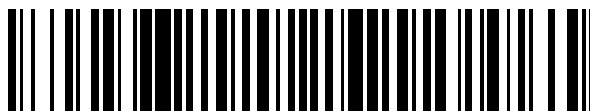


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 426 006**

51 Int. Cl.:

C07D 211/96 (2006.01)

C07D 211/58 (2006.01)

C07D 401/06 (2006.01)

C07D 211/98 (2006.01)

A61K 31/4468 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **14.10.2005 E 05800452 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **05.06.2013 EP 1814851**

54 Título: **4-fenilsulfonamidopiperidinas como bloqueantes de los canales de calcio**

30 Prioridad:

14.10.2004 US 618419 P

30.06.2005 US 694972 P

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

18.10.2013

73 Titular/es:

**EURO-CELTIQUE S.A. (100.0%)
2, AVENUE CHARLES DE GAULLE
1653 LUXEMBOURG, LU**

72 Inventor/es:

**BENJAMIN, ELFRIDA, R.;
CHEN, ZHENGMIN;
SHA, DEYOU;
TAFESSE, LAYKEA;
VICTORY, SAMUEL, F.;
WHITEHEAD, JOHN, W., F. y
ZHOU, XIAOMING**

74 Agente/Representante:

MIR PLAJA, Mireia

ES 2 426 006 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

4-fenilsulfonamidopiperidinas como bloqueantes de los canales de calcio.

5 **Antecedentes de la invención****Campo de la invención**

10 **[0001]** La presente invención se sitúa en el campo de la química médica. La invención se refiere a compuestos de piperidinilo novedosos y al descubrimiento de que estos compuestos actúan como bloqueantes de los canales de calcio (Ca^{2+}). En particular, la invención se refiere a un ensayo de cribado de alto rendimiento, útil para la identificación de tales compuestos.

15 **Antecedentes de la técnica**

[0002] Los iones calcio juegan papeles fundamentales en la regulación de muchos procesos celulares. Por ello es esencial que sus niveles intracelulares se mantengan bajo un control estricto, aunque dinámico (Davila, H. M., *Annals of the New York Academy of Sciences*, págs. 102 a 117 (1999)). Los canales de calcio regulados por voltaje (VGCC) actúan como uno de los mecanismos importantes para la entrada rápida de calcio en la célula. Los canales de calcio son proteínas hetero-oligoméricas que constan de una subunidad formadora de poros ($\alpha 1$), la cual puede formar canales funcionales por sí sola, en sistemas de expresión heterólogos, y un conjunto de subunidades auxiliares o reguladoras. Los canales de calcio se han clasificado sobre la base de sus propiedades farmacológicas y/o electrofisiológicas. La clasificación de los canales de calcio regulados por voltaje los divide en tres grupos: (i) canales activados por alto voltaje (HVA), que incluyen los tipos L, N, P, y Q; (ii) canales tipo R intermedios (IVA); y (iii) canales tipo T activados por bajo voltaje (LVA) (Davila, *supra*). Los canales de calcio regulados por voltaje (VGCC) también se conocen como canales de calcio dependientes del voltaje (VDCC) o canales de calcio sensibles al voltaje (VSCC).

30 **[0003]** Los canales de calcio sensibles al voltaje (VSCC) regulan la concentración intracelular de calcio, que afecta a varias funciones neuronales importantes, tales como la excitabilidad celular, la liberación de neurotransmisores, la secreción hormonal, el metabolismo intracelular, la actividad neurosecretora, y la expresión génica (Hu *et al.*, *Bioorganic & Medicinal Chemistry* 8:1203-1212 (2000)). Los canales tipo N se encuentran principalmente en las neuronas centrales y periféricas, localizándose principalmente en terminales nerviosos pre-sinápticos. Estos canales regulan el flujo de calcio requerido para la liberación, evocada por despolarización, de un transmisor a partir de terminaciones sinápticas. La transmisión de señales de dolor desde la periferia al sistema nervioso central (CNS) es mediada por canales de calcio tipo N localizados en la médula espinal (Song *et al.*, *J. Med. Chem.* 43:3474-3477 (2000)).

40 **[0004]** Los seis tipos de canales de calcio (*es decir*, L, N, P, Q, R, y T) se expresan por todo el sistema nervioso (Wallace, M. S., *The Clinical Journal of Pain* 16:580-585 (2000)). Los canales de calcio sensibles al voltaje del tipo N existen en las láminas superficiales del asta dorsal y están pensados para modular el procesado nociceptivo mediante un mecanismo central. El bloqueo de los canales de calcio tipo N en el asta dorsal superficial modula la excitabilidad de la membrana e inhibe la liberación de neurotransmisores, dando como resultado el alivio del dolor. Wallace (*supra*) sugiere que, sobre la base de modelos animales, los antagonistas de los canales de calcio tipo N tienen un poder analgésico mayor que los antagonistas de los canales de sodio.

45 **[0005]** Los bloqueantes de canales de calcio tipo N tienen utilidad para la neuroprotección y la analgesia. Se ha observado que la ziconotida, que es un bloqueante selectivo de canales de calcio tipo N, tiene actividad analgésica en modelos animales y actividad neuroprotectora en modelos de isquemia focal y global (Song *et al.*, *supra*). Los ejemplos de bloqueantes de canales de calcio incluyen flunarizina, fluspirileno, cilnípida, PD 157767, SB-201823, SB-206284, NNC09-0026, y PD 151307 (Hu *et al.*, *supra*).

50 **[0006]** El bloqueo de canales tipo N puede impedir y/o atenuar el dolor subjetivo, así como la alodinia e hiperalgia primaria y/o secundaria en una variedad de condiciones clínicas y experimentales (Vanegas, H. *et al.*, *Pain* 85:9-18 (2000)). Los canales de calcio regulados por voltaje (VGCC) tipo N juegan un papel principal en la liberación de mediadores sinápticos tales como glutamato, acetilcolina, dopamina, norepinefrina, ácido gama-aminobutírico (GABA) y péptido relacionado con el gen de la calcitonina (CGRP).

55 **[0007]** La inhibición de canales de calcio tipo L regulados por voltaje ha demostrado ser beneficiosa para la neuroprotección (Song *et al.*, *supra*). La inhibición de canales de calcio tipo L cardiacos puede derivar en hipotensión. Se cree que una reducción rápida y profunda de la presión arterial tiende a contrarrestar los efectos neuroprotectores de los bloqueantes de los canales de calcio tipo L. Existe una necesidad de antagonistas que sean selectivos para canales de calcio tipo N con respecto a canales de calcio tipo L para evitar los potenciales efectos hipotensores.

- 5 [0008] El documento WO 02/42257 A se refiere a derivados de ciclohexano substituidos, a un método para la producción de los mismos y a su uso en medicamentos, particularmente para evitar y/o tratar enfermedades cardiovasculares, enfermedades del tracto urogenital y enfermedades cerebrovasculares. En particular, se da a conocer la modulación de canales BIG-K.
- 10 [0009] El documento EP 1254895 A1 proporciona compuestos cíclicos nitrogenados que presentan un antagonismo del calcio, en particular, un antagonismo del calcio selectivo de neuronas. Los compuestos comprenden un átomo de carbono cuaternario que, al mismo tiempo, está unido a un grupo ciano así como a un grupo cíclico de hidrocarburo aromático.
- 15 [0010] El documento WO 03/051868 A proporciona compuestos lactámicos con un centro estereoquímico cuaternario, que son útiles en el tratamiento o la prevención de una condición para la cual es eficaz un antagonista NK2.
- 20 [0011] W. L. Caulfield et al. (*J. Med. Chem.*, 2001, páginas 2.679 a 2.682) describen una serie de compuestos obtenidos a partir de una combinación de varios residuos diferentes. Los compuestos están destinados a inhibir selectivamente el transportador de glicina tipo II.
- [0012] El documento US 6.294.533 B1 da a conocer derivados benzhidrido sustituidos de piperidina, piperacina, o morfolina, como bloqueantes de canales de calcio, que son útiles en el tratamiento de condiciones tales como ictus y dolor.
- 25 [0013] El documento WO 00/37059 A da a conocer compuestos relacionados con el farnesol, que son útiles como bloqueantes de inactivación de canales de calcio tipo N.
- [0014] El documento WO 01/49670 A da a conocer 5,10-dihidroacridinas como bloqueantes de canales de calcio.
- 30 [0015] El documento WO 03/079025 A se refiere a un método de cribado para un compuesto capaz de modular la actividad de un canal de calcio dependiente del voltaje, de tipo N, compuesto por las subunidades Cav2.2 ($\alpha 1B$), $\alpha 2\delta 1$, $\beta 1$ y $\gamma 4$; en donde dicho compuesto puede ser, por ejemplo, un anticuerpo o una secuencia nucleotídica antisentido.
- 35 [0016] El movimiento de substratos fisiológicamente relevantes a través de canales iónicos se puede rastrear mediante una variedad de técnicas físicas, ópticas o químicas (Stein, W. D., *Transport and Diffusion Across Cell Membranes*, 1986, Academic Press, Orlando, Fla.). Los ensayos para moduladores de canales iónicos incluyen ensayos electrofisiológicos, ensayos célula a célula que usan microelectrodos (Wu, C. -F., Suzuki, N., y Poo, M. M. *J. Neurosci* 3(9):1888-99 (1983)), es decir, técnicas intracelulares y de pinzamiento de membrana (Neher, E. y Sakmann, B., *Sci. Amer.* 266:44-51 (1992)), y técnicas de iones trazadores radioactivos. Las técnicas de pinzamiento de membrana y fijación de voltaje de células completas, fijación de corriente, y fijación de voltaje con dos electrodos requieren un grado elevado de precisión espacial al colocar los electrodos. Se pueden realizar ensayos funcionales para medir corrientes de células completas con la técnica de la fijación de membrana. Sin embargo, el rendimiento es muy limitado en cuando al número de ensayos por día.
- 40 [0017] Se han usado iones radiotrazadores para investigaciones bioquímicas y farmacológicas de translocación de iones controlada por canales en preparaciones celulares (Hosford, D. A. *et al.*, *Brain Res.* 516:192-200 (1990)). En este método, las células se exponen a un ión trazador radioactivo y a un ligando activador durante un periodo de tiempo, a continuación las células se lavan y se hace un recuento de su contenido radioactivo. Los isótopos radioactivos se conocen bien (Evans, E. A., Muramitsu, M. *Radiotracer Techniques and Applications*, M. Dekker, Nueva York (1977)) y sus usos han permitido la detección de sustancias diana con sensibilidad elevada. Sin embargo, los isótopos radioactivos requieren muchas precauciones de seguridad. Así, el uso de agentes marcadores no radioactivos alternativos y más seguros ha aumentado en los últimos años.
- 45 [0018] Los métodos ópticos que usan detección por fluorescencia son alternativas apropiadas a las técnicas de fijación de membrana y de trazadores radioactivos. Los métodos ópticos permiten la medición de todo el recorrido del flujo de iones en una célula individual, así como en grupos de células. Las ventajas de monitorizar el transporte por técnicas de fluorescencia incluyen el elevado nivel de sensibilidad de estos métodos, la resolución temporal, la modesta exigencia de material biológico, la ausencia de radioactividad, y la capacidad de monitorizar continuamente el transporte de iones para obtener información cinética (Eidelman, O. *et al.*, *Biophys. Acta* 988:319-334 (1989)). El principio general de la monitorización del transporte por fluorescencia se basa en tener variaciones dependientes del compartimento en las propiedades de fluorescencia asociadas a la translocación de compuestos.
- 50 [0019] La detección óptica de actividad eléctrica en células nerviosas se realiza usando colorantes de membrana sensibles al voltaje y conjuntos de fotodetectores (Grinvald, A., *Annu. Rev. Neurosci.* 8:263-305 (1985); Loew, L. M., y Simpson, L. L., *Biophys. J.* 34:353-65 (1981); Grinvald, A. *et al.*, *Biophys. J.* 39:301-08 (1983); y Grinvald, A. *et al.*, *Biophys. J.* 42:195-98 (1983)). Los métodos ópticos se han desarrollado para medir el flujo de iones calcio (Scarpa, A., *Methods of Enzymology* 56:301 (1979), Academic Press, Orlando, Florida; Tsien, R. Y., *Biochemistry* 19:2396 (1980);
- 60

Grynkiewicz, G. *et al.*, *J. Biol Chem.* 260:3440 (1985)). El flujo de iones calcio se monitoriza típicamente usando colorantes fluorescentes sensibles al calcio, tales como Fluo-3, Fluo-4, verde de calcio, y otros. (*Molecular Probes Inc., Handbook of Fluorescent Probes and Research Chemicals*, 7ª ed., cap 1, Eugene, Oregon).

5 **[0020]** Existe una necesidad de ensayos novedosos que puedan identificar compuestos que modulen o bloqueen el movimiento de iones calcio a través de canales de calcio regulados por voltaje, incluyendo canales de calcio tipo N.

Breve resumen de la invención

10 **[0021]** La presente invención se refiere al uso de compuestos piperidinilo representados por la Fórmula I, más adelante, como bloqueantes de canales de calcio (Ca^{2+}). Específicamente, se ha observado que los compuestos de Fórmula I son bloqueantes selectivos de canales de calcio tipo N.

15 **[0022]** La invención se refiere también al tratamiento, prevención o mejora de un trastorno sensible al bloqueo de canales de calcio en un mamífero que padece un exceso de actividad de dichos canales mediante administración de una cantidad efectiva de un compuesto de Fórmula I según se describe en la presente. Específicamente, la invención se refiere al tratamiento, prevención o mejora de un trastorno sensible al bloqueo de canales de calcio tipo N en un mamífero que padece un exceso de actividad de dichos canales mediante administración de una cantidad efectiva de un compuesto de Fórmula I según se describe en la presente.

20 **[0023]** Hasta ahora no se han revelado varios compuestos útiles en la presente invención. Así, un aspecto de la presente invención va dirigido a compuestos piperidinilo novedosos de Fórmula I.

25 **[0024]** Otro aspecto de la presente invención va dirigido al uso de los compuestos novedosos de Fórmula I como bloqueantes de canales de calcio tipo N

[0025] Un aspecto de la presente invención va dirigido a los compuestos novedosos de Fórmula X, más adelante, y a composiciones farmacéuticas de los mismos, y a su uso como bloqueantes de canales de calcio, y especialmente de canales de calcio tipo N.

30 **[0026]** Un aspecto más de la presente invención consiste en proporcionar un método para el tratamiento, prevención o mejora de ictus, traumatismo craneal, epilepsia, dolor (p.e, dolor agudo, o dolor crónico, el cual incluye, aunque sin limitarse a los mismos, dolor neuropático y dolor inflamatorio), migraña, un trastorno del estado de ánimo, esquizofrenia, un trastorno neurodegenerativo (por ejemplo, la enfermedad de Alzheimer, esclerosis lateral amiotrófica (ALS), o la enfermedad de Parkinson), depresión, ansiedad, una psicosis, hipertensión, o arritmia cardíaca, mediante la administración de una cantidad efectiva de un compuesto de Fórmula I a un mamífero que necesite dicho tratamiento, prevención o mejora.

35 **[0027]** Un aspecto más de la presente invención es proporcionar una composición farmacéutica útil para tratar, prevenir o mejorar un trastorno sensible al bloqueo de canales de iones calcio, especialmente canales de iones calcio tipo N, conteniendo dicha composición farmacéutica una cantidad efectiva de un compuesto de Fórmula I en una mezcla con uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables.

40 **[0028]** Un aspecto más de la presente invención es proporcionar compuestos radiomarcados con ^3H o ^{14}C de Fórmula I o X y su uso como radioligandos para su sitio de unión en el canal de calcio.

45 **[0029]** La presente invención se refiere también a un ensayo de elevado rendimiento para el cribado de compuestos con el fin de identificar moduladores o bloqueantes de canales de calcio (Ca^{2+}). El ensayo de la presente invención se utiliza preferentemente para realizar un cribado en relación con bloqueantes de canales de calcio. En una realización, el ensayo de la presente invención es útil para el cribado de compuestos que bloquean canales de calcio tipo N. El ensayo de la presente invención es particularmente apropiado para identificar compuestos que se unen a canales de calcio tipo N que están en estado de inactivación.

50 **[0030]** La invención también está dirigida al uso de los compuestos novedosos que se identifican mediante el ensayo descrito en la presente como bloqueantes de canales de calcio tipo N.

55 **[0031]** La invención se refiere además al tratamiento, prevención o mejora de un trastorno sensible al bloqueo de canales de calcio en un mamífero que padece un exceso de actividad de dichos canales mediante administración de una cantidad efectiva de un compuesto identificado usando el ensayo descrito en la presente.

60 **[0032]** Otro aspecto de la presente invención está dirigido a compuestos identificados mediante el ensayo descrito en la presente como bloqueantes de canales de calcio tipo N, y a composiciones farmacéuticas de los mismos, y al uso de la composición farmacéutica como bloqueantes de canales de calcio, y especialmente de los canales de calcio tipo N.

5 [0033] Un aspecto más de la presente invención es proporcionar un método para el tratamiento, prevención o mejora de ictus, traumatismo craneal, epilepsia, dolor (p.e, dolor agudo, o dolor crónico, el cual incluye, aunque sin limitarse a los mismos, dolor neuropático y dolor inflamatorio), migraña, un trastorno del estado de ánimo, esquizofrenia, un trastorno neurodegenerativo (por ejemplo, la enfermedad de Alzheimer, esclerosis lateral amiotrófica (ALS), o la enfermedad de Parkinson), depresión, ansiedad, una psicosis, hipertensión, o arritmia cardíaca, mediante la administración de una cantidad efectiva de un compuesto identificado como bloqueante de canales de calcio tipo N usando el ensayo descrito en la presente, a un mamífero que necesite dicho tratamiento, prevención o mejora.

10 [0034] Un aspecto más de la presente invención es proporcionar una composición farmacéutica útil para tratar, prevenir o mejorar un trastorno sensible al bloqueo de canales de iones calcio tipo N, conteniendo dicha composición farmacéutica una cantidad efectiva de un compuesto identificado como bloqueante de canales de calcio tipo N usando el ensayo descrito en la presente en una mezcla con uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables.

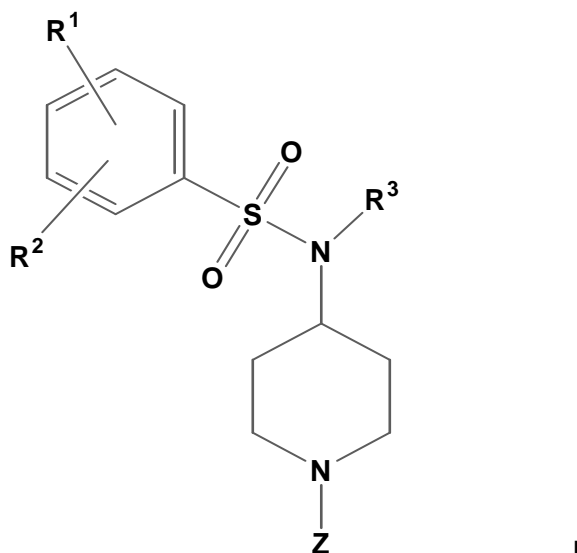
15 [0035] Realizaciones y ventajas adicionales de la invención se expondrán en parte en la descripción que se ofrece a continuación, y se derivarán de la descripción, o se pueden asimilar llevando a la práctica la invención. Las realizaciones y ventajas de la invención se materializarán y obtendrán por medio de los elementos y combinaciones señalados particularmente en las reivindicaciones adjuntas.

20 [0036] Se entenderá que tanto el resumen anterior como la siguiente descripción detallada son solamente ejemplificativos y explicativos, y no son limitativos de la invención, según se reivindica.

Descripción detallada de la invención

25 [0037] Un aspecto de la presente invención se basa en el descubrimiento de que los compuestos piperidinilo de Fórmula I actúan como bloqueantes de canales de Ca^{2+} . A la vista de este descubrimiento, los compuestos de Fórmula I se consideran útiles para tratar trastornos sensibles al bloqueo de canales de iones calcio. En un aspecto, se ha observado que los compuestos de Fórmula I bloquean selectivamente canales de iones calcio tipo N y así son útiles para tratar trastornos sensibles al bloqueo selectivo de canales de iones calcio tipo N.

30 [0038] Los compuestos útiles en este aspecto de la invención son compuestos piperidinilo representados por la Fórmula I:



35 o una sal, profármaco o solvato farmacéuticamente aceptable de los mismos, en donde:

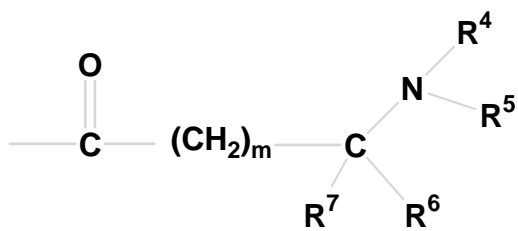
[0039] R^1 y R^2 se seleccionan cada uno independientemente del grupo consistente en hidrógeno, alquilo, haloalquilo, halógeno, alcoxi, haloalcoxi, ciano, nitro, amino e hidroxilo;

40 [0040] R^3 se selecciona del grupo consistente en alquilo, alqueno, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, alcoxilalquilo, hidroxialquilo, 2-tetrahidrofurano, 3-tetrahidrofurano, 2-tetrahidrofuranylalquilo, 3-tetrahidrofuranylalquilo, alquilsulfonilaminoalquilo y aminocarbonilalquilo;

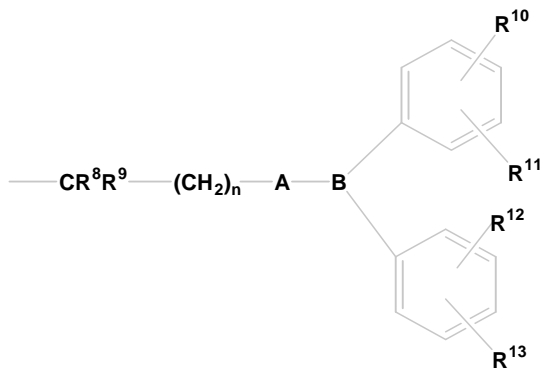
[0041] Z se selecciona del grupo consistente en Z^1 , Z^2 , Z^3 , y Z^4 , en donde:

45

Z¹ es

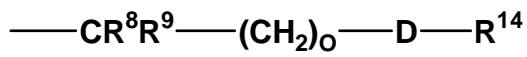


Z² es



5

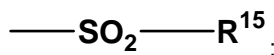
Z³ es



y

10

Z⁴ es



15

[0042] R⁴ y R⁵ se seleccionan cada uno independientemente del grupo consistente en hidrógeno, alquilo, alquenoilo, hidroxialquilo, haloalquilo, alquilol, aminoalquilo y fenilo; o R⁴ y R⁵ junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un anillo heterocíclico de 5 ó 6 miembros en donde uno o más átomos de carbono del anillo heterocíclico están sustituidos opcionalmente con NR¹⁶, O, o S, en donde R¹⁶ es hidrógeno o alquilo C₁₋₃;

20

[0043] R⁶ es hidrógeno y R⁷ se selecciona del grupo consistente en hidrógeno;

alquilo;

hidroxialquilo;

alcoxialquilo;

haloalquilo;

aminoalquilo;

25

cicloalquilo;

fenilo sustituido opcionalmente con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente del grupo consistente en alquilo, cicloalquilo, halógeno, ciano, amino, alquilamino, dialquilamino, hidroxilo, nitro, haloalquilo, y alcoxi;

bencilo sustituido opcionalmente con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente del grupo consistente en alquilo, cicloalquilo, halógeno, ciano, amino, alquilamino, dialquilamino, hidroxilo, nitro, haloalquilo, y alcoxi;

30

y

benciloxialquilo; o

[0044] R⁶ y R⁷ junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un grupo cicloalquilo C₃₋₇; o

35

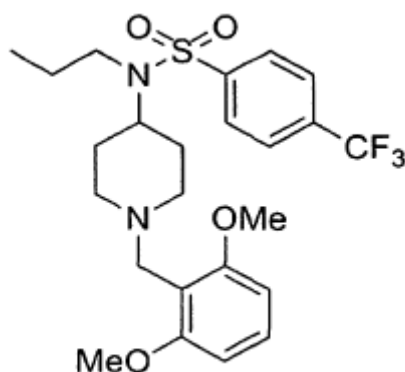
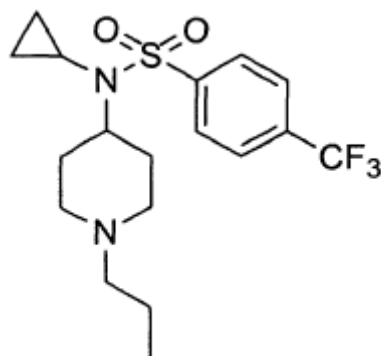
[0045] R⁷ es hidrógeno; R⁴ es hidrógeno o alquilo C₁₋₃; y R⁵ y R⁶ juntos forman un puente -CH₂-CH₂-CH₂- o -CH₂-CHG¹-CHG²-CH₂-, en donde G¹ y G² son ambos hidrógeno o junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un grupo fenilo fusionado;

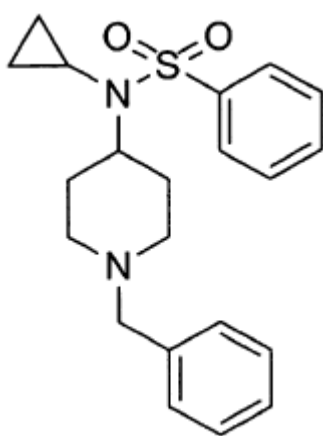
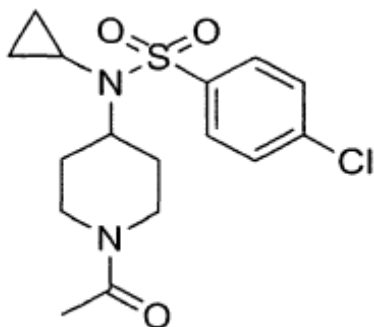
40

[0046] R⁸ y R⁹ son ambos hidrógeno o juntos forman =O;

[0047] R¹⁰, R¹¹, R¹² y R¹³ se seleccionan cada uno independientemente del grupo consistente en hidrógeno, alquilo, alcoxi, halógeno, haloalquilo, hidroxilo, hidroxialquilo, ciano, amino, aminoalquilo, alquilamino, y dialquilamino;

- [0048] R¹⁴ se selecciona del grupo consistente en fenilo sustituido opcionalmente con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente del grupo consistente en alquilo, alcoxi, halógeno, haloalquilo, hidroxilo, hidroxialquilo, ciano, amino, aminoalquilo, alquilamino, y dialquilamino; naftilo sustituido opcionalmente con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente del grupo consistente en alquilo, alcoxi, halógeno, haloalquilo, hidroxilo, hidroxialquilo, ciano, amino, aminoalquilo, alquilamino, y dialquilamino; quinolinilo; piridilo; fenilo sustituido con fenilo, bencilo, fenoxi, o benciloxi, en donde cada anillo fenilo está sustituido opcionalmente con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente del grupo consistente en halógeno, haloalquilo, alquilo, alcoxi, hidroxilo, amino y ciano; y alquilo, preferentemente n-propilo.
- [0049] R¹⁵ es fenilo o naftilo, cada uno de los cuales está sustituido opcionalmente con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente del grupo consistente en alquilo, alcoxi, halógeno, haloalquilo, amino, alquilamino y dialquilamino;
- [0050] A es O, CH₂, o ausente (un enlace covalente), y B es CH, con la condición de que cuando A es O, entonces R⁸ y R⁹ son ambos hidrógeno; o
- [0051] A-B es CH=C;
- [0052] D es C=O, -CH=CH-, o ausente (un enlace covalente);
- [0053] m es 0 ó 1;
- [0054] n es 0, 1, 2, 3, 4, ó 5; y
- [0055] o es 0, 1, 2, ó 3;
- [0056] con la condición de que cuando Z es Z², R³ es alquilo, R⁸ y R⁹ son ambos hidrógeno, A es CH₂, B es CH y n es 1, entonces al menos uno de R¹⁰, R¹¹, R¹², o R¹³ es diferente de hidrógeno; y con la condición de que el compuesto no es





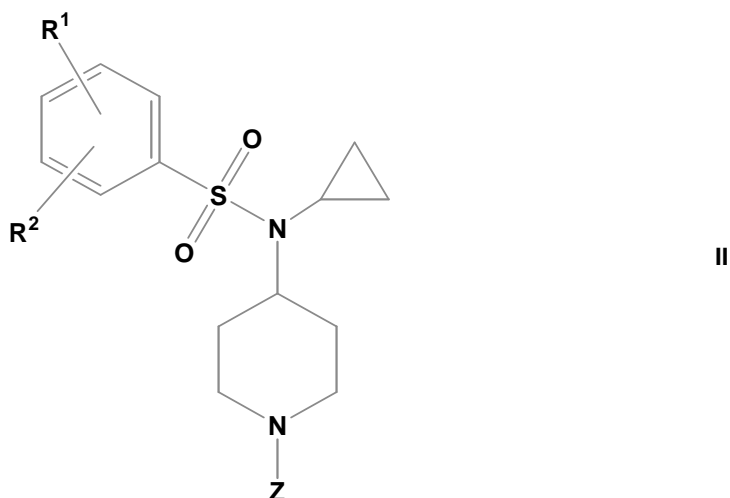
o

- 5 en donde alquilo es un alquilo C₁₋₁₀ de cadena lineal o ramificado,
 en donde alquenilo es un alquenilo C₂₋₆,
 en donde alcoxi es un oxígeno substituido por un alquilo C₁₋₁₀,
 en donde un profármaco es un éster alquílico o una alquil-amida del compuesto.

10 **[0057]** En compuestos de Fórmula I donde Z es Z¹, el carbono al cuál está unido el grupo -NR⁴R⁵ puede ser un centro quiral. Por consiguiente, la configuración en ese átomo de carbono puede ser (R) o (S), siendo preferible (S).

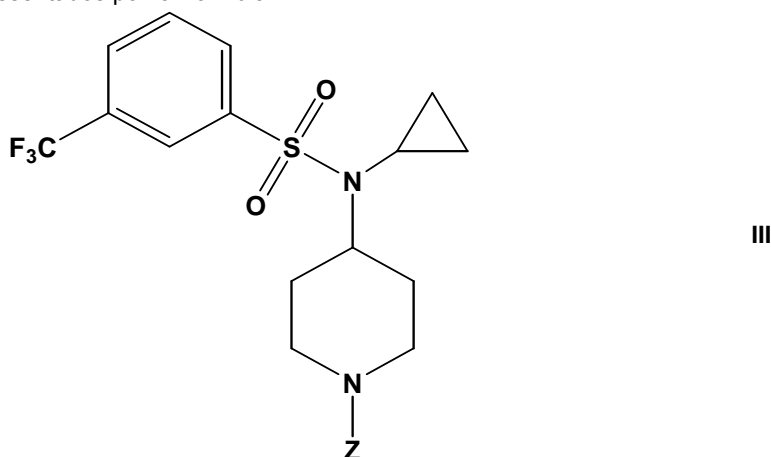
15 **[0058]** Como los compuestos de Fórmula I son bloqueantes de canales de calcio (Ca²⁺), varias enfermedades y condiciones mediadas por la entrada de flujo de iones calcio se pueden tratar utilizando estos compuestos. Por consiguiente, la presente invención proporciona un método para tratar, prevenir o mejorar ictus, traumatismo craneal, epilepsia, dolor (p.e, dolor crónico, dolor neuropático, dolor inflamatorio, o dolor agudo), migraña, un trastorno del estado de ánimo, esquizofrenia, un trastorno neurodegenerativo (por ejemplo, la enfermedad de Alzheimer, esclerosis lateral amiotrófica (ALS), o la enfermedad de Parkinson), depresión, ansiedad, una psicosis, hipertensión, o arritmia cardíaca. En cada caso, tales métodos de tratamiento, prevención o mejora requieren la administración, a un animal necesitado de tal tratamiento, prevención o mejora, de una cantidad efectiva de un bloqueante de canales de calcio de la presente invención, o una sal, profármaco o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

20 **[0059]** En una realización, los compuestos útiles en la presente invención son compuestos piperidinilo representados por la Fórmula II:



o una sal, profármaco o solvato farmacéuticamente aceptable de los mismos, en donde R^1 , R^2 , y Z son tal como se han definido anteriormente.

5 **[0060]** En un aspecto de la presente invención, los compuestos útiles en la presente invención son compuestos piperidinilo representados por la Fórmula III:



o una sal, profármaco o solvato farmacéuticamente aceptable de los mismos, en donde Z es tal como se ha definido anteriormente.

10 **[0061]** Preferentemente, en compuestos de las Fórmulas I y II, R^1 y R^2 se seleccionan cada uno independientemente del grupo consistente en hidrógeno, halógeno, alquilo, haloalquilo, ciano, alcoxi, haloalcoxi, y nitro. Más preferentemente, R^1 y R^2 se seleccionan cada uno independientemente del grupo consistente en hidrógeno, halógeno, alquilo C_{1-6} , haloalquilo(C_{1-6}), ciano, alcoxi C_{1-6} , haloalcoxi(C_{1-6}), y nitro; y más preferentemente se seleccionan independientemente del grupo consistente en hidrógeno, halógeno, alquilo C_{1-3} , haloalquilo(C_{1-3}), ciano, alcoxi C_{1-3} , haloalcoxi(C_{1-3}), y nitro. Ventajosamente, R^1 y R^2 son independientemente hidrógeno, metilo, etilo, fluoro, cloro, trifluorometilo, difluorometilo, fluorometilo, ciano, nitro, metoxi o difluorometoxi. Más preferentemente, R^1 es hidrógeno y R^2 es trifluorometilo, o R^1 y R^2 son hidrógeno. Preferentemente, R^2 está en la posición meta del anillo fenilo.

15 **[0062]** Preferentemente, R^3 se selecciona del grupo consistente en alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, 3-tetrahidrofuranilo, 2-tetrahidrofuranilalquilo, alcoxilalquilo, hidroxialquilo, alquilsulfonilaminoalquilo y aminocarbonilalquilo; más preferentemente se selecciona de alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-6} , 3-tetrahidrofuranilo, 2-tetrahidrofuranilalquilo(C_{1-3}), cicloalquil(C_{3-6})alquilo(C_{1-3}), alcoxi(C_{1-3})alquilo(C_{1-6}), hidroxialquilo(C_{1-6}), alquil(C_{1-3})sulfonilaminoalquilo(C_{1-3}), y aminocarbonilalquilo(C_{1-3}). Ventajosamente, R^3 se selecciona del grupo consistente en metilo, etilo, iso-pentilo, iso-butilo, iso-propilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclopropilmetilo, ciclopropiletilo, metoximetilo, metoxietilo, hidroximetilo, hidroxietilo, 3-tetrahidrofuranilo, 2-tetrahidrofuranilmetilo, 2-tetrahidrofuraniletilo, metilsulfonamidometilo, metilsulfonamidoetilo, aminocarbonilmetilo, y aminocarboniletilo. Más ventajosamente, R^3 es ciclopropilo, metilo, iso-propilo, o iso-butilo, especialmente ciclopropilo.

20 **[0063]** En compuestos de Fórmulas I a III, R^4 y R^5 preferentemente se seleccionan cada uno independientemente del grupo consistente en hidrógeno, alquilo, hidroxialquilo, y fenilo; más preferentemente se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo C_{1-6} , hidroxialquilo(C_{1-6}), y fenilo; más preferentemente se seleccionan

independientemente de hidrógeno, alquilo C₁₋₃, hidroxialquilo(C₁₋₃), y fenilo; y más preferentemente se seleccionan independientemente de hidrógeno, metilo, etilo, hidroximetilo, hidroxietilo, y fenilo; o R⁴ y R⁵ junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un anillo heterocíclico de 5 ó 6 miembros seleccionado del grupo consistente en oxazolidinilo, isoxazolidinilo, pirrolidinilo, pirazolidinilo, imidazolidinilo, hexahidropirimidinilo, piperidinilo, piperazinilo, 4-metilpiperazinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, y tetrahidropiridilo. Ventajosamente, R⁴ y R⁵ son independientemente hidrógeno, metilo o hidroxietilo, o R⁴ y R⁵ junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman 1-pirrolidinilo, 4-tiomorfolinilo, piperazinilo, o 4-metilpiperazinilo.

[0064] Cuando R⁶ es hidrógeno, R⁷ se selecciona preferentemente del grupo consistente en alquilo; hidroxialquilo; cicloalquilo; fenilo opcionalmente substituido con uno o dos substituyentes seleccionados independientemente del grupo consistente en alquilo, cicloalquilo, halógeno, ciano, amino, alquilamino, dialquilamino, hidroxilo, nitro, haloalquilo, y alcoxi; bencilo opcionalmente substituido con uno o dos substituyentes seleccionados independientemente del grupo consistente en alquilo, cicloalquilo, halógeno, ciano, amino, alquilamino, dialquilamino, hidroxilo, nitro, haloalquilo, y alcoxi; y benciloxialquilo. Más preferentemente, R⁷ se selecciona del grupo consistente en alquilo C₁₋₆ de cadena lineal; alquilo C₃₋₆ de cadena ramificada; hidroxialquilo(C₁₋₆); cicloalquilo C₃₋₆; fenilo opcionalmente substituido con uno o dos substituyentes seleccionados independientemente del grupo consistente en alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₆, halógeno, ciano, amino, alquil(C₁₋₃)amino, dialquil(C₁₋₃)amino, hidroxilo, nitro, haloalquilo(C₁₋₆), y alcoxi C₁₋₆; bencilo opcionalmente substituido con uno o dos substituyentes seleccionados independientemente del grupo consistente en alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₆, halógeno, ciano, amino, alquil(C₁₋₃)amino, dialquil(C₁₋₃)amino, hidroxilo, nitro, haloalquilo(C₁₋₆), y alcoxi C₁₋₆; y benciloxialquilo(C₁₋₃). Ventajosamente, R⁷ es metilo; propilo; iso-propilo; butilo; tert-butilo; sec-butilo; iso-butilo; hidroximetilo; 1-hidroxietilo; fenilo opcionalmente substituido con uno o dos substituyentes seleccionados independientemente del grupo consistente en metilo, etilo, propilo, iso-propilo, butilo, tert-butilo, halógeno, ciano, amino, metilamino, dimetilamino, hidroxilo, nitro, y trifluorometilo; bencilo opcionalmente substituido con uno o dos substituyentes seleccionados independientemente del grupo consistente en metilo etilo, propilo, iso-propilo, butilo, tert-butilo, halógeno, ciano, amino, metilamino, dimetilamino, hidroxilo, nitro, y trifluorometilo; 1-benciloxietilo; ciclopentilo; ciclohexilo; ciclopentilmetilo; o ciclohexilmetilo.

[0065] En un aspecto preferido, cuando R⁶ es hidrógeno y R⁷ es alquilo, R⁴ y R⁵ forman juntos un heterociclo de 5 ó 6 miembros tal como se ha descrito anteriormente, o R⁴ y R⁵ son independientemente hidrógeno, alquilo, o hidroxialquilo.

[0066] Los compuestos útiles incluyen aquellos en los que R⁶ y R⁷ junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un grupo cicloalquilo C₃₋₆, el cuál es preferentemente ciclopentilo o ciclohexilo.

[0067] Los compuestos útiles incluyen aquellos en los que R⁷ es hidrógeno, R⁴ es hidrógeno, metilo o etilo, y R⁵ y R⁶ juntos forman un puente -CH₂-CH₂-CH₂- o -CH₂-CHG¹-CHG²-CH₂-, en donde G¹ y G² Boston ambos hidrógeno o junto con los átomos de carbono a los que están unidos forman un grupo fenilo fusionado. Ventajosamente, R⁵ y R⁶ forman juntos -CH₂-CH₂-CH₂-.

[0068] Los compuestos útiles incluyen aquellos en los que R⁸ y R⁹ son ambos hidrógeno cuando Z es Z², A es CH₂ o está ausente y B es CH. Otros compuestos útiles incluyen aquellos en los que R⁸ y R⁹ forman =O cuando Z es Z², A es CH₂ o está ausente y B es CH, o A-B es CH=C. Compuestos útiles adicionales incluyen aquellos en los que Z es Z², R⁸ y R⁹ son ambos hidrógeno y A es O.

[0069] Preferentemente, R¹⁰, R¹¹, R¹², y R¹³ se seleccionan cada uno independientemente del grupo consistente en hidrógeno, halógeno, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, halógeno, haloalquilo(C₁₋₆), hidroxilo, hidroxialquilo(C₁₋₆), ciano, amino, aminoalquilo(C₁₋₆), alquil(C₁₋₃)amino, y dialquil(C₁₋₃)amino. Más preferentemente, R¹⁰, R¹¹, R¹², y R¹³ se seleccionan cada uno independientemente del grupo consistente en hidrógeno, halógeno, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₃, haloalquilo(C₁₋₃), ciano, amino, aminoalquilo(C₁₋₃), alquil(C₁₋₃)amino, y dialquil(C₁₋₃)amino. Ventajosamente, R¹⁰, R¹¹, R¹², y R¹³ se seleccionan cada uno independientemente del grupo consistente en hidrógeno, halógeno, metilo, etilo, metoxi, etoxi, trifluorometilo, ciano, amino, metilamino, y dimetilamino, y especialmente halógeno. Preferentemente, R¹⁰ y R¹² son ambos hidrógeno. Preferentemente, uno de ellos o tanto R¹¹ como R¹³ están en la posición para de sus respectivos anillos fenilo.

[0070] Preferentemente, R¹⁴ se selecciona del grupo consistente en fenilo opcionalmente substituido con uno o dos substituyentes seleccionados independientemente del grupo consistente en alquilo, alcoxi, halógeno, haloalquilo, hidroxilo, hidroxialquilo, ciano, amino, aminoalquilo, alquilamino, y dialquilamino; fenilo substituido con fenilo, bencilo, fenoxi o benciloxi, en donde cada anillo fenilo está opcionalmente substituido con uno o dos substituyentes seleccionados del grupo consistente en halógeno, haloalquilo, alquilo, alcoxi, hidroxilo, amino, y ciano; naftilo; quinolinilo; y piridilo.

[0071] Los compuestos útiles incluyen aquellos en los que R¹⁴ es fenilo opcionalmente substituido con uno o dos substituyentes seleccionados independientemente del grupo consistente en alquilo, alcoxi, halógeno, haloalquilo, hidroxilo, hidroxialquilo, ciano, amino, aminoalquilo, alquilamino, y dialquilamino; preferentemente seleccionados independientemente del grupo consistente en alquilo, alcoxi, haloalquilo, hidroxilo, ciano, alquilamino, y

dialquilamino; y más preferentemente seleccionados independientemente del grupo consistente en alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, halo, haloalquilo(C₁₋₃), hidroxilo, ciano, alquil(C₁₋₃)amino, y dialquil (C₁₋₃)amino. Ventajosamente, R¹⁴ es un grupo fenilo sustituido con uno o dos substituyentes seleccionados independientemente del grupo consistente en metilo, etilo, iso-propilo, tert-butilo, metoxi, etoxi, fluoro, trifluorometilo, metilamino, y dimetilamino.

5

[0072] Los compuestos útiles incluyen aquellos en los que R¹⁴ es fenilo sustituido, preferentemente en la posición para, con fenilo, bencilo, fenoxi o benciloxi, cualquiera de los cuáles están no sustituidos o sustituidos con halógeno, haloalquilo, alquilo, alcoxi, hidroxilo, amino, o ciano, y preferentemente sustituidos con halógeno.

10

[0073] Los compuestos útiles incluyen también aquellos en los que R¹⁴ es naftilo, quinolinilo o piridilo, cualesquiera de los cuáles están no sustituidos. Los compuestos útiles incluyen también aquellos en los que R⁸ y R⁹ juntos forman =O, o es O, D es -CH=CH- y R¹⁴ es n-propilo.

15

[0074] Preferentemente, R⁸ y R⁹ son ambos hidrógeno cuando R¹⁴ es uno de

naftilo;

quinolinilo;

piridilo;

fenilo sustituido con fenilo opcionalmente sustituido con halógeno, haloalquilo, alquilo, alcoxi, hidroxilo, amino, o ciano;

fenilo sustituido con bencilo opcionalmente sustituido con halógeno, haloalquilo, alquilo, alcoxi, hidroxilo, amino, o

20

ciano;

fenilo sustituido con fenoxi opcionalmente sustituido con halógeno, haloalquilo, alquilo, alcoxi, hidroxilo, amino, o ciano;

o

fenilo sustituido con benciloxi opcionalmente sustituido con halógeno, haloalquilo, alquilo, alcoxi, hidroxilo, amino, o

ciano.

25

[0075] Preferentemente, R¹⁵ es fenilo sustituido con uno o dos substituyentes seleccionados independientemente del grupo consistente en alquilo, alcoxi, halógeno, haloalquilo, amino, alquilamino y dialquilamino. Los compuestos útiles incluyen aquellos en los que R¹⁵ es fenilo sustituido con alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, halógeno, haloalquilo(C₁₋₃), amino, alquil(C₁₋₃)amino o dialquil(C₁₋₃)amino; y más preferentemente sustituido con propilo, butilo, pentilo, propoxi, butoxi, pentoxi, fluoro, cloro, trifluorometilo, amino, metilamino o dimetilamino. Los compuestos útiles incluyen también aquellos en los que R¹⁵ es naftilo sustituido con amino, alquilamino o dialquilamino; preferentemente sustituido con amino, alquil(C₁₋₃)amino o dialquil(C₁₋₃)amino; y más preferentemente sustituido con amino, metilamino o dimetilamino.

30

35

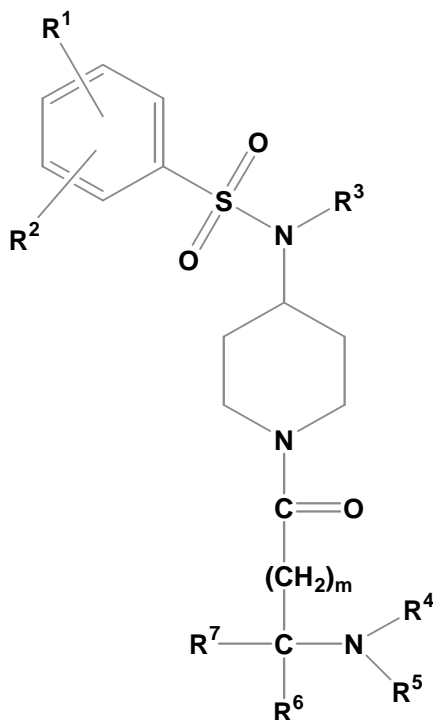
[0076] Los compuestos útiles incluyen aquellos en los que R⁸ y R⁹ son ambos hidrógeno o juntos forman =O y D está ausente o es -CH=CH-. Los compuestos útiles incluyen aquellos en los que R⁸ y R⁹ forman =O y D es C=O.

[0077] Preferentemente, n es 0, 1 ó 2.

[0078] Preferentemente, o es 0, 1 ó 2.

40

[0079] La invención se refiere también a compuestos piperidinilo representados por la Fórmula IV:



IV

o una sal, profármaco o solvato farmacéuticamente aceptable de los mismos, en donde:

5 **[0080]** R^1 y R^2 se seleccionan cada uno independientemente del grupo consistente en hidrógeno, alquilo, haloalquilo, halógeno, alcoxi, haloalcoxi, ciano, nitro, amino, e hidroxil;

10 **[0081]** R^3 se selecciona del grupo consistente en alquilo, alqueno, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, alcoxialquilo, hidroxialquilo, 2-tetrahidrofurano, 3-tetrahidrofurano, 2-tetrahidrofuranylalquilo, 3-tetrahidrofuranylalquilo, alquilsulfonilaminoalquilo, y aminocarbonilalquilo;

15 **[0082]** R^4 y R^5 se seleccionan cada uno independientemente del grupo consistente en hidrógeno, alquilo, alqueno, hidroxialquilo, haloalquilo, alquiltiol, aminoalquilo y fenilo; o R^4 y R^5 junto con el átomo del nitrógeno al cuál están unidos forman un anillo heterocíclico de 5 ó 6 miembros en donde uno o más átomos de carbono del anillo heterocíclico están sustituidos opcionalmente con NR^{16} , O, o S, en donde R^{16} es hidrógeno o alquilo C_{1-3} ;

20 **[0083]** R^6 es hidrógeno y R^7 se selecciona independientemente del grupo consistente en hidrógeno;

alquilo;
hidroxialquilo;
alcoxialquilo;
haloalquilo;
aminoalquilo;
cicloalquilo;

25 fenilo opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente del grupo consistente en alquilo, cicloalquilo, halo, ciano, amino, alquilamino, dialquilamino, hidroxil, nitro, haloalquilo, y alcoxi;

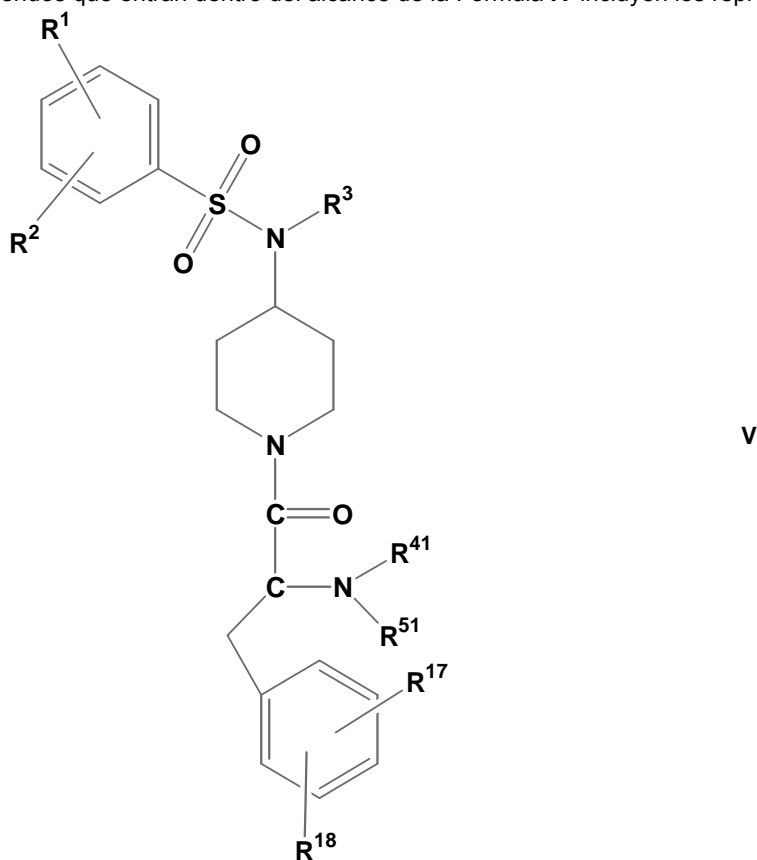
bencilo opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente del grupo consistente en alquilo, cicloalquilo, halo, ciano, amino, alquilamino, dialquilamino, hidroxil, nitro, haloalquilo, y alcoxi; y benciloxialquilo; o

30 **[0084]** R^6 y R^7 junto con el átomo de carbono al cuál están unidos forman un grupo cicloalquilo C_{3-7} ; o

35 **[0085]** R^7 es hidrógeno, R^4 es hidrógeno o alquilo C_{1-3} , y R^5 y R^6 juntos forman un puente $-CH_2-CH_2-CH_2-$ o $-CH_2-CHG^1-CHG^2-CH_2-$, en donde G^1 y G^2 son ambos hidrógeno o junto con los átomos de carbono a los que están unidos forman un grupo fenilo fusionado; y

[0086] m es 0 ó 1.

[0087] Son valores preferidos para R^1 - R^7 y m los que se describen anteriormente para la Fórmula I. En un aspecto, los compuestos preferidos que entran dentro del alcance de la Fórmula IV incluyen los representados por la Fórmula V:



o una sal, profármaco o solvato farmacéuticamente aceptable de los mismos, en donde:

5 [0088] R^1 a R^3 son tal como se ha descrito para la Fórmula IV;

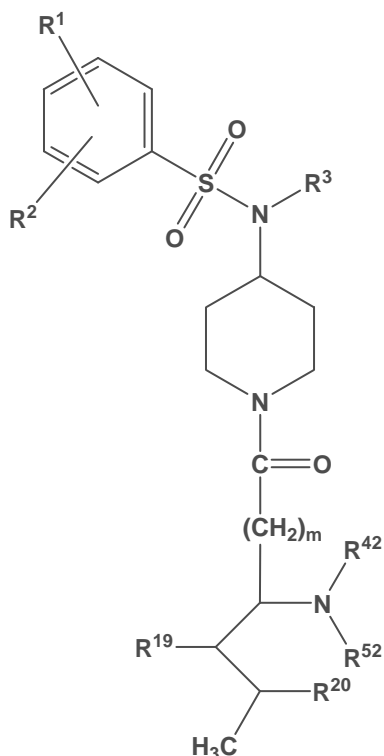
[0089] R^{41} y R^{51} se seleccionan cada uno independientemente del grupo consistente en hidrógeno, alquilo, alquenilo, hidroxialquilo, haloalquilo, y aminoalquilo; y

10 [0090] R^{17} y R^{18} se seleccionan cada uno independientemente del grupo consistente en hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, halógeno, ciano, amino, alquilamino, dialquilamino, hidroxilo, nitro, haloalquilo, y alcoxi.

15 [0091] Preferentemente, R^{41} y R^{51} se seleccionan cada uno independientemente del grupo consistente en hidrógeno, alquilo, e hidroxialquilo; y más preferentemente se seleccionan independientemente a partir de hidrógeno y alquilo. Los compuestos útiles incluyen aquellos en los que R^{41} y R^{51} son ambos hidrógeno, o R^{41} es hidrógeno y R^{51} es alquilo C_{1-3} , preferentemente metilo.

20 [0092] Preferentemente, R^{17} y R^{18} se seleccionan cada uno independientemente del grupo consistente en hidrógeno, alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-6} , halógeno, ciano, amino, alquil(C_{1-3})amino, dialquil(C_{1-3})amino, hidroxilo, nitro, haloalquilo(C_{1-6}), y alcoxi C_{1-6} ; más preferentemente se seleccionan independientemente del grupo consistente en hidrógeno, alquilo C_{1-4} , halógeno, ciano, amino, alquil(C_{1-3})amino, dialquil (C_{1-3})amino, hidroxilo, nitro, haloalquilo(C_{1-3}), y alcoxi C_{1-4} ; y más preferentemente se seleccionan independientemente del grupo consistente en hidrógeno, metilo, iso-propilo, tert-butilo, ciano, fluoro, amino, metilamino, dimetilamino, nitro, trifluorometilo, metoxi, iso-propoxi, y tert-butoxi. Los compuestos útiles de Fórmula V incluyen aquellos en los que R^{17} y R^{18} son ambos hidrógeno, o R^{17} es hidrógeno y R^{18} es metilo, tert-butilo, ciano, fluoro, metilamino, dimetilamino, trifluorometilo o metoxi, y especialmente ciano.

25 [0093] En un aspecto, los compuestos preferidos que entran dentro del alcance de la Fórmula IV incluyen aquellos representados por la Fórmula VI:



VI

o una sal, profármaco o solvato farmacéuticamente aceptable de los mismos, en donde:

[0094] R¹ a R³ y m son tal como se ha definido anteriormente para la Fórmula I;

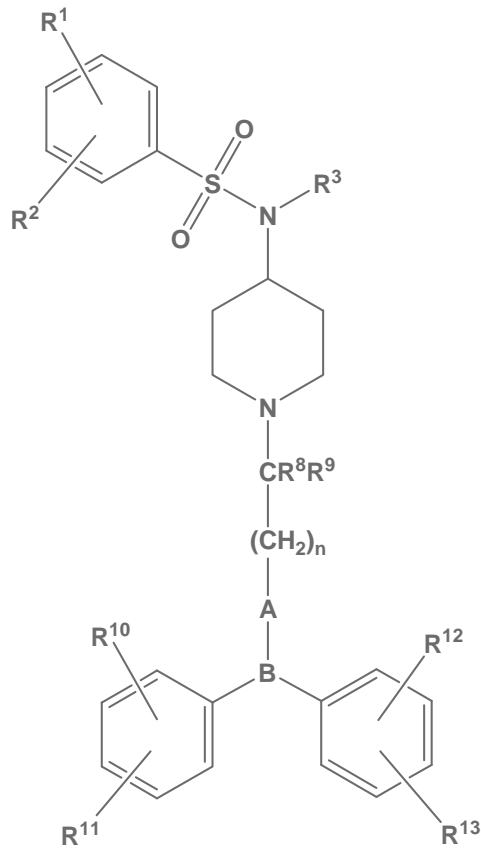
[0095] R⁴² y R⁵² se seleccionan cada uno independientemente del grupo consistente en hidrógeno, alquilo, alquenoilo, hidroxialquilo, haloalquilo, alquiltil, y aminoalquilo; o R⁴² y R⁵² junto con el átomo del nitrógeno al cuál están unidos forman un anillo heterocíclico de 5 ó 6 miembros en donde uno o más átomos de carbono del anillo heterocíclico están sustituidos opcionalmente con NR¹⁶, O o S, en donde R¹⁶ es hidrógeno o alquilo C₁₋₃; y

[0096] R¹⁹ y R²⁰ son independientemente H o CH₃.

[0097] Los valores preferidos para R¹ a R³ son los descritos para la Fórmula I. Preferentemente, R⁴² y R⁵² se seleccionan cada uno independientemente del grupo consistente en hidrógeno, alquilo, e hidroxialquilo; más preferentemente se seleccionan a partir de hidrógeno, alquilo C₁₋₆, e hidroxialquilo(C₁₋₆); más preferentemente se seleccionan independientemente a partir de hidrógeno, alquilo C₁₋₃, e hidroxialquilo(C₁₋₃); y más preferentemente se seleccionan independientemente a partir de hidrógeno, metilo, etilo, hidroximetilo e hidroxietilo; o R⁴² y R⁵² junto con el átomo del nitrógeno al cuál están unidos forman un anillo heterocíclico de 5 ó 6 miembros seleccionado a partir del grupo consistente en oxazolidinilo, isoxazolidinilo, pirrolidinilo, pirazolidinilo, imidazolidinilo, hexahidropirimidinilo, piperidinilo, piperazinilo, 4-metilpiperazinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, y tetrahidropiridilo. Ventajosamente, R⁴² y R⁵² son independientemente hidrógeno, metilo o hidroxietilo; o R⁴² y R⁵² junto con el átomo de nitrógeno al cuál están unidos forman 1-pirrolidinilo, 4-tiomorfolinilo, o 4-metilpiperazinilo.

[0098] Los compuestos útiles de la Fórmula VI incluyen aquellos en los que uno de R¹⁹ o R²⁰ es CH₃. Otros compuestos útiles de la Fórmula VI incluyen aquellos en los que R¹⁹ y R²⁰ son ambos H cuando R⁴² y R⁵² juntos forman un anillo heterocíclico de 5 ó 6 miembros. Además, los compuestos útiles de la Fórmula VI incluyen aquellos en los que R⁴² y R⁵² son ambos hidrógeno, o R⁴² es hidrógeno y R⁵² es alquilo, y especialmente metilo. Preferentemente, m es 1 en compuestos de Fórmula VI.

[0099] Otro grupo de compuesto útiles en este aspecto de la invención son los compuestos piperidinilo representados por la Fórmula general VII:



VII

o una sal, profármaco o solvato farmacéuticamente aceptable de los mismos, en donde:

5 [0100] R¹ a R³ son tal como se ha definido previamente para las Fórmulas I a III;

[0101] R⁸ y R⁹ son ambos hidrógeno o forman juntos =O;

10 [0102] R¹⁰, R¹¹, R¹² y R¹³ se seleccionan cada uno independientemente del grupo consistente en hidrógeno, alquilo, alcoxi, halógeno, haloalquilo, hidroxilo, hidroxialquilo, ciano, amino, aminoalquilo, alquilamino, y dialquilamino;

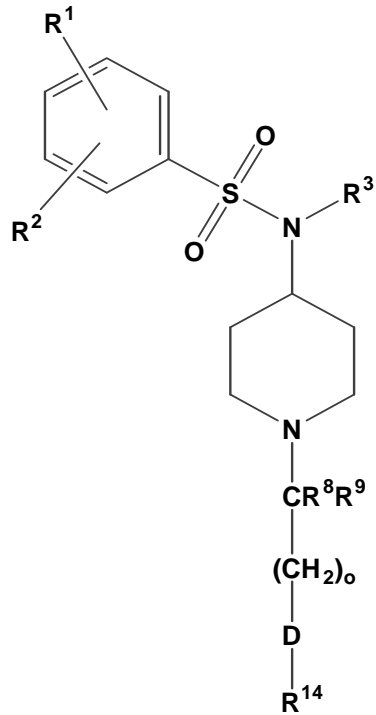
[0103] A es O, CH₂, o está ausente (un enlace covalente), y B es CH, con la condición de que cuando A es O, entonces R⁸ y R⁹ son ambos hidrógeno; o

15 [0104] A-B es CH=C; y

[0105] n es 0, 1, 2, 3, 4, ó 5.

20 [0106] En la Fórmula VII, los valores preferidos para R¹ a R³, R⁸ a R¹³, A, B, y n son los descritos anteriormente para la Fórmula I.

[0107] Además, los compuestos útiles en la presente invención son compuestos piperidinilo de Fórmula VIII:

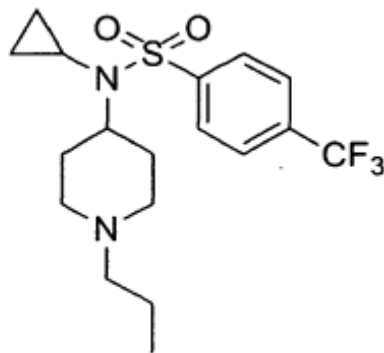


VIII

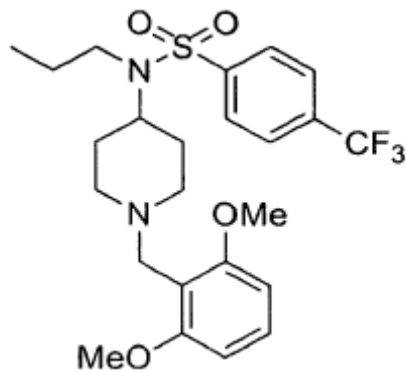
o una sal, profármaco o solvato farmacéuticamente aceptable de los mismos, en donde:

[0108] R¹ a R³, R⁸, R⁹, R¹⁴, D y o son tal como se ha definido previamente para la Fórmula I; con la condición de que el compuesto no es

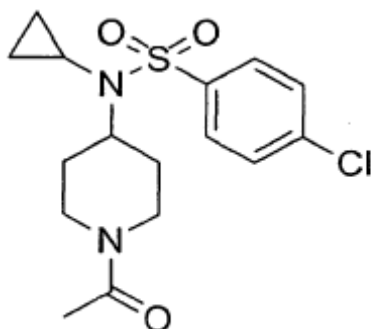
5



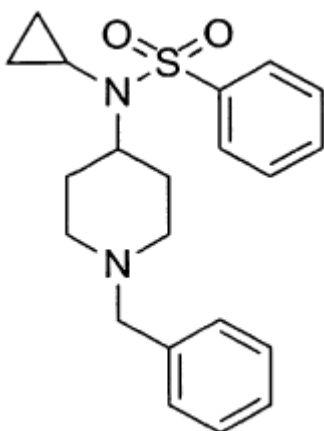
o



o



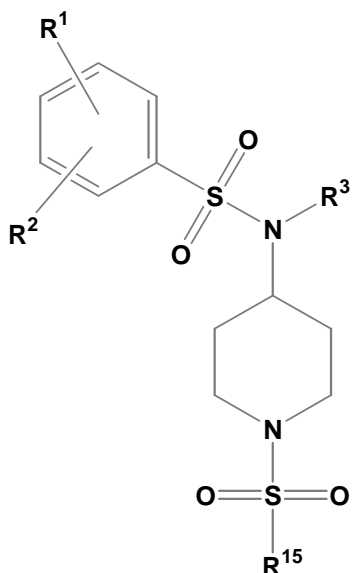
o



5

En la Fórmula VIII, los valores preferidos para R¹ a R³, R⁸, R⁹, R¹⁴, D, y o son los que se han descrito anteriormente para la Fórmula I.

[0109] Los compuestos adicionales útiles en la presente invención son compuestos piperidinilo representados por la Fórmula IX:



IX

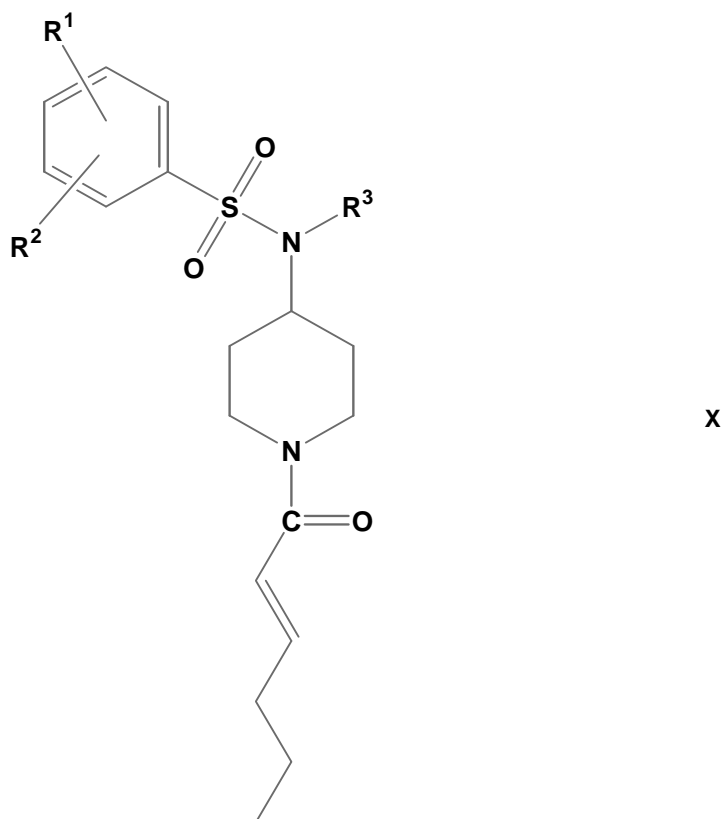
10

o una sal, profármaco o solvato farmacéuticamente aceptable de los mismos, en donde:

[0110] R¹ a R³ y R¹⁵ son tal como se ha definido previamente para la Fórmula I. En la Fórmula IX, los valores preferidos para R¹ a R³ y R¹⁵ son los que se han descrito anteriormente para la Fórmula I.

15

[0111] También se ha observado que los intermedios que tienen la estructura de la Fórmula X tienen actividad bloqueante de canales de calcio. Por consiguiente, la presente invención va dirigida a los siguientes compuestos de Fórmula X:



o una sal, profármaco o solvato farmacéuticamente aceptable de los mismos, en donde:

[0112] R¹ a R³ son tal como se ha definido previamente para la Fórmula I. En la Fórmula X, los valores preferidos para R¹ a R³ son los descritos anteriormente para la Fórmula I.

[0113] Los compuestos preferidos ejemplificativos útiles en la presente invención incluyen:

- N-{1-[3-(4-cianofenil)-2-metilaminopropionil]piperidin-4-il}-N-ciclopropil-3-trifluorometilbencenosulfonamida;
- N-{1-[2-amino-3-(4-cianofenil)propionil]piperidin-4-il}-N-ciclopropil-3-trifluorometilbencenosulfonamida;
- N-[1-(2-amino-3-m-tolilpropionil)piperidin-4-il]-N-ciclopropil-3-trifluorometilbencenosulfonamida;
- N-{1-[2-amino-3-(4-fluorofenil)propionil]piperidin-4-il}-N-ciclopropil-3-trifluorometilbencenosulfonamida;
- N-ciclopropil-N-[1-(2-metilamino-3-fenilpropionil)-piperidin-4-il]-3-trifluorometilbencenosulfonamida;
- N-[1-(2-amino-3-o-tolilpropionil)piperidin-4-il]-N-ciclopropil-3-trifluorometilbencenosulfonamida;
- N-{1-[2-amino-3-(4-tert-butilfenil)propionil]piperidin-4-il}-N-ciclopropil-3-trifluorometilbencenosulfonamida;
- N-ciclopropil-N-[1-(2-metilamino-3-o-tolilpropionil)piperidin-4-il]-3-trifluorometilbencenosulfonamida;
- N-ciclopropil-N-[1-(2-metilamino-3-m-tolilpropionil)piperidin-4-il]-3-trifluorometilbencenosulfonamida;
- N-ciclopropil-N-{1-[3-(4-fluorofenil)-2-metilaminopropionil]-piperidin-4-il}-3-trifluorometilbencenosulfonamida;
- N-ciclopropil-N-{1-[3-(4-tert-butilfenil)-2-metilamino-propionil]piperidin-4-il}-3-trifluorometilbencenosulfonamida;
- N-ciclopropil-N-[1-(3-tiomorfolin-4-il-hexanoil)piperidin-4-il]-3-trifluorometilbencenosulfonamida;
- N-metil-N-[1-(4-metil-2-metilaminopentanoil)piperidin-4-il]-3-trifluorometilbencenosulfonamida;
- N-ciclopropil-N-[1-(3-pirrolidin-1il-hexanoil)piperidin-4-il]-3-trifluorometilbencenosulfonamida;
- N-ciclopropil-N-[1-(3-morfolin-4-ilhexanoil)piperidin-4-il]-3-trifluorometilbencenosulfonamida;
- N-ciclopropil-N-{1-[3-(4-metilpiperazin-1-il)hexanoil]piperidin-4-il}-3-trifluorometilbencenosulfonamida;
- N-ciclopropil-N-{1-[3-(piperidin-1-il)hexanoil]piperidin-4-il}-3-trifluorometilbencenosulfonamida;
- N-[1-(3-amino-5-metilhexanoil)piperidin-4-il]-N-ciclopropil-3-trifluorometilbencenosulfonamida;
- N-ciclopropil-N-[1-(3-metilamino-5-metilhexanoil)-piperidin-4-il]-3-trifluorometilbencenosulfonamida;
- N-[1-(3-amino-4-metilpentanoil)piperidin-4-il]-N-ciclopropil-3-trifluorometilbencenosulfonamida;
- N-ciclopropil-N-[1-(3-metilamino-4-metilpentanoil)-piperidin-4-il]-3-trifluorometilbencenosulfonamida;
- N-ciclopropil-N-[1-(4-metil-2-metilaminopentanoil)-piperidin-4-il]-3-trifluorometilbencenosulfonamida;
- N-ciclopropil-N-[1-(2-dimetilamino-4-metilpentanoil)-piperidin-4-il]-3-trifluorometilbencenosulfonamida;
- N-ciclopropil-N-[1-(3-metil-2-metilaminopentanoil)-piperidin-4-il]-3-trifluorometilbencenosulfonamida;
- N-[1-(2-aminopentanoil)piperidin-4-il]-N-ciclopropil-3-trifluorometilbencenosulfonamida;
- N-isopropil-N-[1-(4-metil-2-metilaminopentanoil)piperidin-4-il]-3-trifluorometilbencenosulfonamida;
- N-ciclopropil-N-[1-(2-metilaminopentanoil)piperidin-4-il]-3-trifluorometilbencenosulfonamida;
- N-[1-(2-amino-3,3-dimetilbutanoil)piperidin-4-il]-N-ciclopropil-3-trifluorometilbencenosulfonamida;
- N-ciclopropil-N-{1-[3-(2-hidroxi-etilamino)hexanoil]piperidin-4-il}-3-trifluorometilbencenosulfonamida;

- N-[1-(2-amino-2-ciclohexiletanoil)piperidin-4-il]-N-ciclopropil-3-trifluorometilbencenosulfonamida;
 N-[1-(2-amino-2-ciclohexiletanoil)piperidin-4-il]-N-ciclopropil-3-trifluorometilbencenosulfonamida;
 N-ciclopropil-N-[1-(3-dimetilaminohexanoil)piperidin-4-il]-3-trifluorometilbencenosulfonamida;
 N-ciclopropil-N-[1-(2-metilamino-2-feniletanoil)piperidin-4-il]-3-trifluorometilbencenosulfonamida; o
 N-i-butil-N-[1-(4-metil-2-metilaminopentanoil)piperidin-4-il]-3-trifluorometilbencenosulfonamida;
 N-[1-(2-amino-4-metilpentanoil)piperidin-4-il]-N-ciclopropil-bencenosulfonamida;
 N-(2-hidroxietil)-N-[1-(4-metil-2-metilaminopentanoil)-piperidin-4-il]-3-trifluorometilbencenosulfonamida;
 N-ciclopropil-N-[1-(4-metil-2-metilaminopentanoil)-piperidin-4-il]-4-trifluorometilbencenosulfonamida;
 N-ciclopropil-N-[1-(4-metil-2-metilaminopentanoil)-piperidin-4-il]-2-fluorobencenosulfonamida;
 N-ciclopropil-N-[1-(4-metil-2-metilaminopentanoil)-piperidin-4-il]-2-trifluorometilbencenosulfonamida;
 N-ciclopropil-N-[1-(2-metilaminopropionil)piperidin-4-il]-3-trifluorometilbencenosulfonamida;
 N-ciclopropil-N-[1-(2-metilaminoetanoil)piperidin-4-il]-3-trifluorometilbencenosulfonamida;
 N-i-pentil-N-[1-(4-metil-2-metilaminopentanoil)piperidin-4-il]-3-trifluorometilbencenosulfonamida;
 N-ciclopropil-N-[1-(4-metil-2-metilaminopentanoil)-piperidin-4-il]-3-metoxibencenosulfonamida;
 N-ciclopropil-N-[1-(4-metil-2-metilaminopentanoil)-piperidin-4-il]-3-difluorometoxibencenosulfonamida;
 N-ciclopropil-N-[1-(4-metil-2-metilaminopentanoil)-piperidin-4-il]-3-cianobencenosulfonamida;
 N-ciclopropil-N-[1-(4-metil-2-metilaminopentanoil)-piperidin-4-il]-3-clorobencenosulfonamida;
 N-ciclopropil-N-[1-(4-metil-2-metilaminopentanoil)-piperidin-4-il]-3-metilbencenosulfonamida;
 N-ciclopropil-N-[1-(4-metil-2-metilaminopentanoil)-piperidin-4-il]-3-nitrobencenosulfonamida;
 N-ciclopropil-N-[1-(3-hidroxi-2-metilaminopropanoil)-piperidin-4-il]-3-trifluorometilbencenosulfonamida;
 N-[1-(1-aminociclopentan-1-carbonil)piperidin-4-il]-N-ciclopropil-3-trifluorometilbencenosulfonamida;
 N-ciclopropil-N-[1-(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-3-carbonil)piperidin-4-il]-3-trifluorometilbencenosulfonamida;
 N-ciclopropil-N-[1-(3-trifluorometil-4-metoxi)benzoil]piperidin-4-il]-3-trifluorometilbencenosulfonamida;
 N-[1-(3-benciloxi-2-metilaminopropanoil)-piperidin-4-il]-N-ciclopropil-3-trifluorometilbencenosulfonamida;
 N-ciclopropil-N-[1-(N-metilpirrolidin-2-carbonil)piperidin-4-il]-3-trifluorometilbencenosulfonamida;
 N-ciclopropil-N-[1-(pirrolidin-2-carbonil)piperidin-4-il]-3-trifluorometilbencenosulfonamida;
 N-[1-(2-ciclohexil-2-metilaminoetanoil)piperidin-4-il]-N-ciclopropil-3-trifluorometilbencenosulfonamida;
 N-ciclopropilmetil-N-[1-(2-metilamino-4-metilpentanoil)-piperidin-4-il]-3-trifluorometilbencenosulfonamida;
 N-ciclopropil-N-[1-(4-dimetilaminobencil)piperidin-4-il]-3-trifluorometilbencenosulfonamida;
 N-ciclopropil-N-[1-(3-trifluorometil-4-metoxi)benzoil]piperidin-4-il]-3-trifluorometilbencenosulfonamida;
 N-ciclopropil-N-[1-(2-dimetilamino-3,3-dimetilbutanoil)-piperidin-4-il]-3-trifluorometilbencenosulfonamida; y
 N-ciclopropil-N-[1-(1-feniloaminociclohexan-1-ol)piperidin-4-il]-3-trifluorometilbencenosulfonamida;
 o una sal, profármaco o solvato farmacéuticamente aceptable de los mismos.
- [0114]** Otros compuestos preferidos ejemplificativos útiles en la presente invención incluyen:
 (2S) N-ciclopropil-N-[1-(2-metilamino-3-fenilpropionil)-piperidin-4-il]-3-trifluorometilbencenosulfonamida;
 (2S) N-metil-N-[1-(4-metil-2-metilaminopentanoil)piperidin-4-il]-3-trifluorometilbencenosulfonamida;
 (3S) N-[1-(3-amino-5-metilhexanoil)piperidin-4-il]-N-ciclopropil-3-trifluorometilbencenosulfonamida;
 (3S) N-ciclopropil-N-[1-(3-metilamino-5-metilhexanoil)-piperidin-4-il]-3-trifluorometilbencenosulfonamida;
 (3S) N-[1-(3-amino-4-metilpentanoil)piperidin-4-il]-N-ciclopropil-3-trifluorometilbencenosulfonamida;
 (3S) N-ciclopropil-N-[1-(3-metilamino-4-metilpentanoil)-piperidin-4-il]-3-trifluorometilbencenosulfonamida;
 (2S) N-ciclopropil-N-[1-(4-metil-2-metilaminopentanoil)-piperidin-4-il]-3-trifluorometilbencenosulfonamida;
 (2R) N-ciclopropil-N-[1-(4-metil-2-metilaminopentanoil)-piperidin-4-il]-3-trifluorometilbencenosulfonamida;
 (2S) N-ciclopropil-N-[1-(2-dimetilamino-4-metilpentanoil)-piperidin-4-il]-3-trifluorometilbencenosulfonamida;
 (2R) N-ciclopropil-N-[1-(2-dimetilamino-4-metilpentanoil)-piperidin-4-il]-3-trifluorometilbencenosulfonamida;
 (2S) N-ciclopropil-N-[1-(3-metil-2-metilaminopentanoil)-piperidin-4-il]-3-trifluorometilbencenosulfonamida;
 (2S) N-[1-(2-aminopentanoil)piperidin-4-il]-N-ciclopropil-3-trifluorometilbencenosulfonamida;
 (2S) N-isopropil-N-[1-(4-metil-2-metilaminopentanoil)piperidin-4-il]-3-trifluorometilbencenosulfonamida;
 (2S) N-ciclopropil-N-[1-(2-metilaminopentanoil)piperidin-4-il]-3-trifluorometilbencenosulfonamida;
 (2S) N-[1-(2-amino-3,3-dimetilbutanoil)piperidin-4-il]-N-ciclopropil-3-trifluorometilbencenosulfonamida;
 (2S) N-[1-(2-amino-2-ciclohexiletanoil)piperidin-4-il]-N-ciclopropil-3-trifluorometilbencenosulfonamida;
 (2R) N-[1-(2-amino-2-ciclohexiletanoil)piperidin-4-il]-N-ciclopropil-3-trifluorometilbencenosulfonamida;
 (2S) N-ciclopropil-N-[1-(2-metilamino-2-feniloetanoil)piperidin-4-il]-3-trifluorometilbencenosulfonamida;
 (2S) N-i-butil-N-[1-(4-metil-2-metilaminopentanoil)piperidin-4-il]-3-trifluorometilbencenosulfonamida;
 (2R) N-[1-(2-amino-4-metilpentanoil)piperidin-4-il]-N-ciclopropil-bencenosulfonamida;
 (2S) N-(2-hidroxietil)-N-[1-(4-metil-2-metilaminopentanoil)-piperidin-4-il]-3-trifluorometilbencenosulfonamida;
 (2S) N-ciclopropil-N-[1-(4-metil-2-metilaminopentanoil)-piperidin-4-il]-4-trifluorometilbencenosulfonamida;
 (2S) N-ciclopropil-N-[1-(4-metil-2-metilaminopentanoil)-piperidin-4-il]-2-fluorobencenosulfonamida;
 (2S) N-ciclopropil-N-[1-(4-metil-2-metilaminopentanoil)-piperidin-4-il]-2-trifluorometilbencenosulfonamida;
 (2S) N-ciclopropil-N-[1-(2-metilaminopropionil)piperidin-4-il]-3-trifluorometilbencenosulfonamida;
 (2S) N-i-pentil-N-[1-(4-metil-2-metilaminopentanoil)piperidin-4-il]-3-trifluorometilbencenosulfonamida;
 (2S) N-ciclopropil-N-[1-(4-metil-2-metilaminopentanoil)-piperidin-4-il]-3-metoxibencenosulfonamida;
 (2S) N-ciclopropil-N-[1-(4-metil-2-metilaminopentanoil)-piperidin-4-il]-3-difluorometoxibencenosulfonamida;
 (2S) N-ciclopropil-N-[1-(4-metil-2-metilaminopentanoil)-piperidin-4-il]-3-cianobencenosulfonamida;

- (2S) N-ciclopropil-N-[1-(4-metil-2-metilaminopentanoil)-piperidin-4-il]-3-clorobencenosulfonamida;
 (2S) N-ciclopropil-N-[1-(4-metil-2-metilaminopentanoil)-piperidin-4-il]-3-metilbencenosulfonamida;
 (2S) N-ciclopropil-N-[1-(4-metil-2-metilaminopentanoil)-piperidin-4-il]-3-nitrobencenosulfonamida;
 (2S) N-ciclopropil-N-[1-(3-hidroxi-2-metilaminopropanoil)-piperidin-4-il]-3-trifluorometilbencenosulfonamida;
 5 (2S) N-[1-(1-aminociclopentan-1-carbonil)piperidin-4-il]-N-ciclopropil-3-trifluorometilbencenosulfonamida;
 (2S) N-[1-(3-benciloxi-2-metilaminopropanoil)-piperidin-4-il]-N-ciclopropil-3-trifluorometilbencenosulfonamida;
 (2S) N-ciclopropil-N-[1-(pirrolidin-2-carbonil)piperidin-4-il]-3-trifluorometilbencenosulfonamida;
 (2S) N-[1-(2-ciclohexil-2-metilaminoetanoil)piperidin-4-il]-N-ciclopropil-3-trifluorometilbencenosulfonamida;
 (2S) N-ciclopropilmetil-N-[1-(2-metilamino-4-metilpentanoil)-piperidin-4-il]-3-trifluorometilbencenosulfonamida;
 10 (2S) N-ciclopentil-N-[1-(4-metil-2-metilamino-pentanoil)-piperidin-4-il]-3-trifluorometilbencenosulfonamida;
 (2S) N-[1-(4-metil-2-metilaminopentanoil)piperidin-4-il]-N-(tetrahidrofuran-3-il)-3-trifluorometilbencenosulfonamida, y
 (2S) N-ciclopropil-N-[1-(2-dimetilamino-3,3-dimetilbutanoil)-piperidin-4-il]-3-trifluorometilbencenosulfonamida;
 (2S) N-(2-metoxietil)-N-[1-(4-metil-2-metilaminopentanoil)-piperidin-4-il]-3-trifluorometilbencenosulfonamida;
 (2S) N-[1-(4-metil-2-metilaminopentanoil)piperidin-4-il]-N-(tetrahidrofuran-2-il)metil-3-
 15 trifluorometilbencenosulfonamida;
 (2S) N-ciclopropil-N-[1-(4-metil-2-metilaminopentanoil)-piperidin-4-il]-3-fluorobencenosulfonamida;
 (2S) N-[1-(2-amino-4-metilpentanoil)piperidin-4-il]-N-ciclopropil-bencenosulfonamida;
 o una sal, profármaco o solvato farmacéuticamente aceptable de los mismos.

- 20 **[0115]** Otros compuestos ejemplificativos útiles en la presente invención incluyen:
 N-ciclopropil-N-{1-[4,4-bis(4-fluorofenil)butil]piperidin-4-il}-3-trifluorometilbencenosulfonamida;
 N-ciclopropil-N-{1-[4,4-bis(4-fluorofenil)butil]piperidin-4-il}bencenosulfonamida;
 N-ciclopropil-N-{1-[4,4-bis(4-fluorofenil)butil]piperidin-4-il}-3-clorobencenosulfonamida;
 N-ciclopropil-N-{1-[4,4-bis(4-fluorofenil)but-3-enoil]piperidin-4-il}-3-trifluorometilbencenosulfonamida;
 25 N-ciclopropil-N-{1-[4,4-bis(4-fluorofenil)but-3-enoil]piperidin-4-il}bencenosulfonamida;
 N-ciclopropil-N-{1-[4,4-bis(4-fluorofenil)butanoil]piperidin-4-il}-3-trifluorometilbencenosulfonamida;
 N-ciclopropil-N-{1-[4,4-bis(4-fluorofenil)butanoil]piperidin-4-il}bencenosulfonamida;
 N-ciclopropil-N-{1-[4,4-bis(4-fluorofenil)butanoil]piperidin-4-il}-3-fluorobencenosulfonamida;
 N-ciclopropil-N-[1-(2,2-difeniletil)piperidin-4-il]bencenosulfonamida;
 30 N-ciclopropil-N-[1-(3,3-difenilpropanoil)piperidin-4-il]-3-trifluorometilbencenosulfonamida
 N-ciclopropil-N-{1-[4,4-bis(4-fluorofenil)butanoil]piperidin-4-il}-2-trifluorometilfenilobencenosulfonamida;
 N-ciclopropil-N-{1-[2-bis(4-fluorofenil)metoxietil]piperidin-4-il}bencenosulfonamida; y
 N-ciclopropil-N-{1-[2-bis(4-fluorofenil)metoxietil]piperidin-4-il}-3-trifluorometilbencenosulfonamida;
 o una sal, profármaco o solvato farmacéuticamente aceptable de los mismos.

- 35 **[0116]** Otros compuestos ejemplificativos útiles en la presente invención incluyen:
 N-ciclopropil-N-[1-(naft-2-ilmetil)piperidin-4-il]bencenosulfonamida;
 N-ciclopropil-N-[1-(4-fenilbencil)piperidin-4-il]bencenosulfonamida;
 N-ciclopropil-N-[1-(4-isopropilbencil)piperidin-4-il]bencenosulfonamida;
 40 N-ciclopropil-N-[1-(4-trifluorometil-4-metoxibencil)piperidin-4-il]bencenosulfonamida;
 N-ciclopropil-N-[1-(4-dimetilaminobencil)piperidin-4-il]-3-trifluorometilbencenosulfonamida;
 N-ciclopropil-N-[1-(4-tert-butilbencil)piperidin-4-il]bencenosulfonamida;
 N-ciclopropil-N-[1-(4-trifluorometil-4-metoxibencil)piperidin-4-il]-3-trifluorometilbencenosulfonamida;
 N-ciclopropil-N-[1-(3-metil-4-metoxibencil)piperidin-4-il]-3-trifluorometilbencenosulfonamida;
 45 N-ciclopropil-N-[1-(3-metil-4-metoxibencil)piperidin-4-il]bencenosulfonamida;
 N-ciclopropil-N-[1-(3-piridilmetil)piperidin-4-il]-3-trifluorometilbencenosulfonamida;
 N-ciclopropil-N-[1-(4-quinolinilmetil)piperidin-4-il]-3-trifluorometilbencenosulfonamida;
 N-ciclopropil-N-[1-(4-metoxibencil)piperidin-4-il]-3-trifluorometilbencenosulfonamida;
 N-ciclopropil-N-{1-[4-(4-fluorofenil)-4-oxobutil]piperidin-4-il}bencenosulfonamida;
 50 N-ciclopropil-N-{1-[3-(3-trifluorometil-4-metoxi)fenil-metanoil]piperidin-4-il}-3-trifluorometilbencenosulfonamida;
 N-ciclopropil-N-{1-[4-(4-fluorofenil)-4-oxobutanoil]piperidin-4-il}-3-trifluorometilbencenosulfonamida;
 N-ciclopropil-N-{1-[4-(4-fluorofenil)-4-oxobutanoil]piperidin-4-il}bencenosulfonamida;
 N-[1-(4-bencitoxibencil)piperidin-4-il]-N-ciclopropil-bencenosulfonamida;
 N-ciclopropil-N-[1-(4-metoxibencil)piperidin-4-il]bencenosulfonamida;
 55 N-ciclopropil-N-{1-[3-(4-dimetilaminofenil)propen-2-il]piperidin-4-il}bencenosulfonamida;
 N-ciclopropil-N-[1-(4-dimetilaminobencil)piperidin-4-il]bencenosulfonamida;
 N-ciclopropil-N-{1-[4-(4-fluorofenoxi)benzoil]piperidin-4-il}-3-trifluorometilbencenosulfonamida; y
 N-ciclopropil-N-[1-(4-dimetilaminobenzoil)piperidin-4-il]-3-trifluorometilbencenosulfonamida;
 o una sal, profármaco o solvato farmacéuticamente aceptable de los mismos.

- 60 **[0117]** Otros compuestos ejemplificativos útiles en la presente invención incluyen:
 N-[1-(4-butoxifenilsulfonil)piperidin-4-il]-N-ciclopropil-bencenosulfonamida;
 N-ciclopropil-N-[1-(4-propilfenilsulfonil)piperidin-4-il]-3-trifluorometilbencenosulfonamida;
 N-[1-(4-butoxifenilsulfonil)piperidin-4-il]-N-ciclopropil-3-trifluorometilbencenosulfonamida;

N-ciclopropil-N-[1-(4-propilfenilsulfonil)piperidin-4-il]bencenosulfonamida; y
 N-ciclopropil-N-[1-(5-dimetilaminonaftilsulfonil)piperidin-4-il]bencenosulfonamida,
 o una sal, profármaco o solvato farmacéuticamente aceptable de los mismos.

- 5 **[0118]** Son grupos cicloalquilo útiles cicloalquilo C₃₋₁₂. Los grupos cicloalquilo típicos incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, y ciclooctilo.
- [0119]** Grupos halo o halógeno útiles incluyen flúor, cloro, bromo y yodo.
- 10 **[0120]** Los grupos alquilo útiles incluyen grupos alquilo C₁₋₁₀ de cadena lineal y ramificados, más preferentemente grupos alquilo C₁₋₆. Los grupos alquilo C₁₋₁₀ típicos incluyen los grupos metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, *sec*-butilo, *tert*-butilo, *iso*-butilo, 3-pentilo, hexilo y octilo.
- [0121]** Los grupos alquenoilo útiles son grupos alquenoilo C₂₋₆, preferentemente alquenoilo C₂₋₄. Los grupos alquenoilo C₂₋₄ típicos incluyen etenilo, propenilo, isopropenilo, butenilo, y *sec*-butenilo.
- 15 **[0122]** Los grupos cicloalquilalquilo útiles incluyen cualquiera de los grupos alquilo C₁₋₁₀ mencionados anteriormente substituidos por cualquiera de los grupos cicloalquilo mencionados anteriormente.
- 20 **[0123]** Los grupos haloalquilo útiles incluyen grupos alquilo C₁₋₁₀ substituidos por uno o más átomos de flúor, cloro, bromo o yodo (por ejemplo, grupos fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, pentafluoroetilo, 1,1-difluoroetilo y triclorometilo).
- [0124]** Los grupos hidroxialquilo útiles incluyen grupos alquilo C₁₋₁₀ substituidos por hidroxilo (por ejemplo, grupos hidroximetilo, hidroxietilo, hidroxipropilo e hidroxibutilo).
- 25 **[0125]** Los grupos alcoxi útiles incluyen oxígeno substituido por uno de los grupos alquilo C₁₋₁₀ mencionados anteriormente.
- 30 **[0126]** Los grupos haloalcoxi útiles incluyen oxígeno substituido por uno de los grupos haloalquilo C₁₋₁₀ mencionados anteriormente (por ejemplo, fluorometoxi, difluorometoxi, y trifluorometoxi).
- [0127]** Los términos "heterocíclico" y "heterociclo" se usan en la presente para indicar un sistema de anillo saturado o insaturado total o parcialmente monocíclico de 3 a 7 miembros, o bicíclico de 7 a 10 miembros, que está compuesto por átomos de carbono y de uno a cuatro heteroátomos seleccionados independientemente del grupo consistente en O, N, y S, en donde los heteroátomos de nitrógeno y azufre se pueden oxidar opcionalmente, el nitrógeno se puede cuaternizar opcionalmente, e incluyendo cualquier grupo bicíclico en el cual cualquiera de los anillos heterocíclicos definidos anteriormente está fusionado a un anillo benceno, y en donde el anillo heterocíclico puede estar substituido en un átomo de carbono o un átomo de nitrógeno si el compuesto resultante es estable. Los ejemplos incluyen, aunque sin limitarse a los mismos, pirrolidina, piperidina, piperazina, morfolina, imidazolina, pirazolidina, benzodiazepinas, y similares.
- 35 **[0128]** Los grupos alquilamino y dialquilamino útiles son —NHR²¹ y —NR²¹R²², en donde R²¹ y R²² son grupos alquilo C₁₋₁₀.
- 40 **[0129]** Los grupos alquilsulfonilaminoalquilo útiles incluyen cualquiera de los grupos alquilo C₁₋₁₀ mencionados anteriormente substituidos por un grupo alquil-SO₂-N.
- [0130]** Los grupos aminocarbonilalquilo útiles incluyen cualquiera de los grupos alquilo C₁₋₁₀ mencionados anteriormente substituidos con un grupo aminocarbonilo, es decir -C(O)NH₂.
- 45 **[0131]** Los grupos alquiltiol útiles incluyen cualquiera de los grupos alquilo C₁₋₁₀ mencionados anteriormente substituidos por un grupo —SH.
- 50 **[0132]** Un grupo amino es —NH₂.
- 55 **[0133]** La invención dada a conocer en la presente también se propone abarcar profármacos de los compuestos dados a conocer. Se considera que los profármacos son cualesquiera vehículos unidos covalentemente que liberan *in vivo* el fármaco parental activo. Los ejemplos de profármacos incluyen ésteres o amidas de las Fórmulas I a X con hidroxialquilo o aminoalquilo como substituyente, y estos se pueden preparar al reaccionar tales compuestos con anhídridos tales como anhídrido succínico.
- 60 **[0134]** La invención dada a conocer en la presente también se propone abarcar los productos metabólicos *in vivo* de los compuestos dados a conocer. Tales productos pueden resultar, por ejemplo, de la oxidación, reducción, hidrólisis, amidación, esterificación y similares, del compuesto administrado, principalmente debido a procesos enzimáticos. Por

5 consiguiente, la invención incluye compuestos producidos por un proceso que comprende hacer entrar en contacto un compuesto de esta invención con un mamífero durante un periodo de tiempo suficiente para obtener un producto metabólico del mismo. Tales productos se identifican típicamente preparando un compuesto radiomarcado de la invención, administrando parenteralmente el mismo en una dosis detectable a un animal, tal como una rata, ratón, cobaya, mono, o a un hombre, dejando tiempo suficiente para que se produzca el metabolismo y aislando sus productos de conversión con respecto a la orina, sangre u otras muestras biológicas.

10 **[0135]** La invención dada a conocer en la presente también se propone abarcar los compuestos dados a conocer marcados isotópicamente al tener uno o más átomos substituidos por un átomo con una masa atómica o número másico diferente. Los ejemplos de isótopos que se pueden incorporar en los compuestos dados a conocer incluyen isótopos de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, fósforo, flúor y cloro, tales como ^2H , ^3H , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{18}O , ^{17}O , ^{31}P , ^{32}P , ^{35}S , ^{18}F , y ^{36}Cl , respectivamente. Los compuestos marcados isotópicamente de la presente invención se pueden preparar por métodos conocidos en la técnica.

15 **[0136]** La presente invención también va dirigida específicamente a compuestos radiomarcados con ^3H y ^{14}C de Fórmula I o X, y a su uso como radioligandos para su sitio de unión en el canal de calcio. Por ejemplo, un uso de los compuestos marcados de la invención es la caracterización de la unión de receptores específicos. Otro uso de los los compuestos marcados de la presente invención es una alternativa al ensayo con animales para la evaluación de relaciones estructura-actividad. El ensayo de receptores se realiza con una concentración fijada de un compuesto marcado de Fórmula I o X y con concentraciones crecientes de un compuesto de prueba en un ensayo de competición. Se pueden preparar compuestos tritidos de Fórmula I o X introduciendo tritio en el compuesto de Fórmula I o X, por ejemplo, mediante deshalogenación catalítica con tritio. Este método incluye la reacción de un precursor, adecuadamente substituido con halógeno, de un compuesto de Fórmula I o X con gas tritio en presencia de un catalizador apropiado, por ejemplo Pd/C, en presencia o ausencia de una base. Otros métodos apropiados para preparar compuestos tritidos se pueden encontrar en Filer, *Isotopes in the Physical and Biomedical Sciences, Vol. 1, Labeled Compounds (Part A)*, Capítulo 6 (1987). Se pueden preparar compuestos marcados con ^{14}C utilizando materiales de partida que tengan un carbono ^{14}C .

30 **[0137]** Algunos de los compuestos dados a conocer en la presente pueden contener uno o más centros asimétricos y así pueden dar origen a enantiómeros, diastereómeros, y otras formas estereoisoméricas. La presente invención pretende abarcar todas estas formas posibles, así como sus formas racémicas y resueltas y mezclas de ellas. Los enantiómeros individuales se pueden separar de acuerdo con métodos que son bien conocidos para aquellos con conocimientos habituales en la materia. Cuando los compuestos descritos en la presente contienen enlaces dobles olefinicos u otros centros de asimetría geométrica, y a no ser que se especifique lo contrario, se pretende que los mismos incluyan isómeros geométicos tanto E como Z. La presente invención también se propone abarcar todos los tautómeros.

40 **[0138]** Tal como se usa en la presente, el término "estereoisómeros" es un término general para todos los isómeros de moléculas individuales que difieren sólo en la orientación de sus átomos en el espacio. Esto incluye enantiómeros e isómeros de compuestos con más de un centro quiral que no son imágenes especulares uno con respecto a otro (diastereómeros).

[0139] La expresión "centro quiral" se refiere a un átomo de carbono al cual se unen cuatro grupos diferentes.

45 **[0140]** Los términos "enantiómero" y "enantiomérico" se refieren a una molécula que no se puede superponer sobre su imagen especular y por consiguiente es ópticamente activa en donde el enantiómero hace girar el plano de luz polarizada en una dirección y su imagen especular hace girar el plano de luz polarizada en la dirección opuesta.

50 **[0141]** El término "racémico" se refiere a una mezcla de partes iguales de enantiómeros y siendo dicha mezcla ópticamente inactiva.

[0142] El término "resolución" se refiere a la separación o concentración o agotamiento de una de las dos formas enantioméricas de una molécula.

55 **[0143]** Los términos "un" y "una" se refieren a uno o más.

60 **[0144]** La invención dada a conocer en la presente también abarca todas las sales no tóxicas farmacéuticamente aceptables de los compuestos dados a conocer. Los ejemplos de sales de adición farmacéuticamente aceptables incluyen sales de adición de ácidos orgánicos e inorgánicos. Las sales farmacéuticamente aceptables incluyen, aunque sin limitarse a las mismas, sales metálicas tales como sal sódica, sal potásica, sal de cesio y similares; metales alcalinos térreos tales como sal de calcio, sal de magnesio y similares; sales de aminas orgánicas tales como sal de trietilamina, sal de piridina, sal de picolina, sal de etanolamina, sal de trietanolamina, sal de dicitclohexilamina, sal de N,N'-dibenciletildiamina y similares; sales de ácidos inorgánicos tales como clorhidrato, bromhidrato, fosfato, sulfato y similares; sales de ácidos orgánicos tales como citrato, lactato, tartrato, maleato, fumarato, mandelato, acetato,

dicloroacetato, trifluoroacetato, oxalato, formiato y similares; sulfonatos tales como metanosulfonato, bencenosulfonato, p-toluensulfonato y similares; y sales de aminoácidos tales como arginato, asparinato, glutamato y similares.

5 **[0145]** Las sales de adición de ácido se forman al mezclar una solución del compuesto piperidinilo particular de la presente invención con una solución de un ácido atóxico farmacéuticamente aceptable tal como ácido clorhídrico, ácido fumárico, ácido maleico, ácido succínico, ácido acético, ácido cítrico, ácido tartárico, ácido carbónico, ácido fosfórico, ácido oxálico, ácido dicloroacético y similares. Las sales básicas se forman al mezclar una solución del compuesto piperidinilo de la presente invención con una solución de una base atóxica farmacéuticamente aceptable tal como hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, hidróxido de colina, carbonato de sodio y similares.

10 **[0146]** La presente invención va dirigida también a un método para el tratamiento de un trastorno sensible al bloqueo de canales de calcio, y particularmente al bloqueo selectivo de canales de calcio tipo N, en un animal que padece dicho trastorno, comprendiendo dicho método la administración al animal de una cantidad efectiva de un compuesto piperidinilo representado por cualquiera de las Fórmulas I a X definidas.

15 **[0147]** La presente invención va dirigida también a un ensayo de movilización de calcio que se puede utilizar para identificar compuestos que pueden modular o bloquear canales de calcio. En un aspecto, el ensayo descrito en la presente se utiliza para identificar compuestos que bloquean canales de calcio regulados por voltaje, especialmente canales de calcio tipo N. En otro aspecto, el ensayo descrito en la presente se utiliza para predecir si un compuesto se une a un canal de calcio tipo N que está en el estado de inactivación.

20 **[0148]** En un aspecto, se ha observado que compuestos identificados usando el ensayo descrito en la presente bloquean selectivamente canales de calcio tipo N y por consiguiente son útiles para tratar trastornos sensibles al bloqueo selectivo de canales de calcio tipo N. Por consiguiente, la presente invención proporciona un método para identificar compuestos útiles para el tratamiento, prevención o mejora de ictus, traumatismo craneal, epilepsia, dolor (p.e, dolor agudo, o dolor crónico, el cual incluye, aunque sin limitarse a los mismos, dolor neuropático y dolor inflamatorio), migraña, un trastorno del estado de ánimo, esquizofrenia, un trastorno neurodegenerativo (por ejemplo, enfermedad de Alzheimer, esclerosis lateral amiotrófica (ALS), o la enfermedad de Parkinson), depresión, ansiedad, una psicosis, hipertensión, o arritmia cardíaca. En cada caso, los compuestos identificados usando el ensayo descrito en la presente se pueden administrar en una cantidad efectiva a un animal que necesite dicho tratamiento, prevención o mejora.

25 **[0149]** La invención dada a conocer en la presente también abarca todas las sales atóxicas farmacéuticamente aceptables de los compuestos identificados.

30 **[0150]** La presente invención va dirigida también a un método para el tratamiento de un trastorno sensible al bloqueo de canales de calcio, y particularmente al bloqueo selectivo de canales de calcio tipo N, en un animal que padece dicho trastorno, comprendiendo dicho método la administración al animal de una cantidad efectiva del compuesto identificado usando el ensayo descrito en la presente o una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto identificado.

35 **[0151]** El dolor crónico incluye, aunque sin limitarse a los mismos, el dolor inflamatorio, el dolor postoperatorio, el dolor por cáncer, el dolor osteoartítico asociado al cáncer metastásico, la neuralgia del trigémino, la neuralgia herpética y postherpética aguda, la neuropatía diabética, la causalgia, la avulsión del plexo braquial, la neuralgia occipital, la distrofia simpática refleja, la fibromialgia, la gota, el dolor del miembro fantasma, el dolor por quemadura, y otras formas de síndromes del dolor por neuralgia, neuropático, e idiopático. En cada caso, los métodos de la presente invención requieren la administración, a un animal que necesita dicho tratamiento, de una cantidad efectiva de un bloqueante de canales de calcio de la presente invención, o una sal, profármaco o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

40 **[0152]** El dolor somático crónico es en general el resultado de respuestas inflamatorias a lesiones tisulares, tales como atrapamiento nervioso, procedimientos quirúrgicos, cáncer o artritis (Brower, *Nature Biotechnology* 2000; 18: 387-391). Aunque muchos tipos de dolor inflamatorio se tratan actualmente con NSAIDs, queda mucho espacio para terapias mejoradas.

45 **[0153]** El proceso inflamatorio es una serie compleja de eventos bioquímicos y celulares activados como respuesta a lesiones tisulares o la presencia de sustancias extrañas (Levine, *Inflammatory Pain*, En: *Textbook of Pain*, Wall and Melzack eds., 3^a ed., 1994). La inflamación a menudo se produce en el lugar del tejido lesionado, o la materia extraña, y contribuye al proceso de reparación y curación del tejido. Los signos fundamentales de la inflamación incluyen eritema (enrojecimiento), calor, edema (hinchazón), dolor y pérdida de función (ibid.). La mayoría de pacientes con dolor inflamatorio no experimentan dolor continuamente, sino que más bien experimentan aumento del dolor cuando el sitio inflamado se mueve o se toca. El dolor inflamatorio incluye, aunque sin limitarse a los mismos, osteoartritis y artritis reumatoide.

50 **[0154]** El dolor neuropático crónico es un estado de enfermedad heterogéneo con una etiología no clara. En el dolor neuropático crónico, el dolor puede estar mediado por múltiples mecanismos. Este tipo de dolor aparece en general por

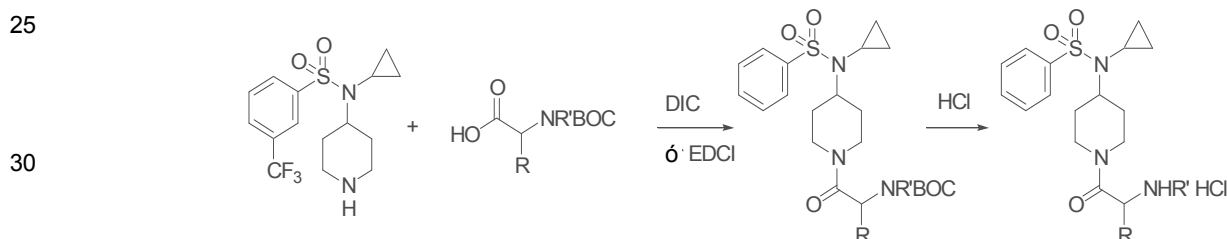
5 lesiones en el tejido nervioso periférico o central. Los síndromes incluyen dolor asociado a lesiones de la médula espinal, la esclerosis múltiple, la neuralgia postherpética, la neuralgia del trigémino, el dolor fantasma, la causalgia, y la distrofia simpática refleja y el dolor lumbar. El dolor neuropático crónico es diferente con respecto al dolor agudo en que los pacientes padecen las sensaciones de dolor anormal que se pueden describir como dolor espontáneo, quemazón superficial continuo y/o dolor constante intenso. El dolor lo puede evocar la hiperalgesia por calor, por frío, y mecánica o la alodinia por calor, por frío o mecánica.

10 [0155] El dolor neuropático lo pueden provocar una lesión o infección de nervios sensoriales periféricos. El mismo incluye, aunque sin limitaciones, dolor por traumatismos de nervios periféricos, por infección por virus herpes, por diabetes mellitus, por causalgia, por avulsión del plexo, por neuroma, por amputación de un miembro, y por vasculitis. El dolor neuropático lo provocan también daños neurales por alcoholismo crónico, por infección por el virus de inmunodeficiencia humana, por hipotiroidismo, por uremia, o por carencias vitamínicas. El ictus (medular o cerebral) y una lesión de la médula espinal también pueden inducir dolor neuropático. El dolor neuropático relacionado con el cáncer es el resultado de la compresión de nervios adyacentes, cerebro o medula espinal por el crecimiento del tumor. El dolor neuropático incluye, aunque sin limitaciones, dolor provocado por lesiones en los nervios tales como por ejemplo, el dolor que padecen los diabéticos.

Síntesis de compuestos

20 [0156] Los compuestos de esta invención se pueden preparar usando métodos conocidos por los expertos en la materia a la vista de esta exposición. Por ejemplo, los compuestos de Fórmula I donde Z es Z¹ se pueden preparar como se muestra en el Esquema 1:

Esquema 1

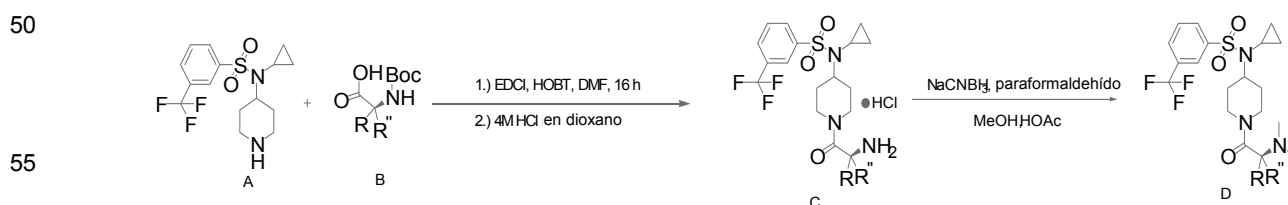


35 donde R es hidrógeno, alquilo, hidroxialquilo, alcoxialquilo, haloalquilo, aminoalquilo, cicloalquilo, fenilo opcionalmente sustituido, bencilo opcionalmente sustituido, o benciloxialquilo y R' es hidrógeno, alquilo, alqueno, hidroxialquilo, haloalquilo, aminoalquilo o fenilo.

40 [0157] Por ejemplo, una mezcla de N-ciclopropil-N-piperidin-4-il-3-trifluorometil-bencenosulfonamida (1,0 eq.), aminoácido BOC (1,0 eq.), e hidrato de 1-hidroxibenzotriazol (0,5 a 1,0 eq.) en un disolvente apropiado, tal como DMF, se trata con clorhidrato de N-etil-dimetilaminopropil carbodiimida (EDCI) (1,0 eq) a temperatura ambiente durante aproximadamente 8 horas. A continuación, la mezcla de reacción se diluye con EtOAc, y se lava con agua y salmuera. La capa orgánica se concentra, y se purifica mediante columna (gel de sílice, - EtOAc/hexano) para proporcionar el material protegido con BOC, el cual se trata con una solución de HCl (4N en 1,4-dioxano) a temperatura ambiente para obtener el producto deseado como una sal de HCl.

45 [0158] Los compuestos de Fórmula I donde Z es Z¹ también se pueden preparar como se muestra en el Esquema 2:

Esquema 2

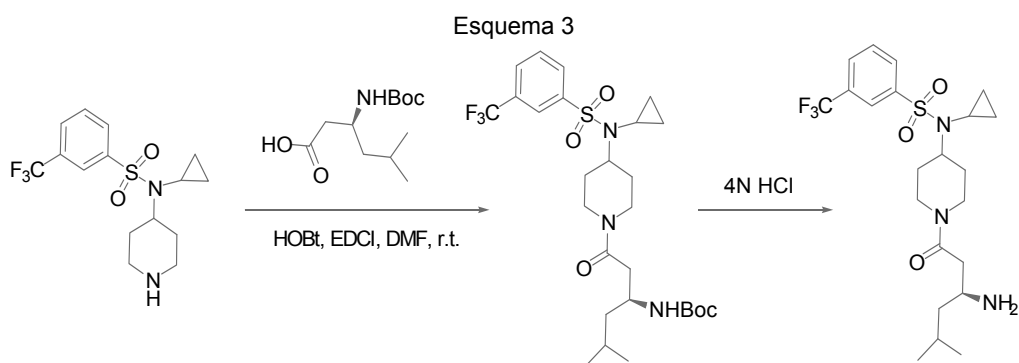


60 donde R es hidrógeno, alquilo, hidroxialquilo, alcoxialquilo, haloalquilo, aminoalquilo, cicloalquilo, fenilo opcionalmente sustituido, bencilo opcionalmente sustituido, o benciloxialquilo, y R'' es hidrógeno, o R y R'' junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un grupo cicloalquilo C₃₋₇.

[0159] Por ejemplo, la amina A (1 eq.) y la cola del aminoácido B (1 eq.) se disuelven en 4 mL de dimetil formamida y a continuación se añaden a la mezcla clorhidrato de 1-[3-(dimetilmetilamino)propil]-3-etilcarbodiimida (1 eq.) e hidrato de 1-hidroxibenzotriazol (1 eq.). La mezcla se agita durante la noche y a continuación se diluye con 20 mL de acetato de

etilo y se lava con 15 mL respectivamente de HCl acuoso al 10 %, bicarbonato sódico saturado, y salmuera. Las capas acuosas combinadas se extraen dos veces con 20 mL de acetato de etilo, y las capas orgánicas combinadas se secan sobre sulfato sódico. El disolvente se elimina a presión reducida y el material se purifica, por ejemplo, usando el sistema de purificación *combiflash*. El material puro se desprotege tratándolo con exceso de HCl 4 M en dioxano para proporcionar el compuesto **C**. El compuesto **C** se disuelve en metanol bajo atmósfera de nitrógeno con tamices moleculares de 4 Å. A esto se le añade paraformaldehído (1 eq.) y ácido acético (cantidad catalítica), y la mezcla de reacción se agita durante 30 minutos. A continuación se añade a la mezcla cianoborohidruro sódico (2 eq.) y la mezcla de reacción se agita durante la noche. Si en este momento no se observa ninguna reacción, se pueden añadir partes adicionales de paraformaldehído y cianoborohidruro. Después de un día adicional, la mezcla de reacción se diluye con 20 mL de acetato de etilo y se inhibe (*quenched*) con 20 mL de hidróxido sódico 1 M. La capa acuosa se extrae tres veces con acetato de etilo y las capas orgánicas combinadas se secan sobre sulfato sódico. El material se trata con un exceso de HCl 4 M en dioxano para formar la sal de HCl. Después de la trituración con éter/hexanos, el material se seca para proporcionar la sal de HCl del compuesto **D**.

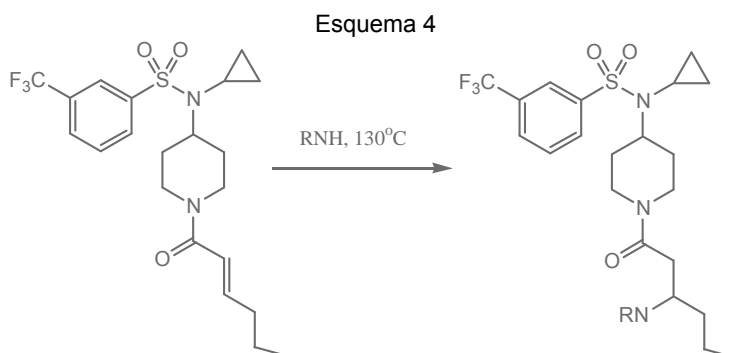
15 **[0160]** En el Esquema 3 se muestra otro método para preparar compuestos de Fórmula I donde Z es Z¹:



20 **[0161]** El método del Esquema 3 es similar al descrito en el Esquema 1 excepto que el aminoácido de partida es un β-aminoácido en lugar de un α-aminoácido.

[0162] Los compuestos de Fórmula I donde Z es Z¹ y m es 1 se pueden sintetizar usando la reacción de adición de Michael de aminas a amidas α,β-insaturadas, tal como se muestra en el Esquema 4:

25

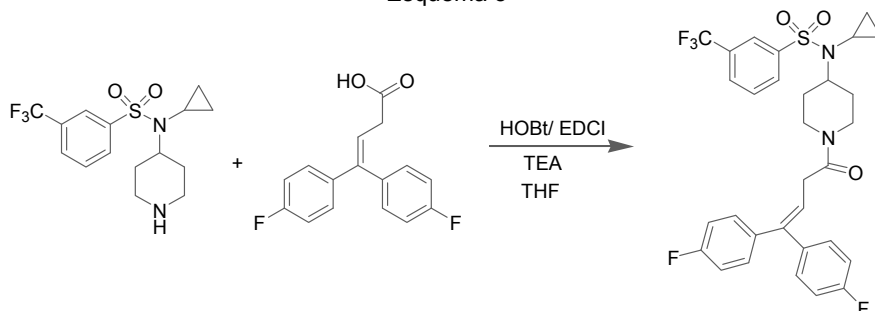


30 donde R es hidrógeno, alquilo, alquenido, hidroxialquilo, haloalquilo, aminoalquilo, o fenilo, o RN- es un anillo heterocíclico de 5 ó 6 miembros en donde uno o más átomos de carbono están substituidos opcionalmente con NR¹⁶, O o S, en donde R¹⁶ es hidrógeno o alquilo C₁₋₃.

35 **[0163]** Por ejemplo, N-ciclopropil-N-(1-hex-2-enoil-piperidin-4-il)-3-trifluorometil-bencenosulfonamida (250 mg, 0,56 mmol) y una amina primaria o secundaria (2 mL) se calientan juntas a 130 °C durante 3 días en un Reacti-vial sellado. El vial se enfría en hielo y a continuación se evapora a sequedad *in vacuo* en un Speed-Vac®. El residuo se puede someter a cromatografía *flash* en sílice para proporcionar el aducto de Michael.

[0164] Los compuestos de Fórmula I donde Z es Z² y R⁸ y R⁹ juntos forman =O se pueden preparar como se muestra en el Esquema 5:

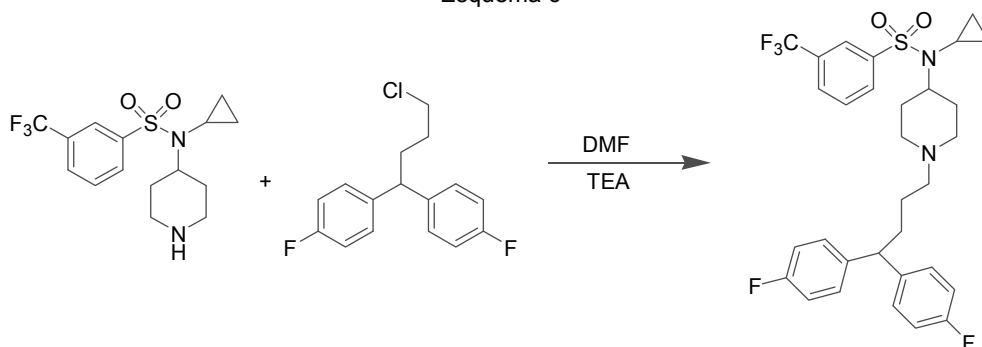
Esquema 5



5 [0165] Correspondientemente, la amina y el ácido carboxílico se añaden en THF seco bajo atmósfera de nitrógeno. A la mezcla se añaden HOBT, EDCI, y trietilamina, y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla resultante se reparte entre acetato de etilo y cloruro sódico 1,0 M. La capa orgánica se separa, se seca y se concentra para proporcionar un producto crudo, que se puede purificar mediante cristalización por hexano/éter.

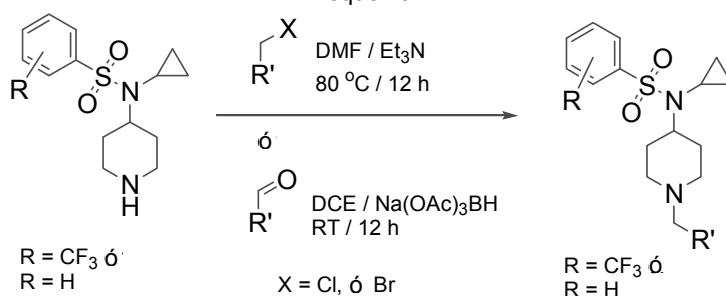
10 [0166] Los compuestos de Fórmula I donde Z es Z² y R⁸ y R⁹ son ambos hidrógeno se pueden preparar como se muestra en el Esquema 6:

Esquema 6



15 [0167] Los compuestos de Fórmula I donde Z es Z³ y R⁸ y R⁹ son ambos hidrógeno, se pueden sintetizar como se muestra en el Esquema 7:

Esquema 7

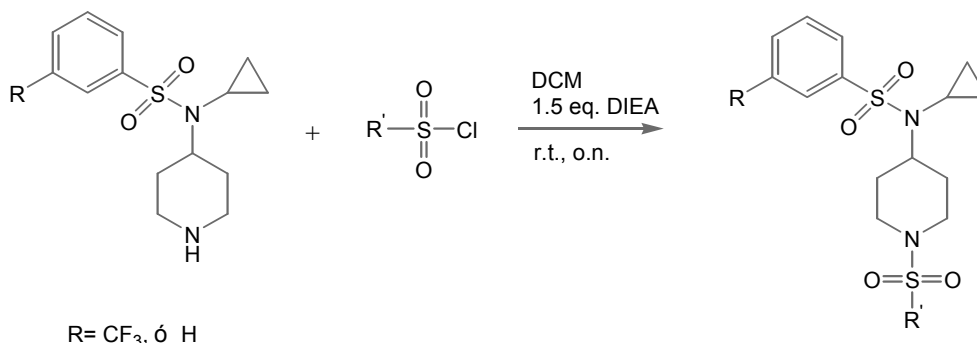


20 [0168] La amina, es decir, el compuesto piperidinilo, se disuelve en DMF y se añade trietilamina, seguido por un haluro R'CH₂X, en donde R' es fenilo opcionalmente sustituido. La mezcla de reacción se agita durante 12 horas a 80°C y el disolvente se evapora. El residuo se puede purificar por cromatografía *flash* para obtener el producto deseado. Cuando los haluros de bencilo apropiados no están disponibles, se pueden usar los correspondientes aldehidos, R'C(O), como sigue: se añade triacetoxiborohidruro sódico (1,4 eq.) a una solución de una amina y un aldehido en dicloroetano. La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 12 horas. Después de este periodo, la solución se decanta y se purifica por cromatografía *flash* para obtener el producto deseado.

25 [0169] Los compuestos de Fórmula I donde Z es Z³ y R⁸ y R⁹ juntos forman =O se pueden sintetizar usando un método similar al descrito en el Esquema 5.

30 [0170] Los compuestos de Fórmula I donde Z es Z⁴ se pueden preparar como se muestra en el Esquema 8:

Esquema 8



5

10

15

20

25

[0171] Por ejemplo, 0,5 mmol de sulfonamida y aproximadamente 0,5 mmol del cloruro de sulfonylo apropiado se disuelven en 5 mL de DCM y se combinan con DIEA 1,5 eq. (0,134 mL) que se añade mediante jeringa. La mezcla se agita durante la noche a temperatura ambiente y a continuación se concentra al vacío. El producto resultante se puede purificar usando una columna de gel de sílice con un gradiente de 0 % a 20 % de EtOAc en hexanos y el material puro se concentra a partir del eluyente.

[0172] Los compuestos amina de partida usados en las reacciones anteriores se pueden preparar, por ejemplo, como se muestra en el Ejemplo 3, o están disponibles comercialmente, por ejemplo, en Lancaster.

[0173] Los compuestos de Fórmula X se pueden preparar, por ejemplo, como se muestra en el Ejemplo 19.

Ensayo de los compuestos

30

35

[0174] Los compuestos de la presente invención se evaluaron mediante ensayos de movilización de calcio y/o electrofisiológicos en relación con la actividad bloqueante de canales de calcio. Un aspecto de la presente invención es el descubrimiento de que los compuestos descritos en la presente son bloqueantes selectivos de los canales de calcio tipo N. Sobre la base de este descubrimiento, estos compuestos se consideran útiles en el tratamiento, prevención, o mejora de la migraña, la epilepsia, un trastorno del estado de ánimo, esquizofrenia, un trastorno neurodegenerativo (tal como, por ejemplo, la enfermedad de Alzheimer, ALS, o la enfermedad de Parkinson), una psicosis, depresión, ansiedad, hipertensión o arritmia cardíaca. Los compuestos de la presente invención también se espera que sean efectivos en el tratamiento, prevención o mejora del dolor, tal como dolor agudo, dolor neuropático, dolor inflamatorio, dolor quirúrgico, o dolor crónico.

40

45

[0175] Más específicamente, la presente invención va dirigida a compuestos de las Fórmulas I a X que son bloqueantes de canales de calcio. Según la presente invención, estos compuestos que tienen propiedades bloqueantes de canales de calcio tipo N preferidas presentan una IC₅₀ de aproximadamente 100 μM o menos en los ensayos de movilización de calcio y/o electrofisiológicos descritos en la presente. Preferentemente, los compuestos de la presente invención presentan una IC₅₀ de 10 μM o menos. De la forma más preferente, los compuestos de la presente invención presentan una IC₅₀ de aproximadamente 1,0 μM o menos. Los compuestos piperidinilo de la presente invención se pueden someter a prueba en relación con su actividad bloqueante de canales de Ca²⁺ tipo N y tipo L mediante los siguientes ensayos de movilización de calcio y/o electrofisiológicos.

50

55

[0176] En una realización, los compuestos útiles en la presente invención son aquellos representados por cualquiera de las Fórmulas I a X que presentan selectividad para canales de calcio tipo N con respecto a canales de calcio tipo L en los ensayos de movilización de calcio y/o electrofisiológicos descritos en la presente. La expresión "selectividad para canales de calcio tipo N con respecto a canales de calcio tipo L" se usa en la presente para indicar que la relación de una IC₅₀ para la actividad bloqueante de canales tipo L para un compuesto de la presente invención con respecto a una IC₅₀ para la actividad bloqueante de canales tipo N para el compuesto es mayor que 1, es decir, IC₅₀ LTCC / IC₅₀ NTCC > 1. Preferentemente, los compuestos de la presente invención presentan una relación IC₅₀ LTCC / IC₅₀ NTCC de aproximadamente 2 ó más. Más preferentemente, los compuestos de la presente invención presentan una relación IC₅₀ LTCC / IC₅₀ NTCC de aproximadamente 30 ó más. Ventajosamente, los compuestos de la presente invención presentan una relación IC₅₀ LTCC / IC₅₀ NTCC de aproximadamente 100 ó más.

Ensayo de movilización de calcio

60

[0177] Además, en la presente se describe un método para medir la actividad funcional de canales de calcio tipo N en células vivas por la medición de la actividad de canales de calcio tipo N usando un ensayo sensible al calcio. El ensayo prevé métodos ópticos convenientes para la detección del flujo de calcio (de entrada o salida). Se puede medir y observar la actividad de canales de calcio tipo N directamente mediante la detección del flujo de calcio en la célula.

5 **[0178]** Además, el ensayo permite la identificación de compuestos que modularán la actividad de canales de calcio tipo N. En un aspecto, el ensayo descrito en la presente proporciona un método para la identificación de compuestos que bloquearán la actividad de canales de calcio tipo N. En otro aspecto, en ensayo descrito en la presente se utiliza para predecir si el compuesto que modula o bloquea el canal de calcio tipo N se une a un canal de calcio tipo N que se encuentra en el estado de inactivación.

10 **[0179]** Un "modulador de canal" es un compuesto que altera, directa o indirectamente, el movimiento de iones a través de un canal de iones. El compuesto puede ejercer su efecto directamente ocluyendo el poro, uniéndose y evitando la abertura del poro, uniéndose y favoreciendo la abertura del poro, o influyendo en el tiempo y la frecuencia de la abertura del canal de iones.

15 **[0180]** Un "bloqueante de canal" es un compuesto que inhibe, directa o indirectamente, el movimiento de iones a través de un canal de iones. El compuesto puede ejercer su efecto directamente ocluyendo el poro, uniéndose y evitando la abertura del poro, o influyendo en el tiempo y la frecuencia de la abertura del canal de iones.

20 **[0181]** El ensayo según se ha descrito anteriormente mide la movilización de calcio en células. Como tal, el ensayo se puede usar para identificar compuestos que poseen actividad moduladora o bloqueante de canales de calcio tipo N. El efecto de los moduladores o bloqueantes de los canales de calcio tipo N se puede observar con la medición y la observación de la actividad funcional del canal de calcio tipo N usando los ensayos sensibles al calcio descritos en la presente. Específicamente, se pueden someter a prueba compuestos en relación con su capacidad de modular o bloquear canales de calcio tipo N usando el ensayo descrito en la presente. El ensayo también predice si los compuestos bloqueantes o moduladores se unen a canales de calcio tipo N que están en el estado de inactivación.

25 **[0182]** Los canales de calcio regulados por voltaje se abren en función del potencial de membrana de tal modo que la probabilidad de abertura aumenta con el potencial de membrana. Los canales de calcio regulados por voltaje se inactivan, cierran o insensibilizan en función del potencial de membrana de tal modo que la probabilidad de inactivación aumenta con una disminución en el potencial de membrana o despolarización celular. Un compuesto que se une a un canal de calcio regulado por voltaje presenta a menudo tal dependencia del estado que la afinidad de unión de un compuesto cambia dependiendo del estado del canal. El control del potencial de membrana, que permite manipular canales en diferentes estados para facilitar la unión de un compuesto bloqueante candidato, se consigue típicamente mediante métodos electrofisiológicos de fijación de voltaje. El ensayo de la presente invención permite determinar interacciones del compuesto dependiente del estado con el canal de calcio tipo N usando métodos ópticos.

35 **Visión de conjunto del ensayo**

40 **[0183]** En la presente se describe un ensayo para detectar e identificar compuestos que son moduladores o bloqueantes potenciales de canales de calcio tipo N diana. El ensayo también predice si el compuesto se une a un canal de calcio tipo N, el cual está en estado de inactivación.

45 **[0184]** El ensayo descrito en la presente se realiza sobre células que se mantienen en presencia de uno o más compuestos que bloquean específicamente la actividad de canales de calcio expresados endógenamente diferentes de los canales de calcio tipo N, por ejemplo canales de calcio tipo L, canales de calcio tipo P, canales de calcio tipo Q, canales de calcio tipo R, y canales de calcio tipo T. Los compuestos que bloquean específicamente canales de calcio tipo L, P, Q, R, o T incluyen nifedipino, nimodipino, verapamil, diltiazem, nicardipino, lercanipidino, efonidipino, lacidipino, mibefradil y nitrendipino, ω -agatoxina-TK, Pb^{2+} , SNX-482, el isómero R(-) del efonidipino y otros conocidos en la técnica.

50 **[0185]** En el ensayo descrito en la presente, la despolarización celular se usa en una modalidad de dos pasos. Primero, el potencial de membrana de las células se reduce en presencia del compuesto que va a bloquear los canales de calcio expresados endógenamente diferentes de los canales de calcio tipo N. La incubación de las células con este compuesto mientras las células están en un estado despolarizado aumenta la potencia con la que este compuesto se unirá al canal, lo cual a su vez incrementará el bloqueo de la actividad del compuesto. Segundo, el potencial de membrana se reduce en presencia de un compuesto candidato. Si un compuesto candidato se une a canales de calcio tipo N en el estado de inactivación, la incubación de las células con un compuesto candidato mientras las células están en un estado despolarizado aumenta la potencia con la que un compuesto candidato se unirá al canal de calcio tipo N, lo cual a su vez aumentará el efecto modulador o bloqueante de un compuesto candidato sobre la actividad de los canales de calcio tipo N. Si un compuesto candidato no se une a canales de calcio tipo N en el estado de inactivación, la incubación de las células con un compuesto candidato mientras las células están en un estado despolarizado no hará que aumente la potencia con la cual un compuesto candidato se unirá al canal de calcio tipo N, lo cual a su vez no hará que aumente el efecto bloqueante de un compuesto candidato sobre la actividad de los canales de calcio tipo N. Así, el ensayo descrito en la presente predice si un compuesto candidato se unirá a canales de calcio tipo N que están en el estado de inactivación.

[0186] El ensayo descrito en la presente proporciona un método para identificar un compuesto que modula la actividad de un canal de calcio tipo N. el método comprende los pasos siguientes:

- (a) incubación de células que expresan un canal de calcio tipo N con un indicador sensible al calcio durante un tiempo suficiente para permitir la incorporación del indicador en las células;
- (b) despolarización de las células;
- (c) incubación de las células despolarizadas con un compuesto modulador candidato mientras se mantienen las células en una solución adecuada para provocar un flujo de iones calcio a través del canal;
- (d) medición de una señal del indicador sensible al calcio en presencia del compuesto modulador candidato; y
- (e) comparación de la señal del indicador sensible al calcio en presencia del compuesto modulador candidato con un valor patrón.

[0187] El ensayo descrito en la presente implica la incubación de una mezcla de prueba, que incluye células que expresan canales tipo N, un agente sensible al calcio detectable (generador de señales), iones potasio, y un compuesto que bloquea la actividad de otros canales de calcio regulados por voltaje expresados en la célula. A continuación se añade un compuesto candidato modulador o bloqueante de la actividad de canales de calcio tipo N. La señal óptica del agente sensible al calcio se mide antes y después de añadir el compuesto candidato. El ensayo se realiza bajo condiciones apropiadas para que tenga lugar la actividad de los canales de calcio tipo N. Un cambio en la señal óptica del agente sensible al calcio se mide usando un aparato apropiado. Un aumento o disminución en la señal indica el movimiento de iones calcio a través del canal de calcio tipo N. Un cambio en el aumento o disminución en la señal indica un cambio en la magnitud del movimiento de iones calcio a través del canal de calcio tipo N, indicando así la actividad moduladora del compuesto candidato.

[0188] El ensayo descrito en la presente implica la incubación de una mezcla de prueba, que incluye células que expresan un canal de calcio tipo N diana, un agente sensible al calcio detectable (generador de señales), (*por ejemplo*, Fluo-3, Fluo-4, Verde de calcio, y otros), un compuesto que bloquea la actividad de canales de calcio regulados por voltaje expresados endógenamente, por ejemplo canales de calcio tipo L (*por ejemplo*, nifedipeno, nitrendipino y otros), una concentración de iones potasio suficiente para despolarizar la célula (10 a 150 mM) y un bloqueante de la actividad de los canales de calcio tipo N, candidato. El ensayo se realiza bajo condiciones apropiadas para que tenga lugar la actividad de los canales de calcio tipo N y durante todo el ensayo, las células se mantienen en presencia del compuesto que bloquea la actividad de canales de calcio regulados por voltaje expresados endógenamente diferentes del canal de calcio tipo N.

[0189] La señal óptica del agente sensible al calcio se mide antes y después de añadir el candidato modulador o bloqueante de canales de calcio. Se mide un cambio en la señal óptica del agente sensible al calcio. Un aumento o disminución en la señal indica el movimiento de iones calcio a través del canal de calcio tipo N. Los cambios en el aumento o disminución en la señal indican modulación o bloqueo del movimiento de iones calcio a través del canal de calcio tipo N.

[0190] Una realización del ensayo de movilización de calcio según se describe en la presente se lleva a la práctica usando células enteras que expresan un canal de calcio tipo N y comprende los pasos de: 1) crecimiento de células que expresan canales de calcio tipo N bajo condiciones apropiadas; 2) entrada en contacto o carga de las células con un agente sensible al calcio generador de señales (*por ejemplo*, Fluo-3 o Fluo-4); 3) tratamiento de las células bajo condiciones apropiadas (*por ejemplo*, lavado o adición de inhibidores extracelulares) para eliminar la contribución del exceso de agente sensible al calcio fuera de las células; 4) medir la señal detectable para la medición basal; 5) entrada en contacto de las células con un compuesto candidato modulador o bloqueante de canales de calcio tipo N; y 6) detección de cualquier señal, en donde cada uno de los pasos citados anteriormente se realiza mientras las células se mantienen en presencia de un bloqueante de canales de calcio tipo L, *por ejemplo*, nifedipino, nimodipino, verapamil, diltiazem, nicardipino, lercanipidino, efonidipino, lacidipino, mibefradil o nitrendipino, y otros, y en donde las células se mantienen en un estado despolarizado mientras se adiciona cada uno del compuesto bloqueante de canales de calcio tipo L, y el compuesto candidato modulador o bloqueante de canales de calcio tipo N.

[0191] El cambio en la señal generada por el agente sensible al calcio se determina mediante la medición de la señal basal en la mezcla de prueba antes y después de la adición del compuesto candidato bloqueante de canales de calcio.

[0192] Típicamente, los canales regulados por voltaje se inactivan o bien por estimulación eléctrica directa con electrodos o bien usando una solución que contiene una composición iónica que provoca un cambio en el potencial de membrana, específicamente una despolarización. Los canales de iones regulados por voltaje se pueden conducir a su estado de inactivación mediante incubación en una solución que contiene una composición iónica específica que provoca un cambio en el potencial de membrana (tal como un potasio externo alto).

[0193] El ensayo descrito en la presente incluye la incubación de células en una solución que contiene una composición iónica específica que provoca un cambio en el potencial de membrana, en donde la composición iónica se selecciona sobre la base del tipo de canal de iones usado en el método. La selección de una composición iónica apropiada se incluye dentro de los conocimientos de la técnica.

[0194] La composición iónica seleccionada para su uso en el ensayo descrito en la presente puede incluir reactivos de activación que sirven para despolarizar la membrana (*por ejemplo*, ionóforos, valinomicina, potasio extracelular elevado, etc.).

[0195] Una solución de composición iónica seleccionada para la despolarización de la membrana celular en el ensayo descrito en la presente incluye una sal de potasio con una concentración tal que la concentración final de iones potasio en el pocillo que contiene las células está en el intervalo de aproximadamente entre 10 y 150 mM (*por ejemplo*, KCl 90 mM).

[0196] El ensayo descrito en la presente utiliza células que expresan endógenamente canales de calcio tipo N. El ensayo descrito en la presente también utiliza células que expresan endógenamente canales de potasio. Los ejemplos de células incluyen células de neuroblastoma N18, células neuroendocrinas de ratón AtT-20, células de aorta torácica de rata A7r5, células de neuroblastoma SH-SY5Y, células de feocromocitoma PC12, células neuronales ScGT1-1, células neuronales HN2, células de neuroblastoma F11, células musculares de rata L6, células híbridas de neuroblastomaxglioma NG108-15, carcinoma pulmonar de células pequeñas SCLC de origen neuroendocrino, células de teratocarcinoma humano NT2-N, células de la zona glomerular adrenal de rata, células beta pancreáticas de rata, células INS-1, células neuronales SN56, células de neuroblastoma SKNSH, y células de neuroblastoma humanas IMR32.

[0197] Las células se pueden hacer crecer en solución o en un soporte sólido. Las células pueden ser adherentes o no-adherentes. Los soportes sólidos incluyen placas de cultivo de vidrio o plástico, y placas con un compartimento, o múltiples compartimentos, *por ejemplo*, placas multi-pocillo.

[0198] Aunque se puede usar cualquier número de células capaces de producir una señal de fluorescencia detectable en un ensayo en una placa de un solo pocillo o multi-pocillo, el número de células sembradas en cada pocillo se escoge de manera que las células están en confluencia, o casi, pero no desarrolladas en exceso, cuando se realizan los ensayos, de manera que aumenta la relación señal/ruido de fondo.

[0199] El agente sensible al calcio según se describe en la presente es preferentemente un compuesto fluorescente. Esencialmente, se puede usar cualquier compuesto fluorescente sensible al calcio que se pueda cargar en células. Preferentemente, el compuesto se selecciona para detectar bajas concentraciones de iones calcio. Estos compuestos fluorescentes pueden presentar o bien un aumento o bien una disminución de la fluorescencia en presencia de iones calcio.

[0200] Los tipos apropiados de agentes fluorescentes sensibles al calcio incluyen Fluo3, Fluo4, Fluo5, Verde de calcio, Naranja de calcio, Amarillo de calcio, Fura-2, Fura-4, Fura-5, Fura-6, Fura-FF, Fura Rojo, indo-1, indo-5, BTC (*Molecular Probes*, Eugene, OR), y colorante FLIPR Calcio3 sin lavado (*Molecular Devices*, Sunnyvale CA). Los agentes fluorescentes sensibles al calcio pueden ser hidrófilos o hidrófobos.

[0201] Los agentes fluorescentes sensibles al calcio se cargan en el citoplasma al entrar en contacto las células con una solución que comprende un derivado del colorante permeable a la membrana. Sin embargo, el proceso de carga se puede facilitar cuando se use una forma más hidrófoba del indicador. Así, los indicadores fluorescentes son conocidos y están disponibles como ésteres acetoximetílicos hidrófobos, que son capaces de permear membranas celulares más fácilmente que los colorantes no modificados. Cuando entra en la célula la forma de éster acetoximetílico del colorante, el grupo éster es eliminado por esterasas citosólicas, atrapando de este modo el colorante en el citosol.

[0202] La fluorescencia del agente sensible al calcio se mide con dispositivos que detectan señales fluorescentes. Los ejemplos de dispositivos que se pueden usar incluyen un *Fluorescent Imaging Plate Reader* (FLIPR) (*Molecular Devices Corp.*, Sunnyvale, Calif.), un citómetro de flujo, un fluorímetro y un microscopio de fluorescencia.

[0203] Si las células se hacen crecer en un soporte sólido que tiene uno o múltiples compartimentos, la señal de fluorescencia del ensayo se puede medir o detectar en uno o más compartimentos al mismo tiempo. Por consiguiente, se puede añadir un compuesto bloqueante o modulador candidato a uno o varios compartimentos a la vez.

[0204] Una persona con conocimientos habituales en la materia entenderá que los experimentos control para los ensayos descritos en la presente se pueden realizar para facilitar el análisis de los efectos del candidato bloqueante o modulador de los canales de calcio tipo N, o para proporcionar un valor patrón con el que se puedan comparar los cambios en la actividad de los canales de calcio tipo N. Los experimentos control se pueden realizar usando: (1) células que no expresan un canal de calcio tipo N mantenidas bajo condiciones idénticas al ensayo de la invención; (2) células mantenidas bajo condiciones idénticas, pero sin el compuesto candidato bloqueante o modulador de los canales de calcio tipo N; y/o (3) células bajo condiciones idénticas a los métodos de la invención, pero usando bloqueantes conocidos de los canales de calcio tipo N.

[0205] El siguiente es un ejemplo más detallado del ensayo descrito en la presente.

Protocolos de los ensayos de movilización de calcio y electrofisiológicos:

5 [0206] *Mantenimiento y diferenciación de células.* Si no se indica lo contrario, los reactivos de cultivo celular se adquirieron en *Life Technologies* de Rockville, MD. Las células IMR32 (Colección Americana de Cultivos Tipo, ATCC, Manassas, VA) se cultivaron rutinariamente en medio de crecimiento consistente en medio mínimo esencial que contenía suero fetal bovino 10% (FBS, Hyclone, Logan, UT), 100 U/mL de penicilina, 100 µg/mL de estreptomina, L-glutamina 2 mM, piruvato sódico 1 mM, y 1x MEM de aminoácidos no esenciales. El 80-90 % de los matraces de células
10 confluentes se diferenciaron usando el siguiente medio de diferenciación: Medio de crecimiento más dibutilil AMP cíclico 1 mM (Sigma, St. Louis, MO), y bromodesoxiuridina 2,5 µM (Sigma). Las células se diferenciaron durante 8 días substituyendo el medio de diferenciación cada 2-3 días.

15 [0207] Las células A7r5 (ATCC) se mantuvieron y cultivaron rutinariamente en medio de crecimiento A7r5 consistente en un Medio Eagle Modificado de Dulbecco que contenía FBS 10 %, 100 U/mL de penicilina, 100 µg/mL de estreptomina, L-glutamina 4 mM, y bicarbonato sódico 0,15%. El 80-90 % de los matraces de células confluentes se diferenciaron usando el siguiente medio de diferenciación: Medio de Crecimiento A7r5 más dibutilil AMP cíclico 1 mM (Sigma). Las células se diferenciaron durante 8 días substituyendo el medio de diferenciación cada 2-3 días.

20 [0208] *Ensayo de movilización de calcio FLIPR para canal de calcio tipo N.* Un día antes de realizar este ensayo, células IMR32 diferenciadas se trataron con 1x CellStripper, y se sembraron en placas negras de 96 pocillos de fondo claro recubiertas con poli-D-lisina (*Becton Dickinson*, Franklin Lakes, NJ) a 200,000 células/pocillo. El día del ensayo, las placas celulares se lavaron con tampón IMR32 (NaCl 127 mM, KCl 1 mM, MgCl₂ 2 mM, NaH₂PO₄ 700 µM, CaCl₂ 5 mM, NaHCO₃ 5 mM, HEPES 8 mM, glucosa 10 mM, pH 7,4), a continuación se pre-estimularon con KCl y se cargaron como sigue: 0,05 mL de tampón IMR32, 0,05 mL de cada compuesto sometido a prueba diluido en tampón IMR32 que contenía nitrendipino 20 µM (Sigma), y se añadieron 0,1 mL de KCl disuelto en tampón IMR32, más Fluo-4 (concentración final 3 µM, *Molecular Probes*, Eugene, OR). Las concentraciones finales del compuesto de prueba fueron de entre aproximadamente 846 pM y aproximadamente 17 µM, la concentración final de nitrendipino fue 5 µM, y la concentración final de KCl fue 90 mM. Después de 1 hora, las células se lavaron dos veces con 0,05 mL de cada compuesto sometido a prueba en tampón IMR32 que contenía nitrendipino (sin KCl o Fluo-4), y a continuación se substituyeron por 0,1 mL de cada compuesto sometido a prueba en tampón IMR32 que contenía nitrendipino. A continuación, las placas se transfirieron a un *Fluorimetric Imaging Plate Reader* (FLIPR⁹⁶, *Molecular Devices, Inc.*, Sunnyvale, CA) para su ensayo. El FLIPR midió la fluorescencia basal de Fluo-4 durante 315 segundos (es decir, 5 minutos y 15 segundos), a continuación añadió 0,1 mL de KCl agonista disuelto en tampón IMR32 y midió la fluorescencia durante otros 45 segundos. Las concentraciones finales del compuesto de prueba en las células después de la lectura del FLIPR variaron entre aproximadamente 846 pM y aproximadamente 17 µM, la concentración final de nitrendipino fue 5 µM, y la concentración final de KCl fue 90 mM. Se recogieron datos durante el transcurso de todo el tiempo y los mismos se analizaron usando software Excel, Graph Pad Prism (versión 3.02, Graph Pad, San Diego, CA), o Activity Base (versión 5.1, IDBS, Parsippany, NJ).

40 [0209] *Ensayo de movilización de calcio FLIPR para canal de calcio tipo L.* Un día antes de realizar este ensayo, células A7r5 diferenciadas se tripsinizaron, a continuación se sembraron en placas negras de fondo claro de 96 pocillos tratadas para cultivo tisular (*Becton Dickinson*, Franklin Lakes, NJ) a una dilución 1:1 a partir de un matraz confluyente T150 cm². El día del ensayo, las placas se lavaron con tampón de lavado A7r5 (NaCl 127 mM, MgCl₂ 2 mM, NaH₂PO₄ 700 µM, CaCl₂ 5 mM, NaHCO₃ 5 mM, HEPES 8 mM, glucosa 10 mM, pH 7,4), a continuación se cargaron con 0,1 mL de tampón de lavado A7r5 que contenía Fluo-4 (concentración final 3 µM, *Molecular Probes*, Eugene, OR). Después de 1 hora, las células se lavaron con 0,1 mL de tampón de lavado A7r5 y se resuspendieron en 0,05 mL de tampón de ensayo A7r5 compuesto por tampón de lavado A7r5 más valinomicina 50 µM (Sigma). A continuación, las placas se transfirieron a un FLIPR⁹⁶ para el ensayo. El FLIPR midió la fluorescencia basal de Fluo-4 durante 15 segundos, a continuación añadió 0,05 mL de cada compuesto sometido a prueba diluido en tampón de ensayo A7r5 con concentraciones finales comprendidas entre aproximadamente 846 pM y aproximadamente 17 µM. A continuación se midió la fluorescencia de Fluo-4 durante 5 minutos. A continuación se añadió a las células 0,1 mL de KCl agonista disuelto en tampón de ensayo A7r5 para producir una concentración final de KCl 90 mM, y se midió la fluorescencia durante otros 45 segundos. Se recogieron datos durante el transcurso de todo el tiempo y los mismos se analizaron usando software Excel, Graph Pad Prism, o Activity Base.

60 [0210] *Clonación de ADNcs de marco de lectura abierto con subunidades de canales de calcio tipo N y L.* Cinco ADNcs que codifican subunidades de los canales de calcio tipo N o L de rata se clonaron por amplificación PCR para reconstituir canales funcionales en un sistema heterólogo. Fueron los ADNcs de subunidades de alfa1b (α1b), beta1 (β1), beta3 (β3), alfa2delta (α2δ), y alfa1c (α1c). El ADNc de subunidad alfa1b ha sido descrito por Dubel *et al.* en *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A* 89: 5058-5062 (1992). El ADNc de subunidad beta1 ha sido descrito por Pragnell *et al.* en *FEBS Lett.* 291: 253-258 (1991). El ADNc de subunidad beta3 ha sido descrito por Castellano *et al.* en *J. Biol. Chem.* 268: 12359-12366 (1993). El ADNc de subunidad alfa2delta ha sido descrito por Kim *et al.* en *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*

89: 3251-3255 (1992). El ADNc de subunidad alfa1c ha sido descrito por Koch *et al.* en *J. Biol. Chem.* 265: 17786-17791 (1990).

5 [0211] El ADNc de 7,0 kb que contiene el marco de lectura abierto (ORF) α 1b completo se amplificó por PCR como dos fragmentos de ADNc superpuestos, es decir, un fragmento 5' de 2,7 kb y un fragmento 3' de 4,4 kb. El fragmento 5' se amplificó a partir de ADNc de cerebro de rata usando cebadores 1 (Nº ID SEC:1, TABLA 1) y 2 (Nº ID SEC:2, TABLA 1), y el fragmento 3' se amplificó a partir de ADNc de médula espinal de rata usando cebadores 3 (Nº ID SEC:3, TABLA 1) y 4 (Nº ID SEC:4, TABLA 1). Los dos fragmentos se unieron por ligadura en un sitio de restricción común para crear el ADNc entero de 7,0 kb. Este ORF codifica la isoforma de proteína generada mediante un empalme (*splicing*) alternativo
10 denominado "+A Δ SFMG Δ ET" de acuerdo con la nomenclatura de Lin *et al.* (*Neuron* 18: 153-166 (1997)). El ADNc completo se secuenció con cobertura redundante en ambas cadenas. A continuación, el ADNc se insertó en el vector de expresión de mamíferos pcADN6.2DEST (Invitrogen, Carlsbad CA) mediante recombinación homóloga usando el sistema Gateway (Invitrogen).

15 [0212] El ADNc de 1,8 kb que codifica la subunidad β 1, el ADNc de 1,45 que codifica la subunidad beta3, y el ADNc de 3,3 kb que codifica la subunidad alfa2delta se clonaron por amplificación PCR a partir de ADNc de médula espinal de rata (β 1) o ADNc de cerebro (β 3, α 2 δ). Los cebadores 5 (Nº ID SEC:5, TABLA 1) y 6 (Nº ID SEC:6, TABLA 1) se usaron para la amplificación del ADNc β 1; los cebadores 7 (Nº ID SEC:7, TABLA 1) y 8 (Nº ID SEC:8, TABLA 1) se usaron para la amplificación del ADNc β 3; y los cebadores 9 (Nº ID SEC:9, TABLA 1) y 10 (Nº ID SEC:10, TABLA 1) se usaron para la amplificación del ADNc α 2 δ . Los productos de la PCR se subclonaron y se secuenciaron totalmente en ambas cadenas. Los clones que coinciden con la secuencia de referencia (β 1: NM_017346; β 3: NM_012828; α 2 δ : M86621) y las secuencias de ADN genómico de rata GenBank del gene se recombinaron en el vector de expresión de mamíferos pcADN3.2DEST (β 1, β 3) o pcADN3.1-Zeo (α 2 δ), que había sido modificado a un vector compatible con el sistema de recombinación Gateway usando el kit adaptador de vectores Gateway (Invitrogen). La recombinación correcta se confirmó por secuenciación de regiones recombinogénicas. Para el vector de expresión β 3, la expresión de proteína correcta se confirmó mediante análisis *Western blot* de lisados de células HEK293 transfectadas usando un antisuero policlonal de conejo dirigido contra la subunidad β 3 de rata (USA Biological).

30 [0213] El ADNc de 6,5 kb que codifica la subunidad α 1c del canal de calcio tipo L se clonó mediante amplificación por PCR a partir de ADNc de corazón de rata usando los cebadores 11 (Nº ID SEC:11, TABLA 1) y 12 (Nº ID SEC:12, TABLA 1). El fragmento de PCR se subclonó y secuenció completamente en ambas cadenas para confirmar su identidad. Un clon coincidente con la secuencia de referencia consenso M59786 y secuencias de ADN genómico de rata se recombinó en el vector de expresión mamífero pcADN6.2DEST. Se secuenciaron secuencias en torno a la región recombinogénica para confirmar la recombinación precisa en el vector de expresión.
35

TABLA 1

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

[0214] *Desarrollo de líneas celulares recombinantes tipo N.* Se crearon células HEK-293 que expresan el canal de calcio tipo N en dos pasos. El paso 1 se realizó como sigue. Se co-transfectaron construcciones de expresión de ADNc de rata α 1b y β 3 (2,5 μ g cada uno) en células renales embrionarias humanas (HEK-293) mediante el reactivo Lipofectamine Plus (Invitrogen), según las instrucciones del fabricante. 24 horas después, se repartieron células en dilución limitante en múltiples placas de 96 pocillos en medios de selección que contenían 20 μ g/mL de blasticidina y 500 μ g/mL de geneticina, y las mismas se incubaron durante 3 semanas a 37 °C, 5 % CO₂, 95 % de humedad. Las placas que contenían \leq 1 clon por pocillo se cultivaron hasta que los pocillos positivos para clones individuales resultaron confluentes. A continuación, los clones individuales se dispusieron en columnas de una placa de destino de 96 pocillos, y se repartieron parcialmente en placas de 6 pocillos para el mantenimiento del cultivo. Las placas matriz (*array*) se lavaron una vez con tampón IMR32 y las células se cargaron durante 1 hora con 0,1 mL de tampón IMR32 que contenía Fluo-4 (concentración final 3 μ M, Molecular Probes). A continuación se lavaron dos veces con 0,1 mL de tampón IMR32 y se substituyeron con 0,1 mL de tampón IMR32. A continuación las placas se transfirieron a un FLIPR⁹⁶ para el ensayo. El FLIPR midió la fluorescencia basal del Fluo-4 durante 315 segundos, a continuación añadió 0,1 mL de KCl agonista
40
45
50

5 disuelto en tampón IMR32 y midió la fluorescencia durante otros 45 segundos. La concentración de KCl final fue 90 mM. Se recogieron datos durante el transcurso de todo el tiempo y los mismos se analizaron usando software Excel, Graph Pad Prism, o Activity Base. El clon con la mayor relación señal/ruido, la mejor estabilidad de respuesta con el número de pases, y la mejor adherencia a placas pre-recubiertas con PDL (Becton Dickinson) se expandió, se caracterizó y se usó para el paso 2 del desarrollo de la línea celular.

10 [0215] El paso 2 del desarrollo de la línea celular tipo N se realizó como sigue. La construcción de expresión de ADNc de rata $\alpha 2\delta$ (5 μg cada uno) se transfectó en la línea celular clonal de tipo N del paso 1 mediante el reactivo Lipofectamine Plus (Invitrogen), según las instrucciones del fabricante. 24 horas después, se repartieron células en dilución limitante en múltiples placas de 96 pocillos en medios de selección que contenían 20 $\mu\text{g}/\text{mL}$ de blasticidina, 500 $\mu\text{g}/\text{mL}$ de geneticina, y 250 $\mu\text{g}/\text{mL}$ de zeocina y las mismas se incubaron durante 3 semanas a 37 °C, 5 % CO_2 , 95 % de humedad. Las placas que contenían ≤ 1 clon por pocillo se cultivaron y trataron según los mismos pasos y procedimientos descritos anteriormente para la línea celular del paso 1. Los tres clones con la mayor relación señal/ruido, la mejor estabilidad de respuesta con el número de pases, y la mejor adherencia a placas pre-recubiertas con PDL (Becton Dickinson) se expandieron, se caracterizaron y se sometieron a prueba en electrofisiología en relación con la mejor magnitud de corriente, la farmacología tipo N, la relación corriente-voltaje característica del tipo N y la cinética según se describe más adelante.

20 [0216] *Electrofisiología tipo N.* Para el registro electrofisiológico, las células que expresan las subunidades $\alpha 1b$, $\beta 3$ y $\alpha 2\delta$ se sembraron en placas de cultivo Petri de 35-mm con una densidad aproximadamente de 10^4 células/placa y se mantuvieron en un incubador durante hasta tres días para registros posteriores. Para los registros, las placas se situaron sobre la platina de un microscopio invertido (Nikon, Eclipse E600, Japón) y se superfundieron con una solución de baño que comprendía BaCl_2 (11 mM), MgCl_2 (1,5 mM), HEPES (10 mM), cloruro de TEA (120 mM), glucosa (10 mM) ajustada a pH 7,4 con KOH. Los registros de fijación de voltaje con células completas se realizaron usando técnicas convencionales de pinzamiento de membrana (Hamill *et al.*, *Pfluegers Arch.* 391: 85-100 (1981)) a temperatura ambiente (22 a 24 °C). Las pipetas de pinzamiento de membrana se obtuvieron por estirado de vidrio borosilicato de pared gruesa WPI (WPI, Sarasota, FL). Se registraron corrientes usando un amplificador Axopatch 200A (Axon Instruments, Unión City, CA) y a las mismas se les sustrajeron las corrientes de pérdidas ($P/4$), se filtraron por paso bajo (1 kHz, Bessel de 4 polos), se digitalizaron (intervalos de 20-50- μs), y se almacenaron usando la interfaz Digidata 1200 B y el software Pclamp8.0/Clampex (Axon Instruments, Unión City, CA). Las pipetas se rellenaron con solución interna que contenía CsCl (110 mM), MgCl_2 (3 mM), EGTA (3 mM), HEPES (40 mM), Mg-ATP (4 mM), Na_2GTP (0,5 mM), y se ajustaron a un pH 7,2 con CsOH. La resistencia de la pipeta variaba de 2 a 3 MOhm y se compensó al 75-80 % mediante los circuitos electrónicos incorporados.

35 [0217] Las corrientes se obtuvieron por pasos a partir del potencial de mantenimiento de -90 mV a 0 mV durante 20 ms cada 10 s. En el voltaje de membrana de -90 mV una proporción de los canales estaba en el estado de inactivación, y así el contacto con un bloqueante implicaría la interacción con canales tanto en reposo como inactivados. Este protocolo se usó como un cribado de primer nivel. Para la disección de dos componentes de inhibición (bloque de reposo con la constante de disociación aparente K_r y bloque de estado de inactivación con K_i), se captaron las curvas de inactivación de estado estacionario usando un protocolo de pulso doble. A un pre-pulso de despolarización de tres segundos de duración que se incrementaba en pasos de 10 mV le sucedió un pulso de prueba de 10 ms a 0 mV.

45 [0218] Las soluciones madre de cada compuesto de prueba se prepararon usando DMSO. Se efectuaron diluciones seriadas a concentraciones deseadas con solución de baño; la concentración de DMSO en las soluciones finales fue 0,1 %. Los fármacos se aplicaron mediante flujo por gravedad usando un disparador de matriz multi-barril plano (*plane multi-barrel array shooter*) situado a ~1 mm de separación de la célula.

50 [0219] Todos los ajustes de curvas se realizaron usando el software Origin (versión 5.0, Microcal). Se usó una ecuación de Hill para ajustar las curvas de concentración-respuesta y determinar los valores de IC_{50} . Se usó una ecuación de Boltzman para ajustar curvas de inactivación, que devolvía la pendiente p del voltaje de inactivación mitad, $V_{0,5}$, y la amplitud de corriente en el voltaje más negativo en donde finalmente todos los canales estaban en estado de reposo. Estos parámetros se usaron para calcular las constantes de disociación aparentes: $K_r = ((\text{Ab}/\text{Ac})/(1-(\text{Ab}/\text{Ac}))) \cdot [\text{b}]$ donde $[\text{b}]$ es la concentración del fármaco, Ac es la máxima amplitud de la corriente de prueba en condiciones de control y Ab es la máxima amplitud de la corriente de prueba en presencia de un bloqueante; $K_i = [\text{b}]/((\exp(-(dx/p)) \cdot (1+([\text{b}]/K_r))) - 1)$ donde dx es la diferencia entre el voltaje de inactivación mitad $V_{0,5}$ en presencia y ausencia de fármaco y p es la pendiente.

Farmacología in vivo

60 [0220] Los compuestos de la presente invención se pueden someter a prueba en relación con la actividad anticonvulsivante *in vivo* después de una inyección i.v., p.o. ó i.p. usando cualquiera de una serie de pruebas con anticonvulsivantes en ratones, incluyendo la prueba de convulsiones máximas por electrochoque (MES). Se inducen convulsiones máximas por electrochoque en ratones NSA macho que pesan entre 15 y 20 g y ratas Sprague-Dawley macho que pesan entre 200 y 225 g mediante la aplicación de corriente (para los ratones: 50 mA, 60 impulsos/s,

anchura de los impulsos de 0,8 ms, duración de 1 s, D.C.; para las ratas: 99 mA, 125 impulsos/s, anchura de los impulsos de 0,8 ms, duración de 2 s, D.C.) usando un dispositivo ECT Ugo Basile (Modelo 7801). Los ratones se inmovilizan cogiendo la piel suelta de su superficie dorsal y unos electrodos corneales recubiertos con solución salina se mantienen suavemente contra las dos córneas. Se permite que las ratas se muevan libremente sobre la mesa y se usan electrodos con clip de oreja. Se aplica corriente y se observan los animales durante un periodo de hasta 30 segundos en relación con la aparición de una respuesta extensora tónica de la pata trasera. Una convulsión tónica se define como una extensión de la pata trasera en exceso de 90 grados con respecto al plano del cuerpo. Los resultados se pueden tratar de una manera cuántica.

[0221] Los compuestos se pueden someter a prueba en relación con su actividad antinociceptiva en el modelo de la formalina, según se ha descrito en *J. Neurosci. Methods* 14: 69-76 (1985), de Hunskaar, S., O. B. Fasmer, y K. Hole. En todos los experimentos se pueden usar ratones NIH Swiss Webster macho (entre 20 y 30 g; Harlan, San Diego, CA). La alimentación se retira el día del experimento. Los ratones se colocan en tarros de plexiglás durante por lo menos 1 hora para aclimatarlos al entorno. Después del periodo de aclimatación, los ratones se pesan y se les da o bien el compuesto de interés administrado i.p. o p.o., o bien el volumen adecuado de vehículo (10 % Tween-80) como control. Quince minutos después de la dosificación i.p., y 30 minutos después de la dosificación p.o., a los ratones se les inyecta formalina (20 μ L de solución de formaldehído al 5 % en solución salina) en la superficie dorsal de la pata trasera derecha. Los ratones se transfieren a los tarros de plexiglás y se monitorizan en relación con la cantidad de tiempo que pasan lamando o mordiendo la pata inyectada. Se registran periodos de lametones y mordeduras en intervalos de 5 minutos durante 1 hora después de la inyección de formalina. Todos los experimentos se realizan al estilo ciego durante el ciclo de luz. La primera fase de la respuesta a la formalina se mide como lametones/mordeduras entre 0-5 minutos, y la última fase se mide a partir de 15-50 minutos. Las diferencias entre grupos tratados con vehículo y fármaco se pueden analizar mediante un análisis de varianza de un factor (ANOVA). Se considera que un valor de $P < 0,05$ es significativo. Los compuestos se consideran como eficaces para tratar dolor agudo y crónico si presentan actividad en el bloqueo de la fase tanto primera como segunda, de la actividad de lametones en las patas inducidos por formalina.

[0222] Los compuestos se pueden someter a prueba en relación con su potencial para el tratamiento del dolor crónico (es decir, actividades antialodínica y antihiperálgica) usando el modelo de Chung de neuropatía periférica (*Pain* 50: 355-363 (1992), de Kim y Chung). Unas ratas Sprague-Dawley macho que pesan entre 200 y 225 g se anestesian con halotano (1-3 % en una mezcla de aire 70 % y oxígeno 30 %), y su temperatura corporal se controla durante la anestesia a través del uso de una manta homeotérmica. A continuación se realiza una incisión en la línea media dorsal de 2 cm en el nivel L5 y L6, y los grupos musculares para-vertebrales se retraen bilateralmente. A continuación, los nervios espinales L5 y L6 se dejan al descubierto, se aíslan, y se atan de forma ajustada con sutura de seda 6-0 ó 7-0. Se realiza una operación de placebo exponiendo los nervios espinales L5 y L6 contralaterales, sin ligadura, como control negativo.

[0223] *Alodinia táctil*: para valorar la alodinia táctil se puede medir la sensibilidad a estímulos mecánicos no nocivos en animales. Las ratas se transfieren a una jaula elevada para pruebas con un suelo de rejilla metálica y se deja que se aclimaten durante entre cinco y diez minutos. Se aplica una serie de monofilamentos de von Frey a la superficie plantar de la pata trasera para determinar el umbral de retirada del animal. El primer filamento usado posee un peso tolerable antes del pandeo de 9,1 g (valor logarítmico 0,96) y se aplica hasta cinco veces para observar si el mismo da como resultado una respuesta de retirada. Si el animal presenta una respuesta de retirada, a continuación se aplicaría el siguiente filamento más ligero de la serie hasta cinco veces para determinar si el mismo también podría dar como resultado una respuesta. Este procedimiento se repite con filamentos menores subsiguientes hasta que no se produce ninguna respuesta y se registra la identidad del filamento más ligero que da como resultado una respuesta. Si el animal no presenta una respuesta de retirada por el filamento inicial de 9,1 g, en ese caso se aplican filamentos subsiguientes con incremento de peso hasta que un filamento da como resultado una respuesta y se registra la identidad de este filamento. Para cada animal, se realizan tres mediciones en cada instante de tiempo para producir una determinación del umbral medio de retirada. Las pruebas se pueden realizar antes de la administración del fármaco, y a las 1, 2, 4 y 24 horas después de la misma.

[0224] *Hiperálgica mecánica*: La sensibilidad a estímulos mecánicos nocivos puede medirse en animales usando la prueba de presión en la pata con el fin de valorar la hiperálgica mecánica. En las ratas, los umbrales de retirada de la pata trasera ("PWT"), medidos en gramos, como respuesta a un estímulo mecánico nocivo se determinan usando un analgesímetro (Modelo 7200, disponible comercialmente en Ugo Basile de Italia), según se describe en Stein (*Biochemistry & Behavior* 31: 451-455 (1988)). La pata de la rata se coloca en una pequeña plataforma, y se aplica peso de forma gradual hasta un máximo de 250 gramos. El punto final se toma como el peso en el que la pata se retira completamente. El PWT se determina una vez para cada rata en cada instante de tiempo. El PWT se puede medir sólo en la pata lesionada o en la pata tanto lesionada como no lesionada. Las ratas se someten a prueba antes de la cirugía para determinar un PWT de nivel basal, o normal. Las ratas se someten a prueba nuevamente entre 2 y 3 semanas tras la cirugía, antes de la administración del fármaco y en diferentes momentos después de esta última (por ejemplo 1, 3, 5 y 24 horas). Un aumento del PWT tras la administración del fármaco indica que el compuesto de prueba reduce la hiperálgica mecánica.

Composiciones Farmacéuticas

- 5 **[0225]** Aunque un compuesto de la presente invención puede administrarse a un mamífero en forma de un producto químico crudo sin ningún otro componente presente, preferentemente, el compuesto se administra como parte de una composición farmacéutica que contiene el compuesto combinado con un vehículo farmacéuticamente aceptable apropiado. Dicho vehículo puede seleccionarse de entre excipientes y elementos auxiliares farmacéuticamente aceptables.
- 10 **[0226]** Las composiciones dentro del alcance de la presente invención incluyen todas las composiciones en las que un compuesto de la presente invención se combina con un vehículo farmacéuticamente aceptable. En una realización preferida, el compuesto está presente en la composición en una cantidad que es eficaz para lograr su finalidad terapéutica deseada. Aunque las necesidades individuales pueden variar, una determinación de intervalos óptimos de cantidades eficaces de cada compuesto se sitúa dentro de los conocimientos de la técnica. Típicamente, los compuestos pueden administrarse a un mamífero, por ejemplo, un humano, por vía oral en una dosis de entre aproximadamente 0,0025 y aproximadamente 1.500 mg por kg de peso corporal del mamífero, o una cantidad equivalente de una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, por día, para tratar el trastorno particular. Una dosis oral útil de un compuesto de la presente invención administrada a un mamífero va desde aproximadamente 0,025 hasta aproximadamente 50 mg por kg de peso corporal del mamífero, o una cantidad equivalente de la sal farmacéuticamente aceptable del mismo. Para una inyección intramuscular, la dosis es típicamente de manera aproximada la mitad de la dosis oral.
- 20 **[0227]** Una dosis oral unitaria puede comprender desde aproximadamente 0,01 hasta aproximadamente 50 mg, y preferentemente de aproximadamente 0,1 hasta aproximadamente 10 mg, del compuesto. La dosis unitaria se puede administrar una o más veces diariamente, en forma de uno o más comprimidos, que contienen, cada uno de ellos, desde aproximadamente 0,01 hasta aproximadamente 50 mg del compuesto, o una cantidad equivalente de una sal o solvato farmacéuticamente aceptables del mismo.
- 25 **[0228]** En una realización, una composición farmacéutica de la presente invención puede administrarse oralmente y se formula en comprimidos, grageas, cápsulas o una preparación líquida oral.
- 30 **[0229]** Alternativamente, una composición farmacéutica de la presente invención se puede administrar rectalmente, y se formula en supositorios.
- 35 **[0230]** Alternativamente, una composición farmacéutica de la presente invención se puede administrar por inyección.
- [0231]** Una composición farmacéutica de la presente invención puede contener desde aproximadamente 0,01 hasta 99 por ciento en peso, y preferentemente desde aproximadamente 0,25 hasta 75 por ciento en peso, de compuesto(s) activo(s).
- 40 **[0232]** Una composición farmacéutica de la presente invención puede administrarse a cualquier animal que pueda experimentar los efectos beneficiosos de un compuesto de la presente invención. Principalmente, entre dichos animales se encuentran mamíferos, por ejemplo, humanos y animales de compañía, aunque la invención no pretende limitarse a los mismos.
- 45 **[0233]** Una composición farmacéutica de la presente invención puede administrarse mediante cualquier medio que logre su finalidad deseada. Por ejemplo, la administración puede ser por vía parenteral, subcutánea, intravenosa, intramuscular, intraperitoneal, transdérmica, o bucal. Alternativamente, o simultáneamente, la administración puede ser por vía oral. La dosificación administrada y la vía de administración variarán, dependiendo de las circunstancias del individuo en particular, y teniendo en cuenta factores tales como la edad, la salud y el peso del receptor, la condición o el trastorno a tratar, el tipo de tratamiento concurrente, si lo hubiera, la frecuencia del tratamiento, y la naturaleza del efecto deseado.
- 50 **[0234]** Una composición farmacéutica de la presente invención se elabora preferentemente de una manera que es conocida en sí misma, por ejemplo, por medio de procesos convencionales de mezcla, granulación, elaboración de grageas, disolución, o liofilización. Así, las composiciones farmacéuticas para uso oral pueden obtenerse al combinar el compuesto activo con excipientes sólidos, opcionalmente moliendo la mezcla resultante y procesando la mezcla de gránulos, después de adicionar elementos auxiliares apropiados, si se desea o es necesario, para obtener comprimidos o núcleos de grageas.
- 55 **[0235]** Los excipientes apropiados incluyen agentes de relleno tales como sacáridos (por ejemplo, lactosa, sacarosa, manitol o sorbitol), preparaciones de celulosa, fosfatos de calcio (por ejemplo, fosfato tricálcico o hidrógeno fosfato cálcico), así como aglutinantes tales como pasta de almidón (usando, por ejemplo, almidón de maíz, almidón de trigo, almidón de arroz o almidón de patata), gelatina, tragacanto, metilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, carboximetilcelulosa sódica y/o polivinilpirrolidona. Si se desea, se pueden adicionar uno o más agentes desintegrantes,
- 60

tales como los almidones mencionados anteriormente y también carboximetil-almidón, polivinilpirrolidona reticulada, agar, o ácido alginico o una sal de los mismos, tal como alginato sódico.

5 **[0236]** Los agentes auxiliares son típicamente agentes reguladores del flujo y lubricantes tales como, por ejemplo, sílice, talco, ácido esteárico o sales de los mismos (por ejemplo, estearato de magnesio o estearato de calcio), y polietilenglicol. A los núcleos de las grageas se les dota de recubrimientos adecuados que son resistentes a jugos gástricos. Con este fin, se pueden usar soluciones concentradas de sacáridos, las cuales opcionalmente pueden contener goma arábica, talco, polivinil pirrolidona, polietilenglicol y/o dióxido de titanio, soluciones de barnices y disolventes orgánicos o mezclas de disolventes adecuados. Para producir recubrimientos resistentes a jugos gástricos, se pueden usar soluciones de preparaciones de celulosa adecuadas tales como ftalato de acetilcelulosa o ftalato de hidroxipropilmetil-celulosa. A los comprimidos o los recubrimientos de las grageas se les pueden adicionar sustancias colorantes o pigmentos, por ejemplo, con fines identificativos o para caracterizar combinaciones de dosis de compuestos activos.

15 **[0237]** Los ejemplos de otras preparaciones farmacéuticas que se pueden usar oralmente incluyen cápsulas duras (*push-fit*) realizadas con gelatina, o cápsulas blandas, selladas, realizadas con gelatina y un plastificante tal como glicerol o sorbitol. Las cápsulas duras pueden contener un compuesto en forma de gránulos, los cuales se pueden mezclar con sustancias de relleno tales como lactosa, aglutinantes tales como almidones, y/o lubricantes tales como talco o estearato de magnesio y, opcionalmente, estabilizadores. En las cápsulas blandas, los compuestos activos preferentemente se disuelven o suspenden en líquidos adecuados, tales como aceites grasos, o parafina líquida. Adicionalmente, se pueden añadir estabilizadores.

25 **[0238]** Entre las posibles preparaciones farmacéuticas para administración rectal se incluyen, por ejemplo, supositorios, los cuales constan de una combinación de uno o más compuestos activos con una base de supositorio. Las bases adecuadas para supositorios incluyen triglicéridos naturales y sintéticos, e hidrocarburos de parafina, entre otros. También es posible usar cápsulas rectales de gelatina que constan de una combinación de compuesto activo con un material de base, tal como por ejemplo, un triglicérido líquido, polietilenglicol, o hidrocarburo de parafina.

30 **[0239]** Entre las formulaciones adecuadas para administración parenteral se incluyen soluciones acuosas del compuesto activo en forma soluble en agua tal como, por ejemplo, una sal soluble en agua, solución alcalina, o solución ácida. Alternativamente, una suspensión del compuesto activo se puede preparar en forma de una suspensión oleosa. Entre los vehículos o disolventes lipófilos adecuados para dicha suspensión se pueden incluir aceites grasos (por ejemplo, aceite de sésamo), ésteres de ácidos grasos sintéticos (por ejemplo, oleato de etilo), triglicéridos, o un polietilenglicol tal como polietilenglicol-400 (PEG-400). Una suspensión acuosa puede contener una o más sustancias para incrementar la viscosidad de la suspensión, incluyendo, por ejemplo, carboximetil celulosa sódica, sorbitol, y/o dextrano. Opcionalmente, la suspensión puede contener estabilizadores.

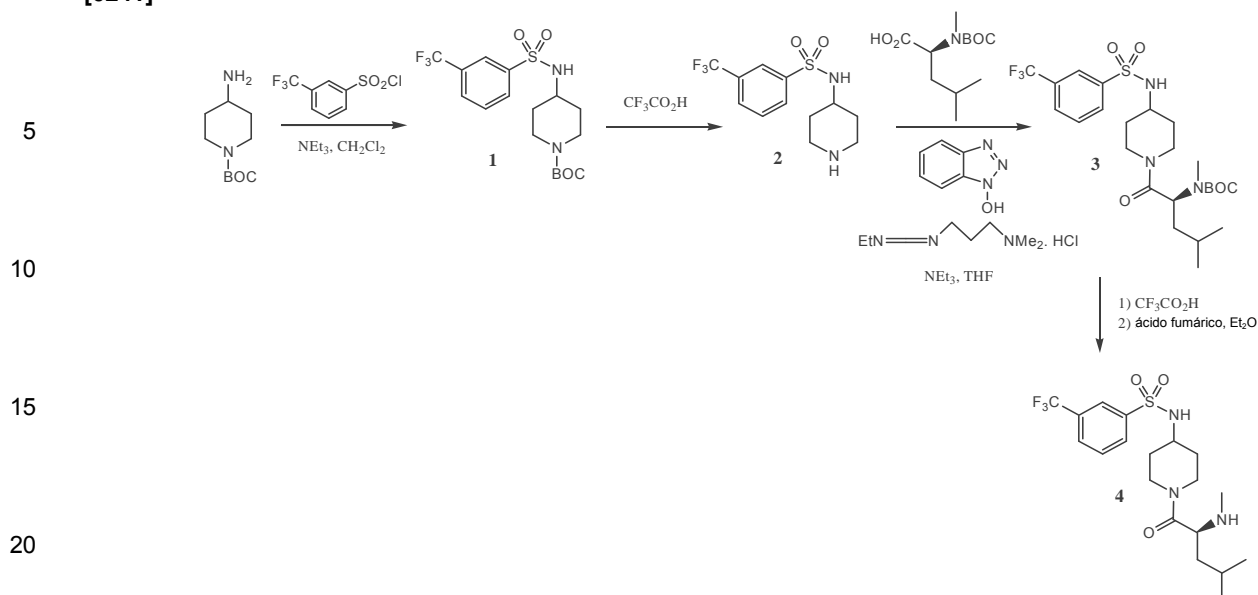
40 **[0240]** Los ejemplos siguientes son ilustrativos, pero no limitativos, de los compuestos, composiciones y métodos de la presente invención. Las modificaciones y adaptaciones apropiadas de la variedad de condiciones y parámetros que se encuentran normalmente en la terapia clínica y que son evidentes para los expertos en la materia teniendo en cuenta esta exposición, se encuentran dentro del espíritu y alcance de la invención.

Ejemplos

45 Ejemplo 1

Fumarato de (2S) N-[1-(4-Metil-2-metilaminopentanoil)piperidin-4-il]-3-trifluorometilbencenosulfonamida (4)

[0241]



[0242] a) Éster tert-butilico del ácido 4-(3-trifluorometilbencenosulfonilamino)piperidin-1-carboxílico (1): 4-amino-N-tert-butoxicarbonilpiperidina (4,55 g, 22,72 mmol) y trietilamina (4,7 mL, 94,7 mmol) se disolvieron en diclorometano seco (50 mL). Se añadió cloruro de 3-trifluorometilbencenosulfonilo (3,64 mL, 22,72 mmol) y la mezcla se agitó durante 2 horas. El disolvente se eliminó *in vacuo*, y el residuo se repartió entre ácido clorhídrico helado 1M (500 mL) y éter (500 mL), y se separó la fase orgánica, se secó (MgSO₄) y el disolvente se evaporó a sequedad *in vacuo* para proporcionar el compuesto 1 del título como un sólido blanco (9 g, 100%). LC: 100%. MS: m/z = 438,1 (M + Na).

[0243] b) N-Piperidin-4-il-3-trifluorometilbencenosulfonamida (2): Se disolvió éster tert-butilico del ácido 4-(3-trifluorometilbencenosulfonilamino)piperidin-1-carboxílico (1) (9,0 g, 22,04 mmol) en ácido trifluoroacético (20 mL) con agitación y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. La mezcla se diluyó con agua (300 mL) y se extrajo con éter (300 mL), el cuál se desechó. La fase acuosa se basificó cuidadosamente a pH 10 usando carbonato potásico y se extrajo con acetato de etilo (2 x 300 mL), se secó (MgSO₄), y el disolvente se evaporó a sequedad *in vacuo* para proporcionar el compuesto 2 del título como un sólido blanco (6,3 g, 93%). LC: 87%. MS; m/z = 309,2 (M+H).

[0244] c) Éster tert-butilico del ácido (2S) metil-{3-metil-1-[4-(3-trifluorometilbenceno-sulfonilamino)piperidin-1-carbonil]-butil}carbámico (3): N-piperidin-4-il-3-trifluorometilbencenosulfonamida (2) (6,3 g, 20,4 mmol), 1-hidroxibenzotriazol (3,32 g, 24,52 mmol), clorhidrato de N-etil-dimetilaminopropil carbodiimida (EDCI) (4,7 g, 24,52 mmol), y N-BOC-N-metilleucina (5,5 g, 22,44 mmol) se suspendieron en tetrahidrofurano seco (100 mL). Se añadió trietilamina (TEA) (8,5 ml, 61,2 mmol) a la suspensión y la mezcla se agitó durante la noche. La mezcla se vertió en solución de hidróxido sodico 1M (300 mL) y se extrajo con acetato de etilo (2x 300 mL), se secó (MgSO₄), y el disolvente se evaporó a sequedad *in vacuo* dejando un sólido blanquecino. El sólido se trituró con éter (100 mL) para proporcionar el compuesto del título 3 (rendimiento 10,35 g, 95%) como un sólido blanco. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ (2:1 mezcla de rotámeros) 8,15 (1H, s), 8,07 (1H, d, J = 12 Hz), 7,85 (1H, d, J = 12 Hz), 7,66 (1H, m), 5,05-3,8 (4H, m), 3,55 (1H, m), 3,20-2,90 (1H, m), 2,65 (2s, 3H), 2,90-2,57 (1H, m), 1,74 (2H, m), 1,70-1,10 (15H, m), 0,90 (6H, d, J = 15 Hz). LC: 100%. MS: m/z = 558,3 (M + Na).

[0245] d) Fumarato de (2S) N-[1-(4-Metil-2-metilaminopentanoil)piperidin-4-il]-3-trifluorometilbencenosulfonamida (4): éster tert-butilico del ácido metil-{3-metil-1-[4-(3-trifluorometilbencenosulfonilamino)piperidin-1-carbonil]-butil}carbámico (3) (1,0 g, 1,87 mmol) se disolvió en ácido trifluoroacético (5 mL) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla se diluyó con agua (100 mL) y se extrajo con éter (2x100 mL) el cuál se desechó. La fase acuosa se basificó con carbonato potásico a pH 10 y se extrajo con diclorometano (2x100 ml), se secó (MgSO₄), y el disolvente se evaporó a sequedad *in vacuo* para proporcionar una espuma incolora (679 mg, 1,56 mmol). Esta espuma se disolvió en éter (25 ml) y se añadió a la mezcla ácido fumárico (181 mg, 1,56 mmol) en metanol (2 mL). La mezcla se filtró y el producto se secó *in vacuo* para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (680 mg, 66%). LC: 98,1%. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8,18 (1H, s), 8,10 (1H, d, J = 6,8 Hz), 7,86 (1H, t, J = 6,8 Hz), 7,70 (1H, m), 6,75 (2H, s), 4,40-4,20 (1H, m), 4,17-4,03 (1H, m), 3,43-2,75 (4H, m), 2,55 y 2,45 (2s, 3H), 1,95-1,37 (7H, m), 0,96 (6H, m). MS (e/z): 513 (M+H⁺).

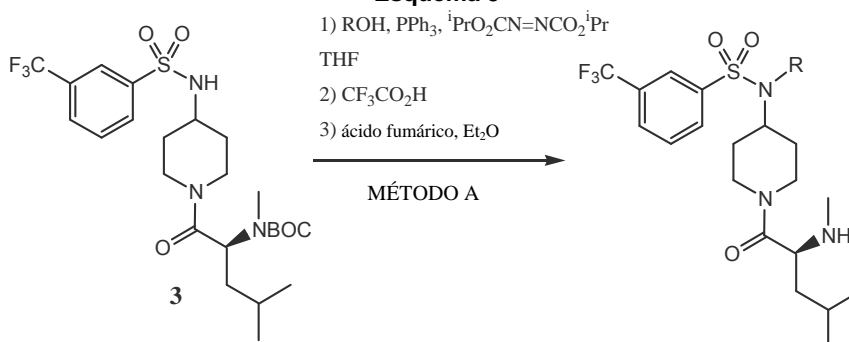
Ejemplo 2

Condiciones de alquilación de la sulfonamida (3) del Ejemplo 1

5 Método A

[0246]

Esquema 9



15

20

[0247] Éster tert-butílico del ácido metil-{3-metil-1-[4-(3-trifluorometilbencenosulfonilamino)-piperidin-1-carbonil]butil}carbámico (3) (1,0 g, 1,87 mmol), y trifenilfosfina (0,59 g, 2,24 mmol) se disolvieron en tetrahidrofurano seco (10 mL). El alcohol ROH (2,24 mmol) se añadió a la mezcla seguido por azodicarboxilato de diisopropilo (0,44 mL, 2,24 mmol) y la mezcla se agitó durante 24 horas a 50 °C. El disolvente se eliminó *in vacuo* y el residuo se sometió a cromatografía *flash* en sílice con elución con hexanos: acetato de etilo (3:1) para proporcionar el producto protegido con BOC como una goma incolora. Este material se disolvió en ácido trifluoroacético (6 mL) y se calentó suavemente hasta aproximadamente 50 °C durante 5 minutos. La mezcla se repartió entre agua (50 mL) y éter (50 mL) y se separó la fase acuosa. La fase acuosa se basificó con carbonato potásico a pH 10, se extrajo con acetato de etilo (2x 50 ml), se secó (MgSO₄), y el disolvente se evaporó a sequedad *in vacuo* para proporcionar una goma. Esta goma se sometió a cromatografía *flash* en sílice eluyendo con acetato de etilo:metanol:amoníaco (200:40:4) para proporcionar la base libre como una goma incolora. Esta se disolvió en acetato de etilo (5 ml) y se añadió ácido fumárico (1 eq. molar) en metanol (1 mL) a la mezcla. El disolvente se evaporó a sequedad *in vacuo* y el residuo se trituró con éter para proporcionar la sal fumarato como un sólido blanco.

25

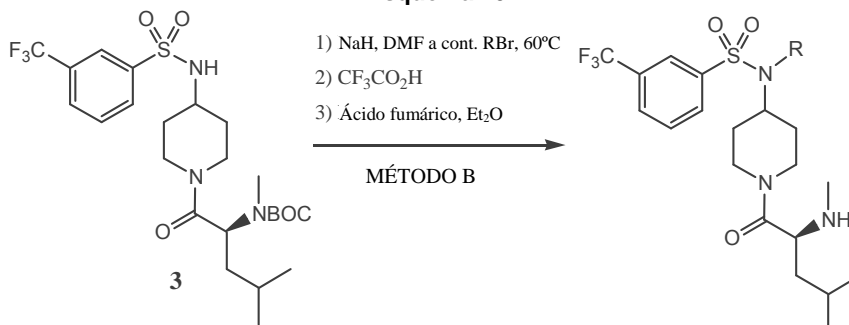
30

35

Método B

[0248]

Esquema 10



40

45

50

[0249] A una suspensión de una dispersión de hidruro sódico al 95 % en aceite mineral en DMF seco (5mL) bajo argón se añadió éster tert-butílico del ácido metil-{3-metil-1-[4-(3-trifluorometilbencenosulfonilamino)piperidin-1-carbonil]butil}carbámico (3) (0,93 mmol) de una sola vez, y la mezcla se agitó durante 2 horas a 70 °C. A la mezcla se le añadió bromuro de alquilo RBr (1,12 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 100 °C durante 48 horas. La mezcla de reacción se inhibió (*quenched*) con metanol (5 mL) y se evaporó el disolvente a sequedad *in vacuo*. El residuo se trató con ácido trifluoroacético (4 mL) con agitación durante 4 horas. La mezcla se repartió entre éter (50 mL) y ácido clorhídrico 1M (50 mL) y se separó la fase acuosa. La fase acuosa se basificó a pH 10 usando carbonato potásico, se extrajo con acetato de etilo (2 x 50 mL), se secó (MgSO₄) y el disolvente se evaporó a sequedad *in vacuo*. El residuo se sometió a cromatografía *flash* en sílice eluyendo con acetato de etilo:metanol:amoníaco (250:40:4) para proporcionar la base libre. Esta base se disolvió en diclorometano (5 mL) y se añadió a la mezcl cloruro de hidrógeno en dioxano 4M (1

55

60

mL). La mezcla se evaporó a sequedad *in vacuo* y el residuo se trituró con éter (20 mL) para proporcionar la sal clorhidrato como un sólido blanco.

[0250] Alternativamente, la sal fumarato se preparó como sigue. La base libre se disolvió en éter (20 mL) y se añadió ácido fumárico (1 equivalente molar) en metanol (1-2 mL). El disolvente se evaporó a sequedad *in vacuo* y el residuo se trituró con éter (5-10 mL) para proporcionar la sal fumarato como un sólido blanco. Los siguientes compuestos se prepararon mediante los métodos anteriores:

[0251] a) Fumarato de (2S) N-Metil-N-[1-(4-metil-2-metilaminopentanoil)-piperidin-4-il]-3-trifluorometilbencenosulfonamida (**5**): el éster tert-butílico del ácido metil-{3-metil-1-[4-(3-trifluorometilbencenosulfonilamino)piperidin-1-carbonil]butil}carbámico (**3**) (0,5 g, 0,93 mmol) se alquiló con yodometano usando el Método B. La base libre (300 mg) se convirtió a la sal fumarato usando el método B para proporcionar el compuesto del título (**5**) (305 mg, 59 %) como un sólido blanco. LC: 100 %. MS: m/z = 450,2, 451,2 (M+H). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ (1: 1 mezcla de rotámeros) 8,09 (1H, s), 8,02 (1H, m), 7,86 (1H, d, J = 7,5 Hz), 7,72 (1H, t, J = 7,5 Hz), 7,6-6,9 (2H, bs, CO₂H), 6,77 (2H, s), 4,75 (1H, d, J = 13 Hz), 4,06 (1H, m), 4,96 (1H, d, J = 13 Hz), 3,62-3,75 (1H, m), 3,10 (1H, m), 2,78 (3H, s), 2,55 (1H, m), 2,40, 2,32 (3H, 2s), 1,85-1,30 (7H, m), 0,92 (6H, m).

[0252] b) Fumarato de (2S) N-Isopropil-N-[1-(4-metil-2-metilaminopentanoil)-piperidin-4-il]-3-trifluorometilbencenosulfonamida (**6**): el éster tert-butílico del ácido metil-{3-metil-1-[4-(3-trifluorometilbencenosulfonilamino)piperidin-1-carbonil]butil}carbámico (**3**) (1,0 g, 1,87 mmol) se alquiló con isopropanol usando condiciones de Mitsunobu, método A. El producto se cromatografió (hexano:acetato de etilo 4:1), TLC (SiO₂, acetato de etilo:hexano 1:4, Rf = 0,14). El producto purificado se trató con ácido trifluoroacético (6 ml) durante 5 minutos a 50 °C. La mezcla se elaboró usando las condiciones A y se purificó por cromatografía *flash* con acetato de etilo:metanol:amoníaco (250:40:4) para proporcionar la base libre (123 mg) como una espuma. Ésta se convirtió a la sal fumarato (condiciones A) para proporcionar el compuesto (**6**) del título (120 mg, 10 %) como un sólido blanco. LC: 100 %. MS (m/z): 478,2, 479,2 (M+H). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8,18 (1H, d, J = 7,5 Hz), 8,06 (2H, m), 7,87 (1H, t, J = 7,5 Hz), 6,52 (2H, s), 4,48 (1H, m), 3,96 (1H, d, J = 13 Hz), 3,92-3,60 (4H, m), 3,15 (1H, m), 2,65 (1H, m), 2,28 y 2,20 (3H, 2s), 2,05-1,85 (2H, m), 1,80-1,55 (3H, m), 1,35 (2H, m), 1,12 (6H, m), 0,86 (6H, m). TLC (SiO₂, acetato de etilo:metanol:amoníaco 250:40:4) Rf = 0,12 detección UV.

[0253] De forma similar, se preparó (2S) N-i-butil-N-[1-(4-metil-2-metilaminopentanoil)-piperidin-4-il]-3-trifluorometilbencenosulfonamida. LC: 80,9%. MS (m/z): 492,3, 493,4(M+H⁺), 494,2(M+2H⁺). ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 8,16 (1H, m), 8,13 (1H, m), 8,00 (1H, d, J = 7,2Hz), 7,84 (1H, m), 4,42 (1H, m), 3,92 (2H, m), 3,22 (1H, m), 3,06 (2H, m), 2,67 (4H, m), 2,00 (1H, m), 1,69 (8H, m), 0,99 (12H, m).

[0254] c) Fumarato de (2S) N-Ciclopropilmetil-N-[1-(4-metil-2-metilamino-pentanoil)piperidin-4-il]-3-trifluorometilbencenosulfonamida (**7**): el éster tert-butílico del ácido metil-{3-metil-1-[4-(3-trifluorometilbencenosulfonilamino)piperidin-1-carbonil]butil}carbámico (**3**) (0,5 g, 0,93 mmol) se alquiló con bromuro de ciclopropilmetilo usando el método B. El producto se trató con ácido trifluoroacético y se elaboró según el método B. La cromatografía *flash* (SiO₂, acetato de etilo:metanol:amoníaco 250:20:2) proporcionó la base libre como una goma incolora (88 mg). Esta goma se convirtió a la sal fumarato para proporcionar el compuesto (**7**) del título (80 mg, 14 %) como un sólido blanco. TLC (SiO₂, acetato de etilo:metanol:amoníaco, 250:40:4): Rf = 0,31 (detección UV y yodoplatinato potásico). LC: 100%. MS (m/z): 490,2, 491,2 (M+H). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8,20 (1H, d, J = 7 Hz), 8,12 (1H, s), 8,07 (1H, d, J = 7 Hz), 7,85 (1H, t, J = 7 Hz), 6,56 (2H, s), 4,45 (1H, m), 4,00-3,05 (5H, m), 2,65 (2H, m), 2,30 y 2,22 (3H, 2s), 1,73-1,48 (5H,m), 1,35 (2H, m), 0,95 (1H, m), 0,85 (6H, m), 0,45 (2H, m), 0,25 (2H, m).

[0255] d) Fumarato de (2S) N-Ciclopentil-N-[1-(4-metil-2-metilamino-pentanoil)piperidin-4-il]-3-trifluorometilbencenosulfonamida (**8**): el éster tert-butílico del ácido metil-{3-metil-1-[4-(3-trifluorometilbencenosulfonilamino)piperidin-1-carbonil]butil}carbámico (**3**) (1,0 g, 1,87 mmol) se alquiló con ciclopentanol usando las condiciones de Mitsunobu, método A. El producto se cromatografió usando hexano:acetato de etilo (3:1) para proporcionar material protegido con BOC (150 mg). Este material se trató con ácido trifluoroacético (4 mL) a 40 °C durante 20 minutos. La mezcla de reacción se elaboró usando las condiciones del método A, a continuación se cromatografió usando acetato de etilo:metanol:amoníaco (200:40:4) para proporcionar la base libre (106 mg). Esta base se convirtió en la sal fumarato para proporcionar el compuesto (**8**) del título (100 mg, 18 %) como un sólido blanco. LC: 100%. MS (m/z): 504,3, 505,4 (M+H). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8,16 (1H, d, J = 7,5 Hz), 8,07 (2H, m), 7,86 (1H, t, J = 7,5 Hz), 6,57 (2H, s), 4,45 (1H, m), 4,08-3,86 (4H, m), 3,57 (1H, m), 3,15 (1H, m), 2,67 (1H, m), 2,36 y 2,30 (3H, 2s), 1,95 (2H, m), 1,75-1,35 (14H, m), 0,90 (6H, m).

[0256] e) Fumarato de (2S) N-[1-(4-Metil-2-metilaminopentanoil)piperidin-4-il]-N-(tetrahydrofuran-3-il)-3-trifluorometilbencenosulfonamida (**9**): el éster tert-butílico del ácido metil-{3-metil-1-[4-(3-trifluorometilbencenosulfonilamino)piperidin-1-carbonil]butil}carbámico (**3**) (1,0 g, 1,87 mmol) se alquiló con 3-hidroxitetrahydrofurano usando las condiciones de Mitsunobu, método A. La mezcla de reacción se cromatografió dos veces usando hexano:acetato de etilo (2:1) para proporcionar el material protegido con BOC (75 mg), TLC SiO₂ (hexano:acetato de etilo 2:1, Rf = 0,31), detección UV. Este material se agitó con ácido trifluoroacético (4 mL) a 40 °C

durante 20 minutos. La mezcla se procesó y se cromatografió (método A) para proporcionar la base libre (46 mg). Esta base se convirtió en la sal fumarato para proporcionar el compuesto (9) del título (48 mg, 8 %) como un sólido blanco. LC: 100%. MS: 506,2, 507,3 (M+H). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8,17 (1H, d, J = 7,5 Hz), 8,08 (2H, m), 7,87 (1H, t, J = 7,5 Hz), 6,53 (2H, s), 4,45 (2H, m), 3,93 (2H, m), 3,78-3,50 (6H, m), 2,38 y 2,30 (3H, 2s), 2,13-1,83 (4H, m), 1,80-1,57 (3H, m), 1,33 (2H, m), 1,88 (6H, m).

[0257] f) clorhidrato de (2S) 2-[[1-(4-Metil-2-metilaminopentanoil)piperidin-4-il]-(3-trifluorometilbencenosulfonil)amino]acetamida (10): el éster tert-butílico del ácido metil-{3-metil-1-[4-(3-trifluorometilbencenosulfonilamino)piperidin-1-carbonil]butil}carbámico (3) (1,0 g, 1,87 mmol) se alquiló con 2-bromoacetamida usando las condiciones del método B. El grupo protector BOC se eliminó usando ácido trifluoroacético, el producto se sometió a cromatografía *flash* en sílice eluyendo con acetato de etilo:metanol:amoníaco (250:40:4) para proporcionar la base libre. Esta base se convirtió a la sal clorhidrato para proporcionar el compuesto del título (10) (170 mg, 30 %) como un sólido blanco. TLC (SiO₂, acetato de etilo:metanol:amoníaco, 250:40:4): R_f = 0,22; detección UV, reactivo de Dragendorff. LC: 100 %. MS (m/z): 493,2, 494,2 (M + H). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): (mezcla de rotámeros) δ 9,6-8,9 (2H, bs), 8,32 (1H, s), 8,22 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,85 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,70 (1H, t, J = 8,8 Hz), 7,30 (1H, bs), 6,90 (1H, bs), 4,60 (1H, bd, J = 13 Hz), 4,25 (3H, m), 4,05-3,8 (2H, m), 3,06 (1H, t, J = 13 Hz), 2,75 (3H, s), 2,53 (1H, t, J = 13 Hz), 2,20 (1H, m), 1,95-1,65 (6H, m), 0,93 (6H, m).

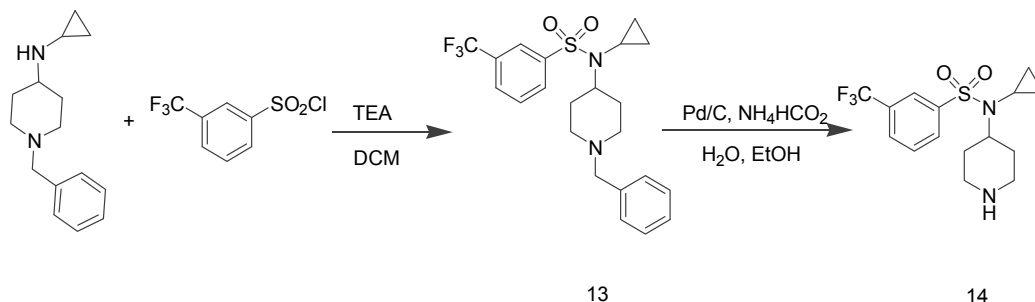
[0258] g) clorhidrato de (2S) N-(2-Hidroxietil)-N-[1-(4-metil-2-metilamino-pentanoil)piperidin-4-il]-3-trifluorometilbencenosulfonamida (11): el éster tert-butílico del ácido metil-{3-metil-1-[4-(3-trifluorometilbencenosulfonilamino)-piperidin-1-carbonil]butil}carbámico (3) (1,0 g, 1,87 mmol) se alquiló con 2-bromoetanol usando las condiciones del método B. El grupo protector BOC se eliminó usando ácido trifluoroacético, el producto se sometió a cromatografía *flash* en sílice eluyendo con acetato de etilo:metanol:amoníaco (250:40:4) para proporcionar la base libre. Esta base se convirtió a la sal clorhidrato para proporcionar el compuesto del título (11) (65 mg, 11 %) como un sólido blanco. TLC (SiO₂, acetato de etilo:metanol:amoníaco, 250:40:4): R_f = 0,26; detección UV; reactivo de Dragendorff. LC: 100 %. MS (m/z): 480,2 (M + H), 502,2 (M + Na). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): (mezcla de rotámeros) δ 9,90 (1H, bs), 9,35 (1H, bs), 8,13 (1H, s), 8,06 (1H, d, J = 9,0 Hz), 7,84 (1H, d, J = 9,0 Hz), 7,70 (1H, t, J = 9,0 Hz), 4,61 (1H, m), 4,10-3,70 (6H, m), 3,45 (2H, m), 3,30-3,05 (2H, m), 2,75-2,40 (7H, m), 1,95-1,45 (6H, m), 0,97 (6H, m).

[0259] h) Fumarato de (2S) N-(2-Metanosulfonilaminoetil)-N-[1-(4-metil-2-metilaminopentanoil)piperidin-4-il]-3-trifluorometilbencenosulfonamida (12): el éster tert-butílico del ácido metil-{3-metil-1-[4-(3-trifluorometilbencenosulfonilamino)piperidin-1-carbonil]butil}carbámico (3) (1,0 g, 1,87 mmol) se alquiló con N-(2-bromoetil)-metanosulfonamida usando las condiciones del método B. El grupo protector BOC se eliminó usando ácido trifluoroacético, el producto se sometió a cromatografía *flash* en sílice eluyendo con acetato de etilo:metanol:amoníaco (250:40:4) para proporcionar la base libre. Esta base se convirtió a la sal fumarato para proporcionar el compuesto del título (12) (190 mg, 30 %) como un sólido blanco. TLC (SiO₂, acetato de etilo:metanol:amoníaco, 250:40:4): R_f = 0,31; detección UV; reactivo de Dragendorff. LC: 100 %. MS (m/z): 557,3, 558,3 (M + H), 579,2 (M + Na). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): (mezcla de rotámeros) δ 8,22 (1H, d, J = 10 Hz), 8,15 (1H, s), 8,10 (1H, d, J = 10 Hz), 7,89 (1H, t, J = 10 Hz), 7,24 (1H, m), 6,55 (2H, s), 4,44 (1H, d, J = 12 Hz), 4,02-3,75 (6H, m), 2,91 (3H, s), 2,70-2,55 (2H, m), 2,25 (3H, 2s), 1,75-1,28 (7H, m), 0,86 (6H, m).

Ejemplo 3

N-Ciclopropil-N-piperidin-4-il-3-trifluorometil-bencenosulfonamida (14)

[0260]



[0261] a) N-(1-Bencilpiperidin-4-il)-N-ciclopropil-3-trifluorometil-bencenosulfonamida (13): N-Bencil-4-ciclopropilaminopiperidina (5,0 g, 21,71 mmol) y trietilamina (3,6 mL, 26,05 mmol) se disolvieron en diclorometano (DCM, 100 mL). Se añadió cloruro de 3-trifluorometilbencenosulfonilo (3,47 mL, 21,71 mmol) y la mezcla de reacción resultante se agitó durante la noche. A continuación la mezcla se vertió en solución de carbonato potásico (200 mL), se extrajo con éter (2 x 200 mL), se secó (MgSO₄), y se concentró *al vacío* para proporcionar un producto crudo en forma

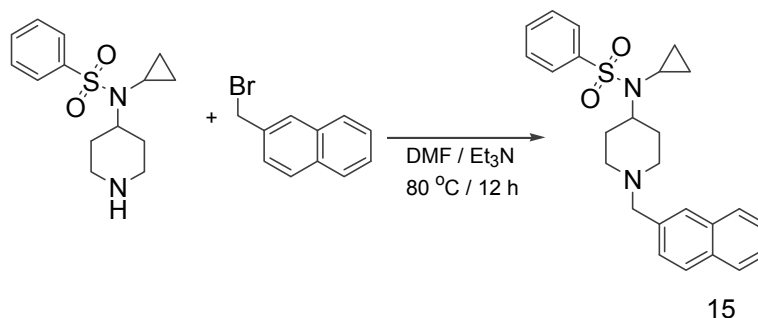
de una goma amarilla, que se purificó por cromatografía de columna en gel de sílice (hexano/EtOAc, 2:1). Se obtuvo el compuesto **13** del título (9 g, rendimiento 95 %) en forma de una goma amarilla pálida. Rf = 0,42 (detección UV).

5 **[0262]** b) N-Ciclopropil-N-piperidin-4-il-3-trifluorometil-bencenosulfonamida (**14**): N-(1-bencilpiperidin-4-il)-N-ciclopropil-3-trifluorometilbencenosulfonamida (**13**) (9,0 g, 20,52 mmol) se disolvió en etanol (100 mL). Se añadió agua (10 mL) a la mezcla, seguida por formiato amónico (12,94 g, 205,20 mmol) y paladio 10 % en carbón vegetal (1,0 g). La mezclas calentó bajo reflujo durante 2 horas. La mezcla se enfrió y se filtró a través de celite. El filtrado se concentró *al vacío* para proporcionar un residuo incoloro, que se repartió entre acetato de etilo (250 mL) y solución de carbonato potásico (250 mL). Se separó la fase orgánica, se secó (MgSO₄) y se concentró para proporcionar un sólido blanco, que se trituró con hexano(100 mL) para proporcionar el producto deseado **14** como un sólido blanco (6,0 g, rendimiento 84 %). LC: 100 %. ¹H NMR (CDCl₃): δ 8,15 (1H, s), 8,07 (1H, d, J = 7,9 Hz), 7,85 (1H, d, J = 7,9 Hz), 7,69 (1H, t, J = 7,9 Hz), 3,95 (1H, tt, J = 8,0, 3,8 Hz), 3,10 (2H, dd, J = 12,2, 3,8 Hz), 2,62 (2H, dt, J = 10,0, 2,2 Hz), 1,98 (1H, m), 1,83 (2H, dq, J = 12,2, 4,1 Hz), 1,62-1,50 (4H, m), 1,00 (2H, m), 0,78 (2H, m). MS: m/z = 349,2, 350,2 (M+H). TLC (SiO₂, acetato de etilo:metanol:amoníaco, 250:10:1): Rf = 0,30.

Ejemplo 4

N-Ciclopropil-N-[1-(naft-2-ilmetil)piperidin-4-il]- bencenosulfonamida (**15**)

20 **[0263]**

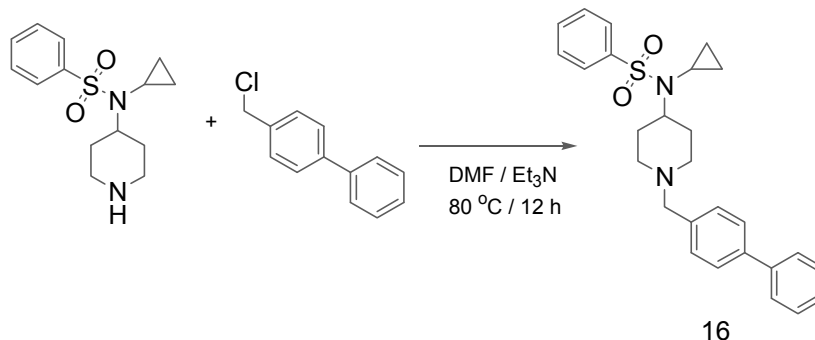


25 **[0264]** N-Ciclopropil-N-piperidin-4-il-bencenosulfonamida (56 mg, 0,2 mmol) se disolvió en DMF (2,5 ml) y se añadió trietilamina (75 µL, 54 mg, 0,54 mmol) seguido por 2-bromometil-naftaleno (88 mg, 0,4 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 12 horas a 80 °C y a continuación se evaporó el disolvente. El residuo se purificó por cromatografía *flash* para proporcionar 12,8 mg del producto deseado N-ciclopropil-N-[1-(naft-2-ilmetil)-piperidin-4-il]bencenosulfonamida (**15**). ¹H NMR (CDCl₃): δ 8,06-7,71 (m, 7 H), 7,61-7,44 (m, 5 H), 3,94-3,84 (m, 1 H), 3,68 (s, 2 H), 3,01-2,94 (m, 2 H), 2,18-1,94 (m, 5 H), 1,58-1,49 (m, 2 H), 1,02-0,96 (m, 2 H), 0,81-0,74 (m, 2 H). MS (EI): m/z 421 (M+ H⁺).

30 **Ejemplo 5**

N-Ciclopropil-N-[1-(4-fenilbencil)piperidin-4-il]-bencenosulfonamida (**16**)

[0265]

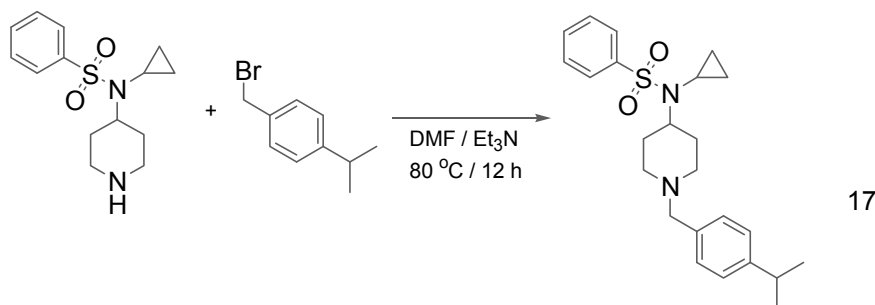


35 **[0266]** N-Ciclopropil-N-piperidin-4-il-bencenosulfonamida (56 mg, 0,2 mmol) se disolvió en DMF (2,5 ml) y se añadió trietilamina (75 µL, 54 mg, 0,54 mmol) seguida por 4-clorometil-bifenilo (81 mg, 0,4 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 12 horas a 80 °C y se evaporó el disolvente. El residuo se purificó por cromatografía *flash* para proporcionar 16,4 mg del producto deseado N-ciclopropil-N-[1-(4-fenilbencil)piperidin-4-il]bencenosulfonamida (**16**). ¹H NMR (CDCl₃): δ 7,92-7,85 (m, 1 H), 7,63-7,31 (m, 9 H), 7,30-7,25 (m, 4 H), 3,93-3,83 (m, 1 H), 3,54 (s, 2 H), 3,00-2,89 (m, 2 H), 2,14-1,89 (m, 5 H), 1,66-1,49 (m, 2 H + H₂O), 1,04-0,97 (m, 2 H), 0,81-0,72 (m, 2 H). LC: 98%. MS (EI): m/z 447 (M+ H⁺).

Ejemplo 6

N-Ciclopropil-N-[1-(4-isopropilbencil)piperidin-4-il]-bencenosulfonamida (17)

[0267]



[0268] N-Ciclopropil-N-piperidin-4-il-bencenosulfonamida (100 mg, 0,36 mmol) se disolvió en DMF (2,5 mL) y se añadió trietilamina (75 μ L, 54 mg, 0,54 mmol) seguida por 1-bromometil-4-isopropilbenceno (83,5 mg, 0,39 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 12 horas a 80 $^{\circ}$ C y a continuación se evaporó el disolvente. El residuo se purificó por cromatografía *flash* para proporcionar 29 mg del compuesto 17 del título como un aceite amarillo. 1 H NMR (CDCl_3): δ 7,88-7,83 (m, 2H), 7,59-7,47 (m, 3H), 7,21-7,14 (m, 4H), 3,89-3,78 (m, 1H), 3,45 (s, 2H), 2,95 -2,88 (m, 3H), 2,03-1,84 (m, 5H), 1,51-1,44 (m, m, 2H), 1,23 (d, 6H, $J = 7,01$ Hz), 1,01-0,93 (m, 2H), 0,79-0,69 (m, 2H). LC: 100%. MS (EI): m/z 413 ($\text{M}+\text{H}^+$).

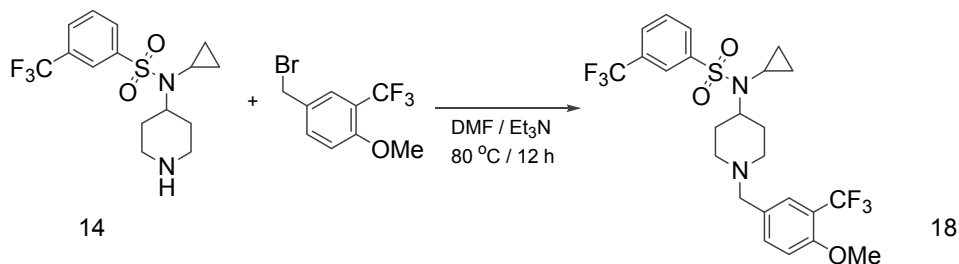
[0269] De forma similar, se preparó N-ciclopropil-N-[1-(4-dimetilaminobencil)piperidin-4-il]-3-trifluorometilbencenosulfonamida a partir de N-ciclopropil-N-piperidin-4-il-3-trifluorometilbencenosulfonamida y 1-bromometil-4-dimetilaminobenceno.

[0270] También, se preparó N-ciclopropil-N-[1-(4-tert-butilbencil)piperidin-4-il]-bencenosulfonamida a partir de N-ciclopropil-N-piperidin-4-il-bencenosulfonamida y 1-bromometil-4-tert-butilbenceno. LC: 100%, MS: $m/z = 427,2, 428,3$ ($\text{M}+\text{H}^+$). 1 H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7,85 (2H, m), 7,56 (1H, m), 7,50 (2H, m), 7,32 (2H, d, $J = 8,4$ Hz), 7,19 (2H, d, $J = 8,4$ Hz), 3,85 (1H, m), 3,44 (2H, s), 2,89 (1H, s), 2,87 (1H, s), 1,97 (5H, m), 1,59 (4H, s), 1,49 (1H, s), 1,47 (1H, s), 1,32 (9H, s), 0,97 (2H, m), 0,75 (2H, m).

Ejemplo 7

N-Ciclopropil-N-[1-(3-trifluorometil-4-metoxibencil)piperidin-4-il]-3-trifluorometilbencenosulfonamida (18)

[0271]



[0272] N-Ciclopropil-N-piperidin-4-il-3-trifluorometilbencenosulfonamida (200 mg, 0,57 mmol) se disolvió en DMF (4 mL) y se añadió trietilamina (200 μ L, 1,43 mmol) seguida por 4-bromometil-1-metoxi-2-trifluorometil-benceno (154 mg, 0,57 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 12 horas a 80 $^{\circ}$ C y a continuación se evaporó el disolvente. El residuo se purificó por cromatografía *flash* para proporcionar 244 mg del compuesto 18 del título como un sólido amarillo. 1 H NMR (CDCl_3): δ 8,14-8,11 (m, 1H), 8,07-8,03 (m, 1H), 7,86-7,80 (m, 1H), 7,70-7,64 (m, 1H), 7,50-7,47 (m, 1H), 7,42-7,37 (m, 1H), 6,96-6,91 (m, 1H), 3,93-3,79 (m, 4H), 3,42 (s, 2H), 2,91-2,80 (m, 2H), 2,03-1,85 (m, m, 5H), 1,53-1,44 (m, 2H), 1,02-0,96 (m, 2H), 0,83-0,76 (m, 2H). LC: 100%. MS (EI): m/z 537 ($\text{M}+\text{H}^+$).

[0273] De forma similar, N-ciclopropil-N-[1-(3-trifluorometil-4-metoxibencil)-piperidin-4-il]bencenosulfonamida se preparó a partir de N-ciclopropil-N-piperidin-4-il-bencenosulfonamida. LC: 98%. MS: $m/z = 469,2, 470,1$ ($\text{M}+\text{H}^+$). 1 H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7,86 (2H, m), 7,57 (1H, m), 7,49 (3H, m), 7,39 (1H, d, $J = 8,4$ Hz), 6,93 (1H, d, $J = 8,4$ Hz), 3,89 (3H, s),

3,84 (1H, m), 3,42 (2H, s), 2,84 (1H, s), 2,82 (1H, s), 1,95 (5H, m), 1,59 (2H, s), 1,51 (1H, s), 1,48 (1H, s), 0,97 (2H, m), 0,75 (2H, m).

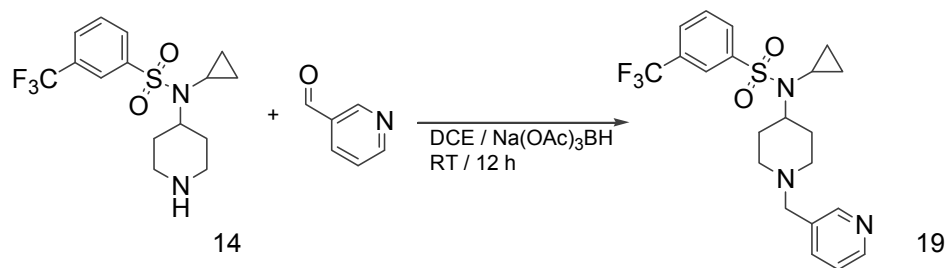
[0274] N-Ciclopropil-N-[1-(3-metil-4-metoxibencil)piperidin-4-il]-3-trifluorometilbencenosulfonamida se preparó a partir de 4-bromometil-1-metoxi-2-metilbenceno según el procedimiento anterior. LC: 99,6%. MS: $m/z = 483,1, 484,2 (M+H^+), 485,1 (M+2H^+)$. 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8,12 (1H, s), 8,04 (1H, d, $J = 7,6$ Hz), 7,82 (1H, d, $J = 6,8$ Hz), 7,66 (1H, m), 7,05 (2H, m), 6,75 (1H, m), 3,83 (1H, m), 3,81 (3H, m), 3,39 (2H, s), 2,88 (2H, m), 2,20 (3H, s), 1,96 (5H, m), 1,57 (2H, s), 1,49 (2H, s), 0,98 (2H, m), 0,78 (2H, m).

[0275] N-Ciclopropil-N-[1-(3-metil-4-metoxibencil)piperidin-4-il]bencenosulfonamida se preparó a partir de 4-bromometil-1-metoxi-2-metilbenceno y N-ciclopropil-N-piperidin-4-il-bencenosulfonamida según el procedimiento anterior. LC: 100%. MS: $m/z = 415,2, 416,2 (M+H^+)$. 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7,82 (2H, d, $J = 8,0$ Hz), 7,60 (1H, m), 7,52 (2H, m), 7,29 (1H, m), 7,21 (1H, s), 6,85 (1H, d, $J = 8,8$ Hz), 4,13 (2H, s), 4,05 (1H, s), 3,85 (3H, s), 3,54 (2H, m), 2,63 (4H, m), 2,22 (3H, s), 1,75 (3H, m), 0,93 (2H, m), 0,86 (2H, m).

Ejemplo 8

N-Ciclopropil-N-[1-(3-piridilmetil)piperidin-4-il]-3-trifluorometilbencenosulfonamida (19)

[0276]



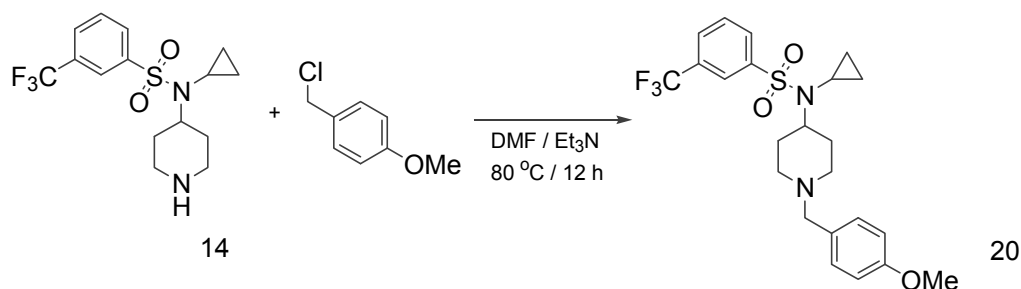
[0277] A una solución de N-ciclopropil-N-piperidin-4-il-3-trifluorometil-bencenosulfonamida (150 mg, 0,43 mmol) y piridin-3-carboxaldehído (46 mg, 0,43 mmol) en dicloroetano se añadió triacetoxiborohidruro sódico (128 mg, 0,60 mmol, 1,4 eq.). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas. Después de este periodo, se decantó la solución y se purificó mediante cromatografía *flash* para proporcionar el compuesto **19** del título como un aceite amarillo. 1H NMR ($CDCl_3$): δ 8,55-8,48 (m, 2H), 8,15-8,11 (m, 1H), 8,08-8,02 (m, 1H), 7,87-7,81 (m, 1H), 7,71-7,59 (m, 1H), 7,25-7,20 (m, 1H), 3,92-3,81 (m, 1H), 3,48 (s, 2H), 2,91-2,81 (m, 2H), 2,10-1,87 (m, 5H), 1,56-1,45 (m, 2H), 1,01-0,94 (m, m, 2H), 0,82-0,74 (m, 2H). LC: 100%. MS (EI): m/z 440 ($M+H^+$).

[0278] De forma similar, N-ciclopropil-N-[1-(4-quinolinilmetil)piperidin-4-il]-3-trifluorometilbencenosulfonamida se preparó a partir de quinolin-4-carboxaldehído. LC: 100%. MS: $m/z = 490,2, 491,1 (M+H^+), 492,1 (M+2H^+)$. 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8,85(1H, d, $J = 4$ Hz), 8,13 (3H, m), 8,06 (1H, d, $J = 7,6$ Hz), 7,83 (1H, d, $J = 7,2$ Hz), 7,70 (2H, m), 7,56 (1H, m), 7,41 (1H, d, $J = 4$ Hz), 3,90 (3H, m), 2,97 (1H, s), 2,94 (1H, s), 2,17 (2H, t, $J = 11$ Hz), 1,98 (3H, m), 1,56 (4H, m), 0,98 (2H, m), 0,80 (2H, m).

Ejemplo 9

N-Ciclopropil-N-[1-(4-metoxibencil)piperidin-4-il]-3-trifluorometilbencenosulfonamida (20)

[0279]



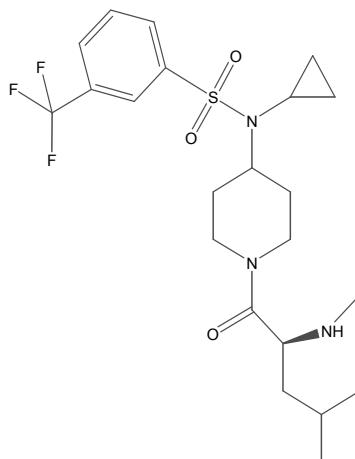
[0280] N-Ciclopropil-N-piperidin-4-il-3-trifluorometilbencenosulfonamida (150 mg, 0,43 mmol) se disolvió en DMF (3 mL) y se añadió trietilamina (150 μ L, 1,07 mmol, 2,5 eq.) seguido por 1-clorometil-4-metoxibenceno (58 mg, 0,43 mmol). La

mezcla de reacción se agitó durante 12 horas a 80 °C y a continuación se evaporó el disolvente. El residuo se purificó por cromatografía *flash* para proporcionar 244 mg del compuesto **20** del título como un aceite amarillo: $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): δ 8,15-8,10 (m, 1H), 8,07-8,01 (m, 1H), 7,85-7,80 (m, 1H), 7,67-7,62 (m, 1H), 7,23-7,15 (m, 2H), 6,87-6,82 (m, 2H), 3,91-3,76 (m, 4H), 3,42 (s, 2H), 2,93-2,88 (m, 2H), 2,03-1,87 (m, 5H), 1,52-1,43 (m, 2H), 1,01-0,94 (m, 2H), 0,81-0,73 (m, 2H). LC: 100%. MS (EI): m/z 469 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Ejemplo 10

(2S) N-ciclopropil-N-[1-(4-metil-2-metilamino-pentanoil)piperidin-4-il]-3-trifluorometilbencenosulfonamida (21)

[0281]



[0282] A una mezcla de N-ciclopropil-N-piperidin-4-il-3-trifluorometil-bencenosulfonamida (1,0 g, 2,9 mmol), BOC-L-Meleu-OH (0,72 g, 2,9 mmol), hidrato de 1-hidroxibenzotriazol (HOBt, 50 mg, 0,37 mmol), 4-dimetilaminopiridina (DMAP, 20 mg, 0,16 mmol) en diclorometano (20 mL) se le añadió 1,3-diisopropilcarbodiimida (DIC, 0,44 mL, 2,9 mmol) a temperatura ambiente bajo argón durante 15 minutos. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 8 horas. La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C, y el sólido se eliminó por filtración. La capa orgánica se lavó con solución acuosa de NaOH (2N, 15 mL). El disolvente se eliminó al vacío y el residuo se purificó mediante columna (gel de sílice, EtOAc/hexanos 3/7) para proporcionar el intermedio éster tert-butílico del ácido (1-{4-[ciclopropil-(3-trifluorometil-bencenosulfonil)amino]piperidin-1-carbonil}-3-metilbutil)metil-carbámico como un aceite incoloro pegajoso (1,3 g, 78 %). Este aceite pegajoso en diclorometano (10 mL) se trató con ácido trifluoroacético (1,5 mL) a 0 °C durante 2,5 horas, y a continuación el disolvente se eliminó al vacío. El residuo se disolvió en diclorometano (20 mL), se neutralizó con solución de NaOH 2N, se lavó con agua (5 mL) y salmuera (5 mL), y se concentró al vacío para conseguir el producto deseado como base libre (2S) N-ciclopropil-N-[1-(4-metil-2-metilaminopentanoil)piperidin-4-il]-3-trifluorometil-bencenosulfonamida (**21**) (aceite incoloro, 0,9 g, 90 %).

[0283] La base libre se disolvió en 1,4-dioxano y a continuación se trató con HCl (4N en 1,4-dioxano, 1,5 mL). La mezcla resultante se trituró con éter etílico (20 mL) y el material precipitado se recogió mediante filtración, se lavó con éter etílico (2x5 mL), y se secó al vacío durante 12 horas para conseguir el producto deseado **21** como sal de HCl (sólido blanco, 0,9 g, 93 %). $^1\text{H NMR}$ (sal de HCl, CD_3OD): δ 8,21 (d, 1H, $J = 8,1\text{Hz}$), 8,19 (s, 1H), 8,04 (d, 1H, $J = 8,3\text{Hz}$), 7,87 (dd, 1H, $J = 7,9$ y $8,0\text{Hz}$), 4,61-4,64 (m, 1H), 4,44-4,49 (m, 1H), 4,16-4,24 (m, 1H), 3,92-3,98 (m, 1H), 3,22-3,28 (m, 1H), 2,72-2,8 (m, 1H), 2,68 (s, 1,7H, NHCH_3), 2,72 (s, 1,3H, NHCH_3), 1,64-2,12 (m, 8H), 1,02-1,08 (m, 6H), 0,92-0,94 (m, 2H), 0,78-0,82 (m, 2H). MS (e/z): 476 ($m+1$).

[0284] De forma similar, (2R) N-ciclopropil-N-[1-(4-metil-2-metilamino-pentanoil)piperidin-4-il]-3-trifluorometilbencenosulfonamida se preparó usando BOC-D-Meleu-OH como material de partida. LC: 100%. MS: $m/z = 476$ ($\text{M}+\text{H}^+$). $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): δ 8,14 (bs, 1H), 8,06 (bd, 1H, $J = 8,11\text{Hz}$), 7,85 (bt, 1H, $J = 8,33\text{Hz}$), 7,71 (bt, 1H, $J = 7,67\text{Hz}$), 4,82-4,72 (m, 1H), 4,17-3,94 (m, 2H), 3,34-3,37 (m, 1H), 3,14-2,98 (m, 1H), 2,62-2,47 (m, 1H), 2,28 (d, 3H, $J = 10,08\text{Hz}$), 2,01-1,94 (m, 1H), 1,90-1,71 (m, 4H), 1,48-1,19 (m, 2H), 1,41-0,70 (m, 10H).

[0285] (2S) N-Ciclopropil-N-[1-(4-metil-2-metilaminopentanoil)-piperidin-4-il]-3-difluorometoxibencenosulfonamida se preparó siguiendo el procedimiento anterior usando N-ciclopropil-N-piperidin-4-il-3-difluorometoxibencenosulfonamida como material de partida que se puede preparar según el método descrito en el Ejemplo 3. LC: 100%. MS: $m/z = 474$ ($\text{M}+\text{H}^+$). $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): δ 7,76-7,71 (m, 1H), 7,67-7,64 (m, 1H), 7,59-7,54 (m, 1H), 7,40-7,35 (m, 1H), 6,61 (t, 1H, $J = 7,8\text{Hz}$), 4,79-4,71 (m, 1H), 4,15-3,92 (m, 2), 3,46-3,37 (m, 1H), 3,15-2,96 (m, 1H), 2,63-2,47 (m, 1H), 2,29 (d, 3H, $J = 10,74\text{Hz}$), 2,03-1,94 (m, 2H), 1,88-1,69 (m, 4H), 1,67-1,56 (m, 1H), 1,48-1,19 (m, 2H), 1,04-0,84 (m, 8H + H_2O), 0,82-0,70 (m, m, 2H).

[0286] Los compuestos siguientes se prepararon siguiendo el procedimiento anterior:

[0287] (2S) N-Ciclopropil-N-[1-(4-metil-2-metilaminopentanoil)-piperidin-4-il]-2-fluoro-3-trifluorometilbencenosulfonamida: LC: 100%. MS: m/z = 494 (M+H⁺). ¹H NMR (CDCl₃): δ 8,29-8,22 (m, 1H), 7,92-7,83 (m, 1H), 7,39-7,33 (m, 1H), 4,87-4,75 (m, 1H), 4,33-4,21 (m, 1H), 4,10-3,95 (m, 1H), 3,61-3,44 (m, 1H), 3,22-3,03 (m, 1H), 2,71-2,55 (m, 1H), 2,51-2,24 (m, 6H), 2,23-2,11 (m, 1H), 2,07-1,69 (m, 5H), 1,54-1,22 (m, 2H), 1,01-0,64 (m, 10H + H₂O);

[0288] (2S) N-[1-(2-Aminopentanoil)piperidin-4-il]-N-ciclopropil-3-trifluorometilbencenosulfonamida: LC: 100%. MS: m/z = 448 (M+H⁺). ¹H NMR (CD₃OD): δ 8,24-8,16 (m, 2H), 8,06-8,00 (m, 1H), 7,90-7,84 (m, 1H), 4,66-4,54 (m, 1H), 4,46-4,36 (m, 1H), 4,25-4,09 (m, 1H), 3,99-3,88 (m, 1H), 3,28-3,16 (m, 1H), 2,80-2,68 (m, 1H), 2,14-2,02 (m, 1H), 2,02-1,59 (m, 6H), 1,55-1,35 (m, 2H), 1,06-0,97 (m, 3H), 0,96-0,87 (m, 2H), 0,84-0,74 (m, 2H);

[0289] (2S) N-Ciclopropil-N-[1-(2-metilaminopentanoil)piperidin-4-il]-3-trifluorometilbencenosulfonamida: LC: 100%. MS: m/z = 462 (M+H⁺). ¹H NMR (CD₃OD): δ 8,24-8,16 (m, 2H), 8,07-8,01 (m, 1H), 7,91-7,84 (m, 1H), 4,68-4,58 (m, 1H), 4,49-4,38 (m, 1H), 4,24-4,12 (m, 1H), 4,00-3,90 (m, 1H), 3,30-3,18 (m, 1H), 2,87-2,70 (m, 1H), 2,66 (d, 3H, J = 11,4 Hz), 2,14-2,04 (m, 1H), 2,02-1,60 (m, 6H), 1,56-1,28 (m, 2H), 1,07-0,96 (m, 3H), 0,96-0,89 (m, 2H), 0,84-0,76 (m, 2H);

[0290] (2S) N-[1-(2-Amino-3-dimetilbutanoil)piperidin-4-il]-N-ciclopropil-3-trifluorometilbencenosulfonamida: LC: 100%. MS: m/z = 462 (M+H⁺). ¹H NMR (CD₃OD): δ 8,23-8,14 (m, 2H), 8,05-7,99 (m, 1H), 7,90-7,83 (m, 1H), 4,71-4,61 (m, 1H), 4,33-4,24 (m, 1H), 4,22-4,09 (m, 1H), 3,27-3,11 (m, 2H), 2,81-2,64 (m, 1H), 2,11-2,02 (m, 1H), 2,01-1,78 (m, 2H), 1,77-1,61 (m, 2H), 1,16-1,04 (m, 9H), 0,99-0,86 (m, 2H), 0,84-0,77 (m, 2H);

[0291] (2S) N-[1-(2-Amino-2-ciclohexiletanoil)piperidin-4-il]-N-ciclopropil-3-trifluorometilbencenosulfonamida: LC: 100%. MS: m/z = 488,2 (M+H⁺). ¹H NMR (400 MHz, MeOD): δ 8,40 (2H, m), 8,19 (1H, m), 7,87 (1H, t, J = 7,5 Hz), 4,61 (1H, d, J = 11,5 Hz), 4,23 (1H, m), 4,17 (1H, m), 3,22 (1H, m), 2,75 (1H, q, J = 11,5 Hz), 2,11 (1H, m), 1,61-1,98 (10H, m), 1,03-1,39 (5H, m), 0,92 (2H, m), 0,79 (2H, m);

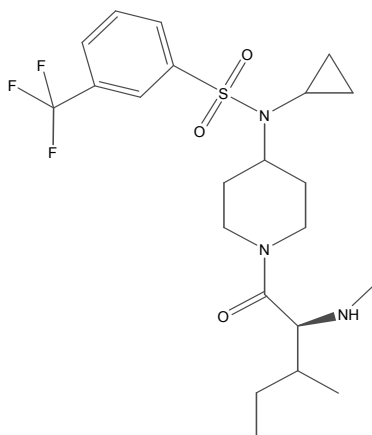
[0292] (2R) N-[1-(2-Amino-2-ciclohexiletanoil)piperidin-4-il]-N-ciclopropil-3-trifluorometilbencenosulfonamida: LC: 100%. MS: m/z = 488,1, 489,1 (M+H⁺). ¹H NMR (400 MHz, MeOD): δ 8,20 (2H, m), 7,99 (1H, d, J = 12 Hz), 7,87 (1H, t, J = 7,5 Hz), 4,62 (1H, d, J = 7,5 Hz), 4,28 (1H, m), 4,18 (1H, m), 3,98 (1H, m), 3,19 (1H, m), 2,76 (1H, m), 2,06 (1H, m), 1,75 (10H, m), 1,21 (5H, m), 0,92 (2H, m), 0,80 (2H, m); y

[0293] (2S) N-Ciclopropil-N-[1-(2-metilamino-2-feniloetanoil)-piperidin-4-il]-3-trifluorometilbencenosulfonamida: LC: 100%. MS: m/z = 496,2, 497,2 (M+H⁺). ¹H NMR (400 MHz, MeOD): δ 8,07 (3H, m), 7,82 (1H, m), 7,53 (5H, m), 5,44 (1H, m), 4,63 (1H, d, J = 7,5 Hz), 4,02 (1H, m), 3,82 (1H, m), 3,12 (1H, m), 2,67 (4H, m), 1,73 (4H, m), 0,58 (5H, m).

Ejemplo 11

(2S) N-Ciclopropil-N-[1-(3-metil-2-metilaminopentanoil)-piperidin-4-il]-3-trifluorometilbencenosulfonamida (22)

[0294]



[0295] Una mezcla de N-ciclopropil-N-piperidin-4-il-3-trifluorometil-bencenosulfonamida (100 mg, 0,29 mmol), BOC-L-Melle-OH (70 g, 0,29 mmol), hidrato de 1-hidroxibenzotriazol (HOBt, 39 mg, 0,29 mmol), clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (EDCI, 55 mg, 0,29 mmol), y DMF (5 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se vertió en 20 mL de acetato de etilo, se lavó con 5 mL de solución de HCl 2N, NaHCO₃ saturado (20 mL), agua (10 mL), y salmuera (10 mL). La capa orgánica se concentró al vacío, y se purificó

mediante columna (gel de sílice, EtOAc/hexano 1/1) para conseguir el intermedio éster tert-butilico del ácido (1-{4-[ciclopropil-(3-trifluorometilbencenosulfonyl)amino]-piperidin-1-carbonil]-2-metilbutil)metilcarbámico como aceite incoloro.

[0296] El intermedio se disolvió en 1,4-dioxano (3 mL), y a continuación se trató con solución de HCl (4N en 1,4-dioxano, 2 mL) a temperatura ambiente durante 4 horas. La mezcla de reacción se trituró con éter etílico (20 mL), y el material precipitado se recogió por filtración, se lavó con éter etílico (2x5 mL), y se secó al vacío durante 12 horas para conseguir el material deseado (2S) N-ciclopropil-N-[1-(3-metil-2-metilaminopentanoil)piperidin-4-il]-3-trifluorometilbencenosulfonamida (**22**) como sal de HCl (sólido blanco, 80 mg, rendimiento 54%). ¹H NMR (sal de HCl, CD₃OD): δ 8,22 (d, 1H, J = 7,7 Hz), 8,17 (s, 1H), 8,04 (d, 1H, J = 8,1 Hz), 7,87 (dd, 1H, J = 7,7 y 8,3 Hz), 4,62-4,68 (m, 1H), 4,3-4,38 (m, 1H), 4,14-4,22 (m, 1H), 3,94-4,02 (m, 1H), 3,22-3,29 (m, 1H), 2,74-2,82 (m, 1H), 2,65 (s, 1,7H, NHCH₃), 2,62 (s, 1,3H, NHCH₃), 1,6-2,1 (m, 7H), 0,98-1,2 (m, 7H), 0,88-0,94 (m, 2H), 0,78-0,82 (m, 2H). LC: 100%. MS (e/z): 476 (m+1).

Ejemplo 12

N-[1-(2-Amino-3-m-tolilpropionil)piperidin-4-il]-N-ciclopropil-3-trifluorometilbencenosulfonamida (**23**)

[0297] Una mezcla de N-ciclopropil-N-piperidin-4-il-3-trifluorometil-bencenosulfonamida (400 mg, 1,15 mmol), ácido 2-*tert*-butoxicarbonilamino-3-m-tolil-propiónico (334 mg, 1,2 mmol), hidrato de 1-hidroxibenzotriazol (HOBt, 50 mg, 0,37 mmol), clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (EDCI, 218 mg, 1,15 mmol), y DMF (5 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 8 horas. La mezcla de reacción se vertió en 20 mL de acetato de etilo, se lavó con 5 mL de solución de HCl 2N, NaHCO₃ saturado (20 mL), agua (10 mL), y salmuera (10 mL). La capa orgánica se concentró al vacío y se purificó mediante columna (gel de sílice, EtOAc/hexano 1/1) para conseguir el intermedio éster tert-butilico del ácido [2-{4-[ciclopropil-(3-trifluorometilbencenosulfonyl)-amino]piperidin-1-il}-1-(3-metilbencil)-2-oxo-etil]carbámico como aceite incoloro (600 mg, rendimiento 85 %).

[0298] El intermedio se disolvió en 1,4-dioxano (5 mL), y a continuación se trató con solución de HCl (4N en 1,4-dioxano, 2mL) a temperatura ambiente durante 4 horas. La mezcla de reacción se trituró con éter etílico (20 mL), y el material precipitado se recogió por filtración, se lavó con éter etílico (2x5 mL), y se secó al vacío durante 12 horas para conseguir el compuesto **23** del título como sal de HCl (sólido blanco, 400 mg, rendimiento 70 %). LC: 98 %. ¹H NMR (DMSO-d₆): δ 8,31 (bs, 3H), 8,12 (m, 2H), 8,06 (s, 1H), 7,89 (m, 1H), 7,11 (cm, 4H), 4,58 (m, 1H), 4,40 (m, 1H), 3,91 (m, 1H), 3,07 (m, 1H), 2,88 (m, 1,5H), 2,36 (m, 0,5H), 2,26 (d, 3H), 1,79-1,99 (m, 1H), 1,43-1,71 (m, 2,5H), 1,28 (m, 1H), 0,92 (d, 0,5H), 0,74 (d, 4H), 0,15 (q, 0,5H). MS (e/z): 510 (m+1).

[0299] Los siguientes compuestos se prepararon de forma similar:

[0300] N-[1-[2-Amino-3-(4-fluorofenil)propionil]piperidin-4-il]-N-ciclopropil-3-trifluorometilbencenosulfonamida: LC: 100%. MS: m/z = 514,2, 515,2 (M+H⁺). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8,17 (6H, m), 7,91 (1H, t, J = 7,5 Hz), 7,23 (4H, m), 4,64 (1H, m), 4,38 (1H, m), 4,02 (1H, m), 3,73 (1H, m), 2,95 (3H, m), 1,19-1,98 (4,5H, m), 0,77 (4,5H, m);

[0301] N-[1-(2-Amino-3-o-tolilpropionil)piperidin-4-il]-N-ciclopropil-3-trifluorometilbencenosulfonamida: LC: 100%. MS: m/z = 589,2, 590,2 (M+H⁺). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8,15 (6H, m), 7,91 (1H, t, J = 7,5 Hz), 7,15 (4H, m), 4,62 (1H, m), 4,38 (1H, m), 4,00 (1H, m), 3,69 (1H, m), 2,95 (3H, m), 2,19 (3H, m), 1,10-2,01 (4,5H, m), 0,76 (4H, m), 0,56 (0,5H, m); y

[0302] N-[1-[2-Amino-3-(4-*tert*-butilfenil)propionil]piperidin-4-il]-N-ciclopropil-3-trifluorometilbencenosulfonamida: LC: 100 %. MS: m/z = 552,3, 553,3 (M+H⁺). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8,13 (6H, m), 7,90 (1H, m), 7,32 (2H, m), 7,19 (1H, d, J = 7,5 Hz), 7,10 (1H, d, J = 7,5 Hz), 4,61 (1H, m), 4,43 (1H, m), 3,89-4,01 (1H, m), 3,62 (1H, m), 2,92 (3H, m), 1,54-2,02 (3H, m), 1,15 (11H, m), 0,75 (4H, m).

Ejemplo 13

N-[1-[2-Amino-3-(4-cianofenil)propionil]piperidin-4-il]-N-ciclopropil-3-trifluorometilbencenosulfonamida (**24**)

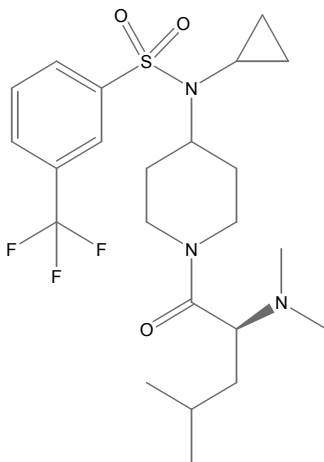
[0303] Una mezcla de N-ciclopropil-N-piperidin-4-il-3-trifluorometilbencenosulfonamida (400 mg, 1,15 mmol), ácido 2-*tert*-butoxicarbonilamino-3-(4-cianofenil)propiónico (320 mg, 1,2 mmol), hidrato de 1-hidroxibenzotriazol (HOBt, 50 mg, 0,37 mmol), clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (EDCI, 218 mg, 1,15 mmol), y DMF (5 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 8 horas. A continuación la mezcla de reacción se vertió en 20 mL de acetato de etilo, se lavó con 5 mL de solución de HCl 2N, NaHCO₃ saturado (20 mL), agua (10 mL), y salmuera (10 mL). La capa orgánica se concentró al vacío y se purificó mediante columna (gel de sílice, EtOAc/hexano 1/1) para conseguir el intermedio éster tert-butilico del ácido (1-(4-cianobencil)-2-{4-[ciclopropil-(3-trifluorometilbencenosulfonyl)amino]piperidin-1-il}-2-oxo-etil)carbámico como aceite incoloro.

[0304] El intermedio se disolvió en 1,4-dioxano (5 mL), y a continuación se trató con solución de HCl (4N en 1,4-dioxano, 2mL) a temperatura ambiente durante 4 horas. La mezcla de reacción se trituró con éter etílico (20 mL), y el material precipitado se recogió por filtración, se lavó con éter etílico (2x5 mL), y se secó al vacío durante 12 horas para conseguir el compuesto **24** del título como sal de HCl (sólido blanco, 400 mg, rendimiento 67 %). ¹H NMR (sal de HCl, DMSO-d₆): δ 8,28-8,36 (br, 3H, NH₂·HCl), 8,18 (dd, J = 8,1 y 8,7 Hz), 8,13 (d, 1H, J = 8,3 Hz), 8,11 (s, 1H), 7,92 (dd, 1H, J = 7,8 y 7,9 Hz), 7,83 (d, 1H, J = 8,3 Hz), 7,81 (d, 1H, J = 8,3 Hz), 7,46 (d, 1H, J = 8,1 Hz), 7,41 (d, 1H, J = 8,3 Hz), 4,68-4,76 (m, 1H), 4,34-4,39 (m, 1H), 4,02-4,08 (m, 1H), 3,74-3,78 (m, 1H), 2,98-3,18 (m, 2,5H), 2,56-2,66 (m, 2H), 1,96-1,99 (m, 0,5H), 1,25-1,86 (m, 4H), 0,73-0,83 (m, 4H). LC: 100%. MS (e/z): 521 (m+1).

10 Ejemplo 14

(2S) N-Ciclopropil-N-[1-(2-dimetilamino-4-metilpentanoil)piperidin-4-il]-3-trifluorometilbencenosulfonamida (25)

[0305]



15

[0306] Una mezcla de (2S) N-ciclopropil-N-[1-(4-metil-2-metilamino-pentanoil)piperidin-4-il]-3-trifluorometilbencenosulfonamida (véase el Ejemplo 10, 323 mg, 0,7 mmol), metanol (4 mL), paraformaldehído (50 mg, 1,0 mmol), NaBH₃(CN) (132 mg, 2 mmol), y ácido acético (0,01 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 20 horas. Los disolventes se eliminaron al vacío. El residuo se disolvió en diclorometano (15 mL), y se trató con K₂CO₃ acuoso saturado (5 mL). La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera, se concentró al vacío, y se purificó en columna (gel de sílice, EtOAc/hexano 3/7) para proporcionar el compuesto del título (2S) N-ciclopropil-N-[1-(2-dimetilamino-4-metilpentanoil)piperidin-4-il]-3-trifluorometil-bencenosulfonamida como sólido blanco (30 mg, rendimiento 10 %). ¹H NMR (CDCl₃): δ 8,14 (s, 1H), 8,08 (d, 1H, J = 7,9Hz), 7,87 (d, 1H, J = 7,7 Hz), 7,7 (dd, 1H, J = 7,7 y 8,1 Hz), 4,7-4,76 (m, 1H), 4,18-4,24 (m, 1H), 4,06-4,12 (m, 1H), 3,34-3,4 (m, 1H), 2,94-3,06 (m, 1H), 2,44-2,54 (m, 1H), 2,26 (br, 6H), 1,35-1,98 (m, 8H), 0,94-1,02 (m, 2H), 0,86-0,95 (m, 6H), 0,74-0,78 (m, 2H). LC: 100%. MS (e/z), 490 (m+1).

20

25

[0307] De forma similar, (2R) N-ciclopropil-N-[1-(2-dimetilamino-4-metilpentanoil)piperidin-4-il]-3-trifluorometilbencenosulfonamida se preparó a partir de (2R) N-ciclopropil-N-[1-(4-metil-2-metilamino-pentanoil)piperidin-4-il]-3-trifluorometilbencenosulfonamida (véase el Ejemplo 10). LC: 100%. MS: m/z = 490,2, 491,2 (M+H⁺). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8,13 (1H, s), 8,06 (1H, d, J = 7,7 Hz), 7,86 (1H, d, J = 7,9 Hz), 7,69 (1H, t, J = 7,9 Hz), 4,77-4,68 (1H, m), 4,23 (1H, m), 4,09 (1H, m), 3,36 (1H, m), 3,08-2,92 (1H, m), 2,57-2,43 (1H, m), 2,25 (6H, s), 1,95 (2H, m), 1,77 (3H, m), 1,60 (1H, m), 1,45 (1H, m), 1,39-1,23 (1H, m), 1,01-0,81 (8H, m), 0,74-(2H, m).

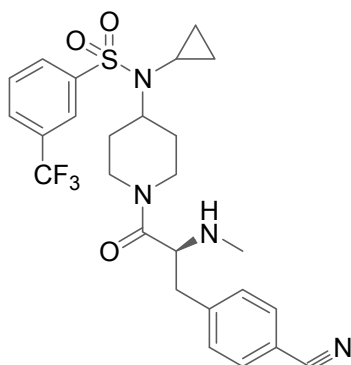
30

35

Ejemplo 15

(2S) N-{1-[3-(4-Cianofenil)-2-metilaminopropionil]piperidin-4-il}-N-ciclopropil-3-trifluorometilbencenosulfonamida (26)

[0308]



5 **[0309]** Una mezcla de N-{1-[2-amino-3-(4-cianofenil)propionil]piperidin-4-il}-N-ciclopropil-3-trifluorometilbencenosulfonamida (véase el Ejemplo 13, 300 mg, 0,58 mmol), MeI (830 mg, 5,9 mmol), y DMF (5 mL) se trató con NaH (67 mg, 60% aceite mineral, 1,8 mmol) a temperatura ambiente durante 20 horas. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (20 mL), y se lavó con agua (5 mL) y salmuera (5 mL). La capa orgánica se evaporó y el residuo se purificó en columna (gel de sílice, EtOAc/hexano 1/1) para proporcionar el compuesto del título N-{1-[3-(4-cianofenil)-2-metilamino-propionil]piperidin-4-il}-N-ciclopropil-3-trifluorometil-bencenosulfonamida (**26**) como base libre, que se disolvió en 1,4-dioxano (4 mL), y se trató con solución de HCl (4N in 1,4-dioxano, 1 mL). La mezcla resultante se trituró con éter etílico (10 mL), y el material precipitado se recogió por filtración, se lavó con éter etílico (2x5 mL), y se secó al vacío durante 12 horas para conseguir el compuesto **26** del título como sal de HCl (sólido blanco, 0,2 g, rendimiento 65 %). ¹H NMR (sal de HCl, CD₃OD): δ 8,12-8,19 (m, 2H), 8,03 (d, 1H, J = 9,2 Hz), 7,86 (dd, 1H, J = 7,7 y 7,8 Hz), 7,77 (dd, 2H, J = 4,3 y 8,1 Hz), 7,49 (dd, 2H, J = 1,9 y 8,3 Hz), 4,76-4,79 (m, 1H), 4,52-4,59 (m, 1H), 3,96-4,06 (m, 1H), 3,6-3,7 (m, 1H), 3,34-3,38 (m, 1H), 3,06-3,14 (m, 2H), 2,68-2,72 (m, 3H, NCH₃), 2,34-2,65 (m, 2H), 1,52-2,02 (m, 4H), 0,62-0,92 (m, 4H). LC: 100%. MS (e/z): 535 (m+1).

[0310] Los siguientes compuestos se prepararon de forma similar:

20 **[0311]** N-Ciclopropil-N-[1-(2-metilamino-3-o-tolilpropionil)piperidin-4-il]-3-trifluorometilbencenosulfonamida: LC: 100%. MS: m/z = 524,3, 525,3 (M+H⁺). ¹H NMR (400 MHz, MeOD): δ 8,11 (2H, m), 8,00 (1H, m), 7,83 (1H, m), 7,28-7,11 (2H, m), 7,09-6,96 (2H, m), 4,68 (1H, m), 4,59-4,49 (1H, m), 3,93 (1H, m), 3,68-3,49 (1H, m), 3,21 (1H, m), 2,94 (1H, m), 2,72-2,58 (4H, m), 2,51-2,07 (4H, m), 2,03-1,73 (2H, m), 1,65-1,39 (2H, m), 1,27-0,40 (5H, m);

25 **[0312]** N-Ciclopropil-N-[1-(2-metilamino-3-m-tolilpropionil)piperidin-4-il]-3-trifluorometilbencenosulfonamida: LC: 100%. MS: m/z = 524,3, 525,3 (M+H⁺). ¹H NMR (400 MHz, MeOD): δ 8,07 (2H, m), 7,97 (1H, m), 7,81 (1H, m), 7,26-7,05 (4H, m), 4,66-4,49 (2H, m), 3,91-3,76 (1H, m), 3,40-3,20 (2H, m), 3,12-2,88 (2H, m), 2,73 (3H, d), 2,64-2,54 (1H, t), 2,34-2,28 (3H, s), 2,00-1,91 (1H, m), 1,82-1,64 (2H, m), 1,61-1,31 (2H, m), 1,10-1,01 (1H, m), 0,87-0,65 (4H, m);

30 **[0313]** N-Ciclopropil-N-[1-[3-(4-fluorofenil)-2-metilaminopropionil]piperidin-4-il]-3-trifluorometilbencenosulfonamida: LC: 100%. MS: m/z = 528,2, 529,2 (M+H⁺). ¹H NMR (400 MHz, MeOD): δ 8,09 (2H, m), 7,98 (1H, d, J = 7,5 Hz), 7,81 (1H, t, J = 7,9 Hz), 7,28 (1H, m), 7,20 (1H, m), 7,80 (2H, m), 4,69-4,63 (1H, m), 4,53 (1H, d), 4,02-3,88 (1H, m), 3,67-3,52 (1H, m), 3,28-2,93 (3H, m), 2,71-2,57 (4H, m), 2,55-2,23 (1H, m), 2,03-1,73 (2H, m), 1,65-1,41 (2H, m), 1,33-0,51 (5H, m);

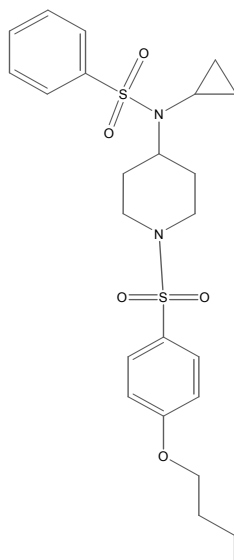
35 **[0314]** N-Ciclopropil-N-[1-[3-(4-tert-butilfenil)-2-metilamino-propionil]piperidin-4-il]-3-trifluorometilbencenosulfonamida: LC: 100%. MS: m/z = 566,2, 567,3 (M+H⁺). ¹H NMR (400 MHz, MeOD): δ 8,10 (2H, m), 8,00 (1H, d), 7,82 (1H, t), 7,40 (2H, m), 7,23 (1H, d), 7,13 (1H, d), 4,60-4,40 (2H, m), 3,97-3,72 (1H, m), 3,46 (1H, t), 3,09 (1H, m), 3,01-2,31 (6H, m), 2,01-1,87 (1H, m), 1,78-1,57 (2H, m), 1,57-0,57 (16H, m); y

40 **[0315]** (2S) N-Ciclopropil-N-[1-(2-metilamino-3-fenilpropionil)-piperidin-4-il]-3-trifluorometilbencenosulfonamida: LC: 100%. MS: m/z = 510 (M+H⁺). ¹H NMR (CDCl₃): δ 8,12 (1H, s), 8,09 (1H, d), 7,98 (1H, d), 7,82 (1H, m), 7,36 (2H, m), 7,21 (2H, m), 7,15 (1H, t), 4,69 (1H, t), 4,53 (1H, d), 3,92 (1H, m), 3,60 (2H, d), 3,33 (1H, d), 2,99 (1H, m), 2,68 (3H, d), 2,30 (1H, m), 2,02 (1H, m), 1,86 (1H, m), 1,64 (2H, m), 1,21 (1H, m), 0,78 (4H, m), 0,60 (1H, m).

Ejemplo 16

N-[1-(4-Butoxifenilsulfonil)piperidin-4-il]-N-ciclopropilbencenosulfonamida (27)

5 [0316]



10 [0317] 143 mg (0,513 mmol) de N-ciclopropil-N-piperidin-4-il-bencenosulfonamida (disponible en Lancaster) y 128 mg (0,513 mmol) de cloruro de 4-butoxifenilosulfonilo (disponible en Matrix Scientific) se disolvieron cada uno en 5 mL de diclorometano (DCM) y a continuación se combinaron. Se añadieron 1,5 eq. de diisopropiletilamina (DIEA) (0,134 mL) a la mezcla mediante jeringa. La mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente y a continuación se concentró al vacío. El producto resultante **27** se purificó a través de una columna de gel de sílice con un gradiente de 0 % a 20 % EtOAc en hexanos y el material puro se concentró (rendimiento 24 %, sólido blanco). $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): δ 7,813-7,783 (m, 2H), 7,673-7,636 (m, 2H), 7,597-7,553 (m, 1H), 7,520-7,475 (m, 2H), 7,011-6,974 (m, 2H), 4,053-4,020 (t, 2H), 3,821-3,721 (m, 3H), 2,266-2,200 (t, 2H), 2,033-1,902 (m, 3H), 1,843-1,779 (m, 2H), 1,601-1,470 (m, 4H), 1,015-0,978 (t, 3H), 0,935-0,896 (m, 2H), 0,761-0,712 (m, 2H). LC: 100%. MS (e/z): 494 ($\text{M}+\text{H}^+$).

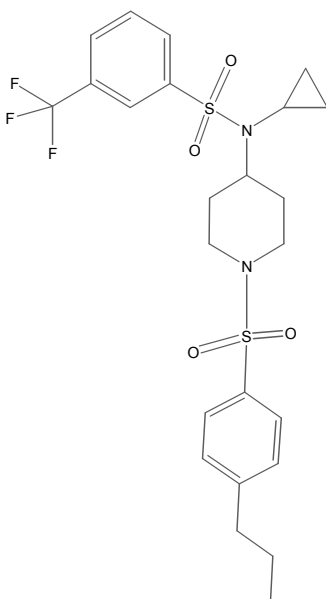
15

Ejemplo 17

N-Ciclopropil-N-[1-(4-propilfenilsulfonil)piperidin-4-il]-3-trifluorometilbencenosulfonamida (28)

20

[0318]



[0319] 150 mg (0,434 mmol) de N-ciclopropil-N-piperidin-4-il-3-trifluorometilbencenosulfonamida (disponible en Lancaster) y 95 mg (0,434 mmol) de cloruro de 4-propilfenilosulfonilo (disponible en Matrix Scientific) se disolvieron cada

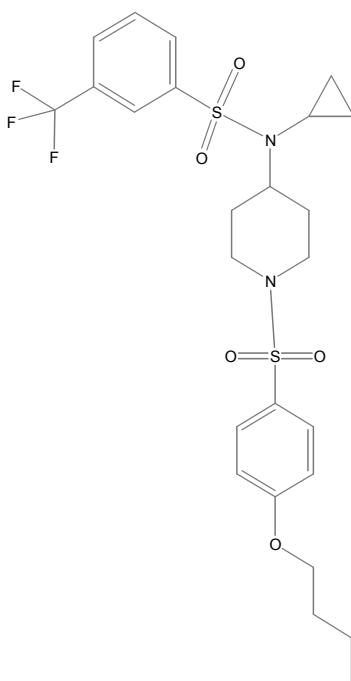
uno en 10 mL de DCM y a continuación se combinaron. Se añadieron 1,5 eq. de DIEA (0,113 mL) a la mezcla mediante jeringa. La mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente y a continuación se concentró al vacío. El producto resultante **28** se purificó a través de una columna de gel de sílice con un gradiente de 0 % a 20 % de EtOAc en hexanos y el material puro se concentró (rendimiento 11 %, sólido blanco). $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): δ 8,053 (s, 1H), 8,003-7,982 (d, 1 H), 7,852-7,832 (d, 1H), 7,686-7,630 (m, 3H), 7,366-7,340 (d, 2H), 3,868-3,764 (m, 3H), 2,699-2,660 (t, 2H), 2,313-2,246 (t, 2H), 2,071-1,900 (m, 3H), 1,738-1,587 (m, 4H), 0,991-0,954 (t, 3H), 0,936-0,896 (m, 2H), 0,789-0,739 (m, 2H). LC: 100%. MS (e/z): 532 ($\text{M}+\text{H}^+$).

[0320] De forma similar, se puede preparar N-ciclopropil-N-[1-(4-propilfenilsulfonyl)piperidin-4-il]bencenosulfonamida partiendo de N-ciclopropil-N-piperidin-4-il-bencenosulfonamida. Además, se puede preparar N-ciclopropil-N-[1-(5-dimetilaminonaftilsulfonyl)piperidin-4-il]bencenosulfonamida según el procedimiento descrito anteriormente partiendo de N-ciclopropil-N-piperidin-4-il-bencenosulfonamida y cloruro de 5-dimetilaminonaftilsulfonylo.

Ejemplo 18

N-[1-(4-butoxifenilsulfonyl)piperidin-4-il]-N-ciclopropil-3-trifluorometilbencenosulfonamida (29)

[0321]



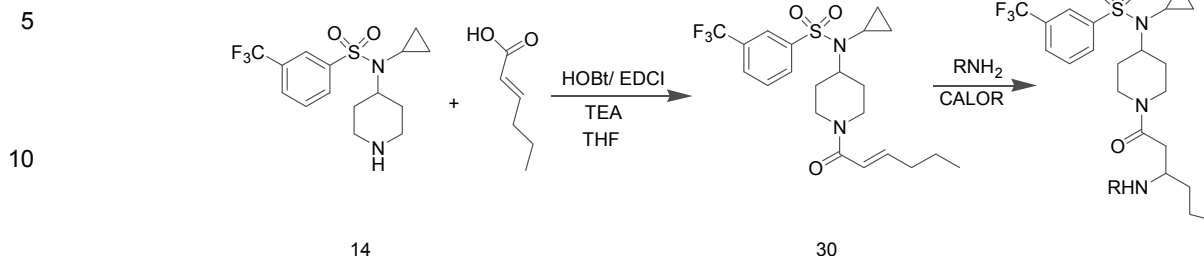
[0322] 150 mg (0,434 mmol) de N-ciclopropil-N-piperidin-4-il-3-trifluorometilbencenosulfonamida (disponible en Lancaster) y 108 mg (0,434 mmol) de cloruro de 4-butoxifenilsulfonylo (disponible en Matrix Scientific) se disolvieron cada uno en 10 mL de DCM y a continuación se combinaron. Se añadieron 1,5 eq. de DIEA (0,113 mL) a la mezcla mediante jeringa. La mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente y a continuación se concentró al vacío. El producto resultante **29** se purificó a través de una columna de gel de sílice con un gradiente de 0 % a 20 % de EtOAc en hexanos y el material puro se concentró (rendimiento 25 %, sólido blanco). $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): δ 8,058 (s, 1H), 8,003-7,983 (d, 1H), 7,851-7,831 (d, 1H), 7,688-7,641 (m, 3H), 7,017-6,980 (m, 2H), 4,055-4,022 (t, 2H), 3,843-3,746 (m, 3H), 2,286-2,226 (t, 2H), 2,068-1,901 (m, 3H), 1,843-1,773 (m, 2H), 1,6151-1,470 (m, 4H), 1,014-0,976 (t, 3H), 0,944-0,903 (m, 2H), 0,793-0,744 (m, 2H). LC: 100%. MS(e/z): 562 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Ejemplo 19

N-Ciclopropil-N-{1-[3-(4-metilpiperazinil)hexanoil]piperidin-4-il}-3-trifluorometilbencenosulfonamida (31)

N-Ciclopropil-N-{1-[3-(piperidin-1-il)hexanoil]piperidin-4-il}-3-trifluorometilbencenosulfonamida (32)

[0323]



15 [0324] a) N-Ciclopropil-N-(1-hex-2-enoil-piperidin-4-il)-3-trifluorometilbencenosulfonamida (**30**): N-ciclopropil-N-(piperidin-4-il)-3-trifluorometilbencenosulfonamida (6,0 g, 17,22 mmol) y ácido 2-hexenoico (1,79 g, 17,22 mmol) se añadieron en THF seco (100 mL) bajo atmósfera de nitrógeno. HOBT (2,79 g, 20,66 mmol) y EDCI (3,69 g, 20,66 mmol), y trietilamina (7,2 mL, 51,66 mmol) se añadieron a la mezcla. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla resultante se repartió entre EtOAc y cloruro sódico 1,0 M (250 mL). Se separó la capa orgánica, se secó (MgSO₄), y se concentró para proporcionar un producto crudo en forma de una goma, que se cristalizó con hexano/éter (2:1) para proporcionar el compuesto deseado **30** (7,58 g, 100 % rendimiento) como un sólido blanco. LC: 100 %. MS: m/z = 445,2 (M+H), 467,3 (M + Na). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): (1: 1 mezcla de rotámeros) δ 8,14 (1H, s), 8,07 (1H, d, J = 7,5 Hz), 7,88 (1H, d, J = 7,5 Hz), 7,70 (1H, t, J = 7,5 Hz), 6,86 (1H, dt, J = 15,0, 6,0 Hz), 6,32 (1H, d, J = 15,0 Hz), 4,75 (1H, bd, J = 10,7 Hz), 4,10 (2H, m), 3,06 (1H, bt, J = 13,0 Hz), 2,56 (1H, bt, J = 13,0 Hz), 2,20 (2H, q, J = 8,9 Hz), 1,95 (1H, m), 1,90-1,45 (7H, m), 1,05-0,85 (5H, m), 0,75 (2H, m).

20

25

[0325] b) N-Ciclopropil-N-{1-[3-(4-metilpiperazinil)hexanoil]-piperidin-4-il}-3-trifluorometilbencenosulfonamida (**31**): N-ciclopropil-N-(1-hex-2-enoil-piperidin-4-il)-3-trifluorometilbencenosulfonamida (**30**) (250 mg, 0,56 mmol) y N-metilpiperazina (1,80 g, 18 mmol) se mezclaron juntos en un vial de tapón de rosca y se calentaron a 130 °C en un bloque metálico durante 3 días. La mezcla se enfrió y se evaporó al vacío, y el residuo se purificó mediante cromatografía de columna en gel de sílice (EtOAc/MeOH/NH₂OH, 100:10:1) para proporcionar el compuesto **31** del título (120 mg, 39 % de rendimiento) como un sólido blanco. ¹H NMR (CDCl₃): δ 8,14 (s, 1H), 8,06 (d, 1H), 7,87 (d, 1H), 7,71 (t, 1H), 4,71 (d, 1H), 4,09 (t, 1H), 3,95 (d, 1H), 3,07 (m, 2H), 2,51 (m, 9H), 2,25 (m, 3H), 2,16 (m, 1H), 1,95 (m, 1H), 1,73 (m, 4H), 1,35 (m, 5H), 0,99 (m, 1H), 0,80 (m, 6H). LC: 100%. MS (M+H⁺): 545.

30

35

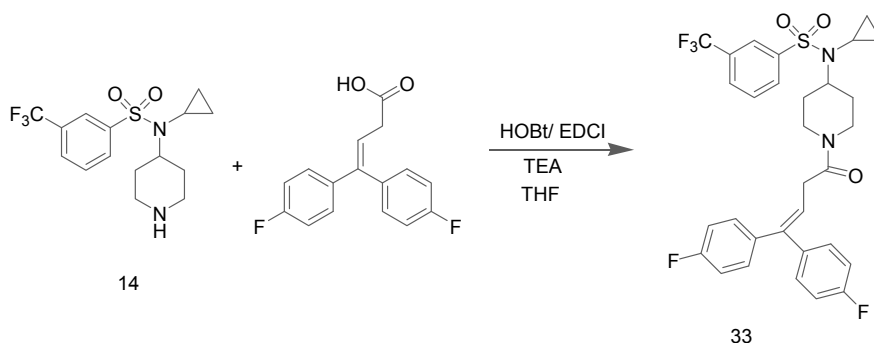
[0326] Siguiendo el procedimiento descrito anteriormente, N-ciclopropil-N-(1-hex-2-enoil-piperidin-4-il)-3-trifluorometilbencenosulfonamida (**30**) se hizo reaccionar con piperidina y se obtuvo N-ciclopropil-N-{1-[3-(piperidin-1-il)hexanoil]piperidin-4-il}-3-trifluorometilbencenosulfonamida (**32**) como un sólido blanco. ¹H NMR (CDCl₃): δ 8,15 (s, 1H), 8,06 (d, 1H), 7,87 (d, 1H), 7,71 (t, 1H), 4,71 (d, 1H), 4,09 (m, 1H), 3,95 (d, 1H), 3,02 (m, 2H), 2,39 (m, 6H), 2,15 (m, 1H), 1,96 (m, 1H), 1,80 (m, 3H), 1,40 (m, 11H), 0,96 (m, 1H), 0,80 (m, 6H). LC: 100%. MS (M+H⁺): 530.

40

Ejemplo 20

N-Ciclopropil-N-{1-[4,4-bis(4-fluorofenil)-but-3-enoil]piperidin-4-il}-3-trifluorometilbencenosulfonamida (**33**)

[0327]



50 [0328] N-Ciclopropil-N-{1-[4,4-bis(4-fluorofenil)-but-3-enoil]piperidin-4-il}-3-trifluorometilbencenosulfonamida (**33**) se preparó por reacción de N-ciclopropil-N-piperidin-4-il-3-trifluorometilbencenosulfonamida con ácido 4,4-bis(4-fluorofenil)-but-3-enoico siguiendo el procedimiento descrito para la síntesis de N-ciclopropil-N-(2-hexenoil)piperidin-4-il-3-trifluorometilbencenosulfonamida (**30**) en el Ejemplo 19, paso a. ¹H NMR (CDCl₃): δ 8,12 (s, 1H), 8,03 (d, 1H), 7,86 (d,

1H), 7,71 (t, 1H), 7,15 (m, 6H), 6,96 (m, 2H), 6,21 (t, 1H), 4,68 (m, 1H), 4,02 (m, 1H), 3,61 (m, 1H), 3,15 (d, 2H), 2,93 (m, 1H), 2,51 (m, 1H), 1,93 (m, 1H), 1,69 (m, 2H), 1,25 (m, 1H), 0,90 (m, 5H). LC: 100%. MS (M+H⁺): 605.

[0329] De forma similar, se prepararon los siguientes compuestos:

[0330] N-Ciclopropil-N-{1-[4-(4-fluorofenil)-4-oxobutanoil]-piperidin-4-il}-3-trifluorometilbencenosulfonamida se preparó a partir de N-ciclopropil-N-(piperidin-4-il)-3-trifluorometilbencenosulfonamida y ácido 4-(4-fluorofenil)-4-oxo-butanoico. LC: 100 %. MS: m/z = 527 (M+H⁺). ¹H NMR (CDCl₃): δ 8,14 (1H, s), 8,04 (3H, m), 7,87 (1H, d), 7,70 (1H, t), 7,12 (2H, t), 4,68 (1H, d), 4,09 (2H, m), 3,30 (2H, m), 3,09 (1H, t), 2,77 (2H, m), 2,53 (1H, t), 1,85 (5H, m), 0,92 (2H, m), 0,75 (2H, m);

[0331] N-Ciclopropil-N-[1-(3,3-difenilpropanoil)piperidin-4-il]-3-trifluorometilbencenosulfonamida se preparó a partir de N-ciclopropil-N-(piperidin-4-il)-3-trifluorometilbencenosulfonamida y ácido 3,3-difenilpropanoico. LC: 100 %. MS: m/z = 557 (M+H⁺). ¹H NMR (CDCl₃): δ 8,11 (1H, s), 8,02 (1H, d), 7,84 (1H, d), 7,70 (1H, t), 7,23 (10H, m), 4,64 (2H, m), 3,98 (1H, m), 3,85 (1H, d), 3,00 (2H, m), 2,82 (1H, t), 2,37 (1H, t), 1,86 (1H, m), 1,60 (4H, m), 0,91 (1H, m), 0,72 (3H, m);

[0332] N-Ciclopropil-N-{1-[4,4-bis(4-fluorofenil)butanoil]piperidin-4-il}-3-trifluorometilbencenosulfonamida se preparó a partir de N-ciclopropil-N-(piperidin-4-il)-3-trifluorometilbencenosulfonamida y ácido 4,4-bis(4-fluorofenil)butanoico. LC: 100 %. MS: m/z = 607 (M+H⁺). ¹H NMR (CDCl₃): δ 8,12 (1H, s), 8,04 (1H, d), 7,86 (1H, d), 7,69 (1H, t), 7,16 (4H, dd), 6,98 (4H, dd), 4,71 (1H, d), 3,98 (1H, d), 3,80 (1H, t), 3,68 (1H, d), 2,91 (1H, t), 2,50 (1H, t), 2,33 (2H, m), 2,21 (2H, m), 1,93 (1H, m), 1,75 (4H, m), 0,91 (4H, m);

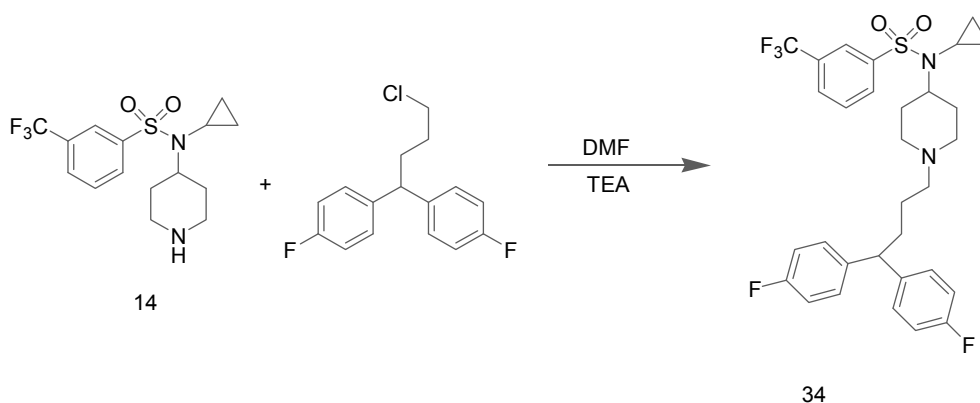
[0333] N-Ciclopropil-N-{1-[4,4-bis(4-fluorofenil)butanoil]piperidin-4-il}-2-trifluorometilbencenosulfonamida se preparó a partir de N-ciclopropil-N-(piperidin-4-il)-2-trifluorometilbencenosulfonamida y ácido 4,4-bis(4-fluorofenil)butanoico, que se puede preparar según Sindelar *et al.* (*Collectión of Czechoslovak Chemical Communications* 38(12): 3879-3901 (1973)). LC: 100 %. MS: m/z = 607 (M+H⁺). ¹H NMR (CDCl₃): δ 8,29 (1H, d), 7,88 (1H, d), 7,72 (2H, m), 7,18 (4H, dd), 6,98 (4H, dd), 4,76 (1H, d), 4,25 (1H, m), 3,95 (1H, m), 3,72 (1H, d), 3,00 (1H, t), 2,55 (1H, t), 2,30 (5H, m), 1,84 (4H, m), 0,61 (2H, m), 0,49 (1H, m), 0,36 (1H, m); y

[0334] N-Ciclopropil-N-{1-[(3-trifluorometil-4-metoxi)benzoil]piperidin-4-il}-3-trifluorometilbencenosulfonamida se preparó a partir de N-ciclopropil-N-(piperidin-4-il)-3-trifluorometilbencenosulfonamida y 3-trifluorometil-4-metoxifenona. LC: 100%. MS: m/z = 551 (M+H⁺). ¹H NMR (CDCl₃): δ 8,15 (1H, s), 8,07 (1H, d), 7,86 (1H, d), 7,69 (2H, m), 7,58 (1H, d), 7,02 (1H, d), 4,13 (1H, m), 4,08 (3H, s), 2,98 (2H, m), 1,98 (4H, m), 1,65 (3H, m), 0,94 (2H, t), 0,80 (2H, t).

Ejemplo 21

N-Ciclopropil-N-{1-[4,4-bis(4-fluorofenil)butil]piperidin-4-il}-3-trifluorometilbencenosulfonamida (34)

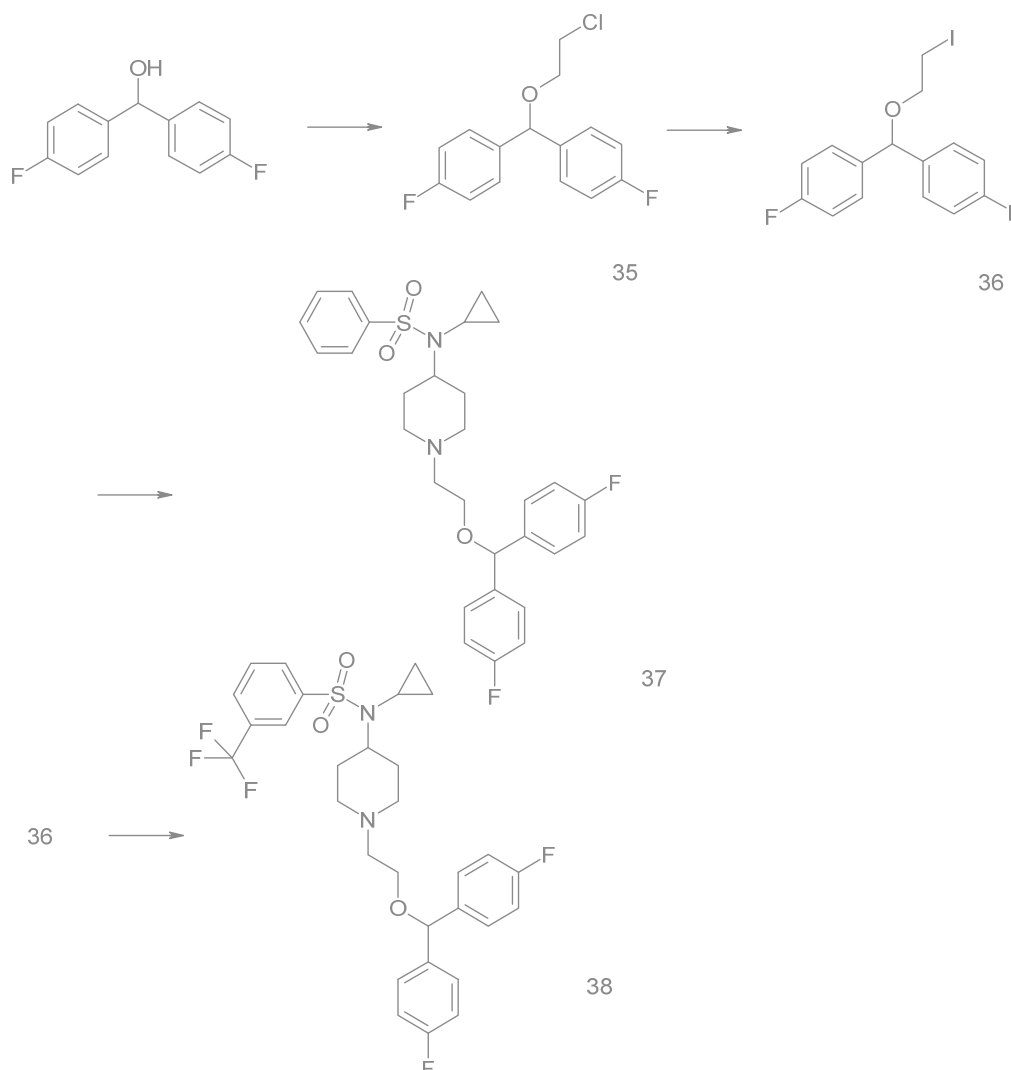
[0335]



[0336] Se preparó N-Ciclopropil-N-{1-[4,4-bis(4-fluorofenil)butil]piperidin-4-il}-3-trifluorometilbencenosulfonamida (**34**) disolviendo N-ciclopropil-N-piperidin-4-il-3-trifluorometilbencenosulfonamida (110,6 mg, 0,318 mmol) en 10 mL de DMF y seguido por la adición de trietilamina (48,3 mg, 0,477 mmol) y cloruro de bis(4-fluorofenil)butilo (98,2 mg, 0,350 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante la noche a 85 °C. El compuesto crudo se purificó mediante cromatografía de columna en gel de sílice (hexano/EtOAc, 7:3 para proporcionar el compuesto **34** del título como un sólido amarillo pegajoso. ¹H NMR (CDCl₃): δ 8,12 (s, 1H), 8,04 (d, 1H), 7,84 (d, 1H), 7,61 (t, 1H), 7,13 (dd, 4H), 6,94 (t, 4H), 3,84 (t, 2H), 2,85 (d, 2H), 2,30 (t, 2H), 1,92 (m, 7H), 1,48 (m, 2H), 1,37 (m, 2H), 0,96 (m, 2H), 0,75 (m, 2H). LC: 100%. MS(M+H⁺): 593.

[0337] De forma similar, se preparó N-ciclopropil-N-{1-[4,4-bis(4-fluorofenil)butil]-piperidin-4-il}bencenosulfonamida. LC: 100 %. MS: m/z = 525,3, 526,2 (M+H⁺). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 11,1 (1H, br), 7,81-7,84 (2H, m), 7,59-7,63 (1H, m), 7,5-7,54 (2H, m), 7,12-7,16 (4H, m), 6,95-6,99 (4H, m), 4,08-4,14 (1H, m), 3,86-3,89 (1H, m), 3,48-3,52 (2H, m), 2,92-2,96 (2H, m), 2,57-2,74 (4H, m), 1,95-2,05 (3H, m), 1,7-1,8 (4H, m), 0,9-0,95 (4H, m).

5

Ejemplo 22**N-Ciclopropil-N-{1-[2-bis(4-fluorofenil)metoxietil]piperidin-4-il}bencenosulfonamida (37)**10 **N-Ciclopropil-N-{1-[2-bis(4-fluorofenil)metoxietil]piperidin-4-il}-3-trifluorometilbencenosulfonamida (38)****[0338]**

15 **[0339] a)** 1-[Bis(4-fluorofenil)metoxi]-2-cloroetano (**35**): Una mezcla de 2-cloroetano (2,7 g, 34 mmol), ácido sulfúrico (0,8 g, 8 mmol) y 5 mL de tolueno se calentó suavemente a 40 °C, y se trató con una solución de 4,4'-difluorobenzohidrol (5 g, 23 mmol) en tolueno. La solución resultante se calentó a 85 °C. La mezcla de reacción se enfrió después de 3 horas, se diluyó con tolueno, se lavó varias veces con NaHCO₃ saturado y agua, se secó sobre Na₂SO₄, y se evaporó. El crudo **35** se usó en el paso siguiente sin más purificación.

20

[0340] b) 1-[Bis(4-fluorofenil)metoxi]-2-yodoetano (**36**): 1-[Bis(4-fluorofenil)metoxi]-2-cloroetano (**35**) (888 mg, 3 mmol) se disolvió en 5 mL de metil etil cetona, y se añadió yoduro sódico (1,3 g, 8,4 mmol). La mezcla se calentó a 80 °C durante la noche. La LC/MS reveló un 80 % de conversión. El sólido se filtró y el filtrado se concentró. El compuesto crudo **36** se usó en el paso siguiente sin más purificación.

25

[0341] c) N-Ciclopropil-N-{1-[2-bis(4-fluorofenil)metoxietil]-piperidin-4-il}bencenosulfonamida (**37**): 1-[Bis(4-fluorofenil)metoxi]-2-yodoetano (**36**) (393 mg, 1,05 mmol) se disolvió en 3 mL de metil etil cetona y esta mezcla se añadió a N-ciclopropil-N-(4-piperidinil)bencenosulfonamida (200 mg, 0,71 mmol) y K_2CO_3 (294 mg, 2,2 mmol). La mezcla se calentó entonces a 80 °C durante la noche. Se añadió agua y se usó EtOAc para extraer el producto. La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 y se evaporó. El producto crudo se purificó mediante columna de gel de sílice eluyendo con CH_2Cl_2 y CH_2Cl_2 /EtOAc (4:1) para conseguir el compuesto **37** del título como un aceite marrón claro: 1H NMR ($CDCl_3$): δ 7,878-7,849 (d, 2H), 7,600-7,557 (m, 1H), 7,535-7,490 (m, 2H), 7,282-7,231 (m, 4H), 7,029-6,970 (m, 4H), 5,300 (s, 1H), 3,870-3,790 (m, 1H), 3,536-3,506 (t, 2H), 2,928-2,899 (d, 2H), 2,642-2,612 (t, 2H), 2,109-2,053 (t, 2H), 2,000-1,868 (m, 3H), 1,523-1,492 (d, 2H), 0,980-0,940 (m, 2H), 0,760-0,712 (m, 2H). LC: 98%. MS (e/z): 527 (M+H⁺).

[0342] N-Ciclopropil-N-{1-[2-bis(4-fluorofenil)metoxietil]piperidin-4-il}-3-trifluorometilbencenosulfonamida (**38**): 1-[Bis(4-fluorofenil)-metoxi]-2-yodoetano (**36**) (294 mg, 0,79 mmol) se disolvió en 5 mL de metil etil cetona y la mezcla se añadió a N-ciclopropil-N-(4-piperidinil)-3-(trifluorometil)bencenosulfonamida (200 mg, 0,57 mmol) y K_2CO_3 (157 mg, 1,1 mmol). La mezcla se calentó entonces a 80 °C durante la noche. Se añadió agua a la mezcla, y se usó EtOAc para extraer el producto. La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 y se evaporó. El producto crudo se purificó mediante columna de gel de sílice eluyendo con CH_2Cl_2 y CH_2Cl_2 /EtOAc (4:1) para conseguir el compuesto **38** del título como aceite amarillo. 1H NMR ($CDCl_3$): δ 8,127 (s, 1H), 8,061-8,042 (d, 1H), 7,856-7,833 (d, 1H), 7,694-7,655 (t, 1H), 7,282-7,233 (m, 4H), 7,035-6,972 (m, 4H), 5,302 (s, 1H), 3,882-3,806 (t, 1H), 3,551-3,491 (t, 2H), 2,965-2,887 (d, 2H), 2,670-2,605 (t, 2H), 2,127-2,064 (t, 2H), 1,986-1,939 (m, 3H), 1,531-1,493 (d, 2H), 0,992-0,952 (m, 2H), 0,794-0,760 (m, 2H). LC: 100%. MS (e/z): 596 (M+H⁺).

Ejemplo 23

N-Ciclopropil-N-{1-[2-bis(4-fluorofenil)metoxietil]piperidin-4-il}-3-trifluorometilbencenosulfonamida (**38**)

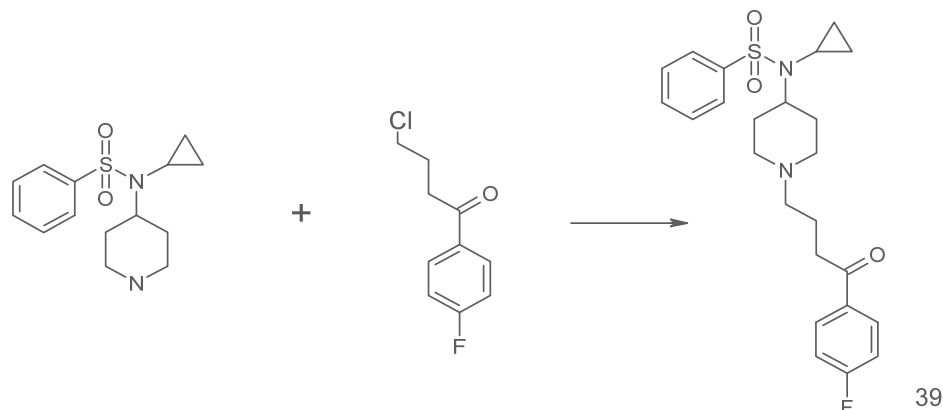
[0343] a) 1-[Bis(4-fluorofenil)metoxi]-2-cloroetano (**35**): Una mezcla de 2-cloroetanol (2,3 mL, 34 mmol), tolueno (5 mL), y ácido sulfúrico (0,44 mL, 8,2 mmol) se calentó suavemente a 40 °C y se trató con una solución de 4,4'-difluorobenzohidrol (5,0 g, 22,7 mmol) en tolueno (5 mL). La solución resultante se calentó a 85 °C y se agitó durante 3 horas. Después de dejar que la reacción volviera a temperatura ambiente, la misma se diluyó con tolueno y se lavó con solución acuosa saturada de $NaHCO_3$, se lavó con agua y se secó sobre sulfato sódico. El disolvente se evaporó hasta producir 6,07 g (95 % rendimiento) del producto como un aceite amarillo.

[0344] b) N-Ciclopropil-N-{1-[2-bis(4-fluorofenil)metoxietil]-piperidin-4-il}-3-trifluorometilbencenosulfonamida (**38**): Una mezcla de 1-[bis(4-fluorofenil)metoxi]-2-cloroetano (3,0 g, 10,7 mmol), yoduro sódico (4,3 g, 28,9 mmol), y MEK (20 mL) se calentó a 80 °C durante 24 horas. Después de dejar que la reacción volviera a temperatura ambiente, al misma se filtró. A una alícuota del filtrado (0,78 mmol) se le añadió carbonato potásico (294 mg, 2,13 mmol) y N-ciclopropil-N-(piperidin-4-il)-3-trifluorometilbencenosulfonamida (0,71 mmol). La mezcla se calentó a 80 °C durante 16 horas. Después de que la TLC indicara que la reacción se había completado, se añadió agua y EtOAc a la mezcla de reacción. Se separaron las fases, y la fase acuosa se extrajo dos veces con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua, se lavaron con salmuera, se secaron con sulfato sódico, y se concentraron. A continuación se llevó a cabo la purificación usando cromatografía de gel de sílice tal como se describe en el Ejemplo 22.

Ejemplo 24

N-Ciclopropil-N-{1-[4-(4-fluorofenil)-4-oxobutil]piperidin-4-il}bencenosulfonamida (**39**)

[0345]



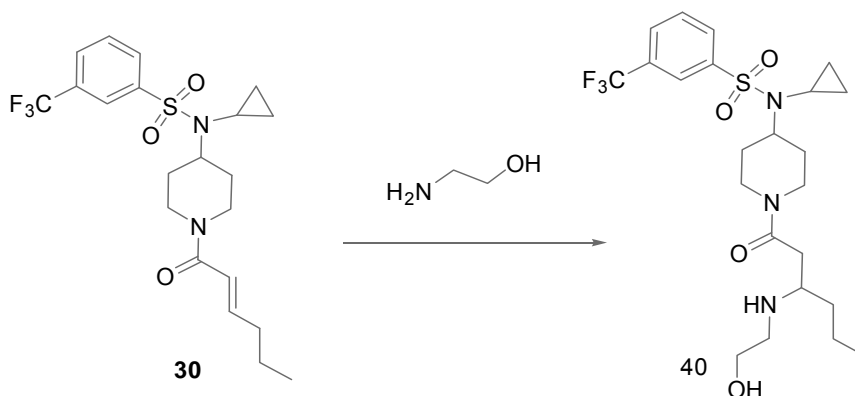
[0346] Se preparó N-Ciclopropil-N-{1-[4-(4-fluorofenil)-4-oxobutil]piperidin-4-il}bencenosulfonamida (**39**) como sigue. Una mezcla de N-ciclopropil-N-(4-piperidinil)bencenosulfonamida (100 mg, 0,36 mmol), 4-cloro-4'-fluorobutirolfenona (79

mg, 0,39 mmol) y TEA (54 mg, 0,54 mmol) en DMF se calentó a 70 °C durante 36 horas. El disolvente se eliminó y el producto crudo se purificó en una columna de gel de sílice, eluyendo primero con CH₂Cl₂, a continuación con EtOAc y 10 % MeOH/EtOAc, para conseguir el compuesto **39** del título como un aceite naranja. ¹H NMR (CDCl₃): δ 8,006-7,956 (m, 2H), 7,868-7,844 (d, 2H), 7,599-7,556 (m, 1H), 7,535-7,490 (m, 2H), 7,147-7,089 (t, 2H), 3,855-3,773 (m, 1H), 2,950-2,871 (m, 4H), 2,421-2,330 (t, 2H), 2,020-1,772 (m, 7H), 1,518-1,454 (d, 2H), 0,950-0,910 (m, 2H), 0,730-0,682 (m, 2H). LC: 98%. MS (e/z): 446 (M+H⁺).

Ejemplo 25

10 N-Ciclopropil-N-{1-[3-(2-hidroxietilamino)hexanoil]piperidin-4-il}-3-trifluorometilbencenosulfonamida (40)

[0347]



15 [0348] N-Ciclopropil-N-(1-hex-2-enoil-piperin-4-il)-3-trifluorometilbencenosulfonamida (250 mg, 0,56 mmol) y 2-
aminoetanol (2 mL) se mezclaron juntos en un vial de tapón de rosca y se calentaron a 130 °C en un bloque de metal
durante 3 días. La mezcla enfriada se evaporó al vacío y el residuo se purificó mediante cromatografía de columna en
gel de sílice (EtOAc/MeOH/NH₂OH, 100:10:1) para conseguir el compuesto **40** del título (95 mg). ¹H NMR (CDCl₃): δ
8,21 (d, J=7,9 Hz, 1H), 8,12 (d, J=8,5 Hz, 1H), 8,10 (br s, 1H), 7,91 (dd, J=7,76, 7,78 Hz, 1H), 4,43 (d, J=13,0 Hz, 1H),
4,10 (m, 1H), 3,90 (d, J=12,1 Hz, 1H), 3,55 (m, 2H), 3,25 (m, 1H), 3,05 (m, 1H), 2,86 (m, 2H), 2,60 (m, 3H), 2,00 (m, 1H),
20 1,82-1,21 (m, 8H), 0,85 (m, 5H), 0,75 (m, 2H). LC: 100%. MS: 506,2 (M+1).

Ejemplo 26

25 N-Ciclopropil-N-[1-(3-tiomorfolin-4-il-hexanoil)piperidin-4-il]-3-trifluorometilbencenosulfonamida (41)

[0349] Se preparó N-Ciclopropil-N-[1-(3-tiomorfolin-4-il-hexanoil)piperidin-4-il]-3-trifluorometilbencenosulfonamida (**41**)
como sigue. N-ciclopropil-N-(1-hex-2-enoil-piperidin-4-il)-3-trifluorometilbencenosulfonamida (**30**) (250 mg, 0,56 mmol) y
tiomorfolina (2 mL) se calentaron juntos a 130 °C durante 3 días en un Reacti-vial sellado. El vial se enfrió en hielo y a
continuación la mezcla enfriada se evaporó a sequedad *in vacuo* en un Speed-Vac[®]. El residuo se sometió a
30 cromatografía *flash* en sílice eluyendo con acetato de etilo:hexano (1:1) para proporcionar el compuesto **41** del título
(110 mg, 36 %) como un sólido blanco. LC: 100 %. MS: m/z = 548,3, 549,3 (M+H). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): (1: 1
mezcla de rotámeros) δ 8,15 (1H, s), 8,06 (1H, d, J = 7,5 Hz), 7,88 (1H, d, J = 7,5 Hz), 7,70 (1H, t, J = 7,5 Hz), 4,73 (1H,
d, J = 17,7 Hz), 4,10 (1H, m), 3,95 (1H, d, J = 17,7 Hz), 3,05 (2H, m), 2,84 (2H, m), 2,74 (2H, m), 2,67-2,43 (6H, m), 2,15
(1H, m), 1,96 (1H, m), 1,75 (3H, m), 1,52-1,22 (4H, m), 0,98 (1H, m), 0,93-0,70 (6H, m).

Ejemplo 27

40 N-Ciclopropil-N-[1-(3-morfolin-4-il-hexanoil)piperidin-4-il]-3-trifluorometilbencenosulfonamida (42)

[0350] N-Ciclopropil-N-[1-(3-morfolin-4-il-hexanoil)piperidin-4-il]-3-trifluorometilbencenosulfonamida (**42**) se preparó
mediante reacción de N-ciclopropil-N-(1-hex-2-enoil-piperidin-4-il)-3-trifluorometilbencenosulfonamida (**30**) (250 mg, 0,56
mmol) y morfolina (2 mL) tal como se ha descrito en el Ejemplo 26 anterior. El residuo se sometió a cromatografía *flash*
en sílice eluyendo con acetato de etilo:metanol:amoníaco (100:10:1) para proporcionar el compuesto **42** del título (120
45 mg, 40 %) como un sólido blanco. LC: 100 %. MS: m/z = 532,3, 533,3 (M+H). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): (1: 1 mezcla
de rotámeros) δ 8,15 (1H, s), 8,07 (1H, d, J = 7,5 Hz), 7,88 (1H, d, J = 7,5 Hz), 7,70 (1H, t, J = 7,5 Hz), 4,75 (1H, d, J =
15 Hz), 4,10 (1H, m), 3,96 (1H, d, J = 15 Hz), 3,70 (4H, m), 3,09 (2H, m), 2,64-2,44 (6H, m), 2,20 (1H, dd, J = 8,8 Hz),
1,99 (1H, m), 1,50-1,25 (4H, m), 1,02-0,70 (7H, m).

Ejemplo 28

50 N-Ciclopropil-N-[1-(3-pirrolidin-1-ilhexanoil)piperidin-4-il]-3-trifluorometilbencenosulfonamida (43)

[0351] Se preparó N-Ciclopropil-N-[1-(3-pirrolidin-1-ilhexanoil)piperidin-4-il]-3-trifluorometilbencenosulfonamida (**43**) mediante reacción de N-ciclopropil-N-(1-hex-2-enoil-piperidin-4-il)-3-trifluorometilbencenosulfonamida (**30**) (250 mg, 0,56 mmol) y pirrolidina (2 mL) tal como se ha descrito en el Ejemplo 26 anterior. El residuo se sometió a cromatografía *flash* en sílice eluyendo con acetato de etilo:metanol:amoníaco (100:10:1) para proporcionar el compuesto **43** del título como sólido blanco (140 mg, 48 %). LC: 98,9 %. m/z = 516,3, 517,3 (M+H). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): (1: 1 mezcla de rotámeros) δ 8,14 (1H, s), 8,05 (1H, d, J = 7,5 Hz), 7,86 (1H, d, J = 7,5 Hz), 7,70 (1H, t, J = 7,5 Hz), 4,75 (1H, d, J = 15 Hz), 4,10 (1H, m), 3,97 (1H, d, J = 15 Hz), 3,05 (2H, m), 2,65-2,45 (6H, m), 2,35 (1H, m), 1,96 (1H, m), 1,85-1,30 (16H, m), 0,98 (1H, m), 0,92-0,70 (6H, m).

Ejemplo 29

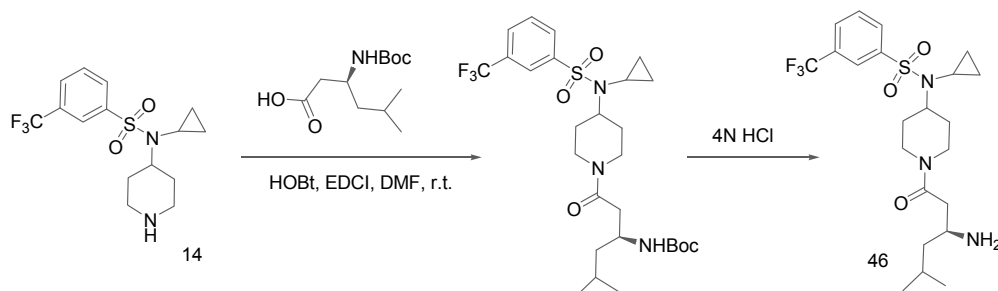
N-Ciclopropil-N-[1-(3-dimetilaminohexanoil)piperidin-4-il]-3-trifluorometilbencenosulfonamida (**44**)

[0352] N-ciclopropil-N-(1-hex-2-enoil-piperidin-4-il)-3-trifluorometilbencenosulfonamida (**30**) (250 mg, 0,56 mmol) y dimetilamina en metanol (2M, 3 mL) se calentaron en un React-vial sellado a 120 °C durante 24 horas. La solución enfriada se evaporó a sequedad *in vacuo* y el residuo se sometió a cromatografía *flash* en sílice eluyendo con acetato de etilo (3 x longitudes de columna) seguido por acetato de etilo:metanol:amoníaco (100:10:1) para proporcionar el compuesto **44** del título (150 mg, 34 %) como un sólido blanco. TLC (SiO₂, acetato de etilo:metanol:amoníaco, 100:10:1) R_f = 0,15 (detección UV, reactivo de Dragendorff). LC: 100 %. MS: m/z = 490,3, 491,2 (M + H). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): (1: 1 mezcla de rotámeros) δ 8,14 (1H, s), 8,07 (1H, d, J = 8 Hz), 7,88 (1H, d, J = 8 Hz), 7,70 (1H, t, J = 8 Hz), 4,74 (1H, d, J = 12 Hz), 4,07 (1H, m), 3,95 (1H, d, J = 12 Hz), 3,05 (2H, m), 2,50 (2H, m), 2,24 (6H, s), 2,15 (1H, 2d), 1,96 (1H, m), 1,86-1,69 (3H, m), 1,58-1,24 (6H, m), 0,98 (1H, m), 0,90 (3H, t, J = 8 Hz), 0,87-0,75 (3H, m).

Ejemplo 30

(3S) N-[1-(3-Amino-5-metilhexanoil)piperidin-4-il]-N-ciclopropil-3-trifluorometilbencenosulfonamida (**46**)

[0353]



[0354] a) Éster tert-butílico del ácido (3S) 1-{4-[Ciclopropil-(3-trifluorometilbencenosulfonyl)-amino]piperidin-1-etanoil}-3-metilbutil carbámico (**45**): A una solución de N-ciclopropil-N-(piperidin-4-il)-3-trifluorometilbencenosulfonamida (0,287 mmol, 100 mg) en DMF (5 mL) se añadió HOBt (0,287 mmol, 39 mg), EDCI (0,287 mmol, 55 mg) y BOC-L-homoleucina (0,287 mmol, 70 mg) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se mantuvo agitada a temperatura ambiente durante la noche. A continuación se añadió a la mezcla EtOAc (20 mL) y la mezcla se lavó con HCl 10 % (20 mL), NaHCO₃ saturado (20 mL) y agua (10 mL). La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró a sequedad. El producto crudo se purificó a través de una columna de gel de sílice con un gradiente de 25 % a 100 % de EtOAc en hexanos para conseguir éster tert-butílico del ácido (3S) 1-{4-[ciclopropil-(3-trifluorometilbencenosulfonyl)amino]piperidin-1-etanoil}-3-metilbutil carbámico (**45**).

[0355] b) (3S) N-[1-(3-Amino-5-metilhexanoil)-piperidin-4-il]-N-ciclopropil-3-trifluorometilbencenosulfonamida (**46**): El compuesto anterior **45** se disolvió en HCl 4 N durante 3 horas a temperatura ambiente. A continuación la mezcla se evaporó a sequedad para proporcionar el producto crudo, que se purificó a través de una columna de gel de sílice con un gradiente de 30 % EtOAc en hexanos para conseguir el compuesto **46** del título (45 mg). ¹H NMR (CDCl₃): δ 8,21 (d, J=8,1 Hz, 1H), 8,18 (br s, 1H), 8,04 (d, J=8,1 Hz, 1H), 7,87 (dd, J=7,84, 7,86 Hz, 1H), 4,63 (m, 1H), 4,15 (m, 1H), 3,95 (d, J=12,8 Hz, 1H), 3,59 (m, 1H), 3,23 (m, 1H), 2,86 (dt, J=3,4, 17,4 Hz, 1H), 2,60 (m, 2H), 2,07-1,51 (m, 8H), 1,00 (m, 6H), 0,93 (m, 2H), 0,80 (m, 2H). LC: 100%. MS: 476,2 (M+1).

[0356] El siguiente compuesto se preparó de forma similar:

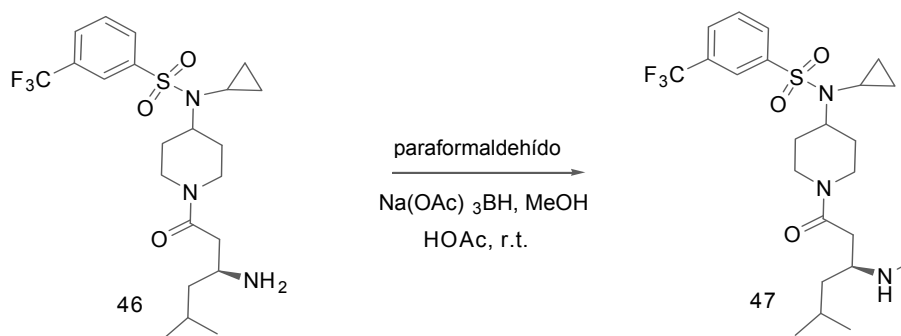
(3S) N-[1-(3-Amino-4-metilpentanoil)piperidin-4-il]-N-ciclopropil-3-trifluorometilbencenosulfonamida: LC: 100%. MS: m/z = 462,3, 463,3 (M+H⁺). ¹H NMR (400 MHz, MeOH-d₄): δ 8,21 (1H, d, J = 8,1 Hz), 8,17 (1H, s), 8,03 (1H, d, J = 7,9 Hz), 7,87 (1H, dd, J = 7,7, 7,9 Hz), 4,63-4,66 (1H, m), 4,11-4,18 (1H, m), 3,96-4,03 (1H, m), 3,38-3,45 (1H, m),

3,11-3,17 (1H, m), 2,82-2,9 (1H, m), 2,54-2,68 (m, 2H), 1,65-2,05 (6H, m), 1,03-1,07 (6H, m), 0,91-0,94 (2H, m), 0,79-0,81 (2H, m).

Ejemplo 31

(3S) N-Ciclopropil-N-[1-(5-metil-3-metilamino-hexanoil)piperidin-4-il]-3-trifluorometilbencenosulfonamida (47)

[0357]



[0358] A una solución de un compuesto **46** preparada en el Ejemplo 30 (0,325 mmol, 150 mg) en metanol (5 mL) se añadió paraformaldehído (0,813 mmol, 25 mg), Na(OAc)₃BH y una cantidad catalítica de HOAc a temperatura ambiente. La mezcla resultante se mantuvo agitada a temperatura ambiente durante la noche. A continuación se añadió a la mezcla EtOAc (20 mL) y la mezcla se lavó con NaHCO₃ saturado y agua. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró a sequedad. El producto crudo se purificó a través de una columna de gel de sílice con un gradiente de 0 % a 50 % MeOH en DCM para conseguir el compuesto **47** del título. ¹H NMR (CDCl₃): δ 8,21 (d, J=8,1 Hz, 1H), 8,18 (br s, 1H), 8,04 (d, J=8,1 Hz, 1H), 7,87 (dd, J=7,84, 7,86 Hz, 1H), 4,63 (m, 1H), 4,15 (m, 1H), 3,95 (m, 1H), 3,52 (m, 1H), 3,23 (m, 1H), 2,90-2,55 (m, 3 H), 2,70 (d, J=5,4 Hz, 3H), 2,07-1,54 (m, 8H), 1,00 (m, 6H), 0,92 (m, 2H), 0,80 (m, 2H). LC: 100%. MS: 490,2 (M+1).

[0359] El siguiente compuesto se preparó de forma similar:

(3S) N-Ciclopropil-N-[1-(4-metil-3-metilaminopentanoil)-piperidin-4-il]-3-trifluorometilbencenosulfonamida: LC: 100 %. MS: m/z = 476,2, 477,2 (M+H⁺). ¹H NMR (400 MHz, MeOH-d₄): δ 8,21 (1H, d, J = 7,7 Hz), 8,17 (1H, s), 8,03 (1H, d, J = 7,9 Hz), 7,87 (1H, dd, J = 7,8, 7,9 Hz), 4,61-4,65 (1H, m), 4,11-4,18 (1H, m), 3,99-4,04 (1H, m), 3,36-3,43 (1H, m), 3,12-3,19 (1H, m), 2,82-2,9 (1H, m), 2,75 (1,5H, s), 2,73 (1,5H, s), 2,64-2,69 (m, 2H), 2,16-2,21 (1H, m), 2,06-2,09 (1H, m), 1,61-1,95 (4H, m), 1,02-1,09 (6H, m), 0,92-0,94 (2H, m), 0,79-0,83 (2H, m).

Ejemplo 32

N-Ciclopropil-N-[1-[3-(4-metilpiperazin-1-il)hexanoil]piperidin-4-il]-3-trifluorometilbencenosulfonamida (31)

[0360] Se preparó N-Ciclopropil-N-[1-[3-(4-metilpiperazin-1-il)hexanoil]piperidin-4-il]-3-trifluorometilbencenosulfonamida (**31**) mediante reacción de N-ciclopropil-N-(1-hex-2-enoil-piperidin-4-il)-3-trifluorometil-bencenosulfonamida (**30**) (250 mg, 0,56 mmol) y N-metil-piperazina (2 mL) tal como se ha descrito en el Ejemplo 26 anterior. El residuo se sometió a cromatografía *flash* en sílice eluyendo con acetato de etilo:metanol:amoníaco (100:10:1) para proporcionar el compuesto **31** del título (120 mg, 40 %) como un sólido blanco. LC: 100 %. MS: m/z = 545,3, 546,3 (M+H). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): (1: 1 mezcla de rotámeros) δ 8,14 (1H, s), 8,07 (1H, d, J = 7,5 Hz), 7,88 (1H, d, J = 7,5 Hz), 7,70 (1H, t, J = 7,5 Hz), 4,74 (1H, d, J = 13 Hz), 4,09 (1H, t, J = 13 Hz), 3,95 (1H, d, J = 13 Hz), 3,08 (2H, m), 2,67-2,33 (9H, m), 2,26 (3H, s), 2,15 (1H, dd, J = 8,8 Hz), 1,96 (1H, m), 1,85-1,65 (3H, m), 1,52-1,22 (4H, m), 0,98 (1H, m), 0,98-0,70 (6H, m).

Ejemplo 33

N-Ciclopropil-N-[1-[3-(2-hidroxiethylamino)hexanoil]piperidin-4-il]-3-trifluorometilbencenosulfonamida (40)

[0361] Se preparó N-Ciclopropil-N-[1-[3-(2-hidroxiethylamino)hexanoil]piperidin-4-il]-3-trifluorometilbencenosulfonamida (**40**) mediante reacción de N-ciclopropil-N-(1-hex-2-enoil-piperidin-4-il)-3-trifluorometil-bencenosulfonamida (250 mg, 0,56 mmol) y etanolamina (2 mL) tal como se ha descrito en el Ejemplo 26 anterior. La mezcla de reacción se enfrió y se repartió entre éter (100 mL) y solución de hidróxido sódico 1M (100 mL). La fase orgánica se separó, se secó (MgSO₄) y el disolvente se evaporó a sequedad *in vacuo* para proporcionar una goma incolora. El residuo se sometió a cromatografía *flash* en sílice eluyendo con acetato de etilo:metanol:amoníaco (100:10:1) para proporcionar la base libre

40 (100 mg). Ésta se convirtió a la sal fumarato (95 mg, 27 %) que fue un sólido blanco. LC: 100 %. MS: m/z = 506,2, 507,3, 508,2 (M+H). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): (1: mezcla de rotámeros) δ 8,22 (1H, d, J = 7,5 Hz), 8,13 (2H, m), 7,92 (1H, t, J = 7,5 Hz), 6,47 (1H, s), 4,43 (1H, d, J = 13,3 Hz), 4,10 (1H, t, J = 13,3 Hz), 3,88 (1H, d, J = 13,3 Hz), 3,55 (2H, m), 3,25 (1H, m), 3,05 (1H, t, J = 13,3 Hz), 2,85 (2H, m), 2,70-2,50 (3H, m), 1,96 (1H, m), 1,80-1,20 (8H, m), 0,88-0,65 (7H, m).

Ejemplo 34

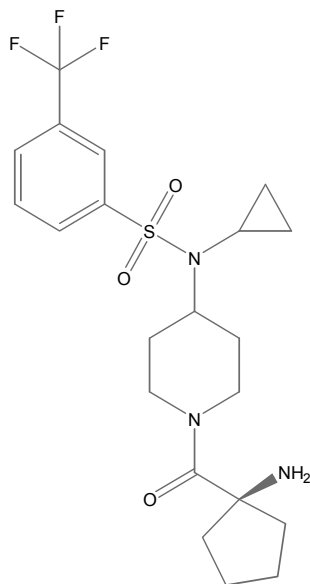
N-Ciclopropil-N-{1-[3-(piperidin-1-il)hexanoil]piperidin-4-il}-3-trifluorometilbencenosulfonamida (32)

[0362] Se preparó N-Ciclopropil-N-{1-[3-(piperidin-1-il)hexanoil]piperidin-4-il}-3-trifluorometilbencenosulfonamida (**32**) mediante reacción de N-ciclopropil-N-(1-hex-2-enoil-piperidin-4-il)-3-trifluorometilbencenosulfonamida (**30**) (250 mg, 0,56 mmol) y piperidina (2 mL) tal como se ha descrito en el Ejemplo 26 anterior. El residuo se sometió a cromatografía *flash* en sílice eluyendo con acetato de etilo:metanol:amoníaco (100:10:1) para proporcionar el compuesto **32** del título (100 mg, 34 %) como un sólido blanco. LC: 100 %. MS: m/z = 530,3, 531,3, 532,3 (M+H). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): (1: 1 mezcla de rotámeros) δ 8,13 (1H, s), 8,06 (1H, d, J = 7,5 Hz), 7,86 (1H, d, J = 7,5 Hz), 7,70 (1H, t, J = 7,5 Hz), 4,75 (1H, d, J = 15 Hz), 4,09 (1H, m), 3,97 (1H, d, J = 15 Hz), 3,10-2,92 (2H, m), 2,65-2,35 (6H, m), 2,15 (1H, m), 1,95 (1H, m), 1,90-1,70 (3H, m), 1,65-1,20 (11H, m), 0,95 (1H, m), 0,92-0,70 (6H, m).

Ejemplo 35

N-[1-(1-Aminociclopentan-1-carbonil)piperidin-4-il]-N-ciclopropil-3-trifluorometilbencenosulfonamida (48)

[0363]



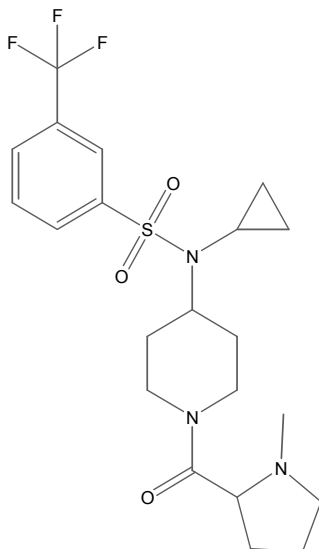
[0364] N-Ciclopropil-N-piperidin-4-il-3-trifluorometil-bencenosulfonamida (**14**) (0,400 g, 1,15 mmol) se incorporó en 10 mL de DMF seco. A esta mezcla se añadieron HOBt (0,154 g, 1,15 mmol), EDCI (0,218 g, 1,15 mmol), y ácido 1-tertbutoxicarbonilaminociclopentan-1-carboxílico (0,263 g, 1,15 mmol). La mezcla se dejó agitando a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla de reacción se concentró a sequedad bajo presión reducida y el material crudo se cromatografió en sílice eluyendo con 25% acetato de etilo/hexano. Las fracciones combinadas del producto se concentraron a sequedad y el material puro protegido con BOC se desprotegió en 40 mL de acetato de etilo/ HCl concentrado (19:1). El disolvente se eliminó dejando un material sólido blanco. Este material se trituró con éter dietílico y se filtró al vacío obteniéndose la sulfonamida deseada (**48**) como sal de HCl. LC: 97 %. MS (e/z): 460 (M+H⁺). ¹H NMR de sal (CD₃OD): δ 8,02 (m, 2H), 7,83 (d, 1H, J = 7,86 Hz), 7,66 (t, 1H, J = 7,86 Hz), 4,01 (m, 2,5H), 2,80 (bs, 1,5H), 2,11 (m, 2H), 1,7-2,0 (m, 10H), 1,51 (m, 2H), 0,60 (m, 2H), 0,50 (m, 2H).

[0365] De forma similar, se preparó N-ciclopropil-N-[1-(1-fenilaminociclohexan-1-oi)l]piperidin-4-il]-3-trifluorometilbencenosulfonamida: LC: 100 %. MS: m/z = 550,2, 551,2 (M+H⁺). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8,07 (1H, s), 7,98 (1H, d, J = 7,5 Hz), 7,84 (1H, d, J = 7,7 Hz), 7,66 (1H, dd, J = 7,8 y 7,9 Hz), 7,08-7,12 (2H, m), 6,64-6,68 (1H, m), 6,52-6,55 (2H, m), 5,04-5,14 (1H, m), 4,84-4,92 (1H, m), 3,92-3,98 (2H, m), 2,82-2,9 (1H, m), 2,42-2,48 (1H, m), 1,82-2,14 (4H, m), 1,62-1,68 (2H, m), 1,26-1,44 (6H, m), 0,48-0,78 (4H, m).

Ejemplo 36

N-Ciclopropil-N-[1-(N-metilpirrolidin-2-carbonil)piperidin-4-il]-3-trifluorometilbencenosulfonamida (49)

[0366]



5

[0367] N-Ciclopropil-N-piperidin-4-il-3-trifluorometilbencenosulfonamida (**14**) (0,400 g, 1,15 mmol) se incorporó en 10 mL de DMF seco. A esta mezcla se añadieron HOBt (0,154 g, 1,15 mmol), EDCI (0,218 g, 1,15 mmol), y N-metilprolina (0,148 g, 1,15 mmol). La mezcla se dejó agitando a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla de reacción se concentró a sequedad bajo presión reducida y el material crudo se cromatografió en sílice eluyendo con 25% acetato de etilo/hexano. Las fracciones combinadas del producto se concentraron a sequedad y se incorporaron en 20 mL de MeOH. A esta mezcla se añadió 1,1 eq de ácido fumárico. El disolvente se eliminó y el material restante se trituró con éter dietílico. Después de filtrar al vacío, se obtuvo el producto deseado (**49**) como sal de ácido fumárico. LC: 98 %. MS (e/z): 460 (M+H⁺). ¹H NMR de sal (DMSO-d₆): δ 8,20 (m, 1H), 8,12 (m, 2H), 7,90 (t, 1H, J = 7,82 Hz), 4,40 (m, 1H), 4,10 (m, 2H), 3,07 (m, 2H), 2,65 (m, 1,5H), 2,40 (s, 1,5H), 2,31 (d, 3H), 2,05 (m, 1H), 1,99 (m, 1H), 1,66 (m, 5H), 1,50 (m, 2H), 0,75 (m, 4H).

[0368] De forma similar, se prepararon los siguientes compuestos:

[0369] N-Ciclopropil-N-[1-(1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-3-carbonil)piperidin-4-il]-3-trifluorometilbencenosulfonamida: LC: 100 %. MS: m/z = 508,3, 509,3 (M+H⁺). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 10,7 (1H, br), 9,4 (1H, br), 8,22-8,25 (1H, m), 8,12-8,16 (2H, m), 7,9-7,94 (1H, m), 7,22-7,28 (4H, m), 4,72-4,82 (1H, m), 4,42-4,44 (1H, m), 4,16-4,32 (3H, m), 3,9-3,94 (1H, m), 3,15-3,22 (2H, m), 2,86-2,96 (1H, m), 2,74-2,8 (1H, m), 1,98-2,04 (1H, m), 1,48-1,82 (4H, m), 0,74-0,86 (4H, m).

[0370] N-Ciclopropil-N-[1-(piperidin-2-ol)piperidin-4-il]-3-trifluorometilbencenosulfonamida: LC: 100%. MS: m/z = 460,2, 461,2 (M+H⁺). ¹H NMR (400 MHz, MeOD): δ 8,164 (2H, t), 7,998 (1H, d, J = 6,8 Hz), 7,837 (1H, t), 4,536 (1H, d), 4,327-4,218 (1H, m), 4,181-4,087 (1H, m), 3,861 (1H, d), 3,452 (1H, d), 3,178 (1H, t), 3,016 (1H, t), 2,691 (1H, t), 2,125-1,995 (2H, m), 1,995-1,760 (4H, m), 1,756-1,493 (6H, m), 0,891 (2H, s), 0,770 (2H, s).

30 Ejemplo 37

[0371] Los compuestos de la invención descritos presentan un valor de IC₅₀ de aproximadamente 0,09 μM a aproximadamente 10 μM cuando se someten a prueba en los ensayos de movilización de calcio y/o electrofisiológicos en relación con la actividad bloqueante de canales de calcio tipo N, que se describe en detalle en el párrafo 0200 supra bajo el título "Ensayo de movilización de calcio FLIPR para canal de calcio tipo N". Algunos compuestos descritos se han sometido a prueba en los ensayos de movilización de calcio y/o electrofisiológicos en relación con la actividad bloqueante de canales de calcio tipo L, que se describe en detalle en el párrafo 0201 supra bajo el título "Ensayo de movilización de calcio FLIPR para canal de calcio tipo L", y presentan un valor de IC₅₀ de aproximadamente 0,45 μM a aproximadamente > 20 μM. En la TABLA 2 se presentan valores representativos.

40

TABLA 2

Evaluación de los compuestos sometidos a prueba como bloqueantes de los canales de calcio tipo N (NTCC) y bloqueantes de los canales de calcio tipo L (LTCC) después de un ensayo de movilización de calcio y/o electrofisiológico in vitro		
COMPUESTO	NTCC IC ₅₀ (µM)	LTCC IC ₅₀ (µM)
N-ciclopropil-N-{1-[4,4-bis(4-fluorofenil)butil]-piperidin-4-il}-3-trifluorometilbenceno-sulfonamida	0,11	3,78
N-{1-[2-amino-3-(4-fluorofenil)propionil]-piperidin-4-il}-N-ciclopropil-3-trifluorometil-bencenosulfonamida	0,18	8,60
N-ciclopropil-N-[1-(3-tiomorfolin-4-ilhexanoil)piperidin-4-il]-3-trifluorometil-bencenosulfonamida	0,28	10-20
N-ciclopropil-N-{1-[(3-trifluorometil-4-metoxi)benzoil]piperidin-4-il}-3-trifluorometilbencenosulfonamida	0,30	4,57
(2S) N-ciclopropil-N-[1-(4-metil-2-metilaminopentanoil)piperidin-4-il]-3-trifluorometilbencenosulfonamida	0,36	10,02
N-ciclopropil-N-[1-(4-propilfenilsulfonil)-piperidin-4-il]-3-trifluorometil-bencenosulfonamida	0,44	0,94
N-ciclopropil-N-(1-hex-2-enoilpiperidin-4-il)-3-trifluorometilbencenosulfonamida	1,21	
N-ciclopropil-N-{1-[4,4-bis(4-fluorofenil)but-3-enoil]piperidin-4-il}bencenosulfonamida	1,24	2,59
N-ciclopropil-N-{1-[4,4-bis(4-fluorofenil)butanoil]piperidin-4-il}bencenosulfonamida	1,09	3,24
(2S) N-[1-(2-amino-4-metilpentanoil)piperidin-4-il]-N-ciclopropil-bencenosulfonamida	4,28	10-20
N-ciclopropil-N-{1-[4-(4-fluorofenil)-4-oxobutanoil]piperidin-4-il}bencenosulfonamida	6,21	
(2S) N-(2-metoxietil)-N-[1-(4-metil-2-metilamino-pentanoil)piperidin-4-il]-3-trifluorometilbencenosulfonamida	1,22	
(2S) N-ciclopropil-N-[1-(4-metil-2-metilaminopentanoil)-piperidin-4-il]-3-fluorobencenosulfonamida	4,66	
N-ciclopropil-N-{1-[4,4-bis(4-fluorofenil)butanoil]piperidin-4-il}-3-fluorobencenosulfonamida	0,97	1,43
(2S) N-i-butyl-N-[1-(4-metil-2-metilaminopentanoil)piperidin-4-il]-3-trifluorometilbencenosulfonamida	0,95	9,12
(2S) N-i-pentil-N-[1-(4-metil-2-metilaminopentanoil)piperidin-4-il]-3-trifluorometilbencenosulfonamida	1,26	
(2S) N-ciclopropil-N-[1-(4-metil-2-metilaminopentanoil)-piperidin-4-il]-3-metoxibencenosulfonamida	7,29	
(2S) N-[1-(4-metil-2-metilaminopentanoil)piperidin-4-il]-N-(tetrahidrofuran-2-il)metil-3-trifluorometilbencenosulfonamida	5,06	
(2S) N-ciclopropil-N-[1-(4-metil-2-metilaminopentanoil)-piperidin-4-il]-3-difluorometoxibencenosulfonamida	2,44	
(2S) N-ciclopropil-N-[1-(4-metil-2-metilaminopentanoil)-piperidin-4-il]-3-cianobencenosulfonamida	4,27	
(2S) N-ciclopropil-N-[1-(4-metil-2-metilaminopentanoil)-piperidin-4-il]-3-clorobencenosulfonamida	2,63	
(2S) N-ciclopropil-N-[1-(4-metil-2-metilaminopentanoil)-piperidin-4-il]-3-metilbencenosulfonamida	8,29	
(2S) N-metil-N-[1-(4-metil-2-metilaminopentanoil)piperidin-4-il]-3-trifluorometilbencenosulfonamida	0,39	5,12
(2S) N-ciclopropil-N-[1-(4-metil-2-metilaminopentanoil)-piperidin-4-il]-3-nitrobencenosulfonamida	3,62	
(2S) N-(2-hidroxi-etil)-N-[1-(4-metil-2-metilaminopentanoil)-piperidin-4-il]-3-trifluorometilbencenosulfonamida	2,23	
(2S) N-ciclopropilmetil-N-[1-(2-metilamino-4-metil-pentanoil)-piperidin-4-il]-3-trifluorometilbencenosulfonamida	1,31	
(2S) N-ciclopentil-N-[1-(4-metil-2-metilamino-pentanoil)piperidin-4-il]-3-trifluorometilbencenosulfonamida	1,56	
(2S) N-isopropil-N-[1-(4-metil-2-metilaminopentanoil)-piperidin-4-il]-3-trifluorometilbencenosulfonamida	0,87	> 20
(2S) N-[1-(4-metil-2-metilaminopentanoil)piperidin-4-il]-N-(tetrahidrofuran-3-il)-3-trifluorometilbencenosulfonamida	1,84	
N-ciclopropil-N-[1-(4-quinolinimetil)piperidin-4-il]-3-trifluorometil-	0,86	1,70

Evaluación de los compuestos sometidos a prueba como bloqueantes de los canales de calcio tipo N (NTCC) y bloqueantes de los canales de calcio tipo L (LTCC) después de un ensayo de movilización de calcio y/o electrofisiológico in vitro		
COMPUESTO	NTCC IC ₅₀ (µM)	LTCC IC ₅₀ (µM)
bencenosulfonamida		
N-ciclopropil-N-{1-[2-bis(4-fluorofenil)metoxietil]piperidin-4-il}-3-trifluorometilbencenosulfonamida	0,78	2,23
N-[1-(1-aminociclopentan-1-carbonil)piperidin-4-il]-N-ciclopropil-3-trifluorometilbencenosulfonamida	1,08	
N-ciclopropil-N-[1-(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-3-carbonil)piperidin-4-il]-3-trifluorometilbencenosulfonamida	1,58	
N-ciclopropil-N-[1-(N-metilpirrolidin-2-carbonil)piperidin-4-il]-3-trifluorometilbencenosulfonamida	1,38	
N-ciclopropil-N-[1-(2-metilamino-3-o-tolilpropionil)piperidin-4-il]-3-trifluorometilbencenosulfonamida	0,39	10-20
(2R) N-[1-(2-amino-2-ciclohexiletanoil)piperidin-4-il]-N-ciclopropil-3-trifluorometilbencenosulfonamida	0,44	> 20

LISTADO DE SECUENCIAS

[0372]

- 5 <110> Euro-Celtique SA
- <120> Compuestos de piperidinilo y uso de los mismos
- 10 <130> E 8492
- <150> US 60/618.419
- <151> 2004-10-14
- 15 <150> US 60/694.972
- <151> 2005-06-30
- <160> 12
- 20 <170> PatentIn version 3.3
- <210> 1
- <211> 22
- <212> ADN
- 25 <213> Artificial
- <220>
- <223> Cebador
- 30 <400> 1
- caccatggtc cgcttcgggg ac 22
- <210> 2
- <211> 19
- 35 <212> ADN
- <213> Artificial
- <220>
- <223> Cebador
- 40 <400> 2
- ccggtcagtg gcctcctcc 19
- 45 <210> 3
- <211> 23
- <212> ADN
- <213> Artificial

<220>
 <223> Cebador
 5 <400> 3
 ctagcaccag tgatcctggt ctg 23
 <210> 4
 <211> 20
 10 <212> ADN
 <213> Artificial
 <220>
 <223> Cebador
 15 <400> 4
 agtgcgttgt gagcgagta 20
 <210> 5
 <211> 21
 20 <212> ADN
 <213> Artificial
 <220>
 <223> Cebador
 25 <400> 5 21
 caccatggtc cagaagagcg g 21
 30 <210> 6
 <211> 21
 <212> ADN
 <213> Artificial
 35 <220>
 <223> Cebador
 <400> 6 21
 40 tctcagcgga tgtagacgcc t 21
 <210> 7
 <211> 22
 <212> ADN
 <213> Artificial
 45 <220>
 <223> Cebador
 <400> 7 22
 50 caccatgtat gacgactcct ac 22
 <210> 8
 <211> 23
 <212> ADN
 55 <213> Artificial
 <220>
 <223> Cebador
 60 <400> 8 23
 ggtggtcagt agctgtcctt agg 23
 <210> 9
 <211> 21

<212> ADN
 <213> Artificial

 <220>
 5 <223> Cebador

 <400> 9 21
 caccatggct gctggctgcc t 21

 10 <210> 10
 <211> 25
 <212> ADN
 <213> Artificial

 15 <220>
 <223> Cebador

 <400> 10 25
 20 agagggtcac catagatagt gtctg 25

 <210> 11
 <211> 22
 <212> ADN
 <213> Artificial
 25
 <220>
 <223> Cebador

 <400> 11
 30 caccatgatt cggccttcg ct 22

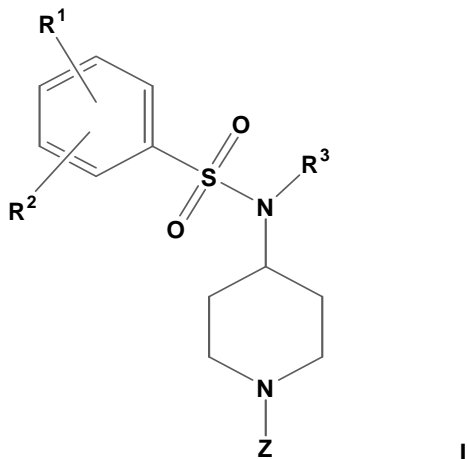
 <210> 12
 <211> 25
 <212> ADN
 35 <213> Artificial

 <220>
 <223> Cebador

 <400> 12
 40 agcctgcgga ctacaggtg ctgac 25

REIVINDICACIONES

1. Compuesto que presenta la Fórmula I:



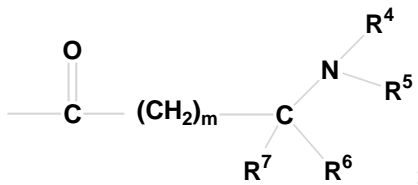
o una sal, profármaco o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

R¹ y R² se seleccionan cada uno independientemente del grupo consistente en hidrógeno, alquilo, haloalquilo, halógeno, alcoxi, haloalcoxi, ciano, nitro, amino e hidroxilo;

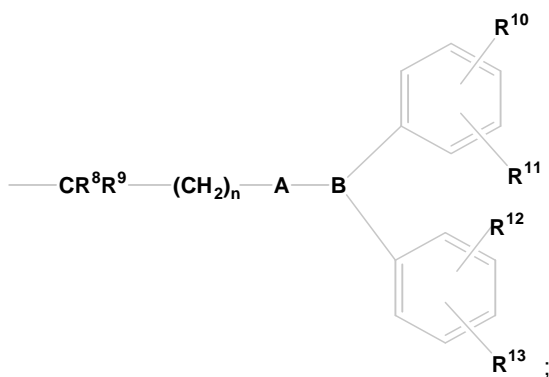
R³ se selecciona del grupo consistente en alquilo, alqueno, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, alcoxialquilo, hidroxialquilo, 2-tetrahidrofuranilo, 3-tetrahidrofuranilo, 2-tetrahidrofuranilalquilo, 3-tetrahidrofuranilalquilo, alquilsulfonilaminoalquilo y aminocarbonilalquilo;

Z se selecciona del grupo consistente en Z¹, Z², Z³, y Z⁴, en donde:

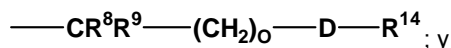
Z¹ es



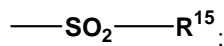
Z² es



Z³ es



Z⁴ es



R⁴ y R⁵ se seleccionan cada uno independientemente del grupo consistente en hidrógeno, alquilo, alqueno, hidroxialquilo, haloalquilo, alquiltiol, aminoalquilo y fenilo; o R⁴ y R⁵ junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un anillo heterocíclico de 5 ó 6 miembros en donde uno o más

átomos de carbono del anillo heterocíclico están substituidos opcionalmente con NR^{16} , O, o S, en donde R^{16} es hidrógeno o alquilo C_{1-3} ;

R^6 es hidrógeno y R^7 se selecciona del grupo consistente en hidrógeno;

alquilo;

5 hidroxialquilo;

alcoxialquilo;

haloalquilo;

aminoalquilo;

cicloalquilo;

10 fenilo substituido opcionalmente con uno o dos substituyentes seleccionados independientemente del grupo consistente en alquilo, cicloalquilo, halógeno, ciano, amino, alquilamino, dialquilamino, hidroxilo, nitro, haloalquilo, y alcoxi;

bencilo substituido opcionalmente con uno o dos substituyentes seleccionados independientemente del grupo consistente en alquilo, cicloalquilo, halógeno, ciano, amino, alquilamino, dialquilamino, hidroxilo, nitro, haloalquilo, y alcoxi; y

15 benciloxialquilo; o

R^6 y R^7 junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un grupo cicloalquilo C_{3-7} , o

R^7 es hidrógeno, R^4 es hidrógeno o alquilo C_{1-3} , y R^5 y R^6 juntos forman un puente $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ o $-\text{CH}_2-\text{CHG}^1-\text{CHG}^2-\text{CH}_2-$, en donde G^1 y G^2 son ambos hidrógeno o junto con los átomos de carbono a los que están unidos forman un grupo fenilo fusionado;

20 R^8 y R^9 son ambos hidrógeno o juntos forman $=\text{O}$;

R^{10} , R^{11} , R^{12} y R^{13} se seleccionan cada uno independientemente del grupo consistente en hidrógeno, alquilo, alcoxi, halógeno, haloalquilo, hidroxilo, hidroxialquilo, ciano, amino, aminoalquilo, alquilamino, y dialquilamino;

25 R^{14} se selecciona del grupo consistente en

fenilo substituido opcionalmente con uno o dos substituyentes seleccionados independientemente del grupo consistente en alquilo, alcoxi, halógeno, haloalquilo, hidroxilo, hidroxialquilo, ciano, amino, aminoalquilo, alquilamino, y dialquilamino;

30 naftilo substituido opcionalmente con uno o dos substituyentes seleccionados independientemente del grupo consistente en alquilo, alcoxi, halógeno, haloalquilo, hidroxilo, hidroxialquilo, ciano, amino, aminoalquilo, alquilamino, y dialquilamino;

quinolinilo;

piridilo;

35 fenilo substituido con fenilo, bencilo, fenoxi, o benciloxi, en donde cada anillo fenilo está substituido opcionalmente con uno o dos substituyentes seleccionados independientemente del grupo consistente en halógeno, haloalquilo, alquilo, alcoxi, hidroxilo, amino y ciano; y

alquilo;

40 R^{15} es fenilo o naftilo, cada uno de los cuales está substituido opcionalmente con uno o dos substituyentes seleccionados independientemente del grupo consistente en alquilo, alcoxi, halógeno, haloalquilo, amino, alquilamino y dialquilamino;

A es O, CH_2 , o está ausente (un enlace covalente), y B es CH, con la condición de que cuando A es O, entonces R^8 y R^9 son ambos hidrógeno; o

A-B es $\text{CH}=\text{C}$;

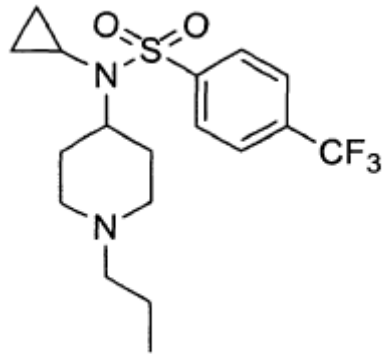
45 D es $\text{C}=\text{O}$, $-\text{CH}=\text{CH}-$, o está ausente;

m es 0 ó 1;

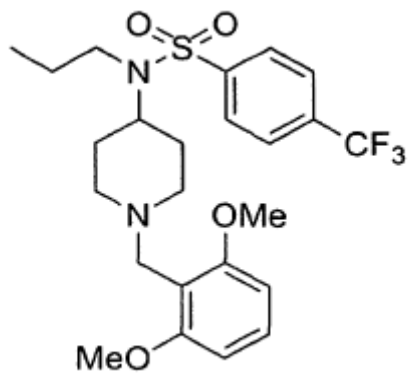
n es 0, 1, 2, 3, 4, ó 5; y

o es 0, 1, 2, ó 3;

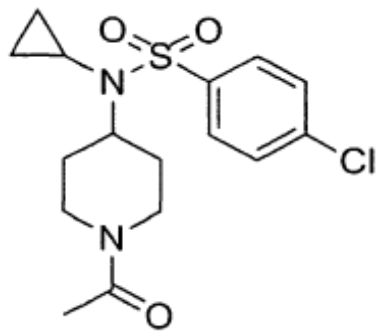
50 con la condición de que cuando Z es Z^2 , R^3 es alquilo, R^8 y R^9 son ambos hidrógeno, A es CH_2 , B es CH y n es 1, entonces al menos uno de R^{10} , R^{11} , R^{12} , o R^{13} es diferente de hidrógeno; y con la condición de que el compuesto no es



o

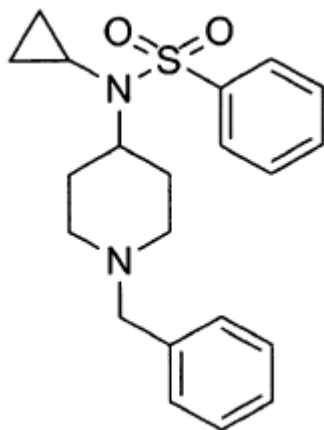


o



5

o

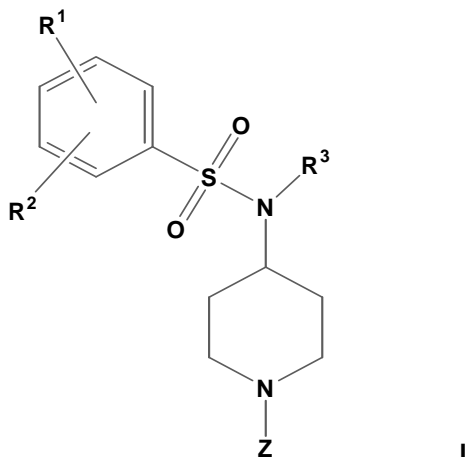


;

en donde alquilo es un alquilo C₁₋₁₀ de cadena lineal o ramificado,
 en donde alquenilo es un alquenilo C₂₋₆,

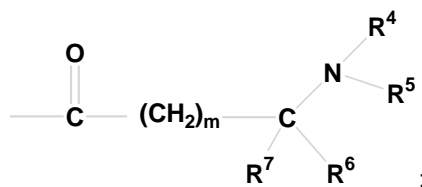
en donde alcoxi es un oxígeno sustituido por un alquilo C₁₋₁₀,
 en donde un profármaco es un éster alquílico o una alquil-amida del compuesto.

5 2. Compuesto que presenta la fórmula I:

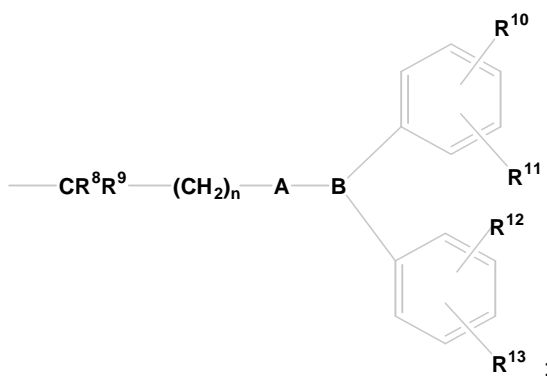


o una sal, profármaco o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

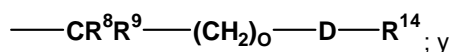
10 R¹ y R² se seleccionan cada uno independientemente del grupo consistente en hidrógeno, alquilo, haloalquilo, halógeno, alcoxi, haloalcoxi, ciano, nitro, amino e hidroxilo;
 R³ se selecciona del grupo consistente en alquilo, alquenoilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, alcoxilalquilo, hidroxialquilo, 2-tetrahidrofuranilo, 3-tetrahidrofuranilo, 2-tetrahidrofuranilalquilo, 3-tetrahidrofuranilalquilo, alquilsulfonilaminoalquilo y aminocarbonilalquilo;
 15 Z se selecciona del grupo consistente en Z¹, Z², Z³, y Z⁴, en donde Z¹ es



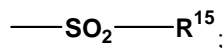
Z² es



20 Z³ es



Z⁴ es



25 R⁴ y R⁵ se seleccionan cada uno independientemente del grupo consistente en hidrógeno, alquilo, alquenoilo, hidroxialquilo, haloalquilo, alquiltiol, aminoalquilo y fenilo; o R⁴ y R⁵ junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un anillo heterocíclico de 5 ó 6 miembros en donde uno o más

átomos de carbono del anillo heterocíclico están substituidos opcionalmente con NR^{16} , O, o S, en donde R^{16} es hidrógeno o alquilo C_{1-3} ;

R^6 es hidrógeno y R^7 se selecciona del grupo consistente en hidrógeno;

5

alquilo;
hidroxialquilo;

alcoxialquilo;

haloalquilo;

aminoalquilo;

10

cicloalquilo;

fenilo substituido opcionalmente con uno o dos substituyentes seleccionados independientemente del grupo consistente en alquilo, cicloalquilo, halógeno, ciano, amino, alquilamino, dialquilamino, hidroxilo, nitro, haloalquilo, y alcoxi;

15

bencilo substituido opcionalmente con uno o dos substituyentes seleccionados independientemente del grupo consistente en alquilo, cicloalquilo, halógeno, ciano, amino, alquilamino, dialquilamino, hidroxilo, nitro, haloalquilo, y alcoxi; y

benciloxialquilo; o

R^6 y R^7 junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un grupo cicloalquilo C_{3-7} , o

20

R^7 es hidrógeno, R^4 es hidrógeno o alquilo C_{1-3} , y R^5 y R^6 juntos forman un puente $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ o $-\text{CH}_2-\text{CHG}^1-\text{CHG}^2-\text{CH}_2-$, en donde G^1 y G^2 son ambos hidrógeno o junto con los átomos de carbono a los que están unidos forman un grupo fenilo fusionado;

R^8 y R^9 son ambos hidrógeno o juntos forman $=\text{O}$;

R^{10} , R^{11} , R^{12} y R^{13} se seleccionan cada uno independientemente del grupo consistente en hidrógeno, alquilo, alcoxi, halógeno, haloalquilo, hidroxilo, hidroxialquilo, ciano, amino, aminoalquilo, alquilamino, y dialquilamino;

25

R^{14} se selecciona del grupo consistente en

fenilo substituido opcionalmente con uno o dos substituyentes seleccionados independientemente del grupo consistente en alquilo, alcoxi, halógeno, haloalquilo, hidroxilo, hidroxialquilo, ciano, amino, aminoalquilo, alquilamino, y dialquilamino;

30

naftilo substituido opcionalmente con uno o dos substituyentes seleccionados independientemente del grupo consistente en alquilo, alcoxi, halógeno, haloalquilo, hidroxilo, hidroxialquilo, ciano, amino, aminoalquilo, alquilamino, y dialquilamino;

quinolinilo;

piridilo; y

35

fenilo substituido con fenilo, bencilo, fenoxi, o benciloxi, en donde cada anillo fenilo está substituido opcionalmente con uno o dos substituyentes seleccionados independientemente del grupo consistente en halógeno, haloalquilo, alquilo, alcoxi, hidroxilo, amino y ciano;

R^{15} es fenilo o naftilo, cada uno de los cuales está substituido opcionalmente con uno o dos substituyentes seleccionados independientemente del grupo consistente en alquilo, alcoxi, halógeno, haloalquilo, amino, alquilamino y dialquilamino;

40

A es O, CH_2 , o está ausente, y B es CH, con la condición de que cuando A es O, entonces R^8 y R^9 son ambos hidrógeno; o

A-B es $\text{CH}=\text{C}$;

D es $\text{C}=\text{O}$, $-\text{CH}=\text{CH}-$, o está ausente;

45

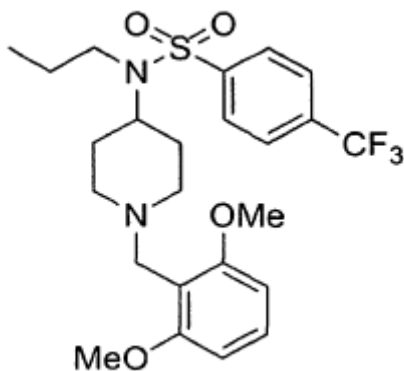
m es 0 ó 1;

n es 0, 1, 2, 3, 4, ó 5; y

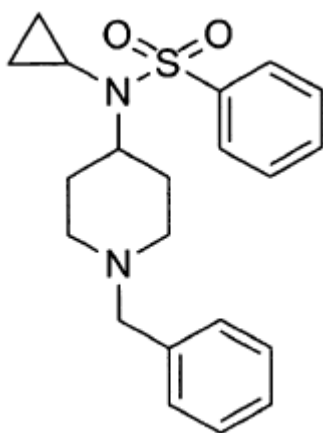
o es 0, 1, 2, ó 3;

50

con la condición de que cuando Z es Z^2 , R^3 es alquilo, R^8 y R^9 son ambos hidrógeno, A es CH_2 , B es CH y n es 1, entonces al menos uno de R^{10} , R^{11} , R^{12} , o R^{13} es diferente de hidrógeno; y con la condición de que el compuesto no es



o



;

en donde alquilo es un alquilo C₁₋₁₀ de cadena lineal o ramificado,
 en donde alquenilo es un alquenilo C₂₋₆,
 en donde alcoxi es un oxígeno substituido por un alquilo C₁₋₁₀,
 en donde un profármaco es un éster alquílico o una alquil-amida del compuesto.

5

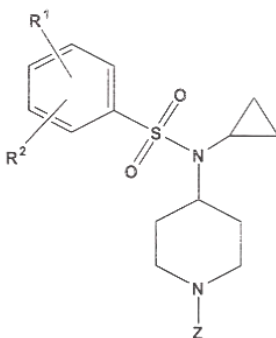
10

3. Compuesto de la reivindicación 1 ó 2, en donde R³ se selecciona del grupo consistente en metilo, etilo, iso-pentilo, iso-butilo, iso-propilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclopropilmetilo, ciclopropiletilo, metoximetilo, metoxietilo, hidroximetilo, hidroxietilo, 3-tetrahidrofuranilo, 2-tetrahidrofuranilmetilo, 2-tetrahidrofuraniletilo, metilsulfonamidometilo, metilsulfonamidoetilo, aminocarbonilmetilo, y aminocarboniletilo y preferentemente es ciclopropilo, metilo, iso-propilo, o iso-butilo,

15

4. Compuesto de la reivindicación 1, 2 ó 3, en donde R³ es ciclopropilo, que presenta la Fórmula II:

20



II

25

30

o una sal, profármaco o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

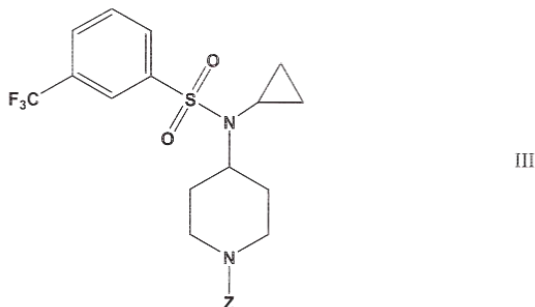
5.

- Compuesto de las reivindicaciones 1 a 4, en donde R¹ y R² se seleccionan cada uno independientemente del grupo consistente en hidrógeno, halógeno, alquilo, haloalquilo, ciano, alcoxi, haloalcoxi y nitro y preferentemente del grupo consistente en hidrógeno, metilo, etilo, fluoro, cloro, trifluorometilo, difluorometilo, fluorometilo, ciano, nitro, metoxi y difluorometoxi.

35

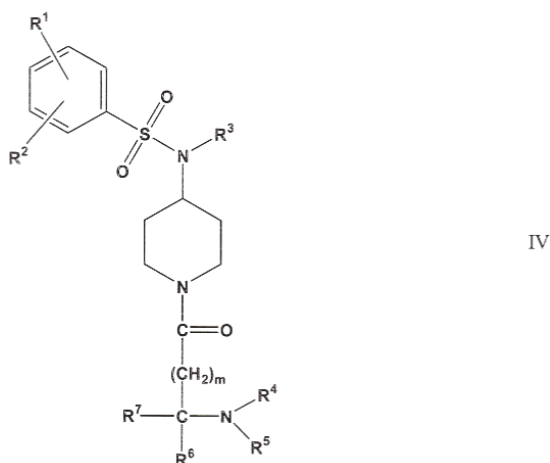
6. Compuesto de las reivindicaciones 1 a 5, en donde R^1 es hidrógeno y R^2 es trifluorometilo, o R^1 y R^2 son ambos hidrógeno.

5 7. Compuesto de las reivindicaciones 1 a 6, en donde R^2 está en la posición meta del anillo fenilo y que preferentemente presenta la Fórmula III:



o una sal, profármaco o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

8. Compuesto de las reivindicaciones 1 a 7, en donde $Z = Z^1$, que presenta la Fórmula IV:



o una sal, profármaco o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

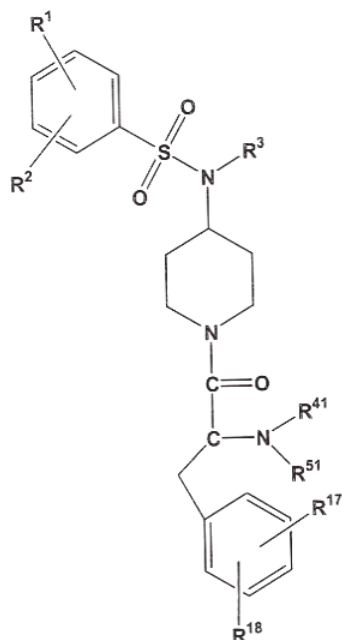
9. Compuesto de la reivindicación 8, en donde R^4 y R^5 se seleccionan cada uno independientemente del grupo consistente en hidrógeno, alquilo, hidroxialquilo y fenilo, y preferentemente se seleccionan cada uno independientemente del grupo consistente en hidrógeno, metilo, etilo, hidroximetilo, hidroxietilo y fenilo, y más preferiblemente se seleccionan cada uno independientemente del grupo consistente en hidrógeno, metilo e hidroxietilo.

10. Compuesto de la reivindicación 8, en donde R^4 y R^5 junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos forman un anillo heterocíclico de 5 ó 6 miembros en donde uno o más átomos de carbono del anillo heterocíclico están substituidos opcionalmente con NR^{16} , O o S, en donde R^{16} es hidrógeno o alquilo C_{1-3} , y el cual se selecciona preferentemente del grupo consistente en oxazolidinilo, isoxazolidinilo, pirrolidinilo, pirazolidinilo, imidazolidinilo, hexahidropirimidinilo, piperidinilo, piperazinilo, 4-metilpiperazinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo y tetrahidropiridilo y más preferiblemente de entre 1-pirrolidinilo, 4-tiomorfolinilo, piperazinilo o 4-metilpiperazinilo.

11. Compuesto de las reivindicaciones 8 a 10, en donde R^6 es hidrógeno y R^7 es metilo; propilo; iso-propilo; butilo; tert-butilo; sec-butilo; iso-butilo; hidroximetilo; 1-hidroxietilo; fenilo substituido opcionalmente con uno o más substituyentes independientemente seleccionados del grupo consistente en metilo, etilo, propilo, iso-propilo, butilo, ter-butilo, halógeno, ciano, amino, metilamino, dimetilamino, hidroxilo, nitro y trifluorometilo; bencilo opcionalmente substituido con uno o más substituyentes independientemente seleccionados del grupo consistente en metilo, etilo, propilo, iso-propilo, butilo, ter-butilo, halógeno, ciano, amino, metilamino,

dimetilamino, hidroxilo, nitro y trifluorometilo; 1-benciloxietilo; ciclopentilo; ciclohexilo; ciclopentilmetilo o ciclohexilmetilo.

- 5 12. Compuesto de las reivindicaciones 8 a 11, en donde R^6 es hidrógeno, R^7 es alquilo y R^4 y R^5 son independientemente hidrógeno, alquilo o hidroxialquilo, o R^4 y R^5 junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos forman un anillo heterocíclico de 5 ó 6 miembros en donde uno o más átomos de carbono del anillo heterocíclico están substituidos opcionalmente con NR^{16} , O o S, en donde R^{16} es hidrógeno o alquilo C_{1-3} .
- 10 13. Compuesto de las reivindicaciones 8 a 10, en donde R^6 y R^7 juntos forman ciclopentilo o ciclohexilo.
14. Compuesto de la reivindicación 8, en donde R^7 es hidrógeno, R^4 es hidrógeno o alquilo C_{1-3} , y R^5 y R^6 juntos forman un puente $-CH_2-CH_2-CH_2-$ ó $-CH_2-CHG^1-CHG^2-CH_2-$, en donde G^1 y G^2 son ambos hidrógeno o junto con los átomos de carbono a los cuales están unidos forman un grupo fenilo fusionado, y preferentemente en donde R^5 y R^6 juntos forman $-CH_2-CH_2-CH_2-$.
- 15 15. Compuesto de las reivindicaciones 8 a 14, en donde la configuración en el átomo de carbono al cual está unido $-NR^4R^5$ es (S).
- 20 16. Compuesto de las reivindicaciones 1 a 8, que presenta la Fórmula V:



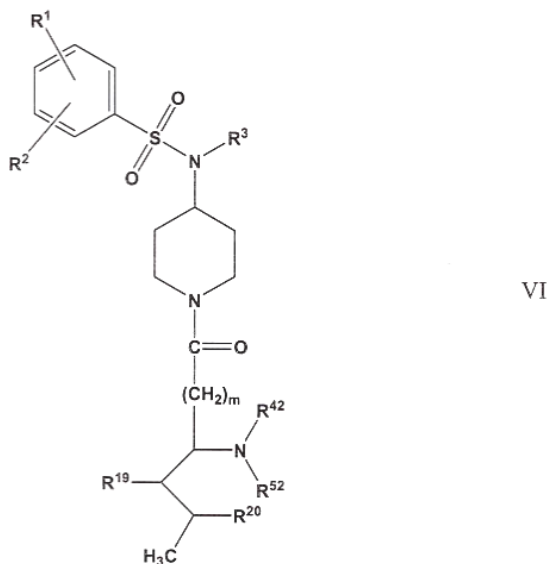
45 o una sal, profármaco o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

R^{41} y R^{51} se seleccionan cada uno independientemente del grupo consistente en hidrógeno, alquilo, alquenoilo, hidroxialquilo, haloalquilo y aminolaquilo; y

50 R^{17} y R^{18} se seleccionan cada uno independientemente del grupo consistente en hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, halógeno, ciano, amino, alquilamino, dialquilamino, hidroxilo, nitro, haloalquilo y alcoxi.

- 55 17. Compuesto de la reivindicación 16, en donde R^{41} y R^{51} se seleccionan cada uno independientemente del grupo consistente en hidrógeno, alquilo e hidroxialquilo, y preferentemente son independientemente hidrógeno o alquilo.
18. Compuesto de la reivindicación 17, en donde R^{41} y R^{51} son ambos hidrógeno, o R^{41} es hidrógeno y R^{51} es alquilo C_{1-3} .
- 60 19. Compuesto de las reivindicaciones 16 a 18, en donde R^{17} y R^{18} se seleccionan cada uno independientemente del grupo consistente en hidrógeno, alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-6} , halógeno, ciano, amino, alquilamino C_{1-3} , dialquilamino(C_{1-3}), hidroxilo, nitro, haloalquilo (C_{1-6}) y alcoxi C_{1-6} y se seleccionan de forma preferente independientemente del grupo consistente en hidrógeno, metilo, iso-propilo, ter-butilo, ciano, fluoro, amino, metilamino, dimetilamino, nitro, trifluorometilo, metoxi, iso-propoxi y tert-butoxi.

20. Compuesto de la reivindicación 19, en donde R^{17} y R^{18} son ambos hidrógeno, o R^{17} es hidrógeno y R^{18} es metilo, ter-butilo, ciano, fluoro, metilamino, dimetilamino, trifluorometilo o metoxi.
21. Compuesto de las reivindicaciones 1 a 8, que presenta la Fórmula VI:



o una sal, profármaco o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

R^{42} y R^{52} se seleccionan cada uno independientemente del grupo consistente en hidrógeno, alquilo, alqueniilo, hidroxialquilo, haloalquilo, alquiltiol y aminolquilo; o R^{42} y R^{52} junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos forman un anillo heterocíclico de 5 ó 6 miembros en donde uno o más átomos de carbono del anillo heterocíclico están substituidos opcionalmente con NR^{16} , O o S, en donde R^{16} es hidrógeno o alquilo C_{1-3} ; y R^{19} y R^{20} son independientemente H o CH_3 .

22. Compuesto de la reivindicación 21, en donde R^{42} y R^{52} se seleccionan cada uno independientemente del grupo consistente en hidrógeno, metilo, etilo, hidroximetilo e hidroxietilo.
23. Compuesto de la reivindicación 21, en donde R^{42} y R^{52} junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un anillo heterocíclico de 5 ó 6 miembros seleccionado del grupo consistente en oxazolidinilo, isoxazolidinilo, pirrolidinilo, pirazolidinilo, imidazolidinilo, hexahidropirimidinilo, piperidinilo, piperazinilo, 4-metilpiperazinilo, morfolinilo, tiomorforlinilo y tetrahidropiridilo.
24. Compuesto de la reivindicación 21, en donde R^{42} y R^{52} son independientemente hidrógeno, metilo o hidroxietilo; o R^{42} y R^{52} junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos forman 1-pirrolidinilo, 4-tiomorfolinilo o 4-metilpiperazinilo.
25. Compuesto de las reivindicaciones 21, 23 ó 24, en donde R^{19} y R^{20} son ambos H cuando R^{42} y R^{52} juntos forman el anillo heterocíclico de 5 ó 6 miembros.
26. Compuesto de la reivindicación 21, en donde R^{42} y R^{52} son ambos hidrógeno o R^{42} es hidrógeno y R^{52} es alquilo.
27. Compuesto de las reivindicaciones 21 a 26, en donde m es 1.
28. Compuesto de las reivindicaciones 1 a 7, en donde $Z = Z^2$, que presenta la Fórmula VII:

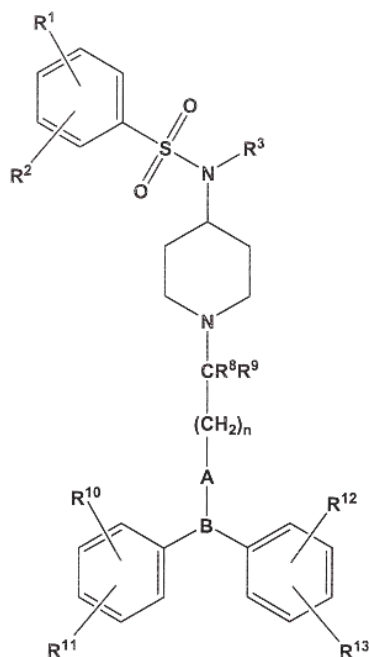
5

10

15

20

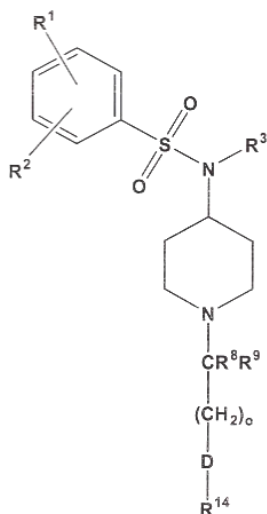
25



VII

o una sal, profármaco o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

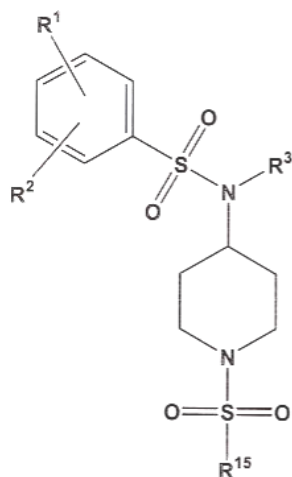
29. Compuesto de la reivindicación 28, en donde R^8 y R^9 son ambos hidrógeno, A es CH_2 o está ausente, y B es CH.
30. Compuesto de la reivindicación 28, en donde R^8 y R^9 juntos forman $=\text{O}$, A es CH_2 o está ausente y B es CH, o A-B es $\text{CH}=\text{C}$.
31. Compuesto de la reivindicación 28, en donde R^8 y R^9 son ambos hidrógeno, y A es O.
32. Compuesto de las reivindicaciones 28 a 31, en donde n es 0, 1 ó 2.
33. Compuesto de las reivindicaciones 28 a 32, en donde R^{10} , R^{11} , R^{12} y R^{13} se seleccionan cada uno independientemente del grupo consistente en hidrógeno, halógeno, alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , halo, haloalquilo (C_{1-6}), hidroxí, hidroxialquilo (C_{1-6}), ciano, amino, aminolaquilo (C_{1-6}), alquilamino C_{1-3} y dialquilamino (C_{1-3}), y preferentemente se seleccionan independientemente del grupo consistente en hidrógeno, halógeno, metilo, etilo, metoxi, etoxi, trifluorometilo, ciano, amino, metilamino y dimetilamino.
34. Compuesto de las reivindicaciones 28 a 33, en donde R^{10} y R^{12} son ambos hidrógeno.
35. Compuesto de las reivindicaciones 28 a 34, en donde R^{11} y R^{13} están en la posición para del anillo fenilo.
36. Compuesto de las reivindicaciones 1 a 7, en donde $Z = Z^3$, que presenta la Fórmula VIII:



VIII

o una sal, profármaco o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

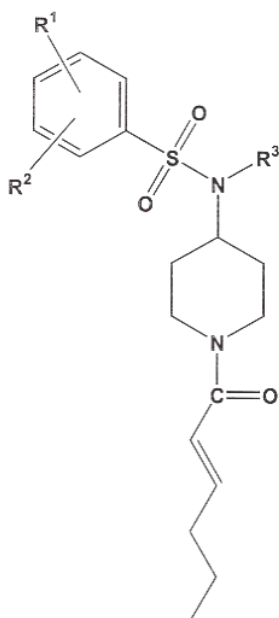
37. Compuesto de la reivindicación 36, en donde R^{14} se selecciona del grupo consistente en:
- fenilo opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente del grupo consistente en alquilo, alcoxi, halógeno, haloalquilo, hidroxilo, hidroxialquilo, ciano, amino, aminolaquilo, alquilamino y dialquilamino, y preferentemente se seleccionan independientemente del grupo consistente en metilo, etilo, iso-propilo, tert-butilo, metoxi, etoxi, fluoro, trifluorometilo, metilamino y dimetilamino;
- fenilo sustituido con fenilo, bencilo, fenoxi o benciloxi, en donde cada anillo fenilo está sustituido opcionalmente con uno o dos sustituyentes seleccionados del grupo consistente en halógeno, haloalquilo, alquilo, alcoxi, hidroxilo, amino y ciano; naftilo; quinolinilo; y piridilo, y preferentemente sustituido con fenilo, bencilo, fenoxi o benciloxi, cualquiera de los cuales está no sustituido o sustituido con halógeno, haloalquilo, alquilo, alcoxi, hidroxilo, amino o ciano, preferentemente en donde dicho fenilo está sustituido en la posición para.
38. Compuesto de la reivindicación 36, en donde R^{14} es naftilo, quinolinilo o piridilo, cada uno de los cuales está no sustituido.
39. Compuesto de las reivindicaciones 36 a 38, en donde R^8 y R^9 son ambos hidrógeno cuando R^{14} es uno de naftilo; quinolinilo; piridilo; fenilo sustituido con fenilo opcionalmente sustituido con halógeno, haloalquilo, alquilo, alcoxi, hidroxilo, amino o ciano; fenilo sustituido con bencilo opcionalmente sustituido con halógeno, haloalquilo, alquilo, alcoxi, hidroxilo, amino o ciano; fenilo sustituido con fenoxi opcionalmente sustituido con halógeno, haloalquilo, alquilo, alcoxi, hidroxilo, amino o ciano; o fenilo sustituido con benciloxi opcionalmente sustituido con halógeno, haloalquilo, alquilo, alcoxi, hidroxilo, amino o ciano.
40. Compuesto de las reivindicaciones 36 a 38, en donde R^8 y R^9 juntos forman =O.
41. Compuesto de las reivindicaciones 36 a 40, en donde R^8 y R^9 son ambos hidrógeno o juntos forman =O, y D está ausente o es -CH=CH-.
42. Compuesto de las reivindicaciones 36 a 38, 40 y 41, en donde R^8 y R^9 juntos forman =O y D es C=O.
43. Compuesto de las reivindicaciones 36 a 42, en donde o es 0 ó 1.
44. Compuesto de las reivindicaciones 1 a 7, en donde $Z = Z^4$, que presentan la Fórmula IX:



IX

o una sal, profármaco o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

45. Compuesto de la reivindicación 44, en donde R^{15} es fenilo o naftilo, cada uno de los cuales está sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados del grupo consistente en alquilo, alcoxi, halógeno, haloalquilo, amino, alquilamino y dialquilamino, y preferentemente está sustituido con propilo, butilo, pentilo, propoxi, butoxi, pentoxi, fluoro, cloro, trifluorometilo, amino, metilamino o dimetilamino.
46. Compuesto de la reivindicación 44, en donde R^{15} es naftilo sustituido con amino, alquilamino o dialquilamino, y preferentemente con amino, metilamino o dimetilamino.
47. Compuesto de las reivindicaciones 1 y 3 a 7, en donde $Z = Z^3$, R^8 y R^9 juntos forman =O, o es O, D es -CH=CH- y R^{14} es n-propilo, que presenta la Fórmula X:



X

o una sal, profármaco o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

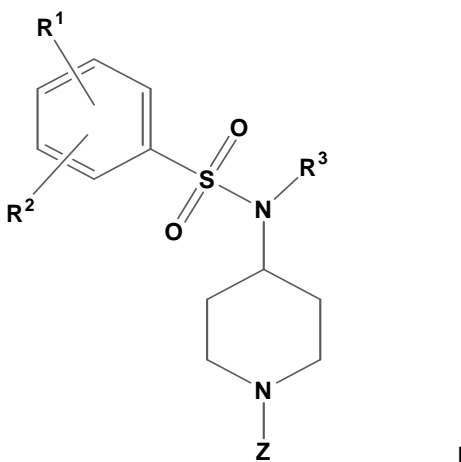
48. Compuesto de la reivindicación 1, en donde dicho compuesto es:

N-ciclopropil-N-{1-[4,4-bis(4-fluorofenil)butanoil]piperidin-4-il}-3-fluorobencenosulfonamida;
 (2S) N-i-butil-N-[1-(4-metil-2-metilaminopentanoil)piperidin-4-il]-3-trifluorometilbencenosulfonamida;
 (2S) N-i-pentil-N-[1-(4-metil-2-metilaminopentanoil)piperidin-4-il]-3-trifluorometilbencenosulfonamida;
 (2S) N-ciclopropil-N-[1-(4-metil-2-metilaminopentanoil)-piperidin-4-il]-3-metoxibencenosulfonamida;

- (2S) N-[1-(4-Metil-2-metilaminopentanoil)piperidin-4-il]-N-(tetrahidrofuran-2-il)metil-3-trifluorometilbencenosulfonamida;
- (2S) N-ciclopropil-N-[1-(4-metil-2-metilaminopentanoil)-piperidin-4-il]-3-difluorometoxibencenosulfonamida;
- (2S) N-ciclopropil-N-[1-(4-metil-2-metilaminopentanoil)-piperidin-4-il]-3-cianobencenosulfonamida;
- (2S) N-ciclopropil-N-[1-(4-metil-2-metilaminopentanoil)-piperidin-4-il]-3-clorobencenosulfonamida;
- (2S) N-ciclopropil-N-[1-(4-metil-2-metilaminopentanoil)-piperidin-4-il]-3-metilbencenosulfonamida;
- (2S) N-metil-N-[1-(4-metil-2-metilaminopentanoil)piperidin-4-il]-3-trifluorometilbencenosulfonamida;
- (2S) N-ciclopropil-N-[1-(4-metil-2-metilaminopentanoil)-piperidin-4-il]-3-nitrobencenosulfonamida;
- (2S) N-(2-hidroxietil)-N-[1-(4-metil-2-metilaminopentanoil)-piperidin-4-il]-3-trifluorometilbencenosulfonamida;
- (2S) N-ciclopropilmetil-N-[1-(2-metilamino-4-metil-pentanoil)-piperidin-4-il]-3-trifluorometilbencenosulfonamida;
- (2S) N-ciclopentil-N-[1-(4-metil-2-metilamino-pentanoil)piperidin-4-il]-3-trifluorometilbencenosulfonamida;
- (2S) N-isopropil-N-[1-(4-metil-2-metilaminopentanoil)-piperidin-4-il]-3-trifluorometilbencenosulfonamida;
- (2S) N-[1-(4-metil-2-metilaminopentanoil)piperidin-4-il]-N-(tetrahidrofuran-3-il)-3-trifluorometilbencenosulfonamida;
- N-ciclopropil-N-[1-(4-quinolinimetil)piperidin-4-il]-3-trifluorometilbencenosulfonamida;
- N-ciclopropil-N-{1-[2-bis(4-fluorophenil)metoxietil]piperidin-4-il}-3-trifluorometilbencenosulfonamida;
- N-[1-(1-aminociclopentan-1-carbonil)piperidin-4-il]-N-ciclopropil-3-trifluorometilbencenosulfonamida;
- N-ciclopropil-N-[1-(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-3-carbonil)piperidin-4-il]-3-trifluorometilbencenosulfonamida;
- N-ciclopropil-N-[1-(N-metilpirrolidin-2-carbonil)piperidin-4-il]-3-trifluorometilbencenosulfonamida;
- N-ciclopropil-N-[1-(2-metilamino-3-o-tolilpropionil)piperidin-4-il]-3-trifluorometilbencenosulfonamida; o
- (2R) N-[1-(2-amino-2-ciclohexiletanoil)piperidin-4-il]-N-ciclo-propil-3-trifluorometilbencenosulfonamida;

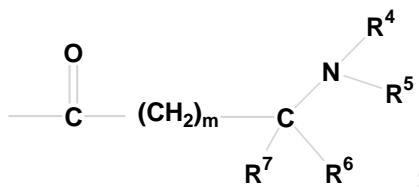
o una sal, profármaco o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

49. Composición farmacéutica, que comprende el compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 48 y un vehículo farmacéuticamente aceptable.
50. Compuesto de Fórmula I para su uso en el tratamiento, la prevención o la mejora de ictus, traumatismo craneal, epilepsia, dolor, migraña, un trastorno del estado de ánimo, esquizofrenia, un trastorno neurodegenerativo, depresión, ansiedad, una psicosis, hipertensión, o arritmia cardíaca en un mamífero, en donde el compuesto de Fórmula I es

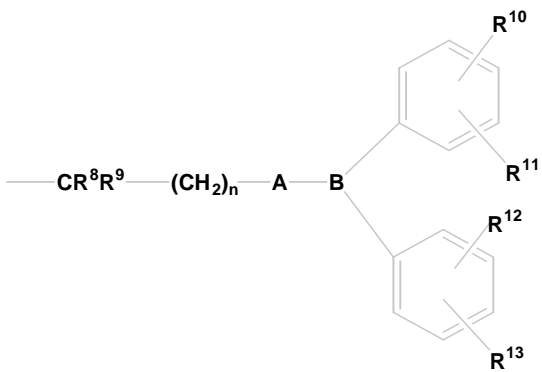


o una sal, profármaco o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

- 40 R^1 y R^2 se seleccionan cada uno independientemente del grupo consistente en hidrógeno, alquilo, haloalquilo, halógeno, alcoxi, haloalcoxi, ciano, nitro, amino e hidroxil;
- R^3 se selecciona del grupo consistente en alquilo, alqueno, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, alcoxialquilo, hidroxialquilo, 2-tetrahidrofuranilo, 3-tetrahidrofuranilo, 2-tetrahidrofuranilalquilo, 3-tetrahidrofuranilalquilo, alquilsulfonilaminoalquilo y aminocarbonilalquilo;
- 45 Z se selecciona del grupo consistente en Z^1 , Z^2 , Z^3 , y Z^4 , en donde: Z^1 es

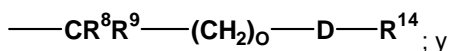


Z² es

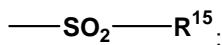


5

Z³ es



Z⁴ es



10

R⁴ y R⁵ se seleccionan cada uno independientemente del grupo consistente en hidrógeno, alquilo, alquenilo, hidroxialquilo, haloalquilo, alquiltiol, aminoalquilo y fenilo; o R⁴ y R⁵ junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un anillo heterocíclico de 5 ó 6 miembros en donde uno o más átomos de carbono del anillo heterocíclico están substituidos opcionalmente con NR¹⁶, O, o S, en donde R¹⁶ es hidrógeno o alquilo C₁₋₃;

15

R⁶ es hidrógeno y R⁷ se selecciona del grupo consistente en hidrógeno;

alquilo;
hidroxialquilo;
alcoxialquilo;
haloalquilo;
aminoalquilo;
cicloalquilo;

20

fenilo substituido opcionalmente con uno o dos substituyentes seleccionados independientemente del grupo consistente en alquilo, cicloalquilo, halógeno, ciano, amino, alquilamino, dialquilamino, hidroxil, nitro, haloalquilo, y alcoxi;

25

bencilo substituido opcionalmente con uno o dos substituyentes seleccionados independientemente del grupo consistente en alquilo, cicloalquilo, halógeno, ciano, amino, alquilamino, dialquilamino, hidroxil, nitro, haloalquilo, y alcoxi; y

30

benciloxialquilo; o

R⁶ y R⁷ junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un grupo cicloalquilo C₃₋₇, o R⁷ es hidrógeno, R⁴ es hidrógeno o alquilo C₁₋₃, y R⁵ y R⁶ juntos forman un puente -CH₂-CH₂-CH₂- o -CH₂-CHG¹-CHG²-CH₂-, en donde G¹ y G² son ambos hidrógeno o junto con los átomos de carbono a los que están unidos forman un grupo fenilo fusionado;

35

R⁸ y R⁹ son ambos hidrógeno o juntos forman =O;

R¹⁰, R¹¹, R¹² y R¹³ se seleccionan cada uno independientemente del grupo consistente en hidrógeno, alquilo, alcoxi, halógeno, haloalquilo, hidroxil, hidroxialquilo, ciano, amino, aminoalquilo, alquilamino, y dialquilamino;

R¹⁴ se selecciona del grupo consistente en

40

fenilo substituido opcionalmente con uno o dos substituyentes seleccionados independientemente del grupo consistente en alquilo, alcoxi, halógeno, haloalquilo, hidroxil, hidroxialquilo, ciano, amino, aminoalquilo, alquilamino, y dialquilamino;

naftilo substituido opcionalmente con uno o dos substituyentes seleccionados independientemente del grupo consistente en alquilo, alcoxi, halógeno, haloalquilo, hidroxil, hidroxialquilo, ciano, amino, aminoalquilo, alquilamino, y dialquilamino;

45

quinolinilo;

piridilo;

fenilo sustituido con fenilo, bencilo, fenoxi, o benciloxi, en donde cada anillo fenilo está sustituido opcionalmente con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente del grupo consistente en halógeno, haloalquilo, alquilo, alcoxi, hidroxilo, amino y ciano; y alquilo;

R¹⁵ es fenilo o naftilo, cada uno de los cuales está sustituido opcionalmente con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente del grupo consistente en alquilo, alcoxi, halógeno, haloalquilo, amino, alquilamino y dialquilamino;

A es O, CH₂, o está ausente, y B es CH, con la condición de que cuando A es O, entonces R⁸ y R⁹ son ambos hidrógeno; o

A-B es CH=C;

D es C=O, -CH=CH-, o está ausente;

m es 0 ó 1;

n es 0, 1, 2, 3, 4, ó 5; y

o es 0, 1, 2, ó 3;

con la condición de que cuando Z es Z², R³ es alquilo, R⁸ y R⁹ son ambos hidrógeno, A es CH₂, B es CH y n es 1, entonces al menos uno de R¹⁰, R¹¹, R¹², o R¹³ es diferente de hidrógeno;

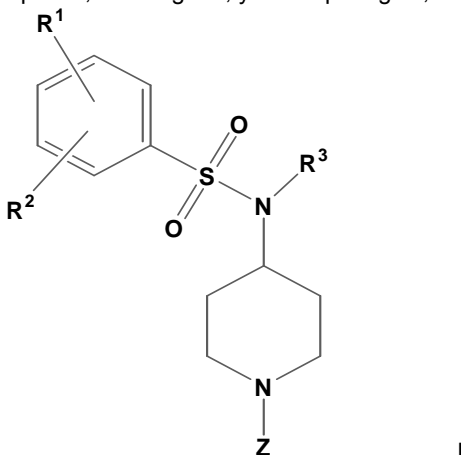
en donde alquilo es un alquilo C₁₋₁₀ de cadena lineal o ramificado,

en donde alqueno es un alqueno C₂₋₆,

en donde alcoxi es un oxígeno sustituido por un alquilo C₁₋₁₀,

en donde un profármaco es un éster alquílico o una alquil-amida del compuesto.

51. Compuesto de Fórmula I para su uso en el tratamiento, la prevención o la mejora de dolor seleccionado de entre dolor crónico, dolor neuropático, dolor agudo, y dolor quirúrgico, en donde el compuesto de Fórmula I es



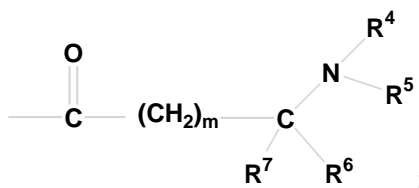
o una sal, profármaco o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

R¹ y R² se seleccionan cada uno independientemente del grupo consistente en hidrógeno, alquilo, haloalquilo, halógeno, alcoxi, haloalcoxi, ciano, nitro, amino e hidroxilo;

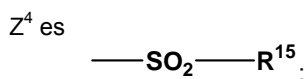
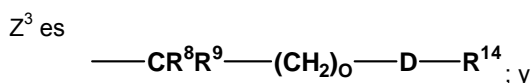
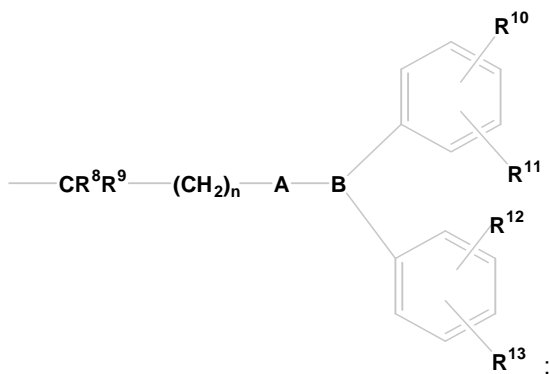
R³ se selecciona del grupo consistente en alquilo, alqueno, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, alcoxialquilo, hidroxialquilo, 2-tetrahidrofurano, 3-tetrahidrofurano, 2-tetrahidrofuranylalquilo, 3-tetrahidrofuranylalquilo, alquilsulfonilaminoalquilo y aminocarbonilalquilo;

Z se selecciona del grupo consistente en Z¹, Z², Z³, y Z⁴, en donde:

Z¹ es



Z² es



5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

R^4 y R^5 se seleccionan cada uno independientemente del grupo consistente en hidrógeno, alquilo, alquenoilo, hidroxialquilo, haloalquilo, alquiltiol, aminoalquilo y fenilo; o R^4 y R^5 junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un anillo heterocíclico de 5 ó 6 miembros en donde uno o más átomos de carbono del anillo heterocíclico están substituidos opcionalmente con NR^{16} , O, o S, en donde R^{16} es hidrógeno o alquilo C_{1-3} ;

R^6 es hidrógeno y R^7 se selecciona del grupo consistente en hidrógeno;

alquilo;
hidroxialquilo;
alcoxialquilo;
haloalquilo;
aminoalquilo;
cicloalquilo;

fenilo substituido opcionalmente con uno o dos substituyentes seleccionados independientemente del grupo consistente en alquilo, cicloalquilo, halógeno, ciano, amino, alquilamino, dialquilamino, hidroxilo, nitro, haloalquilo, y alcoxi;

bencilo substituido opcionalmente con uno o dos substituyentes seleccionados independientemente del grupo consistente en alquilo, cicloalquilo, halógeno, ciano, amino, alquilamino, dialquilamino, hidroxilo, nitro, haloalquilo, y alcoxi; y

benciloxialquilo; o

R^6 y R^7 junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un grupo cicloalquilo C_{3-7} , o

R^7 es hidrógeno, R^4 es hidrógeno o alquilo C_{1-3} , y R^5 y R^6 juntos forman un puente $\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-}$ o $\text{-CH}_2\text{-CHG}^1\text{-CHG}^2\text{-CH}_2\text{-}$, en donde G^1 y G^2 son ambos hidrógeno o junto con los átomos de carbono a los que están unidos forman un grupo fenilo fusionado;

R^8 y R^9 son ambos hidrógeno o juntos forman =O ;

R^{10} , R^{11} , R^{12} y R^{13} se seleccionan cada uno independientemente del grupo consistente en hidrógeno, alquilo, alcoxi, halógeno, haloalquilo, hidroxilo, hidroxialquilo, ciano, amino, aminoalquilo, alquilamino, y dialquilamino;

R^{14} se selecciona del grupo consistente en

fenilo substituido opcionalmente con uno o dos substituyentes seleccionados independientemente del grupo consistente en alquilo, alcoxi, halógeno, haloalquilo, hidroxilo, hidroxialquilo, ciano, amino, aminoalquilo, alquilamino, y dialquilamino;

naftilo substituido opcionalmente con uno o dos substituyentes seleccionados independientemente del grupo consistente en alquilo, alcoxi, halógeno, haloalquilo, hidroxilo, hidroxialquilo, ciano, amino, aminoalquilo, alquilamino, y dialquilamino;

quinolinilo;

piridilo;

fenilo substituido con fenilo, bencilo, fenoxi, o benciloxi, en donde cada anillo fenilo está substituido opcionalmente con uno o dos substituyentes seleccionados independientemente del grupo consistente en halógeno, haloalquilo, alquilo, alcoxi, hidroxilo, amino y ciano; y

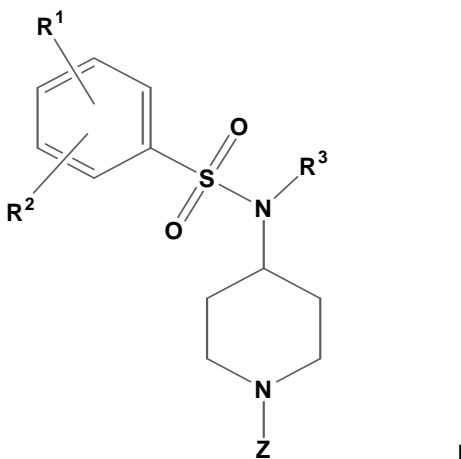
alquilo;

R^{15} es fenilo o naftilo, cada uno de los cuales está substituido opcionalmente con uno o dos substituyentes seleccionados independientemente del grupo consistente en alquilo, alcoxi, halógeno, haloalquilo, amino, alquilamino y dialquilamino;

A es O, CH₂, o está ausente, y B es CH, con la condición de que cuando A es O, entonces R⁸ y R⁹ son ambos hidrógeno; o
 A-B es CH=C;
 D es C=O, -CH=CH-, o está ausente;
 m es 0 ó 1;
 n es 0, 1, 2, 3, 4, ó 5; y
 o es 0, 1, 2, ó 3;

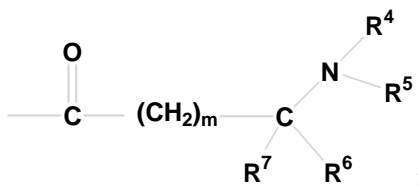
con la condición de que cuando Z es Z², R³ es alquilo, R⁸ y R⁹ son ambos hidrógeno, A es CH₂, B es CH y n es 1, entonces al menos uno de R¹⁰, R¹¹, R¹², o R¹³ es diferente de hidrógeno;
 en donde alquilo es un alquilo C₁₋₁₀ de cadena lineal o ramificado,
 en donde alqueno es un alqueno C₂₋₆,
 en donde alcoxi es un oxígeno substituido por un alquilo C₁₋₁₀,
 en donde un profármaco es un éster alquílico o una alquil-amida del compuesto.

52. Uso de un compuesto de Fórmula I para la fabricación de un medicamento para el tratamiento, la prevención o la mejora de ictus, traumatismo craneal, epilepsia, dolor, migraña, un trastorno del estado de ánimo, esquizofrenia, un trastorno neurodegenerativo, depresión, ansiedad, una psicosis, hipertensión, o arritmia cardíaca en un mamífero, en donde el compuesto de Fórmula I es

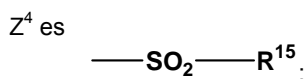
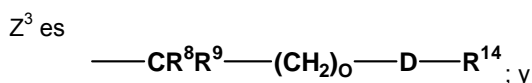
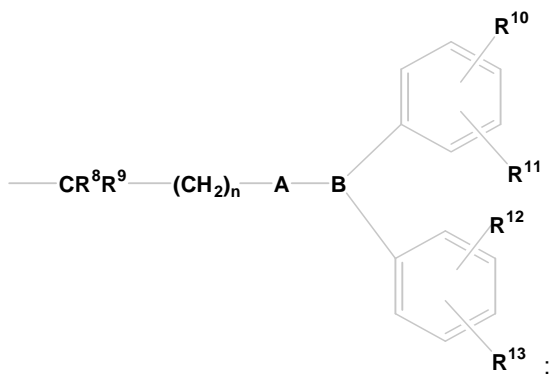


o una sal, profármaco o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

R¹ y R² se seleccionan cada uno independientemente del grupo consistente en hidrógeno, alquilo, haloalquilo, halógeno, alcoxi, haloalcoxi, ciano, nitro, amino e hidroxilo;
 R³ se selecciona del grupo consistente en alquilo, alqueno, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, alcoxialquilo, hidroxialquilo, 2-tetrahidrofuranilo, 3-tetrahidrofuranilo, 2-tetrahidrofuranilalquilo, 3-tetrahidrofuranilalquilo, alquilsulfonilaminoalquilo y aminocarbonilalquilo;
 Z se selecciona del grupo consistente en Z¹, Z², Z³, y Z⁴, en donde Z¹ es



Z² es



5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

R⁴ y R⁵ se seleccionan cada uno independientemente del grupo consistente en hidrógeno, alquilo, alquenoilo, hidroxialquilo, haloalquilo, alquiltiol, aminoalquilo y fenilo; o R⁴ y R⁵ junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un anillo heterocíclico de 5 ó 6 miembros en donde uno o más átomos de carbono del anillo heterocíclico están substituidos opcionalmente con NR¹⁶, O, o S, en donde R¹⁶ es hidrógeno o alquilo C₁₋₃;

R⁶ es hidrógeno y R⁷ se selecciona del grupo consistente en hidrógeno;

alquilo;
hidroxialquilo;
alcoxialquilo;
haloalquilo;
aminoalquilo;
cicloalquilo;

fenilo substituido opcionalmente con uno o dos substituyentes seleccionados independientemente del grupo consistente en alquilo, cicloalquilo, halógeno, ciano, amino, alquilamino, dialquilamino, hidroxilo, nitro, haloalquilo, y alcoxi;

bencilo substituido opcionalmente con uno o dos substituyentes seleccionados independientemente del grupo consistente en alquilo, cicloalquilo, halógeno, ciano, amino, alquilamino, dialquilamino, hidroxilo, nitro, haloalquilo, y alcoxi; y

benciloxialquilo; o

R⁶ y R⁷ junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un grupo cicloalquilo C₃₋₇, o

R⁷ es hidrógeno, R⁴ es hidrógeno o alquilo C₁₋₃, y R⁵ y R⁶ juntos forman un puente -CH₂-CH₂-CH₂- o -CH₂-CHG¹-CHG²-CH₂-, en donde G¹ y G² son ambos hidrógeno o junto con los átomos de carbono a los que están unidos forman un grupo fenilo fusionado;

R⁸ y R⁹ son ambos hidrógeno o juntos forman =O;

R¹⁰, R¹¹, R¹² y R¹³ se seleccionan cada uno independientemente del grupo consistente en hidrógeno, alquilo, alcoxi, halógeno, haloalquilo, hidroxilo, hidroxialquilo, ciano, amino, aminoalquilo, alquilamino, y dialquilamino;

R¹⁴ se selecciona del grupo consistente en

fenilo substituido opcionalmente con uno o dos substituyentes seleccionados independientemente del grupo consistente en alquilo, alcoxi, halógeno, haloalquilo, hidroxilo, hidroxialquilo, ciano, amino, aminoalquilo, alquilamino, y dialquilamino;

naftilo substituido opcionalmente con uno o dos substituyentes seleccionados independientemente del grupo consistente en alquilo, alcoxi, halógeno, haloalquilo, hidroxilo, hidroxialquilo, ciano, amino, aminoalquilo, alquilamino, y dialquilamino;

quinolinilo;

piridilo;

fenilo substituido con fenilo, bencilo, fenoxi, o benciloxi, en donde cada anillo fenilo está substituido opcionalmente con uno o dos substituyentes seleccionados independientemente del grupo consistente en halógeno, haloalquilo, alquilo, alcoxi, hidroxilo, amino y ciano; y

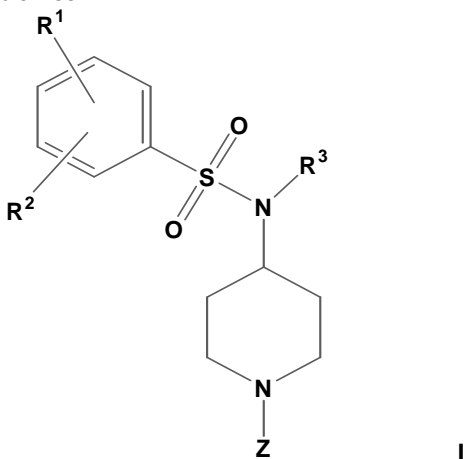
alquilo;

R¹⁵ es fenilo o naftilo, cada uno de los cuales está substituido opcionalmente con uno o dos substituyentes seleccionados independientemente del grupo consistente en alquilo, alcoxi, halógeno, haloalquilo, amino, alquilamino y dialquilamino;

A es O, CH₂, o está ausente, y B es CH, con la condición de que cuando A es O, entonces R⁸ y R⁹ son ambos hidrógeno; o
 A-B es CH=C;
 D es C=O, -CH=CH-, o está ausente;
 m es 0 ó 1;
 n es 0, 1, 2, 3, 4, ó 5; y
 o es 0, 1, 2, ó 3;

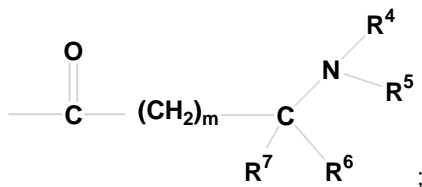
con la condición de que cuando Z es Z², R³ es alquilo, R⁸ y R⁹ son ambos hidrógeno, A es CH₂, B es CH y n es 1, entonces al menos uno de R¹⁰, R¹¹, R¹², o R¹³ es diferente de hidrógeno;
 en donde alquilo es un alquilo C₁₋₁₀ de cadena lineal o ramificado;
 en donde alqueno es un alqueno C₂₋₆,
 en donde alcoxi es un oxígeno substituido por un alquilo C₁₋₁₀,
 en donde un profármaco es un éster alquílico o una alquil-amida del compuesto.

53. Uso de un compuesto de Fórmula I para la fabricación de un medicamento para el tratamiento, la prevención o la mejora de dolor seleccionado de entre dolor crónico, dolor neuropático, dolor agudo, y dolor quirúrgico, en donde el compuesto de Fórmula I es

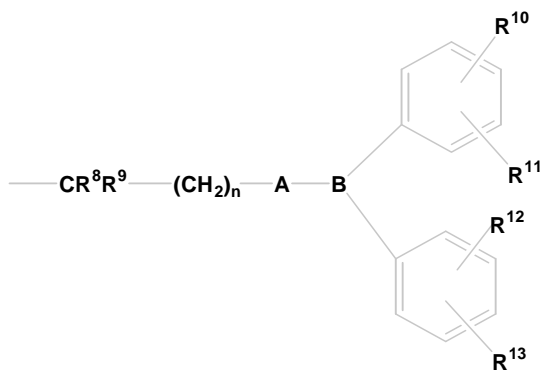


o una sal, profármaco o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

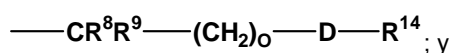
R¹ y R² se seleccionan cada uno independientemente del grupo consistente en hidrógeno, alquilo, haloalquilo, halógeno, alcoxi, haloalcoxi, ciano, nitro, amino e hidroxilo;
 R³ se selecciona del grupo consistente en alquilo, alqueno, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, alcoxilalquilo, hidroxialquilo, 2-tetrahidrofurano, 3-tetrahidrofurano, 2-tetrahidrofuranalquilo, 3-tetrahidrofuranalquilo, alquilsulfonilaminoalquilo y aminocarbonilalquilo;
 Z se selecciona del grupo consistente en Z¹, Z², Z³, y Z⁴, en donde Z¹ es



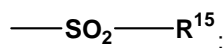
Z² es



Z³ es



Z⁴ es



R⁴ y R⁵ se seleccionan cada uno independientemente del grupo consistente en hidrógeno, alquilo, alquenoilo, hidroxialquilo, haloalquilo, alquiltiol, aminoalquilo y fenilo; o R⁴ y R⁵ junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un anillo heterocíclico de 5 ó 6 miembros en donde uno o más átomos de carbono del anillo heterocíclico están substituidos opcionalmente con NR¹⁶, O, o S, en donde R¹⁶ es hidrógeno o alquilo C₁₋₃;

R⁶ es hidrógeno y R⁷ se selecciona del grupo consistente en hidrógeno;

alquilo;
 hidroxialquilo;
 alcoxialquilo;
 haloalquilo;
 aminoalquilo;
 cicloalquilo;

fenilo substituido opcionalmente con uno o dos substituyentes seleccionados independientemente del grupo consistente en alquilo, cicloalquilo, halógeno, ciano, amino, alquilamino, dialquilamino, hidroxil, nitro, haloalquilo, y alcoxi;

bencilo substituido opcionalmente con uno o dos substituyentes seleccionados independientemente del grupo consistente en alquilo, cicloalquilo, halógeno, ciano, amino, alquilamino, dialquilamino, hidroxil, nitro, haloalquilo, y alcoxi; y
 benciloxialquilo; o

R⁶ y R⁷ junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un grupo cicloalquilo C₃₋₇, o

R⁷ es hidrógeno, R⁴ es hidrógeno o alquilo C₁₋₃, y R⁵ y R⁶ juntos forman un puente -CH₂-CH₂-CH₂- o -CH₂-CHG¹-CHG²-CH₂-, en donde G¹ y G² son ambos hidrógeno o junto con los átomos de carbono a los que están unidos forman un grupo fenilo fusionado;

R⁸ y R⁹ son ambos hidrógeno o juntos forman =O;

R¹⁰, R¹¹, R¹² y R¹³ se seleccionan cada uno independientemente del grupo consistente en hidrógeno, alquilo, alcoxi, halógeno, haloalquilo, hidroxil, hidroxialquilo, ciano, amino, aminoalquilo, alquilamino, y dialquilamino;

R¹⁴ se selecciona del grupo consistente en

fenilo substituido opcionalmente con uno o dos substituyentes seleccionados independientemente del grupo consistente en alquilo, alcoxi, halógeno, haloalquilo, hidroxil, hidroxialquilo, ciano, amino, aminoalquilo, alquilamino, y dialquilamino;

naftilo substituido opcionalmente con uno o dos substituyentes seleccionados independientemente del grupo consistente en alquilo, alcoxi, halógeno, haloalquilo, hidroxil, hidroxialquilo, ciano, amino, aminoalquilo, alquilamino, y dialquilamino;

quinolinilo;

piridilo;

fenilo substituido con fenilo, bencilo, fenoxil, o benciloxil, en donde cada anillo fenilo está substituido opcionalmente con uno o dos substituyentes seleccionados independientemente del grupo consistente en halógeno, haloalquilo, alquilo, alcoxi, hidroxil, amino y ciano; y

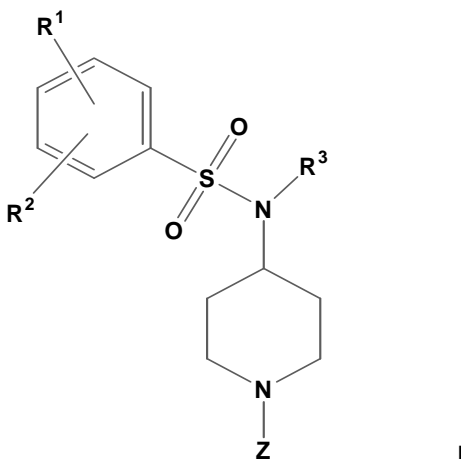
alquilo;

R¹⁵ es fenilo o naftilo, cada uno de los cuales está substituido opcionalmente con uno o dos substituyentes seleccionados independientemente del grupo consistente en alquilo, alcoxi, halógeno, haloalquilo, amino, alquilamino y dialquilamino;

A es O, CH₂, o está ausente, y B es CH, con la condición de que cuando A es O, entonces R⁸ y R⁹ son ambos hidrógeno; o
 A-B es CH=C;
 D es C=O, -CH=CH-, o está ausente;
 m es 0 ó 1;
 n es 0, 1, 2, 3, 4, ó 5; y
 o es 0, 1, 2, ó 3;

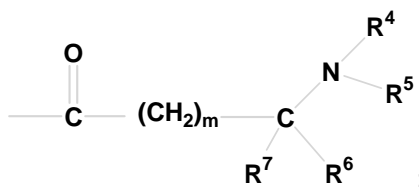
con la condición de que cuando Z es Z², R³ es alquilo, R⁸ y R⁹ son ambos hidrógeno, A es CH₂, B es CH y n es 1, entonces al menos uno de R¹⁰, R¹¹, R¹², o R¹³ es diferente de hidrógeno;
 en donde alquilo es un alquilo C₁₋₁₀ de cadena lineal o ramificado;
 en donde alqueno es un alqueno C₂₋₆,
 en donde alcoxi es un oxígeno substituido por un alquilo C₁₋₁₀,
 en donde un profármaco es un éster alquílico o una alquil-amida del compuesto.

54. Uso de un compuesto de Fórmula I para la fabricación de un medicamento en donde el compuesto de Fórmula I es

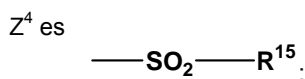
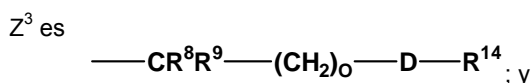
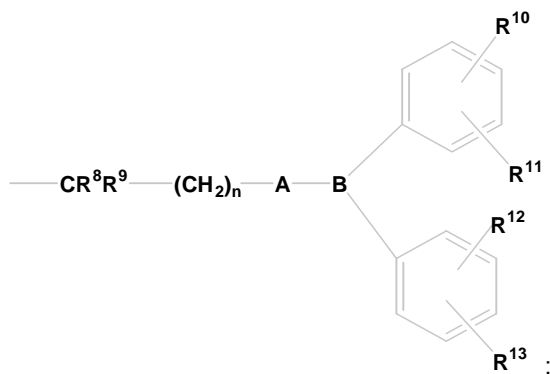


o una sal, profármaco o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

R¹ y R² se seleccionan cada uno independientemente del grupo consistente en hidrógeno, alquilo, haloalquilo, halógeno, alcoxi, haloalcoxi, ciano, nitro, amino e hidroxilo;
 R³ se selecciona del grupo consistente en alquilo, alqueno, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, alcoxialquilo, hidroxialquilo, 2-tetrahidrofurano, 3-tetrahidrofurano, 2-tetrahidrofuranylalquilo, 3-tetrahidrofuranylalquilo, alquilsulfonilaminoalquilo y aminocarbonilalquilo;
 Z se selecciona del grupo consistente en Z¹, Z², Z³, y Z⁴, en donde Z¹ es



Z² es



10 R^4 y R^5 se seleccionan cada uno independientemente del grupo consistente en hidrógeno, alquilo, alquenilo, hidroxialquilo, haloalquilo, alquiltiol, aminoalquilo y fenilo; o R^4 y R^5 junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un anillo heterocíclico de 5 ó 6 miembros en donde uno o más átomos de carbono del anillo heterocíclico están substituidos opcionalmente con NR^{16} , O, o S, en donde R^{16} es hidrógeno o alquilo C_{1-3} ;

15 R^6 es hidrógeno y R^7 se selecciona del grupo consistente en hidrógeno;

alquilo;
hidroxialquilo;
alcoxialquilo;
haloalquilo;
aminoalquilo;
cicloalquilo;

20 fenilo substituido opcionalmente con uno o dos substituyentes seleccionados independientemente del grupo consistente en alquilo, cicloalquilo, halógeno, ciano, amino, alquilamino, dialquilamino, hidroxil, nitro, haloalquilo, y alcoxi;

25 bencilo substituido opcionalmente con uno o dos substituyentes seleccionados independientemente del grupo consistente en alquilo, cicloalquilo, halógeno, ciano, amino, alquilamino, dialquilamino, hidroxil, nitro, haloalquilo, y alcoxi; y benciloxialquilo; o

30 R^6 y junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un grupo cicloalquilo C_{3-7} , o

R^7 es hidrógeno, R^4 es hidrógeno o alquilo C_{1-3} , y R^5 y R^6 juntos forman un puente $\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-}$ o $\text{-CH}_2\text{-CHG}^1\text{-CHG}^2\text{-CH}_2\text{-}$, en donde G^1 y G^2 son ambos hidrógeno o junto con los átomos de carbono a los que están unidos forman un grupo fenilo fusionado;

R^8 y R^9 son ambos hidrógeno o juntos forman $=\text{O}$;

35 R^{10} , R^{11} , R^{12} y R^{13} se seleccionan cada uno independientemente del grupo consistente en hidrógeno, alquilo, alcoxi, halógeno, haloalquilo, hidroxil, hidroxialquilo, ciano, amino, aminoalquilo, alquilamino, y dialquilamino;

R^{14} se selecciona del grupo consistente en

40 fenilo substituido opcionalmente con uno o dos substituyentes seleccionados independientemente del grupo consistente en alquilo, alcoxi, halógeno, haloalquilo, hidroxil, hidroxialquilo, ciano, amino, aminoalquilo, alquilamino, y dialquilamino;

naftilo substituido opcionalmente con uno o dos substituyentes seleccionados independientemente del grupo consistente en alquilo, alcoxi, halógeno, haloalquilo, hidroxil, hidroxialquilo, ciano, amino, aminoalquilo, alquilamino, y dialquilamino;

quinolinilo;

piridilo;

45 fenilo substituido con fenilo, bencilo, fenoxil, o benciloxil, en donde cada anillo fenilo está substituido opcionalmente con uno o dos substituyentes seleccionados independientemente del grupo consistente en halógeno, haloalquilo, alquilo, alcoxi, hidroxil, amino y ciano; y

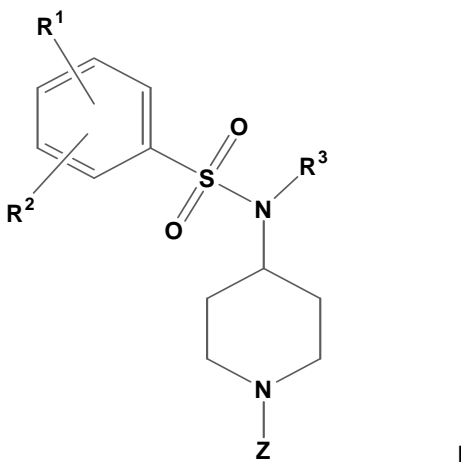
alquilo;

50 R^{15} es fenilo o naftilo, cada uno de los cuales está substituido opcionalmente con uno o dos substituyentes seleccionados independientemente del grupo consistente en alquilo, alcoxi, halógeno, haloalquilo, amino, alquilamino y dialquilamino;

A es O, CH₂, o está ausente, y B es CH, con la condición de que cuando A es O, entonces R⁸ y R⁹ son ambos hidrógeno; o
 A-B es CH=C;
 D es C=O, -CH=CH-, o está ausente;
 m es 0 ó 1;
 n es 0, 1, 2, 3, 4, ó 5; y
 o es 0, 1, 2, ó 3;

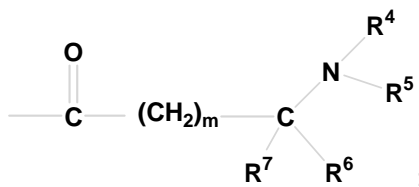
con la condición de que cuando Z es Z², R³ es alquilo, R⁸ y R⁹ son ambos hidrógeno, A es CH₂, B es CH y n es 1, entonces al menos uno de R¹⁰, R¹¹, R¹², o R¹³ es diferente de hidrógeno;
 en donde alquilo es un alquilo C₁₋₁₀ de cadena lineal o ramificado,
 en donde alqueno es un alqueno C₂₋₆,
 en donde alcoxi es un oxígeno substituido por un alquilo C₁₋₁₀,
 en donde un profármaco es un éster alquílico o una alquil-amida del compuesto.

55. Compuesto que presenta la Fórmula I, en donde el compuesto está radiomarcado con ³H o ¹⁴C en donde el compuesto de Fórmula I es

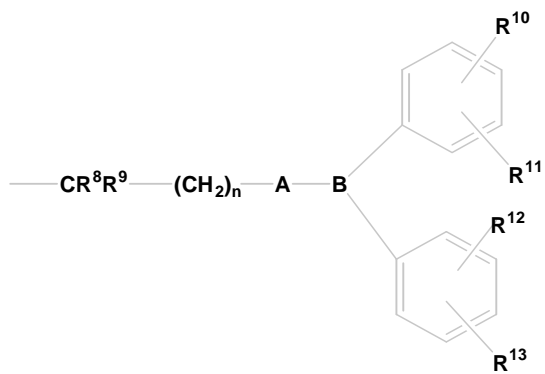


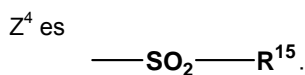
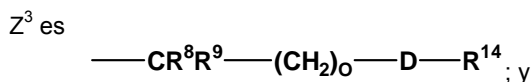
o una sal, profármaco o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

R¹ y R² se seleccionan cada uno independientemente del grupo consistente en hidrógeno, alquilo, haloalquilo, halógeno, alcoxi, haloalcoxi, ciano, nitro, amino e hidroxilo;
 R³ se selecciona del grupo consistente en alquilo, alqueno, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, alcoxilalquilo, hidroxialquilo, 2-tetrahidrofurano, 3-tetrahidrofurano, 2-tetrahidrofuranylalquilo, 3-tetrahidrofuranylalquilo, alquilsulfonilaminoalquilo y aminocarbonilalquilo;
 Z se selecciona del grupo consistente en Z¹, Z², Z³, y Z⁴, en donde Z¹ es



Z² es





R⁴ y R⁵ se seleccionan cada uno independientemente del grupo consistente en hidrógeno, alquilo, alquenilo, hidroxialquilo, haloalquilo, alquiltiol, aminoalquilo y fenilo; o R⁴ y R⁵ junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un anillo heterocíclico de 5 ó 6 miembros en donde uno o más átomos de carbono del anillo heterocíclico están substituidos opcionalmente con NR¹⁶, O, o S, en donde R¹⁶ es hidrógeno o alquilo C₁₋₃;

R⁶ es hidrógeno y R⁷ se selecciona del grupo consistente en hidrógeno;

alquilo;
hidroxialquilo;
alcoxialquilo;
haloalquilo;
aminoalquilo;
cicloalquilo;

fenilo substituido opcionalmente con uno o dos substituyentes seleccionados independientemente del grupo consistente en alquilo, cicloalquilo, halógeno, ciano, amino, alquilamino, dialquilamino, hidroxil, nitro, haloalquilo, y alcoxi;

bencilo substituido opcionalmente con uno o dos substituyentes seleccionados independientemente del grupo consistente en alquilo, cicloalquilo, halógeno, ciano, amino, alquilamino, dialquilamino, hidroxil, nitro, haloalquilo, y alcoxi; y

benciloxialquilo; o

R⁶ y R⁷ junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un grupo cicloalquilo C₃₋₇, o R⁷ es hidrógeno, R⁴ es hidrógeno o alquilo C₁₋₃, y R⁵ y R⁶ juntos forman un puente -CH₂-CH₂-CH₂- o -CH₂-CHG¹-CHG²-CH₂-, en donde G¹ y G² son ambos hidrógeno o junto con los átomos de carbono a los que están unidos forman un grupo fenilo fusionado;

R⁸ y R⁹ son ambos hidrógeno o juntos forman =O;

R¹⁰, R¹¹, R¹² y R¹³ se seleccionan cada uno independientemente del grupo consistente en hidrógeno, alquilo, alcoxi, halógeno, haloalquilo, hidroxil, hidroxialquilo, ciano, amino, aminoalquilo, alquilamino, y dialquilamino;

R¹⁴ se selecciona del grupo consistente en

fenilo substituido opcionalmente con uno o dos substituyentes seleccionados independientemente del grupo consistente en alquilo, alcoxi, halógeno, haloalquilo, hidroxil, hidroxialquilo, ciano, amino, aminoalquilo, alquilamino, y dialquilamino;

naftilo substituido opcionalmente con uno o dos substituyentes seleccionados independientemente del grupo consistente en alquilo, alcoxi, halógeno, haloalquilo, hidroxil, hidroxialquilo, ciano, amino, aminoalquilo, alquilamino, y dialquilamino;

quinolinilo;

piridilo;

fenilo substituido con fenilo, bencilo, fenoxil, o benciloxil, en donde cada anillo fenilo está substituido opcionalmente con uno o dos substituyentes seleccionados independientemente del grupo consistente en halógeno, haloalquilo, alquilo, alcoxi, hidroxil, amino y ciano; y

alquilo;

R¹⁵ es fenilo o naftilo, cada uno de los cuales está substituido opcionalmente con uno o dos substituyentes seleccionados independientemente del grupo consistente en alquilo, alcoxi, halógeno, haloalquilo, amino, alquilamino y dialquilamino;

A es O, CH₂, o está ausente, y B es CH, con la condición de que cuando A es O, entonces R⁸ y R⁹ son ambos hidrógeno; o

A-B es CH=C;

D es C=O, -CH=CH-, o está ausente;

m es 0 ó 1;

n es 0, 1, 2, 3, 4, ó 5; y

o es 0, 1, 2, ó 3;

con la condición de que cuando Z es Z², R³ es alquilo, R⁸ y R⁹ son ambos hidrógeno, A es CH₂, B es CH y n es 1, entonces al menos uno de R¹⁰, R¹¹, R¹², o R¹³ es diferente de hidrógeno;

en donde alquilo es un alquilo C₁₋₁₀ de cadena lineal o ramificado,

en donde alquenilo es un alquenilo C₂₋₆,

en donde alcoxi es un oxígeno substituido por un alquilo C₁₋₁₀,

en donde un profármaco es un éster alquílico o una alquil-amida del compuesto.