



11-97206

Delegatura de Propiedad Industrial
División de Nuevas Creaciones



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 11-097206-00000-0000

Fecha: 2011-08-02 14:29:30 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 232

SOLICITUD DE

PATENTE DE INVENCION PCT ENTRADA EN FASE NACIONAL

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 11-097206-00000-0000

Fecha: 2011-08-02 14:29:30 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 MODELOIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 232

21. EXPEDIENTE No. _____

54. TITULO: NUEVAS BENCESULFONAMIDAS COMO
BLOQUEADORES DE CANALES DE CALCIO

52. CLASIFICACION INTERNACIONAL: C07D 211/58, C07D 471/06, C07D
487/06, A61K 31/4958, A61P
25/04, A61P 25/28

71. SOLICITANTE: ABBOTT LABORATORIES

DOMICILIO: 100 Abbott Park Road, Abbott Park, Illinois
60064, ESTADOS UNIDOS DE AMERICA

74. APODERADO: Dra. MARGARITA CASTELLANOS A.

22. BOGOTA, D.C., _____

19-08-2011



PETITORIO



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

Fecha: 2011-08-02 14:29:30
 Tra. 11 PATENTEIYII
 Act. 411 PRESENTACION

Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
 Eve: 378 FASENACIONALI
 Folios: 232

FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD DE PATENTES
PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL

SOLICITUD DE:

①

☒ Patente de Invención.☐ Patente de Modelo de Utilidad.☒ Capítulo I☐ Capítulo II

②

SOLICITANTE (71)

Nombre: **ABBOTT LABORATORIES**

Dirección: 100 Abbott Park Road
 Abbott Park, Illinois 60064
 ESTADOS UNIDOS DE AMERICA
 Domicilio: Abbott Park, Illinois - ESTADOS
 UNIDOS DE AMERICA
 Lugar de Constitución: ESTADOS UNIDOS DE
 AMERICA

Teléfono: Fax:
 E-mail:

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☐ NIT ☐C.E. ☐ Otro ☐Número Cual

③

REPRESENTANTE
O APODERADONombre: **MARGARITA CASTELLANOS A.**Dirección: **CALLE 94A No. 7A-09**Teléfono: **7560770** Fax: **7550158**E-mail: info@castellanosyco.com

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☒ NIT ☐C.E. ☐ Otro ☐
Cual Número 39'779.654 TPA 70.819

④

INVENTOR (ES) (72)

VER ANEXO # 1

⑤

PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/US2010/020964Fecha 14/01/2010Publicación Internacional No. WO 2010/083264 A1Fecha 22/07/2010

⑥

Título (54)

NUEVAS BENCESULFONAMIDAS COMO BLOQUEADORES DE CANALES DE
CALCIO

⑦

Clasificación Internacional (51)

C07D 211/58, C07D 471/06, C07D 487/06, A61K 31/4958, A61P 25/04, A61P 25/28

⑧

Prioridad

SI ☒ NO ☐

(33) País de Origen

US

(32) Fecha

15/01/2009

(31) Número de Solicitud

61/144,899

⑨

Comprobantes de pago Nos.

11-0067174 y 11-0067175Fecha Julio 12 de 2011

Instrucciones para el diligenciamiento del presente formulario, ver reverso de esta página.

10 Anexos

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.
- ☒ Documento que acredite la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
- ☒ Poderes, si fuere el caso, junto con la sustitución del mismo a mi favor
- ☐ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.
- ☐ Declaraciones.
- ☒ Copia de la solicitud internacional (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos).
- ☒ Traducción de la solicitud internacional al castellano (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos).
- ☐ Copia del examen preliminar internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen Preliminar (IPEA).
- ☐ Traducción del examen preliminar internacional efectuado por la IPEA.
- ☐ De ser el caso, copia del contrato de acceso.
- ☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.
- ☐ De ser el caso, certificado de depósito del material biológico.
- ☐ Arte final 12x12
- ☐ De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- ☐ De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional.
- ☒ Otros: Tarjeta Propietario, Extracto para la publicación, Formas PCT/IB/306 (Notificación de un Cambio)

11 FIGURA CARACTERISTICA:



12 Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE:

MARGARITA CASTELLANOS ABONDANO

FIRMA:

Margarita Castellanos Abondano

C.C. No. 39'779.654 Usaquén - TPA 70.819 C.S.J.

U2 ABU. 2011

CASTELLANOS & CO LTDA
ABOGADOS
Calle 94 A No. 7 A-09
Bogotá, D.C. – COLOMBIA

ANEXO # 1
INVENTORES

1. **QINGWEI ZHANG**
107 Suffolk Lane
Grayslake, IL 60030
ESTADOS UNIDOS DE AMERICA
2. **ANDREW O. STEWART**
1289 Thornbury Lane
Libertyville, IL 60048
ESTADOS UNIDOS DE AMERICA
3. **ZHIREN XIA**
N. Delany Road
Gurnee, IL 60031
ESTADOS UNIDOS DE AMERICA
4. **MICHAEL F. JARVIS**
356 S. Old Word Court
Vernon Hills, IL 60061
ESTADOS UNIDOS DE AMERICA
5. **VICTORIA E. SCOTT**
1724 Virginia Avenue
Libertyville, IL 60048
ESTADOS UNIDOS DE AMERICA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800.176.089-2

- / -

000004

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

RECIBO DE CAJA

No. 11 - 0067174

Bogotá D.C., Julio 12 de 2011 - 14:16:10

RECIBIDO DE : CASTELLANOS Y Y CO

NI 800.174.641

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR. PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	181527732	12/07/2011	13.812.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr. UNDITARIO	Vr. CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE INVENCIÓN	571.000.00	571.000.00
				\$571.000.00

SON: **QUINIENTOS SETENTA Y UN MIL PESOS MONEDA CORRIENTE**

Responsable: _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 11-097206-00000-0000

Fecha: 2011-08-02 14:29:30 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eva: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 232

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 11-097206-00000-0000

Fecha: 2011-08-02 14:29:30 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 12 MODELOIYII Eva: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 232

Sede Centro: Carrera 13 No. 27 - 00 Pisos 3,4,5 y 10 Bogotá, D.C. - Colombia

Web: www.sic.gov.co e-mail: info@sic.gov.co Conmutador: (571) 5870000 Fax: (571) 5870284 Línea: 018000-910165 Call Center: (571) 6513240

Julio 12 de 2011 - 14:16:13

6000005

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800.176.089-2

-/-



RECIBO DE CAJA

No. 11 - 0067175

Bogotá D.C., Julio 12 de 2011 - 14:16:10

RECIBIDO DE : CASTELLANOS Y Y CO

NI 800.174.641

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	181527732	12/07/2011	13.812.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr. LINDITARIO	Vr. CONCEPTO
1	50005-01-09 OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD INDUSTRIAL	99 OTROS SERVICIOS ADMINISTRATIVOS	351.000.00	351.000.00
				\$351.000.00

SON: **TRESIENTOS CINCUENTA Y UN MIL PESOS MONEDA CORRIENTE***

Responsable: _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 11-097206-00000-0000

Fecha: 2011-08-02 14:29:30 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 232

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 11-097206-00000-0000

Fecha: 2011-08-02 14:29:30 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 12 MODELOIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 232

Sede Centro: Carrera 13 No. 27 - 00 Pisos 3,4,5 y 10 Bogotá, D.C. - Colombia

Web: www.sic.gov.co e-mail: info@sic.gov.co Conmutador: (571) 5870000 Fax: (571) 5870284 Línea: 018000-910165 Call Center: (571) 6513240

Julio 12 de 2011 - 14:16:13

El (los)

ABBOTT LABORATORIES

Domiciliados en

100 Abbott Park Road
Abbott Park
Illinois 60064
E.U.A.

Nombran por el presente a XIMENA CASTELLANOS A. y/o MARGARITA CASTELLANOS A. abogadas con oficinas en la Calle 94A No. 7A-09, Bogotá-Colombia para

y para obtener la protección de mi (nuestra) propiedad Industrial y con este fin autorizamos a dichos apoderados para que nos representen ante cualesquiera autoridades o personas de los órdenes administrativo, contencioso -administrativo y judicial en todo lo relacionado con los siguientes actos y gestiones:

- Obtención de patentes de invención, modelos y dibujos industriales; registro de marcas de fábrica, de servicio, colectivas o defensivas y de denominaciones de origen, depósito de nombres y enseñas comerciales; su renovación, prórroga, inscripción de traspaso y cambio de nombre o domicilio, cancelación voluntaria y el registro de licencias de uso de esos derechos;
- Para la obtención de registros sanitarios;
- Acciones de oposición, observación, cancelación, nulidad, medidas cautelares y en general los juicios civiles, penales, administrativos o contencioso - administrativos que promovamos o se nos promuevan.

Pudiendo en todos los actos y gestiones arriba mencionados sustituir éste mandato, transigir, desistir, recibir, cancelar, renunciar, aceptar notificaciones y nombrar apoderados judiciales y extrajudiciales.

Finalmente, este poder ratifica la validez de todos los actos y solicitudes que, a nombre de la poderdante hubieren realizado los apoderados en relación con las facultades anteriormente enumeradas, antes de la suscripción del presente poder

Dado y firmado hoy 19 de Noviembre de 2008

en Abbott Park, Illinois,
ESTADOS UNIDOS DE AMERICA

por ABBOTT LABORATORIES
(firma ilegible) Paul D. Yasger
(El notario debe suscribir el documento en la pagina siguiente)

(Se requiere legalización consular o mediante apostilla)

I (we) the undersigned

ABBOTT LABORATORIES

Of

100 Abbott Park Road
Abbott Park
Illinois 60064
USA

hereby grant(s) Power of Attorney to XIMENA CASTELLANOS A. and /or MARGARITA CASTELLANOS a. attorneys residing at Calle 94A No. 7A-09, Bogotá- Colombia, to

and to obtain the protection of my (our) Industrial Property, for which purpose we authorize the said attorneys to represent us before any authorities, or persons, specially those, administrative, contentious and judicial, in all matters concerning the following:

- Obtainment of patents, models and designs, registration of trademarks, service, collective and defensive marks, and of designations of origin; the deposit of trade names and emblems; its renewal, extension, recordal of assignments, change of name or domicile, voluntary cancellation, and the registration of licenses of use of the above rights;
- For the obtainment of Sanitary registrations;
- Actions of opposition, cancellation, nullity, infringement, granting of licenses; and in general the civil, criminal and administrative suits related to those rights; actions and suits instituted by us or against us;

In all the above matters ~~they~~ may substitute this power of attorney, compromise, desist, cancel, receive, renounce, accept notifications and appoint attorneys in fact, in or out of court.

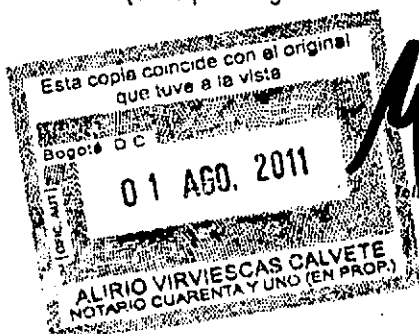
Finally, this power of attorney ratifies the validity of all acts and applications made by the representatives in the name of the signatory of this power of attorney, with regard to the faculties above given, before the execution of the present power of attorney.

Given and signed this 19 day of November, 2008

in Abbott Park, Illinois, USA 60064

by Paul D. Yasger, Assistant Secretary, DVP, Associate General Counsel
(Notary shall execute on the other side)

(Consular legalization or apostille is required)



CASTELLANOS & CO

ABOGADOS COLOMBIA

Calle 94A No. 7A-09 - P.O.Box 6349 - Bogotá, Colombia
Phone (571) 610 74 20 / - Fax (571) 610 07 06 - e-mail info@castellanosyco.com

* Abbott at its sole discretion

Hoy 19 de Nov. del año 2008
compareció (eron) personalmente
Paul D. Yasger

a quienes conozco como la(s) personas que firma(n) en
representación de la Sociedad (Compañía) denominada
ABBOTT LABORATORIES

Certifico :

a) Que ABBOTT LABORATORIES

es una sociedad/Compañía legalmente constituida y
existente de acuerdo con las leyes de Estados Unidos de
América

b) Que el domicilio de dicha Sociedad/Compañía es:

100 Abbott Park Road
Abbott Park
Illinois 60064
EUA

c) Que el objeto u objetos para los cuales se otorga el
presente poder están comprendidos dentro del objeto
social de la mencionada Sociedad /Compañía.

d) Que el Sr. Paul D. Yasger

está autorizado para otorgar el presente poder. Lo anterior
esta probado por medio de los siguientes documentos, que
certifico he visto*

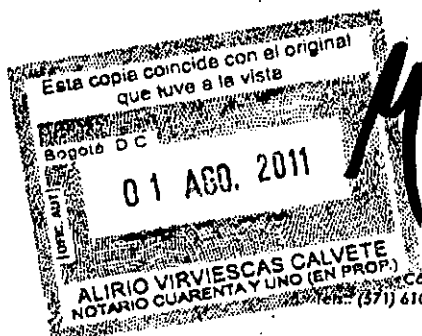
(Ciudad) Abbott Park

(Estado) Illinois

Hoy 19 del Noviembre de 2008

(Notario Público)

*Los documentos debe identificarse con fecha y origen.



CASTELLANOS & CO

ABOGADOS COLOMBIA

Calle 94A No. 7A-09 - P.O. Box 6349 - Bogotá, Colombia
Tel: (371) 610 74 20 / - Fax (371) 610 07 06 - e-mail info@castellanosyco.com

On this 19 day of November of 2008
personally appeared Paul D. Yasger,
whom I know to be the person(s) who signed this document as
representative(s) of the Corporation /Company named
ABBOTT LABORATORIES

I certify:

a) That ABBOTT LABORATORIES

is a corporation (Company legally constituted and in
existence in accordance with the laws of United States of
America

b) That the domicile of said Corporation/Company is

100 Abbott Park Road
Abbott Park
Illinois 60064
USA

c) That the purpose or purposes for which the present
Power of Attorney is granted are comprised within the
object set forth in the charter of the mentioned
Corporation/Company.

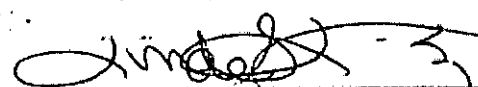
d) That Mr. Paul D. Yasger

is (are) authorized to grant the present Power of Attorney. The
aforementioned was duly proven through the following
documents and I duly certify having seen them*: Appointment
of Corporate Officer dated March 6, 2008 and signed by Mile
D. White, Chairman of the Board and Chief Executive Office of
Abbott Laboratories

(City) Abbott Park

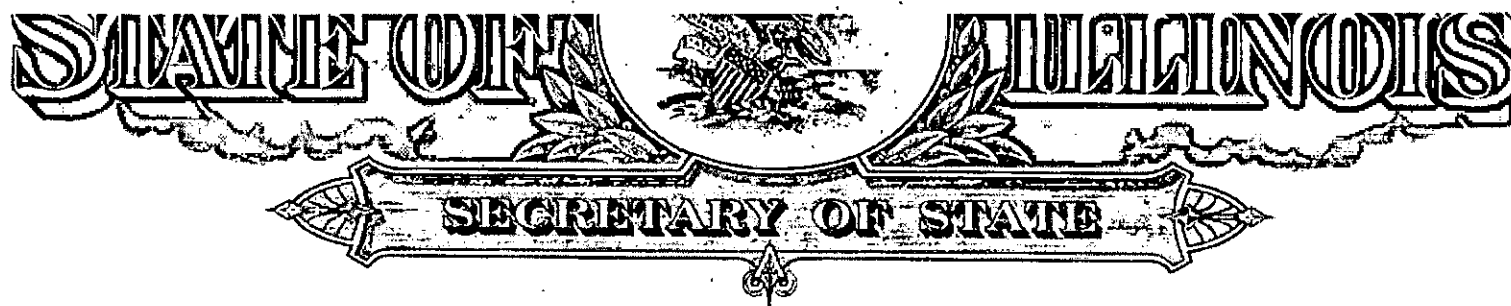
(State) Illinois

this 19th day of November of the year 2008


(Notary Public)

*Documents must be identified with date and origin





SPRINGFIELD, ILLINOIS

APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 Octobre 1961)

1. Country: United States of America

This public document

2. has been signed by LINDA S LUTZ

3. acting in the capacity of NOTARY PUBLIC, MCHENRY COUNTY

4. bears the seal/stamp of STATE OF ILLINOIS

Certified

5. Springfield, Illinois

6. NOVEMBER 26, 2008

7. by the Secretary of State, State of Illinois

8. No. S08DL14032

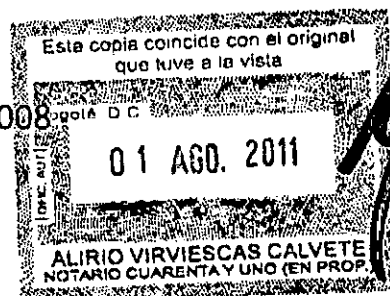
9. Seal/Stamp:



10. Signature:

Jesse White

JESSE WHITE
SECRETARY OF STATE
STATE OF ILLINOIS



-----TRADUCCION OFICIAL No. 081205-----

de un documento escrito en INGLES, el cual para su identificación lleva el sello de la Traductora e Intérprete Oficial, Res. 2755/68 y 01144/97 de Minjusticia, al igual que la presente.-----

(Adjunto a un documento de PODER de Abbott Laboratories)

(fdo) ilegible

Notario Público

SELLO OFICIAL

Notario Público – Estado de Illinois

LINDA S. LUTZ

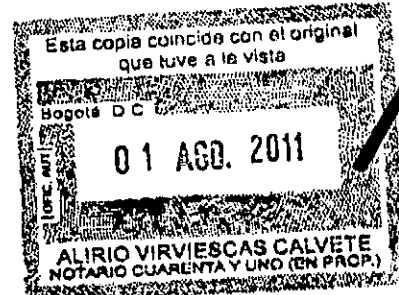
Mi comisión vence 07/23/11

ESTADO DE ILLINOIS

Secretario de Estado

Springfield, Illinois

APOSTILLA



(Convención de La Haya de 5 de Octubre de 1961)

1. País: Estados Unidos de América

Este documento público

2. ha sido firmado por LINDA S. LUTZ

3. actuando en su calidad de Notario Público, Condado de McHenry

4. lleva el sello del Estado de Illinois

CERTIFICADO

5. en Springfield, Illinois
6. El día 26 de Noviembre de 2008
7. Por el Secretario de Estado, Estado de Illinois
8. No. S08DL14032
9. Sello
10. Firma: (fdo) Jesse White

JESSE WHITE

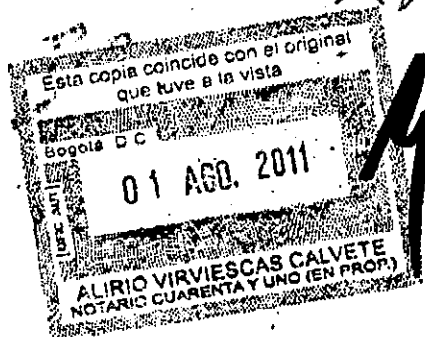
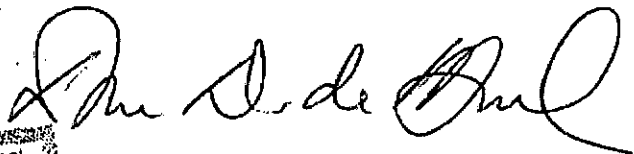
Secretario de Estado

Estado de Illinois

(Sello en oblea dorada)

ES TRADUCCION FIEL Y COMPLETA, a la cual me remito,

Bogotá, D. C., Diciembre 17, 2008



PATENT COOPERATION TREATY

PCT/US2010/020964

From the INTERNATIONAL BUREAU

PCTNOTIFICATION OF THE RECORDING
OF A CHANGE(PCT Rule 92bis.1 and
Administrative Instructions, Section 422)

To:

MUELLER, Lisa, V.
Polsinelli Shughart PC
700 W. 47th Street
Suite 1000
Kansas City, MO 64112
ETATS-UNIS D'AMERIQUE

Date of mailing (day/month/year) 27 May 2011 (27.05.2011)	IMPORTANT NOTIFICATION
Applicant's or agent's file reference 9742WOO1	
International application No. PCT/US2010/020964	International filing date (day/month/year) 14 January 2010 (14.01.2010)

1. The following indications appeared on record concerning:

☒ the applicant ☒ the inventor ☐ the agent ☐ the common representative

Name and Address	State of Nationality	State of Residence
	Telephone No.	
	Facsimile No.	
	E-mail address	

2. The International Bureau hereby notifies the applicant that the following change has been recorded concerning:

☒ the person ☐ the name ☐ the address ☐ the nationality ☐ the residence

Name and Address JARVIS, Michael F. 356 S. Old Wood Court Vernon Hills, IL 60061 United States of America	State of Nationality US	State of Residence US
	Telephone No.	
	Facsimile No.	
	E-mail address ☐ Notifications by e-mail authorized	

3. Further observations, if necessary:

The person identified in Box 2 has been added applicant for US only and inventor for all designated States.

4. A copy of this notification has been sent to:

☒ the receiving Office ☐ the International Preliminary Examining Authority
☐ the International Searching Authority ☒ the designated Offices concerned
☐ the Authority(ies) specified for supplementary search ☐ the elected Offices concerned
☐ other:

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland Facsimile No. +41 22 338 71 30	Authorized officer Suarez Javier e-mail pt09.pct@wipo.int Telephone No. +41 22 338 74 09
---	---

PATENT COOPERATION TREATY

PCT/US2010/020964

From the INTERNATIONAL BUREAU

PCTNOTIFICATION OF THE RECORDING
OF A CHANGE(PCT Rule 92bis.1 and
Administrative Instructions, Section 422)

To:

MUELLER, Lisa, V.
Polisinelli Shughart PC
700 W. 47th Street
Suite 1000
Kansas City, MO 64112
ETATS-UNIS D'AMERIQUE

Date of mailing (day/month/year) 27 May 2011 (27.05.2011)	IMPORTANT NOTIFICATION
Applicant's or agent's file reference 9742WOO1	
International application No. PCT/US2010/020964	International filing date (day/month/year) 14 January 2010 (14.01.2010)

1. The following indications appeared on record concerning:

☒ the applicant ☒ the inventor ☐ the agent ☐ the common representative

Name and Address	State of Nationality	State of Residence
	Telephone No.	
	Facsimile No.	
	E-mail address	

2. The International Bureau hereby notifies the applicant that the following change has been recorded concerning:

☒ the person ☐ the name ☐ the address ☐ the nationality ☐ the residence

Name and Address SCOTT, Victoria E. 1724 Virginia Avenue Libertyville, IL 60048 United States of America	State of Nationality US	State of Residence US
	Telephone No.	
	Facsimile No.	
	E-mail address ☐ Notifications by e-mail authorized	

3. Further observations, if necessary:
The person identified in Box 2 has been added applicant for US only and inventor for all designated States

4. A copy of this notification has been sent to:

☒ the receiving Office	☐ the International Preliminary Examining Authority
☐ the International Searching Authority	☒ the designated Offices concerned
☐ the Authority(ies) specified for supplementary search	☐ the elected Offices concerned
	☐ other:

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland	Authorized officer Suarez Javier e-mail pt09.pct@wipo.int Telephone No. +41 22 338 74 09
---	---

Facsimile No. +41 22 338 71 30

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau(43) International Publication Date
22 July 2010 (22.07.2010)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2010/083264 A1

(51) International Patent Classification:

C07D 211/58 (2006.01) A61K 31/4985 (2006.01)
C07D 471/06 (2006.01) A61P 25/04 (2006.01)
C07D 487/06 (2006.01) A61P 25/28 (2006.01)

(21) International Application Number:

PCT/US2010/020964

(22) International Filing Date:

14 January 2010 (14.01.2010)

(25) Filing Language:

English

(26) Publication Language:

English

(30) Priority Data:

61/144,899 15 January 2009 (15.01.2009) US

(71) Applicant (for all designated States except US): **ABBOTT LABORATORIES** [US/US]; 100 Abbott Park Road, Abbott Park, IL 60064 (US).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): **ZHANG, Qingwei** [US/US]; 107 Suffolk Lane, Grayslake, IL 60030 (US). **STEWART, Andrew, O.** [US/US]; 1289 Thornbury Lane, Libertyville, IL 60048 (US). **XIA, Zhiren** [US/US]; 1031 N. Delany Road, Gurnee, IL 60031 (US).(74) Agent: **MUELLER, Lisa, V.**; Polsinelli Shughart PC, 700 W. 47th Street, Suite 1000, Kansas City, MO 64112 (US).

(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of national protection available): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PE, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(84) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Published:

- with international search report (Art. 21(3))
- before the expiration of the time limit for amending the claims and to be republished in the event of receipt of amendments (Rule 48.2(h))

(54) Title: NOVEL BENZENESULFONAMIDES AS CALCIUM CHANNEL BLOCKERS

(57) Abstract: The present application relates to calcium channel inhibitors comprising compounds of formula (I), formula (II), formula (III), or formula (IV), wherein L1, R1, R2, R3, R4, R5, R6, R7 and R_c are as defined in the specification. The present application also relates to compositions comprising such compounds, and methods of treating conditions and disorders using such compounds and compositions.

NOVEL BENZENESULFONAMIDES AS CALCIUM CHANNEL BLOCKERS**TECHNICAL FIELD**

5 The present invention relates to compounds that are calcium channel blockers, compositions including such compounds, and methods of treating conditions and disorders using such compounds and compositions.

BACKGROUND OF THE INVENTION

10 Voltage-gated calcium channels (VGCC) play an integral role in the regulation of membrane ion conductance, neurotransmitter release, and cellular excitability. VGCC are composed of the pore-forming α_1 subunit and auxiliary $\alpha_2\delta$ and β subunits that modulate channel expression and functional properties (Dolphin, A. C. A short history of voltage-gated calcium channels. *British Journal of Pharmacology* 2006, 147 (Suppl. 1), S56-S62.). These channels can be classified into low-voltage activated (LVA; T-type or $\text{Ca}_v3.x$) and
15 high-voltage activated (HVA; L-type or $\text{Ca}_v1.x$ and N-, P/Q- and R-types or $\text{Ca}_v2.x$) channels. N-, P/Q and R channels typically activate at more positive membrane potentials (~ -30 mV) and are involved in "presynaptic" neurotransmission (McGivern J. G. Targeting N-type and T-type calcium channels for the treatment of pain. *Drug Discovery Today* 2006, 11, 245-253.). T-type channels are activated at relatively negative membrane potentials (~ -60
20 mV) and are primarily involved in "postsynaptic" excitability (Shin, H.-S.; et al. T-type Ca^{2+} channels as therapeutic targets in the nervous system. *Curr. Opin. in Pharmacology* 2008, 8, 33-41.).

 N-type channel α_8 subunits are encoded by a single gene (α_{1B} or $\text{Ca}_v2.2$) in contrast to pharmacologically defined L- and T-type currents that are encoded by multiple α_1 -subunit
25 genes. A diversity of N-type channels arises due to extensive alternative splicing of the α subunit gene that generates variants with different expression patterns and GPCR-modulated biophysical properties (Gray, A. C.; et al. Neuronal calcium channels: splicing for optimal performance. *Cell Calcium*, 2007, 42(4-5), 409-417.). The primary sequence for $\text{Ca}_v2.2$ is highly conserved across species (rat and human share 91% identity at the amino acid level).

30 N-type channels are widely expressed in the central nervous system (CNS) (cortex, hippocampus, striatum, thalamus, brain stem nuclei and spinal cord) and in the peripheral nervous system (PNS) (adult sympathetic nervous system and dorsal root ganglia) (Ino, M.; et al. Functional disorders of the sympathetic nervous system in mice lacking the α_{1B} subunit

(Ca_v2.2) of N-type calcium channels. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 2001, 98(9), 5323-5328). In pain pathways, N-type channels are expressed in the rostral ventral medulla, an important site of descending pain modulation (Urban, M. O.; et al. Medullary N-type and P/Q-type calcium channels contribute to neuropathy-induced allodynia. *Neuroreport* 2005, 16(6), 563-566.) and are a major contributor to the synaptic neurotransmission that occurs between C/Aδ nociceptors and spinal lamina I neurons (Bao, J.; et al. Differences in Ca²⁺ channels governing generation of miniature and evoked excitatory synaptic currents in spinal laminae I and II. *J Neurosci.* 1998, 18(21), 8740-50. Heinke, B.; et al. Pre- and postsynaptic contributions of voltage-dependent Ca²⁺ channels to nociceptive transmission in rat spinal lamina I neurons. *Eur. J. Neurosci.* 2004, 19(1), 103-111.). In contrast, P/Q type channels are expressed almost exclusively in laminae II-IV of the spinal cord and show little co-localization with Substance P and N-type channels (Westenbroek, R. E.; et al. Localization of Ca²⁺ channel subtypes on rat spinal motor neurons, interneurons, and nerve terminals. *J. Neurosci.* 1998, 18(16), 6319-6330.).

Following nerve injury there is increased expression of Ca_v2.2 (Westenbroek, R. E.; et al. Localization of Ca²⁺ channel subtypes on rat spinal motor neurons, interneurons, and nerve terminals. *J. Neurosci.* 1998, 18(16), 6319-6330. Cizkova, D.; et al. Localization of N-type Ca²⁺ channels in the rat spinal cord following chronic constrictive nerve injury. *Exp. Brain Res.* 2002, 147, 456-463. Yokoyama, K.; et al. Plastic change of N-type calcium channel expression after preconditioning is responsible for prostaglandin E2-induced long-lasting allodynia. *Anesthesiology* 2003, 99(6), 1364-1370.) and α2δ1 subunits (Luo, Z. D.; et al. Upregulation of dorsal root ganglion α2δ calcium channel subunit and its correlation with allodynia in spinal nerve-injured rats. *J. Neurosci.* 2001, 21(6), 1868-1875. Newton, R. A.; et al. Dorsal root ganglion neurons show increased expression of the calcium channel α2δ-1 subunit following partial sciatic nerve injury. *Mol. Brain Res.* 2001, 95(1-2), 1-8.) in addition to increases in the superficial layers of the dorsal horn of the spinal cord supporting a role for N-type channels in neuropathic pain. Recently a nociceptor-specific Ca_v2.2 splice variant has been identified in the dorsal root ganglion (Bell, T. J.; et al. Cell specific alternative splicing increases calcium channel density in the pain pathway. *Neuron* 2004, 41(1), 127-138.). These channels have distinct electrophysiological properties and current densities (Castiglioni, A. J.; et al. Alternative splicing in the C-terminus of Ca_v2.2 controls expression and gating of N-type calcium channels. *J. Physiol.* 2006, 576(Pt 1), 119-134.) compared to wild-type Ca_v2.2 channels. While G-protein coupled receptor inhibition of

wildtype N-type channels is typically mediated by G $\beta\gamma$ and is voltage-dependent, the nociceptor specific splice variant is inhibited by GPCR activation (e.g. opioids) in a voltage-independent fashion (Raingo, J.; et al. Alternative splicing controls G protein-dependent inhibition of N-type calcium channels in nociceptors. *Nat. Neurosci.* 2007, 10(3), 285-292.).

5 This mechanism substantially increases the sensitivity of Ca_v2.2 channels to opiates and gamma-aminobutyric acid (GABA) suggesting that cell-specific alternative splicing of mRNA for Ca_v2.2 channels serves as a molecular switch that controls the sensitivity of N-type channels to neurotransmitters and drugs that modulate nociception. Collectively these data provide further support for the role of Ca_v2.2 channels in pain states.

10 The relative contributions of various HVA Ca²⁺ channels in nociceptive signaling have been evaluated using knockout mice studies. Ca_v2.2 knockout mice are healthy, fertile, and do not display overt neurological deficits (Ino, M.; et al. Functional disorders of the sympathetic nervous system in mice lacking the alpha 1B subunit (Ca_v2.2) of N-type calcium channels. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 2001, 98(9), 5323-5328. Kim, C.; et al. Altered
15 nociceptive response in mice deficient in the alpha_{1B} subunit of the voltage-dependent calcium channel. *Mol. Cell. Neurosci.* 2001, 18(2), 235-245. Hatakeyama, S.; et al. Differential nociceptive responses in mice lacking the alpha_{1B} subunit of N-type Ca²⁺ channels. *Neuroreport* 2001, 12(11), 2423-2427. Liu; L.; et al. In vivo analysis of voltage-dependent calcium channels. *J. Bioenerg. Biomembr.* 2003, 35(6), 671-685.). This finding
20 suggests that other types of Ca_v channels are able to compensate for the lack of Ca_v2.2 channels at most synapses in these mice (Pietrobon, D. Function and dysfunction of synaptic calcium channels: insights from mouse models. *Curr. Opin. Neurobiol.* 2005, 15(3), 257-265.). Ca_v2.2 deficient mice are resistant to the development of inflammatory and neuropathic pain (Kim, C.; et al. Altered nociceptive response in mice deficient in the
25 alpha_{1B} subunit of the voltage-dependent calcium channel. *Mol. Cell. Neurosci.* 2001, 18(2), 235-245. Hatakeyama, S.; et al. Differential nociceptive responses in mice lacking the alpha_{1B} subunit of N-type Ca²⁺ channels. *Neuroreport* 2001, 12(11), 2423-2427. Saegusa, H.; et al. Suppression of inflammatory and neuropathic pain symptoms in mice lacking the N-type calcium channel. *EMBO J.* 2001, 20(10), 2349-2356.), have decreased sympathetic
30 nervous system function (Ino, M.; et al. Functional disorders of the sympathetic nervous system in mice lacking the alpha 1B subunit (Ca_v2.2) of N-type calcium channels. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 2001, 98(9), 5323-5328.), and altered responses to both ethanol and anesthetics (Newton, R. A.; et al. Dorsal root ganglion neurons show increased expression of

the calcium channel $\alpha_2\delta_1$ subunit following partial sciatic nerve injury. *Brain Res. Mol. Brain Res.* 2001, 95(1-2), 1-8. Takei, R. et al. Increased sensitivity to halothane but decreased sensitivity to propofol in mice lacking the N-type Ca^{2+} channel. *Neurosci. Lett.* 2003, 350(1), 41-45.). Additional behavioral studies indicate that $\text{Ca}_v2.2$ knockout mice are
 5 less anxious, are hyperactive, and show enhanced vigilance compared to wild-type littermates (Beuckmann, C. T.; et al. N-type calcium channel α_{1B} subunit($\text{Ca}_v2.2$) knock-out mice display hyperactivity and vigilance state differences. *J. Neurosci.* 2003, 23(17), 6793-6797.).

N- and P/Q-type channels are localized at neuronal synaptic junctions and contribute
 10 significantly to neurotransmitter release (Olivera, B. M.; et al. Calcium channel diversity and neurotransmitter release: the omega-conotoxins and omega agatoxins. *Annu. Rev. Biochem.* 1994, 63, 823-867. Miljanich, G. P.; et al. Antagonists of neuronal calcium channels: structure, function, and therapeutic implications. *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.* 1995, 35, 707-734.). N-type channels play a major role in the release of glutamate, acetylcholine,
 15 dopamine, norepinephrine, GABA and calcitonin gene-related protein (CGRP). P/Q-type channels may be involved in the release of glutamate, aspartate, 5HT, GABA and probably glycine (Pietrobon, D. Function and dysfunction of synaptic calcium channels: insights from mouse models. *Curr. Opin. Neurobiol.* 2005, 15(3), 257-265.).

L, P/Q and N-type channels are blocked by channel specific antagonists i.e.,
 20 dihydropyridines, ω -agatoxin IVA and ω -conotoxin MVIIA/ ziconotide, respectively. Agatoxin IVa has been shown to block excitatory (Luebke, J. I.; et al. Multiple calcium channel types control glutamatergic synaptic transmission in the hippocampus. *Neuron* 1993, 11(5), 895-902.) as well as inhibitory neurotransmission (Takahashi, T.; et al. Different types of calcium channels mediate central synaptic transmission. *Nature* 1993, 366(6451), 156-158.). Intrathecal injection of selective N-type channel blockers (e.g.
 25 conotoxin-derived peptides such as GVIA, MVIIA (ziconotide), and CVID) significantly attenuates pain responses in animal models of neuropathic pain, formalin-induced pain, and post-operative pain (Chaplan, S. R.; et al. Role of voltage-dependent calcium channel subtypes in experimental tactile allodynia. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 1994, 269(3), 1117-1123. Malmberg, A. B.; et al. Voltage-sensitive calcium channels in spinal nociceptive
 30 processing: blockade of N-and P-type channels inhibits formalin-induced nociception. *J. Neurosci.* 1994, 14(8), 4882-4890. Bowersox, S. S.; et al. Selective N-type neuronal voltage-sensitive calcium channel blocker, SNX-111, produced spinal antinociception in rat

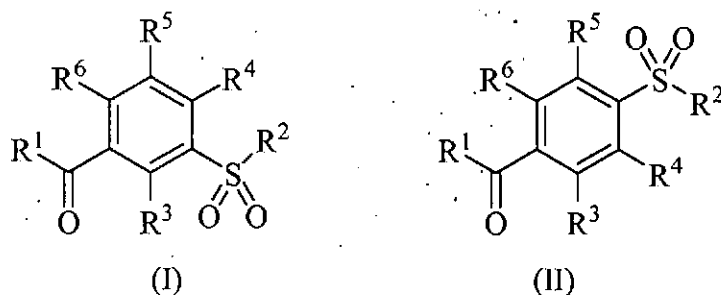
models of acute, persistent and neuropathic pain. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 1996, 279(3), 1243-1249. Wang, Y. X.; et al. Effects of intrathecal administration of ziconotide, a selective neuronal N-type calcium channel blocker, on mechanical allodynia and heat hyperalgesia in a rat model of postoperative pain. *Pain* 2000, 84(2-3), 151-158. Scott, D. A.; et al. Actions of intrathecal omega-conotoxins CVID, GVIA, MVIIA, and morphine in acute and neuropathic pain in the rat. *Eur. J. Pharmacol.* 2002, 451(3), 279-286. These peptide blockers bind to the pore region of the channel, do not show voltage- or frequency-dependent activity, and show irreversible channel block (Feng, Z. P.; et al. Determinants of inhibition of transiently expressed voltage-gated calcium channels by omega-conotoxins GVIA and MVIIA. *J. Biol. Chem.* 2003, 278(22), 20171-20178.). Ziconotide potently blocks neurotransmitter release in the spinal cord dorsal horn (Matthews, E. A.; et al. Effects of spinally delivered N- and P-type voltage-dependent calcium channel antagonists on dorsal horn neuronal responses in a rat model of neuropathy. *Pain* 2001, 92(1-2), 235-246. Smith, M. T.; et al. The novel N-type calcium channel blocker, AM336, produces potent dose-dependent antinociception after intrathecal dosing in rats and inhibits substance P release in rat spinal cord slices. *Pain* 2002, 96(1-2), 119-127. Heinke, B.; et al. Pre- and postsynaptic contributions of voltage-dependent Ca^{2+} channels to nociceptive transmission in rat spinal lamina I neurons. *Eur. J. Neurosci.* 2004, 19(1), 103-111.) and in dorsal root ganglion (DRG) neurons (Evans, A. R.; et al. Differential regulation of evoked peptide release by voltage-sensitive calcium channels in rat sensory neurons. *Brain Res.* 1996, 712(2), 265-273. Smith, M. T.; et al. The novel N-type calcium channel blocker, AM336, produces potent dose-dependent antinociception after intrathecal dosing in rats and inhibits substance P release in rat spinal cord slices. *Pain* 2002, 96(1-2), 119-127.). It also potently and fully blocks depolarization-induced release of substance P from rat spinal cord slices. In contrast, intrathecal delivery of the selective P/Q type blocker ω -agatoxin IVA had no effects on mechanical allodynia in the spinal nerve ligation model (Chaplan, S. R.; et al. Role of voltage-dependent calcium channel subtypes in experimental tactile allodynia. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 1994, 269(3), 1117-1123.) or thermal hyperalgesia in the chronic constriction injury model (Yamamoto, T.; et al. Differential effects of intrathecally administered N- and P-type voltage-sensitive calcium channel blockers upon two models of experimental mononeuropathy in the rat. *Brain Res.* 1998, 794(2), 329-332.) of neuropathic pain.

Accordingly, since pain is the most common symptom of disease and the most frequent complaint with which patients present to physicians, there is a need for compounds,

such as those of the present invention, that are novel calcium channel blockers that have a utility in treating pain, amongst other conditions.

SUMMARY OF THE INVENTION

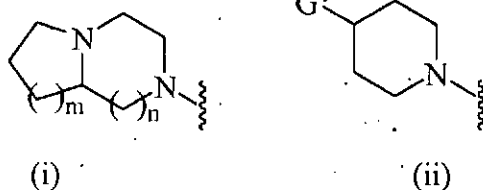
5 The invention is directed to compounds of formula (I) or formula (II)



or a pharmaceutically acceptable salt; prodrug, salt of a prodrug, or a combination thereof, wherein

10 one of R^1 and R^2 is X, and the other of R^1 and R^2 is Y;

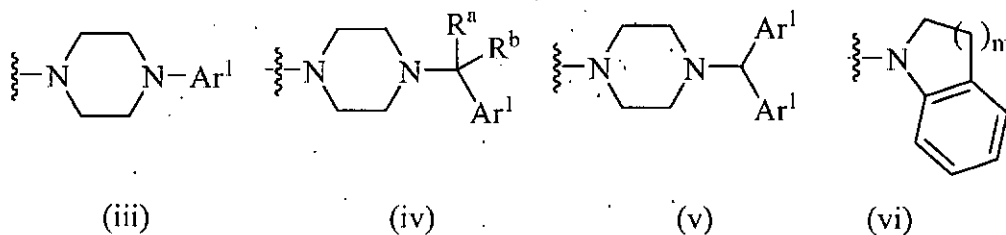
X is (i) or (ii);



m and n, at each occurrence, are independently 1 or 2;

15 G^1 is azetidiny, pyrrolidinyl, piperidinyl, morpholinyl, thiomorpholinyl or azepanyl, wherein G^1 is connected through the nitrogen atom of said azetidiny, pyrrolidinyl, piperidinyl, morpholinyl, thiomorpholinyl or azepanyl;

Y is $-NR^cAr^1$, $-NR^cAr^2-Ar^1$, $-NR^cCH(Ar^1)_2$, $-NR^c(CR^aR^b)_pAr^1$, $-NR^c(CR^aR^b)_pCH(Ar^1)_2$, $-NR^c-G^2$, $-NR^c-G^2-Ar^1$, (iii), (iv), (v) or (vi);



20 Ar^1 , at each occurrence, is independently aryl or heteroaryl, wherein said aryl and heteroaryl are unsubstituted or substituted with 1, 2, 3, or 4, or 5 substituents selected from alkoxy, alkyl, cyano, haloalkyl, halogen, or $-N(alkyl)_2$;

Ar^2 is aryl or heteroaryl, wherein said aryl and heteroaryl are unsubstituted or substituted with 1, 2, 3, or 4 substituents selected from alkoxy, alkyl, cyano, haloalkyl, or halogen;

G^2 is cycloalkyl;

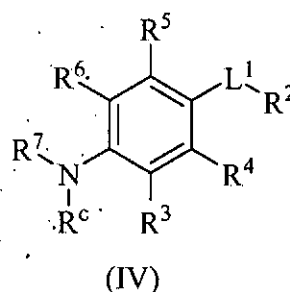
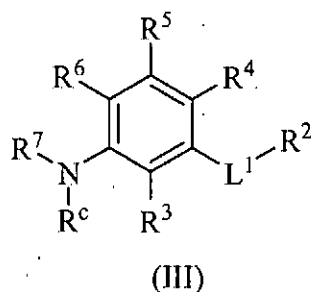
R^a and R^b are at each occurrence independently hydrogen, alkyl, or hydroxyalkyl;

R^c is hydrogen or alkyl;

p is 1, 2, 3, or 4; and

R^3 , R^4 , R^5 and R^6 are each independently hydrogen, alkoxy, alkyl, or halogen.

The invention is also directed to compounds of formula (III) or formula (IV)

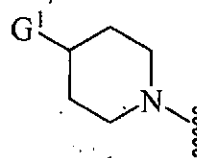
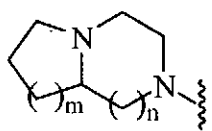


or a pharmaceutically acceptable salt, prodrug, salt of a prodrug, or a combination thereof, wherein

L^1 is $C(O)$ or $S(O)_2$;

R^2 is X;

X is (i) or (ii);



m and n , at each occurrence, are independently 1 or 2;

G^1 is azetidiny, pyrrolidinyl, piperidinyl, morpholinyl, thiomorpholinyl or azepanyl, wherein G^1 is connected through the nitrogen atom of said azetidiny, pyrrolidinyl, piperidinyl, morpholinyl, thiomorpholinyl or azepanyl;

R^3 , R^4 , R^5 and R^6 are each independently hydrogen, alkoxy, alkyl, or halogen;
 R^7 is $-S(O)_2Ar^3$, $-C(O)Ar^3$, $-S(O)_2(CR^aR^b)_pAr^3$, $-C(O)(CR^aR^b)_pAr^3$,
 $-S(O)_2(CR^aR^b)_pCH(Ar^3)_2$, $-C(O)(CR^aR^b)_pCH(Ar^3)_2$, $-C(O)CH(Ar^3)_2$, or $-CH(Ar^3)_2$;

Ar^3 , at each occurrence, is aryl or heteroaryl, wherein said aryl and heteroaryl are unsubstituted or substituted with 1, 2, 3, 4, or 5 substituents selected from alkoxy, alkyl, cyano, haloalkyl, or halogen;

R^a and R^b are at each occurrence independently hydrogen, alkyl, or
5 hydroxyalkyl;

p is 1, 2, 3, or 4; and

R^c is hydrogen or alkyl.

Another aspect of the invention relates to pharmaceutical compositions comprising a
10 therapeutically effective amount of compound(s) of the invention or pharmaceutically acceptable salts thereof, in combination with one or more pharmaceutically acceptable carriers. Such compositions can be administered in accordance with a method of the invention, typically as part of a therapeutic regimen for treatment or prevention of conditions and disorders related to calcium channels. More particularly, the method is useful for treating
15 conditions related to a method of treating pain in a subject in need thereof. The method comprises administering to the subject a therapeutically suitable amount of a compound of formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt thereof. Conditions related to pain include acute pain, chronic pain, neuropathic pain, inflammatory pain, visceral pain, cancer pain, allodynia, fibromyalgia, sciatica, back pain, and headache pain including migraine, or
20 combinations thereof.

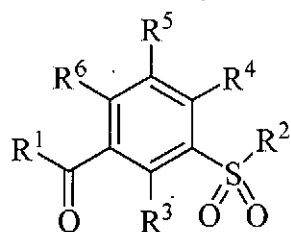
Another aspect of the invention provides a method of treating disorders of the central nervous system in a subject in need thereof. The method comprising the step of: administering a therapeutically suitable amount of a compound of formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt thereof. The disorders of the central nervous system include
25 stroke, epilepsy, manic depression, bipolar disorders, depression, anxiety, schizophrenia, migraine, and psychoses; neural degenerative disorders including Alzheimer's disease, AIDS related dementia, Parkinson's disease, neuropathy caused by head injury, and dementia caused by cerebrovascular disorders; disorders of the lower urinary tract including overactive bladder, prostatitis, prostatic dysplasia, interstitial cystitis, and benign prostatic hyperplasia; disorders
30 caused by psychogenic stress including bronchial asthma, unstable angina, and hypersensitive colon inflammation; cardiovascular disorders including hypertension, atherosclerosis, heart failure, and cardiac arrhythmias; drug addiction withdrawal symptoms, including ethanol addiction withdrawal symptoms; skin disorders including pruritis and allergic dermatitis,

inflammatory bowel disease; cancer; diabetes; and infertility and sexual dysfunction, or combinations thereof.

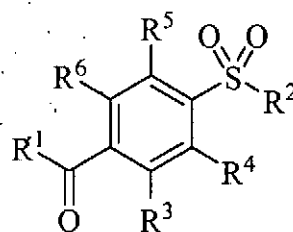
The compounds, compositions comprising the compounds, and methods for treating or preventing conditions and disorders by administering the compounds are further described herein.

DETAILED DESCRIPTION OF THE INVENTION

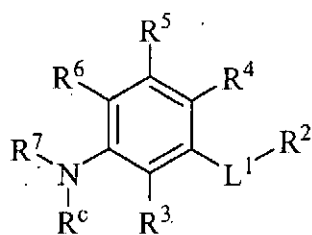
Compounds of formula (I), formula (II), formula (III), or formula (IV) are disclosed in this invention



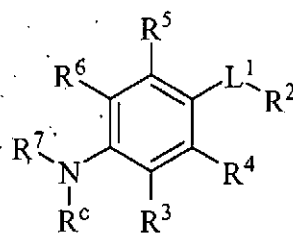
(I)



(II)



(III)



(IV)

wherein L^1 , R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , and R^8 are as defined above in the Summary of the Invention. Compositions comprising such compounds and methods for treating conditions and disorders using such compounds and compositions are also disclosed.

In various embodiments, the present invention provides at least one variable that occurs more than one time in any substituent or in the compound of the invention or any other formulae herein. Definition of a variable on each occurrence is independent of its definition at another occurrence. Further, combinations of substituents are permissible only if such combinations result in stable compounds. Stable compounds are compounds, which can be isolated from a reaction mixture.

a. Definitions

As used in the specification and the appended claims, unless specified to the contrary, the following terms have the meaning indicated:

The term "alkoxy" as used herein means an alkyl group, as defined herein, appended to the parent molecular moiety through an oxygen atom. Representative examples of alkoxy include, but are not limited to, methoxy, ethoxy, propoxy, 2-propoxy, butoxy, tert-butoxy, pentyloxy, and hexyloxy.

The term "alkyl" as used herein, means a straight or branched, saturated hydrocarbon chain containing from 1 to 10 carbon atoms. The term "lower alkyl" or "C₁₋₆ alkyl" means a straight or branched chain hydrocarbon containing 1 to 6 carbon atoms. The term "C₁₋₃ alkyl" means a straight or branched chain hydrocarbon containing 1 to 3 carbon atoms. Representative examples of alkyl include, but are not limited to, methyl, ethyl, n-propyl, isopropyl, n-butyl, sec-butyl, iso-butyl, tert-butyl, n-pentyl, isopentyl, neopentyl, n-hexyl, 3-methylhexyl, 2,2-dimethylpentyl, 2,3-dimethylpentyl, n-heptyl, n-octyl, n-nonyl, and n-decyl.

The term "alkylene" means a divalent group derived from a straight or branched chain hydrocarbon of from 1 to 10 carbon atoms. Representative examples of alkylene include, but are not limited to, -CH₂-, -CH(CH₃)-, -C(CH₃)₂-, -CH₂CH₂-, -CH₂CH₂CH₂-, -CH₂CH₂CH₂CH₂-, and -CH₂CH(CH₃)CH₂-.

The term "aryl" as used herein, means phenyl or a bicyclic aryl. The bicyclic aryl is naphthyl, or a phenyl fused to a monocyclic cycloalkyl, or a phenyl fused to a monocyclic cycloalkenyl. Representative examples of the bicyclic aryl groups include, but are not limited to, dihydroindenyl, indenyl, naphthyl, dihydronaphthalenyl, and tetrahydronaphthalenyl. The bicyclic aryl is attached to the parent molecular moiety through any carbon atom contained within the bicyclic ring system. The aryl groups of the present invention can be unsubstituted or substituted.

The term "arylalkyl" as used herein, means an aryl group, as defined herein, appended to the parent molecular moiety through an alkylene group, as defined herein. Representative examples of arylalkyl include, but are not limited to, benzyl, 2-phenylethyl, 3-phenylpropyl, and 2-naphth-2-ylethyl.

The term "cyano" as used herein, means a -CN group.

The term "cycloalkyl" or "cycloalkane" as used herein, means a monocyclic, a bicyclic, or a tricyclic cycloalkyl. The monocyclic cycloalkyl is a carbocyclic ring system containing three to eight carbon atoms, zero heteroatoms and zero double bonds. Examples of monocyclic ring systems include cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentyl, cyclohexyl,

cycloheptyl, and cyclooctyl. The bicyclic cycloalkyl is a monocyclic cycloalkyl fused to a monocyclic cycloalkyl ring, or a bridged monocyclic ring system in which two non-adjacent carbon atoms of the monocyclic ring are linked by an alkylene bridge containing one, two, three, or four carbon atoms. Representative examples of bicyclic ring systems include, but
5 are not limited to, bicyclo[3.1.1]heptane, bicyclo[2.2.1]heptane, bicyclo[2.2.2]octane, bicyclo[3.2.2]nonane, bicyclo[3.3.1]nonane, and bicyclo[4.2.1]nonane. Tricyclic cycloalkyls are exemplified by a bicyclic cycloalkyl fused to a monocyclic cycloalkyl, or a bicyclic cycloalkyl in which two non-adjacent carbon atoms of the ring systems are linked by an alkylene bridge of 1, 2, 3, or 4 carbon atoms. Representative examples of tricyclic-ring
10 systems include, but are not limited to, tricyclo[3.3.1.0^{3,7}]nonane (octahydro-2,5-methanopentalene or noradamantane), and tricyclo[3.3.1.1^{3,7}]decane (adamantane). The monocyclic, bicyclic, and tricyclic cycloalkyls can be unsubstituted or substituted, and are attached to the parent molecular moiety through any substitutable atom contained within the ring system.

15 The term "halo" or "halogen" as used herein, means Cl, Br, I, or F.

The term "haloalkyl" as used herein, means an alkyl group, as defined herein, in which one, two, three, four, five or six hydrogen atoms are replaced by halogen. Representative examples of haloalkyl include, but are not limited to, chloromethyl, 2-fluoroethyl, 2,2,2-trifluoroethyl, trifluoromethyl, difluoromethyl, pentafluoroethyl, 2-chloro-
20 3-fluoropentyl, and trifluoropropyl such as 3,3,3-trifluoropropyl.

The term "heteroaryl" as used herein, means a monocyclic heteroaryl or a bicyclic heteroaryl. The monocyclic heteroaryl is a five- or six-membered ring. The five-membered ring contains two double bonds. The five-membered ring may contain one heteroatom selected from O or S; or one, two, three, or four nitrogen atoms and optionally one oxygen or
25 sulfur atom. The six-membered ring contains three double bonds and one, two, three or four nitrogen atoms. Representative examples of monocyclic heteroaryl include, but are not limited to, furanyl, imidazolyl, isoxazolyl, isothiazolyl, oxadiazolyl, 1,3-oxazolyl, pyridinyl, pyridazinyl, pyrimidinyl, pyrazinyl, pyrazolyl, pyrrolyl, tetrazolyl, thiadiazolyl, 1,3-thiazolyl, thienyl, triazolyl, and triazinyl. The bicyclic heteroaryl consists of a monocyclic heteroaryl
30 fused to a phenyl, or a monocyclic heteroaryl fused to a monocyclic cycloalkyl, or a monocyclic heteroaryl fused to a monocyclic cycloalkenyl, or a monocyclic heteroaryl fused to a monocyclic heteroaryl, or a monocyclic heteroaryl fused to a monocyclic heterocycle. Representative examples of bicyclic heteroaryl groups include, but are not limited to, benzofuranyl, benzothienyl, benzoxazolyl, benzimidazolyl, benzoxadiazolyl, 6,7-dihydro-1,3-

benzothiazolyl, imidazo[1,2-*a*]pyridinyl, indazolyl, indolyl, isoindolyl, isoquinolinyl, naphthyridinyl, pyridoimidazolyl, quinolinyl, thiazolo[5,4-*b*]pyridin-2-yl, thiazolo[5,4-*d*]pyrimidin-2-yl, and 5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-yl. The monocyclic and bicyclic heteroaryl groups of the present invention can be substituted or unsubstituted and are
5 connected to the parent molecular moiety through any carbon atom or any nitrogen atom contained within the ring systems.

The term "heterocycle" or "heterocyclic" as used herein, means a monocyclic heterocycle, a bicyclic heterocycle, or a tricyclic heterocycle. The monocyclic heterocycle is a three-, four-, five-, six-, seven-, or eight-membered ring containing at least one heteroatom
10 independently selected from the group consisting of O, N, and S. The three- or four-membered ring contains zero or one double bond, and one heteroatom selected from the group consisting of O, N, and S. The five-membered ring contains zero or one double bond and one, two or three heteroatoms selected from the group consisting of O, N and S. The six-membered ring contains zero, one or two double bonds and one, two, or three heteroatoms
15 selected from the group consisting of O, N, and S. The seven- and eight-membered rings contains zero, one, two, or three double bonds and one, two, or three heteroatoms selected from the group consisting of O, N, and S. Representative examples of monocyclic heterocycles include, but are not limited to, azetidiny, azepanyl, aziridinyl, diazepanyl, 1,3-dioxanyl, 1,3-dioxolanyl, 1,3-dithiolanyl, 1,3-dithianyl, imidazoliny, imidazolidiny,
20 isothiazoliny, isothiazolidiny, isoxazoliny, isoxazolidiny, morpholiny, oxadiazoliny, oxadiazolidiny, oxazoliny, oxazolidiny, piperaziny, piperidinyl, pyranyl, pyrazoliny, pyrazolidiny, pyrroliny, pyrrolidinyl, tetrahydrofuranyl, tetrahydropyranyl, tetrahydropyridiny, tetrahydrothienyl, thiadiazoliny, thiadiazolidiny, 1,2-thiazinanyl, 1,3-thiazinanyl, thiazoliny, thiazolidiny, thiomorpholiny, 1,1-dioxidothiomorpholiny
25 (thiomorpholine sulfone), thiopyranyl, and trithianyl. The bicyclic heterocycle is a monocyclic heterocycle fused to a phenyl group, or a monocyclic heterocycle fused to a monocyclic cycloalkyl, or a monocyclic heterocycle fused to a monocyclic cycloalkenyl, or a monocyclic heterocycle fused to a monocyclic heterocycle, or a bridged monocyclic heterocycle ring system in which two non adjacent atoms of the ring are linked by an
30 alkylene bridge of 1, 2, 3, or 4 carbon atoms, or an alkenylene bridge of two, three, or four carbon atoms. Representative examples of bicyclic heterocycles include, but are not limited to, benzopyranyl, benzothiopyranyl, chromanyl, 2,3-dihydrobenzofuranyl, 2,3-dihydrobenzothiienyl, azabicyclo[2.2.1]heptyl (including 2-azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl), 2,3-dihydro-1*H*-indolyl, isoindoliny, octahydrocyclopenta[*c*]pyrrolyl,

octahydropyrrolopyridinyl, and tetrahydroisoquinolinyl. Tricyclic heterocycles are exemplified by a bicyclic heterocycle fused to a phenyl group, or a bicyclic heterocycle fused to a monocyclic cycloalkyl, or a bicyclic heterocycle fused to a monocyclic cycloalkenyl, or a bicyclic heterocycle fused to a monocyclic heterocycle, or a bicyclic heterocycle in which two non adjacent atoms of the bicyclic ring are linked by an alkylene bridge of 1, 2, 3, or 4 carbon atoms, or an alkenylene bridge of two, three, or four carbon atoms. Examples of tricyclic heterocycles include, but are not limited to, octahydro-2,5-epoxypentalene, hexahydro-2*H*-2,5-methanocyclopenta[*b*]furan, hexahydro-1*H*-1,4-methanocyclopenta[*c*]furan, aza-adamantane (1-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]decane), and oxa-adamantane (2-oxatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]decane). The monocyclic, bicyclic, and tricyclic heterocycles are connected to the parent molecular moiety through any carbon atom or any nitrogen atom contained within the rings, and can be unsubstituted or substituted.

The term "heteroatom" as used herein, means a nitrogen, oxygen, or sulfur atom.

The term "hydroxy" or "hydroxyl" as used herein, means an -OH group.

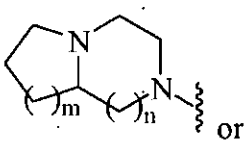
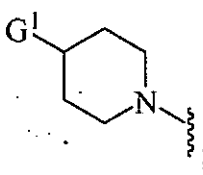
The term "hydroxyalkyl" as used herein means at least one hydroxy group, as defined herein, appended to the parent molecular moiety through an alkyl group, as defined herein. Representative examples of hydroxyalkyl include, but are not limited to, hydroxymethyl, 2-hydroxyethyl, 2-methyl-2-hydroxyethyl, 3-hydroxypropyl, 2,3-dihydroxypentyl, and 2-ethyl-4-hydroxyheptyl.

b. Compounds

Compounds of the invention have the formula (I), formula (II), formula (III), or formula (IV) as described above.

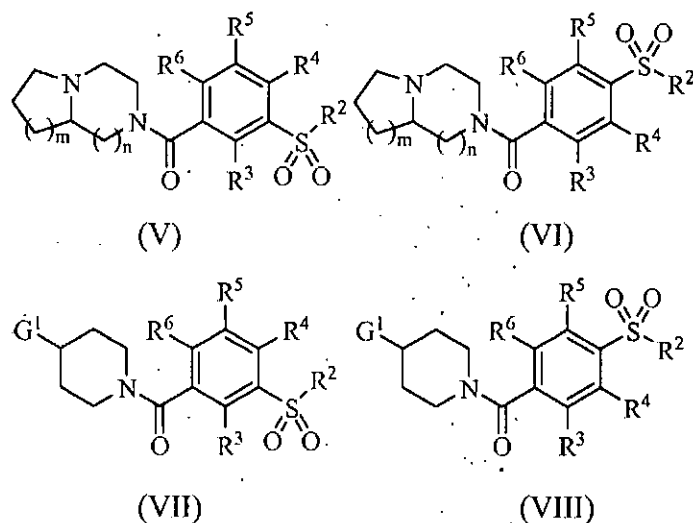
Particular values of variable groups in compounds of formula (I), formula (II), formula (III), or formula (IV) are as follows. Such values may be used where appropriate with any of the other values, definitions, claims or embodiments defined hereinbefore or hereinafter.

As described generally above for the compounds of formula (I) or formula (II), R¹ can

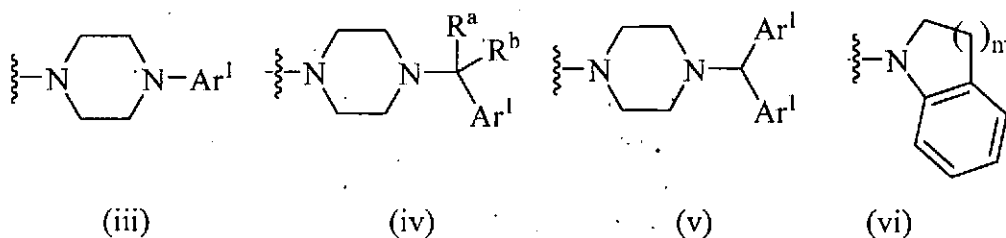
be selected from X, wherein X is  or ; m and n are independently 1 or 2; and G¹ is azetidiny, pyrrolidinyl, piperidinyl, morpholinyl,

thiomorpholinyl or azepanyl, wherein G^1 is connected through the nitrogen atom of said azetidiny, pyrrolidinyl, piperidinyl, morpholinyl, thiomorpholinyl or azepanyl.

Thus, compounds within formula (I) or formula (II) include compound of the following formula (V), formula (VI), formula (VII); or formula (VIII) and pharmaceutically acceptable salts thereof:



wherein R^2 is Y, and Y is selected from $-NR^cAr^1$, $-NR^cAr^2-Ar^1$, $-NR^cCH(Ar^1)_2$, $-NR^c(CR^aR^b)_pAr^1$, $-NR^c(CR^aR^b)_pCH(Ar^1)_2$, $-NR^c-G^2$, $-NR^c-G^2-Ar^1$, (iii), (iv), (v) or (vi);



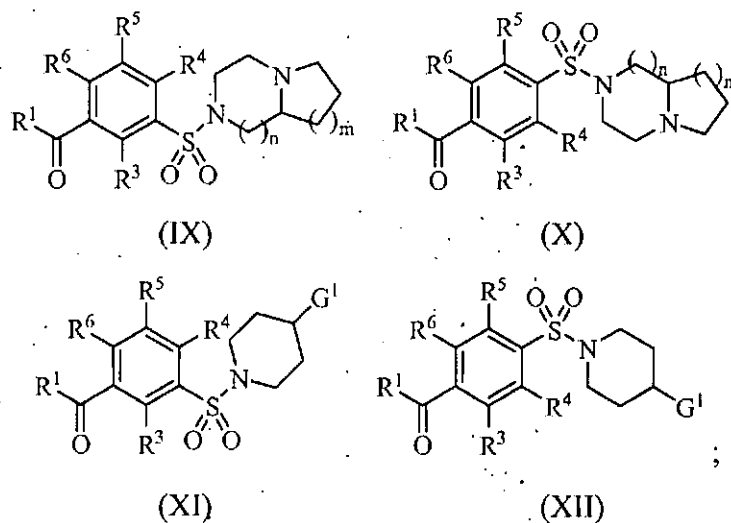
Ar^1 , at each occurrence, is independently aryl or heteroaryl, wherein said aryl and heteroaryl are unsubstituted or substituted with 1, 2, 3, or 4, or 5 substituents selected from alkoxy, alkyl, cyano, haloalkyl, halogen, or $-N(alkyl)_2$; Ar^2 is aryl or heteroaryl, wherein said aryl and heteroaryl are unsubstituted or substituted with 1, 2, 3, or 4 substituents selected from alkoxy, alkyl, cyano, haloalkyl, or halogen; G^2 is cycloalkyl; R^a and R^b are at each occurrence independently hydrogen, alkyl, or hydroxyalkyl; R^c is hydrogen or alkyl; p is 1, 2, 3, or 4; and R^3 , R^4 , R^5 and R^6 are as disclosed in the Summary of the Invention and the embodiments described herein.

Other compounds formula (I) or formula (II) can include compounds wherein R^2 can

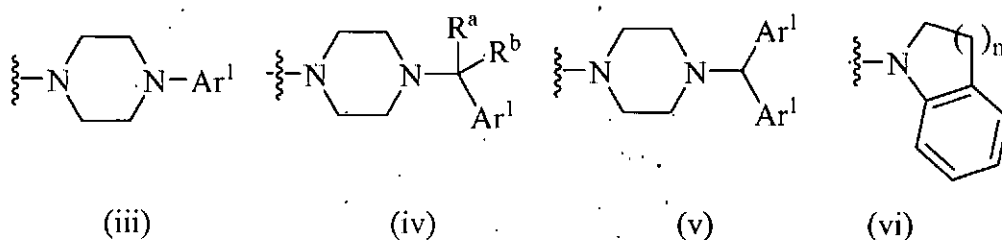
be selected from X, wherein X is or ; m and n are

independently 1 or 2; and G^1 is azetidiny, pyrrolidinyl, piperidinyl, morpholinyl, thiomorpholinyl or azepanyl, wherein G^1 is connected through the nitrogen atom of said azetidiny, pyrrolidinyl, piperidinyl, morpholinyl, thiomorpholinyl or azepanyl.

Thus, compounds within formula (I) or formula (II) include compound of the following formula (IX), formula (X), formula (XI), or formula (XII) and pharmaceutically acceptable salts thereof:

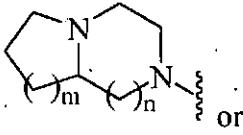
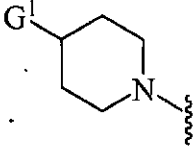


wherein R^1 is Y, and Y is selected from $-NR^cAr^1$, $-NR^cAr^2-Ar^1$, $-NR^cCH(Ar^1)_2$, $-NR^c(CR^aR^b)_pAr^1$, $-NR^c(CR^aR^b)_pCH(Ar^1)_2$, $-NR^c-G^2$, $-NR^c-G^2-Ar^1$, (iii), (iv), (v) or (vi);

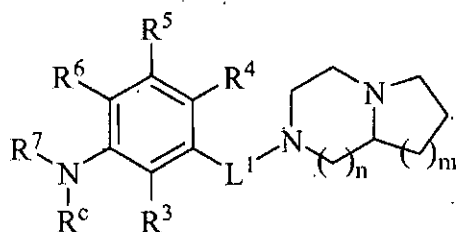


Ar^1 , at each occurrence, is independently aryl or heteroaryl, wherein said aryl and heteroaryl are unsubstituted or substituted with 1, 2, 3, or 4, or 5 substituents selected from alkoxy, alkyl, cyano, haloalkyl, halogen, or $-N(alkyl)_2$; Ar^2 is aryl or heteroaryl, wherein said aryl and heteroaryl are unsubstituted or substituted with 1, 2, 3, or 4 substituents selected from alkoxy, alkyl, cyano, haloalkyl, or halogen; G^2 is cycloalkyl; R^a and R^b are at each occurrence independently hydrogen, alkyl, or hydroxyalkyl; R^c is hydrogen or alkyl; p is 1, 2, 3, or 4; and R^3 , R^4 , R^5 and R^6 are as disclosed in the Summary of the Invention and the embodiments described herein.

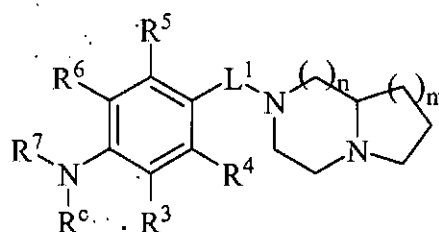
As described generally above for the compounds of formula (III) or formula (IV), R^2

can be selected from X, wherein X is  or ; m and n are independently 1 or 2; and G^1 is azetidiny, pyrrolidinyl, piperidinyl, morpholinyl, thiomorpholinyl or azepanyl, wherein G^1 is connected through the nitrogen atom of said azetidiny, pyrrolidinyl, piperidinyl, morpholinyl, thiomorpholinyl or azepanyl.

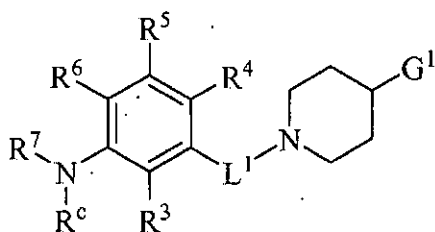
Thus, compounds within formula (III) or formula (IV) include compound of the following formula (XIII), formula (XIV), formula (XV), or formula (XVI) and pharmaceutically acceptable salts thereof:



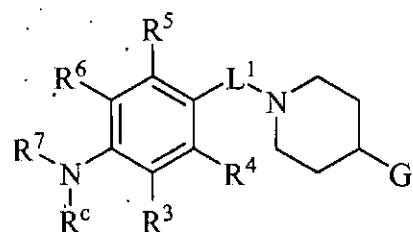
(XIII)



(XIV)

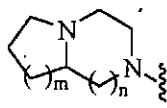


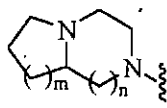
(XV)



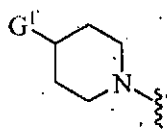
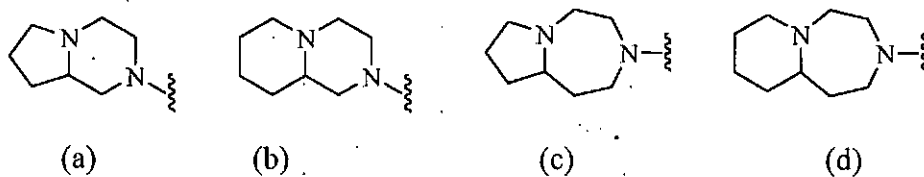
(XVI)

wherein L^1 is $C(O)$ or $S(O)_2$; R^7 is $-S(O)_2Ar^3$, $-C(O)Ar^3$, $-S(O)_2(CR^aR^b)_pAr^3$, $-C(O)(CR^aR^b)_pAr^3$, $-S(O)_2(CR^aR^b)_pCH(Ar^3)_2$, $-C(O)(CR^aR^b)_pCH(Ar^3)_2$, $-C(O)CH(Ar^3)_2$, or $-CH(Ar^3)_2$; Ar^3 , at each occurrence, is aryl or heteroaryl, wherein said aryl and heteroaryl are unsubstituted or substituted with 1, 2, 3, 4, or 5 substituents selected from alkoxy, alkyl, cyano, haloalkyl, or halogen; R^a and R^b are at each occurrence independently hydrogen, alkyl, or hydroxyalkyl; p is 1, 2, 3, or 4; and R^3 , R^4 , R^5 , R^6 and R^c are as disclosed in the Summary of the Invention and the embodiments described herein.

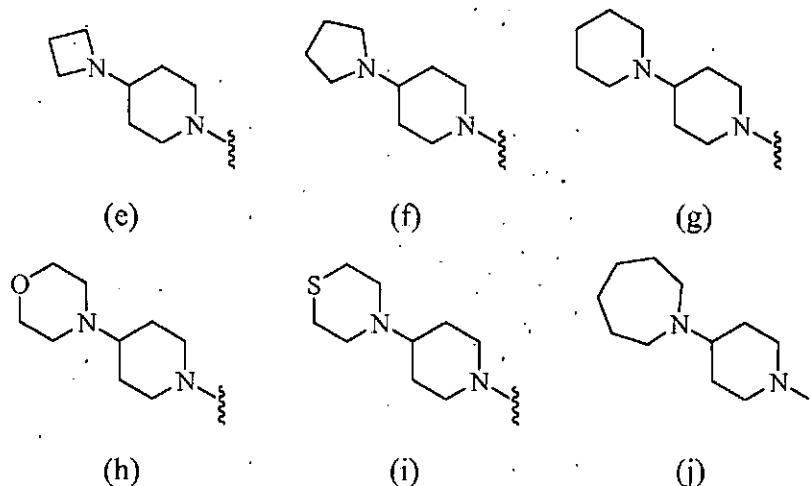


For each substructure wherein X is  and m and n are independently 1 or 2; there exist the following embodiments which further define the scope of the compounds of

the present invention. Accordingly, one aspect of the invention is directed to a group of substructures wherein X is formula (a), (b), (c), or (d),

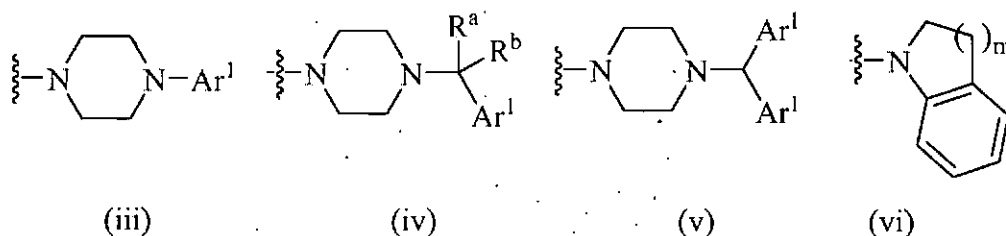


- 5 For each substructure wherein X is and G^1 is azetidiny, pyrrolidinyl, piperidinyl, morpholinyl, thiomorpholinyl or azepanyl, wherein G^1 is connected through the nitrogen atom of said azetidiny, pyrrolidinyl, piperidinyl, morpholinyl, thiomorpholinyl or azepanyl; there exist the following embodiments which further define the scope of the compounds of the present invention. Accordingly, one aspect of the invention is directed to a
- 10 group of substructures wherein X is formula (e), (f), (g), (h), (i), or (j).



15

As described generally above for the compounds of formula (I) or formula (II), one of R^1 and R^2 is selected from Y. Y is selected from $-NR^cAr^1$, $-NR^cAr^2-Ar^1$, $-NR^cCH(Ar^1)_2$, $-NR^c(CR^aR^b)_pAr^1$, $-NR^c(CR^aR^b)_pCH(Ar^1)_2$, $-NR^c-G^2$, $-NR^c-G^2-Ar^1$, (iii), (iv), (v) or (vi);



20

Ar^1 , at each occurrence, is independently aryl or heteroaryl, wherein said aryl and heteroaryl are unsubstituted or substituted with 1, 2, 3, or 4, or 5 substituents selected from alkoxy, alkyl, cyano, haloalkyl, halogen, or $-N(alkyl)_2$; Ar^2 is aryl or heteroaryl, wherein said aryl and

heteroaryl are unsubstituted or substituted with 1, 2, 3, or 4 substituents selected from alkoxy, alkyl, cyano, haloalkyl, or halogen; G^2 is cycloalkyl; p is 1, 2, 3, or 4.

In one embodiment, G^2 is cycloalkyl.

In another embodiment, G^2 is cyclopropyl.

5 In one embodiment, for compounds of formula (I), formula (II), formula (III) or formula (IV), R^a and R^b are at each occurrence independently hydrogen, alkyl, or hydroxyalkyl.

In another embodiment, for compounds of formula (I), formula (II), formula (III) or formula (IV), R^a and R^b are at each occurrence independently hydrogen or hydroxyalkyl.

10 In a further embodiment, for compounds of formula (I), formula (II), formula (III) or formula (IV), R^a and R^b are at each occurrence hydrogen.

In one embodiment, for compounds of formula (I), formula (II), formula (III) or formula (IV), R^c is hydrogen or alkyl.

15 In another embodiment, for compounds of formula (I), formula (II), formula (III) or formula (IV), R^c is hydrogen.

In a further embodiment, for compounds of formula (I), formula (II), formula (III) or formula (IV), R^c is alkyl.

20 In one embodiment for compounds of formula (I), formula (II), formula (III) or formula (IV), R^3 , R^4 , R^5 and R^6 are each independently selected from hydrogen, alkoxy, alkyl, and halogen.

In another embodiment for compounds of formula (I), formula (II), formula (III) or formula (IV), two of R^3 , R^4 , R^5 and R^6 are halogen, and the others are hydrogen.

In another embodiment for compounds of formula (I), formula (II), formula (III) or formula (IV), one of R^3 , R^4 , R^5 and R^6 are alkyl, and the others are hydrogen.

25 In a further embodiment for compounds of formula (I), formula (II), formula (III) or formula (IV), one of R^3 , R^4 , R^5 and R^6 are halogen, and the others are hydrogen.

In one embodiment for compounds of formula (III) or formula (IV), L^1 is $C(O)$ or $S(O)_2$.

In another embodiment for compounds of formula (III) or formula (IV), L^1 is $C(O)$.

30 In a further embodiment for compounds of formula (III) or formula (IV), L^1 is $S(O)_2$.

In one embodiment for compounds of formula (III) or formula (IV), R^7 is $-S(O)_2Ar^3$, $-C(O)Ar^3$, $-S(O)_2(CR^aR^b)_pAr^3$, $-C(O)(CR^aR^b)_pAr^3$, $-S(O)_2(CR^aR^b)_pCH(Ar^3)_2$, $-C(O)(CR^aR^b)_pCH(Ar^3)_2$, $-C(O)CH(Ar^3)_2$, or $-CH(Ar^3)_2$; wherein, Ar^3 , at each occurrence, is

aryl or heteroaryl, wherein said aryl and heteroaryl are unsubstituted or substituted with 1, 2, 3, 4, or 5 substituents selected from alkoxy, alkyl, cyano, haloalkyl, or halogen.

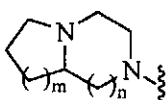
In another embodiment for compounds of formula (III) or formula (IV), R^7 is $-S(O)_2Ar^3$, $-C(O)Ar^3$, $-S(O)_2(CR^aR^b)_pAr^3$, $-C(O)(CR^aR^b)_pAr^3$.

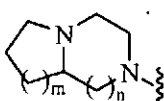
5 In a further embodiment, for compounds of formula (III) or formula (IV), R^7 is $-S(O)_2Ar^3$ or $-C(O)Ar^3$.

In another embodiment for compounds of formula (III) or formula (IV), R^7 is $-S(O)_2(CR^aR^b)_pCH(Ar^3)_2$, $-C(O)(CR^aR^b)_pCH(Ar^3)_2$, $-C(O)CH(Ar^3)_2$, or $-CH(Ar^3)_2$.

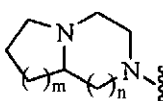
10 In a further embodiment, for compounds of formula (III) or formula (IV), R^7 is $-C(O)CH(Ar^3)_2$, or $-CH(Ar^3)_2$.

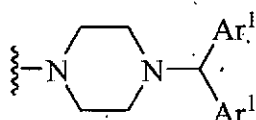
In one embodiment for compounds of formula (I) or formula (II), R^1 is X, wherein X

is ; R^2 is Y; and Y is $-NR^cAr^1$. In another embodiment for compounds of

formula (I), R^1 is X, wherein X is ; n is 1; R^2 is Y; and Y is $-NR^cAr^1$; Ar^1 is aryl; and R^3 , R^4 , R^5 and R^6 are each independently hydrogen or halogen. In one

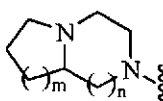
15 embodiment for compounds of formula (I) or formula (II), R^1 is X, wherein X is

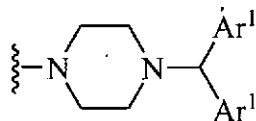
; n is 1; R^2 is Y; and Y is $-NR^cCH(Ar^1)_2$, $-NR^c(CR^aR^b)_pCH(Ar^1)_2$, or (v).



(v)

In another embodiment for compounds of formula (I), R^1 is X, wherein X is

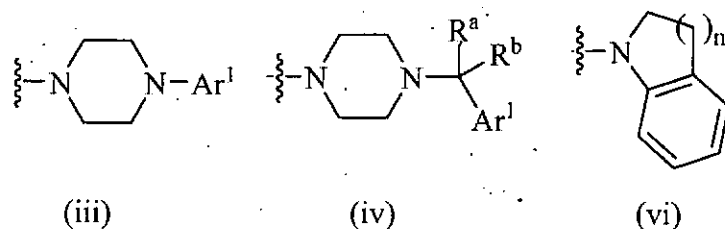
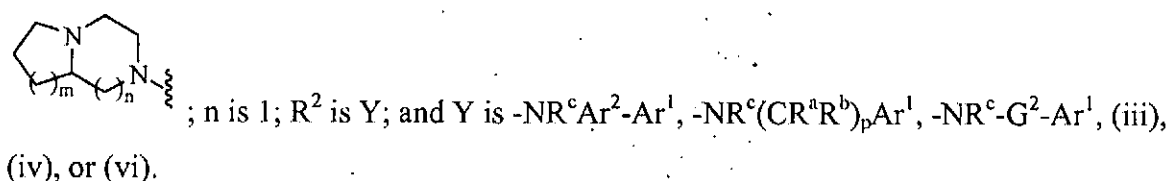
20 ; n is 1; R^2 is Y; and Y is $-NR^cCH(Ar^1)_2$, $-NR^c(CR^aR^b)_pCH(Ar^1)_2$, or (v);



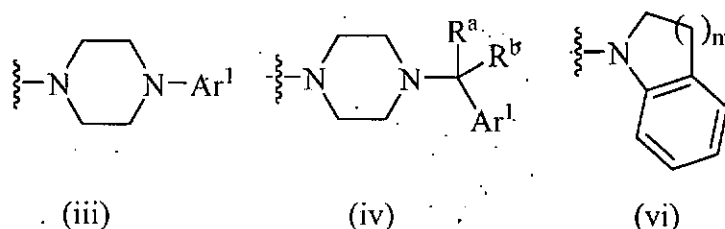
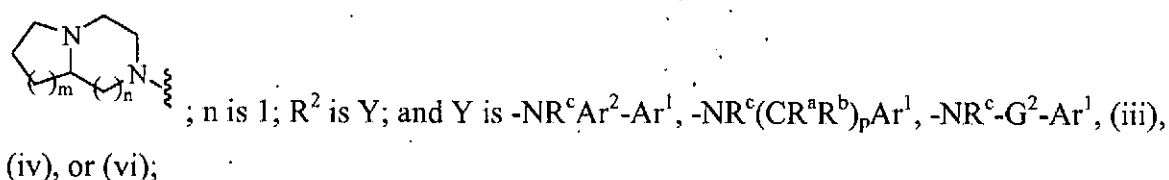
(v)

R^a and R^b are at each occurrence hydrogen; R^c is hydrogen; p is 1, 2 or 3; Ar^1 , at each occurrence, is aryl; and R^3 , R^4 , R^5 and R^6 are each independently hydrogen or halogen. In

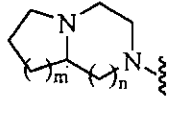
one embodiment for compounds of formula (I) or formula (II), R^1 is X, wherein X is

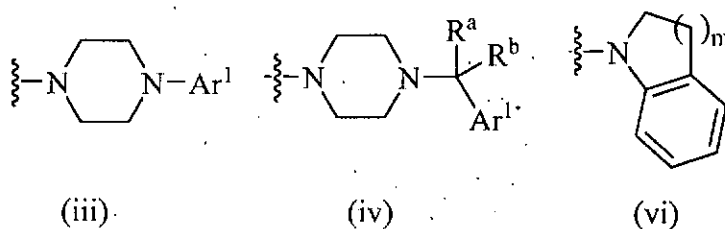


In another embodiment for compounds of formula (I), R^1 is X, wherein X is



R^a and R^b are, at each occurrence, independently hydrogen or hydroxyalkyl; R^c is hydrogen; p is 1, 2 or 3; Ar^1 is aryl; Ar^2 is aryl; G^2 is cyclopropyl; and R^3 , R^4 , R^5 and R^6 are each independently hydrogen or halogen. In a further embodiment for compounds of formula (II),

R^1 is X, wherein X is ; n is 1; R^2 is Y; and Y is $-NR^cAr^2-Ar^1$, $-NR^c(CR^aR^b)_pAr^1$, $-NR^c-G^2-Ar^1$, (iii), (iv), or (vi);

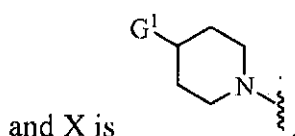


R^a and R^b are, at each occurrence, independently hydrogen or hydroxyalkyl; R^c is hydrogen; p is 1, 2 or 3; Ar^1 is aryl; Ar^2 is aryl; G^2 is cyclopropyl; and R^3 , R^4 , R^5 and R^6 are each independently hydrogen or halogen.

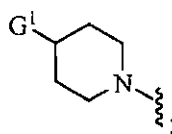
WO 2010/083264

PCT/US2010/020964

In one embodiment for compounds of formula (I) or formula (II), wherein R^1 is X;

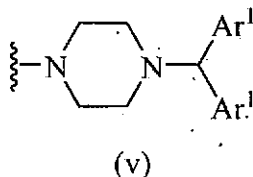


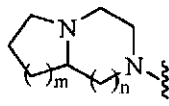
In another embodiment for compounds of formula (I), wherein R^1 is X; and X is



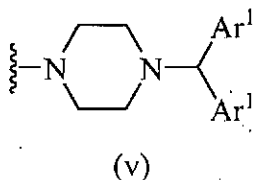
5 G^1 is pyrrolidinyl or piperidinyl; R^2 is Y; Y is NR^cAr^1 ; R^c is hydrogen; and Ar^1 is aryl, wherein said aryl is unsubstituted or substituted with 1, 2, or 3 substituents selected from haloalkyl and halogen.

In one embodiment for compounds of formula (I) or formula (II), wherein R^1 is Y; Y is $-NR^cCH(Ar^1)_2$, $-NR^c(CR^aR^b)_pCH(Ar^1)_2$, or (v);

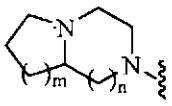


R^a and R^b at each occurrence are independently hydrogen; R^2 is X; X is ; and n is 1.

In another embodiment for compounds of formula (I), wherein R^1 is Y; Y is $-NR^cCH(Ar^1)_2$, $-NR^c(CR^aR^b)_pCH(Ar^1)_2$, or (v);



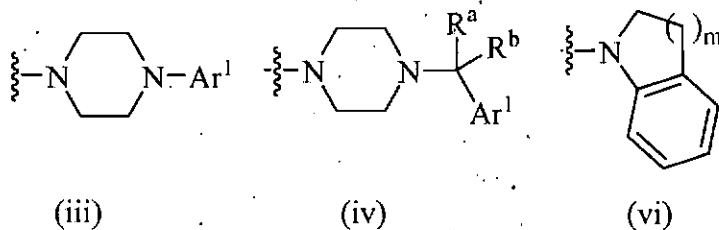
Ar^1 , at each occurrence, is independently aryl, wherein said aryl are unsubstituted or substituted with 1, 2, 3, or 4, or 5 substituents selected from alkoxy, alkyl, cyano, haloalkyl, halogen, or $-N(alkyl)_2$; R^a and R^b at each occurrence are independently hydrogen; p is 1 or 2;

20 R^2 is X; X is ; and n is 1; and R^3 , R^4 , R^5 and R^6 are each independently hydrogen or halogen.

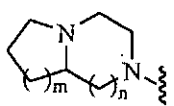
In one embodiment for compounds of formula (I) or formula (II), wherein R^1 is Y; Y is $-NR^cAr^1$, $-NR^c(CR^aR^b)_pAr^1$, $-NR^c-G^2$, $-NR^c-G^2-Ar^1$, (iii), (iv), or (vi);

WO 2010/083264

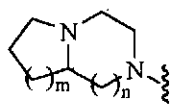
PCT/US2010/020964



R^2 is X; and X is

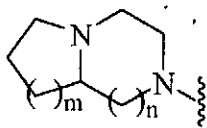


In another embodiment for compounds of formula (I), wherein R^1 is Y; Y is $-NR^cAr^1$,
 5 $-NR^c(CR^aR^b)_pAr^1$, $-NR^c-G^2$, or $-NR^c-G^2-Ar^1$; R^a and R^b are independently, at each
 occurrence, hydrogen or hydroxyalkyl; p is 1, 2 or 3; Ar^1 , at each occurrence, is
 independently aryl, wherein said aryl are unsubstituted or substituted with 1, 2, 3, or 4, or 5
 substituents selected from alkoxy, alkyl, cyano, haloalkyl, halogen, or $-N(alkyl)_2$; G^2 is
 cycloalkyl, wherein cycloalkyl is cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentyl, or cyclohexyl; R^2 is



10 X; and X is R^3 , R^4 , R^5 and R^6 are each independently hydrogen or
 halogen.

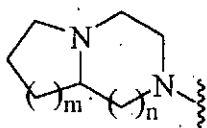
In one embodiment for compounds of formula (III) wherein L^1 is $C(O)$; R^2 is X; X is
 (i);



15

R^7 is $-S(O)_2Ar^3$, $-C(O)Ar^3$, $-S(O)_2(CR^aR^b)_pAr^3$, or $-C(O)(CR^aR^b)_pAr^3$; and Ar^3 , at each
 occurrence, is aryl, wherein said aryl is unsubstituted or substituted with 1, 2, 3, 4, or 5
 substituents selected from alkoxy, alkyl, cyano, haloalkyl, or halogen.

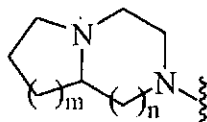
In another embodiment for compounds of formula (IV) wherein L^1 is $C(O)$; R^2 is X;
 20 X is (i);



(i)

R^7 is $-S(O)_2Ar^3$, $-C(O)Ar^3$, $-S(O)_2(CR^aR^b)_pAr^3$, or $-C(O)(CR^aR^b)_pAr^3$; and Ar^3 is aryl,
 wherein said aryl is unsubstituted or substituted with 1, 2, 3, 4, or 5 substituents selected from
 25 alkoxy, alkyl, cyano, haloalkyl, or halogen.

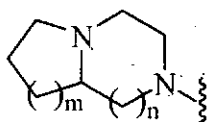
In another embodiment for compounds of formula (III) wherein L^1 is $C(O)$; R^2 is X ; X is (i);



(i)

- 5 R^7 is $-S(O)_2(CR^aR^b)_pCH(Ar^3)_2$, $-C(O)(CR^aR^b)_pCH(Ar^3)_2$, $-C(O)CH(Ar^3)_2$, or $-CH(Ar^3)_2$; Ar^3 , at each occurrence, is aryl, wherein said aryl is unsubstituted or substituted with 1, 2, 3, 4, or 5 substituents selected from alkoxy, alkyl, cyano, haloalkyl, or halogen; and p is 1, 2, or 3.

In another embodiment for compounds of formula (IV) wherein L^1 is $C(O)$; R^2 is X ; X is (i);



(i)

10 R^7 is $-S(O)_2(CR^aR^b)_pCH(Ar^3)_2$, $-C(O)(CR^aR^b)_pCH(Ar^3)_2$, $-C(O)CH(Ar^3)_2$, or $-CH(Ar^3)_2$; Ar^3 , at each occurrence, is aryl, wherein said aryl is unsubstituted or substituted with 1, 2, 3, 4, or 5 substituents selected from alkoxy, alkyl, cyano, haloalkyl, or halogen; and p is 1, 2, or 3.

15 Specific embodiments of compounds contemplated as part of the invention include, but are not limited to:

3-[(8a*R*)-hexahydropyrrolo[1,2-*a*]pyrazin-2(1*H*)-ylcarbonyl]-*N*-[4-(trifluoromethyl)phenyl]benzenesulfonamide;

20 *N*-(2-fluorophenyl)-3-[(8a*R*)-hexahydropyrrolo[1,2-*a*]pyrazin-2(1*H*)-ylcarbonyl]benzenesulfonamide;

N-(3-fluorophenyl)-3-[(8a*S*)-hexahydropyrrolo[1,2-*a*]pyrazin-2(1*H*)-ylcarbonyl]benzenesulfonamide;

25 *N*-(2,6-difluorophenyl)-3-[(8a*S*)-hexahydropyrrolo[1,2-*a*]pyrazin-2(1*H*)-ylcarbonyl]benzenesulfonamide;

N-(4-fluorophenyl)-3-[(8a*S*)-hexahydropyrrolo[1,2-*a*]pyrazin-2(1*H*)-ylcarbonyl]benzenesulfonamide;

3-[(8a*S*)-hexahydropyrrolo[1,2-*a*]pyrazin-2(1*H*)-ylcarbonyl]-*N*-[3-(trifluoromethyl)phenyl]benzenesulfonamide;

N-(3-fluorophenyl)-3-[(8*aR*)-hexahydropyrrolo[1,2-*a*]pyrazin-2(1*H*)-ylcarbonyl]benzenesulfonamide;

3-[(8*aS*)-hexahydropyrrolo[1,2-*a*]pyrazin-2(1*H*)-ylcarbonyl]-*N*-[4-(trifluoromethyl)phenyl]benzenesulfonamide;

5 *N*-(2-chlorophenyl)-3-[(8*aR*)-hexahydropyrrolo[1,2-*a*]pyrazin-2(1*H*)-ylcarbonyl]benzenesulfonamide;

N-(2-chlorophenyl)-3-[(8*aS*)-hexahydropyrrolo[1,2-*a*]pyrazin-2(1*H*)-ylcarbonyl]benzenesulfonamide;

10 *N*-(2,3-difluorophenyl)-3-[(8*aS*)-hexahydropyrrolo[1,2-*a*]pyrazin-2(1*H*)-ylcarbonyl]benzenesulfonamide;

N-(2,5-difluorophenyl)-3-[(8*aS*)-hexahydropyrrolo[1,2-*a*]pyrazin-2(1*H*)-ylcarbonyl]benzenesulfonamide;

N-(2,6-difluorophenyl)-3-[(8*aR*)-hexahydropyrrolo[1,2-*a*]pyrazin-2(1*H*)-ylcarbonyl]benzenesulfonamide;

15 *N*-(2,3-difluorophenyl)-3-[(8*aR*)-hexahydropyrrolo[1,2-*a*]pyrazin-2(1*H*)-ylcarbonyl]benzenesulfonamide;

N-(2,5-difluorophenyl)-3-[(8*aR*)-hexahydropyrrolo[1,2-*a*]pyrazin-2(1*H*)-ylcarbonyl]benzenesulfonamide;

20 *N*-(2,4-difluorophenyl)-3-[(8*aS*)-hexahydropyrrolo[1,2-*a*]pyrazin-2(1*H*)-ylcarbonyl]benzenesulfonamide;

N-(2-fluorophenyl)-3-[(8*aS*)-hexahydropyrrolo[1,2-*a*]pyrazin-2(1*H*)-ylcarbonyl]benzenesulfonamide;

N-(2,4-difluorophenyl)-3-[(8*aR*)-hexahydropyrrolo[1,2-*a*]pyrazin-2(1*H*)-ylcarbonyl]benzenesulfonamide;

25 3-[(8*aS*)-hexahydropyrrolo[1,2-*a*]pyrazin-2(1*H*)-ylcarbonyl]-*N*-[2-(trifluoromethyl)phenyl]benzenesulfonamide;

4-chloro-2-fluoro-*N*-(2-fluorophenyl)-5-[(8*aR*)-hexahydropyrrolo[1,2-*a*]pyrazin-2(1*H*)-ylcarbonyl]benzenesulfonamide;

30 *N*-(3-chlorophenyl)-3-[(8*aS*)-hexahydropyrrolo[1,2-*a*]pyrazin-2(1*H*)-ylcarbonyl]benzenesulfonamide;

(8*aR*)-2-[3-({4-[bis(4-fluorophenyl)methyl]piperazin-1-yl}sulfonyl)benzoyl]octahydropyrrolo[1,2-*a*]pyrazine;

(8*aS*)-2-[3-({4-[bis(4-fluorophenyl)methyl]piperazin-1-yl}sulfonyl)benzoyl]octahydropyrrolo[1,2-*a*]pyrazine;

(8a*R*)-2-{3-[(4-benzhydrylpiperazin-1-yl)sulfonyl]benzoyl}octahydropyrrolo[1,2-*a*]pyrazine;

N-(3-chlorophenyl)-3-[(8a*R*)-hexahydropyrrolo[1,2-*a*]pyrazin-2(1*H*)-ylcarbonyl]benzenesulfonamide;

5 *N*-(2,2-diphenylethyl)-3-[(8a*R*)-hexahydropyrrolo[1,2-*a*]pyrazin-2(1*H*)-ylcarbonyl]benzenesulfonamide;

3-[(8a*R*)-hexahydropyrrolo[1,2-*a*]pyrazin-2(1*H*)-ylcarbonyl]-*N*-[2-(trifluoromethyl)phenyl]benzenesulfonamide;

10 (8a*S*)-2-{3-[(4-benzhydrylpiperazin-1-yl)sulfonyl]benzoyl}octahydropyrrolo[1,2-*a*]pyrazine;

N-(3,3-diphenylpropyl)-3-[(8a*R*)-hexahydropyrrolo[1,2-*a*]pyrazin-2(1*H*)-ylcarbonyl]benzenesulfonamide;

N-(3,3-diphenylpropyl)-3-[(8a*S*)-hexahydropyrrolo[1,2-*a*]pyrazin-2(1*H*)-ylcarbonyl]benzenesulfonamide;

15 *N*-(2,2-diphenylethyl)-3-[(8a*S*)-hexahydropyrrolo[1,2-*a*]pyrazin-2(1*H*)-ylcarbonyl]benzenesulfonamide;

4-chloro-3-[(8a*R*)-hexahydropyrrolo[1,2-*a*]pyrazin-2(1*H*)-ylcarbonyl]-*N*-[4-(trifluoromethyl)phenyl]benzenesulfonamide;

20 *N*-[2-(4-fluorophenyl)ethyl]-3-[(8a*S*)-hexahydropyrrolo[1,2-*a*]pyrazin-2(1*H*)-ylcarbonyl]benzenesulfonamide;

2-chloro-5-[(8a*R*)-hexahydropyrrolo[1,2-*a*]pyrazin-2(1*H*)-ylcarbonyl]-*N*-[4-(trifluoromethyl)phenyl]benzenesulfonamide;

(8a*S*)-2-(3-{[4-(4-fluorophenyl)piperazin-1-yl]sulfonyl}benzoyl)octahydropyrrolo[1,2-*a*]pyrazine;

25 *N*-1,1'-biphenyl-2-yl-3-[(8a*S*)-hexahydropyrrolo[1,2-*a*]pyrazin-2(1*H*)-ylcarbonyl]benzenesulfonamide;

3-(octahydro-2*H*-pyrido[1,2-*a*]pyrazin-2-ylcarbonyl)-*N*-[4-(trifluoromethyl)phenyl]benzenesulfonamide;

30 3-(octahydro-2*H*-pyrido[1,2-*a*]pyrazin-2-ylcarbonyl)-*N*-[3-(trifluoromethyl)phenyl]benzenesulfonamide;

N-(2-fluorophenyl)-3-(octahydro-2*H*-pyrido[1,2-*a*]pyrazin-2-ylcarbonyl)benzenesulfonamide;

N-(4-fluorophenyl)-3-[(4-pyrrolidin-1-yl)piperidin-1-yl]carbonyl]benzenesulfonamide;

N-phenyl-3-[(4-pyrrolidin-1-yl)piperidin-1-yl]carbonyl]benzenesulfonamide;

3-[(4-pyrrolidin-1-yl)piperidin-1-yl]carbonyl]-*N*-[4-(trifluoromethyl)phenyl]benzenesulfonamide;

3-[(4-pyrrolidin-1-yl)piperidin-1-yl]carbonyl]-*N*-[3-(trifluoromethyl)phenyl]benzenesulfonamide;

5 *N*-(3-fluorophenyl)-3-[(4-pyrrolidin-1-yl)piperidin-1-yl]carbonyl]benzenesulfonamide;

N-(2-fluorophenyl)-3-[(4-pyrrolidin-1-yl)piperidin-1-yl]carbonyl]benzenesulfonamide;

3-(1,4'-bipiperidin-1'-ylcarbonyl)-*N*-(4-fluorophenyl)benzenesulfonamide;

3-(1,4'-bipiperidin-1'-ylcarbonyl)-*N*-(2-fluorophenyl)benzenesulfonamide;

3-(1,4'-bipiperidin-1'-ylcarbonyl)-*N*-(3-fluorophenyl)benzenesulfonamide;

10 3-(1,4'-bipiperidin-1'-ylcarbonyl)-*N*-[4-(trifluoromethyl)phenyl]benzenesulfonamide;

(8a*R*)-2-{{3-({4-[bis(4-fluorophenyl)methyl]piperazin-1-yl}carbonyl)phenyl}sulfonyl}octahydropyrrolo[1,2-*a*]pyrazine;

(8a*S*)-2-{{3-({4-[bis(4-fluorophenyl)methyl]piperazin-1-yl}carbonyl)phenyl}sulfonyl}octahydropyrrolo[1,2-*a*]pyrazine;

15 (8a*R*)-2-({3-[(4-benzhydrylpiperazin-1-yl)carbonyl]phenyl}sulfonyl)octahydropyrrolo[1,2-*a*]pyrazine;

N-(2,2-diphenylethyl)-3-[(8a*S*)-hexahydropyrrolo[1,2-*a*]pyrazin-2(1*H*)-ylsulfonyl]benzamide;

(8a*S*)-2-({3-[(4-benzhydrylpiperazin-1-yl)carbonyl]phenyl}sulfonyl)octahydropyrrolo[1,2-*a*]pyrazine;

N-(3,3-diphenylpropyl)-3-[(8a*S*)-hexahydropyrrolo[1,2-*a*]pyrazin-2(1*H*)-ylsulfonyl]benzamide;

N-[2-(4-fluorophenyl)ethyl]-3-[(8a*S*)-hexahydropyrrolo[1,2-*a*]pyrazin-2(1*H*)-ylsulfonyl]benzamide;

25 3-[(8a*R*)-hexahydropyrrolo[1,2-*a*]pyrazin-2(1*H*)-ylcarbonyl]-*N*-[(1*S*)-2-hydroxy-1-phenylethyl]benzenesulfonamide;

4-chloro-2-fluoro-*N*-(2-fluorophenyl)-5-[(8a*S*)-hexahydropyrrolo[1,2-*a*]pyrazin-2(1*H*)-ylcarbonyl]benzenesulfonamide;

4-chloro-*N*-(3,3-diphenylpropyl)-2-fluoro-5-[(8a*S*)-hexahydropyrrolo[1,2-*a*]pyrazin-2(1*H*)-ylcarbonyl]benzenesulfonamide;

3-[(8a*S*)-hexahydropyrrolo[1,2-*a*]pyrazin-2(1*H*)-ylsulfonyl]-*N*-[(1*R*,2*S*)-2-phenylcyclopropyl]benzamide;

3-[(8a*S*)-hexahydropyrrolo[1,2-*a*]pyrazin-2(1*H*)-ylcarbonyl]-*N*-[(1*R*,2*S*)-2-phenylcyclopropyl]benzenesulfonamide;

4-[(8*aR*)-hexahydropyrrolo[1,2-*a*]pyrazin-2(1*H*)-ylcarbonyl]-*N*-[(1*S*)-2-hydroxy-1-phenylethyl]benzenesulfonamide;

(8*aR*)-2-[2-chloro-5-(2,3-dihydro-1*H*-indol-1-ylsulfonyl)-4-fluorobenzoyl]octahydropyrrolo[1,2-*a*]pyrazine;

5 2,4-dichloro-*N*-(2-fluorophenyl)-5-[(8*aR*)-hexahydropyrrolo[1,2-*a*]pyrazin-2(1*H*)-ylcarbonyl]benzenesulfonamide;

N-{2-fluoro-5-[(8*aR*)-hexahydropyrrolo[1,2-*a*]pyrazin-2(1*H*)-ylcarbonyl]phenyl}-3-(trifluoromethyl)benzenesulfonamide;

10 4-chloro-2-fluoro-*N*-(2-fluorophenyl)-5-[(8*aR*)-hexahydropyrrolo[1,2-*a*]pyrazin-2(1*H*)-ylcarbonyl]-*N*-methylbenzenesulfonamide;

(8*aR*)-2-(2-chloro-4-fluoro-5-{[4-(4-fluorophenyl)piperazin-1-yl]sulfonyl}benzoyl)octahydropyrrolo[1,2-*a*]pyrazine;

N-{2-chloro-5-[(8*aR*)-hexahydropyrrolo[1,2-*a*]pyrazin-2(1*H*)-ylcarbonyl]phenyl}-4-fluorobenzamide;

15 *N*-{3-[(8*aR*)-hexahydropyrrolo[1,2-*a*]pyrazin-2(1*H*)-ylcarbonyl]phenyl}-*N*-methyl-3-(trifluoromethyl)benzenesulfonamide;

4-chloro-*N*-(2,2-diphenylethyl)-2-fluoro-5-[(8*aR*)-hexahydropyrrolo[1,2-*a*]pyrazin-2(1*H*)-ylcarbonyl]benzenesulfonamide;

20 *N*-{2-chloro-4-[(8*aR*)-hexahydropyrrolo[1,2-*a*]pyrazin-2(1*H*)-ylcarbonyl]phenyl}-4-fluorobenzamide;

N-{4-[(8*aR*)-hexahydropyrrolo[1,2-*a*]pyrazin-2(1*H*)-ylcarbonyl]-2-methylphenyl}-2-naphthamide;

3,5-dichloro-*N*-{2-fluoro-5-[(8*aR*)-hexahydropyrrolo[1,2-*a*]pyrazin-2(1*H*)-ylcarbonyl]phenyl}benzamide;

25 *N*-benzhydryl-4-chloro-2-fluoro-5-[(8*aR*)-hexahydropyrrolo[1,2-*a*]pyrazin-2(1*H*)-ylcarbonyl]benzenesulfonamide;

N-{2-chloro-4-[(8*aR*)-hexahydropyrrolo[1,2-*a*]pyrazin-2(1*H*)-ylcarbonyl]phenyl}-2,2-diphenylacetamide;

30 *N*-{2-chloro-4-[(8*aR*)-hexahydropyrrolo[1,2-*a*]pyrazin-2(1*H*)-ylcarbonyl]phenyl}-2-naphthamide;

N-{3-[(8*aR*)-hexahydropyrrolo[1,2-*a*]pyrazin-2(1*H*)-ylcarbonyl]phenyl}-*N*-isopropyl-3-(trifluoromethyl)benzenesulfonamide;

N-{2-chloro-5-[(8*aR*)-hexahydropyrrolo[1,2-*a*]pyrazin-2(1*H*)-ylcarbonyl]phenyl}-2,2-diphenylacetamide;

N-benzhydryl-*N*-{2-chloro-5-[(8*R*)-hexahydropyrrolo[1,2-*a*]pyrazin-2(1*H*)-ylcarbonyl]phenyl} amine;

N-benzhydryl-*N*-{3-[(8*R*)-hexahydropyrrolo[1,2-*a*]pyrazin-2(1*H*)-ylcarbonyl]phenyl} amine;

5 3-[(8*R*)-hexahydropyrrolo[1,2-*a*]pyrazin-2(1*H*)-ylsulfonyl]-*N*-[(1*S*)-2-hydroxy-1-phenylethyl]benzamide;

N-benzhydryl-2-chloro-4-fluoro-5-[(8*S*)-hexahydropyrrolo[1,2-*a*]pyrazin-2(1*H*)-ylsulfonyl]benzamide; or

10 2-chloro-*N*-cyclopropyl-4-fluoro-5-[(8*S*)-hexahydropyrrolo[1,2-*a*]pyrazin-2(1*H*)-ylsulfonyl]benzamide.

Compounds of the present application may exist as stereoisomers wherein, asymmetric or chiral centers are present. These stereoisomers are "R" or "S" depending on the configuration of substituents around the chiral carbon atom. The terms "R" and "S" used
15 herein are configurations as defined in IUPAC 1974 Recommendations for Section E, Fundamental Stereochemistry, Pure Appl. Chem., 1976, 45: 13-30.

The present application contemplates various stereoisomers and mixtures thereof and these are specifically included within the scope of this application. Stereoisomers include enantiomers and diastereomers, and mixtures of enantiomers or diastereomers. Individual
20 stereoisomers of compounds of the present application may be prepared synthetically from commercially available starting materials which contain asymmetric or chiral centers or by preparation of racemic mixtures followed by resolution which is well known to those of ordinary skill in the art. These methods of resolution are exemplified by (1) attachment of a mixture of enantiomers to a chiral auxiliary, separation of the resulting mixture of
25 diastereomers by recrystallization or chromatography and liberation of the optically pure product from the auxiliary or (2) direct separation of the mixture of optical enantiomers on chiral chromatographic columns.

Geometric isomers may exist in the present compounds. The invention contemplates the various geometric isomers and mixtures thereof resulting from the disposition of
30 substituents around a carbon-carbon double bond, a carbon-nitrogen double bond, a cycloalkyl group, or a heterocycle group. Substituents around a carbon-carbon double bond or a carbon-nitrogen bond are designated as being of Z or E configuration and substituents around a cycloalkyl or a heterocycle are designated as being of cis or trans configuration.

Within the present invention it is to be understood that compounds disclosed herein may exhibit the phenomenon of tautomerism.

Thus, the formulae drawings within this specification can represent only one of the possible tautomeric or stereoisomeric forms. It is to be understood that the invention encompasses any tautomeric or stereoisomeric form, and mixtures thereof, and is not to be limited merely to any one tautomeric or stereoisomeric form utilized within the naming of the compounds or formulae drawings.

The present invention also includes isotopically-labeled compounds, which are identical to those recited in formula (I), formula (II), formula (III) or formula (IV), but for the fact that one or more atoms are replaced by an atom having an atomic mass or mass number different from the atomic mass or mass number usually found in nature. Examples of isotopes suitable for inclusion in the compounds of the invention are hydrogen, carbon, nitrogen, oxygen, phosphorus, fluorine, and chlorine, such as, but not limited to ^2H , ^3H , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{18}O , ^{17}O , ^{31}P , ^{32}P , ^{35}S , ^{18}F , and ^{36}Cl , respectively. Substitution with heavier isotopes such as deuterium, i.e., ^2H , can afford certain therapeutic advantages resulting from greater metabolic stability, for example increased in vivo half-life or reduced dosage requirements and, hence, may be preferred in some circumstances. Compounds incorporating positron-emitting isotopes are useful in medical imaging and positron-emitting tomography (PET) studies for determining the distribution of receptors. Suitable positron-emitting isotopes that can be incorporated in compounds of formula (I), formula (II), formula (III) or formula (IV) are ^{11}C , ^{13}N , ^{15}O , and ^{18}F . Isotopically-labeled compounds of formula (I), formula (II), formula (III) or formula (IV) can generally be prepared by conventional techniques known to those skilled in the art or by processes analogous to those described in the accompanying Schemes and Examples using appropriate isotopically-labeled reagent in place of non-isotopically-labeled reagent.

c. Biological Data

Abbreviations which have been used in the descriptions of Biological Data that follow are: EGTA for ethylene glycol tetraacetic acid; FLIPR for fluorometric imaging plate reader; HEPES for 4-(2-hydroxyethyl)-1-piperazineethanesulfonic acid; i.p. for intraperitoneal; Mg_2ATP for dimagnesium adenosine triphosphate complex; p.o. for per oreum (by mouth); and TEA-Cl for tetraethylammonium chloride.

(i) **In Vitro Methods—Electrophysiologic Assessment of calcium channel activity:**

Patch-clamp recordings were performed using HEK293 cells stably expressing hCa_v3.2. Cells were plated in T175 flasks and grown at 37 °C and under 5% CO₂ to approximately 50% confluency. On the day of the experiment, cells were harvested with Detachin™ cell detachment solution (Genlantis, San Diego, CA) and maintained in serum-free culture medium supplemented with 25 mM HEPES up to several hours prior to experiment. Whole-cell patch-clamp recordings were obtained using extracellular saline consisting of (mM): 87.5 CsCl, 40 TEA-Cl, 5 CaCl₂, 1 MgCl₂, 10 HEPES, 10 glucose. The pH was adjusted to 7.2 with CsOH and the osmolarity was adjusted to approximately 310 mOsm with sucrose. Intracellular solution consisted of (mM): 112 CsCl, 27 CsF, 2 NaCl, 8.2 EGTA, 10 HEPES. Prior to an experiment 4 mM Mg₂ATP was added and the pH was adjusted to 7.2 with CsOH with an osmolarity of approximately 290 mOsm. A two-pulse voltage protocol was utilized to assess compound inhibition. First, cells were held with an 8 s pre-pulse at -100 mV prior to a 160 ms test pulse to -30 mV. This was followed by an 8 s pre-pulse at approximately -75 mV prior to a 160 mV test pulse to -30 mV. Increasing concentrations of antagonist were applied to individual cells in a multi-addition format with 5 minutes in each test concentration. For each cell, responses were normalized to dimethyl sulfoxide vehicle control to generate concentration-response curves.

Table 1 lists IC₅₀ values for compounds of the present invention.

Table 1. Electrophysiologic Assessment for Human Cav3.2 Channels

Example	Qualifier	Human Ca _v 3.2 -77 mV IC ₅₀ (μM) GeoMean	Example	Qualifier	Human Ca _v 3.2 -77 mV IC ₅₀ (μM) GeoMean
1	>	10	43		4.9
2		10.6	44		4.9
3		5.9	45	>	10
4		7.7	46		1.8
5		1.8	47		3.8
6		1.9	48	>	10
7		6.5	49		1.3
8		2.1	50		0.6
9		7.3	51		0.9

WO 2010/083264

PCT/US2010/020964

10		1.5	52		0.6
11		6.6	53		0.5
12		4.7	54		1.2
13		5.6	55		1.8
14		3.7	56		4.1
15	>	10	57		48
16		6.0	58		4.6
17	>	10	59		9.0
18		9.3	60		5.0
19		2.4	61	>	10
20		6	62	>	10
21		5.9	63	>	10
22		1.4	64		1.7
23		2.5	65		1.84
24		1.0	66		5.9
25		8.9	67		3.18
26		1.5	68		10.9
27	>	10	69	>	10
28		1.9	70		7.2
29		2.1	71		10
30		1.8	72	>	10
31		3.3	73		1.8
32		8.4	74		2
33		5.7	75		6.5
34		6.2	76		6.4
35		4.8	77	>	10
36		4.7	78	>	10
37		1.1	79		8.5
38		4.6	80		2
39		4.1	81	>	10
40		4.1	82		2.6
41		5.0	83	>	10

42		5.8			
----	--	-----	--	--	--

(ii) **In Vivo Data-- Capsaicin induced secondary mechanical hyperalgesia model:**

Sprague Dawley rats were briefly restrained, and capsaicin was administered at 10 μ g in 10 μ L of vehicle by intraplantar injection into the center of the right hind paw. Secondary mechanical hyperalgesia (SMH) was measured at the heel away from the site of injection 180 minutes following capsaicin exposure. Compounds and gabapentin (positive control), were administered p.o. 60 minutes before testing (2 hours after capsaicin) or i.p. 30 minutes before testing (2.5 hours after capsaicin). SMH was measured using calibrated von Frey filaments (Stoelting, Woodale, IL). Following the 1 hour habituation in the testing room, rats were moved to individual plexiglass chambers that sit on top of a wire mesh to allow for access for stimulation of the plantar surface of the hind paws. Rats were allowed to acclimate to the new chambers for 15 minutes before the onset of testing. The paw withdrawal threshold was determined by increasing and decreasing stimulus intensity (force: g) and calculated using Dixon's up-down method (Chaplan, S. R.; Bach, F. W.; Pogrel, J. W.; Chung, J. M.; Yaksh, T. L.; Quantitative assessment of tactile allodynia in the rat paw. J. Neuroscience Methods 1994, 53(1), 55-63.). The filaments (maximum force of 15.0 g) were held in place for 8 seconds or until there was a withdrawal response from the mechanical stimulation.

Table 2 lists results for representative examples of the present invention.

Table 2. Inhibition to Pain Response

Example	% inhibition @ 30 mg/kg p.o.
2	58
3	44
13	37
20	43
37	63
64	57

d. Methods of Using the Compounds

One embodiment of the present invention provides a method of treating pain in a subject in need thereof. The method comprises administering to the subject, including a

mammal, such as a human, a therapeutically suitable amount of a compound of formula (I), formula (II), formula (III), or formula (IV), or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

Conditions related to pain include acute pain, chronic pain, neuropathic pain, inflammatory pain, visceral pain, cancer pain, allodynia, fibromyalgia, sciatica, back pain, and headache

- 5 pain including migraine, or combinations thereof. Preferably, the method comprises administering to the mammal a therapeutically effective amount of any of the compounds as described herein, or a pharmaceutically acceptable salt thereof. In certain embodiments, the method comprises administering to the mammal a therapeutically effective amount of any of the compounds as described herein, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, in
- 10 combination with one or more of the following: nonsteroidal anti-inflammatory drug (NSAID), opioid analgesic, barbiturate, benzodiazapine, histamine antagonist, sedative, skeletal muscle relaxant, transient receptor potential ion channel antagonist, α -adrenergic, tricyclic antidepressant, anticonvulsant, tachykinin antagonist, muscarinic antagonist, cyclooxygenase-2 selective inhibitor, neuroleptic, vanilloid receptor agonist, vanilloid
- 15 receptor antagonist, β -adrenergic, local anesthetic, corticosteroid, 5-HT receptor agonist, 5-HT receptor antagonist, 5-HT_{2A} receptor antagonist, cholinergic analgesic, $\alpha_2\delta$ ligand such as gabapentin or pregabalin, cannabinoid receptor ligand, metabotropic glutamate subtype 1 receptor antagonist, serotonin reuptake inhibitor, norepinephrine reuptake inhibitor, dual serotonin-noradrenaline reuptake inhibitor, Rho kinase inhibitor, inducible nitric oxide
- 20 synthase inhibitor, acetylcholinesterase inhibitor, prostaglandin E₂ subtype 4 antagonist, leukotriene B₄ antagonist, 5-lipoxygenase inhibitor, sodium channel blocker, 5-HT₃ antagonist, N-methyl-D-aspartic acid receptor antagonist, or phosphodiesterase V inhibitor.

- Yet another embodiment of the present invention relates to a method for providing a method for treating disorders of the central nervous system including stroke, epilepsy, manic
- 25 depression, bipolar disorders, depression, anxiety, schizophrenia, migraine, and psychoses; neural degenerative disorders including Alzheimer's disease, AIDS related dementia, Parkinson's disease, neuropathy caused by head injury, and dementia caused by cerebrovascular disorders; disorders of the lower urinary tract including overactive bladder, prostatitis, prostatic dysplasia, interstitial cystitis, and benign prostatic hyperplasia; disorders caused
- 30 by psychogenic stress including bronchial asthma, unstable angina, and hypersensitive colon inflammation; cardiovascular disorders including hypertension, atherosclerosis, heart failure, and cardiac arrhythmias; drug addiction withdrawal symptoms, including ethanol addiction withdrawal symptoms; skin disorders including pruritis and allergic dermatitis, inflammatory

bowel disease; cancer; diabetes; and infertility and sexual dysfunction in a mammal in need of such treatment. This method comprises administering to the mammal (including human) a therapeutically effective amount of a compound of the invention or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

5 Calcium channel blockers have been associated with a slightly greater decreased risk of stroke compared to other types of antihypertensive agents (Angeli, F.; et al. Calcium channel blockade to prevent stroke in hypertension. *American Journal of Hypertension* 2004, 17(9), 817-822). The enhanced effect did not correlate with differences in systolic blood pressure and the mechanism of action remains unknown. However, calcium channel
10 blockers have been associated with blockade of central neuronal calcium influx and subsequent ischemic injury in two rodent models (Barone, F. C.; et al. SB 201823-A antagonizes calcium currents in central neurons and reduces the effects of focal ischemia in rats and mice. *Stroke* 1995, 26, 1683-1690.). In another model of global ischemia, a calcium channel blocker offered neuroprotection although not permanently (Colbourne, F.; et
15 al. Continuing postischemic neuronal death in CA1: Influence of ischemia duration and cytoprotective doses of NBQX and SNX-111 in rats. *Stroke* 1999, 30(3), 662-668.). Additionally, diminished progression of carotid atherosclerosis has been observed with calcium channel blocker use (Zanchetti, A.; et al. Calcium antagonist lacidipine slows down progression of asymptomatic carotid atherosclerosis. Principal results of the European
20 lacidipine study on atherosclerosis (ELSA), a randomized, double-blind, long-term trial. *Circulation* 2002, 106, r47-r52.).

 An increase in intracellular calcium concentration has been correlated with seizure activity (Heinemann, U.; et al. Extracellular free calcium and potassium during paroxysmal activity in the cerebral cortex of the cat. *Exp. Brain Res.* 1977, 27, 237-243.). Several
25 studies have indicated that calcium channel blockers produce anticonvulsant activity (Vezzani, A.; et al. Effects of various calcium channel blockers on three different models of limbic seizures in rats. *Neuropharmacology* 1988, 27(5), 451-458. Ootom, S.; et al. Nifedipine inhibits picrotoxin-induced seizure activity: further evidence on the involvement of L-type calcium channel blockers in epilepsy. *Fundamental & Clinical Pharmacology*
30 2006, 20, 115-119.).

 Calcium channel blockers have been evaluated in the treatment of bipolar disorders and manic depression for decades. There are suggestions that the calcium channel subtype has influence on efficacy of these disorders (Gitlin, M. Treatment-resistant bipolar disorder.

Molecular Psychiatry 2006, 11, 227-240. Levy, N. A.; Janicak, P. G. Bipolar Disorders 2000, 2, 108-119.).

Calcium channel blockers have also been associated with the treatment of anxiety and depression (Saadé, S.; et al. The L-type calcium channel blocker nimodipine mitigates
5 "learned helplessness" in rats. Pharmacology, Biochemistry and Behavior 2003, 74, 269-278.).

Antischizophrenic drugs have been found to be calcium channel antagonists (Gould, R. J.; et al. Antischizophrenic drugs of the diphenylbutylpiperidine type act as calcium channel antagonists. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 1983, 80, 5122-5125.). Other calcium
10 channel blockers have been suggested for the treatment of schizophrenia (Tort, A. B. L.; et al. Atypical antipsychotic profile of flunarizine in animal models. Psychopharmacology 2005, 177, 344-348.).

Migraines are treated with calcium channel blockers (Arulmoshi, D. K.; et al. Migraine: Current concepts and emerging therapies. Vascular Pharmacology 2005, 43, 176-
15 187. Gladstone, J. P.; et al. Current and emerging treatment options for migraine and other primary headache disorders. Expert Rev. Neurotherapeutics 2003, 3(6), 845-872.).

Disorders of the lower urinary tract including overactive bladder, prostatitis, prostatic dysplasia, interstitial cystitis, and benign prostatic hyperplasia can be treated with calcium channel blockers (Fraser, M. O.; et al. US20050148587, 2005).

20 Ethanol withdrawal syndrome is decreased with calcium channel blockers (Little, H. J.; et al. Calcium channel antagonists decrease the ethanol withdrawal syndrome. Life Sciences 1986, 39, 2059-2065.).

Several cardiac disorders are treated with calcium channel blockers. Atherosclerosis may be reduced by a decrease in free radical-mediated damage as a result of influence on the
25 biophysical properties of membranes (Mason, R. P.; et al. Antioxidant and cytoprotective activities of the calcium channel blocker mibefradil. Biochemical Pharmacology 1998, 55, 1843-1852.). Hypertension and angina are both successfully treated with calcium channel blockers (Croom, K. F.; et al. Modified-release nifedipine: A review of the use of modified-release formulations in the treatment of hypertension and angina pectoris. Drugs 2006,
30 66(4), 497-528.).

There is data suggesting that calcium channel blockers inhibit the proliferation of cancer cells (Gray, L. S.; et al. International Publication No. WO200059882, 2000.).

Calcium channels have been suggested as a target for the treatment of diabetes (Bhattacharjee, A.; et al. T-Type calcium channels facilitate insulin secretion by enhancing

general excitability in the insulin-secreting β -cell line, INS-1. *Endocrinology* 1997, 138(9), 3735-3740.).

Ion channels including calcium channels play an important role in sperm physiology and fertilization (Darszon, A.; et al. Ion channels in sperm physiology. *Physiological Reviews* 1999, 79(2), 481-510).

Calcium channel blockers modulate inflammation (Bilici, D.; et al. Protective effect of T-type calcium channel blocker in histamine-induced paw inflammation in rat. *Pharmacological Research* 2001, 44(6), 527-531.).

Increased calcium levels in neurones has been implicated in Alzheimer's disease.

Two suggested mechanisms of increased calcium influx are that β -amyloid may form calcium permeable channels (Bhatia, R.; et al. Fresh and globular amyloid beta protein (1-42) induces rapid cellular degeneration: evidence for A β P channel-mediated cellular toxicity. *FASEB J.* 2000, 14(9), 1233-1243.) or a G-protein-coupled receptor may be activated by β -amyloid (Lorton, D. β -Amyloid induced IL-1 β release from an activated human monocyte cell line is calcium- and G-protein-dependent. *Mech. Ageing Dev.* 1997, 94(1-3), 199-211.).

Neurodegenerative diseases, including Parkinson's and Alzheimer's diseases can be modulated by calcium channel blockers (Rodnitzky, R. L. Can calcium antagonists provide a neuroprotective effect in Parkinson's disease. *Drugs* 1999, 57(6), 845-849. Vagnucci, A. H., Jr.; et al. Alzheimer's disease and angiogenesis. *The Lancet* 2003, 361(9357), 605-608.

Veng, L. M.; et al. Age-related working memory impairment is correlated with increases in the L-type calcium channel protein α_{1D} ($Ca_v1.3$) in area CA1 of the hippocampus and both are ameliorated by chronic nimodipine treatment. *Molecular Brain Research* 2203, 110, 193-202. Geldenhuys, W. J.; et al. Structure-activity relationships of pentacycloundecylamines at the N-methyl-D-aspartate receptor. *Bioorganic and Medicinal Chemistry* 2007, 15, 1525-1532. Cavalli, A.; et al. Multi-target-directed ligands to combat neurodegenerative diseases. *J. Med. Chem.* 2008, 51(3), 347-372.)

Actual dosage levels of active ingredients in the pharmaceutical compositions of this invention can be varied so as to obtain an amount of the active compound(s) that is effective to achieve the desired therapeutic response for a particular patient, compositions and mode of administration. The selected dosage level depends upon the activity of the particular compound, the route of administration, the severity of the condition being treated and the condition and prior medical history of the patient being treated. However, it is within the skill of the art to start doses of the compound at levels lower than required to achieve the

desired therapeutic effect and to gradually increase the dosage until the desired effect is achieved.

Compounds of the invention can also be administered as a pharmaceutical composition comprising the compounds of interest in combination with one or more pharmaceutically acceptable carriers. The phrase "therapeutically effective amount" of the compound of the invention means a sufficient amount of the compound to treat disorders, at a reasonable benefit/risk ratio applicable to any medical treatment. It is understood, however, that the total daily usage of the compounds and compositions of the invention will be decided by the attending physician within the scope of sound medical judgment. The specific therapeutically effective dose level for any particular patient depends upon a variety of factors including the disorder being treated and the severity of the disorder; activity of the specific compound employed; the specific composition employed; the age, body weight, general health, sex and diet of the patient; the time of administration, route of administration, and rate of excretion of the specific compound employed; the duration of the treatment; drugs used in combination or coincidental with the specific compound employed; and like factors well-known in the medical arts. For example, it is well within the skill of the art to start doses of the compound at levels lower than required to achieve the desired therapeutic effect and to gradually increase the dosage until the desired effect is achieved.

The total daily dose of the compounds of this invention administered to a human or other animal range from about 0.01 mg/kg body weight to about 100 mg/kg body weight. More preferable doses can be in the range of from about 0.01 mg/kg body weight to about 30 mg/kg body weight. If desired, the effective daily dose can be divided into multiple doses for purposes of administration. Consequently, single dose compositions may contain such amounts or submultiples thereof to make up the daily dose.

e. Pharmaceutical Compositions

The present invention further provides pharmaceutical compositions that comprise compounds of the present invention or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof. The pharmaceutical compositions comprise compounds of the present invention that may be formulated together with one or more non-toxic pharmaceutically acceptable carriers.

Another aspect of the present invention is a pharmaceutical composition comprising compounds of the invention, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, and one or more pharmaceutically acceptable carriers, alone or in combination with one or more nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAID), opioid analgesics, barbiturates, benzodiazepines,

histamine antagonists, sedatives, skeletal muscle relaxants, transient receptor potential ion channel antagonists, α -adrenergics, tricyclic antidepressants, anticonvulsants, tachykinin antagonists, muscarinic antagonists, cyclooxygenase-2 selective inhibitors, neuroleptics, vanilloid receptor agonists; vanilloid receptor antagonists, β -adrenergics, local anesthetics, corticosteroids, 5-HT receptor agonists, 5-HT receptor antagonists, 5-HT_{2A} receptor antagonists, cholinergic analgesics, $\alpha_2\delta$ ligands such as gabapentin or pregabalin, cannabinoid receptor ligands, metabotropic glutamate subtype 1 receptor antagonists, serotonin reuptake inhibitors, norepinephrine reuptake inhibitors, dual serotonin-noradrenaline reuptake inhibitors, Rho kinase inhibitors, inducible nitric oxide synthase inhibitors, acetylcholinesterase inhibitors, prostaglandin E₂ subtype 4 antagonists, leukotriene B₄ antagonists, 5-lipoxygenase inhibitors, sodium channel blockers, 5-HT₃ antagonists, N-methyl-D-aspartic acid receptor antagonists, and phosphodiesterase V inhibitors.

The pharmaceutical compositions of this invention can be administered to humans and other mammals orally, rectally, parenterally, intracisternally, intravaginally, intraperitoneally, topically (as by powders, ointments or drops), buccally or as an oral or nasal spray. The term "parenterally" as used herein, refers to modes of administration which include intravenous, intramuscular, intraperitoneal, intrasternal, subcutaneous and intraarticular injection and infusion.

The term "pharmaceutically acceptable carrier" as used herein, means a non-toxic, inert solid, semi-solid or liquid filler, diluent, encapsulating material or formulation auxiliary of any type. Some examples of materials which can serve as pharmaceutically acceptable carriers are sugars such as, but not limited to, lactose, glucose and sucrose; starches such as, but not limited to, corn starch and potato starch; cellulose and its derivatives such as, but not limited to, sodium carboxymethyl cellulose, ethyl cellulose and cellulose acetate; powdered tragacanth; malt; gelatin; talc; excipients such as, but not limited to, cocoa butter and suppository waxes; oils such as, but not limited to, peanut oil, cottonseed oil, safflower oil, sesame oil, olive oil, corn oil and soybean oil; glycols; such a propylene glycol; esters such as, but not limited to, ethyl oleate and ethyl laurate; agar; buffering agents such as, but not limited to, magnesium hydroxide and aluminum hydroxide; alginic acid; pyrogen-free water; isotonic saline; Ringer's solution; ethyl alcohol, and phosphate buffer solutions, as well as other non-toxic compatible lubricants such as, but not limited to, sodium lauryl sulfate and magnesium stearate, as well as coloring agents, releasing agents, coating agents, sweetening,

flavoring and perfuming agents, preservatives and antioxidants can also be present in the composition, according to the judgment of the formulator.

Pharmaceutical compositions of this invention for parenteral injection comprise pharmaceutically acceptable sterile aqueous or nonaqueous solutions, dispersions, suspensions or emulsions as well as sterile powders for reconstitution into sterile injectable solutions or dispersions just prior to use. Examples of suitable aqueous and nonaqueous carriers, diluents, solvents or vehicles include water, ethanol, polyols (such as glycerol, propylene glycol, polyethylene glycol and the like), vegetable oils (such as olive oil), injectable organic esters (such as ethyl oleate) and suitable mixtures thereof. Proper fluidity can be maintained, for example, by the use of coating materials such as lecithin, by the maintenance of the required particle size in the case of dispersions and by the use of surfactants.

These compositions may also contain adjuvants such as preservatives, wetting agents, emulsifying agents and dispersing agents. Prevention of the action of microorganisms can be ensured by the inclusion of various antibacterial and antifungal agents, for example, paraben, chlorobutanol, phenol sorbic acid and the like. It may also be desirable to include isotonic agents such as sugars, sodium chloride and the like. Prolonged absorption of the injectable pharmaceutical form can be brought about by the inclusion of agents which delay absorption such as aluminum monostearate and gelatin.

In some cases, in order to prolong the effect of the drug, it is desirable to slow the absorption of the drug from subcutaneous or intramuscular injection. This can be accomplished by the use of a liquid suspension of crystalline or amorphous material with poor water solubility. The rate of absorption of the drug then depends upon its rate of dissolution which, in turn, may depend upon crystal size and crystalline form. Alternatively, delayed absorption of a parenterally administered drug form is accomplished by dissolving or suspending the drug in an oil vehicle.

Injectable depot forms are made by forming microencapsule matrices of the drug in biodegradable polymers such as polylactide-polyglycolide. Depending upon the ratio of drug to polymer and the nature of the particular polymer employed, the rate of drug release can be controlled. Examples of other biodegradable polymers include poly(orthoesters) and poly(anhydrides). Depot injectable formulations are also prepared by entrapping the drug in liposomes or microemulsions which are compatible with body tissues.

The injectable formulations can be sterilized, for example, by filtration through a bacterial-retaining filter or by incorporating sterilizing agents in the form of sterile solid

compositions which can be dissolved or dispersed in sterile water or other sterile injectable medium just prior to use.

Solid dosage forms for oral administration include capsules, tablets, pills, powders and granules. In such solid dosage forms, the active compound may be mixed with at least one inert, pharmaceutically acceptable excipient or carrier, such as sodium citrate or dicalcium phosphate and/or a) fillers or extenders such as starches, lactose, sucrose, glucose, mannitol and silicic acid; b) binders such as carboxymethylcellulose, alginates, gelatin, polyvinylpyrrolidone, sucrose and acacia; c) humectants such as glycerol; d) disintegrating agents such as agar-agar, calcium carbonate, potato or tapioca starch, alginic acid, certain silicates and sodium carbonate; e) solution retarding agents such as paraffin; f) absorption accelerators such as quaternary ammonium compounds; g) wetting agents such as cetyl alcohol and glycerol monostearate; h) absorbents such as kaolin and bentonite clay and i) lubricants such as talc, calcium stearate, magnesium stearate, solid polyethylene glycols, sodium lauryl sulfate and mixtures thereof. In the case of capsules, tablets and pills, the dosage form may also comprise buffering agents.

Solid compositions of a similar type may also be employed as fillers in soft and hard-filled gelatin capsules using such carriers as lactose or milk sugar as well as high molecular weight polyethylene glycols and the like.

The solid dosage forms of tablets, dragees, capsules, pills and granules can be prepared with coatings and shells such as enteric coatings and other coatings well-known in the pharmaceutical formulating art. They may optionally contain opacifying agents and may also be of a composition such that they release the active ingredient(s) only, or preferentially, in a certain part of the intestinal tract, optionally, in a delayed manner. Examples of embedding compositions which can be used include polymeric substances and waxes.

The active compounds can also be in micro-encapsulated form, if appropriate, with one or more of the above-mentioned carriers.

Liquid dosage forms for oral administration include pharmaceutically acceptable emulsions, solutions, suspensions, syrups and elixirs. In addition to the active compounds, the liquid dosage forms may contain inert diluents commonly used in the art such as, for example, water or other solvents, solubilizing agents and emulsifiers such as ethyl alcohol, isopropyl alcohol, ethyl carbonate, ethyl acetate, benzyl alcohol, benzyl benzoate, propylene glycol, 1,3-butylene glycol, dimethyl formamide, oils (in particular, cottonseed, groundnut, corn, germ, olive, castor and sesame oils), glycerol, tetrahydrofurfuryl alcohol, polyethylene glycols and fatty acid esters of sorbitan and mixtures thereof.

Besides inert diluents, the oral compositions may also include adjuvants such as wetting agents, emulsifying and suspending agents, sweetening, flavoring and perfuming agents.

Suspensions, in addition to the active compounds, may contain suspending agents as, for example, ethoxylated isostearyl alcohols, polyoxyethylene sorbitol and sorbitan esters, microcrystalline cellulose, aluminum metahydroxide, bentonite, agar-agar, tragacanth and mixtures thereof.

Compositions for rectal or vaginal administration are preferably suppositories which can be prepared by mixing the compounds of this invention with suitable non-irritating carriers or carriers such as cocoa butter, polyethylene glycol or a suppository wax which are solid at room temperature but liquid at body temperature and therefore melt in the rectum or vaginal cavity and release the active compound.

Compounds of the present invention can also be administered in the form of liposomes. As is known in the art, liposomes are generally derived from phospholipids or other lipid substances. Liposomes are formed by mono- or multi-lamellar hydrated liquid crystals which are dispersed in an aqueous medium. Any non-toxic, physiologically acceptable and metabolizable lipid capable of forming liposomes can be used. The present compositions in liposome form can contain, in addition to a compound of the present invention, stabilizers, preservatives, excipients and the like. The preferred lipids are natural and synthetic phospholipids and phosphatidyl cholines (lecithins) used separately or together.

Methods to form liposomes are known in the art. See, for example, Prescott, Ed., Methods in Cell Biology, Volume XIV, Academic Press, New York, N.Y. (1976), p. 33 et seq.

Dosage forms for topical administration of a compound of this invention include powders, sprays, ointments and inhalants. The active compound may be mixed under sterile conditions with a pharmaceutically acceptable carrier and any needed preservatives, buffers or propellants which may be required. Ophthalmic formulations, eye ointments, powders and solutions are also contemplated as being within the scope of this invention.

The compounds of the present invention can be used in the form of pharmaceutically acceptable salts derived from inorganic or organic acids. The phrase "pharmaceutically acceptable salt" means those salts which are, within the scope of sound medical judgment, suitable for use in contact with the tissues of humans and lower animals without undue toxicity, irritation, allergic response and the like and are commensurate with a reasonable benefit/risk ratio.

Pharmaceutically acceptable salts are well known in the art. For example, S. M. Berge et al. describe pharmaceutically acceptable salts in detail in (J. Pharmaceutical Sciences, 1977, 66: 1 et seq). The salts can be prepared in situ during the final isolation and purification of the compounds of the invention or separately by reacting a free base function
5 with a suitable organic acid. Representative acid addition salts include, but are not limited to acetate, adipate, alginate, citrate, aspartate, benzoate, benzenesulfonate, bisulfate, butyrate, camphorate, camphorsulfonate, digluconate, glycerophosphate, hemisulfate, heptanoate, hexanoate, fumarate, hydrochloride, hydrobromide, hydroiodide, 2-hydroxyethansulfonate (isothionate), lactate, malate, maleate, methanesulfonate, nicotinate, 2-naphthalenesulfonate,
10 oxalate, palmitoate, pectinate, persulfate, 3-phenylpropionate, picrate, pivalate, propionate, succinate, tartrate, thiocyanate, phosphate, glutamate, bicarbonate, p-toluenesulfonate and undecanoate. Also, the basic nitrogen-containing groups can be quaternized with such agents as lower alkyl halides such as, but not limited to, methyl, ethyl, propyl, and butyl chlorides, bromides and iodides; dialkyl sulfates like dimethyl, diethyl, dibutyl and diamyl sulfates;
15 long chain halides such as, but not limited to, decyl, lauryl, myristyl and stearyl chlorides, bromides and iodides; arylalkyl halides like benzyl and phenethyl bromides and others. Water or oil-soluble or dispersible products are thereby obtained. Examples of acids which can be employed to form pharmaceutically acceptable acid addition salts include such inorganic acids as hydrochloric acid, hydrobromic acid, sulfuric acid, and phosphoric acid
20 and such organic acids as acetic acid, fumaric acid, maleic acid, 4-methylbenzenesulfonic acid, succinic acid and citric acid.

Basic addition salts can be prepared in situ during the final isolation and purification of compounds of this invention by reacting a carboxylic acid-containing moiety with a suitable base such as, but not limited to, the hydroxide, carbonate or bicarbonate of a
25 pharmaceutically acceptable metal cation or with ammonia or an organic primary, secondary or tertiary amine. Pharmaceutically acceptable salts include, but are not limited to, cations based on alkali metals or alkaline earth metals such as, but not limited to, lithium, sodium, potassium, calcium, magnesium and aluminum salts and the like and nontoxic quaternary ammonia and amine cations including ammonium, tetramethylammonium,
30 tetraethylammonium, methylammonium, dimethylammonium, trimethylammonium, triethylammonium, diethylammonium, ethylammonium and the like. Other representative organic amines useful for the formation of base addition salts include ethylenediamine, ethanolamine, diethanolamine, piperidine, piperazine and the like.

The term "pharmaceutically acceptable prodrug" or "prodrug" as used herein, represents those prodrugs of the compounds of the present invention which are, within the scope of sound medical judgment, suitable for use in contact with the tissues of humans and lower animals without undue toxicity, irritation, allergic response, and the like,

5 commensurate with a reasonable benefit/risk ratio, and effective for their intended use.

The present invention contemplates compounds of the invention formed by synthetic means or formed by *in vivo* biotransformation of a prodrug.

The compounds of the invention can exist in unsolvated as well as solvated forms, including hydrated forms, such as hemi-hydrates. In general, the solvated forms, with
10 pharmaceutically acceptable solvents such as water and ethanol among others are equivalent to the unsolvated forms for the purposes of the invention.

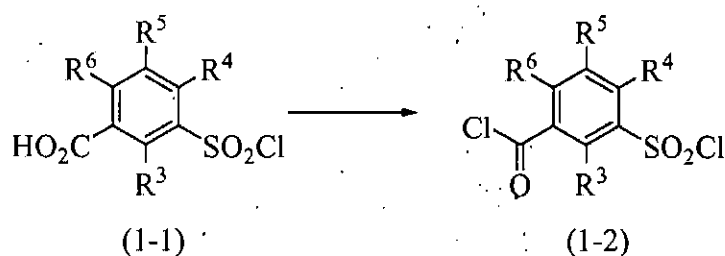
f. General Synthesis

This invention is intended to encompass compounds of the invention when prepared
15 by synthetic processes or by metabolic processes. Preparation of the compounds by metabolic processes includes those occurring in the human or animal body (*in vivo*) or processes occurring *in vitro*.

The compounds of the invention may be prepared by a variety of processes well known for the preparation of compounds of this class. For example, the compounds of the
20 invention wherein the groups L^1 , R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^c , X, and Y have the meanings as set forth in the Summary of the Invention section unless otherwise noted, can be synthesized as shown in Schemes 1-9.

Abbreviations which have been used in the descriptions of the Schemes and the Examples that follow are: DMSO for dimethyl sulfoxide; ESI for electrospray ionization;
25 and Et for ethyl.

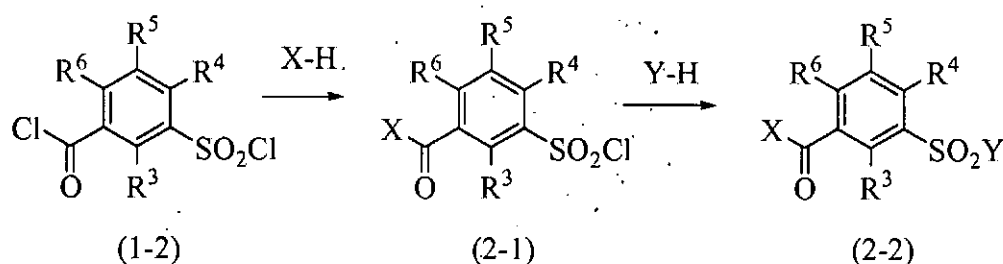
Scheme 1



Compounds of formula (1-2) wherein R^3 , R^4 , R^5 and R^6 are as defined for formula (I) can be prepared as described in Scheme 1. Compounds of formula (1-1) can be treated with
30

excess oxalyl chloride optionally in the presence of *N,N*-dimethylformamide in a solvent such as dichloromethane or toluene at a temperature from room-temperature to the reflux temperature of the reaction solvent. Alternatively, a carboxylic acid of formula (1-1) can be reacted with thionyl chloride optionally in the presence of *N,N*-dimethylformamide at a temperature from room temperature to refluxing to furnish compounds of formula (1-2).

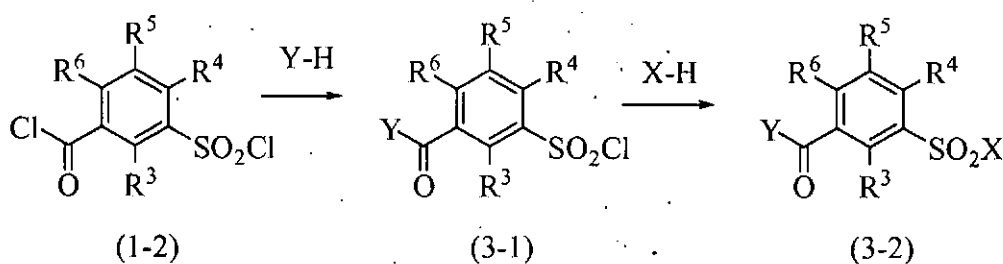
Scheme 2



Compounds of formula (2-2) wherein R^3 , R^4 , R^5 and R^6 are as defined for formula (I)

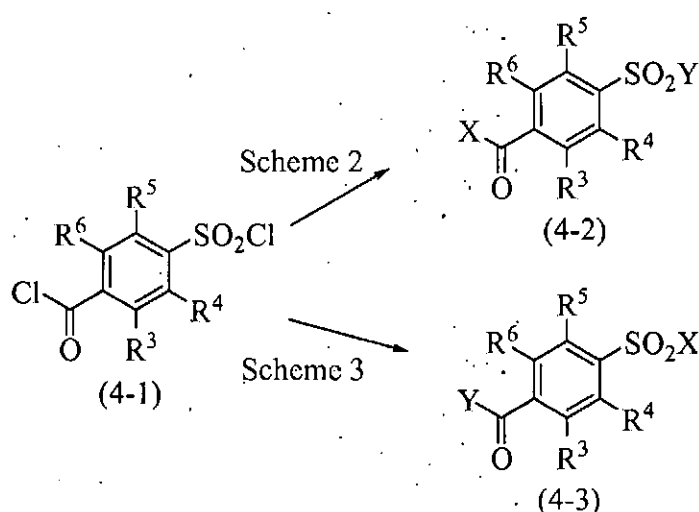
can be prepared as described in Scheme 2. Accordingly, compounds of formula (1-2) which are obtained commercially or obtained from the procedures described in Scheme 1 can be reacted with X-H , wherein the H is a hydrogen on a nitrogen atom contained within a heterocycle and X is said heterocycle as described in the Summary of the Invention, in the presence of a base such as sodium carbonate in a solvent such as dichloromethane at room temperature from 2-24 hours to provide compounds of formula (2-1). Compounds of formula (2-1) can be carried on without isolation or purification by treatment with excess Y-H , wherein the H is a hydrogen on a nitrogen atom contained within a heterocycle or primary amine, and wherein Y is as described in the Summary of the Invention, over 1 to 4 days at ambient temperature in a solvent such as dichloromethane or with heating in a neat mixture of the amine to give compounds of formula (2-2) which are representative of compounds of formula (I).

Scheme 3



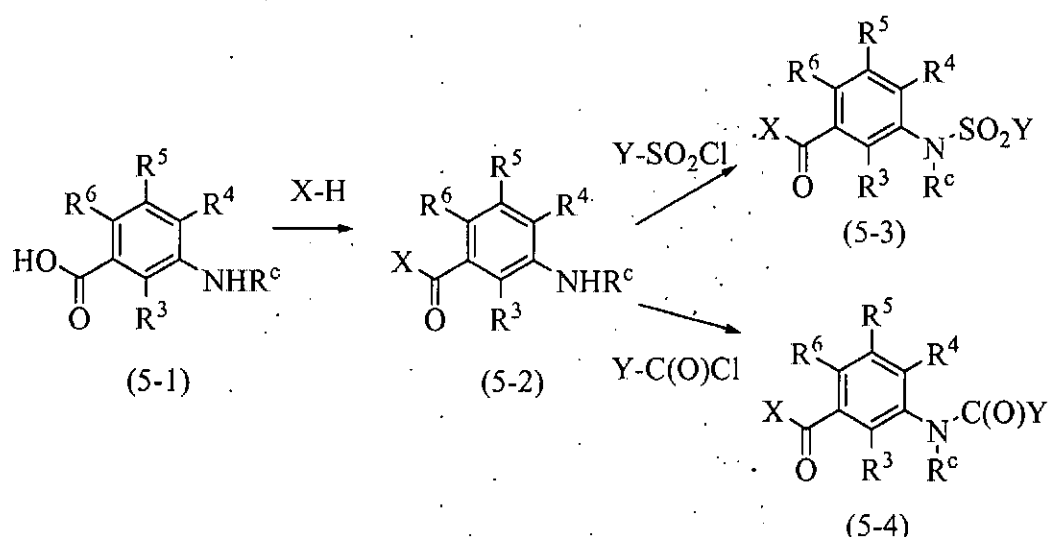
Compounds of formula (3-2) wherein R^3 , R^4 , R^5 and R^6 are as defined for formula (I) can be prepared as described in Scheme 3. Compounds of formula (1-2) which are obtained commercially or obtained from the procedures described in Scheme 1 can be reacted with excess Y-H, wherein the H is a hydrogen on a nitrogen atom contained within a heterocycle or primary amine, and wherein Y is as described in the Summary of the Invention, in the presence of a base such as sodium carbonate in a solvent such as dichloromethane at room temperature from 2-24 hours to provide compounds of formula (3-1). Compounds of formula (3-1) can be carried on without isolation or purification by treatment with X-H, wherein the H is a hydrogen on a nitrogen atom contained within a heterocycle, and wherein X is as described in the Summary of the Invention, optionally initially at reflux and then over 1 to 4 days at ambient temperature to give compounds of formula (3-2) which are representative of compounds of formula (I).

Scheme 4



Compounds of formula (4-2) and formula (4-3) wherein R^3 , R^4 , R^5 and R^6 are as defined for formula (II) can be prepared as described in Scheme 4. Compounds of formula (4-1) which are obtained commercially or obtained from the corresponding benzoic acid according to the procedures described in Scheme 1 can be reacted in the sequences described in Scheme 2 and Scheme 3 to give compounds of formula (4-2) and formula (4-3), respectively. Compounds of formula (4-2) and formula (4-3) are representative of compounds of formula (II).

Scheme 5

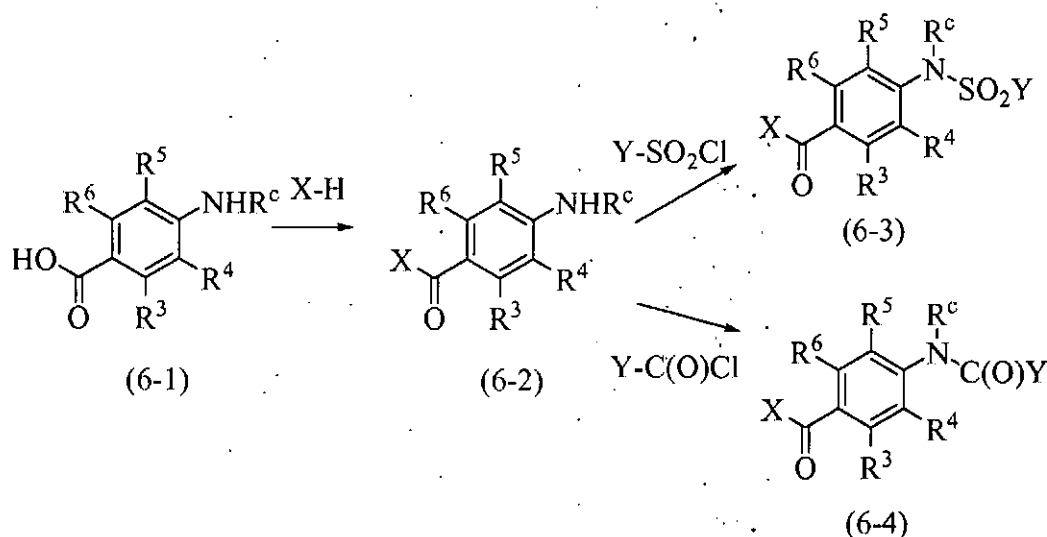


Compounds of formula (5-3) and (5-4) which are representative of compounds of formula (III), wherein R³, R⁴, R⁵, R⁶, R^c, X and Y are as described in the Summary of the Invention, can be prepared as described in Scheme 5. Reacting compounds of formula (5-1) with X-H, wherein the H is a hydrogen on a nitrogen atom contained within a heterocycle and X is said heterocycle as described in the Summary of the Invention, under amide bond coupling conditions gives compounds of formula (5-2). Examples of conditions known to generate amides from a mixture of a carboxylic acid and an amine include but are not limited to adding a coupling reagent such as but not limited to *N*-(3-dimethylaminopropyl)-*N*-ethylcarbodiimide (EDC or EDCI), 1,3-dicyclohexylcarbodiimide (DCC), bis(2-oxo-3-oxazolidinyl)phosphinic chloride (BOPCl), O-(7-azabenzotriazol-1-yl)-*N,N,N',N'*-tetramethyluronium hexafluorophosphate (HATU), O-benzotriazol-1-yl-*N,N,N',N'*-tetramethyluronium tetrafluoroborate (TBTU), 2-(1*H*-benzo[*d*][1,2,3]triazol-1-yl)-1,1,3,3-tetramethylisouronium hexafluorophosphate(V) (HBTU), and 2-(3*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-*b*]pyridin-3-yl)-1,1,3,3-tetramethylisouronium hexafluorophosphate(V). The coupling reagents may be added as a solid, a solution or as the reagent bound to a solid support resin. In addition to the coupling reagents, auxiliary-coupling reagents may facilitate the coupling reaction. Auxiliary coupling reagents that are often used in the coupling reactions include but are not limited to (dimethylamino)pyridine (DMAP), 1-hydroxy-7-azabenzotriazole (HOAT) and 1-hydroxybenzotriazole (HOBt). The reaction may be carried out optionally in the presence of a base such as triethylamine or diisopropylethylamine. The coupling reaction may be carried out in solvents such as but not limited to tetrahydrofuran, *N,N*-dimethylformamide, dichloromethane, and ethyl acetate or mixtures thereof. The reaction may be conducted at ambient or elevated temperatures. Compounds of formula (5-2) can

then be reacted with sulfonyl chlorides of formula $Y-SO_2Cl$ in the presence of a base such as sodium carbonate or triethylamine in a solvent such as N,N -dimethylformamide either at ambient or elevated temperature to supply compounds of formula (5-3). In similar fashion, compounds of formula (5-2) can be reacted with an acid chloride of formula $Y-C(O)Cl$ to

5 give compounds of formula (5-4).

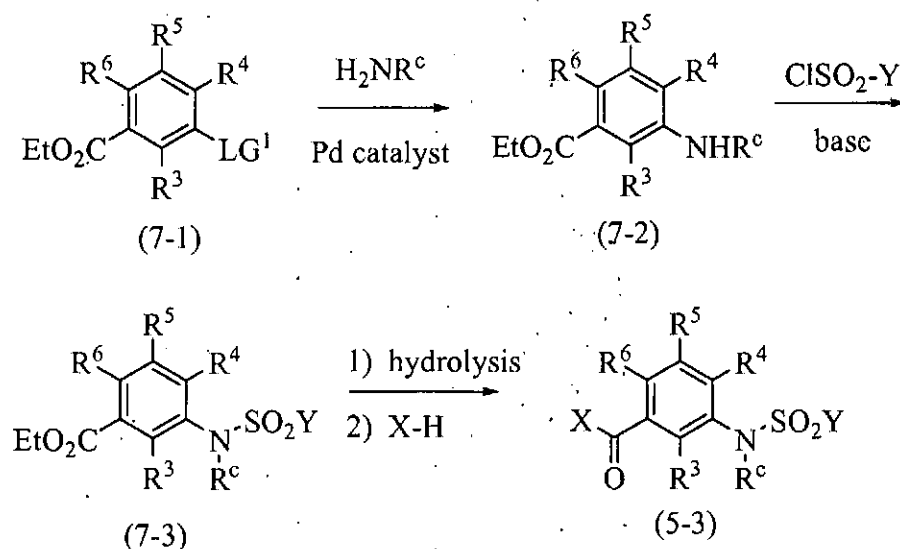
Scheme 6



Compounds of formula (6-3) and (6-4) which are representative of compounds of formula (IV), wherein R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^c , X and Y are as described in the Summary of the

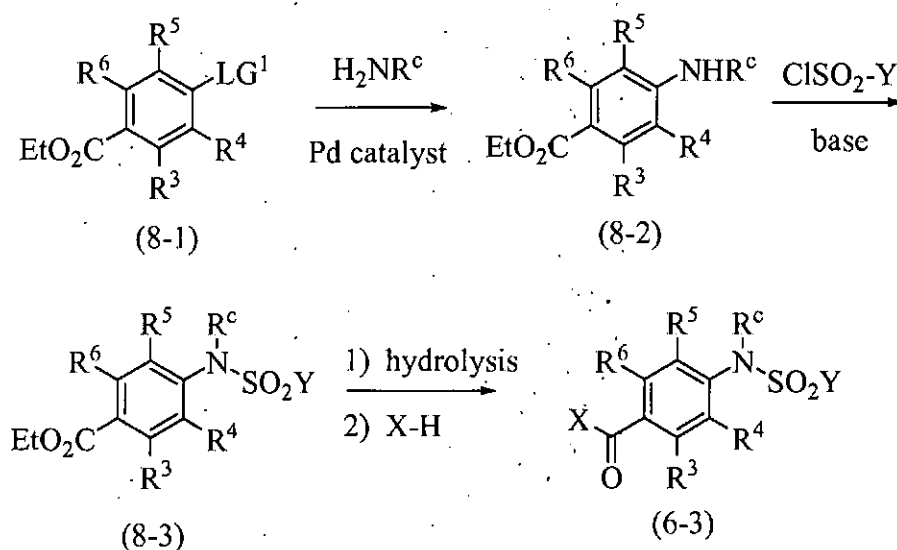
10 Invention, can be prepared as described in Scheme 6. The methodology described in Scheme 5 can be used to convert compounds of formula (6-1) into compounds of formula (6-2). Subsequently, compounds of formula (6-2) can be transformed to either compounds of formula (6-3) or (6-4) also using the procedures described in Scheme 5.

Scheme 7



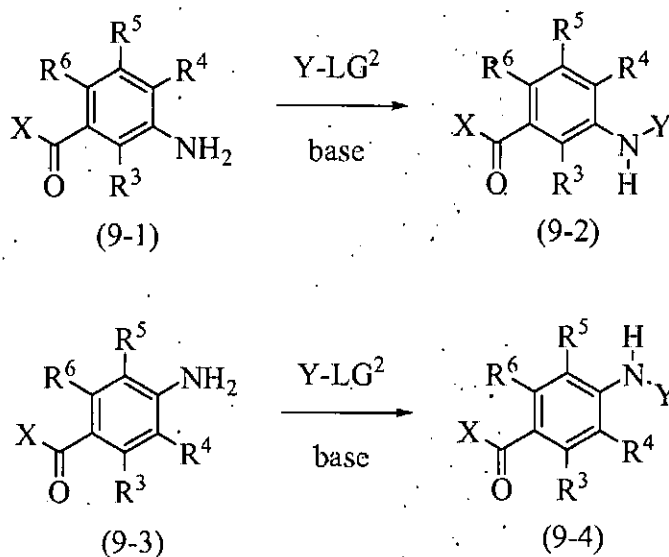
- Compounds of formula (5-3) which are representative of compounds of formula (III),
- 5 wherein R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^c , X and Y are as described in the Summary of the Invention, can be prepared as described in Scheme 7. Compounds of formula (7-1), wherein LG^1 is a leaving group such as bromine, iodine, or trifluoromethanesulfonate, may be reacted in cross-coupling reactions with amines of formula H_2NR^c to supply compounds of formula (7-2). The coupling reactions are typically conducted in the presence of a metal catalyst such as
- 10 palladium or copper with appropriate ligands, bases, temperature, and solvents suggested in the following references: For reviews of Pd catalyzed reaction, see: (a) Schlummer, B.; Scholz, U. *Adv. Synth. Catal.* 2004, 346, 1599. (b) Jiang, L.; Buchwald, S. L. in *Metal Catalyzed Cross-Coupling Reactions*, 2nd ed.; de Meijere, A.; Diederich, F.; Eds.; John Wiley & Sons: Weinheim, 2004. For reviews of Cu catalyzed reactions, see (c) Ley, S. V.;
- 15 Thomas, A. W. *Angew. Chem. Int. Ed.* 2003, 42, 5400. Compounds of formula (7-2) can then be reacted with sulfonyl chlorides of formula $\text{ClSO}_2\text{-Y}$ in heated pyridine to give sulfonamides of formula (7-3). The ester moiety of compounds of formula (7-3) can then be hydrolyzed by conditions well known in the art, and then the exposed carboxylic acid can then be coupled with a compound of formula X-H , wherein the H is a hydrogen on a nitrogen atom contained within a heterocycle and X is said heterocycle as described in the Summary
- 20 of the Invention, under the amide bond coupling conditions described in Scheme 5 to give compounds of formula (5-3).

Scheme 8



Compounds of formula (6-3), which are representative of compounds of formula (IV), wherein R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^c , X and Y are as described in the Summary of the Invention, can be prepared as described in Scheme 8. The methodology described in Scheme 7 can be used to convert compounds of formula (8-1) into compounds of formula (6-3).

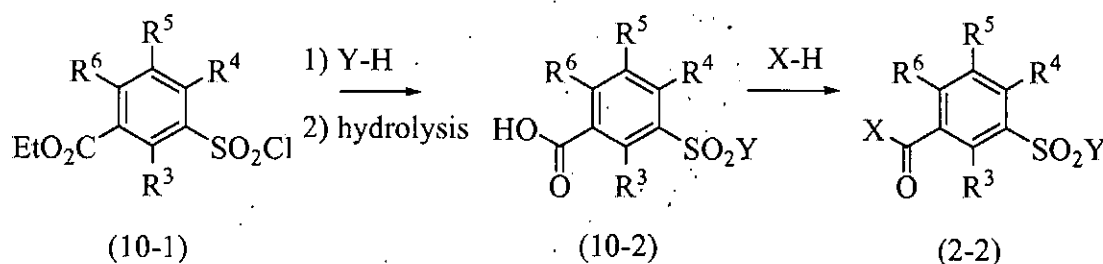
Scheme 9



Compounds of formula (9-2) and formula (9-4), wherein R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , X and Y are as described in the Summary of the Invention, can be prepared as described in Scheme 9 from compounds of formula (9-1) and (9-3), respectively, which are representative of compounds of formula (III) and formula (IV), respectively. Accordingly, compounds of formula (9-1), which can be prepared with the methodology described in Scheme 5 for the preparation of compounds of formula (5-2), can be reacted with compound of formula $Y-LG^2$, wherein Y is

either a benzyl or benzhydryl group and LG^2 is a chloro, bromo, iodo, or sulfonate, in the presence of a base such as sodium carbonate in a heated solvent such as *N,N*-dimethylformamide to give compounds of formula (9-2). The heating may either be conventional or carried out in a microwave reactor. Compounds of formula (9-3) can be reacted in like manner to give compounds of formula (9-4).

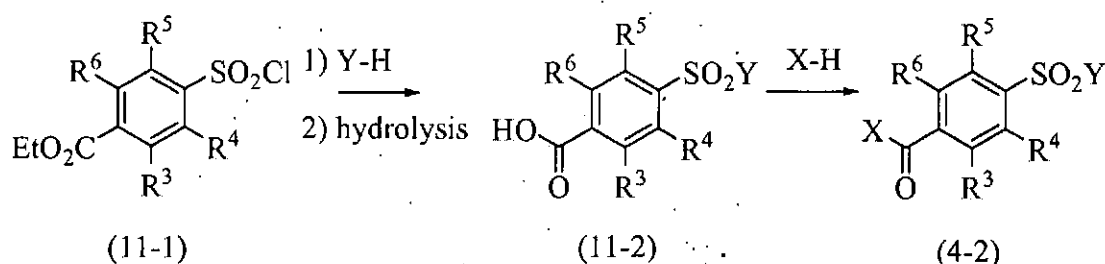
Scheme 10



Compounds of formula (2-2), wherein R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , X and Y are as described in the Summary of the Invention, can also be prepared as described in Scheme 10 from compounds of formula (10-1). Alkyl 3-(chlorosulfonyl)benzoate (10-1) can be reacted with excess $Y-H$, wherein the H is a hydrogen on a nitrogen atom contained within a heterocycle or primary amine, and wherein Y is as described in the Summary of the Invention, over 1 to 8 hours at ambient temperature in a solvent such as *N,N*-dimethylacetamide. Subsequent hydrolysis under conditions known to one skilled in the art supplies benzoic acid analogs of formula (10-2). Coupling of compounds of formula (10-2) with compounds of formula $X-H$, wherein the H is a hydrogen on a nitrogen atom contained within a heterocycle and X is said heterocycle as described in the Summary of the Invention, under amide bond coupling conditions gives compounds of formula (2-2). Examples of conditions known to generate amides from a mixture of a carboxylic acid and an amine include but are not limited to adding a coupling reagent such as but not limited to *N*-(3-dimethylaminopropyl)-*N*-ethylcarbodiimide (EDC or EDCI), 1,3-dicyclohexylcarbodiimide (DCC), bis(2-oxo-3-oxazolidinyl)phosphinic chloride (BOPCI), *O*-(7-azabenzotriazol-1-yl)-*N,N,N',N'*-tetramethyluronium hexafluorophosphate (HATU), *O*-benzotriazol-1-yl-*N,N,N',N'*-tetramethyluronium tetrafluoroborate (TBTU), 2-(1*H*-benzo[*d*][1,2,3]triazol-1-yl)-1,1,3,3-tetramethylisouronium hexafluorophosphate(V) (HBTU), and 2-(3*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-*b*]pyridin-3-yl)-1,1,3,3-tetramethylisouronium hexafluorophosphate(V). The coupling reagents may be added as a solid, a solution or as the reagent bound to a solid support resin. In addition to the coupling reagents, auxiliary-coupling reagents may facilitate the coupling

reaction. Auxiliary coupling reagents that are often used in the coupling reactions include but are not limited to (dimethylamino)pyridine (DMAP), 1-hydroxy-7-azabenzotriazole (HOAT) and 1-hydroxybenzotriazole (HOBt). The reaction may be carried out optionally in the presence of a base such as triethylamine or diisopropylethylamine. The coupling reaction may be carried out in solvents such as but not limited to tetrahydrofuran, 2-methyltetrahydrofuran, *N,N*-dimethylformamide, dichloromethane, and ethyl acetate or mixtures thereof. The reaction may be conducted at ambient or elevated temperatures. Compounds of formula (2-2) are representative of compounds of formula (I).

Scheme 11



Compounds of formula (4-2), wherein R^3 , R^4 , R^5 and R^6 are as defined for formula (II) can also be prepared as described in Scheme 11. Compounds of formula (11-1) can be reacted in the sequences described in Scheme 10 to give compounds of formula (4-2).

Compounds of formula (4-2) are representative of compounds of formula (II).

It is appreciated that the synthetic schemes and specific examples as illustrated in the Examples section are illustrative and are not to be read as limiting the scope of the invention as it is defined in the appended claims. All alternatives, modifications, and equivalents of the synthetic methods and specific examples are included within the scope of the claims.

Optimum reaction conditions and reaction times for each individual step may vary depending on the particular reactants employed and substituents present in the reactants used. Unless otherwise specified, solvents, temperatures and other reaction conditions may be readily selected by one of ordinary skill in the art. Specific procedures are provided in the Examples section. Reactions may be worked up in the conventional manner, e.g. by eliminating the solvent from the residue and further purified according to methodologies generally known in the art such as, but not limited to, crystallization, distillation, extraction, trituration and chromatography. Unless otherwise described, the starting materials and

reagents are either commercially available or may be prepared by one skilled in the art from commercially available materials using methods described in the chemical literature.

Routine experimentations, including appropriate manipulation of the reaction conditions, reagents and sequence of the synthetic route; protection of any chemical
5 functionality that may not be compatible with the reaction conditions, and deprotection at a suitable point in the reaction sequence of the method are included in the scope of the invention. Suitable protecting groups and the methods for protecting and deprotecting different substituents using such suitable protecting groups are well known to those skilled in the art; examples of which may be found in T. Greene and P. Wuts, *Protecting Groups in*
10 *Chemical Synthesis* (3rd ed.), John Wiley & Sons, NY (1999), which is incorporated herein by reference in its entirety. Synthesis of the compounds of the invention may be accomplished by methods analogous to those described in the synthetic schemes described hereinabove and in specific examples.

Starting materials, if not commercially available, may be prepared by procedures
15 selected from standard organic chemical techniques, techniques that are analogous to the synthesis of known, structurally similar compounds, or techniques that are analogous to the above described schemes or the procedures described in the synthetic examples section.

When an optically active form of a compound of the invention is required, it may be obtained by carrying out one of the procedures described herein using an optically active
20 starting material (prepared, for example, by asymmetric induction of a suitable reaction step), or by resolution of a mixture of the stereoisomers of the compound or intermediates using a standard procedure (such as chromatographic separation, recrystallization or enzymatic resolution).

Similarly, when a pure geometric isomer of a compound of the invention is required,
25 it may be obtained by carrying out one of the above procedures using a pure geometric isomer as a starting material, or by resolution of a mixture of the geometric isomers of the compound or intermediates using a standard procedure such as chromatographic separation.

g. Examples

Example 1

3-[(8a*R*)-hexahydropyrrolo[1,2-*a*]pyrazin-2(1*H*)-ylcarbonyl]-*N*-[4-(trifluoromethyl)phenyl]benzenesulfonamide

Step A: To 3-(chlorosulfonyl)benzoyl chloride (0.359 g, 1.5 mmol) in anhydrous dichloromethane (80 mL) was added (*R*)-octahydropyrrolo[1,2-*a*]pyrazine (0.189 g, 1.5 mmol) in dichloromethane (4 mL) slowly over 10 minutes at room temperature. Then sodium carbonate (0.32 g, 2 mmol) was added, and the mixture was stirred at room temperature for 5 hours. Subsequently 4-(trifluoromethyl)aniline (2.42 g, 15 mmol) was added. The mixture was stirred at room temperature for 3 days, and then sodium carbonate (0.32 g, 3 mmol) and methanol (5 mL) were added. The mixture was stirred for 20 minutes, then filtered, and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by chromatography on silica gel (methanol/ethyl acetate = 1:10) to give the titled compound: ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.10-1.90 (m, 6H), 2.10 (m, 1H), 2.70-3.15 (m, 5H), 4.40-4.60 (m, 1H), 7.30 (d, 2H, *J* = 7 Hz), 7.63 (m, 4H), 7.76 (br s, 1H), 7.90 (m, 1H), 10.85 (br s, 1H); MS (ESI) *m/z* 454 (M+H)⁺.

Step B: To the above compound (560 mg, 1.236 mmol) was added 2 mL of 1 *N* HCl solution and 1 mL of methanol, and then the mixture was concentrated to dryness to give the HCl salt of the titled compound: ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.60-2.20 (m, 4H), 2.90-3.90 (m, 8H), 4.60-4.80 (m, 1H), 7.35 (d, 2H, *J* = 7 Hz), 7.62 (d, 2H, *J* = 7 Hz), 7.72 (m, 2H), 7.92 (m, 2H), 11.06 (m, 1H), 11.50 (m, 1H); MS (ESI) *m/z* 454 (M+H)⁺.

Example 2

N-(2-fluorophenyl)-3-[(8a*R*)-hexahydropyrrolo[1,2-*a*]pyrazin-2(1*H*)-ylcarbonyl]benzenesulfonamide

Step A: To ethyl 3-(chlorosulfonyl)benzoate (1 g, 4.02 mmol) in *N,N*-dimethylacetamide (13.4 mL) was added 2-fluoroaniline (1.551 mL, 16.08 mmol) dropwise over 1 minute at room temperature. The mixture was stirred at room temperature for 1 hour and then diluted with ethyl acetate (35 mL). The organic solution was washed with 1 *N* HCl (2×13 mL) and saturated NaCl (13 mL). The organic layer was concentrated, ethanol (38 mL) was added to the residue, and the mixture was concentrated to give ethyl 3-[(2-fluorophenyl)amino]sulfonylbenzoate.

Step B: To the product of Step A was added ethanol (8 mL) followed by a solution of NaOH (0.483g, 12.06 mmol) in water (8 mL). The reaction was stirred at ambient temperature for 45 minutes. To the mixture was added 1 N HCl (23 mL) and the mixture was stirred overnight. The solids were collected by filtration, washed with water (1×5 mL) and dried by vacuum filtration to give 3-[[2-(2-fluorophenyl)amino]sulfonyl]benzoic acid: ¹H-NMR: (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 13.97 (bs, 1H), 10.62 (bs, 1H), 8.26 (dd, 1H, *J* = 1.6, 1.6, 3.2 Hz), 8.16 (ddd, 1H, *J* = 8.1, 1.1, 1.1 Hz), 7.90 (ddd, 1H, *J* = 8.1, 1.4, 1.4 Hz), 7.68 (dd, 1H, *J* = 7.8, 7.8 Hz), 7.25-7.1 (m, 4H); MS (ESI) *m/z* 294.2 (M-H).

Step C: To a mixture of 3-[[2-(2-fluorophenyl)amino]sulfonyl]benzoic acid (800mg, 2.71 mmol) and 2-(3*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-*b*]pyridin-3-yl)-1,1,3,3-tetramethylisouronium hexafluorophosphate(V) (1133 mg, 2.98 mmol) in *N,N*-dimethylacetamide (6.5 mL) and 2-methyltetrahydrofuran (19.5 mL) was added (*R*)-octahydropyrrolo[1,2-*a*]pyrazine (479 mg, 3.79 mmol). The reaction was stirred at room temperature for 3 hours, diluted with 2-methyltetrahydrofuran (5 mL), and washed with saturated bicarbonate (2×25 mL). The combined aqueous layers were adjusted to pH 7 with buffer and re-extracted with 2-methyltetrahydrofuran (3×15 mL). The combined organic layers were concentrated under reduced pressure. The residue was taken up in ethanol (25 mL) and concentrated to give the title compound.

Step D: To the product of Step C was added ethanol (25 mL) and then concentrated HCl (0.11g, 2.98 mmol) in ethanol (1 mL) dropwise over 1 minute. The mixture was stirred at ambient temperature overnight and concentrated to afford the title compound as the hydrochloride salt: ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 11.35-11.05 (m, 1H), 10.30 (bs, 1H), 8.30 – 7.63 (m, 4H), 7.28 – 7.09 (m, 4H), 4.85-4.55 (m, 1H), 3.95 – 2.95 (m, 8H), 2.28 – 1.45 (m, 4H); MS (ESI) *m/z* 404.2 (M+H)⁺.

Example 3

N-(3-fluorophenyl)-3-[(8*aS*)-hexahydropyrrolo[1,2-*a*]pyrazin-2(1*H*)-yl]carbonyl]benzenesulfonamide

Step A: To ethyl 3-(chlorosulfonyl)benzoate (1.0 g, 4.02 mmol) in *N,N*-dimethylacetamide (5 mL) was added 3-fluoroaniline (1.79 g, 16.08 mmol) dropwise over 30 seconds at room temperature. The mixture was stirred at room temperature for 4 hours, and then it was diluted with ethyl acetate (33 mL). The organic solution was washed with 1 N HCl (2×13 mL) and saturated NaCl (13 mL). The organic layer was concentrated, ethanol (8

mL) was added, and the mixture concentrated to give ethyl 3-[[3-fluorophenyl)amino]sulfonyl]benzoate.

Step B: To the product of Step A was added ethanol (6.4 mL) followed by a solution of NaOH (0.483g, 12.1 mmol) in water (6.4 mL). The reaction was stirred at ambient temperature for 1 hour. To the mixture was added 1 N HCl (22.8 mL), and the mixture stirred at ambient temperature overnight. The solids were collected by filtration, washed with water (2×4 mL) and dried in a vacuum oven at 45 °C overnights to give 3-[[3-fluorophenyl)amino]sulfonyl]benzoic acid: ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 13.51 (bs, 1H), 10.68 (bs, 1H), 8.30 (t, *J* = 1.8, 1H), 8.14 (dt, *J* = 7.7, 1.4, 1H), 7.99 (ddd, *J* = 7.8, 2.0, 1.1, 1H), 7.70 (t, *J* = 7.8, 1H), 7.27 (m, 1H), 6.94–6.82 (m, 3H); MS (ESI) *m/z* 294 (M-H).

Step C: To 3-[[3-fluorophenyl)amino]sulfonyl]benzoic acid (0.9 g, 3.05 mmol) and 2-(3*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-*b*]pyridin-3-yl)-1,1,3,3-tetramethylisouronium hexafluorophosphate(V) (1.27g, 3.35 mmol) in *N,N*-dimethylacetamide (6.4 mL) and 2-methyltetrahydrofuran (15 mL) was added (*S*)-octahydropyrrolo[1,2-*a*]pyrazine (0.55g, 4.33 mmol) in 2-methyltetrahydrofuran (4 mL). The reaction was stirred at ambient temperature overnight and then diluted with 2-methyltetrahydrofuran (15 mL). The organic solution was washed with 6% NaHCO₃/6% NaCl (10 mL), and the aqueous layer was extracted with 2-methyltetrahydrofuran (15 mL). The combined organic layers were washed with 6% NaHCO₃/6% NaCl (10 mL), saturated NaCl (2×10 mL, 2×20 mL) and 1:1 saturated NaCl/water (2×20 mL), and then concentrated. The residue was concentrated from ethanol (2×10 mL) to give the title compound.

Step D: To the product of Step C was added ethanol (25 mL) and then concentrated HCl (0.29g, 3.0 mmol) in ethanol (1 mL) dropwise over 1 minute. The mixture was stirred at ambient temperature overnight and concentrated to afford the title compound as the hydrochloride salt: ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆/D₂O) δ ppm 7.95 – 7.78 (m, 2H), 7.75 – 7.58 (m, 2H), 7.34 – 7.17 (m, 1H), 7.00 – 6.77 (m, 3H), 4.74 (br d, *J* = 60.9, 1H), 4.04 – 2.81 (m, 8H), 2.32 – 1.36 (m, 4H); MS (ESI) *m/z* 402 (M+H)⁺.

Example 4

N-(2,6-difluorophenyl)-3-[(8*aS*)-hexahydropyrrolo[1,2-*a*]pyrazin-2(1*H*)-ylcarbonyl]benzenesulfonamide

Step A: To 3-(chlorosulfonyl)benzoyl chloride (0.474 g, 1.98 mmol) in anhydrous dichloromethane (10 mL) was added (*S*)-octahydropyrrolo[1,2-*a*]pyrazine (0.250 g, 1.98

mmol) in dichloromethane (4 mL) slowly over 10 minutes at room temperature. Then sodium carbonate (0.420g, 3.96 mmol) was added. The mixture was stirred at room temperature for 5 hours. Then 2,6-difluoroaniline (2.56 g, 19.81 mmol) was added. The mixture was stirred at room temperature overnight and then concentrated. The residue was purified by chromatography on silica gel (dichloromethane, then methanol/ dichloromethane = 1:10) to give the title compound.

Step B: To the material from Step A (230 mg, 0.546 mmol) was added 2 mL of 1 *N* HCl solution, and 1 mL of methanol. The solid was dissolved, and then the mixture was concentrated to dryness to give the titled compound as the hydrochloride salt: ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.71-1.95 (m, 4H), 2.99 (m, 2H), 3.25 (m, 2H), 3.43(m, 2H), 3.81 (m, 2H), 4.72 (m, 1H), 7.13 (m, 2H), 7.38(m, 1H), 7.75 (m, 3H), 10.35 (s, 1H), 11.46 (m, 1H); MS (ESI) *m/z* 422 (M+H)⁺.

Example 5

***N*-(4-fluorophenyl)-3-[(8*aS*)-hexahydropyrrolo[1,2-*a*]pyrazin-2(1*H*)-ylcarbonyl]benzenesulfonamide**

The titled compound was prepared as the HCl salt using the procedures described in Example 4 substituting 4-fluoroaniline for 2,6-difluoroaniline: ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.15-2.05 (m, 8H), 2.8-3.07(m, 4H), 4.45 (m, 1H), 7.08(m, 4H), 7.62 (m, 3H), 7.79 (m, 1H), 10.25 (br s, 1H); MS (ESI) *m/z* 404 (M+H)⁺.

Example 6

3-[(8*aS*)-hexahydropyrrolo[1,2-*a*]pyrazin-2(1*H*)-ylcarbonyl]-*N*-[3-(trifluoromethyl)phenyl]benzenesulfonamide

The titled compound was prepared using the procedure described in Example 4 Step A substituting 3-(trifluoromethyl)aniline for 2,6-difluoroaniline: ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.15-2.05 (m, 8H), 2.75-3.02(m, 4H), 4.46 (m, 1H), 7.42 (m, 4H), 7.66 (m, 3H), 7.84(m, 1H), 10.75 (br s, 1H); MS (ESI) *m/z* 454 (M+H)⁺.

Example 7***N*-(3-fluorophenyl)-3-[(8a*R*)-hexahydropyrrolo[1,2-*a*]pyrazin-2(1*H*)-ylcarbonyl]benzenesulfonamide**

The titled compound was prepared as the HCl salt using the procedures described in Example 1 substituting 3-fluoroaniline for 4-(trifluoromethyl)aniline: ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.65-2.10 (m, 4H), 2.85-3.85 (m, 8H), 4.60-4.80 (m, 1H), 6.90 (m, 3H), 7.29 (m, 1H), 7.68 (m, 2H), 7.90 (m, 2H), 10.85 (br s, 1H), 11.30 (m, 1H); MS (ESI) *m/z* 404 (M+H)⁺.

Example 8**3-[(8a*S*)-hexahydropyrrolo[1,2-*a*]pyrazin-2(1*H*)-ylcarbonyl]-*N*-[4-(trifluoromethyl)phenyl]benzenesulfonamide**

The titled compound was prepared using the procedure described in Example 4 Step A substituting 4-(trifluoromethyl)aniline for 2,6-difluoroaniline: ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.12-2.05 (m, 8H), 2.77-3.15 (m, 4H), 4.46 (m, 1H), 7.29 (d, 2H, *J* = 8Hz), 7.63 (m, 4H), 7.73 (s, 1H), 7.90 (m, 1H), 10.86 (br s, 1H); MS (ESI) *m/z* 454 (M+H)⁺.

Example 9***N*-(2-chlorophenyl)-3-[(8a*R*)-hexahydropyrrolo[1,2-*a*]pyrazin-2(1*H*)-ylcarbonyl]benzenesulfonamide**

The titled compound was prepared using the procedure described in Example 1, Step A substituting 2-chloroaniline for 4-(trifluoromethyl)aniline: ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.23-2.08 (m, 8H), 2.79-3.02 (m, 4H), 4.47 (m, 1H), 7.30 (m, 4H), 7.67 (m, 3H), 7.76 (s, 1H), 10.08 (br s, 1H); MS (ESI) *m/z* 420 (M+H)⁺.

Example 10***N*-(2-chlorophenyl)-3-[(8a*S*)-hexahydropyrrolo[1,2-*a*]pyrazin-2(1*H*)-ylcarbonyl]benzenesulfonamide**

The titled compound was prepared using the procedure described in Example 4 Step A substituting 2-chloroaniline for 2,6-difluoroaniline: ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.22-2.05 (m, 8H), 2.79-3.02 (m, 4H), 4.46 (m, 1H), 7.29 (m, 4H), 7.62 (m, 3H), 7.76 (s, 1H), 9.88 (br s, 1H); MS (ESI) *m/z* 420 (M+H)⁺.

Example 11***N*-(2,3-difluorophenyl)-3-[(8*aS*)-hexahydropyrrolo[1,2-*a*]pyrazin-2(1*H*)-ylcarbonyl]benzenesulfonamide**

The titled compound was prepared using the procedure described in Example 4 Step A substituting 2,3-difluoroaniline for 2,6-difluoroaniline: ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.12-2.08 (m, 8H), 2.58-3.12(m, 4H), 4.48 (m, 1H), 7.13 (m, 4H), 7.65(m, 3H), 7.81 (m, 1H); MS (ESI) *m/z* 422 (M+H)⁺.

Example 12***N*-(2,5-difluorophenyl)-3-[(8*aS*)-hexahydropyrrolo[1,2-*a*]pyrazin-2(1*H*)-ylcarbonyl]benzenesulfonamide**

The titled compound was prepared using the procedure described in Example 4 Step A substituting 2,5-difluoroaniline for 2,6-difluoroaniline: ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.30-2.30 (m, 8H), 2.60-2.90 (m, 4H), 4.47 (m, 1H), 7.09 (m, 3H), 7.67(m, 3H), 7.82 (m, 1H); MS (ESI) *m/z* 422 (M+H)⁺.

Example 13***N*-(2,6-difluorophenyl)-3-[(8*aR*)-hexahydropyrrolo[1,2-*a*]pyrazin-2(1*H*)-ylcarbonyl]benzenesulfonamide**

Step A: To ethyl 3-(chlorosulfonyl)benzoate (1.0 g, 4.02 mmol) in *N,N*-dimethylacetamide (6 mL) was added 2,6-difluoroaniline (2.03 g, 15.8 mmol) dropwise at room temperature. The mixture was stirred at room temperature for 5 hours and then diluted with ethyl acetate (40 mL). The organic solution was washed with 1 *N* HCl (2×15 mL and 3×30 mL) and saturated NaCl (30 mL). The organics were concentrated, ethanol (10 mL) was added, and the mixture was concentrated to give ethyl 3-[(2,6-difluorophenyl)amino]sulfonyl}benzoate.

Step B: To the product of Step A was added ethanol (8 mL) followed by a solution of 50% NaOH (0.96 g, 12.1 mmol) in water (8 mL). The reaction was stirred at ambient temperature for 1.5 hours. To the mixture was added dropwise 1 *N* HCl (28 mL), and the mixture was stirred at ambient temperature overnight. The solids were collected by filtration, washed with water (2×5 mL), and dried in a vacuum oven at 50 °C overnights to give 3-[(2,6-difluorophenyl)amino]sulfonyl}benzoic acid: ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 7.11 (t, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.33-7.41 (m, 1H), 7.71 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.92 (dt, *J* = 8.4, 1.1 Hz,

1H), 8.19 (dt, $J = 7.8, 1.1$ Hz, 1H), 8.27 (t, $J = 1.51$ Hz, 1H), 10.20 (s, 1H), 13.48 (s, 1H); MS (ESI) m/z 312 (M-H)⁻.

Step C: To 3-[[2,6-difluorophenyl]amino]sulfonyl]benzoic acid (0.96 g, 3.06 mmol) and 2-(3*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-*b*]pyridin-3-yl)-1,1,3,3-tetramethylisouronium hexafluorophosphate(V) (1.28 g, 3.37 mmol) in *N,N*-dimethylacetamide (7.4 mL) and 2-methyltetrahydrofuran (22 mL) was added (*R*)-octahydropyrrolo[1,2-*a*]pyrazine (0.54 g, 4.28 mmol). The reaction was stirred at ambient temperature for 5.5 hours, and then it was diluted with 2-methyltetrahydrofuran (15 mL). The organic solution was washed with 6% NaHCO₃/6% NaCl (35 mL), and the aqueous layer was extracted with 2-methyltetrahydrofuran (50 mL). The organic layer was washed with 6% NaHCO₃/6% NaCl (50 mL) and 1:1 saturated NaCl/water (6×15 mL), and then it was concentrated. The residue was concentrated from ethanol (2×10 mL) to give the title compound.

Step D: To the product of Step C was added ethanol (13 mL) and then concentrated HCl (0.47 g, 4.8 mmol) in ethanol (1 mL) dropwise over 1 minute. The mixture was stirred at ambient temperature overnight and concentrated to afford the title compound as the hydrochloride salt: ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.50-2.28 (m, 4 H), 2.83-3.99 (m, 8 H), 4.60-4.93 (br d, $J = 65$ Hz, 1 H), 7.08-7.13 (m, 2H), 7.34-7.41 (m, 1H), 7.66-7.83 (m, 4H), 10.19 (s, 1H), 10.94-11.14 (m, 1H); MS (ESI) m/z 422 (M+H)⁺.

20 Example 14

N-(2,3-difluorophenyl)-3-[(8*aR*)-hexahydropyrrolo[1,2-*a*]pyrazin-2(1*H*)-ylcarbonyl]benzenesulfonamide

The titled compound was prepared using the procedure described in Example 1, Step A substituting 2,3-difluoroaniline for 4-(trifluoromethyl)aniline: ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.12-2.08 (m, 8H), 2.58-3.12 (m, 4H), 4.48 (m, 1H), 7.13 (m, 3H), 7.65 (m, 3H), 7.81 (m, 1H); MS (ESI) m/z 422 (M+H)⁺.

Example 15

30 *N*-(2,5-difluorophenyl)-3-[(8*aR*)-hexahydropyrrolo[1,2-*a*]pyrazin-2(1*H*)-ylcarbonyl]benzenesulfonamide

The titled compound was prepared using the procedure described in Example 1, Step A substituting 2,5-difluoroaniline for 4-(trifluoromethyl)aniline: ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.30-2.30 (m, 8H), 2.60-2.90 (m, 4H), 4.47 (m, 1H), 7.09 (m, 3H), 7.67 (m, 3H), 7.82 (m, 1H); MS (ESI) m/z 422 (M+H)⁺.

Example 16***N*-(2,4-difluorophenyl)-3-[(8*aS*)-hexahydropyrrolo[1,2-*a*]pyrazin-2(1*H*)-ylcarbonyl]benzenesulfonamide**

The titled compound was prepared using the procedure described in Example 4 Step A substituting 2,4-difluoroaniline for 2,6-difluoroaniline: ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.26 (m, 2H), 1.67 (m, 2H), 1.85 (m, 2H), 2.06 (m, 2H), 2.87 (m, 2H), 2.99 (m, 2H), 4.49 (m, 1H), 7.05 (m, 1H), 7.24 (m, 2H), 7.63 (m, 3H), 7.75 (m, 1H); MS (ESI) *m/z* 422 (M+H)⁺.

Example 17.***N*-(2-fluorophenyl)-3-[(8*aS*)-hexahydropyrrolo[1,2-*a*]pyrazin-2(1*H*)-ylcarbonyl]benzenesulfonamide**

Step A: To 3-(chlorosulfonyl)benzoyl chloride (0.521 g, 2.18 mmol) in anhydrous dichloromethane (10 mL) was added (*S*)-octahydropyrrolo[1,2-*a*]pyrazine (0.250 g, 1.98 mmol) in dichloromethane (4 mL) slowly over 10 minutes at room temperature. The mixture was stirred at room temperature for 5 hours. Then 2-fluoroaniline (1.54 g, 13.87 mmol) was added. The mixture was stirred at room temperature overnight and then concentrated. The residue was purified by chromatography on silica gel (dichloromethane, then methanol/dichloromethane = 1:10) to give the titled compound.

Step B: To the product of Step A (339 mg, 0.84 mmol) was added 2 mL of 1 *N* HCl solution, and 1 mL of methanol. The mixture was stirred until homogeneous, and then the mixture was concentrated to dryness to give the titled compound as the corresponding HCl salt: ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 1.60 (m, 2H), 1.99 (m, 4H), 2.95 (m, 3H), 3.67 (m, 3H), 4.75 (m, 1H), 7.19 (m, 4H), 7.75 (m, 4H), 10.25 (s, 1H), 11.35 (br s, 1H, HCl); MS (ESI): *m/z* 404 (M+H)⁺.

Example 18***N*-(2,4-difluorophenyl)-3-[(8*aR*)-hexahydropyrrolo[1,2-*a*]pyrazin-2(1*H*)-ylcarbonyl]benzenesulfonamide**

The titled compound was prepared using the procedure described in Example 1 Step A substituting 2,4-difluoroaniline for 4-(trifluoromethyl)aniline: ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.26 (m, 2H), 1.67 (m, 2H), 1.85 (m, 2H), 2.06 (m, 2H), 2.87 (m, 2H), 2.99 (m, 2H), 4.49 (m, 1H), 7.05 (m, 1H), 7.24 (m, 2H), 7.63 (m, 3H), 7.75 (m, 1H); MS (ESI) *m/z* 422 (M+H)⁺.

Example 19

3-[(8a*S*)-hexahydropyrrolo[1,2-*a*]pyrazin-2(1*H*)-ylcarbonyl]-*N*-[2-(trifluoromethyl)phenyl]benzenesulfonamide

The titled compound was prepared using the procedure described in Example 4 Step

5 A substituting 2-(trifluoromethyl)aniline for 2,6-difluoroaniline: ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.33-1.83 (m, 4H), 2.14-2.25(m, 4H), 2.65-3.07(m, 4H), 4.46 (m, 1H), 7.14 (m, 1H), 7.27 (m, 1H), 7.48 (m, 1H), 7.63 (m, 4H), 7.69 (s, 1H), 7.83 (m, 1H); MS (ESI) *m/z* 454 (M+H)⁺.

Example 20

4-chloro-2-fluoro-*N*-(2-fluorophenyl)-5-[(8a*R*)-hexahydropyrrolo[1,2-*a*]pyrazin-2(1*H*)-ylcarbonyl]benzenesulfonamide

Step A: To Ethyl 2-chloro-5-(chlorosulfonyl)-4-fluorobenzoate (1.0 g, 3.32 mmol) in *N,N*-dimethylacetamide (5 mL) was added 2-fluoroaniline (1.48 g, 13.28 mmol) dropwise
15 over 30 seconds at room temperature. The mixture was stirred at room temperature for 2 hours, and then it was diluted with ethyl acetate (33 mL). The organic solution was washed with 1 *N* HCl (2×13 mL) and saturated NaCl (13 mL). The organic layer was concentrated, ethanol (8 mL) was added, and the mixture concentrated to give ethyl 2-chloro-4-fluoro-5-
20 {[(2-fluorophenyl)amino]sulfonyl}benzoate.

Step B: To ethyl 2-chloro-4-fluoro-5-{[(2-fluorophenyl)amino]sulfonyl}benzoate (1.45 g) was added ethanol (6.4 mL) followed by a solution of NaOH (0.398g, 9.96 mmol) in water (6.4 mL). The reaction was stirred at ambient temperature for 1 hour. To the mixture was added 1 *N* HCl (22.8 mL), and the mixture was stirred for 30 minutes. The solids were collected by filtration, washed with water (2×4 mL), and dried in a vacuum oven at 45 °C for
25 2.5 days to give 2-chloro-4-fluoro-5-{[(2-fluorophenyl)amino]sulfonyl}benzoic acid: ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 13.89 (s, 1H), 10.67 (s, 1H), 8.09 (d, *J* = 7.7, 1H), 7.88 (d, *J* = 9.9, 1H), 7.32 – 7.11 (m, 4H); MS (ESI) *m/z* 346 (M-H)⁻.

Step C: To 2-chloro-4-fluoro-5-{[(2-fluorophenyl)amino]sulfonyl}benzoic acid (0.9 g, 2.59 mmol) and 2-(3*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-*b*]pyridin-3-yl)-1,1,3,3-tetramethylisouronium hexafluorophosphate(V) (1.08g, 2.85 mmol) in *N,N*-dimethylacetamide (6.4 mL) and 2-methyltetrahydrofuran (15 mL) was added (*R*)-octahydropyrrolo[1,2-*a*]pyrazine (0.46g, 3.68 mmol) in 2-methyltetrahydrofuran (4 mL). The reaction was stirred at ambient temperature overnight and diluted with 2-methyltetrahydrofuran (15 mL). The organic solution was washed with 6% NaHCO₃/6% NaCl (10 mL), and the aqueous layer was extracted with 2-
30

methyldihydrofuran (15 mL). The combined organic layers were washed with 6% NaHCO₃/6% NaCl (10 mL) and saturated NaCl (2×10 mL), and then concentrated. The residue was concentrated from ethanol (2×10 mL) to give the title compound.

Step D: To the product of Step C was added ethanol (25 mL) and then concentrated HCl (0.29g, 3.0 mmol) in ethanol (1 mL) dropwise over 1 minute. The mixture was stirred at ambient temperature for 30 minutes, and the solids were collected by filtration. The product was washed with ethanol and dried in a vacuum oven at room temperature to give the hydrochloride salt of the title compound: ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆/D₂O) δ ppm 8.28 – 7.65 (m, 2H), 7.50 – 7.07 (m, 4H), 4.71 (br d, *J* = 65.4, 1H), 4.2 – 2.8 (m, 8H), 2.33 – 1.38 (m, 4H); MS (ESI) *m/z* 456 (M+H)⁺. Diffraction patterns were collected at ambient conditions in reflection mode using Cu-Kα1 (λ=1.54060 Å) radiation. The diffractometer is equipped with a position sensitive detector that is calibrated at 1 degree intervals using the direct beam. Calibration is verified with a NIST standard. Main characteristic diffraction peak positions (degrees 2-theta ± 0.1) based on a diffraction pattern collected under aforementioned conditions are as follows: 8.0, 14.9, 15.7, 16.4, 21.0, 22.0, 22.8.

Example 21

N-(3-chlorophenyl)-3-[(8*aS*)-hexahydropyrrolo[1,2-*a*]pyrazin-2(1*H*)-ylcarbonyl]benzenesulfonamide

The titled compound was prepared using the procedure described in Example 4 Step A substituting 3-chloroaniline for 2,6-difluoroaniline: ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.27-2.05 (m, 8H), 2.80-3.15(m, 4H), 4.49 (m, 1H), 7.08 (m, 3H), 7.27 (m, 1H), 7.66 (m, 3H), 7.85 (m, 1H), 10.61 (br s, 1H); MS (ESI) *m/z* 422 (M+H)⁺.

Example 22

(8*aR*)-2-[3-({4-[bis(4-fluorophenyl)methyl]piperazin-1-yl}sulfonyl)benzoyl]octahydropyrrolo[1,2-*a*]pyrazine

The titled compound was prepared using the procedure described in Example 1 Step A substituting 1-(bis(4-fluorophenyl)methyl)piperazine (1 equivalent) for 4-(trifluoromethyl)aniline: ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.20-1.40 (m, 2H), 1.60 (m, 3H), 1.80-2.20 (3H), 2.35 (m, 4H), 2.90-3.10 (m, 8H), 3.20 (m, 1H), 4.45-4.60 (m, 1H), 7.10 (m, 4H), 7.39 (m, 4H), 7.63 (br s, 1H), 7.80 (m, 3H); MS (ESI) *m/z* 581 (M+H)⁺.

Example 23**(8a*S*)-2-[3-({4-[bis(4-fluorophenyl)methyl]piperazin-1-yl}sulfonyl)benzoyl]octahydropyrrolo[1,2-*a*]pyrazine**

The titled compound was prepared using the procedure described in Example 4 Step

- 5 A substituting 1-(bis(4-fluorophenyl)methyl)piperazine (1 equivalent) for 2,6-difluoroaniline: ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.59 (m, 2H), 1.69 (m, 2H), 1.91 (m, 2H), 2.07 (m, 2H), 2.33 (m, 4H), 2.93 (m, 4H), 3.02 (m, 2H), 3.52 (m, 2H), 4.39 (s, 1H), 4.49 (m, 1H), 7.08 (t, 4H, J = 8Hz), 7.37 (t, 4H, J = 8Hz), 7.66 (s, 1H), 7.77 (m, 2H), 7.80 (m, 1H); MS (ESI) *m/z* 581 (M+H)⁺.

10

Example 24**(8a*R*)-2-{3-[(4-benzhydrylpiperazin-1-yl)sulfonyl]benzoyl}octahydropyrrolo[1,2-*a*]pyrazine**

The titled compound was prepared using the procedure described in Example 1 Step

- 15 A substituting 1-benzhydrylpiperazine (1 equivalent) for 4-(trifluoromethyl)aniline: ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.20-1.40 (m, 2H), 1.63 (m, 3H), 1.80-2.16 (3H), 2.35 (m, 4H), 2.92-3.20 (m, 8H), 3.40-3.55 (m, 1H), 4.45-4.62 (m, 1H), 7.15 (m, 2H), 7.25 (m, 4H), 7.38 (m, 4H), 7.62 (br s, 1H), 7.80 (m, 3H); MS (ESI) *m/z* 545 (M+H)⁺.

20

Example 25***N*-(3-chlorophenyl)-3-[(8a*R*)-hexahydropyrrolo[1,2-*a*]pyrazin-2(1*H*)-ylcarbonyl]benzenesulfonamide**

The titled compound was prepared using the procedure described in Example 1 Step

- 25 A substituting 3-chloroaniline for 4-(trifluoromethyl)aniline: ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.27-2.05 (m, 8H), 2.80-3.15 (m, 4H), 4.49 (m, 1H), 7.08 (m, 3H), 7.27 (m, 1H), 7.66 (m, 3H), 7.85 (m, 1H), 10.61 (br s, 1H); MS (ESI) *m/z* 421 (M+H)⁺.

Example 26***N*-(2,2-diphenylethyl)-3-[(8a*R*)-hexahydropyrrolo[1,2-*a*]pyrazin-2(1*H*)-ylcarbonyl]benzenesulfonamide**

30

The titled compound was prepared using the procedure described in Example 1 Step

- A substituting 2,2-diphenylethanamine (1 equivalent) for 4-(trifluoromethyl)aniline: ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.10 (m, 1H), 1.36 (m, 1H), 1.50-1.90 (m, 5H), 1.95-2.15

(3H), 2.80-3.40 (4H), 3.98 (t, 1H, J = 8 Hz), 4.46-4.58 (m, 1H), 7.16 (m, 2H), 7.26 (m, 8H), 7.63 (m, 2H), 7.72 (br s, 1H), 7.82 (m, 2H); MS (ESI) m/z 490 (M+H)⁺.

Example 27

5 **3-[(8a*R*)-hexahydropyrrolo[1,2-*a*]pyrazin-2(1*H*)-ylcarbonyl]-*N*-[2-(trifluoromethyl)phenyl]benzenesulfonamide**

The titled compound was prepared using the procedure described in Example 1 Step A substituting 2-(trifluoromethyl)aniline for 4-(trifluoromethyl)aniline: ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.33-1.83 (m, 4H), 2.14-2.25(m, 4H), 2.65-3.07(m, 4H), 4.46 (m, 1H), 7.14
10 (m, 1H), 7.27 (m, 1H), 7.48 (m, 1H), 7.63 (m, 4H), 7.69 (s, 1H), 7.83 (m, 1H); MS (ESI) m/z 454 (M+H)⁺.

Example 28

15 **(8a*S*)-2-{3-[(4-benzhydrylpiperazin-1-yl)sulfonyl]benzoyl}octahydropyrrolo[1,2-*a*]pyrazine**

The titled compound was prepared using the procedure described in Example 4 Step A substituting 1-benzhydrylpiperazine (1 equivalent) for 2,6-difluoroaniline: ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.27 (m, 2H), 1.63 (m, 2H), 1.91 (m, 2H), 2.08 (m, 2H), 2.37 (m, 4H), 2.94 (m, 4H), 3.02 (m, 2H), 3.54 (m, 2H), 4.30 (s, 1H), 4.53 (m, 1H), 7.16 (t, 2H, J =
20 8Hz), 7.24 (t, 4H, J = 8Hz), 7.35 (d, 4H, J = 8Hz), 7.66 (s, 1H), 7.77 (m, 2H), 7.80 (m, 1H); MS (ESI) m/z 545 (M+H)⁺.

Example 29

25 ***N*-(3,3-diphenylpropyl)-3-[(8a*R*)-hexahydropyrrolo[1,2-*a*]pyrazin-2(1*H*)-ylcarbonyl]benzenesulfonamide**

The titled compound was prepared using the procedure described in Example 1 Step A substituting 3,3-diphenylpropan-1-amine (1 equivalent) for 4-(trifluoromethyl)aniline: ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.15 (m, 1H), 1.38 (m, 1H), 1.50-1.90 (m, 5H), 1.96-2.10 (m, 3H), 2.62 (m, 2H), 2.78-3.10 (m, 3H), 3.42 (m, 1H), 3.97 (t, 1H, J = 8 Hz), 4.46-4.58 (m, 1H), 7.16-7.26 (m, 10H), 7.62 (m, 2H), 7.70 (br s, 1H), 7.80 (m, 2H); MS (ESI) m/z 504
30 (M+H)⁺.

Example 30***N*-(3,3-diphenylpropyl)-3-[(8*aS*)-hexahydropyrrolo[1,2-*a*]pyrazin-2(1*H*)-ylcarbonyl]benzenesulfonamide**

The titled compound was prepared using the procedure described in Example 4 Step

- 5 A substituting 3,3-diphenylpropan-1-amine (1 equivalent) for 2,6-difluoroaniline: ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.25 (m, 2H), 1.68 (m, 2H), 1.85 (m, 2H), 2.03 (m, 2H), 2.11 (m, 2H), 2.66 (m, 2H), 2.99 (m, 2H), 3.09 (m, 2H), 3.97 (m, 1H), 4.52 (m, 1H), 7.14 (t, 2H, J = 8Hz), 7.19 (d, 4H, J = 8Hz), 7.24 (t, 4H, J = 8Hz), 7.65 (m, 2H), 7.70 (s, 1H), 7.80 (m, 2H); MS (ESI) *m/z* 504 (M+H)⁺.

10

Example 31***N*-(2,2-diphenylethyl)-3-[(8*aS*)-hexahydropyrrolo[1,2-*a*]pyrazin-2(1*H*)-ylcarbonyl]benzenesulfonamide**

The titled compound was prepared using the procedure described in Example 4 Step

- 15 A substituting 2,2-diphenylethanamine (1 equivalent) for 2,6-difluoroaniline: ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.37 (m, 2H), 1.53 (m, 2H), 1.83 (m, 2H), 2.03 (m, 2H), 2.84 (m, 2H), 2.99 (m, 2H), 3.39 (m, 2H), 4.10 (m, 1H), 4.52 (m, 1H), 7.18 (m, 2H), 7.29 (m, 8H), 7.64 (m, 2H), 7.74 (s, 1H), 7.83 (m, 2H); MS (ESI) *m/z* 490 (M+H)⁺.

20

Example 32**4-chloro-3-[(8*aR*)-hexahydropyrrolo[1,2-*a*]pyrazin-2(1*H*)-ylcarbonyl]-*N*-[4-(trifluoromethyl)phenyl]benzenesulfonamide**

To 2-chloro-5-(chlorosulfonyl)benzoic acid (0.51 g, 2.0 mmol) was added dichloromethane (10 mL), oxalyl chloride (1.5 mL) and one small drop of *N,N*-

- 25 dimethylformamide. The mixture was stirred at room temperature for 3 days. The mixture was then concentrated until oxalyl chloride was gone to give 2-chloro-5-(chlorosulfonyl)benzoyl chloride. The residue was used without purification.

- To crude 2-chloro-5-(chlorosulfonyl)benzoyl chloride (2 mmol) in anhydrous dichloromethane (50 mL) was added (*R*)-octahydropyrrolo[1,2-*a*]pyrazine (0.252 g, 2 mmol)
30 in dichloromethane (4 mL) slowly over 10 minutes at room temperature. Then sodium carbonate (0.46 g, 4.4 mmol) was added. The mixture was stirred at room temperature overnight. Then dichloromethane was removed by concentration, and 4-(trifluoromethyl)aniline (3.22 g, 20 mmol) was added. The mixture was stirred at 70 °C overnight. Then sodium carbonate (0.21 g, 2 mmol) and methanol (5 mL) were added at

room temperature. The mixture was stirred for 30 minutes, then filtered, and concentrated. The residue was purified by chromatography on silica gel (ethyl acetate, then methanol/ethyl acetate = 1:10) to give the titled compound: ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.30 (m, 1H), 1.55 (m, 1H), 1.70-2.00 (m, 4H), 2.60 (m, 2H), 2.80-3.50 (m, 4H), 4.40-4.60 (m, 1H),
 5 7.30 (m, 2H), 7.62 (m, 2H), 7.82 (m, 3H), 11.00 (br s, 1H); MS (ESI) *m/z* 488 (M+H)⁺.

Example 33

N-[2-(4-fluorophenyl)ethyl]-3-[(8*aS*)-hexahydropyrrolo[1,2-*a*]pyrazin-2(1*H*)-ylcarbonyl]benzenesulfonamide

10 The titled compound was prepared using the procedure described in Example 4 Step A substituting 2-(4-fluorophenyl)ethanamine (1 equivalent) for 2,6-difluoroaniline: ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.24 (m, 2H), 1.64 (m, 2H), 1.86 (m, 2H), 2.06 (m, 2H), 2.67 (m, 2H), 2.88 (m, 2H), 2.98 (m, 2H), 3.43 (m, 2H), 4.52 (m, 1H), 7.07 (t, 2H, *J* = 8Hz), 7.19 (t, 2H, *J* = 8Hz), 7.65 (m, 2H), 7.74 (s, 1H), 7.82 (m, 2H); MS (ESI) *m/z* 432 (M+H)⁺.

Example 34

2-chloro-5-[(8*aR*)-hexahydropyrrolo[1,2-*a*]pyrazin-2(1*H*)-ylcarbonyl]-*N*-[4-(trifluoromethyl)phenyl]benzenesulfonamide

15 The titled compound was prepared using the procedure described in Example 32 substituting 4-chloro-3-(chlorosulfonyl)benzoic acid for 2-chloro-5-(chlorosulfonyl)benzoic acid: ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.40-1.60 (m, 2H), 1.80-2.05 (m, 4H), 2.75 (m, 2H), 2.95-3.50 (m, 4H), 4.20-4.45 (m, 1H), 7.30 (d, 2H, *J* = 8 Hz), 7.62 (d, 2H, *J* = 8 Hz), 7.78 (m, 2H), 8.15 (s, 1H), 11.10 (br s, 1H); MS (ESI) *m/z* 488 (M+H)⁺.

Example 35

(8*aS*)-2-(3-[[4-(4-fluorophenyl)piperazin-1-yl]sulfonyl]benzoyl)octahydropyrrolo[1,2-*a*]pyrazine

25 The titled compound was prepared using the procedure described in Example 4 Step A substituting 1-(4-fluorophenyl)piperazine (1 equivalent) for 2,6-difluoroaniline: ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.20 (m, 2H), 1.63 (m, 2H), 1.86 (m, 2H), 2.07 (m, 2H), 2.88 (m, 2H), 2.93 (m, 2H), 3.06 (m, 4H), 3.14 (m, 4H), 4.52 (m, 1H), 6.93 (m, 2H), 7.04 (m, 2H), 7.72 (s, 1H), 7.75 (m, 2H), 7.85 (m, 1H); MS (ESI) *m/z* 473 (M+H)⁺.

Example 36***N*-1,1'-biphenyl-2-yl-3-[(8*aS*)-hexahydropyrrolo[1,2-*a*]pyrazin-2(1*H*)-ylcarbonyl]benzenesulfonamide**

The titled compound was prepared using the procedure described in Example 4 Step A substituting biphenyl-2-amine for 2,6-difluoroaniline: ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.26 (m, 2H), 1.67 (m, 2H), 1.83 (m, 2H), 2.05 (m, 2H), 2.85 (m, 2H), 2.99 (m, 2H), 4.50 (m, 1H), 7.04 (m, 1H), 7.28 (m, 8H), 7.57 (m, 4H), 9.65 (s, 1H); MS (ESI) *m/z* 462 (M+H)⁺.

Example 37**3-(octahydro-2*H*-pyrido[1,2-*a*]pyrazin-2-ylcarbonyl)-*N*-[4-(trifluoromethyl)phenyl]benzenesulfonamide**

Step A: To ethyl 3-(chlorosulfonyl)benzoate (4.0 g, 16.08 mmol) in *N,N*-dimethylacetamide (20 mL) was added 4-(trifluoromethyl)aniline (10.37 g, 64.3 mmol) dropwise at room temperature. The mixture was stirred at room temperature for 2.5 hours, and then it was diluted with ethyl acetate (130 mL). The organic solution was washed with 1 *N* HCl (2×60 mL) and saturated NaCl (60 mL). The organic layer was concentrated, ethanol (40 mL) was added, and the mixture was concentrated to give ethyl 3-([4-(trifluoromethyl)phenyl]amino)sulfonylbenzoate.

Step B: To the product of Step A was added ethanol (25 mL) followed by a solution of NaOH (1.93 g, 48.3 mmol) in water (25 mL). The reaction was stirred at ambient temperature for 1.5 hours. To the mixture was added dropwise 1 *N* HCl (95 mL), and the mixture was stirred at ambient temperature overnight. The solids were collected by filtration, washed with water (2×20 mL), and dried in a vacuum oven at 45 °C overnights to give 3-([4-(trifluoromethyl)phenyl]amino)sulfonylbenzoic acid: ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 7.28 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.62 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 7.71 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 8.03 (ddd, *J* = 7.8, 1.9, 1.1 Hz, 1H), 8.15 (dt, *J* = 7.8, 1.4 Hz, 1H), 8.34 (t, *J* = 1.7 Hz, 1H), 10.98 (s, 1H), 13.54 (s, 1H); MS (ESI) *m/z* 344 (M-H)⁻.

Step C: To 3-([4-(trifluoromethyl)phenyl]amino)sulfonylbenzoic acid (4.35 g, 12.6 mmol) and 2-(3*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-*b*]pyridin-3-yl)-1,1,3,3-tetramethylisouronium hexafluorophosphate(V) (5.27g, 13.9 mmol) in *N,N*-dimethylacetamide (30 mL) and 2-methyltetrahydrofuran (90 mL) was added 1,4-diazabicyclo[4.4.0]decane (2.47 g, 17.6 mmol). The reaction was stirred at ambient temperature for 2.5 hours, and then it was diluted with 2-methyltetrahydrofuran (57 mL). The organic solution was washed with 6%

NaHCO₃/6% NaCl (35 mL), and the aqueous layer was extracted with 2-methyltetrahydrofuran (50 mL). The organic layer was washed with 6% NaHCO₃/6% NaCl (50 mL) and 1:1 saturated NaCl/water (6×50 mL), and then it was concentrated. The residue was concentrated from ethanol (2×50 mL) to give the title compound.

5 **Step D:** To the product of Step C was added ethanol (100 mL) and then concentrated HCl (1.6 g, 16.2 mmol) in ethanol (2 mL) dropwise over 1 minute. The mixture was stirred at ambient for 4.5 hours. The solids were collected by filtration, washed with ethanol (15 mL), and dried overnight at 55 °C to yield the title compound as the hydrochloride salt: ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.23-1.99 (m, 6 H), 2.79-3.65 (m, 8 H), 4.53 (s, 1 H),
10 7.31 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.61 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.66-7.72 (m, 2H), 7.91-7.93 (m, 2H), 11.07 (s, 2H); MS (ESI) *m/z* 468 (M+H)⁺. Diffraction patterns were collected at ambient conditions in reflection mode using Cu-Kα1 (λ=1.54060 Å) radiation. The diffractometer is equipped with a position sensitive detector that is calibrated at 1 degree intervals using the direct beam. Calibration is verified with a NIST standard. Main characteristic diffraction
15 peak positions (degrees 2-theta ± 0.1) based on a diffraction pattern collected under aforementioned conditions are as follows: 6.2, 12.8, 15.2, 15.7, 17.5, 18.8, 20.3.

Example 38

3-(octahydro-2*H*-pyrido[1,2-*a*]pyrazin-2-ylcarbonyl)-*N*-[3-(trifluoromethyl)phenyl]benzenesulfonamide

20

To 3-(chlorosulfonyl)benzoyl chloride (0.36 g 1.5 mmol) in anhydrous dichloromethane (50 mL) was added octahydro-1*H*-pyrido[1,2-*a*]pyrazine (0.21 g, 1.5 mmol) in dichloromethane (4 mL) slowly over 10 minutes at room temperature. Then sodium carbonate (0.32 g, 3 mmol) was added. The mixture was stirred at room temperature for 5
25 hours. Then 3-(trifluoromethyl)aniline (2.9 g, 18 mmol) was added. The mixture was stirred at room temperature for 5 days, then sodium carbonate (0.32 g, 3 mmol) and methanol (5 mL) were added, the mixture was stirred for 20 minutes, then filtered, and concentrated. The residue was purified by chromatography on silica gel (methanol/ethyl acetate = 1:10) to give the titled compound: ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.00-1.27 (m, 3H), 1.42-2.10
30 (m, 7H), 2.70-3.40 (m, 4H), 4.25-4.40 (m, 1H), 7.40 (m, 3H), 7.50 (m, 1H), 7.70 (m, 3H), 7.85 (m, 1H), 10.80 (br s, 1H); MS (ESI) *m/z* 468 (M+H)⁺.

Example 39***N*-(2-fluorophenyl)-3-(octahydro-2*H*-pyrido[1,2-*a*]pyrazin-2-ylcarbonyl)benzenesulfonamide**

The titled compound was prepared using the procedure described in Example 38 substituting 2-fluoroaniline for 4-(trifluoromethyl)aniline: ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.05-1.30 (m, 3H), 1.45-1.70 (m, 4H), 1.80-2.10 (m, 3H), 2.70-3.40 (m, 4H), 4.30-4.40 (m, 1H), 7.17 (m, 2H), 7.22 (m, 2H), 7.63 (m, 3H), 7.80 (br s, 1H), 10.20 (br s, 1H); MS (ESI) *m/z* 418 (M+H)⁺.

Example 40***N*-(4-fluorophenyl)-3-[(4-pyrrolidin-1-yl)piperidin-1-yl]carbonyl]benzenesulfonamide**

To 3-(chlorosulfonyl)benzoyl chloride (0.178 g, 0.746 mmol) in anhydrous dichloromethane (10 mL) was added 4-(pyrrolidin-1-yl)piperidine (0.115 g, 0.746 mmol) in dichloromethane (4 mL) slowly over 10 minutes at room temperature. Then sodium carbonate (0.277 g, 2.61 mmol) was added. The mixture was stirred at room temperature for 5 hours. Then 4-fluoroaniline (0.83 g, 7.5 mmol) was added. The mixture was stirred at room temperature overnight. Then methanol (5 mL) was added, the mixture was stirred for 20 minutes, then filtered, and concentrated. The residue was purified by chromatography on silica gel (ethyl acetate, then methanol/ethyl acetate = 1:10) to give the titled compound: ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.37 (m, 2H), 1.73 (m, 6H), 1.93 (m, 2H), 2.63 (m, 4H), 2.96 (m, 2H), 4.25 (m, 1H), 7.08 (m, 4H), 7.62 (m, 3H), 7.79 (m, 1H); MS (ESI) *m/z* 432 (M+H)⁺.

Example 41***N*-phenyl-3-[(4-pyrrolidin-1-yl)piperidin-1-yl]carbonyl]benzenesulfonamide**

The titled compound was prepared using the procedure described in Example 40 substituting aniline for 4-fluoroaniline: ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.38 (m, 2H), 1.74 (m, 6H), 1.93 (m, 2H), 2.74 (m, 4H), 2.93 (m, 2H), 4.25 (m, 1H), 7.07 (m, 3H), 7.23 (m, 2H), 7.62 (m, 3H), 7.81 (s, 1H); MS (ESI) *m/z* 414 (M+H)⁺.

Example 42**3-[(4-pyrrolidin-1-yl)piperidin-1-yl]carbonyl]-N-[4-(trifluoromethyl)phenyl]benzenesulfonamide**

The titled compound was prepared using the procedure described in Example 40 substituting 4-(trifluoromethyl)aniline for 4-fluoroaniline: ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.37 (m, 2H), 1.74 (m, 6H), 1.93 (m, 2H), 2.66 (m, 4H), 2.9 (m, 2H), 4.28 (m, 1H), 7.24 (m, 2H), 7.62 (m, 5H), 7.75 (m, 1H); MS (ESI) m/z 482 (M+H) $^+$.

Example 43**3-[(4-pyrrolidin-1-yl)piperidin-1-yl]carbonyl]-N-[3-(trifluoromethyl)phenyl]benzenesulfonamide**

The titled compound was prepared using the procedure described in Example 40 substituting 3-(trifluoromethyl)aniline for 4-fluoroaniline: ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.51 (m, 2H), 1.84 (m, 6H), 2.07 (m, 2H), 2.86 (m, 4H), 3.05 (m, 2H), 4.43 (m, 1H), 7.44 (m, 4H), 7.68 (m, 3H), 7.87 (m, 1H), 10.81 (br s, 1H, NH); MS (ESI) m/z 482 (M+H) $^+$.

Example 44**N-(3-fluorophenyl)-3-[(4-pyrrolidin-1-yl)piperidin-1-yl]carbonyl]benzenesulfonamide**

The titled compound was prepared using the procedure described in Example 40 substituting 3-fluoroaniline for 4-fluoroaniline: ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.60 (m, 2H), 1.88 (m, 6H), 2.07 (m, 2H), 2.84 (m, 4H), 3.07 (m, 2H), 4.43 (m, 1H), 6.91 (m, 3H), 7.29 (m, 1H), 7.65 (m, 2H), 7.74 (s, 1H), 7.87 (m, 1H), 10.85 (br s, 1H NH); MS (ESI) m/z 432 (M+H) $^+$.

Example 45**N-(2-fluorophenyl)-3-[(4-pyrrolidin-1-yl)piperidin-1-yl]carbonyl]benzenesulfonamide**

The titled compound was prepared as the HCl salt using first the procedure described in Example 40 substituting 2-fluoroaniline for 4-fluoroaniline and then the procedure described in Example 1 Step B: ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.61 (m, 2H), 1.89 (m, 6H), 2.10 (m, 2H), 2.80 (m, 4H), 3.04 (m, 2H), 4.48 (m, 1H), 7.19 (m, 4H), 7.65 (m, 3H), 7.79 (m, 1H), 10.25 (s, 1H), 11.09 (m, 1H); MS (ESI) m/z 432 (M+H) $^+$.

Example 46**3-(1,4'-bipiperidin-1'-ylcarbonyl)-N-(4-fluorophenyl)benzenesulfonamide**

To 3-(chlorosulfonyl)benzoyl chloride (0.359 g, 1.5 mmol) in anhydrous dichloromethane (80 mL) was added 1,4'-bipiperidine (0.252 g, 1.5 mmol) in dichloromethane (4 mL) slowly over 10 minutes at room temperature. Then sodium carbonate (0.32 g, 3 mmol) was added. The mixture was stirred at room temperature for 5 hours. Then 4-fluoroaniline (1.167 g, 10.5 mmol) was added. The mixture was stirred at room temperature for 3 days, then sodium carbonate (0.32 g, 3 mmol) and methanol (5 mL) were added. The mixture was stirred for 20 minutes, then filtered, and concentrated. The residue was purified by chromatography on silica gel (ethyl acetate, then methanol/ethyl acetate = 1:10) to give the titled compound: ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.40-1.90 (m, 10H), 2.60-3.40 (m, 8H), 4.45 (m, 1H), 7.08 (m, 4H), 7.62 (m, 3H), 7.78 (m, 1H); MS (ESI) m/z 446 (M+H) $^+$.

Example 47**3-(1,4'-bipiperidin-1'-ylcarbonyl)-N-(2-fluorophenyl)benzenesulfonamide**

The titled compound was prepared using the procedure described in Example 46 substituting 2-fluoroaniline for 4-fluoroaniline: ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.35-1.90 (m, 10H), 2.50-3.30 (m, 8H), 4.43 (m, 1H), 7.10 (m, 3H), 7.22 (m, 1H), 7.60 (m, 3H), 7.79 (m, 1H); MS (ESI) m/z 446 (M+H) $^+$.

Example 48**3-(1,4'-bipiperidin-1'-ylcarbonyl)-N-(3-fluorophenyl)benzenesulfonamide**

The titled compound was prepared using the procedure described in Example 46 substituting 3-fluoroaniline for 4-fluoroaniline: ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.30-1.90 (m, 10H), 2.50-3.20 (m, 8H), 4.42 (m, 1H), 6.82 (m, 3H), 7.21 (m, 1H), 7.63 (m, 3H), 7.82 (m, 1H); MS (ESI) m/z 446 (M+H) $^+$.

Example 49**3-(1,4'-bipiperidin-1'-ylcarbonyl)-N-[4-(trifluoromethyl)phenyl]benzenesulfonamide**

The titled compound was prepared using the procedure described in Example 46 substituting 4-(trifluoromethyl)aniline for 4-fluoroaniline: ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.30-1.85 (m, 10H), 2.50-3.15 (m, 8H), 4.46 (m, 1H), 7.20 (d, 2H, J = 8 Hz), 7.57 (d, 2H, J = 8 Hz), 7.62 (m, 2H), 7.72 (s, 1H), 7.85 (m, 1H); MS (ESI) m/z 496 (M+H) $^+$.

Example 50**(8a*R*)-2-{{3-({4-[bis(4-fluorophenyl)methyl]piperazin-1-yl}carbonyl)phenyl}sulfonyl}octahydropyrrolo[1,2-*a*]pyrazine**

To 3-(chlorosulfonyl)benzoyl chloride (0.359 g, 1.5 mmol) in anhydrous
5 dichloromethane (40 mL) was added 1-(bis(4-fluorophenyl)methyl)piperazine (0.433 g, 1.5 mmol) in dichloromethane (4 mL) slowly over 10 minutes at room temperature. Then sodium carbonate (0.64 g, 6 mmol) was added. The mixture was stirred at room temperature overnight. Then (*R*)-octahydropyrrolo[1,2-*a*]pyrazine (0.208 g, 1.65 mmol) was added. The mixture was stirred at reflux for 20 minutes, and then at room temperature for 3 days.
10 Methanol (5 mL) was added, the mixture was stirred for 20 minutes, then filtered, and concentrated. The residue was purified by chromatography on silica gel (ethyl acetate/methanol=20:1) to give the titled compound: ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.09 (m, 1H), 1.55 (m, 2H), 1.72 (m, 1H), 1.90 (m, 4H), 2.10 (m, 1H), 2.20-2.50 (m, 6H), 2.90 (m, 2H), 3.58-3.78 (m, 4H), 4.42 (s, 1H), 7.12 (m, 4H), 7.42 (m, 4H), 7.71 (m, 3H), 7.80
15 (m, 1H); MS (ESI) *m/z* 581 (M+H)⁺.

Example 51**(8a*S*)-2-{{3-({4-[bis(4-fluorophenyl)methyl]piperazin-1-yl}carbonyl)phenyl}sulfonyl}octahydropyrrolo[1,2-*a*]pyrazine**

To 3-(chlorosulfonyl)benzoyl chloride (0.474 g, 1.981 mmol) in anhydrous
20 dichloromethane (40 mL) was added 1-(bis(4-fluorophenyl)methyl)piperazine (0.571 g, 1.981 mmol) in dichloromethane (4 mL) slowly over 10 minutes at room temperature. Then sodium carbonate (0.64 g, 6 mmol) was added. The mixture was stirred at room temperature overnight. Then (*S*)-octahydropyrrolo[1,2-*a*]pyrazine (0.250 g, 1.981 mmol) was added. The
25 mixture was stirred at reflux for 20 minutes and then at room temperature for 3 days. Methanol (5 mL) was added, the mixture was stirred for 20 minutes, then filtered, and concentrated. The residue was purified by chromatography on silica gel (ethyl acetate/methanol=20:1) to give the titled compound: ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.07 (m, 1H), 1.55 (m, 2H), 1.71 (m, 1H), 1.95 (m, 4H), 2.08 (m, 1H), 2.28 (m, 3H), 2.39 (m,
30 3H), 2.85 (m, 1H), 2.92 (m, 1H), 3.57 (m, 2H), 3.74 (m, 2H), 4.45 (s, 1H), 7.13 (m, 4H), 7.45 (m, 4H), 7.66 (s, 1H), 7.70 (m, 2H), 7.80 (m, 1H); MS (ESI) *m/z* 581 (M+H)⁺.

Example 52**(8a*R*)-2-({3-[(4-benzhydrylpiperazin-1-yl)carbonyl]phenyl}sulfonyl)octahydropyrrolo[1,2-*a*]pyrazine**

The titled compound was prepared using the procedure described in Example 50 substituting 1-benzhydrylpiperazine for 1-(bis(4-fluorophenyl)methyl)piperazine: ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.07 (m, 1H), 1.57 (m, 2H), 1.72 (m, 1H), 1.92 (m, 4H), 2.09 (m, 1H), 2.25-2.50 (m, 6H), 2.90 (m, 2H), 3.60-3.78 (m, 4H), 4.39 (s, 1H), 7.18 (m, 2H), 7.30 (m, 4H), 7.62 (m, 4H), 7.70 (m, 3H), 7.80 (m, 1H); MS (ESI) *m/z* 545 (M+H)⁺.

Example 53***N*-(2,2-diphenylethyl)-3-[(8a*S*)-hexahydropyrrolo[1,2-*a*]pyrazin-2(1*H*)-ylsulfonyl]benzamide**

The titled compound was prepared using the procedure described in Example 51 substituting 2,2-diphenylethanamine for 1-(bis(4-fluorophenyl)methyl)piperazine: ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.20 (m, 1H), 1.61 (m, 2H), 1.75 (m, 1H), 1.98 (m, 4H), 2.10 (m, 1H), 2.25 (m, 1H), 2.92 (m, 2H), 3.54 (m, 1H), 3.71 (m, 1H), 3.92 (m, 1H), 4.43 (m, 1H), 7.19 (m, 2H), 7.32 (m, 8H), 7.70 (m, 1H), 7.84 (m, 1H), 8.00 (m, 2H), 8.83 (m, 1H); MS (ESI) *m/z* 490 (M+H)⁺.

Example 54**(8a*S*)-2-({3-[(4-benzhydrylpiperazin-1-yl)carbonyl]phenyl}sulfonyl)octahydropyrrolo[1,2-*a*]pyrazine**

The titled compound was prepared using the procedure described in Example 51 substituting 1-benzhydrylpiperazine for 1-(bis(4-fluorophenyl)methyl)piperazine: ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.10 (m, 1H), 1.46 (m, 1H), 1.56 (m, 2H), 1.92 (m, 2H), 2.12 (m, 1H), 2.22 (m, 1H), 2.56 (m, 1H), 2.81 (m, 2H), 3.76 (m, 1H), 3.98 (m, 9H), 4.36 (s, 1H), 7.17 (m, 2H), 7.29 (m, 2H), 7.52 (m, 4H), 7.72 (m, 1H), 7.97 (m, 1H), 8.16 (m, 1H), 8.65 (m, 3H); MS (ESI) *m/z* 545 (M+H)⁺.

Example 55***N*-(3,3-diphenylpropyl)-3-[(8a*S*)-hexahydropyrrolo[1,2-*a*]pyrazin-2(1*H*)-ylsulfonyl]benzamide**

The titled compound was prepared using the procedure described in Example 51 substituting 3,3-diphenylpropan-1-amine for 1-(bis(4-fluorophenyl)methyl)piperazine: ¹H

NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.21 (m, 1H), 1.61 (m, 2H), 1.76 (m, 1H), 2.03 (m, 4H), 2.34 (m, 3H), 2.93 (m, 2H), 3.22 (m, 2H), 3.61 (m, 1H), 3.76 (m, 1H), 4.04 (m, 1H), 7.18 (m, 2H), 7.32 (m, 8H), 7.75 (m, 1H), 7.88 (m, 1H), 8.16 (m, 2H), 8.88 (m, 1H); MS (ESI) m/z 504 (M+H)⁺.

5

Example 56

N-[2-(4-fluorophenyl)ethyl]-3-[(8a*S*)-hexahydropyrrolo[1,2-*a*]pyrazin-2(1*H*)-ylsulfonyl]benzamide

The titled compound was prepared using the procedure described in Example 51 substituting 2-(4-fluorophenyl)ethanamine for 1-(bis(4-fluorophenyl)methyl)piperazine: ¹H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.22 (m, 1H), 1.62 (m, 2H), 1.77 (m, 1H), 2.03 (m, 4H), 2.32 (m, 1H), 2.91 (m, 4H), 3.49 (m, 2H), 3.62 (m, 1H), 3.76 (m, 1H), 7.10 (dd, 2H, $J = 8, 9$ Hz), 7.28 (dd, 2H, $J = 8, 11$ Hz), 7.74 (m, 1H), 7.89 (m, 1H), 8.13 (m, 2H), 8.85 (m, 1H); MS (ESI) m/z 432 (M+H)⁺.

15

Example 57

3-[(8a*R*)-hexahydropyrrolo[1,2-*a*]pyrazin-2(1*H*)-ylcarbonyl]-*N*-[(1*S*)-2-hydroxy-1-phenylethyl]benzenesulfonamide

To 3-(chlorosulfonyl)benzoyl chloride (0.359 g, 1.5 mmol) in anhydrous dichloromethane (40 mL) was added (*R*)-octahydropyrrolo[1,2-*a*]pyrazine (0.189 g, 1.5 mmol) in dichloromethane (4 mL) slowly over 10 min at room temperature. Then sodium carbonate (0.48 g, 4.52 mmol) was added. The mixture was stirred at room temperature overnight. Then (*S*)-2-amino-2-phenylethanol (0.274 g, 2.0 mmol) in *N,N*-dimethylformamide (10 mL) was added. The mixture was stirred at room temperature for 4 days. Then methanol (5 mL) was added, the mixture was stirred for 20 minutes, then filtered, and concentrated. The residue was purified by chromatography on silica gel (methanol/dichloromethane = 1:12) to give the titled compound: ¹H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.30 (m, 1H), 1.60-2.10 (m, 6H), 2.80-3.10 (m, 4H), 3.40 (m, 3H), 4.25 (m, 1H), 4.40-4.60 (m, 1H), 4.82 (t, 1H, $J = 4$ Hz), 7.10 (m, 5H), 7.44 (m, 2H), 7.60 (s, 1H), 7.65 (m, 1H), 8.30 (d, 1H, $J = 7$ Hz); MS (ESI) m/z 430 (M+H)⁺.

30

Example 58**4-chloro-2-fluoro-*N*-(2-fluorophenyl)-5-[(8*aS*)-hexahydropyrrolo[1,2-*a*]pyrazin-2(1*H*)-ylcarbonyl]benzenesulfonamide**

Step A: To 2-chloro-5-(chlorosulfonyl)-4-fluorobenzoic acid (1.092 g, 4.0 mmol) was added dichloromethane (10 mL), oxalyl chloride (2.8 mL) and one small drop of *N,N*-dimethylformamide. The mixture was stirred at room temperature overnight. The mixture was then concentrated to give 2-chloro-5-(chlorosulfonyl)-4-fluorobenzoyl chloride which was used without additional purification.

To crude 2-chloro-5-(chlorosulfonyl)-4-fluorobenzoyl chloride (4 mmol) in anhydrous dichloromethane (100 mL) was added (*S*)-octahydropyrrolo[1,2-*a*]pyrazine (0.505 g, 4 mmol) in dichloromethane (10 mL) slowly over 10 minutes at room temperature. Then sodium carbonate (0.933 g, 8.8 mmol) was added. The mixture was stirred at room temperature overnight. Then dichloromethane was removed by concentration in vacuo, and 2-fluoroaniline (4.44 g, 40 mmol) in dichloromethane (30 mL) was added. The mixture was stirred at room temperature for 4 days. At that time, sodium carbonate (0.42 g, 4 mmol) and methanol (20 mL) were added, the mixture was stirred for 30 minutes, then filtered, and concentrated. The residue was purified by chromatography on silica gel (ethyl acetate, then methanol/ethyl acetate = 1:15) to give the titled compound: ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.20-1.38 (m, 1H), 1.60-2.20 (m, 7H), 2.80-3.40 (m, 4H), 4.40-4.60 (m, 1H), 7.20 (m, 4H), 7.60 (m, 1H), 7.88 (m, 1H), 10.60 (br s, 1H); MS (ESI) *m/z* 456 (M+H)⁺.

Step B: The HCl salt (1.0 equiv.) was prepared according to the procedure for Example 1 Step B: ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.60-2.20 (m, 5H), 2.80-4.00 (m, 7H), 4.60-4.80 (m, 1H), 7.15-7.30 (m, 4H), 7.75-7.97 (m, 2H), 10.65 (br s, 1H), 11.60 (m, 1H); MS (ESI) *m/z* 456 (M+H)⁺.

Example 59**4-chloro-*N*-(3,3-diphenylpropyl)-2-fluoro-5-[(8*aS*)-hexahydropyrrolo[1,2-*a*]pyrazin-2(1*H*)-ylcarbonyl]benzenesulfonamide**

The titled compound was prepared using the procedure described in Example 58 substituting 3,3-diphenylpropan-1-amine (1 equivalent) for 2-fluoroaniline: ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.21 (m, 2H), 1.56 (m, 1H), 1.66 (m, 2H), 1.78 (m, 2H), 2.04 (m, 4H), 2.83 (m, 3H), 2.99 (m, 2H), 3.98 (m, 1H), 4.52 (m, 1H), 7.14 (m, 2H), 7.23 (m, 8H), 7.64 (m, 1H), 7.83 (m, 1H), 8.22 (m, 1H); MS (ESI) *m/z* 557 (M+H)⁺.

Example 60**3-[(8a*S*)-hexahydropyrrolo[1,2-*a*]pyrazin-2(1*H*)-ylsulfonyl]-*N*-[(1*R*,2*S*)-2-phenylcyclopropyl]benzamide**

The titled compound was prepared using the procedure described in Example 51 substituting (1*R*,2*S*)-2-phenylcyclopropanamine for 1-(bis(4-fluorophenyl)methyl)piperazine: ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.22 (m, 2H), 1.37 (m, 1H), 1.60 (m, 2H), 1.77 (m, 1H), 1.97 (m, 3H), 2.13 (m, 2H), 2.32 (m, 1H), 2.97 (m, 3H), 3.60 (m, 1H), 3.76 (m, 1H), 7.17 (m, 3H), 7.29 (m, 2H), 7.77 (m, 1H), 7.89 (m, 1H), 8.18 (m, 2H), 9.15 (m, 1H); (ESI) *m/z* 426 (M+H)⁺.

Example 61**3-[(8a*S*)-hexahydropyrrolo[1,2-*a*]pyrazin-2(1*H*)-ylcarbonyl]-*N*-[(1*R*,2*S*)-2-phenylcyclopropyl]benzenesulfonamide**

The titled compound was prepared using the procedure described in Example 4 Step A substituting (1*R*,2*S*)-2-phenylcyclopropanamine (1 equivalent) for 2,6-difluoroaniline: ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.11 (m, 3H), 1.64 (m, 3H), 1.86 (m, 3H), 2.05 (m, 2H), 2.27 (m, 1H), 2.83 (m, 2H), 3.00 (m, 2H), 4.50 (m, 1H), 6.90 (m, 2H), 7.12 (m, 1H), 7.19 (m, 2H), 7.67 (m, 2H), 7.72 (m, 1H), 7.83 (m, 1H), 8.28 (m, 1H); (ESI) *m/z* 426 (M+H)⁺.

Example 62**4-[(8a*R*)-hexahydropyrrolo[1,2-*a*]pyrazin-2(1*H*)-ylcarbonyl]-*N*-[(1*S*)-2-hydroxy-1-phenylethyl]benzenesulfonamide**

Oxalyl chloride (2.2 mL) was added to a mixture of 4-(chlorosulfonyl)benzoic acid (0.662 g, 3.0 mmol) in anhydrous dichloromethane (25 mL) followed by one small drop of *N,N*-dimethylformamide. The mixture was stirred at room temperature overnight. Then the mixture was then concentrated to provide 4-(chlorosulfonyl)benzoyl chloride which was used without additional purification.

To 4-(chlorosulfonyl)benzoyl chloride (3 mmol) in anhydrous dichloromethane (100 mL) was slowly added over 10 minutes (*R*)-octahydropyrrolo[1,2-*a*]pyrazine (0.379 g, 3 mmol) at room temperature in dichloromethane (4 mL). Then sodium carbonate (0.954g, 9 mmol) was added. The mixture was stirred at room temperature overnight. Then the reaction mixture was concentrated to provide 4-[(8a*R*)-hexahydropyrrolo[1,2-*a*]pyrazin-2(1*H*)-ylcarbonyl]benzenesulfonyl chloride which was used without additional purification.

Then (*S*)-2-amino-2-phenylethanol (0.494g, 3.6 mmol) in dichloromethane/*N,N*-dimethylformamide (5:1, 40 mL) was added to the crude 4-[(8*aR*)-hexahydropyrrolo[1,2-*a*]pyrazin-2(1*H*)-ylcarbonyl]benzenesulfonyl chloride. The mixture was stirred at room temperature for 3 days, then sodium carbonate (0.21 g, 2 mmol) and methanol (10 mL) were added. The mixture was stirred for an additional 30 minutes, then the reaction mixture was filtered, and the filtrate was concentrated. The residue was purified by chromatography on silica gel (ethyl acetate/methanol = 10:1) to give the titled compound: ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.35 (m, 1H), 1.60-2.10 (m, 6H), 2.90-3.20 (m, 4H), 3.30-3.50 (m, 3H), 4.30 (m, 1H), 4.50 (m, 1H), 4.85 (m, 1H), 7.10 (m, 5H), 7.30 (m, 2H), 7.61 (m, 2H), 8.30 (br s, 1H); MS (ESI) *m/z* 430 (M+H)⁺.

Example 63

(8*aR*)-2-[2-chloro-5-(2,3-dihydro-1*H*-indol-1-ylsulfonyl)-4-fluorobenzoyl]octahydropyrrolo[1,2-*a*]pyrazine

The titled compound was prepared using the procedure described in Example 58 Step A substituting (*R*)-octahydropyrrolo[1,2-*a*]pyrazine for (*S*)-octahydropyrrolo[1,2-*a*]pyrazine and substituting indoline for 2-fluoroaniline: ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.20 (m, 1H), 1.35 (m, 1H), 1.60-2.20 (m, 7H), 2.70-2.90 (m, 2H), 3.00-3.10 (m, 3H), 4.05 (m, 2H), 4.40-4.60 (m, 1H), 7.00 (m, 1H), 7.18 (m, 1H), 7.21 (m, 1H), 7.36 (m, 1H), 7.90 (m, 2H); MS (ESI) *m/z* 463 (M+H)⁺.

Example 64

2,4-dichloro-*N*-(2-fluorophenyl)-5-[(8*aR*)-hexahydropyrrolo[1,2-*a*]pyrazin-2(1*H*)-ylcarbonyl]benzenesulfonamide

Step A: To ethyl 2,4-dichloro-5-(chlorosulfonyl)benzoate (1 g, 3.15 mmol) in *N,N*-dimethylacetamide (10.5 mL) was added 2-fluoroaniline (1.215 mL, 12.60 mmol) dropwise over 1 minute at room temperature. The mixture was stirred at room temperature for 1 hour, and then it was diluted with ethyl acetate (35 mL). The organic solution was washed with 1 *N* HCl (2×13 mL) and saturated NaCl (13 mL). The organic layer was concentrated, ethanol (38 mL) was added, and the mixture concentrated to give ethyl 2,4-dichloro-5-[(2-fluorophenyl)amino]sulfonyl}benzoate.

Step B: To the product of Step A was added ethanol (8 mL) followed by a solution of NaOH (0.378g, 9.45 mmol) in water (8 mL). The reaction was stirred at ambient temperature for 45 minutes. To the mixture was added 1 *N* HCl (23 mL), and the mixture was stirred

overnight. The solids were collected by filtration, washed with water (1×5 mL), and dried by vacuum filtration to give 2,4-dichloro-5-[[2-(2-fluorophenyl)amino]sulfonyl]benzoic acid: ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 13.50 (bs, 1H), 10.30 (bs, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.28 – 7.11 (m, 4H); MS (ESI) *m/z* 362.3 (M-H)⁻.

- 5 **Step C:** To 2,4-dichloro-5-[[2-(2-fluorophenyl)amino]sulfonyl]benzoic acid (800mg, 2.197 mmol) and 2-(3*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-*b*]pyridin-3-yl)-1,1,3,3-tetramethylisouronium hexafluorophosphate(V) (919 mg, 2.416 mmol) in 2-methyltetrahydrofuran (15 mL) was added (*R*)-octahydropyrrolo[1,2-*a*]pyrazine (388 mg, 3.08 mmol). The reaction was stirred at room temperature for 45 minutes at which time *N,N*-dimethylacetamide (1 mL) was added.
- 10 The reaction was stirred for an additional 45 minutes and *N,N*-dimethylacetamide (3 mL) was added. The reaction was stirred for an addition 2.5 hours, diluted with 2-methyltetrahydrofuran (15 mL), and washed with a solution of 6% sodium bicarbonate and 6% brine (2×15 mL). The aqueous layers were combined and re-extracted with 2-methyltetrahydrofuran (15 mL). The organic layer was washed with saturated brine (4×25
- 15 mL), dried over MgSO₄, and concentrated. The residue was taken up in ethanol (20 mL) and reconcentrated to give the title compound.

- Step D:** To the product of Step C was added ethanol (25 mL) and then concentrated HCl (0.96g, 2.64 mmol) in ethanol (1 mL) dropwise over 1 minute. The mixture was stirred at ambient temperature overnight and filtered. The product was washed with ethanol and
- 20 dried in a vacuum oven at room temperature to yield the title compound as the hydrochloride salt: ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 11.3-10.9 (m, 1H), 10.6 (bs, 1H), 8.1 – 7.2 (m, 2H), 7.3 – 7.05 (m, 4H), 4.82 (bs d, *J* = 13.45, 1H), 4.0 – 2.8 (m, 8H), 2.33 – 1.48 (m, 4H); MS (ESI) *m/z* 472 (M+H)⁺. Diffraction patterns were collected at ambient conditions in reflection mode using Cu-Kα1 (λ=1.54060 Å) radiation. The diffractometer is equipped with
- 25 a position sensitive detector that is calibrated at 1 degree intervals using the direct beam. Calibration is verified with a NIST standard. Main characteristic diffraction peak positions (degrees 2-theta ± 0.1) based on a diffraction pattern collected under aforementioned conditions are as follows: 7.9, 14.1, 15.4, 15.8, 20.4, 22.1, 25.8

Example 65***N*-{2-fluoro-5-[(8*aR*)-hexahydropyrrolo[1,2-*a*]pyrazin-2(1*H*)-ylcarbonyl]phenyl}-3-(trifluoromethyl)benzenesulfonamide**

Step A: To 3-amino-4-fluorobenzoic acid (0.621 g, 4 mmol) and 1-

5 hydroxybenzotriazole hydrate (0.613 g, 4 mmol) in dichloromethane/*N,N*-dimethylformamide (10:1, 60 mL) was added 1-(3-dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimide (EDC, 0.621 g, 4 mmol). After 5 minutes, (*R*)-octahydropyrrolo[1,2-*a*]pyrazine (0.505 g, 4 mmol) in dichloromethane (1 mL) was added. The mixture was stirred at room temperature overnight. Then the mixture was concentrated. The residue was purified by chromatography on silica
10 gel (dichloromethane, then methanol/dichloromethane = 1:10) to give (*R*)-(3-amino-4-fluorophenyl)(hexahydropyrrolo[1,2-*a*]pyrazin-2(1*H*)-yl)methanone: ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.25 (m, 1H), 1.60-2.10 (m, 6H), 2.70-3.10 (m, 4H), 3.55-3.70 (m, 1H), 4.40-4.60 (m, 1H), 5.30 (s, 2H), 6.50 (m, 1H), 6.77 (m, 1H), 7.00 (m, 1H); MS (ESI) *m/z* 264 (M+H)⁺.

15 **Step B:** To (*R*)-(3-amino-4-fluorophenyl)(hexahydropyrrolo[1,2-*a*]pyrazin-2(1*H*)-yl)methanone (79 mg, 0.3mmol) and sodium carbonate (64 mg, 0.6 mmol) in *N,N*-dimethylformamide (1 mL) was added 3-(trifluoromethyl)benzene-1-sulfonyl chloride (88 mg, 0.36mmol) in dichloromethane (1 mL), and the mixture was stirred at room temperature for 18 hours. Then ethyl acetate was added, and the mixture was washed with water (2×10
20 mL). The organic phase was dried over sodium sulfate and concentrated. The residue was purified by chromatography on silica gel (methanol/ dichloromethane = 1:15) to give the titled compound: ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.25 (m, 1H), 1.60-2.20 (m, 6H), 2.70-3.10 (m, 5H), 4.35-4.55 (m, 1H), 7.22 (m, 3H), 7.82 (m, 1H), 8.00 (m, 3H); MS (ESI) *m/z* 472 (M+H)⁺.

25

Example 66**4-chloro-2-fluoro-*N*-(2-fluorophenyl)-5-[(8*aR*)-hexahydropyrrolo[1,2-*a*]pyrazin-2(1*H*)-ylcarbonyl]-*N*-methylbenzenesulfonamide**

The titled compound was prepared using the procedure described in Example 58 Step
30 A substituting (*R*)-octahydropyrrolo[1,2-*a*]pyrazine for (*S*)-octahydropyrrolo[1,2-*a*]pyrazine and substituting 2-fluoro-*N*-methylaniline for 2-fluoroaniline: ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.18-1.35 (m, 1H), 1.60-2.10 (m, 7H), 2.70-3.25 (m, 4H), 3.30 (s, 3H), 4.40-4.58 (m, 1H), 7.20-7.55 (m, 4H), 7.58 (m, 1H), 7.98 (m, 1H); MS (ESI) *m/z* 470 (M+H)⁺.

Example 67

(8a*R*)-2-(2-chloro-4-fluoro-5-[[4-(4-fluorophenyl)piperazin-1-yl]sulfonyl]benzoyl)octahydropyrrolo[1,2-*a*]pyrazine

The titled compound was prepared using the procedure described in Example 58 Step

- 5 A substituting (*R*)-octahydropyrrolo[1,2-*a*]pyrazine for (*S*)-octahydropyrrolo[1,2-*a*]pyrazine and substituting 1-(4-fluorophenyl)piperazine for 2-fluoroaniline: ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.21 (m, 1H), 1.56 (m, 1H), 1.66 (m, 3H), 2.88 (m, 3H), 2.98 (m, 4H), 3.16 (m, 4H), 3.23 (m, 4H), 4.54 (m, 1H), 6.95 (m, 2H), 7.05 (m, 2H), 7.76 (m, 1H), 7.93 (m, 1H); MS (ESI) *m/z* 526 (M+H)⁺.

10

Example 68

***N*-{2-chloro-5-[(8a*R*)-hexahydropyrrolo[1,2-*a*]pyrazin-2(1*H*)-ylcarbonyl]phenyl}-4-fluorobenzamide**

Step A: (*R*)-(3-Amino-4-chlorophenyl)(hexahydropyrrolo[1,2-*a*]pyrazin-2(1*H*)-

- 15 yl)methanone was prepared using the procedure described in Example 65 Step A substituting 3-amino-4-chlorobenzoic acid for 3-amino-4-fluorobenzoic acid: ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.30 (m, 1H), 1.60-2.10 (m, 6H), 2.70-3.10 (m, 4H), 3.55-3.70 (m, 1H), 4.40-4.60 (m, 1H), 5.50 (s, 2H), 6.49 (m, 1H), 6.76 (s, 1H), 7.21 (m, 1H); MS (ESI) *m/z* 280 (M+H)⁺.

20

Step B: The titled compound was prepared using the procedure described in Example 65 Step B substituting (*R*)-(3-amino-4-chlorophenyl)(hexahydropyrrolo[1,2-*a*]pyrazin-2(1*H*)-yl)methanone for (*R*)-(3-amino-4-fluorophenyl)(hexahydropyrrolo[1,2-*a*]pyrazin-2(1*H*)-yl)methanone and substituting 4-fluorobenzoyl chloride for 3-(trifluoromethyl)benzene-1-sulfonyl chloride: ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.30 (m, 1H), 1.60-2.10 (m, 6H),

25 2.80-3.20 (m, 4H), 3.55-3.68 (m, 1H), 4.45-4.55 (m, 1H), 7.30 (m, 1H), 7.40 (m, 2H), 7.62 (m, 2H), 8.08 (m, 2H), 10.20 (s, 1H); MS (ESI) *m/z* 402 (M+H)⁺.

Example 69

***N*-{3-[(8a*R*)-hexahydropyrrolo[1,2-*a*]pyrazin-2(1*H*)-ylcarbonyl]phenyl}-*N*-methyl-3-(trifluoromethyl)benzenesulfonamide**

30

Step A: (*R*)-(3-Amino-4-methylphenyl)(hexahydropyrrolo[1,2-*a*]pyrazin-2(1*H*)-yl)methanone was prepared using the procedure described in Example 65 Step A substituting 3-(methylamino)benzoic acid for 3-amino-4-fluorobenzoic acid: ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.25 (m, 1H), 1.60-1.85 (m, 4H), 2.00 (m, 2H), 2.65 (d, 3H, *J* = 6 Hz),

2.70-3.10 (m, 4H), 3.56-3.70 (m, 1H), 4.40-4.55 (m, 1H), 5.82 (m, 1H), 6.48 (m, 2H), 6.58 (m, 1H), 7.11 (m, 1H); MS (ESI) m/z 260 (M+H)⁺.

Step B: The title compound was prepared using the procedure described in Example 65 Step B substituting (*R*)-(3-amino-4-methylphenyl)(hexahydropyrrolo[1,2-*a*]pyrazin-2(1*H*)-yl)methanone for (*R*)-(3-amino-4-fluorophenyl)(hexahydropyrrolo[1,2-*a*]pyrazin-2(1*H*)-yl)methanone: ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.29 (m, 1H), 1.65-2.10 (m, 6H), 2.75-3.05 (m, 4H), 3.20 (s, 3H), 3.40-3.50 (m, 1H), 4.40-4.55 (m, 1H), 7.10-7.25 (m, 2H), 7.33 (m, 1H), 7.42 (m, 1H), 7.62 (m, 1H), 7.82 (m, 2H), 8.15 (m, 1H); MS (ESI) m/z 468 (M+H)⁺.

Example 70

4-chloro-*N*-(2,2-diphenylethyl)-2-fluoro-5-[(8*aR*)-hexahydropyrrolo[1,2-*a*]pyrazin-2(1*H*)-ylcarbonyl]benzenesulfonamide

The titled compound was prepared using the procedure described in Example 58 Step A substituting (*R*)-octahydropyrrolo[1,2-*a*]pyrazine for (*S*)-octahydropyrrolo[1,2-*a*]pyrazine and substituting 2,2-diphenylethanamine for 2-fluoroaniline: ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.20 (m, 1H), 1.56 (m, 1H), 1.67 (m, 3H), 2.89 (m, 3H), 2.97 (m, 4H), 3.56 (m, 2H), 4.12 (m, 1H), 4.53 (m, 1H), 7.11 (m, 10H), 7.66 (m, 2H), 8.28 (m, 1H); MS (ESI) m/z 543 (M+H)⁺.

Example 71

N-{2-chloro-4-[(8*aR*)-hexahydropyrrolo[1,2-*a*]pyrazin-2(1*H*)-ylcarbonyl]phenyl}-4-fluorobenzamide

Step A: (*R*)-(4-Amino-3-chlorophenyl)(hexahydropyrrolo[1,2-*a*]pyrazin-2(1*H*)-yl)methanone was prepared using the procedure described in Example 65 Step A substituting 4-amino-3-chlorobenzoic acid for 3-amino-4-fluorobenzoic acid: ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.28 (m, 1H), 1.70 (m, 4H), 2.00 (m, 2H), 2.65 (m, 1H), 3.00 (m, 3H), 4.00-4.20 (m, 2H), 5.77 (s, 2H), 6.79 (d, 1H, *J* = 8 Hz), 7.09 (d, 1H, *J* = 8 Hz), 7.22 (s, 1H); MS (ESI) m/z 280 (M+H)⁺.

Step B: The titled compound was prepared using the procedure described in Example 65 Step B substituting (*R*)-(4-amino-3-chlorophenyl)(hexahydropyrrolo[1,2-*a*]pyrazin-2(1*H*)-yl)methanone for (*R*)-(3-amino-4-fluorophenyl)(hexahydropyrrolo[1,2-*a*]pyrazin-2(1*H*)-yl)methanone and substituting 4-fluorobenzoyl chloride for 3-(trifluoromethyl)benzene-1-sulfonyl chloride: ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.30 (m, 1H), 1.60-2.06 (m, 6H),

2.80-3.20 (m, 4H), 3.50-3.62 (m, 1H), 4.40-4.60 (m, 1H), 7.39 (m, 3H), 7.57 (s, 1H), 7.65 (m, 1H), 8.05 (m, 2H), 10.18 (s, 1H); MS (ESI) m/z 402 (M+H)⁺.

Example 72

5 *N*-{4-[(8*aR*)-hexahydropyrrolo[1,2-*a*]pyrazin-2(1*H*)-ylcarbonyl]-2-methylphenyl}-2-naphthamide

The titled compound was prepared using the procedure described in Example 65 substituting 4-amino-3-methylbenzoic acid for 3-amino-4-fluorobenzoic acid in Step A and substituting 2-naphthoyl chloride for 3-(trifluoromethyl)benzene-1-sulfonyl chloride in Step
10 B: ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.30 (m, 1H), 1.60-2.10 (m, 6H), 2.33 (s, 3H), 2.80-3.20 (m, 4H), 3.58-3.70 (m, 1H), 4.45-4.55 (m, 1H), 7.22 (m, 1H), 7.36 (m, 1H), 7.50 (m, 1H), 7.62 (m, 2H), 8.10 (m, 4H), 8.60 (s, 1H), 10.15 (s, 1H); MS (ESI) m/z 414 (M+H)⁺.

Example 73

15 3,5-dichloro-*N*-{2-fluoro-5-[(8*aR*)-hexahydropyrrolo[1,2-*a*]pyrazin-2(1*H*)-ylcarbonyl]phenyl}benzamide

The titled compound was prepared using the procedure described in Example 65 Step B substituting 3,5-dichlorobenzoyl chloride for 3-(trifluoromethyl)benzene-1-sulfonyl chloride: ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.30 (m, 1H), 1.60-2.20 (m, 6H), 2.80-3.20
20 (m, 4H), 3.55-3.70 (m, 1H), 4.40-4.58 (m, 1H), 7.36 (m, 1H), 7.40 (m, 1H), 7.67 (m, 1H), 7.91 (s, 1H), 8.00 (s, 2H), 10.45 (s, 1H); MS (ESI) m/z 436 (M+H)⁺.

Example 74

25 *N*-benzhydryl-4-chloro-2-fluoro-5-[(8*aR*)-hexahydropyrrolo[1,2-*a*]pyrazin-2(1*H*)-ylcarbonyl]benzenesulfonamide

The titled compound was prepared using the procedure described in Example 58 Step A substituting (*R*)-octahydropyrrolo[1,2-*a*]pyrazine for (*S*)-octahydropyrrolo[1,2-*a*]pyrazine and substituting diphenylmethanamine for 2-fluoroaniline: ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ
30 ppm 1.05 (m, 1H), 1.33 (m, 1H), 1.67 (m, 2H), 1.93 (m, 5H), 2.94 (m, 3H), 4.33 (m, 1H), 4.61 (m, 1H), 7.22 (m, 10H), 7.46 (m, 1H), 7.61 (m, 1H), 9.41 (m, 1H); MS (ESI) m/z 529 (M+H)⁺.

Example 75

***N*-{2-chloro-4-[(8*R*)-hexahydropyrrolo[1,2-*a*]pyrazin-2(1*H*)-ylcarbonyl]phenyl}-2,2-diphenylacetamide**

The titled compound was prepared using the procedure described in Example 65 substituting 4-amino-3-chlorobenzoic acid for 3-amino-4-fluorobenzoic acid in Step A and substituting 2,2-diphenylacetyl chloride for 3-(trifluoromethyl)benzene-1-sulfonyl chloride in Step B: ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.30 (m, 1H), 1.60-2.10 (m, 6H), 2.80-3.20 (m, 4H), 3.50-3.60 (m, 1H), 4.40-4.55 (m, 1H), 5.45 (s, 1H), 7.25-7.40 (m, 11H), 7.52 (s, 1H), 7.82 (m, 1H), 10.00 (s, 1H); MS (ESI) *m/z* 474 (M+H)⁺.

Example 76

***N*-{2-chloro-4-[(8*R*)-hexahydropyrrolo[1,2-*a*]pyrazin-2(1*H*)-ylcarbonyl]phenyl}-2-naphthamide**

The titled compound was prepared using the procedure described in Example 65 substituting 4-amino-3-chlorobenzoic acid for 3-amino-4-fluorobenzoic acid in Step A and substituting 2-naphthoyl chloride for 3-(trifluoromethyl)benzene-1-sulfonyl chloride in Step B: ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.30 (m, 1H), 1.60-2.10 (m, 6H), 2.80-3.20 (m, 4H), 3.55-3.70 (m, 1H), 4.45-4.55 (m, 1H), 7.42 (m, 1H), 7.60-7.75 (m, 4H), 8.08 (m, 4H), 8.62 (s, 1H), 10.30 (s, 1H); MS (ESI) *m/z* 434 (M+H)⁺.

Example 77

***N*-{3-[(8*R*)-hexahydropyrrolo[1,2-*a*]pyrazin-2(1*H*)-ylcarbonyl]phenyl}-*N*-isopropyl-3-(trifluoromethyl)benzenesulfonamide**

Step A: Potassium phosphate (1.38 g, 6.5 mmol), palladium(II) acetate (56 mg, 0.25mmol), and (*R*)-1-[(*S*)-2-(dicyclohexylphosphino)ferrocenyl]ethyl-di-*tert*-butylphosphine (139mg, 0.25mmol) were combined in a microwave tube under nitrogen. Ethyl 3-bromobenzoate (1.145 g, 5 mmol) in dimethoxyethane (2 mL) and isopropylamine (385 mg, 6.5mmol) in dimethoxyethane (2 mL) were added. The tube was filled with nitrogen again. The tube was then capped, and the reaction mixture was heated in a microwave oven (Biotage Initiator™ 2.0, 0 to 100 watts) with stirring at 160 °C for 70 minutes. Then dichloromethane was added, and the crude mixture was filtered. The filtrate was concentrated. The residue was purified by chromatography on silica gel (hexane/ethyl acetate=7:1) to give ethyl 3-(isopropylamino)benzoate.

Step B: To ethyl 3-(isopropylamino)benzoate (540 mg, 2.412 mmol in pyridine (0.7 mL) was added 3-(trifluoromethyl)benzene-1-sulfonyl chloride (1.08 g, 4.43 mmol), and the

mixture was stirred at 90 °C for 18 hours. The mixture was diluted with ethyl acetate (60 mL) and washed with water (3×15 mL). The organic phase was dried over sodium sulfate and concentrated. The residue was purified by chromatography on silica gel (hexane/ethyl acetate=7:1) to give 3-(*N*-isopropyl-3-(trifluoromethyl)phenylsulfonamido)benzoate: ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ ppm 1.08 (d, 6H, J= 8 Hz), 1.38 (t, 3H, J= 8Hz), 4.38 (t, 2H, J= 8Hz), 4.62 (m, 1H), 7.24 (m, 1H), 7.45 (m, 1H), 7.62 (m, 2H), 7.82 (m, 1H), 7.95 (m, 2H), 8.15 (m, 1H); MS (ESI) *m/z* 416 (M+H)⁺.

Step C: To ethyl 3-(*N*-isopropyl-3-(trifluoromethyl)phenylsulfonamido)benzoate (330 mg, 0.794mmol) in ethanol (5 mL) was added 2 *N*-KOH solution (2.4 mL). The mixture was stirred at room temperature for 3 days, and then 4 *N* HCl solution (1.3 mL) was added. The mixture was concentrated until the water was gone. Then dichloromethane /methanol (50:1, 50 mL) was added, the solution was filtered, and the filtrate was concentrated to give 3-(*N*-isopropyl-3-(trifluoromethyl)phenylsulfonamido)benzoic acid: ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.00 (d, 6H, J= 8 Hz), 4.62 (m, 1H), 7.30 (m, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.60 (m, 1H), 7.80-8.10 (m, 5H), 13.18 (br s, 1H); MS (ESI) *m/z* 416 (M-H)⁻.

Step D: To a mixture of 3-(*N*-isopropyl-3-(trifluoromethyl)phenylsulfonamido)benzoic acid (155 mg, 0.4 mmol) and 1-hydroxybenzotriazole hydrate (61 mg, 0.4 mmol) in dichloromethane/*N,N*-dimethylformamide (4:1, 6 mL) was added 1-(3-dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimide (EDC, 62 mg, 0.4 mmol) in dichloromethane (1 mL). After 5 minutes, (*R*)-octahydropyrrolo[1,2-*a*]pyrazine (50 mg, 0.4 mmol) in dichloromethane (1 mL) was added. The mixture was stirred at room temperature overnight. Then the mixture was concentrated. The residue was diluted with ethyl acetate (100 mL), washed with water (2×20 mL), dried over sodium sulfate, and concentrated. The residue was purified by chromatography on silica gel (dichloromethane, then methanol/dichloromethane = 1:12) to give the titled compound: ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.00 (d, 6H, J= 8 Hz), 1.35 (m, 1H), 1.65-2.10 (m, 6H), 2.80-3.05 (m, 4H), 3.45-3.55 (m, 1H), 4.40-4.50 (m, 1H), 4.60 (m, 1H), 6.98 (s, 1H), 7.15 (m, 1H), 7.50 (m, 2H), 7.88 (m, 2H), 8.10 (m, 2H); MS (ESI) *m/z* 496 (M+H)⁺.

Example 78

N-{2-chloro-5-[(8*aR*)-hexahydropyrrolo[1,2-*a*]pyrazin-2(1*H*)-ylcarbonyl]phenyl}-2,2-diphenylacetamide

The titled compound was prepared using the procedure described in Example 65 substituting 3-amino-4-chlorobenzoic acid for 3-amino-4-fluorobenzoic acid in Step A and

substituting 2,2-diphenylacetyl chloride for 3-(trifluoromethyl)benzene-1-sulfonyl chloride in Step B: ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.30 (m, 1H), 1.60-2.10 (m, 6H), 2.80-3.20 (m, 4H), 3.55-3.65 (m, 1H), 4.40-4.55 (m, 1H), 5.42 (s, 1H), 7.20-7.40 (m, 11H), 7.60 (m, 1H), 7.77 (s, 1H), 10.00 (s, 1H); MS (ESI) m/z 474 (M+H) $^+$.

5

Example 79

N-benzhydryl-*N*-{2-chloro-5-[(8*aR*)-hexahydropyrrolo[1,2-*a*]pyrazin-2(1*H*)-ylcarbonyl]phenyl}amine

The titled compound was prepared using the procedure described in Example 65 substituting 3-amino-4-chlorobenzoic acid for 3-amino-4-fluorobenzoic acid in Step A and substituting (bromomethylene)dibenzene for 3-(trifluoromethyl)benzene-1-sulfonyl chloride in Step B. In this instance, the Step B reaction was performed with heating in a microwave oven (Biotage InitiatorTM 2.0, 0 to 100 watts) at 120 °C for 40 minutes: ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.10 (m, 1H), 1.50-2.00 (m, 6H), 2.40-2.90 (m, 4H), 3.20 (m, 1H), 4.35-4.50 (m, 1H), 5.43 (m, 1H), 5.82 (m, 1H), 6.50 (s, 1H), 6.60 (m, 1H), 7.25-7.55 (m, 11H); MS (ESI) m/z 446 (M+H) $^+$.

15

Example 80

N-benzhydryl-*N*-{3-[(8*aR*)-hexahydropyrrolo[1,2-*a*]pyrazin-2(1*H*)-ylcarbonyl]phenyl}amine

20

The titled compound was prepared using the procedure described in Example 65 substituting 3-aminobenzoic acid for 3-amino-4-fluorobenzoic acid in Step A and substituting (bromomethylene)dibenzene for 3-(trifluoromethyl)benzene-1-sulfonyl chloride in Step B. In this instance, the Step B reaction was performed with heating in a microwave oven (Biotage InitiatorTM 2.0, 0 to 100 watts) at 120 °C for 40 minutes: ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.20 (m, 1H), 1.60-2.00 (m, 6H), 2.60-2.95 (m, 4H), 3.40 (m, 1H), 4.35-4.50 (m, 1H), 5.64 (m, 1H), 6.45 (m, 1H), 6.55 (s, 1H), 6.60 (m, 1H), 6.76 (m, 1H), 7.09 (m, 1H), 7.20-7.45 (m, 10H); MS (ESI) m/z 412 (M+H) $^+$.

25

30

Example 81

3-[(8*aR*)-hexahydropyrrolo[1,2-*a*]pyrazin-2(1*H*)-ylsulfonyl]-*N*-[(1*S*)-2-hydroxy-1-phenylethyl]benzamide

The titled compounds was prepared using the procedure described in Example 1 Step A substituting (*S*)-2-amino-2-phenylethanol for (*R*)-octahydropyrrolo[1,2-*a*]pyrazine and

substituting (*R*)-octahydropyrrolo[1,2-*a*]pyrazine for 4-(trifluoromethyl)aniline: ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.20 (m, 1H), 1.60 (m, 2H), 1.80 (m, 1H), 1.90-2.08 (m, 3H), 2.15 (m, 1H), 2.35 (m, 1H), 2.90 (m, 1H), 2.98 (m, 1H), 3.60-3.80 (m, 4H), 5.00 (m, 1H), 5.10 (m, 1H), 7.20-7.40 (m, 5H), 7.78 (m, 1H), 7.95 (m, 1H), 8.22 (m, 2H), 9.08 (m, 1H); MS (ESI) *m/z* 430 (M+H)⁺.

Example 82

N-benzhydryl-2-chloro-4-fluoro-5-[(8*aS*)-hexahydropyrrolo[1,2-*a*]pyrazin-2(1*H*)-ylsulfonyl]benzamide

The titled compound was prepared using the procedure described in Example 58 Step A substituting diphenylmethanamine for (*S*)-octahydropyrrolo[1,2-*a*]pyrazine and substituting (*S*)-octahydropyrrolo[1,2-*a*]pyrazine for 2-fluoroaniline: ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.24 (m, 1H), 1.63 (m, 2H), 1.79 (m, 1H), 1.94 (m, 1H), 2.07 (m, 3H), 2.33 (m, 1H), 2.62 (m, 1H), 2.96 (m, 2H), 3.63 (m, 1H), 3.77 (m, 1H), 6.31 (m, 1H), 7.28 (m, 3H), 7.37 (m, 6H), 7.70 (m, 1H), 7.81 (m, 1H), 9.59 (m, 1H); MS (ESI) *m/z* 529 (M+H)⁺.

Example 83

2-chloro-*N*-cyclopropyl-4-fluoro-5-[(8*aS*)-hexahydropyrrolo[1,2-*a*]pyrazin-2(1*H*)-ylsulfonyl]benzamide

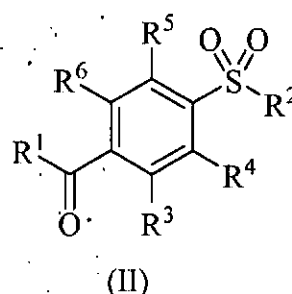
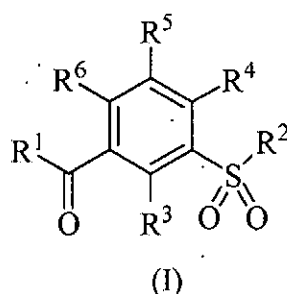
The titled compound was prepared using the procedure described in Example 58 Step A substituting cyclopropanamine for (*S*)-octahydropyrrolo[1,2-*a*]pyrazine and substituting (*S*)-octahydropyrrolo[1,2-*a*]pyrazine for 2-fluoroaniline: ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 0.54 (m, 2H), 0.70 (m, 2H), 1.24 (m, 1H), 1.63 (m, 2H), 1.78 (m, 1H), 1.93 (m, 1H), 2.08 (m, 2H), 2.34 (m, 1H), 2.64 (m, 1H), 2.80 (m, 1H), 2.97 (m, 2H), 3.65 (m, 1H), 3.78 (m, 1H), 7.72 (m, 1H), 7.86 (m, 1H), 8.65 (m, 1H); MS (ESI) *m/z* 402 (M+H)⁺.

Many variations in the invention suggest themselves to those skilled in the art in light of the foregoing detailed description. All such obvious variations are within the full intended scope of the appended claims.

CLAIMS

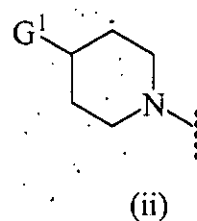
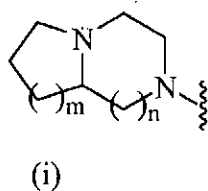
We claim:

1. A compound of formula (I) or (II),



or a pharmaceutically acceptable salt, prodrug, salt of a prodrug, or a combination thereof, wherein

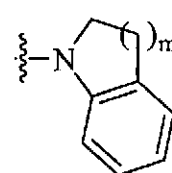
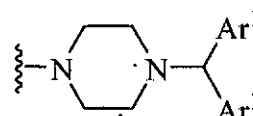
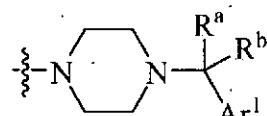
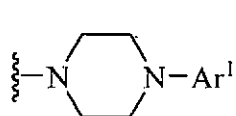
- one of R^1 and R^2 is X, and the other of R^1 and R^2 is Y;
X is (i) or (ii);



m and n, at each occurrence, are independently 1 or 2;

- G^1 is azetidiny, pyrrolidinyl, piperidinyl, morpholinyl, thiomorpholinyl or azepanyl, wherein G^1 is connected through the nitrogen atom of said azetidiny, pyrrolidinyl, piperidinyl, morpholinyl, thiomorpholinyl or azepanyl;

Y is $-NR^cAr^1$, $-NR^cAr^2-Ar^1$, $-NR^cCH(Ar^1)_2$, $-NR^c(CR^aR^b)_pAr^1$, $-NR^c(CR^aR^b)_pCH(Ar^1)_2$, $-NR^c-G^2$, $-NR^c-G^2-Ar^1$, (iii), (iv), (v) or (vi);



Ar^1 , at each occurrence, is independently aryl or heteroaryl, wherein said aryl and heteroaryl are unsubstituted or substituted with 1, 2, 3, or 4, or 5 substituents selected from alkoxy, alkyl, cyano, haloalkyl, halogen, or $-N(alkyl)_2$;

Ar^2 is aryl or heteroaryl, wherein said aryl and heteroaryl are unsubstituted or substituted with 1, 2, 3, or 4 substituents selected from alkoxy, alkyl, cyano, haloalkyl, or halogen;

G^2 is cycloalkyl;

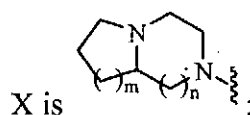
R^a and R^b are at each occurrence independently hydrogen, alkyl, or hydroxyalkyl;

R^c is hydrogen or alkyl;

p is 1, 2, 3, or 4; and

R^3 , R^4 , R^5 and R^6 are each independently hydrogen, alkoxy, alkyl, or halogen.

2. The compound according to claim 1 of formula (I) or formula (II), wherein R^1 is X;



R^2 is Y; and

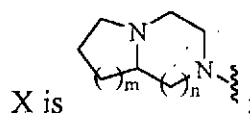
Y is NR^cAr^1 .

3. The compound according to claim 2 of formula (I), wherein n is 1;

Ar^1 is aryl; and

R^3 , R^4 , R^5 and R^6 are each independently hydrogen or halogen.

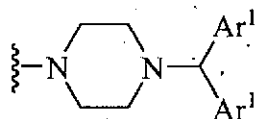
4. The compound according to claim 1 of formula (I) or formula (II), wherein R^1 is X;



n is 1;

R^2 is Y; and

Y is $-\text{NR}^c\text{CH}(\text{Ar}^1)_2$, $-\text{NR}^c(\text{CR}^a\text{R}^b)_p\text{CH}(\text{Ar}^1)_2$, or (v).



(v)

5. The compound according to claim 4 of formula (I), wherein
 R^a and R^b are at each occurrence hydrogen;

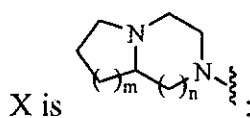
R^c is hydrogen;

5 p is 1, 2 or 3;

Ar^1 , at each occurrence, is aryl; and

R^3 , R^4 , R^5 and R^6 are each independently hydrogen or halogen.

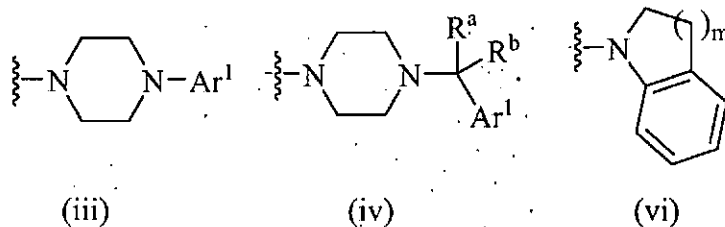
6. The compound according to claim 1 of formula (I) or formula (II), wherein
 10 R^1 is X;



n is 1;

R^2 is Y; and

Y is $-NR^cAr^2-Ar^1$, $-NR^c(CR^aR^b)_pAr^1$, $-NR^c-G^2-Ar^1$, (iii), (iv), or (vi).



7. The compound according to claim 6 of formula (I), wherein
 R^a and R^b are, at each occurrence, independently hydrogen or hydroxyalkyl;

20 R^c is hydrogen;

p is 1, 2 or 3;

Ar^1 is aryl;

Ar^2 is aryl;

G^2 is cyclopropyl; and

25 R^3 , R^4 , R^5 and R^6 are each independently hydrogen or halogen.

8. The compound according to claim 6 of formula (II), wherein
 R^a and R^b are, at each occurrence, independently hydrogen or hydroxyalkyl;

R^c is hydrogen;

30 p is 1, 2 or 3;

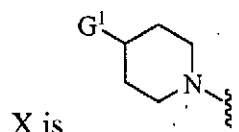
WO 2010/083264

PCT/US2010/020964

Ar¹ is aryl;Ar² is aryl;G² is cyclopropyl; andR³, R⁴, R⁵ and R⁶ are each independently hydrogen or halogen.

5

9. The compound according to claim 1 of formula (I) or formula (II), wherein

R¹ is X; and

10. The compounds according to claim 9 of formula (I), wherein

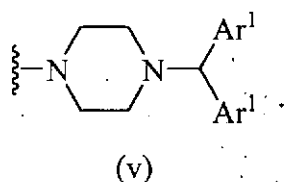
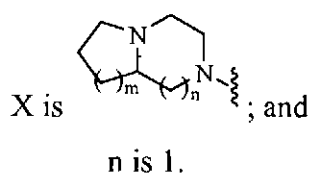
G¹ is pyrrolidinyl or piperidinyl;R² is Y;Y is NR^cAr¹;R^c is hydrogen; and

- 15 Ar
- ¹
- is aryl, wherein said aryl is unsubstituted or substituted with 1, 2, or 3 substituents selected from haloalkyl and halogen.

11. The compound according to claim 1 of formula (I) or formula (II), wherein

R¹ is Y;

- 20 Y is -NR
- ^c
- CH(Ar
- ¹
-)
- ₂
- , -NR
- ^c
- (CR
- ^a
- R
- ^b
-)
- _p
- CH(Ar
- ¹
-)
- ₂
- , or (v);

R^a and R^b at each occurrence are independently hydrogen;R² is X;

25

12. The compound according to claim 11 of formula (I); wherein

R^a and R^b are, at each occurrence, hydrogen;

WO 2010/083264

PCT/US2010/020964

p is 1 or 2;

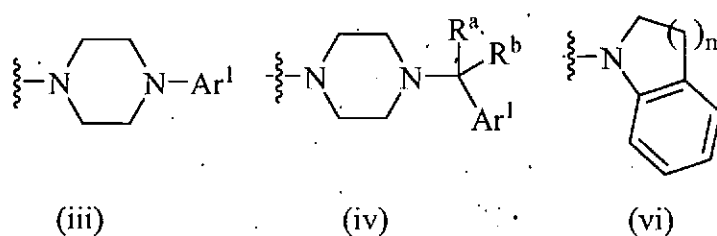
Ar^1 , at each occurrence, is independently aryl, wherein said aryl is unsubstituted or substituted with 1, 2, 3, or 4, or 5 substituents selected from alkoxy, alkyl, cyano, haloalkyl, halogen, or $-N(alkyl)_2$; and

5 R^3, R^4, R^5 and R^6 are each independently hydrogen or halogen.

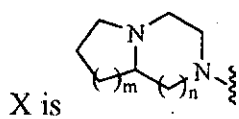
13. The compound according to claim 1 of formula (I) or formula (II), wherein

R^1 is Y;

Y is $-NR^cAr^1$, $-NR^c(CR^aR^b)_pAr^1$, $-NR^c-G^2$, $-NR^c-G^2-Ar^1$, (iii), (iv), or (vi);



R^2 is X; and



15 14. The compound according to claim 13 of formula (I), wherein

R^1 is Y;

Y is $-NR^cAr^1$, $-NR^c(CR^aR^b)_pAr^1$, $-NR^c-G^2$, or $-NR^c-G^2-Ar^1$;

R^a and R^b are independently, at each occurrence, hydrogen or hydroxyalkyl;

p is 1, 2 or 3;

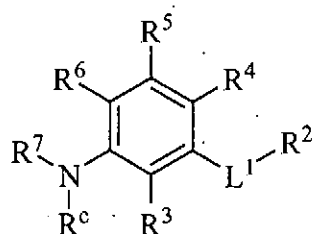
20 Ar^1 , at each occurrence, is independently aryl, wherein said aryl is

unsubstituted or substituted with 1, 2, 3, or 4, or 5 substituents selected from alkoxy, alkyl, cyano, haloalkyl, halogen, or $-N(alkyl)_2$;

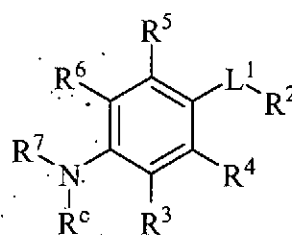
G^2 is cycloalkyl, wherein cycloalkyl is cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentyl, or cyclohexyl; and

25 R^3, R^4, R^5 and R^6 are each independently hydrogen or halogen.

15. A compound of formula (III) or (IV),



(III)



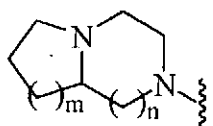
(IV)

or a pharmaceutically acceptable salt, prodrug, salt of a prodrug, or a combination thereof, wherein

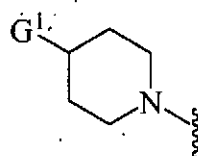
5 L^1 is $C(O)$ or $S(O)_2$;

R^2 is X;

X is (i) or (ii);



(i)



(ii)

10 m and n, at each occurrence, are independently 1 or 2;

G^1 is azetidiny, pyrrolidinyl, piperidinyl, morpholinyl, thiomorpholinyl or azepanyl, wherein G^1 is connected through the nitrogen atom of said azetidiny, pyrrolidinyl, piperidinyl, morpholinyl, thiomorpholinyl or azepanyl;

R^3 , R^4 , R^5 and R^6 are each independently hydrogen, alkoxy, alkyl, or halogen;

15 R^7 is $-S(O)_2Ar^3$, $-C(O)Ar^3$, $-S(O)_2(CR^aR^b)_pAr^3$, $-C(O)(CR^aR^b)_pAr^3$, $-S(O)_2(CR^aR^b)_pCH(Ar^3)_2$, $-C(O)(CR^aR^b)_pCH(Ar^3)_2$, $-C(O)CH(Ar^3)_2$, or $-CH(Ar^3)_2$;

Ar^3 , at each occurrence, is aryl or heteroaryl, wherein said aryl and heteroaryl are unsubstituted or substituted with 1, 2, 3, 4, or 5 substituents selected from alkoxy, alkyl, cyano, haloalkyl, or halogen;

20 R^a and R^b are at each occurrence independently hydrogen, alkyl, or hydroxyalkyl;

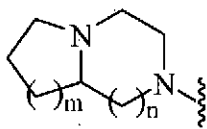
p is 1, 2, 3, or 4; and

R^c is hydrogen or alkyl.

25 16. The compound of claim 15 of formula (III), wherein L^1 is $C(O)$;

R^2 is X;

X is (i);



(i)

R^7 is $-S(O)_2Ar^3$, $-C(O)Ar^3$, $-S(O)_2(CR^aR^b)_pAr^3$, or $-C(O)(CR^aR^b)_pAr^3$ and

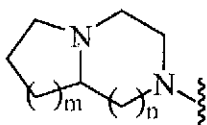
Ar^3 , at each occurrence, is aryl, wherein said aryl is unsubstituted or

5 substituted with 1, 2, 3, 4, or 5 substituents selected from alkoxy, alkyl, cyano, haloalkyl, or halogen.

17. The compound of claim 15 of formula (IV), wherein
 L^1 is $C(O)$;

10 R^2 is X;

X is (i);



(i)

R^7 is $-S(O)_2Ar^3$, $-C(O)Ar^3$, $-S(O)_2(CR^aR^b)_pAr^3$, or $-C(O)(CR^aR^b)_pAr^3$; and

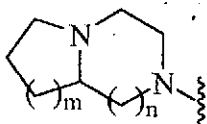
15 Ar^3 is aryl, wherein said aryl is unsubstituted or substituted with 1, 2, 3, 4, or 5 substituents selected from alkoxy, alkyl, cyano, haloalkyl, or halogen.

18. The compound of claim 15 of formula (III), wherein

L^1 is $C(O)$;

20 R^2 is X;

X is (i);



(i)

R^7 is $-S(O)_2(CR^aR^b)_pCH(Ar^3)_2$, $-C(O)(CR^aR^b)_pCH(Ar^3)_2$, $-C(O)CH(Ar^3)_2$, or

25 $-CH(Ar^3)_2$;

Ar^3 , at each occurrence, is aryl, wherein said aryl is unsubstituted or substituted with 1, 2, 3, 4, or 5 substituents selected from alkoxy, alkyl, cyano, haloalkyl, or halogen; and

p is 1, 2, or 3.

WO 2010/083264

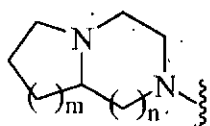
PCT/US2010/020964

19. The compound of claim 15 of formula (IV), wherein

L^1 is C(O);

R^2 is X;

X is (i);



(i)

R^7 is $-S(O)_2(CR^aR^b)_pCH(Ar^3)_2$, $-C(O)(CR^aR^b)_pCH(Ar^3)_2$, $-C(O)CH(Ar^3)_2$, or $-CH(Ar^3)_2$;

Ar^3 , at each occurrence, is aryl, wherein said aryl is unsubstituted or substituted with 1, 2, 3, 4, or 5 substituents selected from alkoxy, alkyl, cyano, haloalkyl, or halogen; and

p is 1, 2, or 3.

20. The compound according to claim 1 or claim 15 or a pharmaceutically acceptable salt thereof, selected from the group consisting of:

3-[(8a*R*)-hexahydropyrrolo[1,2-*a*]pyrazin-2(1*H*)-ylcarbonyl]-*N*-[4-(trifluoromethyl)phenyl]benzenesulfonamide;

N-(2-fluorophenyl)-3-[(8a*R*)-hexahydropyrrolo[1,2-*a*]pyrazin-2(1*H*)-ylcarbonyl]benzenesulfonamide;

N-(3-fluorophenyl)-3-[(8a*S*)-hexahydropyrrolo[1,2-*a*]pyrazin-2(1*H*)-ylcarbonyl]benzenesulfonamide;

N-(2,6-difluorophenyl)-3-[(8a*S*)-hexahydropyrrolo[1,2-*a*]pyrazin-2(1*H*)-ylcarbonyl]benzenesulfonamide;

N-(4-fluorophenyl)-3-[(8a*S*)-hexahydropyrrolo[1,2-*a*]pyrazin-2(1*H*)-ylcarbonyl]benzenesulfonamide;

3-[(8a*S*)-hexahydropyrrolo[1,2-*a*]pyrazin-2(1*H*)-ylcarbonyl]-*N*-[3-(trifluoromethyl)phenyl]benzenesulfonamide;

N-(3-fluorophenyl)-3-[(8a*R*)-hexahydropyrrolo[1,2-*a*]pyrazin-2(1*H*)-ylcarbonyl]benzenesulfonamide;

3-[(8a*S*)-hexahydropyrrolo[1,2-*a*]pyrazin-2(1*H*)-ylcarbonyl]-*N*-[4-(trifluoromethyl)phenyl]benzenesulfonamide;

N-(2-chlorophenyl)-3-[(8*aR*)-hexahydropyrrolo[1,2-*a*]pyrazin-2(1*H*)-ylcarbonyl]benzenesulfonamide;

N-(2-chlorophenyl)-3-[(8*aS*)-hexahydropyrrolo[1,2-*a*]pyrazin-2(1*H*)-ylcarbonyl]benzenesulfonamide;

5 *N*-(2,3-difluorophenyl)-3-[(8*aS*)-hexahydropyrrolo[1,2-*a*]pyrazin-2(1*H*)-ylcarbonyl]benzenesulfonamide;

N-(2,5-difluorophenyl)-3-[(8*aS*)-hexahydropyrrolo[1,2-*a*]pyrazin-2(1*H*)-ylcarbonyl]benzenesulfonamide;

10 *N*-(2,6-difluorophenyl)-3-[(8*aR*)-hexahydropyrrolo[1,2-*a*]pyrazin-2(1*H*)-ylcarbonyl]benzenesulfonamide;

N-(2,3-difluorophenyl)-3-[(8*aR*)-hexahydropyrrolo[1,2-*a*]pyrazin-2(1*H*)-ylcarbonyl]benzenesulfonamide;

N-(2,5-difluorophenyl)-3-[(8*aR*)-hexahydropyrrolo[1,2-*a*]pyrazin-2(1*H*)-ylcarbonyl]benzenesulfonamide;

15 *N*-(2,4-difluorophenyl)-3-[(8*aS*)-hexahydropyrrolo[1,2-*a*]pyrazin-2(1*H*)-ylcarbonyl]benzenesulfonamide;

N-(2-fluorophenyl)-3-[(8*aS*)-hexahydropyrrolo[1,2-*a*]pyrazin-2(1*H*)-ylcarbonyl]benzenesulfonamide;

20 *N*-(2,4-difluorophenyl)-3-[(8*aR*)-hexahydropyrrolo[1,2-*a*]pyrazin-2(1*H*)-ylcarbonyl]benzenesulfonamide;

3-[(8*aS*)-hexahydropyrrolo[1,2-*a*]pyrazin-2(1*H*)-ylcarbonyl]-*N*-[2-(trifluoromethyl)phenyl]benzenesulfonamide;

4-chloro-2-fluoro-*N*-(2-fluorophenyl)-5-[(8*aR*)-hexahydropyrrolo[1,2-*a*]pyrazin-2(1*H*)-ylcarbonyl]benzenesulfonamide;

25 *N*-(3-chlorophenyl)-3-[(8*aS*)-hexahydropyrrolo[1,2-*a*]pyrazin-2(1*H*)-ylcarbonyl]benzenesulfonamide;

(8*aR*)-2-[3-(4-[bis(4-fluorophenyl)methyl]piperazin-1-yl)sulfonyl]benzoyl]octahydropyrrolo[1,2-*a*]pyrazine;

30 (8*aS*)-2-[3-(4-[bis(4-fluorophenyl)methyl]piperazin-1-yl)sulfonyl]benzoyl]octahydropyrrolo[1,2-*a*]pyrazine;

(8*aR*)-2-[3-(4-benzhydrylpiperazin-1-yl)sulfonyl]benzoyl]octahydropyrrolo[1,2-*a*]pyrazine;

N-(3-chlorophenyl)-3-[(8*aR*)-hexahydropyrrolo[1,2-*a*]pyrazin-2(1*H*)-ylcarbonyl]benzenesulfonamide;

N-(2,2-diphenylethyl)-3-[(8*aR*)-hexahydropyrrolo[1,2-*a*]pyrazin-2(1*H*)-ylcarbonyl]benzenesulfonamide;

3-[(8*aR*)-hexahydropyrrolo[1,2-*a*]pyrazin-2(1*H*)-ylcarbonyl]-*N*-[2-(trifluoromethyl)phenyl]benzenesulfonamide;

5 (8*aS*)-2-{3-[(4-benzhydryl)piperazin-1-yl)sulfonyl]benzoyl}octahydropyrrolo[1,2-*a*]pyrazine;

N-(3,3-diphenylpropyl)-3-[(8*aR*)-hexahydropyrrolo[1,2-*a*]pyrazin-2(1*H*)-ylcarbonyl]benzenesulfonamide;

10 *N*-(3,3-diphenylpropyl)-3-[(8*aS*)-hexahydropyrrolo[1,2-*a*]pyrazin-2(1*H*)-ylcarbonyl]benzenesulfonamide;

N-(2,2-diphenylethyl)-3-[(8*aS*)-hexahydropyrrolo[1,2-*a*]pyrazin-2(1*H*)-ylcarbonyl]benzenesulfonamide;

4-chloro-3-[(8*aR*)-hexahydropyrrolo[1,2-*a*]pyrazin-2(1*H*)-ylcarbonyl]-*N*-[4-(trifluoromethyl)phenyl]benzenesulfonamide;

15 *N*-[2-(4-fluorophenyl)ethyl]-3-[(8*aS*)-hexahydropyrrolo[1,2-*a*]pyrazin-2(1*H*)-ylcarbonyl]benzenesulfonamide;

2-chloro-5-[(8*aR*)-hexahydropyrrolo[1,2-*a*]pyrazin-2(1*H*)-ylcarbonyl]-*N*-[4-(trifluoromethyl)phenyl]benzenesulfonamide;

(8*aS*)-2-(3-{[4-(4-fluorophenyl)piperazin-1-yl]sulfonyl}benzoyl)octahydropyrrolo[1,2-*a*]pyrazine;

20 *N*-1,1'-biphenyl-2-yl-3-[(8*aS*)-hexahydropyrrolo[1,2-*a*]pyrazin-2(1*H*)-ylcarbonyl]benzenesulfonamide;

3-(octahydro-2*H*-pyrido[1,2-*a*]pyrazin-2-ylcarbonyl)-*N*-[4-(trifluoromethyl)phenyl]benzenesulfonamide;

25 3-(octahydro-2*H*-pyrido[1,2-*a*]pyrazin-2-ylcarbonyl)-*N*-[3-(trifluoromethyl)phenyl]benzenesulfonamide;

N-(2-fluorophenyl)-3-(octahydro-2*H*-pyrido[1,2-*a*]pyrazin-2-ylcarbonyl)benzenesulfonamide;

N-(4-fluorophenyl)-3-[(4-pyrrolidin-1-yl)piperidin-1-yl]carbonyl]benzenesulfonamide;

30 *N*-phenyl-3-[(4-pyrrolidin-1-yl)piperidin-1-yl]carbonyl]benzenesulfonamide;

3-[(4-pyrrolidin-1-yl)piperidin-1-yl]carbonyl]-*N*-[4-(trifluoromethyl)phenyl]benzenesulfonamide;

3-[(4-pyrrolidin-1-yl)piperidin-1-yl]carbonyl]-*N*-[3-(trifluoromethyl)phenyl]benzenesulfonamide;

- N*-(3-fluorophenyl)-3-[(4-pyrrolidin-1-ylpiperidin-1-yl)carbonyl]benzenesulfonamide;
N-(2-fluorophenyl)-3-[(4-pyrrolidin-1-ylpiperidin-1-yl)carbonyl]benzenesulfonamide;
 3-(1,4'-bipiperidin-1'-ylcarbonyl)-*N*-(4-fluorophenyl)benzenesulfonamide;
 3-(1,4'-bipiperidin-1'-ylcarbonyl)-*N*-(2-fluorophenyl)benzenesulfonamide;
 5 3-(1,4'-bipiperidin-1'-ylcarbonyl)-*N*-(3-fluorophenyl)benzenesulfonamide;
 3-(1,4'-bipiperidin-1'-ylcarbonyl)-*N*-[4-(trifluoromethyl)phenyl]benzenesulfonamide;
 (8a*R*)-2-{{3-({4-[bis(4-fluorophenyl)methyl]piperazin-1-yl}carbonyl)phenyl}sulfonyl}octahydropyrrolo[1,2-*a*]pyrazine;
 (8a*S*)-2-{{3-({4-[bis(4-fluorophenyl)methyl]piperazin-1-yl}carbonyl)phenyl}sulfonyl}octahydropyrrolo[1,2-*a*]pyrazine;
 10 (8a*R*)-2-({3-[(4-benzhydrylpiperazin-1-yl)carbonyl]phenyl}sulfonyl)octahydropyrrolo[1,2-*a*]pyrazine;
N-(2,2-diphenylethyl)-3-[(8a*S*)-hexahydropyrrolo[1,2-*a*]pyrazin-2(1*H*)-ylsulfonyl]benzamide;
 15 (8a*S*)-2-({3-[(4-benzhydrylpiperazin-1-yl)carbonyl]phenyl}sulfonyl)octahydropyrrolo[1,2-*a*]pyrazine;
N-(3,3-diphenylpropyl)-3-[(8a*S*)-hexahydropyrrolo[1,2-*a*]pyrazin-2(1*H*)-ylsulfonyl]benzamide;
N-[2-(4-fluorophenyl)ethyl]-3-[(8a*S*)-hexahydropyrrolo[1,2-*a*]pyrazin-2(1*H*)-ylsulfonyl]benzamide;
 20 3-[(8a*R*)-hexahydropyrrolo[1,2-*a*]pyrazin-2(1*H*)-ylcarbonyl]-*N*-[(1*S*)-2-hydroxy-1-phenylethyl]benzenesulfonamide;
 4-chloro-2-fluoro-*N*-(2-fluorophenyl)-5-[(8a*S*)-hexahydropyrrolo[1,2-*a*]pyrazin-2(1*H*)-ylcarbonyl]benzenesulfonamide;
 25 4-chloro-*N*-(3,3-diphenylpropyl)-2-fluoro-5-[(8a*S*)-hexahydropyrrolo[1,2-*a*]pyrazin-2(1*H*)-ylcarbonyl]benzenesulfonamide;
 3-[(8a*S*)-hexahydropyrrolo[1,2-*a*]pyrazin-2(1*H*)-ylsulfonyl]-*N*-[(1*R*,2*S*)-2-phenylcyclopropyl]benzamide;
 3-[(8a*S*)-hexahydropyrrolo[1,2-*a*]pyrazin-2(1*H*)-ylcarbonyl]-*N*-[(1*R*,2*S*)-2-phenylcyclopropyl]benzenesulfonamide;
 30 4-[(8a*R*)-hexahydropyrrolo[1,2-*a*]pyrazin-2(1*H*)-ylcarbonyl]-*N*-[(1*S*)-2-hydroxy-1-phenylethyl]benzenesulfonamide;
 (8a*R*)-2-[2-chloro-5-(2,3-dihydro-1*H*-indol-1-ylsulfonyl)-4-fluorobenzoyl]octahydropyrrolo[1,2-*a*]pyrazine;

2,4-dichloro-*N*-(2-fluorophenyl)-5-[(8*aR*)-hexahydropyrrolo[1,2-*a*]pyrazin-2(1*H*)-ylcarbonyl]benzenesulfonamide;

N-{2-fluoro-5-[(8*aR*)-hexahydropyrrolo[1,2-*a*]pyrazin-2(1*H*)-ylcarbonyl]phenyl}-3-(trifluoromethyl)benzenesulfonamide;

5 4-chloro-2-fluoro-*N*-(2-fluorophenyl)-5-[(8*aR*)-hexahydropyrrolo[1,2-*a*]pyrazin-2(1*H*)-ylcarbonyl]-*N*-methylbenzenesulfonamide;

(8*aR*)-2-(2-chloro-4-fluoro-5-{[4-(4-fluorophenyl)piperazin-1-yl]sulfonyl}benzoyl)octahydropyrrolo[1,2-*a*]pyrazine;

10 *N*-{2-chloro-5-[(8*aR*)-hexahydropyrrolo[1,2-*a*]pyrazin-2(1*H*)-ylcarbonyl]phenyl}-4-fluorobenzamide;

N-{3-[(8*aR*)-hexahydropyrrolo[1,2-*a*]pyrazin-2(1*H*)-ylcarbonyl]phenyl}-*N*-methyl-3-(trifluoromethyl)benzenesulfonamide;

4-chloro-*N*-(2,2-diphenylethyl)-2-fluoro-5-[(8*aR*)-hexahydropyrrolo[1,2-*a*]pyrazin-2(1*H*)-ylcarbonyl]benzenesulfonamide;

15 *N*-{2-chloro-4-[(8*aR*)-hexahydropyrrolo[1,2-*a*]pyrazin-2(1*H*)-ylcarbonyl]phenyl}-4-fluorobenzamide;

N-{4-[(8*aR*)-hexahydropyrrolo[1,2-*a*]pyrazin-2(1*H*)-ylcarbonyl]-2-methylphenyl}-2-naphthamide;

20 3,5-dichloro-*N*-{2-fluoro-5-[(8*aR*)-hexahydropyrrolo[1,2-*a*]pyrazin-2(1*H*)-ylcarbonyl]phenyl}benzamide;

N-benzhydryl-4-chloro-2-fluoro-5-[(8*aR*)-hexahydropyrrolo[1,2-*a*]pyrazin-2(1*H*)-ylcarbonyl]benzenesulfonamide;

N-{2-chloro-4-[(8*aR*)-hexahydropyrrolo[1,2-*a*]pyrazin-2(1*H*)-ylcarbonyl]phenyl}-2,2-diphenylacetamide;

25 *N*-{2-chloro-4-[(8*aR*)-hexahydropyrrolo[1,2-*a*]pyrazin-2(1*H*)-ylcarbonyl]phenyl}-2-naphthamide;

N-{3-[(8*aR*)-hexahydropyrrolo[1,2-*a*]pyrazin-2(1*H*)-ylcarbonyl]phenyl}-*N*-isopropyl-3-(trifluoromethyl)benzenesulfonamide;

30 *N*-{2-chloro-5-[(8*aR*)-hexahydropyrrolo[1,2-*a*]pyrazin-2(1*H*)-ylcarbonyl]phenyl}-2,2-diphenylacetamide;

N-benzhydryl-*N*-{2-chloro-5-[(8*aR*)-hexahydropyrrolo[1,2-*a*]pyrazin-2(1*H*)-ylcarbonyl]phenyl}amine;

N-benzhydryl-*N*-{3-[(8*aR*)-hexahydropyrrolo[1,2-*a*]pyrazin-2(1*H*)-ylcarbonyl]phenyl}amine;

3-[(8a*R*)-hexahydropyrrolo[1,2-*a*]pyrazin-2(1*H*)-ylsulfonyl]-*N*-[(1*S*)-2-hydroxy-1-phenylethyl]benzamide;

N-benzhydryl-2-chloro-4-fluoro-5-[(8a*S*)-hexahydropyrrolo[1,2-*a*]pyrazin-2(1*H*)-ylsulfonyl]benzamide; and

5 2-chloro-*N*-cyclopropyl-4-fluoro-5-[(8a*S*)-hexahydropyrrolo[1,2-*a*]pyrazin-2(1*H*)-ylsulfonyl]benzamide.

21. A pharmaceutical composition comprising a therapeutically effective amount of a compound of formula (I) or formula (II) according to claim 1 or, formula (III) or formula
10 (IV) according to claim 15 or a pharmaceutically acceptable salt thereof, in combination with a pharmaceutically acceptable carrier.

22. A method of treating pain in a subject in need thereof, comprising: administering to the subject a therapeutically suitable amount of a compound of formula (I), formula (II),
15 formula (III), or formula (IV), or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein the pain is acute pain, chronic pain, neuropathic pain, inflammatory pain, visceral pain, cancer pain, allodynia, fibromyalgia, sciatica, back pain, and headache pain including migraine, or combinations thereof.

20 23. A method of treating disorders of the central nervous system in a subject in need thereof, comprising the step of: administering a therapeutically suitable amount of a compound of formula (I), formula (II), formula (III), or formula (IV), or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein the disorders of the central nervous system include stroke, epilepsy, manic depression, bipolar disorders, depression, anxiety, schizophrenia, migraine,
25 and psychoses; neural degenerative disorders including Alzheimer's disease, AIDS related dementia, Parkinson's disease, neuropathy caused by head injury, and dementia caused by cerebrovascular disorders; disorders of the lower urinary tract including overactive bladder, prostatitis, prostatic dysplasia, interstitial cystitis, and benign prostatic hyperplasia; disorders caused by psychogenic stress including bronchial asthma, unstable angina, and hypersensitive colon
30 inflammation; cardiovascular disorders including hypertension, atherosclerosis, heart failure, and cardiac arrhythmias; drug addiction withdrawal symptoms, including ethanol addiction withdrawal symptoms; skin disorders including pruritis and allergic dermatitis, inflammatory bowel disease; cancer; diabetes; and infertility and sexual dysfunction, or combinations thereof.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2010/020964

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER INV. C07D211/58 C07D471/06 C07D487/06 A61K31/4985 A61P25/04 A61P25/28 ADD. According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) C07D Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used) EPO-Internal, CHEM ABS Data, WPI Data, BEILSTEIN Data		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X,P	WO 2009/131065 A1 (BANYU PHARMA CO LTD [JP]; JITSUOKA MAKOTO [JP]; NAGASE TSUYOSHI [JP];) 29 October 2009 (2009-10-29) claim 1 RN 1192231-64-3	1,13, 21-23
X	WO 2004/065351 A1 (NOVARTIS AG [CH]; NOVARTIS PHARMA GMBH [AT]; COPPOLA GARY MARK [US]; D) 5 August 2004 (2004-08-05) claims 1,33,39 page 33	15-23
X	WO 2004/089896 A1 (NOVO NORDISK AS [DK]; GUNDETOTTE ANETTE [DK]; JOERGENSEN ANKER STEEN) 21 October 2004 (2004-10-21) claims 1,25 page 17, line 8 - page 19, line 9	15-23
Y		22
☒ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☒ See patent family annex.		
* Special categories of cited documents : "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier document but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art. "&" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 3 May 2010		Date of mailing of the international search report 19/05/2010
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer Gutke, Hans-Jürgen

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/US2010/020964

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2006/105127 A2 (TAKEDA SAN DIEGO INC [US]; AERTGEERTS KATHLEEN [US]; BRENNAN NANCY K []) 5 October 2006 (2006-10-05)	1-21,23
Y	claims 1,7,42,61 page 14, paragraph 77	22

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/US2010/020964

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2009131065	A1	29-10-2009	NONE	
WO 2004065351	A1	05-08-2004	BR PI0406938 A CA 2513349 A1 CN 1741986 A EP 1590319 A1 JP 2006517199 T US 2006205772 A1	03-01-2006 05-08-2004 01-03-2006 02-11-2005 20-07-2006 14-09-2006
WO 2004089896	A1	21-10-2004	EP 1787982 A2 JP 2006522748 T US 2006089349 A1 US 2009264414 A1	23-05-2007 05-10-2006 27-04-2006 22-10-2009
WO 2006105127	A2	05-10-2006	EP 1866298 A2 JP 2008534600 T	19-12-2007 28-08-2008

NUEVAS BENCENOSULFONAMIDAS COMO BLOQUEADORES DE CANALES DE CALCIO

CAMPO TÉCNICO

La presente invención se relaciona con compuestos que son bloqueadores
 5 de canales de calcio, con composiciones que incluyen dichos compuestos y con métodos para tratar afecciones y trastornos mediante el uso de dichos compuestos y dichas composiciones.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

Los canales de calcio activados por voltaje (VGCC) cumplen una función
 10 crítica en la regulación de la conductancia iónica de las membranas, en la liberación de los neurotransmisores y en la excitabilidad celular. Los VGCC están compuestos por la subunidad formadora de poros α_1 y las subunidades auxiliares $\alpha_2\delta$ y β , que modulan la expresión y las propiedades funcionales de los canales (Dolphin, A. C. A short history of voltage-gated calcium channels. British Journal of
 15 Pharmacology 2006, 147 (Supl. 1) S56-S62). Estos canales pueden clasificarse como canales activables por voltajes bajos (LVA; tipo T o $\text{Ca}_v3.x$) o canales activables por voltajes altos (HVA; tipo L o $\text{Ca}_v1.x$ y los tipos N, P/Q y R o $\text{Ca}_v2.x$). Los canales N, P/Q y R típicamente se activan con potenciales de membrana más positivos (de aproximadamente -30 mV) y participan en la neurotransmisión
 20 "presináptica" (McGivern J. G. *Targeting N-type and T-type calcium channels for the treatment of pain*. Drug Discovery Today 2006, 11, 245-253). Los canales del tipo T se activan con potenciales de membrana relativamente negativos (de aproximadamente -60 mV) y participan primariamente en la excitabilidad "postsináptica" (Shin, H.-S.; et al. T-type Ca^{2+} channels as therapeutic targets in
 25 the nervous system. Curr. Opin. in Pharmacology 2008, 8, 33-41).

Las subunidades α_δ de los canales del tipo N están codificadas por un solo gen (α_{1B} o $\text{Ca}_v2.2$), en contraste con los canales relacionados con las corrientes de los tipos L y T, definidos en términos farmacológicos, que están codificados por varios genes de subunidades α . Hay una diversidad de canales del tipo N debido
 30 a la separación alternativa extensa del gen de la subunidad α , de modo que se generan variantes con distintos patrones de expresión y con propiedades biofísicas moduladas por el GPCR (Gray, A. C.; et al. Neuronal calcium channels: splicing for optimal performance. Cell Calcium, 2007, 42(4-5), 409-417). La

secuencia primaria de $Ca_v2.2$ se halla altamente conservada entre las especies (la rata y el ser humano comparten 91% de identidad a nivel de los aminoácidos).

Los canales del tipo N se expresan ampliamente en el sistema nervioso central (SNC) (corteza, hipocampo, núcleo estriado, tálamo, núcleos del tallo cerebral y médula espinal) y en el sistema nervioso periférico (SNP) (sistema nervioso simpático en adultos y ganglios de la raíz dorsal) (Ino, M.; et al. Functional disorders of the sympathetic nervous system in mice lacking the α_{1B} subunit ($Ca_v2.2$) of N-type calcium channels. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 2001, 98(9), 5323-5328). En las vías del dolor, los canales del tipo N se expresan en la médula ventral rostral, un sitio importante para la modulación del dolor descendiente (Urban, M. O.; et al. Medullary N-type and P/Q-type calcium channels contribute to neuropathy-induced allodynia. Neuroreport 2005, 16(6), 563-566), por lo que contribuyen en gran medida a la neurotransmisión sináptica que ocurre entre los nociceptores $C/A\delta$ y las neuronas de la lámina espinal I (Bao, J.; et al. Differences in Ca^{2+} channels governing generation of miniature and evoked excitatory synaptic currents in spinal laminae I and II. J Neurosci. 1998, 18(21), 8740-50; Heinke, B.; et al. Pre- and postsynaptic contributions of voltage-dependent Ca^{2+} channels to nociceptive transmission in rat spinal lamina I neurons. Eur. J. Neurosci. 2004, 19(1), 103-111). En contraste, los canales del tipo P/Q se expresan casi exclusivamente en las láminas II-IV de la médula espinal y presentan una co-localización escasa con la sustancia P y con los canales del tipo N (Westenbroek, R. E.; et al. Localization of Ca^{2+} channel subtypes on rat spinal motor neurons, interneurons, and nerve terminals. J. Neurosci. 1998, 18(16), 6319-6330).

Después de una lesión en los nervios, hay una expresión incrementada de $Ca_v2.2$ (Westenbroek, R. E.; et al. Localization of Ca^{2+} channel subtypes on rat spinal motor neurons, interneurons, and nerve terminals. J. Neurosci. 1998, 18(16), 6319-6330; Cizkova, D.; et al. Localization of N-type Ca^{2+} channels in the rat spinal cord following chronic constrictive nerve injury. Exp. Brain Res. 2002, 147, 456-463; Yokoyama, K.; et al. Plastic change of N-type calcium channel expression after preconditioning is responsible for prostaglandin E2-induced long-lasting allodynia. Anesthesiology 2003, 99(6), 1364-1370) y de las subunidades $\alpha_{2\delta 1}$ (Luo, Z. D.; et al. Upregulation of dorsal root ganglion $\alpha_{2\delta}$ calcium channel

subunit and its correlation with allodynia in spinal nerve-injured rats. *J. Neurosci.* 2001, 21(6), 1868-1875; Newton, R. A.; et al. Dorsal root ganglion neurons show increased expression of the calcium channel $\alpha_2\delta$ -1 subunit following partial sciatic nerve injury. *Mol. Brain Res.* 2001, 95(1-2), 1-8), además de haber incrementos en las láminas superficiales del cuerno dorsal de la médula espinal, lo que apoya la teoría de la participación de los canales del tipo N en el dolor neuropático. Recientemente se ha identificado una variante de separación específica del nociceptor $\text{Ca}_v2.2$ en el ganglio de la raíz dorsal (Bell, T. J.; et al. Cell specific alternative splicing increases calcium channel density in the pain pathway. *Neuron* 2004, 41(1), 127-138). Estos canales tienen propiedades electrofisiológicas y densidades de corrientes distintivas (Castiglioni, A. J.; et al. Alternative splicing in the C-terminus of $\text{Ca}_v2.2$ controls expression and gating of N-type calcium channels. *J. Physiol.* 2006, 576 (parte 1), 119-134), en comparación con los canales $\text{Ca}_v2.2$ tipo salvaje. Mientras que la inhibición del receptor unido a la proteína G de los canales del tipo N típicamente está mediada por $\text{G}\alpha_i$ y depende del voltaje, la variante específica del nociceptor es inhibida por la activación del GPCR (por ejemplo, por medio de opiáceos) de una manera dependiente del voltaje (Raingo, J.; et al. Alternative splicing controls G protein-dependent inhibition of N-type calcium channels in nociceptors. *Nat. Neurosci.* 2007, 10(3), 285-292). Este mecanismo incrementa sustancialmente la sensibilidad de los canales $\text{Ca}_v2.2$ a los opiáceos y al ácido gamma-aminobutírico (GABA), lo que podría ser indicativo de que la separación alternativa con especificidad celular del ARNm de $\text{Ca}_v2.2$ sirve como un interruptor molecular que controla la sensibilidad de los canales del tipo N a los neurotransmisores y las drogas que modulan la nocicepción. En conjunto, estos datos sirven como un fundamento adicional para la participación propuesta de los canales $\text{Ca}_v2.2$ en los estados de dolor.

Las contribuciones relativas de los diversos canales de Ca^{2+} HVA en la señalización nociceptiva fueron evaluadas usando estudios en ratones knockout. Los ratones knockout $\text{Ca}_v2.2$ son saludables, fértiles y no presentan déficits neurológicos evidentes (Ino, M.; et al. Functional disorders of the sympathetic nervous system in mice lacking the alpha 1B subunit ($\text{Ca}_v2.2$) of N-type calcium channels. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 2001, 98(9), 5323-5328; Kim, C.; et al.

- Altered nociceptive response in mice deficient in the α_{1B} subunit of the voltage-dependent calcium channel. *Mol. Cell. Neurosci.* 2001, 18(2), 235-245; Hatakeyama, S.; et al. Differential nociceptive responses in mice lacking the α_{1B} subunit of N-type Ca^{2+} channels. *Neuroreport* 2001, 12(11), 2423-2427;
- 5 Liu, L.; et al. In vivo analysis of voltage-dependent calcium channels. *J. Bioenerg. Biomembr.* 2003, 35(6), 671-685). A partir de este descubrimiento, es posible concluir que los canales de Ca_v pueden compensar la pérdida de los canales de $\text{Ca}_v2.2$ en la mayoría de las sinapsis en estos ratones (Pietrobon, D. Function and dysfunction of synaptic calcium channels: insights from mouse models. *Curr. Opin.*
- 10 *Neurobiol.* 2005, 15(3), 257-265). Los ratones con deficiencias de $\text{Ca}_v2.2$ son resistentes al desarrollo de dolor inflamatorio y neuropático (Kim, C.; et al. Altered nociceptive response in mice deficient in the α_{1B} subunit of the voltage-dependent calcium channel. *Mol. Cell. Neurosci.* 2001, 18(2), 235-245; Hatakeyama, S.; et al. Differential nociceptive responses in mice lacking the
- 15 α_{1B} subunit of N-type Ca^{2+} channels. *Neuroreport* 2001, 12(11), 2423-2427; Saegusa, H.; et al. Suppression of inflammatory and neuropathic pain symptoms in mice lacking the N-type calcium channel. *EMBO J.* 2001, 20(10), 2349-2356), presentan una función disminuida del sistema nervioso simpático (Ino, M.; et al. Functional trastornos of the sympathetic nervous system in mice lacking the alpha
- 20 $1B$ subunit ($\text{Ca}_v2.2$) of N-type calcium channels. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 2001, 98(9), 5323-5328) y presentan respuestas alteradas al etanol y a los anestésicos (Newton, R. A.; et al. Dorsal root ganglion neurons show increased expression of the calcium channel $\alpha_{2\delta-1}$ subunit following partial sciatic nerve injury. *Brain Res. Mol. Brain Res.* 2001, 95(1-2), 1-8. Takei, R. et al. Increased sensitivity
- 25 to halothane but decreased sensitivity to propofol in mice lacking the N-type Ca^{2+} channel. *Neurosci. Lett.* 2003, 350(1), 41-45). En estudios adicionales se ha demostrado que los ratones knockout de $\text{Ca}_v2.2$ son menos ansiosos, son hiperactivos y presentan una vigilancia incrementada en comparación con sus congéneres tipo salvaje (Beuckmann, C. T.; et al. N-type calcium channel α_{1B}
- 30 subunit($\text{Ca}_v2.2$) knock-out mice display hyperactivity and vigilance state differences. *J. Neurosci.* 2003, 23(17), 6793-6797).

Los canales de los tipos N y P/Q están localizados en las uniones sinápticas de las neuronas y contribuyen significativamente a la liberación de los

- neurotransmisores (Olivera, B. M.; et al. Calcium channel diversity and neurotransmitter release: the omega-conotoxins and omega agatoxins. *Annu. Rev. Biochem.* 1994, 63, 823-867; Miljanich, G. P.; et al. Antagonists of neuronal calcium channels: structure, function, and therapeutic implications. *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.* 1995, 35, 707-734). Los canales del tipo N tienen una función importante en la liberación del glutamato, de la acetilcolina, de la dopamina, de la norepinefrina, del GABA y de la proteína relacionada con el gen de la calcitonina (CGRP). Los canales del tipo P/Q pueden participar en la liberación del glutamato, del aspartato, de la 5HT, del GABA y probablemente de la glicina (Pietrobon, D.
- 5 Function and dysfunction of synaptic calcium channels: insights from mouse models. *Curr. Opin. Neurobiol.* 2005, 15(3), 257-265).

- Los canales de los tipos L, P/Q y N son bloqueados por antagonistas específicos para canales, es decir, dihidropiridinas, ω -agatoxina IVA y ω -conotoxina MVIIA/ziconotida, respectivamente. Se ha demostrado que la
- 15 agatoxina IVA bloquea la neurotransmisión excitatoria (Luebke, J. I.; et al. Multiple calcium channel types control glutamatergic synaptic transmission in the hippocampus. *Neuron* 1993, 11(5), 895-902) e inhibitoria (Takahashi, T.; et al. Different types of calcium channels mediate central synaptic transmission. *Nature* 1993, 366(6451), 156-158). La inyección intratecal de bloqueadores selectivos de
- 20 los canales del tipo N (por ejemplo, péptidos derivados de conotoxina, tales como GVIA, MVIIA (ziconotida) y CVID) atenúa significativamente las respuestas de dolor en modelos animales de dolor neuropático, dolor inducido con formalina y dolor postoperatorio (Chaplan, S. R.; et al. Role of voltage-dependent calcium channel subtypes in experimental tactile allodynia. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*
- 25 1994, 269(3), 1117-1123; Malmberg, A. B.; et al. Voltage-sensitive calcium channels in spinal nociceptive processing: blockade of N- and P-type channels inhibits formalin-induced nociception. *J. Neurosci.* 1994, 14(8), 4882-4890; Bowersox, S. S.; et al. Selective N-type neuronal voltage-sensitive calcium channel blocker, SNX-111, produced spinal antinociception in rat models de acute,
- 30 persistent and neuropathic pain. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 1996, 279(3), 1243-1249; Wang, Y. X.; et al. Effects of intrathecal administration of ziconotide, a selective neuronal N-type calcium channel blocker, on mechanical allodynia and heat hyperalgesia in a rat model of postoperative pain. *Pain* 2000, 84(2-3), 151-

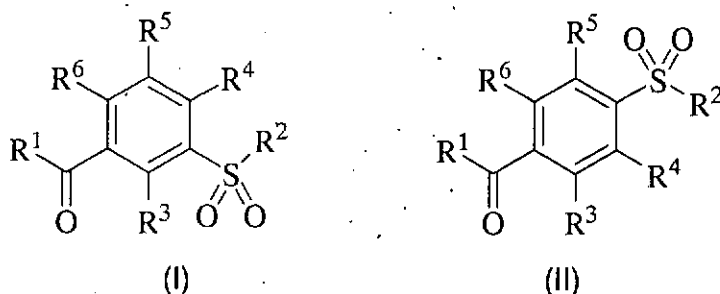
- 158; Scott, D. A.; et al. Actions of intrathecal omega-conotoxins CVID, GVIA, MVIIA, and morphine in acute and neuropathic pain in the rat. *Eur. J. Pharmacol.* 2002, 451(3), 279-286). Estos péptidos bloqueadores se unen a la región del poro del canal, no presentan una actividad dependiente del voltaje o de la frecuencia y ejercen un bloqueo irreversible de los canales (Feng, Z. P.; et al. Determinants of inhibition of transiently expressed voltage-gated calcium channels by omega-conotoxins GVIA and MVIIA. *J. Biol. Chem.* 2003, 278(22), 20171-20178). La ziconotida bloquea de manera potente la liberación de neurotransmisores en las neuronas del cuerno dorsal de la médula espinal (Matthews, E. A.; et al. Effects of spinally delivered N- and P-type voltage-dependent calcium channel antagonists on dorsal horn neuronal responses in a rat model of neuropathy. *Pain* 2001, 92(1-2), 235-246; Smith, M. T.; et al. The novel N-type calcium channel blocker, AM336, produces potent dose-dependent antinociception after intrathecal dosing in rats and inhibits substance P release in rat spinal cord slices. *Pain* 2002, 96(1-2), 119-127; Heinke, B.; et al. Pre- and postsynaptic contributions of voltage-dependent Ca^{2+} channels to nociceptive transmission in rat spinal lamina I neurons. *Eur. J. Neurosci.* 2004, 19(1), 103-111) y en las neuronas del ganglio de la raíz dorsal (DRG) (Evans, A. R.; et al. Differential regulation of evoked peptide release by voltage-sensitive calcium channels in rat sensory neurons. *Brain Res.* 1996, 712(2), 265-273; Smith, M. T.; et al. The novel N-type calcium channel blocker, AM336, produces potent dose-dependent antinociception after intrathecal dosing in rats and inhibits substance P release in rat spinal cord slices. *Pain* 2002, 96(1-2), 119-127). También bloquea de manera potente y completa la liberación de la sustancia P inducida por la despolarización a partir de cortes de médula espinal de rata. En contraste, la administración intratecal del bloqueador selectivo del tipo P/Q α -agatoxina IVA no tuvo efectos sobre la alodinia mecánica en el modelo de ligadura del nervio espinal (Chaplan, S. R.; et al. Role of voltage-dependent calcium channel subtypes in experimental tactile allodynia. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 1994, 269(3), 1117-1123) o sobre la hiperalgesia térmica en el modelo de lesión crónica por constricción (Yamamoto, T.; et al. *Differential effects of intrathecally administered N- and P-type voltage-sensitive calcium channel blockers upon two models of experimental mononeuropathy in the rat.* *Brain Res.*

1998, 794(2), 329-332), donde ambos modelos están relacionados con el dolor neuropático.

Por consiguiente, como el dolor es el síntoma más común de las enfermedades y la queja más frecuente que tienen los pacientes ante los médicos, existe la necesidad de compuestos, tales como los de la presente invención, que sean bloqueadores novedosos de canales de calcio, que sean útiles para tratar el dolor, entre otras afecciones.

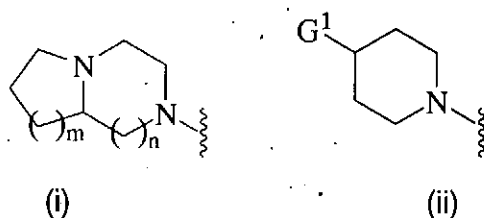
SÍNTESIS DE LA INVENCION

La invención se refiere a compuestos de fórmula (I) o fórmula (II)



o una sal, prodroga, sal de una prodroga aceptables farmacéuticamente, o una combinación de las mismas, donde

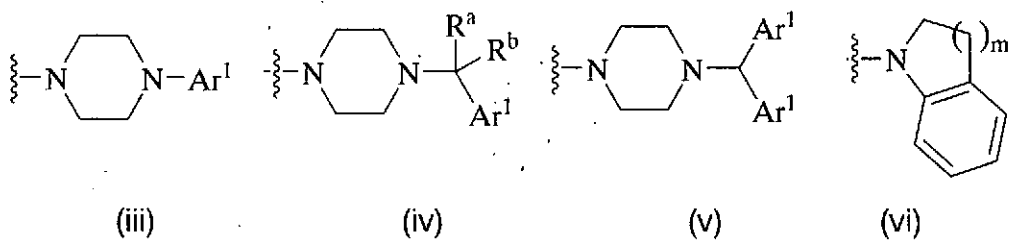
uno de R^1 y R^2 es X, y el otro de R^1 y R^2 es Y;
X es (i) o (ii);



m y n, en cada caso, son en forma independiente 1 o 2;

G^1 es azetidino, pirrolidino, piperidino, morfolino, tiomorfolino o azepano, donde G^1 se conecta a través del átomo de nitrógeno de dicho azetidino, pirrolidino, piperidino, morfolino, tiomorfolino o azepano;

Y es $-NR^cAr^1$, $-NR^cAr^2-Ar^1$, $-NR^cCH(Ar^1)_2$, $-NR^c(CR^aR^b)_pAr^1$, $-NR^c(CR^aR^b)_pCH(Ar^1)_2$, $-NR^c-G^2$, $-NR^c-G^2-Ar^1$, (iii), (iv), (v) o (vi);



Ar¹, en cada caso, es en forma independiente arilo o heteroarilo, donde dichos arilo y heteroarilo no se sustituyen o se sustituyen con 1, 2, 3, o 4, o 5 sustituyentes seleccionados entre alcoxi, alquilo, ciano, haloalquilo, halógeno, o -N(alquilo)₂;

Ar² es arilo o heteroarilo, donde dichos arilo y heteroarilo no se sustituyen o se sustituyen con 1, 2, 3, o 4 sustituyentes seleccionados entre alcoxi, alquilo, ciano, haloalquilo, o halógeno;

G² es cicloalquilo;

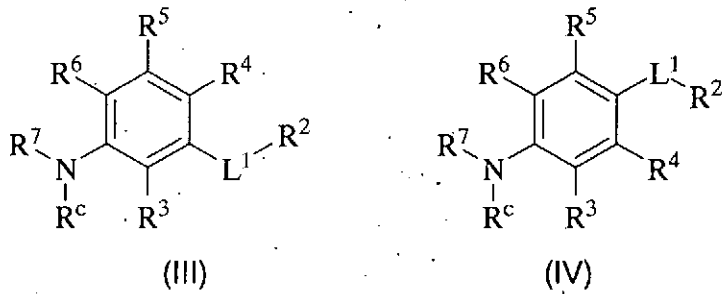
Rᵃ y Rᵇ son en cada caso en forma independiente hidrógeno, alquilo, o hidroxialquilo;

Rᶜ es hidrógeno o alquilo;

p es 1, 2, 3, o 4; y

R³, R⁴, R⁵ y R⁶ son en forma independiente entre sí hidrógeno, alcoxi, alquilo, o halógeno.

La invención también se dirige a compuestos de fórmula (III) o fórmula (IV)

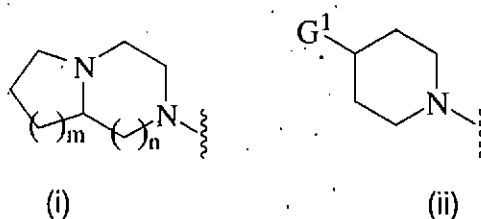


o una sal, prodroga, sal de una prodroga aceptables farmacéuticamente, o una combinación de las mismas, donde

L¹ es C(O) o S(O)₂;

R² es X;

X es (i) o (ii);



m y n, en cada caso, son en forma independiente 1 o 2;

G¹ es azetidínilo, pirrolidinilo, piperidinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo o azepanilo, donde G¹ se conecta a través del átomo de nitrógeno de dicho azetidínilo, pirrolidinilo, piperidinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo o azepanilo;

R³, R⁴, R⁵ y R⁶ son en forma independiente entre sí hidrógeno, alcoxi, alquilo, o halógeno;

R⁷ es -S(O)₂Ar³, -C(O)Ar³, -S(O)₂(CR^aR^b)_pAr³, -C(O)(CR^aR^b)_pAr³,
 10 -S(O)₂(CR^aR^b)_pCH(Ar³)₂, -C(O)(CR^aR^b)_pCH(Ar³)₂, -C(O)CH(Ar³)₂, o -CH(Ar³)₂;

Ar³, en cada caso, es arilo o heteroarilo, donde dichos arilo y heteroarilo no se sustituyen o se sustituyen con 1, 2, 3, 4, o 5 sustituyentes seleccionados entre alcoxi, alquilo, ciano, haloalquilo, o halógeno;

R^a y R^b son en cada caso en forma independiente hidrógeno, alquilo,
 15 o hidroxialquilo;

p es 1, 2, 3, o 4; y

R^c es hidrógeno o alquilo.

Otro aspecto de la invención se relaciona con composiciones farmacéuticas que comprenden una cantidad eficaz para el uso terapéutico de uno o más
 20 compuestos de la invención o de sales farmacéuticamente aceptables de éstos, en combinación con uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables. Estas composiciones pueden administrarse de acuerdo con un método de la invención, típicamente como parte de un régimen terapéutico para el tratamiento o la prevención de afecciones y trastornos relacionados con los canales de calcio. Más
 25 particularmente, el método es útil para tratar afecciones relacionadas con un método para tratar el dolor en un sujeto que lo necesita. El método comprende administrarle al sujeto una cantidad eficaz para el uso terapéutico de un compuesto de fórmula (I) o de una sal farmacéuticamente aceptable de éste. Las afecciones relacionadas con el dolor incluyen el dolor agudo, el dolor crónico, el
 30 dolor neuropático, el dolor inflamatorio, el dolor visceral, el dolor provocado por el

cáncer, la alodinia, la fibromialgia, el dolor ciático, el dolor de espalda y el dolor de cabeza, incluyendo la migraña, o combinaciones de los anteriores.

En otro aspecto de la invención, se provee un método para tratar trastornos del sistema nervioso central en un sujeto que lo necesita. El método comprende el

5 paso de administrar una cantidad eficaz para el uso terapéutico de un compuesto de fórmula (I) o de una sal farmacéuticamente aceptable de éste. Los trastornos del sistema nervioso central incluyen el accidente cerebrovascular, la epilepsia, la depresión maníaca, los trastornos bipolares, la depresión, la ansiedad, la esquizofrenia, la migraña y la psicosis; trastornos neurales degenerativos,

10 incluyendo la enfermedad de Alzheimer, la demencia relacionada con el SIDA, la enfermedad de Parkinson, la neuropatía causada por lesiones en la cabeza y la demencia causada por trastornos cerebrovasculares; trastornos del tracto urinario inferior, incluyendo la vejiga superactiva, la prostatitis, la prostadina, la cistitis intersticial y la hiperplasia prostática benigna; trastornos causados por el estrés

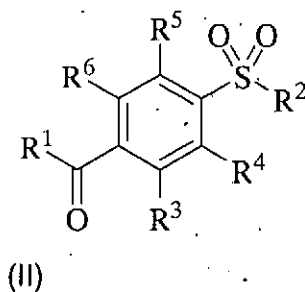
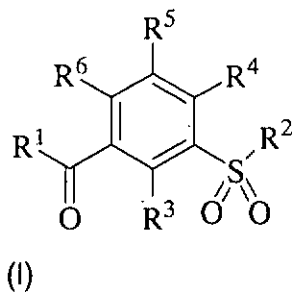
15 psicogénico, incluyendo el asma bronquial, la angina inestable y la inflamación del colon hipersensible; trastornos cardiovasculares, incluyendo la hipertensión, la aterosclerosis, la insuficiencia cardíaca y las arritmias cardíacas; síntomas de la abstinencia en drogadictos, incluyendo síntomas de la abstinencia en los adictos al etanol; trastornos de la piel, incluyendo el prurito y la dermatitis alérgica, la

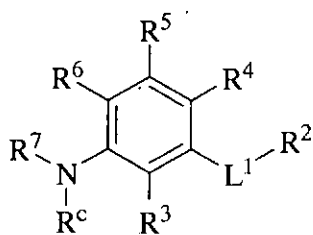
20 enfermedad intestinal inflamatoria; el cáncer; la diabetes; y la infertilidad y la disfunción sexual, o combinaciones de éstos.

En la presente también se describen compuestos, composiciones que comprenden los compuestos y los métodos para tratar o prevenir afecciones y trastornos mediante la administración de dichos compuestos.

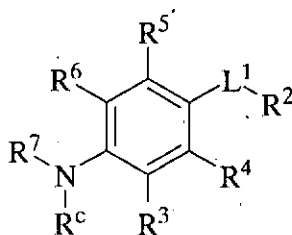
25 DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

En esta invención se describen compuestos de fórmula (I), de fórmula (II), de fórmula (III) o de fórmula (IV)





(III)



(IV),

donde L¹, R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷ y R^c son como se los definió con anterioridad en el resumen. También se describen composiciones que comprenden dichos compuestos y métodos para el tratamiento de afecciones y trastornos mediante el uso de dichos compuestos y dichas composiciones.

En diversas realizaciones, en la presente invención se provee al menos una variable que ocurre más de una vez en cualquier sustituyente, en el compuesto de la invención o en cualquier otra fórmula en la presente. Cada vez que aparece la variable, su definición es independiente de la definición en otra aparición. Además, las combinaciones de sustituyentes solamente son posibles si dichas combinaciones dan como resultado compuestos estables. Los compuestos estables son compuestos que pueden aislarse a partir de una mezcla de reacción.

a. Definiciones

Como se los usa en la memoria descriptiva y en las reivindicaciones adjuntas, los siguientes términos tienen el significado que se indica.

El término "alcoxilo", como se lo usa en la presente, hace referencia a un grupo alquilo, como se lo define en la presente, unido a la porción molecular progenitora a través de un átomo de oxígeno. Los ejemplos representativos de alcoxilo incluyen, sin limitaciones, metoxilo, etoxilo, propoxilo, 2-propoxilo, butoxilo, ter-butoxilo, pentiloxilo y hexiloxilo.

El término "alquilo" como se lo usa en la presente, hace referencia a una cadena hidrocarbonada saturada lineal o ramificada que contiene entre 1 y 10 átomos de carbono. Los términos "alquilo inferior" y "C₁₋₆ alquilo" hacen referencia a una cadena hidrocarbonada lineal o ramificada que contiene entre 1 y 6 átomos de carbono. El término "C₁₋₃ alquilo" hace referencia a una cadena hidrocarbonada lineal o ramificada que contiene entre 1 y 3 átomos de carbono. Los ejemplos representativos de alquilo incluyen, sin limitaciones, metilo, etilo, n-propilo, iso-propilo, n-butilo, sec-butilo, iso-butilo, ter-butilo, n-pentilo, isopentilo, neopentilo, n-

hexilo, 3-metilhexilo, 2,2-dimetilpentilo, 2,3-dimetilpentilo, n-heptilo, n-octilo, n-nonilo y n-decilo.

El término "alquileo" hace referencia a un grupo divalente derivado de un hidrocarburo de cadena recta o ramificada de entre 1 y 10 átomos de carbono. Los
5 ejemplos representativos de alquileo incluyen, sin limitaciones, $-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)-$, $-\text{C}(\text{CH}_3)_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ y $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2-$.

El término "arilo", como se lo usa en la presente, hace referencia a un fenilo o un arilo bicíclico. El arilo bicíclico es naftilo, un fenilo fusionado a un cicloalquilo monocíclico o un fenilo fusionado a un cicloalqueno monocíclico. Los ejemplos
10 representativos de grupos arilo bicíclicos incluyen, sin limitaciones, dihidroindenilo, indenilo, naftilo, dihidronaftalenilo y tetrahidronaftalenilo. El arilo bicíclico está unido a la porción molecular progenitora a través de cualquier átomo de carbono localizado en el sistema de anillo. Los grupos arilo de la presente invención pueden o no estar sustituidos.

El término "arilalquilo", como se lo usa en la presente, hace referencia a un
15 grupo arilo, tal como se lo define en la presente, unido a la porción molecular progenitora a través de un grupo alquileo, tal como se lo define en la presente. Los ejemplos representativos de arilalquilo incluyen, sin limitaciones, bencilo, 2-feniletilo, 3-fenilpropilo y 2-naft-2-iletilo.

El término "ciano" como se lo usó en la presente, hace referencia a un
20 grupo $-\text{CN}$.

Los términos "cicloalquilo" y "cicloalcano", como se los usa en la presente, hacen referencia a un cicloalquilo monocíclico, bicíclico o tricíclico. El cicloalquilo monocíclico es un sistema de anillos carbocíclico que contiene entre 3 y 8 átomos
25 de carbono, cero heteroátomos y cero enlaces dobles. Los ejemplos de sistemas de anillos monocíclicos incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo y ciclooctilo. El cicloalquilo bicíclico es un cicloalquilo monocíclico fusionado a un anillo cicloalquilo monocíclico o un sistema de anillos monocíclico en puente, donde dos átomos de carbono no adyacentes del anillo monocíclico
30 están unidos a través de un puente de alquileo que contiene 1, 2, 3 ó 4 átomos de carbono. Los ejemplos representativos de sistemas de anillos bicíclicos incluyen, sin limitaciones, biciclo[3.1.1]heptano, biciclo[2.2.1]heptano, biciclo[2.2.2]octano, biciclo[3.2.2]nonano, biciclo[3.3.1]nonano y

biciclo[4.2.1]nonano. Los ejemplos de cicloalquilos tricíclicos incluyen un cicloalquilo bicíclico fusionado a un cicloalquilo monocíclico o un cicloalquilo bicíclico donde dos átomos de carbono no adyacentes del sistema de anillos están unidos por un puente de alquileo de 1, 2, 3 ó 4 átomos de carbono. Los ejemplos representativos de sistemas de anillos tricíclicos incluyen, sin limitaciones, triciclo[3.3.1.0^{3,7}]nonano (octahidro-2,5-metanopentaleno o noradamantano) y triciclo[3.3.1.1^{3,7}]decano (adamantano). Los cicloalquilos monocíclicos, bicíclicos y tricíclicos pueden no estar sustituidos o pueden estar sustituidos, y están unidos a la porción molecular progenitora a través de cualquier átomo del sistema de anillos susceptible a la sustitución.

Los términos "halo" y "halógeno", como se los usa en la presente, hacen referencia a Cl, Br, I o F.

El término "haloalquilo", como se lo usa en la presente, hace referencia a un grupo alquilo, tal como se lo define en la presente, donde uno, dos, tres, cuatro, cinco o seis átomos de hidrógeno han sido reemplazados por halógeno. Los ejemplos representativos de haloalquilo incluyen, sin limitaciones, clorometilo, 2-fluoroetilo, 2,2,2-trifluoroetilo, trifluorometilo, difluorometilo, pentafluoroetilo, 2-cloro-3-fluoropentilo y trifluoropropilo, tal como 3,3,3-trifluoropropilo.

El término "heteroarilo", tal como se lo usa en la presente, hace referencia a un heteroarilo monocíclico o a un heteroarilo bicíclico. El heteroarilo monocíclico es un anillo de cinco o seis miembros. El anillo de cinco miembros contiene dos enlaces dobles. El anillo de 5 miembros puede contener un heteroátomo seleccionado entre O o S o 1, 2, 3 ó 4 átomos de nitrógeno, y opcionalmente contiene un átomo de oxígeno o azufre. El anillo de 6 miembros contiene tres enlaces dobles y 1, 2, 3 ó 4 átomos de nitrógeno. Los ejemplos representativos de grupos heteroarilo monocíclicos incluyen, sin limitaciones, furanilo, imidazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, oxadiazolilo, 1,3-oxazolilo, piridinilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, pirazolilo, pirrolilo, tetrazolilo, tiadiazolilo, 1,3-tiazolilo, tienilo, triazolilo y triazinilo. Los heteroarilos bicíclicos consisten en un heteroarilo monocíclico fusionado a un fenilo, en un heteroarilo monocíclico fusionado a un cicloalquilo monocíclico, en un heteroarilo monocíclico fusionado a un cicloalqueno monocíclico, en un heteroarilo monocíclico fusionado a un heteroarilo monocíclico o en un heteroarilo monocíclico fusionado a un heterociclo monocíclico. Los

ejemplos representativos de grupos heteroarilo bicíclicos incluyen, sin limitaciones, benzofuranilo, benzotienilo, benzoxazolilo, benzimidazolilo, benzoxadiazolilo, 6,7-dihidro-1,3-benzotiazolilo, imidazo[1,2-a]piridinilo, indazolilo, indolilo, isoindolilo, isoquinolinilo, naftiridinilo, piridoimidazolilo, quinolinilo, tiazolo[5,4-b]piridin-2-ilo, tiazolo[5,4-d]pirimidin-2-ilo y 5,6,7,8-tetrahidroquinolin-5-ilo. Los grupos heteroarilo monocíclicos y bicíclicos de la presente invención pueden estar sustituidos o no, y están conectados a la porción molecular progenitora a través de cualquier átomo de carbono o cualquier átomo de nitrógeno dentro de los sistemas de anillos.

Los términos "heterociclo" y "heterocíclico", como se los usa en la presente, hacen referencia a un heterociclo monocíclico, a un heterociclo bicíclico o a un heterociclo tricíclico. El heterociclo monocíclico es un anillo de tres, cuatro, cinco, seis, siete u ocho miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado independientemente del grupo que consiste en O, N y S. El anillo de tres o cuatro miembros contiene cero o un enlace doble y un heteroátomo seleccionado del grupo que consiste en O, N y S. El anillo de cinco miembros contiene cero o un enlace doble y uno, dos o tres heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en O, N y S. El anillo de seis miembros contiene cero, uno o dos enlaces dobles y uno, dos o tres heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en O, N, y S. Los anillos de siete y ocho miembros contienen cero, uno, dos o tres enlaces dobles y uno, dos o tres heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en O, N y S. Los ejemplos representativos de heterociclos monocíclicos incluyen, sin limitaciones, azetidínilo, azepanilo, aziridinilo, diazepanilo, 1,3-dioxanilo, 1,3-dioxolanilo, 1,3-ditiolanilo, 1,3-ditianilo, imidazolinilo, imidazolidinilo, isotiazolinilo, isotiazolidinilo, isoxazolinilo, isoxazolidinilo, morfolinilo, oxadiazolinilo, oxadiazolidinilo, oxazolinilo, oxazolidinilo, piperazinilo, piperidinilo, piranilo, pirazolinilo, pirazolidinilo, pirrolinilo, pirrolidinilo, tetrahidrofurano, tetrahidropiranilo, tetrahidropiridinilo, tetrahidrotienilo, tiadiazolinilo, tiadiazolidinilo, 1,2-tiazinanilo, 1,3-tiazinanilo, tiazolinilo, tiazolidinilo, tiomorpholinilo, 1,1-dioxidotiomorpholinilo (tiomorpholina sulfona), tiopiranilo y tritianilo. El heterociclo bicíclico es un heterociclo monocíclico fusionado a un grupo fenilo, un heterociclo monocíclico fusionado a un cicloalquilo monocíclico, un heterociclo monocíclico fusionado a un cicloalquenilo monocíclico, un heterociclo monocíclico fusionado a un heterociclo monocíclico o un sistema de anillos heterocíclico monocíclico en

puente, donde dos átomos de adyacentes del anillo están unidos por un puente de alquileo de 1, 2, 3 ó 4 átomos de carbono, o por medio de un puente de alquilenilo de 2, 3 ó 4 átomos de carbono. Los ejemplos representativos de heterociclos bicíclicos incluyen, sin limitaciones, benzopiraniolo, benzotiopiraniolo, 5 cromaniolo, 2,3-dihidrobencofuraniolo, 2,3-dihidrobenzotienilo, azabicyclo[2.2.1]heptilo (incluyendo 2-azabicyclo[2.2.1]hept-2-ilo), 2,3-dihidro-1*H*-indolilo, isoindolinilo, octahidrociclopenta[*c*]pirrolilo, octahidropirrolpiridinilo, y tetrahidroisoquinolinilo. Los ejemplos de heterociclos tricíclicos incluyen un heterociclo bicíclico fusionado a un grupo fenilo, un heterociclo bicíclico fusionado 10 a un cicloalquilo monocíclico, un heterociclo bicíclico fusionado a un cicloalquilenilo monocíclico, un heterociclo bicíclico fusionado a un heterociclo monocíclico o un heterociclo bicíclico, donde dos átomos no adyacentes del anillo bicíclico están unidos por un puente de alquileo de 1, 2, 3 ó 4 átomos de carbono, o por medio de un puente alquilenilo de 2, 3 ó 4 átomos de carbono. Los ejemplos de 15 heterociclos tricíclicos incluyen, sin limitaciones, octahidro-2,5-epoxipentaleno, hexahidro-2*H*-2,5-metanociclopenta[*b*]furano, hexahidro-1*H*-1,4-metanociclopenta[*c*]furan, aza-admantano (1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano) y oxa-adamantano (2-oxatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano). Los heterociclos monocíclicos, bicíclicos y tricíclicos están conectados a la porción molecular progenitora a través 20 de cualquier átomo de carbono o cualquier átomo de nitrógeno contenido en los anillos, y puede estar no sustituido o sustituido.

El término "heteroátomo", como se lo usa en la presente, hace referencia a un átomo de nitrógeno, oxígeno o azufre.

El término "hidroxi" o "hidroxilo", como se lo usa en la presente, hace 25 referencia a un grupo -OH.

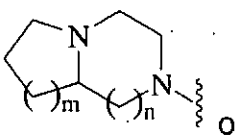
El término "hidroxialquilo", como se lo usa en la presente, hace referencia a al menos un grupo hidroxilo, como se lo define en la presente, unido a la porción molecular progenitora a través de un grupo alquilo, como se lo define en la presente. Los ejemplos representativos de hidroxialquilo incluyen, sin limitaciones, 30 hidroximetilo, 2-hidroxietilo, 2-metil-2-hidroxietilo, 3-hidroxipropilo, 2,3-dihidroxipentilo y 2-etil-4-hidroxieptilo.

b. Compuestos

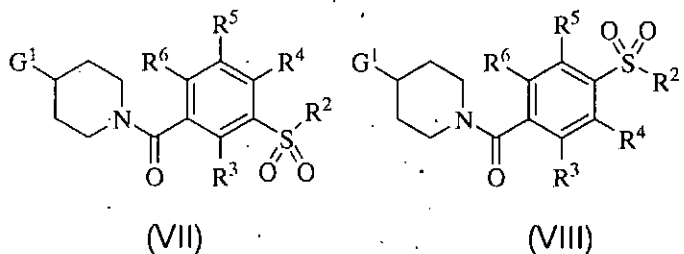
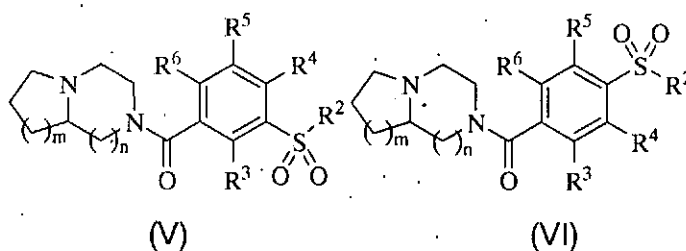
Los compuestos de la invención tienen la fórmula (I), la fórmula (II), la fórmula (III) o la fórmula (IV) definidas con anterioridad.

Los valores particulares de los grupos variables en los compuestos de fórmula (I), de fórmula (II), de fórmula (III) o de fórmula (IV) son los que se indicará más adelante. Dichos valores pueden usarse donde sea apropiado con cualquiera de los otros valores, definiciones, reivindicaciones o realizaciones que se han definido o que se definirán más adelante en la presente.

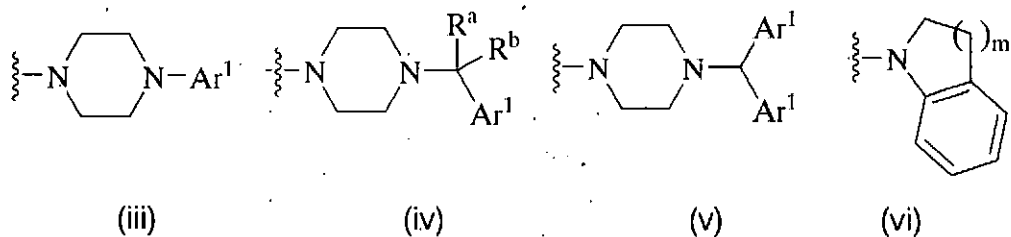
Como se describe precedentemente de manera general para los compuestos de fórmula (I) o fórmula (II), R^1 se puede seleccionar entre X, donde X

es ; m y n son en forma independiente 1 o 2; y G^1 es azetidino, pirrolidino, piperidino, morfolino, tiomorfolino o azepano, donde G^1 se conecta a través del átomo de nitrógeno de dicho azetidino, pirrolidino, piperidino, morfolino, tiomorfolino o azepano.

De este modo, los compuestos abarcados por la fórmula (I) o la fórmula (II) incluyen compuestos de las siguientes fórmula (V), fórmula (VI), fórmula (VII), o fórmula (VIII) y sales aceptables farmacéuticamente de los mismos:

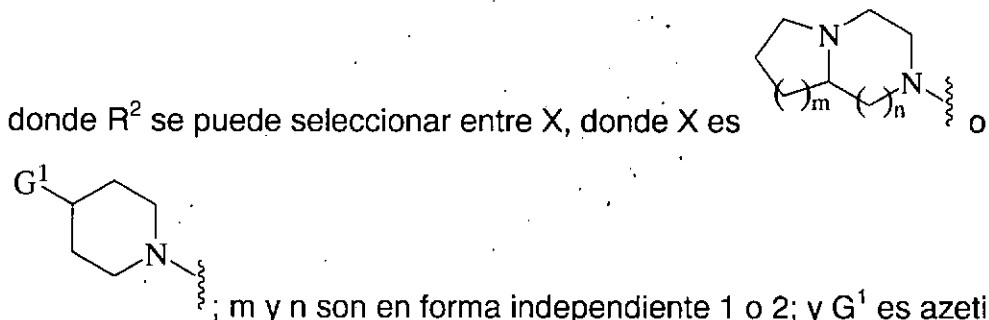


donde R^2 es Y, y Y se selecciona entre $-NR^cAr^1$, $-NR^cAr^2-Ar^1$, $-NR^cCH(Ar^1)_2$, $-NR^c(CR^aR^b)_pAr^1$, $-NR^c(CR^aR^b)_pCH(Ar^1)_2$, $-NR^c-G^2$, $-NR^c-G^2-Ar^1$, (iii), (iv), (v) o (vi);



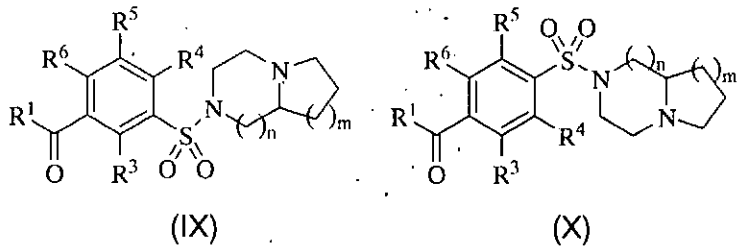
- Ar¹, en cada caso, es en forma independiente arilo o heteroarilo, donde dichos arilo y heteroarilo no se sustituyen o se sustituyen con 1, 2, 3, o 4, o 5
- 5 sustituyentes seleccionados entre alcoxi, alquilo, ciano, haloalquilo, halógeno, o -N(alquilo)₂; Ar² es arilo o heteroarilo, donde dichos arilo y heteroarilo no se sustituyen o se sustituyen con 1, 2, 3, o 4 sustituyentes seleccionados entre alcoxi, alquilo, ciano, haloalquilo, o halógeno; G² es cicloalquilo; R^a y R^b son en cada caso en forma independiente hidrógeno, alquilo, o hidroxialquilo; R^c es hidrógeno o
- 10 alquilo; p es 1, 2, 3, o 4; y R³, R⁴, R⁵ y R⁶ son como se revela en el Resumen de la invención y las realizaciones descritas aquí.

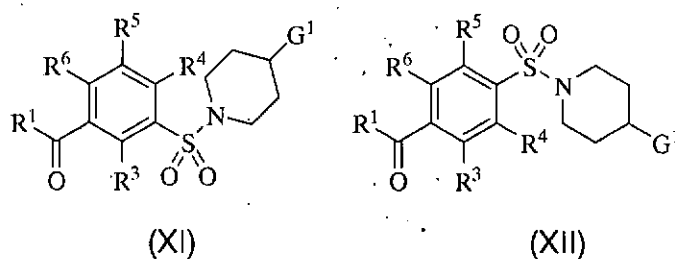
Otros compuestos de fórmula (I) o fórmula (II) pueden incluir compuestos



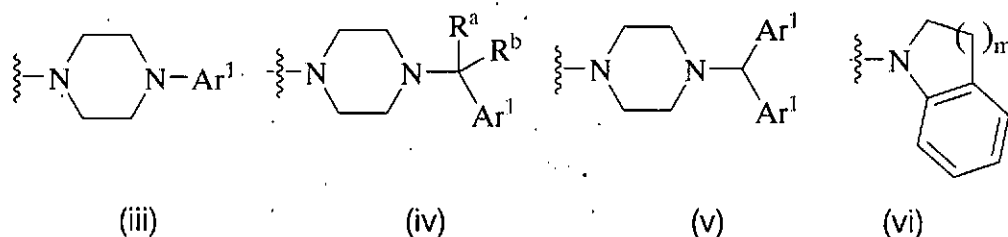
- 15 pirrolidinilo, piperidinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo o azepanilo, donde G¹ se conecta a través del átomo de nitrógeno de dicho azetidino, pirrolidinilo, piperidinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo o azepanilo.

- De este modo, los compuestos abarcados por la fórmula (I) o fórmula (II) incluyen compuestos de las siguientes fórmula (IX), fórmula (X), fórmula (XI), o
- 20 fórmula (XII) y sales aceptables farmacéuticamente de los mismos:





donde R^1 es Y, y Y se selecciona entre $-NR^cAr^1$, $-NR^cAr^2-Ar^1$, $-NR^cCH(Ar^1)_2$, $-NR^c(CR^aR^b)_pAr^1$, $-NR^c(CR^aR^b)_pCH(Ar^1)_2$, $-NR^c-G^2$, $-NR^c-G^2-Ar^1$, (iii), (iv), (v) o (vi);



Ar^1 , en cada caso, es en forma independiente arilo o heteroarilo, donde dichos arilo y heteroarilo no se sustituyen o se sustituyen con 1, 2, 3, o 4, o 5

sustituyentes seleccionados entre alcoxi, alquilo, ciano, haloalquilo, halógeno, o

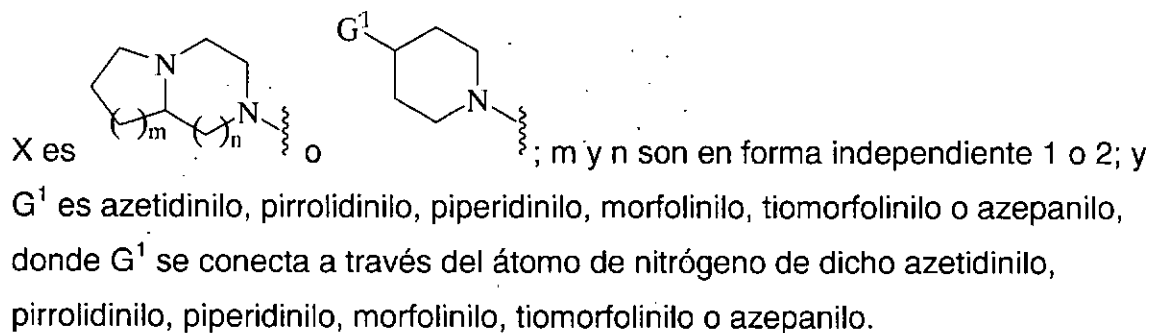
$-N(alquilo)_2$; Ar^2 es arilo o heteroarilo, donde dichos arilo y heteroarilo no se

sustituyen o se sustituyen con 1, 2, 3, o 4 sustituyentes seleccionados entre alcoxi, alquilo, ciano, haloalquilo, o halógeno; G^2 es cicloalquilo; R^a y R^b son en cada caso

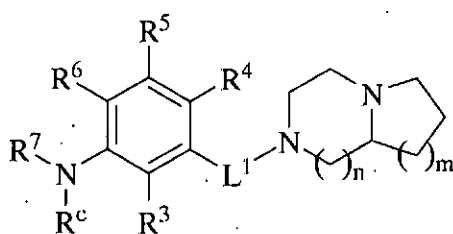
en forma independiente hidrógeno, alquilo, o hidroxialquilo; R^c es hidrógeno o

alquilo; p es 1, 2, 3, o 4; y R^3 , R^4 , R^5 y R^6 son como se revela en el Resumen de la invención y las realizaciones descritas aquí.

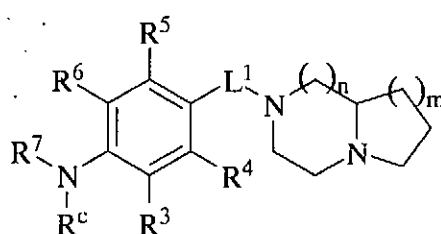
Como se describe precedentemente de manera general para los compuestos de fórmula (III) o fórmula (IV), R^2 se puede seleccionar entre X, donde



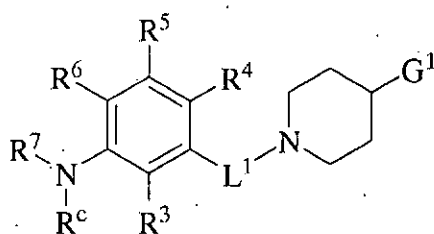
De este modo, los compuestos abarcados por la fórmula (III) o fórmula (IV) incluyen compuestos de las siguientes fórmula (XIII), fórmula (XIV), fórmula (XV), o fórmula (XVI) y sales aceptables farmacéuticamente los mismos:



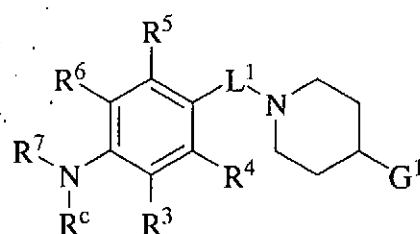
(XIII)



(XIV)

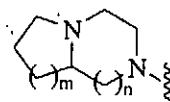


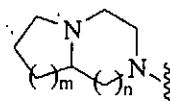
(XV)

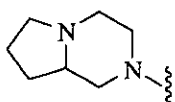


(XVI)

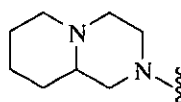
- 5 donde L^1 es $C(O)$ o $S(O)_2$; R^7 es $-S(O)_2Ar^3$, $-C(O)Ar^3$, $-S(O)_2(CR^aR^b)_pAr^3$, $-C(O)(CR^aR^b)_pAr^3$, $-S(O)_2(CR^aR^b)_pCH(Ar^3)_2$, $-C(O)(CR^aR^b)_pCH(Ar^3)_2$, $-C(O)CH(Ar^3)_2$, o $-CH(Ar^3)_2$; Ar^3 , en cada caso, es arilo o heteroarilo, donde dichos arilo y heteroarilo no se sustituyen o se sustituyen con 1, 2, 3, 4, o 5 sustituyentes seleccionados entre alcoxi, alquilo, ciano, haloalquilo, o halógeno; R^a y R^b son en cada caso en forma independiente hidrógeno, alquilo, o hidroxialquilo; p es 1, 2, 3, 10 o 4; y R^3 , R^4 , R^5 , R^6 y R^c son como se revela en el Resumen de la invención y las realizaciones descritas aquí.



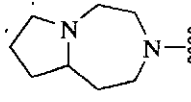
- Para cada subestructura donde X es  y m y n son en forma independiente 1 o 2; existen las siguientes realizaciones las cuales definen 15 adicionalmente el espectro de la presente invención. De manera acorde, un aspecto de la invención se dirige a un grupo de subestructuras donde X es de fórmula (a), (b), (c), o (d).



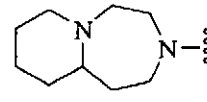
(a)



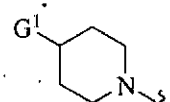
(b)

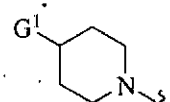


(c)

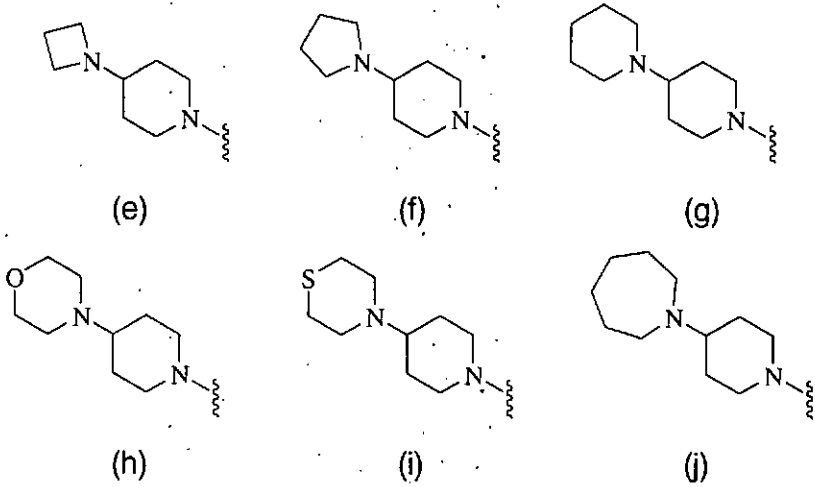


(d)



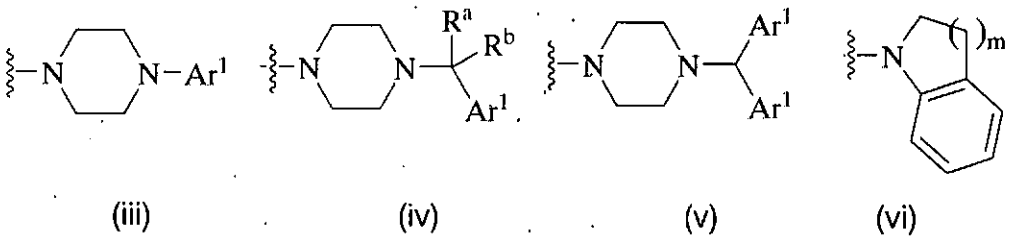
- 20 Para cada subestructura donde X es  y G^1 es azetidino, pirrolidinilo, piperidinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo o azepanilo, donde G^1 se conecta

a través del átomo de nitrógeno de dicho azetidino, pirrolidino, piperidino, morfolino, tiomorfolino o azepano; existen las siguientes realizaciones las cuales definen adicionalmente el espectro de los compuestos de la presente invención. De manera acorde, un aspecto de la invención se dirige a un grupo de subestructuras donde X es de fórmula (e), (f), (g), (h), (i), o (j).



10

Como se describe precedentemente de manera general para los compuestos de fórmula (I) o fórmula (II), uno de R^1 y R^2 se selecciona entre Y. Y se selecciona entre $-NR^cAr^1$, $-NR^cAr^2-Ar^1$, $-NR^cCH(Ar^1)_2$, $-NR^c(CR^aR^b)_pAr^1$, $-NR^c(CR^aR^b)_pCH(Ar^1)_2$, $-NR^c-G^2$, $-NR^c-G^2-Ar^1$, (iii), (iv), (v) o (vi);



15

Ar^1 , en cada caso, es en forma independiente arilo o heteroarilo, donde dichos arilo y heteroarilo no se sustituyen o se sustituyen con 1, 2, 3, o 4, o 5 sustituyentes seleccionados entre alcoxi, alquilo, ciano, haloalquilo, halógeno, o $-N(alquilo)_2$; Ar^2 es arilo o heteroarilo, donde dichos arilo y heteroarilo no se sustituyen o se sustituyen con 1, 2, 3, o 4 sustituyentes seleccionados entre alcoxi, alquilo, ciano, haloalquilo, o halógeno; G^2 es cicloalquilo; p es 1, 2, 3, o 4.

20

En una forma de realización, G^2 es cicloalquilo.
En otra forma de realización, G^2 es ciclopropilo.

En una forma de realización, para los compuestos de fórmula (I), fórmula (II), fórmula (III) o fórmula (IV), R^a y R^b son en cada caso en forma independiente hidrógeno, alquilo, o hidroxialquilo.

5 En otra forma de realización, para los compuestos de fórmula (I), fórmula (II), fórmula (III) o fórmula (IV), R^a y R^b son en cada caso en forma independiente hidrógeno o hidroxialquilo.

En una forma de realización adicional, para los compuestos de fórmula (I), fórmula (II), fórmula (III) o fórmula (IV), R^a y R^b son en cada caso hidrógeno.

10 En una forma de realización, para los compuestos de fórmula (I), fórmula (II), fórmula (III) o fórmula (IV), R^c es hidrógeno o alquilo.

En otra forma de realización, para los compuestos de fórmula (I), fórmula (II), fórmula (III) o fórmula (IV), R^c es hidrógeno.

En una forma de realización adicional, para los compuestos de fórmula (I), fórmula (II), fórmula (III) o fórmula (IV), R^c es alquilo.

15 En una forma de realización para los compuestos de fórmula (I), fórmula (II), fórmula (III) o fórmula (IV), R^3 , R^4 , R^5 y R^6 se seleccionan en forma independiente entre sí entre hidrógeno, alcoxi, alquilo, y halógeno.

20 En otra forma de realización para los compuestos de fórmula (I), fórmula (II), fórmula (III) o fórmula (IV), dos de R^3 , R^4 , R^5 y R^6 son halógeno, y los otros son hidrógeno.

En otra forma de realización para los compuestos de fórmula (I), fórmula (II), fórmula (III) o fórmula (IV), uno de R^3 , R^4 , R^5 y R^6 son alquilo, y los otros son hidrógeno.

25 En una forma de realización adicional para los compuestos de fórmula (I), fórmula (II), fórmula (III) o fórmula (IV), uno de R^3 , R^4 , R^5 y R^6 son halógeno, y los otros son hidrógeno.

En una forma de realización para los compuestos de fórmula (III) o fórmula (IV), L^1 es $C(O)$ o $S(O)_2$.

30 En otra forma de realización para los compuestos de fórmula (III) o fórmula (IV), L^1 es $C(O)$.

En una forma de realización adicional para los compuestos de fórmula (III) o fórmula (IV), L^1 es $S(O)_2$.

En una forma de realización para los compuestos de fórmula (III) o fórmula (IV), R^7 es $-S(O)_2Ar^3$, $-C(O)Ar^3$, $-S(O)_2(CR^aR^b)_pAr^3$, $-C(O)(CR^aR^b)_pAr^3$, $-S(O)_2(CR^aR^b)_pCH(Ar^3)_2$, $-C(O)(CR^aR^b)_pCH(Ar^3)_2$, $-C(O)CH(Ar^3)_2$, o $-CH(Ar^3)_2$; donde, Ar^3 , en cada caso, es arilo o heteroarilo, donde dichos arilo y heteroarilo no se sustituyen o se sustituyen con 1, 2, 3, 4, o 5 sustituyentes seleccionados entre alcoxí, alquilo, ciano, haloalquilo, o halógeno.

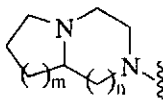
En otra forma de realización para los compuestos de fórmula (III) o fórmula (IV), R^7 es $-S(O)_2Ar^3$, $-C(O)Ar^3$, $-S(O)_2(CR^aR^b)_pAr^3$, $-C(O)(CR^aR^b)_pAr^3$.

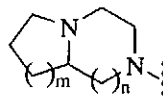
En una forma de realización adicional, para los compuestos de fórmula (III) o fórmula (IV), R^7 es $-S(O)_2Ar^3$ o $-C(O)Ar^3$.

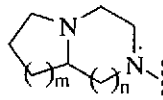
En otra forma de realización para los compuestos de fórmula (III) o fórmula (IV), R^7 es $-S(O)_2(CR^aR^b)_pCH(Ar^3)_2$, $-C(O)(CR^aR^b)_pCH(Ar^3)_2$, $-C(O)CH(Ar^3)_2$, o $-CH(Ar^3)_2$.

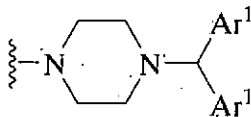
En una forma de realización adicional, para los compuestos de fórmula (III) o fórmula (IV), R^7 es $-C(O)CH(Ar^3)_2$, o $-CH(Ar^3)_2$.

En una forma de realización para los compuestos de fórmula (I) o fórmula

(II), R^1 es X, donde X es ; R^2 es Y; y Y es $-NR^cAr^1$. En otra forma de realización para los compuestos de fórmula (I), R^1 es X, donde X es

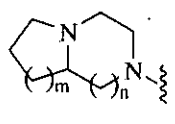
; n es 1; R^2 es Y; y Y es $-NR^cAr^1$; Ar^1 es arilo; y R^3 , R^4 , R^5 y R^6 son en forma independiente entre sí hidrógeno o halógeno. En una forma de realización para los compuestos de fórmula (I) o fórmula (II), R^1 es X, donde X es

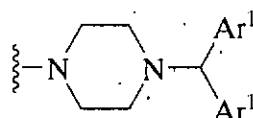
; n es 1; R^2 es Y; y Y es $-NR^cCH(Ar^1)_2$, $-NR^c(CR^aR^b)_pCH(Ar^1)_2$, o (v).



(v)

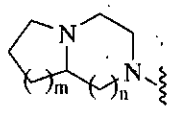
En otra forma de realización para los compuestos de fórmula (I), R^1 es X,

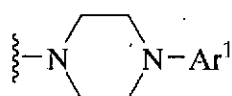
donde X es ; n es 1; R^2 es Y; y Y es $-NR^cCH(Ar^1)_2$, $-NR^c(CR^aR^b)_pCH(Ar^1)_2$, o (v);



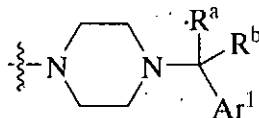
(v)

R^a y R^b son en cada caso hidrógeno; R^c es hidrógeno; p es 1, 2 o 3; Ar^1 , en cada caso, es arilo; y R^3 , R^4 , R^5 y R^6 son en forma independiente entre sí hidrógeno o halógeno. En una forma de realización para los compuestos de fórmula (I) o

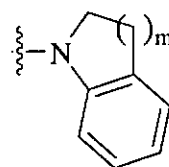
fórmula (II), R^1 es X, donde X es ; n es 1; R^2 es Y; y Y es $-NR^cAr^2-Ar^1$, $-NR^c(CR^aR^b)_pAr^1$, $-NR^c-G^2-Ar^1$, (iii), (iv), o (vi).



(iii)

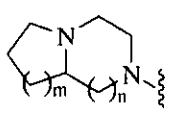


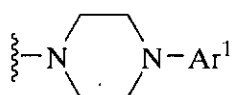
(iv)



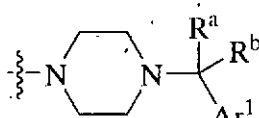
(vi)

En otra forma de realización para los compuestos de fórmula (I), R^1 es X,

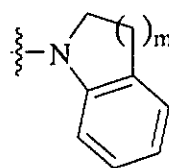
donde X es ; n es 1; R^2 es Y; y Y es $-NR^cAr^2-Ar^1$, $-NR^c(CR^aR^b)_pAr^1$, $-NR^c-G^2-Ar^1$, (iii), (iv), o (vi);



(iii)

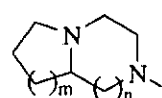


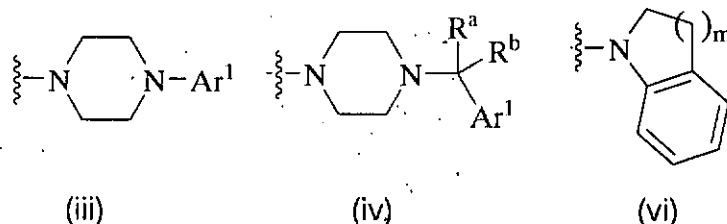
(iv)



(vi)

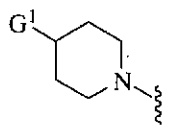
R^a y R^b son, en cada caso, en forma independiente hidrógeno o hidroxialquilo; R^c es hidrógeno; p es 1, 2 o 3; Ar^1 es arilo; Ar^2 es arilo; G^2 es ciclopropilo; y R^3 , R^4 , R^5 y R^6 son en forma independiente entre sí hidrógeno o halógeno. En una forma de realización adicional para los compuestos de fórmula (II), R^1 es X, donde X es

; n es 1; R² es Y; y Y es -NR^cAr²-Ar¹, -NR^c(CR^aR^b)_pAr¹, -NR^c-G²-Ar¹, (iii), (iv), o (vi);



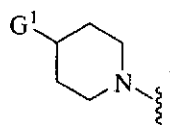
- 5 R^a y R^b son, en cada caso, en forma independiente hidrógeno o hidroxialquilo; R^c es hidrógeno; p es 1, 2 o 3; Ar¹ es arilo; Ar² es arilo; G² es ciclopropilo; y R³, R⁴, R⁵ y R⁶ son en forma independiente entre sí hidrógeno o halógeno.

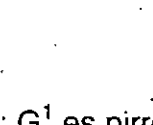
En una forma de realización para los compuestos de fórmula (I) o fórmula



(II), donde R¹ es X; y X es

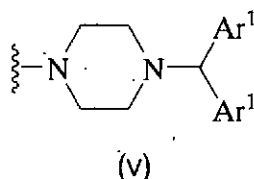
- 10 En otra forma de realización para los compuestos de fórmula (I), donde R¹



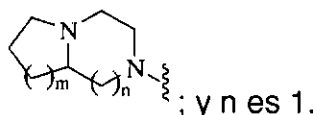
es X; y X es ; G¹ es pirrolidinilo o piperidinilo; R² es Y; Y es NR^cAr¹; R^c es hidrógeno; y Ar¹ es arilo, donde dicho arilo no se sustituye o se sustituye con 1, 2, o 3 sustituyentes seleccionados entre haloalquilo y halógeno.

En una forma de realización para los compuestos de fórmula (I) o fórmula

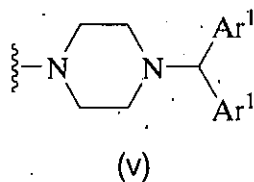
- 15 (II), donde R¹ es Y; Y es -NR^cCH(Ar¹)₂, -NR^c(CR^aR^b)_pCH(Ar¹)₂, o (v);



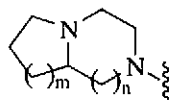
R^a y R^b en cada caso son en forma independiente hidrógeno; R² es X; X es



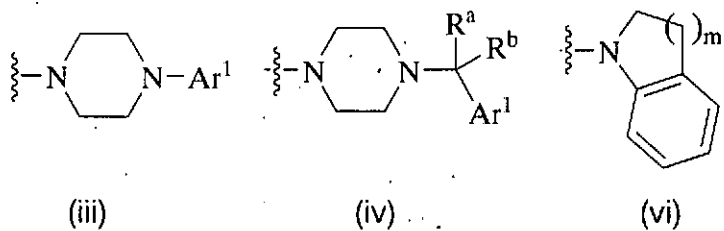
- 20 En otra forma de realización para los compuestos de fórmula (I), donde R¹ es Y; Y es -NR^cCH(Ar¹)₂, -NR^c(CR^aR^b)_pCH(Ar¹)₂, o (v);

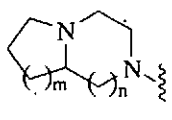


Ar¹, en cada caso, es en forma independiente arilo, donde dichos arilos no se
sustituyen o se sustituyen con 1, 2, 3, o 4, o 5 sustituyentes seleccionados entre
5 alcoxi, alquilo, ciano, haloalquilo, halógeno, o -N(alquilo)₂; R^a y R^b en cada caso

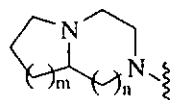
son en forma independiente hidrógeno; p es 1 o 2; R² es X; X es ; y n
es 1; y R³, R⁴, R⁵ y R⁶ son en forma independiente entre sí hidrógeno o halógeno.

En una forma de realización para los compuestos de fórmula (I) o fórmula
(II), donde R¹ es Y; Y es -NR^cAr¹, -NR^c(CR^aR^b)_pAr¹, -NR^c-G², -NR^c-G²-Ar¹, (iii), (iv),
10 o (vi);

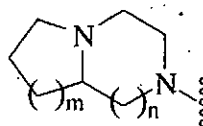


R² es X; y X es 

En otra forma de realización para los compuestos de fórmula (I), donde R¹
15 es Y; Y es -NR^cAr¹, -NR^c(CR^aR^b)_pAr¹, -NR^c-G², o -NR^c-G²-Ar¹; R^a y R^b son
independientemente, en cada caso, hidrógeno o hidroxialquilo; p es 1, 2 o 3; Ar¹,
en cada caso, es en forma independiente arilo; donde dichos arilos no se
sustituyen o se sustituyen con 1, 2, 3, o 4, o 5 sustituyentes seleccionados entre
alcoxi, alquilo, ciano, haloalquilo, halógeno, o -N(alquilo)₂; G² es cicloalquilo,
20 donde cicloalquilo es ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, o ciclohexilo; R² es X; y

X es ; y R³, R⁴, R⁵ y R⁶ son en forma independiente entre sí hidrógeno
o halógeno.

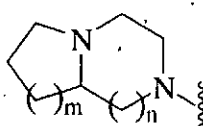
En una forma de realización para los compuestos de fórmula (III) donde L¹
es C(O); R² es X; X es (i);



(i)

- 5 R^7 es $-S(O)_2Ar^3$, $-C(O)Ar^3$, $-S(O)_2(CR^aR^b)_pAr^3$, o $-C(O)(CR^aR^b)_pAr^3$; y Ar^3 , en cada caso, es arilo, donde dicho arilo no se sustituye o se sustituye con 1, 2, 3, 4, o 5 sustituyentes seleccionados entre alcoxi, alquilo, ciano, haloalquilo, o halógeno.

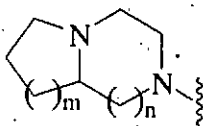
En otra forma de realización para los compuestos de fórmula (IV) donde L^1 es $C(O)$; R^2 es X ; X es (i);



(i)

- 10 R^7 es $-S(O)_2Ar^3$, $-C(O)Ar^3$, $-S(O)_2(CR^aR^b)_pAr^3$, o $-C(O)(CR^aR^b)_pAr^3$; y Ar^3 es arilo, donde dicho arilo no se sustituye o se sustituye con 1, 2, 3, 4, o 5 sustituyentes seleccionados entre alcoxi, alquilo, ciano, haloalquilo, o halógeno.

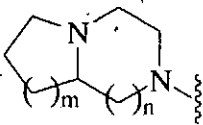
En otra forma de realización para los compuestos de fórmula (III) donde L^1 es $C(O)$; R^2 es X ; X es (i);



(i)

- 15 R^7 es $-S(O)_2(CR^aR^b)_pCH(Ar^3)_2$, $-C(O)(CR^aR^b)_pCH(Ar^3)_2$, $-C(O)CH(Ar^3)_2$, o $-CH(Ar^3)_2$; Ar^3 , en cada caso, es arilo, donde dicho arilo no se sustituye o se sustituye con 1, 2, 3, 4, o 5 sustituyentes seleccionados entre alcoxi, alquilo, ciano, haloalquilo, o halógeno; y p es 1, 2, o 3.

En otra forma de realización para los compuestos de fórmula (IV) donde L^1 es $C(O)$; R^2 es X ; X es (i);



(i)

- 25 R^7 es $-S(O)_2(CR^aR^b)_pCH(Ar^3)_2$, $-C(O)(CR^aR^b)_pCH(Ar^3)_2$, $-C(O)CH(Ar^3)_2$, o $-CH(Ar^3)_2$; Ar^3 , en cada caso, es arilo, donde dicho arilo no se sustituye o se

sustituye con 1, 2, 3, 4, o 5 sustituyentes seleccionados entre alcoxi, alquilo, ciano, haloalquilo, o halógeno; y p es 1, 2, o 3.

Las realizaciones específicas de compuestos contemplados como parte de la invención incluyen, pero no se limitan a:

3-[(8a*R*)-hexahidropirrol[1,2-*a*]pirazin-2(1*H*)-ilcarbonil]-*N*-[4-(trifluorometil)fenil]bencenosulfonamida;

N-(2-fluorofenil)-3-[(8a*R*)-hexahidropirrol[1,2-*a*]pirazin-2(1*H*)-ilcarbonil]bencenosulfonamida;

10 *N*-(3-fluorofenil)-3-[(8a*S*)-hexahidropirrol[1,2-*a*]pirazin-2(1*H*)-ilcarbonil]bencenosulfonamida;

N-(2,6-difluorofenil)-3-[(8a*S*)-hexahidropirrol[1,2-*a*]pirazin-2(1*H*)-ilcarbonil]bencenosulfonamida;

15 *N*-(4-fluorofenil)-3-[(8a*S*)-hexahidropirrol[1,2-*a*]pirazin-2(1*H*)-ilcarbonil]bencenosulfonamida;

3-[(8a*S*)-hexahidropirrol[1,2-*a*]pirazin-2(1*H*)-ilcarbonil]-*N*-[3-(trifluorometil)fenil]bencenosulfonamida;

N-(3-fluorofenil)-3-[(8a*R*)-hexahidropirrol[1,2-*a*]pirazin-2(1*H*)-ilcarbonil]bencenosulfonamida;

20 3-[(8a*S*)-hexahidropirrol[1,2-*a*]pirazin-2(1*H*)-ilcarbonil]-*N*-[4-(trifluorometil)fenil]bencenosulfonamida;

N-(2-clorofenil)-3-[(8a*R*)-hexahidropirrol[1,2-*a*]pirazin-2(1*H*)-ilcarbonil]bencenosulfonamida;

25 *N*-(2-clorofenil)-3-[(8a*S*)-hexahidropirrol[1,2-*a*]pirazin-2(1*H*)-ilcarbonil]bencenosulfonamida;

N-(2,3-difluorofenil)-3-[(8a*S*)-hexahidropirrol[1,2-*a*]pirazin-2(1*H*)-ilcarbonil]bencenosulfonamida;

N-(2,5-difluorofenil)-3-[(8a*S*)-hexahidropirrol[1,2-*a*]pirazin-2(1*H*)-ilcarbonil]bencenosulfonamida;

30 *N*-(2,6-difluorofenil)-3-[(8a*R*)-hexahidropirrol[1,2-*a*]pirazin-2(1*H*)-ilcarbonil]bencenosulfonamida;

N-(2,3-difluorofenil)-3-[(8a*R*)-hexahidropirrol[1,2-*a*]pirazin-2(1*H*)-ilcarbonil]bencenosulfonamida;

- N*-(2,5-difluorofenil)-3-[(8a*R*)-hexahidropirrolo[1,2-*a*]pirazin-2(1*H*)-ilcarbonil]bencenosulfonamida;
- N*-(2,4-difluorofenil)-3-[(8a*S*)-hexahidropirrolo[1,2-*a*]pirazin-2(1*H*)-ilcarbonil]bencenosulfonamida;
- 5 *N*-(2-fluorofenil)-3-[(8a*S*)-hexahidropirrolo[1,2-*a*]pirazin-2(1*H*)-ilcarbonil]bencenosulfonamida;
- N*-(2,4-difluorofenil)-3-[(8a*R*)-hexahidropirrolo[1,2-*a*]pirazin-2(1*H*)-ilcarbonil]bencenosulfonamida;
- 10 3-[(8a*S*)-hexahidropirrolo[1,2-*a*]pirazin-2(1*H*)-ilcarbonil]-*N*-[2-(trifluorometil)fenil]bencenosulfonamida;
- 4-cloro-2-fluoro-*N*-(2-fluorofenil)-5-[(8a*R*)-hexahidropirrolo[1,2-*a*]pirazin-2(1*H*)-ilcarbonil]bencenosulfonamida;
- N*-(3-clorofenil)-3-[(8a*S*)-hexahidropirrolo[1,2-*a*]pirazin-2(1*H*)-ilcarbonil]bencenosulfonamida;
- 15 (8a*R*)-2-[3-({4-[bis(4-fluorofenil)metil]piperazin-1-il}sulfonil)benzoil]octahidropirrolo[1,2-*a*]pirazina;
- (8a*S*)-2-[3-({4-[bis(4-fluorofenil)metil]piperazin-1-il}sulfonil)benzoil]octahidropirrolo[1,2-*a*]pirazina;
- (8a*R*)-2-[3-[(4-benzhidrilpiperazin-1-il)sulfonil]benzoil]octahidropirrolo[1,2-*a*]pirazina;
- 20 *N*-(3-clorofenil)-3-[(8a*R*)-hexahidropirrolo[1,2-*a*]pirazin-2(1*H*)-ilcarbonil]bencenosulfonamida;
- N*-(2,2-difeniletil)-3-[(8a*R*)-hexahidropirrolo[1,2-*a*]pirazin-2(1*H*)-ilcarbonil]bencenosulfonamida;
- 25 3-[(8a*R*)-hexahidropirrolo[1,2-*a*]pirazin-2(1*H*)-ilcarbonil]-*N*-[2-(trifluorometil)fenil]bencenosulfonamida;
- (8a*S*)-2-[3-[(4-benzhidrilpiperazin-1-il)sulfonil]benzoil]octahidropirrolo[1,2-*a*]pirazina;
- N*-(3,3-difenilpropil)-3-[(8a*R*)-hexahidropirrolo[1,2-*a*]pirazin-2(1*H*)-ilcarbonil]bencenosulfonamida;
- 30 *N*-(3,3-difenilpropil)-3-[(8a*S*)-hexahidropirrolo[1,2-*a*]pirazin-2(1*H*)-ilcarbonil]bencenosulfonamida;

- N*-(2,2-difeniletil)-3-[(8*aS*)-hexahidropirrolo[1,2-*a*]pirazin-2(1*H*)-ilcarbonil]bencenosulfonamida;
- 4-cloro-3-[(8*aR*)-hexahidropirrolo[1,2-*a*]pirazin-2(1*H*)-ilcarbonil]-*N*-[4-(trifluorometil)fenil]bencenosulfonamida;
- 5 *N*-[2-(4-fluorofenil)etil]-3-[(8*aS*)-hexahidropirrolo[1,2-*a*]pirazin-2(1*H*)-ilcarbonil]bencenosulfonamida;
- 2-cloro-5-[(8*aR*)-hexahidropirrolo[1,2-*a*]pirazin-2(1*H*)-ilcarbonil]-*N*-[4-(trifluorometil)fenil]bencenosulfonamida;
- (8*aS*)-2-(3-{[4-(4-fluorofenil)piperazin-1-il]sulfonil}benzoil)octahidropirrolo[1,2-*a*]pirazina;
- 10 *N*-1,1'-bifenil-2-il-3-[(8*aS*)-hexahidropirrolo[1,2-*a*]pirazin-2(1*H*)-ilcarbonil]bencenosulfonamida;
- 3-(octahidro-2*H*-pirido[1,2-*a*]pirazin-2-ilcarbonil)-*N*-[4-(trifluorometil)fenil]bencenosulfonamida;
- 15 3-(octahidro-2*H*-pirido[1,2-*a*]pirazin-2-ilcarbonil)-*N*-[3-(trifluorometil)fenil]bencenosulfonamida;
- N*-(2-fluorofenil)-3-(octahidro-2*H*-pirido[1,2-*a*]pirazin-2-ilcarbonil)bencenosulfonamida;
- N*-(4-fluorofenil)-3-[(4-pirrolidin-1-il)piperidin-1-il]carbonil]bencenosulfonamida;
- 20 *N*-fenil-3-[(4-pirrolidin-1-il)piperidin-1-il]carbonil]bencenosulfonamida;
- 3-[(4-pirrolidin-1-il)piperidin-1-il]carbonil]-*N*-[4-(trifluorometil)fenil]bencenosulfonamida;
- 3-[(4-pirrolidin-1-il)piperidin-1-il]carbonil]-*N*-[3-
- 25 (trifluorometil)fenil]bencenosulfonamida;
- N*-(3-fluorofenil)-3-[(4-pirrolidin-1-il)piperidin-1-il]carbonil]bencenosulfonamida;
- N*-(2-fluorofenil)-3-[(4-pirrolidin-1-il)piperidin-1-il]carbonil]bencenosulfonamida;
- 30 3-(1,4'-bipiperidin-1'-ilcarbonil)-*N*-(4-fluorofenil)bencenosulfonamida;
- 3-(1,4'-bipiperidin-1'-ilcarbonil)-*N*-(2-fluorofenil)bencenosulfonamida;
- 3-(1,4'-bipiperidin-1'-ilcarbonil)-*N*-(3-fluorofenil)bencenosulfonamida;
- 3-(1,4'-bipiperidin-1'-ilcarbonil)-*N*-[4-(trifluorometil)fenil]bencenosulfonamida;

- (8a*R*)-2-([3-([4-[bis(4-fluorofenil)metil]piperazin-1-il)carbonil]fenil)sulfonil]octahidropirrolo[1,2-*a*]pirazina;
- (8a*S*)-2-([3-([4-[bis(4-fluorofenil)metil]piperazin-1-il)carbonil]fenil)sulfonil]octahidropirrolo[1,2-*a*]pirazina;
- 5 (8a*R*)-2-([3-([4-benzhidrilpiperazin-1-il)carbonil]fenil)sulfonil]octahidropirrolo[1,2-*a*]pirazina;
- N*-(2,2-difeniletile)-3-[(8a*S*)-hexahidropirrolo[1,2-*a*]pirazin-2(1*H*)-ilsulfonil]benzamida;
- (8a*S*)-2-([3-([4-benzhidrilpiperazin-1-il)carbonil]fenil)sulfonil]octahidropirrolo[1,2-*a*]pirazina;
- 10 *N*-(3,3-difenilpropil)-3-[(8a*S*)-hexahidropirrolo[1,2-*a*]pirazin-2(1*H*)-ilsulfonil]benzamida;
- N*-[2-(4-fluorofenil)etil]-3-[(8a*S*)-hexahidropirrolo[1,2-*a*]pirazin-2(1*H*)-ilsulfonil]benzamida;
- 15 3-[(8a*R*)-hexahidropirrolo[1,2-*a*]pirazin-2(1*H*)-ilcarbonil]-*N*-[(1*S*)-2-idroxi-1-feniletile]bencenosulfonamida;
- 4-cloro-2-fluoro-*N*-(2-fluorofenil)-5-[(8a*S*)-hexahidropirrolo[1,2-*a*]pirazin-2(1*H*)-ilcarbonil]bencenosulfonamida;
- 4-cloro-*N*-(3,3-difenilpropil)-2-fluoro-5-[(8a*S*)-hexahidropirrolo[1,2-*a*]pirazin-2(1*H*)-ilcarbonil]bencenosulfonamida;
- 20 3-[(8a*S*)-hexahidropirrolo[1,2-*a*]pirazin-2(1*H*)-ilsulfonil]-*N*-[(1*R*,2*S*)-2-fenilciclopropil]benzamida;
- 3-[(8a*S*)-hexahidropirrolo[1,2-*a*]pirazin-2(1*H*)-ilcarbonil]-*N*-[(1*R*,2*S*)-2-fenilciclopropil]bencenosulfonamida;
- 25 4-[(8a*R*)-hexahidropirrolo[1,2-*a*]pirazin-2(1*H*)-ilcarbonil]-*N*-[(1*S*)-2-idroxi-1-feniletile]bencenosulfonamida;
- (8a*R*)-2-[2-cloro-5-(2,3-dihidro-1*H*-indol-1-il)sulfonil]-4-fluorobenzile]octahidropirrolo[1,2-*a*]pirazina;
- 2,4-dicloro-*N*-(2-fluorofenil)-5-[(8a*R*)-hexahidropirrolo[1,2-*a*]pirazin-2(1*H*)-ilcarbonil]bencenosulfonamida;
- 30 *N*-(2-fluoro-5-[(8a*R*)-hexahidropirrolo[1,2-*a*]pirazin-2(1*H*)-ilcarbonil]fenil)-3-(trifluorometile)bencenosulfonamida;

- 4-cloro-2-fluoro-*N*-(2-fluorofenil)-5-[(8*aR*)-hexahidropirrolo[1,2-*a*]pirazin-2(1*H*)-ilcarbonil]-*N*-metilbencenosulfonamida;
- (8*aR*)-2-(2-cloro-4-fluoro-5-{[4-(4-fluorofenil)piperazin-1-il]sulfonil}benzoil)octahidropirrolo[1,2-*a*]pirazina;
- 5 *N*-{2-cloro-5-[(8*aR*)-hexahidropirrolo[1,2-*a*]pirazin-2(1*H*)-ilcarbonil]fenil}-4-fluorobenzamida;
- N*-{3-[(8*aR*)-hexahidropirrolo[1,2-*a*]pirazin-2(1*H*)-ilcarbonil]fenil}-*N*-metil-3-(trifluorometil)bencenosulfonamida;
- 4-cloro-*N*-(2,2-difeniletile)-2-fluoro-5-[(8*aR*)-hexahidropirrolo[1,2-*a*]pirazin-2(1*H*)-ilcarbonil]bencenosulfonamida;
- 10 *N*-{2-cloro-4-[(8*aR*)-hexahidropirrolo[1,2-*a*]pirazin-2(1*H*)-ilcarbonil]fenil}-4-fluorobenzamida;
- N*-{4-[(8*aR*)-hexahidropirrolo[1,2-*a*]pirazin-2(1*H*)-ilcarbonil]-2-metilfenil}-2-naftamida;
- 15 3,5-dicloro-*N*-{2-fluoro-5-[(8*aR*)-hexahidropirrolo[1,2-*a*]pirazin-2(1*H*)-ilcarbonil]fenil}benzamida;
- N*-benzhidril-4-cloro-2-fluoro-5-[(8*aR*)-hexahidropirrolo[1,2-*a*]pirazin-2(1*H*)-ilcarbonil]bencenosulfonamida;
- N*-{2-cloro-4-[(8*aR*)-hexahidropirrolo[1,2-*a*]pirazin-2(1*H*)-ilcarbonil]fenil}-2,2-difenilacetamida;
- 20 *N*-{2-cloro-4-[(8*aR*)-hexahidropirrolo[1,2-*a*]pirazin-2(1*H*)-ilcarbonil]fenil}-2-naftamida;
- N*-{3-[(8*aR*)-hexahidropirrolo[1,2-*a*]pirazin-2(1*H*)-ilcarbonil]fenil}-*N*-isopropil-3-(trifluorometil)bencenosulfonamida;
- 25 *N*-{2-cloro-5-[(8*aR*)-hexahidropirrolo[1,2-*a*]pirazin-2(1*H*)-ilcarbonil]fenil}-2,2-difenilacetamida;
- N*-benzhidril-*N*-{2-cloro-5-[(8*aR*)-hexahidropirrolo[1,2-*a*]pirazin-2(1*H*)-ilcarbonil]fenil}amina;
- N*-benzhidril-*N*-{3-[(8*aR*)-hexahidropirrolo[1,2-*a*]pirazin-2(1*H*)-ilcarbonil]fenil}amina;
- 30 3-[(8*aR*)-hexahidropirrolo[1,2-*a*]pirazin-2(1*H*)-ilsulfonil]-*N*-[(1*S*)-2-idroxi-1-feniletile]benzamida;

N-benzhidril-2-cloro-4-fluoro-5-[(8a*S*)-héxahidropirrólo[1,2-*a*]pirazin-2(1*H*)-ilsulfonil]benzamida; o

2-cloro-*N*-ciclopropil-4-fluoro-5-[(8a*S*)-hexahidropirrólo[1,2-*a*]pirazin-2(1*H*)-ilsulfonil]benzamida.

- 5 Cuando hay centros asimétricos o quirales presentes, los compuestos de la presente solicitud pueden existir como estereoisómeros. Estos estereoisómeros son "R" o "S", dependiendo de la configuración de los sustituyentes alrededor del átomo de carbono quiral. Los términos "R" y "S" usados en la presente son las configuraciones definidas en IUPAC, 1974, Recommendations for Section E,
10 Fundamental Stereochemistry, Pure Appl. Chem., 1976, 45: 13-30.

En la presente solicitud se contemplan diversos estereoisómeros y mezclas de éstos, y se los incluye específicamente dentro del alcance de esta solicitud. Los estereoisómeros incluyen enantiómeros y diastereómeros y mezclas de enantiómeros o diastereómeros. Los estereoisómeros individuales de los
15 compuestos de la presente solicitud pueden prepararse por medio de una síntesis a partir de materiales de partida disponibles comercialmente que contienen centros asimétricos o quirales, o mediante la preparación de mezclas racémicas, a lo que siguen procedimientos de resolución bien conocidos por aquellos versados en la técnica. Los ejemplos de estos métodos de resolución son (1) la unión de
20 una mezcla de enantiómeros a un auxiliar quiral, la separación de la mezcla de diastereómeros resultante por recristalización o por cromatografía y la liberación del producto ópticamente puro del auxiliar; o (2) la separación directa de la mezcla de enantiómeros ópticos en columnas de cromatografía quiral.

Los compuestos de la presente pueden presentarse como isómeros
25 geométricos. En la invención se contemplan los diversos isómeros geométricos y las mezclas de éstos obtenidas a partir de la disposición de los sustituyentes alrededor de un enlace doble carbono-carbono, un enlace doble carbono-nitrógeno, un grupo cicloalquilo o un grupo heterocíclico. A los sustituyentes alrededor de un enlace doble carbono-carbono o un enlace carbono-nitrógeno se
30 les asigna la configuración Z o E, y a los sustituyentes alrededor de un cicloalquilo o un heterociclo se les asigna la configuración cis o trans.

En el contexto de la presente invención, ha de comprenderse que los compuestos que se describen en la presente pueden presentar el fenómeno de tautomerismo.

Por lo tanto, en las figuras de las fórmulas en esta memoria descriptiva
5 puede ilustrarse solamente una de las formas tautoméricas o estereoisoméricas posibles. Ha de comprenderse que la invención abarca todas las formas tautoméricas o estereoisoméricas y sus mezclas, y ha de verse limitada a una de las formas tautoméricas o estereoisoméricas cualquiera que se use en la nomenclatura de los compuestos o las figuras de las fórmulas.

10 La presente invención también incluye compuestos marcados con isótopos, que son idénticos a los detallados en la fórmula (I), en la fórmula (II), en la fórmula (III) o en la fórmula (IV), excepto por el hecho de que se han reemplazado uno o más átomos por un átomo que tiene una masa atómica o un número másico diferente de la masa atómica o el número másico que usualmente se halla en la
15 naturaleza. Los ejemplos de isótopos apropiados para incluir en los compuestos de la invención son isótopos de hidrógeno, de carbono, de nitrógeno, de oxígeno, de fósforo, de flúor y de cloro, tales como, sin limitaciones, ^2H , ^3H , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{18}O , ^{17}O , ^{31}P , ^{32}P , ^{35}S , ^{18}F y ^{36}Cl , respectivamente. La sustitución con isótopos más pesados, tales como el deuterio, es decir, ^2H , puede conferir ciertas ventajas
20 terapéuticas que resultan en una mayor estabilidad metabólica, por ejemplo, una vida media *in vivo* más prolongada o menores requerimientos de dosificación, por lo que pueden ser preferibles bajo determinadas circunstancias. Los compuestos donde se han incorporado isótopos emisores de positrones son útiles en el diagnóstico médico por imágenes y en los estudios de tomografía por emisión de
25 positrones (PET) para determinar la distribución de los receptores. Los isótopos emisores de positrones apropiados que pueden incorporarse en los compuestos de fórmula (I), de fórmula (II), de fórmula (III) o de fórmula (IV) son ^{11}C , ^{13}N , ^{15}O y ^{18}F . Los compuestos marcados con isótopos de fórmula (I), de fórmula (II), de fórmula (III) o de fórmula (IV) generalmente pueden prepararse de acuerdo con
30 procedimientos convencionales conocidos por aquellos versados en la técnica, o a través de procesos análogos a los que se describen en los esquemas y los ejemplos adjuntos, usando un reactivo apropiado marcado con isótopos en lugar de un reactivo no marcado con isótopos.

c. Datos biológicos

Las abreviaturas que se usan en las descripciones de los datos biológicos más adelante son EGTA por ácido etilen glicol tetraacético, FLIPR por lector de placas de imágenes fluorométricas, HEPES por ácido 4-(2-hidroxietil)-1-piperazinetanosulfónico, i.p. por intraperitoneal, Mg_2ATP por complejo de trifosfato de adenosina de dimagnesio, p.o. por peroral (a través de la boca) y TEA-Cl por cloruro de tetraetilamonio.

(i) Métodos in vitro – Evaluación electrofisiológica de la actividad del canal de calcio

Se realizaron registros de patch-clamp usando células HEK293 donde se expresaba de manera estable hCa_v3.2. Las células se sembraron en frascos T175 y se cultivaron a 37°C y bajo 5% de CO₂, hasta aproximadamente 50% de confluencia. El día del experimento, las células se cosecharon con la solución para la separación de células Detachin™ (Genlantis, San Diego, CA) y se mantuvieron en un medio de cultivo libre de suero con HEPES 25 mM durante varias horas antes del experimento. Los registros de patch-clamp en células completas se obtuvieron usando una solución salina extracelular que consistía en (mM) CsCl 87,5, TEA-Cl 40, CaCl₂ 5, MgCl₂ 1, HEPES 10, glucosa 10. El pH se ajustó en 7,2 con CsOH, y la osmolaridad se ajustó en aproximadamente 310 mOsm con sacarosa. La solución intracelular consistió en (mM) CsCl 112, CsF 27, NaCl 2, EGTA 8,2, HEPES 10. Antes del experimento, se agregó Mg_2ATP 4 mM y se ajustó el pH en 7,2 con CsOH, con una osmolaridad de aproximadamente 290 mOsm. Se usó un protocolo con dos pulsos de voltaje para evaluar la inhibición por parte del compuesto. Primero se mantuvieron las células con un pre-pulso de 8 segundos a -100 mV, antes de un pulso de prueba de 160 ms hasta -30 mV. Esto fue seguido por un pre-pulso de 8 segundos a aproximadamente -75 mV, antes de un pulso de prueba de 160 ms hasta -30 mV. Se aplicaron concentraciones crecientes del antagonista a las células individuales en un formato de adición múltiple, con 5 minutos en cada concentración de prueba. Para cada célula, las respuestas se normalizaron con un dimetil sulfoxido como vehículo control para generar curvas de respuesta a la concentración.

En la tabla 1 se detallan los valores de IC₅₀ para los compuestos de la presente invención.

Tabla 1. Evaluación electrofisiológica de los canales de Cav3.2 humanos

Ejemplo	Califica dor	Ca _v 3.2 humano -77 mV IC ₅₀ (μM) Media geométrica	Ejemplo	Califica dor	Ca _v 3.2 humano -77 mV IC ₅₀ (μM) Media geométrica
1	>	10	43		4,9
2		10,6	44		4,9
3		5,9	45	>	10
4		7,7	46		1,8
5		1,8	47		3,8
6		1,9	48	>	10
7		6,5	49		1,3
8		2,1	50		0,6
9		7,3	51		0,9
10		1,5	52		0,6
11		6,6	53		0,5
12		4,7	54		1,2
13		5,6	55		1,8
14		3,7	56		4,1
15	>	10	57		48
16		6,0	58		4,6
17	>	10	59		9,0
18		9,3	60		5,0
19		2,4	61	>	10
20		6	62	>	10
21		5,9	63	>	10
22		1,4	64		1,7
23		2,5	65		1,84
24		1,0	66		5,9
25		8,9	67		3,18
26		1,5	68		10,9

27	>	10	69	>	10
28		1,9	70		7,2
29		2,1	71		10
30		1,8	72	>	10
31		3,3	73		1,8
32		8,4	74		2
33		5,7	75		6,5
34		6,2	76		6,4
35		4,8	77	>	10
36		4,7	78	>	10
37		1,1	79		8,5
38		4,6	80		2
39		4,1	81	>	10
40		4,1	82		2,6
41		5,0	83	>	10
42		5,8			

(ii) Datos in vivo – Modelo de hiperalgesia mecánica inducida por capsaicina

Se sujetaron brevemente ratas Sprague Dawley y se administró capsaicina a razón de 10 µg en 10 µl de vehículo, por medio de una inyección intraplantar en el centro de la pata trasera derecha. La hiperalgesia mecánica secundaria (SMH) se midió en el talón, fuera del sitio de la inyección, 180 minutos después de la exposición a la capsaicina. Se administraron los compuestos y gabapentina (control positivo) por vía p.o. 60 minutos antes de la evaluación (2 horas después de la capsaicina) o por vía i.p. 30 minutos antes de la evaluación (2,5 horas después de la capsaicina). La SMH se midió usando filamentos de von Frey calibrados (Stoelting, Woodale, IL). Después de una habituación de 1 hora en la recámara de prueba, las ratas se colocaron en recámaras de plexiglás individuales localizadas en la parte superior de una malla de alambre, con el fin de poder estimular la superficie plantar de las patas traseras. Se permitió que las ratas se aclimataran en las recámaras nuevas durante 15 minutos antes de comenzar la evaluación. El umbral de retracción de la pata se determinó incrementando y

disminuyendo la intensidad del estímulo (fuerza, g) y se calculó usando el método de ascenso-descenso de Dixon (Chaplan, S. R.; Bach, F. W.; Pogrel, J. W.; Chung, J. M.; Yaksh, T. L.; Quantitative assessment of tactile allodynia in the rat paw. J. Neuroscience Methods 1994, 53(1), 55-63). Los filamentos (con una fuerza

5 máxima de 15,0 g) se mantuvieron en su lugar durante 8 segundos o hasta que hubiera una respuesta de retracción debido a la estimulación mecánica.

En la tabla 2 se detallan los resultados de ejemplos representativos de la presente invención.

Tabla 2. Inhibición de la respuesta de dolor

Ejemplo	% de inhibición con 30 mg/kg por vía p.o.
2	58
3	44
13	37
20	43
37	63
64	57

10 **d. Métodos de uso de los compuestos**

En una realización de la presente invención, se provee un método para tratar el dolor en un sujeto que lo necesita. El método comprende administrarle al sujeto, incluyendo un mamífero, tal como un ser humano, una cantidad eficaz para el uso terapéutico de un compuesto de fórmula (I), de fórmula (II), de fórmula (III) o

15 de fórmula (IV), o de una sal farmacéuticamente aceptable de éste. Las afecciones relacionadas con el dolor incluyen el dolor agudo, el dolor crónico, el dolor neuropático, el dolor inflamatorio, el dolor visceral, el dolor provocado por el cáncer, la alodinia, la fibromialgia, el dolor ciático, el dolor de espalda y el dolor de cabeza, incluyendo la migraña, o combinaciones de los anteriores.

20 Preferiblemente, el método comprende administrarle al mamífero una cantidad eficaz para el uso terapéutico de cualquiera de los compuestos descritos en la presente, o de sales farmacéuticamente aceptables de éstos. En determinadas realizaciones, el método comprende administrarle al mamífero una cantidad eficaz para el uso terapéutico de cualquiera de los compuestos descritos en la presente,

o de sales farmacéuticamente aceptables de éstos, en combinación con uno o más de los siguientes compuestos: drogas antiinflamatorias no esteroideas (NSAID), analgésicos opiáceos, barbituratos, benzodiazapinas, antagonistas de la histamina, sedantes, relajantes de los músculos esqueléticos, antagonistas transitorios de receptores de potenciales iónicos, α -adrenérgicos, antidepresivos tricíclicos, anticonvulsivos, antagonistas de la taquikina, antagonistas muscarínicos, inhibidores selectivos de la ciclooxigenasa-2, neurolépticos, agonistas del receptor de vanilloides, antagonistas del receptor de vanilloides, α -adrenérgicos, anestésicos locales, corticosteroides, agonistas del receptor de 5-HT, antagonistas del receptor de 5-HT, antagonistas del receptor de 5-HT_{2A}, analgésicos colinérgicos, ligandos $\alpha_2\delta$, tales como gabapentina o pregabalina, ligandos del receptor de cannabinoides, antagonistas del receptor metabotrópico de glutamato del subtipo 1, inhibidores de la recaptación de serotonina, inhibidores de la recaptación de norepinefrina, inhibidores duales de la recaptación de serotonina-noradrenalina, inhibidores de la quinasa Rho, inhibidores inducibles de la óxido nítrico sintetasa, inhibidores inducibles de la acetilcolinesterasa, antagonistas de la prostaglandina E₂ del subtipo 4, antagonistas del leucotrieno B₄, inhibidores de la 5-lipoxigenasa, bloqueadores de canales de sodio, antagonistas de 5-HT₃, antagonistas del receptor de ácido N-metil-D-aspartico o inhibidores de la fosfodiesterasa V.

Aun otra realización de la presente invención se relaciona con un método para proveer un método para tratar trastornos del sistema nervioso central, incluyendo el accidente cerebrovascular, la epilepsia, la depresión maníaca, los trastornos bipolares, la depresión, la ansiedad, la esquizofrenia, la migraña y la psicosis; trastornos neurales degenerativos, incluyendo la enfermedad de Alzheimer, la demencia relacionada con el SIDA, la enfermedad de Parkinson, la neuropatía causada por lesiones en la cabeza y la demencia causada por trastornos cerebrovasculares; trastornos del tracto urinario inferior, incluyendo la vejiga superactiva, la prostatitis, la prostadinitis, la cistitis intersticial y la hiperplasia prostática benigna; trastornos causados por el estrés psicogénico, incluyendo el asma bronquial, la angina inestable y la inflamación del colon hipersensible; trastornos cardiovasculares, incluyendo la hipertensión, la aterosclerosis, la insuficiencia cardíaca y las arritmias cardíacas; síntomas de la abstinencia en

drogadictos, incluyendo síntomas de la abstinencia en los adictos al etanol; trastornos de la piel, incluyendo el prurito y la dermatitis alérgica, la enfermedad intestinal inflamatoria; el cáncer; la diabetes; y la infertilidad y la disfunción sexual, en un mamífero que necesita dicho tratamiento. Este método comprende
5 administrar al mamífero (incluyendo un ser humano) una cantidad eficaz para el uso terapéutico de un compuesto de la invención o de una sal farmacéuticamente aceptable de éste.

Los bloqueadores de canales de calcio han sido asociados con un riesgo marcadamente disminuido de accidente cerebrovascular, en comparación con
10 otros tipos de agentes antihipertensivos (Angeli, F.; et al. *Calcium channel blockade to prevent stroke in hypertension*. American Journal of Hypertension 2004, 17(9), 817-822). El efecto mejorado no estuvo correlacionado con diferencias en la presión sanguínea sistólica, y el mecanismo de acción sigue siendo desconocido. Sin embargo, los bloqueadores de canales de calcio han sido
15 asociados con el bloqueo del influjo de calcio en las neuronas centrales y con las lesiones isquémicas subsiguientes en dos modelos en roedores (Barone, F. C.; et al. *SB 201823-A antagonizes calcium currents in central neurons and reduces the effects of focal ischemia in rats and mice*. Stroke 1995, 26, 1683-1690). En otro modelo de isquemia global, un bloqueador de canales de calcio ofreció
20 neuroprotección, aunque no de manera permanente (Colbourne, F.; et al. *Continuing postischemic neuronal death in CA1: Influence of ischemia duration and cytoprotective doses of NBQX y SNX-111 in rats*. Stroke 1999, 30(3), 662-668). Adicionalmente, se ha observado un progreso reducido de la aterosclerosis en la carótida al usar un bloqueador de canales de calcio (Zanchetti, A.; et al.
25 *Calcium antagonist lacidipine slows down progression of asymptomatic carotid atherosclerosis. Principal results of the European lacidipine study on atherosclerosis (ELSA), a randomized, double-blind, long-term trial*. Circulation 2002, 106, r47-r52).

Se ha correlacionado un incremento en la concentración intracelular de
30 calcio con la actividad convulsiva (Heinemann, U.; et al. *Extracellular free calcium and potassium during paroxysmal activity in the cerebral cortex of the cat*. Exp. Brain Res. 1977, 27, 237-243). En diversos estudios se ha demostrado que los bloqueadores de canales de calcio tienen actividad anticonvulsiva (Vezzani, A.; et

- al. *Effects of various calcium channel blockers on three different models of limbic seizures in rats*. Neuropharmacology 1988, 27(5), 451-458; Ootom, S.; et al. *Nifedipine inhibits picrotoxin-induced seizure activity: further evidence on the involvement of L-type calcium channel blockers in epilepsy*. Fundamental & Clinical
5 Pharmacology 2006, 20, 115-119).

Los bloqueadores de canales de calcio han sido evaluados en el tratamiento de trastornos bipolares y de la depresión maníaca durante décadas. Se sugiere que el subtipo del canal de calcio influye en la eficacia de estos trastornos (Gitlin, M. *Treatment-resistant bipolar disorder*. Molecular Psychiatry
10 2006, 11, 227-240. Levy, N. A.; Janicak, P. G. Bipolar Disorders 2000, 2, 108-119).

Los bloqueadores de canales de calcio también han sido asociados con el tratamiento de la ansiedad y de la depresión (Saade, S.; et al. *The L-type calcium channel blocker nimodipine mitigates "learned helplessness" in rats*. Pharmacology, Biochemistry and Behavior 2003, 74, 269-278).

- 15 Se ha descubierto que las drogas antiesquizofrénicas son antagonistas de los canales de calcio (Gould, R. J.; et al. *Antischizophrenic drugs of the difenilbutilpiperidine type act as calcium channel antagonists*. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 1983, 80, 5122-5125). Se ha sugerido el uso de otros bloqueadores de canales de calcio para el tratamiento de la esquizofrenia (Tort, A. B. L.; et al.
20 *Atypical antipsychotic profile of flunarizine in animal models*. Psychopharmacology 2005, 177, 344-348).

Las migrañas se tratan con bloqueadores de canales de calcio (Arulmoshi, D. K.; et al. *Migraine: Current concepts and emerging therapies*. Vascular Pharmacology 2005, 43, 176-187; Gladstone, J. P.; et al. *Current and emerging
25 treatment options for migraine and other primary headache disorders*. Expert Rev. Neurotherapeutics 2003, 3(6), 845-872).

Los trastornos del tracto urinario inferior, incluyendo la vejiga superactiva, la prostatitis, la prostadinitis, la cistitis intersticial y la hiperplasia prostática benigna pueden tratarse con bloqueadores de canales de calcio (Fraser, M. O.; et al.
30 US20050148587, 2005).

El síndrome de abstinencia de la adicción al etanol se reduce con bloqueadores de canales de calcio (Little, H. J.; et al. *Calcium channel antagonists decrease the ethanol withdrawal syndrome*. Life Sciences 1986, 39, 2059-2065).

Varios trastornos cardiacos se tratan con bloqueadores de canales de calcio. La aterosclerosis puede reducirse mediante la disminuci3n del da3o mediado por los radicales, como resultado de la influencia sobre las propiedades biof3sicas de las membranas (Mason, R. P.; et al. *Antioxidant and cytoprotective activities of the calcium channel blocker mibefradil*. Biochemical Pharmacology 1998, 55, 1843-1852). Tanto la hipertensi3n como la angina pueden tratarse exitosamente con bloqueadores de canales de calcio (Croom, K. F.; et al. *Modified-release nifedipine: A review of the use of modified-release formulations in the treatment of hypertension and angina pectoris*. Drugs 2006, 66(4), 497-528).

10 Hay datos que reflejan que los bloqueadores de canales de calcio inhiben la proliferaci3n de las c3lulas cancerosas (Gray, L. S.; et al. Publicaci3n Internacional N3 WO200059882, 2000).

Se han sugerido los canales de calcio como blancos para el tratamiento de la diabetes (Bhattacharjee, A.; et al. *T-Type calcium channels facilitate insulin secretion by enhancing general excitability in the insulin-secreting β -cell line, INS-1*. Endocrinology 1997, 138(9), 3735-3740).

Los canales de iones, incluyendo los canales de calcio, cumplen una funci3n importante en la fisiolog3a del espermatozoides y en la fertilizaci3n (Darszon, A.; et al. *Ion channels in sperm physiology*. Physiological Reviews 1999, 79(2), 481-510).

20 Los bloqueadores de canales de calcio modulan la inflamaci3n (Bilici, D.; et al. *Protective effect of T-type calcium channel blocker in histamine-induced paw inflammation in rat*. Pharmacological Research 2001, 44(6), 527-531).

Los niveles incrementados de calcio en las neuronas han sido relacionados con la enfermedad de Alzheimer. Dos mecanismos sugeridos para el influjo incrementado de calcio son la formaci3n de canales permeables por el p3ptido β -amiloide (Bhatia, R.; et al. *Fresh and globular amyloid beta protein (1-42) induces rapid cellular degeneration: evidence for A β P channel-mediated cellular toxicity*. FASEB J. 2000, 14(9), 1233-1243) o la activaci3n de un receptor unido a la prote3na G por los p3ptidos β -amiloideos (Lorton, D. *β -Amyloid induced IL-1 α release from an activated human monocyte cell line is calcium- and G-protein-dependent*. Mech. Ageing Dev. 1997, 94(1-3), 199-211).

Las enfermedades neurodegenerativas, incluyendo las enfermedades de Parkinson y de Alzheimer, pueden modularse con bloqueadores de canales de

calcio (Rodnitzky, R. L. *Can calcium antagonists provide a neuroprotective effect in Parkinson's disease*. *Drugs* 1999, 57(6), 845-849; Vagnucci, A. H., Jr.; et al. *Alzheimer's disease and angiogenesis*. *The Lancet* 2003, 361(9357), 605-608; Veng, L. M.; et al. *Age-related working memory impairment is correlated with increases in the L-type calcium channel protein α_{1D} ($Ca_v1.3$) in area CA1 of the hippocampus and both are ameliorated by chronic nimodipine treatment* *Molecular Brain Research* 2203, 110, 193-202; Geldenhuys, W. J.; et al. *Structure-activity relationships of pentacycloundecylamines at the N-metil-D-aspartate receptor*. *Bioorganic and Medicinal Chemistry* 2007, 15, 1525-1532; Cavalli, A.; et al. *Multi-target-directed ligands to combat neurodegenerative diseases*. *J. Med. Chem.* 2008, 51(3), 347-372).

Los niveles de dosificación efectivos de los ingredientes activos en las composiciones farmacéuticas de la presente invención pueden variar, de manera tal de obtener una cantidad de los compuestos activos que sea eficaz para obtener la respuesta terapéutica deseada, para un paciente, una composición y un modo de administración en particular. El nivel de dosificación seleccionado depende de la actividad del compuesto en particular, de la ruta de administración, de la gravedad de la condición que se desea tratar y de la condición y la historia clínica previa del paciente que se desea tratar. Sin embargo, aquellos versados en la técnica han de saber que es posible comenzar la dosificación del compuesto con niveles menores que los requeridos para obtener el efecto terapéutico deseado, para luego incrementar gradualmente la dosificación hasta obtener el efecto deseado.

Los compuestos también pueden ser administrados como una composición farmacéutica que contiene el compuesto de interés en combinación con uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables. La frase "cantidad eficaz para el uso terapéutico" del compuesto de la invención hace referencia a una cantidad suficiente del compuesto para tratar trastornos, con una relación beneficio/riesgo razonable, que pueda aplicarse a cualquier tratamiento médico. Sin embargo, ha de comprenderse que el uso diario total de los compuestos y las composiciones de la invención será decidido por el médico a cargo, dentro del alcance del buen juicio médico. El nivel de dosificación efectivo y específico para el uso terapéutico, para cualquier paciente particular, depende de una variedad de factores, que incluyen

el trastorno que se está tratando y la gravedad del trastorno, la actividad del compuesto específico que se está empleando, la composición específica que se está empleando, la edad, el peso corporal, el estado general de salud, el sexo y la dieta del paciente, el momento de la administración, la ruta de administración y la
5 velocidad de excreción del compuesto específico que se está empleando, la duración del tratamiento, las drogas que se usan en combinación o de manera coincidente con el compuesto específico que se está empleando y otros factores bien conocidos en la ciencia médica. Por ejemplo, aquellos versados en la técnica han de saber que es posible comenzar la dosificación del compuesto con niveles
10 menores que los requeridos para obtener el efecto terapéutico deseado, para luego incrementar gradualmente la dosificación hasta obtener el efecto deseado.

La dosis diaria total de los compuestos de esta invención, administrada a un ser humano o a otro animal, varía en un rango de entre aproximadamente 0,01 mg/kg de peso corporal y aproximadamente 100 mg/kg de peso corporal.
15 Más preferiblemente, las dosis pueden variar en el rango de entre aproximadamente 0,01 mg/kg de peso corporal y aproximadamente 30 mg/kg de peso corporal. Si se lo desea, la dosis diaria eficaz puede dividirse en múltiples dosis para su administración. En consecuencia, las composiciones con dosis individuales pueden contener dichas cantidades o submúltiplos de éstas, hasta
20 conformar la dosis diaria.

e. Composiciones farmacéuticas

Adicionalmente, en la presente invención se proveen composiciones farmacéuticas que comprenden compuestos de la presente invención o sales o solvatos farmacéuticamente aceptables de éstos. Las composiciones
25 farmacéuticas comprenden compuestos de la presente invención que pueden formularse con uno o más vehículos no tóxicos farmacéuticamente aceptables.

Otro aspecto de la presente invención es una composición farmacéutica que comprende compuestos de la invención o sales farmacéuticamente aceptables de éstos y uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables, solos o
30 en combinación con uno o más de los siguientes compuestos: drogas antiinflamatorias no esteroideas (NSAID), analgésicos opiáceos, barbituratos, benzodiazapinas, antagonistas de la histamina, sedantes, relajantes de los músculos esqueléticos, antagonistas transitorios de receptores de potenciales

iónicos, α -adrenérgicos, antidepresivos tricíclicos, anticonvulsivos, antagonistas de la taquikina, antagonistas muscarínicos, inhibidores selectivos de la ciclooxigenasa-2, neurolépticos, agonistas del receptor de vanilloides, antagonistas del receptor de vanilloides, α -adrenérgicos, anestésicos locales, corticosteroides, agonistas del receptor de 5-HT, antagonistas del receptor de 5-HT, antagonistas del receptor de 5-HT_{2A}, analgésicos colinérgicos, ligandos $\sigma_2\delta$, tales como gabapentina o pregabalina, ligandos del receptor de cannabinoides, antagonistas del receptor metabotrópico de glutamato del subtipo 1, inhibidores de la recaptación de serotonina, inhibidores de la recaptación de norepinefrina, inhibidores duales de la recaptación de serotonina-noradrenalina, inhibidores de la quinasa Rho, inhibidores inducibles de la óxido nítrico sintetasa, inhibidores inducibles de la acetilcolinesterasa, antagonistas de la prostaglandina E₂ del subtipo 4, antagonistas del leucotrieno B₄, inhibidores de la 5-lipoxigenasa, bloqueadores de canales de sodio, antagonistas de 5-HT₃, antagonistas del receptor de ácido N-metil-D-aspartico e inhibidores de la fosfodiesterasa V.

Las composiciones farmacéuticas de esta invención pueden administrarse a los seres humanos y a otros mamíferos por vía oral, rectal, parenteral, intracistérica, intravaginal, intraperitoneal, tópica (tal como por medio de polvos, ungüentos o gotas), bucal o como un rocío oral o nasal. El término "por vía parenteral", como se lo usa en la presente, hace referencia a modos de administración que incluyen la inyección y la infusión intravenosa, intramuscular, intraperitoneal, intraesternal, subcutánea e intraarticular.

El término "vehículo farmacéuticamente aceptable", como se lo usa en la presente, hace referencia a un diluyente, un material de encapsulación o un auxiliar de formulación no tóxico, inerte, sólido, semisólido o líquido de cualquier tipo. Algunos ejemplos de materiales que pueden servir como vehículos farmacéuticamente aceptables son los azúcares, tales como, sin limitaciones, la lactosa, la glucosa y la sacarosa, los almidones, tales como, sin limitaciones, el almidón de maíz y el almidón de papa, la celulosa y sus derivados, tales como, sin limitaciones, la carboximetilcelulosa de sodio, la etilcelulosa y el acetato de celulosa, la goma tragacanto en polvo, la malta, la gelatina, el talco, los excipientes, tales como, sin limitaciones, la manteca de cacao y las ceras para supositorios, los aceites, tales como, sin limitaciones, el aceite de maní, el aceite

de algodón, el aceite de cártamo, el aceite de sésamo, el aceite de oliva, el aceite de maíz y el aceite de soja, los glicoles, tales como el propilenglicol, los ésteres, tales como, sin limitaciones, el oleato de etilo y el laurato de etilo, el agar agar, los agentes amortiguadores del pH, tales como, sin limitaciones, el hidróxido de magnesio y el hidróxido de aluminio, el ácido algínico, el agua libre de pirógenos, la solución salina isotónica, la solución de Ringer, el alcohol etílico y las soluciones amortiguadoras del pH con fosfato, así como otros lubricantes no tóxicos compatibles, tales como, sin limitaciones, el lauril sulfato de sodio y el estearato de magnesio. De acuerdo con el juicio de quien realice la fórmula en la composición, también pueden haber presentes agentes colorantes, agentes liberadores, agentes de recubrimiento, agentes edulcorantes, saborizantes y aromatizantes, conservantes y antioxidantes.

Las composiciones farmacéuticas de la presente invención para inyección parenteral comprenden soluciones, dispersiones, suspensiones o emulsiones estériles acuosas o no acuosas farmacéuticamente aceptables, así como polvos estériles para reconstituir y obtener soluciones o dispersiones inyectables estériles justo antes de usarlas. Los ejemplos de vehículos, diluyentes, solventes o vehículos acuosos y no acuosos apropiados incluyen agua, etanol, polioles (tales como glicerol, propilenglicol, polietilenglicol etcétera), aceites vegetales (tales como aceite de oliva), ésteres orgánicos inyectables (tales como oleato de etilo) y mezclas apropiadas de éstos. Puede mantenerse una fluidez apropiada, por ejemplo, mediante el uso de materiales de recubrimiento, tales como lecitina, manteniendo el tamaño de partícula deseado en el caso de las dispersiones y por medio del uso de agentes tensioactivos.

Dichas composiciones también pueden contener coadyuvantes, tales como conservantes, agentes humectantes, agentes emulsionantes y agentes dispersantes. La prevención de la acción de los microorganismos puede asegurarse incluyendo diversos agentes antibacterianos y antifúngicos, por ejemplo, parabeno, clorobutanol, fenol ácido sórbico y semejantes. También puede ser deseable incluir agentes isotónicos, tales como azúcares, cloruro de sodio y semejantes. La absorción prolongada de una forma farmacéutica inyectable puede obtenerse mediante la inclusión de agentes que demoren la absorción, tales como monoestearato de aluminio y gelatina.

En algunos casos, para prolongar el efecto de la droga es deseable demorar la absorción de la droga desde una inyección subcutánea o intramuscular. Esto puede efectuarse usando una suspensión líquida de un material cristalino o amorfo con una solubilidad baja en agua. Entonces, la
5 velocidad de absorción de la droga depende de su velocidad de disolución, que a su vez, puede depender del tamaño de los cristales y de la forma cristalina. Como alternativa, la absorción demorada de una droga administrada por vía parenteral se lleva a cabo por medio de la disolución o la dispersión de la droga en un vehículo oleoso.

10 Las formas de depósito inyectables se preparan formando matrices microencapsuladas de la droga en polímeros biodegradables, tales como poliláctido-poliglicólido. Dependiendo de la relación entre la droga y el polímero y de la naturaleza del polímero en particular que se emplee, es posible controlar la velocidad de liberación de la droga. Entre los ejemplos de otros polímeros
15 biodegradables se incluyen los poli(ortoésteres) y los poli(anhídridos). Las formulaciones inyectables de depósito también se preparan atrapando la droga en liposomas o en microemulsiones que son compatibles con los tejidos corporales.

Las formulaciones inyectables pueden esterilizarse, por ejemplo, por filtración a través de un filtro que retiene bacterias, o incorporando agentes
20 esterilizantes, en forma de composiciones estériles sólidas que pueden disolverse en agua estéril o en algún otro medio estéril inyectable inmediatamente antes de usarlas.

Las formas de dosificación sólidas para la administración oral incluyen cápsulas, tabletas, píldoras, polvos y gránulos. En dichas formas de dosificación
25 sólidas, el compuesto activo puede mezclarse con al menos un vehículo inerte o un excipiente farmacéuticamente aceptable, tal como citrato de sodio o fosfato de dicalcio y/o a) rellenos o diluyentes sólidos, tales como almidones, lactosa, sacarosa, glucosa, manitol y ácido silícico; b) aglutinantes, tales como carboximetilcelulosa, alginatos, gelatina, polivinilpirrolidona, sacarosa y goma
30 acacia; c) humectantes, tales como glicerol; d) agentes desintegrantes, tales como agar agar, carbonato de calcio, almidón de papa o tapioca, ácido algínico, determinados silicatos y carbonato de sodio; e) agentes retardadores de la disolución, tales como parafina; f) aceleradores de la absorción, tales como

compuestos de amonio cuaternario; g) agentes humectantes, tales como alcohol cetílico y monoestearato de glicerol; h) absorbentes, tales como caolín y arcilla de bentonita y i) lubricantes, tales como talco, estearato de calcio, estearato de magnesio, polietilenglicoles sólidos, lauril sulfato de sodio y mezclas de éstos. En el caso de las cápsulas, las tabletas y las píldoras, la forma de dosificación también puede comprender agentes reguladores del pH.

También pueden emplearse composiciones sólidas de un tipo similar como rellenos en cápsulas de gelatina blandas y duras, usando vehículos tales como lactosa o azúcar de leche, así como polietilenglicoles de alto peso molecular, etcétera.

Las formas de dosificación sólidas de las tabletas, de las grageas, de las cápsulas, de las píldoras y de los gránulos pueden prepararse con recubrimientos y revestimientos, tales como recubrimientos entéricos y otros recubrimientos bien conocidos en la técnica de la formulación farmacéutica. Opcionalmente, éstos pueden contener agentes opacantes, y también pueden tener una composición tal que liberen el o los ingredientes activos solamente o preferentemente en una parte determinada del tracto intestinal, opcionalmente de manera demorada. Los ejemplos de composiciones de embebido que pueden usarse incluyen sustancias poliméricas y ceras.

Los compuestos activos también pueden hallarse en forma microencapsulada, de ser apropiado, con uno o más de los vehículos mencionados con anterioridad.

Las formas de dosificación líquidas para la administración oral incluyen emulsiones, soluciones, suspensiones, jarabes y elixires farmacéuticamente aceptables. Además de los compuestos activos, las formas de dosificación líquidas pueden contener diluyentes inertes que se usan comúnmente en la técnica, tales como, por ejemplo, agua u otros solventes, agentes solubilizantes y emulsionantes, tales como alcohol etílico, alcohol isopropílico, carbonato de etilo, acetato de etilo, alcohol bencílico, benzoato de bencilo, propilenglicol, 1,3-butilenglicol, dimetilformamida, aceites (en particular, aceites de semilla de algodón, de maní, de maíz, de germen de trigo, de oliva, de ricino y de sésamo), glicerol, alcohol tetrahidrofurfurílico, polietilenglicoles y ésteres de ácidos grasos y sorbitan, y mezclas de éstos.

Junto con los diluyentes inertes, las composiciones orales también pueden incluir coadyuvantes, tales como agentes humectantes, emulsionantes y agentes de suspensión, agentes edulcorantes, saborizantes y aromatizantes.

Además de los compuestos activos, las suspensiones pueden contener
5 agentes de suspensión, por ejemplo, alcoholes isoestearílicos etoxilados, polioxietilen ésteres de sorbitol y de sorbitan, celulosa microcristalina, metahidróxido de aluminio, bentonita, agar agar, tragacanto y mezclas de éstos.

Las composiciones para la administración rectal o vaginal preferiblemente son supositorios que pueden prepararse mezclando los compuestos de la
10 presente invención con vehículos no irritantes apropiados o con vehículos tales como la manteca de cacao o el polietilenglicol, o con una cera para supositorios que sea sólida a temperatura ambiente pero líquida a la temperatura corporal, y que por lo tanto, se funda en el recto o en la cavidad vaginal y libere el compuesto activo.

15 Los compuestos de la presente invención también pueden administrarse en forma de liposomas. Como es conocido en la técnica, los liposomas generalmente derivan de fosfolípidos o de otras sustancias lípidas. Los liposomas se forman con cristales líquidos hidratados mono o multilaminares que se dispersan en un medio acuoso. Puede usarse cualquier lípido no tóxico, aceptable para el uso fisiológico y
20 metabolizable, capaz de formar liposomas. Las composiciones en forma de liposomas de la presente invención pueden contener, además de un compuesto de la presente invención, estabilizadores, conservantes, excipientes, etcétera. Los lípidos preferidos son los fosfolípidos naturales y sintéticos y las fosfatidilcolinas (lecitinas), usados por separado o juntos.

25 Los métodos para formar liposomas son conocidos en la técnica. Véase, por ejemplo, Prescott, editor, *Methods in Cell Biology*, Volumen XIV, Academic Press, Nueva York, N. Y., (1976), p. 33 *et seq.*

Las formas de dosificación para la administración tópica de un compuesto de esta invención incluyen polvos, rocíos, ungüentos e inhalables. El compuesto
30 activo puede mezclarse en condiciones estériles con un vehículo farmacéuticamente aceptable y con los preservantes, con los amortiguadores o con los propelentes que puedan ser necesarios. Dentro del alcance de esta

invención también se contemplan las formulaciones oftálmicas, los ungüentos para los ojos, los polvos y las soluciones.

Los compuestos de la presente invención pueden usarse en forma de sales farmacéuticamente aceptables, derivadas de ácidos inorgánicos u orgánicos. La
5 frase "sal farmacéuticamente aceptable" hace referencia a aquellas sales que, dentro del juicio médico reconocido, son apropiadas para usar en contacto con los tejidos de los seres humanos y de los animales inferiores, sin una toxicidad, una irritación o una respuesta inapropiada, y semejantes, y satisfacen una relación beneficio/riesgo razonable.

10 Las sales farmacéuticamente aceptables son bien conocidas en la técnica. Por ejemplo, S. M. Berge, *et al.* describen sales farmacéuticamente aceptables en detalle en J. Pharmaceutical Sciences, 1977, 66: 1 et seq). Las sales pueden prepararse *in situ* durante el aislamiento final y purificación de los compuestos de la invención, o por separado, mediante la reacción de una función de base libre
15 con un ácido orgánico apropiado. Las sales de adición ácida representativas incluyen, sin limitaciones, las siguientes sales: acetato, adipato, alginato, citrato, aspartato, benzoato, bencenosulfonato, bisulfato, butirato, alcanforato, alcanforsulfonato, digluconato, glicerofosfato, hemisulfato, heptanoato, hexanoato, fumarato, clorhidrato, bromhidrato, iodhidrato, 2-hidroxietanosulfonato (isetionato),
20 lactato, maleato, malonato, metanosulfonato, nicotinato, 2-naftalenosulfonato, oxalato, palmitato, pectinato, persulfato, 3-fenilpropionato, picrato, pivalato, propionato, succinato, tartrato, tiocianato, fosfato, glutamato, bicarbonato, p-toluenosulfonato y undecanoato. Además, los grupos que contienen nitrógeno básico pueden ser cuaternizados con agentes tales como haluros de alquilo inferiores, tales como, sin limitaciones, cloruros, bromuros e ioduros de metilo, de
25 etilo, de propilo y de butilo; sulfatos de dialquilo, tales como sulfatos de dimetilo, de dietilo, de dibutilo y de diamilo, haluros de cadena larga, tales como, sin limitaciones, cloruros, bromuros e ioduros de decilo, de laurilo, de miristilo y de estearilo, haluros de fenilalquilo, tales como bromuro de bencilo y de fenetilo, y
30 otros. De esa manera, se obtienen productos solubles o dispersables en agua o en aceite. Los ejemplos de ácidos que pueden emplearse para formar sales de adición ácida farmacéuticamente aceptables incluyen ácidos inorgánicos, tales como el ácido clorhídrico, el ácido bromhídrico, el ácido sulfúrico y el ácido

fosfórico, y ácidos orgánicos, tales como el ácido acético, el ácido fumárico, el ácido maleico, el ácido 4-metilbencenosulfónico, el ácido succínico y el ácido cítrico.

Las sales de adición básica pueden prepararse in situ durante el aislamiento final y la purificación de los compuestos, haciendo reaccionar un grupo carboxilo con una base apropiada, tal como, sin limitaciones, el hidróxido, el carbonato o el bicarbonato de un catión metálico, con amoníaco o con una amina orgánica primaria, secundaria o terciaria. Las sales farmacéuticamente aceptables incluyen, sin limitaciones, las sales basadas en cationes de metales alcalinos o metales alcalinos térreos, tales como, sin limitaciones, sales de sodio, de litio, de potasio, de calcio, de magnesio, de aluminio y semejantes, y también sales no tóxicas de cationes de aminas cuaternarias y amonio, tales como amonio, tetrametilamonio, tetraetilamonio, metilamonio, dimetilamonio, trimetilamonio, trietilamonio, dietilamonio, etilamonio y semejantes. Otras aminas orgánicas representativas, útiles para la formación de sales de adición básica, incluyen la etilendiamina, la etanolamina, la dietanolamina, la piperidina, la piperazina y semejantes.

Los términos "prodroga farmacéuticamente aceptable" y "prodroga", como se los usa en la presente, representan aquellas prodrogas de los compuestos de la invención que, dentro del juicio médico reconocido, son apropiadas para usar en contacto con los tejidos de los seres humanos y de los animales inferiores, sin una toxicidad, una irritación o una respuesta inapropiada, y semejantes, que satisfacen una relación beneficio/riesgo razonable y que son efectivas para el uso que pretende dársele.

En la presente invención se contemplan los compuestos de la invención que se forman por síntesis o que se forman por medio de la biotransformación *in vivo* de una prodroga.

Los compuestos de la invención pueden existir en formas no solvatadas y también solvatadas, que incluyen formas hidratadas, tales como hemi-hidratos. En general, para los propósitos de la invención, las formas solvatadas con solventes farmacéuticamente aceptables, tales como el agua y el etanol, entre otros, son equivalentes a las formas no solvatadas.

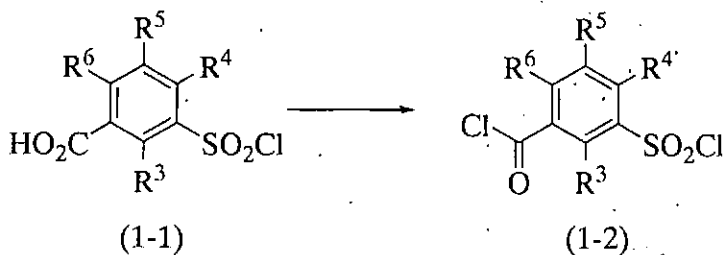
f. Síntesis general

Esta invención ha de abarcar los compuestos de la invención, tanto cuando se los prepara con procesos de síntesis como cuando se los obtiene a través de procesos metabólicos. La preparación de los compuestos mediante procesos metabólicos incluye aquellos procesos que tienen lugar en el cuerpo humano o de un animal (*in vivo*) o aquellos procesos que tienen lugar *in vitro*.

Los compuestos de la invención pueden prepararse mediante una variedad de procesos bien conocidos para la preparación de los compuestos de esta clase. Por ejemplo, los compuestos de la invención donde los grupos L^1 , R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^c , X e Y tienen los significados detallados en la sección del resumen de la invención, a menos que se indique lo contrario, pueden sintetizarse como se ilustra en los esquemas 1-9.

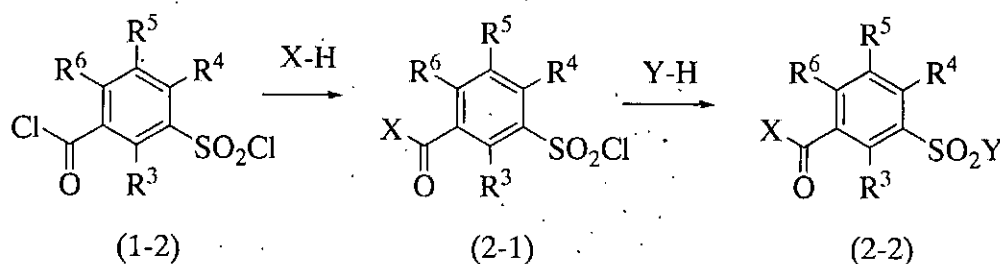
A continuación se detallan las abreviaturas que usaron en las descripciones de los esquemas y de los ejemplos. DMSO denota dimetil sulfóxido, ESI denota ionización por electronebulización y Et denota etilo.

Esquema 1



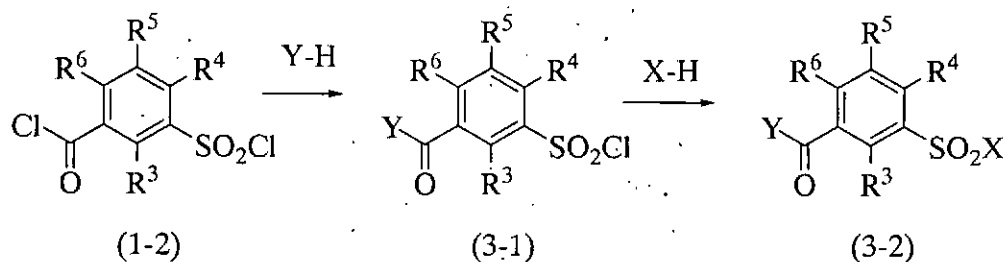
Los compuestos de fórmula (1-2) donde R^3 , R^4 , R^5 y R^6 son como se los definió en la fórmula (I) pueden prepararse como se describe en el esquema 1. Los compuestos de fórmula (1-1) pueden tratarse con un exceso de cloruro de oxalilo, opcionalmente en presencia de *N,N*-dimetilformamida, en un solvente, tal como diclorometano o tolueno, a una temperatura entre la temperatura ambiente y la temperatura de reflujo del solvente de la reacción. Como alternativa, puede hacerse reaccionar un ácido carboxílico de fórmula (1-1) con cloruro de tionilo, opcionalmente en presencia de *N,N*-dimetilformamida, a una temperatura entre la temperatura ambiente y la temperatura de reflujo, para obtener los compuestos de fórmula (1-2).

Esquema 2



Los compuestos de fórmula (2-2) donde R³, R⁴, R⁵ y R⁶ son como se los definió en la fórmula (I) pueden prepararse como se describe en el esquema 2. Por consiguiente, los compuestos de fórmula (1-2), que se obtienen en el ámbito comercial o que se preparan con procedimientos como los que se describen en el esquema 1, pueden hacerse reaccionar con X-H, donde H es un hidrógeno en un átomo de nitrógeno contenido dentro de un heterociclo y X es dicho heterociclo, como se describe en el resumen de la invención, en presencia de una base, tal como carbonato de sodio, en un solvente, tal como diclorometano, a temperatura ambiente, durante 2-24 horas, para proveer los compuestos de fórmula (2-1). Los compuestos de fórmula (2-1) pueden seguirse usando sin aislarlos, o pueden purificarse tratándolos con un exceso de Y-H, donde H es un hidrógeno en un átomo de nitrógeno contenido dentro de un heterociclo o una amina primaria y donde Y es como se describe en el resumen de la invención, durante 1 a 4 días a temperatura ambiente, en un solvente, tal como diclorometano, o con calentamiento, en una mezcla sin aditivos de la amina, para obtener los compuestos de fórmula (2-2), que son representativos de los compuestos de fórmula (I).

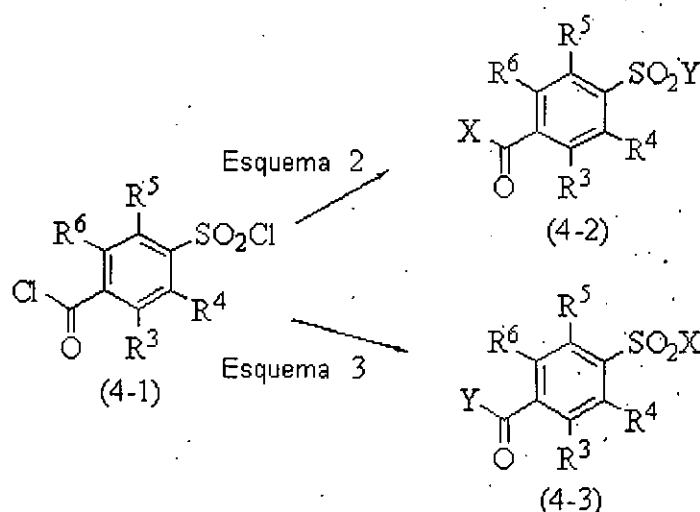
Esquema 3



Los compuestos de fórmula (3-2) donde R³, R⁴, R⁵ y R⁶ son como se los definió en la fórmula (I) pueden prepararse como se describe en el esquema 3. Los compuestos de fórmula (1-2), que se obtienen en el ámbito comercial o que se preparan con procedimientos como los que se describen en el esquema 1, pueden hacerse reaccionar con un exceso de Y-H, donde H es un hidrógeno en un

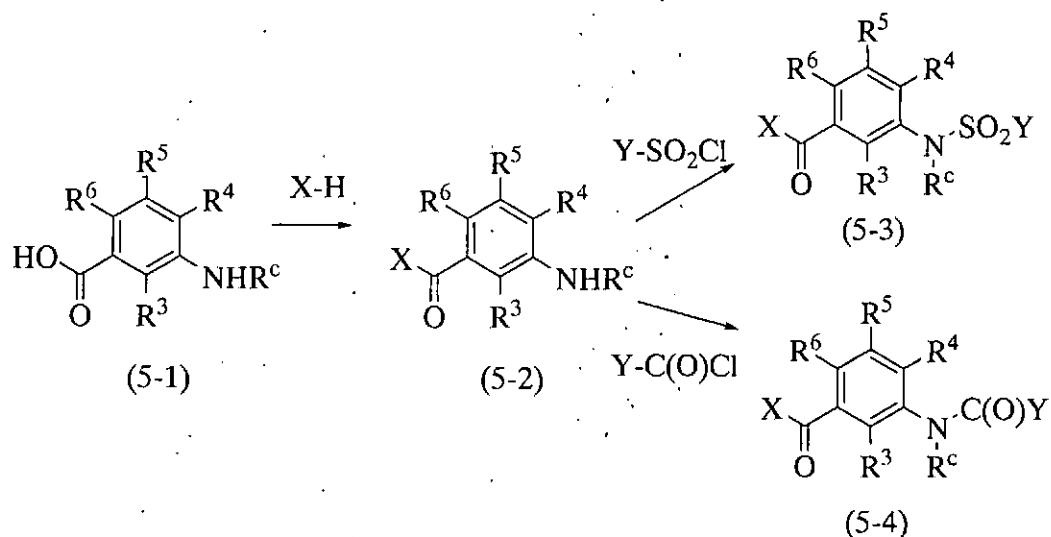
átomo de nitrógeno contenido dentro de un heterociclo o una amina primaria y donde Y es como se describe en el resumen de la invención, en presencia de una base, tal como carbonato de sodio, en un solvente, tal como diclorometano, a temperatura ambiente durante 2-24 horas, para proveer los compuestos de fórmula (3-1). Los compuestos de fórmula (3-1) pueden seguirse usando sin aislarlos, o pueden purificarse tratándolos con X-H, donde H es un hidrógeno en un átomo de nitrógeno contenido dentro de un heterociclo y donde X es como se describe en el resumen de la invención, opcionalmente a reflujo en el comienzo y luego a temperatura ambiente durante 1 a 4 días, para obtener los compuestos de fórmula (3-2), que son representativos de los de compuestos de fórmula (I).

Esquema 4



Los compuestos de fórmula (4-2) y formula (4-3) donde R³, R⁴, R⁵ y R⁶ son como se los definió en la fórmula (II) pueden prepararse como se describe en el esquema 4. Los compuestos de fórmula (4-1), que se obtienen en el ámbito comercial o que se preparan a partir del ácido benzoico correspondiente, de acuerdo con los procedimientos que se describen en el esquema 1, pueden hacerse reaccionar en las secuencias que se describen en el esquema 2 y el esquema 3 para obtener los compuestos de fórmula (4-2) y de fórmula (4-3), respectivamente. Los compuestos de fórmula (4-2) y de fórmula (4-3) son representativos de los compuestos de fórmula (II).

Esquema 5



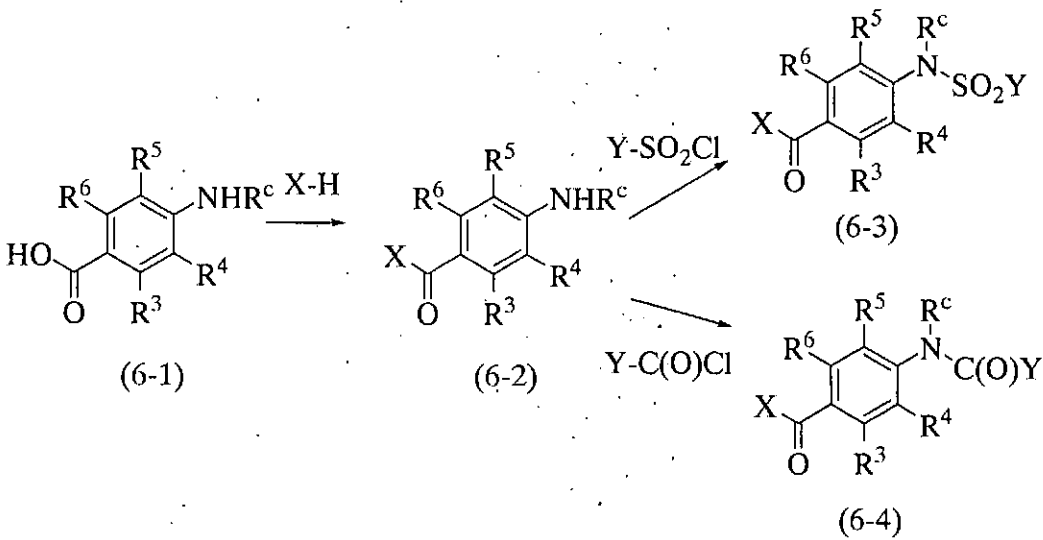
- Los compuestos de fórmula (5-3) y (5-4), que son representativos de los compuestos de fórmula (III), donde R³, R⁴, R⁵, R⁶, R^c, X e Y son como se describe en el resumen de la invención, pueden prepararse como se describe en el
- 5 esquema 5. La reacción de los compuestos de fórmula (5-1) con X-H, donde H es un hidrógeno en un átomo de nitrógeno contenido dentro de un heterociclo y X es dicho heterociclo, como se describe en el resumen de la invención, bajo condiciones apropiadas para la formación de enlaces de amida, resulta en los compuestos de fórmula (5-2). Los ejemplos de condiciones conocidas para
- 10 generar amidas a partir de una mezcla de un ácido carboxílico y una amina incluyen, sin limitaciones, la adición de un reactivo de unión, tal como, sin limitaciones, *N*-(3-dimetilaminopropil)-*N'*-etilcarbodiimida (EDC o EDCI), 1,3-diciclohexilcarbodiimida (DCC), cloruro bis(2-oxo-3-oxazolidinil)fosfínico (BOPCl), hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-*N,N,N',N'*-tetrametiluronio (HATU),
- 15 tetrafluoroborato de O-benzotriazol-1-il-*N,N,N',N'*-tetrametiluronio (TBTU), hexafluorofosfato(V) de 2-(1*H*-benzo[*d*][1,2,3]triazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametilisouronio (HBTU) y hexafluorofosfato(V) de 2-(3*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-*b*]piridin-3-il)-1,1,3,3-tetrametilisouronio. Los reactivos de unión pueden agregarse como un sólido, como una solución o como el reactivo unido a una resina sólida de soporte.
- 20 Además de los reactivos de unión, pueden usarse reactivos de unión auxiliares para facilitar la reacción de unión. Los reactivos de unión auxiliares que comúnmente se usan en las reacciones de unión incluyen, sin limitaciones, (dimetilamino)piridina (DMAP), 1-hidroxi-7-azabenzotriazol (HOAT) y 1-hidroxibenzotriazol (HOBT). La reacción opcionalmente puede efectuarse en

presencia de una base, tal como trietilamina o diisopropiletilamina. La reacción de unión puede llevarse a cabo en solventes tales como, sin limitaciones, tetrahidrofurani, *N,N*-dimetilformamida, diclorometano y acetato de etilo, o en mezclas de éstos. La reacción puede tener lugar a temperatura ambiente o a

5 temperaturas elevadas. Después, los compuestos de fórmula (5-2) pueden hacerse reaccionar con cloruros de sulfonilo $Y-SO_2Cl$ en presencia de una base, tal como carbonato de sodio o trietilamina, en un solvente, tal como *N,N*-dimetilformamida, a temperatura ambiente o a temperaturas elevadas, para proveer los compuestos de fórmula (5-3). De manera similar, los compuestos de

10 fórmula (5-2) pueden hacerse reaccionar con un cloruro ácido de fórmula $Y-C(O)Cl$ para obtener los compuestos de fórmula (5-4).

Esquema 6

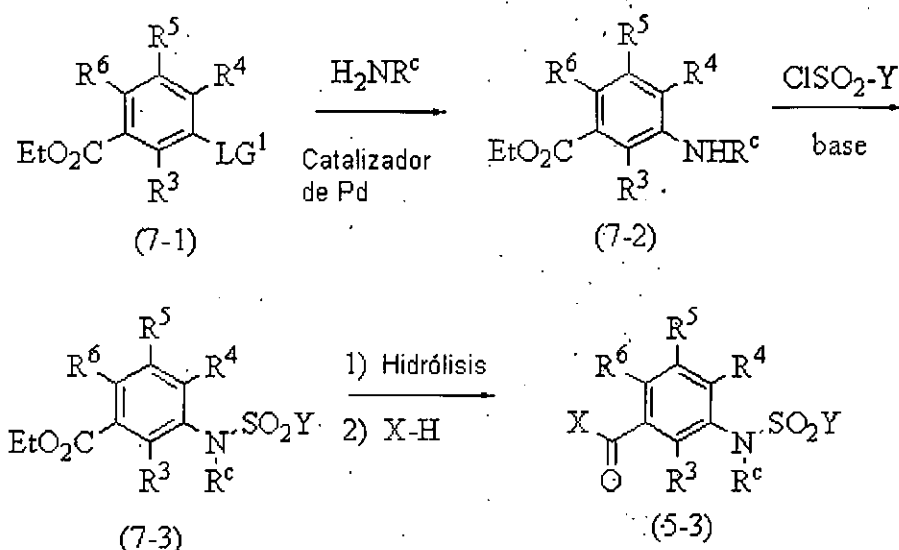


Los compuestos de fórmula (6-3) y (6-4), que son representativos de los

15 compuestos de fórmula (IV), donde R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^c , X e Y son como se describe en el resumen de la invención, pueden prepararse como se describe en el esquema 6. La metodología que se describe en el esquema 5 puede usarse para convertir los compuestos de fórmula (6-1) en los compuestos de fórmula (6-2). Posteriormente, los compuestos de fórmula (6-2) pueden transformarse en los

20 compuestos de fórmula (6-3) o (6-4), también usando los procedimientos que se describen en el esquema 5.

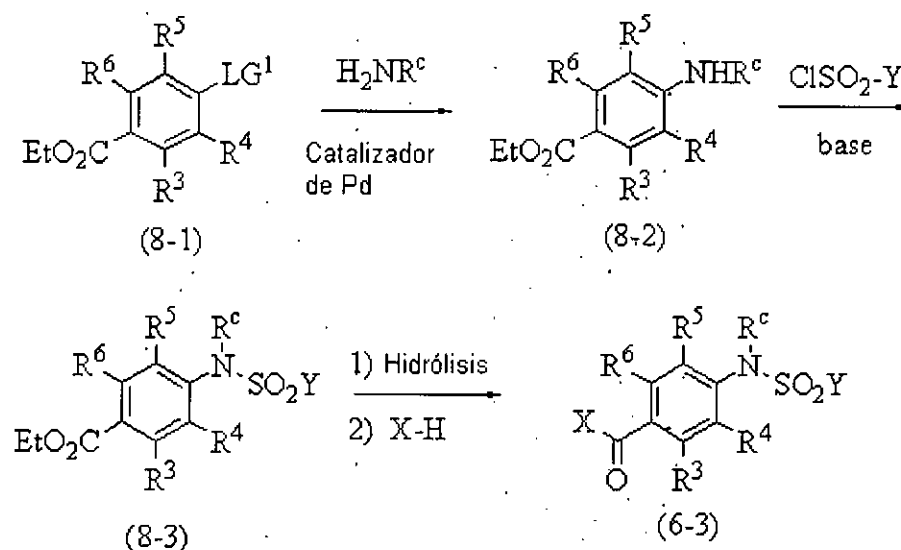
Esquema 7



- Los compuestos de fórmula (5-3), que son representativos de los compuestos de fórmula (III), donde $R^3, R^4, R^5, R^6, R^c, X$ e Y son como se describe en el resumen de la invención, pueden prepararse como se describe en el
- 5 esquema 7. Los compuestos de fórmula (7-1), donde LG^1 es un grupo saliente, tal como bromo, iodo o trifluorometanosulfonato, pueden hacerse reaccionar en reacciones de unión cruzada con aminas de fórmula H_2NR^c para proveer los compuestos de fórmula (7-2). Las reacciones de unión típicamente se efectúan en presencia de un catalizador metálico, tal como paladio o cobre, con ligandos,
- 10 bases, temperaturas y solventes apropiados, como se sugiere en las referencias que se detallan a continuación. Para hallar descripciones de reacciones catalizadas con Pd, véanse (a) Schlummer, B.; Scholz, U. *Adv. Synth. Catal.* 2004, 346, 1599; (b) Jiang, L.; Buchwald, S. L. en *Metal Catalyzed Cross-Coupling Reactions*, 2ª edición.; de Meijere, A.; Diederich, F.; editores; John Wiley & Sons:
- 15 Weinheim, 2004. Para hallar descripciones de reacciones catalizadas con Cu, véase (c) Ley, S. V.; Thomas, A. W. *Angew. Chem. Int. Ed.* 2003, 42, 5400. Después, los compuestos de fórmula (7-2) pueden hacerse reaccionar con cloruros de sulfonilo de fórmula $ClSO_2-Y$ en piridina caliente para obtener las sulfonamidas de fórmula (7-3). Posteriormente, la porción de éster de los
- 20 compuestos de fórmula (7-3) puede hidrolizarse bajo condiciones bien conocidas en la técnica, para luego unir el ácido carboxílico expuesto con un compuesto de fórmula $X-H$, donde H es un hidrógeno en un átomo de nitrógeno contenido dentro de un heterociclo y X es dicho heterociclo, como se describe en el resumen de la

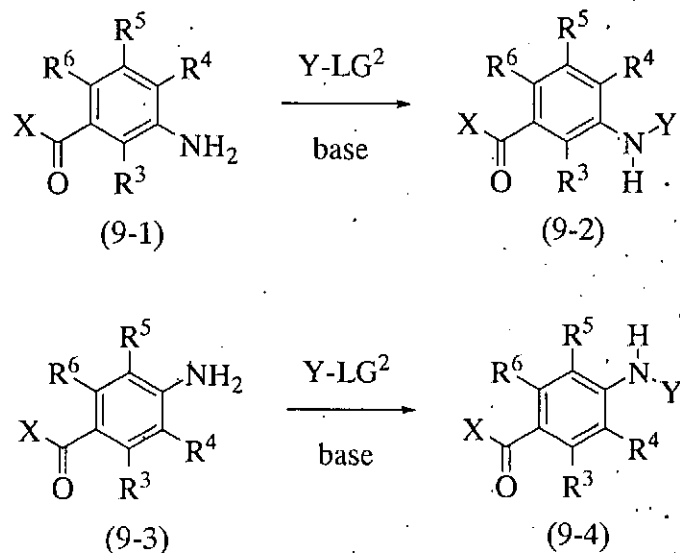
invención, bajo las condiciones apropiadas para la formación de enlaces de amida que se describen en el esquema 5, para obtener los compuestos de fórmula (5-3).

Esquema 8



- 5 Los compuestos de fórmula (6-3), que son representativos de los compuestos de fórmula (IV), donde R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^c , X e Y son como se describe en el resumen de la invención, pueden prepararse como se describe en el esquema 8. La metodología que se describe en el esquema 7 puede usarse para convertir los compuestos de fórmula (8-1) en los compuestos de fórmula (6-3).

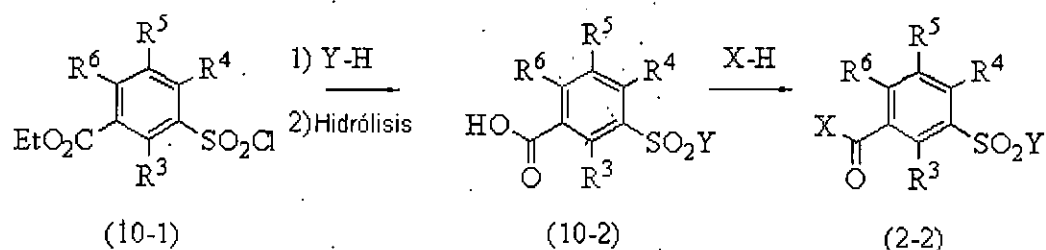
10 Esquema 9



Los compuestos de fórmula (9-2) y de fórmula (9-4), donde R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , X e Y son como se describe en el resumen de la invención, pueden prepararse como se describe en el esquema 9, a partir de los compuestos de fórmula (9-1) y (9-3),

respectivamente, que son representativos de los compuestos de fórmula (III) y de fórmula (IV), respectivamente. Por ende, los compuestos de fórmula (9-1), que pueden prepararse con la metodología que se describe en el esquema 5 para la preparación de los compuestos de fórmula (5-2), pueden hacerse reaccionar con un compuesto de fórmula $Y-LG^2$, donde Y es un grupo bencilo o benzhidrido y LG^2 es cloro, bromo, iodo o sulfonato, en presencia de una base, tal como carbonato de sodio, en un solvente caliente, tal como *N,N*-dimetilformamida, para obtener los compuestos de fórmula (9-2). El calentamiento puede efectuarse de manera convencional o en un horno a microondas. Los compuestos de fórmula (9-3) pueden hacerse reaccionar de manera similar para obtener los compuestos de fórmula (9-4).

Esquema 10

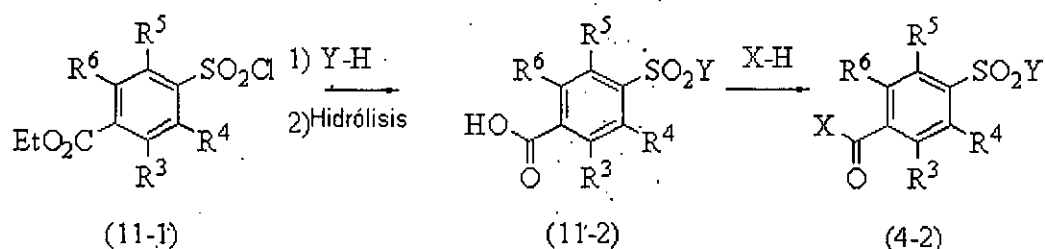


Los compuestos de fórmula (2-2), donde R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , X e Y son como se describe en el resumen de la invención, también pueden prepararse como se describe en el esquema 10, a partir de los compuestos de fórmula (10-1). Puede hacerse reaccionar 3-(clorosulfonil)benzoato de alquilo (10-1) con un exceso de Y-H, donde H es un hidrógeno en un átomo de nitrógeno contenido dentro de un heterociclo o amina primaria y donde Y es como se describe en el resumen de la invención, durante 1 a 8 horas a temperatura ambiente, en un solvente, tal como *N,N*-dimetilacetamida. Por medio de una hidrólisis subsiguiente, bajo condiciones conocidas por aquellos versados en la técnica, se obtienen los análogos de ácido benzoico de fórmula (10-2). La unión de los compuestos de fórmula (10-2) con compuestos de fórmula X-H, donde H es un hidrógeno en un átomo de nitrógeno contenido dentro de un heterociclo y X es dicho heterociclo, como se describe en el resumen de la invención, bajo condiciones apropiadas para la formación de enlaces de amida, resulta en los compuestos de fórmula (2-2). Los ejemplos de condiciones conocidas para generar amidas a partir de una mezcla de un ácido carboxílico y una amina incluyen, sin limitaciones, la adición de un reactivo de

unión, tal como, sin limitaciones, *N*-(3-dimetilaminopropil)-*N'*-etilcarbodiimida (EDC o EDCI), 1,3-diciclohexilcarbodiimida (DCC), cloruro bis(2-oxo-3-oxazolidinil)fosfínico (BOPCl), hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-*N,N,N',N'*-tetrametiluronio (HATU), tetrafluoroborato de O-benzotriazol-1-il-*N,N,N',N'*-tetrametiluronio (TBTU), hexafluorofosfato(V) de 2-(1*H*-benzo[*d*][1,2,3]triazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametilisouronio (HBTU) y hexafluorofosfato(V) de 2-(3*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-*b*]piridin-3-il)-1,1,3,3-tetrametilisouronio. Los reactivos de unión pueden agregarse como un sólido, como una solución o como el reactivo unido a una resina sólida de soporte.

Además de los reactivos de unión, pueden usarse reactivos de unión auxiliares para facilitar la reacción de unión. Los reactivos de unión auxiliares que comúnmente se usan en las reacciones de unión incluyen, sin limitaciones, (dimetilamino)piridina (DMAP), 1-hidroxi-7-azabenzotriazol (HOAT) y 1-hidroxibenzotriazol (HOBT). La reacción opcionalmente puede efectuarse en presencia de una base, tal como trietilamina o diisopropiletilamina. La reacción de unión puede llevarse a cabo en solventes tales como, sin limitaciones, tetrahidrofurani, *N,N*-dimetilformamida, diclorometano y acetato de etilo, o en mezclas de éstos. La reacción puede tener lugar a temperatura ambiente o a temperaturas elevadas. Los compuestos de fórmula (2-2) son representativos de los compuestos de fórmula (I).

Esquema 11



Los compuestos de fórmula (4-2), donde R^3 , R^4 , R^5 y R^6 son como se los definió en la fórmula (II), también pueden prepararse como se describe en el esquema 11. Los compuestos de fórmula (11-1) pueden hacerse reaccionar en las secuencias que se describen en el esquema 10 para obtener los compuestos de fórmula (4-2). Los compuestos de fórmula (4-2) son representativos de los compuestos de fórmula (II).

Ha de apreciarse que los esquemas de síntesis y los ejemplos específicos que se ilustran en la sección de ejemplos se proveen con fines ilustrativos y no han de ser interpretados como limitativos del alcance de la invención, tal como se lo define en las reivindicaciones adjuntas. Todas las alternativas, las modificaciones y los equivalentes de los métodos de síntesis y los ejemplos
5 específicos se incluyen dentro del alcance de las reivindicaciones.

Las condiciones de reacción y los tiempos de reacción óptimos para cada paso individual pueden variar dependiendo de los reactivos que se empleen en particular y de los sustituyentes presentes en los reactivos que se usen. A menos
10 que se indique lo contrario, aquellos versados en la técnica han de poder seleccionar fácilmente los solventes, las temperaturas y otras condiciones de reacción. Los procedimientos específicos se proveen en la sección de ejemplos. Las reacciones pueden llevarse a cabo de manera convencional, por ejemplo, eliminando el solvente del residuo y realizando una purificación adicional, de
15 acuerdo con metodologías conocidas generalmente en la técnica, tales como, sin limitaciones, la cristalización, la destilación, la extracción, la trituración y la cromatografía. A menos que se indique lo contrario, los materiales de partida y los reactivos se hallan disponibles comercialmente o pueden ser preparados por aquellos versados en la técnica a partir de materiales disponibles, usando los
20 métodos que se describen en la literatura química.

El alcance de la invención incluye los experimentos de rutina, que incluyen la manipulación apropiada de las condiciones de reacción, de los reactivos y de la secuencia de la vía de síntesis, la protección de toda funcionalidad química que pueda no ser compatible con las condiciones de reacción y la desprotección en un
25 punto apropiado en la secuencia de la reacción del método. Los grupos protectores apropiados y los métodos para proteger distintos sustituyentes usando dichos grupos protectores apropiados, así como los métodos para desprotegerlos, son bien conocidos por aquellos versados en la técnica, y pueden hallarse ejemplos en T. Greene y P. Wuts, *Protecting Groups in Chemical Synthesis* (3^a
30 edición), John Wiley & Sons, NY (1999), que se incorpora en la presente a modo de referencia en su totalidad. La síntesis de los compuestos de la invención puede llevarse a cabo usando métodos análogos a los que se detallan en los esquemas de síntesis descritos con anterioridad y en los ejemplos específicos.

De no hallarse disponibles comercialmente, los materiales de partida pueden prepararse con procedimientos que pueden seleccionarse entre procedimientos convencionales de química orgánica, procedimientos análogos a procedimientos conocidos para sintetizar compuestos similares desde el punto de vista estructural o procedimientos análogos a los que se representan en los esquemas descriptos con anterioridad o a los procedimientos que se describen en la sección de síntesis de los ejemplos.

Cuando es necesaria una forma ópticamente activa de un compuesto de la invención, puede obtenerse llevando a cabo uno de los procedimientos que se describen en la presente con un material de partida ópticamente activo (preparado, por ejemplo, mediante la inducción asimétrica de un paso de reacción apropiado), o por medio de la resolución de una mezcla de estereoisómeros del compuesto o de uno de sus intermediarios, usando un procedimiento convencional (tal como la separación cromatográfica, la recristalización o la resolución enzimática).

De manera similar, cuando es necesario un isómero geométrico puro de un compuesto de la invención, puede obtenerse llevando a cabo uno de los procedimientos anteriores, usando un isómero geométrico puro como material de partida o mediante la resolución de una mezcla de los isómeros geométricos o intermediarios del compuesto, de acuerdo con un procedimiento convencional, tal como la separación cromatográfica.

g. Ejemplos

Ejemplo 1

3-[(8a*R*)-hexahidropirrolo[1,2-*a*]pirazin-2(1*H*)-ilcarbonil]-*N*-[4-(trifluorometil)fenil]bencenosulfonamida

Paso A: A cloruro de 3-(clorosulfonil)benzoilo (0,359 g, 1,5 mmol) en diclorometano anhidro (80 mL) se agregó (*R*)-octahidropirrolo[1,2-*a*]pirazina (0,189 g, 1,5 mmol) en diclorometano (4 mL) lentamente durante 10 minutos a temperatura ambiente. Luego se agregó carbonato de sodio (0,32 g, 2 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente por 5 horas. Subsiguientemente se agregó 4-(trifluorometil)anilina (2,42 g, 15 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente por 3 días, y luego se agregó carbonato de sodio (0,32 g, 3 mmol) y

metanol (5 mL). La mezcla se agitó por 20 minutos, luego se filtró, y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (metanol/acetato de etilo = 1:10) para dar el compuesto del título: ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ ppm 1,10-1,90 (m, 6H), 2,10 (m, 1H), 2,70-3,15 (m, 5H), 4,40-4,60 (m, 1H), 7,30 (d, 2H, $J = 7$ Hz), 7,63 (m, 4H), 7,76 (br s, 1H), 7,90 (m, 1H), 10,85 (br s, 1H); MS (ESI) m/z 454 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Paso B: Al compuesto precedente (560 mg, 1,236 mmol) se agregó 2 mL de solución 1 N de HCl y 1 mL de metanol, y luego la mezcla se concentró hasta secar para dar la sal HCl del compuesto del título: ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ ppm 1,60-2,20 (m, 4H), 2,90-3,90 (m, 8H), 4,60-4,80 (m, 1H), 7,35 (d, 2H, $J = 7$ Hz), 7,62 (d, 2H, $J = 7$ Hz), 7,72 (m, 2H), 7,92 (m, 2H), 11,06 (m, 1H), 11,50 (m, 1H); MS (ESI) m/z 454 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Ejemplo 2

15 ***N*-(2-fluorofenil)-3-[(8a*R*)-hexahidropirrolo[1,2-*a*]pirazin-2(1*H*)-ilcarbonyl]bencenosulfonamida**

Paso A: A 3-(clorosulfonyl)benzoato de etilo (1 g, 4,02 mmol) en *N,N*-dimetilacetamida (13,4 mL) se agregó 2-fluoroanilina (1,551 mL, 16,08 mmol) por goteo durante 1 minuto a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente por 1 hora y luego se diluyó con acetato de etilo (35 mL). La solución orgánica se lavó con HCl 1 N (2×13 mL) y NaCl saturado (13 mL). La capa orgánica se concentró, se agregó etanol (38 mL) al residuo, y la mezcla se concentró para dar 3-[(2-fluorofenil)amino]sulfonylbenzoato de etilo.

Paso B: Al producto de Paso A se agregó etanol (8 mL) seguido por una solución de NaOH (0,483 g, 12,06 mmol) en agua (8 mL). La reacción se agitó a temperatura ambiente por 45 minutos. A la mezcla se agregó HCl 1 N (23 mL) y la mezcla se agitó durante la noche. Los sólidos se recogieron mediante filtración, se lavó con agua (1×5 mL) y se secó mediante filtración al vacío para dar ácido 3-[(2-fluorofenil)amino]sulfonylbenzoico: ^1H -NMR: (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ ppm 13,97 (bs, 1H), 10,62 (bs, 1H), 8,26 (dd, 1H, $J = 1,6, 1,6, 3,2$ Hz), 8,16 (ddd, 1H, $J = 8,1, 1,1, 1,1$ Hz), 7,90 (ddd, 1H, $J = 8,1, 1,4, 1,4$ Hz), 7,68 (dd, 1H, $J = 7,8, 7,8$ Hz), 7,25-7,1 (m, 4H); MS (ESI) m/z 294,2 ($\text{M}-\text{H}$) $^-$.

Paso C: A una mezcla de ácido 3-[[2-(2-fluorofenil)amino]sulfonil]benzoico (800mg, 2,71 mmol) y hexafluorofosfato (V) de 2-(3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-3-il)-1,1,3,3-tetrametilisouronio (1133 mg, 2,98 mmol) en *N,N*-dimetilacetamida (6,5 mL) y 2-metiltetrahidrofurano (19,5 mL) se agregó (*R*)-octahidropirrol[1,2-
5 a]pirazina (479 mg, 3,79 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente por 3 horas, se diluyó con 2-metiltetrahidrofurano (5 mL), y se lavó con bicarbonato saturado (2×25 mL). Las capas acuosas combinadas se ajustaron a pH 7 con solución amortiguadora y se volvió a extraer con 2-metiltetrahidrofurano (3×15 mL). Las capas orgánicas combinadas se concentraron bajo presión reducida. El
10 residuo se colocó en etanol (25 mL) y se concentró para dar el compuesto del título.

Paso D: Al producto de Paso C se agregó etanol (25 mL) y luego HCl concentrado (0,11g, 2,98 mmol) en etanol (1 mL) por goteo por 1 minuto. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche y se concentró para dar
15 el compuesto del título como la sal clorhidrato: ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 11,35-11,05 (m, 1H), 10,30 (bs, 1H), 8,30 – 7,63 (m, 4H), 7,28 – 7,09 (m, 4H), 4,85-4,55 (m, 1H), 3,95 – 2,95 (m, 8H), 2,28 – 1,45 (m, 4H); MS (ESI) *m/z* 404,2 (M+H)⁺.

20

Ejemplo 3

***N*-(3-fluorofenil)-3-[(8a*S*)-hexahidropirrol[1,2-*a*]pirazin-2(1*H*)-ilcarbonil]bencenosulfonamida**

Paso A: A 3-(clorosulfonil)benzoato de etilo (1,0 g, 4,02 mmol) en *N,N*-dimetilacetamida (5 mL) se agregó 3-fluoroanilina (1,79 g, 16,08 mmol) por goteo
25 durante 30 segundos a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente por 4 horas, y luego se diluyó con acetato de etilo (33 mL). La solución orgánica se lavó con HCl 1 N (2×13 mL) y NaCl saturado (13 mL). La capa orgánica se concentró, se agregó etanol (8 mL), y la mezcla se concentró para dar 3-[[3-(3-fluorofenil)amino]sulfonil]benzoato de etilo.

30 **Paso B:** Al producto de Paso A se agregó etanol (6,4 mL) seguido por una solución de NaOH (0,483g, 12,1 mmol) en agua (6,4 mL). La reacción se agitó a temperatura ambiente por 1 hora. A la mezcla se agregó HCl 1 N (22,8 mL), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Los sólidos se

recogieron mediante filtración, se lavó con agua (2×4 mL) y se secó en un horno de vacío a 45 °C durante la noche para dar ácido 3-[[[3-fluorofenil)amino]sulfonyl]benzoico: ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 13,51 (bs, 1H), 10,68 (bs, 1H), 8,30 (t, *J* = 1,8, 1H), 8,14 (dt, *J* = 7,7, 1,4, 1H), 7,99 (ddd, *J* = 7,8, 2,0, 1,1, 1H), 7,70 (t, *J* = 7,8, 1H), 7,27 (m, 1H), 6,94 – 6,82 (m, 3H); MS (ESI) *m/z* 294 (M-H)⁺.

Paso C: A ácido 3-[[[3-fluorofenil)amino]sulfonyl]benzoico (0,9 g, 3,05 mmol) y hexafluorofosfato (V) de 2-(3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-3-il)-1,1,3,3-tetrametilisouronio (1,27g, 3,35 mmol) en *N,N*-dimetilacetamida (6,4 mL) y 2-metiltetrahidrofurano (15 mL) se agregó (S)-octahidropirrol[1,2-*a*]pirazina (0,55g, 4,33 mmol) en 2-metiltetrahidrofurano (4 mL). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche y luego se diluyó con 2-metiltetrahidrofurano (15 mL). La solución orgánica se lavó con 6% NaHCO₃/6% NaCl (10 mL), y la capa acuosa se extrajo con 2-metiltetrahidrofurano (15 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con 6% NaHCO₃/6% NaCl (10 mL), NaCl saturado (2×10 mL, 2×20 mL) y 1:1 NaCl saturado/agua (2×20 mL), y luego se concentró. El residuo se concentró a partir de etanol (2×10 mL) para dar el compuesto del título.

Paso D: Al producto de Paso C se agregó etanol (25 mL) y luego HCl concentrado (0,29g, 3,0 mmol) en etanol (1 mL) por goteo por 1 minuto. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche y se concentró para dar el compuesto del título como la sal clorhidrato: ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆/D₂O) δ ppm 7,95 – 7,78 (m, 2H), 7,75 – 7,58 (m, 2H), 7,34 – 7,17 (m, 1H), 7,00 – 6,77 (m, 3H), 4,74 (br d, *J* = 60,9, 1H), 4,04 – 2,81 (m, 8H), 2,32 – 1,36 (m, 4H); MS (ESI) *m/z* 402 (M+H)⁺.

25

Ejemplo 4

***N*-(2,6-difluorofenil)-3-[(8a*S*)-hexahidropirrol[1,2-*a*]pirazin-2(1*H*)-ilcarbonil]bencenosulfonamida**

Paso A: A cloruro de 3-(clorosulfonyl)benzoilo (0,474 g, 1,98 mmol) en diclorometano anhidro (10 mL) se agregó (S)-octahidropirrol[1,2-*a*]pirazina (0,250 g, 1,98 mmol) en diclorometano (4 mL) lentamente durante 10 minutos a temperatura ambiente. Luego se agregó carbonato de sodio (0,420g, 3,96 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente por 5 horas. Luego se agregó 2,6-

30

difluoroanilina (2,56 g, 19,81 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche y luego se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (diclorometano, luego metanol/ diclorometano = 1:10) para dar el compuesto del título.

- 5 **Paso B:** Al material del Paso A (230 mg; 0,546 mmol) se agregó 2 mL de solución 1 N de HCl, y 1 mL de metanol. El sólido se disolvió, y luego la mezcla se concentró hasta secar para dar el compuesto del título como la sal clorhidrato: ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ ppm 1,71-1,95 (m, 4H), 2,99 (m, 2H), 3,25 (m, 2H), 3,43(m, 2H), 3,81 (m, 2H), 4,72 (m, 1H), 7,13 (m, 2H), 7,38(m, 1H), 7,75 (m, 3H),
10 10,35 (s, 1H), 11,46 (m, 1H); MS (ESI) m/z 422 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Ejemplo 5

***N*-(4-fluorofenil)-3-[(8a*S*)-hexahidropirrol[1,2-*a*]pirazin-2(1*H*)-ilcarbonil]bencenosulfonamida**

- 15 El compuesto del título se preparó como la sal HCl usando los procedimientos descritos en Ejemplo 4 utilizando 4-fluoroanilina en lugar de 2,6-difluoroanilina: ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ ppm 1,15-2,05 (m, 8H), 2,8-3,07(m, 4H), 4,45 (m, 1H), 7,08(m, 4H), 7,62 (m, 3H), 7,79 (m, 1H), 10,25 (br s, 1H); MS (ESI) m/z 404 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

20

Ejemplo 6

3-[(8a*S*)-hexahidropirrol[1,2-*a*]pirazin-2(1*H*)-ilcarbonil]-*N*-[3-(trifluorometil)fenil]bencenosulfonamida

- 25 El compuesto del título se preparó usando el procedimiento descrito en Ejemplo 4 Paso A utilizando 3-(trifluorometil)anilina en lugar de 2,6-difluoroanilina: ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ ppm 1,15-2,05 (m, 8H), 2,75-3,02(m, 4H), 4,46 (m, 1H), 7,42 (m, 4H), 7,66 (m, 3H), 7,84(m, 1H), 10,75 (br s, 1H); MS (ESI) m/z 454 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Ejemplo 7***N*-(3-fluorofenil)-3-[(8*aR*)-hexahidropirrol[1,2-*a*]pirazin-2(1*H*)-ilcarbonil]bencenosulfonamida**

El compuesto del título se preparó como la sal HCl usando los
5 procedimientos descritos en Ejemplo 1 utilizando 3-fluoroanilina en lugar de 4-(trifluorometil)anilina: ^1H -NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,65-2,10 (m, 4H), 2,85-3,85 (m, 8H), 4,60-4,80 (m, 1H), 6,90 (m, 3H), 7,29 (m, 1H), 7,68 (m, 2H), 7,90 (m, 2H), 10,85 (br s, 1H), 11,30 (m, 1H); MS (ESI) m/z 404 (M+H) $^+$.

10

Ejemplo 8**3-[(8*aS*)-hexahidropirrol[1,2-*a*]pirazin-2(1*H*)-ilcarbonil]-*N*-[4-(trifluorometil)fenil]bencenosulfonamida**

El compuesto del título se preparó usando el procedimiento descrito en
Ejemplo 4 Paso A utilizando 4-(trifluorometil)anilina en lugar de 2,6-difluoroanilina:
15 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,12-2,05 (m, 8H), 2,77-3,15(m, 4H), 4,46 (m, 1H), 7,29 (d, 2H, $J = 8\text{Hz}$), 7,63 (m, 4H), 7,73(s, 1H), 7,90 (m, 1H), 10,86 (br s, 1H); MS (ESI) m/z 454 (M+H) $^+$.

Ejemplo 9***N*-(2-clorofenil)-3-[(8*aR*)-hexahidropirrol[1,2-*a*]pirazin-2(1*H*)-ilcarbonil]bencenosulfonamida**

El compuesto del título se preparó usando el procedimiento descrito en
Ejemplo 1, Paso A utilizando 2-cloroanilina en lugar de 4-(trifluorometil)anilina: ^1H
NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,23-2,08 (m, 8H), 2,79-3,02(m, 4H), 4,47 (m,
25 1H), 7,30 (m, 4H), 7,67 (m, 3H), 7,76 (s, 1H), 10,08 (br s, 1H); MS (ESI) m/z 420 (M+H) $^+$.

Ejemplo 10***N*-(2-clorofenil)-3-[(8*aS*)-hexahidropirrol[1,2-*a*]pirazin-2(1*H*)-ilcarbonil]bencenosulfonamida**

30

El compuesto del título se preparó usando el procedimiento descrito en
Ejemplo 4 Paso A utilizando 2-cloroanilina en lugar de 2,6-difluoroanilina: ^1H NMR

(400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,22-2,05 (m, 8H), 2,79-3,02(m, 4H), 4,46 (m, 1H), 7,29 (m, 4H), 7,62 (m, 3H), 7,76 (s, 1H), 9,88 (br s, 1H); MS (ESI) m/z 420 (M+H)⁺.

Ejemplo 11

5 ***N*-(2,3-difluorofenil)-3-[(8a*S*)-hexahidropirrolo[1,2-*a*]pirazin-2(1*H*)-ilcarbonil]bencenosulfonamida**

El compuesto del título se preparó usando el procedimiento descrito en Ejemplo 4 Paso A utilizando 2,3-difluoroanilina en lugar de 2,6-difluoroanilina: ¹H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,12-2,08 (m, 8H), 2,58-3,12(m, 4H), 4,48 (m, 1H), 7,13 (m, 4H), 7,65(m, 3H), 7,81 (m, 1H); MS (ESI) m/z 422 (M+H)⁺.

10

Ejemplo 12

15 ***N*-(2,5-difluorofenil)-3-[(8a*S*)-hexahidropirrolo[1,2-*a*]pirazin-2(1*H*)-ilcarbonil]bencenosulfonamida**

El compuesto del título se preparó usando el procedimiento descrito en Ejemplo 4 Paso A utilizando 2,5-difluoroanilina en lugar de 2,6-difluoroanilina: ¹H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,30-2,30 (m, 8H), 2,60-2,90 (m, 4H), 4,47 (m, 1H), 7,09 (m, 3H), 7,67(m, 3H), 7,82 (m, 1H); MS (ESI) m/z 422 (M+H)⁺.

Ejemplo 13

20 ***N*-(2,6-difluorofenil)-3-[(8a*R*)-hexahidropirrolo[1,2-*a*]pirazin-2(1*H*)-ilcarbonil]bencenosulfonamida**

Paso A: A 3-(clorosulfonil)benzoato de etilo (1,0 g, 4,02 mmol) en *N,N*-dimetilacetamida (6 mL) se agregó 2,6-difluoroanilina (2,03 g, 15,8 mmol) por goteo a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente por 5 horas y luego se diluyó con acetato de etilo (40 mL). La solución orgánica se lavó con HCl 1 N (2×15 mL y 3×30 mL) y NaCl saturado (30 mL). Los orgánicos se concentraron, se agregó etanol (10 mL), y la mezcla se concentró para dar 3-
25 {[(2,6-difluorofenil)amino]sulfonil}benzoato de etilo.

Paso B: Al producto de Paso A se agregó etanol (8 mL) seguido por una solución de NaOH al 50% (0,96 g, 12,1 mmol) en agua (8 mL). La reacción se agitó a temperatura ambiente por 1,5 horas. A la mezcla se agregó por goteo HCl 1 N (28 mL), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Los
30

sólidos se recogieron mediante filtración, se lavó con agua (2×5 mL), y se secó en un horno de vacío a 50 °C durante la noche para dar ácido 3-[[2,6-difluorofenil)amino]sulfonil]benzoico: ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 7,11 (t, *J* = 8,1 Hz, 2H), 7,33-7,41 (m, 1H), 7,71 (t, *J* = 7,7 Hz, 1H), 7,92 (dt, *J* = 8,4, 1,1 Hz, 1H), 8,19 (dt, *J* = 7,8, 1,1 Hz, 1H), 8,27 (t, *J* = 1,51 Hz, 1H), 10,20 (s, 1H), 13,48 (s, 1H); MS (ESI) *m/z* 312 (M-H)⁻.

Paso C: A ácido 3-[[2,6-difluorofenil)amino]sulfonil]benzoico (0,96 g, 3,06 mmol) y hexafluorofosfato (V) de 2-(3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-3-il)-1,1,3,3-tetrametilisouronio (1,28 g, 3,37 mmol) en *N,N*-dimetilacetamida (7,4 mL) y 2-metiltetrahidrofurano (22 mL) se agregó (*R*)-octahidropirrolo[1,2-*a*]pirazina (0,54 g, 4,28 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente por 5,5 horas, y luego se diluyó con 2-metiltetrahidrofurano (15 mL). La solución orgánica se lavó con 6% NaHCO₃/6% NaCl (35 mL), y la capa acuosa se extrajo con 2-metiltetrahidrofurano (50 mL). La capa orgánica se lavó con 6% NaHCO₃/6% NaCl (50 mL) y 1:1 NaCl saturado/agua (6×15 mL), y luego se concentró. El residuo se concentró a partir de etanol (2×10 mL) para dar el compuesto del título.

Paso D: Al producto de Paso C se agregó etanol (13 mL) y luego HCl concentrado (0,47 g, 4,8 mmol) en etanol (1 mL) por goteo por 1 minuto. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche y se concentró para dar el compuesto del título como la sal clorhidrato: ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,50-2,28 (m, 4 H), 2,83-3,99 (m, 8 H), 4,60-4,93 (br d *J* = 65 Hz, 1 H), 7,08-7,13 (m, 2H), 7,34-7,41 (m, 1H), 7,66-7,83 (m, 4H), 10,19 (s, 1H), 10,94-11,14 (m, 1H); MS (ESI) *m/z* 422 (M+H)⁺.

25

Ejemplo 14

***N*-(2,3-difluorofenil)-3-[(8*aR*)-hexahidropirrolo[1,2-*a*]pirazin-2(1*H*)-ilcarbonil]bencenosulfonamida**

El compuesto del título se preparó usando el procedimiento descrito en Ejemplo 1, Paso A utilizando 2,3-difluoroanilina en lugar de 4-(trifluorometil)anilina: ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,12-2,08 (m, 8H), 2,58-3,12 (m, 4H), 4,48 (m, 1H), 7,13 (m, 3H), 7,65 (m, 3H), 7,81 (m, 1H); MS (ESI) *m/z* 422 (M+H)⁺.

30

Ejemplo 15***N*-(2,5-difluorofenil)-3-[(8a*R*)-hexahidropirrol[1,2-*a*]pirazin-2(1*H*)-ilcarbonil]bencenosulfonamida**

El compuesto del título se preparó usando el procedimiento descrito en
Ejemplo 1, Paso A utilizando 2,5-difluoroanilina en lugar de 4-(trifluorometil)anilina:
¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,30-2,30 (m, 8H), 2,60-2,90 (m, 4H), 4,47
(m, 1H), 7,09 (m, 3H), 7,67 (m, 3H), 7,82 (m, 1H); MS (ESI) *m/z* 422 (M+H)⁺.

Ejemplo 16***N*-(2,4-difluorofenil)-3-[(8a*S*)-hexahidropirrol[1,2-*a*]pirazin-2(1*H*)-ilcarbonil]bencenosulfonamida**

El compuesto del título se preparó usando el procedimiento descrito en
Ejemplo 4 Paso A utilizando 2,4-difluoroanilina en lugar de 2,6-difluoroanilina: ¹H
NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,26 (m, 2H), 1,67 (m, 2H), 1,85 (m, 2H), 2,06
(m, 2H), 2,87 (m, 2H), 2,99 (m, 2H), 4,49 (m, 1H), 7,05 (m, 1H), 7,24 (m, 2H),
7,63 (m, 3H), 7,75 (m, 1H); MS (ESI) *m/z* 422 (M+H)⁺.

Ejemplo 17***N*-(2-fluorofenil)-3-[(8a*S*)-hexahidropirrol[1,2-*a*]pirazin-2(1*H*)-ilcarbonil]bencenosulfonamida**

Paso A: A cloruro de 3-(clorosulfonil)benzoilo (0,521 g, 2,18 mmol) en
diclorometano anhidro (10 mL) se agregó (S)-octahidropirrol[1,2-*a*]pirazina (0,250
g, 1,98 mmol) en diclorometano (4 mL) lentamente durante 10 minutos a
temperatura ambiente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente por 5 horas.
Luego se agregó 2-fluoroanilina (1,54 g, 13,87 mmol). La mezcla se agitó a
temperatura ambiente durante la noche y luego se concentró. El residuo se
purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (diclorometano, luego
metanol/diclorometano = 1:10) para dar el compuesto del título.

Paso B: Al producto de Paso A (339 mg, 0,84 mmol) se agregó 2 mL de
solución 1 N de HCl, y 1 mL de metanol. La mezcla se agitó hasta alcanzar
homogeneidad, y luego la mezcla se concentró hasta secar para dar el compuesto
del título como la sal HCl correspondiente: ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 1,60

(m, 2H), 1,99 (m, 4H), 2,95 (m, 3H), 3,67(m, 3H), 4,75 (m, 1H), 7,19 (m, 4H), 7,75(m, 4H), 10,25 (s, 1H), 11,35 (br s, 1H, HCl); MS (ESI): m/z 404 (M+H)⁺.

Ejemplo 18

5 ***N*-(2,4-difluorofenil)-3-[(8a*R*)-hexahidropirrolo[1,2-*a*]pirazin-2(1*H*)-ilcarbonil]bencenosulfonamida**

El compuesto del título se preparó usando el procedimiento descrito en Ejemplo 1 Paso A utilizando 2,4-difluoroanilina en lugar de 4-(trifluorometil)anilina: ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,26 (m, 2H), 1,67 (m, 2H), 1,85 (m, 2H), 10 2,06 (m, 2H), 2,87 (m, 2H), 2,99(m, 2H), 4,49 (m, 1H), 7,05 (m, 1H), 7,24 (m, 2H), 7,63(m, 3H), 7,75 (m, 1H); MS (ESI) m/z 422 (M+H)⁺.

Ejemplo 19

15 **3-[(8a*S*)-hexahidropirrolo[1,2-*a*]pirazin-2(1*H*)-ilcarbonil]-*N*-[2-(trifluorometil)fenil]bencenosulfonamida**

El compuesto del título se preparó usando el procedimiento descrito en Ejemplo 4 Paso A utilizando 2-(trifluorometil)anilina en lugar de 2,6-difluoroanilina: ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,33-1,83 (m, 4H), 2,14-2,25(m, 4H), 2,65- 3,07(m, 4H); 4,46 (m, 1H), 7,14 (m, 1H), 7,27 (m, 1H), 7,48 (m, 1H), 7,63 (m, 4H), 20 7,69 (s, 1H), 7,83 (m, 1H); MS (ESI) m/z 454 (M+H)⁺.

Ejemplo 20

4-cloro-2-fluoro-*N*-(2-fluorofenil)-5-[(8a*R*)-hexahidropirrolo[1,2-*a*]pirazin-2(1*H*)-ilcarbonil]bencenosulfonamida

25 **Paso A:** A 2-cloro-5-(clorosulfonil)-4-fluorobenzoato de etilo (1,0 g, 3,32 mmol) en *N,N*-dimetilacetamida (5 mL) se agregó 2-fluoroanilina (1,48 g, 13,28 mmol) por goteo durante 30 segundos a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente por 2 horas, y luego se diluyó con acetato de etilo (33 mL). La solución orgánica se lavó con HCl 1 N (2×13 mL) y NaCl saturado (13 30 mL). La capa orgánica se concentró, etanol (8 mL) se agregó, y la mezcla se concentró para dar 2-cloro-4-fluoro-5-[(2-fluorofenil)amino]sulfonil]benzoato de etilo.

Paso B: A 2-cloro-4-fluoro-5-[[2-fluorofenil]amino]sulfonil]benzoato de etilo (1,45 g) se agregó etanol (6,4 mL) seguido por una solución de NaOH (0,398g, 9,96 mmol) en agua (6,4 mL). La reacción se agitó a temperatura ambiente por 1 hora. A la mezcla se agregó HCl 1 N (22,8 mL), y la mezcla se agitó por 30 minutos. Los sólidos se recogieron mediante filtración, se lavó con agua (2×4 mL), y se secó en un horno de vacío a 45 °C por 2,5 días para dar ácido 2-cloro-4-fluoro-5-[[2-fluorofenil]amino]sulfonil]benzoico: ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 13,89 (s, 1H), 10,67 (s, 1H), 8,09 (d, J = 7,7, 1H), 7,88 (d, J = 9,9, 1H), 7,32 – 7,11 (m, 4H); MS (ESI) m/z 346 (M-H).

Paso C: A ácido 2-cloro-4-fluoro-5-[[2-fluorofenil]amino]sulfonil]benzoico (0,9 g, 2,59 mmol) y hexafluorofosfato (V) de 2-(3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-3-il)-1,1,3,3-tetrametilisouronio (1,08g, 2,85 mmol) en *N,N*-dimetilacetamida (6,4 mL) y 2-metiltetrahidrofurano (15 mL) se agregó (*R*)-octahidropirrol[1,2-*a*]pirazina (0,46g, 3,68 mmol) en 2-metiltetrahidrofurano (4 mL). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche y se diluyó con 2-metiltetrahidrofurano (15 mL). La solución orgánica se lavó con 6% NaHCO₃/6% NaCl (10 mL), y la capa acuosa se extrajo con 2-metiltetrahidrofurano (15 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con 6% NaHCO₃/6% NaCl (10 mL) y NaCl saturado (2×10 mL), y luego se concentró. El residuo se concentró a partir de etanol (2×10 mL) para dar el compuesto del título.

Paso D: Al producto de Paso C se agregó etanol (25 mL) y luego HCl concentrado (0,29g, 3,0 mmol) en etanol (1 mL) por goteo por 1 minuto. La mezcla se agitó a temperatura ambiente por 30 minutos, y los sólidos se recogieron mediante filtración. El producto se lavó con etanol y se secó en un horno de vacío a temperatura ambiente para dar la sal clorhidrato del compuesto del título: ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6 /D₂O) δ ppm 8,28 – 7,65 (m, 2H), 7,50 – 7,07 (m, 4H), 4,71 (br d, J = 65,4, 1H), 4,2 – 2,8 (m, 8H), 2,33 – 1,38 (m, 4H); MS (ESI) m/z 456 (M+H)⁺. Los patrones de difracción se recogieron bajo condiciones ambientales en modo de reflexión usando radiación Cu-K α 1 (λ =1,54060 Å). El difractómetro se equipa con un detector sensible a la posición que se calibra a intervalos de 1 grado usando el rayo directo. La calibración se verifica con un estándar NIST. Las posiciones de los picos de difracción característicos principales (grados 2-theta $\pm$

Ejemplo 21

El compuesto del título se preparó usando el procedimiento descrito en Ejemplo 4 Paso A utilizando 3-cloroanilina en lugar de 2,6-difluoroanilina: ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,27-2,05 (m, 8H), 2,80-3,15(m, 4H), 4,49 (m, 1H), 7,08 (m, 3H), 7,27 (m, 1H), 7,66 (m, 3H), 7,85 (m, 1H), 10,61 (br s, 1H); MS (ESI) m/z 422 (M+H) $^+$.

15 (8a*R*)-2-[3-({4-[bis(4-fluorofenil)metil]piperazin-1-il}sulfonil)benzoil]octahidropirrolo[1,2-*a*]pirazina

El compuesto del título se preparó usando el procedimiento descrito en Ejemplo 1 Paso A utilizando 1-(bis(4-fluorofenil)metil)piperazina (1 equivalente) en lugar de 4-(trifluorometil)anilina: ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,20-1,40 (m, 2H), 1,60 (m, 3H), 1,80-2,20 (3H), 2,35 (m, 4H), 2,90-3,10 (m, 8H), 3,20 (m, 1H), 4,45-4,60 (m, 1H), 7,10 (m, 4H), 7,39 (m, 4H), 7,63 (br s, 1H), 7,80 (m, 3H); MS (ESI) m/z 581 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

25 (8aS)-2-[3-({4-[bis(4-fluorofenil)metil]piperazin-1-il}sulfonil)benzoil]octahidropirrolo[1,2-*a*]pirazina

El compuesto del título se preparó usando el procedimiento descrito en Ejemplo 4 Paso A utilizando 1-(bis(4-fluorofenil)metil)piperazina (1 equivalente) en lugar de 2,6-difluoroanilina: ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,59 (m, 2H), 1,69 (m, 2H), 1,91 (m, 2H), 2,07 (m, 2H), 2,33 (m, 4H), 2,93 (m, 4H), 3,02 (m, 2H), 3,52 (m, 2H), 4,39 (s, 1H), 4,49 (m, 1H), 7,08 (t, 4H, $J = 8\text{Hz}$), 7,37 (t, 4H, $J = 8\text{Hz}$), 7,66 (s, 1H), 7,77 (m, 2H), 7,80 (m, 1H); MS (ESI) m/z 581 ($M+H$) $^+$.

Ejemplo 24**(8a*R*)-2-{3-[(4-benzhidrilpiperazin-1-il)sulfonil]benzoil}octahidropirrol[1,2-*a*]pirazina**

El compuesto del título se preparó usando el procedimiento descrito en
Ejemplo 1 Paso A utilizando 1-benzhidrilpiperazina (1 equivalente) en lugar de 4-
(trifluorometil)anilina: ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,20-1,40 (m, 2H), 1,63
(m, 3H), 1,80-2,16 (3H), 2,35 (m, 4H), 2,92-3,20 (m, 8H), 3,40-3,55 (m, 1H), 4,45-
4,62 (m, 1H), 7,15 (m, 2H), 7,25 (m, 4H), 7,38 (m, 4H), 7,62 (br s, 1H), 7,80 (m,
3H); MS (ESI) *m/z* 545 (M+H)⁺.

10

Ejemplo 25***N*-(3-clorofenil)-3-[(8a*R*)-hexahidropirrol[1,2-*a*]pirazin-2(1*H*)-
ilcarbonil]bencenosulfonamida**

El compuesto del título se preparó usando el procedimiento descrito en
Ejemplo 1 Paso A utilizando 3-cloroanilina en lugar de 4-(trifluorometil)anilina: ¹H
NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,27-2,05 (m, 8H), 2,80-3,15(m, 4H), 4,49 (m,
1H), 7,08 (m, 3H), 7,27 (m, 1H), 7,66 (m, 3H), 7,85 (m, 1H), 10,61 (br s, 1H); MS
(ESI) *m/z* 421 (M+H)⁺.

20

Ejemplo 26***N*-(2,2-difeniletil)-3-[(8a*R*)-hexahidropirrol[1,2-*a*]pirazin-2(1*H*)-
ilcarbonil]bencenosulfonamida**

El compuesto del título se preparó usando el procedimiento descrito en
Ejemplo 1 Paso A utilizando 2,2-difeniletanamina (1 equivalente) en lugar de 4-
(trifluorometil)anilina: ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,10 (m, 1H), 1,36 (m,
1H), 1,50-1,90 (m, 5H), 1,95-2,15 (3H), 2,80-3,40 (4H), 3,98 (t, 1H, *J* = 8 Hz), 4,46-
4,58 (m, 1H), 7,16 (m, 2H), 7,26 (m, 8H), 7,63 (m, 2H), 7,72 (br s, 1H), 7,82 (m,
2H); MS (ESI) *m/z* 490 (M+H)⁺.

25

Ejemplo 27**3-[(8a*R*)-hexahidropirrolo[1,2-*a*]pirazin-2(1*H*)-ilcarbonil]-*N*-[2-(trifluorometil)fenil]bencenosulfonamida**

El compuesto del título se preparó usando el procedimiento descrito en
Ejemplo 1 Paso A utilizando 2-(trifluorometil)anilina en lugar de 4-(trifluorometil)anilina: ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,33-1,83 (m, 4H), 2,14-2,25(m, 4H), 2,65-3,07(m, 4H), 4,46 (m, 1H), 7,14 (m, 1H), 7,27 (m, 1H), 7,48 (m, 1H), 7,63 (m, 4H), 7,69 (s, 1H), 7,83 (m, 1H); MS (ESI) *m/z* 454 (M+H)⁺.

10

Ejemplo 28**(8a*S*)-2-{3-[(4-benzhidrilpiperazin-1-il)sulfonyl]benzoil}octahidropirrolo[1,2-*a*]pirazina**

El compuesto del título se preparó usando el procedimiento descrito en
Ejemplo 4 Paso A utilizando 1-benzhidrilpiperazina (1 equivalente) en lugar de 2,6-difluoroanilina: ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,27 (m, 2H), 1,63 (m, 2H), 1,91 (m, 2H), 2,08 (m, 2H), 2,37 (m, 4H), 2,94 (m, 4H), 3,02 (m, 2H), 3,54 (m, 2H), 4,30 (s, 1H), 4,53 (m, 1H), 7,16 (t, 2H, *J* = 8Hz), 7,24 (t, 4H, *J* = 8Hz), 7,35 (d, 4H, *J* = 8Hz), 7,66 (s, 1H), 7,77 (m, 2H), 7,80 (m, 1H); MS (ESI) *m/z* 545 (M+H)⁺.

20

Ejemplo 29***N*-(3,3-difenilpropil)-3-[(8a*R*)-hexahidropirrolo[1,2-*a*]pirazin-2(1*H*)-ilcarbonil]bencenosulfonamida**

El compuesto del título se preparó usando el procedimiento descrito en
Ejemplo 1 Paso A utilizando 3,3-difenilpropan-1-amina (1 equivalente) en lugar de
4-(trifluorometil)anilina: ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,15 (m, 1H), 1,38 (m, 1H), 1,50-1,90 (m, 5H), 1,96-2,10 (m, 3H), 2,62 (m, 2H), 2,78-3,10 (m, 3H), 3,42 (m, 1H), 3,97 (t, 1H, *J* = 8 Hz), 4,46-4,58 (m, 1H), 7,16-7,26 (m, 10H), 7,62 (m, 2H), 7,70 (br s, 1H), 7,80 (m, 2H); MS (ESI) *m/z* 504 (M+H)⁺.

25

Ejemplo 30***N*-(3,3-difenilpropil)-3-[(8a*S*)-hexahidropirrol[1,2-*a*]pirazin-2(1*H*)-ilcarbonil]bencenosulfonamida**

El compuesto del título se preparó usando el procedimiento descrito en
Ejemplo 4 Paso A utilizando 3,3-difenilpropan-1-amina (1 equivalente) en lugar de
2,6-difluoroanilina: ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,25 (m, 2H), 1,68 (m,
2H), 1,85 (m, 2H), 2,03 (m, 2H), 2,11 (m, 2H), 2,66 (m, 2H), 2,99 (m, 2H), 3,09 (m,
2H), 3,97 (m, 1H), 4,52 (m, 1H), 7,14 (t, 2H, $J = 8\text{Hz}$), 7,19 (d, 4H, $J = 8\text{Hz}$), 7,24
(t, 4H, $J = 8\text{Hz}$), 7,65 (m, 2H), 7,70 (s, 1H), 7,80 (m, 2H); MS (ESI) m/z 504
($M+H$) $^+$.

Ejemplo 31***N*-(2,2-difeniletil)-3-[(8a*S*)-hexahidropirrol[1,2-*a*]pirazin-2(1*H*)-ilcarbonil]bencenosulfonamida**

El compuesto del título se preparó usando el procedimiento descrito en
Ejemplo 4 Paso A utilizando 2,2-difeniletanamina (1 equivalente) en lugar de 2,6-
difluoroanilina: ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,37 (m, 2H), 1,53 (m, 2H),
1,83 (m, 2H), 2,03 (m, 2H), 2,84 (m, 2H), 2,99 (m, 2H), 3,39 (m, 2H), 4,10 (m, 1H),
4,52 (m, 1H), 7,18 (m, 2H), 7,29 (m, 8H), 7,64 (m, 2H), 7,74 (s, 1H), 7,83 (m, 2H);
MS (ESI) m/z 490 ($M+H$) $^+$.

Ejemplo 32**4-cloro-3-[(8a*R*)-hexahidropirrol[1,2-*a*]pirazin-2(1*H*)-ilcarbonil]-*N*-[4-(trifluorometil)fenil]bencenosulfonamida**

A ácido 2-cloro-5-(clorosulfonil)benzoico (0,51 g, 2,0 mmol) se agregó
diclorometano (10 mL), cloruro de oxalilo (1,5 mL) y una pequeña gota de *N,N*-
dimetilformamida. La mezcla se agitó a temperatura ambiente por 3 días. La
mezcla luego se concentró hasta que se eliminó el cloruro de oxalilo para dar
cloruro de 2-cloro-5-(clorosulfonil)benzoilo. El residuo se usó sin purificación.

A cloruro de 2-cloro-5-(clorosulfonil)benzoilo crudo (2 mmol) en
diclorometano anhidro (50 mL) se agregó (*R*)-octahidropirrol[1,2-*a*]pirazina (0,252
g, 2 mmol) en diclorometano (4 mL) lentamente durante 10 minutos a temperatura
ambiente. Luego se agregó carbonato de sodio (0,46 g, 4,4 mmol). La mezcla se

agitó a temperatura ambiente durante la noche. Luego el diclorometano se retiró mediante concentración, y se agregó 4-(trifluorometil)anilina (3,22 g, 20 mmol). La mezcla se agitó a 70 °C durante la noche. Luego se agregó carbonato de sodio (0,21 g, 2 mmol) y metanol (5 mL) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó por 5 30 minutos, luego se filtró, y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (acetato de etilo, luego metanol/acetato de etilo = 1:10) para dar el compuesto del título: ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,30 (m, 1H), 1,55 (m, 1H), 1,70-2,00 (m, 4H), 2,60 (m, 2H), 2,80-3,50 (m, 4H), 4,40-4,60 (m, 1H), 7,30 (m, 2H), 7,62 (m, 2H), 7,82 (m, 3H), 11,00 (br s, 1H); MS (ESI) 10 *m/z* 488 (M+H)⁺.

Ejemplo 33

***N*-[2-(4-fluorofenil)etil]-3-[(8a*S*)-hexahidropirrolo[1,2-*a*]pirazin-2(1*H*)-ilcarbonil]bencenosulfonamida**

15 El compuesto del título se preparó usando el procedimiento descrito en Ejemplo 4 Paso A utilizando 2-(4-fluorofenil)etanamina (1 equivalente) en lugar de 2,6-difluoroanilina: ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,24 (m, 2H), 1,64 (m, 2H), 1,86 (m, 2H), 2,06 (m, 2H), 2,67 (m, 2H), 2,88 (m, 2H), 2,98 (m, 2H), 3,43 (m, 2H), 4,52 (m, 1H), 7,07 (t, 2H, *J* = 8 Hz), 7,19 (t, 2H, *J* = 8 Hz), 7,65 (m, 2H), 7,74 (s, 20 1H), 7,82 (m, 2H); MS (ESI) *m/z* 432 (M+H)⁺.

Ejemplo 34

2-cloro-5-[(8a*R*)-hexahidropirrolo[1,2-*a*]pirazin-2(1*H*)-ilcarbonil]-*N*-[4-(trifluorometil)fenil]bencenosulfonamida

25 El compuesto del título se preparó usando el procedimiento descrito en Ejemplo 32 utilizando ácido 4-cloro-3-(clorosulfonil)benzoico en lugar de ácido 2-cloro-5-(clorosulfonil)benzoico: ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,40-1,60 (m, 2H), 1,80-2,05 (m, 4H), 2,75 (m, 2H), 2,95-3,50 (m, 4H), 4,20-4,45 (m, 1H), 7,30 (d, 2H, *J* = 8 Hz), 7,62 (d, 2H, *J* = 8 Hz), 7,78 (m, 2H), 8,15 (s, 1H), 11,10 (br s, 30 1H); MS (ESI) *m/z* 488 (M+H)⁺.

Ejemplo 35**(8aS)-2-(3-([4-(4-fluorofenil)piperazin-1-il]sulfonil)benzoil)octahidropirrol[1,2-a]pirazina**

El compuesto del título se preparó usando el procedimiento descrito en
Ejemplo 4 Paso A utilizando 1-(4-fluorofenil)piperazina (1 equivalente) en lugar de
2,6-difluoroanilina: ^1H NMR (400 MHz; $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 1,20 (m, 2H), 1,63 (m,
2H), 1,86 (m, 2H), 2,07 (m, 2H), 2,88 (m, 2H), 2,93 (m, 2H), 3,06 (m, 4H), 3,14 (m,
4H), 4,52 (m, 1H), 6,93 (m, 2H), 7,04 (m, 2H), 7,72 (s, 1H), 7,75 (m, 2H), 7,85 (m,
1H); MS (ESI) m/z 473 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Ejemplo 36**N-1,1'-bifenil-2-il-3-[(8aS)-hexahidropirrol[1,2-a]pirazin-2(1H)-ilcarbonil]bencenosulfonamida**

El compuesto del título se preparó usando el procedimiento descrito en
Ejemplo 4 Paso A utilizando bifenil-2-amina en lugar de 2,6-difluoroanilina: ^1H
NMR (400 MHz; $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 1,26 (m, 2H), 1,67 (m, 2H), 1,83 (m, 2H), 2,05
(m, 2H), 2,85 (m, 2H), 2,99 (m, 2H), 4,50 (m, 1H), 7,04 (m, 1H), 7,28 (m, 8H), 7,57
(m, 4H), 9,65 (s, 1H); MS (ESI) m/z 462 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Ejemplo 37**3-(octahidro-2H-pirido[1,2-a]pirazin-2-ilcarbonil)-N-[4-(trifluorometil)fenil]bencenosulfonamida**

Paso A: A 3-(clorosulfonil)benzoato de etilo (4,0 g, 16,08 mmol) en *N,N*-
dimetilacetamida (20 mL) se agregó 4-(trifluorometil)anilina (10,37 g, 64,3 mmol)
por goteo a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente por
2,5 horas, y luego se diluyó con acetato de etilo (130 mL). La solución orgánica se
lavó con HCl 1 N (2×60 mL) y NaCl saturado (60 mL). La capa orgánica se
concentró, se agregó etanol (40 mL), y la mezcla se concentró para dar 3-([4-
(trifluorometil)fenil]amino)sulfonil)benzoato de etilo.

Paso B: Al producto de Paso A se agregó etanol (25 mL) seguido por una
solución de NaOH (1,93 g, 48,3 mmol) en agua (25 mL). La reacción se agitó a
temperatura ambiente por 1,5 horas. A la mezcla se agregó por goteo HCl 1 N (95
mL), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Los sólidos se

recogieron mediante filtración, se lavó con agua (2×20 mL), y se secó en un horno de vacío a 45 °C durante la noche para dar ácido 3-({[4-

(trifluorometil)fenil]amino)sulfonil)benzoico: ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 7,28 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,62 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H), 7,71 (t, *J* = 7,8 Hz, 1H), 8,03
5 (ddd, *J* = 7,8, 1,9, 1,1 Hz, 1H), 8,15 (dt, *J* = 7,8, 1,4 Hz, 1H), 8,34 (t, *J* = 1,7 Hz, 1H), 10,98 (s, 1H), 13,54 (s, 1H); MS (ESI) *m/z* 344 (M-H)⁻.

Paso C: A ácido 3-({[4-(trifluorometil)fenil]amino)sulfonil)benzoico (4,35 g, 12,6 mmol) y hexafluorofosfato (V) de 2-(3H-[1,2,3]triazolo[4,5-*b*]piridin-3-il)-1,1,3,3-tetrametilisouronio (5,27g, 13,9 mmol) en *N,N*-dimetilacetamida (30 mL) y
10 2-metiltetrahidrofuranó (90 mL) se agregó 1,4-diazabicyclo[4,4,0]decano (2,47 g, 17,6 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente por 2,5 horas, y luego se diluyó con 2-metiltetrahidrofuranó (57 mL). La solución orgánica se lavó con 6% NaHCO₃/6% NaCl (35 mL), y la capa acuosa se extrajo con 2-metiltetrahidrofuranó (50 mL). La capa orgánica se lavó con 6% NaHCO₃/6% NaCl (50 mL) y 1:1 NaCl
15 saturado/agua (6×50 mL), y luego se concentró. El residuo se concentró a partir de etanol (2×50 mL) para dar el compuesto del título.

Paso D: Al producto de Paso C se agregó etanol (100 mL) y luego HCl concentrado (1,6 g, 16,2 mmol) en etanol (2 mL) por goteo por 1 minuto. La mezcla se agitó a temperatura ambiente por 4,5 horas. Los sólidos se recogieron
20 mediante filtración, se lavó con etanol (15 mL), y se secó durante la noche a 55 °C para dar el compuesto del título como la sal clorhidrato: ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,23-1,99 (m, 6 H), 2,79-3,65 (m, 8 H), 4,53 (s, 1 H), 7,31 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,61 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,66-7,72 (m, 2H), 7,91-7,93 (m, 2H), 11,07 (s, 2H); MS (ESI) *m/z* 468 (M+H)⁺. Los patrones de difracción se recogieron bajo
25 condiciones ambientales en modo de reflexión usando radiación Cu-Kα1 (λ=1,54060 Å). El difractómetro se equipa con un detector sensible a la posición que se calibra a intervalos de 1 grado usando el rayo directo. La calibración se verifica con un estándar NIST. Las posiciones de los picos de difracción característicos principales (grados 2-theta ± 0,1) basadas en un patrón de
30 difracción recogido bajo las condiciones previamente mencionadas son los siguientes: 6,2, 12,8, 15,2, 15,7, 17,5, 18,8, 20,3.

Ejemplo 38**3-(octahidro-2H-pirido[1,2-a]pirazin-2-ilcarbonil)-N-[3-(trifluorometil)fenil]bencenosulfonamida**

A cloruro de 3-(clorosulfonil)benzoilo (0,36 g 1,5 mmol) en diclorometano anhidro (50 mL) se agregó octahidro-1H-pirido[1,2-a]pirazina (0,21 g, 1,5 mmol) en diclorometano (4 mL) lentamente durante 10 minutos a temperatura ambiente. Luego se agregó carbonato de sodio (0,32 g, 3 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente por 5 horas. Luego se agregó 3-(trifluorometil)anilina (2,9 g, 18 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente por 5 días, luego se agregó carbonato de sodio (0,32 g, 3 mmol) y metanol (5 mL), la mezcla se agitó por 20 minutos, luego se filtró, y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (metanol/acetato de etilo = 1:10) para dar el compuesto del título: ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,00-1,27 (m, 3H), 1,42-2,10 (m, 7H), 2,70-3,40 (m, 4H), 4,25-4,40 (m, 1H), 7,40 (m, 3H), 7,50 (m, 1H), 7,70 (m, 3H), 7,85 (m, 1H), 10,80 (br s, 1H); MS (ESI) m/z 468 (M+H) $^+$.

Ejemplo 39**N-(2-fluorofenil)-3-(octahidro-2H-pirido[1,2-a]pirazin-2-ilcarbonil)bencenosulfonamida**

El compuesto del título se preparó usando el procedimiento descrito en Ejemplo 38 utilizando 2-fluoroanilina en lugar de 4-(trifluorometil)anilina: ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,05-1,30 (m, 3H), 1,45-1,70 (m, 4H), 1,80-2,10 (m, 3H), 2,70-3,40 (m, 4H), 4,30-4,40 (m, 1H), 7,17 (m, 2H), 7,22 (m, 2H), 7,63 (m, 3H), 7,80 (br s, 1H), 10,20 (br s, 1H); MS (ESI) m/z 418 (M+H) $^+$.

Ejemplo 40**N-(4-fluorofenil)-3-[(4-pirrolidin-1-il)piperidin-1-il]carbonil]bencenosulfonamida**

A cloruro de 3-(clorosulfonil)benzoilo (0,178 g, 0,746 mmol) en diclorometano anhidro (10 mL) se agregó 4-(pirrolidin-1-il)piperidina (0,115 g, 0,746 mmol) en diclorometano (4 mL) lentamente por 10 minutos a temperatura ambiente. Luego se agregó carbonato de sodio (0,277 g, 2,61 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente por 5 horas. Luego se agregó 4-fluoroanilina

(0,83 g, 7,5 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Luego se agregó metanol (5 mL), la mezcla se agitó por 20 minutos, luego se filtró, y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (acetato de etilo, luego metanol/acetato de etilo = 1:10) para dar el compuesto del
5 título: ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 1,37 (m, 2H), 1,73 (m, 6H), 1,93 (m, 2H), 2,63 (m, 4H), 2,96 (m, 2H), 4,25 (m, 1H), 7,08 (m, 4H), 7,62 (m, 3H), 7,79 (m, 1H); MS (ESI) m/z 432 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Ejemplo 41

10 ***N*-fenil-3-[(4-pirrolidin-1-il)piperidin-1-il]carbonil]bencenosulfonamida**

El compuesto del título se preparó usando el procedimiento descrito en Ejemplo 40 utilizando anilina en lugar de 4-fluoroanilina: ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 1,38 (m, 2H), 1,74 (m, 6H), 1,93 (m, 2H), 2,74 (m, 4H), 2,93 (m, 2H), 4,25 (m, 1H), 7,07 (m, 3H), 7,23 (m, 2H), 7,62 (m, 3H), 7,81 (s, 1H); MS (ESI)
15 m/z 414 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Ejemplo 42

3-[(4-pirrolidin-1-il)piperidin-1-il]carbonil]-*N*-[4-(trifluorometil)fenil]bencenosulfonamida

El compuesto del título se preparó usando el procedimiento descrito en Ejemplo 40 utilizando 4-(trifluorometil)anilina en lugar de 4-fluoroanilina: ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 1,37 (m, 2H), 1,74 (m, 6H), 1,93 (m, 2H), 2,66 (m, 4H), 2,9 (m, 2H), 4,28 (m, 1H), 7,24 (m, 2H), 7,62 (m, 5H), 7,75 (m, 1H); MS (ESI)
20 m/z 482 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

25

Ejemplo 43

3-[(4-pirrolidin-1-il)piperidin-1-il]carbonil]-*N*-[3-(trifluorometil)fenil]bencenosulfonamida

El compuesto del título se preparó usando el procedimiento descrito en Ejemplo 40 utilizando 3-(trifluorometil)anilina en lugar de 4-fluoroanilina: ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 1,51 (m, 2H), 1,84 (m, 6H), 2,07 (m, 2H), 2,86 (m, 4H), 3,05 (m, 2H), 4,43 (m, 1H), 7,44 (m, 4H), 7,68 (m, 3H), 7,87 (m, 1H), 10,81 (br
30 s, 1H, NH); MS (ESI) m/z 482 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Ejemplo 44***N*-(3-fluorofenil)-3-[(4-pirrolidin-1-il)piperidin-1-il]carbonil]bencenosulfonamida**

El compuesto del título se preparó usando el procedimiento descrito en
Ejemplo 40 utilizando 3-fluoroanilina en lugar de 4-fluoroanilina: ¹H NMR (400
MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,60 (m, 2H), 1,88 (m, 6H), 2,07 (m, 2H), 2,84 (m, 4H), 3,07
(m, 2H), 4,43 (m, 1H), 6,91 (m, 3H), 7,29 (m, 1H), 7,65 (m, 2H), 7,74 (s, 1H), 7,87
(m, 1H), 10,85 (br s, 1H NH); MS (ESI) *m/z* 432 (M+H)⁺.

Ejemplo 45***N*-(2-fluorofenil)-3-[(4-pirrolidin-1-il)piperidin-1-il]carbonil]bencenosulfonamida**

El compuesto del título se preparó como la sal HCl usando primero el
procedimiento descrito en Ejemplo 40 utilizando 2-fluoroanilina en lugar de 4-
fluoroanilina y luego el procedimiento descrito en Ejemplo 1 Paso B: ¹H NMR (400
MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,61 (m, 2H), 1,89 (m, 6H), 2,10 (m, 2H), 2,80 (m, 4H), 3,04
(m, 2H), 4,48 (m, 1H), 7,19 (m, 4H), 7,65 (m, 3H), 7,79 (m, 1H), 10,25 (s, 1H),
11,09 (m, 1H); MS (ESI) *m/z* 432 (M+H)⁺.

Ejemplo 46**3-(1,4'-bipiperidin-1'-ilcarbonil)-*N*-(4-fluorofenil)bencenosulfonamida**

A cloruro de 3-(clorosulfonyl)benzoilo (0,359 g, 1,5 mmol) en diclorometano
anhidro (80 mL) se agregó 1,4'-bipiperidina (0,252 g, 1,5 mmol) en diclorometano
(4 mL) lentamente durante 10 minutos a temperatura ambiente. Luego se agregó
carbonato de sodio (0,32 g, 3 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente
por 5 horas. Luego se agregó 4-fluoroanilina (1,167 g, 10,5 mmol). La mezcla se
agitó a temperatura ambiente por 3 días, luego se agregó carbonato de sodio
(0,32 g, 3 mmol) y metanol (5 mL). La mezcla se agitó por 20 minutos, luego se
filtró, y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía sobre gel de
sílice (acetato de etilo, luego metanol/acetato de etilo = 1:10) para dar el
compuesto del título: ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,40-1,90 (m, 10H),
2,60-3,40 (m, 8H), 4,45 (m, 1H), 7,08 (m, 4H), 7,62 (m, 3H), 7,78 (m, 1H); MS
(ESI) *m/z* 446 (M+H)⁺.

Ejemplo 47**3-(1,4'-bipiperidin-1'-ilcarbonil)-N-(2-fluorofenil)bencenosulfonamida**

El compuesto del título se preparó usando el procedimiento descrito en Ejemplo 46 utilizando 2-fluoroanilina en lugar de 4-fluoroanilina: ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,35-1,90 (m, 10H), 2,50-3,30 (m, 8H), 4,43 (m, 1H), 7,10 (m, 3H), 7,22 (m, 1H), 7,60 (m, 3H), 7,79 (m, 1H); MS (ESI) *m/z* 446 (M+H)⁺.

Ejemplo 48**3-(1,4'-bipiperidin-1'-ilcarbonil)-N-(3-fluorofenil)bencenosulfonamida**

El compuesto del título se preparó usando el procedimiento descrito en Ejemplo 46 utilizando 3-fluoroanilina en lugar de 4-fluoroanilina: ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,30-1,90 (m, 10H), 2,50-3,20 (m, 8H), 4,42 (m, 1H), 6,82 (m, 3H), 7,21 (m, 1H), 7,63 (m, 3H), 7,82 (m, 1H); MS (ESI) *m/z* 446 (M+H)⁺.

Ejemplo 49**3-(1,4'-bipiperidin-1'-ilcarbonil)-N-[4-(trifluorometil)fenil]bencenosulfonamida**

El compuesto del título se preparó usando el procedimiento descrito en Ejemplo 46 utilizando 4-(trifluorometil)anilina en lugar de 4-fluoroanilina: ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,30-1,85 (m, 10H), 2,50-3,15 (m, 8H), 4,46 (m, 1H), 7,20 (d, 2H, J = 8 Hz), 7,57 (d, 2H, J = 8 Hz), 7,62 (m, 2H), 7,72 (s, 1H), 7,85 (m, 1H); MS (ESI) *m/z* 496 (M+H)⁺.

Ejemplo 50**(8a*R*)-2-{{[3-{{4-[bis(4-fluorofenil)metil]piperazin-1-il}carbonil}fenil]sulfonil}octahidropirrolo[1,2-*a*]pirazina**

A cloruro de 3-(clorosulfonil)benzoilo (0,359 g, 1,5 mmol) en diclorometano anhidro (40 mL) se agregó 1-(bis(4-fluorofenil)metil)piperazina (0,433 g, 1,5 mmol) en diclorometano (4 mL) lentamente durante 10 minutos a temperatura ambiente. Luego se agregó carbonato de sodio (0,64 g, 6 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Luego se agregó (*R*)-octahidropirrolo[1,2-*a*]pirazina (0,208 g, 1,65 mmol). La mezcla se agitó a reflujo por 20 minutos, y luego a temperatura ambiente por 3 días. Se agregó metanol (5 mL), la mezcla se agitó por 20 minutos, luego se filtró, y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (acetato de etilo/metanol=20:1) para

dar el compuesto del título: ^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 1,09 (m, 1H), 1,55 (m, 2H), 1,72 (m, 1H), 1,90 (m, 4H), 2,10 (m, 1H), 2,20-2,50 (m, 6H), 2,90 (m, 2H), 3,58-3,78 (m, 4H), 4,42 (s, 1H), 7,12 (m, 4H), 7,42 (m, 4H), 7,71 (m, 3H), 7,80 (m, 1H); MS (ESI) m/z 581 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

5

Ejemplo 51

(8aS)-2-([3-([4-[bis(4-fluorofenil)metil]piperazin-1-il)carbonil]fenil)sulfonil]octahidropirrol[1,2-a]pirazina

A cloruro de 3-(clorosulfonil)benzoilo (0,474 g, 1,981 mmol) en diclorometano anhidro (40 mL) se agregó 1-(bis(4-fluorofenil)metil)piperazina (0,571 g, 1,981 mmol) en diclorometano (4 mL) lentamente durante 10 minutos a temperatura ambiente. Luego se agregó carbonato de sodio (0,64 g, 6 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Luego se agregó (S)-octahidropirrol[1,2-a]pirazina (0,250 g, 1,981 mmol). La mezcla se agitó a reflujo por 20 minutos y luego a temperatura ambiente por 3 días. Se agregó metanol (5 mL), la mezcla se agitó por 20 minutos, luego se filtró, y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (acetato de etilo/metanol=20:1) para dar el compuesto del título: ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 1,07 (m, 1H), 1,55 (m, 2H), 1,71 (m, 1H), 1,95 (m, 4H), 2,08 (m, 1H), 2,28 (m, 3H), 2,39 (m, 3H), 2,85 (m, 1H), 2,92 (m, 1H), 3,57 (m, 2H), 3,74 (m, 2H), 4,45 (s, 1H), 7,13 (m, 4H), 7,45 (m, 4H), 7,66 (s, 1H), 7,70 (m, 2H), 7,80 (m, 1H); MS (ESI) m/z 581 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

10

15

20

Ejemplo 52

(8aR)-2-([3-([4-benzhidrilpiperazin-1-il)carbonil]fenil)sulfonil]octahidropirrol[1,2-a]pirazina

25

El compuesto del título se preparó usando el procedimiento descrito en Ejemplo 50 utilizando 1-benzhidrilpiperazina en lugar de 1-(bis(4-fluorofenil)metil)piperazina: ^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 1,07 (m, 1H), 1,57 (m, 2H), 1,72 (m, 1H), 1,92 (m, 4H), 2,09 (m, 1H), 2,25-2,50 (m, 6H), 2,90 (m, 2H), 3,60-3,78 (m, 4H), 4,39 (s, 1H), 7,18 (m, 2H), 7,30 (m, 4H), 7,62 (m, 4H), 7,70 (m, 3H), 7,80 (m, 1H); MS (ESI) m/z 545 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

30

Ejemplo 53***N*-(2,2-difeniletil)-3-[(8a*S*)-hexahidropirrolo[1,2-*a*]pirazin-2(1*H*)-
ilsulfonil]benzamida**

El compuesto del título se preparó usando el procedimiento descrito en
Ejemplo 51 utilizando 2,2-difeniletanamina en lugar de 1-(bis(4-
fluorofenil)metil)piperazina: ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ ppm 1,20 (m, 1H),
1,61 (m, 2H), 1,75 (m, 1H), 1,98 (m, 4H), 2,10 (m, 1H), 2,25 (m, 1H), 2,92 (m, 2H),
3,54 (m, 1H), 3,71 (m, 1H), 3,92 (m, 1H), 4,43 (m, 1H), 7,19 (m, 2H), 7,32 (m, 8H),
7,70 (m, 1H), 7,84 (m, 1H), 8,00 (m, 2H), 8,83 (m, 1H); MS (ESI) m/z 490 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

10

Ejemplo 54**(8a*S*)-2-({3-[(4-benzhidril)piperazin-1-
il]carbonil}fenil)sulfonil)octahidropirrolo[1,2-*a*]pirazina**

El compuesto del título se preparó usando el procedimiento descrito en
Ejemplo 51 utilizando 1-benzhidrilpiperazina en lugar de 1-(bis(4-
fluorofenil)metil)piperazina: ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ ppm 1,10 (m, 1H),
1,46 (m, 1H), 1,56 (m, 2H), 1,92 (m, 2H), 2,12 (m, 1H), 2,22 (m, 1H), 2,56 (m, 1H),
2,81 (m, 2H), 3,76 (m, 1H), 3,98 (m, 9H), 4,36 (s, 1H), 7,17 (m, 2H), 7,29 (m, 2H),
7,52 (m, 4H), 7,72 (m, 1H), 7,97 (m, 1H), 8,16 (m, 1H), 8,65 (m, 3H); MS (ESI) m/z
545 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

20

Ejemplo 55***N*-(3,3-difenilpropil)-3-[(8a*S*)-hexahidropirrolo[1,2-*a*]pirazin-2(1*H*)-
ilsulfonil]benzamida**

El compuesto del título se preparó usando el procedimiento descrito en
Ejemplo 51 utilizando 3,3-difenilpropan-1-amina en lugar de 1-(bis(4-
fluorofenil)metil)piperazina: ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ ppm 1,21 (m, 1H),
1,61 (m, 2H), 1,76 (m, 1H), 2,03 (m, 4H), 2,34 (m, 3H), 2,93 (m, 2H), 3,22 (m, 2H),
3,61 (m, 1H), 3,76 (m, 1H), 4,04 (m, 1H), 7,18 (m, 2H), 7,32 (m, 8H), 7,75 (m, 1H),
7,88 (m, 1H), 8,16 (m, 2H), 8,88 (m, 1H); MS (ESI) m/z 504 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

30

Ejemplo 56***N*-[2-(4-fluorofenil)etil]-3-[(8a*S*)-hexahidropirrolo[1,2-*a*]pirazin-2(1*H*)-il sulfonil]benzamida**

El compuesto del título se preparó usando el procedimiento descrito en
Ejemplo 51 utilizando 2-(4-fluorofenil)etanamina en lugar de 1-(bis(4-
fluorofenil)metil)piperazina: ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,22 (m, 1H),
1,62 (m, 2H), 1,77 (m, 1H), 2,03 (m, 4H), 2,32 (m, 1H), 2,91 (m, 4H), 3,49 (m, 2H),
3,62 (m, 1H), 3,76 (m, 1H), 7,10 (dd, 2H, J = 8, 9 Hz), 7,28 (dd, 2H, J = 8, 11 Hz),
7,74 (m, 1H), 7,89 (m, 1H), 8,13 (m, 2H), 8,85 (m, 1H); MS (ESI) *m/z* 432 (M+H)⁺.

10

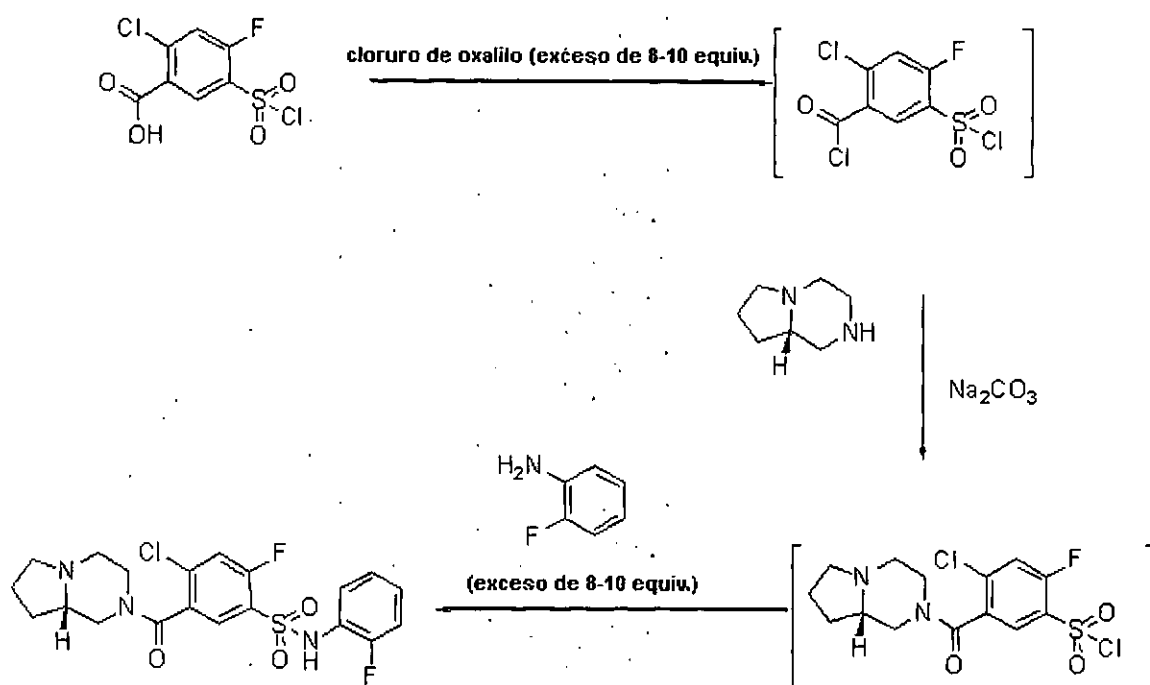
Ejemplo 57**3-[(8a*R*)-hexahidropirrolo[1,2-*a*]pirazin-2(1*H*)-il carbonil]-*N*-[(1*S*)-2-hidroxi-1-feniletíl]bencenosulfonamida**

A cloruro de 3-(clorosulfonil)benzoilo (0,359 g, 1,5 mmol) en diclorometano
anhidro (40 mL) se agregó (*R*)-octahidropirrolo[1,2-*a*]pirazina (0,189 g, 1,5 mmol)
en diclorometano (4 mL) lentamente durante 10 min a temperatura ambiente.
Luego se agregó carbonato de sodio (0,48 g, 4,52 mmol). La mezcla se agitó a
temperatura ambiente durante la noche. Luego se agregó (*S*)-2-amino-2-
feniletanol (0,274 g, 2,0 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (10 mL). La mezcla se
agitó a temperatura ambiente por 4 días. Luego se agregó metanol (5 mL), la
mezcla se agitó por 20 minutos, luego se filtró, y se concentró. El residuo se
purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (metanol/diclorometano = 1:12)
para dar el compuesto del título: ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,30 (m,
1H), 1,60-2,10 (m, 6H), 2,80-3,10 (m, 4H), 3,40 (m, 3H), 4,25 (m, 1H), 4,40-4,60
(m, 1H), 4,82 (t, 1H, J = 4 Hz), 7,10 (m, 5H), 7,44 (m, 2H), 7,60 (s, 1H), 7,65 (m,
1H), 8,30 (d, 1H, J = 7 Hz); MS (ESI) *m/z* 430 (M+H)⁺.

25

Ejemplo 58

4-cloro-2-fluoro-*N*-(2-fluorofenil)-5-[(8a*S*)-hexahidropirrolo[1,2-*a*]pirazin-2(1*H*)-ilcarbonil]bencenosulfonamida



5

Paso A: A ácido 2-cloro-5-(clorosulfonil)-4-fluorobenzoico (1,092 g, 4,0 mmol) se agregó diclorometano (10 mL), cloruro de oxalilo (2,8 mL) y una pequeña gota de *N,N*-dimetilformamida. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla luego se concentró para dar cloruro de 2-cloro-5-(clorosulfonil)-4-fluorobenzoilo el cual se usó sin purificación adicional.

10

A cloruro de 2-cloro-5-(clorosulfonil)-4-fluorobenzoilo crudo (4 mmol) en diclorometano anhidro (100 mL) se agregó (*S*)-octahidropirrolo[1,2-*a*]pirazina (0,505 g, 4 mmol) en diclorometano (10 mL) lentamente durante 10 minutos a temperatura ambiente. Luego se agregó carbonato de sodio (0,933 g, 8,8 mmol).

15

La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Luego el diclorometano se retiró mediante concentración al vacío, y se agregó 2-fluoroanilina (4,44 g, 40 mmol) en diclorometano (30 mL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente por 4 días. Luego de ese tiempo, se agregó carbonato de sodio (0,42 g, 4 mmol) y metanol (20 mL), la mezcla se agitó por 30 minutos, luego se filtró, y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (acetato de etilo, luego metanol/acetato de etilo = 1:15) para dar el

20

compuesto del título: ^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 1,20-1,38 (m, 1H), 1,60-2,20 (m, 7H), 2,80-3,40 (m, 4H), 4,40-4,60 (m, 1H), 7,20 (m, 4H), 7,60 (m, 1H), 7,88 (m, 1H), 10,60 (br s, 1H); MS (ESI) m/z 456 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

5 **Paso B:** La sal HCl (1,0 equiv.) se preparó de acuerdo con el procedimiento por ejemplo 1 Paso B: ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 1,60-2,20 (m, 5H), 2,80-4,00 (m, 7H), 4,60-4,80 (m, 1H), 7,15-7,30 (m, 4H), 7,75-7,97 (m, 2H), 10,65 (br s, 1H); 11,60 (m, 1H); MS (ESI) m/z 456 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Ejemplo 59

10 **4-cloro-*N*-(3,3-difenilpropil)-2-fluoro-5-[(8a*S*)-hexahidropirrolo[1,2-*a*]pirazin-2(1*H*)-ilcarbonil]bencenosulfonamida**

El compuesto del título se preparó usando el procedimiento descrito en Ejemplo 58 utilizando 3,3-difenilpropan-1-amina (1 equivalente) en lugar de 2-fluoroanilina: ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 1,21 (m, 2H), 1,56 (m, 1H),
15 1,66 (m, 2H), 1,78 (m, 2H), 2,04 (m, 4H), 2,83 (m, 3H), 2,99 (m, 2H), 3,98 (m, 1H), 4,52 (m, 1H), 7,14 (m, 2H), 7,23 (m, 8H), 7,64 (m, 1H), 7,83 (m, 1H), 8,22 (m, 1H); MS (ESI) m/z 557 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Ejemplo 60

20 **3-[(8a*S*)-hexahidropirrolo[1,2-*a*]pirazin-2(1*H*)-ilsulfonil]-*N*-[(1*R*,2*S*)-2-fenilciclopropil]benzamida**

El compuesto del título se preparó usando el procedimiento descrito en Ejemplo 51 utilizando (1*R*,2*S*)-2-fenilciclopropanamina en lugar de 1-(bis(4-fluorofenil)metil)piperazina: ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 1,22 (m, 2H),
25 1,37 (m, 1H), 1,60 (m, 2H), 1,77 (m, 1H), 1,97 (m, 3H), 2,13 (m, 2H), 2,32 (m, 1H), 2,97 (m, 3H), 3,60 (m, 1H), 3,76 (m, 1H), 7,17 (m, 3H), 7,29 (m, 2H), 7,77 (m, 1H), 7,89 (m, 1H), 8,18 (m, 2H), 9,15 (m, 1H); (ESI) m/z 426 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Ejemplo 61

30 **3-[(8a*S*)-hexahidropirrolo[1,2-*a*]pirazin-2(1*H*)-ilcarbonil]-*N*-[(1*R*,2*S*)-2-fenilciclopropil]bencenosulfonamida**

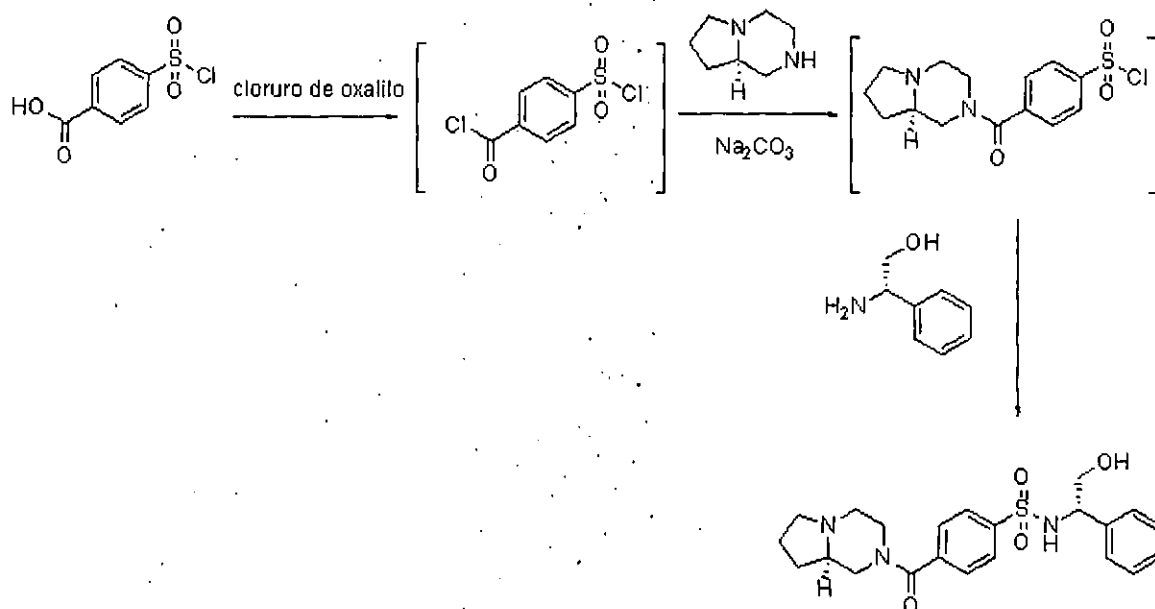
El compuesto del título se preparó usando el procedimiento descrito en Ejemplo 4 Paso A utilizando (1*R*,2*S*)-2-fenilciclopropanamina (1 equivalente) en

lugar de 2,6-difluoroanilina: ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 1,11 (m, 3H), 1,64 (m, 3H), 1,86 (m, 3H), 2,05 (m, 2H), 2,27 (m, 1H), 2,83 (m, 2H), 3,00 (m, 2H), 4,50 (m, 1H), 6,90 (m, 2H), 7,12 (m, 1H), 7,19 (m, 2H), 7,67 (m, 2H), 7,72 (m, 1H), 7,83 (m, 1H), 8,28 (m, 1H); (ESI) m/z 426 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

5

Ejemplo 62

4-[(8a*R*)-hexahidropirrolo[1,2-*a*]pirazin-2(1*H*)-ilcarbonil]-*N*-[(1*S*)-2-hidroxi-1-feniletil]bencenosulfonamida



10 Se agregó cloruro de oxalilo (2,2 mL) a una mezcla de ácido 4-(clorosulfonil)benzoico (0,662 g, 3,0 mmol) en diclorometano anhidro (25 mL) seguido por una pequeña gota de *N,N*-dimetilformamida. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Luego la mezcla luego se concentró para dar cloruro de 4-(clorosulfonil)benzoilo el cual se usó sin purificación adicional.

15 A cloruro de 4-(clorosulfonil)benzoilo (3 mmol) en diclorometano anhidro (100 mL) se agregó lentamente durante 10 minutos (*R*)-octahidropirrolo[1,2-*a*]pirazina (0,379 g, 3 mmol) a temperatura ambiente en diclorometano (4 mL). Luego se agregó carbonato de sodio (0,954g, 9 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Luego la mezcla de la reacción se
20 concentró para dar cloruro de 4-[(8a*R*)-hexahidropirrolo[1,2-*a*]pirazin-2(1*H*)-ilcarbonil]bencenosulfonilo el cual se usó sin purificación adicional.

Luego se agregó (*S*)-2-amino-2-feniletanol (0,494g, 3,6 mmol) en diclorometano/*N,N*-dimetilformamida (5:1, 40 mL) al cloruro de 4-[(8*aR*)-hexahidropirrol[1,2-*a*]pirazin-2(1*H*)-ilcarbonil]bencenosulfonilo crudo. La mezcla se agitó a temperatura ambiente por 3 días, luego se agregó carbonato de sodio (0,21 g, 2 mmol) y metanol (10 mL). La mezcla se agitó por otros 30 minutos, luego la mezcla de la reacción se filtró, y el material filtrado se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (acetato de etilo/metanol = 10:1) para dar el compuesto del título: ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,35 (m, 1H), 1,60-2,10 (m, 6H), 2,90-3,20 (m, 4H), 3,30-3,50 (m, 3H), 4,30 (m, 1H), 4,50 (m, 1H), 4,85 (m, 1H), 7,10 (m, 5H), 7,30 (m, 2H), 7,61 (m, 2H), 8,30 (br s, 1H); MS (ESI) *m/z* 430 (M+H)⁺.

Ejemplo 63

(8*aR*)-2-[2-cloro-5-(2,3-dihidro-1*H*-indol-1-ilsulfonil)-4-fluorobenzoil]octahidropirrol[1,2-*a*]pirazina

El compuesto del título se preparó usando el procedimiento descrito en Ejemplo 58 Paso A utilizando (*R*)-octahidropirrol[1,2-*a*]pirazina en lugar de (*S*)-octahidropirrol[1,2-*a*]pirazina y utilizando indolina en lugar de 2-fluoroanilina: ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,20 (m, 1H); 1,35 (m, 1H), 1,60-2,20 (m, 7H), 2,70-2,90 (m, 2H), 3,00-3,10 (m, 3H), 4,05(m, 2H), 4,40-4,60 (m, 1H), 7,00 (m, 1H), 7,18.(m, 1H), 7,21 (m, 1H), 7,36 (m, 1H), 7,90 (m, 2H); MS (ESI) *m/z* 463 (M+H)⁺.

Ejemplo 64

2,4-dicloro-*N*-(2-fluorofenil)-5-[(8*aR*)-hexahidropirrol[1,2-*a*]pirazin-2(1*H*)-ilcarbonil]bencenosulfonamida

Paso A: A 2,4-dicloro-5-(clorosulfonil)benzoato de etilo (1 g, 3,15 mmol) en *N,N*-dimetilacetamida (10,5 mL) se agregó 2-fluoroanilina (1,215 mL, 12,60 mmol) por goteo durante 1 minuto a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente por 1 hora, y luego se diluyó con acetato de etilo (35 mL). La solución orgánica se lavó con HCl 1 N (2×13 mL) y NaCl saturado (13 mL). La capa orgánica se concentró, se agregó etanol (38 mL), y la mezcla se concentró para dar 2,4-dicloro-5-[(2-fluorofenil)amino]sulfonil]benzoato de etilo.

Paso B: Al producto de Paso A se agregó etanol (8 mL) seguido por una solución de NaOH (0,378g, 9,45 mmol) en agua (8 mL). La reacción se agitó a temperatura ambiente por 45 minutos. A la mezcla se agregó HCl 1 N (23 mL), y la mezcla se agitó durante la noche. Los sólidos se recogieron mediante filtración, se lavó con agua (1×5 mL), y se secó mediante filtración al vacío para dar ácido 2,4-dicloro-5-[(2-fluorofenil)amino]sulfonil}benzoico: ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 13,50 (bs, 1H), 10,30 (bs, 1H), 8,22 (s, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,28 – 7,11 (m, 4H); MS (ESI) m/z 362,3 (M-H) $^-$.

Paso C: A ácido 2,4-dicloro-5-[(2-fluorofenil)amino]sulfonil}benzoico (800mg, 2,197 mmol) y hexafluorofosfato (V) de 2-(3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-3-il)-1,1,3,3-tetrametilisouronio (919 mg, 2,416 mmol) en 2-metiltetrahidrofurano (15 mL) se agregó (*R*)-octahidropirrol[1,2-*a*]pirazina (388 mg, 3,08 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente por 45 minutos luego de los cuales se agregó *N,N*-dimetilacetamida (1 mL). La reacción se agitó por otros 45 minutos y se agregó *N,N*-dimetilacetamida (3 mL). La reacción se agitó por otras 2,5 horas, se diluyó con 2-metiltetrahidrofurano (15 mL), y se lavó con una solución de 6% bicarbonato de sodio y 6% salmuera (2×15 mL). La capa acuosas se combinaron y se volvió a extraer con 2-metiltetrahidrofurano (15 mL). La capa orgánica se lavó con salmuera saturada (4×25 mL), se secó sobre MgSO_4 , y se concentró. El residuo se colocó en etanol (20 mL) y se concentró nuevamente para dar el compuesto del título.

Paso D: Al producto de Paso C se agregó etanol (25 mL) y luego HCl concentrado (0,96g, 2,64 mmol) en etanol (1 mL) por goteo por 1 minuto. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche y se filtró. El producto se lavó con etanol y se secó en un horno de vacío a temperatura ambiente para dar el compuesto del título como la sal clorhidrato: ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 11,3-10,9 (m, 1H), 10,6 (bs, 1H), 8,1 – 7,2 (m, 2H), 7,3 – 7,05 (m, 4H), 4,82 (bs d, $J = 13,45$, 1H), 4,0 – 2,8 (m, 8H), 2,33 – 1,48 (m, 4H); MS (ESI) m/z 472 (M+H) $^+$. Los patrones de difracción se recogieron bajo condiciones ambientales en modo de reflexión usando radiación Cu-K α 1 ($\lambda = 1,54060 \text{ \AA}$). El difractómetro se equipa con un detector sensible a la posición que se calibra a intervalos de 1 grado usando el rayo directo. La calibración se verifica con un estándar NIST. Las posiciones de los picos de difracción característicos principales (grados 2-theta $\pm$

0,1) basadas en un patrón de difracción recogido bajo las condiciones previamente mencionadas son los siguientes: 7,9, 14,1, 15,4, 15,8, 20,4, 22,1, 25,8

Ejemplo 65

5 ***N*-{2-fluoro-5-[(8*aR*)-hexahidropirrolo[1,2-*a*]pirazin-2(1*H*)-ilcarbonil]fenil}-3-(trifluorometil)bencenosulfonamida**

Paso A: A ácido 3-amino-4-fluorobenzoico (0,621 g, 4 mmol) e hidrato de 1-hidroxibenzotriazol (0,613 g, 4 mmol) en diclorometano/*N,N*-dimetilformamida (10:1, 60 mL) se agregó 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (EDC, 0,621 g, 4 mmol). Luego de 5 minutos, se agregó (*R*)-octahidropirrolo[1,2-*a*]pirazina (0,505 g, 4 mmol) en diclorometano (1 mL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Luego la mezcla se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (diclorometano, luego metanol/diclorometano = 1:10) para dar (*R*)-(3-amino-4-fluorofenil)(hexahidropirrolo[1,2-*a*]pirazin-2(1*H*)-
10 il)metanona: ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,25 (m, 1H), 1,60-2,10 (m, 6H), 2,70-3,10 (m, 4H), 3,55-3,70 (m, 1H), 4,40-4,60 (m, 1H), 5,30 (s, 2H), 6,50 (m, 1H), 6,77 (m, 1H), 7,00 (m, 1H); MS (ESI) *m/z* 264 (M+H)⁺.

Paso B: A (*R*)-(3-amino-4-fluorofenil)(hexahidropirrolo[1,2-*a*]pirazin-2(1*H*)-il)metanona (79 mg, 0,3mmol) y carbonato de sodio (64 mg, 0,6 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (1 mL) se agregó cloruro de 3-(trifluorometil)bencen-1-sulfonilo (88 mg, 0,36mmol) en diclorometano (1 mL), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente por 18 horas. Luego se agregó acetato de etilo, y la mezcla se lavó con agua (2×10 mL). La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (metanol/
25 diclorometano = 1:15) para dar el compuesto del título: ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,25 (m, 1H), 1,60-2,20 (m, 6H), 2,70-3,10 (m, 5H), 4,35-4,55 (m, 1H), 7,22 (m, 3H), 7,82 (m, 1H), 8,00 (m, 3H); MS (ESI) *m/z* 472 (M+H)⁺.

Ejemplo 66

30 **4-cloro-2-fluoro-*N*-(2-fluorofenil)-5-[(8*aR*)-hexahidropirrolo[1,2-*a*]pirazin-2(1*H*)-ilcarbonil]-*N*-metilbencenosulfonamida**

El compuesto del título se preparó usando el procedimiento descrito en Ejemplo 58 Paso A utilizando (*R*)-octahidropirrolo[1,2-*a*]pirazina en lugar de (*S*)-

octahidropirrolo[1,2-*a*]pirazina y utilizando 2-fluoro-*N*-metilanilina en lugar de 2-fluoroanilina: ^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 1,18-1,35 (m, 1H), 1,60-2,10 (m, 7H), 2,70-3,25 (m, 4H), 3,30 (s, 3H), 4,40-4,58 (m, 1H), 7,20-7,55 (m, 4H), 7,58 (m, 1H), 7,98 (m, 1H); MS (ESI) m/z 470 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

5

Ejemplo 67

(8*aR*)-2-(2-cloro-4-fluoro-5-[[4-(4-fluorofenil)piperazin-1-il]sulfonil]benzoil)octahidropirrolo[1,2-*a*]pirazina

El compuesto del título se preparó usando el procedimiento descrito en Ejemplo 58 Paso A utilizando (*R*)-octahidropirrolo[1,2-*a*]pirazina en lugar de (*S*)-octahidropirrolo[1,2-*a*]pirazina y utilizando 1-(4-fluorofenil)piperazina en lugar de 2-fluoroanilina: ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 1,21 (m, 1H), 1,56 (m, 1H), 1,66 (m, 3H), 2,88 (m, 3H), 2,98 (m, 4H), 3,16 (m, 4H), 3,23 (m, 4H), 4,54 (m, 1H), 6,95 (m, 2H), 7,05 (m, 2H), 7,76 (m, 1H), 7,93 (m, 1H); MS (ESI) m/z 526 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

15

Ejemplo 68

N-{2-cloro-5-[(8*aR*)-hexahidropirrolo[1,2-*a*]pirazin-2(1*H*)-ilcarbonil]fenil}-4-fluorobenzamida

Paso A: Se preparó (*R*)-(3-amino-4-clorofenil)(hexahidropirrolo[1,2-*a*]pirazin-2(1*H*)-il)metanona usando el procedimiento descrito en Ejemplo 65 Paso A utilizando ácido 3-amino-4-clorobenzoico en lugar de ácido 3-amino-4-fluorobenzoico: ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 1,30 (m, 1H), 1,60-2,10 (m, 6H), 2,70-3,10 (m, 4H), 3,55-3,70 (m, 1H), 4,40-4,60 (m, 1H), 5,50 (s, 2H), 6,49 (m, 1H), 6,76 (s, 1H), 7,21 (m, 1H); MS (ESI) m/z 280 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

25

Paso B: El compuesto del título se preparó usando el procedimiento descrito en Ejemplo 65 Paso B utilizando (*R*)-(3-amino-4-clorofenil)(hexahidropirrolo[1,2-*a*]pirazin-2(1*H*)-il)metanona en lugar de (*R*)-(3-amino-4-fluorofenil)(hexahidropirrolo[1,2-*a*]pirazin-2(1*H*)-il)metanona y utilizando cloruro de 4-fluorobenzoilo en lugar de cloruro de 3-(trifluorometil)bencen-1-sulfonilo: ^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 1,30 (m, 1H), 1,60-2,10 (m, 6H), 2,80-3,20 (m, 4H), 3,55-3,68 (m, 1H), 4,45-4,55 (m, 1H), 7,30 (m, 1H), 7,40 (m, 2H), 7,62 (m, 2H), 8,08 (m, 2H), 10,20 (s, 1H); MS (ESI) m/z 402 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

30

Ejemplo 69***N*-(3-[(8*aR*)-hexahidropirrollo[1,2-*a*]pirazin-2(1*H*)-ilcarbonil]fenil)-*N*-metil-3-(trifluorometil)bencenosulfonamida**

Paso A: Se preparó (*R*)-(3-amino-4-metilfenil)(hexahidropirrollo[1,2-*a*]pirazin-2(1*H*)-il)metanona se preparó usando el procedimiento descrito en Ejemplo 65 Paso A utilizando ácido 3-(metilamino)benzoico en lugar de ácido 3-amino-4-fluorobenzoico: ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,25 (m, 1H), 1,60-1,85 (m, 4H), 2,00 (m, 2H), 2,65 (d, 3H, $J = 6$ Hz), 2,70-3,10 (m, 4H), 3,56-3,70 (m, 1H), 4,40-4,55 (m, 1H), 5,82 (m, 1H), 6,48 (m, 2H), 6,58 (m, 1H), 7,11 (m, 1H); MS (ESI) m/z 260 ($M+H$) $^+$.

Paso B: El compuesto del título se preparó usando el procedimiento descrito en Ejemplo 65 Paso B utilizando (*R*)-(3-amino-4-metilfenil)(hexahidropirrollo[1,2-*a*]pirazin-2(1*H*)-il)metanona en lugar de (*R*)-(3-amino-4-fluorofenil)(hexahidropirrollo[1,2-*a*]pirazin-2(1*H*)-il)metanona: ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,29 (m, 1H), 1,65-2,10 (m, 6H), 2,75-3,05 (m, 4H), 3,20 (s, 3H), 3,40-3,50 (m, 1H), 4,40-4,55 (m, 1H), 7,10-7,25 (m, 2H), 7,33 (m, 1H), 7,42 (m, 1H), 7,62 (m, 1H), 7,82 (m, 2H), 8,15 (m, 1H); MS (ESI) m/z 468 ($M+H$) $^+$.

Ejemplo 70**4-cloro-*N*-(2,2-difeniletil)-2-fluoro-5-[(8*aR*)-hexahidropirrollo[1,2-*a*]pirazin-2(1*H*)-ilcarbonil]bencenosulfonamida**

El compuesto del título se preparó usando el procedimiento descrito en Ejemplo 58 Paso A utilizando (*R*)-octahidropirrollo[1,2-*a*]pirazina en lugar de (*S*)-octahidropirrollo[1,2-*a*]pirazina y utilizando 2,2-difeniletanamina en lugar de 2-fluoroanilina: ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,20 (m, 1H), 1,56 (m, 1H), 1,67 (m, 3H), 2,89 (m, 3H), 2,97 (m, 4H), 3,56 (m, 2H), 4,12 (m, 1H), 4,53 (m, 1H), 7,11 (m, 10H), 7,66 (m, 2H), 8,28 (m, 1H); MS (ESI) m/z 543 ($M+H$) $^+$.

Ejemplo 71***N*-(2-cloro-4-[(8*aR*)-hexahidropirrollo[1,2-*a*]pirazin-2(1*H*)-ilcarbonil]fenil)-4-fluorobenzamida**

Paso A: Se preparó (*R*)-(4-amino-3-clorofenil)(hexahidropirrollo[1,2-*a*]pirazin-2(1*H*)-il)metanona usando el procedimiento descrito en Ejemplo 65 Paso

A utilizando ácido 4-amino-3-clorobenzoico en lugar de ácido 3-amino-4-fluorobenzoico: ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 1,28 (m, 1H), 1,70 (m, 4H), 2,00 (m, 2H), 2,65 (m, 1H), 3,00 (m, 3H), 4,00-4,20 (m, 2H), 5,77 (s, 2H), 6,79 (d, 1H, $J = 8$ Hz), 7,09 (d, 1H, $J = 8$ Hz), 7,22 (s, 1H); MS (ESI) m/z 280 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

- 5 **Paso B:** El compuesto del título se preparó usando el procedimiento descrito en Ejemplo 65 Paso B utilizando (*R*)-(4-amino-3-clorofenil)(hexahidropirrol[1,2-*a*]pirazin-2(1*H*)-il)metanona en lugar de (*R*)-(3-amino-4-fluorofenil)(hexahidropirrol[1,2-*a*]pirazin-2(1*H*)-il)metanona y utilizando cloruro de 4-fluorobenzoilo en lugar de cloruro de 3-(trifluorometil)bencen-1-
- 10 sulfonilo: ^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 1,30 (m, 1H), 1,60-2,06 (m, 6H), 2,80-3,20 (m, 4H), 3,50-3,62 (m, 1H), 4,40-4,60 (m, 1H), 7,39 (m, 3H), 7,57 (s, 1H), 7,65 (m, 1H), 8,05 (m, 2H), 10,18 (s, 1H); MS (ESI) m/z 402 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Ejemplo 72

- 15 ***N*-{4-[(8*aR*)-hexahidropirrol[1,2-*a*]pirazin-2(1*H*)-ilcarbonil]-2-metilfenil}-2-naftamida**

- El compuesto del título se preparó usando el procedimiento descrito en Ejemplo 65 utilizando ácido 4-amino-3-metilbenzoico en lugar de ácido 3-amino-4-fluorobenzoico en Paso A y utilizando cloruro de 2-naftoilo en lugar de cloruro de
- 20 3-(trifluorometil)bencen-1-sulfonilo en Paso B: ^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 1,30 (m, 1H), 1,60-2,10 (m, 6H), 2,33 (s, 3H), 2,80-3,20 (m, 4H), 3,58-3,70 (m, 1H), 4,45-4,55 (m, 1H), 7,22 (m, 1H), 7,36 (m, 1H), 7,50 (m, 1H), 7,62 (m, 2H), 8,10 (m, 4H), 8,60 (s, 1H), 10,15 (s, 1H); MS (ESI) m/z 414 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

- 25 **Ejemplo 73**

3,5-dicloro-*N*-{2-fluoro-5-[(8*aR*)-hexahidropirrol[1,2-*a*]pirazin-2(1*H*)-ilcarbonil]fenil}benzamida

- El compuesto del título se preparó usando el procedimiento descrito en Ejemplo 65 Paso B utilizando cloruro de 3,5-diclorobenzoilo en lugar de cloruro de
- 30 3-(trifluorometil)bencen-1-sulfonilo: ^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 1,30 (m, 1H), 1,60-2,20 (m, 6H), 2,80-3,20 (m, 4H), 3,55-3,70 (m, 1H), 4,40-4,58 (m, 1H), 7,36 (m, 1H), 7,40 (m, 1H), 7,67 (m, 1H), 7,91 (s, 1H), 8,00 (s, 2H), 10,45 (s, 1H); MS (ESI) m/z 436 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Ejemplo 74***N*-benzhidril-4-cloro-2-fluoro-5-[(8a*R*)-hexahidropirrolo[1,2-*a*]pirazin-2(1*H*)-ilcarbonil]bencenosulfonamida**

El compuesto del título se preparó usando el procedimiento descrito en
Ejemplo 58 Paso A utilizando (*R*)-octahidropirrolo[1,2-*a*]pirazina en lugar de (*S*)-
octahidropirrolo[1,2-*a*]pirazina y utilizando difenilmetanamina en lugar de 2-
fluoroanilina: ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,05 (m, 1H), 1,33 (m, 1H),
1,67 (m, 2H), 1,93 (m, 5H), 2,94 (m, 3H), 4,33 (m, 1H), 4,61 (m, 1H), 7,22 (m,
10H), 7,46 (m, 1H), 7,61 (m, 1H), 9,41 (m, 1H); MS (ESI) *m/z* 529 (M+H)⁺.

10

Ejemplo 75***N*-(2-cloro-4-[(8a*R*)-hexahidropirrolo[1,2-*a*]pirazin-2(1*H*)-ilcarbonil]fenil)-2,2-difenilacetamida**

El compuesto del título se preparó usando el procedimiento descrito en
Ejemplo 65 utilizando ácido 4-amino-3-clorobenzoico en lugar de ácido 3-amino-4-
fluorobenzoico en Paso A y utilizando cloruro de 2,2-difenilacetilo en lugar de
cloruro de 3-(trifluorometil)bencen-1-sulfonilo en Paso B: ¹H NMR (500 MHz,
DMSO-*d*₆) δ ppm 1,30 (m, 1H), 1,60-2,10 (m, 6H), 2,80-3,20 (m, 4H), 3,50-3,60 (m,
1H), 4,40-4,55 (m, 1H), 5,45 (s, 1H), 7,25-7,40 (m, 11H), 7,52 (s, 1H), 7,82 (m,
1H), 10,00 (s, 1H); MS (ESI) *m/z* 474 (M+H)⁺.

20

Ejemplo 76***N*-(2-cloro-4-[(8a*R*)-hexahidropirrolo[1,2-*a*]pirazin-2(1*H*)-ilcarbonil]fenil)-2-naftamida**

El compuesto del título se preparó usando el procedimiento descrito en
Ejemplo 65 utilizando ácido 4-amino-3-clorobenzoico en lugar de ácido 3-amino-4-
fluorobenzoico en Paso A y utilizando cloruro de 2-naftoilo en lugar de cloruro de
3-(trifluorometil)bencen-1-sulfonilo en Paso B: ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ
ppm 1,30 (m, 1H), 1,60-2,10 (m, 6H), 2,80-3,20 (m, 4H), 3,55-3,70 (m, 1H), 4,45-
4,55 (m, 1H), 7,42 (m, 1H), 7,60-7,75 (m, 4H), 8,08 (m, 4H), 8,62 (s, 1H), 10,30 (s,
1H); MS (ESI) *m/z* 434 (M+H)⁺.

30

Ejemplo 77

***N*-{3-[(8a*R*)-hexahidropirrolo[1,2-*a*]pirazin-2(1*H*)-ilcarbonil]fenil}-*N*-isopropil-3-(trifluorometil)bencenosulfonamida**

Paso A: Se combinó fosfato de potasio (1,38 g, 6,5 mmol), acetato de paladio(II) (56 mg, 0,25mmol), y (*R*)-1-[(*S*)-2-(díciclohexilfosfino)ferrocenil]etil-di-*tert*-butilfosfina (139mg, 0,25mmol) en un tubo de microondas bajo nitrógeno. Se agregó 3-bromobenzoato de etilo (1,145 g, 5 mmol) en dimetoxietano (2 mL) e isopropilamina (385 mg, 6,5mmol) en dimetoxietano (2 mL). El tubo se llenó con nitrógeno nuevamente. El tubo luego se tapó, y la mezcla de la reacción se calentó en un horno de microondas (Biotage Initiator™ 2,0, 0 a 100 watts) con agitación a 160 °C por 70 minutos. Luego se agregó diclorometano, y la mezcla cruda se filtró. El material filtrado se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (hexano/acetato de etilo=7:1) para dar 3-(isopropilamino)benzoato de etilo.

Paso B: A 3-(isopropilamino)benzoato de etilo (540 mg, 2,412 mmol en piridina (0,7 mL) se agregó cloruro de 3-(trifluorometil)bencen-1-sulfonilo (1,08 g, 4,43 mmol), y la mezcla se agitó a 90 °C por 18 horas. La mezcla se diluyó con acetato de etilo (60 mL) y se lavó con agua (3×15 mL). La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (hexano/acetato de etilo=7:1) para dar 3-(*N*-isopropil-3-(trifluorometil)fenilsulfonamido)benzoato de etilo: ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ ppm 1,08 (d, 6H, J= 8 Hz), 1,38 (t, 3H, J= 8Hz), 4,38 (t, 2H, J= 8Hz), 4,62 (m, 1H), 7,24 (m, 1H), 7,45 (m, 1H), 7,62 (m, 2H), 7,82 (m, 1H), 7,95 (m, 2H), 8,15 (m, 1H); MS (ESI) *m/z* 416 (M+H)⁺.

Paso C: A 3-(*N*-isopropil-3-(trifluorometil)fenilsulfonamido)benzoato de etilo (330 mg, 0,794mmol) en etanol (5 mL) se agregó solución 2 N de KOH (2,4 mL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente por 3 días, y luego se agregó solución 4 N de HCl (1,3 mL). La mezcla se concentró hasta eliminar el agua. Luego se agregó diclorometano /metanol (50:1, 50 mL), la solución se filtró, y el material filtrado se concentró para dar ácido 3-(*N*-isopropil-3-(trifluorometil)fenilsulfonamido)benzoico: ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,00 (d, 6H, J= 8 Hz), 4,62 (m, 1H), 7,30 (m, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,60 (m, 1H), 7,80-8,10 (m, 5H); 13,18 (br s, 1H); MS (ESI) *m/z* 416 (M-H)⁻.

Paso D: A una mezcla de ácido 3-(N-isopropil-3-(trifluorometil)fenilsulfonamido)benzoico (155 mg, 0,4 mmol) y hidrato de 1-hidroxibenzotriazol (61 mg, 0,4 mmol) en diclorometano/*N,N*-dimetilformamida (4:1, 6 mL) se agregó 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (EDC, 62 mg, 0,4 mmol) en diclorometano (1 mL). Luego de 5 minutos, se agregó (*R*)-octahidropirrol[1,2-*a*]pirazina (50 mg, 0,4 mmol) en diclorometano (1 mL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Luego la mezcla se concentró. El residuo se diluyó con acetato de etilo (100 mL), se lavó con agua (2×20 mL), se secó sobre sulfato de sodio, y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (diclorometano, luego metanol/diclorometano = 1:12) para dar el compuesto del título: ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,00 (d, 6H, *J*= 8 Hz), 1,35 (m, 1H), 1,65-2,10 (m, 6H), 2,80-3,05 (m, 4H), 3,45-3,55 (m, 1H), 4,40-4,50 (m, 1H), 4,60 (m, 1H), 6,98 (s, 1H), 7,15 (m, 1H), 7,50 (m, 2H), 7,88 (m, 2H), 8,10 (m, 2H); MS (ESI) *m/z* 496 (M+H)⁺.

Ejemplo 78

***N*-{2-cloro-5-[(8*aR*)-hexahidropirrol[1,2-*a*]pirazin-2(1*H*)-ilcarbonil]fenil}-2,2-difenilacetamida**

El compuesto del título se preparó usando el procedimiento descrito en Ejemplo 65 utilizando ácido 3-amino-4-clorobenzoico en lugar de ácido 3-amino-4-fluorobenzoico en Paso A y utilizando cloruro de 2,2-difenilacetilo en lugar de cloruro de 3-(trifluorometil)bencen-1-sulfonilo en Paso B: ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,30 (m, 1H), 1,60-2,10 (m, 6H), 2,80-3,20 (m, 4H), 3,55-3,65 (m, 1H), 4,40-4,55 (m, 1H), 5,42 (s, 1H), 7,20-7,40 (m, 11H), 7,60 (m, 1H), 7,77 (s, 1H), 10,00 (s, 1H); MS (ESI) *m/z* 474 (M+H)⁺.

Ejemplo 79

***N*-benzhidril-*N*-{2-cloro-5-[(8*aR*)-hexahidropirrol[1,2-*a*]pirazin-2(1*H*)-ilcarbonil]fenil}amina**

El compuesto del título se preparó usando el procedimiento descrito en Ejemplo 65 utilizando ácido 3-amino-4-clorobenzoico en lugar de ácido 3-amino-4-fluorobenzoico en Paso A y utilizando (bromometilen)dibenceno en lugar de cloruro de 3-(trifluorometil)bencen-1-sulfonilo en Paso B. En esta instancia, la

reacción del Paso B se llevó a cabo con calentamiento en un horno de microondas (Biotage Initiator™ 2,0, 0 a 100 watts) a 120 °C por 40 minutos: ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,10 (m, 1H), 1,50-2,00 (m, 6H), 2,40-2,90 (m, 4H), 3,20 (m, 1H), 4,35-4,50 (m, 1H), 5,43 (m, 1H), 5,82 (m, 1H), 6,50 (s, 1H), 6,60 (m, 1H), 7,25-7,55 (m, 11H); MS (ESI) *m/z* 446 (M+H)⁺.

Ejemplo 80

***N*-benzhidril-*N*-(3-[(8*aR*)-hexahidropirrolo[1,2-*a*]pirazin-2(1*H*)-ilcarbonil]fenil)amina**

El compuesto del título se preparó usando el procedimiento descrito en Ejemplo 65 utilizando ácido 3-aminobenzoico en lugar de ácido 3-amino-4-fluorobenzoico en Paso A y utilizando (bromometil)enbenceno en lugar de cloruro de 3-(trifluorometil)bencen-1-sulfonilo en Paso B. En esta instancia, la reacción del Paso B se llevó a cabo con calentamiento en un horno de microondas (Biotage Initiator™ 2,0, 0 a 100 watts) a 120 °C por 40 minutos: ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,20 (m, 1H), 1,60-2,00 (m, 6H), 2,60-2,95 (m, 4H), 3,40 (m, 1H), 4,35-4,50 (m, 1H), 5,64 (m, 1H), 6,45 (m, 1H), 6,55 (s, 1H), 6,60 (m, 1H), 6,76 (m, 1H), 7,09 (m, 1H), 7,20-7,45 (m, 10H); MS (ESI) *m/z* 412 (M+H)⁺.

Ejemplo 81

3-[(8*aR*)-hexahidropirrolo[1,2-*a*]pirazin-2(1*H*)-ilsulfonil]-*N*-[(1*S*)-2-hidroxi-1-feniletil]benzamida

El compuesto del título se preparó usando el procedimiento descrito en Ejemplo 1 Paso A utilizando (*S*)-2-amino-2-feniletanol en lugar de (*R*)-octahidropirrolo[1,2-*a*]pirazina y utilizando (*R*)-octahidropirrolo[1,2-*a*]pirazina en lugar de 4-(trifluorometil)anilina: ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,20 (m, 1H), 1,60 (m, 2H), 1,80 (m, 1H), 1,90-2,08 (m, 3H), 2,15 (m, 1H), 2,35 (m, 1H), 2,90 (m, 1H), 2,98 (m, 1H), 3,60-3,80 (m, 4H), 5,00 (m, 1H), 5,10 (m, 1H), 7,20-7,40 (m, 5H); 7,78 (m, 1H), 7,95 (m, 1H), 8,22 (m, 2H), 9,08 (m, 1H); MS (ESI) *m/z* 430 (M+H)⁺.

Ejemplo 82***N*-benzhidril-2-cloro-4-fluoro-5-[(8a*S*)-hexahidropirrol[1,2-*a*]pirazin-2(1*H*)-ilsulfonil]benzamida**

El compuesto del título se preparó usando el procedimiento descrito en
5 Ejemplo 58 Paso A utilizando difenilmetanamina en lugar de (*S*)-
octahidropirrol[1,2-*a*]pirazina y utilizando (*S*)-octahidropirrol[1,2-*a*]pirazina en
lugar de 2-fluoroanilina: ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,24 (m, 1H), 1,63
(m, 2H), 1,79 (m, 1H), 1,94 (m, 1H), 2,07 (m, 3H), 2,33 (m, 1H), 2,62 (m, 1H), 2,96
(m, 2H), 3,63 (m, 1H), 3,77 (m, 1H), 6,31 (m, 1H), 7,28 (m, 3H), 7,37 (m, 6H), 7,70
10 (m, 1H), 7,81 (m, 1H), 9,59 (m, 1H); MS (ESI) *m/z* 529 (M+H)⁺.

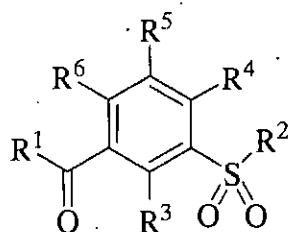
Ejemplo 83***2*-cloro-*N*-ciclopropil-4-fluoro-5-[(8a*S*)-hexahidropirrol[1,2-*a*]pirazin-2(1*H*)-ilsulfonil]benzamida**

15 El compuesto del título se preparó usando el procedimiento descrito en
Ejemplo 58 Paso A utilizando ciclopropanamina en lugar de (*S*)-
octahidropirrol[1,2-*a*]pirazina y utilizando (*S*)-octahidropirrol[1,2-*a*]pirazina en
lugar de 2-fluoroanilina: ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 0,54 (m, 2H), 0,70
(m, 2H), 1,24 (m, 1H), 1,63 (m, 2H), 1,78 (m, 1H), 1,93 (m, 1H), 2,08 (m, 2H), 2,34
20 (m, 1H), 2,64 (m, 1H), 2,80 (m, 1H), 2,97 (m, 2H), 3,65 (m, 1H), 3,78 (m, 1H), 7,72
(m, 1H), 7,86 (m, 1H), 8,65 (m, 1H); MS (ESI) *m/z* 402 (M+H)⁺.

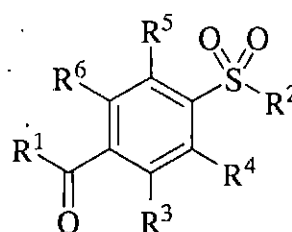
Para aquellos versados en el arte, serán evidentes muchas variaciones en
la invención a la luz de la descripción detallada precedente. Todas tales
25 variaciones obvias se encuentran dentro del espectro de las reivindicaciones a
continuación.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto CARACTERIZADO PORQUE es de fórmula (I) o (II),



(I)

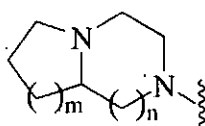


(II)

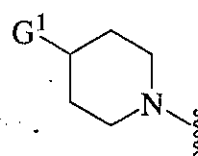
o una sal, prodroga, sal de una prodroga aceptables farmacéuticamente, o una combinación de las mismas, donde

uno de R^1 y R^2 es X, y el otro de R^1 y R^2 es Y;

X es (i) o (ii);



(i)

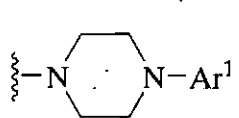


(ii)

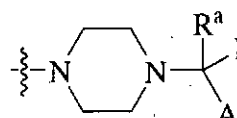
m y n, en cada caso, son en forma independiente 1 o 2;

G^1 es azetidino, pirrolidino, piperidino, morfolino, tiomorfolino o azepano, donde G^1 se conecta a través del átomo de nitrógeno de dicho azetidino, pirrolidino, piperidino, morfolino, tiomorfolino o azepano;

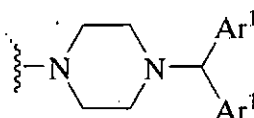
Y es $-NR^cAr^1$, $-NR^cAr^2-Ar^1$, $-NR^cCH(Ar^1)_2$, $-NR^c(CR^aR^b)_pAr^1$, $-NR^c(CR^aR^b)_pCH(Ar^1)_2$, $-NR^c-G^2$, $-NR^c-G^2-Ar^1$, (iii), (iv), (v) o (vi);



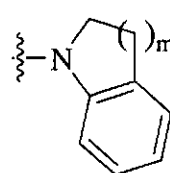
(iii)



(iv)



(v)



(vi)

Ar^1 , en cada caso, es en forma independiente arilo o heteroarilo, donde dichos arilo y heteroarilo no se sustituyen o se sustituyen con 1, 2, 3, o 4, o 5 sustituyentes seleccionados entre alcoxi, alquilo, ciano, haloalquilo, halógeno, o $-N(\text{alquilo})_2$;

Ar^2 es arilo o heteroarilo, donde dichos arilo y heteroarilo no se sustituyen o se sustituyen con 1, 2, 3, o 4 sustituyentes seleccionados entre alcoxi, alquilo, ciano, haloalquilo, o halógeno;

G^2 es cicloalquilo;

5 R^a y R^b son en cada caso en forma independiente hidrógeno, alquilo, o hidroxialquilo;

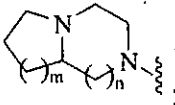
R^c es hidrógeno o alquilo;

p es 1, 2, 3, o 4; y

10 R^3 , R^4 , R^5 y R^6 son en forma independiente entre sí hidrógeno, alcoxi, alquilo, o halógeno.

2. El compuesto de acuerdo a la reivindicación 1 CARACTERIZADO PORQUE es de fórmula (I) o fórmula (II), donde

R^1 es X;

15 X es 

R^2 es Y; y

Y es NR^cAr^1 .

3. El compuesto de acuerdo a la reivindicación 2 de fórmula (I),
20 CARACTERIZADO PORQUE

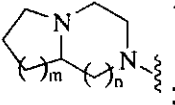
n es 1;

Ar^1 es arilo; y

R^3 , R^4 , R^5 y R^6 son en forma independiente entre sí hidrógeno o halógeno.

25 4. El compuesto de acuerdo a la reivindicación 1 de fórmula (I) o fórmula (II), CARACTERIZADO PORQUE

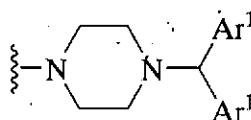
R^1 es X;

X es 

n es 1;

30 R^2 es Y; y

Y es $-NR^cCH(Ar^1)_2$, $-NR^c(CR^aR^b)_pCH(Ar^1)_2$, o (v).



(v)

5. El compuesto de acuerdo a la reivindicación 4 de fórmula (I),
CARACTERIZADO PORQUE

R^a y R^b son en cada caso hidrógeno;

R^c es hidrógeno;

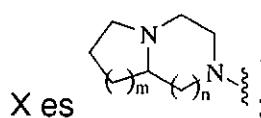
p es 1, 2 o 3;

10 Ar^1 , en cada caso, es arilo; y

R^3 , R^4 , R^5 y R^6 son en forma independiente entre sí hidrógeno o halógeno.

6. El compuesto de acuerdo a la reivindicación 1 de fórmula (I) o fórmula (II),
CARACTERIZADO PORQUE

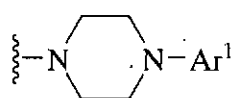
15 R^1 es X;



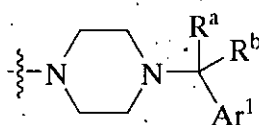
n es 1;

R^2 es Y; y

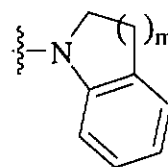
Y es $-NR^cAr^2-Ar^1$, $-NR^c(CR^aR^b)_pAr^1$, $-NR^c-G^2-Ar^1$, (iii), (iv), o (vi).



(iii)



(iv)



(vi)

7. El compuesto de acuerdo a la reivindicación 6 de fórmula (I),
CARACTERIZADO PORQUE

25 R^a y R^b son, en cada caso, en forma independiente hidrógeno o
hidroxialquilo;

R^c es hidrógeno;

p es 1, 2 o 3;

Ar¹ es arilo;

Ar² es arilo;

G² es ciclopropilo; y

5 R³, R⁴, R⁵ y R⁶ son en forma independiente entre sí hidrógeno o halógeno.

8. El compuesto de acuerdo a la reivindicación 6 de fórmula (II),

CARACTERIZADO PORQUE

R^a y R^b son, en cada caso, en forma independiente hidrógeno o

10 hidroxialquilo;

R^c es hidrógeno;

p es 1, 2 o 3;

Ar¹ es arilo;

Ar² es arilo;

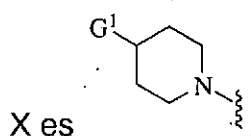
15 G² es ciclopropilo; y

R³, R⁴, R⁵ y R⁶ son en forma independiente entre sí hidrógeno o halógeno.

9. El compuesto de acuerdo a la reivindicación 1 de fórmula (I) o fórmula (II),

CARACTERIZADO PORQUE

20 R¹ es X; y



10. Los compuestos de acuerdo a la reivindicación 9 de fórmula (I), donde

G¹ es pirrolidinilo o piperidinilo;

25 R² es Y;

Y es NR^cAr¹;

R^c es hidrógeno; y

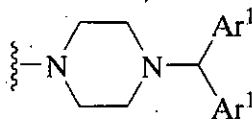
Ar¹ es arilo, donde dicho arilo no se sustituye o se sustituye con 1, 2, o 3 sustituyentes seleccionados entre haloalquilo y halógeno.

30

11. El compuesto de acuerdo a la reivindicación 1 de fórmula (I) o fórmula (II),
CARACTERIZADO PORQUE

R^1 es Y;

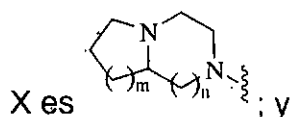
Y es $-NR^cCH(Ar^1)_2$, $-NR^c(CR^aR^b)_pCH(Ar^1)_2$, o (v);



(v)

R^a y R^b en cada caso son en forma independiente hidrógeno;

R^2 es X;



X es ; y

n es 1.

12. El compuesto de acuerdo a la reivindicación 11 de fórmula (I),
CARACTERIZADO PORQUE

R^a y R^b son, en cada caso, hidrógeno;

p es 1 o 2;

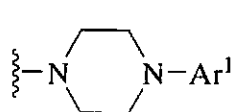
Ar^1 , en cada caso, es en forma independiente arilo, donde dicho arilo no se
sustituye o se sustituye con 1, 2, 3, o 4, o 5 sustituyentes seleccionados entre
alcoxi, alquilo, ciano, haloalquilo, halógeno, o $-N(alquilo)_2$; y

R^3 , R^4 , R^5 y R^6 son en forma independiente entre sí hidrógeno o halógeno.

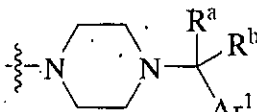
13. El compuesto de acuerdo a la reivindicación 1 de fórmula (I) o fórmula (II),
CARACTERIZADO PORQUE

R^1 es Y;

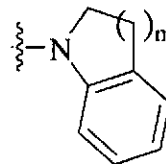
Y es $-NR^cAr^1$, $-NR^c(CR^aR^b)_pAr^1$, $-NR^c-G^2$, $-NR^c-G^2-Ar^1$, (iii), (iv), o (vi);



(iii)

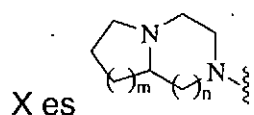


(iv)



(vi)

R^2 es X; y



14. El compuesto de acuerdo a la reivindicación 13 de fórmula (I),
CARACTERIZADO PORQUE

5 R^1 es Y;

Y es $-NR^cAr^1$, $-NR^c(CR^aR^b)_pAr^1$, $-NR^c-G^2$, o $-NR^c-G^2-Ar^1$;

R^a y R^b son independientemente, en cada caso, hidrógeno o
hidroxialquilo;

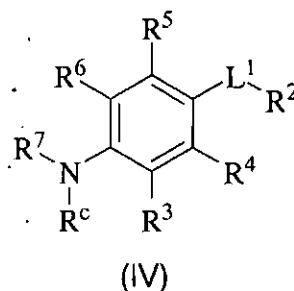
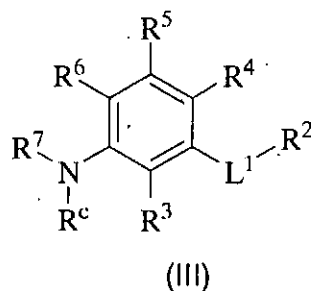
p es 1, 2 o 3;

10 Ar^1 , en cada caso, es en forma independiente arilo, donde dicho arilo
no se sustituye o se sustituye con 1, 2, 3, o 4, o 5 sustituyentes seleccionados
entre alcoxi, alquilo, ciano, haloalquilo, halógeno, o $-N(\text{alquilo})_2$;

G^2 es cicloalquilo, donde cicloalquilo es ciclopropilo, ciclobutilo,
ciclopentilo, o ciclohexilo; y

15 R^3 , R^4 , R^5 y R^6 son en forma independiente entre sí hidrógeno o halógeno.

15. Un compuesto CARACTERIZADO PORQUE es de fórmula (III) o (IV),

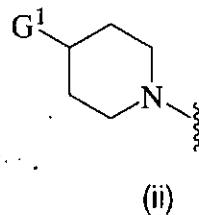
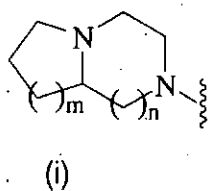


20 o una sal, prodroga, sal de una prodroga aceptables farmacéuticamente, o
una combinación de las mismas, donde

L^1 es $C(O)$ o $S(O)_2$;

R^2 es X;

X es (i) o (ii);



25

m y n, en cada caso, son en forma independiente 1 o 2;

G¹ es azetidino, pirrolidino, piperidino, morfolino, tiomorfolino o azepano, donde G¹ se conecta a través del átomo de nitrógeno de dicho azetidino, pirrolidino, piperidino, morfolino, tiomorfolino o azepano;

5 R³, R⁴, R⁵ y R⁶ son en forma independiente entre sí hidrógeno, alcoxí, alquilo, o halógeno;

R⁷ es -S(O)₂Ar³, -C(O)Ar³, -S(O)₂(CR^aR^b)_pAr³, -C(O)(CR^aR^b)_pAr³, -S(O)₂(CR^aR^b)_pCH(Ar³)₂, -C(O)(CR^aR^b)_pCH(Ar³)₂, -C(O)CH(Ar³)₂, o -CH(Ar³)₂;

10 Ar³, en cada caso, es arilo o heteroarilo, donde dichos arilo y heteroarilo no se sustituyen o se sustituyen con 1, 2, 3, 4, o 5 sustituyentes seleccionados entre alcoxí, alquilo, ciano, haloalquilo, o halógeno;

R^a y R^b son en cada caso en forma independiente hidrógeno, alquilo, o hidroxialquilo;

p es 1, 2, 3, o 4; y

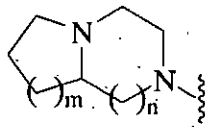
15 R^c es hidrógeno o alquilo.

16. El compuesto de la reivindicación 15 de fórmula (III), CARACTERIZADO PORQUE

L¹ es C(O);

20 R² es X;

X es (i);



(i)

25 R⁷ es -S(O)₂Ar³, -C(O)Ar³, -S(O)₂(CR^aR^b)_pAr³, o -C(O)(CR^aR^b)_pAr³ y

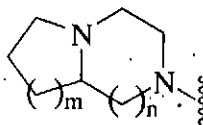
Ar³, en cada caso, es arilo, donde dicho arilo no se sustituye o se sustituye con 1, 2, 3, 4, o 5 sustituyentes seleccionados entre alcoxí, alquilo, ciano, haloalquilo, o halógeno.

17. El compuesto de la reivindicación 15 de fórmula (IV), CARACTERIZADO PORQUE

30 L¹ es C(O);

R^2 es X;

X es (i);



(i)

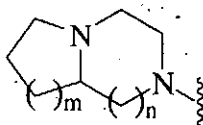
- 5 R^7 es $-S(O)_2Ar^3$, $-C(O)Ar^3$, $-S(O)_2(CR^aR^b)_pAr^3$, o $-C(O)(CR^aR^b)_pAr^3$; y Ar^3 es arilo, donde dicho arilo no se sustituye o se sustituye con 1, 2, 3, 4, o 5 sustituyentes seleccionados entre alcoxi, alquilo, ciano, haloalquilo, o halógeno.

- 10 18. El compuesto de la reivindicación 15 de fórmula (III), CARACTERIZADO PORQUE

L^1 es $C(O)$;

R^2 es X;

X es (i);



(i)

15

R^7 es $-S(O)_2(CR^aR^b)_pCH(Ar^3)_2$, $-C(O)(CR^aR^b)_pCH(Ar^3)_2$, $-C(O)CH(Ar^3)_2$, o $-CH(Ar^3)_2$;

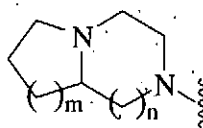
- 20 Ar^3 , en cada caso, es arilo, donde dicho arilo no se sustituye o se sustituye con 1, 2, 3, 4, o 5 sustituyentes seleccionados entre alcoxi, alquilo, ciano, haloalquilo, o halógeno; y p es 1, 2, o 3.

- 25 19. El compuesto de la reivindicación 15 de fórmula (IV), CARACTERIZADO PORQUE

L^1 es $C(O)$;

R^2 es X;

X es (i);



(i)

R^7 es $-S(O)_2(CR^aR^b)_pCH(Ar^3)_2$, $-C(O)(CR^aR^b)_pCH(Ar^3)_2$, $-C(O)CH(Ar^3)_2$, o $-CH(Ar^3)_2$;

- 5 Ar^3 , en cada caso, es arilo, donde dicho arilo no se sustituye o se sustituye con 1, 2, 3, 4, o 5 sustituyentes seleccionados entre alcoxi, alquilo, ciano, haloalquilo, o halógeno; y
p es 1, 2, o 3.

- 10 20. El compuesto de acuerdo a la reivindicación 1 o la reivindicación 15 o una sal aceptable farmacéuticamente del mismo, CARACTERIZADO PORQUE se selecciona entre el grupo que consiste en:

3-[(8aR)-hexahidropirrol[1,2-a]pirazin-2(1H)-ilcarbonil]-N-[4-(trifluorometil)fenil]bencenosulfonamida;

- 15 N-(2-fluorofenil)-3-[(8aR)-hexahidropirrol[1,2-a]pirazin-2(1H)-ilcarbonil]bencenosulfonamida;

N-(3-fluorofenil)-3-[(8aS)-hexahidropirrol[1,2-a]pirazin-2(1H)-ilcarbonil]bencenosulfonamida;

- 20 N-(2,6-difluorofenil)-3-[(8aS)-hexahidropirrol[1,2-a]pirazin-2(1H)-ilcarbonil]bencenosulfonamida;

N-(4-fluorofenil)-3-[(8aS)-hexahidropirrol[1,2-a]pirazin-2(1H)-ilcarbonil]bencenosulfonamida;

3-[(8aS)-hexahidropirrol[1,2-a]pirazin-2(1H)-ilcarbonil]-N-[3-(trifluorometil)fenil]bencenosulfonamida;

- 25 N-(3-fluorofenil)-3-[(8aR)-hexahidropirrol[1,2-a]pirazin-2(1H)-ilcarbonil]bencenosulfonamida;

3-[(8aS)-hexahidropirrol[1,2-a]pirazin-2(1H)-ilcarbonil]-N-[4-(trifluorometil)fenil]bencenosulfonamida;

- 30 N-(2-clorofenil)-3-[(8aR)-hexahidropirrol[1,2-a]pirazin-2(1H)-ilcarbonil]bencenosulfonamida;

- N*-(2-clorofenil)-3-[(8*aS*)-hexahidropirrolo[1,2-*a*]pirazin-2(1*H*)-ilcarbonil]bencenosulfonamida;
- N*-(2,3-difluorofenil)-3-[(8*aS*)-hexahidropirrolo[1,2-*a*]pirazin-2(1*H*)-ilcarbonil]bencenosulfonamida;
- 5 *N*-(2,5-difluorofenil)-3-[(8*aS*)-hexahidropirrolo[1,2-*a*]pirazin-2(1*H*)-ilcarbonil]bencenosulfonamida;
- N*-(2,6-difluorofenil)-3-[(8*aR*)-hexahidropirrolo[1,2-*a*]pirazin-2(1*H*)-ilcarbonil]bencenosulfonamida;
- N*-(2,3-difluorofenil)-3-[(8*aR*)-hexahidropirrolo[1,2-*a*]pirazin-2(1*H*)-ilcarbonil]bencenosulfonamida;
- 10 *N*-(2,5-difluorofenil)-3-[(8*aR*)-hexahidropirrolo[1,2-*a*]pirazin-2(1*H*)-ilcarbonil]bencenosulfonamida;
- N*-(2,4-difluorofenil)-3-[(8*aS*)-hexahidropirrolo[1,2-*a*]pirazin-2(1*H*)-ilcarbonil]bencenosulfonamida;
- 15 *N*-(2-fluorofenil)-3-[(8*aS*)-hexahidropirrolo[1,2-*a*]pirazin-2(1*H*)-ilcarbonil]bencenosulfonamida;
- N*-(2,4-difluorofenil)-3-[(8*aR*)-hexahidropirrolo[1,2-*a*]pirazin-2(1*H*)-ilcarbonil]bencenosulfonamida;
- 3-[(8*aS*)-hexahidropirrolo[1,2-*a*]pirazin-2(1*H*)-ilcarbonil]-*N*-[2-(trifluorometil)fenil]bencenosulfonamida;
- 20 4-cloro-2-fluoro-*N*-(2-fluorofenil)-5-[(8*aR*)-hexahidropirrolo[1,2-*a*]pirazin-2(1*H*)-ilcarbonil]bencenosulfonamida;
- N*-(3-clorofenil)-3-[(8*aS*)-hexahidropirrolo[1,2-*a*]pirazin-2(1*H*)-ilcarbonil]bencenosulfonamida;
- 25 (8*aR*)-2-[3-({4-[bis(4-fluorofenil)metil]piperazin-1-il}sulfonil)benzoil]octahidropirrolo[1,2-*a*]pirazina;
- (8*aS*)-2-[3-({4-[bis(4-fluorofenil)metil]piperazin-1-il}sulfonil)benzoil]octahidropirrolo[1,2-*a*]pirazina;
- (8*aR*)-2-[3-[(4-benzhidrilpiperazin-1-il)sulfonil]benzoil]octahidropirrolo[1,2-*a*]pirazina;
- 30 *N*-(3-clorofenil)-3-[(8*aR*)-hexahidropirrolo[1,2-*a*]pirazin-2(1*H*)-ilcarbonil]bencenosulfonamida;

- N*-(2,2-difeniletil)-3-[(8*aR*)-hexahidropirrolo[1,2-*a*]pirazin-2(1*H*)-ilcarbonil]bencenosulfonamida;
- 3-[(8*aR*)-hexahidropirrolo[1,2-*a*]pirazin-2(1*H*)-ilcarbonil]-*N*-[2-(trifluorometil)fenil]bencenosulfonamida;
- 5 (8*aS*)-2-{3-[(4-benzhidrilpiperazin-1-il)sulfonil]benzoil}octahidropirrolo[1,2-*a*]pirazina;
- N*-(3,3-difenilpropil)-3-[(8*aR*)-hexahidropirrolo[1,2-*a*]pirazin-2(1*H*)-ilcarbonil]bencenosulfonamida;
- N*-(3,3-difenilpropil)-3-[(8*aS*)-hexahidropirrolo[1,2-*a*]pirazin-2(1*H*)-ilcarbonil]bencenosulfonamida;
- 10 *N*-(2,2-difeniletil)-3-[(8*aS*)-hexahidropirrolo[1,2-*a*]pirazin-2(1*H*)-ilcarbonil]bencenosulfonamida;
- 4-cloro-3-[(8*aR*)-hexahidropirrolo[1,2-*a*]pirazin-2(1*H*)-ilcarbonil]-*N*-[4-(trifluorometil)fenil]bencenosulfonamida;
- 15 *N*-[2-(4-fluorofenil)etil]-3-[(8*aS*)-hexahidropirrolo[1,2-*a*]pirazin-2(1*H*)-ilcarbonil]bencenosulfonamida;
- 2-cloro-5-[(8*aR*)-hexahidropirrolo[1,2-*a*]pirazin-2(1*H*)-ilcarbonil]-*N*-[4-(trifluorometil)fenil]bencenosulfonamida;
- (8*aS*)-2-(3-{[4-(4-fluorofenil)piperazin-1-il]sulfonil}benzoil)octahidropirrolo[1,2-*a*]pirazina;
- 20 *N*-1,1'-bifenil-2-il-3-[(8*aS*)-hexahidropirrolo[1,2-*a*]pirazin-2(1*H*)-ilcarbonil]bencenosulfonamida;
- 3-(octahidro-2*H*-pirido[1,2-*a*]pirazin-2-ilcarbonil)-*N*-[4-(trifluorometil)fenil]bencenosulfonamida;
- 25 3-(octahidro-2*H*-pirido[1,2-*a*]pirazin-2-ilcarbonil)-*N*-[3-(trifluorometil)fenil]bencenosulfonamida;
- N*-(2-fluorofenil)-3-(octahidro-2*H*-pirido[1,2-*a*]pirazin-2-ilcarbonil]bencenosulfonamida;
- N*-(4-fluorofenil)-3-[(4-pirrolidin-1-il)piperidin-1-il]carbonil]bencenosulfonamida;
- 30 il]carbonil]bencenosulfonamida;
- N*-fenil-3-[(4-pirrolidin-1-il)piperidin-1-il]carbonil]bencenosulfonamida;
- 3-[(4-pirrolidin-1-il)piperidin-1-il]carbonil]-*N*-[4-(trifluorometil)fenil]bencenosulfonamida;

- 3-[(4-pirrolidin-1-ilpiperidin-1-il)carbonil]-*N*-[3-(trifluorometil)fenil]bencenosulfonamida;
- N*-(3-fluorofenil)-3-[(4-pirrolidin-1-ilpiperidin-1-il)carbonil]bencenosulfonamida;
- 5 *N*-(2-fluorofenil)-3-[(4-pirrolidin-1-ilpiperidin-1-il)carbonil]bencenosulfonamida;
- 3-(1,4'-bipiperidin-1'-ilcarbonil)-*N*-(4-fluorofenil)bencenosulfonamida;
- 3-(1,4'-bipiperidin-1'-ilcarbonil)-*N*-(2-fluorofenil)bencenosulfonamida;
- 3-(1,4'-bipiperidin-1'-ilcarbonil)-*N*-(3-fluorofenil)bencenosulfonamida;
- 10 3-(1,4'-bipiperidin-1'-ilcarbonil)-*N*-[4-(trifluorometil)fenil]bencenosulfonamida;
- (8a*R*)-2-{[3-({4-[bis(4-fluorofenil)metil]piperazin-1-il}carbonil)fenil]sulfonil}octahidropirrolo[1,2-*a*]pirazina;
- (8a*S*)-2-{[3-({4-[bis(4-fluorofenil)metil]piperazin-1-il}carbonil)fenil]sulfonil}octahidropirrolo[1,2-*a*]pirazina;
- 15 (8a*R*)-2-{[3-({4-benzhidrilpiperazin-1-il}carbonil)fenil]sulfonil}octahidropirrolo[1,2-*a*]pirazina;
- N*-(2,2-difeniletil)-3-[(8a*S*)-hexahidropirrolo[1,2-*a*]pirazin-2(1*H*)-ilsulfonil]benzamida;
- (8a*S*)-2-{[3-({4-benzhidrilpiperazin-1-il}carbonil)fenil]sulfonil}octahidropirrolo[1,2-*a*]pirazina;
- 20 *N*-(3,3-difenilpropil)-3-[(8a*S*)-hexahidropirrolo[1,2-*a*]pirazin-2(1*H*)-ilsulfonil]benzamida;
- N*-[2-(4-fluorofenil)etil]-3-[(8a*S*)-hexahidropirrolo[1,2-*a*]pirazin-2(1*H*)-ilsulfonil]benzamida;
- 25 3-[(8a*R*)-hexahidropirrolo[1,2-*a*]pirazin-2(1*H*)-ilcarbonil]-*N*-[(1*S*)-2-idroxi-1-feniletil]bencenosulfonamida;
- 4-cloro-2-fluoro-*N*-(2-fluorofenil)-5-[(8a*S*)-hexahidropirrolo[1,2-*a*]pirazin-2(1*H*)-ilcarbonil]bencenosulfonamida;
- 4-cloro-*N*-(3,3-difenilpropil)-2-fluoro-5-[(8a*S*)-hexahidropirrolo[1,2-*a*]pirazin-
- 30 2(1*H*)-ilcarbonil]bencenosulfonamida;
- 3-[(8a*S*)-hexahidropirrolo[1,2-*a*]pirazin-2(1*H*)-ilsulfonil]-*N*-[(1*R*,2*S*)-2-fenilciclopropil]benzamida;

- 3-[(8a*S*)-hexahidropirrolo[1,2-*a*]pirazin-2(1*H*)-ilcarbonil]-*N*-[(1*R*,2*S*)-2-fenilciclopropil]bencenosulfonamida;
- 4-[(8a*R*)-hexahidropirrolo[1,2-*a*]pirazin-2(1*H*)-ilcarbonil]-*N*-[(1*S*)-2-idroxi-1-feniletil]bencenosulfonamida;
- 5 (8a*R*)-2-[2-cloro-5-(2,3-dihidro-1*H*-indol-1-il sulfonil)-4-fluorobenzoil]octahidropirrolo[1,2-*a*]pirazina;
- 2,4-dicloro-*N*-(2-fluorofenil)-5-[(8a*R*)-hexahidropirrolo[1,2-*a*]pirazin-2(1*H*)-ilcarbonil]bencenosulfonamida;
- N*-(2-fluoro-5-[(8a*R*)-hexahidropirrolo[1,2-*a*]pirazin-2(1*H*)-ilcarbonil]fenil)-3-(trifluorometil)bencenosulfonamida;
- 10 4-cloro-2-fluoro-*N*-(2-fluorofenil)-5-[(8a*R*)-hexahidropirrolo[1,2-*a*]pirazin-2(1*H*)-ilcarbonil]-*N*-metilbencenosulfonamida;
- (8a*R*)-2-(2-cloro-4-fluoro-5-{[4-(4-fluorofenil)piperazin-1-il]sulfonil}benzoil)octahidropirrolo[1,2-*a*]pirazina;
- 15 *N*-(2-cloro-5-[(8a*R*)-hexahidropirrolo[1,2-*a*]pirazin-2(1*H*)-ilcarbonil]fenil)-4-fluorobenzamida;
- N*-(3-[(8a*R*)-hexahidropirrolo[1,2-*a*]pirazin-2(1*H*)-ilcarbonil]fenil)-*N*-metil-3-(trifluorometil)bencenosulfonamida;
- 4-cloro-*N*-(2,2-difeniletil)-2-fluoro-5-[(8a*R*)-hexahidropirrolo[1,2-*a*]pirazin-
- 20 2(1*H*)-ilcarbonil]bencenosulfonamida;
- N*-(2-cloro-4-[(8a*R*)-hexahidropirrolo[1,2-*a*]pirazin-2(1*H*)-ilcarbonil]fenil)-4-fluorobenzamida;
- N*-(4-[(8a*R*)-hexahidropirrolo[1,2-*a*]pirazin-2(1*H*)-ilcarbonil]-2-metilfenil)-2-naftamida;
- 25 3,5-dicloro-*N*-(2-fluoro-5-[(8a*R*)-hexahidropirrolo[1,2-*a*]pirazin-2(1*H*)-ilcarbonil]fenil)benzamida;
- N*-benzidril-4-cloro-2-fluoro-5-[(8a*R*)-hexahidropirrolo[1,2-*a*]pirazin-2(1*H*)-ilcarbonil]bencenosulfonamida;
- N*-(2-cloro-4-[(8a*R*)-hexahidropirrolo[1,2-*a*]pirazin-2(1*H*)-ilcarbonil]fenil)-2,2-
- 30 difenilacetamida;
- N*-(2-cloro-4-[(8a*R*)-hexahidropirrolo[1,2-*a*]pirazin-2(1*H*)-ilcarbonil]fenil)-2-naftamida;

N-{3-[(8*aR*)-hexahidropirrol[1,2-*a*]pirazin-2(1*H*)-ilcarbonil]fenil}-*N*-isopropil-3-(trifluorometil)bencenosulfonamida;

N-{2-cloro-5-[(8*aR*)-hexahidropirrol[1,2-*a*]pirazin-2(1*H*)-ilcarbonil]fenil}-2,2-difenilacetamida;

5 *N*-benzhidril-*N*-{2-cloro-5-[(8*aR*)-hexahidropirrol[1,2-*a*]pirazin-2(1*H*)-ilcarbonil]fenil}amina;

N-benzhidril-*N*-{3-[(8*aR*)-hexahidropirrol[1,2-*a*]pirazin-2(1*H*)-ilcarbonil]fenil}amina;

10 3-[(8*aR*)-hexahidropirrol[1,2-*a*]pirazin-2(1*H*)-ilsulfonil]-*N*-[(1*S*)-2-hidroxi-1-feniletil]benzamida;

N-benzhidril-2-cloro-4-fluoro-5-[(8*aS*)-hexahidropirrol[1,2-*a*]pirazin-2(1*H*)-ilsulfonil]benzamida; y

2-cloro-*N*-ciclopropil-4-fluoro-5-[(8*aS*)-hexahidropirrol[1,2-*a*]pirazin-2(1*H*)-ilsulfonil]benzamida.

15 21. Una composición farmacéutica CARACTERIZADA PORQUE comprende una cantidad eficaz para el uso terapéutico de un compuesto de fórmula (I) o de fórmula (II) de acuerdo con la reivindicación 1, o de fórmula (III) o de fórmula (IV) de acuerdo con la reivindicación 15, o de una sal farmacéuticamente aceptable de éste, en combinación con un vehículo farmacéuticamente aceptable.

20 22. Un método para tratar el dolor en un sujeto que lo necesita, CARACTERIZADO PORQUE comprende administrarle al sujeto una cantidad apropiada para el uso terapéutico de un compuesto de fórmula (I), de fórmula (II), de fórmula (III) o de fórmula (IV), o de una sal farmacéuticamente aceptable de éste, donde el dolor es dolor agudo, dolor crónico, dolor neuropático, dolor inflamatorio, dolor visceral, dolor provocado por el cáncer, alodinia, fibromialgia, 25 dolor ciático, dolor de espalda y dolor de cabeza, incluyendo migraña, o combinaciones de los anteriores.

23. Un método para tratar trastornos del sistema nervioso central en un sujeto que lo necesita, CARACTERIZADO PORQUE comprende el paso de administrar 30 una cantidad apropiada para el uso terapéutico de un compuesto de fórmula (I), de fórmula (II), de fórmula (III) o de fórmula (IV), o de una sal farmacéuticamente aceptable de éste, donde los trastornos del sistema nervioso central incluyen el accidente cerebrovascular, la epilepsia, la depresión maníaca, los trastornos

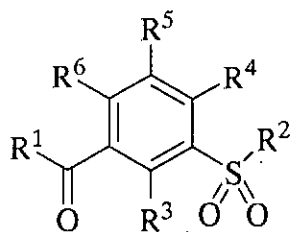
bipolares, la depresión, la ansiedad, la esquizofrenia, la migraña y la psicosis; trastornos neurales degenerativos, incluyendo la enfermedad de Alzheimer, la demencia relacionada con el SIDA, la enfermedad de Parkinson, la neuropatía causada por lesiones en la cabeza y la demencia causada por trastornos
5 cerebrovasculares; trastornos del tracto urinario inferior, incluyendo la vejiga superactiva, la prostatitis, la prostadinitis, la cistitis intersticial y la hiperplasia prostática benigna; trastornos causados por el estrés psicogénico, incluyendo el asma bronquial, la angina inestable y la inflamación del colon hipersensible; trastornos cardiovasculares, incluyendo la hipertensión, la aterosclerosis, la
10 insuficiencia cardíaca y las arritmias cardíacas; síntomas de la abstinencia en drogadictos, incluyendo síntomas de la abstinencia en los adictos al etanol; trastornos de la piel, incluyendo el prurito y la dermatitis alérgica, la enfermedad intestinal inflamatoria; el cáncer; la diabetes; y la infertilidad y la disfunción sexual, o combinaciones de éstos.

15

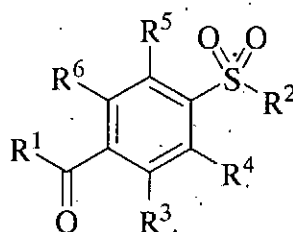
NUEVAS BENCENOSULFONAMIDAS COMO BLOQUEADORES DE CANALES DE CALCIO

RESUMEN

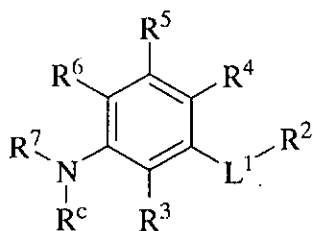
Inhibidores de canales de calcio que comprenden compuestos de fórmula (I), de fórmula (II), de fórmula (III) o de fórmula (IV),



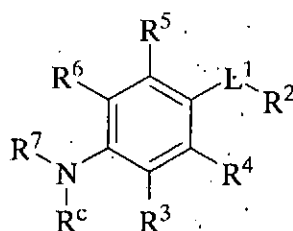
(I)



(II)



(III)



(IV),

donde L¹, R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷ y R^c son como se los define en la memoria descriptiva. Composiciones que comprenden dichos compuestos y métodos para tratar afecciones y trastornos mediante el uso de dichos compuestos y dichas composiciones.

000231



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES
TARJETA ARCHIVO PROPIETARIOS

PATENTE DE INVENCION ____ PCT X MODELO DE UTILIDAD ____ DISEÑO INDUSTRIAL ____

(21) N° de solicitud:

(22) Fecha de solicitud:

(51) Clasificación Internacional:

(71) Solicitante(s) **ABBOTT LABORATORIES**

(72) Inventor(es) **QINGWEI ZHANG, ANDREW O. STEWART, ZHIREN XIA, MICHAEL F. JARVIS, VICTORIA E. SCOTT**

(74) Apoderado: **DRA. MARGARITA CASTELLANOS ABONDANO**

(30) Prioridad	(31) No. Prioridad	(32) Fecha	(33) País
	61/144.899	15/01/2009	US

(85) Fecha inicio fase nacional:

(86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT

Fecha de presentación de la solicitud: **14/01/2010**

No. de solicitud PCT/US2010/020964

(87) Publicación internacional

Fecha: **22/07/2010**

N° publicación: **WO 2010/083264 A1**

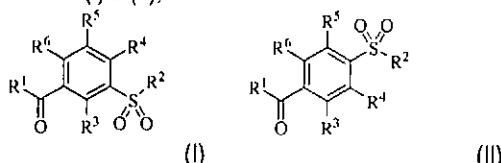
(54) Título: **NUEVAS BENCESULFONAMIDAS COMO BLOQUEADORES DE CANALES DE CALCIO**



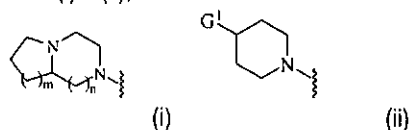
(21) N° de solicitud:	(51) Int. Cl.:
22) Fecha de solicitud:	(71) Solicitante(s) ABBOTT LABORATORIES
(30) Prioridad (31) N° Prioridad 32) Fecha (33) País 61/144.899 15/01/2009 US	(72) Inventor(es) QINGWEI ZHANG ANDREW O. STEWART ZHIREN XIA Y OTROS
	(74) Apoderado: MARGARITA CASTELLANOS ABONDANO
(85) Fecha limite inicio fase nacional: (86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT Fecha de presentación de la solicitud: 14/01/2010 Nº de solicitud PCT/US2010/020964	(87) Publicación internacional Fecha: 22/07/2010 Nº publicación: WO 2010/083264 A1
(54) Título: NUEVAS BENCESULFONAMIDAS COMO BLOQUEADORES DE CANALES DE CALCIO	

Reivindicación(es):

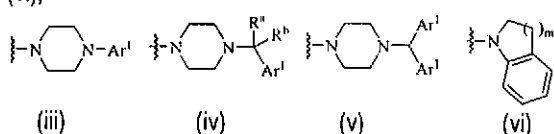
1. Un compuesto CARACTERIZADO PORQUE es de fórmula (I) o (II),



o una sal, prodroga, sal de una prodroga aceptables farmacéuticamente, o una combinación de las mismas, donde uno de R^1 y R^2 es X, y el otro de R^1 y R^2 es Y; X es (i) o (ii);



m y n, en cada caso, son en forma independiente 1 o 2;
G¹ es azetidino, pirrolidino, piperidino, morfolino,
tiomorfolino o azepano, donde G¹ se conecta a través del
átomo de nitrógeno de dicho azetidino, pirrolidino,
piperidino, morfolino, tiomorfolino o azepano;
Y es -NR^cAr¹, -NR^cAr²-Ar¹, -NR^cCH(Ar¹)₂, -NR^c(CR^aR^b)_pAr¹,
-NR^c(CR^aR^b)_pCH(Ar¹)₂, -NR^c-G², -NR^c-G²-Ar¹, (iii), (iv), (v) o
(vi);



Ar¹, en cada caso, es en forma independiente arilo o heteroarilo, donde dichos arilo y heteroarilo no se sustituyen o se sustituyen con 1, 2, 3, o 4, o 5 sustituyentes seleccionados entre alcoxil, alquilo, ciano, haloalquilo, halógeno, o -N(alquilo):

Ar² es arilo o heteroarilo, donde dichos arilo y heteroarilo no se sustituyen o se sustituyen con 1, 2, 3, o 4 sustituyentes seleccionados entre alcoxi, alquilo, ciano, haloalquilo, o halógeno:

G² es cicloalquilo:

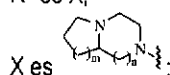
R^a y R^b son en cada caso en forma independiente hidrógeno, alquilo, o hidroxialquilo;

R^c es hidrógeno o alquilo:

pes 1, 2, 3, o 4; y

R³, R⁴, R⁵ y R⁶ son en forma independiente entre sí hidrógeno, alcoxi, alquilo, o halógeno.

2. El compuesto de acuerdo a la reivindicación 1
CARACTERIZADO PORQUE es de fórmula (I) o fórmula (II),
donde
R¹ es X;

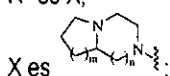


X es 
R² es Y; y
Y es NR^cAr¹.

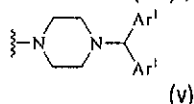
3. El compuesto de acuerdo a la reivindicación 2 de fórmula (I), CARACTERIZADO PORQUE es 1:

R³, R⁴, R⁵ y R⁶ son en forma independiente entre sí hidrógeno o halógeno.

4. El compuesto de acuerdo a la reivindicación 1 de fórmula (I) o fórmula (II), CARACTERIZADO PORQUE R¹ es X:



Y es $-\text{NR}^c\text{CH}(\text{Ar}^1)_2$, $-\text{NR}^c(\text{CR}^a\text{R}^b)_p\text{CH}(\text{Ar}^1)_2$, o (v).



5. El compuesto de acuerdo a la reivindicación 4 de fórmula (I), CARACTERIZADO PORQUE

R^a y R^b son en cada caso hidrógeno;

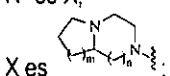
R^c es hidrógeno;

pes 1, 2 o 3;

Ar¹, en cada caso, es arilo; y

R³, R⁴, R⁵ y R⁶ son en forma independiente entre si hidrógeno o halógeno.

6. El compuesto de acuerdo a la reivindicación 1 de fórmula (I) o fórmula (II), CARACTERIZADO PORQUE R¹ es X:



X es 
n es 1;
R² es Y: y

...



No. 11-097206- -00000-0000

Fecha: 2011-08-02 14:29:30 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 232



ADI

No. 11-097206- -00000-0000
Fecha: 2011-08-02 14:29:30 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 12 MODELOIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 232

PATENTE DE INVENCION

☐

MODELO DE UTILIDAD

☐

Art. 33 Decisión 486/00

☐

Indicación que se solicita una patente

☐

Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud

☐

Descripción de la invención

☐

Dibujos de ser estos pertinentes

☐

Comprobante de pago de las tasas establecidas (de ser el caso formato de descuento)

Completa

☐

Incompleta

☐

PATENTE DE INVENCION PCT

☒

MODELO DE UTILIDAD PCT

☐

Art. 33 Decisión 486/00
Circular Única

☒

Indicación que se solicita una PCT

☒

Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud

☒

Copia de la solicitud en español, tal como fue presentada inicialmente (capítulo descriptivo, reivindicatorio, resumen)

☐

Dibujos de ser estos pertinentes

☒

Comprobante de pago de las tasas establecidas (de ser el caso formato de descuento)

Completa

☒

Incompleta

☐

DISEÑO INDUSTRIAL

☐

(Art. 119 Decisión 486/00)

☐

Indicación que se solicita diseño industrial

☐

Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud

☐

Representación gráfica y fotográfica del Diseño Industrial o muestra del material que incorpora el diseño

☐

Comprobante de pago de las tasas establecidas

Completa

☐

Incompleta

☐

ESQUEMA DE TRAZADO

☐

(Art. 92 Decisión 486/00)

☐

Indicación que se solicita un esquema de trazado

☐

Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud

☐

Representación gráfica de un esquema de trazado

☐

Comprobante de pago de las tasas establecidas

Completa

☐

Incompleta

☐

Bogotá D.C.,
2020

Doctor(a)
MARGARITA CASTELLANOS ABONDANO
Apoderado(a) y/o Representante de
ABBOTT LABORATORIES

REFERENCIA	Radicación No.	11 097206
	Solicitud internacional	PCT/US2010/020964
	Fecha inicio fase nacional	15/08/2011
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	430
	Oficio No.	13700

Como resultado del examen de forma, realizado con fundamento en el artículo 38 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, artículo 27 del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), regla 51 bis del Reglamento y Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se le comunica que:

1. Con respecto al resumen y de conformidad con lo dispuesto en el artículo 31 D. 486 en el cual se establece que el resumen consiste en una síntesis de la divulgación técnica contenida en la solicitud de patente, debe adecuar el resumen a los dispuesto en dicha norma, teniendo en cuenta que el extracto permitirá precisar el objeto de la invención, sus elementos característicos y el campo de aplicación.
2. La solicitud no contiene la copia del documento en que consta la cesión del derecho a la patente del inventor al solicitante o a su causante, conforme a lo establecido por el artículo 26 literal k) de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina. Cuando se trate de documentos otorgados en el extranjero, estos deberán legalizarse de conformidad con lo dispuesto por los artículos 259 y 260 del Código de Procedimiento Civil. Cuando se trate de las declaraciones a que hace referencia la Regla 4.17 ii) del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes PCT., el alcance de las tales declaraciones se determinará según indiquen claramente una cesión de derechos del inventor al solicitante o su causante, de conformidad con lo dispuesto en el numeral 5.2.15 del Capítulo Quinto, Título X de la Circular Única de Superintendencia de Industria y Comercio.

En cumplimiento de lo dispuesto por el artículo 39 de la Decisión 486, se le requiere para que dentro del término de dos meses siguientes a la fecha de notificación del presente oficio, complete los requisitos anteriormente enunciados. En caso de no dar cumplimiento al presente requerimiento, la solicitud se considerará abandonada y perderá su prelación.

Continúa en la página siguiente...

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Unica No.10 de 2001.



JOSE LUIS SALAZAR LOPEZ
Director de Nuevas Creaciones (C)

02 SET. 2011

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha _____.
adpa11