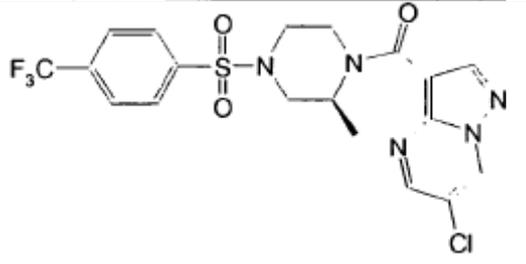
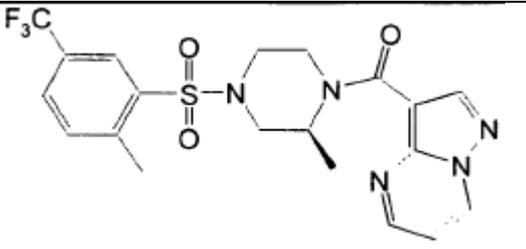
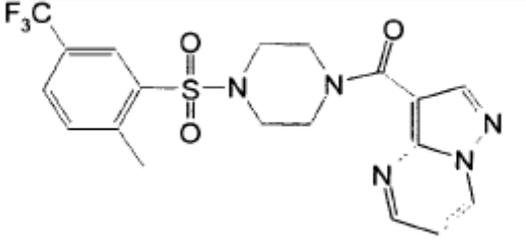
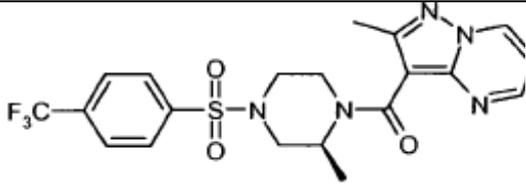
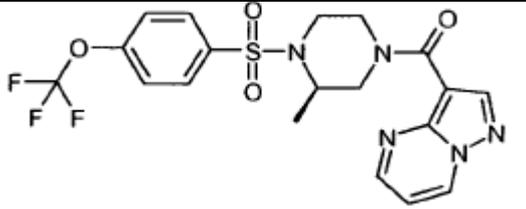
- 5 A una mezcla de 6-bromo-3-(((2S)-2-metil-4-((4-(trifluorometil)fenil)sulfonyl)-1-piperazinil)carbonil)pirazolo[1,5-a]pirimidina (se puede preparar como se describe en el Ejemplo 12) (300 mg, 0,564 mmol) y 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno (39,1 mg, 0,070 mmol) bajo argón en N,N-dimetilformamida seca (6 mL), se añadió cianuro de cinc (86 mg, 0,733 mmol) seguido por tris(dibencilidenoacetona)dipaladio(0) (32,0 mg, 0,035 mmol) y se calentó la mezcla a 95 °C durante 2 h. Se sometió la mezcla a reparto entre acetato de etilo (30 mL) y bicarbonato de sodio acuoso (20 mL). Se lavó la fase orgánica con más bicarbonato de sodio (10 mL), agua (10 mL) y salmuera (10 mL) antes de ser secada (MgSO₄), filtrada y el disolvente separado a vacío. La mitad del material crudo se purificó por MDAP y se evaporó el disolvente para dar el compuesto del título (67 mg) como un sólido amarillo.
- 10 m/z (API-ES) 479 [M+H]⁺
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,28 (d, J = 6,8 Hz, 3H), 2,4-2,6 y 3,4-4,7 (m, 5H), 7,97 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 8,06 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 8,59 (s, 1 H), 8,91 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 10,07 (d, J = 2,0 Hz, 1H).

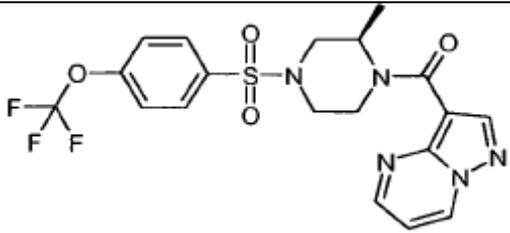
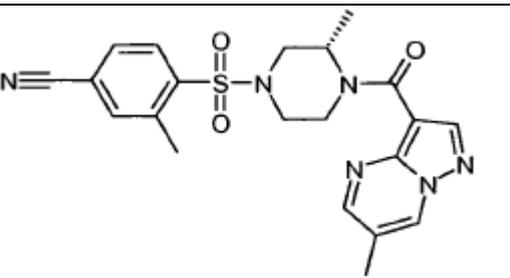
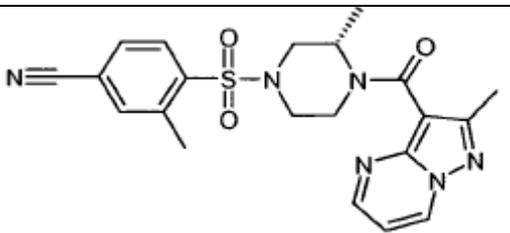
Ejemplos 14 a 24:

- 15 Los compuestos de la Tabla 1 se prepararon de una manera similar a la del compuesto del Ejemplo 1 utilizando los correspondientes reactantes.

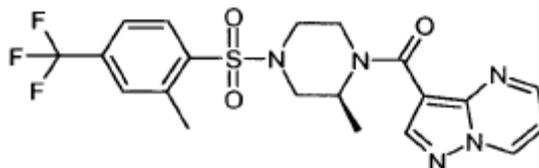
Tabla 1

Ejemplo N°	Nombre	Estructura	m/z (API-ES) [M+H] ⁺
14	5,7-dimetil-3-((4-((4-(trifluorometil)fenil)sulfonyl)-1-piperazinil)carbonil)pirazolo[1,5-a]pirimidina		468
15	3-(((3S)-3-metil-4-((4-(trifluorometil)oxi)fenil)sulfonyl)-1-piperazinil)carbonil)pirazolo [1,5-a]pirimidina		470

<p>16</p>	<p>4-(((3S)-4-[(6-cloropirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)carbonil]-3-metil-1-piperazinil)sulfonil)-3-metilbenzonitrilo</p>		<p>459 + 461 (3:1)</p>
<p>17</p>	<p>6-cloro-3-(((2S)-2-metil-4-[[4-(trifluorometil)fenil]sulfonil]-1-piperazinil)carbonil)pirazolo[1,5-a]pirimidina</p>		<p>488 + 490 (3:1)</p>
<p>18</p>	<p>3-(((2S)-2-metil-4-[[2-metil-5-(trifluorometil)fenil]sulfonil]-1-piperazinil)carbonil)pirazolo[1,5-a]pirimidina</p>		<p>468</p>
<p>19</p>	<p>3-[[4-[[2-metil-5-(trifluorometil)fenil]sulfonil]-1-piperazinil]carbonil]pirazolo[1,5-a]pirimidina</p>		<p>454</p>
<p>20</p>	<p>2-metil-3-(((2S)-2-metil-4-[[4-(trifluorometil)fenil]sulfonil]-1-piperazinil)carbonil)pirazolo[1,5-a]pirimidina</p>		<p>468</p>
<p>21</p>	<p>3-(((3R)-3-metil-4-[[4-((trifluorometil)oxi)fenil]sulfonil]-1-piperazinil]carbonil)pirazolo[1,5-a]pirimidina</p>		<p>470</p>

22	3-[[<i>(2R)</i> -2-metil-4-({4-[(trifluorometil)oxi]fenil)sulfonyl}-1-piperazinil]carbonil]pirazolo[1,5-a]pirimidina		470
23	3-metil-4-(((3 <i>S</i>)-3-metil-4-[(6-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)carbonil]-1-piperazinil)sulfonyl)benzonitrilo		439
24	3-metil-4-(((3 <i>S</i>)-3-metil-4-[(2-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)carbonil]-1-piperazinil)sulfonyl)benzonitrilo		439

Ejemplo 25

3-[[*(2S)*-2-Metil-4-{{2-metil-4-(trifluorometil)fenil}sulfonyl}-1-piperazinil]carbonil]pirazolo[1,5-a]pirimidina

- 5 A una solución de (3*S*)-3-metil-1-[[2-metil-4-(trifluorometil)fenil]sulfonyl]piperazina (100 mg, 0,310 mmol) (se puede preparar como se describe en la Descripción 27), ácido pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxílico (55,7 mg, 0,341 mmol), HOBt (52,3 mg, 0,341 mmol) y DIPEA (0,081 ml, 0,465 mmol) en DMF seca (5 ml) a temperatura ambiente, se añadió HBTU (129 mg, 0,341 mmol) y la solución anaranjada resultante se agitó a temperatura ambiente durante 45 min. Por concentración a vacío se obtuvo un aceite naranja. Por purificación mediante MDAP y concentración de las fracciones deseadas se obtuvo el compuesto del título (108 mg) como una película transparente que se convirtió en un sólido blanco por trituración con éter.

m/z (API-ES) 468 [M+H]⁺

- 15 ¹H NMR (400 MHz, Cloroformo-*d*) δ ppm 1,39 (d, *J*=6,9 Hz, 3 H), 2,73 (s, 3 H), 2,94 (td, *J*=11,9, 2,7 Hz, 1 H), 3,10 (dd, *J*=12,1, 3,6 Hz, 1 H), 3,36 - 3,54 (m, 1 H), 3,61 (d, *J*=12,1 Hz, 1 H), 3,75 (d, *J*=12,0 Hz, 1 H), 4,22 (br. s., 1 H), 4,77 (br. s., 1 H), 6,97 (dd, *J*=7,0, 4,1 Hz, 1 H), 7,57 - 7,66 (m, 2 H), 7,96 - 8,06 (m, 1 H), 8,42 (s, 1 H), 8,61 (dd, *J*=4,1, 1,8 Hz, 1 H), 8,74 (dd, *J*=7,0, 1,8 Hz, 1 H)

Equipo:

HPLC automática acoplada a masas/Autopreparación dirigida por masas (MDAP)

Cuando se indica en los Ejemplos anteriores, la purificación por HPLC automática acoplada a masas se llevó a cabo utilizando los siguientes aparatos y condiciones:

Hardware

- 5 Módulo de gradiente binario Waters 2525
- Bomba de preparación Waters 515
- Módulo de control de la bomba Waters
- Inyector Waters 2767
- Organizador sistema de fluidos en columna Waters
- Detector de fotodiodos en serie Waters 2996
- 10 Espectrómetro de masas Waters ZQ
- Colector de fracciones Gilson 202
- Colector de desechos Gilson Aspec

Software

Waters MassLynx version 4 SP2

15 **Columna**

Las columnas utilizadas son Waters Atlantis, cuyas dimensiones son 19 mm x 100 mm (pequeña escala) y 30 mm x 100 mm (gran escala). El tamaño de partícula de la fase estacionaria es de 5 µm.

Disolventes

- 20 A : Disolvente acuoso = Agua + 0,1 % de ácido fórmico
- B : Disolvente orgánico = Acetonitrilo + 0,1 % de ácido fórmico
- Disolvente de preparación = Metanol : Agua 80:20
- Disolvente para lavado de la aguja = Metanol

Métodos

- 25 Se utilizan cinco métodos dependiendo del tiempo de retención analítico del compuesto de interés. Los métodos tienen un tiempo de registro de 13,5 minutos, que comprende un gradiente de 10 minutos seguido por un lavado de columna de 3,5 minutos y una etapa de reequilibrio.

- 30 Gran escala/pequeña escala 1,0-1,5 = 5-30 % de B
- Gran escala/pequeña escala 1,5-2,2 = 15-55 % de B
- Gran escala/pequeña escala 2,2-2,9 = 30-85 % de B
- Gran escala/pequeña escala 2,9-3,6 = 50-99 % de B
- Gran escala/pequeña escala 3,6-5,0 = 80-99 % de B (en 6 minutos seguido por 7,5 minutos de lavado y re-equilibrio)

Caudal

Todos los métodos anteriores tienen un caudal de 20 ml/min (pequeña escala) o de 40 ml/min (gran escala).

Cromatografía de líquidos / Espectrometría de masas

- 35 El análisis de los compuestos anteriores por Cromatografía de líquidos / Espectrometría de masas (LC/MS) se llevó a cabo utilizando los siguientes aparatos y condiciones:

Hardware

- 40 Organizador de disolvente binario Waters Acquity
- Organizador de muestras Waters Acquity
- Detector PDA Waters Acquity
- Espectrómetro de masas Waters ZQ
- Sedere Sedex 75

Software

Waters MassLynx version 4,1

45 **Columna**

La columna utilizada es una Waters Acquity BEH UPLC C18, cuyas dimensiones son 2,1 mm x 50 mm. El tamaño de partícula de la fase estacionaria es de 1,7 µm.

Disolventes

- 5 A : Disolvente acuoso = Agua + 0,05 % de ácido fórmico
 B : Disolvente orgánico = Acetonitrilo + 0,05 % de ácido fórmico
 Lavado débil = Metanol : Agua 1:1
 Lavado fuerte = Agua

Método

El método utilizado tiene un tiempo de registro de 2 minutos.

Tiempo / min	% de B
0	3
0,1	3
1,5	97
1,9	97
2,0	3

10

El método anterior tiene un caudal de 1 ml/min.
 El volumen de inyección para el método genérico es 0,5 µl
 La temperatura de la columna es 40 °C
 El intervalo de detección en UV es de 220 a 330 nm

15 Biotage SP4®

Biotage-SP4® es un sistema automático de purificación. Utiliza columnas precargadas con gel de sílice. El usuario aplica el material a la parte superior de la columna y elige los disolventes, gradientes, caudales, tamaño de columna, método de recogida y volúmenes de elución.

Separadores de fases (vidrio fritado hidrófobo)

- 20 Los separadores de fases son una variedad de columnas ISOLUTE® provistas con un material fritado optimizado que separa fácilmente la fase acuosa de los disolventes clorados por gravedad.

SCX – cartucho de intercambio de cationes fuertes

- 25 Cuando está indicado en los compuestos, se utiliza un cartucho SCX como parte del procedimiento de purificación del compuesto. Típicamente se utilizó un cartucho ISOLUTE SCX-2. ISOLUTE SCX-2 es un absorbente con base de sílice con un grupo funcional de ácido propilsulfónico unido químicamente.

Datos químicos de ISOLUTE SCX-2

- 30 Material base: sílice, 50 µm
 Grupo funcional: ácido propilsulfónico
 Capacidad: 0,6 miliequivalentes/g
 Contraión: protón

Datos farmacológicos

Los compuestos de la invención se pueden ensayar en cuanto a su actividad biológica *in vitro* en el ensayo de hCa_v2.2 de acuerdo con los siguientes estudios:

Métodos

- 35 *Biología celular*

Se crearon líneas celulares estables que expresan la subunidad $Ca_v2.2\alpha$ (α_{1B}) humana, junto con las subunidades auxiliares humanas β_3 y $\alpha_{2\delta 1}$, siguiendo una transfección secuencial y selección de células renales embrionarias humanas (HEK293). Se cultivaron las células HEK293 en medio Eagles modificado por Dulbecco /medio F12 (Invitrogen, Cat # 041-95750V) conteniendo 10 % de suero fetal bovino, con L-glutamina añadida (2 mM; Invitrogen, Cat # 25030-024) y aminoácidos no esenciales (5 %; Invitrogen, Cat # 11140-035). Inicialmente las células HEK293 fueron transfectadas con dos vectores plásmidos para la expresión de la subunidad $hCa_v2.2\alpha$ (pCIN5- $hCa_v2.2\alpha$ que lleva un marcador de resistencia a la higromicina) y la subunidad $hCa_v\beta_3$ (pCIHh- $Ca_v\beta_3$ que lleva un marcador de resistencia a la higromicina). Se aislaron líneas celulares clonales después de selección en medio suplementado con 0,4 mg ml⁻¹ de geneticina G418 (Invitrogen, Cat # 10131-027) y 0,1 mg ml⁻¹ de higromicina (Invitrogen, Cat # 10687-010). Estas líneas celulares clonales se evaluaron en cuanto a la expresión habitual mediada por $Ca_v2.2\alpha/\beta_3$ utilizando la tecnología de electrofisiología de IonWorks planar en serie (descrita más adelante). Se identificó una línea clonal que dio un nivel razonable de expresión real funcional de $Ca_v2.2\alpha/\beta_3$. Esta línea celular fue transfectada con un vector plásmido para la expresión de la subunidad humana $\alpha_{2\delta 1}$ (pCIP- $\alpha_{2\delta 1}$ que lleva un marcador de resistencia a la puromicina) y se aislaron líneas celulares clonales después de selección en medio que contenía 0,62 mg ml⁻¹ de puromicina (Sigma, Cat # P-7255), en adición a 0,4 mg ml⁻¹ de geneticina G418 y 0,1 mg ml⁻¹ de higromicina. Se identificaron varios tipos de líneas celulares que dieron niveles importantes de expresión actual mediada por $Ca_v2.2\alpha/\beta_3/\alpha_{2\delta 1}$ y se seleccionó una de ellas para hacer el perfil del compuesto. La expresión de las tres subunidades dentro de esta línea celular se mantuvo de modo continuo mediante la inclusión de G418 (0,4 mg ml⁻¹), higromicina (0,1 mg ml⁻¹) y puromicina (0,62 mg ml⁻¹). Se mantuvieron las células a 37 °C en un entorno humidificado que contenía 5 % de CO₂ en aire. Se liberaron las células de los frascos de cultivo T175 para el pase y recogida utilizando TrpLE (Invitrogen, Cat # 12604-013).

Preparación de las células

Se cultivaron las células hasta una confluencia del 30-60 % en frascos T175 y se mantuvieron a 30 °C durante 24 horas antes del registro. Se levantaron las células separando el medio de crecimiento, lavando con PBS libre de Ca²⁺ (Invitrogen, Cat #14190-094) e incubando con 3 ml de TrpLE caliente (37 °C) (Invitrogen, Cat # 12604-013) durante 6 minutos. Las células levantadas se suspendieron en 10 ml de tampón extracelular. Se puso entonces la suspensión celular en un tubo de 15 ml y se centrifugó durante 2 minutos a 700 rpm. Después de centrifugación, se separó el sobrenadante y el sedimento celular se resuspendió en 4,5 ml de solución extracelular.

Electrofisiología

Se registraron las corrientes a temperatura ambiente (21-23 °C) utilizando la tecnología de electrofisiología de IonWorks planar en serie (Molecular Devices Corp.). Los protocolos de estimulación y la adquisición de los datos se llevaron a cabo utilizando un microordenador (Dell Pentium 4). Con el fin de determinar las resistencias en el agujero del electrodo planar (Rp), se aplicó a cada agujero una diferencia de potencial de 10 mV, 160 ms. Estas medidas se realizaron antes de la adición de las células. Después de la adición de las células se realizó un ensayo de sellado antes de la circulación del antibiótico (anfotericina) para alcanzar un acceso intracelular. Se hizo la sustracción de fugas en todos los experimentos aplicando un prepulso de hiperpolarización (10 mV) de 160 ms y 200 ms antes de los pulsos de ensayo para medir la conductancia de fugas. Los pulsos de ensayo que pasan desde el potencial de retención (V_H) de -90 mV a +10 mV se aplicaron durante 20 ms y se repitieron 10 veces a una frecuencia de 10 Hz. En todos los experimentos, se realizó el protocolo del pulso de ensayo en ausencia (pre-lectura) y presencia (post-lectura) de un compuesto. Se separaron las pre y post-lecturas mediante la adición de un compuesto seguida por una incubación de 3-3,5 min.

Soluciones y fármacos

La solución intracelular contenía lo siguiente (en mM): gluconato de K 120, KCl 20, MgCl₂ 5, EGTA 5, HEPES 10, ajustada a pH 7,3. Se preparó anfotericina como una solución stock de 30 mg/ml y se diluyó hasta una concentración final de trabajo de 0,2 mg ml⁻¹ en solución tampón intracelular. La solución extracelular contenía lo siguiente (en mM): gluconato de Na 120, NaCl 20, MgCl₂ 1, HEPES 10, BaCl₂ 5, ajustada a pH 7,4.

Los compuestos se prepararon en general en DMSO como soluciones stock 10 mM y se realizaron posteriores diluciones seriales 1:3. Finalmente se diluyeron los compuestos 1:100 en solución externa que resulta de una concentración final de DMSO del 1 %.

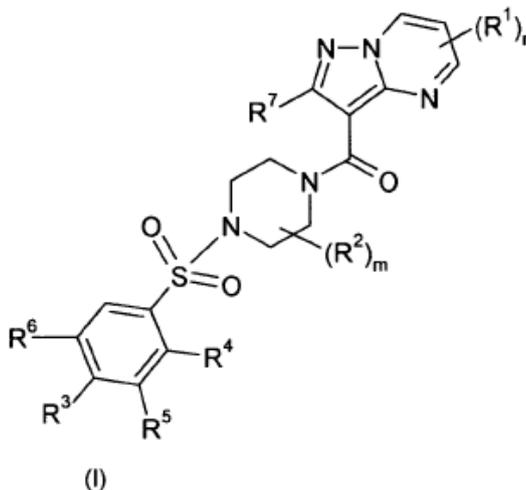
Análisis de los datos

Se analizaron los registros y se filtraron utilizando una resistencia de sellado (>40 MΩ), reducción de resistencia (>35 %) y pico de amplitud de corriente (>200 pA) en ausencia de compuesto para eliminar las células inadecuadas de análisis adicionales. Las comparaciones a pares entre las adiciones pre-compuesto y post-compuesto se utilizaron para determinar el efecto inhibitorio de cada compuesto. Las concentraciones de compuestos requeridas

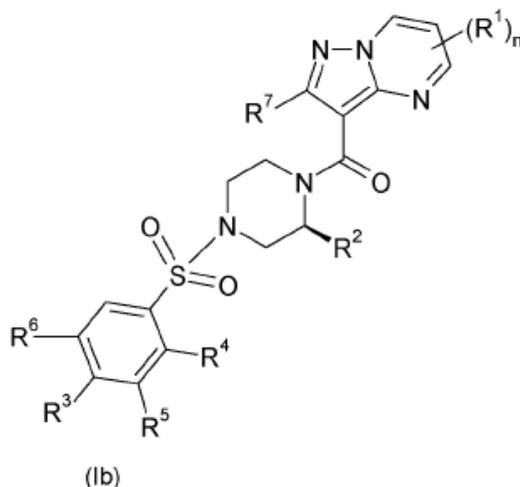
- 5 para inhibir la corriente provocada por el primer pulso de despolarización en un 50 % (pIC50 tónico) se determinaron ajustando la ecuación de Hill a los datos de respuesta de concentración. En adición las propiedades inhibitoras de los compuestos dependientes del uso se determinaron evaluando el efecto de los compuestos en el 10º pulso frente al 1er pulso despolarizante. La relación del 10º pulso al 1er pulso se determinó en ausencia y presencia de fármaco y se calculó el % de inhibición dependiente del uso. Se ajustaron los datos utilizando la misma ecuación que para la pIC50 tónica y se determinó la concentración que produce el 30 % de inhibición (pUD30 dependiente del uso).
- 10 Los compuestos de los Ejemplos 1 a 11, 13 a 24 se ensayaron en el ensayo hCa_v2.2 y se demostraron los siguientes valores pUD30 y pIC50. Se ensayaron los compuestos en la forma descrita en los Ejemplos. Todos los compuestos ensayados han sido ensayados una o más veces (hasta 12 veces). Las variaciones de los valores pUD30 y pIC50 pueden aumentar entre ensayos.
- 15 Los compuestos 1 a 11, 13, 15 a 24 presentaron un valor pUD30 de 4,5 o más de 4,5. Los compuestos 1 a 11, 13, 15 a 23 presentaron un valor pUD30 de 5,0 o más de 5,0. Los compuestos 3, 4, 9, 11, 13, 16, 17 y 18 presentaron un valor pUD30 de 5,5 o más de 5,5.
- Los compuestos 1 a 11, 14 a 16, y 18 a 24 presentaron un valor medio de pIC50 de 5,0 o menos de 5,0. Los compuestos 1, 3 a 8, 10, 11, 14, 15, 18, 19, y 21 a 24 presentaron un valor medio de pIC50 de 4,5 o menos de 4,5.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de la fórmula (I), o una de sus sales,

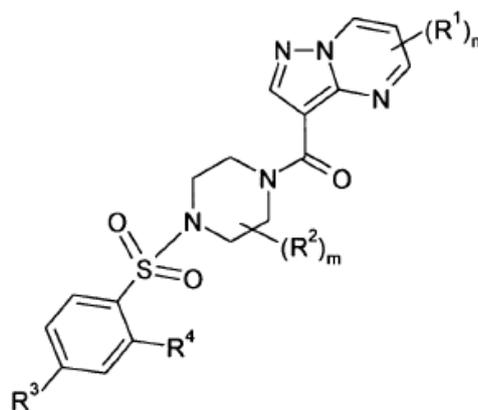


- 5 R¹ es alquilo C₁₋₄, halógeno o ciano;
 m y n se seleccionan de 0, 1 y 2;
 R² es alquilo C₁₋₄;
 R³ es hidrógeno, ciano, haloalquilo C₁₋₄, haloalcoxi C₁₋₄ o halógeno;
 R⁴ es hidrógeno o alquilo C₁₋₄;
 10 R⁵ es hidrógeno, ciano, haloalquilo C₁₋₄, haloalcoxi C₁₋₄ o halógeno;
 R⁶ es hidrógeno, ciano, haloalquilo C₁₋₄, haloalcoxi C₁₋₄ o halógeno;
 de tal modo que al menos 1 de R³, R⁴, R⁵ y R⁶ es un grupo distinto de hidrógeno;
 R⁷ es hidrógeno o alquilo C₁₋₄; de tal modo que cuando R⁷ es alquilo C₁₋₄, n es 0; y con la condición de que
 el compuesto de la fórmula (I) es distinto de
 15 (5,7-dimetilpirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)[4-[[3-(trifluorometil)fenil]sulfonyl]-1-piperazinil]-metanona.
2. El compuesto o sal según la reivindicación 1, en el que n es 0 o 1 tal como 0.
3. El compuesto o sal según la reivindicación 1 o 2, en el que R¹ se selecciona de metilo, fluoro, cloro y ciano, tal como metilo y fluoro.
- 20 4. El compuesto o sal según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que R⁷ se selecciona de hidrógeno y metilo, tal como hidrógeno.
5. El compuesto o sal según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que R² es metilo.
6. El compuesto o sal según la reivindicación 5, en el que R² es metilo y m es 1.
7. El compuesto o sal según la reivindicación 6, en el que el compuesto es un compuesto de la fórmula (Ib)



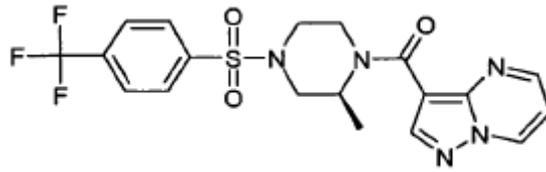
o una de sus sales.

8. El compuesto o sal según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en el que R^3 se selecciona de trifluorometilo, ciano, trifluorometoxi e hidrógeno, tal como trifluorometilo y trifluorometoxi, en particular trifluorometilo.
- 5 9. El compuesto o sal según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en el que R^4 es hidrógeno o metilo, tal como hidrógeno.
10. El compuesto o sal según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en el que R^5 y R^6 se seleccionan independientemente de hidrógeno y haloalquilo C_{1-4} , tal como hidrógeno y trifluorometilo, en particular R^5 y R^6 son hidrógeno.
- 10 11. El compuesto o sal según la reivindicación 1, de la fórmula



en la que R^1 representa alquilo C_{1-4} ;
 n representa un número entero de 0 o 1;
 m representa un número entero de 0 a 1;
 15 R^2 representa alquilo C_{1-4} ;
 R^3 representa ciano, trifluorometilo o trifluorometoxi;
 R^4 representa hidrógeno o metilo;
 de tal modo que cuando R^3 representa ciano, R^4 representa un grupo distinto de hidrógeno;
 o una de sus sales.

- 20 12. El compuesto, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, según la reivindicación 1, que es 3-(((2S)-2-metil-4-([4-(trifluorometil)fenil]sulfonyl)-1-piperazinil)carbonil)pirazolo[1,5-a]pirimidina de la fórmula



o una de sus sales.

13. Una composición farmacéutica que comprende (a) un compuesto o sal según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, sin la condición, y (b) un excipiente farmacéuticamente aceptable.

5 **14.** Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, sin la condición, para uso en terapia.

15. Un compuesto según la reivindicación 14, para uso en el tratamiento del dolor.