

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 436 566**

51 Int. Cl.:

<b>C07D 211/96</b>	(2006.01) <b>A61P 25/24</b>	(2006.01)
<b>A61K 31/445</b>	(2006.01) <b>A61P 25/28</b>	(2006.01)
<b>A61P 9/06</b>	(2006.01) <b>A61P 43/00</b>	(2006.01)
<b>A61P 9/10</b>	(2006.01) <b>C07D 211/70</b>	(2006.01)
<b>A61P 9/12</b>	(2006.01)	
<b>A61P 25/00</b>	(2006.01)	
<b>A61P 25/06</b>	(2006.01)	
<b>A61P 25/08</b>	(2006.01)	
<b>A61P 25/18</b>	(2006.01)	
<b>A61P 25/22</b>	(2006.01)	

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **02.04.2010 E 10758940 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **23.10.2013 EP 2414332**

54 Título: **Compuestos de acrilamida y utilización de los mismos**

30 Prioridad:

**02.04.2009 US 166206 P**

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

**03.01.2014**

73 Titular/es:

**SHIONOGI & CO., LTD. (100.0%)  
1-8, Doshomachi 3-chome Chuo-ku Osaka-shi  
Osaka-shi, Osaka 5410045, JP**

72 Inventor/es:

**MIKAMIYAMA, HIDENORI;  
MATSUMURA, AKIRA;  
MASUI, MORIYASU;  
ANAN, KOSUKE y  
HATA, KAYOKO**

74 Agente/Representante:

**DURÁN MOYA, Luis Alfonso**

ES 2 436 566 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

Compuestos de acrilamida y utilización de los mismos

5 Sector técnico

La presente invención se refiere al sector de la química medicinal. La presente invención se refiere a compuestos de acrilamida y la utilización de estos compuestos como bloqueadores de los canales de calcio ( $\text{Ca}^{2+}$ ).

10 Antecedentes de la técnica

Los iones de calcio juegan un papel fundamental en la regulación de muchos procesos celulares. Por lo tanto, es esencial que sus niveles intracelulares sean mantenidos bajo control estricto, pero dinámico (NPL1). Los canales de calcio dependientes de voltaje (VGCC) sirven como uno de los mecanismos importantes para una rápida entrada de calcio en la célula. Los canales de calcio son proteínas hetero-oligoméricas que consisten en una subunidad formadora de poros ( $\alpha 1$ ), que es capaz de formar canales funcionales por sí misma en sistemas de expresión heterólogos, y un conjunto de subunidades auxiliares o reguladoras. Los canales de calcio se han clasificado en función de sus propiedades farmacológicas y/o electrofisiológicas. La clasificación de los canales de calcio dependientes de voltaje los divide en tres grupos: (i) canales activados por alto voltaje (HVA), que incluyen los tipos L, N, P y Q; (ii) canales de tipo R activados por voltaje intermedio (IVA); y (iii) canales de tipo T activados por voltaje bajo (LVA) (NPL1). Los canales de calcio dependientes de voltaje (VGCC) también se conocen como canales de calcio dependientes de voltaje (VDCC) o canales de calcio sensibles al voltaje (VSCC). Los canales de calcio sensibles al voltaje (VSCC) regulan la concentración de calcio intracelular, que afecta a diversas funciones neuronales importantes tales como excitabilidad celular, liberación de neurotransmisores, secreción de hormonas, metabolismo intracelular, actividad neurosecretora y expresión génica (NPL2). Los canales de tipo N se encuentran principalmente en las neuronas centrales y periféricas, que se localizan principalmente en los terminales nerviosos presinápticos. Estos canales regulan el flujo de calcio requerido para la liberación provocada por despolarización de un transmisor a partir de terminaciones sinápticas. La transmisión de señales de dolor desde la periferia hacia el sistema nervioso central (SNC) está mediada por canales de calcio de tipo N ubicados en la médula espinal (NPL3).

Los seis tipos de canales de calcio (es decir, L, N, P, Q, R y T) se expresan en todo el sistema nervioso (NPL4). Existen canales de calcio sensibles al voltaje del tipo N en las láminas superficiales del asta dorsal y se cree que modulan el procesamiento nociceptivo por un mecanismo central. El bloqueo del canal de calcio de tipo N en el asta dorsal superficial modula la excitabilidad de la membrana e inhibe la liberación de neurotransmisores, lo que resulta en el alivio del dolor. Wallace (NPL4) sugiere que sobre la base de modelos animales, los antagonistas de los canales de calcio de tipo N tienen una mayor potencia analgésica que los antagonistas de los canales de sodio.

Los bloqueadores de los canales de calcio de tipo N tienen utilidad para neuroprotección y analgesia. El Ziconotide, que es un bloqueador de los canales de calcio de tipo N selectivo, se ha encontrado que tiene actividad analgésica en modelos animales y actividad neuroprotectora en modelos de isquemia focal y global (NPL3). Se incluyen entre los ejemplos de bloqueadores de los canales de calcio conocidos flunarizina, fluspirileno, cilnípida, PD 157767, SB-201823, SB-206284, NNC09-0026 y PD 151307 (NPL2).

El bloqueo de los canales de tipo N puede prevenir y/o atenuar el dolor subjetivo, así como la hiperalgesia primaria y/o secundaria y la alodinia en una variedad de afecciones experimentales y clínicas (NPL5). Los canales de calcio dependientes de voltaje de tipo N (VGCC) juegan un papel importante en la liberación de mediadores sinápticos tales como glutamato, acetilcolina, dopamina, norepinefrina, ácido gamma-aminobutírico (GABA) y el péptido relacionado con el gen de calcitonina (CGRP).

La inhibición de los canales de calcio de tipo L dependientes de voltaje ha demostrado ser beneficiosa para la neuroprotección (NPL3). Sin embargo, la inhibición de los canales de calcio de tipo L cardíacos puede llevar a la hipotensión. Se cree que una disminución rápida y profunda de la presión arterial tiende a contrarrestar los efectos neuroprotectores de los bloqueadores de los canales de calcio de tipo L. Existe la necesidad de antagonistas que sean selectivos para los canales de calcio de tipo N más que de los canales de calcio de tipo L para evitar potenciales efectos hipotensores.

Compuestos similares a los de la presente invención se describen en los siguientes documentos, pero las estructuras de estos compuestos son diferentes a los compuestos de la presente invención:

60 PTL1, PTL2, PTL3, PTL4, PTL5, PTL6, PTL7, PTL8, PTL9, PTL10, NPL6, NPL7, NPL8, NPL9, NPL10, PTL11, NPL11, NPL12, PTL12, PTL13, PTL14, PTL15, PTL16, PTL17, PTL18, PTL19, PTL20, PTL21, PTL22, PTL23, PTL24, PTL25, PTL26, PTL27, PTL28 y PTL29.

## Lista de referencias

## Documentos de patente

- 5 {PTL1} WO 2007/071035 A1  
 {PTL2} WO 2006/024160 A1  
 {PTL3} WO 2007/125398 A2  
 {PTL4} WO 2007/002361 A2  
 {PTL5} WO 2002/100833 A1  
 10 {PTL18} WO 2007/110449A1  
 {PTL19} WO 2007/118854 A1  
 {PTL20} WO 2008/008398 A2  
 {PTL21} WO 2008/150447 A1  
 {PTL22} WO 2008/150470 A1  
 15 {PTL23} WO 2009/151152 A1  
 {PTL24} US 6.136.839 A  
 {PTL25} WO 2008/092844 A1  
 {PTL26} EP 0 934 928 A1  
 {PTL27} EP 0 330 467 A1  
 20 {PTL28} WO 2007/118137 A1  
 {PTL29} WO 2004/022535 A1

## Documentos no de patente

- 25 {NPL1} Davila, H. M., *Annals of the New York Academy of Sciences*, págs. 102-117 (1999)  
 {NPL2} Hu y otros, *Bioorganic & Medicinal Chemistry* 8:1203-1212 (2000)  
 {NPL3} Song y otros, *J. Med. Chem.* 43:3474-3477 (2000)  
 {NPL4} Wallace, M. S., *The Clinical Journal of Pain* 16:580-585 (2000)  
 {NPL5} Vanegas, H. y otros, *Pain* 85:9-18 (2000)  
 30 {NPL6} *Journal of Organic Chemistry* 72(3): 1005-1008 (2007),  
 {NPL7} *European Journal of Pharmacology* 563(1-3): 224-232 (2007),  
 {NPL8} *Current Opinion in Drug Discovery & Development* 9(4): 516-524 (2006),  
 {NPL9} *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* 317(1): 244-250 (2006),  
 {NPL10} *Biochemical and Biophysical Research Communications* 339(4): 1217-1223 (2006)  
 35 {NPL11} *Journal of Medicinal Chemistry* 49(4): 1388-1396 (2006),  
 {NPL12} *Molecular Pharmacology* 4(1): 44-52 (1968)  
 {NPL13} *Design of Prodrugs*, H. Bundgaard ed., Elsevier (1985)  
 {NPL14} "Drug and Enzyme Targeting, Parte A," K. Widder y otros. eds., Vol. 112 in *Methods in Enzymology*,  
 Academic Press (1985)  
 40 {NPL15} Bundgaard, "Design and Application of Prodrugs," Capítulo 5 (págs. 113-191) en *A Textbook of Drug Design*  
*and Development*, P. Krosggaard-Larsen y H. Bundgaard eds., Harwood Academic Publishers (1991)  
 {NPL16} Bundgaard y otros, *Adv. Drug Delivery Revs.* 8:1-38 (1992)  
 {NPL17} Bundgaard y otros, *J. Pharmaceut. Sci.* 77:285 (1988)  
 {NPL18} Kakeya y otros, *Chem. Pharm. Bull.* 32:692 (1984)  
 45 {NPL19} Filer, *Isotopes in the Physical and Biomedical Sciences*, Vol. 1, Labeled Compounds (Parte A), Capítulo 6  
 (1987)  
 {NPL20} M. Caira y otros, *J. Pharmaceut. Sci.*, 93(3):601-611 (2004)  
 {NPL21} E.C. van Tonder y otros, *AAPS Pharm. Sci. Tech.*, 5(l): Article 12 (2004)  
 {NPL22} A.L. Bingham y otros, *Chem. Commun.*: 603-604 (2001)  
 50 {NPL23} Brower, *Nature Biotechnology* 2000; 18: 387-391  
 {NPL24} Levine, *Inflammatory Pain*, En: *Textbook of Pain*, Wall and Melzack eds., 3a ed., 1994  
 {NPL25} *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A* 89: 5058-5062 (1992)  
 {NPL26} *FEBS Lett.* 291: 253-258 (1991)  
 {NPL27} *J. Biol. Chem.* 268: 12359-12366 (1993)  
 55 {NPL28} *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 89: 3251-3255 (1992)  
 {NPL29} *J. Biol. Chem.* 265: 17786-17791 (1990)  
 {NPL30} *Neuron* 18: 153-166 (1997)  
 {NPL31} Hamill y otros, *Pfluegers Arch.* 391: 85-100 (1981)  
 {NPL32} Hunskaar, S., O. B. Fasmer, y K. Hole, *J. Neurosci. Methods* 14: 69-76 (1985)  
 60 {NPL33} Kim y Chung, *Pain* 50: 355-363 (1992)  
 {NPL34} *Biochemistry & Behavior* 31: 451-455 (1988)  
 {NPL35} Paul A. Insel, *Analgesic Antipyretic and Antiinflammatory Agents and Drugs Employed in the Treatment of*  
*Gout*, in Goodman & Gilman's *The Pharmacological Basis of Therapeutics* 617-57 (Perry B. Molinoff and Raymond  
 W. Ruddon eds., 9a ed. 1996)  
 65 {NPL36} Glen R. Hanson, *Analgesic, Antipyretic and Anti Inflammatory Drugs in Remington: The Science and*  
*Practice of Pharmacy Vol II* 1196-1221 (A.R. Gennaro ed. 19a ed. 1995)

{NPL37} KREHAN, D y otros, "Potent 4-Arylalkyl-Substituted 3-Isothiazolol GABAA Competitive/Noncompetitive Antagonist: Synthesis and Pharmacology", JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, vol. 49, no. 4, 2006, págs. 1388-1396.

5 Características de la invención

La presente invención se refiere a compuestos de acrilamida representados por la fórmula I, a continuación, y las sales farmacéuticamente aceptables y solvatos de los mismos, y la utilización de estos compuestos como bloqueadores de los canales de calcio ( $\text{Ca}^{2+}$ ).  
10 Ciertos compuestos de fórmula I muestran selectividad como bloqueadores de los canales de calcio de tipo N.

La presente invención también se refiere al tratamiento o prevención de un trastorno sensible al bloqueo de los canales de calcio en un mamífero que padece exceso de actividad de dichos canales mediante la administración de una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable o un solvato del mismo,  
15 tal como se describe en el presente documento. Específicamente, la presente invención se refiere al tratamiento o prevención de un trastorno sensible al bloqueo de los canales de calcio de tipo N en un mamífero que padece exceso de actividad de dichos canales mediante la administración de una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable o un solvato del mismo, tal como se describe en el presente documento.

20 Un aspecto de la presente invención se refiere a nuevos compuestos de fórmula I y sus sales y solvatos farmacéuticamente aceptables.

Otro aspecto de la presente invención se refiere a la utilización de los nuevos compuestos de fórmula I, y sus sales y solvatos farmacéuticamente aceptables como bloqueadores de los canales de calcio de tipo N.  
25

Un aspecto adicional de la presente invención es dar a conocer una composición farmacéutica útil para el tratamiento o prevención de un trastorno sensible al bloqueo de los canales de iones de calcio, especialmente canales de iones de calcio de tipo N, dicha composición farmacéutica contiene una cantidad eficaz, como mínimo,  
30 de un compuesto de fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable o un solvato del mismo, mezclado con uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables.

Además, un aspecto de la presente invención es dar a conocer la utilización de un compuesto de fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable, o un solvato del mismo en la fabricación de un medicamento para tratar o prevenir un trastorno sensible al bloqueo de los canales de iones de calcio, especialmente canales de calcio de tipo N, en un mamífero.  
35

También, un aspecto de la presente invención es dar a conocer un compuesto de fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable o un solvato del mismo, para su utilización en un método para tratar o prevenir un trastorno sensible al bloqueo de los canales de iones de calcio, especialmente canales de calcio de tipo N, en un mamífero, en el que dicho método comprende administrar al mamífero una cantidad eficaz, como mínimo, de un compuesto de fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable o un solvato del mismo.  
40

Un aspecto adicional de la presente invención es dar a conocer una composición farmacéutica útil para la modulación de los canales de calcio, especialmente los canales de calcio de tipo N, dicha composición farmacéutica contiene una cantidad eficaz, como mínimo, de un compuesto de fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable o un solvato del mismo, mezclado con uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables.  
45

También, un aspecto de la presente invención es da a conocer la utilización de un compuesto de fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable o un solvato del mismo en la fabricación de un medicamento para la modulación de los canales de calcio, especialmente los canales de calcio de tipo N, en un mamífero.  
50

También, un aspecto de la presente invención es dar a conocer un compuesto de fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable o un solvato del mismo, para su utilización en un método de modulación de los canales de calcio, especialmente los canales de calcio de tipo N, en un mamífero, en el que dicho método comprende la administración al mamífero de una cantidad eficaz, como mínimo, de un compuesto de fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable o un solvato del mismo.  
55

Un aspecto adicional de la presente invención es dar a conocer una composición farmacéutica útil para el tratamiento o la prevención de accidentes cerebrovasculares, daños neuronales resultantes de trauma en la cabeza, epilepsia, dolor (por ejemplo, dolor agudo, dolor crónico, que incluye, sin constituir limitación, dolor neuropático y dolor inflamatorio, o dolor quirúrgico), migraña, un trastorno del estado de ánimo, esquizofrenia, una enfermedad neurodegenerativa (por ejemplo, enfermedad de Alzheimer, esclerosis lateral amiotrófica (ALS), o la enfermedad de Parkinson), depresión, ansiedad, psicosis, hipertensión, o arritmia cardíaca, dicha composición farmacéutica contiene una cantidad eficaz, como mínimo, de un compuesto de fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable o un solvato del mismo, mezclado con uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables.  
60  
65

También, un aspecto de la presente invención es dar a conocer la utilización de un compuesto de fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable o un solvato del mismo en la fabricación de un medicamento para el tratamiento o prevención de accidentes cerebrovasculares, daños neuronales resultantes de trauma en la cabeza, epilepsia, dolor (por ejemplo, dolor agudo, dolor crónico, que incluye, sin constituir limitación, dolor neuropático y dolor inflamatorio, o dolor quirúrgico), migraña, un trastorno del estado de ánimo, esquizofrenia, una enfermedad neurodegenerativa (por ejemplo, enfermedad de Alzheimer, esclerosis lateral amiotrófica (ALS), o la enfermedad de Parkinson), depresión, ansiedad, psicosis, hipertensión, o arritmia cardíaca en un mamífero.

Un aspecto adicional de la presente invención es dar a conocer un compuesto de fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable o un solvato del mismo, para su utilización en un método para el tratamiento o prevención de accidentes cerebrovasculares, daños neuronales resultantes de trauma en la cabeza, epilepsia, dolor (por ejemplo, dolor agudo, dolor crónico, que incluye, sin constituir limitación, dolor neuropático y dolor inflamatorio, o dolor quirúrgico), migraña, un trastorno del estado de ánimo, esquizofrenia, una enfermedad neurodegenerativa (por ejemplo, enfermedad de Alzheimer, esclerosis lateral amiotrófica (ALS), o la enfermedad de Parkinson), depresión, ansiedad, psicosis, hipertensión, o arritmia cardíaca en un mamífero, en el que dicho método comprende administrar al mamífero una cantidad eficaz, como mínimo, de un compuesto de fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable o un solvato del mismo.

Un aspecto adicional de la presente invención es dar a conocer compuestos radiomarcados de fórmula I y la utilización de dichos compuestos, o sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, como radioligandos para su sitio de unión en el canal de calcio.

Un aspecto adicional de la presente invención es dar a conocer un método para el cribado de un compuesto candidato para la capacidad de unirse a un sitio de unión en una proteína que utiliza un compuesto radiomarcado con  $^3\text{H}$ ,  $^{11}\text{C}$  o  $^{14}\text{C}$  de fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable o un solvato del mismo. Este método comprende a) introducir una concentración fija del compuesto radiomarcado en una proteína soluble o asociada a la membrana o un fragmento de la misma para formar una mezcla; b) valorar la mezcla con un compuesto candidato; y c) determinar la unión del compuesto candidato a dicho sitio de unión.

Realizaciones y ventajas adicionales de la presente invención se presentan en parte en la descripción que sigue, y se derivarán de la descripción, o pueden aprenderse por la práctica de la presente invención. Las realizaciones y ventajas de la presente invención se pueden realizar y conseguir por medio de los elementos y combinaciones particularmente señalados en las reivindicaciones adjuntas.

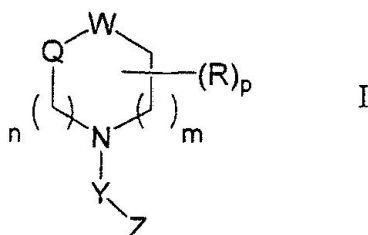
Ha de entenderse que tanto las características anteriores como la siguiente descripción detallada se presentan solo a modo de ejemplo y son explicativas y no son restrictivas de la presente invención, tal como se reivindica.

#### Descripción de las realizaciones

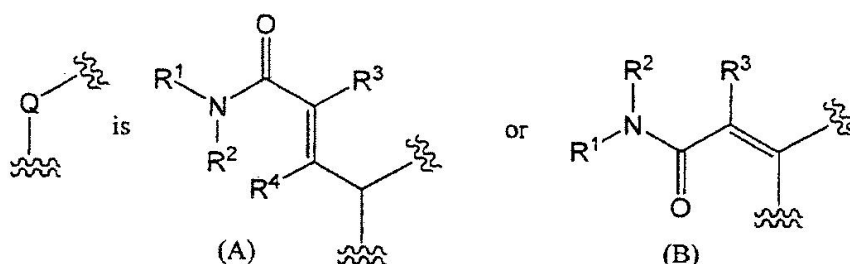
Un aspecto de la presente invención se basa en la utilización los compuestos de fórmula I, y las sales farmacéuticamente aceptables y solvatos de los mismos, como bloqueadores de los canales de  $\text{Ca}^{2+}$ . En vista de esta propiedad, los compuestos de fórmula I, las sales y solvatos de los mismos farmacéuticamente aceptables, son útiles para tratar o prevenir trastornos que responden al bloqueo de los canales de iones de calcio. En un aspecto, los compuestos de fórmula I, las sales y solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos, bloquean selectivamente los canales de iones de calcio de tipo N y, por lo tanto, son útiles para tratar o prevenir trastornos sensibles al bloqueo selectivo de los canales de iones de calcio de tipo N.

La presente invención da a conocer

1) un compuesto que tiene la fórmula I:



una sal farmacéuticamente aceptable o un solvato del mismo, en el que:



- $R^1$  y  $R^2$  son cada uno independientemente hidrógeno, ciano, alquilo opcionalmente sustituido, alquenilo opcionalmente sustituido, alquinilo opcionalmente sustituido, alcoxi opcionalmente sustituido, alqueniloxi opcionalmente sustituido, alcoxicarbonilo opcionalmente sustituido, acilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquenilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, cicloalquiloxi opcionalmente sustituido, cicloalqueniloxi opcionalmente sustituido, ariloxi opcionalmente sustituido, o heterociciloxi opcionalmente sustituido, o  $R^1$  y  $R^2$  junto con el átomo de nitrógeno adyacente forman un anillo opcionalmente sustituido;  $R^3$  y  $R^4$  son cada uno independientemente hidrógeno, halógeno, alquilo opcionalmente sustituido o alcoxi opcionalmente sustituido; W es  $-C(R^5)(R^6)-$  u  $-O-$ ,  $R^5$  y  $R^6$  son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo, hidroxialquilo, alcóxialquilo, carboxi, alcoxicarbonilo, carbamoilo o alquilcarbamoilo; Y es  $-S(O)_2$ ; Z es cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquenilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido o heterocicililo opcionalmente sustituido; R es alquilo, hidroxialquilo, alcóxialquilo, carboxi, alcoxicarbonilo, carbamoilo o alquilcarbamoilo; m es 0 ó 1; n es 1 ó 2; y p es de 0 a 2, con exclusión de
- ii) compuestos en los que Q es (B) y  $R^2$  es heterociclilo que contiene N sustituido por fluoronaftilmetilo;
- 2) el compuesto del punto 1) anterior, una sal farmacéuticamente aceptable o un solvato del mismo, en el que Q es (A), W es  $-C(R^5)(R^6)-$ , n es 2 y m es 0;
  - 3) el compuesto del punto 1) anterior, una sal farmacéuticamente aceptable o un solvato del mismo, en el que Q es (A), W es  $-O-$ , n y m son simultáneamente 1;
  - 4) el compuesto del punto 1) anterior, una sal farmacéuticamente aceptable o un solvato del mismo, en el que Q es (B), n es 2, m es 0, y W es  $-C(R^5)(R^6)-$ ;
  - 5) el compuesto de cualquiera de los puntos 1) a 4) anteriores, una sal farmacéuticamente aceptable o un solvato del mismo, en el que Z es arilo opcionalmente sustituido;
  - 6) el compuesto del punto 5) anterior, una sal farmacéuticamente aceptable o un solvato del mismo, en el que Z es fenilo opcionalmente sustituido;
  - 7) el compuesto de cualquiera de los puntos 1) a 6) anteriores, una sal farmacéuticamente aceptable o un solvato del mismo, en el que  $R^1$  es hidrógeno o alquilo opcionalmente sustituido, y  $R^2$  es alquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido o cicloalquilo opcionalmente sustituido;
  - 8) el compuesto de cualquiera de los puntos 1) a 7) anteriores, una sal farmacéuticamente aceptable o solvato del mismo, en el que  $R^3$  es hidrógeno o alcoxi opcionalmente sustituido;
  - 9) una composición farmacéutica que comprende un compuesto de cualquiera de los puntos 1) a 8) anteriores, una sal farmacéuticamente aceptable o un solvato del mismo y un vehículo farmacéuticamente aceptable;
  - 10) la composición farmacéutica del punto 9) anterior, que se utiliza en un método para el tratamiento o prevención de un trastorno sensible al bloqueo de los canales de calcio;
  - 11) la composición farmacéutica del punto 9) anterior, que se utiliza en un método para el tratamiento o prevención de accidentes cerebrovasculares, daños neuronales resultantes de trauma en la cabeza, epilepsia, dolor, migraña, un trastorno del estado de ánimo, esquizofrenia, un trastorno neurodegenerativo, depresión, ansiedad, psicosis, hipertensión o arritmia cardíaca;
  - 12) la composición farmacéutica del punto 9) anterior, que se utiliza en un método para el tratamiento o prevención del dolor seleccionado entre dolor crónico, dolor agudo, y dolor quirúrgico;
  - 13) la composición farmacéutica del punto 9) anterior, que se utiliza en un método para la modulación de los canales de calcio en un mamífero;
  - 14) un compuesto de cualquiera de los puntos 1) a 8) anteriores, una sal farmacéuticamente aceptable o un solvato del mismo, para su utilización en un método para el tratamiento o prevención de un trastorno sensible al bloqueo de los canales de iones de calcio en un mamífero;
  - 15) un compuesto de cualquiera de los puntos 1) a 8) anteriores, una sal farmacéuticamente aceptable o un solvato del mismo, para su utilización en un método para el tratamiento o prevención de accidentes cerebrovasculares,

daños neuronales resultantes de trauma en la cabeza, epilepsia, dolor, migraña, un trastorno del estado de ánimo, esquizofrenia, un trastorno neurodegenerativo, depresión, ansiedad, psicosis, hipertensión o arritmia cardiaca en un mamífero;

5 16) un compuesto de cualquiera de los puntos 1) a 8) anteriores, una sal farmacéuticamente aceptable o un solvato del mismo, para su utilización en un método para el tratamiento o prevención del dolor seleccionado entre dolor crónico, dolor agudo, y dolor quirúrgico;

17) un compuesto de cualquiera de los puntos 1) a 8) anteriores, una sal farmacéuticamente aceptable o un solvato del mismo, para su utilización en un método para la modulación de los canales de calcio, en un mamífero;

10 18) utilización de un compuesto de cualquiera de los puntos 1) a 8) anteriores, una sal farmacéuticamente aceptable o un solvato del mismo, para la fabricación de un medicamento para el tratamiento o prevención de un trastorno sensible al bloqueo de los canales de iones de calcio en un mamífero;

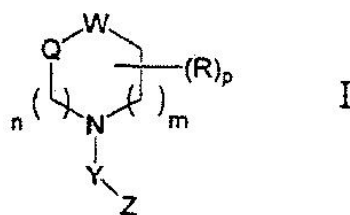
15 19) utilización de un compuesto de cualquiera de los puntos 1) a 8) anteriores, una sal farmacéuticamente aceptable o un solvato del mismo, para la fabricación de un medicamento para el tratamiento o prevención de accidentes cerebrovasculares, daños neuronales resultantes de trauma en la cabeza, epilepsia, dolor, migraña, un trastorno del estado de ánimo, esquizofrenia, un trastorno neurodegenerativo, depresión, ansiedad, psicosis, hipertensión o arritmia cardiaca en un mamífero;

20) utilización de un compuesto de cualquiera de los puntos 1) a 8) anteriores, una sal farmacéuticamente aceptable o un solvato del mismo, para la fabricación de un medicamento para el tratamiento o prevención del dolor seleccionado entre dolor crónico, dolor agudo, y dolor quirúrgico; y

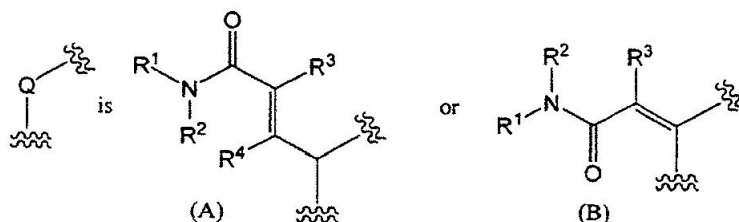
20 21) utilización de un compuesto de cualquiera de los puntos 1) a 8) anteriores, una sal farmacéuticamente aceptable o un solvato del mismo, para la fabricación de un medicamento para la modulación de los canales de calcio, en un mamífero.

22) un compuesto, que es un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable o un solvato del mismo, o una composición que comprende el compuesto de fórmula (I):

25



en el que:



30

35  $R^1$  y  $R^2$  son cada uno independientemente H, ciano, alquilo, alquenilo, alquinilo, alcoxi, alqueniloxi, alcoxicarbonilo, acilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, arilo, heterociclilo, cicloalquiloxi, cicloalqueniloxi, ariloxi, o heterociclioxi opcionalmente sustituidos; o  $R^1$  y  $R^2$  junto con el átomo de nitrógeno adyacente forman un anillo opcionalmente sustituido;

$R^3$  y  $R^4$  son cada uno independientemente H, halógeno, alquilo o alcoxi opcionalmente sustituidos;

40  $W$  es  $-C(R^5)(R^6)-$  u  $-O-$ , en que  $R^5$  y  $R^6$  son cada uno independientemente H, alquilo, hidroxialquilo, alcóxialquilo, carboxi, alcoxicarbonilo, carbamoilo o alquilcarbamoilo;

45  $Y$  es  $-S(O)_2-$ ; o  $-C(R^7)(R^8)-$ ; en la que  $R^7$  y  $R^8$  son independientemente H, ciano, o alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, arilo, o heterociclilo opcionalmente sustituidos; o  $R^7$  y  $R^8$  junto con el átomo de carbono adyacente forman un anillo opcionalmente sustituido;

$Z$  es cicloalquilo, cicloalquenilo, arilo o heterociclilo; cada uno opcionalmente sustituido;

$R$  es alquilo, hidroxialquilo, alcóxialquilo, carboxi, alcoxicarbonilo, carbamoilo o alquilcarbamoilo;

50  $m$  es 0 ó 1;

$n$  es 1 ó 2;

p es 0, 1 ó 2,

con la condición de que están excluidos los siguientes compuestos

5 i) compuestos en los que Q es (B) y R<sup>2</sup> es heterociclilo que contiene N sustituido por fluoronaftilmetilo; y

ii) compuestos en los que Y es -CH<sub>2</sub>- o -CHCH<sub>3</sub>- y Z es fenilo no sustituido,

10 para su utilización en un método para el tratamiento o prevención de un trastorno sensible al bloqueo de los canales de calcio, en el que el trastorno se selecciona entre accidentes cerebrovasculares, daños neuronales resultantes de trauma en la cabeza, epilepsia, dolor, migraña, un trastorno del estado de ánimo, esquizofrenia, un trastorno neurodegenerativo, depresión, ansiedad, psicosis, hipertensión o arritmia cardíaca.

15 En el presente documento, el término "halógeno" se refiere a flúor, cloro, bromo y yodo. Es preferente flúor o cloro. Las partes de halógeno de "haloalquilo", "haloalcoxi" y "haloacilo" son las mismas que para el término "halógeno" anterior.

20 El término "alquilo" se refiere a alquilo de cadena lineal o ramificada que tiene de 1 a 10 átomos de carbono, por ejemplo, de 1 a 6 átomos de carbono, o de 1 a 3 átomos de carbono. Por ejemplo, se incluye metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, n-pentilo, isopentilo, neopentilo, hexilo, isohexilo, n-heptilo, isoheptilo, n-octilo, isooctilo, n-nonilo, n-decilo y similares.

25 "Alquilo opcionalmente sustituido" está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes que pueden ser iguales o diferentes, en el que cada sustituyente se selecciona independientemente entre los siguientes:

1) halógeno,

2) hidroxilo,

3) carboxilo,

30 4) mercapto,

5) ciano,

6) alcoxi opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes que pueden ser iguales o diferentes, en el que cada sustituyente se selecciona independientemente entre el Grupo A y el Grupo C,

7) acilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes que pueden ser iguales o diferentes, en el que cada sustituyente se selecciona independientemente entre el Grupo A, el Grupo B y el Grupo C,

35 8) aciloxi opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes que pueden ser iguales o diferentes, en el que cada sustituyente se selecciona independientemente entre el Grupo A, el Grupo B y el Grupo C,

9) alcoxi carbonilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes que pueden ser iguales o diferentes, en el que cada sustituyente se selecciona independientemente entre el Grupo A y el Grupo C,

40 10) ariloxicarbonilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes que pueden ser iguales o diferentes, en el que cada sustituyente se selecciona independientemente entre el grupo A, el Grupo B y el Grupo C,

11) alquiltio opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes que pueden ser iguales o diferentes, en el que cada sustituyente se selecciona independientemente entre el Grupo A y el Grupo C,

45 12) alquilsulfonilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes que pueden ser iguales o diferentes, en el que cada sustituyente se selecciona independientemente entre el Grupo A y el Grupo C,

13) amino opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes que pueden ser iguales o diferentes, en el que cada sustituyente se selecciona independientemente entre el Grupo A, el Grupo B y el Grupo C,

14) imino opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes que pueden ser iguales o diferentes, en el que cada sustituyente se selecciona independientemente entre el Grupo A, el Grupo B y el Grupo C,

50 15) carbamoilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes que pueden ser iguales o diferentes, en el que cada sustituyente se selecciona independientemente entre el Grupo B y el Grupo C,

16) carbamoiloxi opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes que pueden ser iguales o diferentes, en el que cada sustituyente se selecciona independientemente entre el Grupo B y el Grupo C,

55 17) tiocarbamoilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes que pueden ser iguales o diferentes, en el que cada sustituyente se selecciona independientemente entre el Grupo B y el Grupo C,

18) cicloalquilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes que pueden ser iguales o diferentes, en el que cada sustituyente se selecciona independientemente entre el Grupo A, el Grupo B y el Grupo C,

19) cicloalquenilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes que pueden ser iguales o diferentes, en el que cada sustituyente se selecciona independientemente entre el Grupo A, el Grupo B y el Grupo C,

60 20) arilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes que pueden ser iguales o diferentes, en el que cada sustituyente se selecciona independientemente entre el Grupo A, el Grupo B y el Grupo C,

21) heterociclilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes que pueden ser iguales o diferentes, en el que cada sustituyente se selecciona independientemente entre el Grupo A, el Grupo B, el Grupo C y oxo,

22) ariloxi opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes que pueden ser iguales o diferentes, en el que cada sustituyente se selecciona independientemente entre el Grupo A, el Grupo B y el Grupo C,

65 23) ariltio opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes que pueden ser iguales o diferentes, en el que cada



sustituyente se selecciona independientemente entre el Grupo A, el Grupo B y el Grupo C,

24) cicloalquilsulfonilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes que pueden ser iguales o diferentes, en el que cada sustituyente se selecciona independientemente entre el Grupo A, el Grupo B y el Grupo C,

5 25) arilsulfonilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes que pueden ser iguales o diferentes, en el que cada sustituyente se selecciona independientemente entre el Grupo A, el Grupo B y el Grupo C, y

26) heterocicilsulfonilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes que pueden ser iguales o diferentes, en el que cada sustituyente se selecciona independientemente entre el Grupo A, el Grupo B, el Grupo C, y oxo.

10 El Grupo A incluye hidroxilo, halógeno, ciano, alcoxi, haloalcoxi, hidroxialcoxi, arilalcoxi, acilo, haloacilo, aminoacilo, aciloxi, carboxi, alcoxycarbonilo, carbamoilo, alquilcarbamoilo, y amino opcionalmente sustituido, en el que los sustituyentes opcionales se seleccionan entre alquilo, hidroxialquilo, alcoxialquilo, acilo, cicloalquilo, arilo y heterociclilo.

15 El Grupo B incluye alquilo, haloalquilo, hidroxialquilo, alcoxialquilo, aminoalquilo, alquilamino, alquilaminoalquilo, arilalquilo y heterocicilalquilo.

20 El Grupo C incluye cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquenilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, ariloxi opcionalmente sustituido y heterociclilo opcionalmente sustituido, en el que los sustituyentes opcionales se seleccionan entre el Grupo A, el Grupo B y oxo.

25 Las partes de alquilo de "alcoxi", "alcoxycarbonilo", "alquilsulfonilo", "alquiltio", "haloalquilo", "hidroxialquilo", "aminoalquilo", "alquilamino", "alquilaminoalquilo", "arilalquilo", "haloalcoxi", "hidroxialcoxi", "alcoxialquilo", "arilalcoxi", "alquilcarbamoilo", "heterocicilalquilo", y "alquilendioxi" son tal como se definieron para "alquilo".

Los sustituyentes opcionales en "alcoxi opcionalmente sustituido" y "alcoxycarbonilo opcionalmente sustituido" incluyen los definidos para "alquilo opcionalmente sustituido".

30 El término "alquenilo" se refiere a alquenilo de cadena lineal o ramificada de 2 a 10 átomos de carbono, por ejemplo, de 2 a 8 átomos de carbono o de 3 a 6 átomos de carbono, que tiene, como mínimo, un doble enlace en cualquiera de las posiciones posibles. Son ejemplos de grupos alquenilo vinilo, propenilo, isopropenilo, butenilo, isobutenilo, prenilo, butadienilo, pentenilo, isopentenilo, pentadienilo, hexenilo, isohexenilo, hexadienilo, heptenilo, octenilo, nonenilo, decenilo y similares. Las partes de alquenilo de "alqueniloxi" son tal como se definieron para "alquenilo".

35 Los sustituyentes opcionales en "alquenilo opcionalmente sustituido" y "alqueniloxi opcionalmente sustituido" son tal como los definidos para "alquilo opcionalmente sustituido".

40 El término "alquinilo" se refiere a alquinilo de cadena lineal o ramificada de 2 a 10 átomos de carbono, por ejemplo, de 2 a 8 átomos de carbono o de 3 a 6 átomos de carbono que tienen, como mínimo, un triple enlace en cualquiera de las posiciones posibles. Además, "alquinilo" puede tener, como mínimo, un doble enlace en cualquiera de las posiciones posibles. Son ejemplos de grupos alquinilo etinilo, propinilo, butinilo, pentinilo, hexinilo, heptinilo, octinilo, noninilo, decinilo y similares.

45 Los sustituyentes para "alquinilo opcionalmente sustituido" son tal como se definieron para "alquilo opcionalmente sustituido".

50 El término "acilo" se refiere a (i) acilo alifático de cadena lineal o ramificada que tiene de 1 a 10 átomos de carbono, por ejemplo, de 1 a 6 átomos de carbono o de 1 a 4 átomos de carbono, (ii) acilo alifático cíclico que tiene de 4 a 9 átomos de carbono, por ejemplo, de 4 a 7 átomos de carbono, (iii) aroilo y (iv) heterociclicarbonilo. Son ejemplos de grupos acilo formilo, acetilo, propionilo, butirilo, isobutirilo, valerilo, pivaloilo, hexanoilo, acrililo, propiolilo, metacrililo, crotonoilo, ciclopropilcarbonilo, ciclohexilcarbonilo, ciclooctilcarbonilo, benzoilo, piridincarbonilo, pirimidincarbonilo, piperidincarbonilo, piperazinocarbonilo, morfolinocarbonilo y similares.

55 La parte de acilo en "aciloxi", "haloacilo" y "aminoacilo" es tal como se definió para "acilo". Entre los sustituyentes opcionales en "acilo opcionalmente sustituido" se incluyen los definidos para "alquilo opcionalmente sustituido", y (ii) acilo alifático cíclico, (iii) aroilo y (iv) heterociclicarbonilo pueden estar sustituidos con alquilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el Grupo A y el Grupo C.

60 El término "cicloalquilo" se refiere a un carbociclo que tiene de 3 a 8 átomos de carbono, e incluye ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo y similares.

"Cicloalquilo opcionalmente sustituido" está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes que pueden ser iguales o diferentes, en el que cada sustituyente se selecciona independientemente entre

65 1) alquilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el Grupo A y el Grupo C, y  
2) el mismo tal como se definió para "alquilo opcionalmente sustituido".

La parte de cicloalquilo de "cicloalquiloxi" y "cicloalquilsulfonilo" es tal como se definió para "cicloalquilo".

5 El término "cicloalquenilo" se refiere a un grupo que tiene, como mínimo, un doble enlace en cualquiera de las posiciones posibles en el "cicloalquilo" definido anteriormente. Son ejemplos ciclopropenilo, ciclobutenilo, ciclopentenilo, ciclohexenilo y ciclohexadienilo.

La parte de cicloalquenilo en "cicloalqueniloxi" es tal como se definió para "cicloalquenilo".

10 Los sustituyentes opcionales en "cicloalquiloxi opcionalmente sustituido", "cicloalquenilo opcionalmente sustituido", y "cicloalqueniloxi opcionalmente sustituido" son los que se definieron para "cicloalquilo opcionalmente sustituido."

15 El término "alquilamino" incluye mono-alquilamino y di-alquilamino. "Amino opcionalmente sustituido" está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes que pueden ser iguales o diferentes, en el que cada sustituyente se selecciona independientemente entre

- 1) alquilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el Grupo A y el Grupo C, y
- 2) los que se definieron para "alquilo opcionalmente sustituido".

20 Los sustituyentes opcionales en "carbamoilo opcionalmente sustituido" son los que se definieron para "amino opcionalmente sustituido."

El término "arilo" se refiere a fenilo, naftilo, antrilo, fenantrilo, indenilo y similares. Las partes de arilo en "ariloxi", "ariloxicarbonilo", "arilitio", "arilsulfonilo", "arilalquilo", y "arilalcoxi" son tal como se definió anteriormente para "arilo".

25 Los términos "heterociclilo" o "heterociclo" se refieren a un grupo heterocíclico que contiene, como mínimo, un heteroátomo seleccionado arbitrariamente entre O, S y N. Son ejemplos de heterociclilo grupos heteroarilo de 5 ó 6 miembros, tales como pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, piridilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, isoxazolilo, oxazolilo, oxadiazolilo, isotiazolilo, tiazolilo, tiadiazolilo, furilo y tienilo; grupos heterociclilo condensados que tienen dos anillos, tales como indolilo, isoindolilo, indazolilo, indolizínilo, indolinilo, isoindolinilo, quinolilo, isoquinolilo, cinolinilo, ftalazinilo, quinazolinilo, naftiridinilo, quinoxalinilo, purinilo, pteridinilo, benzopirranilo, bencimidazolilo, bencisoxazolilo, benzoxazolilo, benzoxadiazolilo, bencisotiazolilo, benzotiazolilo, benzotiadiazolilo, benzofurilo, isobenzofurilo, benzotienilo, benzotriazolilo, imidazopiridilo, triazoropiridilo, imidazotiazolilo, pirazinopiridazinilo, quinazolinilo, quinolilo, isoquinolilo, naftiridinilo, dihidropiridilo, tetrahidroquinolilo y tetrahidrobenzotienilo; grupos heterociclilo condensados que tienen tres anillos tales como carbazolilo, acridinilo, xantenilo, fenotiazinilo, fenoxatiinilo, fenoxazinilo y dibenzofurilo, y heterociclilo no aromático tales como dioxanilo, tiiranilo, oxiranilo, oxatiolanilo, azetidínilo, tianilo, pirrolidinilo, pirrolinilo, imidazolidínilo, imidazolinilo, pirazolidínilo, pirazolinilo, piperidilo, piperazinilo, morfolinilo, morfolino, tiomorfolinilo, tiomorfolino, dihidropiridilo, tetrahidrofurilo, tetrahidropirranilo, tetrahidrotiazolilo y tetrahidroisotiazolilo.

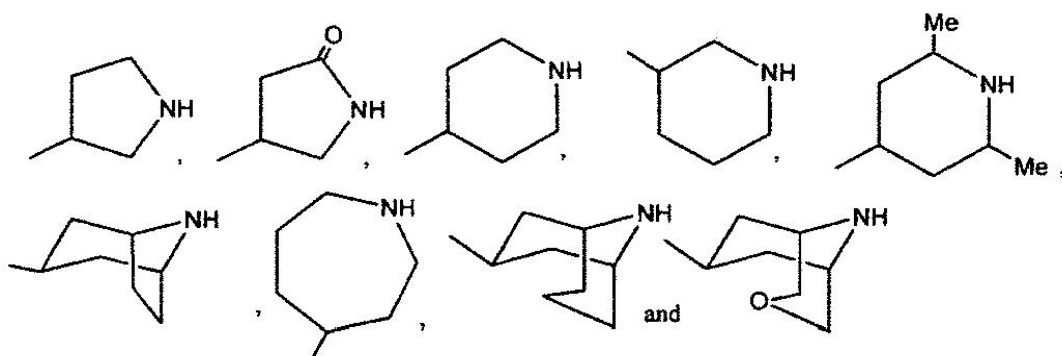
40 Las partes de heterociclilo de "heterociclilalquilo" y "heterocicilsulfonilo" son tal como se definieron anteriormente para "heterociclilo".

45 Los ejemplos de los sustituyentes opcionales en "arilo opcionalmente sustituido", "fenilo opcionalmente sustituido", "heterociclilo opcionalmente sustituido", "ariloxi opcionalmente sustituido" y "heterocicliloxi opcionalmente sustituido" se seleccionan entre

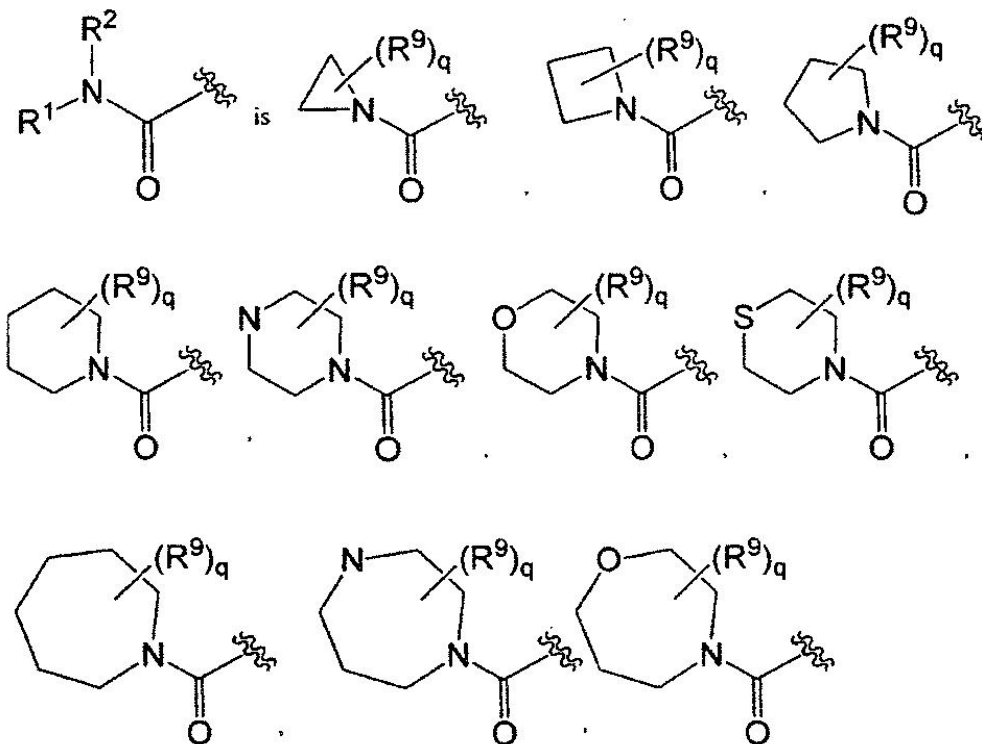
- 1) los sustituyentes opcionales definidos anteriormente para "alquilo opcionalmente sustituido",
- 2) alquilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el Grupo A y Grupo C,
- 3) oxo, y
- 50 4) alquilendioxi.

Estos sustituyentes pueden estar unidos a una o más de cualquiera de las posiciones posibles.

55 "Heterociclilo no aromático que contiene N" en la frase "heterociclilo no aromático que contiene N sustituido por fluoronaftilnetilo" incluye

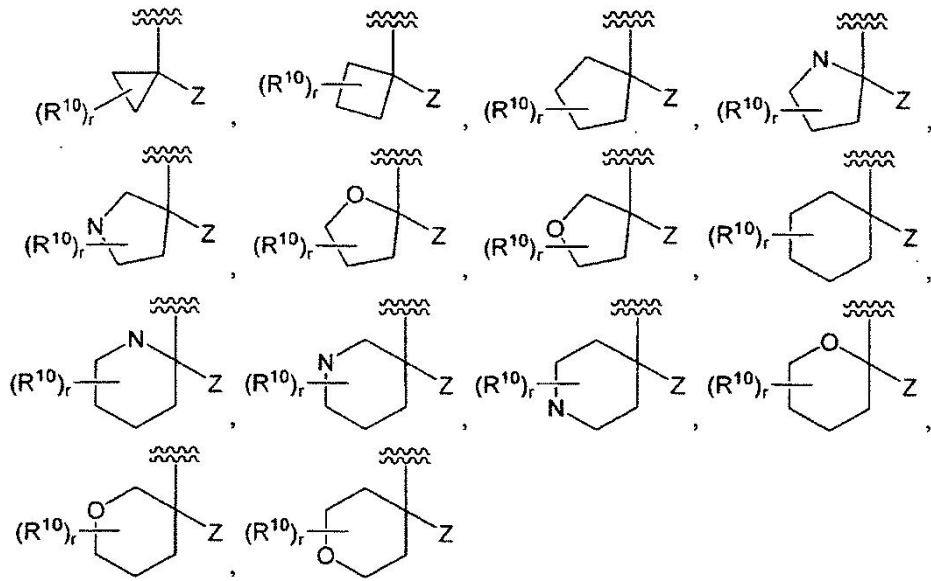


5 El anillo en la frase "R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> junto con el átomo de nitrógeno adyacente forman un anillo opcionalmente sustituido" incluye un heterociclo saturado de 3-8 miembros que está opcionalmente sustituido y opcionalmente contiene uno o más O, S y/o N adicionales. Por ejemplo,



10 en las que R<sup>9</sup> es halógeno, hidroxi, ciano, alquilo opcionalmente sustituido, alcoxi opcionalmente sustituido, alquenilo opcionalmente sustituido, alquinilo opcionalmente sustituido, carboxi, alcoxycarbonilo opcionalmente sustituido, acilo opcionalmente sustituido o amino opcionalmente sustituido, y q es 0, 1 ó 2, y similares.

15 El anillo en la frase "R<sup>7</sup> y R<sup>8</sup> junto con el átomo de carbono adyacente forman un anillo opcionalmente sustituido" incluye un heterociclo saturado de 3-8 miembros, preferentemente un heterociclo saturado de 3-6 miembros que está opcionalmente sustituido y opcionalmente contiene uno o más O, S y/o N adicionales. Por ejemplo, -Y-Z es

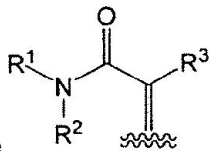
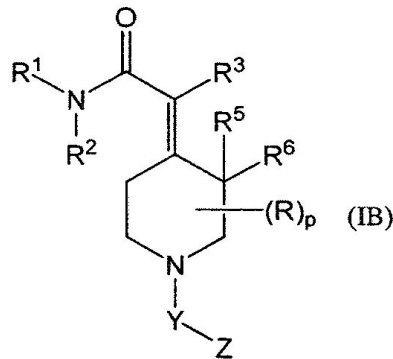


en las que  $R^{10}$  es el mismo que  $R^9$ , r es 0, 1, ó 2, y similares.

- 5 Cuando p es 2, cada R puede ser los mismos o diferentes.

Los compuestos de la presente invención abarcan, como mínimo, un doble enlace y pueden tener una estereoquímica E o Z en dicho doble enlace.

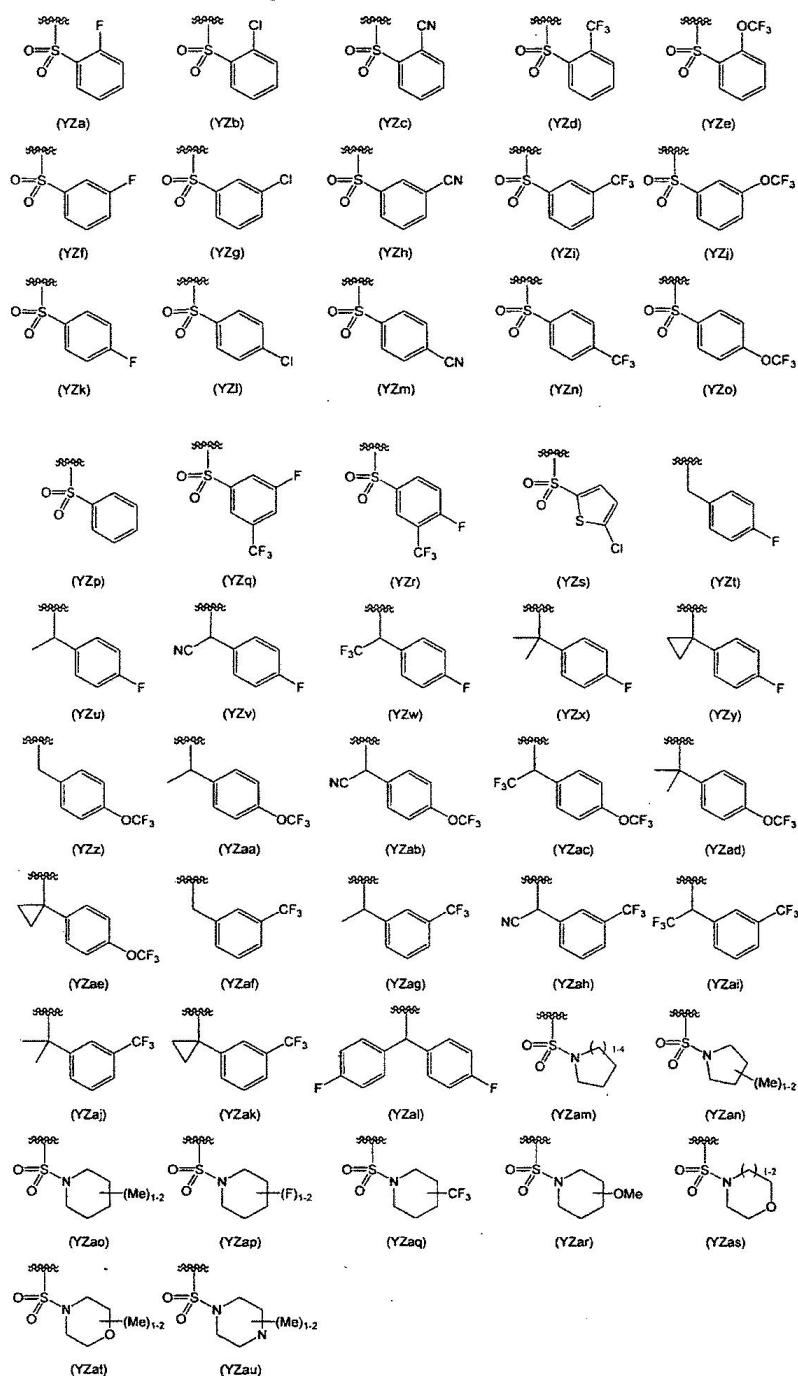
- 10 En una realización, los compuestos de acrilamida preferentes son los compuestos de la siguiente fórmula IB:



en la que (en lo sucesivo referido como R1-3) se selecciona entre los siguientes:

15





En otra realización, se incluyen entre los compuestos útiles de fórmula IB aquellos en los que tanto R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup> son hidrógeno, p es 0 y la combinación de R1 -3 e Y-Z (=R1-3,-Y-Z) es la siguiente:

5

(CompuestoNo., R1- 3, -Y- Z) = (R1- 3a, YZa), (R1- 3a, YZb), (R1- 3a, YZc), (R1- 3a, YZd), (R1- 3a, YZe), (R1- 3a, YZf), (R1- 3a, YZg), (R1- 3a, YZh), (R1- 3a, YZi), (R1- 3a, YZj), (R1- 3a, YZk), (R1- 3a, YZl), (R1- 3a, YZm), (R1- 3a, YZn), (R1- 3a, YOz), (R1- 3a, YZp), (R1- 3a, YZq), (R1- 3a, YZr), (R1- 3a, YZs), (R1- 3a, YZt), (R1- 3a, YZu), (R1- 3a, YZv), (R1- 3a, YZw), (R1- 3a, YZx), (R1- 3a, YZy), (R1- 3a, YZz), (R1- 3a, YZaa), (R1- 3a, YZab), (R1- 3a, YZac), (R1- 3a, YZad), (R1- 3a, YZae), (R1- 3a, YZaf), (R1- 3a, YZag), (R1- 3a, YZah), (R1- 3a, YZai), (R1- 3a, YZaj), (R1- 3a, YZak), (R1- 3a, YZal), (R1- 3a, YZam), (R1- 3a, YZan), (R1- 3a, YZao), (R1- 3a, YZap), (R1- 3a, YZaq), (R1- 3a, YZar), (R1- 3a, YZas), (R1- 3a, YZat), (R1- 3a, YZau), (R1- 3b, YZa), (R1- 3b, YZb), (R1- 3b, YZc), (R1- 3b, YZd), (R1- 3b, YZe), (R1- 3b, YZf), (R1- 3b, YZg), (R1- 3b, YZh), (R1- 3b, YZi), (R1- 3b, YZj), (R1- 3b, YZk), (R1- 3b, YZl), (R1- 3b, YZm), (R1- 3b, YZn), (R1- 3b, YOz), (R1- 3b, YZp), (R1- 3b, YZq), (R1- 3b, YZr), (R1- 3b, YZs), (R1- 3b, YZt), (R1- 3b, YZu), (R1- 3b, YZv), (R1- 3b, YZw), (R1- 3b, YZx), (R1- 3b, YZy), (R1- 3b, YZz),





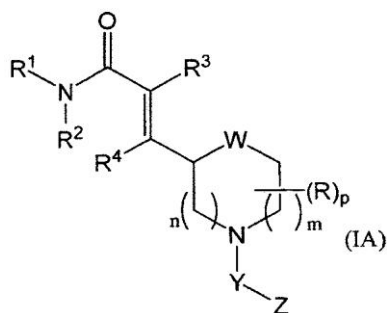






(R1- 3al, YZab), (R1- 3al, YZac), (R1- 3al, YZad), (R1- 3al, YZae), (R1- 3al, YZaf), (R1- 3al, YZag), (R1- 3al, YZah), (R1- 3al, YZai), (R1- 3al, YZaj), (R1- 3al, YZak), (R1- 3al, YZal), (R1- 3al, YZam), (R1- 3al, YZan), (R1- 3al, YZao), (R1- 3al, YZap), (R1- 3al, YZaq), (R1- 3al, YZar), (R1- 3al, YZas), (R1- 3al, YZat), (R1- 3al, YZau), (R1- 3am, YZa), (R1- 3am, YZb), (R1- 3am, YZc), (R1- 3am, YZd), (R1- 3am, YZe), (R1- 3am, YZf), (R1- 3am, YZg), (R1- 3am, YZh), (R1- 3am, YZi), (R1- 3am, YZj), (R1- 3am, YZk), (R1- 3am, YZl), (R1- 3am, YZm), (R1- 3am, YZn), (R1- 3am, YZo), (R1- 3am, YZp), (R1- 3am, YZq), (R1- 3am, YZr), (R1- 3am, YZs), (R1- 3am, YZt), (R1- 3am, YZu), (R1- 3am, YZv), (R1- 3am, YZw), (R1- 3am, YZx), (R1- 3am, YZy), (R1- 3am, YZz), (R1- 3am, YZaa), (R1- 3am, YZab), (R1- 3am, YZac), (R1- 3am, YZad), (R1- 3am, YZae), (R1- 3am, YZaf), (R1- 3am, YZag), (R1- 3am, YZah), (R1- 3am, YZai), (R1- 3am, YZaj), (R1- 3am, YZak), (R1- 3am, YZal), (R1- 3am, YZam), (R1- 3am, YZan), (R1- 3am, YZao), (R1- 3am, YZap), (R1- 3am, YZaq), (R1- 3am, YZar), (R1- 3am, YZas), (R1- 3am, YZat), (R1- 3am, YZau).

En una realización, los compuestos de acrilamida preferentes son los compuestos de la siguiente fórmula IA:



5 en la que R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido o arilo opcionalmente sustituido;  
 R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> son cada uno independientemente hidrógeno o alcoxi opcionalmente sustituido;  
 W es -CH<sub>2</sub>-, m es 0 y n es 2; o W es -O-, m es 1 y n es 1;  
 10 p es 0;  
 Y es -S(O)<sub>2</sub>-; y  
 Z es arilo opcionalmente sustituido.

15 En otra realización, los compuestos de acrilamida preferentes son el compuesto IA anterior en el que  
 R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> son cada uno independientemente hidrógeno, cicloalquilo, cicloalquilalquilo o arilo,  
 R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> son cada uno independientemente hidrógeno o alcoxi;  
 W es -CH<sub>2</sub>-, m es 0 y n es 2; o W es -O-, m es 1 y n es 1;  
 p es 0;  
 20 Y es -S(O)<sub>2</sub>-; y  
 Z es arilo opcionalmente sustituido con haloalcoxi.

25 En otra forma de realización, los compuestos de acrilamida preferentes son el compuesto IA en el que  
 R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> son cada uno independientemente hidrógeno o cicloalquilo;  
 R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> son cada uno independientemente hidrógeno o alcoxi;  
 W es -CH<sub>2</sub>-, m es 0 y n es 2; o W es -O-, m es 1 y n es 1;  
 p es 0;  
 30 Y es -S(O)<sub>2</sub>-; y  
 Z es arilo opcionalmente sustituido con haloalcoxi.

35 La invención que se da a conocer en el presente documento también se entiende que abarca cualquiera de los compuestos dados a conocer que están marcados isotópicamente (es decir, radiomarcados) que tienen uno o más átomos sustituidos por un átomo que tiene una masa atómica o número másico diferente. Entre los ejemplos de isótopos que se pueden incorporar en los compuestos dados a conocer se incluyen isótopos de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, fósforo, flúor y cloro, tales como <sup>2</sup>H, <sup>3</sup>H, <sup>11</sup>C, <sup>13</sup>C, <sup>14</sup>C, <sup>15</sup>N, <sup>18</sup>O, <sup>17</sup>O, <sup>31</sup>P, <sup>32</sup>P, <sup>35</sup>S, <sup>18</sup>F, y <sup>36</sup>Cl, respectivamente, y preferentemente <sup>3</sup>H, <sup>11</sup>C y <sup>14</sup>C. Los compuestos marcados isotópicamente de la presente invención se pueden preparar por métodos conocidos en la técnica.

40 La presente invención también se refiere específicamente a compuestos radiomarcados con <sup>3</sup>H, <sup>11</sup>C, y <sup>14</sup>C de fórmula I, IA o IB, así como sus sales farmacéuticamente aceptables, y solvatos, y la utilización de cualquiera de dichos compuestos como radioligandos para su sitio de unión en el canal de calcio. Por ejemplo, una utilización de los compuestos marcados de la presente invención es la caracterización de la unión a receptores específicos. Otra utilización de los compuestos marcados de la presente invención es una alternativa a los ensayos con animales para

la evaluación de las relaciones estructura-actividad. Por ejemplo, el ensayo del receptor se puede realizar a una concentración fija de un compuesto marcado de fórmula I, IA o IB y a concentraciones crecientes de un compuesto de ensayo en un ensayo de competición. Por ejemplo, los compuestos tritados de cualquiera de las fórmulas I, IA o IB se pueden preparar mediante la introducción de tritio en el compuesto particular de fórmula I, IA o IB, por ejemplo, mediante deshalogenación catalítica con tritio. Este método puede incluir la reacción de un precursor adecuadamente sustituido con halógeno de un compuesto de fórmula I, IA o IB con gas de tritio en presencia de un catalizador adecuado, por ejemplo, Pd/C, en presencia o ausencia de una base. Otros métodos adecuados para preparar compuestos tritados se pueden encontrar en NPL19. Los compuestos marcados con <sup>14</sup>C se pueden preparar mediante el empleo de materiales de partida que tienen un carbono C<sup>14</sup>.

Algunos de los compuestos dados a conocer en el presente documento pueden contener uno o más centros asimétricos y de este modo pueden dar lugar a enantiómeros, diastereómeros, y otras formas estereoisoméricas. La presente invención pretende abarcar los usos de todas estas formas posibles, así como sus formas racémicas y resueltas y mezclas de las mismas. Los enantiómeros individuales se pueden separar según métodos conocidos por los expertos en la materia en vista de la presente descripción. Cuando los compuestos dados a conocer en el presente documento contienen dobles enlaces olefínicos u otros centros de asimetría geométrica, y a menos que se especifique lo contrario, se pretende que incluyan ambos isómeros geométricos E y Z. Se pretende que todos los tautómeros estén también dentro del alcance de la presente invención.

Tal como se utiliza en el presente documento, el término "estereoisómeros" es un término general para todos los isómeros de moléculas individuales que difieren sólo en la orientación de sus átomos en el espacio. Se refiere a enantiómeros e isómeros de compuestos con más de un centro quiral que no son imágenes especulares uno de otro (diastereómeros).

El término "centro quiral" se refiere a un átomo de carbono al que están unidos cuatro grupos diferentes.

Los términos "enantiómero" y "enantiomérico" se refieren a una molécula que no se puede superponer sobre su imagen especular y, por lo tanto, es ópticamente activa en el que el enantiómero gira el plano de luz polarizada en una dirección y su compuesto imagen especular hace girar el plano de luz polarizada en la dirección opuesta.

El término "racémico" se refiere a una mezcla de partes iguales de enantiómeros y cuya mezcla es ópticamente inactiva.

El término "resolución" se refiere a la separación o concentración o depleción de una de las dos formas enantioméricas de una molécula.

Los términos "un" y "una" se refieren a uno o más.

El término "tratar" o "tratamiento" pretende abarcar la administración a un sujeto de un compuesto de la presente invención a los efectos de la mejora o la curación, que incluyen el tratamiento preventivo y paliativo.

La invención que se da a conocer en el presente documento también abarca la utilización de todas las sales de los compuestos dados a conocer, que incluyen todas las sales farmacéuticamente aceptables no tóxicas de los mismos de los compuestos dados a conocer. Entre los ejemplos de sales de adición farmacéuticamente aceptables se incluyen sales de adición de ácidos inorgánicos y orgánicos y sales básicas. Las sales farmacéuticamente aceptables incluyen, sin constituir limitación, sales metálicas tales como sal de sodio, sal de potasio, sal de cesio y similares; metales alcalinotérreos tales como sal de calcio, sal de magnesio y similares; sales de aminas orgánicas tales como sal de trietilamina, sal de piridina, sal de picolina, sal de etanolamina, sal de trietanolamina, sal de dicitlohexilamina, sal de N, N'-dibenciletilendiamina y similares; sales de ácidos inorgánicos tales como clorhidrato, bromhidrato, fluorhidrato, fosfato, sulfato, nitrato y similares; sales de ácidos orgánicos tales como citrato, lactato, tartrato, maleato, fumarato, mandelato, acetato, dicloroacetato, trifluoroacetato, oxalato, formiato, succinato, y similares; sulfonatos tales como metanosulfonato, bencenosulfonato, p-toluenosulfonato y similares, y sales de aminoácidos tales como arginato, asparginato, glutamato y similares.

Las sales de adición de ácido se pueden formar mediante la mezcla de una solución del compuesto particular de la presente invención con una solución de un ácido no tóxico farmacéuticamente aceptable tal como ácido clorhídrico, ácido fumárico, ácido maleico, ácido succínico, ácido acético, ácido cítrico, tartárico ácido, ácido carbónico, ácido fosfórico, ácido oxálico, ácido dicloroacético, y similares. Las sales básicas se pueden formar mediante la mezcla de una solución del compuesto particular de la presente invención con una solución de una base no tóxica farmacéuticamente aceptable tal como hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, hidróxido de colina, carbonato de sodio y similares.

La invención que se describe en el presente documento también se entiende que abarca los solvatos de cualquiera de los compuestos dados a conocer. Los solvatos normalmente no alteran significativamente la actividad fisiológica o toxicidad de los compuestos, y como tales pueden funcionar como equivalentes farmacológicos. El término "solvato" tal como se utiliza en el presente documento, es una combinación, asociación física y/o solvatación de un

compuesto de la presente invención con una molécula disolvente tal como, por ejemplo, un disolvato, monosolvato o hemisolvato, en el que la relación de molécula de disolvente con respecto al compuesto de la presente invención es de 2:1, 1:1 ó 1:2, respectivamente. Esta asociación física implica grados variables del enlace iónico y covalente, que incluyen el enlace de hidrógeno. En ciertos casos, el solvato puede ser aislado, tal como cuando una o más moléculas de disolvente se incorporan en la red cristalina de un sólido cristalino. Por lo tanto, "solvato" se refiere tanto a la fase de solución como a los solvatos aislables. Los compuestos de cualquiera de las fórmulas I, IA o IB pueden estar presentes como formas solvatadas con un disolvente farmacéuticamente aceptable, tal como agua, metanol, etanol, y similar, y se pretende que la presente invención incluya tanto las formas solvatadas como no solvatadas de los compuestos de cualquiera de las fórmulas I, IA o IB. Un tipo de solvato es un hidrato. Un "hidrato" se refiere a un subgrupo particular de solvatos, en el que la molécula de disolvente es agua. Los solvatos normalmente pueden funcionar como equivalentes farmacológicos. La preparación de solvatos es conocida en la técnica. Véase, por ejemplo, NPL20, que describe la preparación de solvatos de fluconazol con acetato de etilo y con agua. Preparaciones similares de solvatos, hemisolvatos, hidratos y similares se describen en NPL21, y NPL22.

Un proceso de preparación de un solvato típico, que no constituye limitación, implicaría la disolución de un compuesto de cualquiera de las fórmulas I, IA o IB en un disolvente deseado (orgánico, agua, o una mezcla de los mismos) a temperaturas por encima de aproximadamente 20°C a aproximadamente 25°C, a continuación, enfriar la solución a una velocidad suficiente para formar cristales, y aislar los cristales por métodos conocidos, por ejemplo, filtración. Se pueden utilizar técnicas analíticas tales como espectroscopía de infrarrojos para confirmar la presencia del disolvente en un cristal del solvato.

Algunos compuestos de la presente invención pueden tener una o más de las siguientes características:

- alta afinidad por los canales de calcio ( $\text{Ca}^{+2}$ ), especialmente de los canales de calcio de tipo N,
- alta selectividad por los canales de calcio ( $\text{Ca}^{2+}$ ), especialmente los canales de calcio de tipo N en comparación con otros canales,
- efectos secundarios reducidos,
- alta estabilidad,
- alta capacidad de absorción oral,
- alta biodisponibilidad,
- baja depuración,
- se transfieren fácilmente al cerebro,
- larga vida media,
- larga eficacia de un medicamento, y/o
- fracción de proteína no unida alta.

Estos compuestos se consideran útiles como bloqueadores de los canales de calcio ( $\text{Ca}^{2+}$ ), especialmente los canales de calcio de tipo N.

Dado que los compuestos de fórmula I, IA y IB son bloqueadores de los canales de calcio ( $\text{Ca}^{2+}$ ), se pueden tratar varias enfermedades y trastornos mediados por la afluencia de iones de calcio mediante el empleo de estos compuestos. Por lo tanto, la presente invención da a conocer un método para el tratamiento o prevención de accidentes cerebrovasculares, daños neuronales resultantes de trauma en la cabeza, epilepsia, dolor (por ejemplo, dolor agudo, dolor crónico, que incluye, sin constituir limitación, dolor neuropático y dolor inflamatorio o dolor quirúrgico), migraña, un trastorno del estado de ánimo, esquizofrenia, una enfermedad neurodegenerativa (por ejemplo, enfermedad de Alzheimer, esclerosis lateral amiotrófica (ALS), o la enfermedad de Parkinson), depresión, ansiedad, psicosis, hipertensión, o arritmia cardíaca, comprendiendo dicho método la administración al animal de una cantidad eficaz, como mínimo, un compuesto de fórmula I, IA o IB, o una sal farmacéuticamente aceptable, o un solvato del mismo. En una realización, la presente invención da a conocer un método de tratamiento del dolor. En otra realización, el tipo de dolor tratado es el dolor crónico. En otra realización, el tipo de dolor tratado es el dolor neuropático. En otra realización, el tipo de dolor tratado es el dolor inflamatorio. En otra realización, el tipo de dolor tratado es dolor agudo. En cada caso, dicho método de tratamiento o prevención requiere la administración a un animal en necesidad de dicho tratamiento o prevención una cantidad de un compuesto de la presente invención que es terapéuticamente eficaz en la consecución de dicho tratamiento o prevención. En una realización, la cantidad de dicho compuesto es la cantidad que es eficaz para bloquear los canales de calcio *in vivo*. El dolor crónico incluye, sin constituir limitación, dolor neuropático, dolor inflamatorio, dolor postoperatorio, dolor por cáncer, dolor de la osteoartritis asociada con cáncer metastásico, neuralgia del trigémino, neuralgia herpética y postherpética aguda, neuropatía diabética, causalgia, avulsión del plexo braquial, neuralgia occipital, distrofia simpática refleja, fibromialgia, gota, dolor de miembro fantasma, dolor de quemadura, y otras formas de neuralgia, neuropáticas y síndromes de dolor idiopático.

El dolor crónico somático generalmente resulta de respuestas inflamatorias a la lesión tisular, tales como atrapamiento del nervio, procedimientos quirúrgicos, cáncer o artritis (NPL23).

El proceso inflamatorio es una serie compleja de eventos bioquímicos y celulares activados en respuesta a la lesión tisular o la presencia de sustancias extrañas (NPL24). La inflamación a menudo se produce en el sitio del tejido

lesionado, o material extraño, y contribuye al proceso de reparación de tejidos y la cicatrización. Los signos cardinales de la inflamación incluyen eritema (enrojecimiento), calor, edema (hinchazón), dolor y pérdida de función (ibid.). La mayoría de los pacientes con dolor inflamatorio no experimentan dolor continuamente, sino más bien experimentan dolor aumentado cuando el sitio inflamado se mueve o se toca. El dolor inflamatorio incluye, sin constituir limitación, la osteoartritis y la artritis reumatoide.

El dolor neuropático crónico es un estado de enfermedad heterogéneo con una etiología poco clara. En el dolor neuropático crónico, el dolor puede estar mediado por múltiples mecanismos. Este tipo de dolor generalmente surge de la lesión en el tejido nervioso periférico o central. Los síndromes incluyen dolor asociado con lesiones de la médula espinal, esclerosis múltiple, neuralgia postherpética, neuralgia del trigémino, dolor fantasma, causalgia, y distrofia simpática refleja y dolor de espalda baja. El dolor crónico es diferente del dolor agudo en el que los pacientes sufren las sensaciones de dolor anormal que se pueden describir como dolor espontáneo, quema superficial continua y/o dolor profundo. El dolor puede ser evocado hiperalgesia por calor, frío, y mecánica o por alodinia por calor, frío, o mecánica.

El dolor neuropático puede ser causado por una lesión o infección de los nervios sensoriales periféricos. Incluye, sin constituir limitación, dolor de trauma de nervios periféricos, infección por el virus del herpes, diabetes mellitus, causalgia, avulsión del plexo, neuroma, amputación de miembros, y vasculitis. El dolor neuropático también es causado por daños en los nervios por alcoholismo crónico, infección por virus de la inmunodeficiencia humana, hipotiroidismo, uremia, o deficiencias de vitaminas. Los accidentes cerebrovasculares (espinales o cerebrales) y la lesión de la médula espinal también pueden provocar dolor neuropático. El dolor neuropático relacionado con el cáncer resulta de la compresión por crecimiento tumoral de los nervios adyacentes, el cerebro o la médula espinal. Además, los tratamientos para el cáncer, que incluyen la quimioterapia y la radioterapia, también pueden causar lesiones nerviosas. El dolor neuropático incluye, sin constituir limitación, el dolor causado por una lesión nerviosa tal como, por ejemplo, el dolor que sufren los diabéticos.

La presente invención también se refiere a la utilización de un compuesto representado por la fórmula I, IA o IB, o una sal farmacéuticamente aceptable o un solvato del mismo, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento o prevención de accidentes cerebrovasculares, daños neuronales resultantes de trauma en la cabeza, epilepsia, dolor (por ejemplo, dolor agudo, dolor crónico, que incluye, sin constituir limitación, dolor neuropático y dolor inflamatorio, o dolor quirúrgico), migraña, un trastorno de estado de ánimo, esquizofrenia, una enfermedad neurodegenerativa (por ejemplo, enfermedad de Alzheimer, esclerosis lateral amiotrófica (ALS), o la enfermedad de Parkinson), depresión, ansiedad, psicosis, hipertensión, o arritmia cardíaca en un animal.

La presente invención también se refiere más en general a un método para el tratamiento de un trastorno sensible al bloqueo de los canales de calcio, y en particular al bloqueo selectivo de los canales de calcio de tipo N, en un animal que padece dicho trastorno, comprendiendo dicho método la administración al animal una cantidad eficaz de un compuesto representado por cualquiera de las fórmulas I, IA o IB definidas, o una sal farmacéuticamente aceptable o un solvato del mismo.

La presente invención también se refiere a la utilización de un compuesto de fórmula I, IA o IB, o una sal farmacéuticamente aceptable o un solvato del mismo, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de un trastorno sensible al bloqueo de los canales de calcio en un animal que sufre de dicho trastorno. En una realización, el trastorno es sensible al bloqueo selectivo de los canales de calcio de tipo N.

Además, la presente invención se refiere a un método de modulación de los canales de calcio, especialmente los canales de calcio de tipo N, en un animal en necesidad del mismo, comprendiendo dicho método la administración al animal, como mínimo, de un compuesto representado por cualquiera de las fórmulas I, IA o IB definidas, o una sal farmacéuticamente aceptable o un solvato del mismo.

La presente invención también se refiere a la utilización de un compuesto de fórmula I, IA o IB, o una sal farmacéuticamente aceptable o un solvato del mismo, en la fabricación de un medicamento para la modulación de los canales de calcio, especialmente los canales de calcio de tipo N, en un animal que lo necesite.

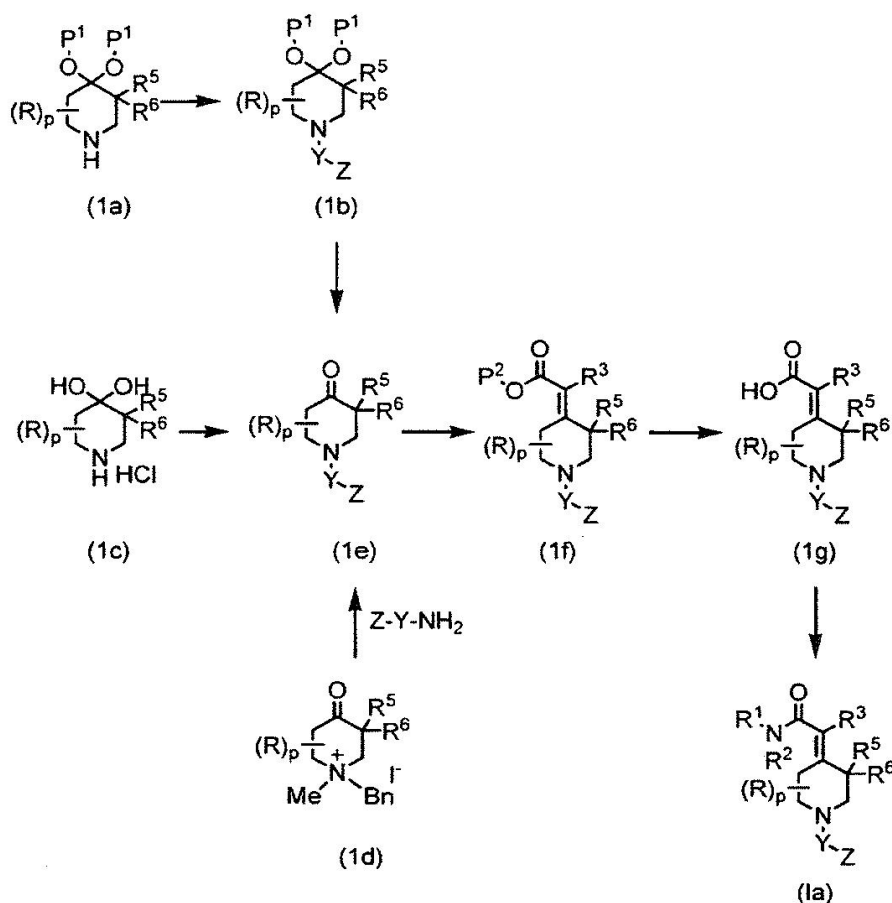
## Síntesis de los compuestos

Los compuestos de la presente invención se pueden preparar de varias maneras muy conocidas por los expertos en la materia. Los compuestos de la presente invención pueden sintetizarse utilizando los métodos descritos a continuación, junto con métodos conocidos en la técnica de la química orgánica de síntesis, o variaciones de los mismos como apreciarán los expertos en la materia. Entre los métodos preferentes se incluyen, sin constituir limitación, los que se describen a continuación. Los nuevos compuestos de fórmula I se pueden preparar utilizando las reacciones y técnicas descritas en esta sección. Las reacciones se llevan a cabo en disolventes apropiados para los reactivos y los materiales empleados y adecuados para las transformaciones que se efectúan. También, en los métodos de síntesis descritos a continuación, es de entenderse que todas las condiciones de reacción propuestas, que incluyen la elección del disolvente, atmósfera de reacción, temperatura de reacción, duración del experimento y de los procedimientos de elaboración, se eligen que sean condiciones estándar para esa reacción, que debería

reconocerse fácilmente por un experto en la materia. Se entiende por un experto en la materia que la funcionalidad presente en varias porciones de la molécula de partida en una reacción debe ser compatible con los reactivos y las reacciones propuestas. No todos los compuestos de fórmula I que caen en una clase dada pueden ser compatibles con algunas de las condiciones de reacción requeridas en algunos de los métodos descritos. Dichas restricciones a los sustituyentes que son compatibles con las condiciones de reacción serán fácilmente evidentes para un experto en la materia y se pueden utilizar métodos alternativos. Los compuestos de fórmula I se pueden preparar por técnicas y procedimientos fácilmente disponibles para un experto en la materia, por ejemplo siguiendo los procedimientos tal como se establece en los siguientes esquemas. Estos esquemas no pretenden limitar el alcance de la presente invención de ninguna manera. Todos los sustituyentes, a menos que se indique lo contrario, se definen previamente. Los reactivos y materiales de partida están fácilmente disponibles para un experto en la materia.

Con el fin de generar compuestos de fórmula general I, se puede emplear una secuencia de reacción de múltiples etapas tal como se describe en el esquema 1. En el presente documento, una piperidona adecuadamente protegida (1a), en la que P<sup>1</sup>O-C-OP<sup>1</sup> es, por ejemplo, 1,3-dioxolano, se hace reaccionar con un cloruro de sulfonilo (Z-Y-Cl, Y: S(O)<sub>2</sub>), un haluro o su equivalente correspondiente (Z-Y-hal, hal = Cl, Br, I, OTs, etc.) mediante la utilización de condiciones estándar, conocidas por un experto en la materia. La desprotección del compuesto (1b) puede llevarse a cabo utilizando condiciones convencionales, conocidas por un experto en la materia. La cetona libre (1e), a continuación, puede ser acoplada con un iluro trifenilfosfonio o un carbanión fosfonato estabilizado. Típicamente, la reacción se efectúa utilizando condiciones de "reacción de Wittig" o de "reacción de Horner-Wadsworth-Emmons" estándar, conocidas por un experto en la materia. La hidrólisis del éster resultante (1f) en la que P<sup>2</sup>, por ejemplo, es metilo, etilo o terc-butilo, pueden llevarse a cabo utilizando condiciones estándar, conocidas por un experto en la materia. El ácido carboxílico resultante (1g) se puede acoplar con una amina HNR<sup>1</sup>R<sup>2</sup>, en la que R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> son tal como se definieron anteriormente para la fórmula I, utilizando condiciones de acoplamiento de amida estándar, conocidas por un experto en la materia, tales como clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida, para producir el compuesto (1a) deseado. El compuesto intermedio (1e) también se puede sintetizar a partir de clorhidrato monohidrato de 4-piperidona (1c) o yoduro de 1-bencil-1-metil-4-oxopiperidinio (1d). El primero puede hacerse reaccionar con un cloruro de sulfonilo (Z-Y-Cl, Y: S(O)<sub>2</sub>), un haluro o su equivalente correspondiente (Z-Y-hal, Y: CR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, hal: Cl, Br, I, OTs, etc.) mediante la utilización de condiciones estándar, conocidas por un experto en la materia, y este último puede hacerse reaccionar con una amina primaria (Z-Y-NH<sub>2</sub>, Y: CR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>).

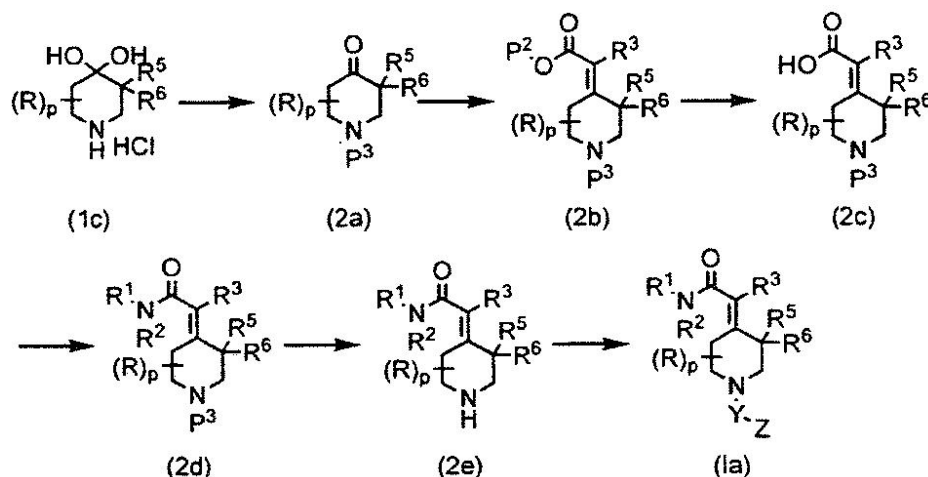
Esquema 1



(en el que  $P^1$  es un grupo protector de carbonilo y, por ejemplo,  $P^1O-C-OP^1$  es 1,3 - dioxolano y similares, y  $P^2$  es un grupo protector de carboxilo tales como metilo, etilo o terc-butilo y similares, Bn es bencilo, y los otros símbolos son tal como se han definido anteriormente).

5 Una forma alternativa de preparar algunos de los compuestos de la presente invención se detalla en el esquema 2. Como una alternativa al esquema 1, el esquema 2 emplea una piperidona adecuadamente protegida en N (2a), que se puede acoplar con un iluro de trifenilfosfonio o un carbanión fosfonato estabilizado. Típicamente, la reacción se efectúa utilizando condiciones de "reacción de Wittig" o de "reacción de Horner-Wadsworth-Emmons" estándar, conocidas por un experto en la materia. La hidrólisis del éster resultante (2b), en el que  $P^2$ , por ejemplo, es metilo, etilo o terc-butilo, pueden llevarse a cabo utilizando condiciones convencionales, conocidas por un experto en la materia. El ácido carboxílico resultante (2c) se puede acoplar con una amina en la que  $R^1$  y  $R^2$  son tal como se definieron anteriormente, utilizando condiciones estándar de acoplamiento de amida, conocidas por un experto en la materia, tales como clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida. La desprotección del compuesto (2d) se puede llevar a cabo utilizando condiciones estándar, conocidas por un experto en la materia. Finalmente, el compuesto (2e) se puede hacer reaccionar con un cloruro de sulfonilo (Z-Y-Cl, Y:  $S(O)_2$ ), un haluro o su equivalente correspondiente (Z-Y-hal, Y:  $CR^7R^8$ , hal: Cl, Br, I, OTs, etc.) mediante la utilización de condiciones estándar, conocidas por un experto en la materia, para obtener el compuesto deseado (1a).

20 Esquema 2

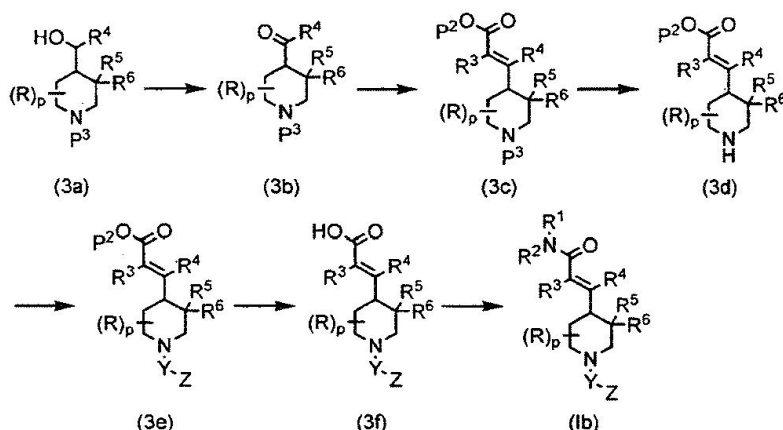


25 (en el que  $P^2$  es un grupo protector de carboxilo, tal como metilo, etilo o terc-butilo y similar, y  $P^3$  es un grupo protector de amino, tal como terc-butoxicarbonilo y similar, y otros símbolos son tal como se definieron anteriormente).

30 Con el fin de generar compuestos de fórmula general (1b), se puede emplear una secuencia de reacción de etapas múltiples tal como se describe en el esquema 3. En el presente documento, una 4-(hidroximetil)piperidina (3a) adecuadamente N protegida en la que  $P^3$ , por ejemplo, es terc-butoxicarbonilo, se convierte en el aldehído o cetona (3b) mediante la utilización de condiciones estándar, conocidas por un experto en la materia. El aldehído o cetona (3b), a continuación, se pueden acoplar con un iluro de trifenilfosfonio o un carbanión fosfonato estabilizado. Típicamente la reacción se lleva a cabo utilizando condiciones de "reacción de Wittig" o de "reacción de Horner-Wadsworth-Emmons" estándar, conocidas por un experto en la materia. La desprotección del compuesto (3c) puede llevarse a cabo utilizando condiciones convencionales, conocidas por un experto en la materia. El compuesto (3d) se puede hacer reaccionar con un cloruro de sulfonilo (Z-Y-Cl, Y:  $S(O)_2$ ), un haluro o su equivalente correspondiente (Z-Y-hal, Y:  $CR^7R^8$ , hal: Cl, Br, I, OTs, etc.) mediante la utilización de condiciones estándar, conocidas por un experto en la técnica. La hidrólisis del éster resultante (3e) en el que  $P^2$ , por ejemplo, es metilo, etilo o terc-butilo, se puede llevar a cabo utilizando condiciones convencionales, conocidas por un experto en la materia. El ácido carboxílico resultante (3f) se puede acoplar con una amina  $HNR^1R^2$ , en la que  $R^1$  y  $R^2$  son tal como se definieron anteriormente, utilizando condiciones de acoplamiento de amida estándar, conocidas por un experto en la materia, tales como clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida, para obtener el compuesto deseado (1b).



Esquema 3

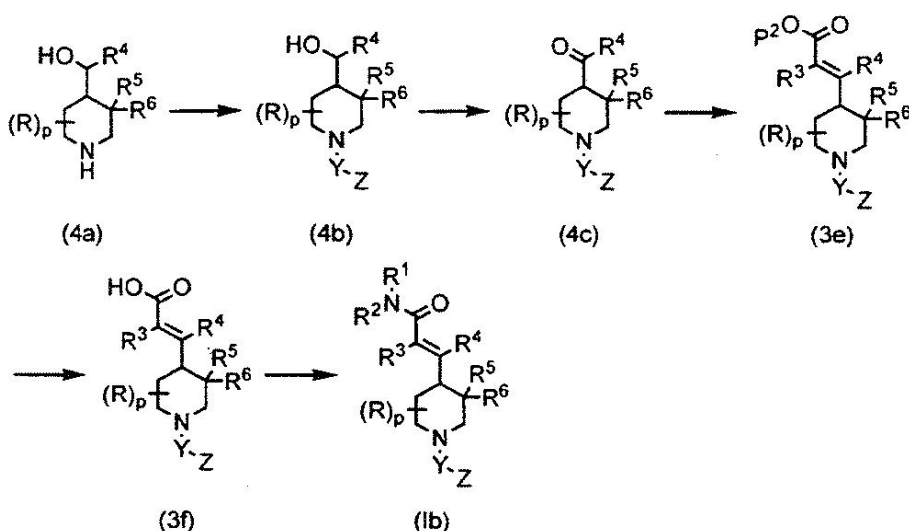


5 (en el que P<sup>2</sup> es un grupo protector de carboxilo, tales como metilo, etilo o terc-butilo y similares, y P<sup>3</sup> es un grupo protector de amino, tal como terc-butoxicarbonilo y similares, y los otros símbolos son tal como se definieron anteriormente).

10 Como alternativa al esquema 3, el esquema 4 emplea 4-(hidroximetil)piperidina (4a), que puede hacerse reaccionar con un cloruro de sulfonilo (Z-Y-Cl, Y: S(O)<sub>2</sub>) utilizando condiciones estándar, conocidas por un experto en la materia. El alcohol resultante (4b) se puede convertir en aldehído o cetona (4c) mediante la utilización de condiciones estándar, conocidas por un experto en la materia. El aldehído o cetona (4c), a continuación, se puede acoplar con un iluro de trifenilfosfonio o un carbanión fosfonato estabilizado. Típicamente, la reacción se lleva a cabo utilizando las condiciones de la "reacción de Wittig" o de la "reacción de Horner-Wadsworth-Emmons", conocidas por un experto en la materia. La hidrólisis del éster resultante (3e), en el que P<sup>2</sup>, por ejemplo, es metilo, etilo o terc-butilo, se puede llevar a cabo utilizando condiciones estándar, conocidas por un experto en la materia. El ácido carboxílico resultante (3f) se puede acoplar con una amina HNR<sup>1</sup>R<sup>2</sup>, en la que R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> son tal como se definieron anteriormente, utilizando condiciones de acoplamiento de amida estándar, conocidas por un experto en la materia, tales como clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida, para obtener el compuesto deseado (1b).

20

Esquema 4

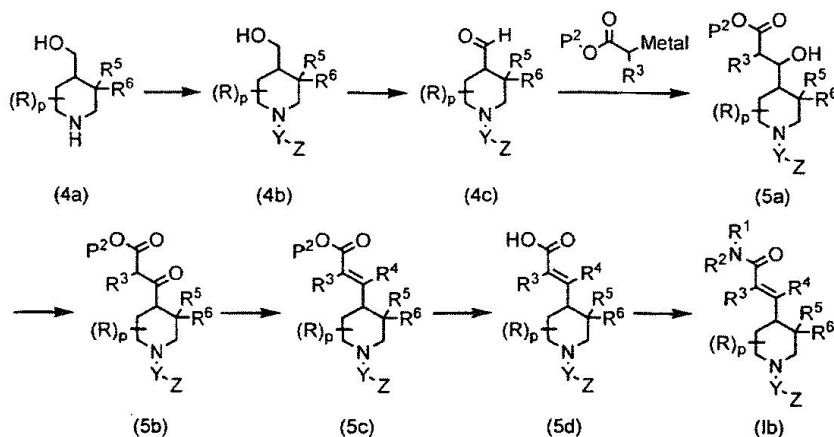


25 (en el que P<sup>2</sup> es un grupo protector de carboxilo, tal como metilo, etilo o terc-butilo y similar, y los otros símbolos son tal como se definieron anteriormente).

30 Como una alternativa al esquema 4, el esquema 5 emplea el compuesto intermedio (5a), que puede ser sintetizado a partir del aldehído (4c) utilizando un reactivo organometálico (Metal: ZnX etc. en el que X es halógeno) bajo condiciones estándar, conocidas por un experto en la materia. El alcohol resultante (5a) se puede convertir en el cetoéster (5b) mediante la utilización de condiciones estándar, conocidas por un experto en la materia. El cetoéster (5b) se puede convertir, a continuación, en el compuesto (5c) tal como un éter de enol (R<sup>4</sup>: alcoxi, etc.) mediante la utilización de condiciones estándar, conocidas por un experto en la materia. La hidrólisis del éster resultante (5c), en

el que P<sup>2</sup>, por ejemplo, es metilo, etilo o terc-butilo, se puede llevar a cabo utilizando condiciones estándar, conocidas por un experto en la materia. El ácido carboxílico resultante (5d) se puede acoplar con una amina en la que R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> son tal como se definieron anteriormente, utilizando condiciones estándar de acoplamiento de amida, conocidas por un experto en la materia, tales como clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida, para obtener el compuesto deseado (1b).

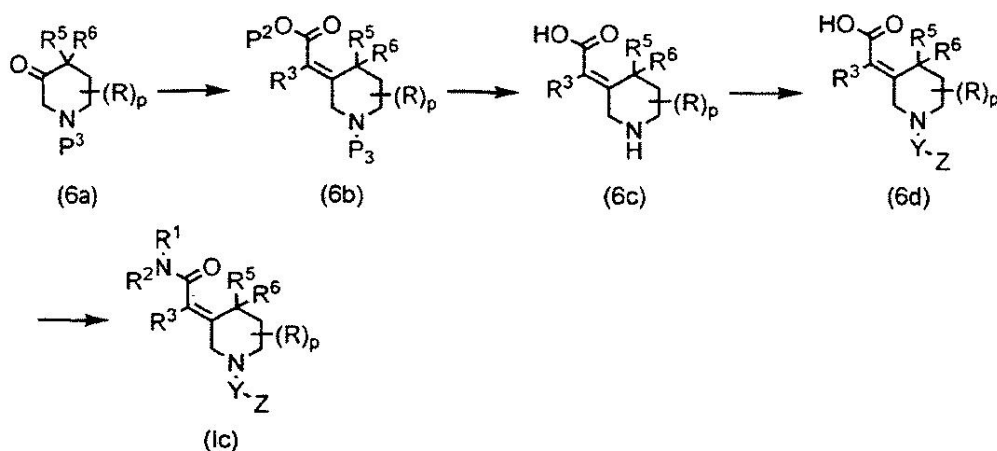
Esquema 5



(en el que P<sup>2</sup> es un grupo protector de carboxilo, tal como metilo, etilo o terc-butilo y similar, y el metal es una especie de metal tal como ZnX, en la que X es halógeno, y los otros símbolos son tal como se definieron anteriormente).

Con el fin de generar compuestos de fórmula general (1c), se puede utilizar una secuencia de reacción de múltiples etapas tal como se describe en el esquema 6. En este caso, una piperidin-3-ona adecuadamente N-protegida (6a) en la que P<sup>3</sup>, por ejemplo, es terc-butoxicarbonilo, se puede acoplar con un iluro de trifenilfosfonio o un carbanión fosfonato estabilizado. Típicamente, la reacción se lleva a cabo utilizando las condiciones de la "reacción de Wittig" o de la "reacción de Horner-Wadsworth-Emmons" estándar, conocidas por un experto en la materia. La desprotección del compuesto (6b) se puede llevar a cabo utilizando condiciones estándar, conocidas por un experto en la materia. El aminoácido resultante (6c) se puede hacer reaccionar con un cloruro de sulfonilo (Z-Y-Cl, Y: S(O)<sub>2</sub>) utilizando condiciones estándar, conocidas por un experto en la materia. Por último, el ácido carboxílico (6d) se puede acoplar con una amina HNR<sup>1</sup>R<sup>2</sup>, en la que R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> son tal como se definieron anteriormente, utilizando condiciones de acoplamiento de amida estándar, conocidas por un experto en la materia, tal como clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida, para obtener el compuesto deseado (1c).

Esquema 6

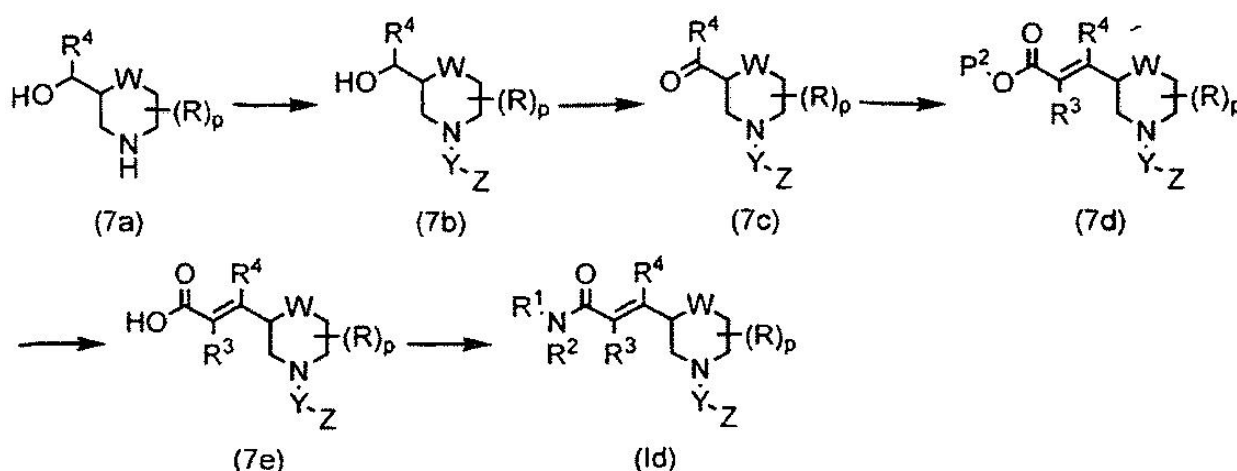


(en el que P<sup>2</sup> es un grupo protector de carboxilo, tales como metilo, etilo o terc-butilo y similares, y P<sup>3</sup> es un grupo protector de amino, tal como terc-butoxicarbonilo y similares, y los otros símbolos son tal como se definieron anteriormente).

Con el fin de generar compuestos de fórmula general (1d), se puede emplear una secuencia de reacción de etapas

múltiples tal como se describe en el esquema 7. En este caso, una amina cíclica sustituida con hidroximetilo (7a) se puede hacer reaccionar con un cloruro de sulfonilo (Z-Y-Cl, Y: S(O)<sub>2</sub>) utilizando condiciones estándar, conocidas por un experto en la materia. El alcohol resultante (7b) se puede convertir en un aldehído o cetona (7c) mediante la utilización de condiciones estándar, conocidas por un experto en la materia. A continuación, el aldehído o cetona (7c) puede acoplarse con un iluro de trifenilfosfonio o un carbanión fosfonato estabilizado. Típicamente, la reacción se lleva a cabo utilizando las condiciones de la "reacción de Wittig" o de la "reacción de Horner-Wadsworth-Emmons" estándar, conocidas por un experto en la materia. La hidrólisis del éster resultante (7d), en la que P<sup>2</sup>, por ejemplo, es metilo, etilo o terc-butilo, se puede llevar a cabo utilizando condiciones estándar, conocidas por un experto en la materia. El ácido carboxílico resultante (7e) se puede acoplar con una amina HNR<sup>1</sup>R<sup>2</sup>, en la que R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> son tal como se definieron anteriormente, utilizando condiciones de acoplamiento de amida estándar, conocidas por un experto en la materia, tales como clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida, para obtener el compuesto deseado (Id).

Esquema 7



(en el que P<sup>2</sup> es un grupo protector de carboxilo, tales como metilo, etilo o terc-butilo y similares, y los otros símbolos son tal como se han definido anteriormente).

### Ensayos de los compuestos

Los compuestos representativos de la presente invención se evaluaron mediante ensayos de movilización y/o electrofisiológicos de calcio para determinar la actividad de bloqueo de los canales de calcio. Un aspecto de la presente invención se basa en la utilización de los compuestos descritos en el presente documento como bloqueadores de los canales de calcio de tipo N. En un aspecto de la presente invención, se ha encontrado que ciertos compuestos descritos en este documento muestran selectividad como bloqueadores de los canales de calcio de tipo N. Sobre la base de esta propiedad, estos compuestos se consideran útiles en el tratamiento o prevención de migraña, epilepsia, un trastorno de estado de ánimo, esquizofrenia, un trastorno neurodegenerativo (tal como, por ejemplo, enfermedad de Alzheimer, ALS, o enfermedad de Parkinson), psicosis, depresión, ansiedad, hipertensión, o arritmia cardíaca. También se espera que los compuestos de la presente invención sean eficaces en el tratamiento o prevención del dolor, tales como dolor agudo, dolor crónico, que incluye sin constituir limitación, dolor neuropático y dolor inflamatorio o dolor quirúrgico.

Más específicamente, la presente invención se refiere a compuestos de fórmula I, IA e IB que son bloqueadores de los canales de calcio. Según la presente invención, los compuestos que tienen propiedades de bloqueo de los canales de calcio de tipo N preferentes muestran una IC<sub>50</sub> de aproximadamente 100 μM o menos en los ensayos de movilización y/o electrofisiológicos de calcio descritos en el presente documento. Preferentemente, los compuestos de la presente invención muestran una IC<sub>50</sub> de 10 μM o menos. Más preferentemente, los compuestos de la presente invención muestran una IC<sub>50</sub> de aproximadamente 1,0 μM o menos. Los compuestos de la presente invención pueden ser ensayados para determinar su actividad de bloqueo de los canales de Ca<sup>2+</sup> de tipo N y de tipo L mediante los siguientes ensayos de movilización y/o electrofisiológicos de calcio.

En una realización, los compuestos útiles en la presente invención son los representados por cualquiera de las fórmulas I, IA o IB que muestran selectividad por los canales de calcio de tipo N más que por los canales de calcio de tipo L en los ensayos de movilización y/o electrofisiológicos de calcio que se describen en el presente documento.

La frase "selectividad por los canales de calcio de tipo N más que por los canales de calcio de tipo L" se utiliza en el presente documento para referirse a que la proporción de la IC<sub>50</sub> para la actividad bloqueadora de canales de tipo L para un compuesto de la presente invención con respecto a la IC<sub>50</sub> para la actividad bloqueadora de canales de tipo

N para el mismo compuesto es más de 1, es decir,  $LTCC IC_{50} / NTCC IC_{50} > 1$ . Preferentemente, los compuestos de la presente invención presentan una proporción de  $LTCC IC_{50} / NTCC IC_{50}$  aproximadamente de 2 o más, aproximadamente de 10 o más, aproximadamente de 20 o más, aproximadamente de 30 o más, aproximadamente de 50 o más, o aproximadamente de 100 o más.

5

#### Procedimientos del ensayo de movilización y electrofisiológico del calcio:

Mantenimiento y diferenciación de las células. A menos que se indique lo contrario, los reactivos de cultivo celular fueron adquiridos de Mediatech de Herndon, MD. Las células IMR32 (American Type Culture Collection, ATCC, Manassas, VA) se cultivaron de forma rutinaria en medio de crecimiento que consistió en medio esencial mínimo que contenía 10% de suero fetal bovino (FBS, Hyclone, Logan, UT), 100 U/ml de penicilina, 100 µg/ml de estreptomina, 2 mM de L-glutamina, 1 mM de piruvato de sodio, y aminoácidos no esenciales MEM 1x. Se diferenciaron el 80-90% de los matraces confluentes de células utilizando el siguiente medio de diferenciación: medio de crecimiento más 1 mM de dibutilil cíclico AMP (Sigma, St. Louis, MO), y 2,5 µM de bromodesoxiuridina (Sigma). Las células se diferenciaron durante 8 días, sustituyendo el medio de diferenciación cada 2-3 días.

10

15

Las células A7r5 (ATCC) se mantuvieron y cultivaron de forma rutinaria en medio de crecimiento de A7r5, que consistió en Medio de Eagle modificado por Dulbecco que contenía 10% de FBS, 100 U/ml de penicilina, 100 µg/ml de estreptomina, 4 mM de L-glutamina, y 0,15% de bicarbonato sódico. Se diferenciaron el 80-90% de los matraces confluentes de células utilizando el siguiente medio de diferenciación: medio de crecimiento de A7r5 más 1 mM de dibutilil cíclico AMP (Sigma). Las células se diferenciaron durante 8 días, sustituyendo el medio de diferenciación cada 2-3 días.

20

Células recombinantes de riñón embrionario humano (HEK293, ATCC) transfectadas de forma estable con cualquiera de las subunidades de los canales de calcio de tipo N (NTCC) ( $\alpha 1b$ ,  $\alpha 2d$ , y  $\beta 3$ ) o subunidades de los canales de calcio de tipo L (LTCC) ( $\alpha 1c$ ,  $\alpha 2d$ , y  $\beta 1$ ) se cultivaron de forma rutinaria en medio de crecimiento que consistió en Medio de Eagle modificado por Dulbecco que contenía 10% de FBS, 100 U/ml de penicilina, 100 µg/ml de estreptomina, 4 mM de L-glutamina, 500 µg/ml de geneticina (G418), 20 µg/ml de blasticidina S (InvivoGen, San Diego, CA) y 500 µg/ml de zeocina (InvivoGen).

25

30

Ensayo de movilización de calcio FLIPR para canales de calcio de tipo N. Un día antes de realizar este ensayo, las células IMR32 diferenciadas fueron tratadas con 1x CellStripper, y se sembraron en placas negras de fondo claro de 96 pocillos recubiertas con poli-D-lisina (Becton Dickinson, Franklin Lakes, NJ) a 200.000 células/pocillo. En el día del ensayo, las placas de células se lavaron con tampón de IMR32 (127 mM de NaCl, 1 mM de KCl, 2 mM de  $MgCl_2$ , 700 µM de  $NaH_2PO_4$ , 5 mM de  $CaCl_2$ , 5 mM de  $NaHCO_3$ , 8 mM HEPES, 10 mM de glucosa, pH 7,4), a continuación, se pre-estimularon con KCl y se cargó como sigue: 0,05 ml de tampón de IMR32, 0,05 ml de cada compuesto ensayado diluido en tampón de IMR32 que contenía 20 µM de nitrendipina (Sigma), y 0,1 ml de KCl disuelto en tampón IMR32, se añadió tampón Fluo-4 (concentración final de 3 µM, Molecular Probes, Eugene, OR). Las concentraciones finales de los compuestos de ensayo variaron aproximadamente de 846 pM a aproximadamente 17 µM, concentración final de nitrendipina fue de 5 µM, y la concentración final de KCl fue de 90 mM. Después de 1 hora, las células se lavaron dos veces con 0,05 ml de cada compuesto ensayado en tampón de IMR32 que contenía nitrendipina (sin KCl o Fluo-4), y, a continuación, se reemplazaron con 0,1 ml de cada compuesto ensayado en tampón de IMR32 que contenía nitrendipina. A continuación, las placas se transfirieron a un Lector de Placas de Imágenes Fluorimétricas (FLIPR<sup>96</sup>, Molecular Devices, Inc., Sunnyvale, CA) para el ensayo. El FLIPR midió la fluorescencia Fluo-4 basal durante 315 segundos (es decir, 5 minutos y 15 segundos), después se añadieron 0,1 ml de agonista de KCl disuelto en tampón IMR32 y se midió la fluorescencia durante otros 45 segundos. Las concentraciones finales del compuesto de ensayo sobre las células después de la lectura de FLIPR variaron entre aproximadamente 846 pM y aproximadamente 17 µM, la concentración final de nitrendipina fue de 5 µM, y la concentración final de KCl fue de 90 mM. Los datos fueron recolectados durante todo el transcurso del tiempo y se analizaron utilizando Excel, Graph Pad Prism (versión 3.02, Graph Pad, San Diego, CA), o un programa de análisis de regresión no lineal interno.

35

40

45

50

Ensayo de movilización de calcio FLIPR para canales de calcio de tipo L. Un día antes de realizar este ensayo, las células recombinantes HEK293 que expresan de forma estable de las subunidades recombinantes de los canales de calcio de tipo L (LTCC) ( $\alpha 1c$ ,  $\alpha 2d$ , y  $\beta 1$ ) se trataron con tripsina, y, a continuación, se sembraron en placas negras de fondo claro de 96 pocillos recubiertas con poli-D-lisina (Becton Dickinson, Franklin Lakes, NJ) a 75.000 células/pocillo. En el día del ensayo, las placas de células se lavaron con tampón de lavado de LTCC (127 mM de NaCl, 2 mM de  $MgCl_2$ , 700 µM de  $NaH_2PO_4$ , 5 mM de  $CaCl_2$ , 5 mM de  $NaHCO_3$ , 8 mM de HEPES, 10 mM de glucosa, pH 7,4), a continuación, se cargaron con 0,1 ml de tampón de lavado de LTCC que contenía Fluo-4 (concentración final 3 µM, Molecular Probes, Eugene, OR). Después de 1 hora, las células se lavaron con 0,1 ml de tampón de LTCC y se resuspendieron en 0,05 ml de tampón de ensayo de LTCC (la misma composición que el tampón de lavado de LTCC). A continuación, las placas se transfirieron a un FLIPR<sup>96</sup> para el ensayo. El FLIPR midió la fluorescencia basal de Fluo-4 durante 15 segundos, a continuación, se añadieron 0,05 ml de cada compuesto de ensayo diluido en tampón de ensayo de LTCC a concentraciones finales que variaban aproximadamente de 846 pM a aproximadamente 17 µM. A continuación, se midió la fluorescencia de Fluo-4 durante 5 minutos. A continuación, se añadió 0,1 ml de agonista de KCl disuelto en tampón de ensayo de LTCC a las células para producir una

55

60

65

concentración final de KCl de 90 mM, y se midió la fluorescencia durante otros 45 segundos. Los datos fueron recolectados durante todo el transcurso del tiempo y se analizaron utilizando Excel, Graph Pad Prism, o un programa de análisis de regresión no lineal interno.

5 Ensayo alternativo de movilización de calcio FLIPR para canales de calcio de tipo L. Alternativamente, se puede utilizar la siguiente línea celular y el siguiente procedimiento para el ensayo de movilización de calcio FLIPR para los canales de calcio de tipo L. Un día antes de realizar este ensayo, las células A7r5 diferenciadas se trataron con tripsina, y, a continuación, se sembraron placas de cultivo de tejidos negras de fondo transparente de 96 pocillos tratadas (Becton Dickinson, Franklin Lakes, NJ) en una dilución de 1:1 en un matraz T150 cm<sup>2</sup> confluyente. En el día del ensayo, las placas se lavaron con tampón de lavado de A7r5 (127 mM de NaCl, 2 mM de MgCl<sub>2</sub>, 700 μM NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>, 5 mM de CaCl<sub>2</sub>, 5 mM de NaHCO<sub>3</sub>, 8 mM de HEPES, 10 mM de glucosa, pH 7,4), a continuación, se cargaron con 0,1 ml de tampón de lavado de A7r5 que contenía Fluo-4 (concentración final de 3 μM, Molecular Probes, Eugene, OR). Después de 1 hora, las células se lavaron con 0,1 ml de tampón de lavado de A7r5 y se resuspendieron en 0,05 ml de tampón de ensayo de A7r5 que estaba compuesto por tampón de lavado de A7r5 más 50 μM de valinomicina (Sigma). A continuación, las placas se transfirieron a un FLIPR<sup>96</sup> para el ensayo. El FLIPR midió la fluorescencia basal de Fluo-4 durante 15 segundos, a continuación, se añadieron 0,05 ml de cada compuesto de ensayo diluido en tampón de ensayo de A7r5 a concentraciones finales que varían aproximadamente de 846 pM a aproximadamente 17 μM. A continuación, se midió la fluorescencia de Fluo-4 durante 5 minutos. A continuación, se añadió 0,1 ml de agonista de KCl disuelto en tampón de ensayo de A7r5 a las células para producir una concentración final de KCl de 90 mM, y se midió la fluorescencia durante otros 45 segundos. Los datos fueron recolectados durante todo el transcurso del tiempo y se analizaron utilizando Excel, Graph Pad Prism, o un programa de análisis de regresión no lineal interno.

25 Clonación de los ADNc marco de lectura abierta de las subunidades de los canales de calcio de tipo N y L. Se clonaron cinco ADNc que codifican subunidades de los canales de calcio de tipo N o L de rata mediante amplificación por PCR con el fin de reconstituir los canales funcionales en un sistema heterólogo. Estos fueron los ADNc de las subunidades alfa1b (α1b), beta1 (β1), beta3 (β3), alfa2delta (α2δ), y alfa1c (α1c). El ADNc de la subunidad alfa1b ha sido descrito por Dubel y otros en NPL25. El ADNc de la subunidad beta1 ha sido descrito por Pragnell y otros en NPL26. El ADNc de la subunidad beta3 ha sido descrito por Castellano y otros en NPL27. El ADNc de la subunidad alfa2delta ha sido descrito por Kim y otros en NPL28. El ADNc de la subunidad alfa1c ha sido descrito por Koch y otros en NPL29.

35 El ADNc de 7,0 kb que contenía la totalidad de marcos de lectura abiertos (ORF) de α1b se amplificó por PCR como superposición de dos fragmentos de ADNc, es decir, un fragmento 5' de 2,7 kb y un fragmento 3' de 4,4 kb. El fragmento 5' se amplificó a partir de ADNc de cerebro de rata utilizando los cebadores 1 (SEC ID NO: 1, tabla 1) y 2 (SEQ ID NO: 2, tabla 1), y el fragmento 3' se amplificó a partir de ADNc de médula espinal de rata utilizando los cebadores 3 (SEQ ID NO: 3, tabla 1) y 4 (SEQ ID NO: 4, tabla 1). Los dos fragmentos se unieron mediante ligación en un sitio de restricción común para crear la totalidad del ADNc de 7,0 kb. Este ORF codifica la isoforma de la proteína generada por corte y empalme ("splicing") alternativo denominada "+ A ΔSFMG ΔET" según la nomenclatura de Lin y otros (NPL30). El ADNc completo fue secuenciado con una cobertura redundante en ambas cadenas. A continuación, el ADNc se insertó en el vector de expresión de mamífero pADNc6.2DEST (Invitrogen, Carlsbad CA) por recombinación homóloga utilizando el sistema Gateway (Invitrogen). El ADNc de 1,8 kb que codifica la subunidad β1, el ADNc de 1,45 kb que codifica la subunidad beta3, y el ADNc de 3,3 kb que codifica la subunidad alfa2delta se clonaron mediante amplificación por PCR a partir de ADNc de la médula espinal de rata (β1) o de ADNc de cerebro (β3, α2δ). Se utilizaron los cebadores 5 (SEQ ID NO: 5, tabla 1) y 6 (SEQ ID NO: 6, tabla 1) para la amplificación del ADNc de β1; los cebadores 7 (SEC ID NO: 7, tabla 1) y 8 (SEC ID NO: 8, tabla 1) para la amplificación del ADNc de β3, y los cebadores 9 (SEQ ID NO: 9, tabla 1) y 10 (SEC ID NO: 10, tabla 1) para la amplificación del ADNc de α2δ. Los productos de PCR se subclonaron y se secuenciaron completamente en ambas hebras. Los clones que coincidieron con la secuencia de referencia (β1: NM\_017346; β3: NM\_012828; α2δ: M86621) y las secuencias de ADN genómico de rata de GenBank de los genes se recombinaron en el vector de expresión de mamífero pADNc3.2DEST (β1, β3) o pADNc3.1-Zeo (α2δ), que había sido modificado a un vector compatible con el sistema de recombinación Gateway utilizando el kit adaptador de vectores Gateway (Invitrogen). La recombinación apropiada se confirmó mediante secuenciación de las regiones recombinogénicas. Para el vector de expresión de β3, se confirmó la correcta expresión de la proteína por análisis de transferencia Western de lisados de células HEK293 transfectadas utilizando un antisuero policlonal de conejo dirigido contra la subunidad β3 de rata (EE.UU. Biological).

60 El ADNc de 6,5 kb que codifica la subunidad α1c de los canales de calcio de tipo L se clonó mediante amplificación por PCR a partir de ADNc de corazón de rata utilizando los cebadores 11 (SEC ID NO: 11, tabla 1) y 12 (SEC ID NO: 12, tabla 1). El fragmento de PCR se subclonó y se secuenció completamente en ambas hebras para confirmar su identidad. Un clon que coincidió con la secuencia de referencia consenso M59786 y las secuencias de ADN genómico de rata se recombinaron en el vector de expresión de mamífero pADNc6.2DEST. Las secuencias de la región recombinogénica fueron secuenciadas para confirmar la recombinación exacta en el vector de expresión.

TABLA 1

SECUENCIA DEL CEBADOR	SEQ ID NO:
CACC ATG GTC CGC TTC GGG GAC	1
CCG TTC AGT GGC CTC CTC C	2
C TAG CAC CAG TGA TCC TGG TCTG	3
AGT GCG TTG TGA GCG CAG TA	4
CAC CAT GGT CCA GAA GAG CGG	5
TCTCAGCGGATGTAGACGCCT	6
CAC CAT GTA TGA CGA CTC CTA C	7
GGT GGT CAG TAG CTG TCC TTA GG	8
CAC CAT GGC TGC TGG CTG CCT	9
AGA GGG TCA CCA TAG ATA GTG TCT G	10
CACCATGATTCGGGCCTTCGCT	11
AGCCTGCGGACTACAGGTTGCTGAC	12

Desarrollo de líneas celulares recombinantes de tipo N. Se crearon células HEK-293 que expresan los canales de calcio de tipo N en dos etapas. La etapa 1 se creó como sigue. Los constructos de expresión de ADNc de  $\alpha 1b$ , y  $\beta 3$  de rata (2,5  $\mu\text{g}$  cada uno) se cotransfectaron en células de riñón de embriones humanos (HEK-293) mediante el reactivo Lipofectamine Plus (Invitrogen), según las instrucciones del fabricante. Las células, 24 horas más tarde, se dividieron en dilución limitante en múltiples placas de 96 pocillos en medio de selección que contenía 20  $\mu\text{g}/\text{ml}$  de blasticidina y 500  $\mu\text{g}/\text{ml}$  de geneticina, y se incubaron durante 3 semanas a 37°C, 5% de  $\text{CO}_2$ , 95% de humedad. Las placas que contenían  $\leq 1$  clon por pocillo se cultivaron hasta que los pocillos positivos para los clones individuales fueron confluentes. Los clones individuales se dispusieron en columnas de una placa 96 pocillos de destino, y se dividieron en parte en placas de 6 pocillos para el mantenimiento del cultivo. Las placas de matrices se lavaron una vez con tampón de IMR32 y las células se cargaron durante 1 hora con 0,1 ml de tampón de IMR32 que contenía Fluo-4 (concentración final de 3  $\mu\text{M}$ , Molecular Probes). A continuación, se lavaron dos veces con 0,1 ml de tampón de IMR32, y se sustituyó con 0,1 ml de tampón de IMR32. Las placas se transfirieron a continuación a un FLIPR<sup>96</sup> para el ensayo. El FLIPR midió la fluorescencia basal de Fluo-4 durante 315 segundos, a continuación, se añadieron 0,1 ml de agonista de KCl disuelto en tampón de IMR32 y se midió la fluorescencia durante otros 45 segundos. La concentración final de KCl fue de 90 mM. Los datos fueron recogidos durante todo el transcurso del tiempo y se analizaron utilizando los programas Excel, Graph Pad Prism, o Activity Base (versión 5.1, IDBS, Parsippany, NJ). El clon con la mayor proporción señal-ruido, mejor estabilidad de la respuesta con el número de pases, y mejor adhesión a placas recubiertas previamente con PDL (Becton Dickinson) se expandió, se caracterizó y se utilizó para la etapa 2 del desarrollo de líneas celulares.

La etapa 2 del desarrollo de líneas celulares de tipo N se llevó a cabo de la siguiente manera. Los constructos de expresión de ADNc de  $\alpha 2\delta$  de rata (5  $\mu\text{g}$  cada uno) se transfectaron en la línea celular clonal de tipo N de la etapa 1 por el reactivo Lipofectamine Plus (Invitrogen), según las instrucciones del fabricante. Las células, 24 horas más tarde, se dividieron en dilución limitante en múltiples placas de 96 pocillos en medio de selección que contenía 20  $\mu\text{g}/\text{ml}$  de blasticidina y 500  $\mu\text{g}/\text{ml}$  de geneticina, y 250  $\mu\text{g}/\text{ml}$  de zeocina y se incubaron durante 3 semanas a 37°C, 5% de  $\text{CO}_2$ , 95% de humedad. Las placas que contenían  $\leq 1$  clon por pocillo se cultivaron y se manipularon según las mismas etapas y procedimientos descritos anteriormente para la línea celular de la etapa 1. Los tres clones con la mayor proporción señal-ruido, mejor estabilidad de la respuesta con el número de pases, y mejor adhesión a placas recubiertas previamente con PDL (Becton Dickinson) se expandieron, se caracterizaron y se ensayaron en electrofisiología para determinar el mejor tamaño de corriente, la farmacología de tipo N, la relación corriente-voltaje característica de tipo N y la cinética, tal como se describe a continuación.

Desarrollo de líneas celulares recombinante de tipo L. Se crearon células HEK-293 que expresan los canales de calcio de tipo L en dos etapas. La etapa 1 se creó como sigue. Los constructos de expresión de ADNc de  $\alpha 1c$ , y  $\beta 1$  (2,5  $\mu\text{g}$  cada uno) se cotransfectaron en células de riñón de embriones humanos (HEK-293) mediante el reactivo Lipofectamine Plus (Invitrogen), según las instrucciones del fabricante. Las células, 24 horas más tarde, se dividieron en dilución limitante en múltiples placas de 96 pocillos en medio de selección que contenía 20  $\mu\text{g}/\text{ml}$  de blasticidina y 500  $\mu\text{g}/\text{ml}$  de geneticina, y se incubaron durante 3 semanas a 37°C, 5% de  $\text{CO}_2$ , 95% de humedad. Las placas que contenían  $\leq 1$  clon por pocillo se cultivaron hasta que los pocillos positivos para los clones individuales fueron confluentes. A continuación, los clones individuales se dispusieron en columnas de una placa 96 pocillos de destino, y se dividieron en parte en placas de 6 pocillos para el mantenimiento del cultivo. Las placas de matrices se lavaron una vez con tampón de lavado de LTCC (o de ensayo) y las células se cargaron durante 1 hora con 0,1 ml de tampón de LTCC que contenía Fluo-4 (concentración final de 3  $\mu\text{M}$ , Molecular Probes). A continuación, se lavaron dos veces con 0,1 ml de tampón de LTCC, y se sustituyó con 0,1 ml de tampón de LTCC. Las placas se transfirieron, a continuación, a un FLIPR<sup>96</sup> para el ensayo. El FLIPR midió la fluorescencia basal de Fluo-4 durante 315 segundos, a continuación, se añadieron 0,1 ml de agonista de KCl disuelto en tampón de LTCC y se midió la fluorescencia durante otros 45 segundos. La concentración final de KCL fue de 90 mM. Los datos fueron recogidos durante todo el transcurso del tiempo y se analizaron utilizando los programas Excel, Graph Pad Prism, o Activity Base. El clon con la mayor proporción señal-ruido, mejor estabilidad de la respuesta con el número de pases, y mejor adhesión a placas recubiertas previamente con PDL (Becton Dickinson) se expandió, se caracterizó y se

utilizó para la etapa 2 del desarrollo de líneas celulares.

La etapa 2 del desarrollo de líneas celulares de tipo L se llevó a cabo de la siguiente manera. El constructo de expresión de ADNc de  $\alpha 2\delta$  de rata (5  $\mu\text{g}$  cada uno) se transfectó en la línea celular clonal de tipo L de la etapa 1 por el reactivo Lipofectamine Plus (Invitrogen), según las instrucciones del fabricante. Las células, 24 horas más tarde, se dividieron en dilución limitante en múltiples placas de 96 pocillos en medio de selección que contenía 20  $\mu\text{g}/\text{ml}$  de blasticidina y 500  $\mu\text{g}/\text{ml}$  de geneticina, y 250  $\mu\text{g}/\text{ml}$  de zeocina y se incubaron durante 3 semanas a 37°C, 5% de  $\text{CO}_2$ , 95% de humedad. Las placas que contenían  $\leq 1$  clon por pocillo se cultivaron y se manipularon según las mismas etapas y procedimientos descritos anteriormente para la línea celular de la etapa 1. Los tres clones con la mayor proporción señal-ruido, mejor estabilidad de la respuesta con el número de pases, y mejor adhesión a placas recubiertas previamente con PDL (Becton Dickinson) se expandieron y se caracterizaron.

Electrofisiología de tipo N en células recombinantes. Para el registro electrofisiológico, las células que expresan las subunidades  $\alpha 1b$ ,  $\beta 3$ , y  $\alpha 2\delta$  se sembraron en placas de Petri de cultivo de 35 mm a una densidad aproximadamente de  $10^4$  células/placa y se mantuvieron en una incubadora hasta tres días para los registros posteriores. Para los registros, las placas se colocaron en etapa de un microscopio invertido (Nikon Eclipse E600, Japón) y se superfusionaron con una solución de baño que comprendía  $\text{BaCl}_2$  (11 mM),  $\text{MgCl}_2$  (1,5 mM), HEPES (10 mM), cloruro de TEA (120 mM), glucosa (10 mM) ajustada a pH 7,4 con KOH. Los registros de fijación de voltaje de las células enteras se realizaron utilizando técnicas convencionales de fijación de membranas (NPL31) a temperatura ambiente (22-24°C). Las pipetas de fijación de membranas fueron sacadas de WPI, de vidrio de borosilicato de paredes gruesas (WPI, Sarasota, FL). Las corrientes se registraron con un amplificador 200A Axopatch (Axon Instruments, Union City, CA) y se restaron las fugas (P/4), se filtraron con paso bajo (1 kHz, Bessel de 4 polos), se digitalizaron (intervalos de 20-50  $\mu\text{s}$ ), y se almacenaron utilizando el programa Digidata 1200 B interface y Pclamp8/Clampex (Axon Instruments, Union City, CA). Las pipetas se llenaron nuevamente con solución interna que contenía CsCl (110 mM),  $\text{MgCl}_2$  (3 mM), EGTA (3 mM), HEPES (40 mM), Mg-ATP (4 mM),  $\text{Na}_2\text{GTP}$  (0,5 mM), y se ajustó a pH 7,2 con CsOH. La resistencia de las pipetas osciló entre 2-3 MOhm y se compensó por un 75-80% por los circuitos electrónicos integrados.

Las corrientes fueron provocadas por la intensificación de un potencial mantenido de -90 mV a 0 mV durante 20 ms cada 20 segundos. En el voltaje de la membrana de -90 mV aproximadamente el 50% de los canales estaban en estado inactivado, y por lo tanto, en contacto con un bloqueador implicaría interacción tanto con los canales en reposo como con los inactivados. Cada fármaco se aplicó de 3 a 4 concentraciones crecientes de manera acumulativa. Los niveles de inhibición fraccional en estado estacionario fueron utilizados para dibujar las curvas de concentración de inhibición parcial para obtener los valores de  $\text{IC}_{50}$  (es decir, la concentración que produce el 50% de reducción en el tamaño de la respuesta) a -90 mV. Las soluciones madre de cada compuesto de ensayo se prepararon utilizando DMSO. Se realizaron diluciones seriadas a las concentraciones deseadas con una solución de baño, la concentración de DMSO en las soluciones finales fue de 0,1%. Los fármacos se aplicaron por flujo por gravedad utilizando un disparador de matriz de varios cañones ubicado a 0,5 mm de distancia de la celda.

Todos los ajustes de curva se llevaron a cabo utilizando el programa Origin (versión 5.0, Microcal). Se ajustó una ecuación de Hill para las curvas de concentración-inhibición para determinar los valores de  $\text{IC}_{50}$ .

Electrofisiología de tipo N en células neuronales. Para determinar las constantes de disociación en estado de reposo frente a estado inactivado para los canales de calcio de tipo N, se pueden utilizar células neuronales que expresan los canales de calcio de tipo N de forma endógena. Para el registro electrofisiológico, las células neuronales que expresan los canales de calcio de tipo N se siembran en placas de Petri de cultivo de 35 mm a una densidad aproximadamente de  $10^4$  células/placa y se mantienen en una incubadora hasta tres días para los registros posteriores. Para los registros, las placas se colocan en la etapa de un microscopio invertido (Nikon Eclipse E600, Japón) y se superfusionan con una solución de baño que comprende  $\text{BaCl}_2$  (11 mM),  $\text{MgCl}_2$  (1,5 mM), HEPES (10 mM), cloruro de TEA (120 mM), glucosa (10 mM) ajustada a pH 7,4 con KOH. Los registros de fijación de voltaje de las células enteras se realizan utilizando técnicas convencionales de fijación de membranas (NPL31) a temperatura ambiente (22-24°C). Las pipetas de fijación de membranas se sacan de WPI, de vidrio de borosilicato de paredes gruesas (WPI, Sarasota, FL). Las corrientes se registran con un amplificador 200A Axopatch (Axon Instruments, Union City, CA) y se restan las fugas (P/4), se filtran con paso bajo (1 kHz, Bessel de 4 polos), se digitalizan (intervalos de 20-50  $\mu\text{s}$ ), y se almacenan utilizando el programa Digidata 1200 B interface y Pclamp8/Clampex (Axon Instruments, Union City, CA). Las pipetas se llenan nuevamente con solución interna que contiene CsCl (110 mM),  $\text{MgCl}_2$  (3 mM), EGTA (3 mM), HEPES (40 mM), Mg-ATP (4 mM),  $\text{Na}_2\text{GTP}$  (0,5 mM), y se ajusta a pH 7,2 con CsOH. La resistencia de las pipetas oscila entre 2-3 MOhm y se compensa por un 75-80% por los circuitos electrónicos integrados.

Las corrientes son provocadas por la intensificación de un potencial mantenido de -90 mV a 0 mV durante 20 ms cada 10 segundos. En el voltaje de la membrana de -90 mV aproximadamente una proporción de los canales está en estado inactivado, y por lo tanto, el contacto con un bloqueador implicaría interacción tanto con los canales en reposo como los inactivados. Este procedimiento se utiliza en un primer nivel de cribado. Para la disección de los dos componentes de la inhibición (el bloque de reposo con la constante de disociación aparente  $K_r$  y el bloque de estado inactivado con  $K_i$ ), se recogen las curvas de inactivación en estado estacionario utilizando un protocolo de

5 doble pulso. El pre-pulso de despolarización de tres segundos incrementado en pasos de 10 mV es seguido por un pulso de prueba hasta 0 mV. Las soluciones madre de cada compuesto de ensayo se preparan utilizando DMSO. Se realizan diluciones seriadas a las concentraciones deseadas con una solución de baño, la concentración de DMSO en las soluciones finales es de 0,1%. Los fármacos se aplican por flujo por gravedad utilizando un disparador de matriz de varios cañones ubicado a 0,5 mm de distancia de la celda.

10 Todos los ajustes de curva se llevan a cabo utilizando el programa Origin (versión 5.0, Microcal). Se ajusta una ecuación de Hill para las curvas de concentración-inhibición para determinar los valores de  $IC_{50}$ . Se utiliza una ecuación de Boltzman para ajustar las curvas de inactivación, que devuelve la tensión de inactivación media,  $V_{0,5}$ , la pendiente  $p$  y la amplitud de la corriente a la tensión más negativa, en el que eventualmente todos los canales están en estado de reposo. Estos parámetros se utilizan para calcular las constantes de disociación aparente:  $K_r = ((Ab/Ac)/(1-(Ab/Ac))*\{b\})$  en la que  $\{b\}$  es la concentración del fármaco,  $Ac$  es la amplitud máxima de corriente de prueba en las condiciones de control y  $Ab$  es la máxima amplitud de la corriente de prueba en presencia de un bloqueador;  $K_j = \{b\}/((\exp(-dx/p))*(1+(\{b\}/K_r)) - 1)$  en la que  $dx$  es la diferencia entre la tensión de inactivación media  $V_{0,5}$  en presencia y ausencia del fármaco y  $p$  es la pendiente.

### Farmacología in vivo

20 Los compuestos de la presente invención pueden ser ensayados para determinar la actividad anticonvulsiva in vivo después de inyección intravenosa, por vía oral, o intraperitoneal utilizando cualquiera de una serie de ensayos anticonvulsivos en ratones, que incluyen el ensayo de convulsiones por electroshock máximo (MES). Las convulsiones por electroshock máximo se inducen en ratones machos NSA con un peso entre 15-20 g y en ratas macho Sprague-Dawley con un peso entre 200-225 g por aplicación de corriente (para ratones: 50 mA, 60 pulsos/s, 0,8 ms de ancho de pulso, 1 segundo de duración, DC; para ratas: 99 mA, 125 pulsos/s, 0,8 ms ancho de pulso, 2 segundos de duración, DC) utilizando un dispositivo Ugo Basile ECT (Modelo 7801). Los ratones son restringidos sujetando la piel suelta en la superficie dorsal y electrodos corneales recubiertos con solución salina se mantienen ligeramente contra las dos córneas. A las ratas se les permite la libre circulación en la mesa de trabajo y se utilizan electrodos de clip de orejas. Se aplica corriente y se observan los animales durante un periodo de hasta 30 segundos para determinar la aparición de una respuesta tónica en un miembro extensor posterior. Una convulsión tónica se define como una extensión del miembro posterior por encima de 90 grados desde el plano del cuerpo. Los resultados pueden ser tratados de una manera cuántica.

35 Los compuestos pueden ser ensayados para determinar su actividad antinociceptiva en el modelo de formalina, tal como se describe en NPL32. Se pueden utilizar ratones machos Swiss Webster NIH (20-30 g; Harlan, San Diego, CA) en todos los experimentos. La comida se retira en el día del experimento. Los ratones se colocan en tarros de plexiglás durante, como mínimo, 1 hora para la aclimatación al medio ambiente. Después del periodo de aclimatación, los ratones se pesan y se les administra el compuesto de interés tanto i.p. o p.o., o el volumen apropiado de vehículo (por ejemplo, 10% de Tween-80 ó 0,9% de solución salina) como control. Quince minutos después de la dosificación i.p., y 30 minutos después de la dosificación p.o., los ratones son inyectados con formalina (20  $\mu$ L de solución de formaldehído al 5% en solución salina) en la superficie dorsal de la pata trasera derecha. Los ratones se transfieren a los tarros de plexiglás y se observan para determinar la cantidad de tiempo gastado lamando o mordiendo la pata inyectada. Los periodos de lamer y morder se registran en intervalos de 5 minutos durante 1 hora después de la inyección de formalina. Todos los experimentos se llevan a cabo en una forma ciega durante el ciclo de luz. La fase temprana de la respuesta de la formalina se mide como lamido/mordido entre 0-5 minutos, y la fase tardía se mide de 15-50 minutos. Las diferencias entre el vehículo y los grupos tratados con el fármaco se pueden analizar mediante análisis unidireccional de varianza (ANOVA). Un valor de  $p < 0,05$  es considerado significativo. Los compuestos se consideran que son eficaces para el tratamiento del dolor agudo y crónico si tienen actividad en el bloqueo tanto en la fase temprana y segunda de la actividad de la lamer la pata inducida por formalina.

50 Los compuestos pueden ser ensayados para determinar su potencial para tratar el dolor crónico (por ejemplo, las actividades antialodínicas y antihiperalgésica) mediante el modelo de Chung de neuropatía periférica (NPL33). Ratas macho Sprague-Dawley con un peso entre 200-225 g se anestesian con halotano (1-3% en una mezcla de 70% de aire y 30% de oxígeno), y se controla su temperatura corporal durante la anestesia a través de la utilización de una manta homeotérmica. A continuación, se hace una incisión en la línea central dorsal de 2 cm en el nivel L5 y L6, y los grupos de músculos paravertebrales se retractan bilateralmente. Los nervios espinales L5 y L6 son expuestos a continuación, se aíslan, y se ligan firmemente con sutura de seda 6-0 ó 7-0. Una operación simulada se lleva a cabo exponiendo los nervios espinales L5 y L6 contralaterales, sin ligar, como control negativo.

60 Alodinia táctil: la sensibilidad a los estímulos mecánicos no nocivos se puede medir en animales para evaluar la alodinia táctil. Las ratas se transfieren a una jaula de ensayo elevada con un suelo de malla de alambre y se dejan aclimatar durante cinco a diez minutos. Se aplican una serie de monofilamentos de von Frey a la superficie plantar de la pata trasera para determinar el umbral de retirada del animal. El primer filamento utilizado posee un peso de pandeo de 9,1 g (valor logarítmico de 0,96) y se aplica hasta cinco veces para ver si provoca una respuesta de retirada. Si el animal tiene una respuesta de retirada, a continuación, se podría aplicar el siguiente filamento más ligero en la serie hasta cinco veces para determinar si también podía provocar una respuesta. Este procedimiento se



repite con filamentos menores subsiguientes hasta que no haya respuesta y se registra la identidad del filamento más ligero que provoca una respuesta. Si el animal no tiene una respuesta de retirada a partir del filamento inicial de 9,1 g, a continuación, se aplican filamentos posteriores de mayor peso hasta que un filamento provoca una respuesta y se registra la identidad de este filamento. Para cada animal, se realizan tres mediciones en cada punto de tiempo para producir una determinación de umbral de retirada promedio. Las pruebas se pueden realizar antes, y 1, 2, 4 y 24 horas después de la administración del fármaco.

Hiperalgnesia mecánica: la sensibilidad a los estímulos mecánicos nocivos se puede medir en animales utilizando el ensayo de presión de la pata para evaluar la hiperalgnesia mecánica. En ratas, se determinaron los umbrales de retirada de la pata traseras ("PWT"), medidos en gramos, en respuesta a un estímulo mecánico nocivo utilizando un analgesímetro (Modelo 7200, de tipo comercial de Ugo Basile de Italia), tal como se describe en Stein (NPL34). La pata de la rata se coloca en una plataforma pequeña, y se aplica peso de una manera graduada, hasta un máximo de 250 gramos. El punto final se toma como el peso en el que la pata se retira completamente. El PWT se determina una vez para cada rata en cada punto de tiempo. El PWT se puede medir sólo en la pata lesionada, o tanto en la pata lesionada y en la pata no lesionada. En una realización no limitante, se puede evaluar la hiperalgnesia mecánica relacionada con el dolor inducido por el nervio dañado (dolor neuropático) en ratas. Las ratas se ensayan antes de la cirugía para determinar una línea de base, o normal, PWT. Las ratas se ensayan de nuevo de 2 a 3 semanas después de la cirugía, antes, y en diferentes momentos después (por ejemplo, 1, 3, 5 y 24 h) de la administración del fármaco. Un aumento en el PWT después de la administración de fármacos indica que el compuesto de ensayo reduce la hiperalgnesia mecánica.

#### Ensayo de MBI fluorescente de CYP3A4

El ensayo MBI fluorescente de CYP3A4 es un ensayo de investigación de la mejora de la inhibición de CYP3A4 de un compuesto mediante una reacción de metabolismo, y el ensayo se realiza utilizando, como enzima CYP3A4 que se expresa en *Escherichia coli* y empleando, como referencia, una reacción en la que la 7-benciloxitri fluorometilcumarina (7-BFC) es desbencilada por la enzima CYP3A4 para producir un metabolito 7-hidroxitri fluorometilcumarina (HFC), que emite luz fluorescente.

Las condiciones de reacción son las siguientes: sustrato, 7-BFC 5,6  $\mu\text{mol/L}$ ; tiempo de pre-reacción, 0 ó 30 minutos, tiempo de reacción, 15 minutos, temperatura de reacción, 25°C (temperatura ambiente); contenido de CYP3A4 (expresada en *Escherichia coli*), en la pre-reacción 62,5 pmol/ml, en la reacción 6,25 pmol/ml (a una dilución de 10 veces); concentración del fármaco de ensayo, 0,625, 1,25, 2,5, 5, 10, 20  $\mu\text{mol/L}$  (seis puntos).

Se añadieron una enzima en un tampón de K-Pi (pH 7,4) y una solución de fármaco de ensayo como solución de pre-reacción a una placa de 96 pocillos a la composición de la pre-reacción, una parte de ella se transfiere a otra placa de 96 pocillos de modo que se diluye 1/10 con un sustrato en un tampón de K-Pi, se añade NADPH como cofactor para iniciar una reacción como referencia (sin preincubación) y, después de un tiempo predeterminado de reacción, se añade acetonitrilo / 0,5 mol/L Tris (trihidroxiaminometano) = 4/1 para detener la reacción. Además, se añade NADPH a una solución de preincubación restante para iniciar la preincubación (con preincubación) y, después de un tiempo predeterminado de preincubación, una parte se transfiere a otra placa de modo que se diluye 1/10 con un sustrato y un tampón de K-Pi para iniciar una reacción como referencia. Después de un tiempo predeterminado de reacción, se añade acetonitrilo/0.5 mol/L Tris (trihidroxiaminometano) = 4/1 para detener la reacción. Para la placa sobre la que se había realizado cada reacción de referencia, se mide un valor de fluorescencia de 7-HFC, que es un metabolito con un lector de fluorescencia de placas. (Ex = 420 nm, Em = 535 nm). La adición solamente de DMSO, que es un disolvente que disuelve el fármaco a un sistema de reacción, se adopta como control (100%), la actividad restante (%) se calcula para cada concentración del fármaco de ensayo añadido como solución, y se calcula la  $\text{IC}_{50}$  por suposición inversa por un modelo logístico que utiliza una concentración y una tasa de inhibición. Cuando la diferencia entre los valores de  $\text{IC}_{50}$  es de 5  $\mu\text{M}$  o más, se define como (+), y, cuando la diferencia es de 3  $\mu\text{M}$  o menos, se define como (-).

#### Ensayo de inhibición de CYP

Utilizando microsomas hepáticos humanos combinados de tipo comercial, y empleando, como marcadores, O-desetilación de 7-etoxiresorufina (CYP1A2), metilhidroxilación de tolbutamida (CYP2C9), 4'-hidroxilación de mefenitoína (CYP2C19), O-desmetilación de dextrometorfano (CYP2D6), e hidroxilación de terfenidina como reacciones típicas de metabolismo de sustratos de cinco formas principales de enzimas CYP humanas (CYP1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 3A4), se evalúa el grado de inhibición de cada cantidad de producción de los metabolitos por un compuesto de ensayo.

Las condiciones de reacción son las siguientes: sustrato, 0,5  $\mu\text{mol/L}$  de etoxiresorufina (CYP1A2), 100  $\mu\text{mol/L}$  de tolbutamida (CYP2C9), 50  $\mu\text{mol/L}$  de S-mefenitoína (CYP2C19), 5  $\mu\text{mol/L}$  de dextrometorfano (CYP2D6), 1  $\mu\text{mol/L}$  de terfenidina (CYP3A4), tiempo de reacción, 15 minutos, temperatura de reacción, 37°C; enzima, microsomas hepáticos humanos agrupados 0,2 mg de proteína/ml; concentración de fármaco de ensayo, 1, 5, 10, 20  $\mu\text{mol/L}$  (cuatro puntos).

Cada cinco tipos de sustratos, los microsomas hepáticos humanos, o un fármaco de ensayo en 50 mM de tampón Hepes como solución de reacción, se añade a una placa de 96 pocillos a la composición tal como se describe anteriormente, se añade NADPH como cofactor para iniciar las reacciones del metabolismo como marcadores y, después de incubar a 37°C durante 15 minutos, se añade una solución de metanol/acetronitrilo = 1/1 (v/v) para

- 5 detener la reacción. Después de centrifugar a 3000 rpm durante 15 minutos, se cuantifica la resorufina (metabolito CYP1A2) en el sobrenadante mediante un contador de marcas múltiples de fluorescencia y se cuantifican hidróxido de tributamida (metabolito CYP2CP), hidróxido de mefenitoína 4' (metabolito CYP2C19), dextrometorfano (metabolito CYP2D6), y alcohol terfenadina (metabolito CYP3A4) mediante LC/MS/MS.
- 10 La adición solamente de DMSO, que es un disolvente que disuelve un fármaco a un sistema de reacción se adoptó como control (100%), la actividad restante (%) se calcula en cada concentración del fármaco de ensayo añadido como solución y se calcula la IC<sub>50</sub> suposición inversa por un modelo logístico que utiliza una concentración y una tasa de inhibición.

### 15 **Ensayo de FAT**

Se inocularon 20 µl de bacilo de la fiebre tifoidea de rata almacenado por congelación (cepa TA98 de Salmonella typhimurium, cepa TA100) en 10 ml de un medio nutriente líquido (2,5% de caldo nutriente Oxoid No. 2), y se cultivó antes de agitar a 37°C durante 10 horas. Se centrifugaron 9 ml de una solución bacteriana de la cepa TA98 (2000 x g, 10 minutos) para eliminar la solución de cultivo, las bacterias se suspendieron en 9 ml de un tampón Micro F (K<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub>: 3,5 g/L, KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>: 1 g/L, (NH<sub>4</sub>)<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>: 1 g/L, citrato trisódico deshidrato: 0,25 g/L, MgSO<sub>4</sub> • 7H<sub>2</sub>O: 0,1 g/L), se

20 añade la suspensión a 110 ml de un medio de exposición (tampón Micro F que contenía biotina: 8 µg/ml, histidina: 0,2 µg/ml, glucosa: 8 mg/ml), y la cepa TA100 se añade a 120 ml del medio de exposición en relación con 3,16 ml de la solución bacteriana para preparar una solución bacteriana de prueba. Cada 12 µL de una solución de DMSO con la sustancia de ensayo (8 etapas de dilución de la dosis máxima de 50 mg/ml en una proporción de 2 veces), DMSO como control negativo, 50 µg/ml de solución de 4-nitroquinolina-1-óxido en DMSO y para la cepa TA98, 0,25 µg/ml de solución en DMSO de 2-(fúril)-3-(5-nitro-2-fúril)acrilamida para la cepa TA100 bajo la condición de activación no

25 metabólica, 40 µg/ml de solución en DMSO de 2-aminoantraceno para la cepa TA98, 20 µg/ml de solución en DMSO de 2-aminoantraceno para la cepa TA100 bajo la condición de activación del metabolismo como control positivo, y 588 µL de la solución bacteriana de prueba (una solución mixta de 498 µL de la solución bacteriana de prueba y 90 µL de mezcla S9 bajo la condición de activación del metabolismo) se mezclan, y se cultiva con agitación a 37°C durante 90 minutos. Se mezclan 460 µL de la solución bacteriana expuesta a la sustancia de ensayo con 2300 µL de un medio indicador (tampón Micro F que contenía biotina: 8 µg/ml, histidina: 0,2 µg/ml, glucosa: 8 mg/ml, púrpura de bromocresol: 37,5 µg/ml), cada 50 µL se dispensa en microplacas de 48 pocillos/dosis, y se somete a cultivo estacionario a 37°C durante 3 días. Dado que un pocillo que contenía una bacteria que ha obtenido la capacidad de proliferación por la mutación de un aminoácido (histidina) la síntesis del gen de la enzima se convierte de púrpura a amarillo debido a un cambio de pH, se cuentan los pocillos de proliferación bacteriana que se han coloreado de amarillo en 48 pocillos por dosis, y se evalúa mediante la comparación con un grupo de control negativo. (-) se refiere a que la mutagenicidad es negativa y (+) es positiva.

### 40 **Ensayo de estabilidad del metabolismo**

Utilizando microsomas hepáticos humanos combinados de tipo comercial, se hace reaccionar un compuesto de ensayo durante un tiempo constante, se calcula una tasa remanente mediante la comparación de una muestra tratada y una muestra sin tratar, de este modo, se evalúa el grado de metabolismo en el hígado. Se lleva a cabo una reacción (reacción de oxidación) a 37°C durante 0 ó 30 minutos en presencia de 1 mmol/L de NADPH en 0,2 ml de un tampón (50 mmol/L de Tris-HCl, pH 7,4, cloruro de potasio 150 mmol/L, 10 mmol/L de cloruro de magnesio) que contenía 0,5 mg proteína/ml de microsomas de hígado humano. Después de la reacción, se añaden 50 µL de la solución de reacción a 100 µL de una mezcla de metanol/acetronitrilo = 1/1 (v/v), se mezcla y se centrifuga a 3000 rpm durante 15 minutos. El compuesto de ensayo en el sobrenadante se cuantifica mediante LC/MS/MS, y se calcula una cantidad restante del compuesto de ensayo después de la reacción, dejando que la cantidad de compuesto al tiempo de reacción sea el 100%. La reacción de hidrólisis se lleva a cabo en ausencia de NADPH y la reacción de glucuronidación es en presencia de 5 mM de ácido UDP-glucurónico en lugar de NADPH, seguido por reacciones similares.

### 55 **Ensayo de hERG**

A efectos de evaluar el riesgo de una prolongación del intervalo QT en el electrocardiograma, los efectos sobre la corriente retardada rectificadora de K<sup>+</sup> (I<sub>Kr</sub>), que desempeña un papel importante en el proceso de repolarización ventricular, se estudió la utilización de células HEK293, que expresan el canal del gen relacionado con el gen éter-a-go humano (hERG).

Después que una célula se mantiene a un potencial de membrana de -80 mV por el método de fijación de membrana de células enteras utilizando un sistema de fijación de membrana automatizado (PatchXpress 7000A, Axon Instruments Inc.), se registra I<sub>Kr</sub> inducida por la estimulación de pulsos de despolarización a 40 mV durante 2 segundos y, además, la estimulación de pulsos de repolarización a -50 mV durante 2 segundos. Después que la

- 65

corriente generada se estabiliza, la solución extracelular (NaCl: 135 mmol/L, KCl: 5,4 mmol/L, NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>: 0,3 mmol/L, CaCl<sub>2</sub>·2H<sub>2</sub>O: 1,8 mmol/L, MgCl<sub>2</sub> • 6H<sub>2</sub>O: 1 mmol/L, glucosa: 10 mmol/L, HEPES (ácido 4-(2-hidroxietil)-1-piperazinanosulfónico): 10 mmol/L, pH = 7,4) en el que el compuesto de ensayo que había sido disuelto a una concentración objetivo se aplica a la celda bajo condiciones de temperatura ambiente durante 10 minutos. A partir del registro de I<sub>Kr</sub>, se mide un valor absoluto de la corriente de pico de cola basándose en el valor de corriente en el potencial de membrana en reposo utilizando un programa de análisis (DataXpress ver.1, Molecular Devices Corporation). Además, se calcula el % de inhibición con relación a la corriente de pico de cola antes de la aplicación de la sustancia de ensayo, y se compara con el grupo al que se le aplicó vehículo (0,1% de solución de sulfóxido de dimetilo) para evaluar la influencia de la sustancia de ensayo sobre I<sub>Kr</sub>.

### Composiciones farmacéuticas

Aunque un compuesto de la presente invención se pueden administrar a un mamífero en forma de un producto químico en bruto sin ningún otro componente presente, el compuesto se administra preferentemente como parte de una composición farmacéutica que contenía el compuesto en combinación con un vehículo adecuado farmacéuticamente aceptable. Dicho vehículo se puede seleccionar entre excipientes y componentes auxiliares farmacéuticamente aceptables.

Las composiciones farmacéuticas dentro del alcance de la presente invención comprenden todas las composiciones en las que un compuesto de la presente invención se combina con un vehículo farmacéuticamente aceptable. En una realización preferente, el compuesto está presente en la composición en una cantidad que es eficaz para conseguir su propósito terapéutico pretendido. Aunque las necesidades individuales pueden variar, la determinación de intervalos óptimos de cantidades eficaces de cada compuesto está dentro de la experiencia de la técnica. Típicamente, los compuestos se pueden administrar a mamíferos, por ejemplo humanos, por vía oral a una dosis aproximadamente de 0,0025 a aproximadamente 1500 mg por kg de peso corporal del mamífero, o una cantidad equivalente de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, por día para el tratamiento del trastorno concreto. Una dosis oral útil de un compuesto de la presente invención administrada a un mamífero es aproximadamente de 0,0025 a aproximadamente 50 mg por kg de peso corporal del mamífero, o una cantidad equivalente de la sal farmacéuticamente aceptable del mismo. Para inyección intramuscular, la dosis es típicamente aproximadamente la mitad de la dosis oral. Una dosis oral unitaria puede comprender aproximadamente de 0,01 a aproximadamente 50 mg, y preferentemente aproximadamente de 0,1 a aproximadamente 10 mg, del compuesto. La dosis unitaria se puede administrar una o más veces al día como uno o más comprimidos, que contenía cada uno aproximadamente de 0,01 a aproximadamente 50 mg del compuesto, o una cantidad equivalente de una sal farmacéuticamente aceptable o un solvato del mismo.

Una composición farmacéutica de la presente invención se puede administrar a cualquier animal que pueda experimentar los efectos beneficiosos de un compuesto de la presente invención. Los más importantes de dichos animales son los mamíferos, por ejemplo seres humanos y animales de compañía, aunque la presente invención no está destinada a estar limitada de esta manera.

Una composición farmacéutica de la presente invención se puede administrar por cualquier medio que logre su propósito previsto. Por ejemplo, la administración puede ser por vía oral, parenteral, subcutánea, intravenosa, intramuscular, intraperitoneal, transdérmica, intranasal, transmucosal, rectal, intravaginal o bucal, o por inhalación. La dosis administrada y la vía de administración variarán, dependiendo de las circunstancias del sujeto en particular, y teniendo en cuenta factores tales como la edad, la salud, y el peso del receptor, condición o trastorno a tratar, tipo de tratamiento concurrente, si existe alguno, frecuencia del tratamiento, y la naturaleza del efecto deseado.

En una realización, una composición farmacéutica de la presente invención se puede administrar por vía oral y se formula en forma de comprimidos, grageas, cápsulas o una preparación líquida oral. En una realización, la formulación oral comprende multipartículas extruidas que comprenden el compuesto de la presente invención.

Alternativamente, una composición farmacéutica de la presente invención se puede administrar por vía rectal, y se formula en supositorios.

Alternativamente, una composición farmacéutica de la presente invención se puede administrar por inyección.

Alternativamente, una composición farmacéutica de la presente invención se puede administrar por vía transdérmica.

Alternativamente, una composición farmacéutica de la presente invención se puede administrar por inhalación o por administración intranasal.

Alternativamente, una composición farmacéutica de la presente invención se puede administrar por vía intravaginal.

Una composición farmacéutica de la presente invención puede contener aproximadamente del 0,01 al 99 por ciento en peso, y preferentemente aproximadamente del 0,25 al 75 por ciento en peso, del compuesto o compuestos

activos.

Los presentes métodos de la invención, tales como el método para el tratamiento o prevención de un trastorno sensible al bloqueo de los canales de calcio en un animal en necesidad del mismo, pueden comprender además la administración de un segundo agente terapéutico al animal al que se le administra un compuesto de fórmula I. En una realización, el segundo agente terapéutico se administra en una cantidad eficaz.

Las cantidades eficaces de los otros agentes terapéuticos son conocidas por los expertos en la materia. Sin embargo, está dentro de la competencia del experto en la materia determinar el intervalo de cantidad eficaz óptimo del otro agente terapéutico. En una realización de la presente invención, en la que se administra otro agente terapéutico a un animal, la cantidad eficaz del compuesto de la presente invención es menor de lo que sería su cantidad eficaz cuando no se administra el otro agente terapéutico. En este caso, sin pretender estar unido a ninguna teoría, se cree que los compuestos de la presente invención y el otro agente terapéutico actúan de forma sinérgica para tratar o prevenir un trastorno o afección. El segundo agente terapéutico puede ser, sin constituir limitación, un agonista opioide, un analgésico no opioide, un agente anti-inflamatorio no esteroideo, un agente antimigrañoso, un inhibidor de Cox-II, un bloqueador  $\beta$ -adrenérgico, un anticonvulsivo, un antidepresivo, un agente anticancerígeno, un agente para tratar un trastorno adictivo, un agente para tratar la enfermedad de Parkinson y parkinsonismo, un agente para tratar la ansiedad, un agente para tratar la epilepsia, un agente para tratar un ataque, un agente para tratar una accidente cerebrovascular, un agente para tratar una afección prurítica, un agente para tratar psicosis, un agente para el tratamiento de ALS, un agente para tratar un trastorno cognitivo, un agente para tratar migraña, un agente para tratar vómitos, un agente para tratar discinesia, o un agente para tratar depresión, y mezclas de los mismos.

Se incluyen entre los ejemplos de agonistas opioides útiles, sin constituir limitación, alfentanilo, alilprodina, alfaprodina, anileridina, bencilmorfina, becitramida, buprenorfina, butorfanol, clonitaceno, codeína, desomorfina, dextromoramida, dezocina, diampromida, diamorfona, dihidrocodeína, dihidromorfina, dimenoxadol, dimefepantol, dimetiltiambuteno, butirato de dioxafetilo, dipipanona, eptazocina, etoheptazina, etilmetiltiambuteno, etilmorfina, etonitaceno, fentanilo, heroína, hidrocodona, hidromorfona, hidroxipetidina, isometadona, cetobemidona, levorfanol, levofenacilmorfano, lofentanil, meperidina, meptazinol, metazocina, metadona, metopón, morfina, mirofina, nalbufina, narceína, nicomorfina, norlevorfanol, normetadona, nalorfina, normorfina, norpipanona, opio, oxicodona, oximorfona, papaveretum, pentazocina, fenadoxona, fenomorfanol, fenazocina, fenoperidina, piminodina, piritramida, proheptacina, promedol, properidina, propiram, propoxifeno, sufentanilo, tilidina, tramadol, sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, y mezclas de los mismos.

En ciertas realizaciones, el agonista opioide se selecciona entre codeína, hidromorfona, hidrocodona, oxicodona, dihidrocodeína, dihidromorfina, morfina, tramadol, oximorfona, sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, y mezclas de los mismos.

Se incluyen entre los ejemplos de analgésicos no opioides útiles agentes antiinflamatorios no esteroideos, tales como aspirina, ibuprofeno, diclofenaco, naproxeno, benoxaprofeno, flurbiprofeno, fenoprofeno, flubufeno, ketoprofeno, indoprofeno, piroprofeno, carprofeno, oxaprozina, pramoprofeno, muprofeno, trioxaprofeno, suprofeno, aminoprofeno, ácido tiaprofénico, fluprofeno, ácido buclóxico, indometacina, sulindac, tolmetina, zomepiraco, tiopinaco, zidometacina, acemetacina, fentiazaco, clidanaco, oxpinaco, ácido mefenámico, ácido meclofenámico, ácido flufenámico, ácido niflúmico, ácido tolfenámico, diflurisal, flufenisal, piroxicam, sudoxicam, isoxicam, y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, y mezclas de los mismos. Se incluyen entre los ejemplos de otros analgésicos no opioides adecuados las siguientes clases químicas de analgésicos, antipiréticos, antiinflamatorios no esteroideos, no limitativos: derivados del ácido salicílico, que incluyen aspirina, salicilato de sodio, trisalicilato de colina y magnesio, salsalate, diflunisal, ácido salicilsalicílico, sulfasalazina y olsalazina; derivados de para aminofenol que incluyen acetaminofeno y fenacetina; ácidos acéticos indol e indeno, que incluyen indometacina, sulindaco, y etodolaco; ácidos heteroaril acéticos, que incluyen tolmetina, diclofenaco, y ketorolaco; ácidos antranílicos (fenamatos), que incluyen ácido mefenámico y ácido meclofenámico; ácidos enólicos, que incluyen oxicams (piroxicam, tenoxicam), y pirazolidindionas (fenilbutazona, oxifentartazona); y alcanonas, que incluyen nabumetona. Para una descripción más detallada de los NSAID, véase NPL35 y NPL36, que se incorporan en su totalidad en el presente documento como referencia. Inhibidores adecuados de Cox-II e inhibidores de 5-lipoxigenasa, así como combinaciones de los mismos, se describen en PTL24, que se incorpora en su totalidad en el presente documento como referencia. Se incluyen entre los ejemplos de inhibidores útiles de Cox II, sin constituir limitación, rofecoxib y celecoxib.

Se incluyen entre los ejemplos de agentes antimigrañosos útiles, sin constituir limitación, alpiroprida, bromocriptina, dihidroergotamina, dolasetrón, ergocornina, ergocornina, ergocriptina, ergonovina, cornezuelo, ergotamina, acetato de flumedroxona, fonazine, ketanserina, lisurida, lomerizina, metilergonovina, metisergida, metoprolol, naratriptán, oxetorona, pizotilina, propranolol, risperidona, rizatriptán, sumatriptán, timolol, trazodona, zolmitriptán, y mezclas de los mismos.

Se incluyen entre los ejemplos de bloqueadores  $\beta$ -adrenérgicos útiles, sin constituir limitación, acebutolol, alprenolol, amosulablol, arotinolol, atenolol, befunolol, betaxolol, bevantolol, bisoprolol, bopindolol, bucumolol, bufetolol,

bufuralol, bunitrolol, bupranolol, clorhidrato de butidrina, butofilolol, carazolol, carteolol, carvedilol, celiprolol, cetamolol, cloranolol, dilevalol, epanolol, esmolol, indenolol, labetalol, levobunolol, mepindolol, metipranolol, metoprolol, moprolol, nadolol, nadoxolol, nebivalol, nifenalol, nipradilol, oxprenolol, penbutolol, pindolol, practolol, pronetalol, propranolol, sotalol, sulfinalol, talinolol, tertatolol, tilisolol, timolol, toliprolol y xibenolol.

5 Se incluyen entre los ejemplos de anticonvulsivos útiles, sin constituir limitación, acetilfeneturida, albutoína, aloxidona, aminoglutetimida, ácido 4-amino-3-hidroxi-butírico, atrolactamida, beclamida, buramato, bromuro de calcio, carbamazepina, cinromida, clometiazol, clonazepam, decimemida, dietadiona, dimetadiona, doxenitroin, eterobarbo, etadiona, etosuximida, etotoína, felbamato, fluoresona, gabapentina, 5-hidroxitriptófano, lamotrigina, bromuro de  
10 magnesio, sulfato de magnesio, mefenitoína, mefobarbital, metarbital, metetoína, metsuximida, 5-metil-5-(3-fenantril)-hidantoína, 3-metil-5-fenilhidantoína, narcobarbital, nimetazepam, nitrazepam, oxcarbacepina, parametadiona, fenacemida, fenetarbital, feneturida, fenobarbital, fensuximida, ácido fenilmetilbarbiturico, fenitoína, fetenilato sodio, bromuro de potasio, pregabalina, primidona, progabida, bromuro de sodio, solanum, bromuro de  
15 estroncio, suclofenida, sulfiamo, tetrantoína, tiagabina, topiramato, trimetadiona, ácido valproico, valpromida, vigabatrina, y zonisamida.

Se incluyen entre los ejemplos de antidepresivos útiles, sin constituir limitación, binedalina, caroxazona, citalopram, (S)-citalopram, dimetazan, fencamina, indalпина, clorhidrato de indeloxacina, nefopam, nomifensina, oxitriptan, oxipertina, paroxetina, sertralina, tiazesim, trazodona, benmoxina, iproclozida, iproniazida, isocarboxazida,  
20 nialamida, octamoxina, fenelzina, cotinina, roliciprina, rolipram, maprotilina, metralindol, mianserina, mirtazepina, adinazolam, amitriptilina, amitriptilinoxido, amoxapina, butriptilina, clomipramina, demexiptilina, desipramina, dibencepina, dimetacrina, dotiepina, doxepina, fluacizina, imipramina, imipramina N-óxido, iprindol, lofepramina, melitraceno, metapramina, nortriptilina, noxiptilina, opipramol, pizotilina, propizepine, protriptilina, quinupramina, tianeptina, trimipramina, adrafinil, benactizina, bupropión, butacetina, dioxadrol, duloxetina, etoperidona,  
25 febarbamato, femoxetina, fempentadiol, fluoxetina, fluvoxamina, hematoporfirina, hipericina, levofacetoperano, medifoxamina, milnacipran, minaprina, moclobemida, nefazodona, oxaflozano, piberaline, prolintano, pirusuccideanol, ritanserina, roxindol, cloruro de rubidio, sulpirida, tandospirona, tozalinona, tofenacina, toloxatona, tranilcipromina, L-triptófano, venlafaxina, viloxazina y zimeldina.

30 Se incluyen entre los ejemplos de agentes anticancerígenos útiles, sin constituir limitación, acivicina, aclarubicina, clorhidrato de acodazol, acronina, adozelesina, aldesleucina, altretamina, ambomicina, acetato de ametantrona, aminoglutetimida, amsacrina, anastrozol, antramicina, asparaginasa, asperlina, azacitidina, azetepa, azotomicina, batimastat, benzodepa, bicalutamida, clorhidrato de bisantreno, dimesilato de bisnafida, bizelesina, sulfato de  
35 bleomicina, brequinar sódico, bropirimina, busulfán, cactinomicina, calusterona, caracemide, carbetímero, carboplatino, carmustina, clorhidrato de carubicina, carzelesina, cedefingol, clorambucil, cirolemicina, y cisplatino.

Se incluyen entre los agentes terapéuticos útiles para tratar o prevenir un trastorno adictivo, sin constituir limitación, metadona, desipramina, amantadina, fluoxetina, buprenorfina, un agonista opiáceo, 3-fenoxipiridina, o un antagonista de la serotonina.

40 Se incluyen entre los ejemplos de agentes terapéuticos útiles para tratar o prevenir la enfermedad de Parkinson y el parkinsonismo, sin constituir limitación, carbidopa/levodopa, pergolida, bromocriptina, ropinirol, pramipexol, entacapona, tolcapona, selegilina, amantadina, y clorhidrato de trihexifenidilo.

45 Se incluyen entre los ejemplos de agentes terapéuticos útiles para tratar o prevenir la ansiedad, sin constituir limitación, benzodiazepinas, tales como alprazolam, brotizolam, clordiazepóxido, clobazam, clonazepam, clorazepato, demoxepam, diazepam, estazolam, fiumazenil, flurazepam, halazepam, lorazepam, midazolam, nitrazepam, nordazepam, oxazepam, prazepam, quazepam, temazepam y triazolam; agentes no benzodiazepínicos, tales como buspirona, gepirona, ipsapirona, tiospirona, zolpicona, zolpidem y zaleplon; tranquilizantes, tales como  
50 barbitúricos, por ejemplo, amobarbital, aprobarbital, butabarbital, butalbital, mefobarbital, metohexital, pentobarbital, fenobarbital, secobarbital, tiopental; y carbamatos de propanodiol, tales como meprobamato y tibamato.

Se incluyen entre los ejemplos de agentes terapéuticos útiles para tratar o prevenir la epilepsia o convulsiones, sin constituir limitación, etosuximida, gabapentina, lamotrigina, carbamazepina, fenobarbital, fenitoína, primidona, ácido valproico, trimetadiona, benzodiazepinas, gamma-vinil-GABA, acetazolamida, y felbamato.

55 Se incluyen entre los ejemplos de agentes terapéuticos útiles para tratar o prevenir accidentes cerebrovasculares, sin constituir limitación, anticoagulantes tales como heparina, agentes que descomponen los coágulos tales como estreptoquinasa o activador tisular del plasminógeno, agentes que reducen la inflamación tales como manitol o corticosteroides, y ácido acetilsalicílico.

60 Se incluyen entre los ejemplos de agentes terapéuticos útiles para tratar o prevenir una condición prurítica, sin constituir limitación, naltrexona; nalmefeno, danazol; tricíclicos, tales como amitriptilina, imipramina, y doxepina; antidepresivos tales como los que se indican a continuación; mentol, alcanfor; fenol; pramoxina; capsicina; alquitrán; esteroides, y antihistamínicos.

65

- 5 Se incluyen entre los ejemplos de agentes terapéuticos útiles para tratar o prevenir la psicosis, sin constituir limitación, fenotiazinas, tales como clorhidrato de clorpromazina, besilato de mesoridazina, y clorhidrato de thoridazine; tioxantenos tales como clorhidrato de tiotixeno y cloroprotixeno; clozapina, risperidona, olanzapina, quetiapina, fumarato de quetiapina; haloperidol; decanoato de haloperidol; succinato de loxapina; clorhidrato de molindona; pimozida, y la ziprasidona.
- 10 Se incluyen entre los ejemplos de agentes terapéuticos útiles para tratar o prevenir ALS, sin constituir limitación, baclofeno, factores neurotróficos, riluzol, tizanidina, benzodiazepinas tales como clonazepam y dantroleno.
- 15 Se incluyen entre los ejemplos de agentes terapéuticos útiles para tratar o prevenir trastornos cognitivos, sin constituir limitación, agentes para tratar o prevenir la demencia tales como tacrina; donepezil; ibuprofeno; fármacos antipsicóticos tales como tioridazina y haloperidol, y los fármacos antidepresivos tales como los que se indican a continuación.
- 20 Se incluyen entre los ejemplos de agentes terapéuticos útiles para tratar o prevenir la migraña, sin constituir limitación, sumatriptán; metisergida, ergotamina, cafeína, y beta-bloqueadores tales como propranolol, verapamil, y divalproex.
- 25 Se incluyen entre los ejemplos de agentes terapéuticos útiles para tratar o prevenir el vómito, sin constituir limitación, antagonistas de los receptores de 5-HT<sub>3</sub>, tales como odansetrón, dolasetrón, granisetrón, y tropisetrón; antagonistas del receptor de la dopamina tales como proclorperazina, tietilperacina, clorpromacina, metoclopramida, y domperidona; glucocorticoides tales como dexametasona, y benzodiazepinas como lorazepam y alprazolam.
- 30 Se incluyen entre los ejemplos de agentes terapéuticos útiles para tratar o prevenir la disquinesia, sin constituir limitación, reserpina y tetrabenazina.
- 35 Se incluyen entre los ejemplos de agentes terapéuticos útiles para tratar o prevenir la depresión, sin constituir limitación, antidepresivos tricíclicos, tales como amitriptilina, amoxapina, bupropión, clomipramina, desipramina, doxepina, imipramina, maprotilina, nefazadona, nortriptilina, protriptilina, trazodona, trimipramina, y venlafaxina, inhibidores selectivos de recaptación de serotonina, tales como citalopram, (S)-citalopram, fluoxetina, fluvoxamina, paroxetina y setralina, inhibidores de la monoaminoxidasa como isocarboxazid, pargilina, fenelzina, tranilcipromina, y psicoestimulantes tales como dextroanfetamina y metilfenidato.
- 40 Un compuesto de la presente invención (es decir, el primer agente terapéutico) y el segundo agente terapéutico pueden actuar de forma aditiva o, en una realización, de forma sinérgica.
- 45 Alternativamente, el segundo agente terapéutico se puede utilizar para tratar un trastorno o afección que es diferente del trastorno o afección para la que se administra el primer agente terapéutico, y cuyo trastorno o afección puede ser o puede no ser una afección o trastorno o estado tal como los que se definen en el presente documento. En una realización, un compuesto de la presente invención se administra de forma simultánea con el segundo agente terapéutico, por ejemplo, se puede administrar una única composición que comprende tanto una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula I, y una cantidad eficaz de un segundo agente terapéutico.
- 50 Por consiguiente, la presente invención da a conocer además una composición farmacéutica que comprende una combinación de un compuesto de la presente invención, el segundo agente terapéutico, y un vehículo farmacéuticamente aceptable. De forma alternativa, se puede administrar simultáneamente una composición que comprende una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula I y una composición diferente que comprende una cantidad eficaz de un segundo agente terapéutico. En otra realización, una cantidad eficaz de un compuesto de la presente invención se administra antes o después de la administración de una cantidad eficaz del segundo agente terapéutico. En esta realización, el compuesto de la presente invención se administra a la vez que el segundo agente terapéutico ejerce su efecto terapéutico, o se administra el otro agente terapéutico, a la vez que el compuesto de la presente invención ejerce su efecto preventivo o terapéutico para el tratamiento o prevención de un trastorno o afección.
- 55 Una composición farmacéutica de la presente invención se fabrica preferentemente de una manera que es en sí conocida, por ejemplo, por medio de procesos convencionales de mezclado, granulación, elaboración de grageas, disolución, extrusión, o liofilización. De esta manera, las composiciones farmacéuticas para uso oral pueden obtenerse combinando el compuesto activo con excipientes sólidos, opcionalmente por trituración de la mezcla resultante y procesando la mezcla de gránulos, después de añadir sustancias auxiliares adecuadas, si se desea o si es necesario, para obtener comprimidos o núcleos de grageas.
- 60 Los excipientes adecuados incluyen cargas tales como sacáridos (por ejemplo, lactosa, sacarosa, manitol o sorbitol), preparaciones de celulosa, fosfatos de calcio (por ejemplo, fosfato tricálcico o fosfato ácido de calcio), así como aglutinantes tales como pasta de almidón (utilizando, por ejemplo, almidón de maíz, almidón de trigo, almidón de arroz, o almidón de patata), gelatina, tragacanto, metilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, carboximetilcelulosa de sodio, y/o polivinil pirrolidona. Si se desea, se puede añadir uno o más agentes de desintegración, tales como los

almidones mencionados anteriormente y también carboximetil-almidón, polivinilpirrolidona reticulada, agar, o ácido algínico o una sal del mismo, tal como alginato de sodio.

5 Las sustancias auxiliares son típicamente agentes reguladores del flujo y lubricantes tales como, por ejemplo, sílice, talco, ácido esteárico o sales del mismo (por ejemplo, estearato de magnesio o estearato de calcio) y polietilenglicol. Los núcleos de grageas se proporcionan con recubrimientos adecuados que son resistentes a los jugos gástricos. Para este propósito, se pueden utilizar soluciones concentradas de sacáridos, que pueden contener opcionalmente goma arábiga, talco, polivinilpirrolidona, polietilenglicol y/o dióxido de titanio, soluciones de laca y disolventes orgánicos adecuados o mezclas de disolventes. Con el fin de producir recubrimientos resistentes a los jugos gástricos, se pueden utilizar soluciones de preparaciones de celulosa adecuadas tales como ftalato de acetilcelulosa o ftalato de hidroxipropilmetil-celulosa. Se pueden añadir colorantes o pigmentos a los comprimidos o recubrimientos de grageas, por ejemplo, para la identificación o para caracterizar las combinaciones de dosis de compuestos activos.

15 Se incluyen entre los ejemplos de otras preparaciones farmacéuticas que pueden utilizarse por vía oral cápsulas de ajuste por presión preparadas de gelatina, o cápsulas blandas selladas preparadas de gelatina y un plastificante tales como glicerol o sorbitol. Las cápsulas de ajuste por presión pueden contener un compuesto en forma de gránulos, que puede mezclarse con cargas tales como lactosa, aglutinantes tales como almidones, y/o lubricantes tales como talco o estearato de magnesio y, opcionalmente, estabilizadores, o en forma de multipartículas extruidas. 20 En las cápsulas blandas, los compuestos activos se disuelven o suspenden en líquidos adecuados, tales como aceites grasos o parafina líquida. Además, se pueden añadir estabilizantes.

Se incluyen entre posibles preparaciones farmacéuticas para administración rectal, por ejemplo, supositorios, que consisten en una combinación de uno o más compuestos activos con una base de supositorio. Se incluyen entre las bases de supositorios adecuadas triglicéridos naturales y sintéticos, e hidrocarburos de parafina, entre otros. También es posible utilizar cápsulas rectales de gelatina que consisten en una combinación del compuesto activo con un material de base tal como, por ejemplo, un triglicérido líquido, glicol de polietileno, o hidrocarburo de parafina.

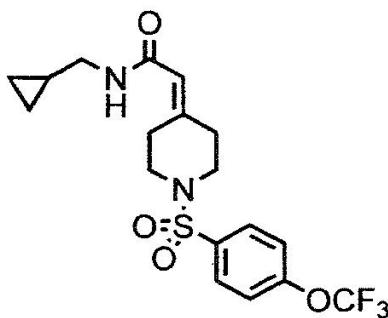
30 Se incluyen entre las formulaciones adecuadas para administración parenteral soluciones acuosas de los compuestos activos en forma soluble en agua, tal como, por ejemplo, una sal soluble en agua, solución alcalina, o una solución ácida. Alternativamente, una suspensión del compuesto activo puede prepararse como una suspensión oleosa. Disolventes lipófilos adecuados o vehículos tales como suspensión pueden incluir aceites grasos (por ejemplo, aceite de sésamo), ésteres de ácidos grasos sintéticos (por ejemplo, oleato de etilo), triglicéridos, o un polietilenglicol, tal como polietilenglicol 400 (PEG-400). Una suspensión acuosa puede contener una o más sustancias para aumentar la viscosidad de la suspensión, que incluyen, por ejemplo, carboximetilcelulosa de sodio, sorbitol y/o dextrano. La suspensión puede contener opcionalmente estabilizantes.

Los siguientes ejemplos son ilustrativos, pero no limitantes, de los compuestos, composiciones y procedimientos de la presente invención. Modificaciones y adaptaciones adecuadas de la variedad de condiciones y parámetros encontrados normalmente en la terapia clínica y que son evidentes para los expertos en la materia en vista de esta descripción están dentro del espíritu y alcance de la presente invención.

### Ejemplos

#### 45 EJEMPLO 1

N-(ciclopropilmetil)-2-(1-(4-(trifluorometoxi)fenilsulfonil)piperidin-4-iliden)acetamida



50 a) Se añadió cloruro de 4-(trifluorometoxi)benzenosulfonilo (15,0 g, 56,4 mmol) durante 30 minutos a 0°C a una solución de clorhidrato de 4-piperidona monohidrato (7,22 g, 47,0 mmol) y N,N-diisopropiletamina (DIPEA, 17,7 ml, 103 mmol) en N, N-dimetilformamida (DMF, 200 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 días. La mezcla de reacción se inactivó con H<sub>2</sub>O (800 ml) y la precipitación resultante se recogió y se lavó con H<sub>2</sub>O y n-hexano para obtener 1-(4-(trifluorometoxi)fenilsulfonil)piperidin-4-ona (11,9 g, 79%) como un sólido de color

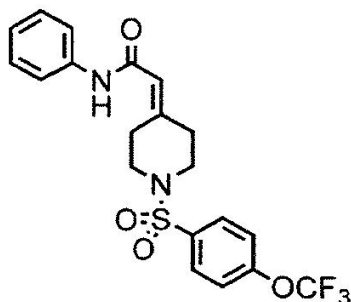
55

amarillo pálido.

- b) Se añadió hidruro de sodio (60%, 0,34 g, 8,53 mmol) a 0°C a una solución 2-(dimetoxifosforil)acetato de terc-butilo (2,15 g, 9,31 mmol) en tetrahidrofurano (THF, 35 ml) y la mezcla se agitó durante 10 minutos. Se añadió 1-(4-(trifluorometoxi)fenilsulfonil)piperidin-4-ona (2,50 g, 7,76 mmol) y el conjunto se agitó a 0°C durante 4 horas. La mezcla de reacción se inactivó con solución saturada de NH<sub>4</sub>Cl (40 ml), y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (40 ml x 2). La fase orgánica combinada se lavó con solución saturada de cloruro sódico (30 ml), se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró al vacío. El sólido residual se recristalizó a partir de acetato de etilo/n-hexano para obtener 2-(1-(4-(trifluorometoxi)fenilsulfonil)piperidin-4-iliden)acetato de terc-butilo (3,10 g, 90%) como un sólido de color amarillo pálido.
- c) Se añadió ácido trifluoroacético (5,00 ml, 64,9 mmol) a 0°C a una solución de 2-(1-(4-(trifluorometoxi)fenilsulfonil)piperidin-4-iliden)acetato (2,93 g, 6,98 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (15 ml) y el conjunto se agitó a 0°C durante 1 hora y temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se concentró al vacío y el sólido residual se recristalizó a partir de CHCl<sub>3</sub>/n-hexano para obtener ácido 2-(1-(4-(trifluorometoxi)fenilsulfonil)piperidin-4-iliden)acético (2,53 g, 97%) como un sólido blanco.
- d) Se añadió ciclopropilmetilamina (0,065 ml, 0,75 mmol) a una solución de ácido 2-(1-(4-(trifluorometoxi)fenilsulfonil)piperidin-4-iliden)acético (183 mg, 0,500 mmol), clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (115 mg, 0,600 mmol) y 1-hidroxibenzotriazol monohidrato (84 mg, 0,55 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (5 ml), y el conjunto se agitó durante 12 horas. Después que la reacción se inactivó con solución saturada de NaHCO<sub>3</sub> (15 ml), la fase acuosa se extrajo con CHCl<sub>3</sub> (30 ml x 2) y la fase orgánica combinada se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna (acetato de etilo/n-hexano: 65/35) para obtener N-(ciclopropilmetil)-2-(1-(4-(trifluorometoxi)fenilsulfonil)piperidin-4-iliden)acetamida (102 mg, 49%) como un sólido blanco: LCMS: 419 {M+1}<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 0,11 (m, 2H), 0,37 (m, 2H), 0,85 (m, 1H), 2,26 (m, 2H), 2,90-3,05 (m, 8H), 5,67 (s, 1H), 7,62 (d, 2H), 7,90 (d, 2H), 7,96 (t, 1H).

## 25 EJEMPLO 2

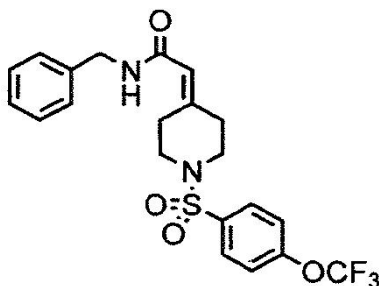
Se preparó N-fenil-2-(1-(4-(trifluorometoxi)fenilsulfonil)piperidin-4-iliden)acetamida de una manera similar a la que se describe en el ejemplo 1:



sólido blanco: LCMS: 441 {M+1}<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 2,17 (m, 2H), 2,99 (m, 2H), 3,14 (m, 2H), 3,55 (m, 2H), 5,55 (s, 1H), 7,02 (m, 1H), 7,27 (m, 2H), 7,54 (d, 2H), 7,61 (d, 2H), 7,91 (m, 2H), 9,90 (s, 1H).

## 35 EJEMPLO 3

Se preparó N-bencil-2-(1-(4-(trifluorometoxi)fenilsulfonil)piperidin-4-iliden)acetamida de una manera similar a la que se describe en el ejemplo 1:



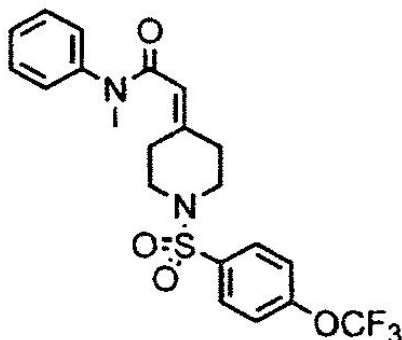
sólido blanco: LCMS: 455 {M+1}<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 2,27 (m, 2H), 3,2 – 3,7 (m, 6H), 4,25 (d, 2H), 5,72 (s, 1H), 7,22 (m, 3H), 7,29 (m, 2H), 7,62 (d, 2H), 7,90 (d, 2H), 8,38 (t, 1H).



## EJEMPLO 4

Se preparó N-metil-N-fenil-2-(1-(4-(trifluorometoxi)fenilsulfonil)piperidin-4-iliden)acetamida de una manera similar a la que se describe en el ejemplo 1:

5



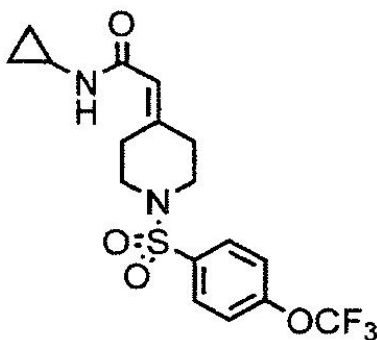
sólido blanco: LCMS: 455 {M+1}<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 2,09 (m, 2H), 2,69 (m, 2H), 2,86 (m, 4H), 3,17 (s, 3H), 5,51 (s, 1H), 7,20 (m, 3H), 7,31 (m, 2H), 7,65 (d, 2H), 7,86 (d, 2H).

10

## EJEMPLO 5

Se preparó N-ciclopropil-2-(1-(4-(trifluorometoxi)fenilsulfonil)piperidin-4-iliden)acetamida de una manera similar a la que se describe en el ejemplo 1:

15



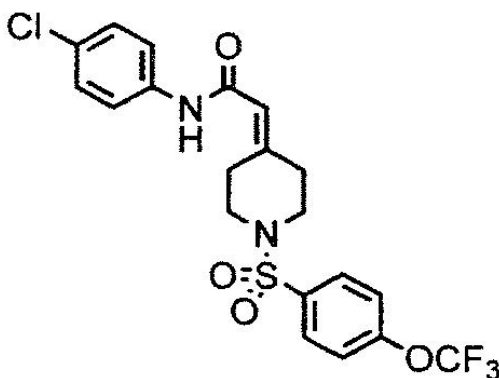
sólido blanco: LCMS: 405 {M+1}<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 0,34 (m, 2H), 0,59 (m, 2H), 2,24 (m, 2H), 2,61 (m, 1H), 3,03 (m, 6H), 5,56 (s, 1H), 7,62 (d, 2H), 7,91 (m, 3H).

20

## EJEMPLO 6

Se preparó N-(4-clorofenil)-2-(1-(4-(trifluorometoxi)fenilsulfonil)piperidin-4-iliden)acetamida de una manera similar a la que se describe en el ejemplo 1:

25



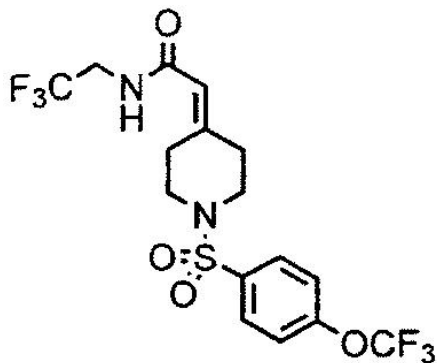
sólido blanco: LCMS: 476 {M+1}<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 2,16 (m, 2H), 3,00 (m, 2H), 3,14 (m, 2H), 3,55 (m, 2H), 5,55 (s, 1H), 7,33 (d, 2H), 7,58 (d, 2H), 7,61 (d, 2H), 7,91 (d, 2H), 10,06 (m, 1H).

30

## EJEMPLO 7

Se preparó N-(2,2,2-trifluoroetil)-2-(1-(4-(trifluorometoxi)fenilsulfonil)piperidin-4-iliden)acetamida de una manera similar a la que se describe en el ejemplo 1:

5



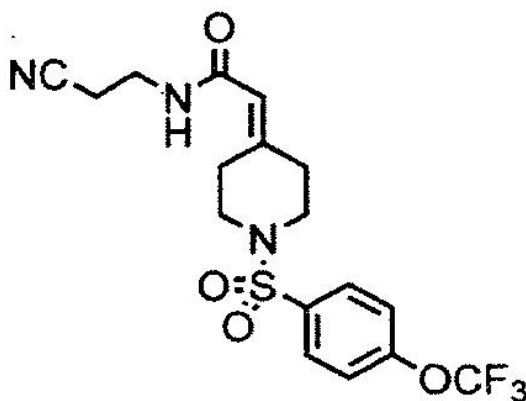
sólido blanco: LCMS: 447 {M+1}<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 2,30 (m, 2H), 3,04 (m, 6H), 3,89 (m, 2H), 5,74 (s, 1H), 7,62 (d, 2H), 7,90 (d, 2H), 8,53 (t, 1H).

10

## EJEMPLO 8

Se preparó N-(2-cianoetil)-2-(1-(4-(trifluorometoxi)fenilsulfonil)piperidin-4-iliden)acetamida de una manera similar a la que se describe en el ejemplo 1:

15



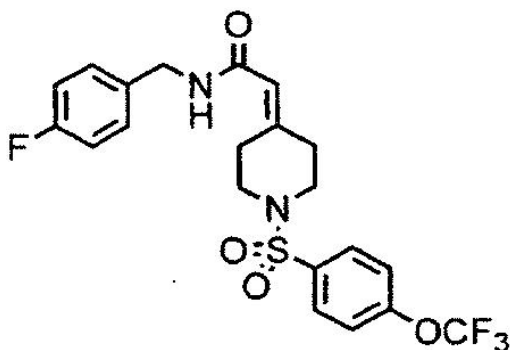
sólido blanco: LCMS: 418 {M+1}<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 2,28 (m, 2H), 2,62 (m, 2H), 3,00-3,06 (m, 6H), 3,27 (m, 2H), 5,67 (s, 1H), 7,62 (d, 2H), 7,90 (d, 2H), 8,27 (t, 1H).

20

## EJEMPLO 9

Se preparó N-(4-fluorobencil)-2-(1-(4-(trifluorometoxi)fenilsulfonil)piperidin-4-iliden)acetamida de una manera similar a la que se describe en el ejemplo 1:

25

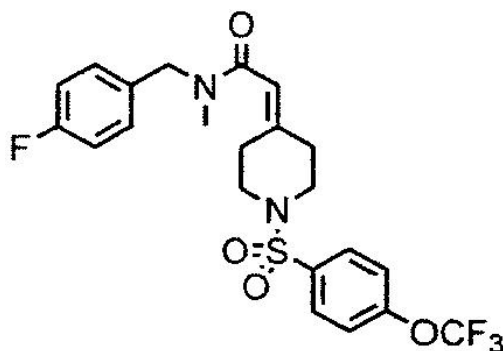


sólido blanco: LCMS: 473 {M+1}<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 2,28 (m, 2H), 3,03 (m, 6H), 4,23 (d, 2H), 5,71 (s, 1H), 7,11

(m, 2H), 7,25 (m, 2H), 7,62 (d, 2H), 7,90 (d, 2H), 8,41 (t, 1H).

## EJEMPLO 10

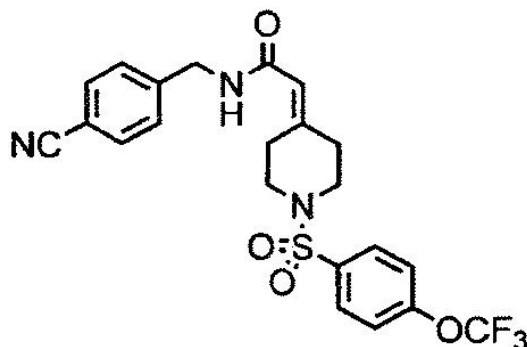
- 5 Se preparó N-(4-fluorobencil)-N-metil-2-(1-(4-(trifluorometoxi)fenilsulfonil)piperidin-4-iliden)acetamida de una manera similar a la que se describe en el ejemplo 1:



- 10 sólido amarillo pálido: LCMS: 487 {M+1}<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 2,29 (m, 1H), 2,35 (m, 1H), 2,57 (m, 1H), 2,65 (m, 1H), 2,77 - 3,08 (m, 7H), 4,49 (d, 2H), 6,10 (s, 1H), 7,4 - 7,26 (m, 4H), 7,62 (d, 2H), 7,90 (m, 2H).

## EJEMPLO 11

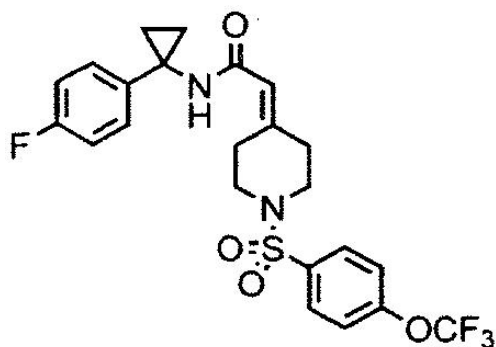
- 15 Se preparó N-(4-cianobencil)-2-(1-(4-(trifluorometoxi)fenilsulfonil)piperidin-4-iliden)acetamida de una manera similar a la que se describe en el ejemplo 1:



- 20 sólido blanco: LCMS: 480 {M+1}<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 2,29 (m, 2H), 3,01 - 3,07 (m, 6H), 4,31 (d, 2H), 5,73 (s, 1H), 7,50 - 7,71 (m, 6H), 7,90 (d, 2H), 8,49 (t, 1H).

## EJEMPLO 12

- 25 Se preparó N-(1-(4-fluorofenil)ciclopropil)-2-(1-(4-(trifluorometoxi)fenilsulfonil)piperidin-4-iliden)acetamida de una manera similar a la que se describe en el ejemplo 1:

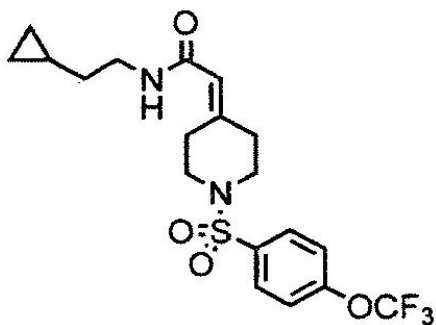


- 30 sólido blanco: LCMS: 499 {M+1}<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 1,05 a 1,11 (m, 4H), 2,26 (m, 2H), 2,98-3,09 (m, 6H), 5,67

(s, 1H), 7,05 (m, 2H), 7,14 (m, 2H), 7,62 (d, 2H), 7,89 (d, 2H), 8,62 (s, 1H).

## EJEMPLO 13

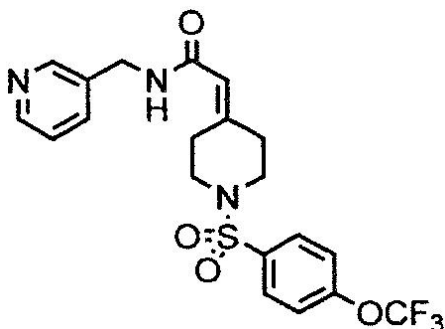
- 5 Se preparó N-(2-ciclopropiletil)-2-(1-(4-(trifluorometoxi)fenilsulfonil)piperidin-4-iliden)acetamida de una manera similar a la que se describe en el ejemplo 1:



- 10 sólido blanco: LCMS: 433 {M+1}<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 0,00 (m, 2H), 0,37 (m, 2H), 0,64 (m, 1H), 1,27 (m, 2H), 2,25 (m, 2H), 2,99 - 3,11 (m, 8H), 5,64 (s, 1H), 7,62 (d, 2H), 7,88 (m, 3H).

## EJEMPLO 14

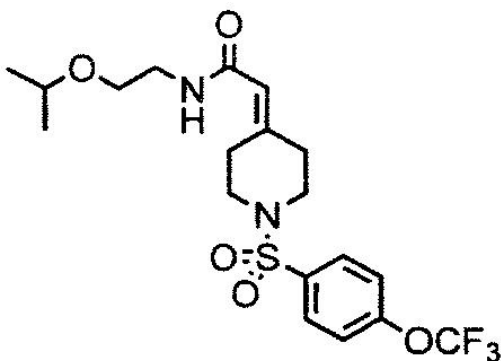
- 15 Se preparó N-(piridin-3-ilmetil)-2-(1-(4-(trifluorometoxi)fenilsulfonil)piperidin-4-iliden)acetamida de una manera similar a la que se describe en el ejemplo 1:



- 20 sólido blanco: LCMS: 456 {M+1}<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 2,28 (m, 2H), 3,00-3,06 (m, 6H), 4,27 (d, 2H), 5,71 (s, 1H), 7,33 (m, 1H), 7,62 (m, 3H), 7,89 (d, 2H), 8,46 (m, 3H).

## EJEMPLO 15

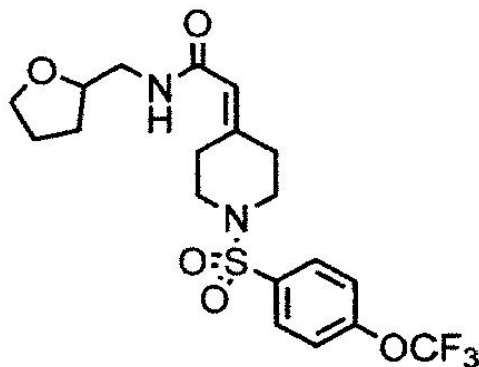
- 25 Se preparó N-(2-isopropoxietil)-2-(1-(4-(trifluorometoxi)fenilsulfonil)piperidin-4-iliden)acetamida de una manera similar a la que se describe en el ejemplo 1:



- 30 sólido blanco: LCMS: 451 {M+1}<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 1,05 (d, 6H), 2,26 (m, 2H), 2,62 (m, 2H), 2,99-3,05 (m, 6H), 3,16 (m, 2H), 3,33 (m, 2H), 3,50 (m, 1H), 5,68 (s, 1H), 7,62 (d, 2H), 7,89 (m, 3H).

## EJEMPLO 16

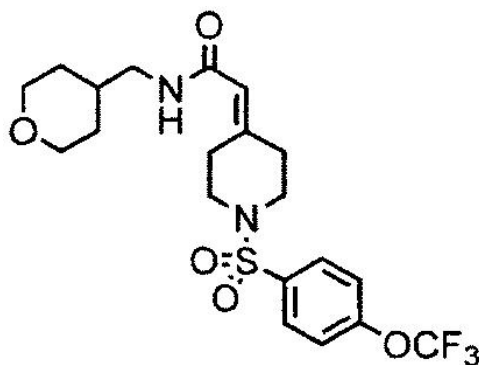
5 Se preparó N-((tetrahidrofuran-2-il)metil)-2-(1-(4-(trifluorometoxi)fenilsulfonil)piperidin-4-iliden)acetamida de una manera similar a la que se describe en el ejemplo 1:



10 sólido blanco: LCMS: 449 {M+1}<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 1,45 (m, 1H), 1,78 (m, 3H), 2,25 (m, 2H), 2,97-3,15 (m, 8H), 3,58 (m, 1H), 3,69-3,81 (m, 2H), 5,70 (s, 1H), 7,62 (d, 2H), 7,92 (m, 3H).

## EJEMPLO 17

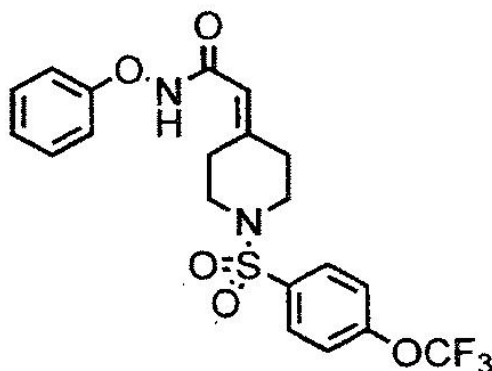
15 Se preparó N-((tetrahydro-2H-piran-4-il)metil)-2-(1-(4-(trifluorometoxi)fenilsulfonil)piperidin-4-iliden)acetamida de una manera similar a la que se describe en el ejemplo 1:



20 sólido blanco: LCMS: 463 {M+1}<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 1,10 (m, 2H), 1,49 (m, 2H), 1,58 (m, 1H), 2,26 (m, 2H), 2,91-3,05 (m, 8H), 3,21 (m, 2H), 3,80 (m, 2H), 5,67 (s, 1H), 7,62 (d, 2H), 7,90 (m, 3H).

## EJEMPLO 18

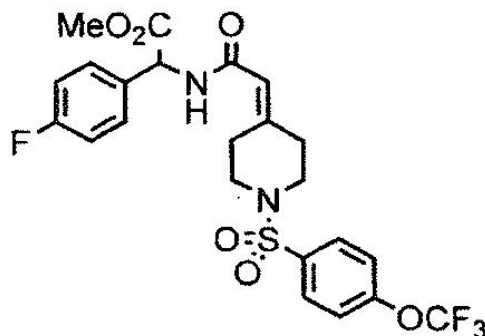
25 Se preparó N-fenoxi-2-(1-(4-(trifluorometoxi)fenilsulfonil)piperidin-4-iliden)acetamida de una manera similar a la que se describe en el ejemplo 1:



sólido blanco: LCMS: 457 {M+1}<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 2,35 (m, 2H), 2,97-3,08 (m, 6H), 5,68 (s, 1H), 6,98 (m, 3H), 7,30 (m, 2H), 7,63 (d, 2H), 7,91 (d, 2H), 11,75 (s, 1H).

## EJEMPLO 19

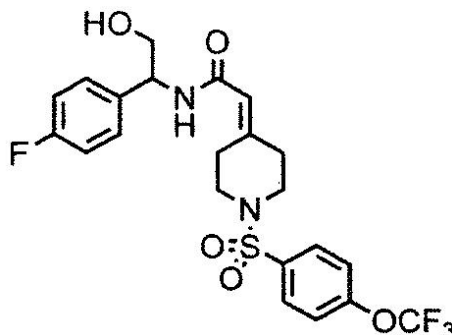
- 5 Se preparó 2-(4-fluorofenil)-2-(2-(1-(4-(trifluorometoxi)fenilsulfonil)piperidin-4-iliden)acetamido)acetato de metilo de una manera similar a la que se describe en el ejemplo 1:



- 10 sustancia amorfa incolora: LCMS: 531 {M+1}<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 2,28 (m, 2H), 3,00-3,05 (m, 6H), 3,60 (s, 3H), 5,42 (d, 1H), 5,83 (s, 1H), 7,20 (m, 2H), 7,40 (m, 2H), 7,62 (d, 2H), 7,89 (d, 2H), 8,74 (d, 1H).

## EJEMPLO 20

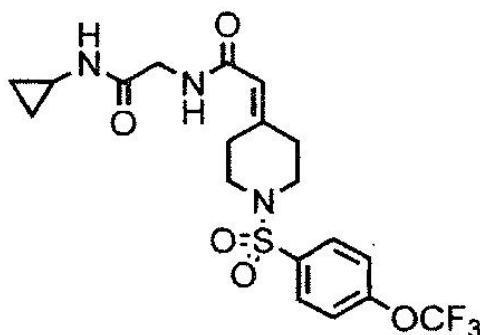
- 15 N-(1-(4-fluorofenil)-2-hidroxi-etil)-2-(1-(4-(trifluorometoxi)fenilsulfonil)piperidin-4-iliden)acetamida



- 20 Se añadió una solución de borohidruro de litio (42,3 mg, 1,94 mmol) en THF (3 ml) a 0°C a una solución de 2-(4-fluorofenil)-2-(2-(1-(4-(trifluorometoxi)fenilsulfonil)piperidin-4-iliden)acetamido)acetato de metilo preparada en el ejemplo 19 (350 mg, 0,647 mmol) en THF (7 ml) y el conjunto se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla de reacción se inactivó con H<sub>2</sub>O y la precipitación resultante se recogió y se lavó con H<sub>2</sub>O y n-hexano para obtener N-(1-(4-fluorofenil)-2-hidroxi-etil)-2-(1-(4-(trifluorometoxi)fenilsulfonil)piperidin-4-iliden)acetamida (298 mg, 92%) como un sólido blanco: LCMS: 503 {M+1}<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 2,27 (m, 2H), 2,98-3,06 (m, 6H), 3,51 (m, 2H), 4,84 (m, 2H), 5,78 (s, 1H), 7,10 (m, 2H), 7,29 (m, 2H), 7,61 (d, 2H), 7,89 (d, 2H), 8,29 (d, 1H).

## EJEMPLO 21

- 30 N-ciclopropil-2-(2-(1-(4-(trifluorometoxi)fenilsulfonil)piperidin-4-iliden)acetamido)acetamida

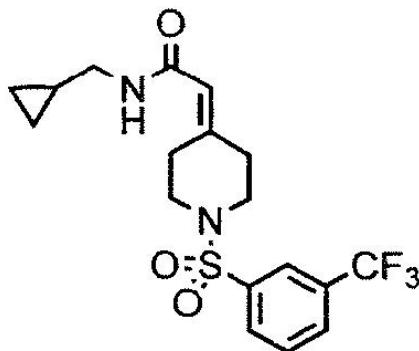


- 5 a) Una mezcla de ácido 2-(1-(4-(trifluorometoxi)fenilsulfonil)piperidin-4-iliden)acético preparado en el ejemplo 1c (548 mg, 1,50 mmol), éster terc-butílico de glicina (203 mg, 1,50 mmol), clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (345 mg, 1,80 mmol), monohidrato de 1-hidroxibenzotriazol (253 mg, 1,65 mmol) y trietilamina (0,252 ml, 1,80 mmol) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (15 ml) se agitó durante 4 horas. Después que la reacción se inactivó con solución saturada de  $\text{NaHCO}_3$  (20 ml), la fase acuosa se extrajo con  $\text{CHCl}_3$  (30 ml x 2) y la fase orgánica combinada se secó sobre  $\text{MgSO}_4$ , se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna (acetato de etilo/n-hexano: 50/50) para obtener ácido 2-(2-(1-(4-(trifluorometoxi)fenilsulfonil)piperidin-4-iliden)acetamido)acetato de terc-butilo (368 mg, 51%) como un compuesto amorfo incoloro.
- 10 b) Se añadió ácido trifluoroacético (2 ml) a una solución 2-(2-(1-(4-(trifluorometoxi)fenilsulfonil)piperidin-4-ilideno)acetamido)acetato de terc-butilo (360 mg, 0,752 mmol) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (4 ml) y la mezcla se agitó durante 1 hora. La mezcla de reacción se concentró al vacío y el sólido residual se recrystalizó a partir de acetato de etilo/n-hexano para obtener ácido 2-(2-(1-(4-(trifluorometoxi)fenilsulfonil)piperidin-4-iliden)acetamido)acético (290 mg, 91%) como un sólido blanco.
- 15 c) Se añadió ciclopropilmetilamina (0,0367 ml, 0,521 mmol) a una solución de ácido 2-(2-(1-(4-(trifluorometoxi)fenilsulfonil)piperidin-4-iliden)acetamido)acético (100 mg, 0,237 mmol), clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (54,5 mg, 0,284 mmol) y 1-hidroxibenzotriazol monohidrato (39,9 mg, 0,260 mmol) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (5 ml), y el conjunto se agitó durante 2 horas. Después que la reacción se inactivó con solución saturada de  $\text{NaHCO}_3$  (15 ml), la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (50 ml x 2) y la fase orgánica combinada se lavó con solución saturada de cloruro sódico, se secó sobre  $\text{MgSO}_4$ , se filtró y se concentró al vacío. El sólido residual se recrystalizó a partir de acetato de etilo/n-hexano para obtener N-ciclopropil-2-(2-(1-(4-(trifluorometoxi)fenilsulfonil)piperidin-4-iliden)acetamido)acetamida (104 mg, 95%) como un sólido blanco: LCMS: 462  $\{M+1\}^+$ .  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$ : 0,38 (m, 2H), 0,59 (m, 2H), 2,28 (m, 2H), 2,59 (m, 1H), 2,99-3,06 (m, 6H), 3,61 (d, 2H), 5,74 (s, 1H), 7,62 (d, 2H), 7,90 (m, 3H), 8,04 (t, 1H).

25

## EJEMPLO 22

N-(ciclopropilmetil)-2-(1-(3-(trifluorometil)fenilsulfonil)piperidin-4-iliden)acetamida



30

- a) Se añadió anhídrido trifluoroacético (24,0 g, 144 mmol) durante 30 minutos a  $0^\circ\text{C}$  a una solución de clorhidrato de 4-piperidona monohidrato (8,00 g, 52,0 mmol) y trietilamina (17,3 g, 172 mmol) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (260 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Después que la mezcla de reacción se inactivó con  $\text{H}_2\text{O}$  (150 ml), la fase acuosa se extrajo con  $\text{CHCl}_3$  (100 ml x 2) y la fase orgánica combinada se secó sobre  $\text{MgSO}_4$ , se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna (acetato de etilo/n-hexano: 50/50) para obtener 1-(2,2,2-trifluoroacetil)piperidin-4-ona (9,82 g, 97%) como un sólido blanco.
- 35 b) Se añadió hidruro de sodio (60%, 1,03 g, 25,6 mmol) a una solución 2-(dimetoxifosforil)acetato de terc-butilo (5,74 g, 25,6 mmol) en THF (60 ml) y la mezcla se agitó durante 30 minutos. Se añadió una solución de 1-(2,2,2-trifluoroacetil)piperidin-4-ona (5,00 g, 25,6 mmol) en THF (50 ml) durante 30 minutos y el conjunto se agitó a  $0^\circ\text{C}$  durante 1 hora. La mezcla de reacción se inactivó con solución saturada de  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (50 ml), y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (100 ml x 2). La fase orgánica combinada se lavó con solución saturada de cloruro sódico, se secó sobre  $\text{MgSO}_4$ , se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna (acetato de etilo/n-hexano: 25/75) para obtener 2-(1-(2,2,2-trifluoroacetil)piperidin-4-iliden)acetato de terc-butilo (6,13 g, 82 %) como un aceite de color amarillo pálido.
- 40 c) Se añadió ácido trifluoroacético (6,55 ml, 85,0 mmol) a una solución de 2-(1-(2,2,2-trifluoroacetil)piperidin-4-iliden)acetato de terc-butilo (4,99 g, 17,0 mmol) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (20 ml) y la mezcla se agitó durante 14 horas. La mezcla de reacción se concentró al vacío y el residuo se trató con  $\text{H}_2\text{O}$ , se extrajo con  $\text{CHCl}_3$  (50 ml x 3). La fase orgánica combinada se secó sobre  $\text{MgSO}_4$ , se filtró y se concentró al vacío. El sólido residual se trituró con n-hexano para obtener ácido 2-(1-(2,2,2-trifluoroacetil)piperidin-4-iliden)acético (4,02 g, 100%) como un sólido blanco.
- 45 d) Se añadió ciclopropilmetilamina (1,34 ml, 15,0 mmol) a una solución de ácido 2-(1-(2,2,2-trifluoroacetil)piperidin-4-iliden)acético (2,37 g, 10,0 mmol), clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (2,30 g, 12,0 mmol) y 1-hidroxibenzotriazol monohidrato (1,69 g, 11,0 mmol) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (50 ml), y el conjunto se agitó durante 3 horas. Después que la reacción se inactivó con solución saturada de  $\text{NaHCO}_3$  (50 ml), la fase acuosa se extrajo con

50

acetato de etilo (80 ml x 2) y la fase orgánica combinada se lavó con solución saturada de cloruro sódico, se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró al vacío para obtener N-(ciclopropilmetil)-2-(1-(2,2,2-trifluoroacetil)piperidin-4-iliden)acetamida (3,14 g, 99%) como un aceite de color amarillo pálido.

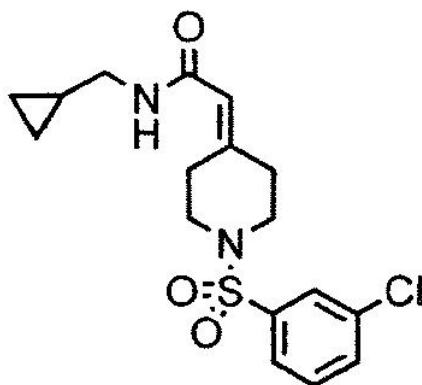
5 e) Se añadió K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (4,09 g, 29,6 mmol) a una solución de N-(ciclopropilmetil)-2-(1-(2,2,2-trifluoroacetil)piperidin-4-iliden)acetamida (3,13 g, 9,87 mmol) en metanol (30 ml) a 0°C y el conjunto se agitó a 0°C durante 2 horas y a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró al vacío. El residuo se trató con H<sub>2</sub>O (80 ml), se extrajo con CHCl<sub>3</sub>/MeOH (90/10, 80 ml x 6), se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró a vacío. El residuo se disolvió en 1,4-dioxano (30 ml) y se trató con una solución de HCl 4 N en 1,4-dioxano (10 ml) a 0°C. La mezcla se concentró al vacío y el sólido residual se trituró con metanol/acetato de etilo para obtener N-(ciclopropilmetil)-2-(piperidin-4-iliden)acetamida (1,98 g, 87%) como un sólido blanco.

10 f) Una solución de cloruro de 3-(trifluorometil) bencenosulfonilo (0,0644 ml, 0,381 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 ml) se añadió a 0°C a una solución de clorhidrato de N-(ciclopropilmetil)-2-(piperidin-4-iliden)acetamida (80,0 mg, 0,347 mmol) y DIPEA (0,127 ml, 0,728 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 ml). Después que la mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 30 minutos y se inactivó con solución saturada de NaHCO<sub>3</sub> (10 ml), la fase acuosa se extrajo con CHCl<sub>3</sub> (30 ml x 2) y la fase orgánica combinada se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna (acetato de etilo/n-hexano: 70/30) y el sólido se trituró con acetato de etilo/n-hexano para obtener N-(ciclopropilmetil)-2-(1-(3-(trifluorometil)fenilsulfonil)piperidin-4-iliden)acetamida (136 mg, 97%) como un sólido blanco: LCMS: 403 {M+1}<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 0,11 (m, 2H), 0,37 (m, 2H), 0,86 (m, 1H), 2,26 (m, 2H), 2,89-3,09 (m, 8H), 5,67 (s, 1H), 7,88-8,13 (m, 5H).

#### 20 EJEMPLO 23

Se preparó 2-(1-(3-clorofenilsulfonil)piperidin-4-iliden)-N-(ciclopropilmetil)acetamida de una manera similar a la que se describe en el ejemplo 22:

25

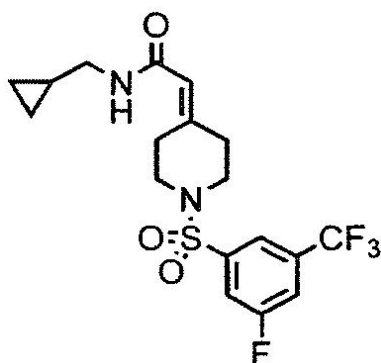


sólido blanco: LCMS: 369 {M+1}<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 0,11 (m, 2H), 0,37 (m, 2H), 0,85 (m, 1H), 2,25 (m, 2H), 2,90-3,07 (m, 8H), 5,67 (s, 1H), 7,65-7,81 (m, 4H), 7,96 (t, 1H).

#### 30 EJEMPLO 24

Se preparó N-(ciclopropilmetil)-2-(1-(3-fluoro-5-(trifluorometil)fenilsulfonil)piperidin-4-iliden)acetamida de una manera similar a la que se describe en el ejemplo 22:

35



sólido blanco: LCMS: 421 {M+1}<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 0,11 (m, 2H), 0,37 (m, 2H), 0,85 (m, 1H), 2,25 (m, 2H), 2,90-3,14 (m, 8H), 5,68 (s, 1H), 7,84 (m, 1H), 7,97 (m, 2H), 8,14 (m, 1H).

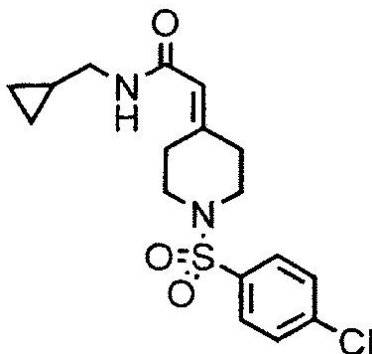
40



## EJEMPLO 25

Se preparó 2-(1-(4-clorofenilsulfonil)piperidin-4-iliden)-N-(ciclopropilmetil)acetamida de una manera similar a la que se describe en el ejemplo 22:

5



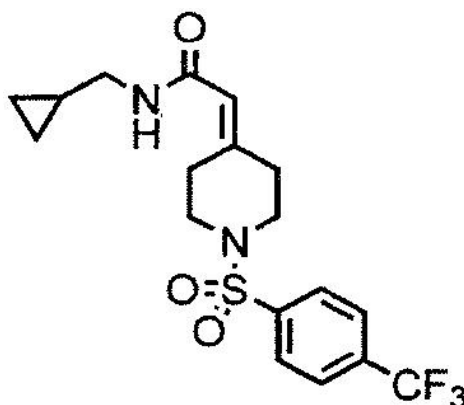
sólido blanco: LCMS: 369 {M+1}<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 0,11 (m, 2H), 0,37 (m, 2H), 0,85 (m, 1H), 2,26 (m, 2H), 2,89-3,03 (m, 8H), 5,66 (s, 1H), 7,70 (d, 2H), 7,76 (d, 2H), 7,95 (t, 1H).

10

## EJEMPLO 26

Se preparó N-(ciclopropilmetil)-2-(1-(4-(trifluorometil)fenilsulfonil)piperidin-4-iliden)acetamida de una manera similar a la que se describe en el ejemplo 22:

15



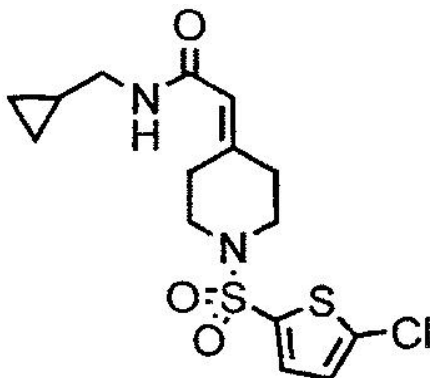
sólido blanco: LCMS: 403 {M+1}<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 0,11 (m, 2H), 0,37 (m, 2H), 0,84 (m, 1H), 2,26 (m, 2H), 2,89-3,07 (m, 8H), 5,67 (s, 1H), 7,96-8,03 (m, 5H).

20

## EJEMPLO 27

Se preparó 2-(1-(5-clorotiofen-2-ilsulfonil)piperidin-4-iliden)-N-(ciclopropilmetil)acetamida de una manera similar a la que se describe en el ejemplo 22:

25

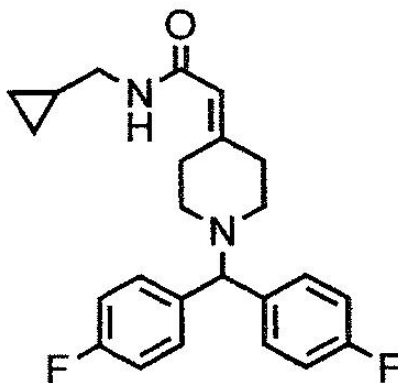


sólido blanco: LCMS: 375 {M+1}<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 0,12 (m, 2H), 0,37 (m, 2H), 0,86 (m, 1H), 2,30 (m, 2H), 2,91-3,11 (m, 8H), 5,70 (s, 1H), 7,36 (m, 1H), 7,57 (m, 1H), 7,99 (t, 1H).

## EJEMPLO 28

5

2-(1-(bis(4-fluorofenil)metil)piperidin-4-iliden)-N-(ciclopropilmetil)acetamida

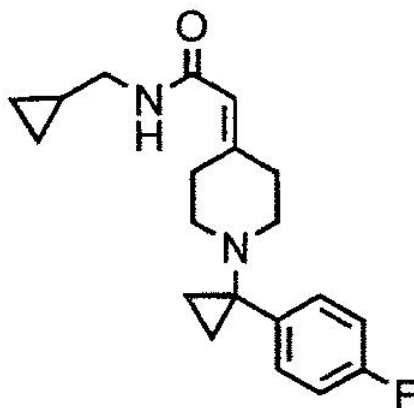


10 Una mezcla de clorhidrato de N-(ciclopropilmetil)-2-(piperidin-4-iliden)acetamida (80,0 mg, 0,347 mmol) preparada en el ejemplo 22e, cloruro de 4,4'-difluorobenzhidrido (0,105 ml, 0,555 mmol), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (105 mg, 0,763 mmol) y KI (5,8 mg, 0,035 mmol) en acetonitrilo (5 ml) se agitó a reflujo durante 12 horas. La reacción se inactivó con H<sub>2</sub>O (20 ml), se extrajo con cloroformo (30 ml x 2), se secó sobre MgSO<sub>4</sub> y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna (acetato de etilo/hexano: 30/70 a 50/50) para obtener 2-(1-(bis(4-fluorofenil)metil)piperidin-4-iliden)-N-(ciclopropilmetil)acetamida (107 mg, 78%) como un sólido blanco: LCMS: 397 {M+1}<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 0,11 (m, 2H), 0,38 (m, 2H), 0,87 (m, 1H), 2,22 (m, 2H), 2,32 (m, 2H), 2,36 (m, 2H), 2,93 (m, 4H), 4,47 (s, 1H), 5,61 (s, 1H), 7,13 (m, 4H), 7,43 (m, 4H), 7,87 (t, 1H).

20

## EJEMPLO 29

N-(ciclopropilmetil)-2-(1-(1-(4-fluorofenil)ciclopropil)piperidin-4-iliden)acetamida



25 a) Se añadió bromuro de etilmagnesio (3,0 M en éter dietílico, 13,2 ml, 39,6 mmol) a -70°C durante 30 minutos a una solución de 4-fluorobenzonitrilo (2,18 g, 18,0 mmol) y tetraisopropoxitanio (5,80 ml, 19,8 mmol) en éter dietílico (90 ml), y el conjunto se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 horas. Se añadió complejo de boranotrifluoruro éter de dietilo (4,56 ml, 36,0 mmol) durante 15 minutos a la mezcla de reacción y el conjunto se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 horas. Se añadió solución acuosa 1 N de HCl (54 ml) y éter dietílico (150 ml) a la mezcla de reacción, y el conjunto se vertió en una solución acuosa al 10% de NaOH (180 ml), se extrajo con éter dietílico (250 ml x 2), se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna (éter dietílico) para obtener 1-(4-fluorofenil)ciclopropanamina (1,86 g, 69%).

30 b) Se añadió una solución de yoduro de 1-bencil-1-metil-4-oxopiperidinio (427 mg, 1,29 mmol) en etanol-H<sub>2</sub>O (1:1, 4 ml) a la solución de 1-(4-fluorofenil)ciclopropanamina (150 mg, 0,992 mmol) y K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (13,7 mg, 0,099 mmol) en etanol (3 ml) a 80°C y se agitó durante 2 horas. La reacción se inactivó con H<sub>2</sub>O (20 ml), se extrajo con éter dietílico (30 ml x 3), se lavó con solución saturada de cloruro sódico, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna (acetato de etilo/hexano: 30/70 a 50/50) para obtener 1-(1-(4-fluorofenil) ciclopropil)piperidin-4-ona (180 mg, 77%) como un sólido de color amarillo pálido.

35

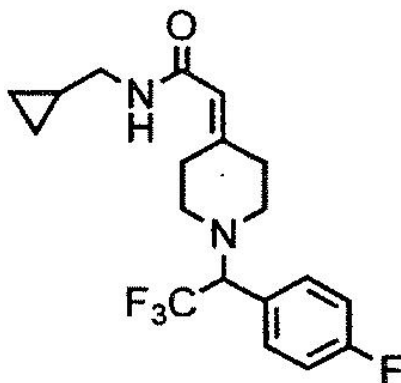
c) Se añadió hidruro sódico (60%, 32 mg, 0,80 mmol) a 0°C a una solución de 2-(dimetoxifosforil)acetato de terc-butilo (180 mg, 0,804 mmol) en THF (5 ml) y la mezcla se agitó durante 10 minutos. Se añadió una solución de 1-(1-(4-fluorofenil)ciclopropil)piperidin-4-ona (173 mg, 0,730 mmol) en THF (5 ml) y el conjunto se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. Después que la mezcla de reacción se concentró al vacío, el residuo se trató con H<sub>2</sub>O (10 ml), se extrajo con acetato de etilo (30 ml x 2). La fase orgánica combinada se lavó con solución saturada de cloruro sódico, se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna (acetato de etilo/n-hexano: 5/95 a 15/85) para obtener 2-(1-(1-(4-fluorofenil)ciclopropil)piperidin-4-iliden)acetato de terc-butilo (237 mg, 98%) como un sólido blanco.

d) Se añadió una solución de HCl 4N en 1,4-dioxano (15 ml) a una solución de 2-(1-(1-(4-fluorofenil)ciclopropil)piperidin-4-iliden)acetato de terc-butilo (230 mg, 0,694 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 ml) y el conjunto se llevó a reflujo durante 2 horas. La mezcla se concentró al vacío y el sólido residual se trituró con éter dietílico para obtener clorhidrato de ácido 2-(1-(1-(4-fluorofenil)ciclopropil)piperidin-4-iliden)acético (79 mg, 37%) como un sólido blanco.

e) Se añadió clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (149 mg, 0,779 mmol) y ciclopropilmetilamina (0,0840 ml, 0,974 mmol) a una solución de clorhidrato de ácido 2-(1-(1-(4-fluorofenil)ciclopropil)piperidin-4-iliden)acético (70,8 mg, 0,227 mmol), trietilamina (0,108 ml, 0,779 mmol), y 1-hidroxibenzotriazol monohidrato (109 mg, 0,714 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (5 ml), y el conjunto se agitó durante 5 horas. Después que la reacción se inactivó con solución saturada de NaHCO<sub>3</sub> (10 ml), la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (30 ml x 2) y la fase orgánica combinada se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna (acetato de etilo/n-hexano: 75/25 a 100/0) para obtener N-(ciclopropilmetil)-2-(1-(1-(4-fluorofenil)ciclopropil)piperidin-4-iliden)acetamida (66 mg, 89%) como un sólido blanco: LCMS: 329 {M+1}<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 0,10 (m, 2H), 0,36 (m, 2H), 0,75 - 0,89 (m, 5H), 2,10 (m, 2H), 2,40 (m, 2H), 2,46 (m, 2H), 2,82 - 2,90 (m, 4H), 5,51 (s, 1H), 7,12 (m, 2H), 7,28 (m, 2H), 7,82 (t, 1H).

### 25 EJEMPLO 30

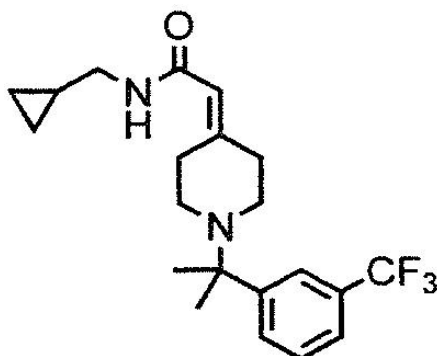
N-(ciclopropilmetil)-2-(1-(2,2,2-trifluoro-1-(4-fluorofenil)etil)piperidin-4-iliden)acetamida



30 Se añadió una solución de TiCl<sub>4</sub> (0,0299 ml, 0,271 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (0,5 ml) a una solución de clorhidrato de N-(ciclopropilmetil)-2-(piperidin-4-iliden)acetamida (125 mg, 0,542 mmol) preparada en el ejemplo 22e, trietilamina (0,225 ml, 1,63 mmol) y 2,2,2,4'-tetrafluoroacetofenona (0,0770 ml, 0,542 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3,5 ml), y el conjunto se agitó durante 9 horas. Se añadió una solución de cianoborohidruro de sodio (102 mg, 1,63 mmol) en metanol (1 ml) a la mezcla de reacción y el conjunto se agitó durante 30 minutos. Después que la reacción se inactivó con una solución 2 N de NaOH acuosa (15 ml), la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (30 ml x 2) y la fase orgánica combinada se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna (acetato de etilo/n-hexano: 35/65 a 55/45) para obtener N-(ciclopropilmetil)-2-(1-(2,2,2-trifluoro-1-(4-fluorofenil)etil)piperidin-4-iliden)acetamida (52 mg, 26%) como un sólido amarillo: LCMS: 371 {M+1}<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 0,11 (m, 2H), 0,37 (m, 2H), 0,85 (m, 1H), 2,17 (m, 2H), 2,43 - 2,68 (m, 4H), 2,91 (m, 4H), 4,70 (m, 1H), 5,57 (s, 1H), 7,26 (m, 2H), 7,45 (m, 2H), 7,87 (t, 1H).

## EJEMPLO 31

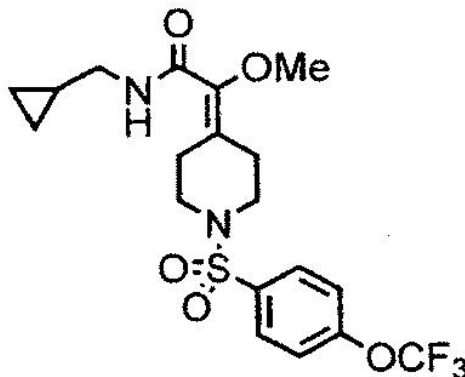
N-(ciclopropilmetil)-2-(1-(2-(3-(trifluorometil)fenil)propan-2-il)piperidin-4-iliden)acetamida



- 5 a) Se añadió tetraisopropoxititanio (2,75 ml, 10,0 mmol) a una solución de 1,4-dioxa-8-azaespiro{4,5}decano (1,43 g, 10,0 mmol) y 3'-(trifluorometil)fenilacetofenona (1,88 g, 10,0 mmol) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (25 ml), y el conjunto se agitó durante 22 horas. Se añadió cianuro de dietilaluminio (1,0 M en tolueno, 10,0 ml, 10,0 mmol) a la mezcla de reacción y el conjunto se agitó durante 27 horas. Después que la reacción se inactivó con solución saturada de  $\text{NaHCO}_3$  (15 ml), el sólido resultante se separó por filtración y se lavó con  $\text{CHCl}_3$ , y el filtrado se concentró al vacío para obtener un producto en bruto de 2-(1,4-dioxa-8-azaespiro{4,5}decan-8-il)-2-(3-(trifluorometil)fenil)propanonitrilo (3,36 g) como un aceite de color amarillo.
- 10 b) Se añadió bromuro de metilmagnesio (3,0 M en éter dietílico, 7,50 ml, 22,5 mmol) durante 10 minutos a una solución del producto en bruto de 2-(1,4-dioxa-8-azaespiro{4,5}decan-8-il)-2-(3-(trifluorometil)fenil)propanonitrilo (1,93 g) en THF (100 ml) a  $0^\circ\text{C}$ , y el conjunto se agitó a temperatura ambiente durante 2 días. Después que la mezcla de reacción se vertió en una solución saturada de  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (50 ml), la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (150 ml y 100 ml) y la fase orgánica combinada se lavó con solución saturada de cloruro sódico, se secó sobre  $\text{MgSO}_4$ , se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna (acetato de etilo/n-hexano: 10/90 a 30/70) para obtener 8-(2-(3-(trifluorometil)fenil)propan-2-il)-1,4-dioxa-8-azaespiro {4,5} decano (1,23 g, 69%) como un aceite de color amarillo pálido.
- 15 c) Una solución de 8-(2-(3-(trifluorometil)fenil)propan-2-il)-1,4-dioxa-8-azaespiro {4,5} decano (258 mg, 0,550 mmol) y ácido p-toluenosulfónico monohidrato (210 mg, 1,10 mmol) en acetona- $\text{H}_2\text{O}$  (2:1, 9 ml) se llevó a reflujo durante 5 horas. Se añadió ácido clorhídrico (3 ml) se añadió a la mezcla de reacción, y el conjunto se llevó a reflujo durante 4 horas. Después que la reacción se inactivó con una solución acuosa de  $\text{NaOH}$  2 N (pH = 10), la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (50 ml y 30 ml) y la fase orgánica combinada se lavó con solución saturada de cloruro sódico, se secó sobre  $\text{MgSO}_4$ , se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna (acetato de etilo/n-hexano: 10/90 a 30/70) para obtener 1-(2-(3-(trifluorometil)fenil)propan-2-il)piperidin-4-ona (163 mg, 95%) como un aceite de color amarillo pálido.
- 20 d) Se añadió clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (1,72 g, 8,99 mmol) y ciclopropilmetilamina (0,975 ml, 11,2 mmol) a una solución de ácido dietilfosfonoacético (1,23 ml, 7,49 mmol) y 1-hidroxibenzotriazol monohidrato (1,26 g, 8,24 mmol) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (20 ml), y el conjunto se agitó durante 12 horas. Después que la reacción se inactivó con solución saturada de cloruro sódico (30 ml), la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (50 ml x 3) y la fase orgánica combinada se secó sobre  $\text{MgSO}_4$ , se filtró y se concentró al vacío para obtener 2-(ciclopropilmetilamino)-2-oxoetilfosfonato de dietilo (1,90 g, 100%) como un aceite de color amarillo pálido.
- 25 e) Se añadió hidruro sódico (60%, 63 mg, 1,6 mmol) a una solución de 2-(ciclopropilmetilamino)-2-oxoetilfosfonato de dietilo (160 mg, 0,631 mmol) en THF (3 ml), y el conjunto se agitó durante 10 minutos. Se añadió una solución de 1-(2-(3-(trifluorometil)fenil)propan-2-il)piperidin-4-ona (150 mg, 0,526 mmol) en THF (2 ml) durante 5 minutos, y el conjunto se agitó durante 30 minutos. Después que la mezcla de reacción se inactivó con solución saturada de  $\text{NaHCO}_3$  (10 ml), la fase acuosa se extrajo con éter dietílico (20 ml x 2). La fase orgánica combinada se lavó con solución saturada de cloruro sódico, se secó sobre  $\text{MgSO}_4$ , se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna (acetato de etilo/hexano: 40/60 a 60/40) para obtener N-(ciclopropilmetil)-2-(1-(2-(3-(trifluorometil)fenil)propan-2-il)piperidin-4-iliden)acetamida (171 mg, 85%) como un compuesto amorfo de color amarillo pálido: LCMS: 381  $\{M+1\}^+$ .  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 0,13 (m, 2H), 0,39 (m, 2H), 0,88 (m, 1H), 1,32 (s, 6H), 2,17 (m, 2H), 2,41-2,44 (m, 4H), 2,89-2,95 (m, 4H), 5,60 (s, 1H), 7,57 (m, 2H), 7,84-7,89 (m, 3H).
- 30
- 35
- 40

## EJEMPLO 32

N-(ciclopropilmetil)-2-metoxi-2-(1-(4-(trifluorometoxi)fenilsulfonil)piperidin-4-iliden)acetamida



5

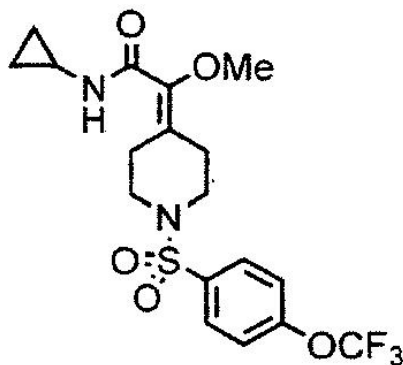
- a) Una solución de 2-oxoacetato de etilo (11,5 g, 52,9 mmol), fosfonato de dietilo (7,75 g, 56,1 mmol) y ácido p-toluenosulfónico monohidrato (101 mg, 0,529 mmol) en tolueno (100 ml) se calentó a reflujo con eliminación azeotrópica de agua (Dean-Stark) durante 12 horas. La mezcla de reacción se concentró al vacío y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna (CHCl<sub>3</sub>/metanol: 97/3) para obtener 2-(dietoxifosforil)-2-hidroxiacetato de etilo (8,09 g, 64%) como un aceite incoloro.
- b) Se añadió Ag<sub>2</sub>O (10,2 g, 43,8 mmol) y yodometano (17,1 ml, 274 mmol) a una solución de 2-(dietoxifosforil)-2-hidroxiacetato de etilo (6,58 g, 27,4 mmol) en CHCl<sub>3</sub> (20 ml), y el conjunto se agitó durante 6 horas. A continuación, la mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna (acetato de etilo/hexano: 80/20) para obtener acetato de 2-(dietoxifosforil)-2-metoxiacetato de etilo (2,04 g, 29%) como un aceite incoloro.
- c) Se añadió una solución de 1-(4-(trifluorometoxi)fenilsulfonil)piperidin-4-ona (700 mg, 2,17 mmol), 2-(dietoxifosforil)-2-metoxiacetato de etilo (661 mg, 2,60 mmol) y 1,3-dimetil-3,4,5,6-tetrahidro-2(1H)-pirimidinona (0,759 ml, 6,28 mmol) en THF (10 ml) a 0°C a una suspensión de hidruro de sodio (60%, 0,113 g, 2,81 mmol) en THF (10 ml), y el conjunto se agitó a 0°C durante 1 hora. Después que la reacción se inactivó con solución acuosa de ácido cítrico al 10% (10 ml), la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (100 ml x 2). La fase orgánica combinada se lavó con H<sub>2</sub>O y solución saturada de cloruro sódico, se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna (acetato de etilo/hexano: 33/67) para obtener 2-metoxi-2-(1-(4-(trifluorometoxi)fenilsulfonil)piperidin-4-iliden)acetato de etilo (710 mg, 77%) como un sólido blanco.
- d) Una mezcla de 2-metoxi-2-(1-(4-(trifluorometoxi)fenilsulfonil)piperidin-4-iliden)acetato de etilo (600 mg, 1,42 mmol) y solución acuosa de NaOH 2 N (3,54 ml, 7,08 mmol) en etanol (10 ml) se agitó durante 3,5 horas. La reacción se inactivó con solución acuosa de HCl 2 N (18 ml) y se diluyó con H<sub>2</sub>O (20 ml). Se recogió el sólido resultante y se lavó con H<sub>2</sub>O para obtener ácido 2-metoxi-2-(1-(4-(trifluorometoxi)fenilsulfonil)piperidin-4-iliden)acético (509 mg, 91%) como un sólido blanco.
- e) Se añadió 1-hidroxibenzotriazol monohidrato (34,1 mg, 0,223 mmol), N,N-dimetil-4-aminopiridina (2,5 mg, 0,020 mmol), ciclopropilmetilamina (0,021 ml, 0,24 mmol) y clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (42,7 mg, 0,223 mmol) a una solución de ácido 2-metoxi-2-(1-(4-(trifluorometoxi)fenilsulfonil)piperidin-4-iliden)acético (80,0 mg, 0,202 mmol) en DMF (1 ml), y el conjunto se agitó durante 4,5 horas. Después que la reacción se inactivó con solución saturada de NaHCO<sub>3</sub> (5 ml) y H<sub>2</sub>O (20 ml), la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (20 ml x 3) y la fase orgánica combinada se lavó con H<sub>2</sub>O (10 ml x 2) y solución saturada de cloruro sódico (10 ml), se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna (acetato de etilo/n-hexano) para obtener N-(ciclopropilmetil)-2-metoxi-2-(1-(4-(trifluorometoxi)fenilsulfonil)piperidin-4-iliden)acetamida (87,4 mg, 96%) como un sólido amarillo pálido: LCMS: 449 {M+1}<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 0,15 (m, 2H), 0,37 (m, 2H), 0,93 (m, 1H), 2,38 (m, 2H), 2,66 (m, 2H), 2,95 -3,01 (m, 6H), 3,39 (s, 3H), 7,62 (m, 2H), 7,89 (m, 2H), 8,13 (t, 1H).

40

## EJEMPLO 33

Se preparó N-ciclopropil-2-metoxi-2-(1-(4-(trifluorometoxi)fenilsulfonil)piperidin-4-iliden)acetamida de una manera similar a la que se describe en el ejemplo 32:

5



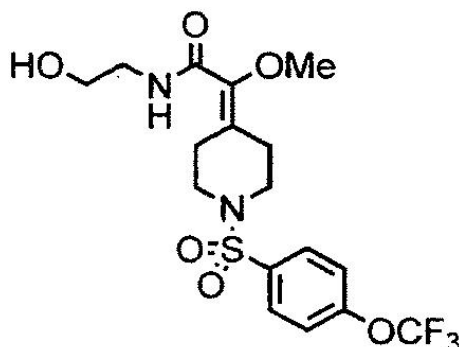
sólido blanco: LCMS:  $\{M+1\}^+$ .  $^1\text{H}$  RMN (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 0,47 (m, 2H), 0,60 (m, 2H), 2,36 (m, 2H), 2,59 (m, 2H), 2,68 (m, 1H), 2,71 (m, 4H), 3,33 (s, 3H), 7,62 (m, 2H), 7,89 (m, 2H), 8,09 (d, 1H).

10

## EJEMPLO 34

Se preparó N-(2-hidroxietil)-2-metoxi-2-(1-(4-(trifluorometoxi)fenilsulfonil)piperidin-4-iliden)acetamida de una manera similar a la que se describe en el ejemplo 32:

15

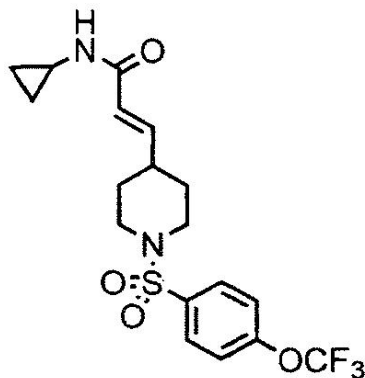


sólido blanco: LCMS: 439  $\{M+1\}^+$ .  $^1\text{H}$  RMN (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 2,38 (m, 2H), 2,67 (m, 2H), 2,98 (m, 4H), 3,16 (m, 2H), 3,37 (s, 3H), 3,39-3,43 (m, 2H), 4,63 (t, 1H), 7,62 (d, 2H), 7,89 (d, 2H), 7,94 (t, 1H).

20

## EJEMPLO 35

(E)-N-ciclopropil-3-(1-(4-(trifluorometoxi)fenilsulfonil)piperidin-4-il)acrilamida



25

a) Se añadió ácido 2-yodoxibenzoico (3,90 g, 13,9 mmol) a una solución de 4-(hidroximetil)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (1,00 g, 4,64 mmol) en acetato de etilo (20 ml), y el conjunto se calentó a reflujo durante 4 horas. A

continuación, la mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna (acetato de etilo/hexano: 0/100 a 40/60) para obtener 4-formilpiperidina-1-carboxilato de terc-butilo (540 mg, 2,53 mmol) como un aceite incoloro.

5 b) Se añadió 2-(dietoxifosforil)acetato de etilo (0,542 ml, 2,73 mmol) a 0°C a una suspensión de hidruro de sodio (60%, 109 mg, 2,73 mmol) en THF (10 ml), y el conjunto se agitó a 0°C durante 10 minutos. Se añadió una solución de 4-formilpiperidina-1-carboxilato de terc-butilo (530 mg, 2,49 mmol) en THF (10 ml) y el conjunto se agitó a 0°C durante 30 minutos. La mezcla de reacción se inactivó con H<sub>2</sub>O saturada, y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (50 ml x 2). La fase orgánica combinada se lavó con solución saturada de cloruro sódico, se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna (acetato de etilo/hexano: 0/100 a 20/80) para obtener 4-(3-etoxi-3-oxoprop-1-enil)piperidina-1-carboxilato de (E)-terc-butilo (475 mg, 68%) como un aceite incoloro.

15 c) Se añadió una solución de HCl 4 N en 1,4-dioxano (0,829 ml, 3,32 mmol) a una solución de 4-(3-etoxi-3-oxoprop-1-enil)piperidina-1-carboxilato de (E)-terc-butilo (470 mg, 1,66 mmol) en 1,4-dioxano (2 ml), y el conjunto se agitó a 60°C durante 2 horas. La mezcla de reacción se concentró al vacío y el sólido residual se trituró con éter dietílico para obtener clorhidrato de (E)-3-(piperidin-4-il)acrilato de etilo (350 mg, 96%) como un sólido blanco.

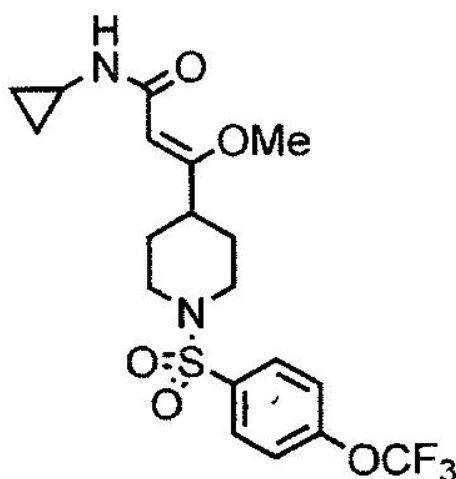
d) Se añadió cloruro de (E)-4-(trifluorometoxi)bencenosulfonilo (0,289 ml, 1,70 mmol) se añadió a 0°C a una solución de clorhidrato de 3-(piperidin-4-il)acrilato de etilo (340 mg, 1,55 mmol) en piridina (5 ml), y el conjunto se agitó durante 2 horas. Después que la mezcla de reacción se concentró al vacío, el residuo se diluyó con acetato de etilo, se lavó con solución de HCl 1 N, solución saturada de NaHCO<sub>3</sub> y solución saturada de cloruro sódico, se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró al vacío para obtener (E)-3-(1-(4-(trifluorometoxi)fenilsulfonil)piperidin-4-il)acrilato de etilo (626 mg, 99%) como un sólido de color amarillo pálido.

25 e) Una mezcla de (E)-3-(1-(4-(trifluorometoxi)fenilsulfonil)piperidin-4-il)acrilato de etilo (617 mg, 1,51 mmol) y solución acuosa de NaOH 2 N (0,833 ml, 1,67 mmol) en etanol (6 ml) se agitó durante 7 horas. La reacción se inactivó con solución acuosa de HCl 2 N (0,900 ml), y se recogió el sólido resultante y se lavó con H<sub>2</sub>O para obtener ácido (E)-3-(1-(4-(trifluorometoxi)fenilsulfonil)piperidin-4-il)acrílico (546 mg, 95%) como un sólido blanco.

30 f) Se añadió 1-hidroxibenzotriazol monohidrato (66,6 mg, 0,435 mmol), ciclopropanamina (0,041 ml, 0,59 mmol) y clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (83,0 mg, 0,435 mmol) a una solución de ácido (E)-3-(1-(4-(trifluorometoxi)fenilsulfonil)piperidin-4-il)acrílico (150 mg, 0,395 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 ml), y el conjunto se agitó durante 1 hora. Después que la reacción se inactivó con solución saturada de NaHCO<sub>3</sub>, la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (30 ml) y la fase orgánica combinada se lavó con solución de HCl 0,1 N, solución saturada de NaHCO<sub>3</sub> y solución saturada de cloruro sódico, se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró al vacío. El sólido residual se recrystalizó a partir de acetato de etilo para obtener (E)-N-ciclopropil-3-(1-(4-(trifluorometoxi)fenilsulfonil)piperidin-4-il)acrilamida (100 mg, 60%) como un sólido blanco: LCMS: 419 {M+1}<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 0,40 (m, 2H), 0,59 (m, 2H), 1,33 (m, 2H), 1,74 (m, 2H), 2,11 (m, 1H), 2,32 (m, 2H), 2,65 (m, 1H), 3,66 (m, 2H), 5,74 (d, 1H), 6,51 (dd, 1H), 7,64 (m, 2H), 7,89 (m, 2H), 7,98 (d, 1H).

#### EJEMPLO 36

40 (Z)-N-ciclopropil-3-(1-(4-(trifluorometoxi)fenilsulfonil)piperidin-4-il)acrilamida



45 a) Se añadió una solución de cloruro de 4-(trifluorometoxi)bencenosulfonilo (9,05 g, 34,7 mmol) en 1,4-dioxano (40 ml) gota a gota a 0°C a una solución de piperidin-4-il-metanol (4,00 g, 34,7 mmol) y K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (7,20 g, 52,1 mmol) en H<sub>2</sub>O (40 ml), y el conjunto se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Después que la mezcla de reacción se diluyó con H<sub>2</sub>O, se extrajo el conjunto con acetato de etilo (200 ml x 2). La fase orgánica combinada se lavó con solución de HCl 1 N, H<sub>2</sub>O, solución saturada de NaHCO<sub>3</sub>, H<sub>2</sub>O y solución saturada de cloruro sódico, se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró al vacío. El sólido residual se trituró con éter dietílico y n-hexano para obtener (1-(4-(trifluorometoxi)fenilsulfonil)piperidin-4-il)metanol (11,0 g, 93%) como un sólido blanco.

b) Se añadió ácido 2-yodoibenzoico (9,90 g, 35,4 mmol) a una solución de (1-(4-(trifluorometoxi)fenilsulfonyl)piperidin-4-il)metanol (6,00 g, 17,7 mmol) en acetato de etilo (100 ml), y el conjunto se calentó a reflujo durante 2 horas. Después que la mezcla de reacción se filtró, el filtrado se concentró al vacío para obtener 1-(4-(trifluorometoxi)fenilsulfonyl)piperidin-4-carbaldehído (5,98 g, 100%) como un sólido blanco.

5 c) Se añadió 2-yodoacetato de etilo (0,899 ml, 7,60 mmol) a una suspensión de zinc (49 mg, 7,60 mmol) en THF (12 ml), y el conjunto se calentó a reflujo durante 1 hora. Se añadió 1-(4-(trifluorometoxi)fenilsulfonyl)piperidin-4-carbaldehído (1,28 g, 3,80 mmol) a la mezcla de reacción, y el conjunto se agitó durante 2,5 horas. La reacción se inactivó con solución saturada de  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (5 ml), y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (30 ml x 3). La fase orgánica combinada se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna (acetato de etilo/hexano: 35/65) para obtener 3-hidroxi-3-(1-(4-(trifluorometoxi)fenilsulfonyl)piperidin-4-il)propanoato de etilo (1,03 g, 64%) como un sólido de color amarillo pálido.

10 d) Se añadió ácido 2-yodoibenzoico (724 mg, 2,59 mmol) a una solución de 3-hidroxi-3-(1-(4-(trifluorometoxi)fenilsulfonyl)piperidin-4-il)propanoato (500 mg, 1,18 mmol) en acetato de etilo (5 ml), y el conjunto se calentó a reflujo durante 6,5 horas. Después que la mezcla de reacción se filtró, el filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna (acetato de etilo/hexano: 30/70) para obtener 3-oxo-3-(1-(4-(trifluorometoxi)fenilsulfonyl)piperidin-4-il)propanoato de etilo (397 mg, 80%) como un sólido blanco.

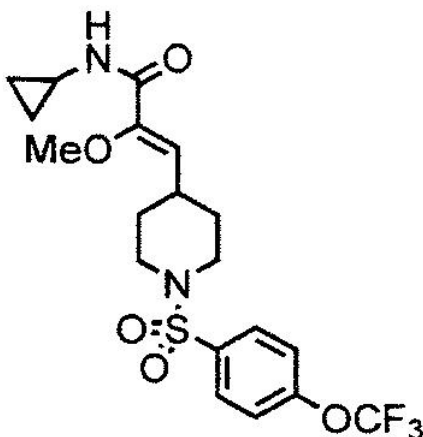
15 e) Una solución de 3-oxo-3-(1-(4-(trifluorometoxi)fenilsulfonyl)piperidin-4-il)propanoato (150 mg, 0,354 mmol) y ácido sulfúrico (10 gotas) en ortoformiato de trimetilo (3,00 ml, 27,1 mmol), y el conjunto se agitó durante 4 días. Después que la reacción se inactivó con solución saturada de  $\text{NaHCO}_3$  (10 ml), la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (20 ml x 3) y la fase orgánica combinada se lavó con solución saturada de cloruro sódico (10 ml), se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , se filtró y se concentró en vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna (acetato de etilo/hexano: 22/78) para obtener (Z)-3-metoxi-3-(1-(4-(trifluorometoxi)fenilsulfonyl)piperidin-4-il)acrilato de etilo (105 mg, 68%).

20 f) Una mezcla de (Z)-3-metoxi-3-(1-(4-(trifluorometoxi)fenilsulfonyl)piperidin-4-il)acrilato de etilo (60,0 mg, 0,137 mmol) y solución acuosa de  $\text{NaOH}$  2 N (0,274 ml, 0,548 mmol) en etanol (2 ml) se calentó a reflujo durante 6,5 horas. Después que la reacción se inactivó con solución acuosa de  $\text{HCl}$  2 N (0,280 ml), la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (20 ml x 3) y la fase orgánica combinada se lavó con solución saturada de cloruro sódico (10 ml), se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , se filtró y se concentró al vacío para obtener ácido (Z)-3-metoxi-3-(1-(4-(trifluorometoxi)fenilsulfonyl)piperidin-4-il)acrílico (56,8 mg, 100%).

25 g) Se añadió 1-hidroxibenzotriazol monohidrato (20,6 mg, 0,134 mmol), N,N-dimetil-4-aminopiridina (1,5 mg, 0,012 mmol), ciclopropanamina (0,017 ml, 0,24 mmol) y clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (25,8 mg, 0,134 mmol) a una solución de ácido (Z)-3-metoxi-3-(1-(4-(trifluorometoxi)fenilsulfonyl)piperidin-4-il)acrílico (50,0 mg, 0,122 mmol) en DMF (2 ml), y el conjunto se agitó durante 19 horas. Después que la reacción se inactivó con solución saturada de  $\text{NaHCO}_3$  (5 ml) y  $\text{H}_2\text{O}$  (20 ml), la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (20 ml x 3) y la fase orgánica combinada se lavó con  $\text{H}_2\text{O}$  (10 ml x 2) y solución saturada de cloruro sódico (10 ml), se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna (acetato de etilo/hexano: 50/50) para obtener (Z)-N-ciclopropil-3-metoxi-3-(1-(4-(trifluorometoxi)fenilsulfonyl)piperidin-4-il)acrilamida (28,3 mg, 52%) como un sólido blanco: LCMS: 449  $\{M+1\}^+$ ;  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$ : 0,46 (m, 2H), 0,74 (m, 2H), 1,70-1,85 (m, 4H), 2,32 (m, 2H), 2,63 (m, 1H), 3,54 (s, 3H), 3,83 (m, 3H), 4,70 (s, 1H), 5,40 (s, 1H), 7,35 (d, 2H), 7,79 (d, 2H).

#### EJEMPLO 37

(Z)-N-ciclopropil-2-metoxi-3-(1-(4-(trifluorometoxi)fenilsulfonyl)piperidin-4-il)acrilamida



30 a) Una solución de 1-(4-(trifluorometoxi)fenilsulfonyl)piperidina-4-carbaldehído (410 mg, 1,22 mmol), 2-(di-etoxifosforil)-2-metoxiacetato de etilo (340 mg, 1,34 mmol) y 1,3-dimetil-3,4,5,6-tetrahidro-2(1H)-pirimidinona (0,426 ml, 3,53 mmol) en THF (10 ml) se añadió a 0°C a una suspensión de hidruro de sodio (60%, 0,107 g, 2,67 mmol) en THF (10 ml), y el conjunto se agitó a 0°C durante 1 hora. Después que la reacción se inactivó con solución



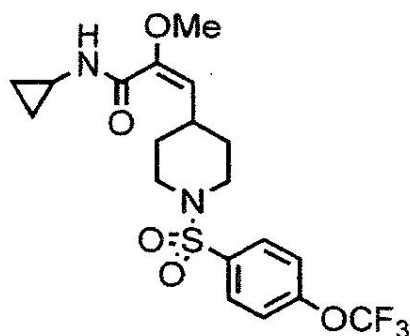
de ácido cítrico al 10% acuosa (10 ml), la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (50 ml x 2). La fase orgánica combinada se lavó con H<sub>2</sub>O y solución saturada de cloruro sódico, se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna (acetato de etilo/hexano: 33/67) para obtener (Z)-2-metoxi-3-(1-(4-(trifluorometoxi)fenilsulfonil)piperidin-4-il) acrilato de etilo (110 mg, 21%) como un sólido blanco y (E)-2-metoxi-3-(1-(4-(trifluorometoxi)fenilsulfonil)piperidin-4-il) acrilato de etilo (280 mg, 53%) como un aceite incoloro.

5 b) Una mezcla de (Z)-2-metoxi-3-(1-(4-(trifluorometoxi)fenilsulfonil)piperidin-4-il) acrilato de etilo (100 mg, 0,229 mmol) y solución de NaOH 2N acuosa (0,229 ml, 0,458 mmol) en etanol (4 ml) se agitó a 45°C durante 4 horas. Después que la reacción se inactivó con solución de HCl 2N acuosa (0,230 ml) y H<sub>2</sub>O (10 ml), la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (20 ml x 3) y la fase orgánica combinada se lavó con solución saturada de cloruro sódico (10 ml), se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró al vacío para obtener ácido (Z)-2-metoxi-3-(1-(4-(trifluorometoxi)fenilsulfonil)piperidin-4-il) acrílico (94,0 mg, 100%).

10 c) Se añadieron 1-hidroxibenzotriazol monohidrato (37,0 mg, 0,242 mmol), N, N-dimetil-4-aminopiridina (2,7 mg, 0,022 mmol), ciclopropanamina (0,030 ml, 0,44 mmol) y clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (46,4 mg, 0,242 mmol) a una solución de ácido (Z)-2-metoxi-3-(1-(4-(trifluorometoxi)fenilsulfonil)piperidin-4-il) acrílico (90,0 mg, 0,220 mmol) en DMF (2 ml), y el conjunto se agitó durante 15 horas. Después que la reacción se inactivó con solución saturada de NaHCO<sub>3</sub> (5 ml) y H<sub>2</sub>O (20 ml), se recogió el sólido resultante, se lavó con H<sub>2</sub>O y se recristalizó en acetato de etilo/n-hexano para obtener (Z)-N-ciclopropil-2-metoxi-3-(1-(4-(trifluorometoxi)fenilsulfonil)piperidin-4-il) acrilamida (70,5 mg, 72%) como un sólido blanco: LCMS: 449 {M+1}<sup>+</sup>: <sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 0,49-0,63 (m, 4H), 1,35-1,44 (m, 2H), 1,63 (m, 2H), 2,34-2,46 (m, 3H), 2,68 (m, 1H), 3,44 (s, 3H), 3,62 (m, 2H), 5,65 (d, 1H), 7,64 (d, 2H), 7,89 (d, 2H), 7,95 (d, 1H).

#### EJEMPLO 38

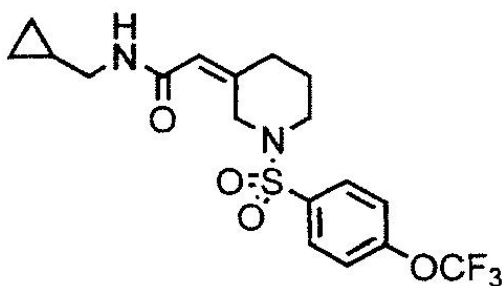
25 Se preparó (E)-N-ciclopropil-2-metoxi-3-(1-(4-(trifluorometoxi)fenilsulfonil)piperidin-4-il) acrilamida de una manera similar a la que se describe en el Ejemplo 37:



30 sólido blanco: LCMS: 449 {M+1}<sup>+</sup>: <sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 0,44 a 0,59 (m, 4H), 1,28-1,37 (m, 2H), 1,69-1,72 (m, 2H), 2,24 (m, 2H), 2,64 (m, 1H), 2,94 (m, 1H), 3,44 (s, 3H), 3,64 (m, 2H), 4,71 (d, 1H), 7,64 (d, 2H), 7,89 (m, 3H).

#### EJEMPLO 39

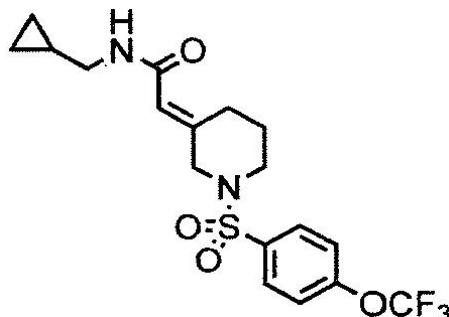
35 Se preparó (Z)-N-(ciclopropilmetil)-2-(1-(4-(trifluorometoxi)fenilsulfonil)piperidin-3-iliden)acetamida de una manera similar a la que se describe en el ejemplo 40 a continuación:



40 sólido blanco: LCMS: 419 {M+1}<sup>+</sup>: <sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 0,17 (m, 2H), 0,42 (m, 2H), 0,92 (m, 1H), 1,58 (m, 2H), 2,13 (m, 2H), 2,99 (m, 2H), 3,19 (m, 2H), 4,42 (s, 2H), 5,69 (s, 1H), 7,61 (d, 2H), 7,88 (d, 2H), 8,08 (t, 1H).

## EJEMPLO 40

(E)-N-(ciclopropilmetil)-2-(1-(4-(trifluorometoxi)fenilsulfonil)piperidin-3-iliden) acetamida



5

a) Una solución 2-(dimetoxifosforil)acetato de terc-butilo (1,23 g, 5,50 mmol) en THF (10 ml) se añadió gota a gota a 0°C a una suspensión de hidruro de sodio (60%, 220 mg, 5,50 mmol) en THF (10 ml), y el conjunto se agitó a 0°C durante 10 minutos. Se añadió una solución de 3-oxopiperidin-1-carboxilato de terc-butilo (996 mg, 5,00 mmol) en THF (20 ml) gota a gota a la mezcla de reacción, y el conjunto se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Después que la reacción se inactivó con H<sub>2</sub>O, la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (100 ml x 2). La fase orgánica combinada se lavó con solución saturada de cloruro sódico, se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna (acetato de etilo/hexano: 0/100 a 10/90) para obtener 3-(2-terc-butoxi-2-oxoetiliden)piperidin-1-carboxilato de (E)-terc-butilo (1,04 g, 70%) como un aceite incoloro y 3-(2-terc-butoxi-2-oxoetiliden)piperidin-1-carboxilato de (Z)-terc-butilo (400 mg, 27%) como un aceite incoloro.

b) Se añadió ácido trifluoroacético (4,00 ml, 52,0 mmol) a 0°C a una solución de 3-(2-terc-butoxi-2-oxoetiliden)piperidin-1-carboxilato de (E)-terc-butilo (1,04 g, 3,50 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 ml), y el conjunto se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se concentró al vacío para obtener un producto en bruto de sal de ácido trifluoroacético de ácido (E)-2-(piperidin-3-iliden)acético.

c) Se añadió trietilamina (0,914 ml, 6,60 mmol) gota a gota a 0°C a una solución de sal de ácido trifluoroacético de ácido (E)-2-(piperidin-3-iliden)acético (383 mg, 1,50 mmol) y cloruro de 4-(trifluorometoxi)bencenosulfonilo (0,280 ml, 1,65 mmol) en metanol (15 ml), y el conjunto se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Después que la reacción se inactivó con solución de HCl 2 N, la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (20 ml x 2). La fase orgánica combinada se lavó con solución saturada de cloruro sódico, se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró a vacío para obtener ácido (E)-2-(1-(4-(trifluorometoxi)fenilsulfonil)piperidin-3-iliden) acético (440 mg, 80 %) como un sólido blanco.

d) Se añadieron cloruro de oxalilo (0,0370 ml, 0,422 mmol) y DMF (0,030 ml, 0,383 mmol) de forma sucesiva a 0°C a una solución de ácido (E)-2-(1-(4-(trifluorometoxi)fenilsulfonil)piperidin-3-iliden) acético (140 mg, 0,383 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 ml), y el conjunto se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Después que la mezcla de reacción se concentró al vacío, el residuo se diluyó con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 ml). Se añadieron ciclopropilmetilamina (0,040 ml, 0,460 mmol) y trietilamina (0,064 ml, 0,460 mmol) de forma sucesiva a 0°C a esta solución, y el conjunto se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Después que la reacción se inactivó con una solución de NaHCO<sub>3</sub> saturada, la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (20 ml x 2). La fase orgánica combinada se lavó con solución saturada de cloruro sódico, se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna (acetato de etilo/hexano: 0/100 a 40/60) para obtener (Z)-N-(ciclopropilmetil)-2-(1-(4-(trifluorometoxi)fenilsulfonil)piperidin-3-iliden)acetamida (66,0 mg, 41%) como un sólido blanco y (E)-N-(ciclopropilmetil)-2-(1-(4-(trifluorometoxi)fenilsulfonil)piperidin-3-iliden)acetamida (86,0 mg, 54 %) como un sólido blanco.

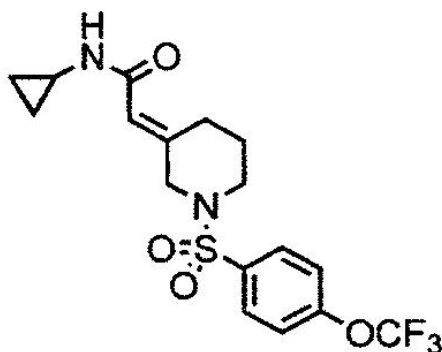
(Z)-N-(ciclopropilmetil)-2-(1-(4-(trifluorometoxi)fenilsulfonil)piperidin-3-iliden)acetamida: LCMS: 419 {M+1}<sup>+</sup>: <sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 0,17 (m, 2H), 0,42 (m, 2H), 0,92 (m, 1H), 1,58 (m, 2H), 2,13 (m, 2H), 2,99 (m, 2H), 3,19 (m, 2H), 4,42 (s, 2H), 5,69 (s, 1H), 7,61 (d, 2H), 7,88 (d, 2H), 8,08 (t, 1H).

(E)-N-(ciclopropilmetil)-2-(1-(4-(trifluorometoxi)fenilsulfonil)piperidin-3-iliden)acetamida: LCMS: 419 {M+1}<sup>+</sup>: <sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 0,15 (m, 2H), 0,41 (m, 2H), 0,89 (m, 1H), 1,55 (m, 2H), 2,78 (m, 2H), 2,95 (m, 2H), 3,11 (m, 2H), 3,52 (s, 2H), 5,81 (s, 1H), 7,63 (d, 2H), 7,93 (d, 2H), 8,05 (t, 1H).

## EJEMPLO 41

Se preparó (E)-N-ciclopropil-2-(1-(4-(trifluorometoxi)fenilsulfonyl)piperidin-3-iliden)acetamida de una manera similar a la que se describe en el ejemplo 40:

5



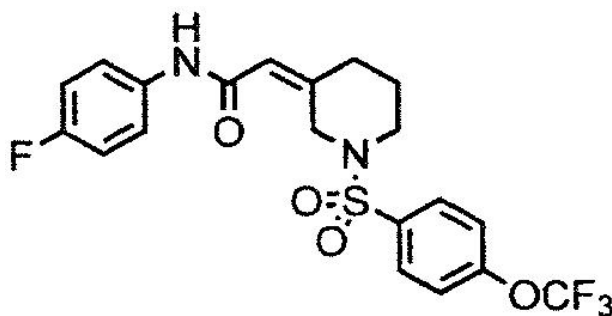
sólido blanco: LCMS: 405 {M+1}<sup>+</sup>: <sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 0,39 (m, 2H), 0,63 (m, 2H), 1,57 (m, 2H), 2,65 (m, 1H), 2,78 (m, 2H), 3,11 (m, 2H), 3,50 (s, 2H), 5,70 (s, 1H), 7,62 (d, 2H), 7,92 (d, 2H), 8,03 (d, 1H).

10

## EJEMPLO 42

Se preparó (Z)-N-(4-fluorofenil)-2-(1-(4-(trifluorometoxi)fenilsulfonyl)piperidin-3-iliden)acetamida de una manera similar a la que se describe en el ejemplo 40:

15



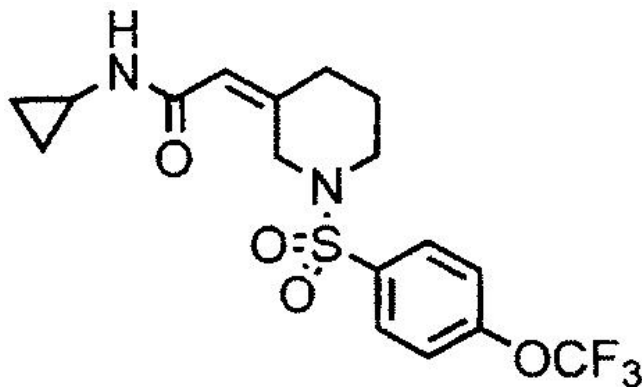
sustancia amorfa incolora: LCMS: 459 {M+1}<sup>+</sup>: <sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 1,66 (m, 2H), 2,23 (m, 2H), 3,21 (m, 2H), 4,44 (s, 2H), 5,88 (s, 1H), 7,17 (m, 2H), 7,58 (d, 2H), 7,66 (m, 2H), 7,91 (d, 2H), 10,12 (s, 1H).

20

## EJEMPLO 43

Se preparó (Z)-N-ciclopropil-2-(1-(4-(trifluorometoxi)fenilsulfonyl)piperidin-3-iliden)acetamida de una manera similar a la que se describe en el ejemplo 40:

25

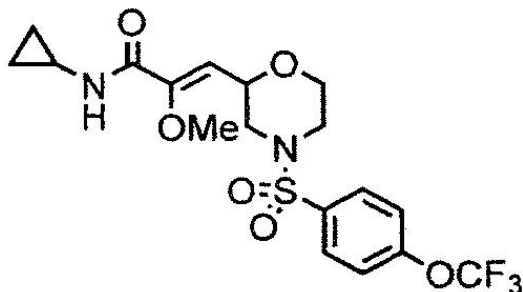


sólido blanco: LCMS: 405 {M+1}<sup>+</sup>: <sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 0,40 (m, 2H), 0,65 (m, 2H), 1,59 (m, 2H), 2,12 (m, 2H), 2,69 (m, 1H), 3,17 (m, 2H), 4,40 (s, 2H), 5,58 (s, 1H), 7,62 (d, 2H), 7,88 (d, 2H), 8,06 (d, 1H).

30

## EJEMPLO 44

(Z)-N-ciclopropil-2-metoxi-3-(4-(4-(trifluorometoxi)fenilsulfonyl)morfolin-2-il)acrilamida



5

- a) Una solución cloruro de 4-(trifluorometoxi)bencenosulfonylo (3,69 g, 14,2 mmol) en 1,4-dioxano (20 ml) se añadió gota a gota a 0°C a una solución de morfolin-2-il-metanol (1,66 g, 14,2 mmol) y K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (3,50 g, 25,3 mmol) en H<sub>2</sub>O (20 ml), y el conjunto se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas. Después que la mezcla de reacción se diluyó con H<sub>2</sub>O, la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (200 ml x 2). La fase orgánica combinada se lavó con H<sub>2</sub>O y solución saturada de cloruro sódico, se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró a vacío. El sólido residual se recristalizó a partir de acetato de etilo/n-hexano para obtener 4-(4-(trifluorometoxi)fenilsulfonyl)morfolin-2-il)metanol (3,40 g, 70%) como un sólido blanco.
- b) Se añadió una solución de dimetilsulfóxido (0,458 ml, 6,45 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (5 ml) a -78°C a una solución de cloruro de oxalilo (0,282 ml, 3,22 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (5 ml), y el conjunto se agitó a -78°C durante 5 minutos. Una solución de 4-(4-(trifluorometoxi)fenilsulfonyl)morfolin-2-il) metanol (1,00 g, 2,93 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (5 ml) se añadió a -78°C a la mezcla de reacción, y el conjunto se agitó a -78°C durante 15 minutos. Se añadió una solución de trietilamina (2,03 ml, 14,7 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (5 ml) a -78°C a la mezcla de reacción, y el conjunto se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 horas. Después que la reacción se inactivó con H<sub>2</sub>O, la fase acuosa se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (50 ml x 2). La fase orgánica combinada se lavó con solución de HCl 1 N, H<sub>2</sub>O, solución saturada de NaHCO<sub>3</sub>, H<sub>2</sub>O y solución saturada de cloruro sódico, se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna (acetato de etilo/hexano: 25/75) para obtener 4-(4-(trifluorometoxi)fenilsulfonyl)morfolino-2-carbaldehído (750 mg, 75%) como un aceite incoloro.
- c) Se añadió una solución de 4-(4-(trifluorometoxi)fenilsulfonyl)morfolino-2-carbaldehído (750 mg, 2,21 mmol), 2-(dietoxifosforil)-2-metoxiacetato de etilo (618 mg, 2,43 mmol) y 1,3-dimetil-3,4,5,6-tetrahidro-2(1H)-pirimidinona (0,775 ml, 6,41 mmol) en THF (10 ml) a 0°C a una suspensión de hidruro de sodio (60%, 106 mg, 2,65 mmol) en THF (10 ml), y el conjunto se agitó a 0°C durante 1 hora. Después que la reacción se inactivó con solución acuosa de ácido cítrico al 10% (30 ml), la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (100 ml x 2). La fase orgánica combinada se lavó con H<sub>2</sub>O y solución saturada de cloruro sódico, se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna (acetato de etilo/hexano: 25/75) para obtener (Z)-2-metoxi-3-(4-(4-(trifluorometoxi)fenilsulfonyl)morfolin-2-il)acrilato de etilo (253 mg, 26%) como un aceite incoloro y (E)-2-metoxi-3-(4-(4-(trifluorometoxi)fenilsulfonyl)morfolin-2-il)acrilato de etilo (181 mg, 19%) como un aceite incoloro.
- d) Una mezcla de (Z)-2-metoxi-3-(4-(4-(trifluorometoxi)fenilsulfonyl)morfolin-2-il)acrilato de etilo (253 mg, 0,576 mmol) y solución acuosa de NaOH 2 N (1,44 ml, 2,88 mmol) en etanol (5 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. Después que la reacción se inactivó con una solución acuosa de HCl 2 N (2,00 ml), la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (50 ml x 2) y la fase orgánica combinada se lavó con H<sub>2</sub>O y solución saturada de cloruro sódico, se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró a vacío para obtener ácido (Z)-2-metoxi-3-(4-(4-(trifluorometoxi)fenilsulfonyl)morfolin-2-il)acrílico (247 mg, 100%) como un sólido blanco.
- e) Se añadió 1-hidroxibenzotriazol monohidrato (37,3 mg, 0,243 mmol), N,N-dimetil-4-aminopiridina (2,7 mg, 0,022 mmol), ciclopropanamina (25,3 mg, 0,442 mmol) y clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (46,6 mg, 0,243 mmol) a una solución de ácido (Z)-2-metoxi-3-(4-(4-(trifluorometoxi)fenilsulfonyl)morfolin-2-il)acrílico (91,0 mg, 0,221 mmol) en DMF (5 ml), y el conjunto se agitó durante 16 horas. Después que la reacción se inactivó con solución saturada de NaHCO<sub>3</sub> (10 ml), la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (100 ml x 2) y la fase orgánica combinada se lavó con H<sub>2</sub>O y solución saturada de cloruro sódico, se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna (acetato de etilo/n-hexano: 50/50) y se recristalizó en éter dietílico/n-hexano para obtener (Z)-N-ciclopropil-2-metoxi-3-(4-(4-(trifluorometoxi)fenilsulfonyl)morfolin-2-il)acrilamida (78,0 mg, 78%) como un sólido blanco: LCMS: 451 {M+1}<sup>+</sup>: <sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 0,51 (m, 2H), 0,62 (m, 2H), 2,23 (m, 1H), 2,39 (m, 1H), 2,71 (m, 1H), 3,38 - 3,46 (m, 2H), 3,58 (s, 3H), 3,63 (m, 1H), 3,87 (m, 1H), 4,39 (m, 1H), 5,49 (d, 1H), 7,65 (d, 2H), 7,89 (d, 2H), 8,20 (d, 1H).

45

40

35

30

25

20

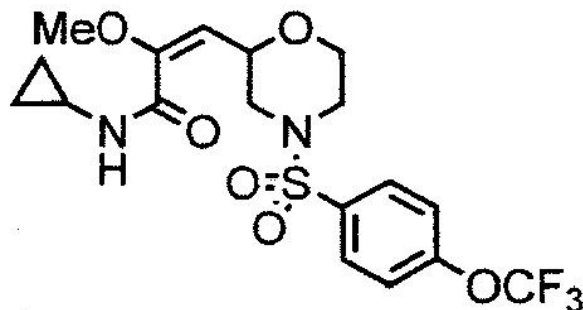
15

10

## EJEMPLO 45

Se preparó (E)-N-ciclopropil-2-metoxi-3-(4-(4-(trifluorometoxi)fenilsulfonil)morfolin-2-il)acrilamida de una manera similar a la que se describe en el ejemplo 44:

5



sólido blanco: LCMS: 451 {M+1}<sup>+</sup>: <sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 0,54 (m, 2H), 0,63 (m, 2H), 2,08 (m, 1H), 2,31 (m, 1H), 2,74 (m, 1H), 3,44 - 3,55 (m, 5H), 3,65 (m, 1H), 3,86 (m, 1H), 4,73 (d, 1H), 4,80 (m, 1H), 7,64 (d, 2H), 7,90 (d, 2H) , 8,14 (d, 1H).

10

La pureza de los compuestos se verificó mediante medición de LCMS. Los métodos LCMS son los siguientes;

(Método A) Columna: Phenomemex Luna C18 (4,6 x 50 mm, tamaño de partícula 5 micras), temperatura: 50°C, límite de presión: 400 bar, monitorizado a OD 254 nm, referencia 360 nm, caudal: 2 ml / min.

15

Gradiente de HPLC (Tampón A = 0,1% de HCO<sub>2</sub>H/H<sub>2</sub>O, Tampón B = 0,1% de HCO<sub>2</sub>H/CH<sub>3</sub>CN)

Tiempo (min.)	% de B
0	15
1,9	45
4,3	45
8,3	95
11,3	95
11,4	15
15,4	15

(Método B) Columna: Discovery HS C18 (4,6 x 150 mm, tamaño de partícula 3 micras), temperatura: 25°C, límite de presión: 400 bar, monitorizado a OD 260 nm, referencia 360 nm, caudal: 1 ml/min.

20

Gradiente de HPLC (Tampón A = 0,1% de TFA/H<sub>2</sub>O, Tampón B = 0,1% de TFA/CH<sub>3</sub>CN)

Tiempo (min.)	% de B
0	15
1,9	45
4,3	45
8,3	95
11,3	95
11,4	15
15,4	15

25

(Método C) Columna: Phenomemex Luna C18 (4,6 x 50 mm, tamaño de partícula 5 micras), temperatura: 50°C, límite de presión: 344,75 bar, monitorizado a OD 254 nm, caudal: 3 ml/min.

Gradiente de HPLC (Tampón A = 0,1% de HCO<sub>2</sub>H/H<sub>2</sub>O, Tampón B = 0,1% de HCO<sub>2</sub>H/CH<sub>3</sub>CN)

30

Tiempo (min.)	% de B
0	10

3,0	100
4,0	100

EJEMPLO 46

5 Los compuestos de la presente invención han sido ensayados en pruebas de movilización y/o electrofisiológicas del calcio para determinar la actividad bloqueadora de los canales de calcio de tipo N, que se describieron en detalle anteriormente. Valores representativos se presentan en la tabla 2.

TABLA 2

10

Evaluación de los compuestos ensayados como bloqueadores de los canales de calcio de tipo N (NTCC) después de un ensayo in vitro de movilización de calcio	
EJEMPLO	NTCC (nM)
3	598
9	115
10	161
11	560
12	361
13	248
15	718
19	865
20	822
22	829
31	681
32	912
37	555
38	832
40	695
41	990
44	857

LISTADO DE SECUENCIAS

- 15 <110> Shionogi & Co., LTD.
- <120> COMPUESTOS DE ACRILAMIDA Y UTILIZACIÓN DE LOS MISMOS
- <130> PF2010030WO
- 20 <150> US61/166.206  
<151> 2009-04-02
- <160> 12
- 25 <170> PatentIn versión 3.1
- <210> 1  
<211> 22  
<212> ADN
- 30 <213> Secuencia artificial
- <220>  
<223> cebador
- 35 <400> 1  
caccatggtc cgcttcgggg ac
- <210> 2

# ES 2 436 566 T3

<211> 19  
<212> ADN  
<213> Secuencia artificial

5 <220>  
<223> cebador

<400> 2  
ccgttcagtg gcctcctcc

10 <210> 3  
<211> 23  
<212> ADN  
<213> Secuencia artificial

15 <220>  
<223> cebador

<400> 3  
20 ctagcaccag tgatcctggt ctg

<210> 4  
<211> 20  
<212> ADN  
25 <213> Secuencia artificial

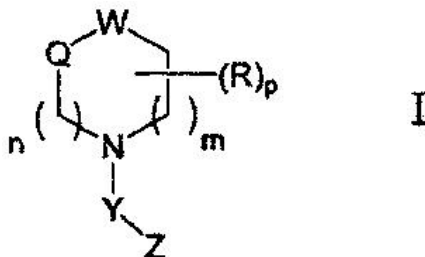
<220>  
<223> cebador

30 <400> 4  
agtgcgttgt gagcgcagta

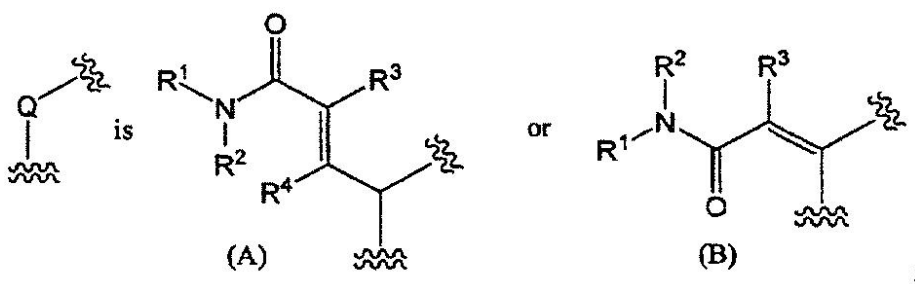
<210> 5  
<211> 21  
35

REIVINDICACIONES

1. Compuesto, que es un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable o un solvato del mismo:



en la que:



R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> son cada uno independientemente H, ciano, o alquilo, alquenilo, alquinilo, alcoxi, alqueniloxi, alcoxicarbonilo, acilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, arilo, heterociclilo, cicloalquiloxi, cicloalqueniloxi, ariloxi o heterociclioxi opcionalmente sustituidos, o R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> junto con el átomo de nitrógeno adyacente forman un anillo opcionalmente sustituido;

R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> son cada uno independientemente H, halógeno, o alquilo o alcoxi opcionalmente sustituido;

W es -C(R<sup>5</sup>)(R<sup>6</sup>)- u -O-, en la que R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup> son cada uno independientemente H, alquilo, hidroxialquilo, alcóxialquilo, carboxi, alcóxicarbonilo, carbamoilo o alquilcarbamoilo;

Y es -S(O)<sub>2</sub>;

Z es cicloalquilo, cicloalquenilo, arilo o heterociclilo; cada uno opcionalmente sustituido;

R es alquilo, hidroxialquilo, alcóxialquilo, carboxi, alcóxicarbonilo, carbamoilo o alquilcarbamoilo;

m es 0 ó 1;

n es 1 ó 2; y

p es 0, 1 ó 2;

con la condición de que están excluidos los siguientes compuestos:

compuestos en los que Q es (B) y R<sup>2</sup> es heterociclilo que contiene N sustituido por fluoronaftilmetilo.

2. Compuesto, según la reivindicación 1, en el que

(i) Q es (A), W es -C(R<sup>5</sup>)(R<sup>6</sup>)-, n es 2 y m es 0; o

(ii) Q es (A), W es -O-, n y m son ambos 1; o

(iii) Q es (B), n es 2, m es 0, y W es -C(R<sup>5</sup>)(R<sup>6</sup>)-.

3. Compuesto, según cualquiera de las reivindicaciones 1-2, en el que Z es arilo opcionalmente sustituido.

4. Compuesto, según la reivindicación 3, en el que Z es fenilo opcionalmente sustituido.

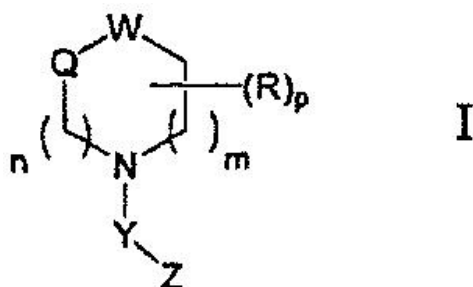
5. Compuesto, según cualquiera de las reivindicaciones 1-4, en el que R<sup>1</sup> es H o alquilo opcionalmente sustituido, y R<sup>2</sup> es alquilo, arilo o cicloalquilo opcionalmente sustituidos.

6. Compuesto, según cualquiera de las reivindicaciones 1-5, en el que R<sup>3</sup> es H o alcoxi opcionalmente sustituido.

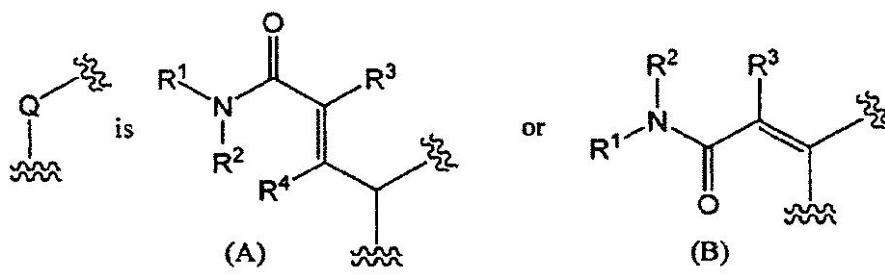
7. Composición farmacéutica que comprende un compuesto, según cualquiera de las reivindicaciones 1-6, y un vehículo farmacéuticamente aceptable.



8. Compuesto, que es un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable o un solvato del mismo o un solvato del mismo, o una composición farmacéutica que comprende el compuesto de fórmula (I):



5 en el que:



10  $R^1$  y  $R^2$  son cada uno independientemente H, ciano, o alquilo, alquenilo, alquinilo, alcoxi, alqueniloxi, alcoxicarbonilo, acilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, arilo, heterociclilo, cicloalquiloxi, cicloalqueniloxi, ariloxi, o heterocicliloxi opcionalmente sustituidos; o  $R^1$  y  $R^2$  junto con el átomo de nitrógeno adyacente forman un anillo opcionalmente sustituido;

15  $R^3$  y  $R^4$  son cada uno independientemente H, halógeno, o alquilo o alcoxi opcionalmente sustituidos;

15 W es  $-C(R^5)(R^6)-$  u  $-O-$ , en la que  $R^5$  y  $R^6$  son cada uno independientemente H, alquilo, hidroxialquilo, alcoxialquilo, carboxi, alcoxicarbonilo, carbamoilo o alquilcarbamoilo;

15 Y es  $-S(O)_2$ ; o  $-C(R^7)(R^8)$ ; en la que  $R^7$  y  $R^8$  son independientemente H, ciano, o alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, arilo, o heterociclilo opcionalmente sustituidos; o  $R^7$  y  $R^8$  junto con el átomo de carbono adyacente forman un anillo opcionalmente sustituido;

20 Z es cicloalquilo, cicloalquenilo, arilo o heterociclilo; cada uno opcionalmente sustituido;

20 R es alquilo, hidroxialquilo, alcoxialquilo, carboxi, alcoxicarbonilo, carbamoilo o alquilcarbamoilo;

m es 0 ó 1;

n es 1 ó 2;

p es 0, 1 ó 2,

con la condición de que están excluidos los siguientes compuestos

25 i) compuestos en los que Q es (B) y  $R^2$  es heterociclilo que contiene N sustituido por fluoronaftilmetilo, y

ii) compuestos en los que Y es  $-CH_2-$  o  $-CHCH_3-$  y Z es fenilo no sustituido,

30 para su utilización en un método para el tratamiento o prevención de un trastorno sensible al bloqueo de los canales de calcio, en el que el trastorno se selecciona entre accidentes cerebrovasculares, daños neuronales resultantes de trauma en la cabeza, epilepsia, dolor, migraña, un trastorno del estado de ánimo, esquizofrenia, un trastorno neurodegenerativo, depresión, ansiedad, psicosis, hipertensión o arritmia cardiaca.

35 9. Compuesto o composición farmacéutica para su utilización, según la reivindicación 8, en el que el trastorno se selecciona entre dolor crónico, dolor agudo, y dolor quirúrgico.

40 10. Compuesto o composición farmacéutica, según la reivindicación 8, para su utilización en un método para el tratamiento de un trastorno que se selecciona entre accidentes cerebrovasculares, daños neuronales resultantes de trauma en la cabeza, epilepsia, dolor, migraña, un trastorno del estado de ánimo, esquizofrenia, un trastorno neurodegenerativo, depresión, ansiedad, psicosis, hipertensión o arritmia cardiaca.