

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 396 960**

51 Int. Cl.:

**C07D 213/81** (2006.01)

**A61K 31/44** (2006.01)

**A61K 31/4402** (2006.01)

**A61K 31/4409** (2006.01)

**A61P 25/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **15.07.2009 E 09780586 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **03.10.2012 EP 2346828**

54 Título: **Derivados de piperazina utilizados como moduladores de los canales de calcio Cav2.2**

30 Prioridad:

**17.07.2008 GB 0813142**

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

**01.03.2013**

73 Titular/es:

**CONVERGENCE PHARMACEUTICALS LIMITED  
(100.0%)  
90 High Holborn  
London WC1V 6XX, GB**

72 Inventor/es:

**BESWICK, PAUL, JOHN;  
CAMPBELL, ALISTER;  
CRIDLAND, ANDREW, PETER;  
GLEAVE, ROBERT, JAMES;  
HEER, JAG, PAUL;  
NICHOLSON, NEVILLE, HUBERT;  
PAGE, LEE, WILLIAM y  
VILE, SADIE**

74 Agente/Representante:

**DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto**

**ES 2 396 960 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 piperazina utilizados como moduladores de los canales de calcio Cav2.2.

La presente invención se refiere a nuevos derivados de piperazina; a los procedimientos para su preparación; a las composiciones farmacéuticas que contienen los derivados; y al uso de los derivados en la terapia para tratar enfermedades para las que es beneficioso el bloqueo de los canales de calcio Cav2.2.

Los canales de calcio controlados por el voltaje (de tipo N) Cav2.2 pre-sinápticos en el asta posterior de la médula espinal modulan la liberación de neurotransmisores pro-nociceptivos claves tales como glutamato, sustancia P (SP) y péptido relacionado con el gen de la calcitonina (CGRP), lo que indica el uso terapéutico potencial de los agentes bloqueantes de los canales de calcio Cav2.2 como agentes analgésicos.

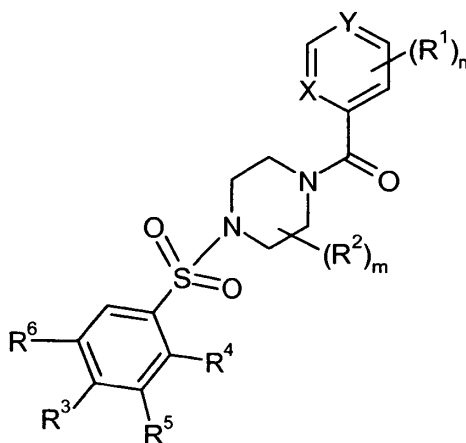
Se ha demostrado que las  $\omega$ -conotoxinas peptídicas, aisladas a partir del veneno de los caracoles cono, son selectivas hacia los canales de calcio Cav2.2 y pueden bloquear la liberación de SP en la médula espinal (Smith *et al.* (2002) *Pain*, 96: 119-127). Además, se ha demostrado que son antinociceptivos en modelos animales de dolor crónico tras la administración intratecal (Bowersox *et al.* (1996) *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 279: 1243-1249; Smith *et al.* (2002), anteriormente mencionado), y se ha demostrado que son analgésicos eficaces en el uso clínico, en particular en el tratamiento del dolor neuropático (Brose *et al.* (1997) *Clinical Journal of Pain*, 13: 256-259).

Además, se ha demostrado que los canales de calcio Cav2.2 son importantes para la función neuronal normal (Winquist *et al.* (2005) *Biochemical Pharmacology*, 70: 489-499). Por lo tanto, el objetivo es identificar moléculas nuevas que bloqueen preferiblemente Ca2.2 en condiciones de excitabilidad neuronal incrementada, los denominados agentes 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 amida diazaheterocíclicos que se reivindica que son útiles en el tratamiento de diabetes, obesidad y afecciones y trastornos relacionados. El documento DE 10155684 (Bayer AG) describe una serie de 2-[[[aminosulfonil]fenil]ureido]tiazoles como antibióticos. El documento WO 2008/024284 (Merck & Co) describe una serie de piperazinas sulfoniladas como moduladores del receptor cannabinoide-1 (CB1) que se reivindica que son útiles en el tratamiento, por ejemplo, de psicosis, trastornos cognitivos y enfermedad de Alzheimer. Los registros de la base de datos del Chemical Abstracts Service N<sup>o</sup> XP002544729, XP002544730 y XP002544731 describen una serie de compuestos de fenilsulfonilpiperazina. Scapecchi *et al.* (2004) *Bioorganic & Medicinal Chemistry* 12, 71-85 describe estudios sobre la relación estructura-actividad de unifiram (DM232) y sunifiram (DM235).

La presente invención proporciona compuestos que son capaces de bloquear estos canales de calcio Cav2.2.

En un primer aspecto, se proporciona un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para el uso en la terapia, en la que:



(I)

X es nitrógeno e Y es carbono, o X es carbono e Y es nitrógeno;

m y n se seleccionan independientemente de 0, 1 y 2;

cuando está presente, cada R<sup>1</sup> se selecciona independientemente de alquilo C<sub>1-4</sub>, alcoxi C<sub>1-4</sub>, cicloalquilo C<sub>3-6</sub>, ciano, NR<sup>1a</sup>R<sup>1b</sup> y halógeno;

R<sup>1a</sup> y R<sup>1b</sup> se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo C<sub>1-4</sub>, cicloalquilo C<sub>3-6</sub> y un heterociclilo de 4 a

6 miembros; o R<sup>1a</sup> y R<sup>1b</sup> junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un anillo heterocíclico de 4 a 6 miembros;

cuando está presente, cada R<sup>2</sup> es alquilo C<sub>1-4</sub>;

R<sup>3</sup> es hidrógeno, halógeno, ciano, haloalquilo C<sub>1-4</sub> o haloalcoxi C<sub>1-4</sub>;

5 R<sup>4</sup> es hidrógeno o alquilo C<sub>1-4</sub>;

R<sup>5</sup> es hidrógeno, halógeno, ciano, haloalquilo C<sub>1-4</sub> o haloalcoxi C<sub>1-4</sub>;

R<sup>6</sup> es hidrógeno, halógeno, ciano, haloalquilo C<sub>1-4</sub> o haloalcoxi C<sub>1-4</sub>;

de forma que al menos 1 de R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup> es un grupo diferente de hidrógeno.

En un segundo aspecto se proporciona un compuesto de fórmula (I), o una sal del mismo, en la que

10 X es nitrógeno e Y es carbono, o X es carbono e Y es nitrógeno;

m y n se seleccionan independientemente de 0, 1 y 2;

cuando está presente, cada R<sup>1</sup> se selecciona independientemente de alquilo C<sub>1-4</sub>, alcoxi C<sub>1-4</sub>, cicloalquilo C<sub>3-6</sub>, ciano, NR<sup>1a</sup>R<sup>1b</sup> y halógeno;

15 R<sup>1a</sup> y R<sup>1b</sup> se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo C<sub>1-4</sub>, cicloalquilo C<sub>3-6</sub> y un heterociclilo de 4 a 6 miembros; o R<sup>1a</sup> y R<sup>1b</sup> junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un anillo heterocíclico de 4 a 6 miembros;

cuando está presente, cada R<sup>2</sup> es alquilo C<sub>1-4</sub>;

R<sup>3</sup> es hidrógeno, halógeno, ciano, haloalquilo C<sub>1-4</sub> o haloalcoxi C<sub>1-4</sub>;

R<sup>4</sup> es hidrógeno o alquilo C<sub>1-4</sub>;

20 R<sup>5</sup> es hidrógeno, halógeno, ciano, haloalquilo C<sub>1-4</sub> o haloalcoxi C<sub>1-4</sub>;

R<sup>6</sup> es hidrógeno, halógeno, ciano, haloalquilo C<sub>1-4</sub> o haloalcoxi C<sub>1-4</sub>;

de forma que al menos 1 de R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup> es un grupo diferente de hidrógeno;

con la condición de que el compuesto no sea

1-[(4-clorofenil)sulfonil]-4-(2-piridinilcarbonil)piperazina;

25 1-[(4-clorofenil)sulfonil]-4-[(4-cloro-2-piridinil)carbonil]piperazina;

1-[(3-clorofenil)sulfonil]-4-(4-piridinilcarbonil)piperazina;

1-[(4-clorofenil)sulfonil]-4-(4-piridinilcarbonil)piperazina;

1-[[4-cloro-3-(trifluorometil)fenil]sulfonil]-4-(2-piridinilcarbonil)piperazina;

1-[(4-cloro-2-piridinil)carbonil]-4-[[4-(trifluorometil)fenil]sulfonil]piperazina;

30 1-[[4-cloro-3-(trifluorometil)fenil]sulfonil]-4-(4-piridinilcarbonil)piperazina;

1-(4-piridinilcarbonil)-4-[[4-(trifluorometil)fenil]sulfonil]piperazina;

1-(4-piridinilcarbonil)-4-[[3-(trifluorometil)fenil]sulfonil]piperazina;

1-(2-piridinilcarbonil)-4-[[3-(trifluorometil)fenil]sulfonil]piperazina;

1-(2-piridinilcarbonil)-4-[[4-(trifluorometil)fenil]sulfonil]piperazina;

35 1-(2-piridinilcarbonil)-4-({4-[(trifluorometil)oxi]fenil}sulfonil)piperazina;

1-(4-piridinilcarbonil)-4-({4-[(trifluorometil)oxi]fenil}sulfonil)piperazina;

1-[[3,5-bis(trifluorometil)fenil]sulfonil]-4-(4-piridinilcarbonil)piperazina;

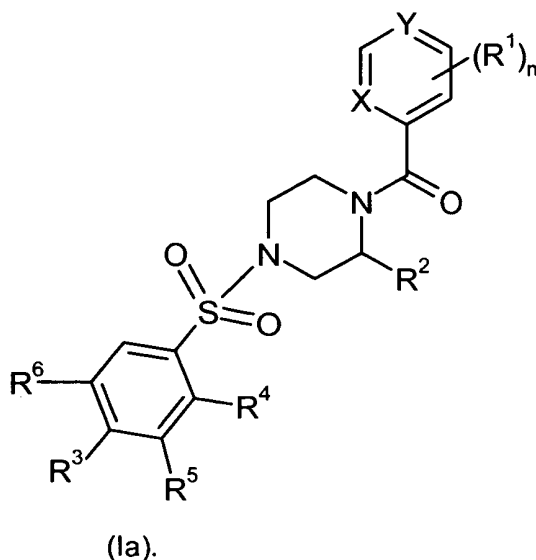
1-[(4-fluorofenil)sulfonil]-4-(4-piridinilcarbonil)piperazina;

1-[(4-bromofenil)sulfonil]-4-(4-piridinilcarbonil)piperazina; y

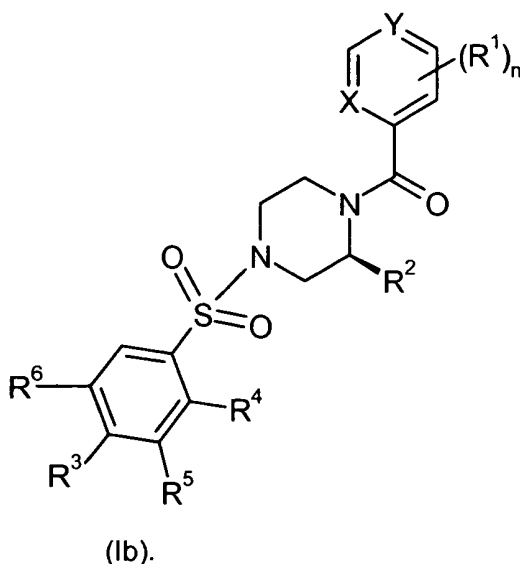
[4-[(4-bromofenil)sulfonil]-1-piperazinil]-2-piridinil-metazona.

Se entiende que en la fórmula (I), cuando está presente,  $R^1$  puede estar unido a cualquiera de los cuatro átomos de carbono posibles del anillo piridilo.

- 5 Tal como se usa en la presente memoria, el término "alquilo" (cuando se usa como un grupo o como parte de un grupo) se refiere a una cadena de hidrocarburo lineal o ramificada que contiene el número especificado de átomos de carbono. Por ejemplo, alquilo  $C_{1-6}$  significa una cadena de hidrocarburo lineal o ramificada que contiene al menos 1 y como máximo 6 átomos de carbono. Los ejemplos de alquilo incluyen, pero sin limitación; metilo (Me), etilo (Et), n-propilo, i-propilo, t-butilo, n-hexilo y i-hexilo.
- 10 Tal como se usa en la presente memoria, 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 el alquilo es como se definió anteriormente en la presente memoria.
- El término 'halógeno' se usa en la presente memoria para describir, a menos que se indique de otra manera, un grupo seleccionado de fluoro (flúor), cloro, bromo o yodo. En una realización, el término 'halógeno' se usa en la presente memoria para describir, a menos que se indique de otra manera, un grupo seleccionado de cloro o bromo.
- 15 El término haloalquilo  $C_{1-4}$ , tal como se usa en la presente memoria, se refiere a un grupo alquilo  $C_{1-4}$  como se define en la presente memoria sustituido con uno o más grupos halógeno, p.ej.  $CF_3$ ,  $CF_2H$  o  $CF_3CH_2$ .
- El término haloalcoxi  $C_{1-4}$ , tal como se usa en la presente memoria, se refiere a un grupo alcoxi  $C_{1-4}$  como se define en la presente memoria sustituido con uno o más grupos halógeno, p.ej. -O- $CF_3$ .
- 20 El término cicloalquilo  $C_{3-6}$ , tal como se usa en la presente memoria, se refiere a un anillo de hidrocarburo monocíclico saturado de 3 a 6 átomos de carbono. Los ejemplos de tales grupos incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo.
- El término anillo heterocíclico de 4 a 6 miembros y su radical monovalente se refiere a un anillo monocíclico saturado de 4 a 6 miembros que contiene 1 ó 2 heteroátomos seleccionados independientemente de oxígeno, nitrógeno y azufre. Los ejemplos adecuados de tales grupos incluyen pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo y azetidínilo.
- 25 En una realización del primer o segundo aspecto, X es nitrógeno e Y es carbono, o X es carbono e Y es nitrógeno. En otra realización del primer o segundo aspecto, X es nitrógeno e Y es carbono. En una realización adicional del primer o segundo aspecto, X es carbono e Y es nitrógeno.
- 30 En una realización del primer o segundo aspecto,  $R^1$  se selecciona de alquilo  $C_{1-4}$ , alcoxi  $C_{1-4}$ , ciano y  $NR^{1a}R^{1b}$ . En otra realización del primer o segundo aspecto,  $R^1$  se selecciona de alquilo  $C_{1-4}$  y alcoxi  $C_{1-4}$ . En una realización particular del primer o segundo aspecto,  $R^1$  se selecciona de metilo y metoxi. En una realización más particular del primer o segundo aspecto,  $R^1$  se selecciona de 2-metilo, 6-metilo, 2-metoxi y 6-metoxi. En una realización aún más particular del primer o segundo aspecto,  $R^1$  es 2-metilo.
- 35 En una realización del primer o segundo aspecto,  $R^1$  es  $NR^{1a}R^{1b}$  y  $R^{1a}$  y  $R^{1b}$  se seleccionan independientemente de hidrógeno y alquilo  $C_{1-4}$ , o  $R^{1a}$  y  $R^{1b}$  junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un anillo heterocíclico de 4 a 6 miembros. En otra realización del primer o segundo aspecto,  $R^{1a}$  y  $R^{1b}$  son alquilo  $C_{1-4}$ , o  $R^{1a}$  y  $R^{1b}$  junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un anillo heterocíclico de 4 ó 5 miembros. En una realización particular del primer o segundo aspecto,  $R^{1a}$  y  $R^{1b}$  son alquilo  $C_{1-4}$ , o  $R^{1a}$  y  $R^{1b}$  junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un anillo morfolinilo, pirrolidinilo o azetidínilo. En una realización más particular del primer o segundo aspecto,  $R^{1a}$  y  $R^{1b}$  son alquilo  $C_{1-4}$ . En una realización aún más particular del primer o segundo aspecto,  $R^{1a}$  y  $R^{1b}$  se seleccionan de metilo y etilo. En una realización aún más particular,  $R^{1a}$  y  $R^{1b}$  junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un anillo morfolinilo, pirrolidinilo o azetidínilo.
- 40 En una realización del primer o segundo aspecto, n es 0 ó 1. En otra realización del primer o segundo aspecto, n es 1. En una realización adicional del primer o segundo aspecto, n es 0.
- 45 En una realización del primer o segundo aspecto,  $R^2$  es metilo. En otra realización del primer o segundo aspecto,  $R^2$  es metilo y m es 1. En una realización particular del primer o segundo aspecto, el compuesto de fórmula (I) es un compuesto de fórmula (Ia)



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



- 5 En una realización del primer o segundo aspecto,  $R^3$  es haloalquilo  $C_{1-4}$  o haloalcoxi  $C_{1-4}$ . En una realización particular del primer o segundo aspecto,  $R^3$  es trifluorometilo, trifluorometoxi o difluorometoxi. En una realización más particular del primer o segundo aspecto,  $R^3$  es trifluorometilo.

En una realización del primer o segundo aspecto,  $R^4$  es hidrógeno o metilo. En una realización particular del primer o segundo aspecto,  $R^4$  es hidrógeno.

- 10 En una realización del primer o segundo aspecto,  $R^5$  y  $R^6$  se seleccionan independientemente de hidrógeno y haloalquilo  $C_{1-4}$ . En una realización particular del primer o segundo aspecto,  $R^5$  y  $R^6$  se seleccionan independientemente de hidrógeno y trifluorometilo. En una realización más particular del primer o segundo aspecto,  $R^5$  y  $R^6$  son hidrógeno.

- 15 En una realización del primer o segundo aspecto, X es nitrógeno e Y es carbono, o X es carbono e Y es nitrógeno;  $R^1$  es alquilo  $C_{1-4}$ , alcoxi  $C_{1-4}$ , ciano o  $NR^{1a}R^{1b}$ , en particular  $R^1$  es alquilo  $C_{1-4}$  o alcoxi  $C_{1-4}$ , más en particular  $R^1$  es metilo o metoxi, aún más en particular  $R^1$  se selecciona de 2-metilo, 6-metilo, 2-metoxi y 6-metoxi, aún más en particular  $R^1$  es 2-metilo; n es 0 ó 1, en particular n es 1;  $R^2$  es metilo, en particular  $R^2$  es metilo y m es 1, más en particular 2-metilo respecto del enlace piperazina-carbonilo (como en la fórmula (Ia)), aún más en particular (2S)-2-metilo (como en la fórmula (Ib));  $R^3$  es haloalquilo  $C_{1-4}$  o haloalcoxi  $C_{1-4}$ , en particular  $R^3$  es trifluorometilo, trifluorometoxi o difluorometoxi, más en particular  $R^3$  es trifluorometilo;  $R^4$  es hidrógeno o metilo, en particular  $R^4$  es
- 20

hidrógeno; R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup> se seleccionan independientemente de hidrógeno y haloalquilo C<sub>1-4</sub>, en particular R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup> se seleccionan independientemente de hidrógeno y trifluorometilo, más en particular R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup> son hidrógeno.

5 En una realización del primer o segundo aspecto, X es nitrógeno e Y es carbono, o X es carbono e Y es nitrógeno; R<sup>1</sup> es alquilo C<sub>1-4</sub>, alcoxi C<sub>1-4</sub>, ciano o NR<sup>1a</sup>R<sup>1b</sup>; n es 0 ó 1; cuando está presente, R<sup>2</sup> es metilo; R<sup>3</sup> es haloalquilo C<sub>1-4</sub> o haloalcoxi C<sub>1-4</sub>; R<sup>4</sup> es hidrógeno o metilo; R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup> se seleccionan independientemente de hidrógeno y haloalquilo C<sub>1-4</sub>.

En una realización del primer o segundo aspecto, X es nitrógeno e Y es carbono, o X es carbono e Y es nitrógeno; R<sup>1</sup> es alquilo C<sub>1-4</sub> o alcoxi C<sub>1-4</sub>; n es 1; R<sup>2</sup> es metilo y m es 1; R<sup>3</sup> es trifluorometilo, trifluorometoxi o difluorometoxi; R<sup>4</sup> es hidrógeno; R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup> se seleccionan independientemente de hidrógeno y trifluorometilo.

10 En una realización del primer o segundo aspecto, X es nitrógeno e Y es carbono, o X es carbono e Y es nitrógeno; R<sup>1</sup> es metilo o metoxi; n es 1; R<sup>2</sup> es 2-metilo respecto del enlace piperazina-carbonilo (como en la fórmula (Ia)) y m es 1; R<sup>3</sup> es trifluorometilo, trifluorometoxi o difluorometoxi; R<sup>4</sup> es hidrógeno; R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup> son hidrógeno.

15 En una realización del primer o segundo aspecto, X es nitrógeno e Y es carbono, o X es carbono e Y es nitrógeno; R<sup>1</sup> se selecciona de 2-metilo, 6-metilo, 2-metoxi y 6-metoxi; n es 1; R<sup>2</sup> es (2S)-2-metilo (como en la fórmula (Ib)) y m es 1; R<sup>3</sup> es trifluorometilo, trifluorometoxi o difluorometoxi; R<sup>4</sup> es hidrógeno; R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup> son hidrógeno.

20 En una realización del primer o segundo aspecto, X es nitrógeno e Y es carbono, o X es carbono e Y es nitrógeno; R<sup>1</sup> es NR<sup>1a</sup>R<sup>1b</sup> y R<sup>1a</sup> y R<sup>1b</sup> son independientemente hidrógeno o alquilo C<sub>1-4</sub>, o R<sup>1a</sup> y R<sup>1b</sup> junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un anillo heterocíclico de 4 a 6 miembros, en particular R<sup>1a</sup> y R<sup>1b</sup> son independientemente alquilo C<sub>1-4</sub>, o R<sup>1a</sup> y R<sup>1b</sup> junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un anillo heterocíclico de 4 ó 5 miembros, más en particular R<sup>1a</sup> y R<sup>1b</sup> son alquilo C<sub>1-4</sub>, o R<sup>1a</sup> y R<sup>1b</sup> junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un anillo morfolinilo, pirrolidina o azetidino, aún más en particular R<sup>1a</sup> y R<sup>1b</sup> son alquilo C<sub>1-4</sub>, aún más en particular R<sup>1a</sup> y R<sup>1b</sup> se seleccionan de metilo y etilo; n es 0 ó 1, en particular n es 1; R<sup>2</sup> es metilo, en particular R<sup>2</sup> es metilo y m es 1, más en particular 2-metilo respecto del enlace piperazina-carbonilo (como en la fórmula (Ia)), aún más en particular (2S)-2-metilo (como en la fórmula (Ib)); R<sup>3</sup> es haloalquilo C<sub>1-4</sub> o haloalcoxi C<sub>1-4</sub>, en particular R<sup>3</sup> es trifluorometilo, trifluorometoxi o difluorometoxi, más en particular R<sup>3</sup> es trifluorometilo; R<sup>4</sup> es hidrógeno o metilo, en particular R<sup>4</sup> es hidrógeno; R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup> se seleccionan independientemente de hidrógeno y haloalquilo C<sub>1-4</sub>, en particular R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup> se seleccionan independientemente de hidrógeno y trifluorometilo, más en particular R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup> son hidrógeno.

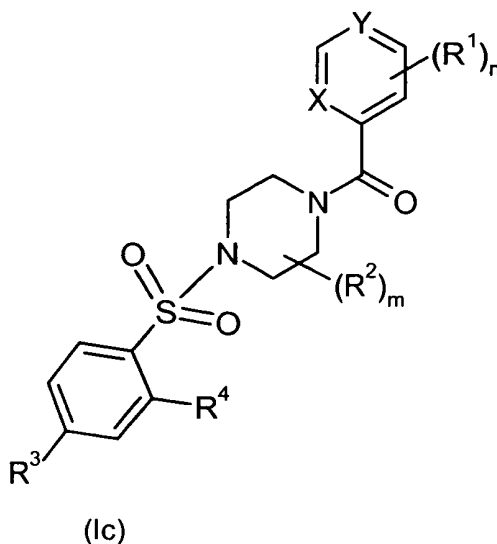
30 En una realización del primer o segundo aspecto, X es nitrógeno e Y es carbono, o X es carbono e Y es nitrógeno; R<sup>1</sup> es NR<sup>1a</sup>R<sup>1b</sup> y R<sup>1a</sup> y R<sup>1b</sup> son independientemente hidrógeno o alquilo C<sub>1-4</sub>, o R<sup>1a</sup> y R<sup>1b</sup> junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un anillo heterocíclico de 4 a 6 miembros; n es 0 ó 1; cuando está presente, R<sup>2</sup> es metilo; R<sup>3</sup> es haloalquilo C<sub>1-4</sub> o haloalcoxi C<sub>1-4</sub>; R<sup>4</sup> es hidrógeno o metilo; R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup> se seleccionan independientemente de hidrógeno y haloalquilo C<sub>1-4</sub>.

35 En una realización del primer o segundo aspecto, X es nitrógeno e Y es carbono, o X es carbono e Y es nitrógeno; R<sup>1a</sup> y R<sup>1b</sup> son independientemente alquilo C<sub>1-4</sub>, o R<sup>1a</sup> y R<sup>1b</sup> junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un anillo heterocíclico de 4 ó 5 miembros; n es 1; R<sup>2</sup> es metilo y m es 1; R<sup>3</sup> es trifluorometilo, trifluorometoxi o difluorometoxi; R<sup>4</sup> es hidrógeno o metilo; R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup> se seleccionan independientemente de hidrógeno y trifluorometilo.

40 En una realización del primer o segundo aspecto, X es nitrógeno e Y es carbono, o X es carbono e Y es nitrógeno; R<sup>1a</sup> y R<sup>1b</sup> son alquilo C<sub>1-4</sub>, o R<sup>1a</sup> y R<sup>1b</sup> junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un anillo morfolinilo, pirrolidina o azetidino, n es 1; R<sup>2</sup> es 2-metilo respecto del enlace piperazina-carbonilo; R<sup>3</sup> es trifluorometilo, trifluorometoxi o difluorometoxi; R<sup>4</sup> es hidrógeno; R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup> se seleccionan independientemente de hidrógeno.

En una realización del primer o segundo aspecto, el compuesto se selecciona de un compuesto de los Ejemplos 1 a 16, o una sal del mismo.

45 En un tercer aspecto, el compuesto es un compuesto de fórmula (Ic), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para el uso en la terapia, en la que



X es nitrógeno e Y es carbono, o X es carbono e Y es nitrógeno;

R<sup>1</sup> representa alquilo C<sub>1-4</sub>, alcoxi C<sub>1-4</sub>, ciano o morfolinilo;

m y n representan independientemente un número entero de 0 a 1;

5 R<sup>2</sup> representa alquilo C<sub>1-4</sub>;

R<sup>3</sup> representa halógeno, ciano, trifluorometilo, trifluorometoxi o difluorometoxi;

R<sup>4</sup> representa hidrógeno o metilo;

de forma que cuando R<sup>3</sup> representa ciano, R<sup>4</sup> representa un grupo diferente de hidrógeno.

En un cuarto aspecto, el compuesto es un compuesto de fórmula (Ic), o una sal del mismo, en la que

10 X es nitrógeno e Y es carbono, o X es carbono e Y es nitrógeno;

R<sup>1</sup> representa alquilo C<sub>1-4</sub>, alcoxi C<sub>1-4</sub>, ciano o morfolinilo;

m y n representan independientemente un número entero de 0 a 1;

R<sup>2</sup> representa alquilo C<sub>1-4</sub>;

R<sup>3</sup> representa halógeno, ciano, trifluorometilo, trifluorometoxi o difluorometoxi;

15 R<sup>4</sup> representa hidrógeno o metilo;

de forma que cuando R<sup>3</sup> representa ciano, R<sup>4</sup> representa un grupo diferente de hidrógeno;

con la condición de que el compuesto no sea

1-[(4-clorofenil)sulfonil]-4-(2-piridinilcarbonil)piperazina;

1-[(4-clorofenil)sulfonil]-4-(4-piridinilcarbonil)piperazina;

20 1-(4-piridinilcarbonil)-4-[[4-(trifluorometil)fenil]sulfonil]piperazina;

1-(2-piridinilcarbonil)-4-[[4-(trifluorometil)fenil]sulfonil]piperazina;

1-(2-piridinilcarbonil)-4-({4-[(trifluorometil)oxi]fenil}sulfonil)piperazina; y

1-(4-piridinilcarbonil)-4-({4-[(trifluorometil)oxi]fenil}sulfonil)piperazina.

25 En una realización del tercer o cuarto aspecto, X es nitrógeno e Y es carbono, o X es carbono e Y es nitrógeno. En otra realización del tercer o cuarto aspecto, X es nitrógeno e Y es carbono. En una realización adicional del tercer o cuarto aspecto, X es carbono e Y es nitrógeno.

En una realización del tercer o cuarto aspecto, n representa 0 ó 1. En una realización adicional del tercer o cuarto

aspecto, n representa 1. Cuando está presente, en una realización del tercer o cuarto aspecto, R<sup>1</sup> representa alquilo C<sub>1-4</sub>, alcoxi C<sub>1-4</sub> o ciano. En una realización adicional del tercer o cuarto aspecto, R<sup>1</sup> representa alquilo C<sub>1-4</sub>. En una realización adicional del tercer o cuarto aspecto, R<sup>1</sup> representa metilo, en particular 2-metilo o 6-metilo, aún más en particular 2-metilo.

- 5 En una realización del tercer o cuarto aspecto, m representa 0 ó 1. En una realización adicional del tercer o cuarto aspecto, m representa 1.

Cuando está presente, en una realización del tercer o cuarto aspecto, R<sup>2</sup> representa alquilo C<sub>1-3</sub>. En una realización adicional del tercer o cuarto aspecto, R<sup>2</sup> representa metilo o etilo. En una realización adicional del tercer o cuarto aspecto, R<sup>2</sup> representa metilo.

- 10 En una realización del tercer o cuarto aspecto, R<sup>3</sup> representa cloro, ciano, trifluorometilo, trifluorometoxi o difluorometoxi. En una realización adicional del tercer o cuarto aspecto, R<sup>3</sup> representa trifluorometilo.

Ciertos compuestos definidos en el primer al cuarto aspecto, en ciertas circunstancias, pueden formar sales de adición de ácido de los mismos. Se apreciará que para el uso en medicina los compuestos de fórmula (I) se pueden usar en forma de sales, en cuyo caso las sales deberían ser farmacéuticamente aceptables. Las sales farmacéuticamente aceptables incluyen las descritas por Berge, Bighley y Monkhouse, J. Pharm. Sci., 1977, 66, 1-19. La expresión "sales farmacéuticamente aceptables" incluye las sales preparadas a partir de ácidos farmacéuticamente aceptables, que incluyen los ácidos inorgánicos y orgánicos. Tales 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.

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

Los expertos en la técnica apreciarán que ciertos derivados protegidos de los compuestos definidos en el primer al cuarto aspecto, que se pueden producir antes de una etapa final de desprotección, pueden no tener actividad farmacológica como tales, pero, en ciertos casos, se pueden administrar por vía oral o parenteral y después se pueden metabolizar en el organismo para formar los compuestos definidos en el primer al cuarto aspecto, que son farmacológicamente activos. Tales derivados se pueden describir, por tanto, como "profármacos". Todos los derivados protegidos y profármacos de los compuestos definidos en el primer al cuarto aspecto se incluyen dentro del alcance de la invención. Los ejemplos de pro-fármacos adecuados para los compuestos de la presente invención se describen en Drugs of Today, Volumen 19, Número 9, 1983, págs. 499 - 538 y en Topics in Chemistry, Capítulo 31, págs. 306 - 316 y en "Design of Prodrugs" de H. Bundgaard, Elsevier, 1985, Capítulo 1 (cuyas descripciones en dichos documentos se incorporan en la presente memoria como referencia). Los expertos en la técnica apreciarán además que ciertos restos, conocidos para los expertos en la técnica como "pro-restos", por ejemplo como describió H. Bundgaard en "Design of Prodrugs" (cuya descripción en dicho documento se incorpora en la presente memoria como referencia) se pueden colocar en funciones adecuadas cuando tales funciones están presentes en los compuestos definidos en el primer y segundo aspectos. Por lo tanto, en un aspecto adicional, la invención proporciona un profármaco de un compuesto definido en el primer al cuarto aspecto.

Se apreciará que ciertos compuestos definidos en el primer al cuarto aspecto, o sus sales, pueden existir como solvatos, tales como hidratos. Cuando existen los solvatos, esta invención incluye en su alcance los solvatos estequiométricos y no estequiométricos.

Se apreciará que ciertos compuestos definidos en el primer al cuarto aspecto, o sus sales, pueden existir en más de una forma polimórfica. La invención se amplía a la totalidad de dichas formas, tanto si están en una forma polimórfica pura o cuando están mezcladas con cualquier otro material, tal como otra forma polimórfica.

Ciertos compuestos definidos en el primer al cuarto aspecto son capaces de existir en formas estereoisoméricas (p.ej., diastereómeros y enantiómeros), y la invención se amplía a cada una de estas formas estereoisoméricas y a las mezclas de las mismas, que incluyen los racematos. Las diferentes formas estereoisoméricas se pueden separar entre sí mediante los métodos habituales, o cualquier isómero dado se puede obtener mediante síntesis estereoespecífica o asimétrica. La invención también se amplía a cualquier forma tautomérica y las mezclas de las mismas.

La presente invención también incluye compuestos marcados isotópicamente, que son iguales a los compuestos definidos en el primer al cuarto aspecto de la invención, salvo por el hecho de que uno o más átomos se sustituyen por un átomo que tiene una masa atómica o número másico diferente de la masa atómica o número másico que se encuentra normalmente en la naturaleza. Los ejemplos de isótopos que se pueden incorporar en los compuestos de la invención incluyen los isótopos de hidrógeno, carbono, nitrógeno, flúor, tales como <sup>3</sup>H, <sup>11</sup>C, <sup>14</sup>C y <sup>18</sup>F.

Los compuestos definidos en el primer al cuarto aspecto y las sales de dichos compuestos que contienen los



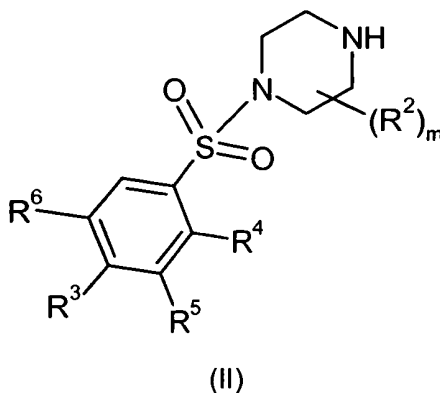
isótopos anteriormente mencionados y/u otros isótopos de otros átomos están dentro del alcance de la presente invención. Los compuestos marcados isotópicamente de la presente invención, por ejemplo aquellos en los que se incorporan isótopos radiactivos tales como  $^3\text{H}$ ,  $^{14}\text{C}$ , son útiles en los ensayos de distribución tisular de fármacos y/o sustratos. Se prefieren en particular los isótopos tritados, es decir  $^3\text{H}$ , y de carbono-14, es decir,  $^{14}\text{C}$ , por su facilidad de preparación y de detección. Los isótopos  $^{11}\text{C}$  y  $^{18}\text{F}$  son especialmente útiles en PET (tomografía por emisión de positrones). La PET es útil en la generación de imágenes del cerebro. Además, la sustitución con isótopos más pesados, tales como deuterio, es decir,  $^2\text{H}$ , puede proporcionar ciertas ventajas terapéuticas que son el resultado de una mayor estabilidad metabólica, por ejemplo una mayor semivida in vivo o menores necesidades de dosificación y, por lo tanto, se puede preferir en ciertas circunstancias. Los compuestos marcados isotópicamente de fórmula (I) y siguientes de esta invención se pueden preparar, en general, llevando a cabo los procedimientos descritos en los Esquemas y/o en los Ejemplos siguientes, sustituyendo un reactivo marcado isotópicamente fácilmente disponible por un reactivo sin marcar isotópicamente. En una realización, los compuestos definidos en el primer al cuarto aspecto o las sales de los mismos no están marcados isotópicamente.

En toda la memoria descriptiva, las fórmulas generales se denominan mediante números romanos (I), (II), (III), (IV), etc. Los subgrupos de estas fórmulas generales se definen como (Ia), (Ib), (Ic), etc.... (IVa), (IVb), (IVc), etc.

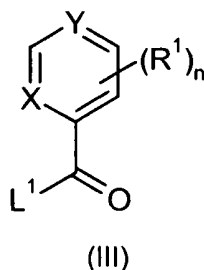
Los compuestos definidos en el primer al cuarto aspecto se pueden preparar como se expone en los siguientes Esquemas y en los ejemplos. Los siguientes procedimientos forman otro aspecto de la presente invención.

La presente invención proporciona además un procedimiento para la preparación de un compuesto definido en el primer al cuarto aspecto, o una sal del mismo, y dicho procedimiento comprende:

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

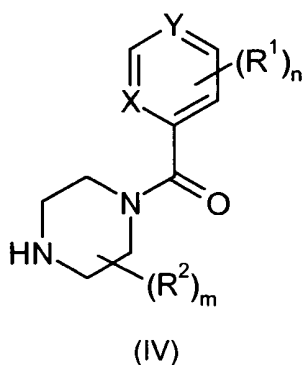


o un derivado del mismo, con un compuesto de fórmula (III)

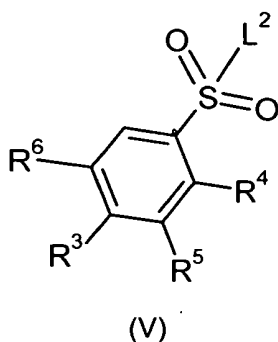


en la que  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$ , X, Y, m y n son como se definieron anteriormente y  $L^1$  representa un grupo saliente adecuado tal como un átomo de halógeno (p.ej. cloro o bromo) o un grupo hidroxilo activado mediante reactivos de acoplamiento de amida disponibles comercialmente (por ejemplo, HOBT, HBTU o HATU);

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



con un compuesto de fórmula (V)



5 en la que R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, X, Y, m y n son como se definieron anteriormente y L<sup>2</sup> representa un grupo saliente adecuado, tal como un átomo de halógeno (p.ej. cloro o bromo);

(c) la interconversión hasta otros compuestos definidos en el primer al cuarto aspecto.

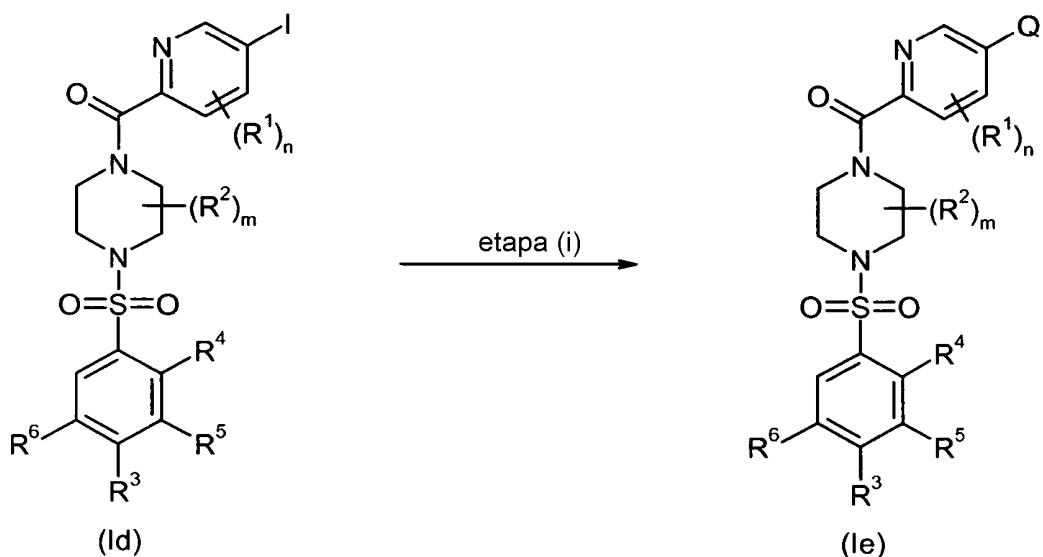
10 El procedimiento (a) comprende en general la reacción de un compuesto de fórmula (II) con un compuesto de fórmula (III) en un disolvente adecuado, tal como acetonitrilo, tetrahidrofurano, N,N-dimetilformamida o diclorometano, en presencia de una base adecuada, (por ejemplo, trietilamina, di-isopropiletilamina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

15 El procedimiento (b) comprende en general la reacción de un compuesto de fórmula (IV) y (V) en presencia de un disolvente adecuado (tal como diclorometano o acetonitrilo) en presencia de una base adecuada, (por ejemplo trietilamina, di-isopropiletilamina o DIPEA) a 0 °C hasta temperatura ambiente (por ejemplo, temperatura ambiente). De manera alternativa, el procedimiento (b) puede comprender en general la reacción de los intermedios en presencia de una base adecuada como disolvente (por ejemplo, piridina).

20 El procedimiento (c) se puede llevar a cabo mediante el uso de procedimientos de interconversión convencionales, tales como epimerización, oxidación, reducción, alquilación, sustitución aromática nucleófila o electrófila. Un ejemplo de interconversión puede ser la interconversión de un compuesto definido en el primer al cuarto aspecto en el que R<sup>3</sup> representa bromo hasta un compuesto definido en el primer al cuarto aspecto en el que R<sup>3</sup> representa ciano. Tal interconversión se puede llevar a cabo mediante el tratamiento del compuesto de bromo con una sal de cianuro (por ejemplo cianuro de cobre (I)) en un disolvente adecuado (tal como N,N-dimetilformamida) a temperaturas elevadas (tales como 200 °C mediante el uso de irradiación de microondas). De manera alternativa, la interconversión se puede llevar a cabo mediante el uso de una sal de cianuro (por ejemplo cianuro de zinc) en presencia de una fuente  
25 de un catalizador de paladio (por ejemplo, tris(dibencilidenaetona)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).

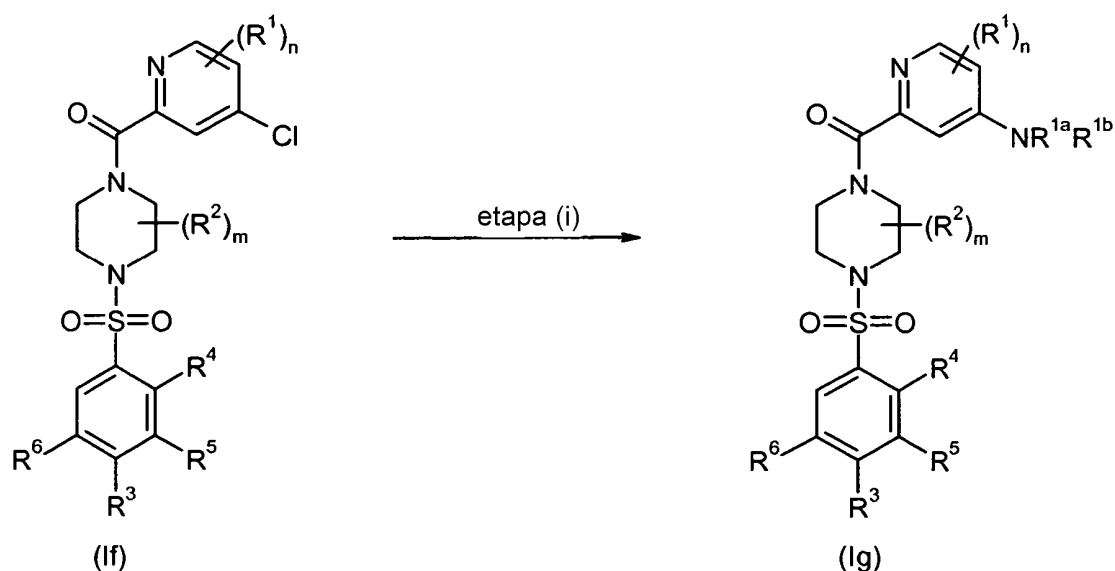
30 Este tipo de interconversión se puede llevar a cabo también con intermedios de compuestos definidos en el primer al cuarto aspecto, por ejemplo con los compuestos de fórmula (VII). Otro ejemplo de interconversión es desde un compuesto de fórmula (VII) en el que R<sup>4</sup> representa bromo hasta un compuesto en el que R<sup>4</sup> representa metilo. Tal interconversión se puede llevar a cabo tratando el compuesto de bromo con un ácido metilborónico o éster (p.ej., trimetilboroxina) en presencia de un catalizador de paladio (por ejemplo tetrakis(trifenilfosfina) paladio (0)) en un disolvente adecuado (tal como 1,4-dioxano) a temperaturas elevadas (tal como 100 °C).

Un ejemplo diferente de una interconversión hasta otros compuestos definidos en el primer al cuarto aspecto se muestra en el Esquema siguiente:



en el que  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$  y  $m$  son como se definieron anteriormente,  $n$  es 0 ó 1, y  $Q$  es alquilo  $C_{1-4}$  o cicloalquilo  $C_{3-6}$ .

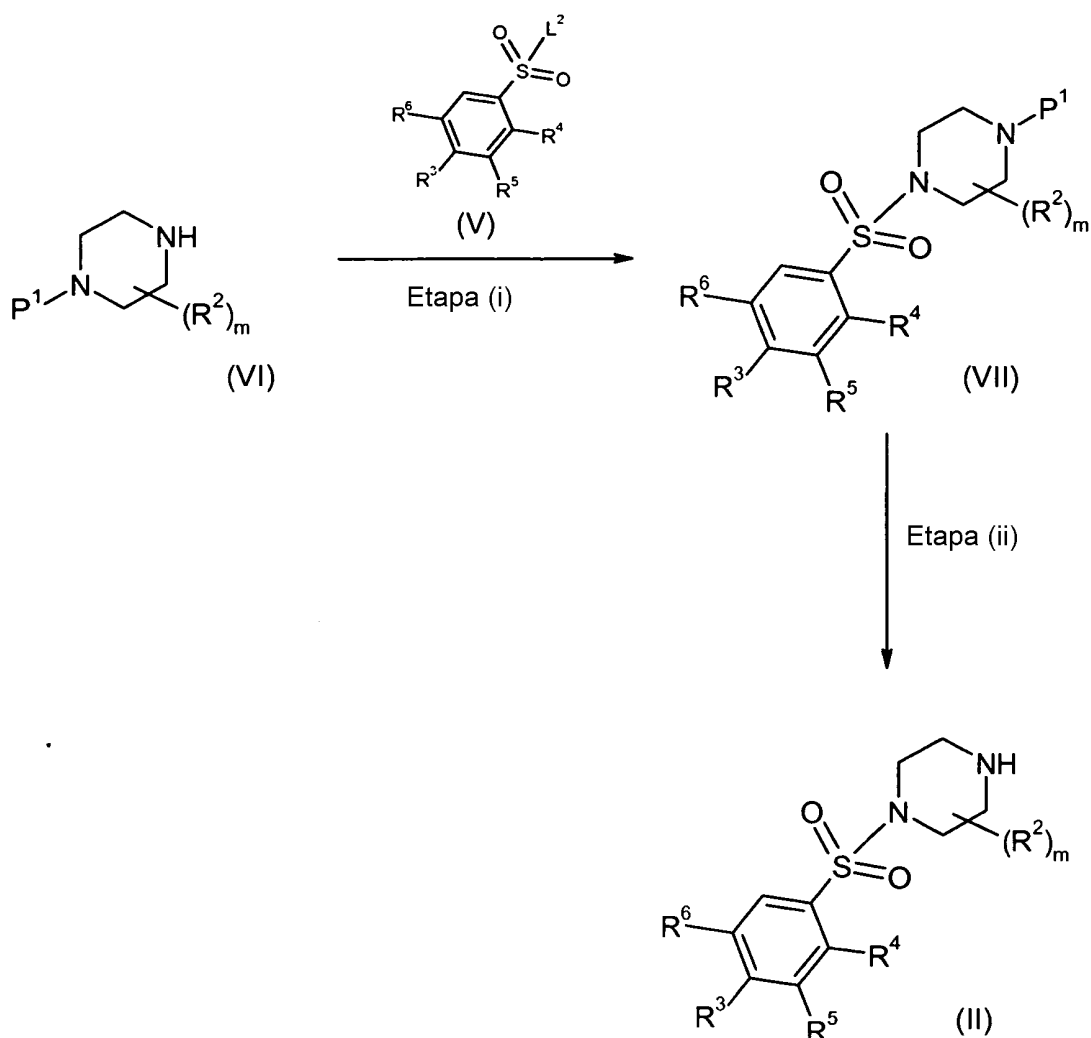
- 5 La Etapa (i) comprende en general hacer reaccionar un compuesto de fórmula (Id) con un haluro de alquil  $C_{1-4}$ -zinc en presencia de un catalizador tal como  $PdCl_2(dppf)$  en un disolvente adecuado tal como 1,4-dioxano a una temperatura elevada (tal como  $100\text{ }^\circ\text{C}$ ). De manera alternativa, la Etapa (i) puede comprender hacer reaccionar un compuesto de fórmula (Id) con un ácido alquil  $C_{1-4}$ -borónico o ácido cicloalquil  $C_{3-6}$ -borónico adecuado en presencia de un catalizador tal como acetato de paladio(II), un ligando tal como triciclohexilfosfina y una base tal como fosfato potásico en un disolvente tal como una mezcla de tolueno y agua a una temperatura elevada.
- 10 Un ejemplo adicional de una interconversión hasta otros compuestos definidos en el primer al cuarto aspecto se muestra en el Esquema siguiente:



en el que  $R^1$ ,  $R^{1a}$ ,  $R^{1b}$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$  y  $m$  son como se definieron anteriormente, y  $n$  es 0 ó 1.

- 15 La Etapa (i) comprende en general hacer reaccionar un compuesto de fórmula (If) con una amina  $HNR^{1a}R^{1b}$  en un disolvente adecuado tal como isopropanol en el microondas en el intervalo de temperaturas  $100-180\text{ }^\circ\text{C}$  durante el tiempo necesario para conseguir una buena conversión hasta (Ig), tal como, por ejemplo, 1 h a 48 h.

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

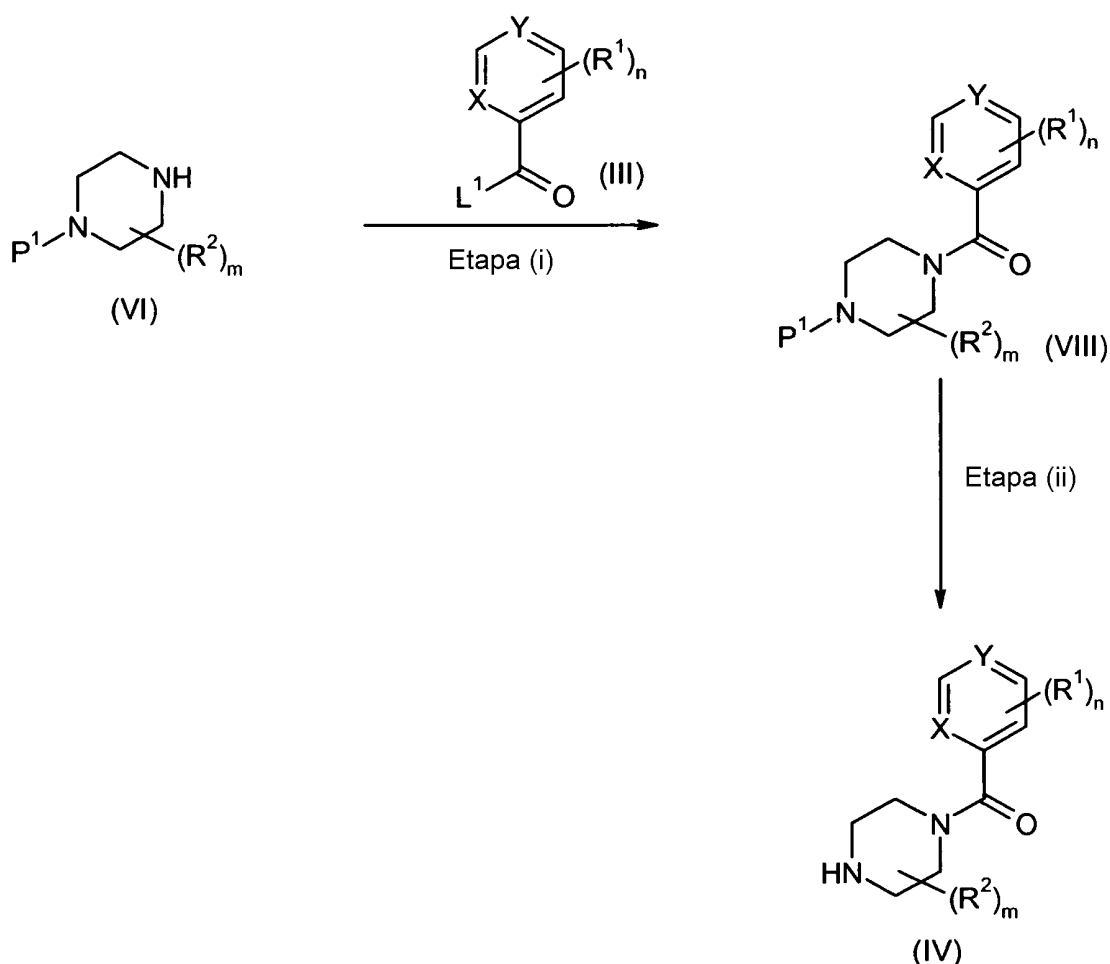


en el que  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$ ,  $m$  y  $L^2$  son como se definieron anteriormente y  $P^1$  representa un grupo protector adecuado tal como t-butoxicarbonilo. De manera alternativa, si  $P^1$  es H, la Etapa (ii) no es necesaria.

5 La Etapa (i) comprende en general hacer reaccionar un compuesto de fórmula (V) y (VI) en un disolvente adecuado, tal como DCM o MeCN en presencia de una base, (por ejemplo trietilamina, di-isopropilamina o DIPEA) a  $0^\circ\text{C}$  hasta temperatura ambiente (por ejemplo, temperatura ambiente). De manera alternativa, la Etapa (i) se puede llevar a cabo en general mediante el uso de una base adecuada como disolvente, por ejemplo piridina, o la Etapa (i) también se puede llevar a cabo en una mezcla de disolventes de THF y agua, mediante el uso de una base adecuada tal como hidróxido sódico.

10 La Etapa (ii) comprende en general una reacción de desprotección. Por ejemplo, cuando  $P^1$  representa t-butoxicarbonilo, la Etapa (ii) comprenderá en general 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 fórmula (IV) se pueden preparar de acuerdo con el Esquema siguiente:



en el que X, Y,  $R^2$ , m,  $R^1$ , n y  $P^1$  son como se definieron anteriormente.

La Etapa (i) comprende en general hacer reaccionar un compuesto de fórmula (VI) con un compuesto de fórmula (III) en un disolvente adecuado (tal como MeCN, THF, DMF o DCM) en presencia de una base adecuada (por ejemplo, trietilamina, di-isopropiletilamina o DIPEA) a 0 °C hasta temperatura ambiente (por ejemplo, temperatura ambiente).

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

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

Los compuestos que pueden bloquear los canales de calcio  $Ca_v2.2$  pueden ser útiles en el tratamiento o la profilaxis del dolor, que incluye el dolor agudo, dolor crónico, dolor articular crónico, dolor musculoesquelético, dolor neuropático, dolor inflamatorio, dolor visceral, dolor asociado al cáncer, dolor asociado a migraña, cefalea tensional y cefalea en brotes, dolor asociado a trastornos intestinales funcionales, dolor lumbar y cervical, dolor asociado a torceduras y esguinces, dolor mantenido simpáticamente; miositis, dolor asociado a gripe u otras infecciones víricas tales como el resfriado común, dolor asociado a fiebre reumática, dolor asociado a isquemia miocárdica, dolor posoperatorio, quimioterapia del cáncer, cefalea, dolor de muelas y dismenorrea.

Las afecciones con 'dolor articular crónico' incluyen artritis reumatoide, osteoartritis, espondilitis reumatoide, artritis gotosa y artritis juvenil.

El 'dolor asociado a trastornos intestinales funcionales' incluye dispepsia no ulcerosa, dolor torácico no cardíaco y síndrome de intestino irritable.

Los síndromes de 'dolor neuropático' incluyen: neuropatía diabética, ciática, dolor lumbar inespecífico, neuralgia trigeminal, dolor de esclerosis múltiple, fibromialgia, neuropatía relacionada con el VIH, neuralgia post-herpética, neuralgia trigeminal, y dolor que resulta de un traumatismo físico, amputación, síndrome del miembro fantasma, cirugía medular, cáncer, toxinas o afecciones inflamatorias crónicas. Además, las afecciones de dolor neuropático

5 incluyen el dolor asociado a sensaciones normalmente no dolorosas tales como hormigueos (parestias y disestesias), sensibilidad incrementada al tacto (hiperestesia), sensación dolorosa tras una estimulación inocua (alodinia dinámica, estática, térmica o fría), sensibilidad incrementada a estímulos nocivos (hiperalgesia térmica, fría, mecánica), sensación de dolor continuo tras la retirada de la estimulación (hiperpatía) o ausencia o déficit en las rutas sensoriales selectivas (hipoalgesia).

Otras afecciones que se podrían tratar potencialmente con los compuestos definidos en el primer al cuarto aspecto incluyen las enfermedades neurodegenerativas y la neurodegeneración, neurodegeneración tras traumatismo, acúfenos, dependencia de un agente inductor de dependencia tal como opioides (p.ej. morfina), depresores del SNC (p.ej. etanol), psicoestimulantes (p.ej. cocaína) y nicotina.

10 Las enfermedades neurodegenerativas incluyen demencia, en particular demencia degenerativa (que incluye demencia senil, demencia con cuerpos de Lewy, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Pick, corea de Huntington, enfermedad de Parkinson y enfermedad de Creutzfeldt-Jakob, ELA, enfermedad de las neuronas motoras); demencia vascular (que incluye demencia multiinfarto); así como demencia asociada a lesiones que ocupan el espacio intracraneal; traumatismo; infecciones y afecciones relacionadas (que incluyen infección por VIH, meningitis y herpes); metabolismo; toxinas; anoxia y deficiencia de vitaminas; y deterioro cognitivo leve asociado al envejecimiento, en particular deterioro de la memoria asociado al envejecimiento.

Los compuestos definidos en el primer al cuarto aspecto pueden ser útiles además para la neuroprotección y en el tratamiento o la profilaxis de la neurodegeneración tras traumatismo, tal como ictus, paro cardíaco, derivación pulmonar, lesión cerebral traumática, lesión de la médula espinal o similares.

20 Otra afección que se podría tratar potencialmente mediante los compuestos definidos en el primer al cuarto aspecto es la espasticidad o hipertonía muscular.

Así, en una realización del primer y tercer aspecto, la terapia es para el tratamiento o la profilaxis de cualquiera de los trastornos descritos en la presente memoria, en particular el dolor. En una realización particular, la terapia es para el tratamiento de cualquiera de los trastornos descritos en la presente memoria, en particular el dolor.

25 Según un aspecto adicional, se proporciona el uso de un compuesto definido en el primer al cuarto aspecto, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento o la profilaxis de cualquiera de los trastornos de la presente memoria, en particular el dolor. Más en particular, se proporciona el uso de un compuesto definido en el primer al cuarto aspecto, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de cualquiera de los trastornos de la presente memoria.

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

35 Para usar un compuesto definido en el primer al cuarto aspecto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para el tratamiento o la profilaxis en seres humanos y otros mamíferos, se formula normalmente de acuerdo con la práctica farmacéutica habitual en forma de una composición farmacéutica. Por lo tanto, en otro aspecto de la invención, se proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto definido en el primer al cuarto aspecto, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, adaptado para el uso en la medicina humana o veterinaria.

40 Para usar los compuestos definidos en el primer al cuarto aspecto en la terapia, se formularán normalmente en una composición farmacéutica de acuerdo con la práctica farmacéutica habitual. La presente invención proporciona además una composición farmacéutica que comprende un compuesto definido en el primer al cuarto aspecto, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y opcionalmente un excipiente farmacéuticamente aceptable.

45 Cuando se usan en el tratamiento o la profilaxis del dolor, los compuestos definidos en el primer al cuarto aspecto o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos se pueden usar en combinación con otros medicamentos que se indica que son útiles en el tratamiento o la profilaxis del dolor de origen neuropático, que incluyen neuralgias, neuritis y dolor de espalda, y dolor inflamatorio que incluye osteoartritis, artritis reumatoide, dolor inflamatorio agudo, dolor de espalda y migraña. Tales agentes terapéuticos incluyen como compuestos los inhibidores de COX-2 (ciclooxigenasa-2), tales como celecoxib, deracoxib, rofecoxib, valdecoxib, parecoxib, COX-189 ó 2-(4-etoxi-fenil)-3-(4-metanosulfonil-fenil)-pirazolo[1,5-b]piridazina (documento WO99/012930); inhibidores de la 5-lipoxigenasa; 50 NSAIDs (fármacos antiinflamatorios no esteroideos) tales como diclofenac, indometacina, nabumetona o ibuprofeno; bisfosfonatos, antagonistas de receptores de leucotrienos; DMARDs (fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad) tales como metotrexato; agonistas del receptor de adenosina A1; agentes bloqueantes de canales de sodio, tales como lamotrigina; moduladores de receptores de NMDA (N-metil-D-aspartato), tales como antagonistas de receptores de glicina o memantina; ligandos para la subunidad  $\alpha_2\delta$  de los canales de calcio controlados por el voltaje, tales como gabapentina, pregabalina y solzira; antidepresivos tricíclicos tales como amitriptilina; fármacos antiepilépticos estabilizantes de neuronas; inhibidores de colinesterasa tales como galantamina; inhibidores de la absorción monoaminérgica tales como venlafaxina; analgésicos opioides; anestésicos locales; agonistas de 5HT<sub>1</sub>, 55 tales como triptanos, para el compuesto sumatriptán, naratriptán, zolmitriptán, eletriptán, frovatriptán, almotriptán o

5 rizatriptán; moduladores de receptores nicotínicos de acetil colina (nACh); moduladores de receptores de glutamato, para el compuesto moduladores del subtipo NR2B; ligandos del receptor de EP<sub>4</sub>; ligandos del receptor de EP<sub>2</sub>; ligandos del receptor de EP<sub>3</sub>; agonistas de EP<sub>4</sub> y agonistas de EP<sub>2</sub>; antagonistas de EP<sub>4</sub>; antagonistas de EP<sub>2</sub> y antagonistas de EP<sub>3</sub>; ligandos de receptores cannabinoides; ligandos de receptores de bradiquinina; ligandos del receptor vaniloide o de potencial receptor transitorio (TRP); y ligandos del receptor purinérgico, que incluyen antagonistas en P2X<sub>3</sub>, P2X<sub>2/3</sub>, P2X<sub>4</sub>, P2X<sub>7</sub> o P2X<sub>4/7</sub>; moléculas de apertura de canales KCNQ/Kv7, tales como retigabina; Se describen inhibidores de COX-2 adicionales en las Patentes de EE.UU. N°s 5.474.995, US5.633.272; 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.

10 Cuando se usa en el tratamiento o la profilaxis de la enfermedad de Alzheimer, el compuesto definido en el primer al cuarto aspecto, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se puede usar en combinación con otros medicamentos que se indica que son útiles como modificadores de la enfermedad o en los tratamientos sintomáticos de la enfermedad de Alzheimer.

15 Los ejemplos adecuados de otros agentes terapéuticos pueden ser agentes que se sabe que modifican la transmisión colinérgica, tales como antagonistas de 5-HT<sub>1A</sub>, (p.ej. lecozotan), antagonistas de 5-HT<sub>6</sub>, agonistas muscarínicos M1, antagonista muscarínico M2, inhibidores de acetilcolinesterasa (p.ej. tetrahidroaminoacridina, donepezil o rivastigmina), o moduladores alostéricos, agonistas de receptores nicotínicos o moduladores alostéricos, agentes sintomáticos tales como antagonistas del receptor 5-HT<sub>6</sub>, p.ej. SB742457, antagonistas del receptor H3, p.ej. GSK189254 y GSK239512, agonista del receptor 5-HT<sub>4</sub>, agonistas de PPAR, también antagonistas o  
20 moduladores del receptor de NMDA, también agentes modificadores de la enfermedad tales como inhibidores de β o γ-secretasa (p.ej. R-flurbiprofeno), también moduladores positivos de AMPA e inhibidores de la reabsorción del transportador de glicina.

25 Cuando un compuesto definido en el primer al cuarto aspecto, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se usa en combinación con otro agente terapéutico, los compuestos se pueden administrar de forma secuencial o simultánea mediante cualquier vía conveniente.

La invención proporciona así, en un aspecto adicional, una combinación que comprende un compuesto definido en el primer al cuarto aspecto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo junto con un agente o agentes terapéuticos adicionales.

30 Una composición farmacéutica de la invención, que se puede preparar mediante mezcla, de manera adecuada a temperatura ambiente y a presión atmosférica, se adapta normalmente para administración oral, parenteral o rectal y, como tal, puede estar en forma de comprimidos, cápsulas, preparaciones líquidas orales, polvos, gránulos, pastillas, polvos reconstituibles, soluciones o suspensiones inyectables o para infusión, o supositorios. En general, se prefieren las composiciones administrables por vía oral.

35 Los comprimidos y las cápsulas para la administración oral pueden estar en forma de dosis unitaria, y pueden contener excipientes convencionales, tales como agentes aglutinantes, rellenos, lubricantes para la formación de comprimidos, disgregantes y agentes humectantes aceptables. Los comprimidos se pueden revestir según métodos bien conocidos en la práctica farmacéutica normal.

40 Las preparaciones líquidas orales pueden estar, por ejemplo, en forma de suspensiones, soluciones, emulsiones, jarabes o elixires acuosos u oleosos, o pueden estar en forma de un producto seco para la reconstitución con agua u otro vehículo adecuado antes del 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 se desea, aromas o colorantes convencionales.

45 Para la administración parenteral, se preparan formas de dosis unitaria fluidas utilizando un compuesto de la invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y un vehículo estéril. El compuesto, dependiendo del vehículo y de la concentración usada, se puede suspender o disolver en el vehículo. Al preparar las soluciones, el compuesto se puede disolver para inyección y esterilizarlo mediante filtración antes de cargarlo en un vial o ampolla adecuado y sellarlo. De manera ventajosa, se disuelven en el vehículo adyuvantes tales como anestésicos locales, conservantes y agentes tamponadores. Para mejorar la estabilidad, se puede congelar la composición después de introducirla en el vial, y se puede eliminar el agua a vacío. Las suspensiones parenterales se preparan  
50 esencialmente de la misma manera, con la excepción de que el compuesto se suspende en el vehículo en lugar de disolverse, y la esterilización no se puede llevar a cabo mediante filtración. El compuesto se puede esterilizar mediante exposición a óxido de etileno antes de la suspensión en un vehículo estéril. Ventajosamente, se incluye un tensioactivo o agente humectante en la composición para facilitar la distribución uniforme del compuesto.

55 La composición puede contener del 0,1% al 99% en peso, preferiblemente del 10% al 60% en peso, del material activo, dependiendo del método de administración. La dosis del compuesto definido en el primer al cuarto aspecto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo usada en el tratamiento o la profilaxis de los trastornos anteriormente mencionados variará de la manera habitual con la gravedad de los trastornos, el peso del enfermo, y otros factores similares. Sin embargo, como guía general, las dosis unitarias adecuadas pueden ser de 0,05 a 1000

mg, de manera más adecuada 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 prolongar durante varias semanas, meses, años o incluso durante toda la vida.

- 5 Un aspecto adicional de la invención es una composición farmacéutica que comprende de 0,05 a 1000 mg de un compuesto definido en el primer al cuarto aspecto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y 0 a 3 g más, de manera adecuada 0 a 2 g, de al menos un vehículo farmacéuticamente aceptable.

Abreviaturas:

	Ar:	argón
	ac.:	acuoso
10	dba:	dibencilidenacetona
	DCM:	diclorometano
	DIPEA:	<i>N,N</i> -diisopropiletilamina
	DMF:	<i>N,N</i> -dimetilformamida
	DMSO:	Dimetilsulfóxido
15	DPPF:	1,1'-bis(difenilfosfin)ferroceno
	EDC:	hidrocloruro de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida
	EtOAc:	acetato de etilo
	HATU:	hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)- <i>N,N,N',N'</i> -tetrametiluronio
	HBTU:	hexafluorofosfato de O-benzotriazol- <i>N,N,N',N'</i> -tetrametiluronio
20	HOBT:	hidroxibenzotriazol
	iHex:	isohexano
	LCMS:	cromatografía líquida / espectrometría de masas
	MS:	espectrometría de masas
	MeCN:	acetonitrilo
25	MDAP:	cromatografía líquida preparativa automatizada dirigida por masas
	MeOH:	metanol
	TA:	temperatura ambiente
	sat.:	saturado
	SCX:	cromatografía de intercambio catiónico fuerte
30	SPE:	extracción en fase sólida
	SP4:	sistema de purificación automatizado SP4® de Biotage
	THF:	tetrahidrofurano
	TFA:	ácido trifluoroacético
	Pd <sub>2</sub> (dba) <sub>3</sub> :	tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0)
35	Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>4</sub> :	tetrakis(trifenilfosfin)paladio
	h:	hora(s)
	min:	minuto(s)
	Boc:	t-butoxicarbonilo



$\text{PdCl}_2(\text{dppf})_3$ : (1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocen)dicloropaldio(II)

API-ES: ionización a presión atmosférica con electronebulización

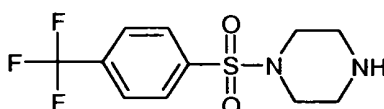
### Ejemplos

5 A continuación se describe la preparación de varios compuestos secundarios definidos en el primer al cuarto aspecto.

En los procedimientos siguientes, después de cada material de partida, se proporciona una referencia a un intermedio. Esto se proporciona simplemente para ayudar al químico experto. El material de partida puede no haberse preparado necesariamente a partir del lote mencionado.

#### Descripción 1

10 1-[[4-(Trifluorometil)fenil]sulfonyl]piperazina



15 A una disolución de 1-piperazincarboxilato de 1,1-dimetiletilo (5,00 g, 26,8 mmol) en DCM (200 ml) se le añadió DIPEA (9,85 ml, 56,4 mmol) y después cloruro de 4-(trifluorometil)benzenosulfonyl (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 después hasta sequedad a vacío, para proporcionar 4-[[4-(trifluorometil)fenil]sulfonyl]-1-piperazincarboxilato de 1,1-dimetiletilo, (rendimiento bruto del 100%).

$m/z$  (API-ES) 295  $[M+H-100]^+$

20 A una disolución de 4-[[4-(trifluorometil)fenil]sulfonyl]-1-piperazincarboxilato de 1,1-dimetiletilo en 1,4-dioxano (100 ml) se le añadió 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. La mezcla de reacción se redujo después hasta sequedad a vacío.

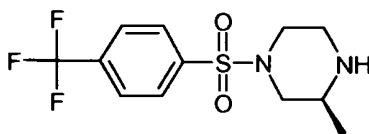
El residuo se disolvió en DCM (200 ml) y se lavó con NaOH 2 M (50 ml) dos veces. La capa orgánica se secó sobre sulfato magnésico seco, los componentes insolubles se eliminaron mediante filtración, y el filtrado se redujo hasta sequedad a vacío para proporcionar el compuesto del título (6,60 g) en forma de un sólido amarillo pálido.

$m/z$  (API-ES) 295  $[M+H]^+$

25 1 H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-*d*)  $\delta$  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



30 A una disolución de (2S)-2-metil-1-piperazincarboxilato de 1,1-dimetiletilo (5,00 g, 25,0 mmol, proveedor Small Molecules Inc.) en DCM (200 ml) se le añadió DIPEA (11,4 ml, 65,5 mmol) y cloruro de 4-(trifluorometil)benzenosulfonyl (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 decantación. La disolución se lavó con una disolución saturada de bicarbonato sódico (50 ml, dos veces) y después con agua destilada (50 ml). La capa orgánica se secó sobre sulfato magnésico, que se eliminó mediante filtración y el filtrado se evaporó hasta sequedad en un rotavapor para proporcionar 8,90 g de un sólido blanco. El sólido se disolvió en 1,4-dioxano (30 ml) y HCl 4 M en 1,4-dioxano (10 ml), y se añadieron unas gotas de agua y la mezcla de reacción se agitó durante 1 hora. Después se añadió más HCl 4 M en 1,4-dioxano (20 ml) y la reacción se agitó durante la noche. La mezcla de reacción se evaporó hasta sequedad a vacío y el residuo se disolvió en MeOH y se cargó en una columna SCX (Biotage).

35 La columna se lavó con MeOH (2 volúmenes de columna) y el producto se eluyó con amoníaco 1 M en MeOH. La LCMS demostró que había presente una gran cantidad del producto deseado en el lavado de MeOH, así que éste se evaporó hasta sequedad en el rotavapor. El residuo se disolvió en EtOAc (100 ml) y se extrajo con HCl ac. 2 M (50 ml). La capa acuosa se basificó con una disolución acuosa de NaOH 2 M hasta que el pH permaneció por encima de 7, y se extrajo con EtOAc (100 ml). La capa orgánica se evaporó hasta sequedad en el rotavapor para proporcionar

40

el compuesto del título en forma de un sólido blanco (4,34 g).

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

<sup>1</sup>H RMN (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).

5 Síntesis alternativa de (3S)-3-Metil-1-[[4-(trifluorometil)fenil]sulfonyl]piperazina: Descripción 2a

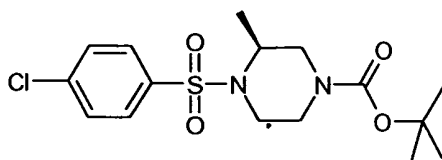
Se disolvió (2S)-2-metilpiperazina (15 g, 150 mmol) en tetrahidrofurano (300 mL) y la disolución se enfrió a 0 °C. Se añadió hidróxido sódico (150 mL, 449 mmol), después se añadió cloruro de 4-(trifluorometil)bencenosulfonilo (40 g, 164 mmol) (disuelto en 200 ml de THF) gota a gota y la mezcla resultante se agitó durante 1 h. Se añadió más cloruro de 4-(trifluorometil)bencenosulfonilo (0,06 eq, 2,2 g) y la mezcla se agitó durante 10 min. La mezcla se diluyó con DCM (500 ml) y agua (500 ml) y se agitó durante 5 min. Las fases se separaron, la capa acuosa se extrajo con DCM (1000 ml) y las fases orgánicas se concentraron a presión reducida. El residuo se resuspendió con HCl 1 M (500 ml) y se lavó con DCM para extraer las impurezas. La fase acuosa se basificó hasta pH=9 con NaOH 3 M, se extrajo con DCM (3x 500 ml) y las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> antes de eliminar el disolvente a presión reducida para proporcionar el compuesto del título (30 g).

15 m/z (API-ES) 309 [M+H]<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 1,06 (d, *J* = 7,2 Hz, 3H), 1,94 (t, *J* = 10,4 Hz, 1H), (td, *J* = 11,2, 4,0 Hz, 1H), 2,88-3,07 (m, 3H), 3,66 (m, 2H), 7,83 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,90 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H).

Descripción 3

(3S)-4-[[4-Clorofenil]sulfonyl]-3-metil-1-piperazincarboxilato de 1,1-dimetiletilo

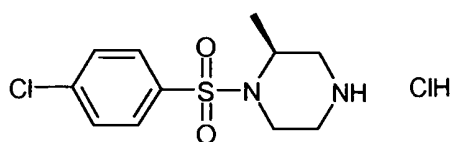


20 A una disolución de (3S)-3-metil-1-piperazincarboxilato de 1,1-dimetiletilo (10,0 g, 49,9 mmol, proveedor Aldrich) en piridina (30 ml) se le añadió cloruro de 4-clorobencenosulfonilo (12,7 g, 59,9 mmol) por partes. La reacción se agitó a temperatura ambiente en una atmósfera de argón durante 2 horas. La reacción se evaporó después, y se repartió entre HCl ac. 2 N (70 ml) y DCM (80 ml). La fase acuosa se extrajo adicionalmente con DCM (2x 80 ml), y las capas de DCM combinadas se hicieron pasar a través de una frita hidrófoba y se evaporaron. El producto se secó a vacío a 40 °C durante 18 horas para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido naranja (24,14 g).

25 <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ 1,03 (3H, dd, *J*= 6,8, 0,4 Hz), 1,43 (9H, s), 3,05 (1H, m), 3,10 (1H, m), 3,15 (1H, m), 3,60 (1H, m), 3,80 (1H, m), 4,10 (2H, m), 7,48 (2H, m), 7,74 (2H, m).

Descripción 4

30 Hidrocloruro de (2S)-1-[[4-clorofenil]sulfonyl]-2-metilpiperazina



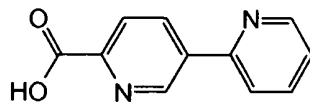
35 Se suspendió (3S)-4-[[4-clorofenil]sulfonyl]-3-metil-1-piperazincarboxilato de 1,1-dimetiletilo (se puede preparar como se describió en la Descripción 3) (peso bruto 24,14 g, teórico 49,9 mmol) en HCl 4 M en 1,4-dioxano (80 mL, exceso) y se agitó enérgicamente durante 3 horas. La muestra se evaporó, se suspendió en éter dietílico (100 mL) y se filtró a través de vidrio sinterizado. El sólido recogido se secó a vacío a 40 °C durante 18 horas para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido amarillo (15,45 g).

m/z (API-ES) 275 [M+H]<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H RMN (MeOH-*d*4) δ 1,21 (3H, d, *J*=7,0 Hz), 2,91-3,45 (5H, m ancho), 3,89 (1H, m), 4,38 (1H, m), 7,64 (2H, m), 7,88 (2H, m).

40 Descripción 5

Ácido 2,3'-bipiridin-6'-carboxílico



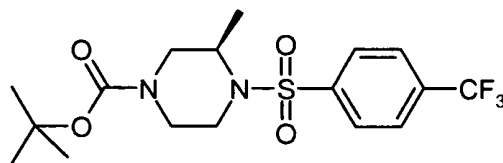
5 En un vial de microondas de 5 ml se añadió 2-bromopiridina (0,093 ml, 0,949 mmol), 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2-piridincarboxilato de metilo (300 mg, 1,139 mmol), cloruro de bis(trifenilfosfin)paladio(II) (133 mg, 0,190 mmol), carbonato sódico (302 mg, 2,85 mmol), 1,2-dimetoxietano (1,5 ml), etanol (1,000 ml) y agua (0,500 ml). La mezcla de reacción se calentó durante 0,5 horas a 120 °C en el microondas. La mezcla se diluyó con MeOH y se filtró a través de Celite®. El producto se concentró a vacío y después se filtró a través de un cartucho SCX de 20 g (lavado con MeOH, eluido con NH<sub>3</sub> 1 M en MeOH) y se evaporó a vacío. El producto se trituró con éter y se concentró a vacío. El producto se diluyó en DCM y después se añadió 1 ml de HCl 1 M en éter, y el producto se concentró a vacío y después se disolvió en MeCN/DMSO 1:1 y se purificó mediante MDAP. Las fracciones deseadas se recogieron y se concentraron a vacío para proporcionar el compuesto del título (44 mg).

m/z (API-ES) 201 [M+H]<sup>+</sup>

1H RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 7,44 - 7,52 (m, 1 H) 7,98 (td, *J*=7,8, 1,8 Hz, 1 H) 8,11 - 8,19 (m, 2 H) 8,61 (dd, *J*=8,2, 2,3 Hz, 1 H) 8,73 - 8,79 (m, 1 H) 9,38 (dd, *J*=2,2, 0,7 Hz, 1 H) 13,32 (s. ancho, 1 H).

15 Descripción 6

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



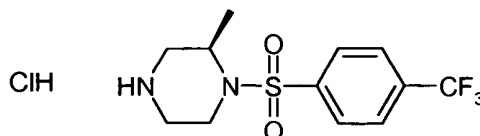
20 A una disolución de (3R)-3-metil-1-piperazincarboxilato de 1,1-dimetiletilo (1,5 g, 7,49 mmol, proveedor Aldrich) en DCM (30 ml) se le añadió DIPEA (1,962 ml, 11,23 mmol) y después se añadió por partes cloruro de 4-(trifluorometil)bencenosulfonyl (2,2 g, 8,99 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó bajo una atmósfera de Ar durante 2 horas antes de la adición de una disolución de HCl 1 M (75 ml) y DCM (75 ml). Las capas se separaron y la capa acuosa se volvió a extraer después con DCM (75 ml), las capas orgánicas se combinaron y se lavaron con una disolución saturada de salmuera (100 ml). Las capas orgánicas se separaron después, se secaron (MgSO<sub>4</sub>) y se concentraron hasta sequedad, lo que proporcionó el compuesto del título (3,39 g).

25 m/z (API-ES) 309 [M+H-100]<sup>+</sup>

1H RMN (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, 2H).

Descripción 7

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



30 A una disolución de (3R)-3-metil-4-[[4-(trifluorometil)fenil]sulfonyl]-1-piperazincarboxilato de 1,1-dimetiletilo (se puede preparar como se describió en la Descripción 6) (3,39 g, 8,30 mmol) en 1,4-dioxano (20 ml) se le añadió HCl (4 M en 1,4-dioxano) (10,37 ml, 41,5 mmol), y la mezcla resultante se agitó bajo una atmósfera de Ar durante 16 horas. Se añadieron otros 5 ml de HCl 4 M en dioxano, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 72 horas. La mezcla se concentró hasta sequedad y el residuo se trituró con éter dietílico, y el sólido se recogió mediante filtración, lo que proporcionó el compuesto del título (2,507 g) en forma de un polvo blanco.

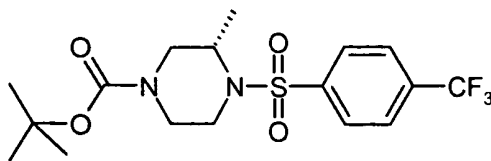
35 m/z (API-ES) 309 [M+H]<sup>+</sup>

1H RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) 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, 1H), 3,70 - 3,84 (m, 1H), 4,16 - 4,32 (m, 1H), 8,03 (d, *J*=8,4 Hz, 2 H), 8,09 (d,

$J=8,3$  Hz, 2 H), 9,16 (s. ancho, 2H).

Descripción 8

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



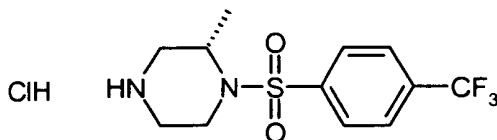
- 5 A una disolución de (3S)-3-metil-1-piperazincarboxilato de 1,1-dimetiletilo (2,05 g, 10,24 mmol) en DCM (50 ml) se le añadió DIPEA (2,68 ml, 15,35 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos antes de la adición de cloruro de 4-(trifluorometil)benzenosulfonyl (3,00 g, 12,28 mmol) a 0 °C. La mezcla resultante se agitó bajo una atmósfera de argón durante 16 horas antes de la adición de agua (50 ml) y DCM (30 ml). Las capas se separaron mediante el uso de una frita hidrófoba, y las capas orgánicas se concentraron hasta sequedad, lo que
- 10 proporcionó el compuesto del título (4,4 g) en forma de un sólido blanco.

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

$^1H$  RMN (400 MHz, CLOROFORMO- $d$ )  $\delta$  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,  $J=8,3$  Hz, 2 H) 7,93 (d,  $J=8,3$  Hz, 2 H).

Descripción 9

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



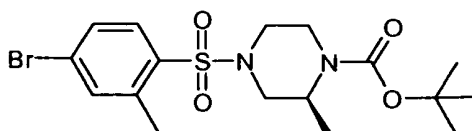
- A una disolución de (3S)-3-metil-4-[[4-(trifluorometil)fenil]sulfonyl]-1-piperazincarboxilato de 1,1-dimetiletilo (se puede preparar como se describió en la Descripción 7) (4,4 g, 10,77 mmol) en 1,4-dioxano (30 ml) se le añadió HCl (4 M en 1,4-dioxano) (5,39 ml, 21,55 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Después se
- 20 añadió una porción adicional de HCl (4 M en 1,4-dioxano) (16,16 ml, 64,6 mmol) y la mezcla se agitó durante otras 16 horas. Los compuestos volátiles se eliminaron después a vacío para proporcionar el compuesto del título (3,8 g) en forma de un sólido blanco.

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

- $^1H$  RMN (400 MHz, MeOH- $d_4$ )  $\delta$  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,  $J=8,2$  Hz, 2 H)
- 25

Descripción 10

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



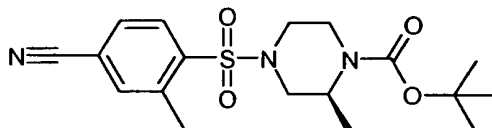
- A una disolución de (2S)-2-metil-1-piperazincarboxilato de 1,1-dimetiletilo (2,00 g, 9,99 mmol) y DIPEA (2,62 ml, 14,98 mmol) en DCM seco (25 ml) a 0 °C bajo Ar se le añadió cloruro de 4-bromo-2-metilbenzenosulfonyl (2,96 g, 10,98 mmol), y la disolución amarilla resultante se dejó calentar a TA, y después se agitó a TA durante 18 horas. Se
- 30 añadió  $NH_4Cl$  ac. semi-saturado (40 ml), y después se extrajo la capa ac. con DCM (30 ml). Las capas orgánicas combinadas se hicieron pasar a través de una frita hidrófoba, y después se concentraron a vacío para proporcionar un aceite amarillo (5,01 g). La cromatografía rápida (sílice; Flash 40M; gradiente lineal (6-50%) de EtOAc en isohexano) proporcionó el compuesto del título en forma de un aceite amarillo pálido (3,52 g).
- 35

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

<sup>1</sup>H RMN (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 (s. ancho, 1 H), 7,45 - 7,51 (m, 2 H), 7,72 (d, *J*=8,4 Hz, 1 H).

Descripción 11

5 (2S)-4-[(4-Ciano-2-metilfenil)sulfonil]-2-metil-1-piperazincarboxilato de 1,1-dimetiletilo



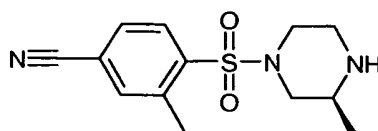
Se hizo burbujear Ar a través de una disolución de (2S)-4-[(4-bromo-2-metilfenil)sulfonil]-2-metil-1-piperazincarboxilato de 1,1-dimetiletilo (se puede preparar como se describió en la Descripción 9) (3,51 g, 8,10 mmol) en DMF seca (40 ml) durante 0,5 horas, y después se añadió Zn(CN)<sub>2</sub> (0,523 g, 4,45 mmol), Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (0,223 g, 0,243 mmol) y DPPF (0,269 g, 0,486 mmol) y la disolución marrón resultante se agitó a 120 °C bajo Ar durante 2,5 horas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se concentró a vacío y el residuo se repartió entre DCM (100 ml) y agua (100 ml). La capa acuosa se extrajo con DCM (2 x 100 ml), y las capas orgánicas combinadas se hicieron pasar a través de una frita hidrófoba. La concentración proporcionó un residuo marrón (4,31 g). La cromatografía rápida (sílice; gradiente lineal (6-50%) de EtOAc en isohexano) proporcionó el compuesto del título en forma de un sólido amarillo (2,88 g).

*m/z* (API-ES) 280 [M+H]<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H RMN (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 (s. ancho, 1 H), 7,61 - 7,65 (m, 2 H), 7,96 (d, *J*=6,8 Hz, 1 H).

20 Descripción 12

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



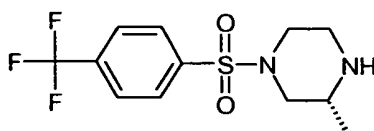
Una disolución de (2S)-4-[(4-ciano-2-metilfenil)sulfonil]-2-metil-1-piperazincarboxilato de 1,1-dimetiletilo (se puede preparar como se describió en la Descripción 10) (2,88 g, 7,59 mmol) y TFA (10 ml, 130 mmol) en DCM seca (10 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora, y después se concentró a vacío, sometiéndola a destilación azeotrópica con tolueno (25 ml) para proporcionar un aceite marrón. Esto se repartió entre DCM (50 ml) y NaHCO<sub>3</sub> acuoso saturado (50 ml), y después la capa acuosa se extrajo con DCM (50 ml). Las capas orgánicas combinadas se hicieron pasar a través de una frita hidrófoba y se concentraron a vacío para proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite amarillo (2,29 g).

30 *m/z* (API-ES) 280 [M+H]<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H RMN (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 13

35 (3R)-3-Metil-1-[[4-(trifluorometil)fenil]sulfonil]piperazina



A una disolución de (2R)-2-metil-1-piperazincarboxilato de 1,1-dimetiletilo (2,95 g, 14,73 mmol) en DCM (120 ml) se le añadió DIPEA (5,40 ml, 30,9 mmol), y después cloruro de 4-(trifluorometil)benzenosulfonilo (3,96 g, 16,20 mmol). La mezcla de reacción se agitó 2,5 horas a temperatura ambiente y después se lavó con agua (250 ml), se secó en

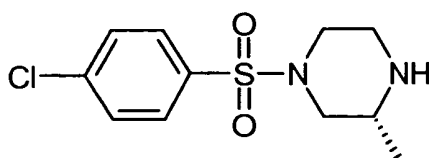
un cartucho de separación de fases y se concentró a vacío. El producto obtenido se disolvió en 1,4-dioxano (60 ml) y se trató con HCl ac. 4 M en 1,4-dioxano (18,41 ml, 73,6 mmol) durante la noche. La mezcla se concentró a vacío y después se disolvió en EtOAc (150 ml), se lavó con una disolución ac. de NaOH 2 N (200 ml), después se secó con un cartucho de separación de fases y se concentró a vacío. El producto se disolvió después en EtOAc (100 ml) y se extrajo con HCl ac. 2 M (2x200 ml). Se añadió una disolución ac. de NaOH 2 M a la capa acuosa hasta pH básico, y después el producto se extrajo con EtOAc (500 ml). La capa orgánica se secó con un cartucho de separación de fases y se concentró a vacío para proporcionar el compuesto del título (3,76 g).

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

1H RMN (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*=8,2 Hz, 2 H).

Descripción 14

(3*R*)-1-[(4-clorofenil)sulfonil]-3-metilpiperazina

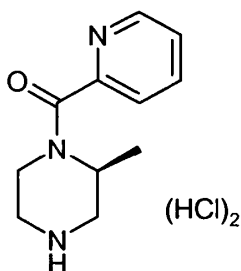


A una disolución de (2*R*)-2-metil-1-piperazincarboxilato de 1,1-dimetiletilo (1,5 g, 07,5 mmol) en DCM seco (40 mL) se le añadió trietilamina (2,59 mL, 18,8 mmol) y cloruro de 4-clorobencenosulfonilo (3,15 g, 10,5 mmol), y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 48 h. A la reacción se le añadió triamina soportada en una resina (5 g) y la mezcla se agitó durante 4 h. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se lavó con HCl 0,5 M (ac., 100 mL) seguido de agua (100 mL) antes de secarlo (MgSO<sub>4</sub>), se filtró y el disolvente se eliminó a vacío. El producto bruto se disolvió en DCM (40 mL) y se añadió TFA (10 mL). La disolución se agitó durante 20 min. El disolvente se evaporó y el residuo se resuspendió en DCM (40 mL) y se lavó con un 50 % de bicarbonato sódico acuoso (100 mL) seguido de agua (100 mL). La fase orgánica se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró y el disolvente se eliminó a vacío para proporcionar el compuesto del título (1,62 g).

m/z (API-ES) 274 + 276 (3:1) [M+H]<sup>+</sup>

Descripción 15

Dihidrocloruro de (2*S*)-2-metil-1-(2-piridinilcarbonyl)piperazina

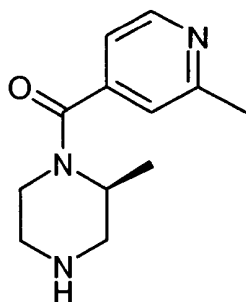


A una disolución de (3*S*)-3-metil-1-piperazincarboxilato de 1,1-dimetiletilo (140 mg, 0,699 mmol) en diclorometano (5 ml) se le añadió DIPEA (0,183 ml, 1,049 mmol) a temperatura ambiente. Después se añadió cloruro de 2-piridinilcarbonyl (104 mg, 0,735 mmol) y la mezcla resultante se agitó durante 3 h 30 min. La mezcla de reacción se diluyó después con otros 2 ml de DCM y se añadieron 5 ml de agua y las capas se separaron, las capas orgánicas se lavaron con 5 ml de disolución de HCl 2 M y 5 ml de disolución sat. de NaHCO<sub>3</sub> y después se secaron (frita hidrófoba) y se concentraron hasta sequedad. A una disolución del (3*S*)-3-metil-4-(2-piridinilcarbonyl)-1-piperazincarboxilato de 1,1-dimetiletilo resultante (78 mg, 0,255 mmol) en 1,4-Dioxano (1 ml) se le añadió HCl (4 M en 1,4-Dioxano) (0,319 ml, 1,277 mmol) a temperatura ambiente y la mezcla resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró hasta sequedad y el sólido se trituró con éter dietílico para proporcionar el compuesto del título (71 mg), usado sin purificación adicional.

m/z (API-ES) 206 [M+H]<sup>+</sup>

Descripción 16

(2*S*)-2-metil-1-[(2-metil-4-piridinil)carbonyl]piperazina

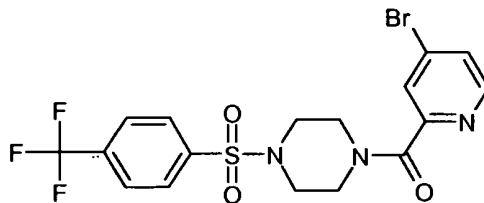


Una mezcla de (3S)-3-metil-1-piperazincarboxilato de 1,1-dimetiletilo (146 mg, 0,73 mmol), ácido 2-metil-4-piridincarboxílico (100 mg, 0,73 mmol), HBTU (277 mg, 0,73 mmol) HOBT (112 mg, 0,72 mmol) y DIPEA (0,38 mL, 2,19 mmol) en DMF (20 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas. La mezcla de reacción se diluyó con DCM y se extrajo con bicarbonato sódico saturado. Se recogió la capa orgánica, y el disolvente se evaporó mediante el uso del rotavapor. El disolvente fue difícil de eliminar, por lo que se sometió a destilación azeotrópica dos veces con tolueno. El sólido residual se disolvió en DCM y se purificó mediante el uso de SP4. Las fracciones que contenían el producto se combinaron y se evaporaron hasta sequedad en el rotavapor. El producto se disolvió en 1,4-dioxano (7,5 mL) y se añadió HCl 4 M en dioxano (2,5 mL), y la reacción se agitó durante 3 h. Después se añadieron unas gotas de agua y la mezcla se agitó durante otros 45 min. El disolvente se evaporó después en el rotavapor. Para eliminar el agua, el residuo se sometió a destilación azeotrópica dos veces con tolueno. El sólido residual se disolvió en metanol y se transfirió a una columna SCX. Una vez cargado, el material se lavó con 2 volúmenes de columna de metanol. El producto se eluyó de la columna con amoniaco 2 M en metanol, y el disolvente se eliminó a vacío para proporcionar el compuesto del título (70 mg).

m/z (API-ES) 220 [M+H]<sup>+</sup>

Descripción 17

1-[(4-Bromo-2-piridinil)carbonil]-4-[[4-(trifluorometil)fenil]sulfonil]piperazina



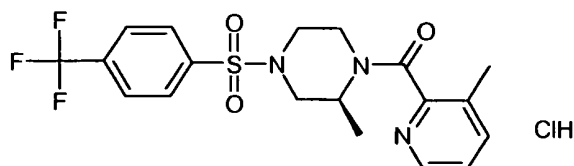
A una disolución de 1-[[4-(trifluorometil)fenil]sulfonil]piperazina (200 mg, 0,680 mmol) en DMF (10 ml) se le añadió ácido 4-bromo-2-piridincarboxílico (137 mg, 0,680 mmol), HOBT.H<sub>2</sub>O (104 mg, 0,680 mmol), HBTU (258 mg, 0,680 mmol) y DIPEA (0,356 ml, 2,039 mmol), y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2,5 horas. La DMF se evaporó a vacío, y después se añadieron 10 ml de DCM y se lavó con una disolución ac. de HCl 2 M (10 ml) y una disolución ac. saturada de NaHCO<sub>3</sub> (10 ml) y salmuera (10 ml), se secó con un cartucho de separación de fases y se evaporó a vacío. El material bruto se purificó mediante cromatografía de sílice con el uso de un gradiente de isohexano/EtOAc [100/0] a [50/50] y después a [0/100]. Las fracciones deseadas se recogieron después y se concentraron hasta sequedad para proporcionar 1-[(4-bromo-2-piridinil)carbonil]-4-[[4-(trifluorometil)fenil]sulfonil]piperazina (171 mg, 0,358 mmol, 52,6 % de rendimiento).

m/z (API-ES) 478,480 (1:1) [M+H]<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 3,10 - 3,16 (m, 2 H) 3,17 - 3,24 (m, 2 H) 3,76 - 3,85 (m, 2 H) 3,86 - 3,95 (m, 2 H) 7,54 (dd, J= 5,3, 1,9 Hz, 1 H) 7,81 - 7,87 (m, 3 H) 7,88 - 7,94 (m, 2 H) 8,35 (d, J=5,3 Hz, 1 H).

Ejemplo 1

Hidrocloruro de (2S)-2-metil-1-[(3-metil-2-piridinil)carbonil]-4-[[4-(trifluorometil)fenil]sulfonil]piperazina



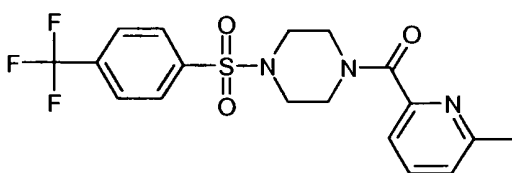
A una disolución de (3S)-3-metil-1-[[4-(trifluorometil)fenil]sulfonyl]piperazina (Descripción 2) (100 mg, 0,324 mmol) en DMF (5 ml) se le añadió ácido 3-metil-2-piridincarboxílico (44,5 mg, 0,324 mmol), HOBT.H<sub>2</sub>O (49,7 mg, 0,324 mmol) y HBTU (123 mg, 0,324 mmol). Finalmente, se añadió DIPEA (0,170 ml, 0,973 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 20 horas. El disolvente se eliminó mediante evaporación, y la purificación mediante MDAP proporcionó el compuesto del título en forma de la sal de formiato. La sal de formiato se suspendió en bicarbonato sódico sat., y la amina libre se extrajo en DCM. La evaporación proporcionó la base libre en forma de un aceite claro. El aceite se trató con HCl etéreo 1 M para proporcionar el compuesto del título (115 mg) en forma de un polvo blanco.

m/z (API-ES) 428 [M+H]<sup>+</sup>

1 H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) (RMN de base libre; mezcla de rotámeros) δ ppm 1,35 (d, 1,5 H), 1,47 (d, *J*=7,0 Hz, 1,5 H), 2,27 (s, 1,5 H), 2,30 (s, 1,5 H), 2,35 - 2,52 (m, 1 H), 2,54 - 2,67 (m, 1 H), 3,21 - 3,33 (m, 1 H), 3,37 - 3,54 (m, 1 H), 3,62 - 3,72 (m, 1 H), 3,88 (s. ancho, 1 H), 4,64 - 4,74 (m, 0,5 H), 5,03 - 5,15 (m, 0,5 H), 7,22 (dt, *J*=8,0, 4,5 Hz, 1 H), 7,56 (d, *J*=7,0 Hz, 1 H), 7,83 (d, *J*=8,5 Hz, 2 H), 7,87 (d, *J*=8,5 Hz, 2 H), 8,37 (d, *J*=4,5 Hz, 1 H).

### Ejemplo 2

15 1-[(6-Metil-2-piridinil)carbonil]-4-[[4-(trifluorometil)fenil]sulfonyl]piperazina



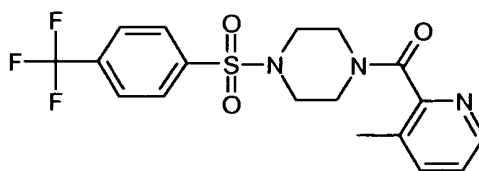
A una disolución de 1-[[4-(trifluorometil)fenil]sulfonyl]piperazina (Descripción 1) (100 mg, 0,340 mmol) en DMF (5 ml) se le añadió HOBT.H<sub>2</sub>O (52,0 mg, 0,340 mmol), HBTU (129 mg, 0,340 mmol), ácido 6-metil-2-piridincarboxílico (46,6 mg, 0,340 mmol) y DIPEA (0,178 ml, 1,019 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se transfirió a un matraz de fondo redondo de 100 ml y se redujo hasta sequedad a vacío. El residuo se disolvió en DCM (50 ml) y se transfirió a un embudo de decantación y después se lavó con una disolución ac. saturada de NaHCO<sub>3</sub> (5 ml), dos veces. Se recogió la capa orgánica y se secó con sulfato magnésico seco. El sólido se eliminó mediante filtración y el filtrado se recogió en un matraz de fondo redondo de 250 ml y se concentró hasta sequedad a vacío. El residuo se disolvió después en 1,8 ml de MeCN/DMSO 1:1 y se purificó mediante MDAP en 2 lotes. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron en un matraz de fondo redondo de 250 ml y se concentraron a vacío para proporcionar el compuesto del título (99 mg).

m/z (API-ES) 414 [M+H]<sup>+</sup>

1H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 2,52 (s, 3 H) 3,03 - 3,24 (m, 4 H) 3,72 - 3,79 (m, 2 H) 3,89 (t, *J*=5,0 Hz, 2 H) 7,19 (d, *J*=8,0 Hz, 1 H) 7,39 (d, *J*=7,7 Hz, 1 H) 7,65 (t, *J*=7,5 Hz, 1 H) 7,78 - 7,84 (m, 2 H) 7,85 - 7,95 (m, 2 H).

### Ejemplo 3

1-[(3-Metil-2-piridinil)carbonil]-4-[[4-(trifluorometil)fenil]sulfonyl]piperazina



A una disolución de 1-[[4-(trifluorometil)fenil]sulfonyl]piperazina (Descripción 1) (100 mg, 0,340 mmol) en DMF (5 ml) se le añadió HOBT.H<sub>2</sub>O (52,0 mg, 0,340 mmol), HBTU (129 mg, 0,340 mmol), ácido 3-metil-2-piridincarboxílico (46,6 mg, 0,340 mmol) y DIPEA (0,178 ml, 1,019 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se transfirió a un matraz de fondo redondo de 100 ml y se redujo hasta sequedad a vacío. El residuo se disolvió en DCM (50 ml) y se transfirió a un embudo de decantación y después se lavó con una disolución ac. saturada de NaHCO<sub>3</sub> (5 ml), dos veces. Se recogió la capa orgánica y se secó con sulfato magnésico seco. El sólido se eliminó mediante filtración y el filtrado se recogió en un matraz de fondo redondo de 250 ml y se redujo hasta sequedad a vacío. El residuo se disolvió después en 1,8 ml de MeCN/DMSO 1:1 y se purificó mediante MDAP en 2 lotes. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron en un matraz de fondo redondo de 250 ml y se redujeron a vacío para proporcionar el compuesto del título (91 mg).

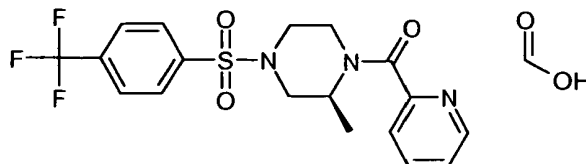
m/z (API-ES) 414 [M+H]<sup>+</sup>



1H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d)  $\delta$  ppm 2,29 (s, 3 H) 3,01 - 3,10 (m, 2 H) 3,20 (t,  $J=5,0$  Hz, 2 H) 3,30 - 3,40 (m, 2 H) 3,87 - 3,98 (m, 2 H) 7,23 (dd,  $J=8,0, 5,0$  Hz, 1 H) 7,52 - 7,60 (m, 1 H) 7,78 - 7,92 (m, 4 H) 8,36 (dd,  $J=5,0, 1,0$  Hz, 1 H).

## Ejemplo 4

- 5 Sal de ácido fórmico de (2S)-2-metil-1-(2-piridinilcarbonil)-4-[[4-(trifluorometil)fenil]sulfonil]piperazina (1:1)



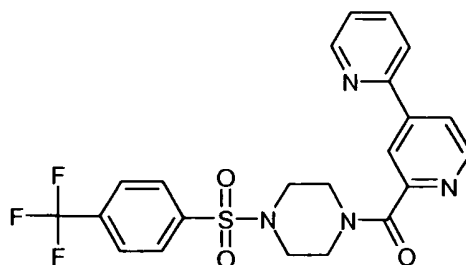
- 10 A una disolución de (3S)-3-metil-1-[[4-(trifluorometil)fenil]sulfonil]piperazina (Descripción 2) (80 mg, 0,259 mmol) en DMF (5 ml) se le añadió ácido 2-piridincarboxílico (31,9 mg, 0,259 mmol), HOBT.H<sub>2</sub>O (39,7 mg, 0,259 mmol), HBTU (98 mg, 0,259 mmol) y DIPEA (0,136 ml, 0,778 mmol), y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La DMF se evaporó a vacío y después se añadieron 5 ml de DCM y se lavó con una disolución saturada de NaHCO<sub>3</sub> (5 ml), se secó con un cartucho de separación de fases y se evaporó a vacío. El material bruto se disolvió en MeCN/DMSO 1:1 y se purificó mediante MDAP. Las fracciones deseadas se recogieron y se concentraron a vacío, lo que proporcionó el compuesto del título (93 mg).

m/z (API-ES) 414 [M+H]<sup>+</sup>

- 15 1H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) (mezcla de rotámeros)  $\delta$  ppm 1,45 (s. ancho, 3 H), 2,47 (t,  $J=11,0$  Hz, 1 H), 2,55 - 2,70 (m, 1 H), 3,23 - 3,39 (m, 0,5 H), 3,42 - 3,62 (m, 1 H), 3,62 - 3,81 (m, 1 H), 3,82 - 3,96 (m, 0,5 H), 3,97 - 4,13 (m, 0,5 H), 4,35 - 4,51 (m, 0,5 H), 4,54 - 4,72 (m, 0,5 H), 4,94 - 5,11 (m, 0,5 H), 7,31 - 7,42 (m, 1 H), 7,62 (d,  $J=6,7$  Hz, 1 H), 7,76 - 7,93 (m, 5 H), 8,55 (d,  $J=4,0$  Hz, 1 H).

## Ejemplo 5

- 20 2'-[[4-[[4-(Trifluorometil)fenil]sulfonil]-1-piperazinilo]carbonil]-2,4'-bipiridina



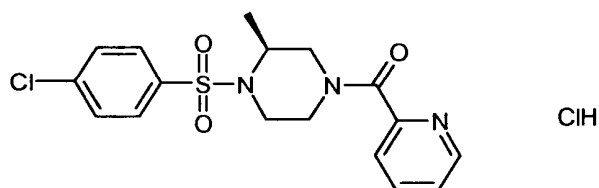
- 25 En un vial de microondas de 5 ml se añadió 1-[[4-bromo-2-piridinil]carbonil]-4-[[4-(trifluorometil)fenil]sulfonil]piperazina (Descripción 17) (150 mg, 0,314 mmol), 2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina (Descripción 5) (129 mg, 0,627 mmol), cloruro de bis(trifenilfosfin)paladio(II) (44,0 mg, 0,063 mmol), carbonato sódico (100 mg, 0,941 mmol), 1,2-dimetoxietano (1,5 ml), etanol (1,0 ml) y agua (0,50 ml). La mezcla de reacción se calentó durante 20 minutos a 120 °C en el microondas. El material bruto se diluyó en EtOH y se filtró a través de Celite. El filtrado se concentró a vacío y después se diluyó con MeOH y se filtró a través de un cartucho SCX (1 g). Todo el material salió con el lavado de MeOH, así que se concentró el producto, se diluyó con MeOH y se filtró a través de una columna SCX de 5 g (lavada con MeOH, eluida con NH<sub>3</sub> 0,5 M en MeOH). El producto eluido se concentró a vacío y después se disolvió en MeCN/DMSO 1:1 y se purificó mediante MDAP. Las fracciones deseadas se combinaron y se concentraron a vacío para proporcionar el compuesto del título (2 mg).

m/z (API-ES) 477 [M+H]<sup>+</sup>

- 35 1H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d)  $\delta$  ppm 3,08 - 3,18 (m, 2 H), 3,18 - 3,26 (m, 2 H), 3,79 - 3,87 (m, 2 H), 3,90 - 4,00 (m, 2 H), 7,35 - 7,40 (m, 1 H), 7,81 - 7,87 (m, 4 H), 7,88 - 7,94 (m, 2 H), 8,01 (dd,  $J=5,2, 1,8$  Hz, 1 H), 8,22 - 8,24 (m, 1 H), 8,65 (dd,  $J=5,2, 0,8$  Hz, 1 H), 8,72 - 8,76 (m, 1 H).

## Ejemplo 6

Hidrocloruro de (2S)-1-[[4-(clorofenil)sulfonil]-2-metil-4-(2-piridinilcarbonil)]piperazina



ClH

5 A una disolución de hidrocloreto de (2S)-1-[(4-clorofenil)sulfonyl]-2-metilpiperazina (Descripción 4) (200 mg, 0,728 mmol) en DCM (8 mL) se le añadió trietilamina (0,172 ml, 1,237 mmol) y la reacción se enfrió a 0 °C y se agitó bajo argón. Se añadió cloruro de 2-piridincarbonilo (155 mg, 0,873 mmol) por partes, y la reacción se dejó calentar lentamente a TA, y la agitación continuó durante 18 horas. La muestra se evaporó, el residuo bruto se purificó mediante cromatografía de sílice (SPE de sílice 5 g), (eluyendo con un gradiente del 20-90% de acetato de etilo en hexano) y se concentraron las fracciones que contenían el producto. El producto se disolvió después en 1,4-dioxano (2 ml) y a esto se le añadió HCl etéreo 1 M (4 ml), la muestra se evaporó y después se trituró en éter dietílico hasta un sólido. El sólido se secó a vacío a 40 °C durante 18 horas para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido blanco (110 mg)

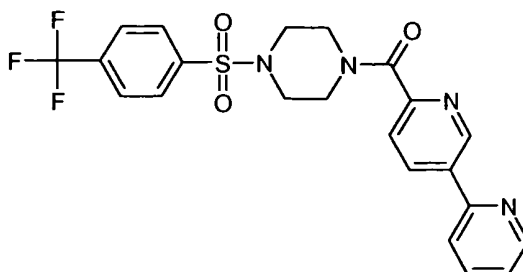
10

m/z (API-ES) 380 [M+H]<sup>+</sup>

1H RMN (MeOH-*d*4) δ 1,07 (3H, m ancho), 3,04-4,35 (7H, m ancho), 7,62 (2H, m), 7,87 (2H, m), 7,90-8,00 (2H, m ancho), 8,38 (1H, m), 8,80 (1H, m).

Ejemplo 7

15 6'-[[4-[(4-(Trifluorometil)fenil)sulfonyl]-1-piperazinil]carbonil]-2,3'-bipiridina



20 A una disolución de 1-[[4-(trifluorometil)fenil]sulfonyl]piperazina (Descripción 1) (64,7 mg, 0,220 mmol) en DMF (3 ml) se le añadió ácido 2,3'-bipiridin-6'-carboxílico (Descripción 5) (44 mg, 0,220 mmol), HOBT.H<sub>2</sub>O (33,7 mg, 0,220 mmol), HBTU (83 mg, 0,220 mmol) y DIPEA (0,115 ml, 0,659 mmol), y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró a vacío y después se añadió DCM (5 ml) y se lavó con una disolución saturada de NaHCO<sub>3</sub> (5 ml). El producto se concentró a vacío y después se disolvió en MeCN/DMSO 1:1 y se purificó mediante MDAP. Las fracciones deseadas se combinaron y se evaporaron a vacío para proporcionar el compuesto del título (83 mg).

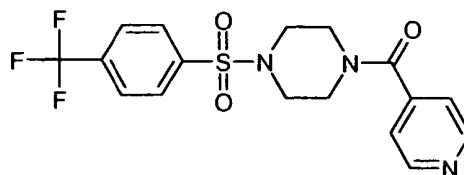
25

m/z (API-ES) 477 [M+H]<sup>+</sup>

1H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 3,11 - 3,18 (m, 2 H), 3,19 - 3,27 (m, 2 H), 3,82 - 3,90 (m, 2 H), 3,90 - 3,99 (m, 2 H), 7,32 - 7,38 (m, 1 H), 7,74 - 7,88 (m, 5 H), 7,92 (d, *J*=8,2 Hz, 2 H), 8,40 (dd, *J*=8,2, 2,3 Hz, 1 H), 8,75 (d, *J*=4,8 Hz, 1 H), 9,11 - 9,16 (m, 1 H).

Ejemplo 8

1-(4-Piridinilcarbonil)-4-[[4-(trifluorometil)fenil]sulfonyl]piperazina



30

A una disolución de 1-[[4-(trifluorometil)fenil]sulfonyl]piperazina (Descripción 1) (100 mg, 0,340 mmol) en DMF (5 ml) se le añadió HOBT.H<sub>2</sub>O (52,0 mg, 0,340 mmol), HBTU (129 mg, 0,340 mmol), ácido 4-piridincarbonílico (41,8 mg, 0,340 mmol) y DIPEA (0,178 ml, 1,019 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 2 horas a temperatura

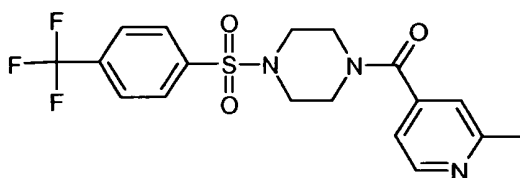
ambiente. La mezcla de reacción se transfirió a un matraz de fondo redondo de 100 ml y se redujo hasta sequedad a vacío. El residuo se disolvió en DCM (50 ml) y se transfirió a un embudo de decantación, y después se lavó con una disolución saturada de NaHCO<sub>3</sub> (5 ml), dos veces. Se recogió la capa orgánica y se secó con sulfato magnésico. El sólido se eliminó mediante filtración y el filtrado se recogió en un matraz de fondo redondo de 250 ml y se redujo hasta sequedad a vacío. El residuo se disolvió después en 1,8 ml de MeCN/DMSO 1:1 y se purificó mediante MDAP en 2 lotes. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron en un matraz de fondo redondo de 250 ml y se redujeron a vacío para proporcionar el compuesto del título (107 mg).

m/z (API-ES) 400 [M+H]<sup>+</sup>

1H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 2,87 - 3,31 (m, 4 H), 3,50 (s. ancho, 2 H), 3,90 (s. ancho, 2 H), 7,18 - 7,25 (m, 2 H), 7,82 - 7,93 (m, 4 H), 8,65 - 8,74 (m, 2 H).

Ejemplo 9

1-[(2-Metil-4-piridinil)carbonil]-4-[[4-(trifluorometil)fenil]sulfonil]piperazina



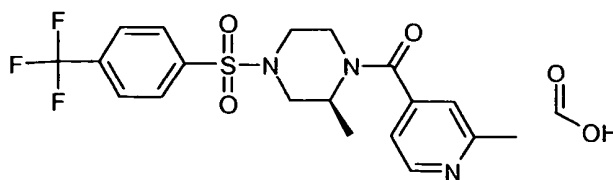
A una disolución de 1-[[4-(trifluorometil)fenil]sulfonil]piperazina (Descripción 1) (100 mg, 0,340 mmol) en DMF (5 ml) se le añadió HOBT.H<sub>2</sub>O (52,0 mg, 0,340 mmol), HBTU (129 mg, 0,340 mmol), ácido 2-metil-4-piridincarboxílico (46,6 mg, 0,340 mmol) y DIPEA (0,178 ml, 1,02 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se transfirió a un matraz de fondo redondo de 100 ml y se redujo hasta sequedad a vacío. El residuo se disolvió en DCM (50 ml) y se transfirió a un embudo de decantación, y después se lavó con una disolución saturada de NaHCO<sub>3</sub> (5 ml), dos veces. Se recogió la capa orgánica y se secó con sulfato magnésico. El sólido se eliminó mediante filtración y el filtrado se recogió en un matraz de fondo redondo de 250 ml y se redujo hasta sequedad a vacío. El residuo se disolvió después en 1,8 ml de MeCN/DMSO 1:1 y se purificó mediante MDAP en 2 lotes. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron en un matraz de fondo redondo de 250 ml y se redujeron a vacío para proporcionar el compuesto del título (81 mg).

m/z (API-ES) 414 [M+H]<sup>+</sup>

1H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 2,59 (s, 3 H), 2,93 - 3,23 (m, 4 H), 3,50 (s. ancho, 2 H), 3,89 (s. ancho, 2 H), 7,01 (s. ancho, 1 H), 7,10 (s, 1 H), 7,80 - 7,95 (m, 4 H), 8,57 (d, *J*=5,0 Hz, 1 H).

Ejemplo 10

Sal de ácido fórmico de (2*S*)-2-metil-1-[(2-metil-4-piridinil)carbonil]-4-[[4-(trifluorometil)fenil]sulfonil]piperazina (1:1)



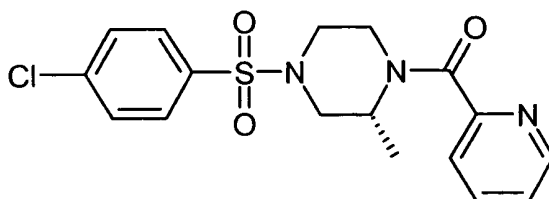
A una disolución de (3*S*)-3-metil-1-[[4-(trifluorometil)fenil]sulfonil]piperazina (Descripción 2) (80 mg, 0,259 mmol) en DMF (5 ml) se le añadió ácido 2-metil-4-piridincarboxílico (35,6 mg, 0,259 mmol), HOBT.H<sub>2</sub>O (39,7 mg, 0,259 mmol), HBTU (98 mg, 0,259 mmol) y DIPEA (0,136 ml, 0,778 mmol), y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La DMF se evaporó a vacío y después se añadió DCM (5 ml) y se lavó con disolución ac. saturada de NaHCO<sub>3</sub> (5 ml), se secó con un cartucho de separación de fases y se evaporó a vacío. El material bruto se disolvió en MeCN/DMSO 1:1 y se purificó mediante MDAP. Las fracciones deseadas se recogieron y se concentraron a vacío, lo que proporcionó el compuesto del título (74 mg).

m/z (API-ES) 428 [M+H]<sup>+</sup>

1H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) (mezcla de rotámeros) δ ppm 1,43 (d, *J*=6,6 Hz, 3 H), 2,41 - 2,58 (m, 2 H), 2,61 (s, 3 H), 3,17 - 3,53 (m, 2 H), 3,54 - 3,71 (m, 1 H), 3,71 - 4,01 (m, 1 H), 4,44 - 4,76 (m, 0,5 H), 4,86 - 5,14 (m, 0,5 H), 7,06 (d, *J*=5,1 Hz, 1 H), 7,13 (s, 1 H), 7,84 (d, *J*=8,5 Hz, 2 H), 7,88 (d, *J*=8,5 Hz, 2 H), 8,56 (d, *J*=5,1 Hz, 1H).

Ejemplo 11

(2R)-4-[(4-clorofenil)sulfonil]-2-metil-1-(2-piridinilcarbonil)piperazina

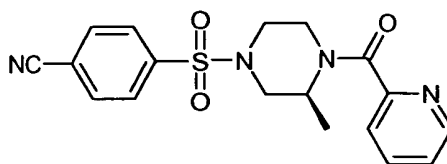


5 A una disolución de (3R)-1-[(4-clorofenil)sulfonil]-3-metilpiperazina (0,15 g, 0,55 mmol) en acetonitrilo seco (5 mL) se le añadió carbonato potásico (90 mg, 0,66 mmol) y cloruro de 2-piridincarbonilo (106 mg, 0,60 mmol), y la mezcla de reacción se calentó a 85 °C durante 24 h. A la mezcla se le añadió acetato de etilo (30 mL) y la fase orgánica se lavó con un 10 % de bicarbonato sódico acuoso (50 mL) antes de secarla (MgSO<sub>4</sub>), filtrarla y evaporar el disolvente. El producto bruto se purificó mediante Biotage SP4 (columna de sílice 12+M) eluyendo con un 0-4 % de MeOH en DCM para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido blanquecino (95 mg).

m/z (API-ES) 380 +382 (3:1) [M+H]<sup>+</sup>

10 Ejemplo 12

4-[[3(S)-3-metil-4-(2-piridinilcarbonil)-1-piperazinil]sulfonil]benzonitrilo



15 A una disolución de dihidrocloruro de (2S)-2-metil-1-(2-piridinilcarbonil)piperazina (Descripción 16) (71 mg, 0,255 mmol) en DCM (3 ml) se le añadió DIPEA (0,183 ml, 1,046 mmol) a temperatura ambiente y a ello se le añadió lentamente cloruro de 4-cianobencenosulfonilo (56,6 mg, 0,281 mmol), y la mezcla resultante se agitó después durante 3 h. Se añadieron 5 ml de agua y 5 ml de DCM, y la capa orgánica se separó con un cartucho de separación de fases y después se evaporó a vacío. El material bruto (120 mg) se purificó por medio de Biotage (columna de sílice 12M) mediante el uso de un gradiente [i-hex/EtOAc] ([90/10] a [40/60]). Las fracciones deseadas se recogieron después y se concentraron hasta sequedad, lo que proporcionó el compuesto del título (48 mg) en forma de un sólido blanco.

20

m/z (API-ES) 371 [M+H]<sup>+</sup>

Ejemplos 13 y 14:

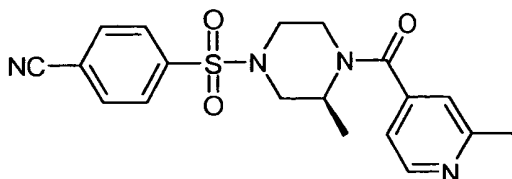
Los compuestos de la Tabla 1 se prepararon de una manera similar al compuesto del Ejemplo 1 mediante el uso de los reactivos correspondientes.

25 Tabla 1

Ejemplo n°	Nombre	Estructura	m/z (API-ES) [M+H] <sup>+</sup>
13	(2R)-2-metil-4-[(3-metil-2-piridinil)carbonil]-1-[4-(trifluorometil)fenil]sulfonil]piperazina		428
14	(2S)-2-metil-4-[(3-metil-2-piridinil)carbonil]-1-[4-(trifluorometil)fenil]sulfonil]piperazina		428

## Ejemplo 15

4-((3S)-3-metil-4-[(2-metil-4-piridinil)carbonil]-1-piperazinil)sulfonil)benzonitrilo

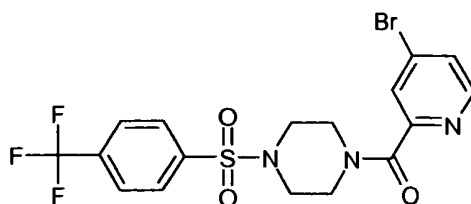


5 El compuesto del Ejemplo 15 se preparó de una manera similar al compuesto del Ejemplo 12 mediante el uso de los reactivos correspondientes.

m/z (API-ES) 385 [M+H]<sup>+</sup>

## Ejemplo 16

1-[(4-Bromo-2-piridinil)carbonil]-4-[[4-(trifluorometil)fenil]sulfonil] piperazina



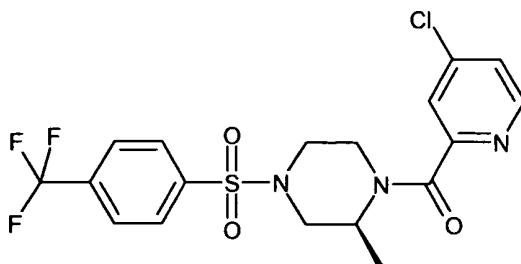
10 A una disolución de 1-[[4-(trifluorometil)fenil]sulfonil]piperazina (Descripción 1) (200 mg, 0,680 mmol) en DMF (10 ml) se le añadió ácido 4-bromo-2-piridincarboxílico (137 mg, 0,680 mmol), HOBT.H<sub>2</sub>O (104 mg, 0,680 mmol), HBTU (258 mg, 0,680 mmol) y DIPEA (0,356 ml, 2,039 mmol), y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2,5 horas. La DMF se evaporó a vacío, y después se añadieron 10 ml de DCM y se lavó con una disolución ac. de HCl 2 M (10 ml) y una disolución ac. saturada de NaHCO<sub>3</sub> (10 ml) y salmuera (10 ml), se secó con un cartucho de separación de fases y se evaporó a vacío. El material bruto se purificó mediante cromatografía de sílice con el uso de un gradiente de isohexano/EtOAc [100/0] a [50/50] y después a [0/100]. Las fracciones deseadas se recogieron después y se concentraron hasta sequedad para proporcionar el compuesto del título (171 mg).

15 m/z (API-ES) 478,480 (1:1) [M+H]<sup>+</sup>

20 1H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 3,10 - 3,16 (m, 2 H) 3,17 - 3,24 (m, 2 H) 3,76 - 3,85 (m, 2 H) 3,86 - 3,95 (m, 2 H) 7,54 (dd, J= 5,3, 1,9 Hz, 1 H) 7,81 - 7,87 (m, 3 H) 7,88 - 7,94 (m, 2 H) 8,35 (d, J=5,3 Hz, 1 H).

## Ejemplo 17

(2S)-1-[(4-Cloro-2-piridinil)carbonil]-2-metil-4-[[4-(trifluorometil)fenil]sulfonil]piperazina



25 Se añadió HATU (411 mg, 1,08 mmol) a una disolución de ácido 4-cloro-2-piridincarboxílico (142 mg, 0,90 mmol) en DMF (4 ml) y la mezcla se trató con DIPEA (0,394 ml, 2,25 mmol). Esta mezcla se agitó durante aprox. 10 min a temperatura ambiente. Después se añadió (3S)-3-metil-1-[[4-(trifluorometil)fenil]sulfonil]piperazina (Descripción 2) (333 mg, 1,082 mmol) y se continuó con la agitación durante 1,5 h. La mezcla de reacción se repartió entre DCM y una disolución ac. sat. de NaHCO<sub>3</sub> (20 ml cada uno). Las capas se separaron y la capa acuosa se lavó con DCM adicional (2 x 20 ml). Las capas orgánicas combinadas se concentraron para proporcionar una goma marrón oscura.

30 La purificación mediante cromatografía de sílice (Biotage SP4, cartucho 25S), eluyendo con un 12-100 % de acetato de etilo en isohexano, proporcionó una goma amarilla pálida, que se demostró que era impura mediante LCMS y análisis de RMN. La purificación posterior mediante MDAP proporcionó el compuesto del título en forma de un vidrio

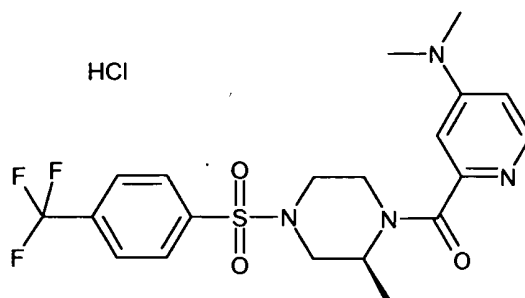
incoloro (159 mg).

m/z (API-ES) 448 [M+H]<sup>+</sup>

5 1H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) (mezcla de rotámeros) δ ppm 1,45 (d, J=9 Hz, 3 H), 2,38 - 2,52 (m, 1 H), 2,54 - 2,66 (m, 1 H), 3,24 - 3,37 (m, 0,5 H), 3,44 - 3,59 (m, 1 H), 3,63 - 3,77 (m, 1 H), 3,84 - 3,93 (m, 0,5 H), 3,98 - 4,08 (m, 0,5 H), 4,38 - 4,47 (m, 0,5 H), 4,56 - 4,65 (m, 0,5 H), 4,95 - 5,05 (m, 0,5 H), 7,36 (dd, J=5, 2 Hz, 1 H), 7,64 (s ancho, 1 H), 7,82 (d, J=8,5 Hz, 2 H), 7,88 (d, J=8,5 Hz, 2 H), 8,43 (d, J=5 Hz, 1 H),

Ejemplo 18

Hidrocloreto de N,N-dimetil-2-[[[(2S)-2-metil-4-[[4-(trifluorometil)fenil]sulfonyl]-1-piperazinil]carbonil]-4-piridinamina



10 Se pesó ((2S)-1-[[4-cloro-2-piridinil]carbonil]-2-metil-4-[[4-(trifluorometil)fenil]sulfonyl]piperazina (48 mg, 0,11 mmol) (Ejemplo 17) en un vial de microondas. Se añadió dimetilamina, 2 M en metanol (1,6 ml, 3,20 mmol), y la mezcla se calentó en el microondas a 120 °C durante 12 h con agitación. La mezcla de reacción se concentró para proporcionar el material bruto en forma de una goma amarilla (59 mg). Esta se purificó mediante MDAP (sistema de pH elevado) para proporcionar la base libre del producto en forma de una goma incolora (41 mg).

15 m/z (API-ES) 457 [M+H]<sup>+</sup>

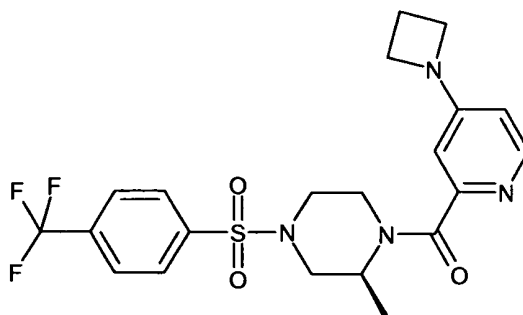
1H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) (mezcla de rotámeros) δ ppm 1,34 - 1,48 (m, 3 H), 2,39 - 2,52 (m, 1 H), 2,62 (dd, J=11, 3,5 Hz, 1 H), 3,01 (s, 6 H), 3,21 - 3,32 (m, 0,5 H), 3,38 - 3,55 (m, 1 H), 3,62 - 3,73 (m, 1 H), 3,81 - 3,90 (m, 0,5 H), 4,01 - 4,11 (m, 0,5 H), 4,42 - 4,51 (m, 0,5 H), 4,53 - 4,62 (m, 0,5 H), 4,95 - 5,05 (m, 0,5 H), 6,46 - 6,51 (m, 1 H), 6,76 (s ancho, 1 H), 7,81 (d, J=8,5 Hz, 2 H), 7,87 (d, J=8,5 Hz, 2 H), 8,11 (d, J=6 Hz, 1 H),

20 El material se disolvió en THF (0,5 ml) y se trató con HCl en dioxano (4 M, 0,1 ml) y se volvió a concentrar. La goma incolora resultante se trituró con éter, y después se secó para proporcionar el compuesto del título (47 mg) en forma de un sólido incoloro.

m/z (API-ES) 457 [M+H]<sup>+</sup>

Ejemplo 19

25 (2S)-1-[[4-(1-Azetidinil)-2-piridinil]carbonil]-2-metil-4-[[4-(trifluorometil)fenil]sulfonyl]piperazina



30 Se transfirió ((2S)-1-[[4-cloro-2-piridinil]carbonil]-2-metil-4-[[4-(trifluorometil)fenil]sulfonyl]piperazina (48 mg, 0,11 mmol) (Ejemplo 17) a un vial de microondas en forma de una disolución en isopropanol (1,4 ml). Se añadió azetidina (0,144 ml, 2,14 mmol), y la mezcla se calentó en el microondas a 120 °C durante 12 h con agitación. La mezcla de reacción se concentró para proporcionar el material bruto en forma de una goma incolora (167 mg). Esta se purificó mediante MDAP (sistema de pH elevado) para proporcionar el producto en forma de una goma amarilla pálida (41 mg). La trituración con éter dietílico proporcionó el compuesto del título en forma de un sólido amarillo pálido.

## ES 2 396 960 T3

m/z (API-ES) 469 [M+H]<sup>+</sup>

1H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) (mezcla de rotámeros)  $\delta$  ppm 1,33 - 1,47 (m, 3 H), 2,38 - 2,51 (m, 3H), 2,61 (dd,  $J=11,5, 3,5$  Hz, 1 H), 3,19 - 3,30 (m, 0,5 H), 3,37 - 3,56 (m, 1 H), 3,60 - 3,73 (m, 1 H), 3,78 - 3,89 (m, 0,5 H), 3,90 - 4,07 (m, 4,5 H), 4,38 - 4,48 (m, 0,5 H), 4,51 - 4,60 (m, 0,5 H), 4,93 - 5,03 (m, 0,5 H), 6,21 (dd,  $J=5, 1,5$  Hz, 1 H), 6,48 (s ancho, 1 H), 7,81 (d,  $J=8,5$  Hz, 2 H), 7,87 (d,  $J=8,5$  Hz, 2 H), 8,08 (d,  $J=6$  Hz, 1 H),

Equipo:

HPLC automatizada dirigida por masas/Preparación automatizada dirigida por masas (MDAP)

Cuando se indica en los compuestos anteriores, la purificación mediante HPLC automatizada dirigida por masas se llevó cabo mediante el uso del siguiente aparato y condiciones:

### 10 Material

Módulo de Gradiente Binario Waters 2525

Bomba de Alimentación Waters 515

Módulo de Control de Bomba Waters

Inyección/Recogida Waters 2767

### 15 Manipulador de Fluidos de Columna Waters

Detector de Matriz de Fotodiodos Waters 2996

Espectrómetro de Masas Waters ZQ

Recolector de fracciones Gilson 202

Recolector de desechos Gilson Aspec

### 20 Soporte Informático

Waters MassLynx versión 4 SP2

Columna

Las columnas usadas 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 5  $\mu$ m.

### 25 Disolventes

A: Disolvente acuoso = Agua + 0,1 % de Ácido Fórmico

B: Disolvente orgánico = Acetonitrilo + 0,1 % de Ácido Fórmico

Disolvente de alimentación = Metanol : Agua 80:20

Disolvente de lavado de la aguja = Metanol

### 30 Métodos

Hay cinco métodos usados dependiendo del tiempo de retención analítico del compuesto de interés. Tienen un tiempo de funcionamiento de 13,5 minutos, que consta de un gradiente de 10 minutos seguido de un lavado de la columna de 3,5 minutos y una etapa de re-equilibrado.

Gran/Pequeña Escala 1,0-1,5 = 5-30% de B

### 35 Gran/Pequeña Escala 1,5-2,2 = 15-55% de B

Gran/Pequeña Escala 2,2-2,9 = 30-85% de B

Gran/Pequeña Escala 2,9-3,6 = 50-99% de B

Gran/Pequeña Escala 3,6-5,0 = 80-99% de B (en 6 minutos, seguido de lavado de 7,5 minutos y re-equilibrado)

Caudal

### 40 Todos los métodos anteriores tienen un caudal de 20 mls/min (Pequeña Escala) o 40 mls/min (Gran Escala).

Cromatografía Líquida / Espectrometría de masas

El análisis de los compuestos anteriores mediante Cromatografía Líquida / Espectrometría de Masas (LC/MS) se llevó a cabo mediante el uso del siguiente aparato y condiciones:

Material

- 5 Manipulador de Disolventes Binarios Waters Acquity
- Manipulador de muestras Waters Acquity
- PDA Waters Acquity
- Espectrómetro de Masas Waters ZQ
- Sedere Sedex 75

- 10 Soporte Informático

Waters MassLynx versión 4.1

Columna

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

- 15 Disolventes

A: Disolvente acuoso = Agua + 0,05% de Ácido Fórmico

B: Disolvente orgánico = Acetonitrilo + 0,05 % de Ácido Fórmico

Lavado Débil = 1:1 Metanol : Agua

Lavado Fuerte = Agua

- 20 Método

El método genérico usado tiene un tiempo de funcionamiento de 2 minutos.

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

El método anterior tiene un caudal de 1 ml/min.

El volumen de inyección para el método genérico es 0,5 ul

La temperatura de la columna es 40 °C

- 25 El intervalo de detección UV es de 220 a 330 nm

Biotage SP4®

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

- 30 Separadores de Fases (Frita hidrófoba)

Los separadores de fases son una variedad de columnas ISOLUTE® equipadas con un material de frita optimizada que separa fácilmente la fase acuosa de los disolventes clorados por la acción de la gravedad.

SCX - Cartucho de Intercambio Catiónico Fuerte



Cuando se indique en los compuestos, se usó un cartucho de SCX como parte del procedimiento de purificación del compuesto. En general, se usó un cartucho ISOLUTE SCX-2. ISOLUTE SCX-2 es un adsorbente basado en sílice con un grupo funcional de ácido propilsulfónico unido químicamente.

#### Datos Químicos de ISOLUTE SCX-2

- 5 Material Base: Sílice, 50  $\mu\text{m}$
- Grupo Funcional: Ácido propilsulfónico
- Capacidad: 0,6 meq/g
- Contraión: Protón

#### Datos farmacológicos

- 10 Los compuestos de la invención se pueden ensayar en cuanto a su actividad biológica *in vitro* en el ensayo de hCav2.2 de acuerdo con los siguientes estudios:

#### Métodos

##### *Biología celular*

- 15 Se crearon líneas celulares estables que expresaban la subunidad  $\text{Ca}_v2.2 \alpha$  ( $\alpha 1_B$ ) humana, junto con las subunidades auxiliares  $\beta 3$  y  $\alpha 2\delta 1$  humanas, tras la transfección secuencial y la selección de células de riñón embrionario humano (HEK293). Las células HEK293 se cultivaron en medio de Eagle modificado por Dulbecco/medio F12 (Invitrogen, n° de cat. 041-95750V) que contenía un 10% de suero bovino fetal, con L-glutamina añadida (2 mM; Invitrogen, n° de cat. 25030-024) y aminoácidos no esenciales (5%; Invitrogen, n° de cat. 11140-035). Inicialmente, las células HEK293 se transfectaron con dos vectores plasmídicos para la expresión de la subunidad  $\text{hCa}_v2.2 \alpha$  (pCIN5-  $\text{hCa}_v2.2$  que porta un marcador de resistencia a neomicina) y la subunidad  $\text{hCa}_v \beta 3$  (pCIH- $\text{hCa}_v \beta 3$  que porta un marcador de resistencia a higromicina). Se aislaron las líneas celulares clonales tras la selección en medios complementados con 0,4  $\text{mg ml}^{-1}$  de Geneticina G418 (Invitrogen, n° de cat. 10131-027) y 0,1  $\text{mg ml}^{-1}$  de higromicina (Invitrogen, n° de cat. 10687-010). En estas líneas celulares clonales se analizó la expresión de corriente mediada por  $\text{Ca}_v2.2 \alpha/\beta 3$  mediante el uso de la tecnología de electrofisiología de matriz planar IonWorks (descrita más adelante). Se identificó una línea clonal que proporcionó un nivel razonable de expresión de corriente  $\text{Ca}_v2.2 \alpha/\beta 3$  funcional. Esta línea celular se transfectó con un vector plasmídico para la expresión de la subunidad humana  $\alpha 2\delta 1$  (pCIP- $\alpha 2\delta 1$  que porta un marcador de resistencia a puromicina) y las líneas celulares clonales se aislaron tras la selección en medios que contenían 0,62  $\mu\text{g ml}^{-1}$  de puromicina (Sigma, n° de cat. P-7255), además de 0,4  $\text{mg ml}^{-1}$  de Geneticina G418 y 0,1  $\text{mg ml}^{-1}$  de higromicina. Se identificaron varias líneas celulares que proporcionaron niveles sólidos de expresión de corriente mediada por  $\text{Ca}_v2.2 \alpha/\beta 3/\alpha 2\delta 1$  y se seleccionó una de estas para el estudio del compuesto. La expresión de las tres subunidades en esta línea celular se mantuvo continuamente mediante la inclusión de G418 (0,4  $\text{mg ml}^{-1}$ ), higromicina (0,1  $\text{mg ml}^{-1}$ ) y puromicina (0,62  $\mu\text{g ml}^{-1}$ ). Las células se mantuvieron a 37 °C en un medio humidificado que contenía un 5% de  $\text{CO}_2$  en el aire. Las células se liberaron de los matraces de cultivo T175 para el pase y la recogida mediante el uso de TrpLE (Invitrogen, n° de cat. 12604-013).

##### *Preparación de células*

- 40 Las células se cultivaron hasta una confluencia del 30-60% en matraces T175 y se mantuvieron a 30 °C durante 24 hrs antes del registro. Las células se levantaron mediante la retirada del medio de cultivo, lavando con PBS exento de  $\text{Ca}^{2+}$  (Invitrogen, n° de cat. 14190-094) e incubando con 3 ml de TrpLE caliente (37 °C) (Invitrogen, n° de cat. 12604-013) durante 6 minutos. Las células levantadas se suspendieron en 10 ml de tampón extracelular. La suspensión celular se colocó después en un tubo de 15 ml y se centrifugó durante 2 minutos a 700 rpm. Tras la centrifugación, el sobrenadante se eliminó y el sedimento celular se resuspendió en 4,5 ml de disolución extracelular.

##### *Electrofisiología*

- 45 Se registraron las corrientes a temperatura ambiente (21-23 °C) mediante el uso de la tecnología de electrofisiología de matriz planar IonWorks (Molecular Devices Corp.). Los protocolos de estimulación y la adquisición de datos se llevaron a cabo mediante el uso de un microcomputador (Dell pentium 4). Para determinar las resistencias planares ( $R_p$ ) en el orificio del electrodo, se aplicó una diferencia de potencial de 10 mV, 160 ms a través de cada orificio. Estas medidas se llevaron a cabo antes de la adición de las células. Tras la adición de las células, se llevó a cabo un ensayo de sellado antes de la circulación del antibiótico (anfotericina) para conseguir el acceso intracelular. Se llevó a cabo la sustracción de las fugas en todos los experimentos aplicando un pre-pulso hiperpolarizante de 160 ms (10 mV) 200 ms antes de los pulsos de ensayo para medir la conductancia de fuga. Se aplicaron pulsos de ensayo escalonados desde el potencial de retención ( $V_H$ ) de -90 mV a +10 mV durante 20 ms y se repitieron 10 veces a una frecuencia de 10 Hz. En todos los experimentos, el protocolo de pulsos de ensayo se llevó a cabo en ausencia (pre-lectura) y presencia (post-lectura) de un compuesto. Las pre- y post-lecturas se separaron por la adición de

compuesto, seguida por una incubación de 3-3,5 min.

#### *Disoluciones y fármacos*

5 La disolución intracelular contuvo lo siguiente (en mM): K-gluconato 120, KCl 20 mM, MgCl<sub>2</sub> 5, EGTA 5, HEPES 10, ajustado a pH 7,3. La anfotericina se preparó en forma de una disolución de reserva de 30 mg/ml y se diluyó hasta una concentración de trabajo final de 0,2 mg ml<sup>-1</sup> en disolución tampón intracelular. La disolución extracelular contuvo lo siguiente (en mM): Na-gluconato 120, NaCl 20, MgCl<sub>2</sub> 1, HEPES 10, BaCl<sub>2</sub> 5, ajustado a pH 7,4.

Los compuestos se prepararon en DMSO en forma de disoluciones de reserva 10 mM y posteriormente se llevaron a cabo diluciones en serie 1:3. Finalmente, los compuestos se diluyeron 1:100 en una disolución externa que dio como resultado una concentración final de DMSO del 1%.

#### 10 *Análisis de datos*

Los registros se analizaron y se filtraron mediante el uso de la resistencia del sello (>40 MΩ), la reducción de la resistencia (>35%) y la amplitud de corriente máxima (>200 pA) en ausencia de compuesto para eliminar las células inadecuadas de los análisis posteriores. Las comparaciones emparejadas entre las adiciones pre-compuesto y post-compuesto se usaron para determinar el efecto inhibitorio de cada compuesto. Las concentraciones de los compuestos necesarias para inhibir la corriente provocada por el 1<sup>er</sup> pulso de despolarización en un 50% (pIC<sub>50</sub> tónica) se determinaron ajustando la ecuación de Hill a los datos de respuesta a la concentración. Además, las propiedades inhibitorias dependientes del uso de los compuestos se determinaron estudiando el efecto de los compuestos sobre el 10<sup>o</sup> frente al 1<sup>er</sup> pulso de despolarización. La proporción del 10<sup>o</sup> respecto del 1<sup>er</sup> pulso se determinó en ausencia y presencia de fármaco, y se calculó el % de inhibición dependiente del uso. Los datos se ajustaron mediante el uso de la misma ecuación que para la pIC<sub>50</sub> tónica, y se determinó la concentración que producía un 30% de inhibición (pUD<sub>30</sub> dependiente del uso).

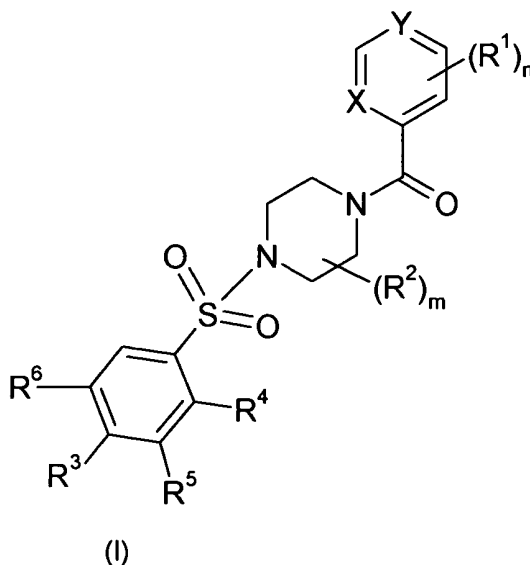
25 Los compuestos de los Ejemplos 1 a 15 y 17 a 19 se ensayaron en el ensayo de hCa<sub>v</sub>2.2 y demostraron los siguientes valores de pUD<sub>30</sub> y pIC<sub>50</sub>. Los compuestos se ensayaron de la forma descrita en los Ejemplos. Todos los compuestos ensayados se han ensayado una o más veces (hasta 6 veces). Pueden surgir variaciones en los valores de pUD<sub>30</sub> y pIC<sub>50</sub> entre ensayos.

Los compuestos 1 a 11, 13, 14, 17 a 19 exhibieron un valor de pUD<sub>30</sub> de 4,5 o más de 4,5. Los compuestos 1, 2, 4 a 7, 9, 10, 14, 17 a 19 exhibieron un valor de pUD<sub>30</sub> de 5,0 o más de 5,0. Los compuestos 2, 5, 7, 17 y 19 exhibieron un valor de pUD<sub>30</sub> de 5,5 o más de 5,5.

30 Los compuestos 1 a 15 y 17 a 19 exhibieron un valor medio de pIC<sub>50</sub> de 5,0 o menos de 5,0. Los compuestos 1 a 15 exhibieron un valor medio de pIC<sub>50</sub> de 4,5 o menos de 4,5.

## REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:



en la que X es nitrógeno e Y es carbono, o X es carbono e Y es nitrógeno;

5 m y n se seleccionan independientemente de 0, 1 y 2;

cuando está presente, cada R<sup>1</sup> se selecciona independientemente de alquilo C<sub>1-4</sub>, alcoxi C<sub>1-4</sub>, cicloalquilo C<sub>3-6</sub>, ciano, NR<sup>1a</sup>R<sup>1b</sup> y halógeno;

10 R<sup>1a</sup> y R<sup>1b</sup> se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo C<sub>1-4</sub>, cicloalquilo C<sub>3-6</sub> y un heterociclilo de 4 a 6 miembros; o R<sup>1a</sup> y R<sup>1b</sup> junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un anillo heterocíclico de 4 a 6 miembros;

cuando está presente, cada R<sup>2</sup> es alquilo C<sub>1-4</sub>;

R<sup>3</sup> es hidrógeno, halógeno, ciano, haloalquilo C<sub>1-4</sub> o haloalcoxi C<sub>1-4</sub>;

R<sup>4</sup> es hidrógeno o alquilo C<sub>1-4</sub>;

R<sup>5</sup> es hidrógeno, halógeno, ciano, haloalquilo C<sub>1-4</sub> o haloalcoxi C<sub>1-4</sub>;

15 R<sup>6</sup> es hidrógeno, halógeno, ciano, haloalquilo C<sub>1-4</sub> o haloalcoxi C<sub>1-4</sub>;

de forma que al menos 1 de R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup> es un grupo diferente de hidrógeno; y con la condición de que el compuesto no sea

1-[(4-clorofenil)sulfonyl]-4-(2-piridinilcarbonyl)piperazina;

1-[(4-clorofenil)sulfonyl]-4-[(4-cloro-2-piridinil)carbonyl]piperazina;

20 1-[(3-clorofenil)sulfonyl]-4-(4-piridinilcarbonyl)piperazina;

1-[(4-clorofenil)sulfonyl]-4-(4-piridinilcarbonyl)piperazina;

1-[[4-cloro-3-(trifluorometil)fenil]sulfonyl]-4-(2-piridinilcarbonyl)piperazina;

1-[(4-cloro-2-piridinil)carbonyl]-4-[[4-(trifluorometil)fenil]sulfonyl]piperazina;

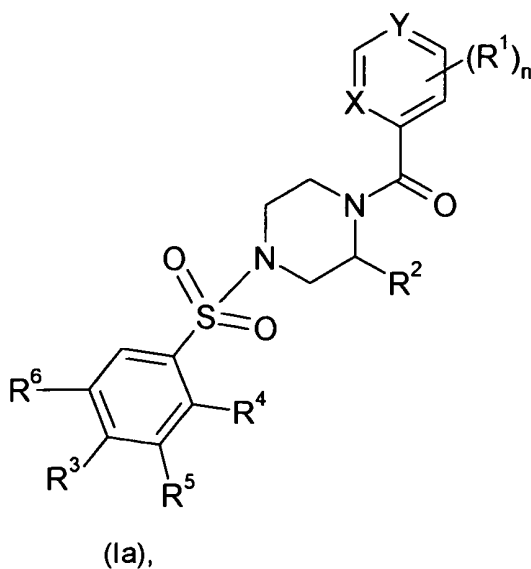
1-[[4-cloro-3-(trifluorometil)fenil]sulfonyl]-4-(4-piridinilcarbonyl)piperazina;

25 1-(4-piridinilcarbonyl)-4-[[4-(trifluorometil)fenil]sulfonyl]piperazina;

1-(4-piridinilcarbonyl)-4-[[3-(trifluorometil)fenil]sulfonyl]piperazina;

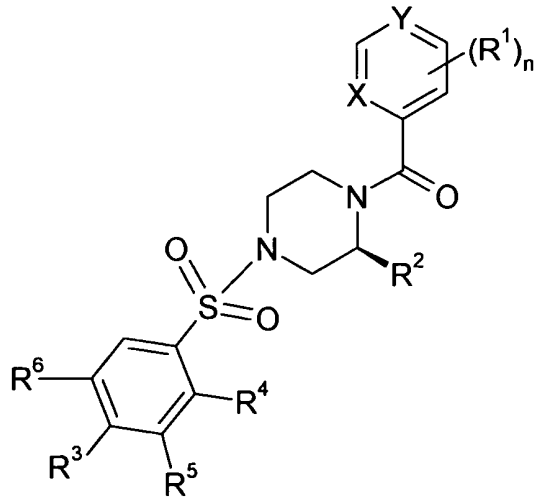
1-(2-piridinilcarbonyl)-4-[[3-(trifluorometil)fenil]sulfonyl]piperazina;

- 1-(2-piridinilcarbonyl)-4-{{4-(trifluorometil)fenil}sulfonyl}piperazina;  
 1-(2-piridinilcarbonyl)-4-{{4-{{(trifluorometil)oxi}fenil}sulfonyl}piperazina;  
 1-(4-piridinilcarbonyl)-4-{{4-{{(trifluorometil)oxi}fenil}sulfonyl}piperazina;  
 1-{{3,5-bis(trifluorometil)fenil}sulfonyl}-4-(4-piridinilcarbonyl)piperazina;
- 5 1-{{4-fluorofenil}sulfonyl}-4-(4-piridinilcarbonyl)piperazina;  
 1-{{4-bromofenil}sulfonyl}-4-(4-piridinilcarbonyl)piperazina; y  
 [4-{{4-bromofenil}sulfonyl}-1-piperazinil]-2-piridinil-metanona.
2. El compuesto según la reivindicación 1, en el que R<sup>1</sup> se selecciona de alquilo C<sub>1-4</sub>, alcoxi C<sub>1-4</sub>, ciano y NR<sup>1a</sup>R<sup>1b</sup>.
3. El compuesto según la reivindicación 1, en el que R<sup>1</sup> es NR<sup>1a</sup>R<sup>1b</sup> y R<sup>1a</sup> y R<sup>1b</sup> se seleccionan independientemente de hidrógeno y alquilo C<sub>1-4</sub>, o R<sup>1a</sup> y R<sup>1b</sup> junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un anillo heterocíclico de 4 a 6 miembros.
- 10 4. El compuesto según la reivindicación 3, en el que R<sup>1a</sup> y R<sup>1b</sup> son alquilo C<sub>1-4</sub>.
5. El compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que n es 0 ó 1.
6. El compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en el que R<sup>2</sup> es metilo.
- 15 7. El compuesto según la reivindicación 6, en el que R<sup>2</sup> es metilo y m es 1.
8. El compuesto según la reivindicación 7, en el que el compuesto es un compuesto de fórmula (Ia)



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

9. El compuesto según la reivindicación 8, en el que el compuesto es un compuesto de fórmula (Ib)



(Ib),

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

10. El compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en el que R<sup>3</sup> es haloalquilo C<sub>1-4</sub> o haloalcoxi C<sub>1-4</sub>.
11. El compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, en el que R<sup>4</sup> es hidrógeno o metilo.
- 5 12. El compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, en el que R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup> se seleccionan independientemente de hidrógeno y haloalquilo C<sub>1-4</sub>.
13. Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12 sin la condición, para el uso en la terapia.
14. Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12 sin la condición, para el uso en el tratamiento del dolor.
- 10 15. Una composición farmacéutica que comprende (a) un compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12 y (b) un excipiente farmacéuticamente aceptable.