

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 527 011**

51 Int. Cl.:

**A61K 31/496** (2006.01)

**C07D 217/26** (2006.01)

**C07D 251/48** (2006.01)

**C07D 401/06** (2006.01)

**A61P 25/02** (2006.01)

**A61P 29/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **14.01.2011 E 11700576 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **24.09.2014 EP 2533782**

54 Título: **Derivados de piperazina para bloquear canales de calcio Ca<sub>v</sub>2.2**

30 Prioridad:

**15.01.2010 GB 201000685**

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

**19.01.2015**

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**HEER, JAG PAUL;  
CRIDLAND, ANDREW PETER y  
NORTON, DAVID**

74 Agente/Representante:

**DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto**

**ES 2 527 011 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 para bloquear canales de calcio  $Ca_v2.2$

**Campo de la invención**

5 La presente invención se refiere a nuevos compuestos de piperazina; a procedimientos para su preparación; a composiciones farmacéuticas que contienen los compuestos; y al uso de los compuestos en terapia para tratar enfermedades para las cuales el bloqueo de los canales de calcio  $Ca_v2.2$  es beneficioso y para tratar enfermedades para las que el bloqueo de los canales de calcio  $Ca_v2.2$  y  $Ca_v3.2$  es beneficioso, p. ej., para tratar el dolor.

**Antecedentes de la invención**

10 Los canales de calcio regulados por voltaje  $Ca_v2.2$  (tipo N) presinápticos en el asta posterior de la médula espinal, modulan la liberación de neurotransmisores pronociceptivos clave tales como el glutamato, sustancia P (SP) y péptido relacionado con el gen de la calcitonina, indicando el potencial uso terapéutico de bloqueadores de canales de calcio  $Ca_v2.2$  como analgésicos.

15 Las  $\omega$ -conotoxinas peptídicas, aisladas del veneno del caracol *Conus*, han mostrado ser selectivas para los canales de calcio  $Ca_v2.2$  y pueden bloquear la liberación de SP en la médula espinal (Smith et al. (2002) *Pain*, 96: 119-127). Además, se ha mostrado que son antinociceptivos en modelos animales de dolor crónico después de administración intratecal (Bowersox et al. (1996) *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 279: 1243-1249; Smith et al. (2002) véase antes), y han mostrado ser analgésicos eficaces en uso clínico, en particular en el tratamiento del dolor neuropático (Brose et al. (1997) *Clinical Journal of Pain*, 13: 256-259).

20 Winquist et al. han mostrado que los canales  $Ca_v2.2$  pueden ofrecer el potencial de reducir la señalización neuronal, tratando así trastornos tales como el dolor. Sin embargo, los problemas de efectos secundarios pueden afectar al éxito de dicho procedimiento (Winquist et al. (2005) *Biochemical Pharmacology*, 70: 489-499). Se ha publicado en una serie de artículos de revista el efecto de inhibidores naturales de los canales  $Ca_v2.2$  (véase, Bowersox et al. (1996) *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* 279(3):1243-1249; Scott et al. (2002) *European Journal of Pharmacology* 451(3):279-286). Además, se han publicado varios artículos de revista sobre la caracterización fenotípica de ratones transgénicos que carecen del gen de  $Ca_v2.2$  (véase, Saegusa et al. (2001) *EMBO J.* 20(10):2349-2356; Kim et al. (2001) *Mol. Cell Neurosci.* 18(2):235-245). Estos artículos apoyan la posición de que la inhibición tónica de  $Ca_v2.2$  puede producir efectos secundarios cardiovasculares (hipotensión) y en el SNC (sedación) en concentraciones terapéuticas.

30 Debido a estos inconvenientes de los inhibidores de  $Ca_v2.2$  tónicos, el objeto de la invención es proporcionar una clase alternativa de antagonistas de  $Ca_v2.2$ : un bloqueador de  $Ca_v2.2$  dependiente de estado o de uso, que tiene el potencial de inhibir selectivamente canales muy activos que contribuyen a la fisiopatología del dolor crónico mientras que reservan las contribuciones de  $Ca_v2.2$  a niveles fisiológicos más amplios de actividad en el sistema nervioso central y periférico. Por lo tanto, un objeto de la invención es identificar nuevos compuestos para usar en terapia, que bloqueen los canales de calcio  $Ca_v2.2$  en condiciones de excitabilidad neuronal aumentada, los llamados  
35 bloqueadores dependientes de uso, como es el caso en síndromes de dolor crónico.

Estudios recientes también proporcionan pruebas de la contribución de los canales de calcio de tipo T a la fisiopatología del dolor agudo (nociceptivo) y crónico. Los canales de tipo T existen como tres subtipos diferentes, en concreto  $Ca_v3.1-3.3$ , que difieren en su expresión y propiedades funcionales. Los tres subtipos son expresados en neuronas DRG donde su inactivación génica con procedimientos de cadena no codificante, ha destacado la función en particular de  $Ca_v3.2$  en el dolor crónico (Bourinet et al. (2005) *EMBO J.* 24:315-24). Estudios adicionales han indicado que estos canales son regulados por aumento funcionalmente en el modelo de rata de estreptozotocina de neuropatía diabética (Messinger et al. (2009) *Pain*. 145:184-95) y en ratones *Ob/Ob* genéticamente propensos a la obesidad (Latham et al. (2009) *Diabetes* 58:2656-65) donde contribuyen a la hiperalgesia medida. Por consiguiente, los inhibidores de canales de calcio de tipo T ( $Ca_v3.2$ ) pueden tener aplicaciones terapéuticas en el tratamiento del dolor. Además, como ya se ha descrito para los canales de calcio de tipo N ( $Ca_v2.2$ ), se puede esperar que los  
40 inhibidores que tienen un mecanismo de acción dependiente de uso muestren un equilibrio óptimo entre eficacia y efectos secundarios. Por lo tanto, el dirigirse específicamente a canales de calcio tanto de tipo N como de tipo T con el mismo inhibidor que actúa como un antagonista dependiente de uso, tiene el potencial de inhibir simultáneamente múltiples puntos de la ruta de señalización que contribuyen a la percepción consciente del dolor. Esto tiene el potencial de suministrar efectos aditivos o sinérgicos que pueden conducir a una mayor eficacia puesta de  
50 manifiesto en una magnitud mayor de respuesta y/o una tasa mayor de pacientes que responden al tratamiento en una población diversa de pacientes con síndromes de dolor crónico. También se puede lograr un beneficio terapéutico con un mejor perfil de tolerabilidad, como resultado de esta eficacia mejorada.

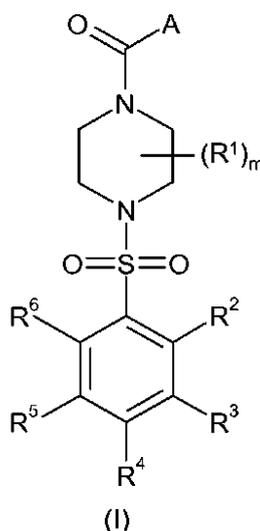
Por lo tanto, un objeto adicional de la invención es identificar compuestos nuevos para usar en terapia que bloquean con preferencia canales de calcio  $Ca_v2.2$  y  $Ca_v3.2$  en condiciones de mayor excitabilidad neuronal, los llamados  
55 bloqueadores dependientes de uso, como es el caso en los síndromes de dolor crónico.

El documento WO 2008/024284 (Merck & Co) describe una serie de piperazinas sulfoniladas como moduladores del

receptor de canabinoide-1 (CB1) que se reivindica que son útiles en el tratamiento, por ejemplo, de psicosis, trastornos cognitivos y enfermedad de Alzheimer. El documento WO 96/31501 (Schering Corporation) describe compuestos de carbonil-piperazinilo y piperidinilo que inhiben la farnesil proteína transferasa. El documento WO 2005/113542 (Elan Pharmaceuticals) describe compuestos de sulfonamido N-cíclicos que inhiben la liberación de gamma-secretasa y péptido beta-amilode y/o su síntesis. El documento WO 2008/011072 describe moduladores del receptor de andrógenos y su uso para tratar el cáncer de próstata, desgaste muscular y enfermedades o trastornos relacionados con los huesos. El documento WO 2007/101007 (Neurogen Corp) describe aril-sulfonil-heterociclos y el uso de dichos compuestos para tratar afecciones sensibles a la modulación del receptor de bradiquinina 1 (B1). El documento WO 2007/072093 describe una serie de derivados de quinolina y su uso en la prevención y/o tratamiento de trastornos mediados por el receptor mGluR5.

### Resumen de la invención

En un primer aspecto, se proporciona un compuesto de fórmula (I), o una sal del mismo:



en donde A se selecciona de

- 15 (a) 2-quinolinilo,  
 (b) 5-quinolinilo,  
 (c) 7-quinolinilo,  
 (d) 8-quinolinilo, y  
 (e) isoquinolinilo;

20 y en donde A no está sustituido o está sustituido con 1 a 3 sustituyentes independientemente seleccionados de alquilo C<sub>1-4</sub>;

m es 0, 1 o 2;

cuando están presentes, cada R<sup>1</sup> es alquilo C<sub>1-4</sub>;

R<sup>2</sup> es H, halógeno, alquilo C<sub>1-4</sub>, alcoxi C<sub>1-4</sub>, ciano, halogenoalquilo C<sub>1-4</sub> o halogenoalcoxi C<sub>1-4</sub>;

25 R<sup>3</sup> es H, halógeno, alquilo C<sub>1-4</sub>, alcoxi C<sub>1-4</sub>, ciano, halogenoalquilo C<sub>1-4</sub> o halogenoalcoxi C<sub>1-4</sub>;

R<sup>4</sup> es H, halógeno, alquilo C<sub>1-4</sub>, alcoxi C<sub>1-4</sub>, ciano, halogenoalquilo C<sub>1-4</sub> o halogenoalcoxi C<sub>1-4</sub>;

R<sup>5</sup> es H, halógeno, alquilo C<sub>1-4</sub>, alcoxi C<sub>1-4</sub>, ciano, halogenoalquilo C<sub>1-4</sub> o halogenoalcoxi C<sub>1-4</sub>;

R<sup>6</sup> es H, halógeno, alquilo C<sub>1-4</sub>, alcoxi C<sub>1-4</sub>, ciano, halogenoalquilo C<sub>1-4</sub> o halogenoalcoxi C<sub>1-4</sub>;

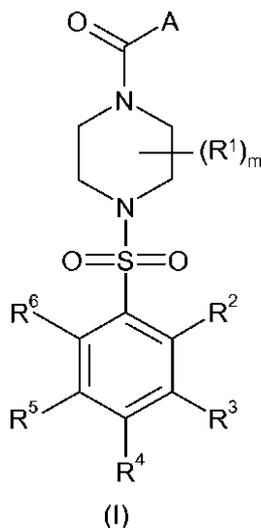
de modo que al menos 1 de R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup> es un grupo distinto de H;

30 con la condición de que el compuesto no es 8-({4-[(3-bromofenil)sulfonil]-1-piperazinil}carbonil)quinolina,  
 8-({4-[(4-fluorofenil)sulfonil]-1-piperazinil}carbonil)quinolina,

- 8-[[4-((4-((trifluorometil)oxi)fenil)sulfonil)-1-piperazinil]carbonil]quinolina,  
 8-[[4-[[4-(trifluorometil)fenil]sulfonil]-1-piperazinil]carbonil]quinolina,  
 2-[[4-((4-((trifluorometil)oxi)fenil)sulfonil)-1-piperazinil]carbonil]quinolina,  
 8-((4-[[4-(bromofenil)sulfonil]-1-piperazinil]carbonil)quinolina,  
 5 2-((4-[[4-(bromofenil)sulfonil]-1-piperazinil]carbonil)quinolina,  
 8-[[4-[[4-(cloro-3-(trifluorometil)fenil)sulfonil]-1-piperazinil]carbonil]quinolina,  
 4-[[4-(8-quinolinilcarbonil)-1-piperazinil]sulfonil]benzonnitrilo,  
 2-[[4-[[4-(trifluorometil)fenil]sulfonil]-1-piperazinil]carbonil]quinolina,  
 2-[[4-[[3-(trifluorometil)fenil]sulfonil]-1-piperazinil]carbonil]quinolina,  
 10 2-((4-[[3-(clorofenil)sulfonil]-1-piperazinil]carbonil)quinolina,  
 2-((4-[[4-(fluorofenil)sulfonil]-1-piperazinil]carbonil)quinolina,  
 2-((4-[[3-(fluorofenil)sulfonil]-1-piperazinil]carbonil)quinolina,  
 [4-[[3,4-diclorofenil)sulfonil]-1-piperazinil]-2-quinolinil-metanona,  
 [4-[[2,5-diclorofenil)sulfonil]-1-piperazinil]-2-quinolinil-metanona,  
 15 [4-[[4-(1-metilpropil)fenil]sulfonil]-1-piperazinil]-2-quinolinil-metanona,  
 2-[[4-(2-quinolinilcarbonil)-1-piperazinil]sulfonil]-benzonnitrilo,  
 [4-[[2-cloro-5-(trifluorometil)fenil]sulfonil]-1-piperazinil]-2-quinolinil-metanona,  
 [4-[[2,6-difluorofenil)sulfonil]-1-piperazinil]-5-quinolinil-metanona,  
 [4-[[3,4-dimetoxifenil)sulfonil]-1-piperazinil]-2-quinolinil-metanona,  
 20 [4-[[2-clorofenil)sulfonil]-1-piperazinil]-2-quinolinil-metanona,  
 [4-[[4-(1,1-dimetiletil)fenil]sulfonil]-1-piperazinil]-2-quinolinil-metanona,  
 [4-[[2,6-diclorofenil)sulfonil]-1-piperazinil]-2-quinolinil-metanona,  
 [4-[[3,4-difluorofenil)sulfonil]-1-piperazinil]-2-quinolinil-metanona,  
 [4-[[3,4-dimetilfenil)sulfonil]-1-piperazinil]-2-quinolinil-metanona,  
 25 [4-[[2,3,4,5,6-pentametilfenil)sulfonil]-1-piperazinil]-8-quinolinil-metanona,  
 8-quinolinil-[4-[[2,4,6-trimetilfenil)sulfonil]-1-piperazinil]-metanona,  
 [4-[[4-cloro-3-(trifluorometil)fenil]sulfonil]-1-piperazinil]-2-quinolinil-metanona,  
 [4-[[4-bromo-2-clorofenil)sulfonil]-1-piperazinil]-2-quinolinil-metanona,  
 [4-[[2,5-dimetilfenil)sulfonil]-1-piperazinil]-2-quinolinil-metanona,  
 30 [4-[[3,4-dietoxifenil)sulfonil]-1-piperazinil]-8-quinolinil-metanona,  
 [4-[[4-metilfenil)sulfonil]-1-piperazinil]-8-quinolinil-metanona,  
 [4-[[4-metilfenil)sulfonil]-1-piperazinil]-2-quinolinil-metanona,  
 [4-[[2,4-dimetilfenil)sulfonil]-1-piperazinil]-2-quinolinil-metanona,  
 [4-[[4-etoxifenil)sulfonil]-1-piperazinil]-2-quinolinil-metanona,  
 35 [4-[[4-metoxifenil)sulfonil]-1-piperazinil]-2-quinolinil-metanona,  
 [4-[[2,3-diclorofenil)sulfonil]-1-piperazinil]-2-quinolinil-metanona,  
 2-quinolinil-[4-[[2,3,5,6-tetrametilfenil)sulfonil]-1-piperazinil]-metanona,

[4-[(2-fluorofenil)sulfonyl]-1-piperazinil]-2-quinolinil-metanona,  
 2-quinolinil-[4-[[2-(trifluorometil)fenil]sulfonyl]-1-piperazinil]-metanona, o  
 4-[(4-clorofenil)sulfonyl]-1-piperazinil]-2-quinolinil-metanona.

5 En un segundo aspecto, se proporciona un compuesto de fórmula (I), o una de sus sales farmacéuticamente aceptable, para usar en terapia:



en donde A se selecciona de

- (a) 2-quinolinilo,  
 (b) 5-quinolinilo,  
 10 (c) 7-quinolinilo,  
 (d) 8-quinolinilo, y  
 (e) isoquinolinilo;

y en donde A no está sustituido o está sustituido con 1 a 3 sustituyentes independientemente seleccionados de alquilo C<sub>1-4</sub>;

15 m es 0, 1 o 2;

cuando están presentes, cada R<sup>1</sup> es alquilo C<sub>1-4</sub>;

R<sup>2</sup> es H, halógeno, alquilo C<sub>1-4</sub>, alcoxi C<sub>1-4</sub>, ciano, halogenoalquilo C<sub>1-4</sub> o halogenoalcoxi C<sub>1-4</sub>;

R<sup>3</sup> es H, halógeno, alquilo C<sub>1-4</sub>, alcoxi C<sub>1-4</sub>, ciano, halogenoalquilo C<sub>1-4</sub> o halogenoalcoxi C<sub>1-4</sub>;

R<sup>4</sup> es H, halógeno, alquilo C<sub>1-4</sub>, alcoxi C<sub>1-4</sub>, ciano, halogenoalquilo C<sub>1-4</sub> o halogenoalcoxi C<sub>1-4</sub>;

20 R<sup>5</sup> es H, halógeno, alquilo C<sub>1-4</sub>, alcoxi C<sub>1-4</sub>, ciano, halogenoalquilo C<sub>1-4</sub> o halogenoalcoxi C<sub>1-4</sub>;

R<sup>6</sup> es H, halógeno, alquilo C<sub>1-4</sub>, alcoxi C<sub>1-4</sub>, ciano, halogenoalquilo C<sub>1-4</sub> o halogenoalcoxi C<sub>1-4</sub>;

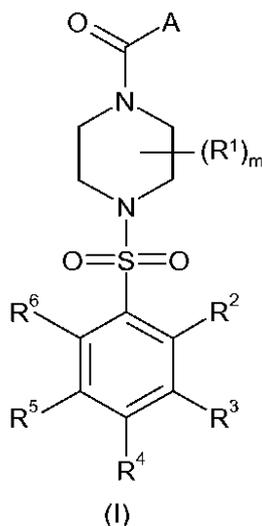
de modo que al menos 1 de R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup> es un grupo distinto de H.

Según un aspecto adicional, se proporciona una composición farmacéutica que comprende (a) un compuesto como se define en el segundo aspecto, o una de sus sales farmacéuticamente aceptable, y (b) un excipiente farmacéuticamente aceptable.

25

**Descripción detallada de la invención**

En un primero aspecto, se proporciona un compuesto de fórmula (I), o una de sus sales:



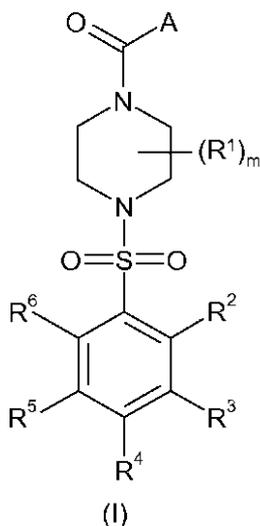
en donde A se selecciona de

- 5 (a) 2-quinolinilo,  
 (b) 5-quinolinilo,  
 (c) 7-quinolinilo,  
 (d) 8-quinolinilo, y  
 (e) isoquinolinilo;
- 10 y en donde A no está sustituido o está sustituido con 1 a 3 sustituyentes independientemente seleccionados de alquilo C<sub>1-4</sub>;  
 m es 0, 1 o 2;  
 cuando están presentes, cada R<sup>1</sup> es alquilo C<sub>1-4</sub>;  
 R<sup>2</sup> es H, halógeno, alquilo C<sub>1-4</sub>, alcoxi C<sub>1-4</sub>, ciano, halogenoalquilo C<sub>1-4</sub> o halogenoalcoxi C<sub>1-4</sub>;
- 15 R<sup>3</sup> es H, halógeno, alquilo C<sub>1-4</sub>, alcoxi C<sub>1-4</sub>, ciano, halogenoalquilo C<sub>1-4</sub> o halogenoalcoxi C<sub>1-4</sub>;  
 R<sup>4</sup> es H, halógeno, alquilo C<sub>1-4</sub>, alcoxi C<sub>1-4</sub>, ciano, halogenoalquilo C<sub>1-4</sub> o halogenoalcoxi C<sub>1-4</sub>;  
 R<sup>5</sup> es H, halógeno, alquilo C<sub>1-4</sub>, alcoxi C<sub>1-4</sub>, ciano, halogenoalquilo C<sub>1-4</sub> o halogenoalcoxi C<sub>1-4</sub>;  
 R<sup>6</sup> es H, halógeno, alquilo C<sub>1-4</sub>, alcoxi C<sub>1-4</sub>, ciano, halogenoalquilo C<sub>1-4</sub> o halogenoalcoxi C<sub>1-4</sub>;  
 de modo que al menos 1 de R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup> es un grupo distinto de H;
- 20 con la condición de que el compuesto no es 8-({4-[(3-bromofenil)sulfonil]-1-piperazinil}carbonil)quinolina,  
 8-({4-[(4-fluorofenil)sulfonil]-1-piperazinil}carbonil)quinolina,  
 8-{{4-[(4-(trifluorometil)oxi]fenil}sulfonil]-1-piperazinil}carbonil}quinolina,  
 8-{{4-[(4-(trifluorometil)fenil}sulfonil]-1-piperazinil}carbonil}quinolina,  
 2-{{4-[(4-(trifluorometil)oxi]fenil}sulfonil]-1-piperazinil}carbonil}quinolina,
- 25 8-{{4-[(4-bromofenil)sulfonil]-1-piperazinil}carbonil}quinolina,  
 2-{{4-[(4-bromofenil)sulfonil]-1-piperazinil}carbonil}quinolina,  
 8-{{4-[(4-cloro-3-(trifluorometil)fenil}sulfonil]-1-piperazinil}carbonil}quinolina,

- 4-[[4-(8-quinolinilcarbonil)-1-piperazinil]sulfonil]benzoniitrilo,  
 2-[[4-[[4-(trifluorometil)fenil]sulfonil]-1-piperazinil]carbonil]quinolina,  
 2-[[4-[[3-(trifluorometil)fenil]sulfonil]-1-piperazinil]carbonil]quinolina,  
 2-[[4-[[3-clorofenil]sulfonil]-1-piperazinil]carbonil]quinolina,  
 5 2-[[4-[[4-fluorofenil]sulfonil]-1-piperazinil]carbonil]quinolina,  
 2-[[4-[[3-fluorofenil]sulfonil]-1-piperazinil]carbonil]quinolina,  
 [4-[[3,4-diclorofenil]sulfonil]-1-piperazinil]-2-quinolinil-metanona,  
 [4-[[2,5-diclorofenil]sulfonil]-1-piperazinil]-2-quinolinil-metanona,  
 [4-[[4-(1-metilpropil)fenil]sulfonil]-1-piperazinil]-2-quinolinil-metanona,  
 10 2-[[4-(2-quinolinilcarbonil)-1-piperazinil]sulfonil]-benzoniitrilo,  
 [4-[[2-cloro-5-(trifluorometil)fenil]sulfonil]-1-piperazinil]-2-quinolinil-metanona,  
 [4-[[2,6-difluorofenil]sulfonil]-1-piperazinil]-5-quinolinil-metanona,  
 [4-[[3,4-dimetoxifenil]sulfonil]-1-piperazinil]-2-quinolinil-metanona,  
 [4-[[2-clorofenil]sulfonil]-1-piperazinil]-2-quinolinil-metanona,  
 15 [4-[[4-(1,1-dimetiletil)fenil]sulfonil]-1-piperazinil]-2-quinolinil-metanona,  
 [4-[[2,6-diclorofenil]sulfonil]-1-piperazinil]-2-quinolinil-metanona,  
 [4-[[3,4-difluorofenil]sulfonil]-1-piperazinil]-2-quinolinil-metanona,  
 [4-[[3,4-dimetilfenil]sulfonil]-1-piperazinil]-2-quinolinil-metanona,  
 [4-[[2,3,4,5,6-pentametilfenil]sulfonil]-1-piperazinil]-8-quinolinil-metanona,  
 20 8-quinolinil-[4-[[2,4,6-trimetilfenil]sulfonil]-1-piperazinil]-metanona,  
 [4-[[4-cloro-3-(trifluorometil)fenil]sulfonil]-1-piperazinil]-2-quinolinil-metanona,  
 [4-[[4-bromo-2-clorofenil]sulfonil]-1-piperazinil]-2-quinolinil-metanona,  
 [4-[[2,5-dimetilfenil]sulfonil]-1-piperazinil]-2-quinolinil-metanona,  
 [4-[[3,4-dietoxifenil]sulfonil]-1-piperazinil]-8-quinolinil-metanona,  
 25 [4-[[4-metilfenil]sulfonil]-1-piperazinil]-8-quinolinil-metanona,  
 [4-[[4-metilfenil]sulfonil]-1-piperazinil]-2-quinolinil-metanona,  
 [4-[[2,4-dimetilfenil]sulfonil]-1-piperazinil]-2-quinolinil-metanona,  
 [4-[[4-etoxifenil]sulfonil]-1-piperazinil]-2-quinolinil-metanona,  
 [4-[[4-metoxifenil]sulfonil]-1-piperazinil]-2-quinolinil-metanona,  
 30 [4-[[2,3-diclorofenil]sulfonil]-1-piperazinil]-2-quinolinil-metanona,  
 2-quinolinil-[4-[[2,3,5,6-tetrametilfenil]sulfonil]-1-piperazinil]-metanona,  
 [4-[[2-fluorofenil]sulfonil]-1-piperazinil]-2-quinolinil-metanona,  
 2-quinolinil-[4-[[2-(trifluorometil)fenil]sulfonil]-1-piperazinil]-metanona, o  
 [4-[[4-clorofenil]sulfonil]-1-piperazinil]-2-quinolinil-metanona.

35

En un segundo aspecto, se proporciona un compuesto de fórmula (I), o una de sus sales farmacéuticamente aceptable, para usar en terapia:



en donde A se selecciona de

- 5 (a) 2-quinolinilo,  
 (b) 5-quinolinilo,  
 (c) 7-quinolinilo,  
 (d) 8-quinolinilo, y  
 (e) isoquinolinilo;

10 y en donde A no está sustituido o está sustituido con 1 a 3 sustituyentes independientemente seleccionados de alquilo C<sub>1-4</sub>;

m es 0, 1 o 2;

cuando están presentes, cada R<sup>1</sup> es alquilo C<sub>1-4</sub>;

R<sup>2</sup> es H, halógeno, alquilo C<sub>1-4</sub>, alcoxi C<sub>1-4</sub>, ciano, halogenoalquilo C<sub>1-4</sub> o halogenoalcoxi C<sub>1-4</sub>;

15 R<sup>3</sup> es H, halógeno, alquilo C<sub>1-4</sub>, alcoxi C<sub>1-4</sub>, ciano, halogenoalquilo C<sub>1-4</sub> o halogenoalcoxi C<sub>1-4</sub>;

R<sup>4</sup> es H, halógeno, alquilo C<sub>1-4</sub>, alcoxi C<sub>1-4</sub>, ciano, halogenoalquilo C<sub>1-4</sub> o halogenoalcoxi C<sub>1-4</sub>;

R<sup>5</sup> es H, halógeno, alquilo C<sub>1-4</sub>, alcoxi C<sub>1-4</sub>, ciano, halogenoalquilo C<sub>1-4</sub> o halogenoalcoxi C<sub>1-4</sub>;

R<sup>6</sup> es H, halógeno, alquilo C<sub>1-4</sub>, alcoxi C<sub>1-4</sub>, ciano, halogenoalquilo C<sub>1-4</sub> o halogenoalcoxi C<sub>1-4</sub>;

de modo que al menos 1 de R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup> es un grupo distinto de H.

20 Se apreciará que en los compuestos de fórmula (I), cuando están presentes, cada R<sup>1</sup> puede estar unido a uno cualquiera de los cuatro átomos de carbono posibles del grupo piperazina.

La expresión "alquilo C<sub>1-4</sub>" como se usa en la presente memoria como un grupo o una parte de un grupo, se refiere a un grupo hidrocarbonado saturado lineal o ramificado que contiene de 1 a 4 átomos de carbono. Los ejemplos de alquilo C<sub>1-4</sub> incluyen metilo, etilo, n-propilo e isopropilo. Salvo que se especifique una estructura particular, el término propilo incluye todas las formas de cadena lineal y ramificada, p. ej. propilo incluye n-propilo e isopropilo.

25

Como se usa en la presente memoria, la expresión "alcoxi C<sub>1-4</sub>" (cuando se usa como un grupo o como parte de un grupo) se refiere a un grupo -O-alquilo C<sub>1-4</sub> en donde alquilo C<sub>1-4</sub> es como se ha definido en lo que antecede.

El término "halógeno" como se usa en la presente memoria, se refiere a flúor, cloro, bromo o yodo.

La expresión "halogenoalquilo C<sub>1-4</sub>" como se usa en la presente memoria se refiere a un grupo alquilo C<sub>1-4</sub> como se define en la presente memoria sustituido con uno o más grupos halógeno, p. ej., CF<sub>3</sub>, CF<sub>2</sub>H o CF<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>.

30

La expresión "halogenoalcoxi C<sub>1-4</sub>" como se usa en la presente memoria se refiere a un grupo alcoxi C<sub>1-4</sub> como se define en la presente memoria sustituido con uno o más grupos halógeno, p. ej., -O-CF<sub>3</sub>.

En una realización del primer o segundo aspecto, A no está sustituido o está sustituido con 1 a 3 grupos metilo.

En una realización del primer o segundo aspecto, m es 0 o 1. En una realización adicional, m es 0.

- 5 En una realización del primer o segundo aspecto, R<sup>1</sup> es metilo.  
 En una realización del primer o segundo aspecto, R<sup>2</sup> es H o metilo.  
 En una realización del primer o segundo aspecto, R<sup>3</sup> es H.  
 En una realización del primer o segundo aspecto, R<sup>4</sup> es ciano, halogenoalquilo C<sub>1-4</sub> o halogenoalcoxi C<sub>1-4</sub>. En una realización adicional, R<sup>4</sup> es ciano, trifluorometilo o trifluorometoxi.
- 10 En una realización del primer o segundo aspecto, R<sup>5</sup> es H.  
 En una realización del primer o segundo aspecto, R<sup>4</sup> es trifluorometilo y R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> y R<sup>5</sup> son H.  
 En una realización del primer o segundo aspecto, R<sup>4</sup> es trifluorometoxi y R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> y R<sup>5</sup> son H.  
 En una realización del primer o segundo aspecto, R<sup>4</sup> es ciano y R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> y R<sup>5</sup> son H.  
 En una realización del primer o segundo aspecto, R<sup>4</sup> es ciano, R<sup>2</sup> es metilo y R<sup>3</sup> y R<sup>5</sup> son H.
- 15 En una realización del primer o segundo aspecto, A se selecciona de 2-quinolinilo y 7-quinolinilo. En una realización adicional, A se selecciona de 7-quinolinilo.  
 En una realización del primer o segundo aspecto, A es isoquinolinilo. En una realización adicional, A se selecciona de 1-isoquinolinilo, 3-isoquinolinilo, 4-isoquinolinilo, 5-isoquinolinilo, 6-isoquinolinilo y 8-isoquinolinilo. En una realización adicional más, A se selecciona de 3-isoquinolinilo, 4-isoquinolinilo y 8-isoquinolinilo.
- 20 En una realización del primer o segundo aspecto, A se selecciona de 2-quinolinilo y 7-quinolinilo, en donde A no está sustituido o está sustituido con 1 a 3 grupos metilo; m es 0 o 1; cuando está presente, R<sup>1</sup> es metilo; R<sup>2</sup> es H o metilo; R<sup>3</sup> es H; R<sup>4</sup> es ciano, halogenoalquilo C<sub>1-4</sub> o halogenoalcoxi C<sub>1-4</sub> (en particular R<sup>4</sup> es ciano, trifluorometilo o trifluorometoxi); R<sup>5</sup> es H.  
 En una realización del primer o segundo aspecto, A es isoquinolinilo (en particular 1-isoquinolinilo, 3-isoquinolinilo, 4-isoquinolinilo, 5-isoquinolinilo, 6-isoquinolinilo y 8-isoquinolinilo, más en particular 3-isoquinolinilo, 4-isoquinolinilo y 8-isoquinolinilo), en donde A no está sustituido o está sustituido con 1 a 3 grupos metilo; m es 0 o 1; cuando está presente, R<sup>1</sup> es metilo; R<sup>2</sup> es H o metilo; R<sup>3</sup> es H; R<sup>4</sup> es ciano, halogenoalquilo C<sub>1-4</sub> o halogenoalcoxi C<sub>1-4</sub> (en particular R<sup>4</sup> es ciano, trifluorometilo o trifluorometoxi); R<sup>5</sup> es H.
- 25 En una realización del primer o segundo aspecto, el compuesto o sal se selecciona de los compuestos 1 a 47 ilustrados, o una sal de los mismos.  
 En una realización del primer o segundo aspecto, el compuesto o sal se selecciona de los compuestos 1 a 31 ilustrados, o una de sus sales.  
 En una realización del segundo aspecto, el compuesto o sal se selecciona de
- 35 7-(((2S)-2-metil-4-([4-(trifluorometil)fenil]sulfonil)-1-piperazinil)carbonil]quinolina;  
 8-metil-7-([4-({4-([trifluorometil]oxi)fenil]sulfonil)-1-piperazinil]carbonil]quinolina;  
 8-([4-({4-([trifluorometil]oxi)fenil]sulfonil)-1-piperazinil]carbonil]quinolina;  
 2-([4-([4-(trifluorometil)fenil]sulfonil)-1-piperazinil]carbonil]quinolina;  
 7-([4-([4-(trifluorometil)fenil]sulfonil)-1-piperazinil]carbonil]quinolina;  
 8-([4-([4-(trifluorometil)fenil]sulfonil)-1-piperazinil]carbonil]quinolina;  
 40 5-([4-([4-(trifluorometil)fenil]sulfonil)-1-piperazinil]carbonil]quinolina;  
 4-(((3S)-3-metil-4-(7-quinolinilcarbonil)-1-piperazinil]sulfonil]benzonitrilo;  
 3-metil-4-([4-(7-quinolinilcarbonil)-1-piperazinil]sulfonil]benzonitrilo;  
 3-metil-4-(((3S)-3-metil-4-(7-quinolinilcarbonil)-1-piperazinil]sulfonil]benzonitrilo;

- 3-metil-4-({4-[(2-metil-7-quinolinil)carbonil]-1-piperazinil}sulfonil)benzonitrilo;  
 3-metil-4-({(3S)-3-metil-4-[(2-metil-7-quinolinil)carbonil]-1-piperazinil}sulfonil)benzonitrilo;  
 3-metil-4-{{(3S)-3-metil-4-(8-quinolinilcarbonil)-1-piperazinil}sulfonil}benzonitrilo;  
 3-metil-4-{{(3S)-3-metil-4-(5-quinolinilcarbonil)-1-piperazinil}sulfonil}benzonitrilo;
- 5 8-metil-7-[[4-[[4-(trifluorometil)fenil]sulfonil]-1-piperazinil]carbonil]quinolina;  
 4-{{(3S)-3-metil-4-[(8-metil-7-quinolinil)carbonil]-1-piperazinil}sulfonil}benzonitrilo;  
 3-metil-4-{{(3S)-3-metil-4-[(8-metil-7-quinolinil)carbonil]-1-piperazinil}sulfonil}benzonitrilo;  
 7-[[4-({4-[(trifluorometil)oxi]fenil}sulfonil)-1-piperazinil]carbonil]quinolina;  
 7-{{(2S)-2-metil-4-({4-[(trifluorometil)oxi]fenil}sulfonil)-1-piperazinil}carbonil}quinolina;
- 10 7-{{(2S)-4-({4-[(difluorometil)oxi]fenil}sulfonil)-2-metil-1-piperazinil}carbonil}quinolina; y  
 7-{{(2S)-4-({4-[(difluorometil)oxi]fenil}sulfonil)-2-metil-1-piperazinil}carbonil}-8-metilquinolina;  
 o una sal de cualquiera de los compuestos.
- En una realización del primer o segundo aspecto, el compuesto o sal se selecciona de
- 8-{{(2S)-2-metil-4-[[4-(trifluorometil)fenil]sulfonil]-1-piperazinil}carbonil}isoquinolina;
- 15 1-[[4-[[4-(trifluorometil)fenil]sulfonil]-1-piperazinil]carbonil]isoquinolina;  
 5-[[4-[[4-(trifluorometil)fenil]sulfonil]-1-piperazinil]carbonil]isoquinolina;  
 3-[[4-[[4-(trifluorometil)fenil]sulfonil]-1-piperazinil]carbonil]isoquinolina;  
 8-[[4-[[4-(trifluorometil)fenil]sulfonil]-1-piperazinil]carbonil]isoquinolina;  
 4-[[4-[[4-(trifluorometil)fenil]sulfonil]-1-piperazinil]carbonil]isoquinolina;
- 20 4-[[4-(8-isoquinolinilcarbonil)-1-piperazinil]sulfonil]-3-metilbenzonitrilo;  
 4-{{(3S)-4-(8-isoquinolinilcarbonil)-3-metil-1-piperazinil}sulfonil}benzonitrilo;  
 4-{{(3S)-4-(6-isoquinolinilcarbonil)-3-metil-1-piperazinil}sulfonil}benzonitrilo; y  
 4-{{(3S)-4-(8-isoquinolinilcarbonil)-3-metil-1-piperazinil}sulfonil}-3-metilbenzonitrilo; o una sal de cualquiera de los  
 compuestos.
- 25 En una realización del primer aspecto, el compuesto o sal como se definen se selecciona de
- 7-{{(2S)-2-metil-4-[[4-(trifluorometil)fenil]sulfonil]-1-piperazinil}carbonil}quinolina;  
 8-[[4-({4-[(trifluorometil)oxi]fenil}sulfonil)-1-piperazinil]carbonil]quinolina;  
 2-[[4-[[4-(trifluorometil)fenil]sulfonil]-1-piperazinil]carbonil]quinolina;  
 7-[[4-[[4-(trifluorometil)fenil]sulfonil]-1-piperazinil]carbonil]quinolina;
- 30 5-[[4-[[4-(trifluorometil)fenil]sulfonil]-1-piperazinil]carbonil]quinolina;  
 4-{{(3S)-3-metil-4-(7-quinolinilcarbonil)-1-piperazinil}sulfonil}benzonitrilo;  
 3-metil-4-[[4-(7-quinolinilcarbonil)-1-piperazinil]sulfonil]benzonitrilo;  
 3-metil-4-{{(3S)-3-metil-4-(7-quinolinilcarbonil)-1-piperazinil}sulfonil}benzonitrilo;  
 3-metil-4-({4-[(2-metil-7-quinolinil)carbonil]-1-piperazinil}sulfonil)benzonitrilo;
- 35 3-metil-4-{{(3S)-3-metil-4-[(2-metil-7-quinolinil)carbonil]-1-piperazinil}sulfonil}benzonitrilo;  
 3-metil-4-{{(3S)-3-metil-4-(8-quinolinilcarbonil)-1-piperazinil}sulfonil}benzonitrilo;  
 3-metil-4-{{(3S)-3-metil-4-(5-quinolinilcarbonil)-1-piperazinil}sulfonil}benzonitrilo;

8-metil-7-[(4-[(4-(trifluorometil)fenil)sulfonyl]-1-piperazinil)carbonil]quinolina

4-[(3S)-3-metil-4-[(8-metil-7-quinolinil)carbonil]-1-piperazinil)sulfonyl]benzocitrilo;

3-metil-4-[(3S)-3-metil-4-[(8-metil-7-quinolinil)carbonil]-1-piperazinil)sulfonyl]benzocitrilo;

7-[(4-[(4-(trifluorometil)oxi)fenil)sulfonyl]-1-piperazinil)carbonil]quinolina;

5 7-[(2S)-2-metil-4-[(4-(trifluorometil)oxi)fenil)sulfonyl]-1-piperazinil)carbonil]quinolina;

7-[(2S)-4-[(4-(difluorometil)oxi)fenil)sulfonyl]-2-metil-1-piperazinil)carbonil]quinolina; y

7-[(2S)-4-[(4-(difluorometil)oxi)fenil)sulfonyl]-2-metil-1-piperazinil)carbonil]-8-metilquinolina; o una sal de cualquiera de los compuestos.

10 Algunos compuestos como se definen en el primer o segundo aspecto en algunos casos pueden formar sus sales de adición de ácido. Se apreciará que para usar en medicina, los compuestos como se definen en el primer o segundo aspecto se pueden usar como sales, en cuyo caso las sales deben ser farmacéuticamente aceptables. Las sales farmacéuticamente aceptables incluyen las descritas por Berge, Bighley y Monkhouse, *J. Pharm. Sci.*, 1977, 66, 1-19. La expresión "sales farmacéuticamente aceptables" incluye las sales preparadas a partir de ácidos farmacéuticamente aceptables, incluyendo ácidos inorgánicos y orgánicos. Dichos ácidos incluyen ácido acético, 15 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.

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

Se apreciará que algunos compuestos como se definen en el primer o segundo aspecto, o sus sales, pueden existir como solvatos, tal como hidratos. Cuando existen solvatos, esta invención incluye dentro de su alcance los solvatos estequiométricos y no estequiométricos.

25 Se apreciará que algunos compuestos como se definen en el primer o segundo aspecto, o sus sales, pueden existir en más de una forma polimórfica. La invención se extiende a todas dichas formas sea en una forma polimórfica pura o cuando están mezclados con cualquier otro material, tal como otra forma polimórfica.

30 Se apreciará que algunos compuestos como se definen en el primer o segundo aspecto, o sus sales, pueden existir como tautómeros. La invención también se extiende a cualquiera de las formas tautómeras y mezclas de las mismas.

35 Algunos compuestos como se definen en el primer o segundo aspecto pueden existir en formas estereoisómeras (p. ej., diastereoisómeros y enantiómeros) y la invención se extiende a cada una de estas formas estereoisómeras y a mezclas de las mismas, incluyendo racematos. Las diferentes formas estereoisómeras se pueden separar entre sí mediante métodos habituales, o cualquier isómero dado se puede obtener por síntesis estereoespecífica o asimétrica.

40 El objeto de la invención también incluye compuestos marcados con isótopos, que son idénticos a los compuestos como se definen en el primer o segundo aspecto, 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 más comúnmente en la naturaleza. Los ejemplos de isótopos que se pueden incorporar en compuestos de la invención incluyen isótopos de H, carbono, nitrógeno, fluoro, tales como  $^3\text{H}$ ,  $^{11}\text{C}$ ,  $^{14}\text{C}$  y  $^{18}\text{F}$ .

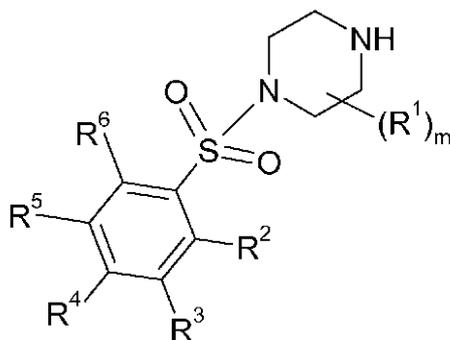
45 Los compuestos como se definen en el primer o segundo aspecto y las sales de dichos compuestos que contienen los isótopos mencionados antes y/u otros isótopos de otros átomos están dentro del alcance de la presente invención. Los compuestos marcados con isótopos de la presente invención, por ejemplo, aquellos en los que se incorporan isótopos radiactivos tales como  $^3\text{H}$  y  $^{14}\text{C}$ , son útiles en los ensayos de distribución tisular de fármaco y/o sustrato. Se prefieren en particular los isótopos tritados, es decir, de  $^3\text{H}$ , y de carbono-14, es decir,  $^{14}\text{C}$ , por su facilidad de preparación y detectabilidad. Los isótopos de  $^{11}\text{C}$  y  $^{18}\text{F}$  son particularmente útiles en PET (tomografía por emisión de positrones). La PET es útil en la generación de imágenes cerebrales. Además, la sustitución con isótopos más pesados, tales como el deuterio, es decir,  $^2\text{H}$ , puede proporcionar algunas ventajas terapéuticas que resultan de la mayor estabilidad metabólica, por ejemplo, mayor semivida in vivo o menores requisitos de dosificación y, por lo tanto, pueden ser preferidos en algunas circunstancias. Los compuestos marcados con isótopos como se definen en 50 primer o segundo aspecto y siguientes, de esta invención en general se pueden preparar llevando a cabo los procedimientos descritos en los esquemas y/o ejemplos de más adelante, sustituyendo un reactivo no marcado con isótopo por un reactivo marcado con isótopo fácilmente disponible. En una realización, los compuestos como se definen en el primer o segundo aspecto o sus sales no están marcados con isótopos.

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

Los compuestos como se definen en el primer o segundo aspecto se pueden preparar como se expone en los siguientes esquemas y en los compuestos de apoyo. Los siguientes procedimientos forman aspectos adicionales de la invención.

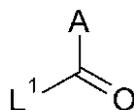
La presente invención también proporciona un procedimiento para preparar un compuesto como se define en el primer o segundo aspecto, o una de sus sales, cuyo procedimiento comprende:

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



(II)

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



(III)

en donde R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, A y m son como se definen en el primer o segundo aspecto, y L<sup>1</sup> representa un grupo lábil adecuado tal como un átomo de halógeno (p. ej., cloro o bromo) o un grupo hidroxilo activado por reactivos de acoplamiento de amida disponibles en el comercio (por ejemplo, HOBT, HBTU o HATU); o

15 (b) interconversión a otros compuestos como se definen en el primer o segundo aspecto.

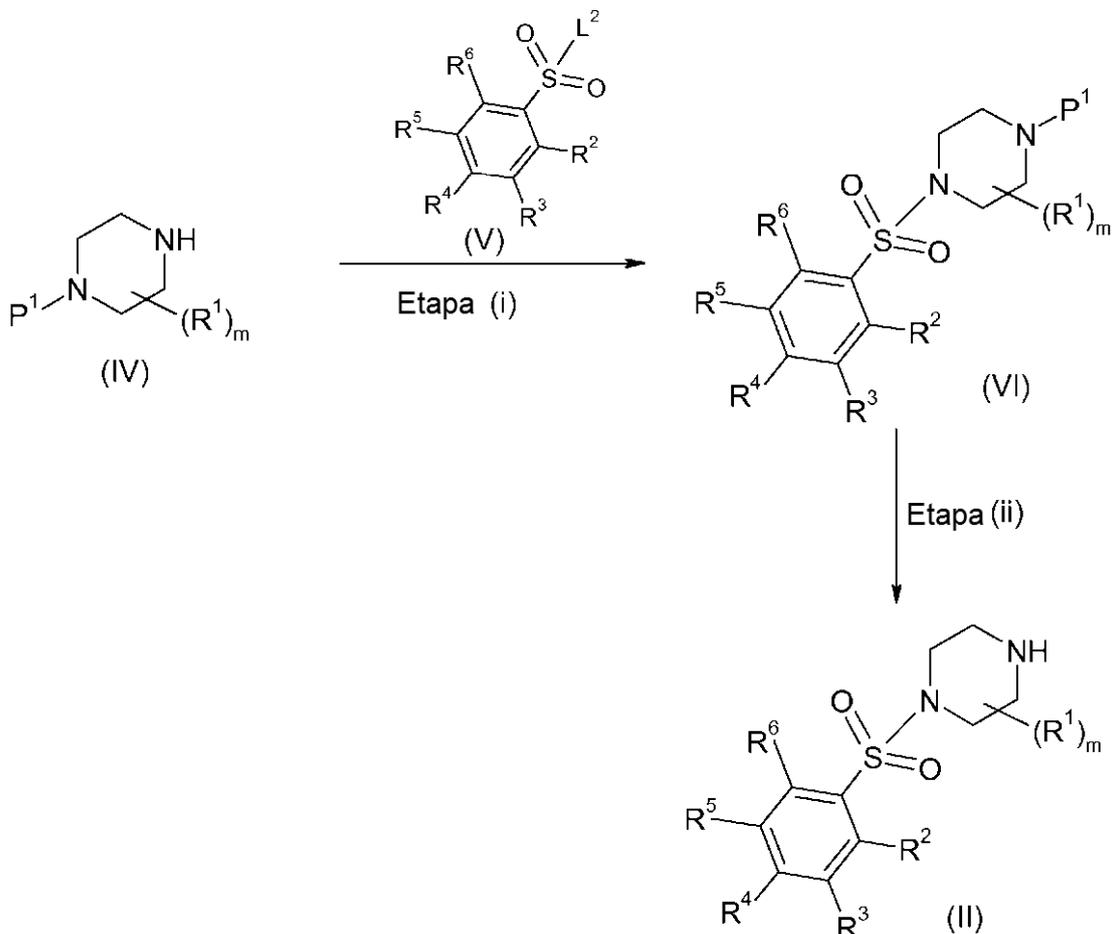
El procedimiento (a) típicamente comprende la reacción de un compuesto de fórmula (II) con un compuesto de fórmula (III) en un disolvente adecuado tal como acetonitrilo, tetrahidrofurano, N,N-dimetilformamida o diclorometano, en presencia de una base adecuada, (por ejemplo, trietilamina, di-isopropiletamina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

20 El procedimiento (b) se puede llevar a cabo usando procedimientos de interconversión convencionales, tales como epimerización, oxidación, reducción, alquilación, sustitución aromática nucleófila o electrófila. Un ejemplo de dicha interconversión puede ser la interconversión de un compuesto como se define en el primer o segundo aspecto en donde R<sup>4</sup> representa bromo, en un compuesto como se define en el primer o segundo aspecto en donde R<sup>4</sup> representa ciano.

25 Dicha interconversión se puede llevar a cabo tratando el compuesto bromado 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 usando radiación de microondas). Alternativamente, la interconversión se puede llevar a cabo usando una sal de cianuro (por ejemplo, cianuro de cinc) en presencia de una fuente de un catalizador de paladio (por ejemplo, tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0) y ligando (por ejemplo, 1,1'-bis(difenilfosfina)ferroceno) en un disolvente adecuado (tal como N,N- dimetilformamida) a temperaturas elevadas (tal como 120°C).

30 El tipo de interconversión también se puede llevar a cabo en compuestos intermedios de los compuestos como se definen en el primer o segundo aspecto.

Los compuestos de fórmula (II) se pueden preparar según el siguiente esquema:



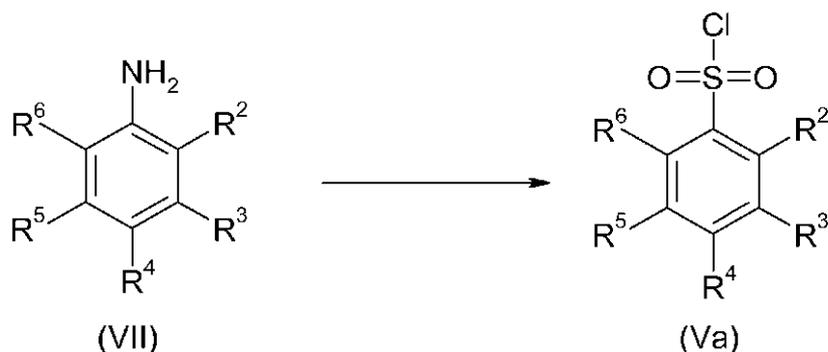
5 en donde  $R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6$  y  $m$  son como se definen en el primer o segundo aspecto,  $L^2$  representa un grupo lábil adecuado, tal como un átomo de halógeno (por ejemplo, cloro o bromo) y  $P^1$  representa un grupo protector adecuado tal como t-butoxicarbonilo (BOC). Alternativamente, si  $P^1$  es H, entonces no es necesaria la etapa (ii).

10 La etapa (i) típicamente comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula (IV) y (V) en un disolvente adecuado, tal como DMC o MeCN en presencia de una base (por ejemplo, trietilamina, di-isopropiletilamina o DIPEA) de  $0^\circ\text{C}$  a temperatura ambiente (por ejemplo, temperatura ambiente). Alternativamente, la etapa (i) típicamente se puede llevar a cabo usando 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, usando una base adecuada tal como hidróxido sódico.

La etapa (ii) típicamente comprende una reacción de desprotección. Por ejemplo, cuando  $P^1$  representa t-butoxicarbonilo, la etapa (ii) típicamente comprenderá 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).

15 Los compuestos de fórmula (IV) están disponibles en el comercio o se puede preparar por métodos conocidos.

Los compuestos de fórmula (V) están disponibles en el comercio o se puede preparar por métodos conocidos. Por ejemplo se pueden preparar según el siguiente esquema:

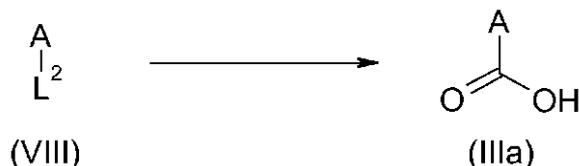


en donde  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$  y  $R^6$  son como se definen en el primer o segundo aspecto.

- 5 En la reacción anterior, el compuesto (VII) se disuelve en ácido acético y ácido sulfúrico concentrado y la disolución se enfría a aproximadamente  $0^{\circ}\text{C}$ . Después se añade nitrito sódico y la mezcla de reacción se mantiene fría antes de añadir una disolución saturada de dióxido de azufre en ácido acético a la mezcla de reacción, mientras que se mantiene la temperatura por debajo de  $10^{\circ}\text{C}$ .

Los compuestos de fórmula (VII) están disponibles en el comercio o se puede preparar por métodos conocidos.

- 10 Los compuestos de fórmula (III) están disponibles en el comercio o se puede preparar por métodos conocidos. También se pueden preparar, por ejemplo, según el siguiente esquema:



En la reacción anterior, un compuesto (VIII) se hace reaccionar típicamente con un reactivo organolítico adecuado, tal como *n*-butil-litio, a una temperatura adecuada, por ejemplo a  $-78^{\circ}\text{C}$ , en un disolvente adecuado, tal como THF, seguido de reacción con dióxido de carbono a una temperatura adecuada tal como a  $-78^{\circ}\text{C}$ .

- 15 Los compuestos de fórmula (VIII) están disponibles en el comercio o se puede preparar por métodos conocidos. Uno de dichos métodos conocidos es, por ejemplo, la reacción



Esta reacción se describe en *J. Med. Chem.*, 2005, 48(15), 4972-4982.

- 20 Los compuestos como se definen en el primer o segundo aspecto, o sus sales, se pueden usar para tratar enfermedades para las que es beneficioso el bloqueo de los canales de calcio  $\text{Ca}_v2.2$  y para tratar enfermedades para las que es beneficioso el bloqueo de los canales de calcio  $\text{Ca}_v2.2$  y  $\text{Ca}_v3.2$ . Por lo tanto, según un aspecto, los compuestos como se definen en el primer o segundo aspecto pueden ser útiles en el tratamiento o profilaxis de dolor, incluyendo, dolor agudo, dolor crónico, dolor articular crónico, dolor musculoesquelético, dolor neuropático,
- 25 dolor inflamatorio, dolor visceral, dolor asociado con el cáncer, dolor asociado con la migraña, cefalea tensional y cefaleas en racimo, dolor asociado con trastornos funcionales del intestino, dolor de lumbares y de cuello, dolor asociado con torceduras y esguinces, dolor mantenido por el sistema simpático; miositis, dolor asociado con la gripe u otras infecciones víricas tal como el resfriado común, dolor asociado con fiebre reumática, dolor asociado con isquemia miocárdica, dolor postoperatorio, quimioterapia del cáncer, dolor de cabeza, dolor de muelas y
- 30 dismenorrea.

Las afecciones de "dolor articular crónico" incluyen la artritis reumatoide, osteoartritis, espondilitis reumatoide, artritis gotosa y artritis juvenil.

El "dolor asociado con trastornos funcionales del intestino" incluye dispepsia no ulcerosa, dolor de pecho no cardíaco

y síndrome del intestino irritable.

Los síndromes de “dolor neuropático” incluyen: neuropatía diabética, ciática, lumbalgia no específica, neuralgia del trigémino, dolor de esclerosis múltiple, fibromialgia, neuropatía relacionada con el VIH, neuralgia post-herpética, neuralgia del trigémino y dolor resultante de traumatismo físico, amputación, síndrome del miembro fantasma, cirugía espinal, cáncer, toxinas o afecciones inflamatorias crónicas. Además, las afecciones de dolor neuropático incluyen dolor asociado con sensaciones normalmente no dolorosas tales como "hormigueo" (parestias y disestesias), mayor sensibilidad al tacto (hiperestesia), sensación dolorosa después de un estímulo inocuo (alodinia dinámica, estática, térmica o al frío), mayor sensibilidad a estímulos nocivos (térmico, al frío, hiperalgesia mecánica), sensación de dolor continuada después de la eliminación del estímulo (hiperpatía) o una ausencia de o deficiencia en rutas sensoriales selectivas (hipoalgesia).

Las afecciones de “dolor inflamatorio” incluyen afecciones de la piel (p. ej., quemaduras solares, quemaduras, eczema, dermatitis, psoriasis); enfermedades oftálmicas tales como glaucoma, retinitis, retinopatías, uveítis y de lesiones agudas en el tejido ocular (p. ej., conjuntivitis); trastornos pulmonares (p. ej., asma, bronquitis, enfisema, rinitis alérgica, síndrome de dificultad respiratoria, neumopatía de los avicultores, enfermedad de pulmón de granjero, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, (EPOC); trastornos del tracto gastrointestinal (por ejemplo úlcera aftosa, enfermedad de Crohn, gastritis atópica, gastritis varioliforme, colitis ulcerosa, enfermedad celíaca, ileítis regional, síndrome del intestino irritable, enfermedad inflamatoria del intestino, enfermedad de reflujo gastroesofágico); trasplante de órganos; otras afecciones con un componente inflamatorio tales como enfermedad vascular, migraña, periarteritis nodosa, tiroiditis, anemia aplásica, enfermedad de Hodgkin, esclerodoma, miastenia gravis, esclerosis múltiple, sarcoidosis, síndrome nefrótico, síndrome de Bechet, polimiositis, gingivitis, isquemia miocárdica, pirexia, lupus eritematoso sistémico, tendinitis, bursitis, y síndrome de Sjogren.

Los compuestos como se definen en el primer o segundo aspecto también pueden ser útiles en el tratamiento o profilaxis de trastornos que se pueden tratar y/o prevenir con agentes anticonvulsivos, tales como epilepsia, incluyendo la epilepsia postraumática, trastornos obsesivos compulsivos (TOC), trastornos bipolares, trastornos del sueño (incluyendo trastornos del ritmo circadiano, insomnio y narcolepsia), tics (p. ej., síndrome de Giles de la Tourette), ataxias, rigidez muscular (espasticidad), y disfunción de la articulación temporomandibular. "Epilepsia" se pretende que incluya las siguientes convulsiones: convulsiones parciales simples, convulsiones parciales complejas, convulsiones generalizadas secundarias, convulsiones generalizadas, incluyendo crisis de ausencia, convulsiones mioclónicas, convulsiones clónicas, convulsiones tónicas, convulsiones tónico-clónicas y convulsiones atónicas.

Otra afección que se puede tratar potencialmente con los compuestos como se definen en el primer o segundo aspecto es la espasticidad o hipertonicidad muscular.

Se cree que los compuestos como se definen en el primer o segundo aspecto son particularmente útiles para el tratamiento o profilaxis del dolor, más en particular el dolor neuropático, dolor inflamatorio y migraña, y epilepsia.

Por lo tanto, en una realización del segundo aspecto, la terapia es para el tratamiento o 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.

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 síntomas en un sujeto que ya está aquejado o prevenir la recaída de síntomas en un sujeto aquejado, y no se limita a la prevención completa de una enfermedad.

Con el fin de usar un compuesto como se define en el primer o segundo aspecto o una de sus sales farmacéuticamente aceptables para el tratamiento o profilaxis de seres humanos y otros mamíferos, normalmente se formula según la práctica farmacéutica convencional como una composición farmacéutica. Por lo tanto, en otro aspecto de la invención, se proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto como se define en el primer o segundo aspecto, o una de sus sales farmacéuticamente aceptable, adaptado para usar en medicina humana o veterinaria.

Con el fin de usar compuestos como se definen en el primer o segundo aspecto en terapia, normalmente se formularán en una composición farmacéutica según la práctica farmacéutica convencional. La presente invención también proporciona una composición farmacéutica, que comprende un compuesto como se define en el primer o segundo aspecto, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, y opcionalmente un excipiente farmacéuticamente aceptable.

Cuando se usa en el tratamiento o profilaxis del dolor, el compuesto como se define en el primer o segundo aspecto o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, se puede usar en combinación con otros medicamentos indicados para ser útiles en el tratamiento o profilaxis del dolor de origen neuropático, incluyendo neuralgias, neuritis y dolor de espalda, y dolor inflamatorio incluyendo osteoartritis, artritis reumatoide, dolor inflamatorio agudo, dolor de espalda y migraña. Dichos agentes terapéuticos incluyen, por ejemplo, inhibidores de COX-2 (ciclooxigenasa-2), tales como celecoxib, deracoxib, rofecoxib, valdecoxib, parecoxib, COX-189 o 2-(4-etoxi-fenil)-3-(4-metanosulfonil-fenil)-pirazolo[1,5-b]piridazina (documento WO 99/012930); inhibidores de 5-lipoxigenasa; AINE (fármacos antiinflamatorios no esteroideos) tales como diclofenaco, indometacina, nabumetona o ibuprofeno; bisfosfonatos,

antagonistas del receptor de leucotrienos; FARME (fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad) tales como metotrexato; agonistas del receptor de adenosina A1; bloqueadores de canales de sodio, tales como lamotrigina; moduladores del receptor de NMDA (N-metil-D-aspartato), tales como antagonistas del receptor de glicina o memantina; ligandos la subunidad  $\alpha_2\delta$  de los canales de calcio regulados por voltaje, tales como gabapentina, pregabalina y solzira; antidepresivos tricíclicos tales como amitriptilina; fármacos antiepilépticos estabilizadores neuronales; inhibidores de colinesterasa tales como galantamina; inhibidores de la absorción de monoaminérgicos tales como venlafaxina; analgésicos opiáceos; anestésicos locales; antagonistas de 5HT<sub>1</sub>, tales como triptanos, por ejemplo, sumatriptán, naratriptán, zolmitriptán, eletriptán, frovatriptán, almotriptán o rizatriptán; moduladores del receptor nicotínico de acetilcolina (nACh); moduladores del receptor de glutamato, por ejemplo, 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 del receptor de cannabinoides; ligandos del receptor de bradiquinina; receptor vanilloide o ligandos del receptor de potencial transitorio (TRP); y ligandos del receptor purinérgico, incluyendo 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>; agentes de apertura de canales KCNQ/Kv7, tales como retigabina; se describen inhibidores de COX-2 adicionales en las patentes de EE.UU. n° 5.474.995, US5.633.272; US5.466.823, US6.310.099 y US6.291.523; y en las publicaciones internacionales WO 96/25405, WO 97/38986, WO 98/03484, WO 97/14691, WO 99/12930, WO 00/26216, WO 00/52008, WO 00/38311, WO 01/58881 y WO 02/18374.

Por lo tanto, la invención proporciona, en un primer aspecto, una combinación que comprende un compuesto como se define en el primer o segundo aspecto o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, junto con un agente o agentes terapéuticos adicionales.

Una composición farmacéutica de la invención, que se puede preparar mediante mezcla, adecuadamente a temperatura ambiente y presión atmosférica, normalmente se adapta para la 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.

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

Las preparaciones líquidas orales pueden estar en forma, por ejemplo, de suspensión, soluciones, emulsiones, jarabes o elixires acuosos o aceitosos, o pueden estar en forma de un producto seco para reconstituir con agua u otro vehículo antes de usar. Dichas 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.

Para administración parenteral, las formas de dosificación unitaria fluida se preparan usando un compuesto de la invención o sus sales farmacéuticamente aceptables y un vehículo estéril. El compuesto, dependiendo del vehículo y concentración usados, se pueden suspender o disolver en el vehículo. Al preparar soluciones, el compuesto se puede disolver para inyección y esterilizar por filtración antes de cargar en un vial o ampolla adecuado y sellar. Ventajosamente, se disuelven en el vehículo adyuvantes tales como un anestésico local, conservantes y agentes de tamponamiento. Para potenciar la estabilidad, la composición se puede congelar después de cargar en el vial y eliminar el agua a vacío. Las suspensiones parenterales se preparan sustancialmente de la misma forma, excepto que el compuesto se suspende en el vehículo en lugar de disolverse, y la esterilización no se puede llevar a cabo por filtración. El compuesto se puede esterilizar por exposición a óxido de etileno antes de suspensión en un vehículo estéril. Ventajosamente, se incluye un tensioactivo o agente humectante en la composición para facilitar la distribución uniforme del compuesto.

La composición puede contener de 0,1% a 99% en peso, preferiblemente de 10% a 60% en peso, del material activo, dependiendo del método de administración. La dosis del compuesto como se define en el primer o segundo aspecto, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, usada en el tratamiento o profilaxis de los trastornos mencionados antes, variará de la forma habitual con la gravedad de los trastornos, el peso del que lo padece, y otros factores similares. Sin embargo, como guía general, las dosis unitarias adecuadas pueden ser de 0,05 a 1000 mg, de forma más adecuada de 20 a 600 mg, y dichas dosis unitarias se pueden administrar más de una al día, por ejemplo, dos o tres al día. Dicha terapia se puede prolongar durante una serie de semanas, meses, años o incluso para toda la vida.

Un aspecto adicional de la invención es una composición farmacéutica que comprende de 0,05 a 1000 mg de un compuesto como se define en el primer o segundo aspecto o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, y de 0 a 3 g, más adecuadamente de 0 a 2 g de al menos un vehículo farmacéuticamente aceptable.

Todas las publicaciones, incluyendo pero no limitado a patentes y solicitudes de patente, citadas en esta memoria descriptiva, se incorporan en la presente memoria por referencia, como si cada publicación individual se indicara específica e individualmente que se incorpora por referencia en la presente memoria como se expone.

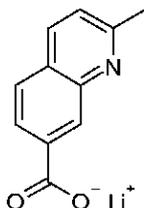
Abreviaturas:

- ac.: acuoso
- DCM: diclorometano
- DMSO: dimetilsulfóxido
- 5 EtOAc: acetato de etilo
- ES: electropulverización
- MS: espectrometría de masas
- MeCN: acetonitrilo
- 10 MDAP: cromatografía de líquidos preparativa automática dirigida por masas (para detalles véase la sección "Equipo")
- MeOH: metanol
- RMN: resonancia magnética nuclear
- sat.: saturado
- SAX: cartucho de intercambio aniónico fuerte
- 15 SCX: cromatografía de intercambio catiónico fuerte
- SPE: extracción en fase sólida
- THF: tetrahidrofurano
- TMS: trimetilsililo
- HATU: hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio
- 20 HBTU: hexafluorofosfato de O-benzotriazol-N,N,N',N'-tetrametiluronio
- HOBT: hidroxibenzotriazol
- RT: tiempo de retención
- DPPF: 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno
- Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>: tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0)
- 25 TFA: ácido trifluoroacético
- BOC: t-butoxicarbonilo
- DIPEA: N,N-diisopropiletilamina
- DMF: N,N-dimetilformamida
- EtOH: etanol
- 30 min: minuto(s)
- h: hora(s)

Compuestos de apoyo

- A continuación se describe la preparación de una serie de compuestos de apoyo como se definen en el primer o segundo aspecto. En los siguientes procedimientos, después de cada material de partida típicamente se proporciona la referencia a un compuesto intermedio. Esto se proporciona simplemente para ayudar al químico experto. El material de partida puede no haberse preparado necesariamente a partir del lote al que se hace referencia.
- 35

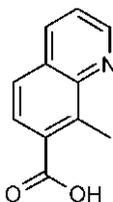
Compuesto intermedio 1: 2-metil-7-quinolinacarboxilato de litio



5 A una disolución de 7-bromo-2-metilquinolina (400 mg, proveedor Bioblocks Inc.) en THF (8 ml) en atmósfera de argón a  $-78^{\circ}\text{C}$  se añadió gota a gota n-butil-litio (0,865 ml). La reacción se agitó durante 15 min a  $-78^{\circ}\text{C}$  antes de verterla sobre dióxido de carbono sólido en un vaso de precipitados. La mezcla se agitó formando remolino hasta que se calentó a temperatura ambiente, para evitar la ebullición violenta, después el disolvente se separó a vacío para dar el compuesto del título bruto (404 mg), que se usó directamente en las siguientes reacciones.

LCMS (pH bajo) RT 0,36 min, m/z (ES) 188 [M+H]<sup>+</sup>

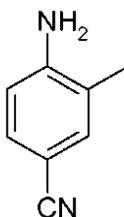
Compuesto intermedio 2: ácido 8-metil-7-quinolinacarboxílico



10 A una disolución de ácido sulfúrico concentrado (21,74 ml) en agua (16 ml), se añadió ácido 3-amino-2-metilbenzoico (5 g; proveedor Acros), 1,2,3-propanotriol (2,437 ml) y yoduro sódico (0,104 g). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 2 h a  $150^{\circ}\text{C}$ . Se añadió 1,2,3-propanotriol (2,437 ml) adicional, y la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante otras 2 horas. El pH de la mezcla de reacción se ajustó a pH 3 por adición de hidróxido sódico (12,5 M, 32,6 ml), después la mezcla se filtró y se descartó el sólido. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo y después se separó el disolvente orgánico a vacío para dar el producto bruto. Este se disolvió en DMSO y MeOH 1:1 y se purificó por cromatografía de fase inversa y se combinaron y concentraron las fracciones relevantes para dar el compuesto del título (750 mg) en forma de un sólido blanco.

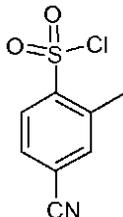
15 LCMS (pH bajo) RT 0,45 min, m/z (ES) 188 [M+H]<sup>+</sup>

20 Compuesto intermedio 3: 4-Amino-3-metilbenzonitrilo



25 A una disolución en N-metil-2-pirrolidona (0,5 litros) de 4-bromo-2-metilnilina (40 g) se añadió cianuro de cobre (38,5 g; 0,43 mol). La mezcla agitada se calentó a  $200^{\circ}\text{C}$  durante 2,5 h. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, después se añadió agua (1,9 litros) y amoníaco (0,5 litros, al 32%). La mezcla se extrajo con acetato de etilo (2x1,2 litros) y después las fases orgánicas combinadas se lavaron con una mezcla de agua/amoniaco (0,5 litros + 0,2 litros, al 32%) y se secaron sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . El disolvente se evaporó a vacío para dar el compuesto del título en forma de un sólido marrón (27,5 g). Este material se usó en la siguiente etapa sin más purificación.

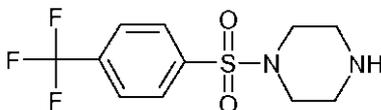
Compuesto intermedio 4: Cloruro de 4-ciano-2-metilbencenosulfonilo



A una disolución en ácido acético (1,5 litros) de 4-amino-3-metilbenzonitrilo (se puede preparar como se describe en el compuesto intermedio 3; 26 g) se añadió HCl concentrado (0,38 litros). La mezcla de reacción agitada se enfrió a 0°C y se añadió una disolución acuosa de NaNO<sub>2</sub> (0,15 litros, 13,6 g) manteniendo la temperatura por debajo de 5°C durante 45 min. Después la mezcla de reacción se añadió lentamente (30 min) a una disolución previamente preparada saturada de SO<sub>2</sub> en ácido acético (2,7 litros) que contenía cloruro de cobre (105 g) manteniendo la temperatura a 10°C. La temperatura de la reacción se elevó a temperatura ambiente y se agitó durante la noche. A la mezcla de reacción se añadió hielo (1 kg) y agua (3,5 litros), agitando la suspensión durante 30 min. La capa orgánica se extrajo con acetato de etilo (2x3 litros). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con una disolución saturada de NaHCO<sub>3</sub> a pH neutro, después con agua (1 litro) y salmuera (0,8 litros). La fase orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y el disolvente se evaporó y el material bruto resultante se purificó por cromatografía ultrarrápida (ciclohexano/acetato de etilo 85/15) para dar el compuesto del título (4 g).

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7,89 (1H, d, J = 8,0 Hz), 7,63 (1H, s), 7,61 (1H, d, J = 8,0 Hz), 2,58 (3H, s) ppm.

15 Compuesto intermedio 5: 1-[[4-(Trifluorometil)fenil]sulfonyl]piperazina

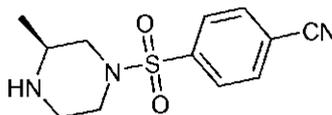


A una disolución de 1-piperazinacarboxilato de 1,1-dimetiletilo (5,00 g, proveedor Aldrich) en DCM (200 ml) se añadió DIPEA (9,85 ml) y después cloruro de 4-(trifluorometil)bencenosulfonilo (7,22 g, proveedor Aldrich). La mezcla de reacción se agitó durante 1,5 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción después se redujo hasta sequedad a vacío, para dar el 4-[[4-(trifluorometil)fenil]sulfonyl]-1-piperazinacarboxilato de 1,1-dimetiletilo. A una disolución de este 4-[[4-(trifluorometil)fenil]sulfonyl]-1-piperazinacarboxilato de 1,1-dimetiletilo en 1,4-dioxano (100 ml), se añadieron HCl 4 M en 1,4-dioxano (50 ml) y 3 gotas de agua destilada. La mezcla de reacción se agitó durante la noche. La mezcla de reacción después se redujo 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 secado, los compuestos insolubles se separaron por filtración, y el filtrado se redujo hasta sequedad a vacío para dar el compuesto del título (6,60 g) en forma de un sólido amarillo pálido.

m/z (API-ES) 295 [M+H]<sup>+</sup>

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 2,89 - 2,98 (m, 4 H), 2,99 - 3,09 (m, 4 H), 3,71 (s, 1 H), 7,77 - 7,85 (m, 2 H), 7,85 - 7,92 (m, 2 H).

30 Compuesto intermedio 6: 4-[[[(3S)-3-Metil-1-piperazinil]sulfonyl]benzonitrilo

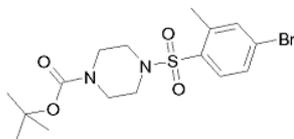


A una disolución de (2S)-2-metil-1-piperazinacarboxilato de 1,1-dimetiletilo (2,5 g, proveedor Atlantic Scitech) y DIPEA (5,45 ml, 31,2 mmol) en diclorometano seco (DCM) (60 ml) a 0°C en atmósfera de argón, se añadió cloruro de 4-cianobencenosulfonilo (2,64 g, 13,11 mmol) y la disolución transparente resultante se agitó a 0°C durante 2 h. Se añadió disolución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub> (100 ml), se separaron las capas, después las capas orgánicas se lavaron con HCl acuoso 2 M (100 ml) y se pasaron a través de una frita hidrófoba. La disolución en DCM se enfrió a 0°C, y después se añadió TFA (8,87 ml, 115 mmol). La disolución amarillo muy pálido resultante se dejó calentar a temperatura ambiente a lo largo de 1 h, después se agitó durante 18 h. Se añadió con cuidado NaOH acuoso 2 M (100 ml) con enfriamiento (0°C) y se separaron las capas. La capa orgánica se extrajo con HCl acuoso 1 M (3X30 ml). Con enfriamiento (0°C), las capas acuosas ácidas combinadas se ajustaron a pH 7 por adición de NaOH sólido, y después se extrajeron con EtOAc (2X50 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (30 ml), se

secaron ( $\text{MgSO}_4$ ), se filtraron y se concentraron a vacío para dar el compuesto del título en forma de un sólido blanco (2,35 g).

LCMS (pH bajo) RT 0,51 min, m/z (ES) 266  $[\text{M}+\text{H}]^+$

Compuesto intermedio 7: 4-[(4-bromo-2-metilfenil)sulfonyl]-1-piperazinacarboxilato de 1,1-dimetiletilo



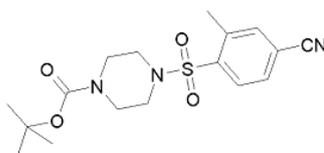
5

A una disolución de 1-piperazinacarboxilato de 1,1-dimetiletilo (1,86 g, 9,99 mmol, proveedor Aldrich) y DIPEA (2,62 ml, 14,98 mmol) en DCM seco (20 ml) a  $0^\circ\text{C}$  en atmósfera de argón, se añadió cloruro de 4-bromo-2-metilbencenosulfonyl (2,96 g, 10,99 mmol) y la disolución amarilla resultante se dejó calentar a t.a., después se agitó a t.a. durante 18 h. Se añadió disolución semisaturada de  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (40 ml), después la fase acuosa se extrajo con DCM (30 ml). Los extractos orgánicos combinados se pasaron por una frita hidrófoba, y después se concentraron a vacío para dar el compuesto del título en forma de una goma amarilla que se convirtió en sólido al reposar (4,72 g).

10

LCMS (pH bajo) RT 1,37 min, m/z (ES) 319+321  $[\text{M}-\text{Boc}+\text{H}]^+$

Compuesto intermedio 8: 4-[(4-ciano-2-metilfenil)sulfonyl]-1-piperazinacarboxilato de 1,1-dimetiletilo



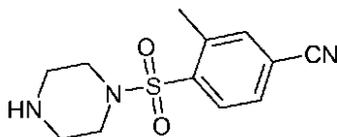
15

Se burbujeó argón a través de una disolución de 4-[(4-bromo-2-metilfenil)sulfonyl]-1-piperazinacarboxilato de 1,1-dimetiletilo (se puede preparar como se describe en el compuesto intermedio 7; 4,19 g, 10 mmol) en DMF seca (40 ml) durante 30 min, después se añadieron  $\text{Zn}(\text{CN})_2$  (0,646 g, 5,50 mmol),  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$  (0,275 g, 0,300 mmol) y DPPF (0,333 g, 0,600 mmol) y la disolución marrón resultante se agitó a  $120^\circ\text{C}$  en atmósfera de argón durante 2,5 h. 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 fase acuosa se extrajo con DCM (2 x 100 ml), y después los extractos orgánicos combinados se pasaron a través de una frita hidrófoba. La concentración dio un residuo marrón oscuro (5,12 g). La cromatografía ultrarrápida (sílice; Flash 40M; gradiente lineal de EtOAc en isohexano al 6-50%) dio el compuesto del título (3,33 g) en forma de un sólido amarillo pálido.

20

LCMS (pH bajo) RT 1,21 min, m/z (ES) 266  $[\text{M}-\text{Boc}+\text{H}]^+$

Compuesto intermedio 9: 3-Metil-4-(1-piperazinisulfonyl)benzonitrilo



25

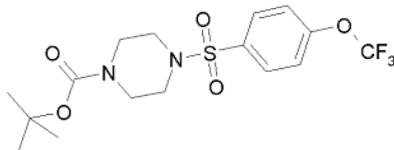
Una solución de 4-[(4-ciano-2-metilfenil)sulfonyl]-1-piperazinacarboxilato de 1,1-dimetiletilo (se puede preparar como se describe en el compuesto intermedio 8; 3,33 g, 9,11 mmol) y TFA (10 ml, 130 mmol) en diclorometano seco (10 ml) se agitó a t.a. durante 1 h, después se concentró a vacío, se destiló azeotrópicamente con tolueno (25 ml) para dar un aceite marrón. Este se repartió entre DCM (50 ml) y disolución acuosa saturada de  $\text{NaHCO}_3$  (50 ml), y después la capa acuosa se extrajo con DCM:EtOH (3:1, 40 ml). Los extractos orgánicos combinados se pasaron por una frita hidrófoba y se concentraron a vacío para dar el compuesto del título (2,59 g) en forma de un aceite amarillo. El producto se convirtió en un sólido amarillo pálido al reposar.

30

LCMS (pH bajo) RT 0,56 min, m/z (ES) 266  $[\text{M}+\text{H}]^+$

35

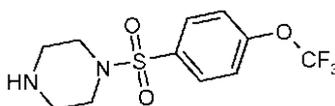
Compuesto intermedio 10: 4-({4-[(trifluorometil)oxi]fenil}sulfonyl)-1-piperazinacarboxilato de 1,1-dimetiletilo



5 A una disolución de 1-piperazinacarboxilato de 1,1-dimetiletilo (5 g, 19,19 mmol, proveedor Aldrich), en DCM (80 ml), se añadió DIPEA (5,03 ml, 28,8 mmol) en atmósfera de argón a temperatura ambiente, después se añadió cloruro de 4-[(trifluorometil)oxi]bencenosulfonyl (2,326 ml, 19,19 mmol) a 0°C, después se retiró el baño de hielo y la mezcla de reacción se agitó durante 3 h. La mezcla de reacción se repartió entre DCM (30 ml) y bicarbonato sódico (2X20 ml). La fase orgánica se lavó con HCl (2X20 ml) y agua (2X20 ml), después se secó usando un separador de fase y se separó el DCM a vacío para dar el compuesto del título (5,5 g) en forma de un líquido viscoso amarillo.

LCMS (pH alto) RT 1,28 min, m/z (ES) 311 [M-Boc+H]<sup>+</sup>

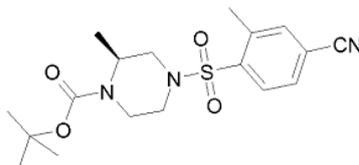
10 Compuesto intermedio 11: 1-({4-[(Trifluorometil)oxi]fenil}sulfonyl)piperazina



15 El 4-({4-[(trifluorometil)oxi]fenil}sulfonyl)-1-piperazinacarboxilato de 1,1-dimetiletilo (se puede preparar como se describe en el compuesto intermedio 10; 5,450 g, 13,28 mmol) se disolvió en DCM (80 ml) y después se añadió ácido clorhídrico 4 M en dioxano (33,2 ml, 133 mmol) a temperatura ambiente y la mezcla de reacción se agitó durante 2 h. La mezcla de reacción se repartió entre DCM y disolución acuosa de bicarbonato sódico (30 ml). La fase orgánica se lavó con más bicarbonato sódico (2X20 ml) y agua (2X20 ml). La fase acuosa (pH 1) se hizo básica por adición de hidróxido sódico y después la fase acuosa se extrajo con DCM (2X20 ml). El disolvente se separó a vacío para dar el compuesto del título (3,5 g) en forma de un sólido blanco.

LCMS (pH alto) RT 0,91 min, m/z (ES) 311 [M+H]<sup>+</sup>

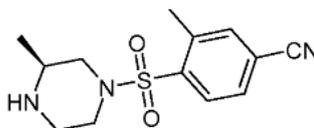
20 Compuesto intermedio 12: (2S)-4-[(4-ciano-2-metilfenil)sulfonyl]-2-metil-1-piperazinacarboxilato de 1,1-dimetiletilo



25 A una disolución de (2S)-2-metil-1-piperazinacarboxilato de 1,1-dimetiletilo (2,79 g, 13,91 mmol, proveedor Antlantic Scitech) en DCM (80 ml), se añadió DIPEA (3,64 ml, 20,87 mmol) en atmósfera de argón a temperatura ambiente y después se añadió cloruro de 4-ciano-2-metilbencenosulfonyl (3 g, 13,91 mmol) a 0°C. El baño de hielo se retiró y la mezcla de reacción se agitó durante la noche. La mezcla de reacción se repartió entre DCM (30 ml) y disolución acuosa de bicarbonato sódico (2X20 ml). La fase orgánica se lavó con HCl (2X20 ml) y agua (2X20 ml), después se secó (separador de fase) y se concentró a vacío para dar el compuesto del título (5,5 g) en forma de un líquido viscoso amarillo.

LCMS (pH alto) RT 1,24 min, m/z (ES) 280 [M-Boc+H]<sup>+</sup>

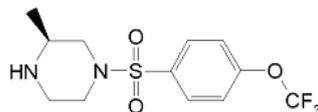
30 Compuesto intermedio 13: 3-Metil-4-[(3S)-3-metil-1-piperazinil]sulfonyl}benzonitrilo



35 El (2S)-4-[(4-ciano-2-metilfenil)sulfonyl]-2-metil-1-piperazinacarboxilato de 1,1-dimetiletilo (se puede preparar como se describe en el compuesto intermedio 12; 5,52 g, 14,54 mmol) se disolvió en DCM (80 ml) y después se añadió ácido clorhídrico 4 M en dioxano (36,3 ml, 145 mmol) a temperatura ambiente y la mezcla de reacción se agitó durante 2 h. El disolvente se separó a vacío para dar el compuesto del título (4,0 g) en forma de un sólido blanco.

LCMS (pH alto) RT 0,83 min, m/z (ES) 280 [M+H]<sup>+</sup>

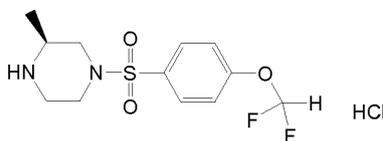
Compuesto intermedio 14: (3S)-3-Metil-1-({4-[(trifluorometil)oxi]fenil}sulfonyl)piperazina



Una mezcla de (2S)-2-metilpiperazina (1 g, 9,98 mmol, proveedor Aldrich) en tetrahidrofurano (8 ml) e hidróxido sódico acuoso 3 M (6,66 ml, 19,97 mmol) se enfrió a 0°C antes de añadir cloruro de 4-[(trifluorometil)oxi]bencenosulfonyl (2,86 g, 10,98 mmol, proveedor Aldrich) gota a gota mediante un embudo de adición. Después de la adición, el baño frío se retiró y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 h antes de reposar a temperatura ambiente durante 17 h. La mezcla se concentró a vacío y después el residuo se recogió en agua (15 ml) y DCM (20 ml) y la mezcla se agitó durante 1 h. Las capas se separaron y después la fase orgánica se extrajo con HCl 1 M (40 ml). La fase acuosa después se hizo básica a pH 12 con NaOH sólido y la mezcla se extrajo con DCM (2 x 30 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron (separador de fase) y se concentraron a vacío para dar el compuesto del título (2,58 g) en forma de un aceite incoloro.

LCMS (pH bajo) RT 0,78 min, m/z (ES) 325 [M+H]<sup>+</sup>

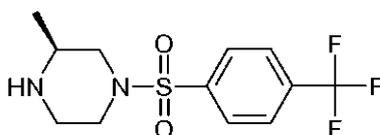
Compuesto intermedio 15: hidrocloreto de la (3S)-1-({4-[(difluorometil)oxi]fenil}sulfonyl)-3-metilpiperazina



A una disolución de (2S)-2-metil-1-piperazinacarboxilato de 1,1-dimetiletilo (1,5 g, 7,49 mmol, proveedor Aldrich) y N,N-diisopropiletilamina (1,962 ml, 11,23 mmol) en DCM seco (20 ml) se añadió gota a gota cloruro de 4-[(difluorometil)oxi]bencenosulfonyl (1,253 ml, 7,86 mmol, proveedor Aldrich). La disolución se agitó a temperatura ambiente durante 4 h y después se dejó reposar durante 16 h. La disolución se lavó con disolución acuosa de bicarbonato sódico (20 ml), HCl 0,5 M (20 ml) y salmuera (20 ml) antes de aislar la fase orgánica mediante un separador de fase. A la disolución se añadió ácido clorhídrico (1,872 ml, 7,49 mmol) 4 M en dioxano y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. El análisis por LCMS mostró solo reacción parcial, por lo que se añadió ácido clorhídrico adicional (1,872 ml, 7,49 mmol) 4 M en dioxano y la reacción se agitó durante 21 h. La mezcla de reacción después se concentró a vacío para dar el compuesto del título (2,448 g) en forma de un sólido amarillo.

LCMS (pH bajo) RT 0,63 min, m/z (ES) 307 [M+H]<sup>+</sup>

Compuesto intermedio 16: (3S)-3-Metil-1-[[4-(trifluorometil)fenil]sulfonyl]piperazina

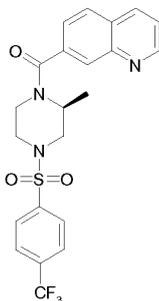


Se disolvió (2S)-2-metilpiperazina (15 g, 150 mmol) en tetrahidrofurano (300 ml) y la disolución se enfrió a 0°C. Se añadió hidróxido sódico (150 ml, 449 mmol), después se añadió gota a gota cloruro de 4-(trifluorometil)bencenosulfonyl (40 g, 164 mmol) (disuelto en 200 ml de THF) y la mezcla resultante se agitó durante 1 h. Se añadió cloruro de 4-(trifluorometil)bencenosulfonyl (0,06 eq, 2,2 g) adicional, 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. Se separaron las fases, la capa acuosa se extrajo con DCM (1000 ml) y las fases orgánicas se concentraron a presión reducida. El residuo se recogió con HCl 1 M (500 ml) y se lavó con DCM con el fin de extraer impurezas. La fase acuosa se hizo básica a pH=9 con NaOH 3 M, se extrajo con DCM (3x500 ml) y las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> antes de separar el disolvente a presión reducida para dar el compuesto del título (30 g).

LCMS (pH bajo) m/z (ES) 309 [M+H]<sup>+</sup>

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 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) ppm

## Compuesto 1: 7-(((2S)-2-Metil-4-[[4-(trifluorometil)fenil]sulfonyl]-1-piperazinil)carbonil)quinolina

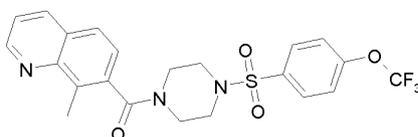


Se pesó ácido 7-quinolinacarboxílico (112 mg, 0,649 mmol) en un vial con HATU (247 mg, 0,649 mmol), se suspendió en N,N-dimetilformamida (DMF) (2 ml) y se trató con N,N-diisopropiletilamina (0,170 ml, 0,973 mmol). Esta mezcla se agitó aproximadamente 15 min a temperatura ambiente. Después se añadió (3S)-3-metil-1-[[4-(trifluorometil)fenil]sulfonyl]piperazina (se puede preparar de una forma similar a la descrita en el compuesto intermedio 14; 100 mg, 0,324 mmol) y se continuó agitando. Se detuvo la agitación y la mezcla de reacción se dejó reposar durante la noche. La mezcla se repartió entre DCM y disolución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub> (10 ml cada uno). Las capas se separaron (frita hidrófoba) y la capa acuosa se lavó con DCM adicional (2x5 ml). Las capas orgánicas combinadas se concentraron para dar una goma naranja (que todavía contenía DMF). Esta se diluyó con una mezcla de MeCN y DMSO para dar ~1,8 ml de disolución naranja que se purificó por MDAP en dos inyecciones. Las fracciones con producto de las dos ejecuciones se combinaron y concentraron para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (119 mg).

LCMS (pH bajo) RT 0,96 min, m/z (ES) 464 [M+H]<sup>+</sup>

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,99 (1H, dd, J = 4,4, 1,6 Hz), 8,48 (1H, d, J = 8,4 Hz), 8,09-8,04 (3H, m), 8,00-7,94 (3H, m), 6,64 (1H, dd, J = 8,0, 4,4 Hz), 7,59 (1H, dd, J = 8,0, 1,2 Hz), 5,0-3,3 (5H, m), 2,64 (1H, dd, J = 12,0, 3,6 Hz), 2,48 (1H, m), 1,30 (3H, d, 6,8 Hz) ppm

## Compuesto 2: 8-Metil-7-[[4-((4-(trifluorometil)oxi)fenil)sulfonyl]-1-piperazinil]carbonil]quinolina



A la disolución de ácido 8-metil-7-quinolinacarboxílico (se puede preparar como se describe en el compuesto intermedio 2; 90 mg, 0,483 mmol) en N,N-dimetilformamida (DMF) (2 ml), se añadió HATU (193 mg, 0,508 mmol) a temperatura ambiente. La reacción se agitó durante 20 min y después se añadió 1-[[4-(trifluorometil)oxi]fenil]sulfonyl]piperazina (se puede preparar como se describe en el compuesto intermedio 11; 150 mg, 0,483 mmol) seguido de DIPEA (0,211 ml, 1,209 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 3 h. La mezcla de reacción se vertió en el embudo de separación y se repartió entre acetato de etilo (25 ml) e hidróxido sódico (15 ml). La fase orgánica se lavó con hidróxido sódico (2x10 ml), agua (2x10 ml) y salmuera (10 ml) antes de secar usando separador de fase y el disolvente se separó a vacío. El producto bruto se purificó por MDAP para dar el compuesto del título en forma de un sólido blanco (115 mg).

LCMS (pH bajo) RT 1,03 min, m/z (ES) 480 [M+H]<sup>+</sup>

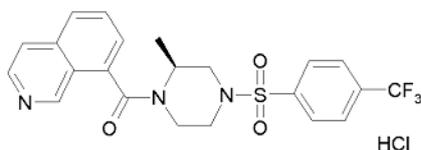
RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,99 (1H, dd, J = 4,0, 1,6 Hz), 8,14 (1H, dd, J = 8,4, 1,6 Hz), 7,80 (2H, d, J = 8,4 Hz), 7,71 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,47 (1H, dd, J = 8,4, 4,4 Hz), 7,40 (2H, d, J = 8,4 Hz), 7,26 (1H, d, J = 8,4 Hz), 4,08-3,91 (2H, m), 3,37 (2H, t, J = 4,8 Hz), 3,27-3,12 (2H, m), 3,02-2,86 (2H, m), 2,69 (3H, s) ppm

Los siguientes compuestos se prepararon de una forma similar al compuesto 1 y 2 a partir de los correspondientes materiales de partida:

Compuesto n°	Estructura	Nombre	Caracterización: LCMS
3		Hidrocloruro de 2-[(4-{(4-(trifluorometil)fenil]sulfonil)-1-piperazinil]carbonil]quinolina HCl	pH bajo (5 in) RT = 2,88 min; m/z 450 [MH] <sup>+</sup>
4		Hidrocloruro de 7-[(4-{(4-(trifluorometil)fenil]sulfonil)-1-piperazinil]carbonil]quinolina HCl	pH bajo (5 in) RT = 2,41 min; m/z 450 [MH] <sup>+</sup>
5		Hidrocloruro de 5-[(4-{(4-(trifluorometil)fenil]sulfonil)-1-piperazinil]carbonil]quinolina HCl	pH bajo RT = 1,00 min; m/z 450 [MH] <sup>+</sup>
6		Hidrocloruro de 4-[(3S)-3-metil-4-(7-quinolinilcarbonil)-1-piperazinil]sulfonil]benzonitrilo HCl	pH bajo RT = 0,83 min; m/z 421 [MH] <sup>+</sup>
7		Hidrocloruro de 3-metil-4-[(4-{(2-metil-7-quinolinil)carbonil}-1-piperazinil]sulfonil]benzonitrilo HCl	pH bajo RT = 0,85 min; m/z 421 [MH] <sup>+</sup>
8		Hidrocloruro de 3-metil-4-[(3S)-3-metil-4-(7-quinolinilcarbonil)-1-piperazinil]sulfonil]benzonitrilo HCl	pH bajo RT = 0,86 min; m/z 435 [MH] <sup>+</sup>
9		Hidrocloruro de 3-metil-4-[(4-{(2-metil-7-quinolinil)carbonil}-1-piperazinil]sulfonil]benzonitrilo HCl	pH bajo RT = 0,75 min; m/z 435 [MH] <sup>+</sup>
10		3-Metil-4-[(3S)-3-metil-4-[(2-metil-7-quinolinil)carbonil]-1-piperazinil]sulfonil]benzonitrilo	pH bajo RT = 0,78 min; m/z 449 [MH] <sup>+</sup>
11		3-Metil-4-[(3S)-3-metil-4-(8-quinolinilcarbonil)-1-piperazinil]sulfonil]benzonitrilo	pH alto RT = 1,03 min; m/z 435 [MH] <sup>+</sup>
12		3-Metil-4-[(3S)-3-metil-4-(5-quinolinilcarbonil)-1-piperazinil]sulfonil]benzonitrilo	pH alto RT = 0,86 min; m/z 435 [MH] <sup>+</sup>

13		8-Metil-7-[(4-[(trifluorometil)fenil]sulfonil)-1-piperazinil]carbonil]quinolina	pH alto RT = 1,10 min; m/z 464 [MH] <sup>+</sup>
14		4-[(3S)-3-Metil-4-[(8-metil-7-quinolinil)carbonil]-1-piperazinil]sulfonil]benzocitrilo	pH alto RT = 0,98 min; m/z 435 [MH] <sup>+</sup>
15		3-Metil-4-[(3S)-3-metil-4-[(8-metil-7-quinolinil)carbonil]-1-piperazinil]sulfonil]benzocitrilo	pH alto RT = 1,04 min; m/z 449 [MH] <sup>+</sup>
16		7-[(4-[(4-(trifluorometil)oxi]fenil)sulfonil)-1-piperazinil]carbonil]quinolina	pH bajo RT = 1,04 min; m/z 466 [MH] <sup>+</sup>
17		7-[(2S)-2-Metil-4-[(4-(trifluorometil)oxi]fenil)sulfonil]-1-piperazinil]carbonil]quinolina	pH bajo RT = 1,00 min; m/z 480 [MH] <sup>+</sup>
18		7-[(2S)-4-[(4-(difluorometil)oxi]fenil)sulfonil]-2-metil-1-piperazinil]carbonil]quinolina	pH bajo RT = 0,89 min; m/z 461 [MH] <sup>+</sup>
19		7-[(2S)-4-[(4-(difluorometil)oxi]fenil)sulfonil]-2-metil-1-piperazinil]carbonil]-8-metilquinolina	pH bajo RT = 0,96 min; m/z 461 [MH] <sup>+</sup>

Compuesto 20: Hidrocloruro de 8-[(2S)-2-Metil-4-[(4-(trifluorometil)fenil]sulfonil)-1-piperazinil]carbonil]isoquinolina

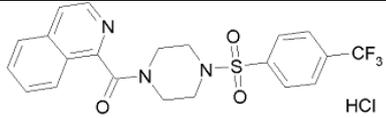
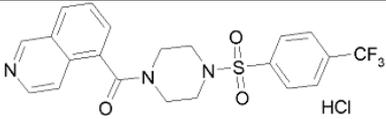
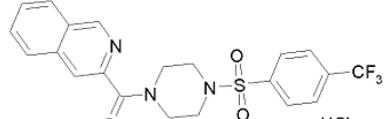
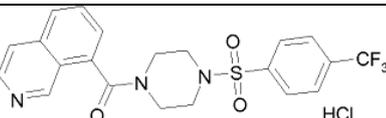
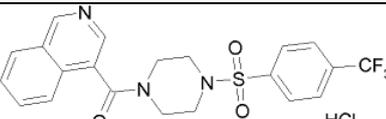
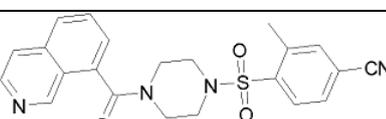
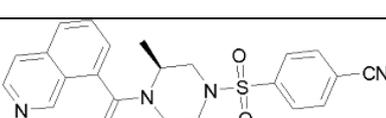
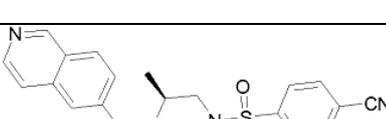
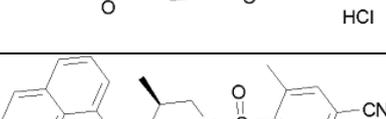


5 A una disolución de (3S)-3-metil-1-[(4-(trifluorometil)fenil]sulfonil]piperazina (se puede preparar de una forma similar a la descrita en el compuesto intermedio 16; 50 mg, 0,162 mmol) y ácido 8-isoquinolinacarboxílico (28,1 mg, 0,162 mmol) en N,N-dimetilformamida (DMF) (5 ml), se añadió HOBt (27,3 mg, 0,178 mmol), n-etilmorfolina (0,045 ml, 0,357 mmol), y HBTU (67,7 mg, 0,178 mmol) en orden. Se separó el disolvente a vacío para dar un aceite que se disolvió en 1,7 ml de DMSO/MeCN 1:1 y se purificó por MDAP. Las fracciones relevantes se combinaron y se concentraron para dar un aceite transparente (32 mg). El aceite se disolvió en 5 ml de THF y se añadieron 0,05 ml de HCl acuoso 5 M. Se separó el disolvente para dar el compuesto del título en forma de un sólido blanco (35 mg).

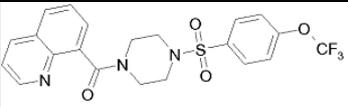
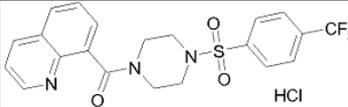
10 LCMS (pH bajo) RT 0,92 min, m/z (ES) 464 [M+H]<sup>+</sup>

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, MeOD) mezcla de rotámeros δ 9,10 (1H, m), 8,50 (1H, m), 8,1-7,88 (6H, m), 7,83 (1H, m), 7,59 (1H, m), 5,25-4,55 (3H, m), 4,0-3,4 (4H, m), 2,8-2,1 (2H, m), 1,6-1,1 (3H, m) ppm

Los siguientes compuestos se prepararon de una forma similar al compuesto 20 a partir de los correspondientes materiales de partida:

Compuesto n°	Estructura	Nombre	Caracterización: LCMS
21		Hidrocloruro de 1-[(4-{[4-(trifluorometil)fenil]sulfonyl}-1-piperazinil)carbonil]isoquinolina	pH bajo RT = 1,13 min; m/z 450 [MH] <sup>+</sup>
22		Hidrocloruro de 5-[(4-{[4-(trifluorometil)fenil]sulfonyl}-1-piperazinil)carbonil]isoquinolina	pH bajo RT = 0,91 min; m/z 450 [MH] <sup>+</sup>
23		Hidrocloruro de 3-[(4-{[4-(trifluorometil)fenil]sulfonyl}-1-piperazinil)carbonil]isoquinolina	pH bajo RT = 1,14 min; m/z 450 [MH] <sup>+</sup>
24		Hidrocloruro de 8-[(4-{[4-(trifluorometil)fenil]sulfonyl}-1-piperazinil)carbonil]isoquinolina	pH bajo RT = 0,95 min; m/z 450 [MH] <sup>+</sup>
25		Hidrocloruro de 4-[(4-{[4-(trifluorometil)fenil]sulfonyl}-1-piperazinil)carbonil]isoquinolina	pH bajo RT = 1,04 min; m/z 450 [MH] <sup>+</sup>
26		Hidrocloruro de 4-[(4-{[4-(8-isoquinolinilcarbonil)-1-piperazinil]sulfonyl}-3-metilbenzonitrilo	pH bajo RT = 0,77 min; m/z 421 [MH] <sup>+</sup>
27		Hidrocloruro de 4-[(3S)-4-(8-isoquinolinilcarbonil)-3-metil-1-piperazinil]sulfonyl}benzonitrilo	pH bajo RT = 0,76 min; m/z 421 [MH] <sup>+</sup>
28		Hidrocloruro de 4-[(3S)-4-(6-isoquinolinilcarbonil)-3-metil-1-piperazinil]sulfonyl}benzonitrilo	pH bajo RT = 0,67 min; m/z 421 [MH] <sup>+</sup>
29		Hidrocloruro de 4-[(3S)-4-(8-isoquinolinilcarbonil)-3-metil-1-piperazinil]sulfonyl}-3-metilbenzonitrilo	pH bajo RT = 0,79 min; m/z 435 [MH] <sup>+</sup>

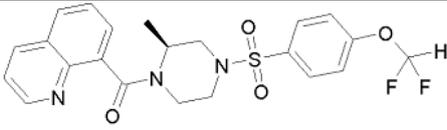
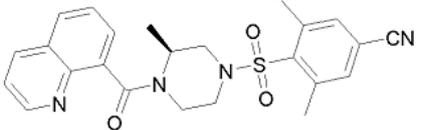
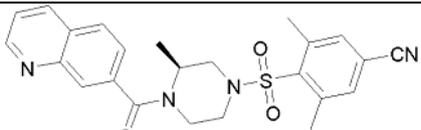
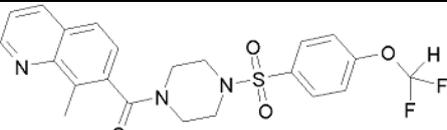
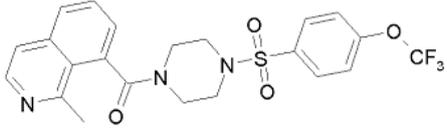
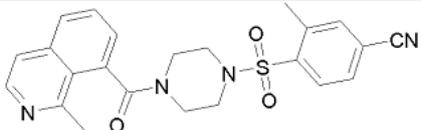
Los siguientes compuestos están disponibles en el comercio:

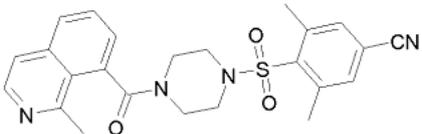
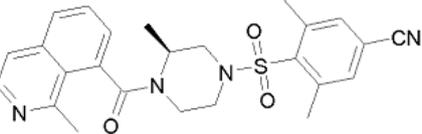
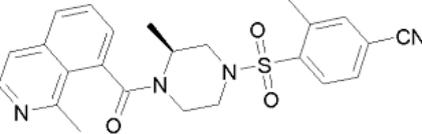
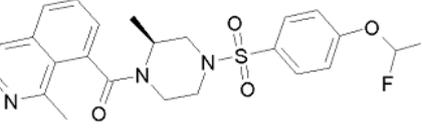
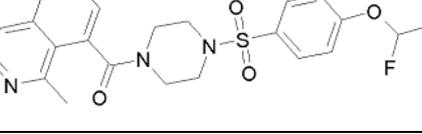
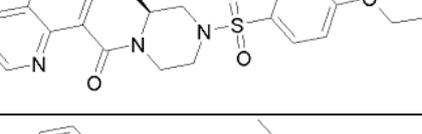
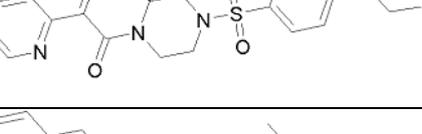
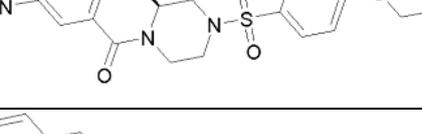
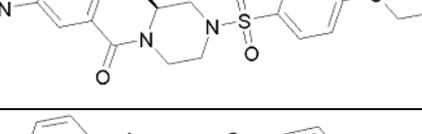
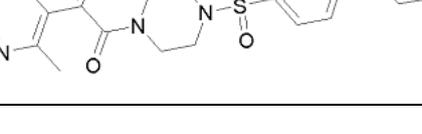
Compuesto nº	Estructura	Nombre	Caracterización: LCMS
30 (Proveedores: AKos, Enamine, Abiner Aurora, Ryan Scientific)		8-[(4-((4-(Trifluorometil)oxi)fenil)sulfonyl)-1-piperazinil]carbonil]quinolina	pH bajo RT = 1,04 min; m/z 466 [MH] <sup>+</sup>
31 (Proveedores: Aurora, AKos)		Hidrocloreuro de 8-[(4-((4-(Trifluorometil)fenil)sulfonyl)-1-piperazinil]carbonil]quinolina	pH bajo RT = 1,08 min; m/z 450 [MH] <sup>+</sup>

Compuestos proféticos:

Los siguientes compuestos se pueden preparar en una forma similar a la de los compuestos descritos en lo que antecede.

5

Compuesto nº	Estructura	Nombre
32		8-[(2S)-4-((4-(Difluorometil)oxi)fenil)sulfonyl)-2-metil-1-piperazinil]carbonil]quinolina
33		3,5-Dimetil-4-[(3S)-3-metil-4-(8-quinolinilcarbonil)-1-piperazinil]sulfonyl]benzonitrilo
34		3,5-Dimetil-4-[(3S)-3-metil-4-(7-quinolinilcarbonil)-1-piperazinil]sulfonyl]benzonitrilo
35		7-[(4-((4-(Difluorometil)oxi)fenil)sulfonyl)-1-piperazinil]carbonil]-8-metilquinolina
36		1-Metil-8-[(4-((4-(trifluorometil)oxi)fenil)sulfonyl)-1-piperazinil]carbonil]isoquinolina
37		3-Metil-4-[(4-((1-metil-8-isoquinolinil)carbonil)-1-piperazinil]sulfonyl]benzonitrilo

Compuesto n°	Estructura	Nombre
38		3,5-Dimetil-4-({4-[(1-metil-8-isoquinolinil)carbonil]-1-piperazinil}sulfonil)benzonitrilo
39		3,5-Dimetil-4-((3S)-3-metil-4-[(1-metil-8-isoquinolinil)carbonil]-1-piperazinil}sulfonil)benzonitrilo
40		3-Metil-4-((3S)-3-metil-4-[(1-metil-8-isoquinolinil)carbonil]-1-piperazinil}sulfonil)benzonitrilo
41		8-[[2S]-4-({4-[(Difluorometil)oxi]fenil}sulfonil)-2-metil-1-piperazinil]carbonil]-1-metilisoquinolina
42		8-[[4-({4-[(Difluorometil)oxi]fenil}sulfonil)-1-piperazinil]carbonil]-1-metilisoquinolina
43		8-[[2S]-4-({4-[(Fluorometil)oxi]fenil}sulfonil)-2-metil-1-piperazinil]carbonil]quinolina
44		8-[[2S]-4-({4-[(Fluorometil)oxi]-2-metilfenil}sulfonil)-2-metil-1-piperazinil]carbonil]quinolina
45		7-[[2S]-4-({4-[(Fluorometil)oxi]-2-metilfenil}sulfonil)-2-metil-1-piperazinil]carbonil]quinolina
46		7-[[2S]-4-({4-[(Fluorometil)oxi]fenil}sulfonil)-2-metil-1-piperazinil]carbonil]quinolina
47		8-[[2S]-4-({4-[(Fluorometil)oxi]fenil}sulfonil)-2-metil-1-piperazinil]carbonil]-1-metilisoquinolina

Equipamiento:

Espectros de RMN <sup>1</sup>H

5 Los desplazamientos químicos se expresan en partes por millón (ppm, unidades). Las constantes de acoplamiento (J) están en unidades de hertz (Hz). Los patrones de división describen multiplicidades aparentes y se designan como s (singlete), d (doblete), t (triplete), q (cuartete), dd (doble doblete), dt (doble triplete), m (multiplete), an. (ancho).

HPLC automática dirigida por masas/preparación automática dirigida por masas (MDAP)

Cuando se haya indicado en los compuestos anteriores, la purificación por HPLC automática dirigida por masas se llevó a cabo usando el siguiente aparato y condiciones:

10 Equipo

Módulo de gradiente binario Waters 2525

Bomba de preparación Waters 515

Módulo de control de la bomba Waters

Colector/Inyector Waters 2767

15 Organizador sistema de fluidos en columna Waters

Detector de matriz de fotodiodos Waters 2996

Espectrómetro de masas Waters ZQ

Colector de fracciones Gilson 202

Colector de desechos Gilson Aspec

20 Software

Waters MassLynx versión 4 SP2

Columna

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

25 Disolventes

A: disolvente acuoso = agua + ácido fórmico al 0,1%

B: disolvente orgánico = acetonitrilo + ácido fórmico al 0,1%

Disolvente de preparación = metanol:agua 80:20

Disolvente de lavado de aguja = metanol

30 Métodos

Hay 5 métodos usados dependiendo del tiempo de retención analítico del compuesto de interés. Tienen un tiempo de ejecución de 13,5 min, que comprende un gradiente de 10 min seguido de una etapa de lavado de la columna y reequilibrado de 3,5 min.

Escala grande/pequeña 1,0-1,5 = 5-30% de B

35 Escala grande/pequeña 1,5-2,2 = 15-55% de B

Escala grande/pequeña 2,2-2,9 = 30-85% de B

Escala grande/pequeña 2,9-3,6 = 50-99% de B

Escala grande/pequeña 3,6-5,0 = 80-99% de B (en 6 min seguido de 7,5 min de lavado y reequilibrado)

Caudal

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

## ES 2 527 011 T3

LC/MS de acceso abierto preparativa orientada a pH alto (MDAP pH alto)

Columna

Las columnas usadas son columnas Xbridge C18, cuyas dimensiones son 19 mm x 100 mm (escala pequeña) y 30 mm x 150 mm (escala grande). El tamaño de partículas de la fase estacionaria es 5 µm.

### 5 Disolventes

A: disolvente acuoso = bicarbonato amónico 10 mM en agua ajustado a pH 10 con disolución de amoniaco

B: disolvente orgánico = acetonitrilo

Métodos

10 Hay 5 métodos usados dependiendo del tiempo de retención analítico del compuesto de interés. El usuario puede seleccionar un tiempo de ejecución de 15 min o 25 min.

Escala grande/pequeña Método A: 99% de A a 1% de A en B

Escala grande/pequeña Método B = 85% de A a 1% de A en B

Escala grande/pequeña Método C = 70% de A a 1% de A en B

Escala grande/pequeña Método D = 50 % de A a 1% A en B

15 Escala grande/pequeña Método E = 20% de A a 1% A en B

Caudal

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

Detección UV

20 La detección UV era una señal promediada de la longitud de onda de 210 nm a 350 nm y los espectros de masas se registraron en un espectrómetro de masas usando ionización por electropulverización en modo positivo y negativo de barridos alternos.

Cromatografía de líquidos/espectrometría de masas

El análisis de los compuestos anteriores por cromatografía de líquidos/espectrometría de masas (LC/MS) se llevó a cabo usando el siguiente aparato y condiciones:

### 25 Equipo

Organizador de disolventes binarios Waters Acquity

Organizador de muestras Waters Acquity

PDA Waters Acquity

Espectrómetro de masas Waters ZQ

### 30 Sedere Sedex 75

Software

Waters MassLynx versión 4.1

Columna

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

Disolventes

A: disolvente acuoso = agua + ácido fórmico al 0,1%

B: disolvente orgánico = acetonitrilo + ácido fórmico al 0,1%

Lavado débil = metanol:agua 1:1

Lavado fuerte = agua

Método

El método genérico usado tiene un tiempo de ejecución de 2 min.

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

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

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

La temperatura de la columna es 40°C

El intervalo de detección UV es de 220 a 330 nm

Método de 5 minutos de LC/MS de acceso abierto HPLC analítico genérico con ácido fórmico a pH bajo

10 Donde se haya indicado, se usó una LC/MS de 5 min de ejecución en lugar de la ejecución habitual de 2 min. El análisis por HPLC se llevó a cabo en una columna Sunfire C18 (30 mm x 4,6 mm d.i., diámetro de empaquetamiento 3,5 µm) a 30°C.

Los disolventes usados eran:

A = disolución de ácido fórmico en agua al 0,1% en v/v

15 B = disolución de ácido fórmico en acetonitrilo al 0,1% en v/v

El gradiente usado era:

Tiempo (min)	Caudal (ml/min)	% A	% B
0	3	97	3
0,1	3	97	3
4,2	3	0	100
4,8	3	0	100
4,9	3	97	3
5,0	3	97	3

20 La detección UV era una señal promediada de la longitud de onda de 210 nm a 350 nm y los espectros de masas se registraron en un espectrómetro de masas usando ionización por electropulverización en modo positivo y negativo de barridos alternos.

Cromatografía de líquidos/espectrometría de masas a pH alto

El análisis se llevó a cabo en una columna Acquity UPLC BEH C18 (2,1 mm x 50 mm d.i., diámetro de empaquetamiento 1,7 µm) a 40°C.

Los disolventes usados eran:

25 A = bicarbonato amónico en agua 10 mM ajustado a pH 10 con disolución de amoniaco

B = acetonitrilo

El gradiente usado era de 1 - 100% de B en A a lo largo de un periodo de 2 min.

5 La detección UV era una señal promediada de la longitud de onda de 220 nm a 350 nm y los espectros de masas se registraron en un espectrómetro de masas usando ionización por electropulverización en modo positivo y negativo de barridos alternos.

Alternativamente, el análisis se llevó a cabo en una columna XBridge C18 (4,6 mm x 50 mm d.i., diámetro de empaquetamiento 3,5 µm) a 30°C.

Los disolventes usados eran:

A = bicarbonato amónico en agua 10 mM ajustado a pH 10 con disolución de amoniaco

10 B = acetonitrilo

El gradiente usado era de 1 - 97% de B en A a lo largo de un periodo de 5 min.

La detección UV era una señal promediada de la longitud de onda de 220 nm a 350 nm y los espectros de masas se registraron en un espectrómetro de masas usando ionización por electropulverización en modo positivo y negativo de barridos alternos.

15 Biotage SP4®

Biotage-SP4® es un sistema de purificación automático. Usa 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 recolección y volúmenes de elución.

20 El Biotage SP4® también se puede usar en modo de fase inversa usando una columna C18. El usuario aplica su material en la parte superior de la columna y lleva a cabo un gradiente estándar de 0-100% (ácido fórmico al 0,1% en acetonitrilo) en (ácido fórmico al 0,1% en agua). El usuario elige el caudal, tamaño de columna, método de recolección y volúmenes de elución.

Separadores de fase (frita hidrófoba)

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

SCX - Cartucho de intercambio catiónico fuerte

Cuando se haya indicado en los compuestos, se usó un cartucho SCX como parte del procedimiento de purificación del compuesto. Típicamente se usó un cartucho ISOLUTE SCX-2. ISOLUTE SCX-2 es un sorbente basado en sílice con un grupo funcional ácido propilsulfónico unido químicamente.

30 Datos químicos de ISOLUTE SCX-2

Material base: sílice, 50 µm

Grupo funcional: ácido polisulfónico

Capacidad: 0,6 meq/g

Contraión: protón

35 SAX - Cartucho de intercambio aniónico fuerte

Cuando se haya indicado en los compuestos, se usó un cartucho SAX como parte del procedimiento de purificación del compuesto. Típicamente se usó un cartucho ISOLUTE SAX. ISOLUTE SAX es un sorbente basado en sílice con un grupo funcional cloruro de trimetilaminopropilo unido químicamente.

Datos farmacológicos

40 Ensayo 1 (tipo N):

Se puede ensayar la actividad biológica in vitro de los compuestos como se definen en el primer o segundo aspecto, en el ensayo de hCa<sub>v</sub>2.2 (tipo N) según los siguientes estudios:

## Métodos

## Biología celular

Se crearon líneas celulares estables que expresaban la subunidad  $\alpha$  de  $Ca_v2.2$  humano ( $\alpha_{1B}$ ), junto con las subunidades auxiliares  $\beta_3$  y  $\alpha_{2\delta 1}$  humanas, después de transfección secuencial y selección de células renales embrionarias humanas (HEK293). Las células HEK293 se cultivaron en medio Eagle modificado por Dulbecco/medio F12 (Invitrogen, n° de cat. 041-95750V) que contenía suero bovino fetal al 10%, 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 de expresión para la expresión de la subunidad  $\alpha$  de  $hCa_v2.2$  (pCIN5-  $hCa_v2.2$  que lleva un marcador de resistencia a la neomicina) y la subunidad  $\beta_3$  de  $hCa_v$  (pCIH- $hCa_v\beta_3$  que lleva un marcador de resistencia a la higromicina). Se aislaron líneas de células clonales después de selección en medio complementado con Geneticina G418 0,4 mg.ml<sup>-1</sup> (Invitrogen, n° de cat. 10131-027) e higromicina 0,1 mg.ml<sup>-1</sup> (Invitrogen, n° de cat. 10687-010). Se evaluó en estas líneas celulares clonales la expresión de  $Ca_v2.2\ \alpha/\beta_3$  mediada por corriente usando la tecnología de electrofisiología de matriz planar de IonWorks (descrita más adelante). Se identificó una línea clonal que daba un nivel razonable de expresión de  $Ca_v2.2\ \alpha/\beta_3$  mediada por corriente. Esta línea celular se transfectó con un vector plasmídico para la expresión de la subunidad  $\alpha_{2\delta 1}$  humana (pCIP- $\alpha_{2\delta 1}$  que lleva un marcador de resistencia a la puromicina) y se aislaron las líneas celulares clonales después de selección en medio que contenía puromicina 0,62  $\mu\text{g.ml}^{-1}$  (Sigma, n° de cat. P-7255), además de Geneticina G418 0,4 mg.ml<sup>-1</sup> e higromicina 0,1 mg.ml<sup>-1</sup>. Se identificaron varias líneas celulares que daban niveles fuertes de expresión de  $Ca_v2.2\ \alpha/\beta_3/\alpha_{2\delta 1}$  mediada por corriente y uno de estos se seleccionó para la caracterización de compuestos. La expresión de las tres subunidades dentro de esta línea celular se mantuvo de forma continua por la inclusión de G418 (0,4 mg.ml<sup>-1</sup>), higromicina (0,1 mg.ml<sup>-1</sup>) y puromicina (0,62  $\mu\text{g.ml}^{-1}$ ). Las células se mantuvieron a 37°C en un entorno humidificado que contenía 5% de CO<sub>2</sub> en aire. Las células se liberaron de los matraces de cultivo T175 para el paso y recolección usando TrpLE (Invitrogen, n° de cat. 12604-013).

## Preparación celular

Las células se cultivaron hasta 30-60% de confluencia en matraces T175 y se mantuvieron a 30°C durante 24 h antes del registro. Las células se elevaron eliminando el medio de cultivo, se lavaron con PBS exento de Ca<sup>2+</sup> (Invitrogen, n° de cat.14190-094) y se incubaron con 3 ml de TrpLE (Invitrogen, n° de cat. 12604-013) calentado (37°C) durante 6 min. Las células elevadas se suspendieron en 10 ml de tampón extracelular. La suspensión celular después se puso en un tubo de 15 ml y se centrifugó durante 2 min a 700 rpm. Después de centrifugación, el líquido sobrenadante se separó y el sedimento celular se volvió a suspender en 4,5 ml de solución extracelular.

## Electrofisiología

Se registraron las corrientes a temperatura ambiente (21-23°C) usando la tecnología de electrofisiología de matriz planar IonWorks (Molecular Devices Corp.). Los protocolos de estimulación y adquisición de datos se llevaron a cabo usando un microordenador (Dell Pentium 4). Con el fin de determinar las resistencias de huecos del electrodo planar (Rp), se aplicó una diferencia de potencial de 10 mV, 160 ms a través de cada hueco. Estas mediciones se llevaron a cabo antes de la adición de células. Después de la adición de células se llevó a cabo un ensayo de sellado antes de la circulación de antibiótico (anfotericina) para conseguir el acceso intracelular. Se llevó a cabo en todos los experimentos la resta de fuga aplicando un prepulso hiperpolarizante (10 mV) de 160 ms, 200 ms antes de los pulsos de ensayo para medir la conductancia de fuga. Se aplicaron pulsos de ensayo escalonados desde el potencial de mantenimiento (V<sub>H</sub>) de -90 mV a +10 mV durante 20 ms y se repitieron 10 veces a una frecuencia de 10 Hz. En todos los experimentos, se llevó a cabo el protocolo de pulsos de ensayo en ausencia (lectura previa) y presencia (lectura posterior) de un compuesto. Las lecturas previas y posteriores se separaron por la adición de un compuesto seguido de una incubación de 3-3,5 min.

## Soluciones y fármacos

La solución intracelular contenía lo siguiente (en mM): gluconato K 120, KCl 20 mM, MgCl<sub>2</sub> 5, EGTA 5, HEPES 10, ajustado a pH 7,3. La anfotericina se preparó como una solución madre de 30 mg/ml y se diluyó a una concentración de trabajo final de 0,2 mg.ml<sup>-1</sup> en solución de tampón intracelular. La solución extracelular contenía lo siguiente (en mM): gluconato Na 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 como soluciones madre 10 mM y se llevaron a cabo diluciones seriadas 1:3 posteriores. Finalmente los compuestos se diluyeron 1:100 en solución externa dando como resultado una concentración final en DMSO de 1%.

## Análisis de datos

Se analizaron los registros y se filtraron usando la resistencia de sellado (>40 M $\Omega$ ), reducción de resistencia (>35%) y amplitud de corriente máxima (>200 pA) en ausencia de compuesto para eliminar las células no adecuadas del posterior análisis. Se usaron comparaciones emparejadas entre las adiciones antes de compuesto y después de compuesto para determinar el efecto inhibitorio de cada compuesto. Las concentraciones de compuestos necesarias para inhibir la corriente producida por el 1<sup>er</sup> pulso despolarizante en 50% (pCI50 tónica) se determinaron por ajuste

de la ecuación de Hill a los datos de respuesta-concentración. Además, las propiedades inhibitoras dependientes de uso de los compuestos se determinaron evaluando el efecto de los compuestos en el 10° frente al 1<sup>er</sup> pulso despolarizante. La relación del 10° frente al 1<sup>er</sup> pulso se determinó en ausencia y presencia de fármaco y se calculó el % de inhibición dependiente de uso. Los datos se ajustaron usando la misma ecuación que para pIC<sub>50</sub> tónico y se determinó la concentración que produce 30% de inhibición (pDU<sub>30</sub> dependiente de uso)

#### Ensayo 2 (tipo T):

Se puede ensayar la capacidad de los compuestos de la invención para modular el subtipo de canal de calcio regulado por voltaje Ca<sub>v</sub>3.2 (tipo T) mediante el siguiente ensayo.

#### Biología celular

Se crearon líneas celulares estables que expresaban los canales hCa<sub>v</sub>3.2 por transfección de células HEK293 con el plásmido pCIN5-humano-alfa1H. La proteína predicha pCIN5-humano-alfa1H es equivalente a la variante humana de longitud completa NP\_066921 para el canal de iones humano CACNA1H (canal de calcio dependiente de voltaje de tipo T subunidad alfa 1H), la forma variante más larga. Contiene alelos minoritarios para dos SNP (Ala 664 y Arg 2077). Sin embargo, en ausencia de cualquier conocimiento sobre la unión del compuesto a este canal iónico, estas variantes raras no se ven como problemas. La línea celular estable se seleccionó mediante G418 500 ug/ml (geneticina). Se seleccionó el mejor clon de línea celular mediante IonWorks. Las células se cultivaron en medio DMEM/F12 complementado con suero bovino fetal al 10% (Gibco/Invitrogen n° 041-95750), aminoácidos no esenciales al 1% (PAA, M11-003) y penicilina-estreptomicina al 1% (Invitrogen, 15140-122). Se añadieron 500 ug/ml de G418 (PAA, P11-012) para mantener la expresión del canal. Las células se cultivaron y mantuvieron a 37°C en un entorno humidificado que contenía 5% de CO<sub>2</sub> en aire. Las células se desprendieron de los matraces de cultivo T175 para el pase y recolección usando TrypLE (Gibco/Invitrogen n° de cat. 12604). Para el experimento, las células se cultivaron en placa en un matraz de cultivo T175 48 h antes de llevar a cabo el ensayo para alcanzar un 50-80% de confluencia el día del experimento.

#### Preparación celular

Las células se cultivaron hasta 50-80% de confluencia en un matraz T175. Las células se sacaron del incubador y se aspiró el medio. Las células se lavaron con 5 ml de TrypLE calentado (37°C) y después se añadieron 3 ml de TrypLE calentado (37°C) durante 6 min. El matraz se tapó para desprender las células y se añadieron 5 ml de tampón externo calentado (37°C) con bario y magnesio para preparar una suspensión celular. Después, la suspensión celular se puso en un tubo de centrifuga de 15 ml y se centrifugó durante 2 min a 1000 rpm. Después de centrifugación, el líquido sobrenadante se separó y el sedimento celular se volvió a suspender en 4-5 ml de solución externa precalentada (37°) con bario y magnesio usando una pipeta de 5 ml para romper el sedimento.

#### Electrofisiología

Se registraron las corrientes a temperatura ambiente usando la tecnología de electrofisiología de matriz planar IonWorks Quattro™ (Molecular Devices Corp.) con PatchPlate™ PPC para Ionworks Quattro (Molecular Devices, 9000-0902). Los protocolos de estimulación y adquisición de datos se llevaron a cabo usando un microordenador (Dell Pentium 4). Con el fin de determinar las resistencias de huecos del electrodo planar (Rp), se aplicó un paso de voltaje de 10 mV a través de cada hueco. Estas mediciones se llevaron a cabo antes de la adición de células. Después de la adición de células se llevó a cabo un ensayo de sellado aplicando un paso de voltaje de -80 mV a -70 mV durante 160 ms antes de la circulación de antibiótico de solución de anfotericina-B (Sigma, P11-012) para conseguir el acceso intracelular. Se llevó a cabo en todos los experimentos la resta de fuga aplicando un prepulso hiperpolarizante (10 mV) de 80 ms seguido de 80 ms al potencial de mantenimiento antes de los pulsos de ensayo para medir la corriente de fuga. Se aplicaron pulsos de ensayo escalonados desde el potencial de mantenimiento de -120 mV a -40 mV durante 25 ms y se repitieron 10 veces a una frecuencia de 3 Hz. En todos los experimentos, se llevó a cabo el protocolo de pulsos de ensayo en ausencia (lectura previa) y presencia (lectura posterior) de un compuesto. Las lecturas previas y posteriores se separaron por la adición de un compuesto seguido de una incubación de 10 min.

#### Soluciones y fármacos

La solución intracelular contenía lo siguiente (en mM): gluconato K 120, KCl 20 mM, MgCl<sub>2</sub> 5, EGTA 5, HEPES 10, ajustado a pH 7,35.

La solución de anfotericina-B se preparó como una solución madre de 50 mg/ml en DMSO y se diluyó a una concentración de trabajo final de 0,2 mg/ml en solución intracelular. La solución externa contenía lo siguiente (en mM): gluconato Na 120, NaCl 20, HEPES 10, MgCl<sub>2</sub> 1, BaCl<sub>2</sub> 5, ajustado a pH 7,35.

Los compuestos se prepararon en DMSO como soluciones madre 10 mM y se llevaron a cabo posteriores diluciones seriadas 1:3. Finalmente los compuestos se diluyeron 1:100 en solución externa que contenía ácido plurónico al 0,05%

## Análisis de datos

Se analizaron los registros y se filtraron usando la resistencia de sellado ( $>20\text{ M}\Omega$ ), amplitud de corriente máxima ( $>100\text{ pA}$ ) y resistencia de sellado antes de compuesto ( $>40\text{ M}\Omega$ ), en ausencia de compuesto para eliminar las células no adecuadas del posterior análisis. Se usaron comparaciones emparejadas entre las adiciones antes de fármaco y después de fármaco para determinar el efecto inhibitor de cada compuesto. Los datos se normalizaron respecto al control alto (DMSO al 1%) y al control bajo (cloruro de níquel 500  $\mu\text{M}$  de Sigma-Aldrich, N6136). Los datos normalizados se analizaron usando el software ActivityBase. Las concentraciones de compuestos necesarias para inhibir la corriente producida por el 1<sup>er</sup> pulso despolarizante en 50% ( $\text{pCl}_{50}$  tónica) se determinaron por ajuste de la función logística de cuatro parámetros respecto a los datos de respuesta-concentración. Además, las propiedades inhibitoras dependientes de uso de los compuestos se determinaron evaluando el efecto de los compuestos en el 10° frente al 1<sup>er</sup> pulso despolarizante. La relación del 10° frente al 1<sup>er</sup> pulso se calculó en ausencia y presencia de fármaco y se calculó el % de inhibición dependiente de uso. Los datos se ajustaron usando la misma ecuación que para  $\text{pIC}_{50}$  tónica y se determinó la concentración que producía 30% de inhibición ( $\text{pDU}_{30}$  dependiente de uso).

Los compuestos 1 a 15 y 20 a 29 se ensayaron en el ensayo 1. Los compuestos 1 a 4, 7, 9 a 11, 13, 15, 20 y 26 se ensayaron en el ensayo 2. Los compuestos se ensayaron en la forma descrita en el presente documento. Todos los compuestos ensayados se han ensayado una o más veces (hasta 6 veces). Pueden surgir variaciones en los valores de  $\text{pDU}_{30}$  y  $\text{pCl}_{50}$  entre ensayos.

## Actividad de los compuestos en el ensayo 1 (tipo N)

Los compuestos 1 a 15 y 20 a 31 presentaron un valor  $\text{pDU}_{30}$  de 4,5 o más de 4,5. Los compuestos 1 a 13, 15, 20 a 26 y 28 a 31 presentaron un valor  $\text{pDU}_{30}$  de 5,0 o más de 5,0. Los compuestos 1 a 4, 7 a 11, 13, 15, 20 a 26, 30 y 31 presentaron un valor  $\text{pDU}_{30}$  de 5,5 o más de 5,5. El compuesto 3 presentó un valor  $\text{pDU}_{30}$  de 5,8.

Los compuestos 1 a 3, 6, 8 a 10, 13 a 15, 20, 25, 27, 29 y 30 presentaron un valor  $\text{pCl}_{50}$  de 4,5 o más de 4,5. Los compuestos 1, 2, 10 y 13 presentaron un valor  $\text{pCl}_{50}$  de 5,0 o más de 5,0. Ningún compuesto presentó un valor de  $\text{pCl}_{50}$  de 5,5 o más de 5,5. El compuesto 3 presentó una  $\text{pCl}_{50}$  de 4,6.

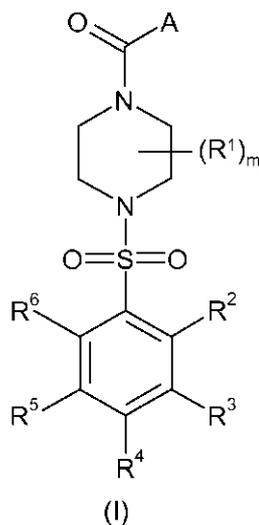
## Actividad de los compuestos en el ensayo 2 (tipo T)

Los compuestos 1 a 4, 7, 9 a 11, 13, 15, 20, 26, 30 y 31 presentaron un valor  $\text{pDU}_{30}$  de 4,5 o más de 4,5. Los compuestos 1 a 4, 7, 9 a 11, 13, 15, 20, 26, 30 y 31 presentaron un valor  $\text{pDU}_{30}$  de 5,0 o más de 5,0. Los compuestos 4, 7 a 10, 13, 15 y 30 presentaron un valor  $\text{pDU}_{30}$  de 5,5 o más de 5,5. El compuesto 3 presentó un valor  $\text{pDU}_{30}$  de 5,4.

Los compuestos 1 a 3, 7, 9, 10, 15, 26 y 30 presentaron un valor  $\text{pCl}_{50}$  de 4,5 o más de 4,5. Ningún compuesto presentó un valor de  $\text{pCl}_{50}$  de 5,0 o más de 5,0. Ningún compuesto presentó un valor de  $\text{pCl}_{50}$  de 5,5 o más de 5,5. El compuesto 3 presentó una  $\text{pCl}_{50}$  de 4,6.

## REIVINDICACIONES

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



en donde A se selecciona de

- 5 (a) 2-quinolinilo,  
 (b) 5-quinolinilo,  
 (c) 7-quinolinilo,  
 (d) 8-quinolinilo, y  
 (e) isoquinolinilo;
- 10 y en donde A no está sustituido o está sustituido con 1 a 3 sustituyentes independientemente seleccionados de alquilo C<sub>1-4</sub>;  
 m es 0, 1 o 2;  
 cuando están presentes, cada R<sup>1</sup> es alquilo C<sub>1-4</sub>;  
 R<sup>2</sup> es H, halógeno, alquilo C<sub>1-4</sub>, alcoxi C<sub>1-4</sub>, ciano, halogenoalquilo C<sub>1-4</sub> o halogenoalcoxi C<sub>1-4</sub>;
- 15 R<sup>3</sup> es H, halógeno, alquilo C<sub>1-4</sub>, alcoxi C<sub>1-4</sub>, ciano, halogenoalquilo C<sub>1-4</sub> o halogenoalcoxi C<sub>1-4</sub>;  
 R<sup>4</sup> es H, halógeno, alquilo C<sub>1-4</sub>, alcoxi C<sub>1-4</sub>, ciano, halogenoalquilo C<sub>1-4</sub> o halogenoalcoxi C<sub>1-4</sub>;  
 R<sup>5</sup> es H, halógeno, alquilo C<sub>1-4</sub>, alcoxi C<sub>1-4</sub>, ciano, halogenoalquilo C<sub>1-4</sub> o halogenoalcoxi C<sub>1-4</sub>;  
 R<sup>6</sup> es H, halógeno, alquilo C<sub>1-4</sub>, alcoxi C<sub>1-4</sub>, ciano, halogenoalquilo C<sub>1-4</sub> o halogenoalcoxi C<sub>1-4</sub>;  
 de modo que al menos 1 de R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup> es un grupo distinto de H;
- 20 con la condición de que el compuesto no es 8-({4-[(3-bromofenil)sulfonil]-1-piperazinil}carbonil)quinolina,  
 8-({4-[(4-fluorofenil)sulfonil]-1-piperazinil}carbonil)quinolina,  
 8-{{4-[(4-(trifluorometil)oxi]fenil}sulfonil]-1-piperazinil}carbonil}quinolina,  
 8-[(4-[(4-(trifluorometil)fenil}sulfonil]-1-piperazinil)carbonil]quinolina,  
 2-{{4-[(4-(trifluorometil)oxi]fenil}sulfonil]-1-piperazinil}carbonil}quinolina,
- 25 8-({4-[(4-bromofenil)sulfonil]-1-piperazinil}carbonil)quinolina,  
 2-({4-[(4-bromofenil)sulfonil]-1-piperazinil}carbonil)quinolina,  
 8-[(4-[(4-cloro-3-(trifluorometil)fenil}sulfonil]-1-piperazinil)carbonil]quinolina,

- 4-[[4-(8-quinolinilcarbonil)-1-piperazinil]sulfonil]benzoniitrilo,  
 2-[[4-[[4-(trifluorometil)fenil]sulfonil]-1-piperazinil]carbonil]quinolina,  
 2-[[4-[[3-(trifluorometil)fenil]sulfonil]-1-piperazinil]carbonil]quinolina,  
 2-[[4-[[3-clorofenil]sulfonil]-1-piperazinil]carbonil]quinolina,  
 5 2-[[4-[[4-fluorofenil]sulfonil]-1-piperazinil]carbonil]quinolina,  
 2-[[4-[[3-fluorofenil]sulfonil]-1-piperazinil]carbonil]quinolina,  
 [4-[[3,4-diclorofenil]sulfonil]-1-piperazinil]-2-quinolinil-metanona,  
 [4-[[2,5-diclorofenil]sulfonil]-1-piperazinil]-2-quinolinil-metanona,  
 [4-[[4-(1-metilpropil)fenil]sulfonil]-1-piperazinil]-2-quinolinil-metanona,  
 10 2-[[4-(2-quinolinilcarbonil)-1-piperazinil]sulfonil]-benzoniitrilo,  
 [4-[[2-cloro-5-(trifluorometil)fenil]sulfonil]-1-piperazinil]-2-quinolinil-metanona,  
 [4-[[2,6-difluorofenil]sulfonil]-1-piperazinil]-5-quinolinil-metanona,  
 [4-[[3,4-dimetoxifenil]sulfonil]-1-piperazinil]-2-quinolinil-metanona,  
 [4-[[2-clorofenil]sulfonil]-1-piperazinil]-2-quinolinil-metanona,  
 15 [4-[[4-(1,1-dimetiletil)fenil]sulfonil]-1-piperazinil]-2-quinolinil-metanona,  
 [4-[[2,6-diclorofenil]sulfonil]-1-piperazinil]-2-quinolinil-metanona,  
 [4-[[3,4-difluorofenil]sulfonil]-1-piperazinil]-2-quinolinil-metanona,  
 [4-[[3,4-dimetilfenil]sulfonil]-1-piperazinil]-2-quinolinil-metanona,  
 [4-[[2,3,4,5,6-pentametilfenil]sulfonil]-1-piperazinil]-8-quinolinil-metanona,  
 20 8-quinolinil-[4-[[2,4,6-trimetilfenil]sulfonil]-1-piperazinil]-metanona,  
 [4-[[4-cloro-3-(trifluorometil)fenil]sulfonil]-1-piperazinil]-2-quinolinil-metanona,  
 [4-[[4-bromo-2-clorofenil]sulfonil]-1-piperazinil]-2-quinolinil-metanona,  
 [4-[[2,5-dimetilfenil]sulfonil]-1-piperazinil]-2-quinolinil-metanona,  
 [4-[[3,4-dietoxifenil]sulfonil]-1-piperazinil]-8-quinolinil-metanona,  
 25 [4-[[4-metilfenil]sulfonil]-1-piperazinil]-8-quinolinil-metanona,  
 [4-[[4-metilfenil]sulfonil]-1-piperazinil]-2-quinolinil-metanona,  
 [4-[[2,4-dimetilfenil]sulfonil]-1-piperazinil]-2-quinolinil-metanona,  
 [4-[[4-etoxifenil]sulfonil]-1-piperazinil]-2-quinolinil-metanona,  
 [4-[[4-metoxifenil]sulfonil]-1-piperazinil]-2-quinolinil-metanona,  
 30 [4-[[2,3-diclorofenil]sulfonil]-1-piperazinil]-2-quinolinil-metanona,  
 2-quinolinil-[4-[[2,3,5,6-tetrametilfenil]sulfonil]-1-piperazinil]-metanona,  
 [4-[[2-fluorofenil]sulfonil]-1-piperazinil]-2-quinolinil-metanona,  
 2-quinolinil-[4-[[2-(trifluorometil)fenil]sulfonil]-1-piperazinil]-metanona, o  
 [4-[[4-clorofenil]sulfonil]-1-piperazinil]-2-quinolinil-metanona.  
 35 2.- Un compuesto o sal según la reivindicación 1, en donde A no está sustituido o está sustituido con metilo.  
 3.- Un compuesto o sal según la reivindicación 1 o 2, en donde m es 0 o 1.  
 4.- Un compuesto o sal según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde R<sup>1</sup> es metilo.

- 5.- Un compuesto o sal según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en donde R<sup>2</sup> se selecciona de H o metilo.
- 6.- Un compuesto o sal según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en donde R<sup>3</sup> es H.
- 7.- Un compuesto o sal según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en donde R<sup>4</sup> se selecciona de ciano, halogenoalquilo C<sub>1-4</sub> o halogenoalcoxi C<sub>1-4</sub>.
- 8.- Un compuesto o sal según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en donde R<sup>5</sup> es H.
- 9.- Un compuesto o sal según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en donde un compuesto o una sal se seleccionan de un compuesto de 1 a 47, o una de sus sales.
- 10.- Un compuesto o sal según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en donde la sal es farmacéuticamente aceptable.
- 11.- Un compuesto o sal según la reivindicación 10 e incluidos los compuestos
- 8-([4-[(3-bromofenil)sulfonil]-1-piperazinil]carbonil)quinolina,
- 8-([4-[(4-fluorofenil)sulfonil]-1-piperazinil]carbonil)quinolina,
- 8-([4-[(4-(trifluorometil)oxi]fenil)sulfonil]-1-piperazinil]carbonil)quinolina,
- 15 8-([4-[(4-(trifluorometil)fenil)sulfonil]-1-piperazinil]carbonil]quinolina,
- 2-([4-[(4-(trifluorometil)oxi]fenil)sulfonil]-1-piperazinil]carbonil]quinolina,
- 8-([4-[(4-bromofenil)sulfonil]-1-piperazinil]carbonil)quinolina,
- 2-([4-[(4-bromofenil)sulfonil]-1-piperazinil]carbonil)quinolina,
- 8-([4-[(4-cloro-3-(trifluorometil)fenil)sulfonil]-1-piperazinil]carbonil]quinolina,
- 20 4-([4-(8-quinolinilcarbonil)-1-piperazinil]sulfonil]benzonitrilo,
- 2-([4-[(4-(trifluorometil)fenil)sulfonil]-1-piperazinil]carbonil]quinolina,
- 2-([4-[(3-(trifluorometil)fenil)sulfonil]-1-piperazinil]carbonil]quinolina,
- 2-([4-[(3-clorofenil)sulfonil]-1-piperazinil]carbonil]quinolina,
- 2-([4-[(4-fluorofenil)sulfonil]-1-piperazinil]carbonil]quinolina,
- 25 2-([4-[(3-fluorofenil)sulfonil]-1-piperazinil]carbonil]quinolina,
- [4-[(3,4-diclorofenil)sulfonil]-1-piperazinil]-2-quinolinil-metanona,
- [4-[(2,5-diclorofenil)sulfonil]-1-piperazinil]-2-quinolinil-metanona,
- [4-[(4-(1-metilpropil)fenil)sulfonil]-1-piperazinil]-2-quinolinil-metanona,
- 2-([4-(2-quinolinilcarbonil)-1-piperazinil]sulfonil]benzonitrilo,
- 30 [4-[(2-cloro-5-(trifluorometil)fenil)sulfonil]-1-piperazinil]-2-quinolinil-metanona,
- [4-[(2,6-difluorofenil)sulfonil]-1-piperazinil]-5-quinolinil-metanona,
- [4-[(3,4-dimetoxifenil)sulfonil]-1-piperazinil]-2-quinolinil-metanona,
- [4-[(2-clorofenil)sulfonil]-1-piperazinil]-2-quinolinil-metanona,
- [4-[(4-(1,1-dimetiletil)fenil)sulfonil]-1-piperazinil]-2-quinolinil-metanona,
- 35 [4-[(2,6-diclorofenil)sulfonil]-1-piperazinil]-2-quinolinil-metanona,
- [4-[(3,4-difluorofenil)sulfonil]-1-piperazinil]-2-quinolinil-metanona,
- [4-[(3,4-dimetilfenil)sulfonil]-1-piperazinil]-2-quinolinil-metanona,
- [4-[(2,3,4,5,6-pentametilfenil)sulfonil]-1-piperazinil]-8-quinolinil-metanona,

- 8-quinolinil-[4-[(2,4,6-trimetilfenil)sulfonil]-1-piperazinil]-metanona,  
 [4-[[4-cloro-3-(trifluorometil)fenil]sulfonil]-1-piperazinil]-2-quinolinil-metanona,  
 [4-[(4-bromo-2-clorofenil)sulfonil]-1-piperazinil]-2-quinolinil-metanona,  
 [4-[(2,5-dimetilfenil)sulfonil]-1-piperazinil]-2-quinolinil-metanona,  
 5 [4-[(3,4-dietoxifenil)sulfonil]-1-piperazinil]-8-quinolinil-metanona,  
 [4-[(4-metilfenil)sulfonil]-1-piperazinil]-8-quinolinil-metanona,  
 [4-[(4-metilfenil)sulfonil]-1-piperazinil]-2-quinolinil-metanona,  
 [4-[(2,4-dimetilfenil)sulfonil]-1-piperazinil]-2-quinolinil-metanona,  
 [4-[(4-etoxifenil)sulfonil]-1-piperazinil]-2-quinolinil-metanona,  
 10 [4-[(4-metoxifenil)sulfonil]-1-piperazinil]-2-quinolinil-metanona,  
 [4-[(2,3-diclorofenil)sulfonil]-1-piperazinil]-2-quinolinil-metanona,  
 2-quinolinil-[4-[(2,3,5,6-tetrametilfenil)sulfonil]-1-piperazinil]-metanona,  
 [4-[(2-fluorofenil)sulfonil]-1-piperazinil]-2-quinolinil-metanona,  
 2-quinolinil-[4-[[2-(trifluorometil)fenil]sulfonil]-1-piperazinil]-metanona,  
 15 [4-[(4-clorofenil)sulfonil]-1-piperazinil]-2-quinolinil-metanona y  
 sus sales farmacéuticamente aceptables, para usar en terapia.
- 12.- Un compuesto o sal farmacéuticamente aceptable según la reivindicación 10 e incluidos los compuestos
- 8-({4-[(3-bromofenil)sulfonil]-1-piperazinil}carbonil)quinolina,  
 8-({4-[(4-fluorofenil)sulfonil]-1-piperazinil}carbonil)quinolina,  
 20 8-{{4-[(4-[(trifluorometil)oxi]fenil]sulfonil)-1-piperazinil]carbonil}quinolina,  
 8-{{4-[(4-[(trifluorometil)fenil]sulfonil)-1-piperazinil]carbonil}quinolina,  
 2-{{4-[(4-[(trifluorometil)oxi]fenil]sulfonil)-1-piperazinil]carbonil}quinolina,  
 8-{{4-[(4-bromofenil)sulfonil]-1-piperazinil}carbonil}quinolina,  
 2-{{4-[(4-bromofenil)sulfonil]-1-piperazinil}carbonil}quinolina,  
 25 8-{{4-[[4-cloro-3-(trifluorometil)fenil]sulfonil]-1-piperazinil}carbonil}quinolina,  
 4-{{4-[(8-quinolinilcarbonil)-1-piperazinil]sulfonil}benzonitrilo,  
 2-{{4-[[4-(trifluorometil)fenil]sulfonil]-1-piperazinil]carbonil}quinolina,  
 2-{{4-[[3-(trifluorometil)fenil]sulfonil]-1-piperazinil]carbonil}quinolina,  
 2-{{4-[(3-clorofenil)sulfonil]-1-piperazinil}carbonil}quinolina,  
 30 2-{{4-[(4-fluorofenil)sulfonil]-1-piperazinil}carbonil}quinolina,  
 2-{{4-[(3-fluorofenil)sulfonil]-1-piperazinil}carbonil}quinolina,  
 [4-[(3,4-diclorofenil)sulfonil]-1-piperazinil]-2-quinolinil-metanona,  
 [4-[(2,5-diclorofenil)sulfonil]-1-piperazinil]-2-quinolinil-metanona,  
 [4-[[4-(1-metilpropil)fenil]sulfonil]-1-piperazinil]-2-quinolinil-metanona,  
 35 2-{{4-[(2-quinolinilcarbonil)-1-piperazinil]sulfonil}benzonitrilo,  
 [4-[[2-cloro-5-(trifluorometil)fenil]sulfonil]-1-piperazinil]-2-quinolinil-metanona,  
 [4-[(2,6-difluorofenil)sulfonil]-1-piperazinil]-5-quinolinil-metanona,

- [4-[(3,4-dimetoxifenil)sulfonil]-1-piperazinil]-2-quinolinil-metanona,  
 [4-[(2-clorofenil)sulfonil]-1-piperazinil]-2-quinolinil-metanona,  
 [4-[[4-(1,1-dimetiletil)fenil]sulfonil]-1-piperazinil]-2-quinolinil-metanona,  
 [4-[(2,6-diclorofenil)sulfonil]-1-piperazinil]-2-quinolinil-metanona,  
 5 [4-[(3,4-difluorofenil)sulfonil]-1-piperazinil]-2-quinolinil-metanona,  
 [4-[(3,4-dimetilfenil)sulfonil]-1-piperazinil]-2-quinolinil-metanona,  
 [4-[(2,3,4,5,6-pentametilfenil)sulfonil]-1-piperazinil]-8-quinolinil-metanona,  
 8-quinolinil-[4-[(2,4,6-trimetilfenil)sulfonil]-1-piperazinil]-metanona,  
 [4-[[4-cloro-3-(trifluorometil)fenil]sulfonil]-1-piperazinil]-2-quinolinil-metanona,  
 10 [4-[(4-bromo-2-clorofenil)sulfonil]-1-piperazinil]-2-quinolinil-metanona,  
 [4-[(2,5-dimetilfenil)sulfonil]-1-piperazinil]-2-quinolinil-metanona,  
 [4-[(3,4-dietoxifenil)sulfonil]-1-piperazinil]-8-quinolinil-metanona,  
 [4-[(4-metilfenil)sulfonil]-1-piperazinil]-8-quinolinil-metanona,  
 [4-[(4-metilfenil)sulfonil]-1-piperazinil]-2-quinolinil-metanona,  
 15 [4-[(2,4-dimetilfenil)sulfonil]-1-piperazinil]-2-quinolinil-metanona,  
 [4-[(4-etoxifenil)sulfonil]-1-piperazinil]-2-quinolinil-metanona,  
 [4-[(4-metoxifenil)sulfonil]-1-piperazinil]-2-quinolinil-metanona,  
 [4-[(2,3-diclorofenil)sulfonil]-1-piperazinil]-2-quinolinil-metanona,  
 2-quinolinil-[4-[(2,3,5,6-tetrametilfenil)sulfonil]-1-piperazinil]-metanona,  
 20 [4-[(2-fluorofenil)sulfonil]-1-piperazinil]-2-quinolinil-metanona,  
 2-quinolinil-[4-[[2-(trifluorometil)fenil]sulfonil]-1-piperazinil]-metanona,  
 [4-[(4-clorofenil)sulfonil]-1-piperazinil]-2-quinolinil-metanona y  
 sus sales farmacéuticamente aceptables, para usar en el tratamiento o profilaxis del dolor.
- 13.- El compuesto para usar según la reivindicación 12, en donde el dolor se selecciona de dolor neuropático,  
 25 dolor inflamatorio y migraña.
- 14.- Una composición farmacéutica que comprende (a) un compuesto o sal farmacéuticamente aceptable según  
 la reivindicación 10 e incluidos los compuestos
- 8-({4-[(3-bromofenil)sulfonil]-1-piperazinil}carbonil)quinolina,  
 8-({4-[(4-fluorofenil)sulfonil]-1-piperazinil}carbonil)quinolina,  
 30 8-{{4-[(4-(trifluorometil)oxi]fenil]sulfonil}-1-piperazinil}carbonil}quinolina,  
 8-{{4-[(4-(trifluorometil)fenil]sulfonil}-1-piperazinil}carbonil}quinolina,  
 2-{{4-[(4-(trifluorometil)oxi]fenil]sulfonil}-1-piperazinil}carbonil}quinolina,  
 8-({4-[(4-bromofenil)sulfonil]-1-piperazinil}carbonil)quinolina,  
 2-({4-[(4-bromofenil)sulfonil]-1-piperazinil}carbonil)quinolina,  
 35 8-{{4-[[4-cloro-3-(trifluorometil)fenil]sulfonil]-1-piperazinil}carbonil}quinolina,  
 4-{{4-(8-quinolinilcarbonil)-1-piperazinil}sulfonil}benzonitrilo,  
 2-{{4-[(4-(trifluorometil)fenil]sulfonil)-1-piperazinil}carbonil}quinolina,

- 2-[(4-[[3-(trifluorometil)fenil]sulfonil]-1-piperazinil]carbonil]quinolina,  
 2-[(4-[[3-clorofenil]sulfonil]-1-piperazinil]carbonil]quinolina,  
 2-[(4-[[4-fluorofenil]sulfonil]-1-piperazinil]carbonil]quinolina,  
 2-[(4-[[3-fluorofenil]sulfonil]-1-piperazinil]carbonil]quinolina,  
 5 [4-[[3,4-diclorofenil]sulfonil]-1-piperazinil]-2-quinolinil-metanona,  
 [4-[[2,5-diclorofenil]sulfonil]-1-piperazinil]-2-quinolinil-metanona,  
 [4-[[4-(1-metilpropil)fenil]sulfonil]-1-piperazinil]-2-quinolinil-metanona,  
 2-[[4-(2-quinolinilcarbonil)-1-piperazinil]sulfonil]-benzonitrilo,  
 [4-[[2-cloro-5-(trifluorometil)fenil]sulfonil]-1-piperazinil]-2-quinolinil-metanona,  
 10 [4-[[2,6-difluorofenil]sulfonil]-1-piperazinil]-5-quinolinil-metanona,  
 [4-[[3,4-dimetoxifenil]sulfonil]-1-piperazinil]-2-quinolinil-metanona,  
 [4-[[2-clorofenil]sulfonil]-1-piperazinil]-2-quinolinil-metanona,  
 [4-[[4-(1,1-dimetiletil)fenil]sulfonil]-1-piperazinil]-2-quinolinil-metanona,  
 [4-[[2,6-diclorofenil]sulfonil]-1-piperazinil]-2-quinolinil-metanona,  
 15 [4-[[3,4-difluorofenil]sulfonil]-1-piperazinil]-2-quinolinil-metanona,  
 [4-[[3,4-dimetilfenil]sulfonil]-1-piperazinil]-2-quinolinil-metanona,  
 [4-[[2,3,4,5,6-pentametilfenil]sulfonil]-1-piperazinil]-8-quinolinil-metanona,  
 8-quinolinil-[4-[[2,4,6-trimetilfenil]sulfonil]-1-piperazinil]-metanona,  
 [4-[[4-cloro-3-(trifluorometil)fenil]sulfonil]-1-piperazinil]-2-quinolinil-metanona,  
 20 [4-[[4-bromo-2-clorofenil]sulfonil]-1-piperazinil]-2-quinolinil-metanona,  
 [4-[[2,5-dimetilfenil]sulfonil]-1-piperazinil]-2-quinolinil-metanona,  
 [4-[[3,4-dietoxifenil]sulfonil]-1-piperazinil]-8-quinolinil-metanona,  
 [4-[[4-metilfenil]sulfonil]-1-piperazinil]-8-quinolinil-metanona,  
 [4-[[4-metilfenil]sulfonil]-1-piperazinil]-2-quinolinil-metanona,  
 25 [4-[[2,4-dimetilfenil]sulfonil]-1-piperazinil]-2-quinolinil-metanona,  
 [4-[[4-etoxifenil]sulfonil]-1-piperazinil]-2-quinolinil-metanona,  
 [4-[[4-metoxifenil]sulfonil]-1-piperazinil]-2-quinolinil-metanona,  
 [4-[[2,3-diclorofenil]sulfonil]-1-piperazinil]-2-quinolinil-metanona,  
 2-quinolinil-[4-[[2,3,5,6-tetrametilfenil]sulfonil]-1-piperazinil]-metanona,  
 30 [4-[[2-fluorofenil]sulfonil]-1-piperazinil]-2-quinolinil-metanona,  
 2-quinolinil-[4-[[2-(trifluorometil)fenil]sulfonil]-1-piperazinil]-metanona,  
 [4-[[4-clorofenil]sulfonil]-1-piperazinil]-2-quinolinil-metanona y  
 sus sales farmacéuticamente aceptables, y (b) un excipiente farmacéuticamente aceptable.