

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 408 159**

51 Int. Cl.:

C07D 207/12 (2006.01)

C07D 211/54 (2006.01)

A61K 31/445 (2006.01)

A61P 25/00 (2006.01)

A61P 29/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **11.06.2009 E 09762578 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **13.02.2013 EP 2346820**

54 Título: **Compuestos de oxcarbamoilo y su utilización**

30 Prioridad:

11.06.2008 US 60723 P

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

18.06.2013

73 Titular/es:

**SHIONOGI & CO., LTD. (100.0%)
1-8 Doshomachi 3-chome Chuo-ku Osaka-shi
Osaka 541-0045, JP**

72 Inventor/es:

MIKAMIYAMA, HIDENORI

74 Agente/Representante:

DURÁN MOYA, Luis Alfonso

ES 2 408 159 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 oxycarbamoilo y su utilización

5 {Sector técnico}

La invención corresponde al campo de la química médica. La invención se refiere a compuestos de oxycarbamoilo y de descubrimiento de que estos compuestos actúan como bloqueadores de los canales del calcio (Ca^{2+}).

10 {Antecedentes técnicos}

Los iones calcio juegan papeles fundamentales en la regulación de muchos procesos celulares. Por lo tanto, es esencial que sus niveles intracelulares se mantengan bajo estricto control, pero con características dinámicas (NPL 1). Los canales del calcio con limitación de voltaje (VGCC) sirven como uno de los importantes mecanismos para el flujo rápido del calcio en la célula. Los canales del 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 del calcio han sido clasificados basándose en sus propiedades farmacológicas y/o electrofisiológicas. La clasificación de los canales del calcio con limitación de voltaje, los divide en tres grupos: (i) canales activados por alto voltaje (HVA), que incluyen los de tipos L-, N-, P-, y Q-; (ii) canales de tipo R activados por voltaje intermedio (IVA); y (iii) canales de tipo T (NPL 1) activados por bajo voltaje (LVA). Los canales del calcio con limitación de voltaje (VGCC) son también conocidos como canales del calcio dependientes del voltaje (VDCC) o canales del calcio sensibles al voltaje (VSCC).

25 Los canales del calcio sensibles al voltaje (VSCC) regulan la concentración de calcio intracelular, que afecta varias funciones neuronales importantes, tales como la excitabilidad celular, liberación de neurotransmisores, secreción de hormonas, metabolismo intracelular, actividad neurosecretoras y expresión de genes (NPL 2). Los canales de tipo N se encuentran principalmente en neuronas centrales y periféricas, estando situados principalmente en terminales nerviosas presinápticas. Estos canales regulan el flujo de calcio necesario para la liberación generada por despolarización de un transmisor desde terminales sinápticos. La transmisión de señales de dolor desde la periferia al sistema nervioso central (CNS) está mediado por canales de calcio de tipo N situados en la médula espinal (NPL 3).

35 Los seis tipos de canales del calcio (es decir, L, N, P, Q, R y T) son expresados a través del sistema nervioso (NPL 4). Los canales del calcio sensibles al voltaje de tipo N existen en las láminas superficiales del asta dorsal y se llevan a modular procesos nociceptivos 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, resultando en alivio del dolor. Wallace (NPL 4) sugiere que basándose en modelos animales, los antagonistas del canal de calcio de tipo N tienen una mayor potencia analgésica que los antagonistas del canal de sodio. Los bloqueadores del canal de calcio de tipo N tienen utilidad para neuroprotección y efecto analgésico. El Ziconotide, que es un bloqueador del canal de calcio de tipo N selectivo, se ha descubierto que tiene actividad analgésica en modelos animales y actividad neuroprotectora en modelos de isquemia focal y global (NPL 3). Entre los ejemplos conocidos de bloqueadores del calcio se incluye la flunaricin, fluspirileno, cilnipide, PD 157767, SB-201823, SB-206284, NNC09-0026, y PD 151307 (NPL 2).

45 El bloqueo de los canales tipo N puede prevenir y/o atenuar dolor subjetivo y también hiperalgesia primaria y/o secundaria y alodinia en una serie de estados experimentales y clínicos (NPL 5). Los canales del calcio con limitación de voltaje de tipo N (VGCC) juegan un papel principal en la liberación de mediadores sinópticos, tales como glutamato, acetilcolina, dopamina, norepinefrina, ácido gamma-aminobutírico (GABA) y péptidos relacionados con el gen de calcitonina (CGRP).

50 Se ha demostrado que la inhibición de canales del calcio de tipo L con limitación de voltaje es beneficiosa para neuroprotección (NPL 3). No obstante, la inhibición de canales de calcio de tipo L cardíacos, puede conducir a hipotensión. Se cree que una disminución rápida y profunda de la presión arterial tiende a contrarrestar los efectos neuroprotectores de los bloqueadores del canal de calcio de tipo L. Existe la necesidad de antagonistas selectivos para canales de calcio de tipo N con respecto a canales de calcio de tipo L para evitar efectos hipotensores potenciales.

60 Se describen compuestos similares a los de la presente invención en los documentos PTL 1, PTL 2 y PTL 3, pero las estructuras de estos compuestos son distintas de las de la presente invención.

65 PTL 5 se refiere a derivados de 4-bencenosulfonamida de compuestos de acetidinilo, pirrolidinilo, piperidinilo, y hexahidroacepinilo, sales farmacéuticamente aceptables, promedicamentos, o solvatos de los mismos y su utilización para el tratamiento, prevención o mejora de alteraciones que responden al bloqueo de los canales de calcio, y en particular, a los canales de calcio de tipo N.

PTL 6 se refiere a cis y trans-3-ariloxi-4-hidroxi-pirrolidinas, derivados de las mismas y sales farmacéuticamente aceptables por adición de ácido y sales cuaternarias de las mismas, que tienen actividad antidepresiva, antihipertensiva y antiarrítmica en animales y humanos.

5 {Lista de referencias}

{Literatura de patentes}

10 {PTL 1} US4585785 A
 {PTL 2} WO2002/010172 A1
 {PTL 3} W02000/035886 A1
 {PTL 4} US6136839 A
 {PTL 5} WO 2007/118854 A1
 {PTL 6} GB 2040933 A

15 {Literatura no de patentes}

{NPL 1} Davila, H. M., Annals of the New York Academy of Sciences, pp. 102-117 (1999)

20 {NPL 2} Hu y otros., Bioorganic & Medicinal Chemistry 8:1203-1212 (2000)

{NPL 3} Song y otros., J. Med. Chem. 43 :3474-3477 (2000)

{NPL 4} Wallace, M. S., The Clinical Journal of Pain 16:580-585 (2000)

{NPL 5} Vanegas, H. y otros., Pain 85:9-18 (2000)

{NPL 6} Filer, Isotopes in the Physical and Biomedical Sciences, Vol. 1, Labelled Compounds (Part A), Chapter 6 (1987)

25 {NPL 7} Brower, Nature Biotechnology 2000; 18: 387-391

{NPL 8} Levine, Inflammatory Pain, In: Textbook of Pain, Wall and Melzack eds., 3^a ed., 1994

{NPL 9} Dubel y otros in Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 89: 5058-5062 (1992)

{NPL 10} Pragnell y otros In FEBS Lett. 291: 253-258 (1991)

30 {NPL 11} Castellano y otros. in J. Biol. Chem. 268: 12359-12366 (1993)

{NPL 12} Kim y otros in Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 89: 3251-3255 (1992)

{NPL 13} Koch y otros in J. Biol. Chem. 265: 17786-17791 (1990)

{NPL 14} Lin y otros Neuron 18: 153-166 (1997)

{NPL 15} Hamill y otros, Pfluegers Arch. 391 : 85-100 (1981)

35 {NPL 16} Hunskaar, S., O. B. Fasmer, y K. Hole, J. Neurosci. Methods 14: 69-76 (1985)

{NPL 17} Kim and Chung, Pain 50: 355-363 (1992)

{NPL 18} Biochemistry & Behavior 31: 451-455 (1988)

{NPL 19} 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., 9^a ed 1996)

40 {NPL 20} 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. 19^a ed. 1995)

{Resumen de la Invención}

45 La presente invención se refiere a la utilización de compuestos de oxicarbamoilo representados por la siguiente Fórmula I, y a sus sales farmacéuticamente aceptables, promedicamentos y solvatos de los mismos, como bloqueadores de canales del calcio (Ca²⁺). Algunos compuestos de Fórmula I muestran selectividad como bloqueadores del canal de calcio de tipo N.

50 La invención se refiere también al tratamiento, prevención o mejora de alteraciones que responden al bloqueo de canales del calcio en un mamífero que sufre exceso de actividad de dichos canales por administración de una cantidad efectiva de un compuesto de Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable, promedicamento o solvato del mismo, tal como se describe en este documento. De manera específica, la invención se relaciona con el tratamiento, prevención o mejora de alteraciones que responden al bloqueo de canales del calcio de tipo N en un mamífero que sufre exceso de actividad de dichos canales por administración de una cantidad efectiva de un compuesto de Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable, promedicamento o solvato del mismo, tal como se describe en este documento. Un aspecto de la presente invención está dirigido a nuevos compuestos de Fórmula I, o a una sal farmacéuticamente aceptable, promedicamento o solvato de los mismos.

60 Otro aspecto de la presente invención está dirigido a la utilización de los nuevos compuestos de Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable, promedicamento o solvato de los mismos, como bloqueadores de canales de calcio de tipo N. La presente invención está destinada a proporcionar compuestos útiles para dicho tratamiento

Otro aspecto adicional de la presente invención es la de dar a conocer compuestos útiles para el tratamiento o

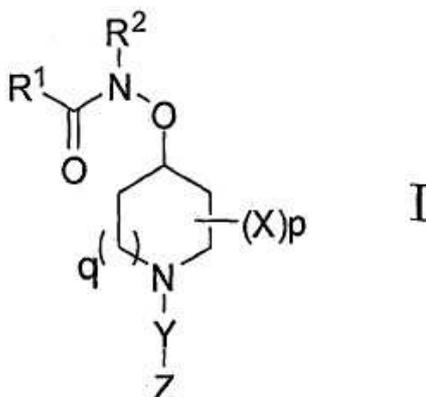
- 5 mejora de infartos, daños neuronales resultantes de trauma en la cabeza, epilepsia, dolor (por ejemplo, dolores agudos, dolores crónicos, que incluyen pero no están limitados a dolor neuropático y dolor inflamatorio, o dolor quirúrgico) hemicránea, alteraciones de conducta, esquizofrenia, enfermedades neurodegenerativas (por ejemplo, enfermedad de Alzheimer, esclerosis lateral amiotrófica (ALS), o enfermedad de parkinson), depresión, ansiedad, sicosis, hipertensión o arritmia cardíaca, por administración de una cantidad efectiva de un compuesto de fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable, promedicamento o solvato de la misma, a un mamífero que necesite dicho tratamiento, prevención o mejora.
- 10 Otro aspecto de la presente invención consiste en dar a conocer una composición farmacéutica útil para el tratamiento, prevención o mejora de alteraciones que responden al bloqueo de los canales del ion calcio, especialmente canales del guión calcio de tipo N, conteniendo dicha composición farmacéutica una cantidad efectiva del compuesto de la fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable, promedicamento o solvato de la misma, en una mezcla con uno o varios portadores farmacéuticamente aceptables.
- 15 Asimismo, un aspecto de la invención consiste en dar a conocer compuestos útiles para modular los canales del calcio especialmente los canales del calcio de tipo N, en un mamífero, de manera que dicha modulación comprende la administración al mamífero de una cantidad efectiva de, cómo mínimo, un compuesto de fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable, promedicamento o solvato de la misma.
- 20 Otro aspecto de la presente invención consiste en dar a conocer compuestos radio marcados de fórmula I y la utilización de dichos compuestos, o sus sales farmacéuticamente aceptables, promedicamentos o solvatos, como radioligandos para su lugar de unión en el canal del calcio.
- 25 Otro aspecto de la invención consiste en dar a conocer un procedimiento para el rastreo de un compuesto candidato para la capacidad de unirse a un receptor utilizando un compuesto radiomarcado ^3H , ^{11}C ó ^{14}C de fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable, promedicamento o solvato de la misma. Este procedimiento comprende a) introducir una concentración fija del compuesto radiomarcado al receptor para formar una mezcla; b) triturar la mezcla con un compuesto candidato; y c) determinar la unión del compuesto candidato a dicho receptor.
- 30 Otro aspecto de la invención consiste en dar a conocer la utilización de un compuesto de fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable, promedicamento o solvato de la misma en la fabricación de un medicamento para tratamiento, prevención o mejora de infarto, daños neuronales resultantes de trauma en la cabeza, epilepsia, dolor, migraña, alteraciones de conducta, esquizofrenia, alteraciones neurovegetativas, depresión, ansiedad, sicosis, hipertensión o arritmia cardíaca en un mamífero. En una realización preferente, la invención da a conocer la
- 35 utilización de un compuesto de fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable, promedicamento o solvato de la misma, en la fabricación de un medicamento para tratamiento, prevención o mejora del dolor (por ejemplo, dolor agudo, dolor crónico, que incluye, sin que ello sea limitativo, dolor neuropático y dolor inflamatorio o dolor quirúrgico).
- 40 Otras realizaciones y ventajas de la invención se indicarán en la descripción siguiente y se deducirán de la descripción, o se pueden deducir por la práctica de la invención. Las realizaciones y ventajas de la invención se realizarán y conseguirán por medio de los elementos y combinaciones especialmente indicados en las reivindicaciones adjuntas.
- 45 Se comprenderá que tanto el resumen anterior como la siguiente descripción detallada tienen solamente carácter de ejemplo y explicación, y no son limitativos de la invención, tal como se reivindica.

(Descripción de realizaciones)

- 50 Un aspecto de la presente invención se basa en la utilización de compuestos de fórmula I, y de las sales farmacéuticamente aceptables, promedicamentos y solvatos de la misma, como bloqueantes de los canales de Ca^{2+} . Teniendo en cuenta esta propiedad, los compuestos de fórmula I, y las sales farmacéuticamente aceptables, promedicamentos y solvatos de la misma, son utilizables para el tratamiento de alteraciones que responden al bloqueo de los canales del ion calcio. En un aspecto, los compuestos de fórmula I, y las sales farmacéuticamente
- 55 aceptables, promedicamentos y solvatos de la misma, bloquean selectivamente los canales del ion calcio de tipo N y, por lo tanto, son útiles para tratar alteraciones que responden al bloqueo selectivo de los canales del ion calcio de tipo N.

60 La presente invención da a conocer:

1) Un compuesto de fórmula I:



5 un promedicamento, una sal farmacéuticamente aceptable o un solvato de la misma, en la que:

R¹ es alquilo opcionalmente sustituido, alquenilo opcionalmente sustituido, alquinilo opcionalmente sustituido, amino opcionalmente sustituido, carbamoilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido o heterociclilo opcionalmente sustituido,

10

R² es hidrógeno o alquilo opcionalmente sustituido, o

R¹ y R² pueden ser tomados conjuntamente con los átomos adyacentes para formar un anillo;

15 Y es CR³R⁴, CO ó SO_m;

R³ y R⁴ son cada uno de ellos independientemente hidrógeno, ciano, alquilo opcionalmente sustituido, alquenilo opcionalmente sustituido, alquinilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido o heterociclilo opcionalmente sustituido, o

20

R³ y R⁴ pueden ser tomados conjuntamente con un átomo de carbono adyacentes par formar un anillo;

Z es alquilo opcionalmente sustituido, alquenilo opcionalmente sustituido, alquinilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, etilciclilo opcionalmente sustituido, NR⁵R⁶, COR⁵ ó CONR⁵R⁶;

25

cada X es independientemente =O, o alquilo opcionalmente sustituido, alquenilo opcionalmente sustituido, alquinilo opcionalmente sustituido, halógeno, ciano, nitro, NR⁵R⁶, OR⁶, SR⁵, COR⁵, COOR⁵, CONR⁵R⁶, NR⁵COR⁶, OCOR⁵, SOR⁵, SO₂R⁵, SO₃R⁵, SONR⁵R⁶, SO₂NR⁵R⁶, NR⁵SOR⁶, ó NR⁵SO₂R⁶;

30

R⁵ y R⁶ son cada uno de ellos independientemente hidrógeno, alquilo opcionalmente sustituido alquenilo opcionalmente sustituido, alquinilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido o heterociclilo opcionalmente sustituido;

35 m es 1 ó 2;

p es 0, 1 ó 2; y

q es 0 ó 1;

Y a condición de que

40

cuando q es 0, X no es OH ó COOR⁵.

2) El compuesto del punto anterior 1), en el que Y es CR³R⁴ ó SO₂; y

45

R³ y R⁴ son cada uno de ellos independientemente hidrógeno, ciano, alquilo opcionalmente sustituido o arilo opcionalmente sustituido.

3) El compuesto del anterior punto 1), en el que Z es arilo opcionalmente sustituido o heterociclilo opcionalmente sustituido.

50

4) El compuesto del anterior punto 1), en el que Z es fenilo opcionalmente sustituido.

5) El compuesto del anterior punto 1), en el que R¹ es alquilo opcionalmente sustituido alquenilo opcionalmente sustituido, alquinilo opcionalmente sustituido, amino opcionalmente sustituido, carbamoilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido o heterociclilo opcionalmente sustituido; o bien

5 R¹ y R² pueden ser tomados conjuntamente con el átomo de nitrógeno adyacente para formar un anillo.

6) El compuesto del anterior punto 1), en el que:

10 R¹ es alquilo opcionalmente sustituido, alquenilo opcionalmente sustituido, carbamoilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido o heterociclilo opcionalmente sustituido;

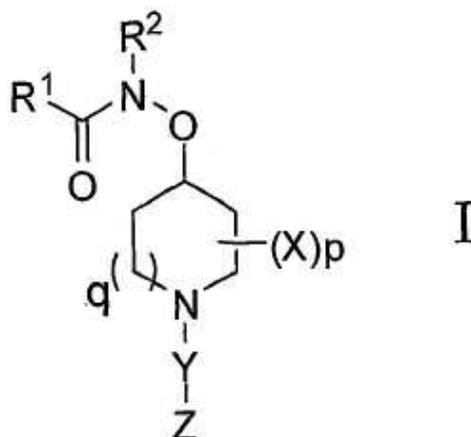
R² es hidrógeno, o

R¹ y R² pueden ser tomados conjuntamente con el átomo de nitrógeno adyacente para formar un anillo,

Y es SO₂; y

15 Z es arilo opcionalmente sustituido.

7) Un compuesto de fórmula I:



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

R¹ es amino opcionalmente sustituido,

25 R² es hidrógeno o alquilo opcionalmente sustituido,

Y es CR³R⁴, CO ó SO_m;

30 R³ y R⁴ son cada uno de ellos independientemente hidrógeno, ciano, alquilo opcionalmente sustituido, alquenilo opcionalmente sustituido, alquinilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido o heterociclilo opcionalmente sustituido, o

R³ y R⁴ pueden ser tomadas conjuntamente con un átomo de carbono adyacentes par formar un anillo;

35 Z es alquilo opcionalmente sustituido, alquenilo opcionalmente sustituido, alquinilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, etilciclilo opcionalmente sustituido, NR⁵R⁶, COR⁵ ó CONR⁵R⁶;

40 cada X es independientemente =O, o alquilo opcionalmente sustituido, alquenilo opcionalmente sustituido, alquinilo opcionalmente sustituido, halógeno, ciano, nitro, NR⁵R⁶, OR⁶, SR⁵, COR⁵, COOR⁵, CONR⁵R⁶, NR⁵COR⁶, OCOR⁵, SOR⁵, SO₂R⁵, SO₃R⁵, SONR⁵R⁶, SO₂NR⁵R⁶, NR⁵SOR⁶, ó NR⁵SO₂R⁶;

45 R⁵ y R⁶ son cada uno de ellos independientemente hidrógeno, alquilo opcionalmente sustituido alquenilo opcionalmente sustituido, alquinilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido o heterociclilo opcionalmente sustituido;

m es 1 ó 2;

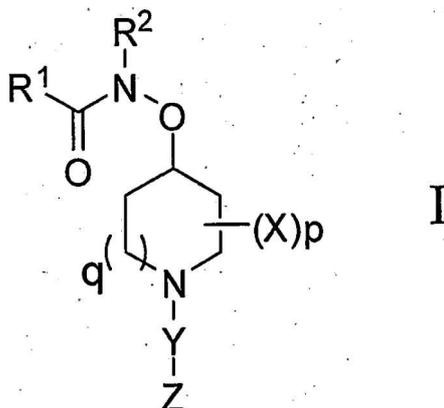
p es 0, 1 ó 2 y

q es 0 ó 2;

50 8) Una composición farmacéutica que comprende el compuesto de cualquiera de los puntos anteriores 1) a 7) y un

portador farmacéuticamente aceptable.

- 5 9) Compuesto de cualquiera de los puntos anteriores 1) a 7) para su utilización en un procedimiento, prevención o mejora de una alteración que responde al bloqueo de los canales de calcio en un mamífero que sufre de dicha alteración.
- 10) Compuesto, según el punto anterior 9), en el que se trata, previene o mejora una alteración que responde al bloqueo de canales de calcio de tipo N.
- 10 11) Compuesto, según cualquiera de los puntos anteriores 1) a 7), para su utilización en un procedimiento para el tratamiento, prevención o mejora de infarto, daños neuronales resultantes de trauma en la cabeza, epilepsia, dolor, hemicránea, alteraciones de conducta, esquizofrenia, alteraciones neurovegetativas, depresión, ansiedad, sicosis, hipertensión o arritmia cardíaca en un mamífero.
- 15 12) Compuesto, según el anterior punto 11), en el que el procedimiento está destinado a su utilización en un procedimiento de tratamiento, prevención o mejora de dolor, seleccionado entre dolor crónico, dolor agudo y dolor quirúrgico.
- 20 13) Compuesto, según cualquiera de los anteriores puntos 1) a 7) para su utilización en un procedimiento para modular los canales del calcio en un mamífero.
- 14) Compuesto, según el punto anterior 13), en el que se modula el canal del calcio de tipo N.
- 25 15) Compuesto que tiene la fórmula I, tal como se ha indicado en cualquiera de los puntos anteriores 1) a 7), en el que el compuesto es ^3H , ^{11}C ó ^{14}C radiomarcado.
- 16) Procedimiento de rastreo de un compuesto candidato en cuanto a su capacidad de unirse a un receptor utilizando un compuesto radiomarcado del anterior punto 15), comprendiendo a) la introducción de una concentración fija del compuesto radiomarcado en el receptor para formar una mezcla; b) titulación de la mezcla con un compuesto candidato; y c) determinar la unión del compuesto candidato a dicho receptor.
- 30 17) Utilización del compuesto de Fórmula I tal como se ha descrito en cualquiera de los puntos anteriores 1) a 7) en la fabricación de un medicamento para el tratamiento, prevención o mejora de infarto, daños neuronales resultantes de trauma en la cabeza, epilepsia, dolor, hemicránea, alteraciones de conducta, esquizofrenia, alteraciones neurovegetativas, depresión, ansiedad, sicosis, hipertensión o arritmia cardíaca en un mamífero.
- 35 18) Utilización de un compuesto de Fórmula I tal como se ha descrito en cualquiera de los anteriores puntos 1) a 7) en la fabricación de un medicamento para el tratamiento, prevención o mejora de dolor seleccionado entre dolor crónico, dolor agudo y dolor quirúrgico.
- 40 19) Composición farmacéutica para modular canales de calcio en un mamífero, que comprende el compuesto que tiene la Fórmula I:



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

R^1 es alquilo opcionalmente sustituido, alquenilo opcionalmente sustituido, alquinilo opcionalmente sustituido, amino opcionalmente sustituido, carbamoilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido o heterociclilo opcionalmente sustituido,

50

R^2 es hidrógeno o alquilo opcionalmente sustituido, o

R¹ y R² pueden ser tomados conjuntamente con los átomos adyacentes para formar un anillo;

Y es CR³R⁴, CO ó SO_m;

5 R³ y R⁴ son cada uno de ellos independientemente hidrógeno, ciano, alquilo opcionalmente sustituido, alqueno opcionalmente sustituido, alquino opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido o heterociclilo opcionalmente sustituido, o

10 R³ y R⁴ pueden ser tomados conjuntamente con un átomo de carbono adyacentes par formar un anillo;

Z es alquilo opcionalmente sustituido, alqueno opcionalmente sustituido, alquino opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, etilciclilo opcionalmente sustituido, NR⁵R⁶, COR⁵ ó CONR⁵R⁶;

15 cada X es independientemente =O, o alquilo opcionalmente sustituido, alqueno opcionalmente sustituido, alquino opcionalmente sustituido, halógeno, ciano, nitro, NR⁵R⁶, OR⁵, SR⁵, COR⁵, COOR⁵, CONR⁵R⁶, NR⁵COR⁶, OCOR⁵, SOR⁵, SO₂R⁵, SO₃R⁵, SONR⁵R⁶, SO₂NR⁵R⁶, NR⁵SOR⁶, ó NR⁵SO₂R⁶;

20 R⁵ y R⁶ son cada uno de ellos independientemente hidrógeno, alquilo opcionalmente sustituido alqueno opcionalmente sustituido, alquino opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido o heterociclilo opcionalmente sustituido;

m es 1 ó 2;

p es 0, 1 ó 2; y

25 q es 0 ó 1;

y un portador farmacéuticamente aceptable.

30 20) Compuesto según el anterior punto 19) para su utilización en un procedimiento para el tratamiento, prevención o mejora de operaciones que responden al bloqueo de los canales de calcio en un mamífero afectado por dicha alteración.

35 21) Compuesto según el punto anterior 20), en el que la alteración que responde al bloqueo de los canales de calcio de tipo N es tratada, prevenida o mejorada.

40 22) Compuesto según el anterior punto 19) para su utilización en un procedimiento para el tratamiento, prevención o mejora de infarto, daños neuronales resultantes de trauma en la cabeza, epilepsia, dolor, hemicránea, alteraciones de conducta, esquizofrenia, alteraciones neurovegetativas, depresión, ansiedad, sicosis, hipertensión o arritmia cardíaca en un mamífero.

23) Compuesto según el anterior punto 22), en el que el procedimiento es para su utilización en un procedimiento para el tratamiento, prevención o mejora de dolor seleccionado entre el dolor crónico, el dolor agudo y el dolor quirúrgico.

45 24) Compuesto según el anterior punto 19) para su utilización en un procedimiento para la modificación de los canales del calcio en un mamífero.

25) Compuesto según el anterior punto 24), en el que el canal de calcio de tipo N es modulado.

50 26) Procedimiento de rastreo de un compuesto candidato para la habilidad de unirse a un receptor utilizando un compuesto radiomarcado según el anterior punto 19), que comprende a) introducción de una concentración fija del compuesto radiomarcado en el receptor para formar una mezcla; titular la mezcla con un compuesto candidato; y c) determinar la unión del compuesto candidato a dicho receptor.

55 27) Utilización de un compuesto según el punto anterior 19) en la fabricación de un medicamento para el tratamiento, prevención o mejora de infarto, daños neuronales resultantes de trauma en la cabeza, epilepsia, dolor, hemicránea, alteraciones de conducta, esquizofrenia, alteraciones neurovegetativas, depresión, ansiedad, sicosis, hipertensión o arritmia cardíaca en un mamífero.

60 28) Utilización de un compuesto según el anterior punto 19) en la fabricación de un medicamento para el tratamiento, prevención o mejora de dolor seleccionado del grupo que consiste en dolor crónico, dolor agudo, y dolor quirúrgico.

65 29) Conjunto que comprende un contenedor que contiene una cantidad efectiva del compuesto o un derivado farmacéuticamente aceptable del compuesto del anterior punto 1).

En la presente descripción, el término “halógeno” comprende flúor, cloro, bromo y yodo. Son preferibles flúor o cloro. Las partes de halógeno de “haloalquilo”, “haloalcoxi”, “haloacilo”, “haloalquilarilo”, “haloalquilarilalquilo”, “haloalquilcicloalquilo”, “haloalquilheterociclilo”; “haloalcoxialquilo”, “haloalcoxiarilo”, “haloalcoxiarilalquilo”, “haloalcoxiheterociclilo”, “halogenoarilo”, “halogenoarilalquilo”, “halogenoariloxi” y “halogenoariloxialquilo” son iguales que el anteriormente indicado “halógeno”.

El término “alquilo” incluye alquilo de cadena recta o ramificada que tiene de 1 a 10 átomos de carbono, preferentemente 1 a 6 átomos de carbono y de modo más preferente 1 a 3 átomos de carbono. Por ejemplo, se incluyen metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, tert-butilo, n-pentilo, isopentilo, neopentilo, hexilo, isohexilo, n-heptilo, isoheptilo, n-octilo, isooctilo, n-nonilo, n-decilo y similares.

Los sustituyentes en los términos “alquilo opcionalmente sustituido”, incluyen

- 1) halógeno,
- 2) hidroxilo,
- 3) carboxi,
- 4) mercapto,
- 5) ciano,
- 6) alcoxi opcionalmente sustituido por, como mínimo, un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en Grupo A y Grupo C,
- 7) acilo opcionalmente sustituido por, como mínimo, un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en Grupo A, Grupo B y Grupo C,
- 8) aciloxi opcionalmente sustituido por, como mínimo, un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en Grupo A, Grupo B y Grupo C,
- 9) alcoxicarbonilo opcionalmente sustituido por, como mínimo, un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en Grupo A y Grupo C,
- 10) ariloxicarbonilo opcionalmente sustituido por, como mínimo, un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en Grupo A, Grupo B y Grupo C,
- 11) alquiltío opcionalmente sustituido por, como mínimo, un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en Grupo A y Grupo C,
- 12) alquilsulfonilo opcionalmente sustituido por, como mínimo, un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en Grupo A y Grupo C,
- 13) amino opcionalmente sustituido por, como mínimo, un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en Grupo A, Grupo B y Grupo C,
- 14) imino opcionalmente sustituido por, como mínimo, un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en Grupo A, Grupo B y Grupo C,
- 15) carbamoilo opcionalmente sustituido por, como mínimo, un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en Grupo B y Grupo C,
- 16) carbamoiloxi opcionalmente sustituido por, como mínimo, un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en Grupo B y Grupo C,
- 17) tiocarbamoilo opcionalmente sustituido por, como mínimo, un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en Grupo B y Grupo C,
- 18) cicloalquilo opcionalmente sustituido por, como mínimo, un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en Grupo A, Grupo B y Grupo C,
- 19) cicloalquenilo opcionalmente sustituido por, como mínimo, un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en Grupo A, Grupo B y Grupo C,
- 20) arilo opcionalmente sustituido por, como mínimo, un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en Grupo A, Grupo B y Grupo C,
- 21) heterociclilo opcionalmente sustituido por, como mínimo, un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en Grupo A, Grupo B, Grupo C y oxo,
- 22) ariloxi opcionalmente sustituido por, como mínimo, un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en Grupo A, Grupo B y Grupo C,
- 23) ariltío opcionalmente sustituido por, como mínimo, un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en Grupo A, Grupo B y Grupo C,
- 24) cicloalquilsulfonilo opcionalmente sustituido por, como mínimo, un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en Grupo A, Grupo B y Grupo C,
- 25) arilsulfonilo opcionalmente sustituido por, como mínimo, un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en Grupo A, Grupo B y Grupo C,
- 26) heterociclilsulfonilo opcionalmente sustituido por, como mínimo, un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en Grupo A, Grupo B, Grupo C, y oxo y similares,

El Grupo A comprende hidroxilo, halógeno, ciano, alcoxi, haloalcoxi, hidroxialcoxi, arilalcoxi, acilo, haloacilo, aminoacilo, aciloxi, carboxi, alcoxicarbonilo, carbamoilo, alquilcarbamoilo y amino opcionalmente sustituido, en el que los sustituyentes son seleccionados entre el grupo que consiste en alquilo, hidroxialquilo, alcoxialquilo, acilo, cicloalquilo, arilo y heterociclilo.

El Grupo B comprende alquilo, haloalquilo, hidroxialquilo, alcoxialquilo, aminoalquilo, alquilamino, alquilaminoalquilo, arilalquilo y heterociclilalquilo.

5 El Grupo C comprende cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquenilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, ariloxi opcionalmente sustituido y heterociclilo opcionalmente sustituido, en el que los sustituyentes son seleccionados entre el grupo que consiste en Grupo A, Grupo B y oxo.

10 El término "alquilo opcionalmente sustituido" se refiere al alquilo que puede estar sustituido por uno o varios de los sustituyentes anteriormente mencionados en cualesquiera posiciones posibles. Las partes de alquilo de "alcoxi", "alcoxicarbonilo", "alquilsulfonilo", "alquiltío", "haloalquilo", "hidroxialquilo", "aminoalquilo", "alquilamino", "alquilaminoalquilo", "arilalquilo", "haloalcoxi", "hidroxialcoxi", "alcoxialquilo", "arilalcoxi", "alquilcarbamoilo", "heterociclilalquilo", "alquilendioxo", "alcoxiarilo", "alcoxiarilalquilo", "alcoxiheterociclilo", "alquilarilo", "alquilarilalquilo", "alquilcicloalquilo", "alquilheterociclilo", "ariloxialquilo", "haloalquilarilo", "haloalquilarilalquilo", "haloalquilocicloalquilo", "haloalquilheterociclilo", "haloalcoxialquilo", "haloalcoxiarilo", "haloalcoxiarilalquilo", "halogenoarilalquilo", "halogenoariloxialquilo", "haloalcoxiheterociclilo", "cianoalquilo" y "cicloalquilalquilo" son las mismas que se han definido para "alquilo".

20 Los sustituyentes opcionales en los términos "alcoxi opcionalmente sustituido" comprende los definidos para "alquilo opcionalmente sustituido".

25 El término "alquenilo" se refiere a alquenilo de cadena recta o ramificada de 2 a 10 átomos de carbono, preferentemente de 2 a 8 átomos de carbono, más preferentemente 3 a 6 átomos de carbono que tiene como mínimo un enlace doble en cualquier posición posible. Por ejemplo, se incluyen entre los grupos alquenilo utilizables vinilo, propenilo, isopropenilo, butenilo, isobutenilo, prenilo, butadienilo, pentenilo, isopentenilo, pentadienilo, hexenilo, isohexenilo, hexadienilo, heptenilo, octenilo, nonenilo, decenilo y similares.

Los sustituyentes para "alquenilo opcionalmente sustituido" son los definidos para "alquilo opcionalmente sustituido".

30 El término "alquinilo" se refiere a alquinilo de cadena recta o ramificada de 2 a 10 átomos de carbono, preferentemente de 2 a 8 átomos de carbono, más preferentemente de 3 a 6 átomos de carbono que tienen como mínimo un triple enlace en cualquier posición posible. Además, "alquinilo" puede tener como mínimo un doble enlace en cualquier posición posible. Son grupos alquinilo adecuados, por ejemplo, etinilo, propinilo, butinilo, pentinilo, hexinilo, heptinilo, octinilo, noninilo, decinilo y similares. Los sustituyentes para "alquinilo opcionalmente sustituido" son los definidos para "alquilo opcionalmente sustituido".

35 El término "acilo" se refiere a acilo alifático de cadena recta o ramificada que tiene de 1 a 10 átomos de carbono, preferentemente de 1 a 6 átomos de carbono, más preferentemente de 1 a 4 átomos de carbono, acilo alifático cíclico que tiene de 4 a 9 átomos de carbono, preferentemente de 4 a 7 átomos de carbono, aroilo y heterociclilcarbonilo. Se incluyen entre los grupos adecuados acilo, por ejemplo, formilo, acetilo, propionilo, butirilo, isobutirilo, valerilo, pivaloilo, hexanoilo, acrililo, propiloilo, metacrililo, crotonoilo, ciclopropilcarbonilo, ciclohexilcarbonilo, ciclooctilcarbonilo, benzoilo, piridincarbonilo, pirimidincarbonilo, piperidincarbonilo, piperazinocarbonilo, morfolinocarbonilo y similares.

45 La parte acilo en "aciloxi", "haloacilo" y "aminoacilo" es la definida para "acilo".

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

50 Son ejemplos de sustituyentes para "cicloalquilo opcionalmente sustituido"

- 1) alquilo opcionalmente sustituido con como mínimo un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en Grupo A y Grupo C, y
- 2) los mismos que se han definido para "alquilo opcionalmente sustituido".

55 El término "cicloalquilo opcionalmente sustituido" se refiere a un cicloalquilo definido anteriormente que puede ser sustituido por uno o varios de estos sustituyentes.

La parte de cicloalquilo de "cicloalquilsulfonilo", "alquilcicloalquilo", "cicloalquilalquilo", y "haloalquilocicloalquilo" es igual que la definida para "cicloalquilo".

60 El término "cicloalquenilo" se refiere a un grupo que tiene, como mínimo, un doble enlace en cualesquiera posibles posiciones en el anteriormente indicado "cicloalquilo". Son ejemplos ciclopropenilo, ciclobutenilo, ciclohexenilo y ciclohexadienilo. Los sustituyentes para "cicloalquenilo opcionalmente sustituido" son los definidos para "cicloalquilo opcionalmente sustituido".

65 Como sustituyentes para "amino opcionalmente sustituido" y "carbamoilo opcionalmente sustituido", se tienen

- 1) alquilo opcionalmente sustituido con, como mínimo, un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en grupo A y grupo C, y
- 2) los mismos que se han definido para "alquilo opcionalmente sustituido".

5 Como sustituyentes preferibles para "amino opcionalmente sustituido" para R¹, se pueden citar como ejemplos

- 1) alquilo opcionalmente sustituido con, como mínimo, un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en grupo A y grupo C,
- 10 2) cicloalquilo opcionalmente sustituido con, como mínimo, un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en grupo A, grupo B y grupo C,
- 3) arilo opcionalmente sustituido con, como mínimo, un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en grupo A, grupo B y grupo C,
- 15 4) heterociclilo opcionalmente sustituido con, como mínimo, un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en grupo A, grupo B, grupo C y oxo.

Como sustituyentes más preferibles para "amino opcionalmente sustituido" para R¹, se pueden indicar como ejemplos

- 20 1) alquilo C₁ a C₆ opcionalmente sustituido, como mínimo, con un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en
 - halógeno,
 - ciano,
 - 25 C₁ a C₆ alcoxi,
 - C₃ a C₈ cicloalquilo,
 - tetrahidrofurilo
 - fenilo opcionalmente sustituido con, como mínimo, un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en halógeno y C₁ a C₆ alcoxi, y
 - 30 fenoxi opcionalmente sustituido con, como mínimo, un halógeno,
- 2) C₃ a C₈ cicloalquilo opcionalmente sustituido con, como mínimo, un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en C₁ a C₆ alquilo y halo(C₁ a C₆ alquilo),
- 35 3) fenilo opcionalmente sustituido con, como mínimo, un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en halógeno, ciano, halo(C₁ a C₆ alquilo) y C₁ a C₆ alcoxi,
- 4) piridilo opcionalmente sustituido con, como mínimo, un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en halógeno, ciano, halo(C₁ a C₆ alquilo) y C₁ a C₆ alcoxi,
- 5) tetrahidropiranilo.

40 El término "amino opcionalmente sustituido" se refiere a un amino, tal como se ha definido anteriormente que puede estar sustituido por uno o varios de estos sustituyentes.

El término "alquilamino" incluye mono-alquilamino y di-alquilamino.

45 El término "arilo" incluye fenilo, naftilo, antrilo, fenantrilo, indenilo y similares. Es preferible fenilo.

Las partes de arilo de "ariloxi", ariloxicarbonilo", "arilitio", "arilsulfonilo", "arilalquilo", "arilalcoxi", "alquilarilo", "alquilarilalquilo", "alcoxiarilo", "alcoxiarilalquilo", "ariloxialquilo", "halogenoarilo", "halogenoarilalquilo", "halogenoariloxi", "halogenoariloxialquilo", "haloalquilarilo", "haloalquilarilalquilo", "haloalcoxiarilo", "haloalcoxiarilalquilo", y "cianoarilo" son las mismas que en el anterior "arilo".

Los términos "heterociclilo" o "heterociclo" se refieren a un grupo heterocíclico que contiene, como mínimo, un heteroátomo arbitrariamente seleccionado entre el grupo que consiste en O, S y N. Son grupos heterociclilo adecuados, por ejemplo, grupos heteroarilo de 5 o 6 miembros, tales como pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, piridilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, isoxazolilo, oxazolilo, oxadiazolilo, isotiazolilo, tiazolilo, tiadiazolilo, furilo, y tienilo; grupos heterociclilo fusionados que tienen dos anillos, tales como indolilo, isoindolilo, indazolilo, indolicinilo, indolinilo, isoindolinilo, quinolilo, isoquinolilo, cinnolinilo, ftalacinilo, quinazolinilo, naftiridinilo, quinoxalinilo, purinilo, pteridinilo, benzopiranilo, bencimidazolilo, bencisoxazolilo, benzoxazolilo, benzoxadiazolilo, bencisotiazolilo, benzotiazolilo, benzotiadiazolilo, benzofurilo, isobenzofurilo, benzotienilo, benzotriazolilo, imidazopiridilo, triazoropiridilo, imidazotiazolilo, piracinopiridacinilo, quinazolinilo, quinolilo, isoquinolilo, naftiridinilo, tetrahidroquinolilo y tetrahidrobenzotienilo; grupos heterociclilo fusionados, que tienen tres anillos, tales como carbazolilo, acridinilo, xantenilo, fenotiazinilo, fenoxatiinilo, fenoxacinilo y dibenzofurilo; y heterociclilo no aromático, tal como dioxanilo, tiiranilo, oxiranilo, oxatiolanilo, acetidinilo, tianilo, pirrolidinilo, pirrolinilo, imidazolidinilo, imidazolinilo, pirazolidinilo, pirazolinilo, piperidilo, piperazinilo, dihidropiridilo, morfolinilo, morfolino, tiomorfolinilo, tiomorfolino, dihidropiridilo, tetrahidrofurilo, tetrahidropiranilo, tetrahidrotiazolilo, y tetrahidroisotiazolilo.

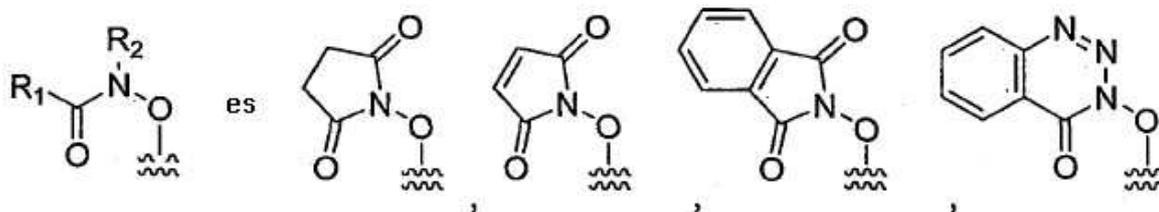
Las partes heterociclilo de "heterociclilalquil", "heterociclilsulfonil", "alquilheterociclilo", "alcoxiheterociclilo", "haloalquilheterociclilo"; y "haloalcoxiheterociclilo" son las mismas que para el anterior "heterociclilo".

Ejemplos de sustituyentes para "arilo opcionalmente sustituido" y "heterociclilo opcionalmente sustituido" son

- 1) los mismos que para los anteriores "alquilo opcionalmente sustituido";
- 2) alquilo opcionalmente sustituido con, como mínimo, un sustituyente seleccionado entre el grupo A y grupo C,
- 3) oxo y
- 4) alquilendioxi.

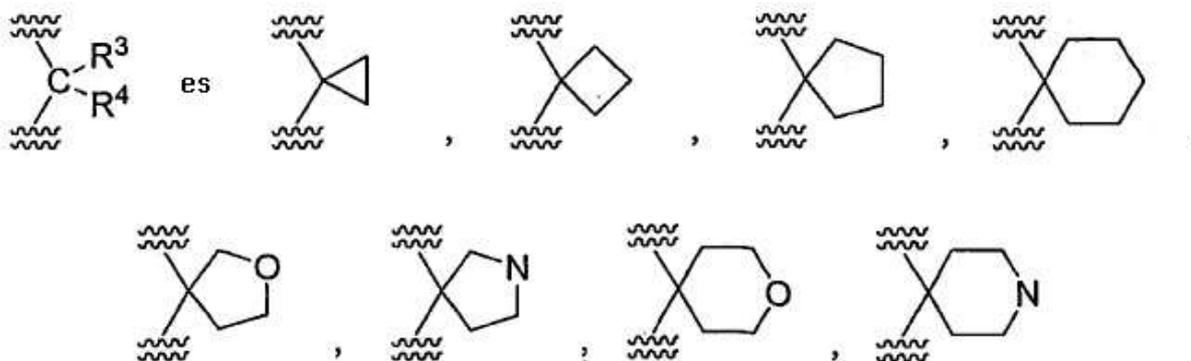
Estos sustituyentes se pueden unir a una o varias posiciones posibles.

La expresión "R¹ y R² pueden ser tomados conjuntamente con los átomos adyacentes para formar un anillo" significa



o similares.

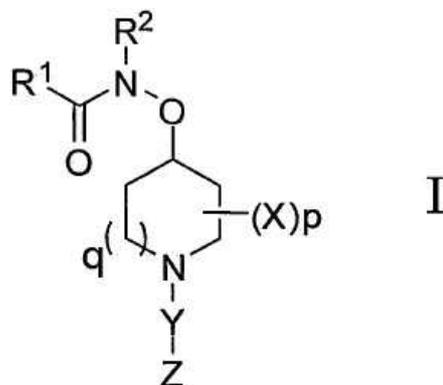
La expresión "R³ y R⁴ pueden ser tomadas conjuntamente con el átomo de carbono adjunto para formar un anillo" significa



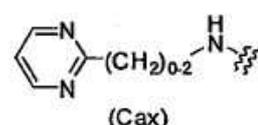
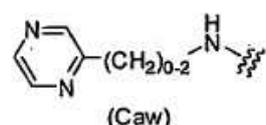
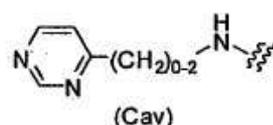
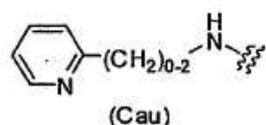
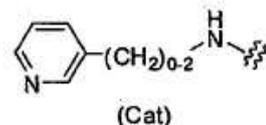
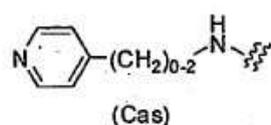
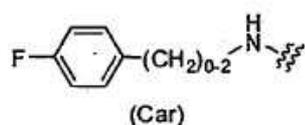
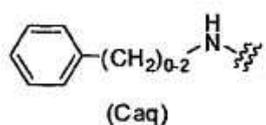
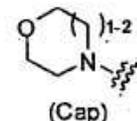
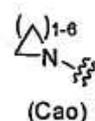
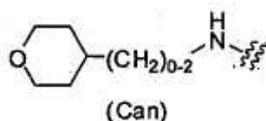
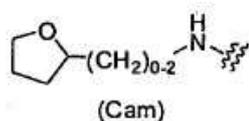
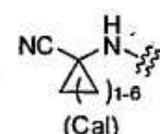
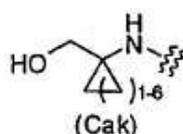
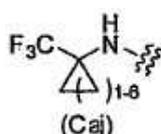
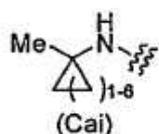
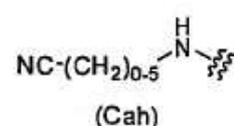
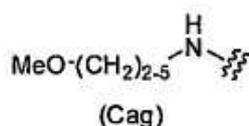
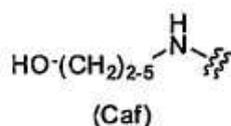
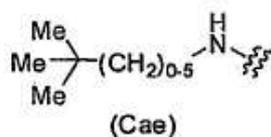
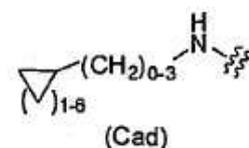
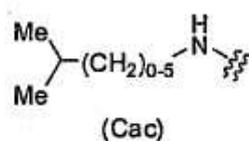
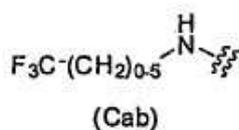
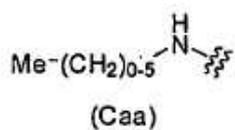
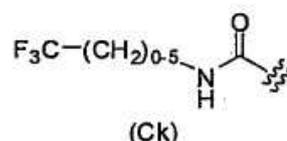
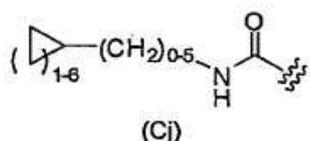
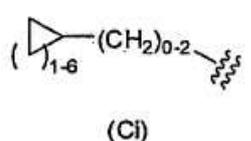
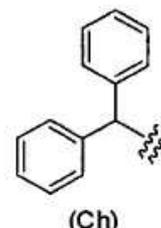
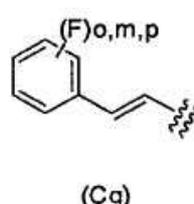
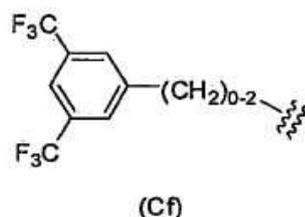
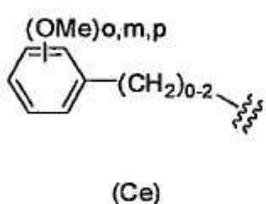
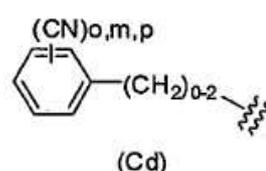
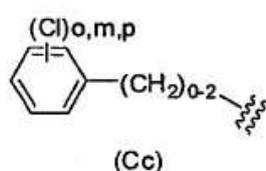
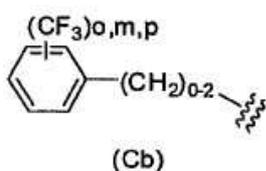
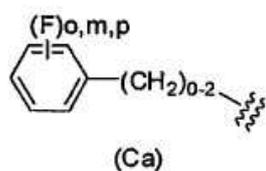
o similares.

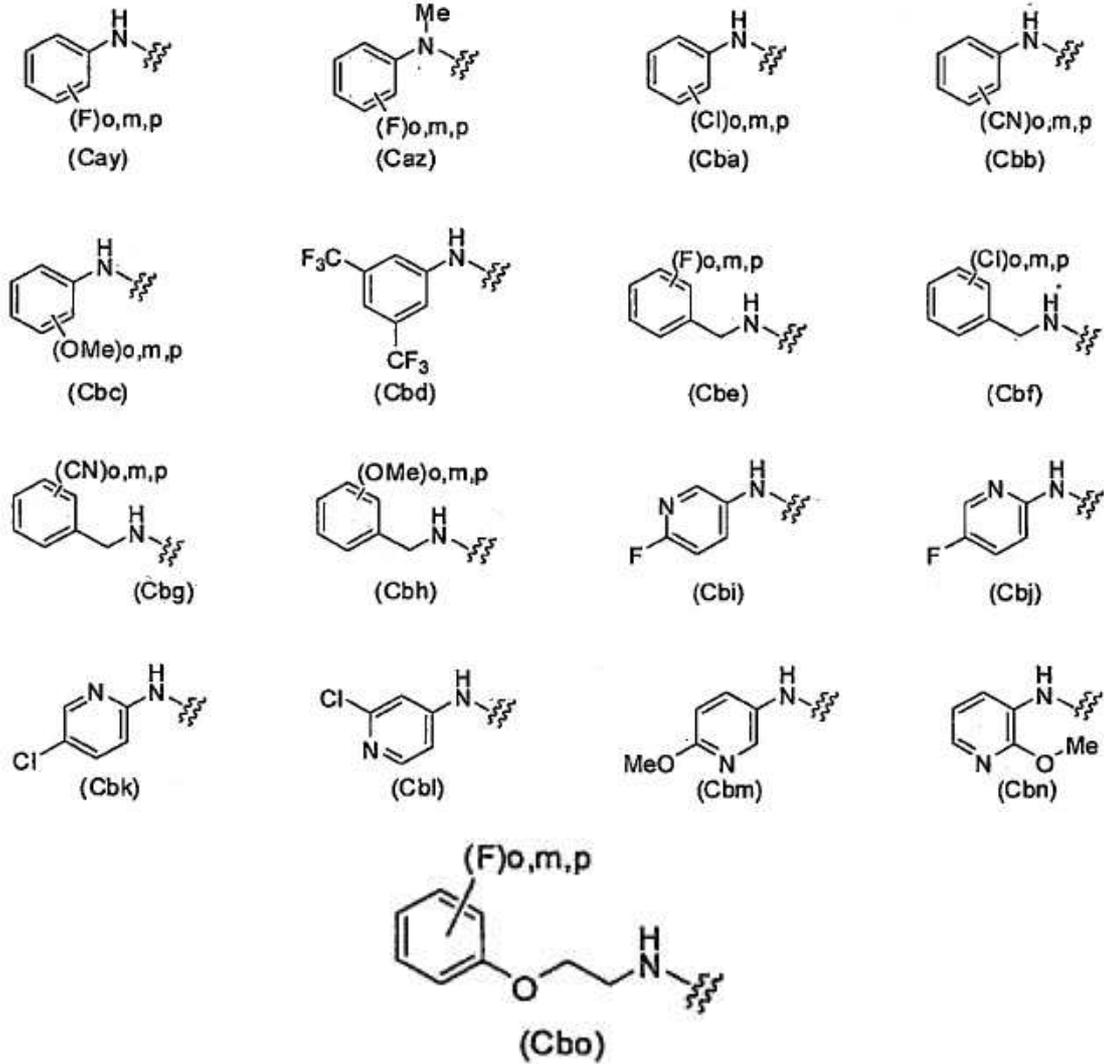
Cuando p es 2, cada uno de X puede ser igual o distinto.

En una realización, los compuestos preferibles de oxycarbamoilo son los compuestos de la siguiente Fórmula I:



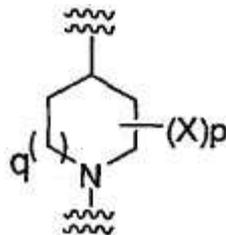
en la que R1 se selecciona entre el grupo que consiste en





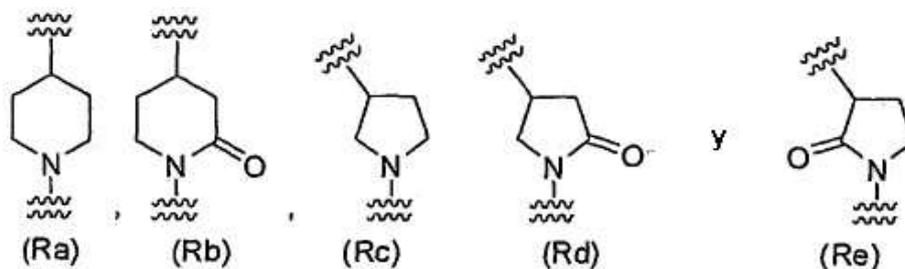
y

- 5 En otra realización, los compuestos útiles de Fórmula I incluyen aquellas en las que R² se ha seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno y C₁ a C₆ alquilo opcionalmente sustituido. En otra realización, los compuestos útiles de Fórmula I incluyen aquellos en los que

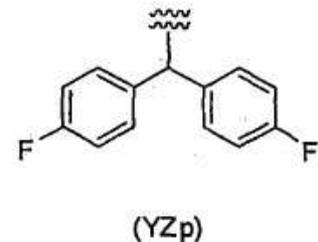
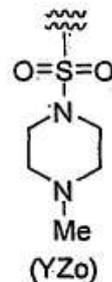
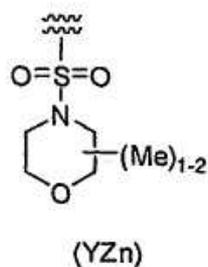
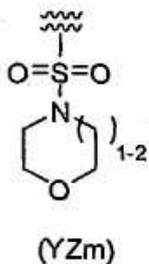
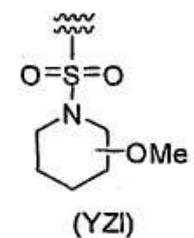
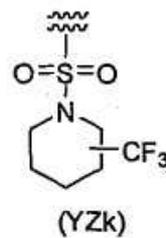
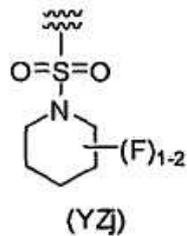
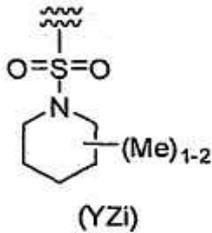
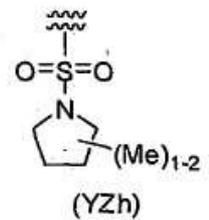
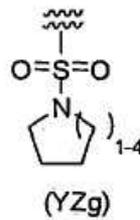
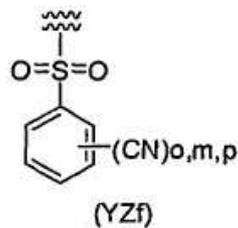
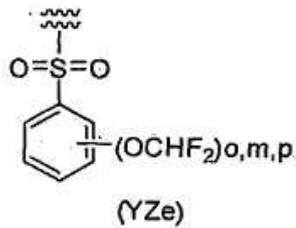
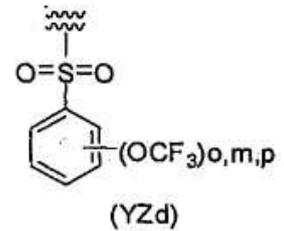
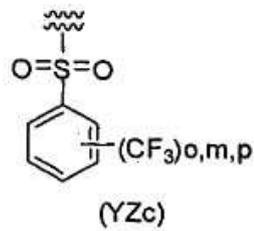
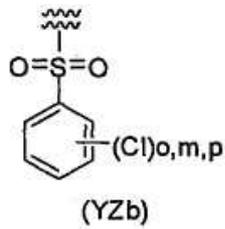
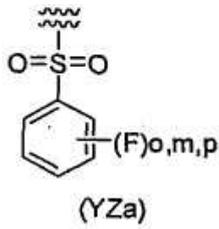


10

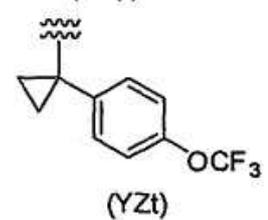
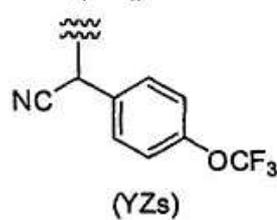
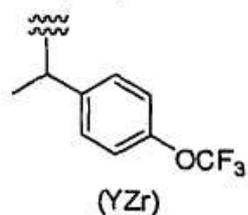
(se referirá a continuación como Xpq) es uno de los siguientes:



En otra realización, compuestos útiles de Fórmula I incluyen aquellos en los que Y-Z es uno de los siguientes:



5



En otra realización, los compuestos útiles de Fórmula I, incluyen aquellos en los que la combinación de = número de compuesto, R¹, Xpq, y Y-Z (= número de compuesto, R¹ Xpq, Y-Z) es uno de los siguientes:

10

(la-1, Ca, Ra, YZc), (la-2, Cb, Ra, YZc), (la-3, Cc, Ra, YZc), (la-4, Cd, Ra, YZc), (la-5, Cf, Ra, YZc), (la-6, Cg, Ra, YZc), (la-7, Ch, Ra, YZc), (la-8, Ca, Ra, YZd), (la-9, Cb, Ra, YZd), (la-10, Cc, Ra, YZd), (la-11, Cd, Ra, YZd), (la-12, Cf, Ra, YZd), (la-13, Cg, Ra, YZd), (la-14, Ch, Ra, YZd), (la-15, Ca, Rc, YZc), (la-16, Cb, Rc, YZc), (la-17, Cc, Rc, YZc), (la-18, Cd, Rc, YZc), (la-19, Cf, Rc, YZc), (la-20, Cg, Rc, YZc), (la-21, Ch, Rc, YZc), (la-22, Ca, Rc, YZd), (la-23, Cb, Rc, YZd), (la-24, Cc, Rc, YZd), (la-25, Cd, Rc, YZd), (la-26, Cf, Rc, YZd), (la-27, Cg, Rc, YZd), (la-28, Ch, Rc, YZd), (la-29, Caa, Ra, YZc), (la-30, Cab, Ra, YZc), (la-31, Cad, Ra, YZc), (la-32, Cae, Ra, YZc), (la-33, Cai, Ra, YZc), (la-34, Caj, Ra, YZc), (la-35, Caq, Ra, YZc), (la-36, Car, Ra, YZc), (la-37, Cau, Ra, YZc), (la-38, Cay, Ra, YZc), (la-39, Caz, Ra, YZc), (la-40, Cba, Ra, YZc), (la-41, Cbb, Ra, YZc), (la-42, Cbc, Ra, YZc), (la-43, Cbd, Ra, YZc), (la-44, Cbm, Ra, YZc), (la-45, Cbo, Ra, YZc), (la-46, Caa, Ra, YZd), (la-47, Cab, Ra, YZd), (la-48, Cad, Ra, YZd), (la-49, Cae, Ra, YZd), (la-50, Cai, Ra, YZd), (la-51, Caj, Ra, YZd), (la-52, Caq, Ra, YZd), (la-53, Car, Ra, YZd), (la-54, Cau, Ra, YZd), (la-55, Cay, Ra, YZd), (la-56, Caz, Ra, YZd), (la-57, Cba, Ra, YZd), (la-58, Cbb, Ra, YZd), (la-59, Cbc, Ra, YZd), (la-60, Cbd, Ra, YZd), (la-61, Cbm, Ra, YZd), (la-62, Cbo, Ra, YZd), (la-63, Caa, Ra, YZg), (la-64, Cab, Ra, YZg), (la-65, Cad, Ra, YZg), (la-66, Cae, Ra, YZg), (la-67, Cai, Ra, YZg), (la-68, Caj, Ra, YZg), (la-69, Caq, Ra, YZg), (la-70, Car, Ra, YZg), (la-71, Cau, Ra, YZg), (la-72, Cay, Ra, YZg), (la-73, Caz, Ra, YZg), (la-74, Cba, Ra, YZg), (la-75, Cbb, Ra, YZg), (la-76, Cbc, Ra, YZg), (la-77, Cbd, Ra, YZg), (la-78, Cbm, Ra, YZg), (la-79, Cbo, Ra, YZg), (la-80, Caa, Ra, YZi), (la-81, Cab, Ra, YZi), (la-82, Cad, Ra, YZi), (la-83, Cae, Ra, YZi), (la-84, Cai, Ra, YZi), (la-85, Caj, Ra, YZi), (la-86, Caq, Ra, YZi), (la-87, Car, Ra, YZi), (la-88, Cau, Ra, YZi), (la-89, Cay, Ra, YZi), (la-90, Caz, Ra, YZi), (la-91, Cba, Ra, YZi), (la-92, Cbb, Ra, YZi), (la-93, Cbc, Ra, YZi), (la-94, Cbd, Ra, YZi), (la-95, Cbm, Ra, YZi), (la-96, Cbo, Ra, YZi), (la-97, Caa, Ra, YZk), (la-98, Cab, Ra, YZk), (la-99, Cad, Ra, YZk), (la-100, Cae, Ra, YZk), (la-101, Cai, Ra, YZk), (la-102, Caj, Ra, YZk), (la-103, Caq, Ra, YZk), (la-104, Car, Ra, YZk), (la-105, Cau, Ra, YZk), (la-106, Cay, Ra, YZk), (la-107, Caz, Ra, YZk), (la-108, Cba, Ra, YZk), (la-109, Cbb, Ra, YZk), (la-110, Cbc, Ra, YZk), (la-111, Cbd, Ra, YZk), (la-112, Cbm, Ra, YZk), (la-113, Cbo, Ra, YZk), (la-114, Caa, Rc, YZc), (la-115, Cab, Rc, YZc), (la-116, Cad, Rc, YZc), (la-117, Cae, Rc, YZc), (la-118, Cai, Rc, YZc), (la-119, Caj, Rc, YZc), (la-120, Caq, Rc, YZc), (la-121, Car, Rc, YZc), (la-122, Cau, Rc, YZc), (la-123, Cay, Rc, YZc), (la-124, Caz, Rc, YZc), (la-125, Cba, Rc, YZc), (la-126, Cbb, Rc, YZc), (la-127, Cbc, Rc, YZc), (la-128, Cbd, Rc, YZc), (la-129, Cbm, Rc, YZc), (la-130, Cbo, Rc, YZc), (la-131, Caa, Rc, YZd), (la-132, Cab, Rc, YZd), (la-133, Cad, Rc, YZd), (la-134, Cae, Rc, YZd), (la-135, Cai, Rc, YZd), (la-136, Caj, Rc, YZd), (la-137, Caq, Rc, YZd), (la-138, Car, Rc, YZd), (la-139, Cau, Rc, YZd), (la-140, Cay, Rc, YZd), (la-141, Caz, Rc, YZd), (la-142, Cba, Rc, YZd), (la-143, Cbb, Rc, YZd), (la-144, Cbc, Rc, YZd), (la-145, Cbd, Rc, YZd), (la-146, Cbm, Rc, YZd), (la-147, Cbo, Rc, YZd), (la-148, Caa, Rc, YZg), (la-149, Cab, Rc, YZg), (la-150, Cad, Rc, YZg), (la-151, Cae, Rc, YZg), (la-152, Cai, Rc, YZg), (la-153, Caj, Rc, YZg), (la-154, Caq, Rc, YZg), (la-155, Car, Rc, YZg), (la-156, Cau, Rc, YZg), (la-157, Cay, Rc, YZg), (la-158, Caz, Rc, YZg), (la-159, Cba, Rc, YZg), (la-160, Cbb, Rc, YZg), (la-161, Cbc, Rc, YZg), (la-162, Cbd, Rc, YZg), (la-163, Cbm, Rc, YZg), (la-164, Cbo, Rc, YZg), (la-165, Caa, Rc, YZi), (la-166, Cab, Rc, YZi), (la-167, Cad, Rc, YZi), (la-168, Cae, Rc, YZi), (la-169, Cai, Rc, YZi), (la-170, Caj, Rc, YZi), (la-171, Caq, Rc, YZi), (la-172, Car, Rc, YZi), (la-173, Cau, Rc, YZi), (la-174, Cay, Rc, YZi), (la-175, Caz, Rc, YZi), (la-176, Cba, Rc, YZi), (la-177, Cbb, Rc, YZi), (la-178, Cbc, Rc, YZi), (la-179, Cbd, Rc, YZi), (la-180, Cbm, Rc, YZi), (la-181, Cbo, Rc, YZi), (la-182, Caa, Rc, YZk), (la-183, Cab, Rc, YZk), (la-184, Cad, Rc, YZk), (la-185, Cae, Rc, YZk), (la-186, Cai, Rc, YZk), (la-187, Caj, Rc, YZk), (la-188, Caq, Rc, YZk), (la-189, Car, Rc, YZk), (la-190, Cau, Rc, YZk), (la-191, Cay, Rc, YZk), (la-192, Caz, Rc, YZk), (la-193, Cba, Rc, YZk), (la-194, Cbb, Rc, YZk), (la-195, Cbc, Rc, YZk), (la-196, Cbd, Rc, YZk), (la-197, Cbm, Rc, YZk), (la-198, Cbo, Rc, YZk)

En otra realización, los compuestos útiles de Fórmula I incluyen aquellos en los que:

- R¹ es
- 5 alquilo opcionalmente sustituido por arilo, halogenoarilo, alquilarilo, haloalquilarilo, alcoxiarilo, haloalcoxiarilo, ariloxi y/o halogenoariloxi, alquenilo opcionalmente sustituido por arilo, halogenoarilo, alquilarilo, haloalquilarilo, alcoxiarilo, haloalcoxiarilo, ariloxi y/o halogenoariloxi,
- 10 amino opcionalmente sustituido por alquilo, haloalquilo, cianoalquilo, cicloalquilalquilo, alcoxiarilo, haloalcoxiarilo, arilalquilo, halogenoarilalquilo, alquilarilalquilo, haloalquilarilalquilo, alcoxiarilalquilo, haloalcoxiarilalquilo, ariloxialquilo, halogenoariloxialquilo, heterociclilalquilo, cicloalquilo, alquilcicloalquilo, haloalquilcicloalquilo, arilo, halogenoarilo, alquilarilo, haloalquilarilo, cianoarilo, alcoxiarilo, haloalcoxiarilo, heterociclilo, alquilheterociclilo, haloalquilheterociclilo, alcoxiheterociclilo y/o haloalcoxiheterociclilo,
- 15 carbamoilo opcionalmente sustituido con alquilo, haloalquilo, cicloalquilalquilo y/o cicloalquilo, cicloalquilo opcionalmente sustituido con halógeno, alquilo, haloalquilo, alcoxi, haloalcoxi, y/o ciano, arilo opcionalmente sustituido con halógeno, alquilo, haloalquilo, alcoxi, haloalcoxi y/o ciano, o heterociclilo opcionalmente sustituido con halógeno, alquilo, haloalquilo, alcoxi, haloalcoxi, y/o ciano, Y es SO₂ ó CR³R⁴,
- 20 R³ y R⁴ son cada uno de ellos independientemente hidrógeno, ciano, alquilo, haloalquilo, arilo o halogenoarilo, o bien R³ y R⁴ pueden ser tomados conjuntamente con el carbono adyacente para formar un anillo; y
- 25 Z es arilo opcionalmente sustituido con halógeno, alquilo, haloalquilo, alcoxi y/o haloalcoxi, o bien heterociclilo opcionalmente sustituido por halógeno, alquilo, haloalquilo, alcoxi y/o haloalcoxi.

La invención que se da a conocer está destinada también a comprender promedicamentos de los compuestos que se dan a conocer. Los promedicamentos se considera que son cualesquiera portadores unidos de forma covalente que liberan el agente activo in vivo. Se incluyen entre los ejemplos no limitativos de promedicamentos los ésteres o amidas de compuestos de Fórmula I que tienen hidroxilo o amino como sustituyente, y éstos pueden ser preparados haciendo reaccionar dichos compuestos con anhídridos tales como anhídrido succínico. La invención que se da a conocer está destinada también a comprender los compuestos que se dan a conocer isotópicamente marcados, al tener uno o varios átomos sustituidos por un átomo que tiene una masa o número de masa atómico diferente. Son ejemplos de isótopos que se pueden incorporar en los compuestos que se dan a conocer los isótopos de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, fósforo, fluor y cloro, tales como ^2H , ^3H , ^{11}C , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{18}O , ^{17}O , ^{31}P , ^{32}P , ^{35}S , ^{18}F y ^{36}Cl , respectivamente, y preferentemente ^3H , ^{11}C y ^{14}C . Los compuestos marcados isotópicamente de la presente invención pueden ser preparados por procedimientos conocidos en esta técnica.

La presente invención está también dirigida específicamente a los compuestos radiomarcados ^3H , ^{11}C y ^{14}C de Fórmula I, así como sus sales farmacéuticamente aceptables, promedicamentos y solvatos, y a la utilización de cualquiera de estos compuestos como radioligandos para su lugar de unión al canal de calcio. Por ejemplo, una utilización de los compuestos marcados de la presente invención es la caracterización de la unión específica al receptor. Otra utilización de los compuestos marcados de la presente invención es una alternativa a las pruebas animales para la evaluación de relaciones de estructura-actividad. Por ejemplo, el ensayo de receptor puede ser llevado a cabo para una concentración fija de un compuesto marcado de Fórmula I y para concentraciones crecientes del compuesto de prueba en un ensayo competitivo. Por ejemplo, se pueden preparar compuestos trititados de cualquiera de Fórmula I, al introducir tritio en el compuesto particular de Fórmula I, por ejemplo, por deshalogenación catalítica con tritio. Este procedimiento puede incluir la reacción de un precursor adecuadamente sustituido por halógeno de un compuesto de Fórmula I con gas tritio en presencia de un catalizador adecuado, por ejemplo, Pd/C, en presencia o ausencia de una base. Otros procedimientos adecuados para preparar compuestos trititados se pueden encontrar en NPL 6. Se pueden preparar compuestos marcados ^{14}C al utilizar materiales iniciales que tienen un carbono ^{14}C . Algunos de los compuestos que se dan a conocer en esta descripción pueden contener uno o varios centros asimétricos, y por lo tanto, pueden dar lugar a enantiómeros, diastereómeros y otras formas estereoisómeras. La presente invención está destinada a comprender las utilidades de la totalidad de dichas formas posibles, así como sus formas racémicas y resueltas y mezclas de las mismas. Los enantiómeros individuales pueden ser separados de acuerdo con procedimientos conocidos por los técnicos ordinarios en la materia teniendo en cuenta la materia que se da a conocer en este documento. Cuando los compuestos que se describen contienen dobles enlaces olefinicos u otros centros de asimetría geométrica, y si no se indica de otro modo, se pretende que incluyan isómeros geométricos E y Z. Todos los tautómeros están destinados, asimismo, a quedar comprendidos por la presente invención.

Tal como se utiliza en este documento, el término "estereoisómeros" es un término general para todos los isómeros de moléculas individuales que difieren solamente en la orientación de sus átomos en el espacio. Comprende enantiómeros e isómeros descompuestos con más de un centro quiral que no son imágenes especulares entre sí (diastereómeros).

El término "centro quiral" se refiere a un átomo de carbono al que están acoplados cuatro grupos diferentes. Los términos "enantiómero" y "enantiomérico" se refieren a una molécula que no puede ser superpuesta sobre su imagen especular, por lo tanto que es ópticamente activa, de manera que el enantiómero gira en el plano de la luz polarizada en una dirección y su compuesto de imagen especular gira en el plano de la 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 agotamiento de una de las dos formas enantioméricas de una molécula.

Los términos "un" y "uno" se refieren a uno o varios.

La invención que se da a conocer comprende también la utilización de todas las sales de los propios compuestos que se dan a conocer incluyendo sales farmacéuticamente aceptables no tóxicas de los mismos de los compuestos que se dan a conocer. Se incluyen entre los ejemplos de sales de adición farmacéuticamente aceptables, las sales de adición de ácido inorgánico y orgánico y sales básicas. Las sales farmacéuticamente aceptables incluyen, sin que sea limitativo, sales metálicas tales como sal sódica, sal potásica, sal de cesio y similares; sal de metales alcalinotérreos, tales como calcio, sal de magnesio y similares; sales de amina orgánica tales como sal de trietilamina, sal de piridina, sal de picolina, sal de etanolamina, sal de trietanamina, sal de dicitioetilamina, sal N, N' de dibenciltilendiamina y similares; sales de ácidos inorgánicos, tales como hidrocloruro, hidrobromuro, hidrofioruro, fosfato, sulfato, nitrato y similares; sales de ácidos orgánicos tales como citrato, lactato, tartrato, maleato, fumarato, mandelato, acetato, dicloroacetato, trifluoroacetato, oxalato, formato, succinato y similares; sulfonatos tales como metansulfonato, bencensulfonato, p-toluensulfonato y similares; y sales de aminoácidos tales como arginato, asparginato, glutamato y similares.

Se pueden formar sales por adición de ácido al mezclar una solución del compuesto específico de la presente invención con una solución del ácido farmacéuticamente aceptable no tóxico, tal como ácido clorhídrico, ácido fumárico, ácido maleico, ácido succínico, ácido acético, ácido cítrico, ácido tartárico, ácido carbónico, ácido fosfórico, ácido oxálico, ácido dicloroacético y similares. Las sales básicas pueden ser formadas mezclando una solución del compuesto específico de la presente invención con una solución de una base farmacéuticamente aceptable no tóxica tal como hidróxido sódico, hidróxido potásico, hidróxido colina, carbonato sódico y similares.

La invención que se ha dado a conocer está destinada también a comprender solvatos de los compuestos que se han dado a conocer. Un tipo de solvato es un hidrato. Los solvatos no contribuyen típicamente de manera significativa a la actividad fisiológica o a la toxicidad de los compuestos, y como tales pueden funcionar como equivalentes farmacológicos.

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

- alta afinidad para los canales del calcio (Ca^{2+}), especialmente canales del calcio tipo N,
- alta selectividad a los canales del calcio (Ca^{2+}), especialmente canales del calcio del tipo N, con respecto a otros canales,
- efectos secundarios reducidos,
- alta estabilidad,
- alta capacidad de absorción oral,
- alta biodisponibilidad,
- baja eliminación,
- fácil transferencia al cerebro,
- media vida prolongada,
- prolongada eficacia de un medicamento y/o,
- elevada fracción no unida a proteína.

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

Dado que los compuestos de Fórmula I son bloqueadores de los canales del calcio (Ca^{2+}), una serie de enfermedades y estados mediados por el influjo del ión calcio, pueden ser tratados utilizando estos compuestos. Por lo tanto, la presente invención proporciona compuestos útiles para el tratamiento, prevención o mejora de infarto, daños neuronales resultantes de trauma en la cabeza, epilepsia, dolor (por ejemplo, dolor agudo, dolor crónico, que incluye, sin limitación, dolor neuropático y dolor inflamatorio o dolor quirúrgico) hemicránea, desórdenes del establecimiento, esquizofrenia, enfermedades neurodegenerativas (por ejemplo, enfermedad de Alzheimer, esclerosis amiotrófica lateral (ALS) o enfermedad de Parkinson) depresión, ansiedad, psicosis, hipertensión o arritmia cardíaca. En una realización, la invención da a conocer compuestos útiles para el tratamiento del dolor. En otra realización, el tipo de dolor tratado es dolor crónico. En otra realización, el tipo de dolor tratado es dolor neuropático. En otra realización, el tipo de dolor tratado es dolor inflamatorio. En otra realización, el tipo de dolor tratado es dolor agudo. En cada caso, este tratamiento, prevención o mejora requiere la administración a un animal que requiere dicho tratamiento, prevención o mejora, de una cantidad de un compuesto de la presente invención terapéuticamente efectiva en alcanzar dicho tratamiento, prevención o mejora. En una realización, la cantidad de dicho compuesto es la cantidad efectiva para bloquear los canales del calcio in vivo.

El dolor crónico incluye, sin que sea limitativo, dolor neuropático, dolor inflamatorio, dolor post operatorio, dolor de cáncer, dolor de osteoartritis asociado con cáncer metastático, neuralgia trigeminal, neuralgia herpética y post herpética aguda, neuropatía diabética, causalgia, avulsión de plexo braquial, neuralgia occipital, distrofia simpática refleja, fibromialgia, gota, dolor fantasma de las extremidades, dolor por zumbidos y otras formas de neuralgia, neuropatía y síndromes de dolor idiopático.

El dolor somático crónico resulta en general de respuestas inflamatorias a heridas en tejidos tales como atrapamiento de nervios, procesos quirúrgicos, cáncer o artritis (NPL 7).

El proceso inflamatorio es una serie compleja de eventos bioquímicos y celulares activados como respuesta a heridas en los tejidos o a la presencia de sustancias extrañas (NPL 8). La inflamación tiene lugar frecuentemente en el lugar de los tejidos dañados o material extraño y contribuye al proceso de reparación y curación del tejido. Los signos cardinales de inflamación incluyen eritema (enrojecimiento), calor, edema (hinchamiento), dolor y pérdida de función (NPL 8). La mayor parte de pacientes con dolor inflamatorio no experimentan dolor de manera continua, sino que experimentan dolor incrementado cuando el lugar inflamado es desplazado o contactado. Los dolores inflamatorios incluyen, sin que ello sea limitativo, osteoartritis y artritis reumatoide.

El dolor neuropático crónico es un estado de enfermedad heterogénea con una etiología no clara. En el dolor neuropático crónico el dolor puede ser mediado por múltiples mecanismos. Este tipo de dolor se produce generalmente por heridas en los tejidos nerviosos periféricos o centrales. Los síndromes incluyen dolor asociado con

heridas en la médula espinal, esclerosis múltiple, neuralgia post herpética, neuralgia trigeminal, dolor fantasma, causalgia y distrofia simpática refleja y dolor de la parte baja de la espalda. El dolor crónico es distinto del dolor agudo por el hecho de que los pacientes sufren sensaciones de dolor anormales que se pueden describir como dolor espontáneo, dolor de quemadura superficial continua y/o dolores profundos. El dolor puede ser evocado por calor, frío y mecano-hiperalgesia o por calor, frío o mecano-alodinia.

Los dolores neuropáticos pueden ser provocados por daños o infección de nervios sensoriales periféricos. Estos incluyen, sin que ello sea limitativo, dolores por trauma de nervios periféricos, infección por virus de herpes, diabetes mellitas, causalgia, avulsión de plexo, neuroma, amputación de extremidades, y vasculitis. Los dolores neuropáticos son causados también por daños en los nervios por alcoholismo crónico, infección por virus de inmunodeficiencia humana, hipotiroidismo, uremia, o deficiencias vitamínicas. Los infartos (de médula o de cerebro) y heridas en la médula espinal, pueden producir también dolores neuropáticos. El dolor neuropático relacionado con el cáncer resulta de la comprensión para el crecimiento del tumor sobre nervios adyacentes, cerebro, o médula vertebral. Además, los tratamientos de cáncer, incluyendo quimioterapia y terapia por radiación, pueden provocar también daños en los nervios. Los daños neuropáticos, incluyen sin que ello sea limitativo, el dolor provocado, por heridas en los nervios, tales como, por ejemplo, los dolores que sufren los diabéticos.

La presente invención está dirigida también, de manera más general, a compuestos útiles para el tratamiento de alteraciones que responden al bloqueo de los canales de calcio y, particularmente al bloqueo selectivo de los canales de calcio de tipo N, en un animal que sufre de dicho desorden, comprendiendo dicho tratamiento la administración al animal de una cantidad efectiva de un compuesto representado por cualquiera de los definidos por la Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable, promedicamento o solvato de los mismos. La presente invención está también dirigida a la utilización de un compuesto representado por cualquiera de los definidos por la Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable, promedicamento o solvato de los mismos en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una alteración que responde al bloqueo de los canales de calcio en un animal que sufre de dicha alteración. En una realización, la alteración responde al bloqueo selectivo de canales de calcio de tipo N.

Además, la presente invención está dirigida a compuestos útiles para modular canales de calcio, especialmente canales de calcio de tipo N, en un animal que lo necesite, comprendiendo dicha modulación la administración al animal de, como mínimo, un compuesto representado por cualquiera de los definidos en la Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable, promedicamento o solvato de los mismos.

La presente invención está dirigida también a la utilización de un compuesto representado por cualquiera de los definidos por la Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable, promedicamento o solvato de los mismos, en la fabricación de un medicamento para la modulación de los canales de calcio especialmente canales de calcio de tipo N, en un animal que lo necesite.

Síntesis de compuestos

Los compuestos de la presente invención pueden ser preparados en una serie de formas bien conocidas para los expertos en la técnica de la síntesis orgánica. Los compuestos de la presente invención pueden ser sintetizados utilizando los procedimientos esquematizados más adelante, junto con procedimientos conocidos en la técnica de la química orgánica sintética, o variaciones de los mismos, tal como se apreciará por los técnicos en la materia. Los procedimientos preferentes incluyen, sin que ello sea limitativo, los que se describen más adelante. Los nuevos compuestos de Fórmula I, pueden ser preparados utilizando las reacciones y técnicas descritas en esta sección. Las reacciones están llevadas a cabo en disolventes apropiados para los reactivos y materiales utilizados y adecuados para las transformaciones efectuadas. Asimismo, en los procedimientos sintéticos que se describen más adelante se deberá comprender que todas las condiciones de reacción propuestas, incluyendo la elección del disolvente, atmósfera de reacción, temperatura de la reacción, duración del experimento y procesos de acabado, se escogen para encontrarse en condiciones de norma para la reacción que se deben reconocer fácilmente por el técnico en la materia. Se comprenderá por los expertos en síntesis orgánica que la funcionalidad presente en varias partes de la molécula inicial de una reacción debe ser compatible con los reactivos y con las reacciones propuestas. No todos los compuestos de Fórmula I comprendidos en una clase determinada, pueden ser compatibles con algunas de las condiciones de reacción requeridas en algunos de los procedimientos descritos. Estas restricciones a los sustituyentes que son compatibles con las condiciones de reacción, pueden ser fácilmente aparentes a un técnico en la materia y se pueden utilizar procedimientos alternativos. Los compuestos de Fórmula I, pueden ser preparados por técnicas y procesos fácilmente disponibles para los técnicos en la materia, por ejemplo, siguiendo los procesos indicados en los siguientes esquemas. Estos esquemas no están destinados a limitar el ámbito de la invención en modo alguno. Todos los sustituyentes, si no se indica de otro modo, se han definido anteriormente. Los reactivos y materiales iniciales son fácilmente disponibles para un técnico en la materia.

La pureza de los compuestos ha sido verificada por medición LCMS. Los procedimientos LCMS son los siguientes; (Procedimiento A) columna: Phenomemex Luna C18 (4,6 x 50 mm, 5 tamaño de partículas 5 micras), temperatura 50°C, límite de presión: 400 bar, controlado a OD 254 nm, referencia 360 nm, Caudal: 2 ml/min.

Gradiente HPLC (tampón A = 0,1% $\text{HCO}_2\text{H}/\text{H}_2\text{O}$, tampón B = 0,1% $\text{HCO}_2\text{H}/\text{CH}_3\text{CN}$)

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

- 5 (Procedimiento B) columna: Discovery HS C18 (4,6 X 150 mm, tamaño de partículas 3 micras), temperatura: 25°C, límite de presión: 400 bar, controlado a OD 260 nm, referencia 360 nm, Caudal: 1 ml/min.

Gradiente HPLC (tampón A = 0,1% $\text{TFA}/\text{H}_2\text{O}$, tampón B= 0,1% $\text{TFA}/\text{CH}_3\text{CN}$)

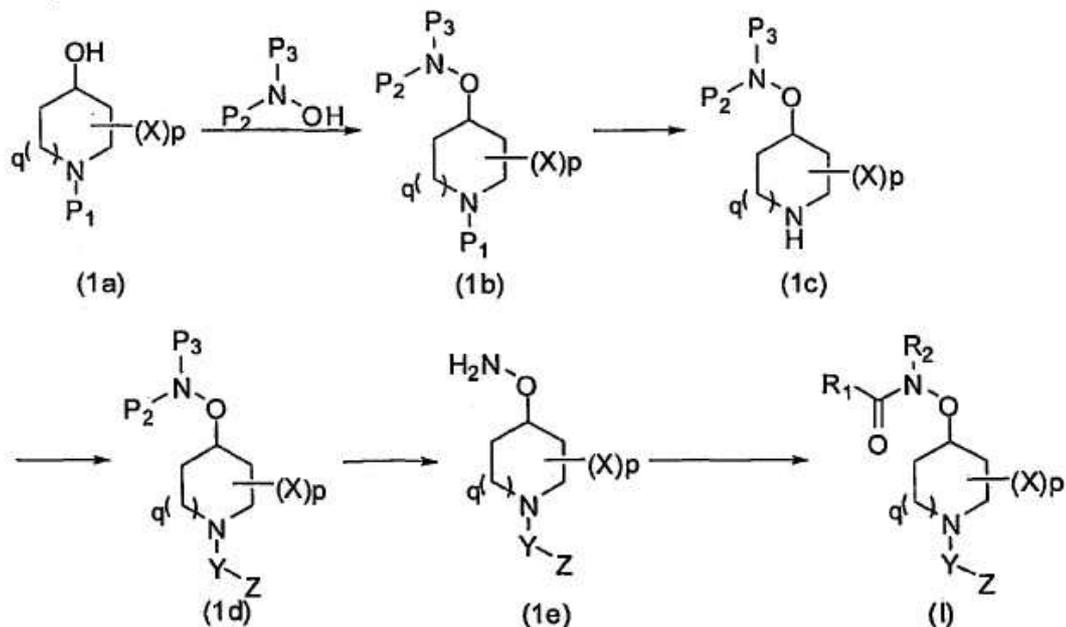
Tiempo (minutos)	%B
0	15
1,9	45
4,3	45
8,3	95
11,3	95
11,4	15
15,4	15

- 10 (Procedimiento C) columna: Phenomemex Luna C18 (4,6 x 50mm, tamaño de partículas 5 micras), temperatura: 50°C, límite de presión: 344,75 bar, controlado a OD 254 nm, caudal: 3 ml/min.

Gradiente HPLC (tampón A= 0,1% $\text{HCO}_2\text{H}/\text{H}_2\text{O}$, tampón B= 0,1% $\text{HCO}_2\text{H}/\text{CH}_3\text{CN}$)

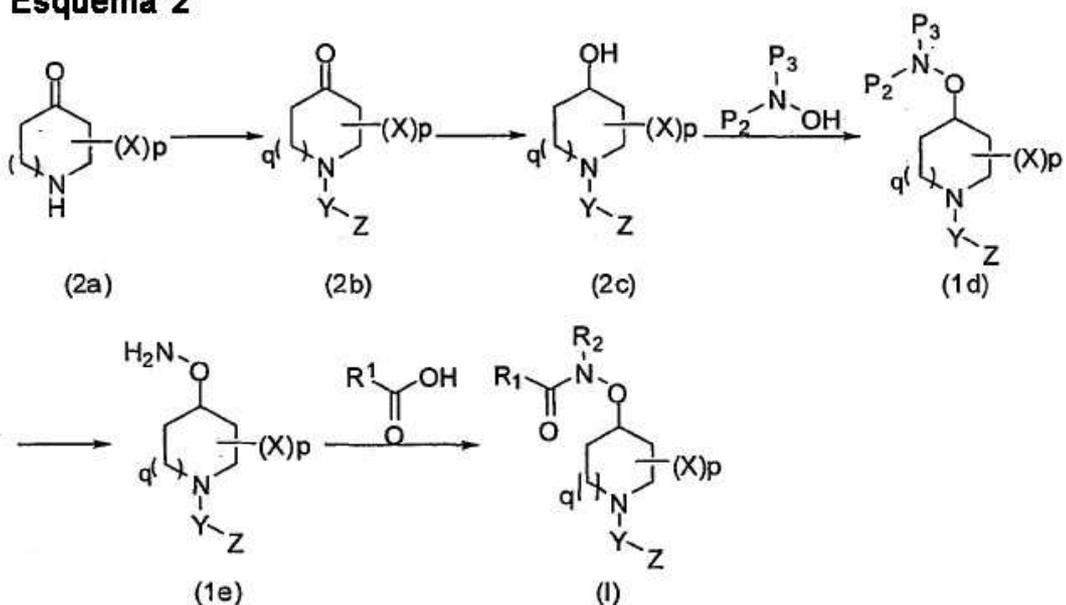
Tiempo (minutos)	%B
0	10
3,0	100
4,0	100

- 15 A efectos de generar compuestos de Fórmula I, se puede utilizar una secuencia de reacción de múltiples etapas, tal como se describe en el Esquema 1. En este caso, una 4-hidroxipiperidina adecuadamente N-prottegida, o en el correspondiente equivalente (1 a) es obligado a reaccionar con una hidroxilamina N-prottegida.
- 20 Típicamente la reacción es efectuada utilizando las condiciones normales "reacción Mitsunobu", conocidas por los técnicos en la materia, tal como dietil azodicarboxilato/trifenilfosfino. La desprotección del grupo P_1 del compuesto (1b) puede ser conseguida utilizando condiciones estándar conocidas por los técnicos en la materia. El ácido (Z-Y-OH, Y: C=O), cloruro ácido (Z-Y-Cl, Y: C=O), o anhídrido de ácido (Z-Y-Z, Y: C=O), sulfonil cloruro (Z-Y-Cl, Y: SO_2) o haluro del alquilo (Z-Y-hal, Y: CR_3R_4 , hal: Cl, Br o I) se pueden acoplar con amina (1c) utilizando condiciones estándar, conocidas por los técnicos en la materia. La deprotección del grupo P_2 del compuesto (1d) se puede conseguir utilizando condiciones estándar conocidas por los técnicos en la materia. La hidroxilamina (1e) resultante puede ser acoplada a continuación con un cloruro ácido (R^1COCl) o un ácido carboxílico ($\text{R}^1\text{CO}_2\text{H}$) en el que R^1 es el que se ha descrito anteriormente, utilizando condiciones de acoplamiento de amida estándar, conocidas por los técnicos en la materia, tal como hidroccloruro de N-etildimetilaminopropilcarbodimida/1 hidroxibenzotriazol para conseguir el compuesto de oxycarbamoilo deseado (I). La hidroxilamina (1e) puede ser acoplada también con un isocianato (R^1NCO) o una amina (R^1NH_2) de manera que R^1 es el descrito anteriormente, utilizando condiciones estándar de formación de urea conocidas para los técnicos en la materia, tales como 1,1'-carbonyldimidazol o triclorometil cloroformato para proporcionar el compuesto de oxiurea deseado (I). Un isocianato (R^1NCO) puede ser también generado in situ a partir de un ácido ($\text{R}^1\text{CO}_2\text{H}$) utilizando las condiciones de reacción de reposicionamiento de Curtius estándar, familiares para los técnicos en la materia, tal como difenil fosforazidato.
- 35

Esquema 1

5 en las que P_1 y P_2 son cada uno de ellos independientemente un grupo protector amino, tal como t-butoxicarbonilo y similares y P_3 es hidrógeno, o P_2 y P_3 tomados conjuntamente, con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman ftalimida y similares, y los otros símbolos son iguales a los definidos anteriormente.

Una alternativa de preparar algunos de los compuestos de la presente invención, se muestra en detalle en el Esquema 2.

Esquema 2

10 en el que P_2 es un grupo protector amino, tal como t-butoxicarbonilo y similares, y P_3 es hidrógeno, o P_2 y P_3 tomados conjuntamente, con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman ftalimida y similares, y los otros símbolos son los mismos definidos anteriormente.

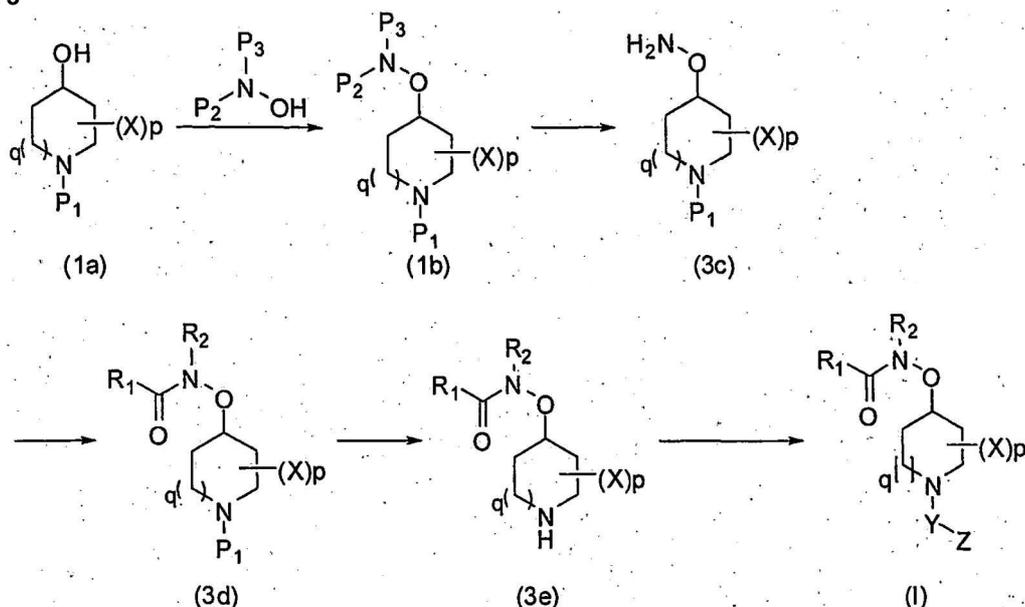
15 Como alternativa al Esquema 1, el Esquema 2 utiliza una piperidona o el equivalente correspondiente (2a), que puede ser acoplado con el cloruro ácido ($Z-Y-Cl$, $Y: C=O$), anhídrido de ácido ($Z-Y-Z$, $Y: C=O$), cloruro de sulfonilo ($Z-Y-Cl$, $Y: SO_2$) o haluro de alquilo ($Z-Y-hal$, $Y: CR^3R^4$, $hal: Cl, Br$ o I) o utilizando condiciones estándar, conocidas por los técnicos en la materia.

20

La cetona resultante (2b) puede ser reducida al alcohol (2c). Se puede utilizar para efectuar esta conversión cualquier procedimiento convencional de reducir una cetona a un alcohol. El alcohol resultante reacciona con una hidroxilamina adecuadamente N-protegida, de manera que P₂ es, por ejemplo, tert-butoxicarbonilo. De manera típica la reacción es efectuada utilizando la "reacción de Mitsunobu" estándar, conocida por los técnicos en la materia, tal como dietil azodicarboxilato/trifenilfosfina. El compuesto resultante (1d) puede ser transformado a los compuestos de fórmula (I) de manera análoga a la previamente descrita en el Esquema 1.

Una forma alternativa de preparación de algunos de los compuestos de la presente invención se muestra en detalle en el Esquema 3.

Esquema 3



Como alternativa a los Esquemas 1 y 2, el Esquema 3 introduce la fracción carbamoilo primero en la hidroxilamina (3c). El compuesto de oxycarbamoilo resultante (3d) puede ser transformado en los compuestos de fórmula (I) de manera análoga a la anteriormente descrita en el Esquema 1.

Prueba de compuestos

Se han evaluado compuestos representativos de la presente invención por movilización de calcio y/o ensayos electrofisiológicos para la actividad bloqueadora del canal del calcio. Un aspecto de la presente invención se basa en la utilización de los compuestos que se describen como bloqueadores del canal de calcio de tipo N. En un aspecto de la presente invención se ha descubierto que ciertos compuestos que se describen muestran selectividad como bloqueadores de canales de calcio de tipo N. Basándose en esta propiedad, estos compuestos se consideran útiles en el tratamiento, prevención o mejora de hemigránea, epilepsia, alteraciones de la conducta, esquizofrenia, desórdenes neurodegenerativos (tales como, por ejemplo, enfermedad de Alzheimer, ALS, o enfermedad de Parkinson), psicosis, depresión, ansiedad, hipertensión, o arritmia cardíaca. Los compuestos de la presente invención se espera que sean también efectivos en el tratamiento, prevención o mejora de dolor, tal como dolor agudo, dolor crónico, que incluye sin que esté limitado a ello, dolor neuropático y dolor inflamatorio o dolor quirúrgico.

De manera más específica, la presente invención está dirigida a compuestos de Fórmula I que son bloqueadores de canales del calcio. De acuerdo con la presente invención, los compuestos que tienen propiedades preferente de bloqueo de canal de calcio de tipo N muestran un IC₅₀ de aproximadamente 100 μM o menos en la movilización de calcio y/o ensayos electrofisiológicos descritos en este documento. Preferentemente, los compuestos de la presente invención muestran un IC₅₀ de 10 μM o menos. De modo más preferente, los compuestos de la presente invención muestran un IC₅₀ de 1,0 μM aproximadamente o menos. Los compuestos de la presente invención pueden ser comprobados en cuanto a su actividad bloqueadora del canal Ca²⁺ de tipo N y de tipo L por el seguimiento de la movilización de calcio y/o ensayos electrofisiológicos. En una realización, los compuestos útiles de la presente invención son los representados por cualquiera de los de la Fórmula I que muestra selectividad para canales de calcio de tipo N sobre canales de calcio de tipo L en la movilización de calcio y/o ensayos electrofisiológicos que se describen en este documento. La frase "selectividad para canales de calcio de tipo N sobre canales de calcio de tipo L" se utiliza en este documento con el significado de que la proporción de un IC₅₀ para actividad de bloqueo de canal de tipo L para un compuesto de la presente invención con respecto a un IC₅₀ para actividad de bloqueo de canal de

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

5

Mobilización del calcio y protocolos de ensayo electrofisiológico:

Mantenimiento y diferenciación de las células. Si no se indica lo contrario, se adquirieron reactivos para cultivo de células de la firma Mediatech of Herndon, MD. Se cultivaron de forma rutinaria células IMR32 (American Type Culture Collection, ATCC, Manassas, VA) en un medio de crecimiento que consiste en un medio esencial mínimo que contiene 10% de suero fetal bovino (FBS, Hyclone, Logan, UT), 100 U/mL de penicilina, 100 µg/mL estreptomycin, 2 mM L-glutamina, 1 mM piruvato sódico, y 1x MEM de aminoácidos no esenciales. Se diferenciaron 80-90 % de frascos 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 bromodeoxiuridina (Sigma). Se diferenciaron las células durante 8 días sustituyendo medio de diferenciación cada 2-3 días. Las células A7r5 (ATCC) se mantuvieron y se cultivaron rutinariamente en medio de crecimiento A7r5 consistiendo en el Medio de Eagles Dulbecco Modificado conteniendo 10% de FBS, 100 U/mL de penicilina, 100 µg/mL de estreptomycin, 4 mM de L-glutamina, y 0,15% de bicarbonato sódico. 80-90 % de frascos confluentes de células fueron diferenciados utilizando el siguiente medio de diferenciación: medio de crecimiento A7r5 más 1 mM de dibutilil cíclico AMP (Sigma). Las células fueron diferenciadas durante 8 días sustituyendo el medio de diferenciación cada 2-3 días.

10

15

20

25

30

35

40

45

Células de riñón embrionario humano recombinante (HEK293, ATCC) transfectadas de forma estable con canal de calcio de tipo N (NTCC) en subunidades ($\alpha 1b$, $\alpha 2\delta$, y $\beta 3$) o canal de calcio de tipo L (LTCC) en subunidades ($\alpha 1c$, $\alpha 2\delta$, y $\beta 1$) se cultivaron rutinariamente en medio de cultivo consistente en Medio de Eagles Modificado de Dulbecco conteniendo 10% FBS, 100 U/mL de penicilina, 100 µg/mL de estreptomycin, 4 mM de L-glutamina, 500 µg/mL de geneticina (G418), 20 µg/mL de Blastidina S (InVivogen, San Diego, CA) y 500 µg/mL de zeocina (InVivogen). Ensayo de movilización de calcio FLIPR para canal de calcio de tipo N. Un día antes de llevar a cabo este ensayo, se trataron células IMR32 diferenciadas, con 1x CellStripper, y se sembraron en 96 placas negras de fondo transparente de 96 pocillos con recubrimiento de D-lisina (Becton Dickinson, Franklin Lakes, NJ) a 200.000 células/pocillo. En el día del ensayo, las placas de células fueron lavadas con tampón IMR32 (127 mM NaCl, 1 mM KCl, 2 mM MgCl₂, 700 µM NaH₂PO₄, 5 mM CaCl₂, 5 mM NaHCO₃, 8 mM HEPES, 10 mM glucosa, pH 7,4), a continuación se preestimuló con KCl y se cargó del modo siguiente: 0,05 mL de tampón IMR32, 0,05 mL de cada compuesto objeto de comprobación diluido en tampón IMR32 conteniendo 20 µM de nitrendipina (Sigma), y 0,1 mL de KCl disuelto en tampón IMR32, además de Fluo-4 fueron añadidos (concentración final 3 µM, Molecular Probes, Eugene, OR). Las concentraciones finales del compuesto comprobado oscilaron entre aproximadamente 846 pM a 17 µM aproximadamente, la concentración final de nitrendipina fue de 5 µM, y la concentración final de KCl fue de 90 mM. Después de 1 hora, las células fueron lavadas dos veces con 0,05 mL de cada compuesto comprobado en tampón IMR32 conteniendo nitrendipina (sin KCl o Fluo-4), y a continuación sustituido con 0,1 mL de cada compuesto comprobado en tampón IMR32 que contiene nitrendipina. Las placas fueron transferidas a continuación a un Lector de Placas con Formación de Imagen Fluorimétrica (FLIPR⁹⁶, Molecular Devices, Inc. Sunnyvale, CA) a efectos de ensayo. El FLIPR midió la fluorescencia Fluo-4 basal durante 315 segundos (es decir, 5 minutos y 15 segundos), a continuación añadió 0,1 mL KCl agonista disuelto en tampón IMR32 y se midió la fluorescencia durante otros 45 segundos. Las concentraciones del compuesto de pruebas final en las células después de lectura FLIPR oscilaron desde aproximadamente 846 pM a 17 µM, siendo la concentración final de nitrendipina de 5 µM, y la concentración final de KCl de 90 mM. Se recogieron datos durante todo el tiempo y se analizaron utilizando Excel, Graph Pad Prism (version 3.02, Graph Pad, San Diego, CA), o en un software de análisis de regresión no lineal en las propias instalaciones.

50

55

60

65

Ensayo de movilización de calcio FLIPR para canal de calcio de tipo L. Un día antes de llevar a cabo este ensayo se tripsinizaron células HEK293 que expresan establemente subunidades ($\alpha 1c$, $\alpha 2\delta$, y $\beta 1$) de canal de calcio de tipo L (LTCC) de rata recombinante, a continuación se sembraron sobre placas negras de fondo transparente de 96 pocillos con recubrimiento de poli-D-lisina (Becton Dickinson, Franklin Lakes, NJ) a 75.000 células/pocillo. En el día del ensayo, las placas fueron lavadas con tampón de lavado LTCC (127 mM NaCl, 2 mM MgCl₂, 700 µM NaH₂PO₄, 5 mM CaCl₂, 5 mM NaHCO₃, 8 mM HEPES, 10 mM glucosa, pH 7.4), a continuación se cargó 0,1 mL de LTCC tampón de lavado conteniendo Fluo-4 (concentración final 3 µM, Molecular Probes, Eugene, OR). Después de una 1 hora, las células fueron lavadas con 0,1 mL de tampón de lavado LTCC y resuspendidas en 0,05 mL de tampón de ensayo LTCC (igual composición que tampón de lavado LTCC). Las placas fueron transferidas a continuación a FLIPR⁹⁶ para ensayo. El FLIPR midió fluorescencia basal Fluo-4 durante 15 segundos, luego añadió 0,05 mL de cada compuesto comprobado diluido en tampón de ensayo LTCC a concentraciones finales comprendidas entre aproximadamente 846 pM hasta aproximadamente 17 µM. La Fluo-4 fluorescencia fue medida a continuación durante 5 minutos. 0,1 mL de agonista de KCl disuelto en tampón de ensayo LTCC fue añadido a continuación a las células para producir una concentración final de 90 mM KCl, y la fluorescencia fue medida durante otros 45 segundos. Se recogieron datos durante todo el curso del tiempo y se analizaron utilizando Excel, Graph Pad Prism, o en un software de análisis de regresión de las propias instalaciones. De manera alternativa, ensayo de movilización de calcio FLIPR para canal de calcio de tipo L. De manera alternativa, se puede utilizar la siguiente

línea celular y proceso para el ensayo de movilización de FLIPR de calcio para el canal de calcio de tipo L. Un día antes de llevar a cabo este ensayo, se tripsinizaron células diferenciadas A7r5, a continuación se sembraron en placas negras de fondo transparente de 96 pocillos tratadas con cultivo de tejidos (Becton Dickinson, Franklin Lakes, NJ) a una dilución de 1:1 desde un frasco confluyente T150 cm². En el día del ensayo, las placas fueron lavadas con tampón de lavado A7r5 (127 mM NaCl, 2 mM MgCl₂, 700 μM NaH₂PO₄, 5 mM CaCl₂, 5 mM NaHCO₃, 8 mM HEPES, 10 mM glucosa, pH 7,4), a continuación se cargaron con 0,1 mL de tampón de lavado A7r5 conteniendo Fluo-4 (concentración final 3 μM, Molecular Probes, Eugene, OR). Después de 1 hora, las células fueron lavadas con 0,1 mL de tampón de lavado A7r5 y se resuspendieron en 0,05 mL de tampón de ensayo A7r5 que está compuesto por tampón de ensayo A7r5 más 50 μM de valinomicina (Sigma). Las placas son transferidas a continuación a FLIPR⁹⁶ para ensayo. El FLIPR mide la fluorescencia basal Fluo-4 durante 15 segundos, a continuación añade 0,05 mL de cada compuesto comprobado diluido en tampón de ensayo A7r5 a concentraciones finales comprendidas entre aproximadamente 846 pM hasta aproximadamente 17 μM. A continuación se mide la fluorescencia Fluo-4 durante 5 minutos. A continuación se añaden a las células 0,1 mL de agonista KCl disuelto en tampón de ensayo A7r5 para producir una concentración final de 90mM KCl, y la fluorescencia fue medida durante otros 45 segundos. Los datos fueron recogidos durante la totalidad del tiempo y se analizaron utilizando Excel, Graph Pad Prism, o un software de análisis de regresión de las propias instalaciones.

El clonado de la subunidad de canal de calcio de tipo N- y L- con cDNAs de marco de lectura abierto. Cinco subunidades de codificación de cDNAs de canales de calcio de rata de tipo N- o de tipo L- fueron clonados con amplificación PCR para reconstituir canales funcionales en un sistema heterólogo. Estas fueron las subunidades cDNAs de alfa1b (α1b), beta1 (β1), beta 3 (β3), alfa2delta (α2δ), y alfa1c (α1c). El cDNA de la subunidad alfa1b ha sido descrita por NPL 9. La subunidad cDNA de beta1 ha sido descrita por NPL 10. La subunidad cDNA de beta3 ha sido descrita por NPL 11. La subunidad cDNA alfa2delta ha sido descrita por NPL 12. La subunidad cDNA de alfa1c ha sido descrita por NPL 13.

El cDNA de 7,0 kb que contiene la totalidad del marco de lectura abierta α1b (ORF) se amplificó por PCR como dos fragmentos cDNA solapados es decir un fragmento 5' de 2,7 kb y un fragmento 3' de 4,4 kb. El fragmento 5' fue amplificado a partir de cDNA de cerebro de rata utilizando cebadores 1 (SEQ ID NO:1, TABLA 1) y 2 (SEQ ID NO:2, TABLA 1), y el fragmento 3' fue amplificado a partir de cDNA de médula espinal de rata utilizando cebadores 3 (SEQ ID NO:3, TABLA 1) y 4 (SEQ ID NO:4, TABLA 1): Los dos fragmentos fueron unidos por ligado en un sitio de restricción común para crear el cDNA completo de 7,0 kb. Este ORF codifica la isoforma de la proteína generada por corta y pega alternativo designado "+A ΔSFMG ΔET" de acuerdo con la nomenclatura de NPL 14). La totalidad del cDNA fue secuenciado con cubrición redundante de ambas hebras. El cDNA fue insertado a continuación en el vector de expresión de mamífero pcDNA6.2DEST (Invitrogen, Carlsbad CA) por recombinación homóloga utilizando el sistema de pasarela (Invitrogen).

El cDNA de 1,8 kb que codifica la subunidad β1, el cDNA de 1,45 kb que codifica la subunidad beta3 y el cDNA de 3,3kb que codifica la subunidad alfa2delta fueron clonados por amplificación PCR a partir de cDNA de médula espinal de rata (β1) o cDNA de cerebro (β3, α2δ). Los cebadores 5 (SEQ ID NO:5, TABLA 1) y 6 (SEQ ID NO:6, TABLA 1) fueron utilizados para la amplificación del cDNA de β1; los cebadores 7 (SEQ ID NO:7, TABLA 1) y 8 (SEQ ID NO:8, TABLA 1) fueron utilizados para la amplificación del cDNA de β3; y los cebadores 9 (SEQ ID NO:9, TABLA 1) y 10 (SEQ ID NO:10, TABLA 1) fueron utilizados para la amplificación de cDNA de α2δ. Los productos PCR fueron subclonados y secuenciados por completo en ambas hebras. Clones que se correspondían con la secuencia de referencia (β1: NM_017346; B3: NM_012828; α2δ: M86621) y las secuencias de ADN genómico de rata del gen GenBank fueron recombinadas en el vector de expresión de mamífero pcDNA3.2DEST (β1, β3) o pcDNA3,1-Zeo(α2δ), que había sido modificado a un vector compatible con el sistema de recombinación de Pasarela utilizando el kit adaptador del vector Pasarela (Invitrogen). La recombinación adecuada fue confirmada por secuenciado de regiones recombinogénicas. Para el vector de expresión β3, se confirmó la expresión de proteína adecuada por análisis de transferencia Western ("Western blot") de lisados de células transfectadas HEK293 utilizando antisuero policlonal de conejo dirigido contra la subunidad β3 de rata (USA Biological).

El cDNA de 6,5 kb que codifica el canal de calcio de tipo L de la subunidad α1c fue clonado por amplificación PCR de cDNA de corazón de rata utilizando cebadores 11 (SEQ ID NO:11, TABLA1) y 12 (SEQ ID NO:12, TABLA1). El fragmento de PCR fue subclonado y secuenciado por completo en ambas hebras para confirmar su identidad. Una secuencia de referencia M59786 de consenso de correspondencia del clon y una secuencia de ADN genómica de rata fueron recombinadas en el vector de expresión del mamífero pcDNA6.2DEST. Se secuenciaron secuencias alrededor de la región recombinogénica para confirmar la recombinación exacta en el vector de expresión.

TABLA 1

PRIMERA SECUENCIA	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 GGG TGC TGG CTG CCT	9
AGA GGGTCA CCA TAG ATA GTG TCT G	10
CACCATGATTCGGGCCTTCGCT	11
AGCCTGCGGACTACAGGTTGCTGAC	12

5 Desarrollo de Línea Celular Recombinante de tipo N. Se crearon células HEK-293 expresando canal de calcio de tipo N en dos etapas. La Etapa 1 fue creada del modo siguiente. Los constructos de expresión de cDNA $\alpha 1b$, y $\beta 3$ de rata (2,5 μg cada uno de ellos) fueron transfectados a células de riñón embrionario humano (HEK-293) por reactivo Lipofectamine Plus (Invitrogen), según las instrucciones del fabricante. 24 horas más tarde, las células fueron divididas en dilución de limitación en múltiples placas de 96 pocillos en medios de selección que contenían 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% CO_2 , y 95 % de humedad. Las placas que contenían ≤ 1 clon por pocillo fueron cultivadas hasta que los pocillos positivos para clones únicos fueron confluentes. Los clones individuales fueron dispuestos a continuación en columnas de una placa de destino de 96 pocillos y parcialmente divididos en placas de 6 pocillos para mantenimiento de cultivo. Se lavaron una vez placas de disposición con tampón IMR32 y se cargaron células durante 1 hora con 0,1 mL de tampón IMR32 que contenía Fluo-4 (concentración final 3 μM , Molecular Probes). A continuación fueron lavados dos veces con 0,1 mL de tampón IMR32, y sustituidos con 0,1 mL de tampón IMR32. Las placas fueron transferidas a continuación a un FLIPR⁹⁶ para ensayo. El FLIPR midió fluorescencia basal Fluo-4 durante 315 segundos, a continuación añadió 0,1 mL KCl agonista disuelto en tampón IMR32 y midió la fluorescencia durante otros 45 segundos. La concentración final de KCl fue de 90 mM. Los datos fueron recogidos en el transcurso de tiempo total y analizados utilizando software Excel, Graph Pad Prism, o Activity Base (version 5.1, IDBS, Parsippany, NJ). El clon con la mayor relación señal a ruido, mejor estabilidad de respuesta con número de paso y mejora de herencia a placas prerrecurbadas con PDL (Becton Dickinson) fue expandido, caracterizado y utilizado para el desarrollo de la línea celular de la etapa 2.

25 La etapa 2 del desarrollo de línea celular de tipo N fue llevada a cabo del modo siguiente. El constructo de expresión de cDNA $\alpha 2\delta$ de rata (5 μg cada uno) fue transfectada a la etapa 1 de la línea de célula clonal de tipo N por reactivo Lipofectamine Plus (Invitrogen), según las instrucciones del fabricante. 24 horas más tarde, las células fueron divididas en dilución limitativa en placas múltiples de 96 pocillos en medio de selección que contenía 20 $\mu\text{g}/\text{mL}$ de blasticidina, 500 $\mu\text{g}/\text{mL}$ de geneticina, y 250 $\mu\text{g}/\text{mL}$ de ceocina y se incubó durante 3 semanas a 37°C, 5% CO_2 , 95% humedad. Se cultivaron placas conteniendo ≤ 1 clon por pocillo y se manipularon de acuerdo con las mismas etapas y procedimientos descritos anteriormente para la línea celular de etapa 1. Los tres clones con las mayores proporciones señal a ruido, mejor estabilidad de respuesta con número de paso y mejor adherencia a placas con recubrimiento PDL (Becton Dickinson) fueron expandidas, caracterizadas y comprobadas en electrofisiología en cuanto a las mejores dimensiones corrientes, relación corriente voltaje característica de tipo N y cinética tal como se describe más adelante.

35 El Desarrollo de Línea Celular Recombinante de tipo L expresando canal de calcio de tipo L de células HEK-293 fueron creadas en dos etapas. La etapa 1 fue creada del modo siguiente. Los constructos de expresión de cDNA de rata $\alpha 1c$, y $\beta 1$ (2,5 μg cada uno de ellos) fueron cotransfectados en células de riñón embrionario humano (HEK-293) por reactivo Lipofectamine Plus (Invitrogen), según las instrucciones del fabricante. 24 horas más tarde, las células fueron divididas en dilución limitativa en múltiples placas de 96 pocillos en medios de selección que contenían 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% CO_2 , 95 % humedad. Las placas que contenían ≤ 1 clon por pocillo fueron cultivadas hasta que los pocillos positivos para clones únicos fueron confluentes. A continuación, se dispusieron los clones individuales en columnas de una placa de destino de 96 pocillos, y parcialmente se dividieron en placas de 6 pocillos para mantenimiento del cultivo. Se lavaron placas de cultivo una vez con tampón de lavado (o ensayo) LTCC y las células cargadas durante 1 hora con

- 0,1 mL de tampón LTCC que contiene Fluo-4 (concentración final 3 μ m, Molecular Probes). A continuación se lavaron dos veces con 0,1 mL de tampón LTCC y se sustituyeron con 0,1 mL de tampón LTCC. Las placas fueron transferidas a continuación a FLIPR⁹⁶ para ensayo. El FLIPR midió fluorescencia Fluo-4 basal durante 315 segundos, a continuación añadió 0,1 mL de KCl agonista disuelto en tampón LTCC y midió fluorescencia durante otros 45 segundos. La concentración final de KCl fue de 90 mM. Se recogieron datos durante la totalidad del tiempo y se analizaron utilizando software Excel, Graph Pad Prism o Activity Base. El clon con la mayor proporción señal a ruido, mejor estabilidad de respuesta con número de paso y mejor adherencia a placas prerrecubiertas PDL (Becton Dickinson) fue expandido, caracterizado y utilizado para el desarrollo de la línea celular de la etapa 2.
- El desarrollo de la línea celular de tipo L de la etapa 2 fue llevado a cabo del modo siguiente. El constructo de expresión de cDNA $\alpha 2\delta$ de rata (5 μ g cada uno) fue transfectado a una línea de célula clonal de tipo L etapa 1 mediante reactivo Lipofectamine Plus (Invitrogen), según las instrucciones del fabricante. 24 horas más tarde, las células fueron divididas en división de dilución en múltiples placas de 96 pocillos en medios de selección que contenían 20 μ g/mL de blasticidina, 500 μ g/mL de geneticina, y 250 μ g/mL de ceocina y se incubaron durante 3 semanas a 37°C, 5% CO₂, 95% de humedad. Las placas conteniendo ≤ 1 clon por pocillo fueron cultivadas y manipuladas de acuerdo con las mismas etapas y procedimientos descritos anteriormente para la etapa de una línea celular. Los tres clones con la mayor proporción señal a ruido, mejor estabilidad de respuesta con número de paso y mejor adhesión a placas prerrecubiertas PDL (Becton Dickinson) fueron expandidos y caracterizados.
- Electrofisiología de tipo N en Células Recombinantes. Para registro electrofisiológico, las células que expresan subunidades $\alpha 1b$, $\beta 3$ y $\alpha 2\delta$ fueron sembradas en platillos Petri de cultivo de 35 mm con una densidad aproximada de 10⁴ células/platillo y se mantuvieron en un incubador hasta tres días para registros subsiguientes. Para los registros, los platillos fueron posicionados sobre la plataforma de un microscopio invertido (Nikon, Eclipse E600, Japon) y superfusionados con una solución en baño que comprendía BaCl₂ (11 mM), MgCl₂ (1,5 mM), HEPES (10mM), cloruro TEA (120mM), glucosa (10 mM) ajustado a pH 7,4 con KOH. Se llevaron a cabo registros de célula completa con abrazadera de voltaje utilizando técnicas "patch-clamp" (NPL 15) con temperatura ambiente (22-24°C). Las pipetas "patch-clamp" fueron retiradas de WPI, vidrio de borosilicato de paredes gruesas (WPI, Sarasota, FL). Se registraron corrientes utilizando un amplificador Axopatch 200A (Axon Instruments, Union City, CA) y se hizo sustracción de fugas (P/4), se filtraron por paso bajo (1 kHz, Bessel de 4 polos) se digitalizaron (intervalos 20-50- μ s), y se almacenaron utilizando interfaz Digidata 1200 B y software Pclamp8.0/Clampex (Axon Instruments, Union City, CA). Las pipetas fueron rellenas con solución interna que contenía CsCl (110 mM), MgCl₂ (3 mM), EGTA (3mM), HEPES (40 mM), Mg-ATP (4 mM), Na₂GTP (0,5 mM), y ajustadas a pH 7,2 con CsOH. La resistencia de la pipeta estaba comprendida entre 2 y 3 MOhm y fue compensada en 75-80% por los circuitos electrónicos incorporados.
- Se elicitaban corrientes pasando de un potencial de mantenimiento de -90 mV a 0 mV durante 20 ms cada 20 segundos. En el voltaje de -90 mV de la membrana aproximadamente al 50% de canales se encontraron en estado inactivado, y por lo tanto el contacto con un bloqueador comportaría la interacción con canales en reposo e inactivados. Cada medicamento fue aplicado a 3 ó 4 concentraciones crecientes de manera acumulativa. Los niveles de inhibición fraccional en estado permanente fueron usados para extraer la concentración de inhibición parcial en forma de curvas para conseguir el IC₅₀ (es decir, concentración que provoca el 50% de reducción de dimensiones de la respuesta) a -90 mV.
- Se prepararon soluciones de material de cada compuesto de prueba utilizando DMSO. Se realizaron concentraciones a las diluciones en serie deseadas con soluciones de baño; concentración de DMSO en soluciones finales era de 0,1 %. Los medicamentos fueron aplicados por flujo de gravedad utilizando un dispositivo de aplicación plano de múltiples cilindros dispuesto con una separación de 0,5 mm con respecto a la célula.
- Todas las adaptaciones de la curva fueron llevadas a cabo utilizando software Origin (versión 5.0, Microcal). Se aplicó una ecuación de Hill a las curvas de concentración-inhibición para determinar los valores IC₅₀.
- Electrofisiología de tipo N en células neuronales. Para determinar constantes de disociación en canales de calcio de tipo N en reposo con respecto a estado inactivado, se pueden utilizar células neuronales que expresan de forma endógena canales de calcio de tipo N. Para registro electrofisiológico, las células neuronales que expresaban canales de calcio de tipo N son sembradas sobre platillos Petri de cultivo de 35-mm a una densidad aproximada de 10⁴ células/platillo manteniéndolas en un incubador durante unos tres días para registros subsiguientes. Para los registros, los platillos son dispuestos sobre la plataforma de un microscopio invertido (Nikon, Eclipse E600, Japon) y superfusionados con una solución individual formada por BaCl₂ (11 mM), MgCl₂ (1,5 mM), HEPES (10 mM), cloruro de TEA (120 mM), glucosa (10 mM) ajustada a pH 7,4 con KOH. Los registros de célula completa con pinza de voltaje se llevan a cabo utilizando técnicas convencionales de placa y pinza (NPL 15) a temperatura ambiente (22-24°C). Las pipetas de placa y pinza ("patch-clamp") son conseguidas de WPI, vidrio de borosilicato de paredes gruesas (WPI, Sarasota, FL). Las corrientes se registran utilizando un amplificador Axopatch 200A (Axon Instruments, Union City, CA) y se hace sustracción de las fugas (P/4), se filtra por paso bajo (1 kHz, Bessel de 4 polos), se digitaliza (intervalos de 20-50- μ s), y se almacena utilizando una interfaz Digidata 1200 B y software Pclamp8.0/Clampex (Axon Instruments, Union City, CA). Las pipetas son rellenas con solución interna que

contiene CsCl (110 mM), MgCl₂ (3 mM), EGTA (3 mM), HEPES (40 mM), Mg-ATP (4 mM), Na₂GTP (0,5 mM), y se ajustan a pH 7,2 con CsOH. La resistencia de la pipeta varía de 2 a 3 MOhm y es compensada en 75-80 % por los circuitos electrónicos incorporados.

- 5 Se elicitan corrientes pasando del potencial de mantenimiento de -90 mV a 0 mV durante 20 ms cada 10 segundos. En el -90 mV de voltaje de membrana una proporción de canales se encuentra en estado inactivado, y por lo tanto el contacto con un bloqueador comportaría interacción tanto con los canales en reposo como con los inactivados. Este protocolo es utilizado como pantalla de primera fila. Para disección de dos componentes de inhibición (bloqueo en reposo son la constante de disociación aparente K_r y bloqueo en estado inactivado con K_i), se recogen curvas de inactivación de estado permanente utilizando un protocolo de doble impulso. Un prepulso de despolarización de tres segundos de duración incrementando en etapas de 10 mV es seguido por un pulso de pruebas de 10 ms a 0 mV.

- 15 Soluciones de material de cada compuesto de pruebas se preparan utilizando DMSO. Las diluciones en serie a concentraciones deseadas se realizan con una solución de baño; la concentración de DMSO en soluciones finales es 0,1 %. Se aplican medicamentos por flujo de gravedad utilizando un dispositivo de aplicación multicilindro plano posicionado con una separación de la célula de aproximadamente 1 mm.

- 20 Todos los acoplamientos de curva pueden ser llevados a cabo utilizando software Origin (versión 5.0, Microcal). Se utiliza una ecuación de Hill para acoplar las curvas de respuesta de concentración y determinar los valores IC_{50} . Se utiliza una ecuación de Boltzman para acoplar las curvas de inactivación volviendo el voltaje de semi-inactivación, $V_{0,5}$, pendiente p y la amplitud de corriente en el voltaje más negativo en el que eventualmente todos los canales se encuentran en estado de reposo. Estos parámetros son utilizados para calcular las constantes de disociación aparente: $K_r = ((Ab/Ac)/(1=(Ab/Ac))*[b])$ siendo $[b]$ la concentración del medicamento, Ac es la amplitud de corriente de prueba máxima en condiciones de control y Ab es la amplitud de corriente de pruebas máxima en presencia de un bloqueador; $K_i = [b]/((exp(-(dx/p))*(1 +([b]/K_r)) - 1)$ siendo dx la diferencia entre el voltaje $V_{0,5}$ de semi-inactivación en presencia y ausencia de medicamento y p es la pendiente.

Farmacología in vivo

- 30 Los compuestos de la presente invención pueden ser comprobados en cuanto a actividad anticonvulsiva in vivo después de inyección i.v., p.o., o i.p. utilizando cualquiera de una serie de pruebas anticonvulsivas en ratones, incluyendo la prueba de ataque por electroshock máximo (MES). Se inducen ataques por electroshock máximos en ratones macho NSA con pesos de 15-20 g y en ratas macho Sprague-Dawley con un peso comprendido entre 200 y 225 g por aplicación de una corriente (para ratones: 50 mA, 60 impulsos/segundo, amplitud de impulso 0,8 msegundos, duración 1 segundo, corriente continua; para ratas: 99 mA, 125 impulsos/segundo, amplitud de impulso 0,8 msegundos, duración 2 segundos, corriente continua) utilizando un dispositivo Ugo Basile ECT (Modelo 7801). Los ratones son retenidos sujetando la piel suelta de su superficie dorsal y se mantienen electrodos corneales con recubrimiento salino ligeramente contra las dos córneas. Se permite movimiento libre a las ratas en el estante superior y se utilizan electrodos de pinza de oreja. Se aplica la corriente y se observan los animales durante un período que llega a 30 segundos para ver si tiene lugar una respuesta de extensión de las extremidades posteriores de tipo tónico. Un ataque tónico es definido como una extensión de la extremidad posterior que supera 90 grados desde el plano del cuerpo. Los resultados pueden ser tratados de manera cuantificada.

- 45 Los compuestos pueden ser comprobados en cuanto a su actividad antinociceptiva en el modelo de formalina descrito en NPL 16. Se pueden utilizar en todo los experimentos ratones Male Swiss Webster NIH (20-30 g; Harlan, San Diego, CA). El alimento es retirado en el día del experimento. Los ratones son colocados en recipientes de Plexiglass durante un mínimo de 1 hora para su aclimatación al entorno. Después del periodo de aclimatación los ratones son pesados y reciben o bien el compuesto de interés administrado i.p. o p.o., o el volumen apropiado de vehículo (por ejemplo, 10% Tween-80 o 0,9 % solución salina) como control. Quince minutos después de la dosificación i.p., y 30 minutos después de la dosificación p.o. los ratones reciben inyección de formalina (20µl de solución de formaldehído al 5% en solución salina) en la superficie dorsal de la garra derecha posterior. Los ratones son pasados a los recipientes de Plexiglass y controlados en cuanto al período de tiempo que consumen lamiendo o mordisqueando la pata inyectada. Se registran los períodos de lamer y mordisquear en intervalos de 5 minutos durante 1 hora después de la inyección de formalina. Todos los experimentos se realizan en modalidad ciega durante el ciclo de la luz. La fase previa de la respuesta de formalina es medida como lamer/morder entre 0-5 minutos, y la fase última es medida de 15-50 minutos. Las diferencias entre los grupos tratados por el vehículo y los grupos tratados con el medicamento se pueden analizar mediante un análisis de variancia de un solo sentido (ANOVA). El valor $A P < 0,05$ se considera significativo. Los compuestos se considera que son eficaces para tratamiento de dolor agudo y crónico si tienen actividad en el bloqueo de la fase temprana como de la segunda fase inducida por formalina de lamer la pata.

- 65 Los compuestos pueden ser comprobados en cuanto a su potencial para tratar dolor crónico (es decir, actividad antialodínica y antihiperalgésica) utilizando un modelo Chung de neuropatía periférica (NPL 17). Se anestesian ratones macho Sprague-Dawley con pesos de 200-225 g con halotane "h" (1-3% en una mezcla de 70 % de aire y 30 % de oxígeno), y con su temperatura corporal controlada durante anestesia mediante la utilización de una manta homeotérmica. Entonces se realiza una incisión en la línea media dorsal de 2-cm en los niveles L5 y L6, y los grupos

de músculos para vertebrales se retraen bilateralmente. Entonces se exponen los nervios espinales L5 y L6, se aíslan, se ligan íntimamente con sutura de seda 6-0 ó 7-0. Entonces se lleva a cabo una operación fingida exponiendo los nervios espinales contralaterales L5 y L6 sin ligado, como control negativo.

5 Alodinia táctil: La sensibilidad a estímulos mecánicos no nocivos se puede medir en animales para evaluar la alodinia táctil. Las ratas son transferidas a una jaula de pruebas elevada con un piso de rejilla y se permite su aclimatación durante un tiempo de cinco a diez minutos. Se aplica una serie de monofilamentos de Frey a la superficie de la planta de la garra delantera para determinar el umbral de retirada del animal. El primer filamento utilizado posee una carga de pandeo de 9,1 gms (0,96 valor logarítmico) y se aplica hasta cinco veces para observar si el elicitó una respuesta de retirada. Si el animal tiene una respuesta de retirada, entonces se aplicaría el siguiente filamento más ligero de la serie hasta cinco veces para determinar si también puede producir una respuesta. Este procedimiento se repite con filamentos cada vez menores hasta que no hay respuesta y la identidad del filamento más ligero que provoca respuesta es registrada. Si el animal no tiene respuesta de retirada desde el filamento inicial de 9,1 gms, entonces se aplican filamentos subsiguientes de peso incrementado hasta que un filamento provoca una respuesta y la identidad de este filamento es registrada. Para cada animal, se llevan a cabo tres mediciones en cada punto de tiempo para producir una determinación de umbral de retirada promedio. Se pueden llevar a cabo pruebas antes de, y a las 1, 2, 4 y 24 horas después de la administración del medicamento.

20 Hiperalgnesia mecánica: Se puede medir la sensibilidad a estímulos mecánicos nocivos en animales utilizando la prueba de presión en la garra para evaluar hiperalgnesia mecánica. En las ratas, los umbrales de retirada de la garra posterior ("PWT"), medidos en gramos, en respuesta a un estímulo mecánico nocivo se determinan utilizando un analgesímetro (Modelo 7200, disponible de la firma Ugo Basile de Italia), tal como se describe en Stein (NPL 18). La garra de la rata es colocada sobre una pequeña plataforma, y se aplica peso de manera gradual hasta un máximo de 250 gramos. El punto final es tomado como peso al que la garra está completamente retirada. Se determina PWT una vez para cada rata en cada punto de tiempo. Se puede medir PWT solamente en la pata herida o tanto en la pata herida como en la que no lo está. En una realización no limitativa se puede evaluar en las ratas la hiperalgnesia mecánica asociada a dolor inducido por heridas en nervios (dolor neuropático). Las ratas se comprueban antes de la cirugía para determinar una línea base o línea normal PWT. Las ratas se comprueban nuevamente dos o tres semanas después de la cirugía antes de y a diferentes tiempos después de la administración del medicamento (por ejemplo, 1, 3, 5 y 24 hr). Un incremento en PWT siguiendo la administración de medicamentos indica que el compuesto de prueba reduce la hiperalgnesia mecánica.

Composiciones farmacéuticas

35 Si bien un compuesto de la presente invención puede ser administrado a un mamífero en forma de un agente químico en bruto sin ningún otro componente presente, el compuesto es administrado preferentemente como parte de una composición farmacéutica que contiene el compuesto combinado con un portador farmacéuticamente aceptable apropiado. Este portador puede ser seleccionado entre excipientes y agentes auxiliares farmacéuticamente aceptables.

40 Las composiciones dentro del ámbito de la presente invención incluyen todas las composiciones en las que un compuesto de la presente invención es combinado con un portador farmacéuticamente aceptable. En una realización preferente, el compuesto se encuentra presente en la composición en una cantidad que es efectiva para conseguir su objetivo terapéutico deseado. Si bien las necesidades individuales pueden variar, la determinación de rangos óptimos de cantidades efectivas de cada compuesto se encuentra dentro de la técnica habitual. De manera típica, los compuestos pueden ser administrados a mamíferos, por ejemplo humanos, oralmente con una dosis comprendida aproximadamente entre 0,0025 hasta 1500 mg por kg de peso corporal del mamífero, o un equivalente de sal farmacéuticamente aceptable del mismo por día, para el tratamiento de la enfermedad específica. Una dosis oral útil de un compuesto de la presente invención administrada a un mamífero está comprendida aproximadamente entre 0,0025 y 50 mg por kilo de peso corporal del mamífero o una cantidad equivalente de la sal farmacéuticamente aceptable del mismo. Para inyección intramuscular, la dosis es típicamente la mitad de la dosis oral.

55 Una unidad de dosis oral puede comprender aproximadamente desde 0,01 a 50 mg, y preferentemente aproximadamente de 0,1 a 10 mg, del compuesto. La unidad de dosis puede ser administrada una o varias veces al día en forma de una o varias tabletas, cada una de las cuales contiene aproximadamente de 0,01 a 50 mg del compuesto, o una cantidad equivalente de una sal farmacéuticamente aceptable o solvato del mismo.

60 En una realización, se puede administrar oralmente una composición farmacéutica según la presente invención y está formulado en tabletas, grageas, cápsulas y una preparación oral líquida.

65 Alternativamente, una composición farmacéutica según la presente invención puede ser administrada por vía rectal y es formulada en supositorios.

Alternativamente, una composición farmacéutica según la presente invención puede ser administrada por inyección.

Alternativamente, una composición farmacéutica según la presente invención puede ser administrada por vía

transdérmica.

Alternativamente, una composición farmacéutica según la presente invención puede ser administrada por inhalación o por administración intranasal.

5 Alternativamente, una composición farmacéutica según la presente invención puede ser administrada por ruta intravaginal.

10 Una composición farmacéutica según la presente invención puede contener desde aproximadamente 0,01 a 99% en peso, y preferentemente de 0,25 a 75% en peso, aproximadamente, de compuestos o compuestos activos.

15 Las presentes composiciones farmacéuticas a utilizar en los procedimientos de la invención, tal como composiciones farmacéuticas para su utilización en un procedimiento para el tratamiento, prevención o mejora de alteraciones que responden al bloqueo de los canales del calcio en un animal que tenga necesidad de ello, puede comprender además la administración de un segundo agente terapéutico al animal al que está siendo administrado un compuesto de Fórmula I. En una realización, el segundo agente terapéutico es administrado en una cantidad efectiva.

20 Las cantidades efectivas de los otros agentes terapéuticos son conocidos por los técnicos en la materia. No obstante, se encuentra dentro de los conocimientos del técnico experto el determinar la gama de cantidades efectivas óptimas del otro agente terapéutico. En una realización de la invención, en la que se administra otro agente terapéutico a un animal, la cantidad efectiva del compuesto de la presente invención es menor que sería su cantidad efectiva en el caso de que no se administrara otro agente terapéutico. En este caso, sin desear quedar limitados por la teoría, se cree que los compuestos de la presente invención y el otro agente terapéutico actúan sinérgicamente en el tratamiento, prevención o mejora de una alteración o estado.

25 El segundo agente terapéutico puede ser, sin que ello sea limitativo, un agonista opioide, un analgésico no opioide, un agente antiinflamatorio no esteroide, un agente anti hemicránea, un inhibidor Cox-II, un bloqueador β -adrenérgico, un anticonvulsivo, un antidepresivo, un agente anticanceroso, un agente para el tratamiento de alteraciones por adicción, un agente para el tratamiento de la enfermedad de Parkinson y del Parkinsonismo, un agente para el tratamiento de la ansiedad, un agente para el tratamiento de la epilepsia, un agente para el tratamiento de un ataque, un agente para el tratamiento de un infarto, un agente para el tratamiento de un estado prurítico, un agente para el tratamiento de sicosis, un agente para el tratamiento de ALS, un agente para el tratamiento de alteraciones cognitivas, un agente para el tratamiento de hemicránea, un agente para el tratamiento de vómitos, un agente para el tratamiento de disquinesia, o un agente para el tratamiento de depresión y mezclas de los mismos.

30 Se incluyen entre los ejemplos de agonistas opioides utilizables, sin que ello sea limitativo, alfentanil, alilprodina, alfaprodina, anileridina, bencilmorfina, becitramida, buprenorfina, butorfanol, clonitaceno, codeína, desomorfina, dextromoramida, dezocina, diampromida, diamorfona, dihidrocodeína, dihidromorfina, dimenoxadol, dimefeptanol, dimetiltilambuteno, dioxafetilo butirato, dipipanona, eptazocina, etoheptazocina, etilmetiltiambuteno, etilmorfina, etonitaceno, fentanilo, heroína, hidrocodona, hidromorfona, hidroxipetidina, isometadona, ketobemidona, levorfanol, levofenacilmorfano, lofentanilo, meperidina, meptacina, metazocina, metadona, metopona, morfina, mirofina, nalbufina, narceína, nicomorfina, norlevorfanol, normetadona, nalorfina, normorfina, norpibanona, opio, oxicodona, oximorfona, papaveretum, pentazocina, fenadoxona, fenomorfano, fenazocina, fenoperidina, piminodina, pritrāmida, proheptacina, promedol, properidina, propiramo, propoxifeno, sufentanilo, tilidina, tramadol, sales farmacéuticamente aceptables de los mismos y mezclas de los mismos.

35 En ciertas realizaciones, el agonista opioide es seleccionado entre la codeína, hidiomorfona, hidrocodona, oxicodona, dihidrocodeína, dihidromorfina, morfina, tramadol, oximorfona, sales farmacéuticamente aceptables de los mismos y mezclas.

40 Se incluyen entre los ejemplos de analgésicos no opioides utilizables los agentes antiinflamatorios no esteroides, tales como aspirina, ibuprofeno, diclofenaco, naproxeno, benoxaprofeno, flurbiprofeno, fenoprofeno, flubufeno, ketoprofeno, indoprofeno, piroprofeno, carprofeno, oxaprozina, pramoprofeno, muproprofeno, trioxaprofeno, suprofeno, aminoprofeno, ácido tiaprofénico, fluprofeno, ácido buclóxico, indometacina, sulindacp, tolmetin, zomeprofeno, 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. Son ejemplos de otros analgésicos no opioides apropiados las siguientes, no limitativas, clases químicas de analgésicos antipiréticos medicamentos antiinflamatorios no esteroideales derivados de ácido salicílico, incluyendo aspirina, salicilato sódico, trisalacilato de magnesio y colina, sal salato, diflunisal, ácido salicilsalicílico, sulfasalacina y olsasalacina; derivados de paraaminofenol incluyendo acetaminofen y fenacetil; ácidos acéticos de indol e indeno, incluyendo indometacín, sulindaco y etodolaco; ácidos heteroaril acéticos, incluyendo tolmetin, diclofenaco y keterolaco; ácidos antranílicos (fenamatos), incluyendo ácido mefenámico y ácido meclofenámico; ácidos enólicos incluyendo oxicams (piroxicam, tenoxicam), y pirazolidinedionas (fenilbutazona, oxifentartazona); y alkanonas incluyendo nabumetona. Para una

descripción más detallada de los NSAID, ver NPL 19 y NPL 20 que se incorporan al documento presente como referencia en su totalidad. Se describen en PTL 4 inhibidores adecuados Cox-II y 5-lipoxigenasa, así como combinaciones de los mismos, que se incorporan al documento actual como referencia en su totalidad. Los ejemplos de inhibidores de Cox-II utilizables incluyen, sin que ello sea limitativo, rofecoxib y celecoxib.

Se incluyen entre los agentes utilizables antihemigráneas, sin que sea limitativo, alpropride, bromocriptina, dihidroergotamina, dolasetron, ergocornina, ergocornina, ergocriptina, ergonovina, ergot, ergotamina, flumetoxona acetato, fonacina, ketanserina, lisurida, lomericina, metilergonovina, metisergida, metoprolol, naratriptan, oxetorona, pizotilina, propranolol, risperidona, rizatriptan, sumatriptan, timolol, trazodona, zolmitriptan, y mezclas de los mismos.

Se incluyen entre los ejemplos de bloqueadores β -adrenérgicos utilizables, sin que ellos sea limitativo, acebutolol, alprenolol, amosulabol, arotinolol, atenolol, befunolol, betaxolol, bevantolol, bisoprolol, bopindolol, bucumolol, bufetolol, bufuralol, bunitrolol, bupranolol, butidrina hidroclicorido, butofilolol, carazolol, carteolol, carvedilol, celiprolol, cetamolol, cloranolol, dilevalol, epanolol, esmolol, indenolol, labetalol, levobunolol, mepindolol, metipranolol, metoprolol, moprolol, nadolol, nadoxolol, nebivalol, nifenalol, nipradilol, exprenolol, penbutolol, pindolol, practolol, pronetalol, propranolol, sotalol, sulfinalol, talinolol, tertatolol, tilisolol, timolol, toliprolol, y xibenolol. Se incluyen entre los ejemplos de anticonvulsivos utilizables, sin que ello sea limitativo, acetilfeneturida, albutoin, aloxidona, aminoglutetimida, ácido 4-amino-3-hidroxibutírico, atrolactamida, beclamida, buramato, bromuro cálcico, carbamazepina, cinromida, clometiazola, clonacepam, decimemida, dietadiona, dimetadiona, doxinitroin, eterobarb, etadiona, etosuximida, etotoin, felbamato, fluoresona, gabapentina, 5-hidroxitriptotan, lamotrigina, magnesio bromida, magnesio sulfato, mefenitoin, mefobarbital, metarbital, metetoin, metsuximida, 5-metil-5-(3-fenantiril)-hidantoina, 3-metil-5-fenilidantoina, narcobarbital, nimetacepam, nitracepam, oxcarbazepina, parametadiona, fencemida, fenetarbital, feneturida, fenobarbital, fenilsuximida, ácido fenilmetilbarbitúrico, fenitoin, fetenilato sódico, "solanum" (solanácea), bromuro potásico, pregabalina, pirimidona, progabida, bromuro sódico, bromuro de estroncio, suclofenida, sultiamo, tetrantoin, tiagabina, topiramato, trimetadiona, ácido valproico, valpromida, vigabatrin, y zonisamida.

Se incluyen entre los ejemplos de antidepresivos utilizables sin que ello sea limitativo, binedalina, caroxazona, citalopramo, (S)-citalopramo, dimetazano, fencamina, indalpina, hidroclicoruro de indeloxacina, nefopam, nomifensina, oxitriptan, oxipertina, paroxetina, sertralina, tiazesima, trazodona, benmoxina, iproclicida, iproniacida, isocarboxácida, nialamida, octamoxina, fenelcina, cotinina, roliciprina, rolipram, maprotilina, metralindola, mianserina, mirtacepina, adinazolam, amitriptilina, amitriptilinoxida, amoxapina, butriptilina, clomipramina, demexiptilina, desipramina, dibencepina, dimetacrina, dotiepina, doxepina, fluacina, imipramina, imipramina N-óxido, ipindol, lofepramina, melitraceno, metapramina, nortriptilina, noxiptilina, opipramol, pizotilina, propicepina, protriptilina, quinupramina, tianeptina, trimipramina, adrafinil, benacticina, bupropion, butacetin, dioxadrol, duloxetine, etoperidona, febarbamato, femoxetina, fempentadiol, fluoxetina, fluvoxamina, hematoporfirina, hipericina, levofacetoperano, medifoxamina, milnacipran, minaprina, moclobemida, nefazodona, oxflozano, piberalina, prolintano, pirisuccideanol, ritanserina, roxindol, cloruro de rubidio, sulpirida, tandospirona, tozalinona, tofenacin, toloxatona, tranilcipromina, L-triptopan, venlafaxina, viloxacina y zimeldina.

Se incluyen entre los agentes anticancerosos utilizables, sin que ello sea limitativo, acivicina, aclarubicina, hidroclicoruro de acodazol, acronina, adocelina, aldesleukina, alretamina, ambomicina, acetato de ametantrona, aminoglutetimida, amsacina, anastrozol, antramicina, asparaginasa, asperlina, azacitidina, acetepa, azotomicina, batimastato, benzodepa, bicalutamida, bisantreno hidroclicorido, bisnafida dimesilato, bicelesina, sulfato de bleomicina, brequinar sódico, bropirimina, busulfan, cactinomicina, calusterona, caracemida, carbetimer, carboplatina, carmustina, hidroclicoruro de carbucina, carcelesina, cedefingol, clorambucil, cirolemicina y cisplatina.

Se incluyen entre los agentes terapéuticos utilizables para el tratamiento o prevención de alteraciones adictivas, sin que ello sea limitativo, metadona, desipramina, amantadina, fluoxetina, buprenorfina, un agonista opiado 3-fenoxipiridina, o un antagonista de serotonina.

Se incluyen entre los ejemplos de agentes terapéuticos utilizables para el tratamiento o prevención de la enfermedad de Parkinson o Parkinsonismo, sin que ello sea limitativo, acarbido/levodopa, pergolida, bromocriptina, ripinirol, pramipexol, entacapona, tolcapona, selegilina, amantadina e hidroclicoruro de trihexilfenidilo.

Se incluyen entre los ejemplos de agentes terapéuticos utilizables para el tratamiento o prevención de la ansiedad, sin que ello sea limitativo, las benzodiazepinas tales como alprazolam, brotizolam, clordiazepoxida, clobazam, clonacepam, cloracepato, demoxepam, diacepam, estazolam, flumaceniil, fluracepam, halacepam, loracepam, midazolam, nitracepam, nordacepam, oxacepam, pracepam, quacepam, temacepam y triazolam; agentes no benzodiazepinas, tales como buspirona, gepirona, ipsapirona, tiospirona, zolpicona, zolpidem y zaleplon; tranquilizadores tales como barbituratos, por ejemplo amobarbital, aprobarbital, butobarbital, butalbital, mefobarbital, metohexital, pentobarbital, fenobarbital, secobarbital y tiopental; y carbamatos de propanodiol, tales como meprobamato y tibamato.

Se incluyen entre los ejemplos de agentes terapéuticos utilizables para el tratamiento o prevención de epilepsia o

ataques, sin que ello sea limitativo, carbamecepina, etosuximida, gapentin, lamotifina, fenobarbital, fenitoin, primidona, ácido valproico, trimetadiona, benzodiacepinas, gamma vinilo GABA, acetazolamida y felbamato.

5 Se incluyen entre los ejemplos de agentes terapéuticos utilizables para el tratamiento o prevención de infartos, sin que ello sea limitativo, anticoagulantes tales como heparina, agentes para el fraccionamiento de coágulos tales como estreptoquinasa o activadores de plasminógeno de tejidos, agentes que reducen hinchamiento, tales como manitol o corticosteroides y ácido acetilsalicílico.

10 Se incluyen entre los ejemplos de agentes terapéuticos utilizables para el tratamiento o prevención de estados pruríticos, sin que ello sea limitativo, naltrexona; nalmefene; danazol; tricíclicos, tales como amitriptilina, imipramina, y doxepin; antidepresivos tales como los que se indican a continuación; mentol; camfor; fenol; pramoxine; capsaicina; alquitrán; esteroides; y antihistamínicos. Entre los ejemplos de agentes terapéuticos utilizables para tratamiento o prevención de la psicosis, se incluyen, sin que ello sea limitativo, fenotiazinas, tales como hidrocloreuro de clorpromacine, besilato de mesoridacine, e hidrocloreuro de toridacine; tioxantenos tales como clorprotixeno e
15 hidrocloreuro de tiotixeno; clozapine; risperidone; olanzapine; quetiapine; fumarato de quetiapine; haloperidol; decanoato de haloperidol; succinato de loxapine; hidrocloreuro de molindone; pimozide; y ziprasidone.

20 Se incluyen entre los ejemplos de agentes terapéuticos útiles para el tratamiento o prevención de ALS, sin que ello sea limitativo, baclofén, factores neurotróficos, riluzol, tizanidina, benzodiacepinas, tales como clonacepan y dantrolene.

25 Se incluyen entre los ejemplos de agentes terapéuticos utilizables para el tratamiento o prevención de alteraciones cognitivas, sin que ello sea limitativo, agentes para el tratamiento o prevención de la demencia, tales como tacrine; donepece; ibuprofeno; medicamentos antipsicóticos, tales como tioridacina y haloperidol; y medicamentos antidepresivos, tales como los que se indican a continuación.

30 Se incluyen entre los ejemplos de agentes terapéuticos utilizables para el tratamiento o prevención de emicrania, como sin que ello sea limitativo, sumatriptan; metisergido; ergotamina; cafeína; y beta-bloqueantes tales como propranolol, verapamil, y divalproex.

35 Se incluyen entre los ejemplos de agentes terapéuticos utilizables para tratar o prevenir vómitos, sin que ello sea limitativo, antagonistas receptores de 5-HT₃, tales como odansetron, dolasetron, granisetron, y tropisetron; antagonistas receptores de dopamina, tales como procloperacina, tietilperazina, clorpromazina, metoclopramida, y domperidona; glicocorticoides, tales como dexametasona; y benzodiacepinas, tales como lorazepam y alprazolam.

Se incluyen entre los ejemplos de agentes terapéuticos utilizables para el tratamiento o prevención de disquinesia, sin que ello sea limitativo, reserpina y tetrabenacina.

40 Se incluyen entre los ejemplos de agentes terapéuticos utilizables para el tratamiento o prevención de la depresión, sin que ello sea limitativo, antidepresivos tricíclicos, tales como amitriptilina, amoxapina, bupropión, clomipramina, desipramina, doxepin, imipramina, maprotilina, nefazadona, nortriptilina, protriptilina, trazodona, trimipramina, y venlafaxina; inhibidores selectivos de la reabsorción de serotonina, tales como citalopram (S)-citalopram, fluoxetina, fluvoxamina, paroxetina, y setralina; inhibidores de monoamina oxidasa, tales como isocarboxacid, pargilina, fenelcina, y tranilcipromina; y psicoestimulantes, tales como dextroamfetamina y metilfenidato. Un compuesto de la presente invención y el segundo agente terapéutico, pueden actuar de forma aditiva o, en una realización, de forma sinérgica. En una realización un compuesto de la presente invención es administrado conjuntamente con el segundo agente terapéutico; por ejemplo, se puede administrar una composición que comprende una cantidad efectiva de un compuesto de Fórmula I, y una cantidad efectiva de un segundo agente terapéutico. De manera alternativa, se puede administrar simultáneamente una composición que comprende una cantidad efectiva de un compuesto de
50 Fórmula I y una composición diferente, que comprende una cantidad efectiva de un segundo agente terapéutico. En otra realización, una cantidad efectiva de un compuesto de la presente invención, es administrada antes o posteriormente a la administración de una cantidad efectiva del segundo agente terapéutico. En esta realización, el compuesto de la presente invención es administrado mientras el segundo agente terapéutico ejerce su efecto terapéutico, o el otro agente terapéutico es administrado mientras el compuesto de la presente invención ejerce su efecto preventivo o terapéutico para el tratamiento, mejora o prevención de una alteración o estado.

55 Una composición farmacéutica, según la presente invención, puede ser administrada a un animal que puede experimentar los efectos beneficiosos de un compuesto de la presente invención. De manera preferente, entre dichos animales se encuentran los mamíferos, por ejemplo, humanos y compañeros de humanos, si bien la invención no se pretende que quede limitada por ello.

60 Una composición farmacéutica de la presente invención, puede ser administrada por cualquier medio que consiga su objetivo previsto. Por ejemplo, la administración puede ser por ruta parenteral, subcutánea, intravenosa, intramuscular, intraperitoneal, transdérmica, intranasal, rectal, intravaginal o bucal, o por inhalación. De manera alternativa, o simultáneamente la administración puede tener lugar por la ruta oral. La dosificación administrada y la ruta de administración variarán dependiendo de las circunstancias del sujeto específico y teniendo en cuenta
65

factores tales como, edad, salud, y peso del receptor, estado o alteración a tratar, tipo de tratamiento concurrente, y si existe, frecuencia de tratamiento, y naturaleza del efecto deseado.

5 Una composición farmacéutica, según la presente invención, es fabricada preferentemente de forma que en sí misma es conocida, por ejemplo, por medio de mezcla convencional, granulación, fabricación de grageas, disolución, extrusión o lificación. De este modo, se pueden obtener composiciones farmacéuticas para uso oral combinando el compuesto activo con excipientes sólidos, moliendo opcionalmente la mezcla resultante y procesando la mezcla de gránulos después de añadir auxiliares adecuados, en caso deseado o de necesidad, para obtener tabletas o núcleos de grageas. Se incluyen entre los excipientes adecuados las cargas, tales como 10 sacaridos (por ejemplo, lactosa, sacarosa, manitol o sorbitol), preparados de celulosa, fosfatos cálcicos (por ejemplo, fosfato tricálcico o fosfato ácido de calcio), así como agentes de unión tales como pasta de almidón (utilizando, por ejemplo, almidón de maíz, almidón de trigo, almidón de arroz, o almidón de patata), gelatina, traganto, metil celulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, carboximetilcelulosa sódica y/o polivinil pirrolidona. En caso deseado, se pueden añadir uno o varios agentes desintegrantes, tales como los almidones antes mencionados y también carboximetil almidón, 15 polivinil pirrolidona reticulada, agar o ácido alginico o una sal del mismo, tal como alginato sódico.

Los auxiliares son típicamente agentes reguladores del flujo y lubricantes, tales como, por ejemplo, sílice, talco, ácido esteárico o sales de los mismos (por ejemplo, estearato magnésico o estearato cálcico), y polietilén glicol. Los núcleos de grageas se consiguen mediante recubrimientos adecuados que son resistentes a los jugos gástricos. Con esta finalidad, se pueden utilizar soluciones de sacaridos concentradas, que pueden opcionalmente contener goma arábiga, talco, polivinil pirrolidona, polietilén glicol y/o dióxido de titanio, soluciones de lacas y disolventes orgánicos adecuados, o mezclas de disolventes. Para producir recubrimientos resistentes a los jugos gástricos, se pueden utilizar soluciones de preparados de celulosa adecuados, tales como, ftalato de acetil celulosa o ftalato de hidroxipropilmetil-celulosa. Se pueden añadir a las tabletas o recubrimientos de grageas, materiales colorantes o pigmentos, por ejemplo, a efectos de identificación o para caracterizar combinaciones de dosis de compuestos 20 activos.

Se incluyen entre los ejemplos de otras preparaciones farmacéuticas que se pueden utilizar oralmente cápsulas "push-fit" frabricadas a base de gelatinas, o cápsulas blandas selladas, fabricadas a base de gelatina y un plastificante, tal como glicerol o sorbitol. Las cápsulas push-fit pueden contener un compuesto en forma de gránulos, que se pueden mezclar con cargas, tales como lactosa, materiales de unión, tales como almidones y/o lubricantes, tales como talco, o estearato magnésico y, opcionalmente, estabilizantes, o en forma de multiparticulados extrusionados. En cápsulas blandas, los compuestos activos son disueltos preferentemente o suspendidos en líquidos adecuados, tales como, aceites grasos o parafina líquida. Además, se pueden añadir estabilizantes. 30

Se incluyen entre las posibles preparaciones farmacéuticas para administración rectal, por ejemplo, supositorios, que consisten en la combinación de uno o varios compuestos activos con una base de supositorio. Se incluyen entre las bases de supositorio adecuadas los triglicéridos naturales y sintéticos e hidrocarburos de parafina, entre otros. También es posible utilizar cápsulas de gelatina rectal consistentes en una combinación de un compuesto activo con un material de base, tal como, por ejemplo, un triglicérido líquido, polietilén glicol, o hidrocarburo parafina. 40

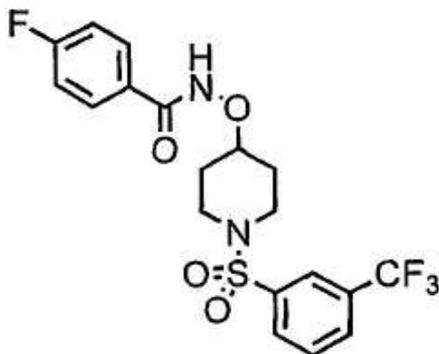
Se incluyen entre las formulaciones adecuadas para administración parenteral soluciones acuosas del compuesto activo en forma soluble en agua, tal como, por ejemplo, una sal soluble en agua, solución alcalina, o una solución ácida. De manera alternativa, se puede preparar como suspensión aceitosa una suspensión del compuesto activo. Se pueden incluir entre los disolventes lipofílicos adecuados o vehículos para dicha suspensión, los aceites grasos (por ejemplo, aceite de sésamo), ésteres de ácidos grasos sintéticos (por ejemplo, etil oleato), triglicéridos, o polietilén glicol, tal como polietilén glicol-400 (PEG-400). Una suspensión acuosa puede contener una o varias sustancias para incrementar la viscosidad de la suspensión, incluyendo, por ejemplo, carboximetil celulosa sódica, sorbitol, y/o dextrano. La suspensión puede contener opcionalmente estabilizantes. 45

Los siguientes ejemplos son ilustrativos, pero no limitativos, de los compuestos, composiciones y procedimientos de la presente invención. Las modificaciones adecuadas y adaptaciones de la variedad de estados y parámetros normalmente encontrados en la terapia clínica y que son evidentes a los técnicos en la materia en vistas a la presente materia, se encuentran dentro del espíritu y ámbito de la invención. 50

55

Ejemplos

EJEMPLO 1

5 4-Fluoro-N-(1-(3-(trifluorometil)fenilsulfonil)piperidina-4-iloxi)benzamida

10 a) Se añadió dietil azodicarboxilato (17,4 g, 100 mmol) a una solución de tert-butil 4-hidroxipiperidina-1-carboxilato (7,50 g, 37,3 mmol), 2-hidroxiisoindolina-1,3-diona (6,08 g, 37,3 mmol) y trifenilfosfina (19,6 g, 74,6 mmol) en tetrahidrurano (100 ml) a 0°C. La mezcla de reacción fue agitada a temperatura ambiente durante 17 horas y concentrada en vacío. El residuo fue purificado por cromatografía de columna (acetato de etilo/éter de petróleo: 5/95 a 12,5/87,5) para conseguir tert-butil-4-(1,3-dioxoisoindolina-2-iloxi)piperidina-1-carboxilato (5,81 g, 45%) en forma de sólido de color blando : LCMS: 247 [M+1]⁺.

15 b) Se añadió a ácido trifluoroacético (80 ml) tert-butil-4-(1,3-dioxoisoindolina-2-iloxi)piperidina-1-carboxilato (3,81 g, 11,0 mmol) y la mezcla fue agitada a temperatura ambiente durante 30 minutos. La reacción fue concentrada en vacío y el residuo fue triturado con dietil éter (100 ml). El sólido resultante fue lavado con dietil éter (20 ml x 3) para proporcionar ácido 2-(piperidina-4-iloxi)isoindolina-1,3-diona trifluoroacético (3,50 g, 90%) en forma de sólido blanco: LCMS: 247 [M+1]⁺.

20 c) Cloruro de 3-(trifluorometil)benzoesulfonilo (3,23 g, 13,2 mmol) se añadió a una solución de ácido 2-(piperidina-4-iloxi)isoindolin-1,3-diona trifluoroacético (3,56 g, 9,80 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (7,10 g, 55,0 mmol) en CH₂Cl₂ (85 ml), y se agitó a temperatura ambiente durante 17 horas. La reacción de mezcla fue lavada con solución de HCl 1 N (20 ml x 3), solución acuosa NaHCO₃ (20 ml x 3), salmuera (20 ml x 2), se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró en vacío proporcionando 2-(1-(3-(trifluorometil)fenilsulfonil)piperidin-4-iloxi)isoindolin-1,3-diona (4,12 g, 93%) en forma de sólido blanco: LCMS: 454 [M+1]⁺.

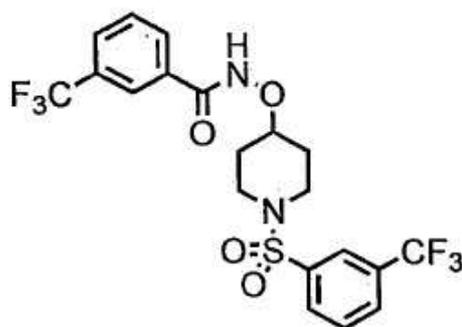
30 d) Una solución de 2-(1-(3-(trifluorometil)fenilsulfonil)piperidin-4-iloxi) isoindolina-1,3-diona (4,85 g, 10,0 mmol) y monohidrato de hidracina (550 mg, 11,0 mmol) en etanol (30 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. El sólido resultante fue separado por filtrado y concentrado en vacío. El residuo fue triturado con dietil éter (80 ml), y el sólido resultante fue separado por filtrado nuevamente y concentrado en vacío proporcionando O-(1-(3-(trifluorometil)fenilsulfonil)piperidin-4-il)hidroxilamina (3,00 g, 93%) en forma de sólido blanco: LCMS: 325 [M+1]⁺.

35 e) Se añadió hidrocloreto de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarboimida (138 mg, 0,72 mmol) a una solución de o-(1-(3-(trifluorometil)fenilsulfonil)piperidin-4-il) hidroxilamina (195 mg, 0,60 mmol), 1-hidroxibenzotriazol (97,0 mg, 0,72 mmol), ácido 4-fluorobenzoico (84,0 mg, 0,60 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (233 mg, 1,80 mmol) en N,N-dimetilformamida (8 ml). La mezcla de reacción fue agitada a temperatura ambiente durante 17 horas e interrumpida con H₂O (50 ml) y solución 1 N HCl acuosa (pH = 3). La fase acuosa fue extraída con CH₂Cl₂ (20 ml x 3) y la fase orgánica combinada fue lavada con NaHCO₃ en solución acuosa y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró en vacío. El residuo purificado por cromatografía de columna (acetato de etilo/éter de petróleo: 50/50) proporcionando 4-fluoro-N-(1-(3-(trifluorometil)fenilsulfonil)piperidin-4-iloxi)benzamida (217 mg, 81%) como sólido blanco: LCMS: 447 [M+1]⁺.

40 ¹H NMR (DMSO-d₆ δ: 1,71 (m, 2H), 1,88 (m, 2H), 3,07 (m, 4H), 3,97 (t, 1H), 7,27 (t, 2H), 7,74 (m, 2H), 7,98 (m, 2H), 8,10 (m, 2H), 11,4 (s, 1H).

45 EJEMPLO 2

Se preparó 3(trifluorometil)-N-(1-(3-trifluorometil)fenilsulfonil)piperidin-4-iloxi)benzamida tal como se ha descrito en el EJEMPLO 1



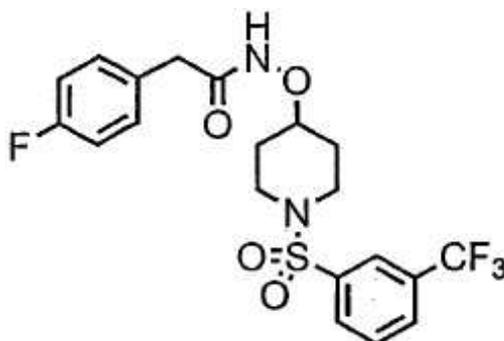
sólido blanco: LCMS: 497 [M+1]⁺. ¹H NMR (DMSO-d₆) δ: 1,74 (m, 2H), 1,89 (m, 2H), 3,04 (m, 2H), 3,14 (m, 2H) 4,00 (t, 1H), 7,70 (t, 1H), 7,94 (m, 5H), 8,10 (m, 2H), 11,7 (s, 1H).

5

EJEMPLO 3

Se preparó 2-(4-fluorofenil)-N-(1-(3-(trifluorometil)fenilsulfonil)piperidin-4-iloxi)acetamida tal como se ha descrito en el EJEMPLO 1

10

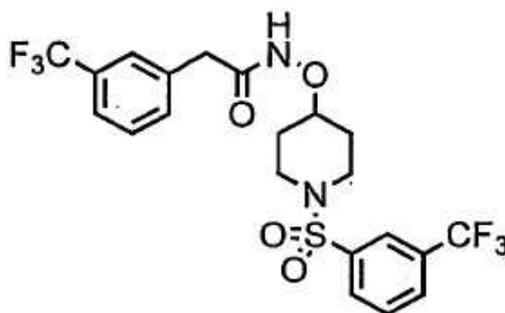


sólido blanco: LCMS: 461 [M+1]⁺. ¹H NMR (DMSO-d₆) δ: 1,64 (m, 2H), 1,81 (m, 2H), 3,03 (m, 4H), 3,24 (m, 2H) 3,82 (m, 1H), 7,19 (m; 4H), 7,90 (m, 2H), 8,09 (m, 2H), 11,0 (s, 1H).

15

EJEMPLO 4

Se preparó 2-(3-(trifluorometil)fenil)-N-(1-(3-(trifluorometil)fenilsulfonil)piperidin-4-iloxi)acetamida tal como se ha descrito en el EJEMPLO 1



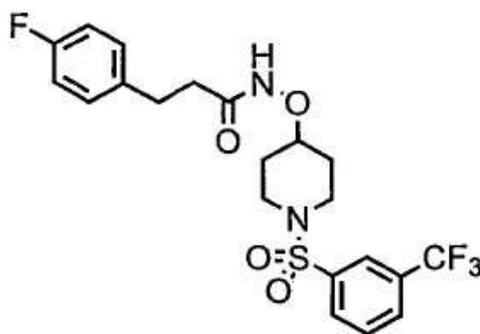
20

sólido blanco: LCMS: 511 [M+1]⁺. ¹H NMR (DMSO-d₆) δ: 1,61 (m, 2H), 1,81 (m, 2H), 3,02 (m, 4H), 3,37 (m, 2H) 3,82 (m, 1H), 7,54 (m; 4H), 7,90 (m, 2H), 8,08 (m, 2H), 11,1 (s, 1H).

25

EJEMPLO 5

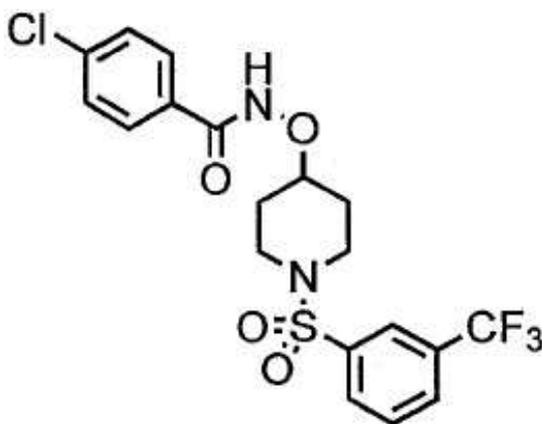
Se preparó 3-(4-(fluorofenil)-N-(1-(3-(trifluorometil)fenilsulfonil)piperidin-4-iloxi)propanamida tal como se ha descrito en el EJEMPLO 1



sólido blanco: LCMS: 475 [M+1]⁺. ¹H NMR (DMSO-d₆) δ: 1,53 (m, 2H), 1,69 (m, 2H), 2,19 (t, 2H), 2,74 (s, 2H) 3,03 (m, 4H), 3,70 (s; 1H), 7:11 (m, 4H), 8,00 (m, 4H), 10,7 (s, 1H).

5

EJEMPLO 6

4-cloro-N-(1-(3-(trifluorometil)fenilsulfonyl)piperidin-4-iloxi)benzamida

10

a) Se añadió a NaBH₄ (180 mg, 4,74 mmol) a una solución de 1-(3-(trifluorometil)fenilsulfonyl)piperidin-4-ona (2,56 g, 8,34 mmol) en metanol (15 ml) a 0°C, y se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La reacción fue interrumpida con H₂O (50 ml) y extraída con acetato de etilo (20 ml x 2). La fase orgánica combinada fue lavada con H₂O (20 ml x 2) y salmuera (20 ml x 2), y secada sobre Na₂SO₄ y concentrado en vacío proporcionando 1-(3-(trifluorometil)fenilsulfonyl)piperidin-4-ol (2,17 g, 84%) en forma de sólido blanco: LCMS: 310 [M+1]⁺.

15

b) Se añadió una solución de dietil azodicarboxilato (1,10 g, 6,32 mmol) en tetrahidrofurano (5 ml), gota a gota a una mezcla de 1-(3-(trifluorometil)fenilsulfonyl)piperidin-4-ol (0,94 g, 3,04 mmol), 2-hidroxisoindolina-1,3-diona (0,50 g, 3,07 mmol) y trifenilfosfina (1,65 g, 6,30 mmol) en tetrahidrofurano (10 ml) a 0°C. La mezcla de reacción fue agitada a temperatura ambiente durante 17 horas y concentrada en vacío. El residuo fue purificado por cromatografía de columna (acetato de etilo/éter de petróleo: 25/75) facilitando 2-(1-(3-(trifluorometil)fenilsulfonyl)piperidin-4-iloxi)isoindolina-1,3-diona (1,02 g, 74%) en forma de sólido blanco: LCMS: 455 [M+1]⁺.

20

c) Se añadió monohidrato de hidracina (250 mg, 4,24 mmol) a una solución de 2-(1-(3-(trifluorometil)fenilsulfonyl)piperidin-4-iloxi)isoindolina-1,3-diona (1,02 g, 2,24 mmol) en etanol (10 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. El sólido resultante fue separado por filtrado y concentrado en vacío. El residuo fue triturado con dietil éter (30 ml), y el sólido resultante fue separado por centrado nuevamente y concentrado en vacío facilitando O-(1-(3-(trifluorometil)fenilsulfonyl)piperidin-4-il)hidroxilamina (720 mg, 94%) como sólido blanco: LCMS: 343 [M+1]⁺.

25

d) Se añadió hidrocloreto de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarboimida (138 mg, 0,72 mmol) a una solución de O-(1-(3-(trifluorometil)fenilsulfonyl)piperidin-4-il) hidroxilamina (195 mg, 0,60 mmol), 1-hidroxibenzotriazole (97,0 mg, 0,72 mmol), ácido 4-clorobenzoico (94,0 mg, 0,60 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (233 mg, 1,80 mmol) en N,N-dimetilformamida (6 ml). La reacción de la mezcla fue agitada a temperatura ambiente durante 17 horas e interrumpida con H₂O (8 ml) y una solución 1 N HCl acuosa (pH = 3). La fase acuosa fue extraída con CH₂Cl₂ (20 ml x 3) y la fase orgánica combinada fue lavada con solución acuosa de NaHCO₃ y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró en vacío. El residuo fue purificado por cromatografía de columna (acetato de etilo/hexano: 67/33) proporcionando 4-cloro-N-(1-(3-(trifluorometil)fenilsulfonyl)piperidin-4-iloxi)benzamida (172 mg, 62%) sólido blanco: LCMS: 463 [M+1]⁺. ¹H NMR (DMSO-d₆) δ: 1,70 (m, 2H), 1,90 (m, 2H), 3,01 (m, 2H), 3,13 (m, 2H)

30

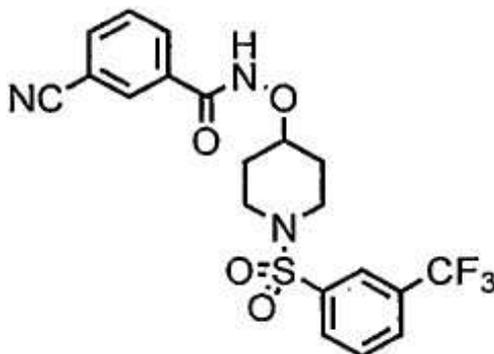
35

40

3,98 (d, 1H), 7,51 (d; 2H), 7,68 (m, 2H), 7,95 (m, 2H), 8,11 (m, 2H), 11,6 (s, 1H).

EJEMPLO 7

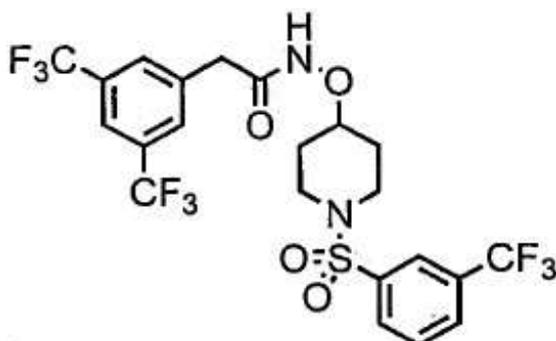
- 5 Se preparó 3-Ciano-N-(1-(3-(trifluorometil)fenilsulfonil)piperidin-4-iloxi)benzamida tal como se ha descrito en el EJEMPLO 6



- 10 sólido blanco: LCMS: 454 [M+1]⁺. ¹H NMR (DMSO-d₆) δ: 1,72 (m, 2H), 1,88 (m, 2H), 3,04 (m, 2H), 3,13 (m, 2H) 4,00 (s, 1H), 7,66 (d; 1H), 7,94 (m, 4H), 8,10 (m, 3H), 11,7 (s, 1H).

EJEMPLO 8

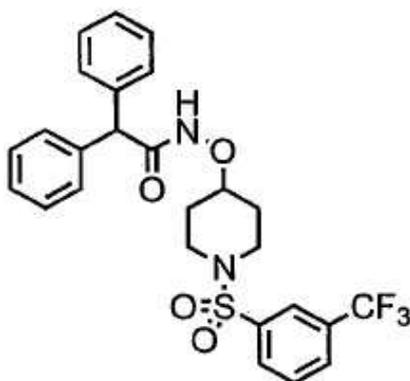
- 15 Se preparó 2-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-N-(1-(3-trifluorometil)fenilsulfonil)piperidin-4-iloxi)acetamida tal como se ha descrito en el EJEMPLO 6



- 20 sólido blanco: LCMS: 579 [M+1]⁺. ¹H NMR (DMSO-d₆) δ: 1,64 (m, 2H), 1,80 (m, 2H), 3,04 (m, 4H), 3,53 (m, 2H) 3,84 (d, 1H), 7,93 (m, 5H), 8,11 (m, 2H), 11,1 (s, 1H).

EJEMPLO 9

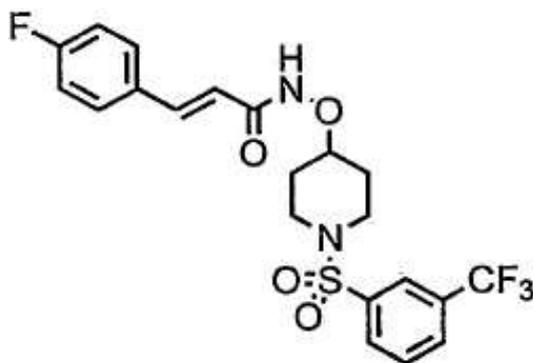
- 25 Se preparó 2-difenil-N-(1-(3-(trifluorometil)fenilsulfonil)piperidin-4-iloxi)acetamida tal como se ha descrito en el EJEMPLO 6



- sólido blanco: LCMS: 519 [M+1]⁺. ¹H NMR (DMSO-d₆) δ: 1,62 (m, 2H), 1,78 (m, 2H), 3,01 (m, 4H), 3,85 (s, 1H) 4,66 (s, 1H), 7,25 (m, 10H), 7,92 (m, 2H), 8,10 (m, 2H), 11,3 (s, 1H).

EJEMPLO 10

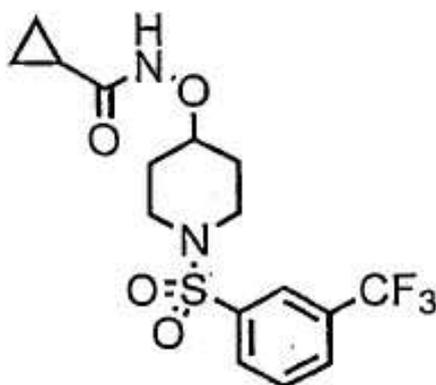
5 Se preparó (E)-3-(4-fluorofenil)-N-(1-(3-trifluorometil)fenilsulfonil)piperidin-4-iloxi)acrilamida tal como se ha descrito en el EJEMPLO 6



10 sólido blanco: LCMS: 473 [M+1]⁺. ¹H NMR (DMSO-d₆) δ: 1,70 (m, 2H), 1,89 (m, 2H), 3,05 (d, 2H), 3,15 (m, 2H), 3,94 (s, 1H), 6,35 (d, 2H), 7,45 (d, 2H), 7,63 (t, 2H), 7,95 (m, 2H), 8,15 (m, 2H), 11,1 (s, 1H).

EJEMPLO 11

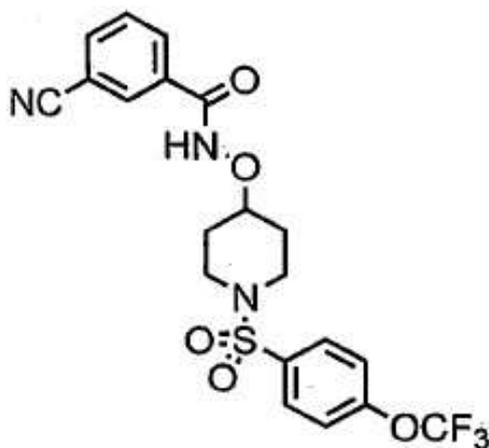
15 Se preparó N-(1-(3-trifluorometil)fenilsulfonil)piperidin-4-iloxi)ciclopropanocarboxamida tal como se ha descrito en el EJEMPLO 6



20 sólido blanco: LCMS: 393 [M+1]⁺. ¹H NMR (DMSO-d₆) δ: 0,63 (d, 4H), 1,32 (d, 2H), 1,83 (m, 2H), 1,83 (m, 2H), 2,98 (t, 2H), 3,09 (t, 2H), 3,80 (m, 1H), 7,91 (m, 2H), 8,09 (m, 2H), 10,90 (s, 1H).

EJEMPLO 12

3-Ciano-N-(1-(4-(trifluorometil)fenilsulfonil)piperidin-4-iloxi)benzamida



25

a) Se añadió cloruro de 4-trifluorometoxifenilsulfonil (4,34 g, 16,7 mmol) a una solución de hidrocloreto de 4-piperidona monohidrato (2,99 g, 19,5 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (9,50 ml, 57,5 mmol en CH₂Cl₂ (50 ml) a 0°C y se agitó a temperatura ambiente durante 20 horas. La mezcla de reacción fue concentrada en vacío y el residuo se diluyó con acetato de etilo (250 ml), se lavó con solución acuosa 1 N HCl (50 ml), H₂O (50 ml), solución acuosa saturada de NaHCO₃ (50 ml) y salmuera (50 ml), se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró en vacío proporcionando 1-(4-trifluorometoxi)fenilsulfonil)piperidin-4-ona (4,37 g, 81%) en forma de sólido blancuzco.

b) Se añadió NaBH₄ (719 mg, 19,0 mmol) en porciones a una suspensión de 1-(4-(trifluorometoxi)fenilsulfonil)piperidin-4-ona (3,07 g, 9,50 mmol) en etanol (50 ml) a 0°C y se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La reacción fue interrumpida con acetona (50 ml) a 0°C y se concentró en vacío. El residuo fue diluido con acetato de etilo (100 ml), se lavó con solución acuosa saturada de NaHCO₃ y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró en vacío proporcionando 1-(4-(trifluorometoxi)fenilsulfonil)piperidin-4-ol (3,09 g, 100%) como sólido blanco: LCMS: 326 [M+1]⁺.

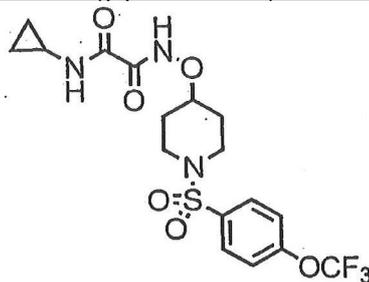
c) Se añadió dietil azodicarboxilato (8,86 g, 33,8 mmol) a una solución de 1-(4-(trifluorometoxi)fenilsulfonil)piperidin-4-ol (10,0 g, 30,7 mmol), 2-hidroxiisoindolina-1,3-diona (5,01 g, 30,7 mmol) y trifetilfosfina (8,86 g, 33,8 mmol) en tetrahidrofurano (100 ml) a 0°C. La mezcla de reacción fue agitada a temperatura ambiente durante 17 horas y concentrada en vacío. El residuo fue purificado por cromatografía de columna (acetato de etilo/éter de petróleo:33/67) proporcionando 2-(1-(4-(trifluorometoxi)fenilsulfonil)piperidin-4-iloxi)isoindolina-1,3-diona (11,6 g, 80%) en forma de sólido de color blanco: LCMS:471 [M+1]⁺.

d) Se añadió monohidrato de hidracina (636 g, 10,8 mmol) a una solución de 2-(1-(4-(trifluorometoxi)fenilsulfonil)piperidina-4-iloxi) isoindolina-1,3-diona (4,23 g, 9,00 mmol) en etanol (40 ml) y se agitó a 50°C durante 2 horas. El sólido resultante fue separado por filtrado y concentrado en vacío. El residuo fue triturado con dietil éter (80 ml), y el sólido resultante fue separado por filtrado nuevamente y concentrado en vacío proporcionando O-(1-(4-(trifluorometoxi)fenilsulfonil)piperidin-4-il)hidroxilamina (2,63 g, 86%) en forma de sólido blanco: LCMS: 341 [M+1]⁺.

e) Se añadió hidrocloreto de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarboimidato (160 mg, 0,84 mmol) a una solución de O-(1-(4-(trifluorometoxi)fenilsulfonil)piperidina-4-il) hidroxilamina (238 mg, 0,70 mmol), 1-hidroxibenzotriazol (114 mg, 0,84 mmol), ácido 3-cianobenzoico (103 mg, 0,70 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (271 mg, 2,10 mmol) en N,N-dimetilformamida (6 ml). La mezcla de reacción fue agitada a temperatura ambiente durante 17 horas e interrumpida con H₂O (10 ml) y solución acuosa 1N HCl (pH = 3). La fase acuosa fue extraída con CH₂Cl₂ (20 ml x 3) y la fase orgánica combinada fue lavada con solución acuosa de NaHCO₃ y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró en vacío. El residuo fue purificado por cromatografía de columna (acetato de etilo/hexano: 33/67) proporcionando 3-ciano-N-(1-(4-(trifluorometoxi)fenilsulfonil)piperidin-4-iloxil)benzamida (118 mg, 36%) en forma de sólido blanco: LCMS: 470 [M+1]⁺, ¹H NMR (DMSO-d₆) δ: 1,77 (s, 2H), 1,92 (s, 2H), 3,02 (s, 2H), 3,12 (s, 2H), 4,03 (s, 1H), 7,67 (m, 3H), 8,01 (m, 5H), 11,7 (s, 1H).

EJEMPLO 13

N¹-Ciclopropil-N²-(1-(4-(trifluorometoxi)fenilsulfonil)piperidin-4-iloxi)oxalamida



a) Se añadió etil cloroacetato (0,145 ml, 1,30 mmol) a una solución de O-(1-(4-(trifluorometoxi)fenilsulfonil)piperidin-4-il) hidroxilamina (390 mg, 1,15 mmol) y trietilamina (0,246 ml, 1,76 mmol) en CH₂Cl₂ (8ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción fue diluida con CH₂Cl₂ y se lavó con solución acuosa de NaHCO₃ (10 ml) y se concentró en vacío facilitando el producto en bruto de etil éster del ácido N-[1-(4-trifluorometoxibencensulfonil)piperidin-4-iloxi]oxalámico.

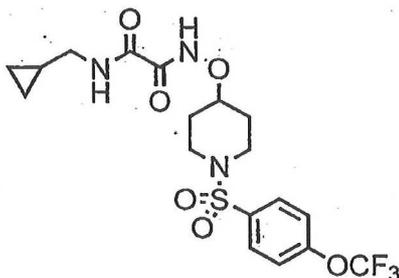
b) Se añadió solución acuosa 1N NaOH (5ml) a una solución de ácido N-[1-(4-trifluorometoxibencensulfonil)piperidin-4-iloxi]oxalámico etil éster en tetrahidrofuran-metanol (1:1, 10 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La reacción fue interrumpida con solución acuosa 1N HCl (6 ml). El precipitado resultante fue recogido y lavado con H₂O proporcionando ácido N-[1-(4-trifluorometoxibencensulfonil)piperidin-4-iloxi]oxalámico (422 mg).

c) Se añadió hidrocloreto de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarboimidato (70 mg, 0,37 mmol) a una solución de ácido N-[1-(4-trifluorometoxibencensulfonil)piperidin-4-iloxi]oxalámico (102 mg, 0,247 mmol), 1-

hidroxibenzotriazol (36 mg, 0,27-mmol) y ciclopropilamina (0,042 ml, 0,61 mmol) en N,N-dimetilformamida (5 ml). La mezcla de reacción fue agitada a temperatura ambiente durante 16 horas e interrumpida con solución acuosa 1 N HCl (5ml) y H₂O (5 ml). El precipitado resultante fue recogido y lavado con H₂O y dietil éter facilitando N¹-ciclopropil-N²-(1-(4(trifluorometoxi)fenilsulfonil)piperidin-4-iloxi)oxalamida (48 mg, 43%) en forma de sólido blanco: LCMS: 452 [M+1]⁺. ¹H NMR (DMSO-d₆ δ: 0,59 (m, 4H), 1,69 (m, 2H), 1,82 (m, 2H), 2,73 (m, 1H), 3,04 (m, 4H), 3,96 (m, 1H), 7,65 (d, 2H), 7,88 (d, 2H), 8,81 (d, 1H), 11,9 (s, 1H).

EJEMPLO 14

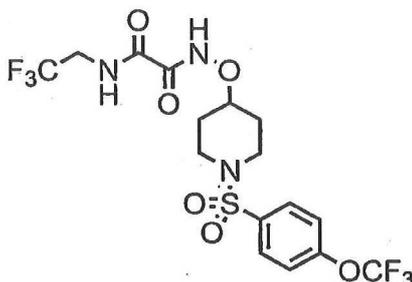
Se preparó N¹-(ciclopropilmetil)-N²-(1-(4-(trifluorometoxi)fenilsulfonil)piperidin-4-iloxi)oxalamida tal como se describe en el EJEMPLO 13.



sólido blanco: LCMS: 466 [M+1]⁺. ¹H NMR (DMSO-d₆ δ: -0,01 (m, 2H), 0,20 (m, 2H), 0,83 (m, 1H), 1,52 (m, 2H), 1,65 (m, 2H), 2,78 (t, 2H), 2,86 (4H, m), 3,79 (1H, m), 7,47 (d, 2H), 7,71 (d, 2H), 8,68 (t, 1H), 11,8 (s, 1H).

EJEMPLO 15

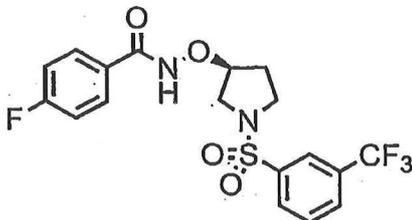
Se preparó N¹-(2,2,2-trifluoroetil)-N²-(1-(4-(trifluorometoxi)fenilsulfonil)piperidin-4-iloxi)oxalamida tal como se describe en el EJEMPLO 13.



sólido blanco: LCMS: 494 [M+1]⁺. ¹H NMR (DMSO-d₆ δ: 1,48 (m, 2H), 1,62 (m, 2H), 2,82 (4H, m), 3,66 (2H, m), 3,76 (1H, m), 7,43 (d, 2H), 7,67 (d, 2H), 9,19 (t, 1H), 11,9 (s, 1H).

EJEMPLO 16

(S)-4-Fluoro-N-(1-(3-(trifluorometil)fenilsulfonil)pirrolidin-3-iloxi)benzamida



a) Se añadió dietil azodicarboxilato (17,4 g, 100 mmol) a una solución de (R)-tert-butil hidroxipirrolidin-1-carboxilato (9,40 g, 50,0 mmol), 2-hidroxiisoindolina-1,3-diona (8,16 g, 50,0 mmol) y trifenilfosfina (26,2 g, 100 mmol) en tetrahidrofurano (100 ml) a 0°C. La mezcla de reacción fue agitada a temperatura ambiente durante 17 horas y concentrada en vacío. El residuo fue purificado por cromatografía de columna (acetato de etilo/éter de petróleo: 5/95 a 12,5/87,5) proporcionando (S)-tert-butil 3-(1,3-dioxoisoindolina-2-il oxo)pirrolidin-1-carboxilato (6,74 g, 41%) en forma de sólido blanco: LCMS: 277 [M-55]⁺.

b) Se añadió ácido trifluoroacético (3,42 g, 30,0 mmol) a una solución de (S)-tert-butil 3-(1,3-dioxoisoindolin-2-iloxi)pirrolidin-1-carboxilato (3,32 g, 10,0 mmol) CH₂Cl₂ (25 ml) a 0°C. La mezcla de reacción fue agitada a temperatura ambiente durante 17 horas y concentrada en vacío. El residuo fue triturado con dietil éter (100 ml) facilitando una sal de ácido (S)-2-(pirrolidin-3-iloxi)isoindolina-1,3-diona trifluoroacético (2,77 g, 80%) en forma de sólido blanco.

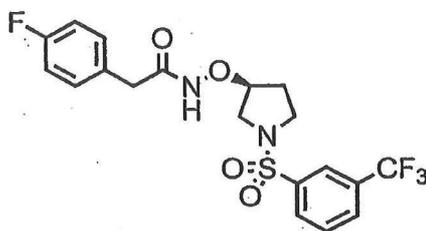
c) Se añadió cloruro de 3-trifluorometilfenilsulfonyl (1,96 g, 8,00 mmol) a una solución de una sal de ácido (S)-2-(pirrolidin-3-iloxi)isoindolina-1,3-diona trifluoroacético (2,77 g, 8,00 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (3,10 g, 24,0 mmol) en CH₂Cl₂ (50 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. La mezcla de reacción fue lavada con solución 1 N HCl (50 ml x 2), H₂O (50 ml x 3) y salmuera (50 ml), se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró en vacío. El residuo fue purificado por cromatografía de columna (acetato de etilo/éter de petróleo: 12:5/87,5 a 50/50) proporcionando (S)-2-(1-(3-trifluorometil)fenilsulfonyl)pirrolidin-3-iloxi)isoindolina-1,3-diona (1,87 g, 53%) en forma de sólido blanco.

d) Se añadió una solución de hidracina (0,37 g, 9,30 mmol) a una solución de (S)-2-(1-(3-trifluorometil)fenilsulfonyl)pirrolidin-3-iloxi)isoindolina-1,3-diona (3,74 g, 8,40 mmol) en etanol (16 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. El sólido resultante fue separado por filtrado y concentrado en vacío. El residuo fue triturado con dietil éter (30 ml) y el sólido resultante fue separado por filtrado nuevamente y concentrado en vacío facilitando (S)-O-(1-(3-(trifluorometil)fenilsulfonyl)pirrolidin-3-il)hidroxilamina (2,37 g, 90,0%) en forma de sólido verdoso.

e) Se añadió hidrocloreto de 1-(3-dimetilaminopropil)3-etilcarboimidato (68,0 mg, 0,35 mmol) a una solución de (S)-O-(1-(3-(trifluorometil)fenilsulfonyl)pirrolidin-3-il)hidroxilamina (100 mg, 0,32 mmol), 1-hidroxibenzotriazol (45,0 mg, 0,35 mmol), ácido 4-fluorobenzoico (45 mg, 0,32 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (125 mg, 0,97 mmol) en N,N-dimetilformamida (10 ml). La mezcla de reacción fue agitada a temperatura ambiente durante 17 horas e interrumpida con H₂O (30 ml). La fase acuosa fue extraída con acetato de etilo (30 ml x 3) y la fase orgánica combinada fue lavada con solución acuosa 0,1 N HCl (20 ml), H₂O (30 ml x 3) y salmuera (30 ml), se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró en vacío. El residuo fue purificado por cromatografía en columna (acetato de etilo/hexano: 33/67) proporcionando (S)-2-(4-fluorofenil)-N-(1-(3-(trifluorometil)fenilsulfonyl)pirrolidin-3-iloxi)acetamida (90,0 mg, 65%) en forma de sólido blanco: LCMS: 433 [M+1]⁺, ¹H NMR (DMSO-d₆) δ: 1,88 (m, 1H), 2,04 (m, 1H), 3,37 (m, 3H), 3,54 (d, 1H), 4,55 (s, 1H), 7,29 (t, 2H), 7,76 (m, 2H), 7,87 (t, 1H), 8,06 (t, 2H), 8,15 (d, 1H), 11,6 (s, 1H).

EJEMPLO 17

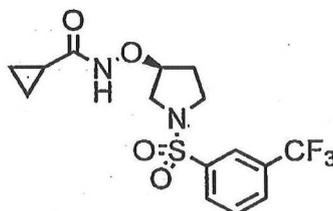
Se preparó (S)-2-(4-fluorofenil)-N-(1-(3-trifluorometil)fenilsulfonyl)pirrolidin-3-iloxi)acetamida tal como se describe en el EJEMPLO 16



sólido blanco: LCMS: 447 [M+1]⁺. ¹H NMR (DMSO-d₆) δ: 1,81 (m, 1H), 1,93 (m, 1H), 3,24 (m, 4H), 3,41 (m, 1H), 3,45 (d, 1H), 3,39 (s, 1H), 7,10 (t, 2H), 7,22 (t, 2H), 7,86 (t, 1H), 8,02 (s, 1H), 8,10 (m, 2H), 11,2 (s, 1H).

EJEMPLO 18

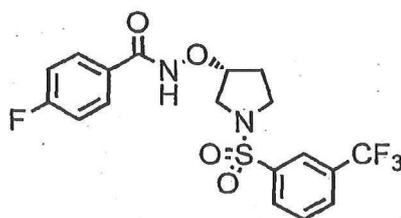
Se preparó (8)-N-(1-(3-(trifluorometil)fenilsulfonyl)pirrolidin-3-iloxi)ciclopropanocarboxamida tal como se describe en el EJEMPLO 16.



sólido blanco: LCMS: 379 [M+1]⁺. ¹H NMR (DMSO-d₆) δ: 0,66 (m, 4H), 1,33 (m, 1H), 1,84 (m, 1H), 1,95 (m, 1H), 3,29 (m, 3H), 3,44 (d, 1H), 3,40 (t, 1H), 7,89 (t, 1H), 8,05 (s, 1H), 8,13 (m, 2H), 10,5 (s, 1H).

EJEMPLO 19

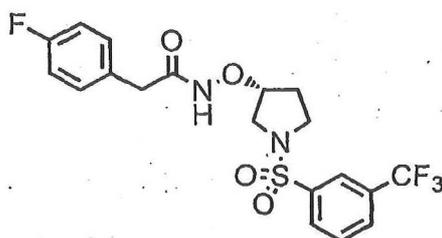
Se preparó (R)-4-fluoro-N-(1-(3-(trifluorometil)fenilsulfonyl)pirrolidin-3-iloxi)benzamida tal como se describe en el EJEMPLO 16.



sólido blanco: LCMS: 433 [M+1]⁺. ¹H NMR (DMSO-d₆) δ: 1,88 (m, 1H), 2,04 (m, 1H), 3,37 (m, 3H), 3,54 (d, 1H), 4,55 (s, 1H), 7,28 (t, 2H), 7,76 (m, 2H), 7,86 (t, 1H), 8,06 (t, 2H), 8,15 (d, 1H), 11,6 (s, 1H).

5 EJEMPLO 20

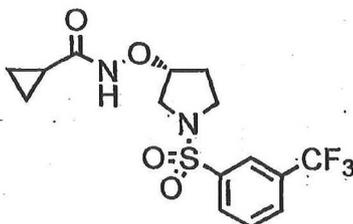
Se preparó (R)-2-(4-fluorofenil)-N-(1-(3-(trifluorometil)fenilsulfonyl)pirrolidin-3-iloxi)acetamida tal como se describe en el EJEMPLO 16.



10 sólido blanco: LCMS: 447 [M+1]⁺. ¹H NMR (DMSO-d₆) δ: 1,81 (m, 1H), 1,93 (m, 1H), 3,24 (m, 4H), 3,41 (m, 1H), 3,45 (d, 1H), 4,39 (s, 1H), 7,10 (t, 2H), 7,22 (t, 2H), 7,85 (t, 1H), 8,08 (m, 3H), 11,1 (s, 1H).

EJEMPLO 21

15 Se preparó (R)-N-(1-(3-(trifluorometil)fenilsulfonyl)pirrolidin-3-iloxi)ciclopropanocarboxamida tal como se describe en el EJEMPLO 16.

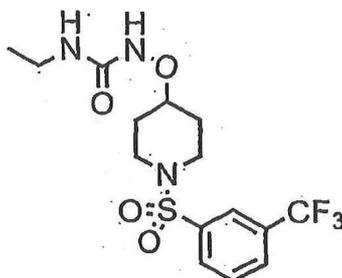


sólido amarillo: LCMS: 379 [M+1]⁺. ¹H NMR (DMSO-d₆) δ: 0,60 (m, 4H), 1,31 (m, 1H), 1,85 (m, 1H), 1,93 (m, 1H), 3,3 (m, 3H), 3,41 (d, 1H), 4,37 (s, 1H), 7,59 (t, 1H), 8,01 (d, 1H), 8,13 (t, 2H), 11,02 (s, 1H).

20

EJEMPLO 22

1-Etil-3-(1-(3-(trifluorometil)fenilsulfonyl)piperidin-4-iloxi)urea

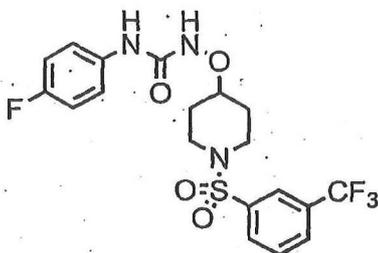


25 Se añadió isocianatoetano (53,0 mg, 0,74 mmol) a una solución de O-(1-(3-(trifluorometil)fenilsulfonyl)piperidin-4-iloxi)hidroxilamina (200 mg, 0,62 mmol) y piridina (98 mg, 1,23 mmol) en CH₂Cl₂ (4ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 17 horas. El precipitado resultante fue recogido, lavado en solución acuosa de 1 N HCl (10 ml x 3), solución acuosa de NaHCO₃ (10 ml x 3), éter (10 ml x 2), proporcionando 1-etil-3-(1-(3-(trifluorometil)fenilsulfonyl)piperidin-4-iloxi)urea (156 mg, 64 %) en forma de sólido blanco: LCMS: 396 [M+1]⁺. ¹H NMR (DMSO-d₆) δ: 0,98 (m, 3H), 1,73 (m, 2H), 1,86 (m, 2H), 2,85 (m, 2H), 3,00 (m, 2H), 3,18 (n, 2H), 3,60 (m, 1H), 6,65 (m, 1H), 7,91 (m, 2H), 8,01 (m, 2H), 8,82 (s, 1H).

30

EJEMPLO 23

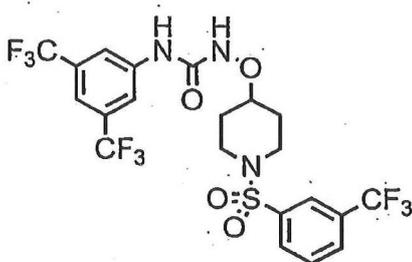
5 Se preparó 1-(4-fluorofenil)-3-(1-(3-trifluorometil)fenilsulfonyl)piperidin-4-iloxi)urea tal como se describe en el EJEMPLO 22



sólido blanco: LCMS: 462 [M+1]⁺. ¹H NMR (DMSO-d₆) δ: 1,78 (t, 2H), 1,91 (m, 2H), 2,87 (m, 2H), 3,22 (m, 2H), 3,76 (t, 1H), 7,07 (m, 2H), 7,48 (m, 2H), 7,90 (m, 2H), 8,08 (m, 2H), 8,63 (s, 1H), 9,35 (s, 1H).

10 EJEMPLO 24

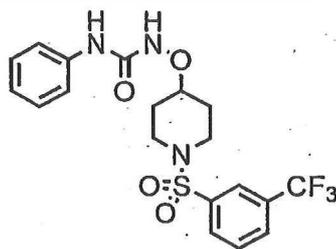
Se preparó 1-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-3-(1-(3-trifluorometil)fenilsulfonyl)piperidin-4-iloxi)urea tal como se describe en el EJEMPLO 22



15 sólido blanco: LCMS: 580 [M+1]⁺. ¹H NMR (DMSO-d₆) δ: 1,78 (m, 2H), 1,97 (m, 2H), 2,85 (m, 2H), 3,25 (m, 2H), 3,80 (t, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,91 (m, 2H), 8,09 (m, 2H), 8,28 (s, 2H), 9,20 (s, 1H), 9,82 (s, 1H).

EJEMPLO 25

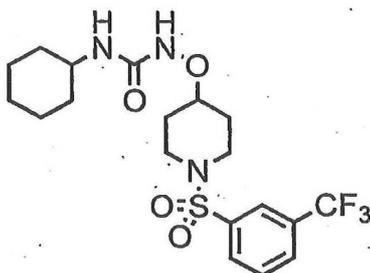
20 Se preparó 1-fenil-3-(1-(3-(trifluorometil)fenilsulfonyl)piperidin-4-iloxi)urea tal como se describe en el EJEMPLO 22



sólido blanco: LCMS: 444 [M+1]⁺. ¹H NMR (DMSO-d₆) δ: 1,77 (t, 2H), 1,91 (t, 2H), 2,88 (m, 2H), 3,23 (m, 2H), 3,76 (t, 1H), 6,99 (m, 1H), 7,23 (m, 2H), 7,48 (t, 2H), 7,90 (m, 2H), 8,08 (m, 2H), 8,50 (s, 1H), 9,32 (s, 1H).

25 EJEMPLO 26

Se preparó 1-ciclohexil-3-(1-(3-trifluorometil)fenilsulfonyl)piperidin-4-iloxi)urea tal como se describe en el EJEMPLO 22

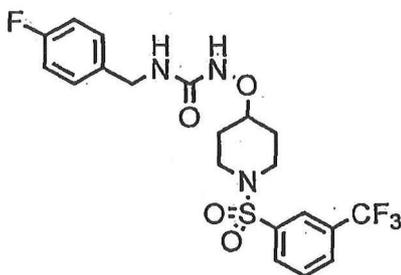


sólido blanco: LCMS: 450 [M+1]⁺. ¹H NMR (DMSO-d₆) δ: 1,11 (t, 1H), 1,21 (m, 4H), 1,61 (t, 1H), 1,71 (m, 4H), 1,83 (m, 2H), 1,89 (m, 2H), 2,86 (m, 2H), 3,18 (m, 2H), 3,36 (m, 1H), 3,61 (m, 1H), 6,17 (d, 1H), 7,91 (m, 2H), 8,09 (m, 2H), 8,80 (s, 1H).

5

EJEMPLO 27

Se preparó 1-(4-fluorobencil)-3-(1-(3-trifluorometil)fenilsulfonyl)piperidin-4-iloxi)urea tal como se describe en el EJEMPLO 22



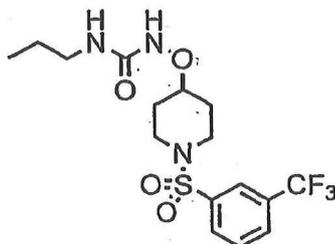
10

sólido blanco: LCMS: 476 [M+1]⁺. ¹H NMR (DMSO-d₆) δ: 1,72 (m, 2H), 1,90 (m, 2H), 2,84 (m, 2H), 3,19 (m, 2H), 3,65 (t, 1H), 4,17 (d, 2H), 7,09 (m, 2H), 7,23 (m, 2H), 7,32 (m, 1H), 7,89 (m, 2H), 8,10 (m, 2H), 8,99 (s, 1H).

EJEMPLO 28

15

1-Propil-3-(1-(3-trifluorometil)fenilsulfonyl)piperidin-4-iloxi)urea



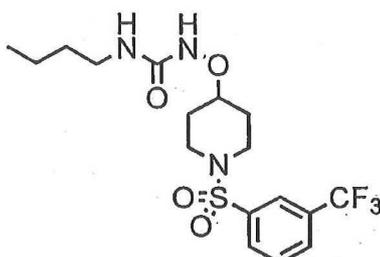
20

Se añadió 1,1'-carbonildiimidazol (194 mg, 1,20 mmol) a una solución de O-(1-(3-(trifluorometil)fenilsulfonyl)piperidin-4-il)hidroxilamina (195 mg, 0,60 mmol) y trietilamina (121 mg, 1,20 mmol) en CH₂Cl₂ (5ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 17 horas. Se añadió propan-1-amina (35,0 mg, 0,60 mmol) a la mezcla de reacción y se agitó a temperatura ambiente durante otras 17 horas. El precipitado resultante fue recogido, lavado con solución acuosa 1 N HCl (10 ml x 3), solución acuosa NaHCO₃ (10 ml x 3), dietil éter (10 ml x 2) proporcionando 1-propil-3-(1-(3-(trifluorometil)fenilsulfonyl)piperidin-4-iloxi)urea (215 mg, 88 %) en forma de sólido blanco: LCMS: 410 [M+1]⁺. ¹H NMR (DMSO-d₆) δ: 0,77 (t, 3H), 1,37 (m, 2H), 1,73 (m, 2H), 1,88 (m, 2H), 2,87 (m, 4H), 3,17 (m, 2H), 3,61 (t, 1H), 6,63 (t, 1H), 7,90 (m, 2H), 8,08 (m, 2H), 8,79 (s, 1H).

25

EJEMPLO 29

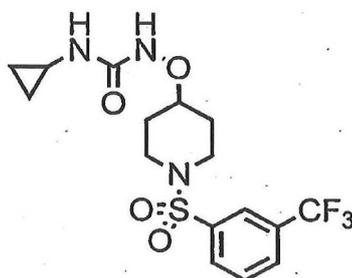
Se preparó 1-butil-3-(1-(3-trifluorometil)fenilsulfonyl)piperidin-4-iloxi)urea tal como se describe en el EJEMPLO 28



sólido blanco: LCMS: 424 [M+1]⁺. ¹H NMR (DMSO-d₆) δ: 0,83 (t, 3H), 1,21 (m, 2H), 1,35 (m, 2H), 1,70 (m, 2H), 1,85 (m, 2H), 2,85 (m, 2H), 2,97 (m, 2H), 3,18 (t, 2H), 3,61 (t, 1H), 6,61 (t, 1H), 7,91 (m, 2H), 8,10 (m, 2H), 8,79 (s, 1H).

5 EJEMPLO 30

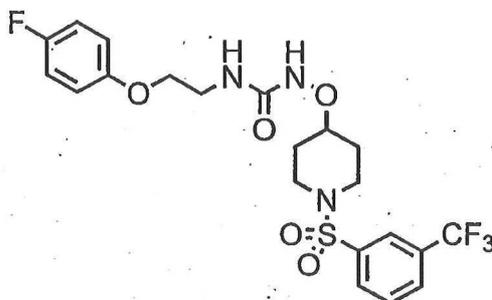
Se preparó 1-ciclopropil-3-(1-(3-(trifluorometil)fenilsulfonil)piperidin-4-iloxi)urea tal como se describe en el EJEMPLO 28



10 sólido blanco: LCMS: 408 [M+1]⁺. ¹H NMR (DMSO-d₆) δ: 0,39 (t, 2H), 0,51 (t, 2H), 1,67 (d, 2H), 1,82 (t, 2H), 2,44 (m, 1H), 2,84 (t, 2H), 3,15 (s, 2H), 3,60 (t, 1H), 6,61 (d, 1H), 7,92 (t, 2H), 8,08 (m, 2H), 8,85 (s, 1H).

EJEMPLO 31

15 1-(2-(4-Fluorofenoxi)etil)-4-(1-(3-(trifluorometil)fenilsulfonil)piperidin-4-iloxi)urea



20 a) se añadió tert-butil-2-bromoacetato (1,95 g, 10,0 mmol) a una mezcla de 4-fluorofenol (1,12 g, 10,0 mmol) y NaOH (400 mg, 10,0 mmol) en N,N-dimetilformamida (15 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 17 horas. La reacción fue interrumpida con H₂O (50 ml) y se extrajo con acetato de etilo (50 ml x 3). La fase orgánica combinada fue lavada con H₂O (50 ml x 4) y salmuera (50 ml), y secada sobre Na₂SO₄ filtrada y concentrada en vacío proporcionando acetato de tert-butil 2-(4-fluorofenoxi) (2,16 g, 95%) en forma de aceite de color amarillo: LC-MS: 171 [M-55]⁺.

25 b) Se añadió LiAlH₄ (378 mg, 10,0 mmol) a -15° C a una solución de acetato de tert-butil 2-(4-fluorofenoxi) (2,03 g, 9,00 mmol) en tetrahidrofurano (10 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 20 minutos. Se añadió solución acuosa al 15% de NaOH (2 ml), Na₂SO₄ (2,84 g) y H₂O (6 ml) a la mezcla de reacción y se agitó durante una hora. El precipitado resultante fue separado por filtrado y lavado con tetrahidrofurano (30 ml x 3). El filtrado fue secado sobre Na₂SO₄, filtrado y concentrado en vacío, proporcionando 2-(4-fluorofenoxi) etanol (1,12 g, 80%) en forma de aceite de color amarillo: LC-MS : 157 [M+1]⁺

30 c) Se añadió dietil azodicarboxilato (1,25 g, 7,20 mmol) a una solución de 2-(4-fluorofenoxi) etanol (1,12 g, 7,20 mmol, isoindolina-1,3-diona (1,06 g, 7,20 mmol) y trifetilfosfina (1,89 g, 7,20 mmol) en tetrahidrofurano (20 ml) a 0°C. La mezcla de reacción fue agitada a temperatura ambiente durante 17 horas y concentrada en vacío. El residuo fue purificado por cromatografía en columna (acetato de etilo/éter de petróleo: 10/90 a 12,5/87,5) proporcionando 2-(2-(4-fluorofenoxi)etil)isoindolina-1,3-diona (1,05 g 51%) en forma de sólido de color blanco: LCMS: 286 [M+1]⁺

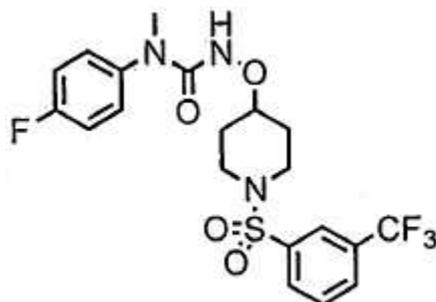
35

d) Se añadió una solución de hidrazina (138 mg, 2,75 mmol) a una solución 2-(2-(4-fluorofenoxi)etil)isoindolina-1,3-diona (713 mg, 2,5 mmol) en metanol (8 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. El sólido resultante fue separado por filtrado y concentrado en vacío. El residuo fue triturado con dietileter (30 ml), y el sólido resultante fue separado por filtrado nuevamente y concentrado en vacío proporcionando 2-(4-fluorofenoxi) etanamina (280 mg, 70%) en forma de aceite incoloro: LCMS: 325 [M+1]⁺.

e) Se añadió 1,1'-Carbonildiimidazola (162 mg, 1,00 mmol) a una solución de O-1-3(trifluorometil)fenilsulfonil)piperidin-4-il) hidroxilamina (78,0 mg, 0,50 mmol) y trietilamina (101 mg, 1,00 mmol) en CH₂ Cl₂ (15 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas. Se añadió 2-(4-fluorofenoxi) etanamina (162 mg, 0,50 mmol) a la mezcla de reacción y se agitó a temperatura ambiente durante otras 17 horas. La mezcla de reacción fue diluida con CH₂ Cl₂ (50 ml) y lavada con solución acuosa 0,1 N HCl (20 ml), H₂O (30 ml x 3) y salmuera (30 ml) y secada sobre Na₂SO₄, filtrada y concentrada en vacío. El residuo fue purificado por TLC preparativo (acetato de etilo/éter de petróleo: 67/33) facilitando 1-2-(4-fluorofenoxi)etil-3-(1-(3-(trifluorometil)fenilsulfonil)piperidin-4-iloxi)urea (80 mg, 32%) en forma de sólido blanco: LCMS: 506 [M+1]⁺. ¹H NMR (DMSO-d₆) δ: 1,68 (t, 2H), 1,87 (t, 2H), 2,83 (t, 2H), 3,20 (d, 2H), 3,37 (m, 2H), 3,62 (d, 1H), 3,94 (2H, t), 6,84 (t, 1H), 6,93 (m, 2H), 7,09 (t, 2H), 7,91 (t, 1H), 7,97 (s, 1H), 8,07 (d, 1H), 8,13 (d, 1H), 9,01 (s, 1H).

EJEMPLO 32

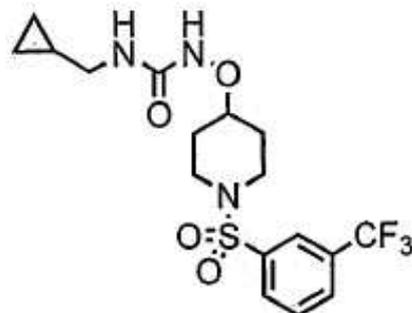
Se preparó 1-(4-fluorofenil)-1-metil-3-(1-(3-(trifluorometil)fenilsulfonil)piperidin-4-iloxi)urea tal como se ha descrito en el EJEMPLO 28



sólido blanco: LCMS: 476 [M+1]⁺. ¹H NMR (DMSO-d₆) δ: 1,63 (m, 2H), 1,75 (m, 2H), 2,99 (m, 7H), 3,70 (m, 1H) 7,14 (m, 2H), 7,22 (m, 2H), 7,92 (t, 1H), 8,04 (s, 1H), 8,09 (d, 1H), 8,10 (d, 1H), 9,20 (s, 1H)

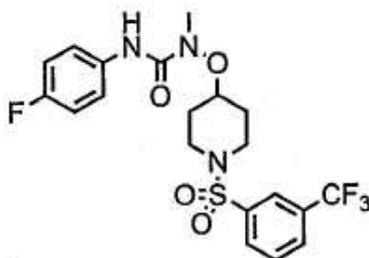
EJEMPLO 33

Se preparó 1-(ciclopropilmetil)-3-(1-(3-(trifluorometil)fenilsulfonil)piperidin-4-iloxi)urea tal como se ha descrito en el EJEMPLO 28



sólido blanco: LCMS: 422 [M+1]⁺. ¹H NMR (DMSO-d₆) δ: 0,11 (m, 2H), 0,32 (m, 2H), 0,87(m, 2H), 1,71 (m, 2H) 1,85 (m, 2H), 2,85 (m, 4H), 3,18 (m, 2H), 3,62 (m, 2H), 6,68 (t, 1H), 7,90 (t, 1H), 7,95 (s, 1H), 8,06 (d, 1H), 8,11 (d, 1H), 8,83 (s, 1H).

EJEMPLO 34

3-(4-Fluorofenil)-1-metil-1-(1-(3-(trifluorometil)fenilsulfonil)piperidin-4-iloxi)urea

5

a) Se añadió formaldehído (166 mg, 5,55 mmol) a una solución de O-(1-(3-(trifluorometil)fenilsulfonil)piperidin-4-il)hidroxilamina (200 mg, 0,617 mmol) en 1,2 dicloroetano (5 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. Se añadió triacetoxiborohidruro sódico, y se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas. La mezcla de reacción fue diluida con acetato de etilo (30 ml), lavada con H₂O y salmuera, secada sobre Na₂SO₄, filtrada y concentrada en vacío. El residuo fue purificado por columna de cromatografía (el residuo fue purificado por TLC preparativo (acetato de etilo/éter de petróleo: 67/33) proporcionando N-metil-O-(1-(3-(trifluorometil)fenilsulfonil)piperidin-4-il)hidroxilamina (125 mg, 60%) en forma de sólido de color blanco.

10

15

b) Se añadió una solución de N-metil-O-(1-(3-(trifluorometil)fenilsulfonil)piperidin-4-il)hidroxilamina (130 mg, 0,384 mmol) en tetrahidrofurano (10 ml) en una suspensión de triclorometil cloroformato (91,3 mg, 0,46 mmol) y carbón activado (20 mg) en tetrahidrofurano (35 ml) a 0°C durante 30 minutos. Después de agitación a temperatura ambiente durante 18 horas la mezcla de reacción fue filtrada sobre gel de sílice y el filtrado fue concentrado en vacío. El residuo fue disuelto en tetrahidrofurano (15 ml), 4-fluoroanilina (65 mg, 1,13 mmol) y N, N-diisopropiletilamina (148 mg, 1,15 mmol) fueron añadidos y el conjunto fue agitado a temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla de reacción fue concentrada en vacío y el residuo fue diluido con acetato de etilo (50 ml), lavado con H₂O (20 ml x 2), salmuera (20 ml x 2), se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró en vacío. El sólido residual fue recristalizado a partir de dietil éter proporcionando 3-(4-fluorofenil)-1-metil-1-(1-(3-(trifluorometil)fenilsulfonil)piperidin-4-iloxi)urea (89,5 mg, 49 %) en forma de sólido de color blanco. LCMS: 476 [M+1]⁺. ¹H NMR (DMSO-d₆) δ: 1,79 (m, 2H), 1,98 (m, 2H), 2,59 (m, 2H), 3,0 (s, 3H) 3,62 (d, 2H), 3,89 (m, 1H), 7,11 (t, 2H), 7,50 (m, 2H), 7,94 (q, 2H), 8,12 (q, 2H), 8,70 (s, 1H).

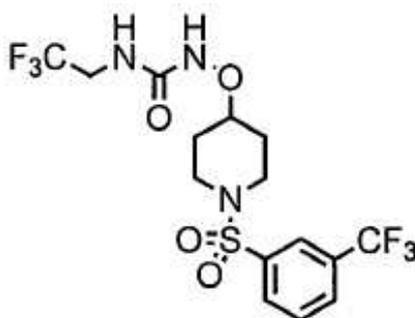
20

25

EJEMPLO 35

Se preparó 1-(2,2,2-trifluoroetil)-3-(1-(3-(trifluorometil)fenilsulfonil)piperidin-4-iloxi)urea tal como se ha descrito en el EJEMPLO 28

30



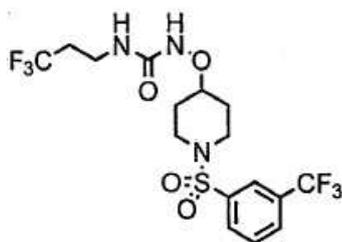
35

sólido blanco: LCMS: 450 [M+1]⁺. ¹H NMR (DMSO-d₆) δ: 1,73 (m, 2H), 1,89 (m, 2H), 2,87 (m, 2H), 3,22 (m, 2H), 3,66 (m, 1H), 3,77 (m, 2H), 7,29 (t, 1H), 7,89-8,14 (m, 4H), 9,33 (s, 1H).

EJEMPLO 36

Se preparó 1-(1-(3-(trifluorometil)fenilsulfonil)piperidin-4-iloxi)-3-(3,3,3-trifluoropropil)urea tal como se ha descrito en el EJEMPLO 67

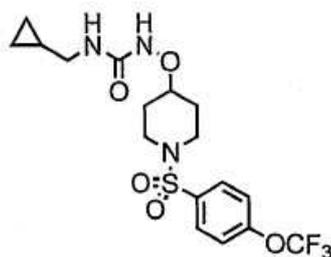
40



sólido blanco: LCMS: 464 [M+1]⁺. ¹H NMR (DMSO-d₆) δ: 1,72 (m, 2H), 1,88 (m, 2H), 2,40 (m, 2H), 2,87 (m, 2H), 3,21-3,28 (m, 4H), 3,63 (m, 1H), 3,77 (m, 2H), 6,87 (t, 1H), 7,90-8,14 (m, 4H), 9,05 (s, 1H).

5

EJEMPLO 37

1-(Ciclopropilmetil)-3-(1-(4-trifluorometoxi)fenilsulfonyl)piperidin-4-iloxi)urea

10

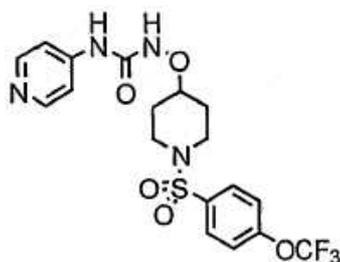
Se añadió 1-1'-Carbonildiimidazol (227 mg, 1,4 mmol) a una solución de O-(1-(4-(trifluorometoxi)fenilsulfonyl)piperidin-4-il)hidroxilamina (238 mg, 0,70 mmol) y trietilamina (141 mg, 1,4 mmol) en CH₂Cl₂ (6 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 17 horas. Se añadió Ciclopropilmetanamina (75 mg, 1,05 mmol) a la mezcla de reacción y se agitó a temperatura ambiente durante otras 7 horas. La mezcla de reacción fue interrumpida con H₂O (10 ml) y una solución acuosa de 1 N HCl (pH=3) y se extrajo con CH₂Cl₂ (70 ml x 3). La fase orgánica combinada fue lavada con solución acuosa de NaHCO₃ y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró en vacío. El residuo fue purificado por cromatografía de columna (acetato de etilo/n-hexano:33/67) proporcionando 1-(ciclopropil)metil)-3-(1-(4-(trifluorometoxi)fenilsulfonyl)piperidin-4-iloxi)urea (120 mg, 39%) en forma de sólido de color blanco: LCMS: 438 [M+1]⁺. ¹H NMR (DMSO-d₆) δ: 0,14 (m, 2H), 0,35 (m, 2H), 0,90 (m, 1H), 1,74 (m, 2H), 1,86 (m, 2H), 2,85 (m, 4H), 3,20 (m, 2H), 3,65 (m, 1H), 6,71 (m, 1H), 7,65 (m, 2H), 7,90 (m, 2H), 8,86 (s, 1H).

20

EJEMPLO 38

Se preparó 1-(piridin-4-il)-3-(1-(4-trifluorometoxi)fenilsulfonyl)piperidin-4-iloxi)urea tal como se ha descrito en el EJEMPLO 37

25



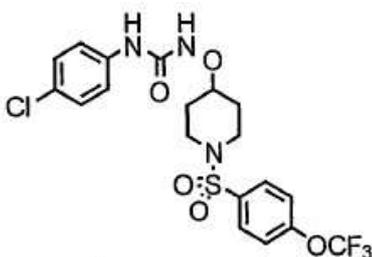
sólido blanco: LCMS: 461 [M+1]⁺. ¹H NMR (DMSO-d₆) δ: 1,75 (m, 2H), 1,90 (m, 2H), 2,84 (m, 2H), 3,24 (m, 2H), 3,78 (m, 1H), 7,53 (m, 4H), 7,89 (m, 2H), 8,33 (m, -2M), 8,95 (s, 1H), 9,69 (s, 1H).

30

EJEMPLO 39

Se preparó 1-(4-clorofenil)-3-(1-(4-trifluorometoxi)fenilsulfonyl)piperidin-4-iloxi)urea tal como se ha descrito en el EJEMPLO 37

35



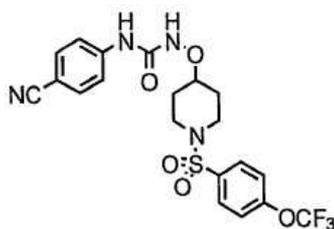
sólido blanco: LCMS: 494 [M+1]⁺. ¹H NMR (DMSO-d₆) δ: 1,78 (m, 2H), 1,97 (m, 2H), 2,84 (m, 2H), 3,24 (m, 2H), 3,78 (m, 1H), 7,30 (d, 2H), 7,63 (m, 4H), 7,90 (d, 2H), 8,70 (s, 1H), 9,47 (s, 1H).

5

EJEMPLO 40

Se preparó 1-(4-cianofenil)-3-(1-(4-trifluorometoxi)fenilsulfonil)piperidin-4-iloxi)urea tal como se ha descrito en el EJEMPLO 37

10



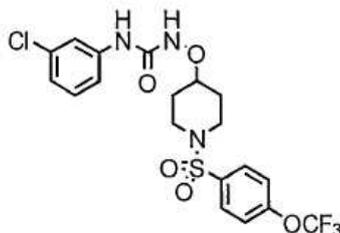
sólido blanco: LCMS: 485 [M+1]⁺. ¹H NMR (DMSO-d₆) δ: 1,78 (m, 2H), 1,92 (m, 2H), 2,86 (m, 2H), 3,26 (m, 2H), 3,80 (m, 1H), 7,72 (m, 6H), 7,90 (m, 2H), 9,04 (s, 1H), 9,70 (s, 1H).

15

EJEMPLO 41

Se preparó 1-(3-clorofenil)-3-(1-(4-trifluorometoxi)fenilsulfonil)piperidin-4-iloxi)urea tal como se ha descrito en el EJEMPLO 37

20



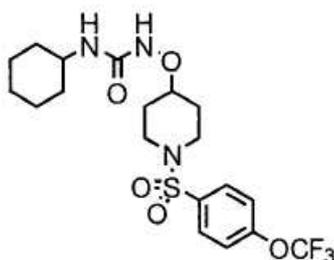
sólido blanco: LCMS: 494 [M+1]⁺. ¹H NMR (DMSO-d₆) δ: 1,78 (m, 2H), 1,94 (m, 2H), 2,83 (m, 2H), 3,26 (m, 2H) 3,78 (m, 1H), 7,45 (m, 6H), 7,90 (m, 2H), 8,74 (s, 1H), 9,53 (s, 1H).

25

EJEMPLO 42

Se preparó 1-ciclohexil-3-(1-(4-trifluorometoxi)fenilsulfonil)piperidin-4-iloxi)urea tal como se ha descrito en el EJEMPLO 37

30

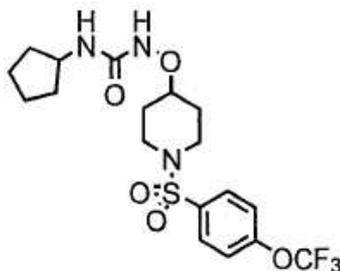


sólido blanco: LCMS: 466 [M+1]⁺. ¹H NMR (DMSO-d₆) δ: 1,08 (m, 1H), 1,18 (m, 4H), 1,55 (d, 1H), 1,68 (m, 6H) 1,83

(m, 2H), 2,82 (m, 2H), 3,14 (m, 2H), 3,35 (m, 1H), 3,62 (m, 1H), 6,18 (d, 1H), 7,62 (d, 2H), 7,86 (d, 2H), 8,81 (s, 1H).

EJEMPLO 43

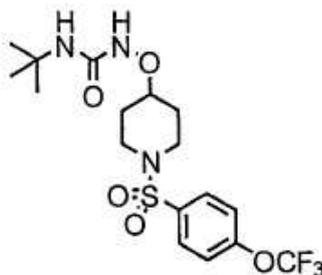
- 5 Se preparó 1-ciclopentil-3-(1-(4-trifluorometoxi)fenilsulfonil)piperidin-4-iloxi)urea tal como se ha descrito en el EJEMPLO 37



- 10 sólido blanco: LCMS: 452 [M+1]⁺. ¹H NMR (DMSO-d₆) δ: 1,41 (m, 4H), 1,57 (m, 2H), 1,71 (m, 4H), 1,83 (m, 2H) 2,83 (m, 2H), 3,15 (m, 2H), 3,62 (m, 1H), 3,85 (m, 1H), 6,25 (d, 1H), 7,63 (d, 2H), 7,88 (d, 2H), 8,81 (s, 1H).

EJEMPLO 44

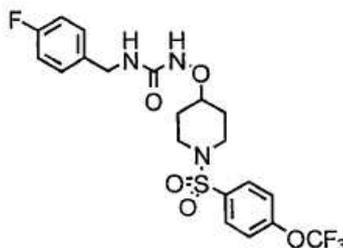
- 15 Se preparó 1-tert-butil-3-(1-(4-trifluorometoxi)fenilsulfonil)piperidin-4-iloxi)urea tal como se ha descrito en el EJEMPLO 37



- 20 sólido blanco: LCMS: 440 [M+1]⁺. ¹H NMR (DMSO-d₆) δ: 1,19 (s, 9H), 1,65 (m, 2H), 1,85 (m, 2H), 2,86 (m, 2H) 3,09 (m, 2H), 3,64 (m, 1H), 5,67 (s, 1H), 7,62 (d, 2H), 7,87 (d, 2H), 8,72 (s, 1H).

EJEMPLO 45

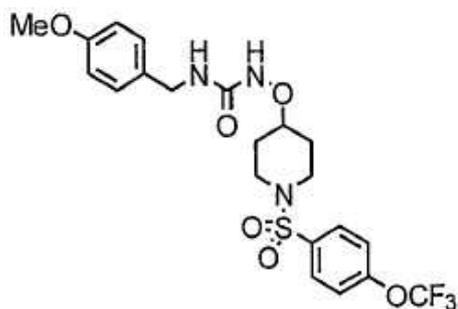
- 25 Se preparó 1-(4-fluorobencil)-3-(1-(4-trifluorometoxi)fenilsulfonil)piperidin-4-iloxi)urea tal como se ha descrito en el EJEMPLO 37



- 30 sólido blanco: LCMS: 492 [M+1]⁺. ¹H NMR (DMSO-d₆) δ: 1,72 (m, 2H), 1,87 (m, 2H), 2,81 (m, 2H), 3,17 (m, 2H) 3,65 (m, 1H), 4,18 (d, 2H), 7,10 (m, 2H), 7,24 (m, 2H), 7,31 (t, 1H), 7,62 (d, 2H), 7,87 (d, 2H), 9,00 (s, 1H).

EJEMPLO 46

- 35 Se preparó 1-(4-metoxibencil)-3-(1-(4-trifluorometoxi)fenilsulfonil)piperidin-4-iloxi)urea tal como se ha descrito en el EJEMPLO 37



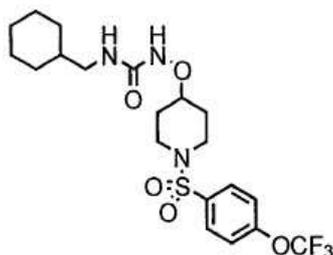
sólido blanco: LCMS: 504 [M+1]⁺. ¹H NMR (DMSO-d₆) δ: 1,72 (m, 2H), 1,88 (m, 2H), 2,80 (m, 2H), 3,16 (m, 2H) 3,64 (m, 1H), 3,69 (s, 3H), 4,13 (d, 2H), 6,84 (d, 2H), 7,13 (d, 2H), 7,22 (t, 1H), 7,62 (d, 2H), 8,87 (d, 2H), 8,95 (s, 1H).

5

EJEMPLO 47

Se preparó 1-(ciclohexilmetil)-3-(1-(4-trifluorometoxi)fenilsulfonyl)piperidin-4-iloxi)urea tal como se ha descrito en el EJEMPLO 37

10



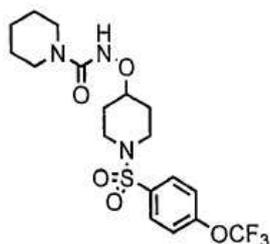
sólido blanco: LCMS: 480 [M+1]⁺. ¹H NMR (DMSO-d₆) δ: 0,82 (t, 2H), 1,13 (m, 3H), 1,39 (m, 1H), 1,65 (m, 5H) 1,76 (m, 2H), 1,89 (m, 2H), 2,85 (t, 4H), 3,18 (m, 2H), 3,64 (m, 1H), 6,65 (t, 1H), 7,65 (d, 2H), 7,90 (d, 2H), 8,84 (s, 1H).

15

EJEMPLO 48

Se preparó N-1-(4-(trifluorometoxi)-fenilsulfonyl)piperidin-4-iloxi)piperidina-1-carboxamida tal como se ha descrito en el EJEMPLO 37

20



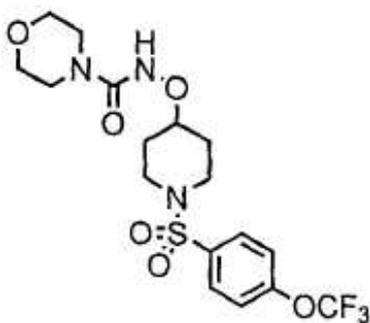
sólido blanco: LCMS: 452 [M+1]⁺. ¹H NMR (DMSO-d₆) δ: 1,37 (m, 4H), 1,49 (m, 2H), 1,67 (m, 2H), 1,81 (m, 2H), 2,97-3,08 (m, 4H), 3,17 (m, 4H), 3,72 (m, 1H), 7,64 (d, 2H), 7,90 (d, 2H), 9,42 (s, 1H).

25

EJEMPLO 49

Se preparó N-1-(4-(trifluorometoxi)-fenilsulfonyl)piperidin-4-iloxi)morfolina-4-carboxamida tal como se ha descrito en el EJEMPLO 37

30



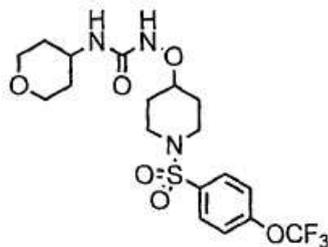
sólido blanco: LCMS: 454 [M+1]⁺. ¹H NMR (DMSO-d₆) δ: 1,67 (m, 2H), 1,83 (m, 2H), 2,89 (m, 2H), 3,06 (m, 2H), 3,18 (m, 4H), 3,50 (m, 4H), 3,74 (m, 1H), 7,64 (d, 2H), 7,90 (d, 2H), 9,57 (s, 1H).

5

EJEMPLO 50

Se preparó 1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-3-(1-(4-trifluorometoxi)fenilsulfonyl)piperidin-4-iloxi)urea tal como se ha descrito en el EJEMPLO 37

10



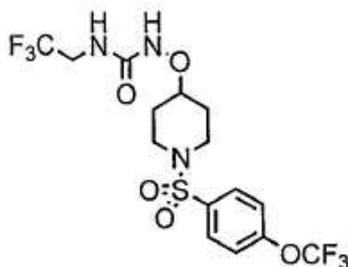
sólido blanco: LCMS: 468 [M+1]⁺. ¹H NMR (DMSO-d₆) δ: 1,50 (m, 2H), 1,58 (m, 2H), 1,74 (m, 2H), 1,87 (m, 2H), 2,83 (m, 2H), 3,19 (m, 2H), 3,29 (m, 2H), 3,64 (m, 2H), 3,79 (m, 2H), 6,39 (d, 1H), 7,64 (d, 2H), 7,89 (d, 2H), 8,89 (s, 1H).

15

EJEMPLO 51

Se preparó 1-(2,2,2-trifluoroetil)-3-(1-(4-(trifluorometoxi)fenilsulfonyl)piperidin-4-iloxi)urea tal como se ha descrito en el EJEMPLO 37

20



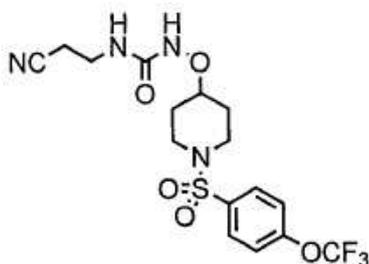
sólido blanco: LCMS: 466 [M+1]⁺. ¹H NMR (DMSO-d₆) δ: 1,74 (m, 2H), 1,89 (m, 2H), 2,83 (m, 2H), 3,21 (m, 2H), 3,68 (m, 1H), 3,78 (m, 2H), 7,29 (t, 1H), 7,63 (d, 2H), 7,89 (d, 2H), 9,34 (s, 1H).

25

EJEMPLO 52

Se preparó 1-(2-cianoetil)-3-(1-(4-trifluorometoxi)fenilsulfonyl)piperidin-4-iloxi)urea tal como se ha descrito en el EJEMPLO 37

30



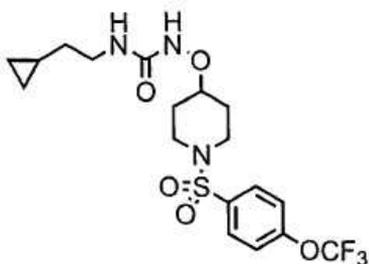
sólido blanco: LCMS: 437 [M+1]⁺. ¹H NMR (DMSO-d₆) δ: 1,74 (m, 2H), 1,89 (m, 2H), 2,62 (t, 2H), 2,82 (m, 2H) 3,24 (m, 4H), 3,65 (m, 1H), 7,03 (t, 1H), 7,63 (d, 2H), 7,89 (d, 2H), 9,11 (s, 1H).

5

EJEMPLO 53

Se preparó 1-(2-ciclopropiletil)-3-(1-(4-trifluorometoxi)fenilsulfonyl)piperidin-4-iloxi)urea tal como se ha descrito en el EJEMPLO 37

10



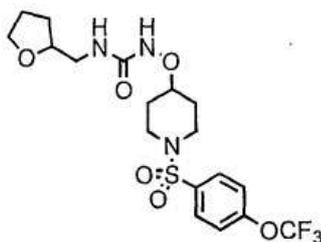
sólido blanco: LCMS: 452 [M+1]⁺. ¹H NMR (DMSO-d₆) δ: 0,00 (m, 2H), 0,36 (m, 2H), 0,61 (m, 1H), 1,29 (m, 2H) 1,70 (m, 2H), 1,87 (m, 2H), 2,83 (m, 2H), 3,08 (m, 2H), 3,18 (m, 2H), 3,63 (m, 1H), 6,63 (t, 1H), 7,63 (d, 2H), 7,89 (d, 2H), 8,83 (s, 1H).

15

EJEMPLO 54

Se preparó 1-(tetrahidrofuran-2-il)metil)-3-1-(4-(trifluorometoxi)fenilsulfonyl)piperidin-4-iloxi)urea tal como se ha descrito en el EJEMPLO 37

20



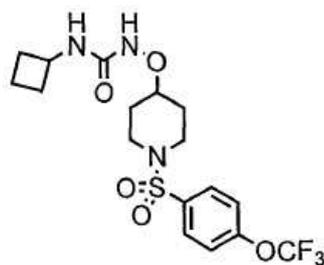
sólido blanco: LCMS: 468 [M+1]⁺. ¹H NMR (DMSO-d₆) δ: 1,50 (m, 1H), 1,69-1,87 (m, 7H), 2,84 (m, 2H), 3,05 (m, 2H), 3,17 (m, 2H), 3,57-3,82 (m, 6H), 6,60 (t, 1H), 7,64 (d, 2H), 7,89 (d, 2H), 8,95 (s, 1H).

25

EJEMPLO 55

Se preparó 1-ciclobutil-3-(1-(4-trifluorometoxi)fenilsulfonyl)piperidin-4-iloxi)urea tal como se ha descrito en el EJEMPLO 37

30



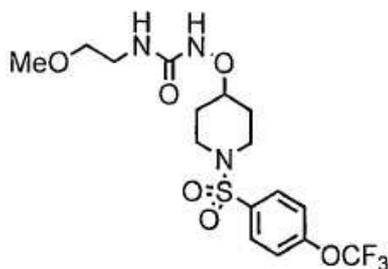
sólido blanco: LCMS: 438 [M+1]⁺. ¹H NMR (DMSO-d₆) δ: 1,32 (m, 2H), 1,53 (m, 2H), 1,63-1,86 (m, 6H), 2,61 (m, 2H), 2,97 (m, 2H), 3,42 (m, 1H), 3,86 (m, 1H), 6,50 (d, 1H), 6,60 (t, 1H), 7,42 (d, 2H), 7,67 (d, 2H), 8,64 (s, 1H).

5

EJEMPLO 56

Se preparó 1-(2-metoxietil)-3-(1-(4-trifluorometoxi)fenilsulfonyl)piperidin-4-iloxi)urea tal como se ha descrito en el EJEMPLO 37

10



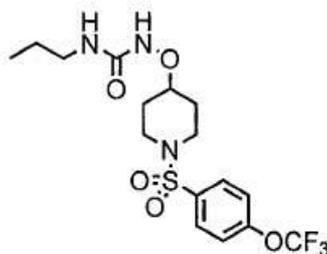
sólido blanco: LCMS: 442 [M+1]⁺. ¹H NMR (DMSO-d₆) δ: 1,71 (m, 2H), 1,87 (m, 2H), 2,83 (m, 2H), 3,17 (m, 2H), 3,22 (s, 3H), 3,32 (m, 4H), 3,64 (m, 1H), 6,64 (t, 1H), 7,64 (d, 2H), 7,89 (d, 2H), 8,94 (s, 1H).

15

EJEMPLO 57

Se preparó 1-propil-3-(1-(4-trifluorometoxi)fenilsulfonyl)piperidin-4-iloxi)urea tal como se ha descrito en el EJEMPLO 37

20

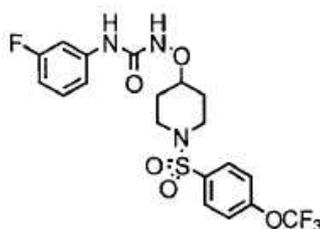


sólido blanco: LCMS: 426 [M+1]⁺. ¹H NMR (DMSO-d₆) δ: 0,56 (t, 3H), 1,14 (m, 2H), 1,50 (m, 2H), 1,64 (m, 2H), 2,59 (m, 2H), 2,72 (m, 2H), 2,95 (m, 2H), 3,39 (m, 1H), 6,43 (t, 1H), 7,40 (d, 2H), 7,65 (d, 2H), 8,60 (s, 1H).

25

EJEMPLO 58

1-(3-Fluorofenil)-3-(1-(4-trifluorometoxifenilsulfonyl)piperidin-4-iloxi)urea

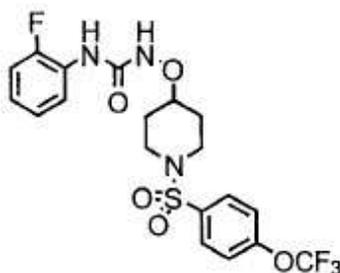


30

- Se añadió una solución de O-(1-(4-trifluorometoxi)fenilsulfonyl)piperidin-4-il)hidroxilamina (1,02 g, 3,00 mmol) en tetrahidrofurano (20 ml) durante 1 hora a 0°C a una solución de triclorometil carbonocloridato (890 mg, 4,50 mmol) en tetrahidrofurano (60 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 15 horas. La mezcla de reacción fue concentrada en vacío y el residuo fue diluido con tetrahidrofurano (18 ml). Se añadieron 3-Fluoroanilina (100 mg, 0,90 mmol) y N, N-diisopropiletil-amina (290 mg, 2,25 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla de reacción fue interrumpida con H₂O (10 ml) y solución acuosa de 1 N HCl (p=H3) y se extrajo con CH₂Cl₂ (70 ml x 3). La fase orgánica combinada fue lavada con solución acuosa de NaHCO₃ y salmuera, secada sobre Na₂S₄, filtrada y concentrada en vacío. El residuo fue purificado por cromatografía de columna (acetato de etilo/éter de petróleo: 33/67) facilitando 1-(3-fluorofenil)-3-(1-(4-trifluorometoxi)fenilsulfonyl)piperidin-4-iloxi)urea (232 mg, 65%) en forma de sólido de color blanco: LCMS: 478 [M+1]⁺. ¹H NMR (DMSO-d₆) δ: 1,78 (m, 2H), 1,92 (m, 2H), 2,85 (m, 2H), 3,22 (m, 2H) 3,78 (m, 1H), 6,79 (m, 1H), 7,28 (m, 2H), 7,46 (m, 1H), 7,63 (m, 2H), 7,89 (m, 2H), 8,75 (s, 1H), 9,51 (s, 1H).

EJEMPLO 59

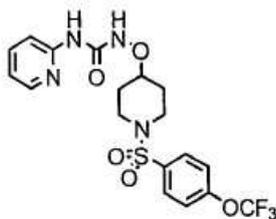
- 15 Se preparó 1-(2-fluorofenil)-3-(1-(4-trifluorometoxi)fenilsulfonyl)piperidin-4-iloxi)urea tal como se ha descrito en el EJEMPLO 58



- 20 sólido blanco: LCMS: 478 [M+1]⁺. ¹H NMR (DMSO-d₆) δ: 1,75 (m, 2H), 1,92 (m, 2H), 2,87 (m, 2H), 3,17 (m, 2H), 3,80 (m, 1H), 7,15 (m, 3H), 7,68 (m, 3H), 7,88 (m, 2H), 8,25 (s, 1H), 9,53 (s, 1H).

EJEMPLO 60

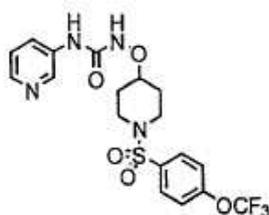
- 25 Se preparó 1-(piridin-2-il)-3-(1-(4-trifluorometoxi)fenilsulfonyl)piperidin-4-iloxi)urea tal como se ha descrito en el EJEMPLO 58



- 30 sólido blanco: LCMS: 461 [M+1]⁺. ¹H NMR (DMSO-d₆) δ: 1,68 (m, 2H), 1,90 (m, 2H), 2,87 (m, 2H), 3,19 (m, 2H), 3,84 (m, 1H), 6,99 (t, 1H), 7,68 (m, 4H), 7,88 (m, 2H), 8,19 (m, 1H), 8,86 (s, 1H), 10,0 (s, 1H).

EJEMPLO 61

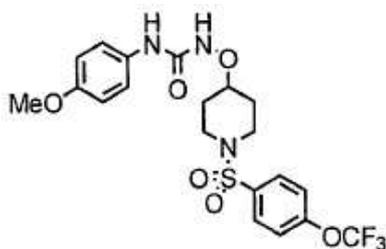
- 35 Se preparó 1-(piridin-3-il)-3-(1-(4-trifluorometoxi)fenilsulfonyl)piperidin-4-iloxi)urea tal como se ha descrito en el EJEMPLO 58



- 40 sólido blanco: LCMS: 461 [M+1]⁺. ¹H NMR (DMSO-d₆) δ: 1,79 (m, 2H), 1,91 (m, 2H), 2,82 (m, 2H), 3,22 (m, 2H), 3,77 (m, 1H), 7,26 (m, 1H), 7,63 (m, 2H), 7,89 (m, 3H), 8,18 (m, 1H), 8,65 (m, 1H), 8,77 (s, 1H), 9,56 (s, 1H).

EJEMPLO 62

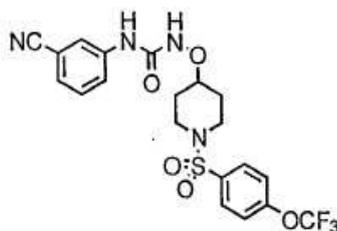
5 Se preparó 1-(4-metoxifenil)-3-(1-(4-trifluorometoxi)fenilsulfonil)piperidin-4-iloxi)urea tal como se ha descrito en el EJEMPLO 58



10 sólido blanco: LCMS: 490 [M+1]⁺. ¹H NMR (DMSO-d₆) δ: 1,77 (m, 2H), 1,91 (m, 2H), 2,83 (t, 2H), 3,20 (m, 2H), 3,73 (m, 4H), 6,82 (m, 2H), 7,34 (m, 2H), 7,62 (d, 2H), 7,89 (m, 2H), 8,41 (s, 1H), 9,23 (s, 1H).

EJEMPLO 63

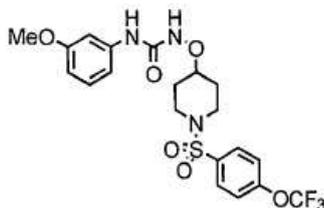
15 Se preparó 1-(3-cianofenil)-3-(1-(4-trifluorometoxi)fenilsulfonil)piperidin-4-iloxi)urea tal como se ha descrito en el EJEMPLO 58



20 sólido blanco: LCMS: 485 [M+1]⁺. ¹H NMR (DMSO-d₆) δ: 1,77 (m, 2H), 1,93 (d, 2H), 2,82 (m, 2H), 3,24 (m, 2H), 3,78 (m, 1H), 7,44 (m, 2H), 7,61 (t, 2H), 7,85 (m, 3H), 7,98 (m, 1H), 8,88 (s, 1H), 9,63 (s, 1H).

EJEMPLO 64

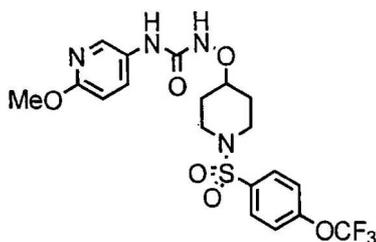
25 Se preparó 1-(3-metoxifenil)-3-(1-(4-trifluorometoxi)fenilsulfonil)piperidin-4-iloxi)urea tal como se ha descrito en el EJEMPLO 58



30 sólido blanco: LCMS: 490 [M+1]⁺. ¹H NMR (DMSO-d₆) δ: 1,77 (m, 2H), 1,93 (m, 2H), 2,82 (t, 2H), 3,22 (m, 2H), 3,73 (m, 4H), 6,55 (m, 1H), 7,13 (m, 3H), 7,62 (d, 2H), 7,89 (t, 2H), 8,50 (s, 1H), 9,36 (s, 1H).

EJEMPLO 65

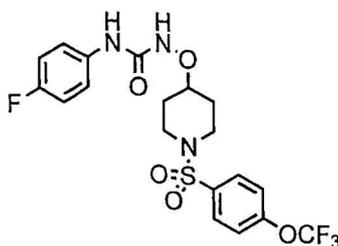
35 Se preparó 1-(6-metoxipiridin-3-il)-3-(1-(4-trifluorometoxi)fenilsulfonil)piperidin-4-iloxi)urea tal como se ha descrito en el EJEMPLO 58



sólido de color blanco: LCMS: 491 [M+1]⁺. ¹H NMR (DMSO-d₆) δ: 1,79 (m, 2H), 1,92 (m, 2H), 2,82 (t, 2H), 3,21 (t, 2H), 3,74 (m, 4H), 6,73 (d, 1H), 7,63 (t, 2H), 7,76 (m, 1H), 7,87 (m, 2H), 8,19 (d, 1H), 8,59 (s, 1H), 9,41 (s, 1H).

5

EJEMPLO 66

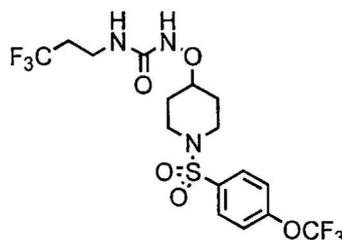
1-(4-Fluorofenil)-3-(1-(4-(trifluorometoxi)fenilsulfonyl)piperidin-4-iloxi)urea

10

Se añadió 1-fluoro-4-isocianatobenceno (96 mg, 0,70 mmol) a una solución de O-(1-(4-(trifluorometoxi)fenilsulfonyl)piperidin-4-il) hidroxilamina (238 mg, 0,70 mmol) y piridina (111 mg, 2,1 mmol) en CH₂Cl₂ (6 ml), y el conjunto fue agitado a temperatura ambiente durante 17 horas. El precipitado resultante, fue recogido, lavado con solución acuosa de 1 N HCl (10 ml x 3), solución acuosa de NaHCO₃ (10 ml x 3), dietil éter (10 ml x 2) proporcionando 1-(4-fluorofenil)-3-(1-(4-(trifluorometoxi)fenilsulfonyl)piperidin-4-iloxi)urea (110 mg, 33%) en forma de un sólido de color blanco: LCMS: 478 [M+1]⁺. ¹H NMR (DMSO-d₆) δ: 1,81 (m, 2H), 1,92 (m, 2H), 2,85 (m, 2H), 3,22 (m, 2H), 3,78 (m, 1H), 7,10 (m, 2H), 7,51 (m, 2H), 7,65 (m, 2H), 7,91 (m, 2H), 8,62 (s, 1H), 9,38 (s, 1H).

15

EJEMPLO 67

1-(1-(4-Trifluorometoxi)fenilsulfonyl)piperidin-4-iloxi)-3-(3,3,3-trifluoropropil)urea

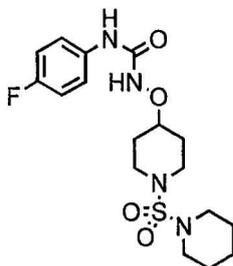
25

Se añadió difenil fosforacido (0,108 ml, 0,50 mmol) a una solución de ácido 4,4,4-trifluorobutanoico (71,0 mg, 0,50 mmol) y trietilamina (0,076 ml, 0,55 mmol) en tolueno (3 ml) y el conjunto fue agitado a 80°C durante 1 hora. Después de enfriar a temperatura ambiente, se añadieron tetrahydrofurano (3 ml) y O-1-(4-(trifluorometoxi)fenilsulfonyl)piperidina-4-il)hidroxilamina (170 mg, 0,50 mmol) y se agitó durante 2 horas. La mezcla de reacción fue concentrada en vacío y el residuo fue diluido con acetato de etilo, lavado con H₂O, con una solución acuosa de 0,3N HCl, solución acuosa de NaHCO₃, se secó sobre MgSO₄ y se concentró en vacío. El residuo fue purificado por cromatografía de columna (cloroformo/metanol: 100/0 a 95/5) y el sólido resultante se recrystalizó a partir de acetato de etilo/hexano facilitando 1-(1-(4-(trifluorometoxi)fenilsulfonyl)piperidina-4-iloxi)-3-(3,3,3-trifluoropropil)urea (188 mg, 78 %) en forma de un sólido de color blanco: LCMS: 480 [M+1]⁺. ¹H NMR (DMSO-d₆) δ: 1,70 (m, 2H), 1,87 (m, 2H), 2,43 (m, 2H), 2,82 (m, 2H), 3,17-3,33 (m, 4H), 3,63 (m, 1H), 6,87 (t, 1H), 7,64 (d, 2H), 7,89 (d, 2H), 9,05 (s, 1H).

30

35

EJEMPLO 68

1-(4-Fluorofenil)-3-(1-(piperidin-1-ilsulfonil)piperidin-4-iloxi)urea

5

10 a) Se añadió una solución de hidracina (1,40 g, 29,0 mmol) a una solución de tert-butil 4-(1,3-dioxoisindolin-2-iloxi)piperidina-1-carboxilato (5,00 g, 14,5 mmol) en etanol (50 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. El sólido resultante fue separado por filtrado y el filtrado fue concentrado en vacío. El residuo fue triturado con dietil éter (30 ml), y el sólido resultante fue separado por filtrado nuevamente y concentrado en vacío facilitando tert-butil 4-(aminooxi) piperidina-1-carboxilato (2,75 g, 88%) en forma de un sólido de color blanco.

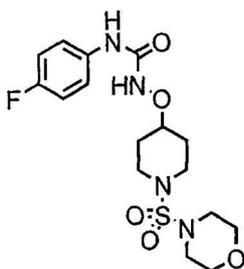
15 b) Una solución de tert-butil 4-(aminooxi)piperidina-1-carboxilato (2,0 g, 9,2 mmol) en tetrahidrofurano (10 ml) fue añadida a lo largo de 30 minutos a una suspensión de triclorometil clorofornato (2,74 g, 13,8 mmol) y carbón activado (20 mg) en tetrahidrofurano (35 ml) a 0°C durante 30 minutos. Después de agitar la temperatura ambiente durante 17 horas, la mezcla de reacción fue filtrada sobre gel de sílice y el filtrado fue concentrado en vacío. El residuo fue disuelto en tetrahidrofurano (15 ml), se añadieron 4-fluoroanilina (2,0 g, 18,4 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (3,58 g, 27,6 mmol) y el conjunto fue agitado a temperatura ambiente durante 17 horas. La mezcla de reacción fue concentrada en vacío y el residuo fue diluido con acetato de etilo (50 ml), lavado con H₂O (20 ml x 2), salmuera (20 ml x 2), se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró en vacío. El sólido residual fue recristalizado a partir de dietil éter consiguiendo tert-butil 4-(3-(4-fluorofenil)ureidooxi)piperidina-1-carboxilato (2,19 g, 67 %) en forma de un sólido de color blanco: LCMS: 354 [M+1]⁺.

25 c) Una mezcla de tert-butil 4-(3-(4-fluorofenil)ureidooxi)piperidina-1-carboxilato (1,5 g, 4,2 mmol) y una solución de 1 N HCl en dioxano (25 ml) fue agitada a temperatura ambiente durante 3 horas y concentrada en vacío. El sólido residual fue triturado con dietil éter (100 ml) facilitando hidrocloreuro de 1-(4-fluorofenil)-3-(piperidin-4-iloxi)urea (1,1 g, 90 %) en forma de un sólido de color blanco.

30 d) Una solución de piperidina (300 mg, 3,5 mmol) en CH₂Cl₂ (10 ml) fue añadida a 0°C a lo largo de 30 minutos a una suspensión de dicloruro de sulfurilo (952 mg, 7,0 mmol) en CH₂Cl₂ (35 ml) y el conjunto fue agitado a temperatura ambiente durante 17 horas. El sólido resultante fue separado por filtrado y el filtrado fue concentrado en vacío. El residuo fue disuelto en CH₂Cl₂ (15 ml), se añadieron hidrocloreuro de 1-(4-fluorofenil)-3-(piperidin-4-iloxi)urea (130 mg, 0,45 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (174 mg, 1,35 mmol), y el conjunto fue agitado a 50°C durante 24 horas. La mezcla de reacción fue concentrada en vacío y el residuo fue diluido con acetato de etilo (50 ml), lavado con H₂O (20 ml x 2), salmuera (20 ml x 2), se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró en vacío. El residuo fue purificado por cromatografía de columna (acetato de etilo/éter de petróleo: 50/50) facilitando 1-(4-fluorofenil)-3-(1-(piperidin-1-ilsulfonil)piperidin-4-iloxi)urea (90 mg, 50 %) en forma de un sólido de color blanco: LCMS: 401 [M+1]⁺. ¹H NMR (DMSO-d₆) δ: 1,48 (s, 6H), 1,7 (m, 2H), 1,89 (m, 2H), 2,98 (m, 2H), 3,1 (m, 4H), 3,4 (m, 2H), 3,87 (m, 1H), 7,08 (t, 2H), 7,86 (m, 2H), 8,65 (s, 1H), 9,42 (s, 1H).

40 EJEMPLO 69

Se preparó 1-(4-fluorofenil)-3-(1-(morfolinosulfonil)piperidin-4-iloxi)urea tal como se ha descrito en el EJEMPLO 68



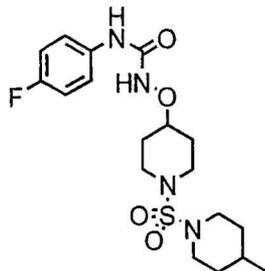
45

sólido blanco: LC-MS: 403 [M+1]⁺. ¹H NMR (DMSO-d₆) δ: 1,31 (M, 2H), 1,92 (m, 2H), 3,07 (m, 6H), 3,48 (m, 2H), 3,35 (T, 4H), 3,82 (M, 1H), 7,09 (t, 2H), 7,54 (q, 2H), 8,66 (s, 1H), 9,42 (s, 1H).

EJEMPLO 70

Se preparó 1-(4-fluorofenil)-3-(1-(4-metilpiperidin-1-ilsulfonil)piperidin-4-iloxi)urea tal como se ha descrito en el EJEMPLO 68

5



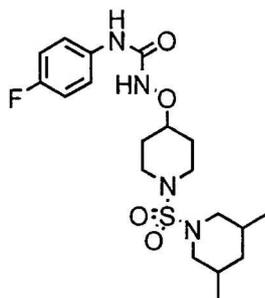
sólido blanco: LC-MS: 415 [M+1]⁺. ¹H NMR (DMSO-d₆) δ: 0,87 (s, 3H), 1,02 (m, 2H), 1,46 (m, 1H), 1,67 (m, 4H), 1,96 (m, 2H), 2,72 (t, 2H), 2,97 (m, 2H), 3,51 (m, 4H), 3,82 (m, 1H), 7,09 (t, 2H), 7,54 (q, 2H), 8,65 (s, 1H), 9,41 (s, 1H).

10

EJEMPLO 71

Se preparó 1-(1-(3,5-dimetilpiperidin-1-ilsulfonil)piperidin-4-iloxi)-3-(4-fluorofenil)urea tal como se ha descrito en el EJEMPLO 68

15



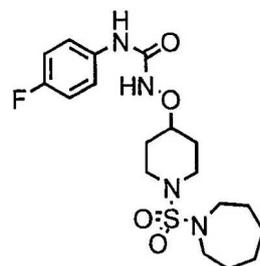
sólido blanco: LC-MS: 429 [M+1]⁺. ¹H NMR (DMSO-d₆) δ: 0,87 (m, 6H), 0,89 (m, 1H), 1,55 (m, 2H), 1,67 (m, 3H), 1,89 (m, 2H), 2,25 (t, 2H), 2,98 (m, 2H), 3,46 (m, 4H), 3,81 (m, 1H), 7,11 (t, 2H), 7,54 (m, 2H), 8,66 (s, 1H), 9,43 (s, 1H).

20

EJEMPLO 72

Se preparó 1-(1-(acepan-1-ilsulfonil)piperidin-4-iloxi)-3-(4-fluorofenil)urea tal como se ha descrito en el EJEMPLO 68

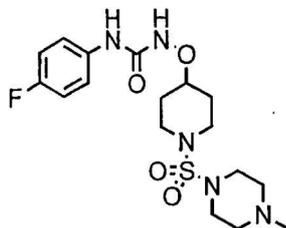
25



sólido blanco: LC-MS: 415 [M+1]⁺. ¹H NMR (DMSO-d₆) δ: 1,51 (m, 4H), 1,67 (m, 4H), 1,72 (m, 2H), 1,93 (m, 2H), 2,91 (m, 2H), 3,28 (m, 4H), 3,33 (m, 2H), 3,81 (m, 1H), 7,09 (t, 2H), 7,54 (q, 2H), 8,64 (s, 1H), 9,41 (s, 1H).

30

EJEMPLO 73

1-(4-Fluorofenil)-3-(1-(4-metilpiperazin-1-ilsulfonil)piperidin-4-iloxi)urea

5

a) Se añadió dicloruro de sulfurilo (1,22 ml, 15,0 mmol) a temperatura ambiente a una solución de N-metilpiperazina (0,555 ml, 5,00 mmol) en acetonitrilo (10 ml) y el conjunto se agitó en reflujo durante 6 horas. La mezcla de reacción fue concentrada en vacío y el sólido resultante fue recogido y lavado con dietil éter facilitando hidrocloreto del cloruro de 4-metil-piperazina-1-sulfonilo.

10

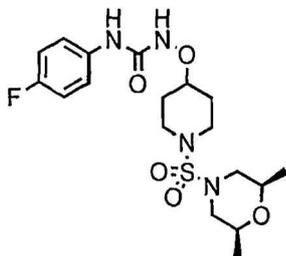
b) Se añadió bicloruro de cloruro de 4-metilpiperazina-1-sulfonilo (227 mg, 0,966 mmol) a temperatura ambiente a una solución de hidrocloreto de 1-(4-fluorofenil)-3-(piperidin-4-iloxi)urea (140 mg, 0,483 mmol) y K_2CO_3 (200 mg, 1,45 mmol) en H_2O -dioxano (1:1, 4 ml), y el conjunto fue agitado a temperatura ambiente durante 18 horas. La reacción fue interrumpida con K_2CO_3 (200 mg) en H_2O (10 ml), fue extraída con acetado de etilo (20 ml x 3). La capa orgánica combinada fue lavada con salmuera (10 ml), secada sobre Na_2SO_4 , filtrada y concentrada en vacío. El residuo fue purificado por cromatografía de columna (cloroformo/metanol: 90/10) proporcionando 1-(4-fluorofenil)-3-(1-(4-metilpiperazin-1-ilsulfonil)piperidin-4-iloxi)urea (139 mg, 69 %) en forma de sólido amorfo de color amarillo pálido: LCMS: 416 $[M+1]^+$. 1H NMR ($DMSO-d_6$) δ : 1,72 (m, 2H), 1,93 (m, 2H), 2,19 (s, 3H), 2,35 (m, 4H), 3,01-3,13 (m, 6H), 3,45 (m, 2H), 3,85 (m, 1H), 7,11 (m, 2H), 7,55 (m, 2H), 8,68 (s, 1H), 9,45 (s, 1H).

20

EJEMPLO 74

rac-1-(1-((2S,6R)-2,6-Dimetilmorfolinosulfonil)piperidin-4-iloxi)-3-(4-fluorofenil)urea

25



a) Se añadió dicloruro de sulfurilo (0,363 ml, 4,47 mmol) a temperatura ambiente a una solución de cis-2,6-dimetilmorfolina (0,500 ml, 4,06 mmol) y 4-dimetilaminopiridina (496 mg, 4,06 mmol) en CH_2Cl_2 (5 ml) y el conjunto fue agitado a temperatura ambiente durante 24 horas. La mezcla de reacción fue interrumpida con H_2O (10 ml) y fue extraída con acetato de etilo (20 ml x 3). La capa orgánica combinada fue lavada con salmuera (10 ml), secada sobre Na_2SO_4 , filtrada y concentrada en vacío proporcionando el cloruro de cis-2,6-dimetilmorfolina-4-sulfonilo.

30

b) Se preparó rac-1-(1-((2S,6R)-2,6-dimetilmorfolinosulfonil)piperidin-4-iloxi)-3-(4-fluorofenil)urea tal como se ha descrito en el EJEMPLO 73

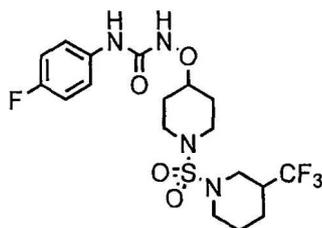
35

sólido blanco: LC-MS: 431 $[M+1]^+$. 1H NMR ($DMSO-d_6$) δ : 1,09 (d, 6H), 1,73 (m, 2H), 1,95 (m, 2H), 2,44 (m, 2H), 3,06 (m, 2H), 3,33-3,58 (m, 6H), 3,85 (m, 1H), 7,10 (m, 2H), 7,55 (m, 2H), 8,69 (s, 1H), 9,45 (s, 1H).

EJEMPLO 75

40

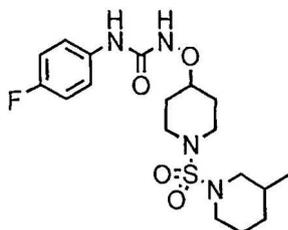
Se preparó 1-(4-fluorofenil)-3-(1-(3-(trifluorometil)piperidin-1-ilsulfonil)piperidin-4-iloxi)urea tal como se ha descrito en el EJEMPLO 74



5 sólido blanco: LC-MS: 469 [M+1]⁺. ¹H NMR (DMSO-d₆) δ: 1,39-1,53 (m, 2H), 1,73 (m, 3H), 1,93 (m, 3H), 2,57 (m, 1H), 2,85 (m, 2H), 3,03 (m, 2H), 3,46-3,66 (m, 4H), 3,85 (1H, m), 7,11 (m, 2H), 7,55 (m, 2H), 8,69 (s, 1H), 9,45 (s, 1H).

EJEMPLO 76

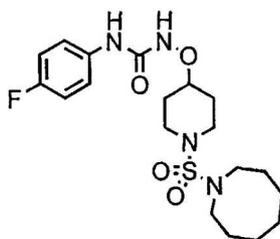
10 Se preparó 1-(4-fluorofenil)-3-(1-(3-(metilpiperidin-1-ilsulfonil)piperidin-4-iloxi)urea tal como se ha descrito en el EJEMPLO 74



15 sólido blanco: LC-MS: 415 [M+1]⁺. ¹H NMR (DMSO-d₆) δ: 0,86 (d, 3H), 1,01 (m, 1H), 1,39-1,74 (m, 6H), 1,93 (m, 2H), 2,42 (m, 1H), 2,73 (m, 1H), 3,00 (m, 2H), 3,44 (m, 4H), 3,84 (m, 1H), 7,11 (mt, 2H), 7,56 (m, 2H), 8,68 (s, 1H), 9,44 (s, 1H).

EJEMPLO 77

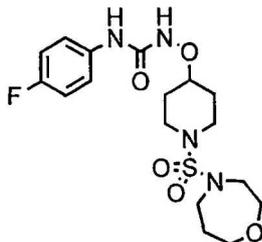
20 Se preparó 1-(1-(4-azocan-1-ilsulfonil)piperidin-4-iloxi)-3-(4-fluorofenil)urea tal como se ha descrito en el EJEMPLO 74



25 sólido blanco: LC-MS: 429 [M+1]⁺. ¹H NMR (DMSO-d₆) δ: 1,55-1,76 (m, 12H), 1,94 (m, 2H), 2,94 (m, 2H), 3,22-3,38 (m, 6H), 3,83 (m, 1H), 7,10 (m, 2H), 7,55 (m, 2H), 8,67 (s, 1H), 9,44 (s, 1H).

EJEMPLO 78

30 1-(1-(4-Oxazepan-4-ilsulfonil)piperidin-4-iloxi)-3-(4-fluorofenil)urea



35 a) Se añadió dicloruro de sulfurilo (0,078 ml, 0,96 mmol) a temperatura ambiente a una solución de hidrocloreto de homomorfolina (120 mg, 0,872 mmol) y 4-dimetilaminopiridina (213 mg, 1,74 mmol) en CH₂Cl₂ (2 ml) y el conjunto fue agitado a temperatura ambiente durante 3,5 horas. La mezcla de reacción fue

interrumpida con H₂O (10 ml) y extraída con acetato de etilo (20 ml x 3). La capa orgánica combinada fue lavada con salmuera (10 ml), secada sobre Na₂SO₄, filtrada y concentrada en vacío suministrando cloruro de homomorfolina-4-sulfonilo.

5 b) Se preparó 1-(1-(1,4-oxazepan-4-ilsulfonil)piperidin-4-iloxi)-3-(4-fluorofenil)urea tal como se ha descrito en el EJEMPLO 73

sólido blanco: LC-MS: 417 [M+1]⁺. ¹H NMR (DMSO-d₆) δ: 1,74 (m, 2H), 1,82 (m, 2H), 1,94 (m, 2H), 2,96 (m, 2H), 3,33-3,42 (m, 6H), 3,66 (m, 4H), 3,84 (m, 1H), 7,11 (m, 2H), 7,56 (m, 2H), 8,68 (s, 1H), 9,45 (s, 1H).

EJEMPLO 79

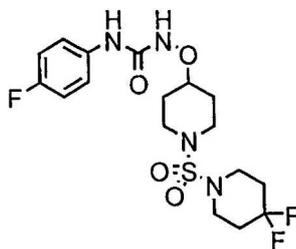
10 Se preparó 1-(4-fluorofenil)-3-(1-(2-metilpirrolidin-1-ilsulfonil)piperidin-4-iloxi)urea tal como se ha descrito en el EJEMPLO 78



15 sólido de color marrón: LC-MS: 401 [M+1]⁺. ¹H NMR (DMSO-d₆) δ: 1,15 (d, 3H), 1,53 (m, 1H), 1,69-2,03 (m, 7H), 2,97 (m, 2H), 3,22 (m, 2H), 3,40 (m, 2H), 3,76-3,86 (m, 2H), 7,11 (m, 2H), 7,56 (m, 2H), 8,68 (s, 1H), 9,44 (s, 1H).

EJEMPLO 80

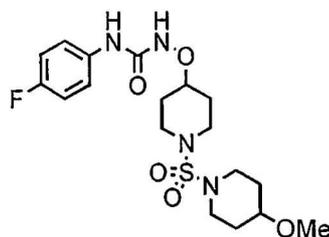
20 Se preparó 1-(1-(4,4-Difluoropiperidin-1-ilsulfonil)piperidin-4-iloxi)-3-(4-fluorofenil)urea tal como se ha descrito en el EJEMPLO 78



25 sólido blanco: LC-MS: 437 [M+1]⁺. ¹H NMR (DMSO-d₆) δ: 1,73 (m, 2H), 1,94-2,09 (m, 6H), 3,04 (m, 2H), 3,29-3,33 (m, 2H), 3,45 (m, 2H), 3,86 (m, 1H), 7,11 (m, 2H), 7,56 (m, 2H), 8,69 (s, 1H), 9,45 (s, 1H).

EJEMPLO 81

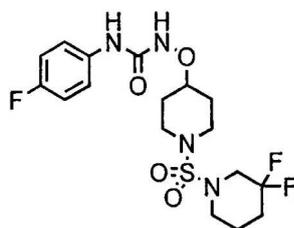
30 Se preparó 1-(4-fluorofenil)-3-(1-(4-metoxipiperidin-1-ilsulfonil)piperidin-4-iloxi)urea tal como se ha descrito en el EJEMPLO 78



35 sólido amarillo pálido: LC-MS: 431 [M+1]⁺. ¹H NMR (DMSO-d₆) δ: 1,48 (m, 2H), 1,68-1,99 (m, 6H), 3,00 (m, 4H), 3,24 (s, 3H), 3,32-3,44 (m, 5H), 3,85 (m, 1H), 7,11 (m, 2H), 7,55 (m, 2H), 8,68 (s, 1H), 9,45 (s, 1H).

EJEMPLO 82

40 Se preparó 1-(1-(3,3-difluoropiperidin-1-ilsulfonil)piperidin-4-iloxi)-3-(4-fluorofenil)urea tal como se ha descrito en el EJEMPLO 78



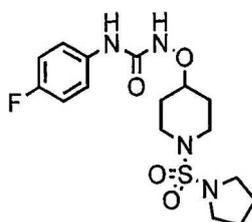
sólido blanco: LC-MS: 437 [M+1]⁺. ¹H NMR (DMSO-d₆) δ: 1,74 (m, 4H), 1,99 (m, 4H), 3,03 (m, 2H), 3,22 (m, 2H), 3,46 (m, 4H), 3,85 (m, 1H), 7,11 (m, 2H), 7,55 (m, 2H), 8,68 (s, 1H), 9,46 (s, 1H).

5

EJEMPLO 83

Se preparó 1-(4-fluorofenil)-3-(1-(pirrolidin-1-ilsulfonil)piperidin-4-iloxi)urea tal como se ha descrito en el EJEMPLO 78

10

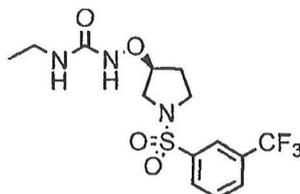


sólido amarillo pálido: LC-MS: 387 [M+1]⁺. ¹H NMR (DMSO-d₆) δ: 1,73 (m, 2H), 1,83 (m, 4H), 1,94 (m, 2H), 2,99 (m, 2H), 3,32 (m, 4H), 3,43 (m, 2H), 3,85 (m, 1H), 7,11 (m, 2H), 7,55 (m, 2H), 8,68 (s, 1H), 9,45 (s, 1H).

15

EJEMPLO 84

(S)-1-Etil-3-(1-(3-(trifluorometil)fenilsulfonil)pirrolidin-3-iloxi)urea



20

a) Se añadió dietil azodicarboxilato (17,4 g, 100 mmol) a una solución de (R)-tert-butil-3-hidroxi-pirrolidin-1-carboxilato (9,40 g, 50 mmol), 2-hidroxiisoindolina-1,3-diona (8,16 g, 50 mmol) y trifenilfosfina (26,2 g, 100 mmol) en tetrahidrofurano (100 ml) a 0°C. La mezcla de reacción fue agitada a temperatura ambiente durante 17 horas y concentrada en vacío. El residuo fue purificado por cromatografía de columna (acetato de etilo/éter de petróleo: 5/95 a 12,5/87,5) proporcionando (S)-tert-butil 3-(1-(3-dioxoisoin dolin-2-iloxi)pirrolidin-1-carboxilato (6,74 g, 20%) en forma de sólido de color blanco: LCMS: 277 [M-55]⁺.

25

b) Se añadió ácido trifluoroacético (3,42 g, 30 mmol) a 0°C a una solución de (S)-tert-butil 3-(1-(3-dioxoisoin dolin-2-iloxi)pirrolidin-1-carboxilato (3,32 g, 10 mmol) en CH₂Cl₂ (25 ml) y el conjunto fue agitado a temperatura ambiente durante 17 horas. La reacción fue concentrada en vacío y el residuo fue triturado con dietil éter (100 ml) proporcionando una sal de ácido trifluoroacético (S)-2-(pirrolidin-3-iloxi)isoindolina-1,3-diona (2,77 g, 80%) en forma de sólido de color blanco.

30

c) Se añadió cloruro de 3-(trifluorometil)benzeno-1-sulfil (1,96 g, 8 mmol) a una solución de sal de ácido trifluoroacético (S)-2-(pirrolidin-3-iloxi) isoindolina-1,3-diona (2,77 g, 8 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (3,10 g, 24 mmol) en CH₂Cl₂ (50 ml) y el conjunto fue agitado a temperatura ambiente durante 4 horas. La mezcla de reacción fue lavada con solución acuosa 1 N HCl (50 ml x 2), H₂O (50 ml x 3), salmuera (50 ml), secada sobre Na₂SO₄, filtrada y concentrada en vacío. El residuo fue purificado por cromatografía en columna (acetato de etilo/éter de petróleo: 12,5/87,5 a 50/50) facilitando (S)-2-(1-(3-(trifluorometil)fenilsulfonil)pirrolidin-3-iloxi)isoindolina-1,3-diona (1,87 g, 53%) en forma de sólido de color blanco.

35

40

d) Una solución de (S)-2-(1-(3-(trifluorometil)fenilsulfonil)pirrolidin-3-iloxi)isoindolina-1,3-diona (3,74 g, 8,40 mmol) y solución de hidrazina (0,373 g, 9,3 mmol) en etanol (16 ml) fue agitada a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción fue concentrada en vacío, el sólido resultante fue separado por filtrado y lavado con dietil éter (30 ml) y el filtrado fue concentrado en vacío facilitando (S)-O-(1-(3-

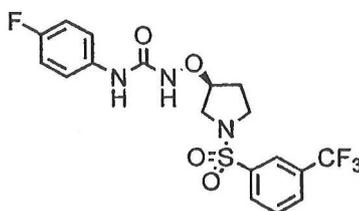
45

(trifluorometil)fenilsulfonil)pirrolidin-3-il)hidroxilamina (2,37 g, 90%) en forma de aceite verdoso.

- 5 e) Se añadió isocianatoetano (36,0 mg, 0,5 mmol) a una solución de (S)-O-(1-(3-(trifluorometil)fenilsulfonil)pirrolidin-3-il)hidroxil amina (155 mg, 0,5 mmol) y piridina (119 mg, 1,5 mmol) en CH₂Cl₂ (8 ml) y el conjunto fue agitado a temperatura ambiente durante 17 horas. La mezcla de reacción fue lavada con una solución acuosa de 0,1 N HCl (10 ml), H₂O (20 ml x 3) y salmuera (20 ml), se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró en vacío. El residuo fue purificado por cromatografía en columna (acetato de etilo/éter de petróleo: 60/40) facilitando (S)-1-etil-3-(1-(3-(trifluorometil)fenilsulfonil)pirrolidin-3-iloxi)urea (150 mg, 64%) en forma de aceite amarillo pálido: LCMS: 382 [M+1]⁺. ¹H NMR (DMSO-d₆) δ: 0,95-1,00 (3H, t), 1,74-1,84 (1H, m), 2,05-2,06 (1H, m), 2,99-3,04 (2H, m), 3,15-3,31 (3H, m), 3,50-3,54 (1H, d), 4,21 (1H, s), 6,66-6,70 (1H, t), 7,84-7,89 (1H, t), 8,01 (1H, s), 8,07-8,14 (1H, t), 8,92 (1H, s).
- 10

EJEMPLO 85

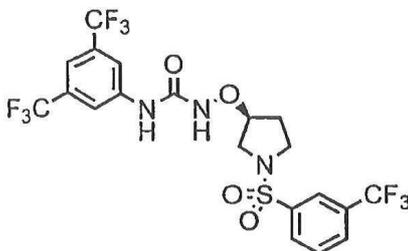
- 15 Se preparó (S)-1-(4-fluorofenil)-3-(1-(3-(trifluorometil)fenilsulfonil)pirrolidin-3-iloxi)urea, tal como se ha descrito en el EJEMPLO 84



- 20 sólido blanco: LCMS: 448 [M+1]⁺. ¹H NMR (DMSO-d₆) δ: 1,81-1,88 (1H, m), 2,11-2,16 (1H, m), 3,20-3,36 (3H, m), 4,36 (1H, s), 7,06-7,12 (2H, t), 7,46-7,50 (2H, m), 7,83-7,88 (1H, t), 8,03-8,15 (3H, m), 8,63 (1H, s), 9,45 (1H, s).

EJEMPLO 86

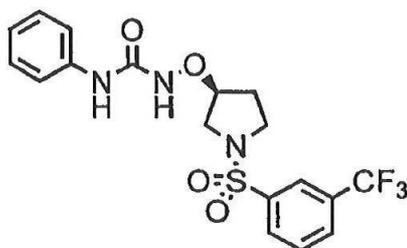
- 25 Se preparó (S)-1-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-3-(1-(3-(trifluorometil)fenilsulfonil)pirrolidin-3-iloxi)urea, tal como se ha descrito en el EJEMPLO 84



- 30 sólido blanco: LCMS: 566 [M+1]⁺. ¹H NMR (DMSO-d₆) δ: 1,84-1,90 (1H, m), 2,12-2,16 (1H, m), 3,20-3,39 (3H, m), 3,62-3,67 (1H, d), 4,39-4,41 (1H, t), 7,67 (1H, s), 7,81-7,87 (1H, t), 8,02-8,04 (2H, t), 8,12-8,14 (1H, d), 8,26 (2H, s), 9,20 (1H, s), 9,90 (1H, s).

EJEMPLO 87

- 35 Se preparó (S)-1-fenil-3-(1-(3-(trifluorometil)fenilsulfonil)pirrolidin-3-iloxi)urea, tal como se ha descrito en el EJEMPLO 84

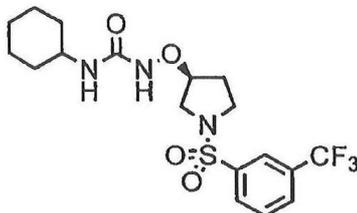


- 40 sólido blanco: LCMS: 430 [M+1]⁺. ¹H NMR (DMSO-d₆) δ: 1,82-1,88 (1H, m), 2,46-2,49 (1H, m), 3(3H, m), 3,62-3,66(1H, d), 4,37-4,39 (1H, t), 6,96-7,01 (1H, t), 7,22-7,27 (2H, t), 7,46-7,48 (2H, d), 7,83-7,88 (1H, t), 8,03-8,07 (2H, d), 8,12-8,15 (1H, d), 8,56 (1H, s), 9,42 (1H, s).

EJEMPLO 88

Se preparó (S)-1-ciclohexil-3-(1-(3-(trifluorometil)fenilsulfonil)pirrolidin-3-iloxi)urea, tal como se ha descrito en el EJEMPLO 84

5



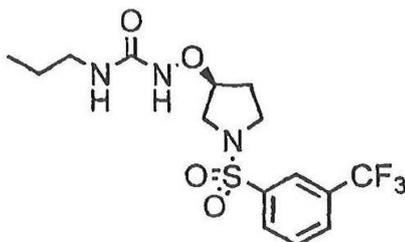
sólido blanco: LCMS: 436 [M+1]⁺. ¹H NMR (DMSO-d₆) δ: 1,07-1,22 (5H, m), 1,52-1,67 (5H, m), 1,76-1,82 (1H, m), 2,00-2,06 (1H, m), 3,16-3,28 (3H, m), 3,51-3,55 (1H, d), 4,21-4,24 (1H, t), 6,23-6,26 (1H, d), 7,84-7,89 (1H, t), 8,01 (1H, s), 8,08-8,14 (1H, t), 8,91 (1H, s).

10

EJEMPLO 89

(S)-1-propil-3-(1-(3-(trifluorometil)fenilsulfonil)pirrolidin-3-iloxi)urea

15



Se añadió 1,1'-carbonildiimidazol (162 mg, 1,00 mmol) a una solución de (S)-0-(1-(3-(trifluorometil)fenilsulfonil)pirrolidin-3-il)hidroxil amina (155 g, 0,50 mmol) y trietilamina (101 mg, 1,00 mmol) en CH₂Cl₂ (15 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas. Se añadió propan-1-amina (35,0 g, 0,60 mmol) a la mezcla de reacción y se agitó a temperatura ambiente durante otras 17 horas. La mezcla de reacción fue lavada con solución acuosa 0,1 N HCl (15 ml), H₂O (20 ml x 3) y salmuera (20 ml), se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró en vacío. El residuo fue purificado por cromatografía de columna (acetato etilo/éter de petróleo: 50/50) facilitando (S)-1-propil-3-(1-(3-(trifluorometil)fenilsulfonil)pirrolidin-3-iloxi)urea (120 mg, 61%) como aceite de color amarillo pálido: LCMS: 396 [M+1]⁺. ¹H NMR (DMSO-d₆) δ: 0,76-0,81 (3H, t), 1,34-1,41 (2H, m), 1,77-1,83 (1H, m), 2,01-2,06 (1H, m), 2,90-2,97 (2H, m), 3,16-3,28 (3H, m), 3,50-3,54 (1H, d), 4,22 (1H, s), 6,64-6,68 (1H, t), 7,83-7,89 (1H, t), 8,01 (1H, s), 8,07-8,13 (1H, t), 8,92 (1H, s).

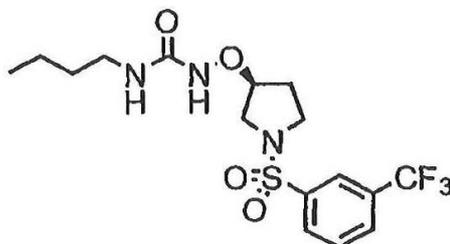
20

25

EJEMPLO 90

30

Se preparó (S)-1-butil-3-(1-(3-(trifluorometil)fenilsulfonil)pirrolidin-3-iloxi)urea tal como se ha descrito en el EJEMPLO 84



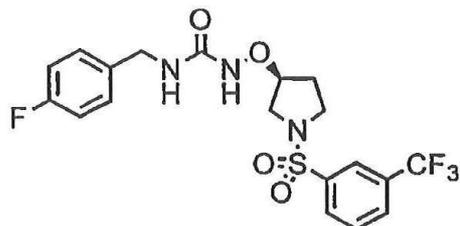
35

sólido blanco: LCMS: 410 [M+1]⁺. ¹H NMR (DMSO-d₆) δ: 0,82-0,87 (3H, t), 1,15-1,28 (2H, m), 1,30-1,40 (2H, m), 1,75-1,85 (1H, m), 2,01-2,08 (1H, m), 2,94-3,02 (2H, m), 3,12-3,29 (3H, m), 3,50-3,54 (1H, d), 4,19-4,23 (1H, t), 6,62-6,66 (1H, t), 7,84-7,89 (1H, t), 8,01 (1H, s), 8,07-8,14 (2H, t), 8,92 (1H, s).

EJEMPLO 91

40

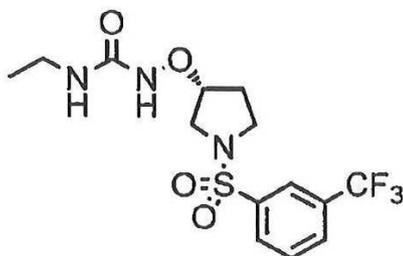
Se preparó (S)-1-(4-(fluorobencil)-3-(1-(3-(trifluorometil)fenilsulfonil)pirrolidin-3-iloxi)urea tal como se ha descrito en el EJEMPLO 84



- 5 sólido blanco: LCMS: 462 [M+1]⁺. ¹H NMR (DMSO-d₆) δ: 1,76-1,84 (1H, m), 2,04-2,10 (1H, m), 3,13-3,22 (1H, m), 3,26-3,32 (2H, m), 3,52-3,56 (1H, d), 4,17-4,19 (2H, d), 4,24-4,27 (1H, t), 7,08-7,14 (2H, m), 7,22-7,27 (2H, m), 7,34-7,38 (1H, t), 7,82-7,87 (1H, t), 8,01 (1H, s), 8,07-8,13 (2H, t), 9,12 (1H, s).

EJEMPLO 92

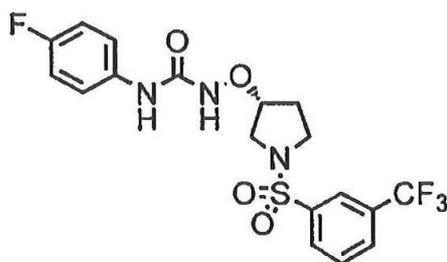
- 10 Se preparó (R)-1-etil-3-(1-(3-(trifluorometil)fenilsulfonil)pirrolidin-3-iloxi)urea tal como se ha descrito en el EJEMPLO 84



- 15 como aceite de color amarillo pálido: LCMS: 382 [M+1]⁺. ¹H NMR (DMSO-d₆) δ: 0,97 (t, 3H), 1,79 (m, 1H), 2,02 (m, 1H), 3,03 (t, 2H), 3,21 (m, 2H), 3,36 (m, 1H), 3,52 (d, 1H), 4,21 (s, 1H), 6,67 (t, 1H), 7,86 (t, 1H), 8,01 (s, 1H), 8,10 (t, 2H), 8,92 (s, 1H).

EJEMPLO 93

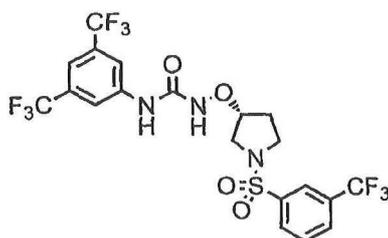
- 20 Se preparó (R)-1-(4-fluorofenil)-3-(1-(3-(trifluorometil)fenilsulfonil)pirrolidin-3-iloxi)urea tal como se ha descrito en el EJEMPLO 84



- 25 sólido blanco: LC-MS: 448 [M+1]⁺. ¹H NMR (DMSO-d₆) δ: 1,85 (m, 1H), 2,14 (m, 1H), 3,23 (m, 2H), 3,34 (m, 1H), 3,63 (d, 1H), 4,36 (s, 1H), 7,08 (t, 2H), 7,47 (m, 2H), 7,88 (t, 1H), 8,07 (m, 3H), 8,62 (s, 1H), 9,44 (s, 1H).

EJEMPLO 94

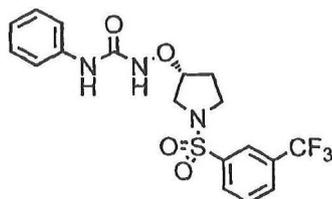
- 30 Se preparó (R)-1-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-3-(1-(3-(trifluorometil)fenilsulfonil)pirrolidin-3-iloxi)urea, tal como se ha descrito en el EJEMPLO 84



sólido blanco: LC-MS: 566 [M+1]⁺. ¹H NMR (DMSO-d₆) δ: 1,85 (m, 1H), 2,14 (m, 1H), 3,29 (m, 1H), 3,35 (m, 2H), 3,63 (d, 1H), 4,4 (s, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,85 (m, 1H), 8,03 (s, 2H), 8,13 (d, 1H), 8,26 (s, 2H), 9,2 (s, 1H), 9,89 (s, 1H).

5 EJEMPLO 95

Se preparó (R)-1-fenil-3-(1-(3-(trifluorometil)fenilsulfonil)pirrolidin-3-iloxi)urea, tal como se ha descrito en el EJEMPLO 84

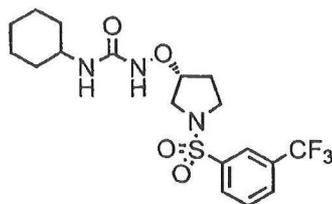


10

sólido blanco: LC-MS: 430 [M+1]⁺. ¹H NMR (DMSO-d₆) δ: 1,86 (m, 1H), 2,11 (m, 1H), 3,23 (m, 2H), 3,35 (m, 1H), 3,63 (d, 1H), 4,36 (s, 1H), 6,98 (t, 1H), 7,22 (t, 2H), 7,48 (d, 2H), 7,85 (t, 1H), 8,05 (m, 3H), 8,55 (s, 1H), 9,41 (s, 1H).

15 EJEMPLO 96

Se preparó (R)-1-ciclohexil-3-(1-(3-(trifluorometil)fenilsulfonil)pirrolidin-3-iloxi)urea, tal como se ha descrito en el EJEMPLO 84



20

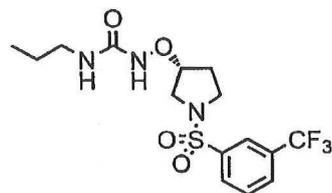
sólido blanco: LC-MS: 436 [M+1]⁺. ¹H NMR (DMSO-d₆) δ: 1,03 (m, 1H), 1,21 (m, 4H), 1,59 (m, 1H), 1,72 (m, 4H), 1,81 (m, 1H), 2,02 (m, 1H), 3,22 (m, 3H), 3,35 (m, 1H), 3,52 (d, 1H), 4,22 (s, 1H), 6,25 (d, 1H), 7,86 (t, 1H), 8,0 (s, 1H), 8,11 (t, 2H), 8,91 (s, 1H).

25

EJEMPLO 97

Se preparó (R)-1-propil-3-(1-(3-(trifluorometil)fenilsulfonil)pirrolidin-3-iloxi)urea, tal como se ha descrito en el EJEMPLO 89

30



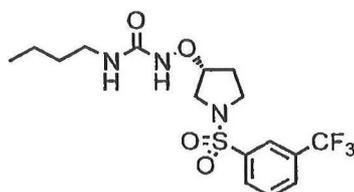
aceite incoloro: LCMS: 396 [M+1]⁺. ¹H NMR (DMSO-d₆) δ: 0,78 (t, 3H), 1,38 (q, 2H), 1,79 (m, 1H), 2,06 (m, 1H), 2,93 (q, 2H), 3,21 (m, 3H), 3,51 (d, 1H), 4,20 (s, 1H), 6,67 (t, 1H), 7,86 (t, 1H), 8,0 (s, 1H), 8,07 (t, 2H), 8,92 (s, 1H).

35

EJEMPLO 98

Se preparó (R)-1-butil-3-(1-(3-(trifluorometil)fenilsulfonil)pirrolidin-3-iloxi)urea, tal como se ha descrito en el EJEMPLO 89

40

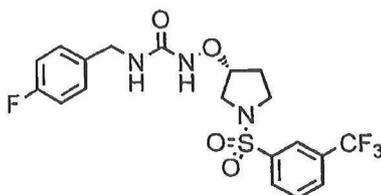


aceite incoloro: LC-MS: 410 [M+1]⁺. ¹H NMR (DMSO-d₆) δ: 0,84 (t, 3H), 1,21 (q, 2H), 1,36 (q, 2H), 1,79 (m, 1H), 2,06 (m, 1H), 2,99 (q, 2H), 3,17 (m, 3H), 3,49 (d, 1H), 4,20 (s, 1H), 6,64 (t, 1H), 7,86 (t, 1H), 8,0 (s, 1H), 8,09 (t, 2H), 8,91 (s, 1H).

5
EJEMPLO 99

Se preparó (R)-1-(4-fluorobencil)-3-(1-(3-(trifluorometil)fenilsulfonil)pirrolidin-3-iloxi)urea, tal como se ha descrito en el EJEMPLO 89

10

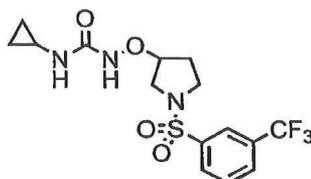


aceite incoloro: LC-MS: 462 [M+1]⁺. ¹H NMR (DMSO-d₆) δ: 1,81 (m, 1H), 2,06 (m, 1H), 3,25 (m, 2H), 3,32 (m, 1H), 3,53 (d, 1H), 4,17 (d, 2H), 4,25 (s, 1H), 7,10 (t, 2H), 7,23 (m, 2H), 7,35 (t, 1H), 7,85 (t, 1H), 8,0 (s, 1H), 8,10 (t, 2H), 9,12 (s, 1H).

15
EJEMPLO 100

Se preparó 1-ciclopropil-3-(1-(3-(trifluorometil)fenilsulfonil)pirrolidin-3-iloxi)urea, tal como se ha descrito en el EJEMPLO 99

20

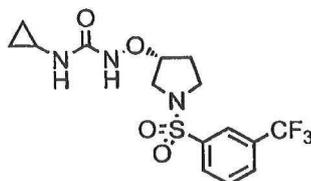


sólido blanco: LCMS: 394 [M+1]⁺. ¹H NMR (DMSO-d₆) δ: 0,40 (m, 2H), 0,57 (m, 2H), 1,80 (m, 1H), 2,04 (m, 1H), 2,48 (m, 1H), 3,21 (m, 3H), 3,53 (d, 1H), 4,23 (m, 1H), 6,70 (d, 1H), 7,88 (t, 1H), 8,02 (d, 1H), 8,10 (m, 2H), 9,02 (s, 1H).

25
EJEMPLO 101

Se preparó (R)-1-ciclopropil-3-(1-(3-(trifluorometil)fenilsulfonil)pirrolidin-3-iloxi)urea, tal como se ha descrito en el EJEMPLO 89

30

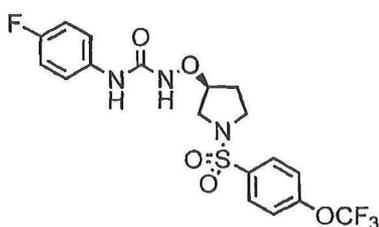


sólido blanco: LCMS: 394 [M+1]⁺. ¹H NMR (DMSO-d₆) δ: 0,40 (m, 2H), 0,57 (m, 2H), 1,80 (m, 1H), 2,04 (m, 1H), 2,48 (m, 1H), 3,21 (m, 3H), 3,53 (d, 1H), 4,23 (m, 1H), 6,70 (d, 1H), 7,88 (t, 1H), 8,02 (d, 1H), 8,10 (m, 2H), 9,02 (s, 1H).

35
EJEMPLO 102

(S)-1-(4-(fluorofenil)-3-(1-(4-(trifluorometoxi)fenilsulfonil)pirrolidin-3-iloxi)urea

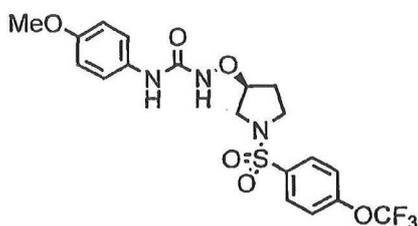
40



Se añadió una solución de (S)-O-(1-(4-trifluorometoxi)fenilsulfonil)pirrolidin-3-il)hidroxilamina (250 mg, 0,76 mmol) en tetrahidrofurano (10 ml) a lo largo de 30 minutos a una suspensión de triclorometil cloroformato (227 mg, 1,15 mmol) y carbón activado (20 mg) en tetrahidrofurano (35 ml) a 0°C a lo largo de 30 minutos. Después de agitar a temperatura ambiente durante 18 horas, la mezcla de reacción fue filtrada sobre sal de sílice y el filtrado fue concentrado en vacío. El residuo fue disuelto en tetrahidrofurano (15 ml), se añadieron 4-fluoroanilina (93,6 mg, 0,84 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (296 mg, 2,3 mmol) y el conjunto fue agitado a temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla de reacción fue concentrada en vacío y el residuo fue diluido con acetato de etilo (50 ml), lavado con H₂O (20 ml x 2), salmuera (20 ml x 2), se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró en vacío. El sólido residual fue recristalizado a partir de dietil éter facilitando (S)-1-(4-fluorofenil)-3-(1-(4-trifluorometoxi)fenilsulfonil)pirrolidin-3-iloxi)urea en forma de sólido de color blanco (127 mg, 36%): LCMS: 464 [M+1]⁺. ¹H NMR (DMSO-d₆) δ: 1,85 (m, 1H), 2,09 (m, 1H), 3,25 (m, 3H), 3,53 (d, 1H), 4,36 (s, 1H), 7,07 (t, 2H), 7,47 (d, 2H), 7,56 (d, 2H), 7,92 (d, 2H), 8,63 (s, 1H), 9,45 (s, 1H).

EJEMPLO 103

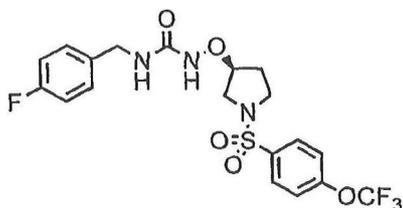
Se preparó (S)-1-(4-metoxifenil)-3-(1-(4-(trifluorometoxifenilsulfonil)pirrolidin-3-iloxi)urea, tal como se ha descrito en el EJEMPLO 102



sólido blanco: LCMS: 476 [M+1]⁺. ¹H NMR (DMSO-d₆) δ: 1,82 (m, 1H), 2,11 (m, 1H), 3,25 (m, 3H), 3,53 (d, 1H), 3,72 (s, 3H), 4,36 (s, 1H), 6,82 (d, 2H), 7,37 (t, 2H), 7,56 (d, 2H), 7,95 (t, 2H), 8,44 (s, 1H), 9,32 (s, 1H).

EJEMPLO 104

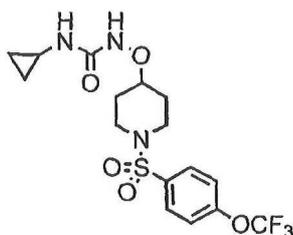
Se preparó (S)-1-(4-fluorobencil)-3-(1-(4-(trifluorometoxi)fenilsulfonil)pirrolidin-3-iloxi)urea, tal como se ha descrito en el EJEMPLO 102



sólido blanco: LCMS: 478 [M+1]⁺. ¹H NMR (DMSO-d₆) δ: 1,77 (m, 1H), 2,03 (m, 1H), 3,21 (m, 3H), 3,35 (d, 1H), 4,19 (d, 2H), 4,25 (s, 1H), 7,08 (t, 2H), 7,24 (t, 2H), 7,38 (t, 1H), 7,54 (d, 2H), 7,95 (t, 2H), 9,12 (s, 1H).

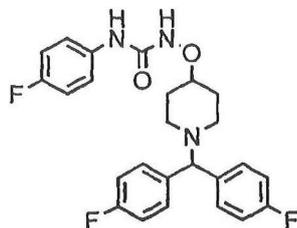
EJEMPLO 105

Se preparó 1-ciclopropil-3-(1-(4-(trifluorometoxi)fenilsulfonil)piperidin-4-iloxi)urea, tal como se ha descrito en el EJEMPLO 67



sólido blanco: LCMS: 424 [M+1]⁺. ¹H NMR (DMSO-d₆) δ: 0,41 (m, 2H), 0,55 (m, 2H), 1,71 (m, 2H), 1,84 (m, 2H), 2,48 (1H, m), 2,82 (m, 2H), 3,16 (m, 2H), 3,62 (m, 1H), 6,64 (d, 1H), 7,64 (d, 2H), 7,88 (d, 2H), 8,89 (s, 1H).

EJEMPLO 106

1-(1-(bis(4-fluorofenil)metil)piperidin-4-iloxi)-3-(4-fluorofenil)urea

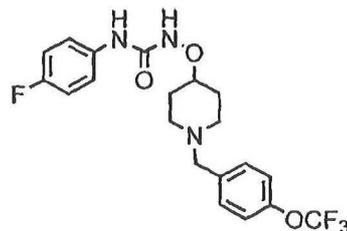
5

10 a) Una mezcla de hidrocloreuro de 2-(piperidin-4-iloxi)isoindolina-1,3-diona (282 mg, 0,997 mmol), K_2CO_3 (303 mg, 2,19 mmol) y KI (17 mg, 0,10 mmol) en acetonitrilo (5 ml) fue agitada en reflujo durante 6 horas. La reacción fue interrumpida con H_2O (20 ml), fue extraída con cloroformo (30 ml x 2), secada sobre $MgSO_4$ y concentrada en vacío. El residuo fue purificado por cromatografía de columna (acetato de etilo/hexano: 15/85 a 35/65) facilitando 2-(1-(bis(4-fluorofenil)metil)piperidin-4-iloxi)isoindolina-1,3-diona (193 mg, 41%) en forma de aceite de color amarillo pálido.

15 b) Se añadió monohidrato de hidracina (0,059 ml, 1,2 mmol) a una solución de 2-(1-(bis(4-fluorofenil)metil)piperidin-4-iloxi)isoindolina-1,3-diona (193 mg, 0,406 mmol) en CH_2Cl_2 (5 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 15 horas. El sólido resultante fue separado por filtrado y el filtrado fue concentrado en vacío. El residuo fue disuelto en tetrahidrofurano (5 ml), se añadió 4-fluorofenil isocianato (0,023 ml, 0,20 mmol) y el conjunto fue agitado a temperatura ambiente durante 15 horas. La mezcla de reacción fue concentrada en vacío, el residuo fue purificado por cromatografía de columna (acetato de etilo/hexano: 25/75 a 45/55) y el sólido resultante fue recrystalizado a partir de acetato de etilo/hexano facilitando 1-(1-(bis(4-fluorofenil)metil)piperidin-4-iloxi)-3-(4-fluorofenil)urea (120 mg, 65%) en forma de sólido de color blanco: LCMS: 456 $[M+1]^+$. 1H NMR ($DMSO-d_6$) δ : 1,68 (m, 2H), 1,90-2,02 (m, 4H), 2,62 (m, 2H), 3,70 (m, 1H), 4,40 (s, 1H), 7,10 (m, 6H), 7,43 (m, 4H), 7,55 (m, 2H), 8,61 (s, 1H), 9,38 (s, 1H).

25 EJEMPLO 107

Se preparó 1-(4-fluorofenil)-3-(1-(4-(trifluorometoxi)bencil)piperidin-4-iloxi)urea, tal como se ha descrito en el EJEMPLO 106

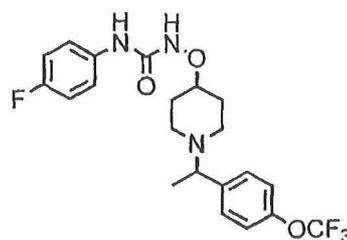


30

sólido blanco: LCMS: 428 $[M+1]^+$. 1H NMR ($DMSO-d_6$) δ : 1,70 (m, 2H), 1,95 (m, 2H), 2,11 (m, 2H), 2,74 (m, 2H), 3,51 (s, 2H), 3,74 (m, 1H), 4,40 (s, 1H), 7,08 (m, 2H), 7,34 (m, 2H), 7,46 (m, 1H), 7,56 (m, 2H), 8,66 (s, 1H), 9,43 (s, 1H).

35 EJEMPLO 108

Se preparó 1-(4-fluorofenil)-3-(1-(1-(4-(trifluorometoxi)fenil)etil)piperidin-4-iloxi)urea, tal como se ha descrito en el EJEMPLO 106



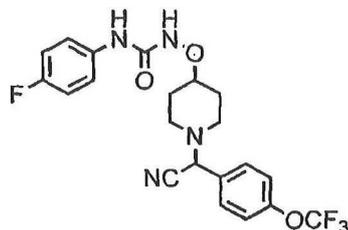
40

sólido blanco: LCMS: 442 $[M+1]^+$. 1H NMR ($DMSO-d_6$) δ : 1,28 (d, 3H), 1,63 (m, 2H), 1,91 (m, 2H), 2,24 (m, 2H), 2,64 (m, 1H), 2,80 (m, 1H), 3,52 (m, 1H), 3,63 (m, 1H), 4,40 (s, 1H), 7,10 (m, 2H), 7,32 (m, 2H), 7,43 (m, 2H), 7,55 (m, 2H), 8,59 (s, 1H), 9,37 (s, 1H).

EJEMPLO 109

1-(1-(ciano(4-trifluorometoxi)fenil)metil)piperidin-4-iloxi)-3-(4-fluorofenil)urea

5



10

a) Se añadió 4-(trifluorometoxi)benzaldehído (0,342 ml, 2,39 mmol) a una solución de dietil fosforocianidato (0,363 ml, 2,39 mmol) en tetrahidrofurano (12 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos. Se añadió a la mezcla de reacción una suspensión de hidrocloreto de 2-(piperidin-4-iloxi)isoindolina-1,3-diona (564 mg, 2,00 mmol) y trietilamina (0,332 ml, 2,39 mmol) en tetrahidrofurano (6 ml) y el conjunto fue agitado a temperatura ambiente durante 24 horas y a 60°C durante 17 horas. La mezcla de reacción fue concentrada en vacío y el residuo fue purificado por cromatografía de columna (acetato de etilo/hexano: 5/95 a 25/75) facilitando 2-(4-(1,3-dioxoisoindolin-2-iloxi)piperidin-1-il)-2-(4-(trifluorometoxi)fenil)acetónitrilo (261 mg, 22%).

15

20

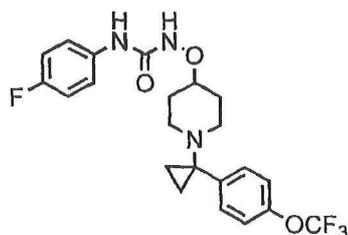
b) Se añadió monohidrato de hidracina (0,063 ml, 1,303 mmol) a una solución de 2-(4-(1,3-dioxoisoindolin-2-iloxi)piperidin-1-il)-2-(4-(trifluorometoxi)fenil)acetónitrilo (258 mg, 0,434 mmol) en CH₂Cl₂ (5 ml) y el conjunto fue agitado a temperatura ambiente durante 16 horas. El sólido resultante fue separado por filtrado y el filtrado fue concentrado en vacío. El residuo fue disuelto en tetrahidrofurano (5 ml), tratado con 4-fluorofenil isocianato (0,023 ml, 0,200 mmol) y agitado a temperatura ambiente durante 14 horas. La mezcla de reacción fue concentrada en vacío y el residuo fue purificado por cromatografía de columna (acetato de etilo/hexano: 50/50 a 0/100) y el sólido resultante fue triturado con acetato de etilo/hexano facilitando 1-(1-(ciano(4-trifluorometoxifenil)metil)piperidin-4-iloxi)-3-(4-fluorofenil)urea (110 mg, 56%) en forma de sólido de color blanco: LCMS: 442 [M+1]⁺. ¹H NMR (DMSO-d₆) δ: 1,67 (m, 1H), 1,81 (m, 1H), 1,94 (m, 2H), 2,33 (m, 2H), 2,58 (m, 1H), 2,88 (m, 1H), 3,76 (m, 1H), 5,47 (s, 1H), 7,10 (m, 2H), 7,46-7,60 (m, 6H), 8,62 (s, 1H), 9,43 (s, 1H).

25

EJEMPLO 110

1-(4-fluorofenil)-3-(1-(1-(4-(trifluorometoxi)fenil)ciclopropil)piperidin-4-iloxi)urea

30



35

a) Se añadió bromuro de etilmagnesio (3,0 M en dietil éter, 7,33 ml, 22,0 mmol) a lo largo de 50 minutos a una solución de 4-(trifluorometoxi)benzonitrilo (1,87 g, 10,0 mmol) y tetraisopropoxititanio (3,22 ml, 11,0 mmol) en dietil éter (50 ml) a -70°C, y el conjunto fue agitado a temperatura ambiente durante 1 hora. Se añadió complejo de trifluoruro de borano y dietil éter (2,53 ml, 20,0 mmol) a lo largo de 15 minutos a la mezcla de reacción y el conjunto fue agitado a temperatura ambiente durante 3 horas. Se añadió a la mezcla de reacción una solución 1N acuosa de HCl (30 ml) y dietil éter (90 ml) y el conjunto fue vertido en una solución acuosa al 10 % de NaOH (100 ml), se extrajo con dietil éter (150 ml x 2), se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró en vacío. El residuo fue purificado por cromatografía de columna (acetato de etilo/hexano: 55/45 a 75/25) facilitando 1-(4-(trifluorometoxi)fenil)ciclopropanamina (1,38 g, 63 %).

40

45

b) Una solución de yoduro de 1-bencil-1-metil-4-oxopiperidinio (2,69 g, 8,13 mmol) en etanol-H₂O (2:1, 30ml) fue añadida a la solución de 1-(4-(trifluorometoxi)fenil)ciclopropanamina (1,37 g, 6,26 mmol) y K₂CO₃ (86 mg, 0,626 mmol) en etanol (20 ml) a 80°C y se agitó durante 4 horas. La reacción fue interrumpida con H₂O (100 ml) se extrajo con dietil éter (100 ml x 2), se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró en vacío. El residuo fue purificado por cromatografía de columna (acetato de etilo/hexano: 25/75 a 45/55) facilitando (trifluorometoxi)fenil)ciclopropil)piperidin-4-ona (1,43 g, 76 %) en forma de un sólido amarillo pálido.

50

c) Se añadió NaBH₄ (95 mg, 2,5 mmol) a una solución de (trifluorometoxi)fenil)ciclopropil)piperidin-4-one (750 mg, 2,51 mmol) en metanol (25 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción

fue concentrada en vacío, diluida con acetato de etilo (50 ml), lavada con solución acuosa de NaHCO_3 (30 ml) y salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y concentró en vacío facilitando 1-(1-(4-(trifluorometoxi)fenil)ciclopropil)piperidin-4-ol (754 mg, 98 %) en forma de aceite amarillo pálido.

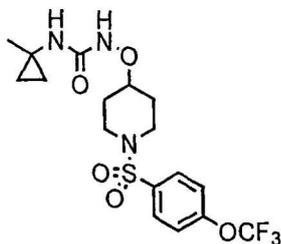
d) Se añadió gota a gota dietil azodicarboxilato (1,23 ml, 2,70 mmol) a una solución de 1-(1-(4-(trifluorometoxi)fenil)ciclopropil)piperidin-4-ol (750 mg, 2,45 mmol), 2-hidroxiisoindolina-1,3-diona (400 mg, 2,45 mmol) y trifetilfosfina (707 mg, 2,70 mmol) en tetrahidrofurano (15 ml) a 0°C y el conjunto fue agitado a temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla de reacción fue concentrada en vacío y el residuo fue purificado por cromatografía de columna (acetato de etilo/hexano: 25/75 a 45/55) facilitando 2-(1-(1-(4-(trifluorometoxi)fenil)ciclopropil)piperidin-4-iloxi)isoindolina-1,3-diona (1,00 g, 85 %) en forma de sólido amorfo de color amarillo pálido.

e) La mezcla de 2-(1-(1-(4-(trifluorometoxi)fenil)ciclopropil)piperidin-4-iloxi)isoindolina-1,3-diona (995 mg, 2,08 mmol) y monohidrato de hidracina (0,304 ml, 6,25 mmol) en CH_2Cl_2 (10 ml) fue agitada a temperatura ambiente durante 3 horas. El sólido resultante fue separado por filtrado y el filtrado fue concentrado en vacío. El residuo fue purificado por cromatografía de columna (acetato de etilo/hexano: 45/55 a 75/25) facilitando O-(1-(1-(4-(trifluorometoxi)fenil)ciclopropil)piperidin-4-il)hidroxilamina (580 mg, 88 %) en forma de aceite de color amarillo pálido.

f) Se añadió 4-Fluorofenil ixocinato (0,062 ml, 0,546 mmol) a una solución de O-(1-(1-(4-(trifluorometoxi)fenil)ciclopropil)piperidin-4-il)hidroxilamina (157 mg, 0,496 mmol) en tetrahidrofurano (5 ml) y el conjunto fue agitado a temperatura ambiente durante 12 horas. La mezcla de reacción fue concentrada en vacío y el residuo fue purificado por cromatografía de columna (acetato de etilo/hexano: 25/75 a 45/55) facilitando 1-(4-fluorofenil)-3-(1-(1-(4-(trifluorometoxi)fenil)ciclopropil)piperidin-4-iloxi)urea (221 mg, 98%) en forma de sólido de color blanco: LCMS: 454 $[\text{M}+1]^+$. ^1H NMR (DMSO-d_6) δ : 0,76 (s, 2H), 0,88 (s, 2H), 1,59 (m, 2H), 1,84 (m, 2H), 2,08 (m, 2H), 2,81 (m, 2H), 3,48 (m, 1H), 5,47 (s, 1H), 7,08 (m, 2H), 7,30 (m, 2H), 7,38 (m, 2H), 7,51 (m, 2H), 8,49 (s, 1H), 9,30 (s, 1H).

EJEMPLO 111

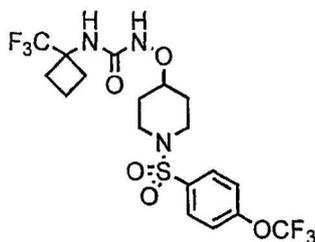
Se preparó 1-(1-(1-(4-(trifluorometoxi)fenilsulfonil)piperidin-4-iloxi)urea tal como se ha descrito en el EJEMPLO 67



sólido de color blanco: LCMS: 438 $[\text{M}+1]^+$. ^1H NMR (DMSO-d_6) δ : 0,48 (m, 2H), 0,58 (m, 2H), 1,22 (s, 3H), 1,70 (m, 2H), 1,83 (m, 2H), 2,82 (m, 2H), 3,14 (m, 2H), 3,60 (m, 1H), 6,84 (s, 1H), 7,64 (m, 2H), 7,88 (m, 2H), 8,78 (s, 1H).

EJEMPLO 112

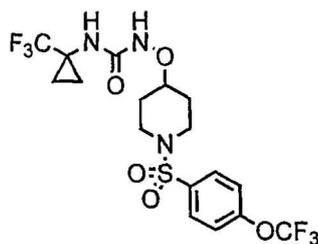
Se preparó 1-(1-(1-(4-(trifluorometoxi)fenilsulfonil)piperidin-4-iloxi)-3-(1-(trifluorometil)ciclobutil)urea tal como se ha descrito en el EJEMPLO 67



sólido de color blanco: LCMS: 506 $[\text{M}+1]^+$. ^1H NMR (DMSO-d_6) δ : 1,74-1,91 (m, 6H), 2,35-2,50 (m, 4H), 2,81 (m, 2H), 3,21 (m, 2H), 3,67 (m, 1H), 7,01 (s, 1H), 7,64 (m, 2H), 7,89 (m, 2H), 9,06 (s, 1H).

EJEMPLO 113

Se preparó 1-(1-(1-(4-(trifluorometoxi)fenilsulfonil)piperidin-4-iloxi)-3-(1-(trifluorometil)ciclopropil)urea tal como se ha descrito en el EJEMPLO 67



sólido de color blanco: LCMS: 492 [M+1]⁺. ¹H NMR (DMSO-d₆) δ: 1,02 (m, 2H), 1,19 (m, 2H), 1,74 (m, 2H), 1,85 (m, 2H), 2,80 (m, 2H), 3,19 (m, 2H), 3,63 (m, 1H), 7,49 (s, 1H), 7,65 (m, 2H), 7,89 (m, 2H), 9,15 (s, 1H).

5 Los compuestos de la invención han sido comprobados en el ensayo de movilización de calcio y/o electrofisiológico para la actividad de bloqueo del canal de calcio de tipo N, que se han descrito en detalle anteriormente. Alguno compuestos descritos se han comprobado también en el ensayo de movilización de calcio para la actividad de bloqueo del canal de calcio de tipo L, que se ha descrito en detalle en lo anterior. Se representa en la TABLA 2 valores representativos.

TABLA 2

Evaluación de los compuestos sometidos a prueba como bloqueadores del canal de calcio (NTCC) de tipo N y bloqueadores de canal de calcio (LTCC) de tipo L después de una movilización de calcio en un ensayo in vitro		
EJEMPLO	NTCC (nM)	LTCC (nM)
5	102	
7	575	20000
9	218	
16	1218	
31	154	20000
32	560	20000
55	290	
67	1486	20000
86	705	20000
106	2584	

15 Habiendo descrito por completo la presente invención, se comprenderá por los técnicos ordinarios en la materia que la misma puede ser llevada a cabo dentro de un amplio rango de condiciones y sus equivalentes, formulaciones y otros parámetros sin afectar el alcance de la invención o cualquier realización de la misma.

20 Otras realizaciones de la invención quedarán evidentes para los técnicos en la materia de la consideración de la descripción y la práctica de la invención que se ha dado a conocer. Se pretende que la descripción y los ejemplos sean considerados solamente a título de ejemplo, siendo indicado el verdadero alcance y espíritu de la invención por las siguientes reivindicaciones.

Listado de secuencias

<110> Shionogi & Co., LTD.

<120> Compuestos de oxycarbamoilo y su utilización

<130> PF2009115WO

<150> US 61/060723

<151> 2008-06-11

<160> 12

<210> 1

<211> 22

<212> DNA

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Inventor: Hidenori, Mikamiyama

<220>

<223> Cebador

<400> 1

caccatggtc cgcttcgggg ac 22

<210> 2

<211> 19

<212> DNA

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Cebador

<400> 2

ccgncagtg gcctcctcc 19

<210> 3

<211> 23

<212> DNA

<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Cebador

<400> 3
ctagcaccag tgatcctggt ctg 23

<210> 4
<211> 20
<212> DNA
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Cebador

<400> 4
agtgcgtgtg gagcgagta 20

<210> 5
<211> 21
<212> DNA
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Cebador

<400> 5
caccatggtc cagaagagcg g 21

<210> 6
<211> 21
<212> DNA
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Cebador

<400> 6
tctcagegga ttagagccc t 21

<210> 7
<211> 22
<212> DNA
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Cebador

<400> 7
caccatgtat gacgactcct ac 22

<210> 8
<211> 23
<212> DNA
<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Cebador

<400> 8

ggtggtcagt agctgtcctt agg 23

<210> 9

<211> 21

<212> DNA

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Cebador

<400> 9

caccatggct gctggctgcc t 21

<210> 10

<211> 25

<212> DNA

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Cebador

<400> 10

agagggtcac catagatagt gtctg 25

<210> 11

<211> 22

<212> DNA

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Cebador

<400> 11

caccatgatt cgggccttcg ct 22

<210> 12

<211> 25

<212> DNA

<213> Secuencia artificial

<220>

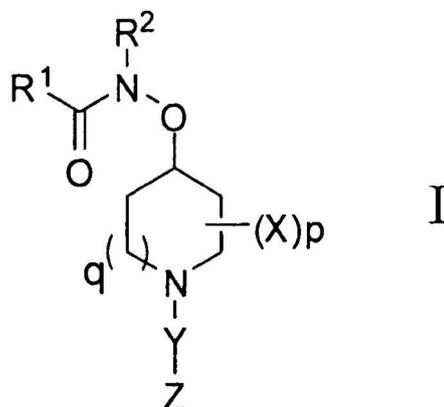
<223> Cebador

<400> 12

agcctgcgga ctacaggttg ctgac 25

REIVINDICACIONES

1. Compuesto de Fórmula I:



5

un éster, una amida, una sal farmacéuticamente aceptable o un solvato de la misma, en la que:

10

R¹ es alquilo opcionalmente sustituido, alquenilo opcionalmente sustituido, alquinilo opcionalmente sustituido, amino opcionalmente sustituido, carbamoilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido o heterociclilo opcionalmente sustituido,

R² es hidrógeno o alquilo opcionalmente sustituido, o bien

R¹ y R² pueden ser tomados conjuntamente con los átomos adyacentes para formar un anillo;

Y es CR³R⁴, CO o SO_m;

15

R³ y R⁴ son cada uno de ellos independientemente hidrógeno, ciano, alquilo opcionalmente sustituido, alquenilo opcionalmente sustituido, alquinilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido o heterociclilo opcionalmente sustituido, o bien

R³ y R⁴ pueden ser tomados conjuntamente con el átomo de carbono adjunto para formar un anillo;

20

Z es alquilo opcionalmente sustituido, alquenilo opcionalmente sustituido, alquinilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, NR⁵R⁶, COR⁵ o CONR⁵R⁶;

cada uno de X es independientemente =O, o alquilo opcionalmente sustituido, alquenilo opcionalmente sustituido, alquinilo opcionalmente sustituido, halógeno, ciano, nitro, NR⁵R⁶, OR⁵, SR⁵, COR⁵, COOR⁵, CONR⁵R⁶, NR⁵COR⁶, OCOR⁵, SOR⁵, SO₂R⁵, SO₃R⁵, SONR⁵R⁶, SO₂NR⁵R⁶, NR⁵SOR⁶, o NR⁵SO₂R⁶;

25

R⁵ y R⁶ son cada uno de ellos independientemente hidrógeno, alquilo opcionalmente sustituido, alquenilo opcionalmente sustituido, alquinilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido o heterociclilo opcionalmente sustituido;

en el que cada uno de los alquilo, alquenilo y alquinilo opcionalmente sustituidos está opcionalmente e independientemente sustituido por lo menos con un sustituyente de los siguientes grupos;

30

1) halógeno,

2) hidroxilo,

3) carboxi,

4) mercapto,

35

5) ciano,

6) alcoxi opcionalmente sustituido con, como mínimo, un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en Grupo A y Grupo C,

7) acilo opcionalmente sustituido con, como mínimo, un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en Grupo A, Grupo B y Grupo C,

40

8) aciloxi opcionalmente sustituido con, como mínimo, un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en Grupo A, Grupo B y Grupo C,

9) alcocarbonilo opcionalmente sustituido con, como mínimo, un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en Grupo A y Grupo C.

10) ariloxicarbonilo opcionalmente sustituido con, como mínimo, un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en Grupo A, Grupo B y Grupo C,

45

11) alquiltío opcionalmente sustituido con, como mínimo, un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en Grupo A y Grupo C,

12) alquilsulfonilo opcionalmente sustituido con, como mínimo, un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en Grupo A y Grupo C,

50

13) amino opcionalmente sustituido con, como mínimo, un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en Grupo A, Grupo B y Grupo C,

14) imino opcionalmente sustituido con, como mínimo, un sustituyente seleccionado entre el grupo que

- consiste en Grupo A, Grupo B y Grupo C,
 15) carbamoilo opcionalmente sustituido con, como mínimo, un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en Grupo B y Grupo C,
 16) carbamoiloxi opcionalmente sustituido con, como mínimo, un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en Grupo B y Grupo C,
 17) tiocarbamoilo opcionalmente sustituido con, como mínimo, un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en Grupo B y Grupo C,
 18) cicloalquilo opcionalmente sustituido con, como mínimo, un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en Grupo A, Grupo B y Grupo C,
 19) cicloalquenilo opcionalmente sustituido con, como mínimo, un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en Grupo A, Grupo B y Grupo C,
 20) arilo opcionalmente sustituido con, como mínimo, un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en Grupo A, Grupo B y Grupo C,
 21) heterociclilo opcionalmente sustituido con, como mínimo, un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en Grupo A, Grupo B, Grupo C y oxo,
 22) ariloxi opcionalmente sustituido con, como mínimo, un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en Grupo A, Grupo B y Grupo C,
 23) ariltio opcionalmente sustituido con, como mínimo, un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en Grupo A, Grupo B y Grupo C,
 24) cicloalquilsulfonilo opcionalmente sustituido con, como mínimo, un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en Grupo A, Grupo B y Grupo C,
 25) arilsulfonilo opcionalmente sustituido con, como mínimo, un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en Grupo A, Grupo B y Grupo C,
 26) heterocicilsulfonilo opcionalmente sustituido con, como mínimo, un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en Grupo A, Grupo B, Grupo C y oxo;
 en el que cada uno de los grupos amino, carbamoilo y cicloalquilo opcionalmente sustituidos está independientemente opcionalmente sustituido como mínimo por un sustituyente de los siguientes grupos:
 los anteriores 1) a 26) y
 27) alquilo opcionalmente sustituido con, como mínimo, un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en Grupo A y Grupo C,
 en el que cada uno de los grupos opcionalmente sustituidos arilo y heterociclilo están independientemente y opcionalmente sustituidos por, como mínimo, un sustituyente de los siguientes grupos:
 los anteriores 1) a 27),
 28) oxo y
 29) alquilendioxi;
- en el que el Grupo A comprende hidroxilo, halógeno, ciano, alcoxi, haloalcoxi, hidroxialcoxi, arilalcoxi, acilo, haloacilo, aminoacilo, aciloxi, carboxi, alcoxycarbonilo, carbamoilo, alquilcarbamoilo, y amino opcionalmente sustituido, en el que los susituyentes se seleccionan del grupo que consiste en alquilo, hidroxialquilo, alcoxialquilo, acilo, cicloalquilo, arilo y heterociclilo;
 en el que el Grupo B incluye alquilo, haloalquilo, hidroxialquilo, alcoxialquilo, aminoalquilo, alquilamino, alquilaminoalquilo, arilalquilo y heterocicilalquilo;
 en el que 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 se seleccionan del grupo que consiste en Grupo A, Grupo B y oxo;
 m es 1 ó 2;
 p es 0, 1 ó 2; y
 q es 0 ó 1;

y a condición de que
 cuando q es 0, X no es OH ni COOR⁵.

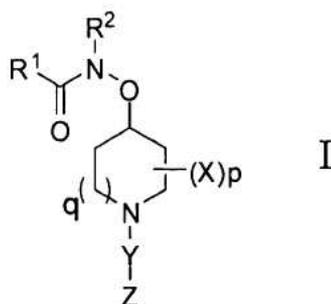
2. Compuesto, según la reivindicación 1, en el que Y es CR³R⁴ o SO₂; y R³ y R⁴ son cada uno de ellos independientemente hidrógeno, ciano, alquilo opcionalmente sustituido o arilo opcionalmente sustituido.
3. Compuesto, según la reivindicación 1, en el que Z es arilo opcionalmente sustituido o heterociclilo opcionalmente sustituido.
4. Compuesto, según la reivindicación 1, en el que Z es opcionalmente un fenilo sustituido.
5. Compuesto, según la reivindicación 1, en el que R¹ es alquilo opcionalmente sustituido, alquenilo opcionalmente sustituido, amino opcionalmente sustituido, carbamoilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, o heterociclilo opcionalmente sustituido, o bien

R¹ y R² pueden ser tomados conjuntamente con el átomo de nitrógeno adyacente para formar un anillo.

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

- 5 R¹ es alquilo opcionalmente sustituido, alqueniilo opcionalmente sustituido, carbamoilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, o heterociclilo opcionalmente sustituido, R² es hidrógeno, o bien
 R¹ y R² pueden ser tomados conjuntamente con el átomo de nitrógeno adyacente para formar un anillo,
 Y es SO₂; y
 10 Z es opcionalmente arilo sustituido.

7. Compuesto, según la reivindicación 1, que tiene la Fórmula I:



15

un éster, una amida, una sal farmacéuticamente aceptable o solvato de la misma, en la que:

R¹ es amino opcionalmente sustituido,

R² es hidrógeno o alquilo opcionalmente sustituido,

20 Y es CR³R⁴, CO o SO_m;

R³ y R⁴ son cada uno de ellos independientemente hidrógeno, ciano, alquilo opcionalmente sustituido, alqueniilo opcionalmente sustituido, alquinilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido o heterociclilo opcionalmente sustituido, o bien

R³ y R⁴ pueden ser tomados conjuntamente con el átomo de carbono adjunto para formar un anillo;

25 Z es alquilo opcionalmente sustituido, alqueniilo opcionalmente sustituido, alquinilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, NR⁵R⁶, COR⁵ o CONR⁵R⁶;

cada uno de X es independientemente =O, o alquilo opcionalmente sustituido, alqueniilo opcionalmente sustituido, alquinilo opcionalmente sustituido, halógeno, ciano, nitro, NR⁵R⁶, OR⁵, SR⁵, COR⁵, COOR⁵, CONR⁵R⁶, NR⁵COR⁶, OCOR⁵, SOR⁵, SO₂R⁵, SO₃R⁵, SONR⁵R⁶, SO₂NR⁵R⁶, NR⁵SOR⁶, o NR⁵SO₂R⁶;

30

R⁵ y R⁶ son cada uno de ellos independientemente hidrógeno, alquilo opcionalmente sustituido, alqueniilo opcionalmente sustituido, alquinilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido o heterociclilo opcionalmente sustituido;

35 en el que cada uno de los alquilo, alqueniilo y alquinilo opcionalmente sustituidos está opcionalmente e independientemente sustituido por lo menos con un sustituyente de los siguientes grupos;

- 1) halógeno,
- 2) hidroxilo,
- 3) carboxi,
- 4) mercapto,
- 5) ciano,
- 6) alcoxi opcionalmente sustituido con, como mínimo, un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en Grupo A y Grupo C,
- 7) acilo opcionalmente sustituido con, como mínimo, un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en Grupo A, Grupo B y Grupo C,
- 45 8) aciloxi opcionalmente sustituido con, como mínimo, un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en Grupo A, Grupo B y Grupo C,
- 9) alcoxycarbonilo opcionalmente sustituido con, como mínimo, un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en Grupo A y Grupo C.
- 50 10) ariloxycarbonilo opcionalmente sustituido con, como mínimo, un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en Grupo A, Grupo B y Grupo C,
- 11) alquiltio opcionalmente sustituido con, como mínimo, un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en Grupo A y Grupo C,
- 12) alquilsulfonilo opcionalmente sustituido con, como mínimo, un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en Grupo A y Grupo C,
- 55 13) amino opcionalmente sustituido con, como mínimo, un sustituyente seleccionado entre el grupo que

consiste en Grupo A, Grupo B y Grupo C,

14) imino opcionalmente sustituido con, como mínimo, un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en Grupo A, Grupo B y Grupo C,

15) carbamoilo opcionalmente sustituido con, como mínimo, un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en Grupo B y Grupo C,

16) carbamoiloxi opcionalmente sustituido con, como mínimo, un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en Grupo B y Grupo C,

17) tiocarbamoilo opcionalmente sustituido con, como mínimo, un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en Grupo B y Grupo C,

18) cicloalquilo opcionalmente sustituido con, como mínimo, un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en Grupo A, Grupo B y Grupo C,

19) cicloalquenilo opcionalmente sustituido con, como mínimo, un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en Grupo A, Grupo B y Grupo C,

20) arilo opcionalmente sustituido con, como mínimo, un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en Grupo A, Grupo B y Grupo C,

21) heterociclilo opcionalmente sustituido con, como mínimo, un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en Grupo A, Grupo B, Grupo C y oxo,

22) ariloxi opcionalmente sustituido con, como mínimo, un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en Grupo A, Grupo B y Grupo C,

23) ariltío opcionalmente sustituido con, como mínimo, un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en Grupo A, Grupo B y Grupo C,

24) cicloalquilsulfonilo opcionalmente sustituido con, como mínimo, un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en Grupo A, Grupo B y Grupo C,

25) arilsulfonilo opcionalmente sustituido con, como mínimo, un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en Grupo A, Grupo B y Grupo C,

26) heterociclilsulfonilo opcionalmente sustituido con, como mínimo, un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en Grupo A, Grupo B, Grupo C y oxo;

en el que cada uno de los grupos amino, carbamoilo y cicloalquilo opcionalmente sustituidos está independientemente opcionalmente sustituido como mínimo por un sustituyente de los siguientes grupos:

los anteriores 1) a 26) y

27) alquilo opcionalmente sustituido con, como mínimo, un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en Grupo A y Grupo C,

en el que cada uno de los grupos opcionalmente sustituidos arilo y heterociclilo están independientemente y opcionalmente sustituidos por, como mínimo, un sustituyente de los siguientes grupos:

los anteriores 1) a 27),

28) oxo y

29) alquilendioxi;

en el que el Grupo A comprende hidroxilo, halógeno, ciano, alcoxi, haloalcoxi, hidroxialcoxi, arilalcoxi, acilo, haloacilo, aminoacilo, acloxi, carboxi, alcoxycarbonilo, carbamoilo, alquilcarbamoilo, y amino opcionalmente sustituido, en el que los sustituyentes se seleccionan del grupo que consiste en alquilo, hidroxialquilo, alcoxialquilo, acilo, cicloalquilo, arilo y heterociclilo;

en el que el Grupo B incluye alquilo, haloalquilo, hidroxialquilo, alcoxialquilo, aminoalquilo, alquilamino, alquilaminoalquilo, arilalquilo y heterociclilalquilo;

en el que 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 se seleccionan del grupo que consiste en Grupo A, Grupo B y oxo;

m es 1 ó 2;

p es 0, 1 ó 2; y

q es 0 ó 1;

8. Composición farmacéutica que comprende el compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, y un portador farmacéuticamente aceptable.

9. Compuesto, según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, a utilizar en un procedimiento para el tratamiento, prevención o mejora de una alteración que responde al bloqueo de los canales de calcio en un mamífero afectado de dicha alteración.

10. Compuesto, según la reivindicación 9, en el que se trata, previene o mejora una alteración que responde al bloqueo de los canales de calcio de tipo N.

11. Compuesto, según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, para su utilización en un procedimiento para el tratamiento, prevención o mejora de infarto, daños neuronales resultantes de trauma en la cabeza, epilepsia, dolor, hemicránea, alteraciones de la conducta, esquizofrenia, alteraciones neurodegenerativas, depresión, ansiedad, psicosis, hipertensión o arritmia cardíaca en un mamífero.

12. Compuesto, según la reivindicación 11, para su utilización en un procedimiento para el tratamiento, prevención o mejora del dolor seleccionado de dolor crónico, dolor agudo y dolor quirúrgico.

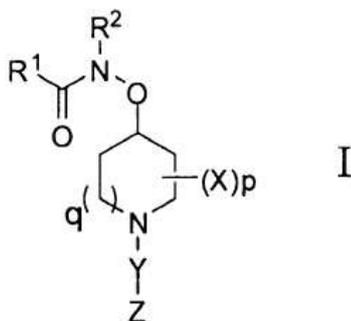
5 13. Compuesto, según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, para su utilización en un procedimiento para modular canales de calcio en un mamífero.

14. Compuesto, según la reivindicación 13, en el que se modula el canal de calcio de tipo N.

10 15. Compuesto que tiene la Fórmula I, según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en el que el compuesto es ^3H , ^{11}C , o ^{14}C radiomarcado.

16. Procedimiento de rastreo de un compuesto candidato en cuanto a la capacidad de unirse a un receptor utilizando un compuesto radiomarcado, según la reivindicación 15, que comprende a) introducir una concentración fija del compuesto radiomarcado en el receptor para formar una mezcla; b) triturar la mezcla con un compuesto candidato; y c) determinar la unión del compuesto candidato con respecto a dicho receptor.

17. Composición farmacéutica a utilizar en un procedimiento para modular canales de calcio en un mamífero, que comprende el compuesto de Fórmula I:



20

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

25 R^1 es alquilo opcionalmente sustituido, alqueno opcionalmente sustituido, alquino opcionalmente sustituido, amino opcionalmente sustituido, carbamoilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido o heterociclilo opcionalmente sustituido,

R^2 es hidrógeno o alquilo opcionalmente sustituido, o bien

R^1 y R^2 pueden ser tomados conjuntamente con los átomos adyacentes para formar un anillo;

Y es CR^3R^4 , CO ó SO_m

30 R^3 y R^4 son cada uno de ellos independientemente hidrógeno, ciano, alquilo opcionalmente sustituido, alqueno opcionalmente sustituido, alquino opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido o heterociclilo opcionalmente sustituido, o bien

R^3 y R^4 pueden ser tomados conjuntamente con el átomo de carbono adyacente para formar un anillo;

35 Z es alquilo opcionalmente sustituido, alqueno opcionalmente sustituido, alquino opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, NR^5R^6 , COR^5 o CONR^5R^6 ;

cada uno de X es independientemente =O, o alquilo opcionalmente sustituido, alqueno opcionalmente sustituido, alquino opcionalmente sustituido, halógeno, ciano, nitro, NR^5R^6 , OR^5 , SR^5 , COR^5 , COOR^5 , CONR^5R^6 , NR^5COR^6 , OCOR^5 , SOR^5 , SO_2R^5 , SO_3R^5 , SONR^5R^6 , $\text{SO}_2\text{NR}^5\text{R}^6$, NR^5SOR^6 , o $\text{NR}^5\text{SO}_2\text{R}^6$;

40 R^5 y R^6 son cada uno de ellos independientemente hidrógeno, alquilo opcionalmente sustituido, alqueno opcionalmente sustituido, alquino opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido o heterociclilo opcionalmente sustituido;

en el que cada uno de los alquilo, alqueno y alquino opcionalmente sustituidos está opcionalmente e independientemente sustituido por lo menos con un sustituyente de los siguientes grupos;

45

- 1) halógeno,
- 2) hidroxí,
- 3) carboxi,
- 4) mercapto,

50

5) ciano,

6) alcoxi opcionalmente sustituido con, como mínimo, un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en Grupo A y Grupo C,

7) acilo opcionalmente sustituido con, como mínimo, un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en Grupo A, Grupo B y Grupo C,

55

8) aciloxi opcionalmente sustituido con, como mínimo, un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste

- en Grupo A, Grupo B y Grupo C,
- 9) alcoxycarbonilo opcionalmente sustituido con, como mínimo, un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en Grupo A y Grupo C.
- 5 10) ariloxycarbonilo opcionalmente sustituido con, como mínimo, un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en Grupo A, Grupo B y Grupo C,
- 11) alquiltío opcionalmente sustituido con, como mínimo, un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en Grupo A y Grupo C,
- 12) alquilsulfonilo opcionalmente sustituido con, como mínimo, un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en Grupo A y Grupo C,
- 10 13) amino opcionalmente sustituido con, como mínimo, un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en Grupo A, Grupo B y Grupo C,
- 14) imino opcionalmente sustituido con, como mínimo, un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en Grupo A, Grupo B y Grupo C,
- 15 15) carbamoilo opcionalmente sustituido con, como mínimo, un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en Grupo B y Grupo C,
- 16) carbamoiloxi opcionalmente sustituido con, como mínimo, un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en Grupo B y Grupo C,
- 17) tiocarbamoilo opcionalmente sustituido con, como mínimo, un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en Grupo B y Grupo C,
- 20 18) cicloalquilo opcionalmente sustituido con, como mínimo, un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en Grupo A, Grupo B y Grupo C,
- 19) cicloalquenilo opcionalmente sustituido con, como mínimo, un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en Grupo A, Grupo B y Grupo C,
- 20 20) arilo opcionalmente sustituido con, como mínimo, un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en Grupo A, Grupo B y Grupo C,
- 25 21) heterociclilo opcionalmente sustituido con, como mínimo, un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en Grupo A, Grupo B, Grupo C y oxo,
- 22) ariloxi opcionalmente sustituido con, como mínimo, un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en Grupo A, Grupo B y Grupo C,
- 30 23) ariltío opcionalmente sustituido con, como mínimo, un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en Grupo A, Grupo B y Grupo C,
- 24) cicloalquilsulfonilo opcionalmente sustituido con, como mínimo, un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en Grupo A, Grupo B y Grupo C,
- 35 25) arilsulfonilo opcionalmente sustituido con, como mínimo, un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en Grupo A, Grupo B y Grupo C,
- 26) heterocicilsulfonilo opcionalmente sustituido con, como mínimo, un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en Grupo A, Grupo B, Grupo C y oxo y similares;
- en el que cada uno de los grupos amino, carbamoilo y cicloalquilo opcionalmente sustituidos está independientemente opcionalmente sustituido como mínimo por un sustituyente de los siguientes grupos:
- 40 los anteriores 1) a 26) y
- 27) alquilo opcionalmente sustituido con, como mínimo, un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en Grupo A y Grupo C,
- en el que cada uno de los grupos opcionalmente sustituidos arilo y heterociclilo están independientemente y opcionalmente sustituidos por, como mínimo, un sustituyente de los siguientes grupos:
- 45 los anteriores 1) a 27),
- 28) oxo y
- 29) alquilendioxo;

50 en el que el Grupo A comprende hidroxilo, halógeno, ciano, alcoxi, haloalcoxi, hidroxialcoxi, arilalcoxi, acilo, haloacilo, aminoacilo, aciloxi, carboxi, alcoxycarbonilo, carbamoilo, alquilcarbamoilo, y amino opcionalmente sustituido, en el que los susituyentes se seleccionan del grupo que consiste en alquilo, hidroxialquilo, alcoxialquilo, acilo, cicloalquilo, arilo y heterociclilo;

en el que el Grupo B incluye alquilo, haloalquilo, hidroxialquilo, alcoxialquilo, aminoalquilo, alquilamino, alquilaminoalquilo, arilalquilo y heterocicilalquilo;

55 en el que 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 se seleccionan del grupo que consiste en Grupo A, Grupo B y oxo;

m es 1 ó 2;
p es 0, 1 ó 2; y
60 q es 0 ó 1;

y un portador farmacéuticamente aceptable.