

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 428 326**

51 Int. Cl.:

A01N 43/40 (2006.01)

A61K 31/445 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **30.09.2008** **E 08835246 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **17.07.2013** **EP 2205083**

54 Título: **Derivados de aril sulfona sustituida como bloqueadores de canales de calcio**

30 Prioridad:

04.10.2007 US 997615 P

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

07.11.2013

73 Titular/es:

MERCK SHARP & DOHME CORP. (100.0%)
126 East Lincoln Avenue
Rahway, NJ 07065-0907, US

72 Inventor/es:

CHAKRAVARTY, PRASUN K.;
DING, YANBING;
DUFFY, JOSEPH L.;
PAJOUHESH, HASSAN;
SHAO, PENGCHENG PATRICK;
TYAGARAJAN, SRIRAM y
YE, FENG

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 428 326 T3

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

DESCRIPCIÓN

Derivados de aril sulfona sustituida como bloqueadores de canales de calcio

Campo de la invención

La presente invención se refiere a una serie de derivados de aril sulfona sustituida. En particular, la presente invención se refiere a derivados de aril sulfona sustituida que son bloqueadores de canales de calcio abiertos por tensión de tipo N, útiles para el tratamiento de una diversidad de afecciones de dolor incluyendo dolor crónico y neuropático. Los compuestos de la presente invención también presentan actividad en relación con el bloqueo de canales de calcio abiertos por tensión de tipo T. Los compuestos descritos en la presente invención son útiles para el tratamiento de dolor crónico y agudo, incluyendo dolor neuropático, inflamatorio y visceral. Los compuestos descritos en la presente invención también son útiles para el tratamiento de afecciones, incluyendo trastornos de la función de la vejiga, prurito, picores, dermatitis alérgica y trastornos del sistema nervioso central (SNC) tales como apoplejía, epilepsia, temblor esencial, esquizofrenia, enfermedad de Parkinson, depresión maníaca, trastorno bipolar, depresión, ansiedad, trastorno del sueño, neuropatía diabética, hipertensión, cáncer, diabetes, infertilidad y disfunción sexual.

Antecedentes de la invención

Los canales iónicos controlan una amplia serie de actividades celulares en células tanto excitables como no excitables (Hille, Bertil – “Ion Channels of Excitable Membranes”, 3ª Edición, (2001), 814pp; Sinauer Associates, Sunderland, Massachusetts, Estados Unidos). Los canales iónicos son dianas terapéuticas atractivas debido a su implicación en muchos procesos fisiológicos. En células excitables, la función coordinada del conjunto residente de canales iónicos controla el comportamiento eléctrico de la célula. Los canales de calcio de membrana plasmática son miembros de una superfamilia diversa de proteínas de canal abierto por tensión. Los canales de calcio son proteínas de múltiples subunidades, que atraviesan la membrana, que permiten la entrada controlada de iones Ca^{2+} en células desde el líquido extracelular. Las células excitables en todo el reino animal, y al menos algunas células bacterianas, fúngicas y vegetales, poseen uno o más tipos de canal de calcio. Prácticamente, todas las células “excitables” en animales, tales como neuronas del sistema nervioso central (SNC), células nerviosas periféricas y células musculares, incluyendo las de músculos esqueléticos, músculos cardíacos y músculos lisos venosos y arteriales, tienen canales de calcio abiertos por tensión. Los canales de calcio abiertos por tensión proporcionan un enlace importante entre la actividad eléctrica en la membrana plasmática y actividades celulares que dependen de calcio intracelular, incluyendo contracción muscular, liberación de neurotransmisores, secreción hormonal y expresión génica. Los canales de calcio abiertos por tensión sirven para integrar y transducir la actividad eléctrica de la membrana plasmática en cambios de concentración de calcio intracelular, y pueden hacerlo en una escala de tiempo rápida.

Se han identificado múltiples tipos de canales de calcio en células de mamífero de diversos tejidos, incluyendo músculo esquelético, músculo cardíaco, pulmón, músculo liso y cerebro. Una familia principal de este tipo es la de canales de calcio de tipo L, que incluye $\text{Ca}_v1.1$, $\text{Ca}_v1.2$, $\text{Ca}_v1.3$ y $\text{Ca}_v1.4$, cuya función se inhibe por las clases familiares de bloqueadores de canales de calcio (dihidropiridinas tales como nifedipina, fenilalquilaminas tales como verapamilo y benzotiazepinas tales como diltiazem). Las clases adicionales de canales de calcio de membrana plasmática se denominan T ($\text{Ca}_v3.1$, $\text{Ca}_v3.2$ y $\text{Ca}_v3.3$), N ($\text{Ca}_v2.2$), P/Q ($\text{Ca}_v2.1$) y R ($\text{Ca}_v2.3$). Los canales de calcio “tipo T” (o “activados por tensión baja”) se llaman así porque se abren durante un periodo más corto (T=transitorio) que las aperturas más largas (L=larga duración) de los canales de calcio de tipo L. Los canales de tipo L, N, P y Q se activan a potenciales más positivos (activados a tensión alta) y presentan diversa cinética y propiedades dependientes de tensión.

Debido al papel crucial en la fisiología celular, la modulación de la actividad de los canales de calcio puede tener defectos profundos. Las mutaciones en subunidades de canales de calcio se han implicado en varias enfermedades genéticas incluyendo migraña hemipléjica familiar, ataxia espinocerebelar, Síndrome de Timothy, ceguera nocturna estacionaria congénita incompleta y parálisis periódica hipocalémica familiar. La modulación de canales de calcio abiertos por tensión por rutas de señalización, incluyendo proteína quinasas dependientes de AMPc y proteínas G es un componente importante de la señalización por hormonas y neurotransmisores (Catteall, W. A., Ann. Rev. Cell and Dev. Biol. 16, 521-555 (2000)). La modulación farmacológica de canales de calcio puede tener efectos terapéuticos significativos, incluyendo el uso de bloqueadores de canales de calcio de tipo L ($\text{Ca}_v1.2$) en el tratamiento de hipertensión (Hockerman, G. H y col, Proc. Natl Acad Sci. (USA) 94, 14906-1491 (1997)) y más recientemente, el uso de Ziconotida, un bloqueador peptídico de canales de calcio de tipo N ($\text{Ca}_v2.2$), para el tratamiento de dolor intratable (Staals, P. S. y col, Journal of the American Medical Association 291, 63-70 (2004)). La ziconotida deriva de Conotoxina, una toxina peptídica aislada del veneno de caracol cono, debe aplicarse por inyección intratecal para permitir su acceso a un sitio de acción en la médula espinal y para minimizar la exposición a canales en el sistema nervioso autónomo que están implicados en la regulación de la función cardiovascular. También se ha mostrado que la ziconotida es altamente eficaz como un agente neuroprotector en modelos de rata de isquemia global y focal (Colbume y col., Stroke 30, 662-668 (1999)) lo que sugiere que la modulación de los canales de calcio de tipo N ($\text{Ca}_v2.2$) tiene implicación en el tratamiento de ictus.

Los experimentos clínicos y preclínicos con ziconotida y péptidos relacionados confirman un papel clave de los canales de calcio de tipo N en la transmisión de señales nociceptoras a la médula espinal. La identificación de bloqueadores de canales de calcio de tipo N que puedan administrarse por vía sistémica, y bloquear eficazmente canales de calcio de tipo N en la ruta de señalización nociceptora, sin afectar a la función del canal de calcio de tipo N en la periferia proporcionaría nuevas herramientas importantes para tratar algunas formas de dolor. La presente invención describe bloqueadores de los canales de calcio de tipo N (Ca_v2.2) que presentan selectividad funcional bloqueando la actividad del canal de calcio de tipo N necesaria para mantener la señalización nociceptora patológica, mostrando a la vez una menor potencia en el bloqueo de canales de calcio de tipo N implicados en el mantenimiento de la función cardiovascular normal.

Hay tres subtipos de canales de calcio de tipo T que se han identificado de diversos animales de sangre caliente incluyendo rata [J Biol. Chem. 276(6) 3999-4011 (2001); Eur J Neurosci 11(12): 4171-8(1999); revisado en Cell Mol Life Sci 56(7-8): 660-9 (1999)]. Estos subtipos se denominan α 1G, α 1H y α 1I, y las propiedades moleculares de estos canales demuestran 60-70% de homología en las secuencias de aminoácidos. La caracterización electrofisiológica de estos subtipos individuales ha revelado diferencias en sus niveles de activación, inactivación, desactivación dependientes de tensión e inactivación de estado estacionario y su selectividad para diversos iones tales como bario (J Biol. Chem. 276(6) 3999-4011 (2001)). Farmacológicamente, estos subtipos han mostrado sensibilidades diferentes a bloqueo por níquel iónico. Estos subtipos de canales también se expresan en diversas formas debido a su capacidad para experimentar diversos acontecimientos de corte y empalme durante su ensamblaje (J Biol. Chem. 276 (6) 3999-4011 (2001)).

Las Patentes de Estados Unidos N° 6.011.035; 6.294.533; y 6.617.322; y las publicaciones números WO2007/075525, US2004/044004, JP2002/088073, WO2007085357, W2007028638, WO94/22835, US20030408 y WO2004/096217, describen bloqueadores de canales de calcio en el tratamiento del dolor. Véase también los documentos WO2004/031138, WO2003084948, WO2003/075853, WO2001/025200, WO2007056075, WO2005000798 y WO2002/055516.

Los canales de calcio de tipo T se han implicado en patologías relacionadas con diversos trastornos y enfermedades, incluyendo epilepsia, temblor esencial, dolor, dolor neuropático, esquizofrenia, enfermedad de Parkinson, depresión, ansiedad, trastornos del sueño, perturbaciones del sueño, psicosis, esquizofrenia, arritmia cardíaca, hipertensión, dolor, cáncer, diabetes, infertilidad y disfunción sexual (J Neuroscience, 14, 5485 (1994); Drugs Future 30(6), 573-580 (2005); EMBO J, 24, 315-324 (2005); Drug Discovery Today, 11, 5/6, 245-253 (2006)).

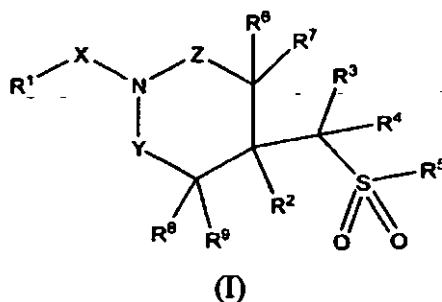
Sumario de la invención

La presente invención se refiere a una serie de derivados de aril sulfona sustituida que son bloqueadores de canales de calcio de tipo N (Cav2.2) útiles para el tratamiento de dolor agudo, dolor crónico, dolor de cáncer, dolor visceral, dolor inflamatorio, dolor neuropático, neuralgia postherpética, neuropatía diabética, neuralgia del trigémino, migraña, fibromialgia e ictus. Los compuestos de la presente invención también presentan actividades en canales de calcio activados por tensión de tipo T (Cav 3.1 y Cav 3.2). Los compuestos descritos en la presente invención también son útiles para el tratamiento de otras afecciones, incluyendo trastornos de la función de la vejiga, prurito, picor, dermatitis alérgica y trastornos del sistema nervioso central (SNC) tales como ictus, epilepsia, temblor esencial, esquizofrenia, enfermedad de Parkinson, depresión maníaca, trastornos bipolar, depresión, ansiedad, trastornos del sueño, hipertensión, cáncer, diabetes, infertilidad y disfunción sexual. La presente invención también proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de la presente invención, solo o en combinación con uno o más compuestos terapéuticamente activos, y un vehículo farmacéuticamente aceptable. Los compuestos de la presente invención proporcionan mayor estabilidad y mantenimiento de la potencia y eficacia de Cav2.2 que las sulfonamidas anteriormente conocidas.

La presente invención comprende además procedimientos para el tratamiento de dolor agudo, dolor crónico, dolor visceral, dolor inflamatorio, dolor neuropático y trastornos del SNC incluyendo, pero sin limitación, epilepsia, depresión maníaca, depresión, ansiedad y trastorno bipolar que comprenden administrar los compuestos y composiciones farmacéuticas de la presente invención.

Descripción detallada de la invención

Los compuestos de la presente invención se representan por la Fórmula I:



y sales farmacéuticamente aceptables de los mismo y enantiómeros individuales y diastereómeros de los mismos:

X es un enlace, CR¹⁰R¹¹, C=O, C=ONR¹⁰, CO₂, SO₂, arilo C₆₋₁₀ o heteroarilo C₅₋₁₀;

Y es CR¹⁰R¹¹, C=O o está ausente;

Z es CR¹⁰R¹¹, C=O o está ausente;

R¹ es H, alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₇, OR¹⁰, C(O)R¹⁰, (CH₂)_nheterociclo C₅₋₁₀, (CH₂)_narilo C₆₋₁₀, (CH₂)_nC₅₋₁₀ heteroarilo, arilo condensado o heteroarilo condensado, en el que dicho alquilo, cicloalquilo, heterociclo, arilo y heteroarilo están opcionalmente sustituidos con de uno a tres grupos de R^a;

R² es H, alquilo C₁₋₄ y perfluoroalquilo C₁₋₄, cicloalquilo C₃₋₅, acrílico C₆₋₁₀, heteroarilo C₅₋₁₀, F, Cl, CN, NR¹⁰R¹¹, en el que dicho alquilo, cicloalquilo, arilo y heteroarilo está opcionalmente sustituido con de uno a tres grupos de R^a; cada uno de R³ y R⁴ se selecciona independientemente entre H, o alquilo C₁₋₆, perfluoroalquilo C₁₋₄, cicloalquilo C₃₋₇, arilo C₆₋₁₀, heteroarilo C₅₋₁₀, F, Cl, CN, OR¹⁰, NR¹⁰R¹¹, SO₂R¹⁰, SO₂NR¹⁰R¹¹, CO₂R¹⁰, CONHR¹⁰, CONR¹⁰R¹¹, o R³ y R⁴ se unen para formar un anillo carbocíclico o heterocíclico de 3-7 miembros, en el que dichos alquilo, cicloalquilo, heterociclo, arilo y heteroarilo están opcionalmente sustituidos con de uno a tres grupos de R^a;

R⁵ es arilo C₆₋₁₀, heteroarilo C₅₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₇, heterociclo C₅₋₁₀, en el que dichos cicloalquilo, heterociclo, arilo y heteroarilo están opcionalmente sustituidos con de uno a tres grupos de R^a;

R⁶, R⁷, R⁸ y R⁹ representan independientemente H, alquilo C₁₋₄ y perfluoroalquilo C₁₋₄, cicloalquilo C₃₋₆, arilo C₆₋₁₀, heteroarilo C₅₋₁₀, F, Cl, CN, OR¹⁰, NR¹⁰R¹¹ o R⁸ y R⁹ se combinan con el átomo de carbono al que están unidos para poder formar C(O);

cada uno de R¹⁰ y R¹¹ se selecciona independientemente entre H o alquilo C₁₋₆, (CH₂)_nfluoroalquilo C₁₋₄, cicloalquilo C₃₋₇, arilo C₆₋₁₀, heteroarilo C₅₋₁₀, o R¹⁰ y R¹¹ se unen para formar un anillo carbocíclico o heterocíclico de 3-7 miembros con el átomo de carbono al que están unidos; dicho alquilo, arilo o heteroarilo opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos de R^a;

n representa de 0 a 6, y

R^a representa alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₇, fluoroalquilo C₁₋₄, arilo C₆₋₁₀, heteroarilo C₅₋₁₀, halógeno, CN, -OCF₃, -OCHF₂, -C(O)CF₃, -C(OR¹⁰)(CF₃)₂, SR¹⁰, -OR¹⁰, NR¹⁰R¹¹, SO₂R¹⁰, SO₂NR¹⁰R¹¹, NR¹⁰CONR¹⁰R¹¹, NR¹⁰SO₂NR¹⁰R¹¹, SO₂NR¹⁰R¹¹, NR¹⁰SO₂R¹¹, CO₂R¹⁰, CONR¹⁰R¹¹, dichos arilo y heteroarilo opcionalmente sustituidos con 1 a 3 grupos de alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₇, halógeno, CF₃, CN u OR¹⁰; con la condición de que cuando X = SO₂, el compuesto de fórmula I no puede ser 4-[(4-Clorobencenosulfonil)(2,5-difluorofenil)metil]-1-(trifluorometanosulfonil)piperidina; o 4-[(4-Clorobencenosulfonil)(2,5-difluorofenil)metil]-1-(metanosulfonil)piperidina; o cuando X = C=O, el compuesto de fórmula I no puede ser éster *terc*-butilico del ácido 4-[[[4-[[5-[2-(2-aminobenzotiazol-6-il)vinil]pirimidin-2-il]amino]fenil]sulfonil]metil]piperidin-1-carboxílico; éster *terc*-butilico del ácido 4-[[[4-[[5-vinilpirimidin-2-il]amino]fenil]sulfonil]metil]piperidin-1-carboxílico; Ácido piperidincarboxílico, 4-[[[4-[[5-[(1E)-2-(3-metoxifenil)etenil]-2-pirimidinil]amino]fenil]sulfonil]metil]-1,1-dimetiletil éster; éster *terc*-butilico del ácido 4-[[[4-(4-bromofenil)sulfonil]metil]piperidin-1-carboxílico; Ácido piperidincarboxílico, 4-[[[4-(4-fluorofenil)sulfonil]metil]piperidin-1-carboxílico; 4-[[[2-(2-fluorofenil)sulfonil]metil]-1,1-dimetiletil éster; Ácido piperidincarboxílico 3-hidroxi-4-[[[4-(metiltio)fenil]sulfonil]metil]-1,1-dimetiletil éster, (3R,4S); 4-[(4-clorobencenosulfonil)(2,5-difluorofenil)metil]piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo; Clorhidrato de 4-[[[4-(4-fluorofenil)sulfonil]metil]-1-piperidincarboxilato; 4-[[[4-(4-fluorofenil)sulfonil]metil]-1-piperidincarboxilato de *terc*-butilo; o Piperidina, 1-(bromoacetil)-4-[[[4-(metilfenil)sulfonil]metil]piperidin-1-carboxilato]; o cuando Y y Z son CH₂, X no es CR¹⁰R¹¹; o el compuesto de fórmula I no es piperidinil-1-(bromoacetil)-4-[[[4-(metilfenil)sulfonil]metil]piperidin-1-carboxilato]; o benzonitrilil-4-[[[4-(4-fluorofenil)sulfonil]metil]-4-hidroxi-1-piperidinil]-2-(trifluorometilo).

Una realización de la presente invención se realiza cuando X es C=O y R¹ es (CH₂)_nheterociclo C₅₋₁₀, (CH₂)_narilo C₆₋₁₀, (CH₂)_nheteroarilo C₅₋₁₀, arilo condensado o heteroarilo condensado, cuando dicho heterociclo, arilo y heteroarilo están opcionalmente sustituidos con de uno a tres grupos de R^a y todas las demás variables son como se describen en el presente documento. Una subrealización de la presente invención se realiza cuando R¹ es fenilo, o piridilo opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos de R^a, y todas las demás variables son como se describen en el presente documento. Otra realización más de la presente invención se realiza cuando R^a es alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₇, fluoroalquilo C₁₋₄-halógeno, CN, -OCF₃, -OCHF₂, OR¹⁰ o SO₂R¹⁰.

Otra realización de la presente invención se realiza cuando X es C=O y R¹ es alquilo C₁₋₆, en el que dicho alquilo está opcionalmente sustituido con de uno a tres grupos de R^a y todas las demás variables son como se describen en

el presente documento.

Otra realización de la presente invención se realiza cuando X es C=O y R⁵ es arilo C₆₋₁₀, heteroarilo C₅₋₁₀ o heterociclo C₅₋₁₀, en el que dichos heterociclo, arilo y heteroarilo están opcionalmente sustituidos con de uno a tres grupos de R^a y todas las demás variables son como se describen en el presente documento. Una subrealización de la presente invención se realiza cuando R⁵ es fenilo o piridilo, opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos de R^a, y todas las demás variables son como se describen en el presente documento. Otra realización más de la presente invención se realiza cuando R^a es alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₇, fluoroalquilo C₁₋₄-halógeno, CN, -OCF₃, -OCHF₂, OR¹⁰ o SO₂R¹⁰.

En otra realización de la presente invención X es arilo C₆₋₁₀ o heteroarilo C₅₋₁₀ y todas las demás variables son como se describen en el presente documento.

En otra realización de la presente invención X es C=O y todas las demás variables son como se describen en el presente documento.

En otra realización de la presente invención Y está ausente y todas las demás variables son como se describen en el presente documento.

En otra realización de la presente invención Y es CR¹⁰R¹¹, y todas las demás variables son como se describen en el presente documento.

En otra realización de la presente invención Y es C=O y todas las demás variables son como se describen en el presente documento.

En otra realización de la presente invención Z es C=O y todas las demás variables son como se describen en el presente documento.

En otra realización más de la presente invención, Z está ausente y todas las demás variables son como se describen en el presente documento.

En otra realización de la presente invención Z es CR¹⁰R¹¹ y todas las demás variables son como se describen en el presente documento.

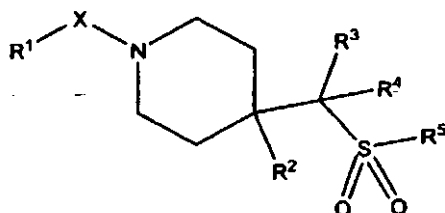
En otra realización de la presente invención R¹ es fenilo opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos de R^a, y todas las demás variables son como se describen en el presente documento.

En otra realización de la presente invención R¹ es piridilo opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos de R^a y todas las demás variables son como se describen en el presente documento.

En otra realización de la presente invención R⁵ es fenilo opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos de R^a y todas las demás variables son como se describen en el presente documento.

En otra realización de la presente invención R⁵ es piridilo opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos de R^a y todas las demás variables son como se describen en el presente documento.

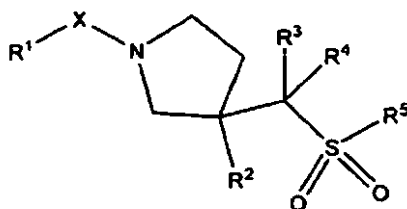
En otra realización de la presente invención, Y y Z son ambos CH₂, y cada uno de R⁶, R⁷, R⁸ y R⁹ es H y todas las demás variables son como se describen en el presente documento, como se representa en la fórmula la:



Ia.

Una subrealización de la fórmula estructural Ia se realiza cuando X es C=O y R² es H. Una subrealización adicional se realiza cuando R³ y R⁴ son H o CH₃, o uno de R³ y R⁴ es H y el otro es CH₃, teniendo el estereocentro resultante la configuración estereoquímica R o S. Otra realización más de la presente invención se realiza cuando R¹ es alquilo C₁₋₆, fenilo o piridilo, todos opcionalmente sustituidos con 1 a 3 grupos de R^a. Otra subrealización más de la presente invención se realiza cuando R⁵ es fenilo o piridilo, opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos de R^a. Otra subrealización de la presente invención se realiza cuando R¹ y R⁵ son ambos fenilo, opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos de R^a. Otra subrealización de la presente invención se realiza cuando uno de R¹ y R⁵ es fenilo y el otro es piridilo, dichos fenilo y piridilo opcionalmente sustituidos con 1 a 3 grupos de R^a.

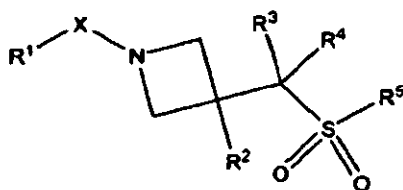
En otra realización más de la presente invención, Y es CH₂, Z está ausente, y cada uno de R⁶, R⁷, R⁸, y R⁹ es H, y todas las demás variables son como se describen en el presente documento, como se representa en la fórmula Ib:



Ib.

- Una subrealización de la estructural Ib se realiza cuando X es C=O y R² es H. Una subrealización adicional de la presente invención se realiza cuando R³ y R⁴ son ambos CH₃. Otra realización más de la presente invención se realiza cuando R¹ es alquilo C₁₋₆, fenilo o piridilo, todos opcionalmente sustituidos con 1 a 3 grupos de R^a. Otra subrealización más de la presente invención se realiza cuando R⁵ es fenilo o piridilo opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos de R^a. Otra subrealización de la presente invención se realiza cuando R¹ y R⁵ son ambos fenilo, opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos de R^a. Otra subrealización de la presente invención se realiza cuando uno de R¹ y R⁵ es fenilo y el otro es piridilo, dichos fenilo y piridilo opcionalmente sustituidos con 1 a 3 grupos de R^a.

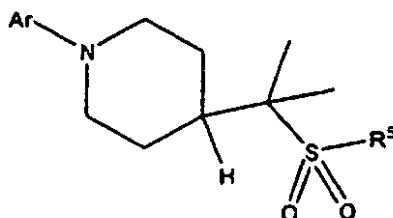
En otra realización más de la presente invención, Y y Z están ambos ausentes, y cada uno de R⁶, R⁷, R⁸ y R⁹ es H, y todas las demás variables son como se describen en el presente documento, como se representa en Ic:



Ic.

- Una subrealización de la estructural Ic se realiza cuando X es C=O y R² es H. Una subrealización adicional de la presente invención se realiza cuando R³ y R⁴ son ambos H o CH₃. Otra realización más de la presente invención se realiza cuando R¹ es alquilo C₁₋₆, fenilo o piridilo, todos opcionalmente sustituidos con 1 a 3 grupos de R^a. Otra subrealización más de la presente invención se realiza cuando R⁵ es fenilo o piridilo opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos de R^a. Otra subrealización de la presente invención se realiza cuando R¹ y R⁵ son ambos fenilo, opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos de R^a. Otra subrealización de la presente invención se realiza cuando uno de R¹ y R⁵ es fenilo y el otro es piridilo, dichos fenilo y piridilo opcionalmente sustituidos con 1 a 3 grupos de R^a.

En otra realización de los compuestos de la presente invención, Ar es arilo, Y y Z son ambos CH₂, R² es H, y R³ y R⁴ son ambos CH₃, y cada uno de R⁶, R⁷, R⁸ y R⁹ es H, y todas las demás variables son como se describen en el presente documento, como se representa en Id:

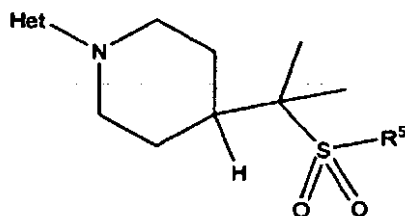


Id.

- Una subrealización de la presente invención se realiza cuando Ar es fenilo opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos de R^a. Otra subrealización más de la presente invención se realiza cuando R⁵ es fenilo o piridilo opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos de R^a. Otra subrealización de la presente invención se realiza cuando Ar y R⁵ son ambos fenilo, opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos de R^a. Otra subrealización de la presente invención

se realiza cuando Ar es fenilo y R⁵ es piridilo, dichos fenilo y piridilo opcionalmente sustituidos con 1 a 3 grupos de R^a.

En otra realización de la presente invención, Het es heteroarilo, Y y Z son ambos CH₂, R² es H, R³ y R⁴ son ambos CH₃, y cada uno de R⁶, R⁷, R⁸ y R⁹ es H, y todas las demás variables son como se describen en el presente documento, como se representa en le:



1e.

Una subrealización de la invención de fórmula 1e se realiza cuando Het es piridilo opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos de R^a. Otra subrealización más de la presente invención se realiza cuando R⁵ es fenilo o piridilo opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos de R^a. Otra subrealización de la presente invención se realiza cuando R⁵ es fenilo, opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos de R^a.

Cuando cualquier variable (por ejemplo, arilo, heterociclo, R¹, R⁵ etc.) aparece más de una vez en cualquier constituyente, su definición cada vez que aparece es independiente de cualquier otra aparición. También, sólo se permiten combinaciones de sustituyentes o variables si dichas combinaciones dan como resultado compuestos estables.

Cuando R^a es -O- y está unido a un carbono, se denomina grupo carbonilo y cuando está unido a un nitrógeno (por ejemplo, átomo de nitrógeno en un grupo piridilo) o un átomo de azufre, se denomina grupo N-óxido y sulfóxido, respectivamente.

Como se usa en el presente documento, "alquilo" abarca grupo que tienen el prefijo "alq", tales como, por ejemplo, alcoxi, alcanoílo, alquenilo y alquinilo, y se refiere a cadenas de carbono que pueden ser lineales o ramificadas, o combinaciones de las mismas. Los ejemplos de grupos alquilo incluyen metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, sec- y terc-butilo, pentilo, hexilo y heptilo. "Alquenilo" se refiere a un radical hidrocarburo lineal, ramificado o cíclico que contiene de 2 a 10 átomos de carbono y al menos un doble enlace carbono a carbono. Los grupos alqueno preferidos incluyen etenilo, propenilo, butenilo y ciclohexenilo. Preferentemente, alqueno es alqueno C₂-C₆. Son alquenos preferidos alqueno C₂-C₆. "Alqueno", "alqueno" y otros términos similares incluyen cadenas de carbono que contienen al menos un enlace C-C insaturado.

Como se usa en el presente documento, "fluoroalquilo" se refiere a un sustituyente alquilo como se describe en el presente documento que contiene al menos un sustituyente de flúor.

El término "cicloalquilo" se refiere a un hidrocarburo saturado que contiene un anillo que tiene un número especificado de átomos de carbono. Los ejemplos de cicloalquilo incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo.

El término "C₁₋₆" incluye alquilos que contiene 6, 5, 4, 3, 2 o 1 átomo de carbono

El término "alcoxi", como se usa en el presente documento, solo o en combinación, incluye un grupo alquilo conectado al átomo de conexión de oxígeno. El término "alcoxi" también incluye alquilo grupos éter, en los que el término "alquilo" se ha definido anteriormente, y "éter" se refiere a dos grupos alquilo con un átomo de oxígeno entre ellos. Los ejemplos de grupos alcoxi adecuados incluyen metoxi, etoxi, n-propoxi, i-propoxi, n-butoxi, s-butoxi, t-butoxi, metoximetano (también denominado "dimetil éter") y metoxietano (también denominado "etil metil éter").

Como se usa en el presente documento, "arilo" pretende indicar cualquier anillo de carbono estable, monocíclico o bicíclico de hasta 7 siete miembros en cada anillo, en el que al menos un anillo es aromático. Los ejemplos de dichos elementos arilo incluyen fenilo, naftilo, tetrahidronaftilo, indanilo o bifenilo.

El término heterociclo, heterociclilo o heterocíclico, como se usa en el presente documento, representa un anillo monocíclico estable de 5 a 7 miembros o anillo heterocíclico bicíclico estable de 8 a 11 miembros que es saturado o insaturado, y que consiste en átomos de carbono y de uno a cuatro heteroátomos seleccionados entre el grupo que consiste en N, O y S, y que incluye cualquier grupo bicíclico en el que cualquiera de los anillos heterocíclicos definidos anteriormente está condensado con un anillo de benceno. El anillo heterocíclico puede estar unido en cualquier heteroátomo o átomo de carbono que dé como resultado la creación de una estructura estable. El término heterociclo o heterocíclico incluye restos heteroarilo y heterocicloalquilo. Los ejemplos de dichos elementos

heterocíclicos incluyen, pero sin limitación, azepinilo, benzoimidazolilo, benzoisoxazolilo, benzofurazanilo, benzopiranilo, benzotipiranilo, benzofurilo, benzotiazolilo, benzotienilo, benzoxazolilo, cromanilo, cinnolinilo, dihidrobenzofurilo, dihidrobenzotienilo, dihidrobenzotipiranilo, dihidrobenzotipiranilsulfona, 1,3-dioxolanilo, furilo, imidazolidinilo, imidazolinilo, imidazolilo, indolinilo, indolilo, isocromanilo, isoindolinilo, isoquinolinilo, isotiazolidinilo, isotiazolilo, isotiazolidinilo, morfolinilo, naftiridinilo, oxadiazolilo, 2-oxoazepinilo, oxazolilo, 2-oxopiperazinilo, 2-oxopiperdinilo, 2-oxopirrolidinilo, piperidilo, piperazinilo, piridilo, pirazinilo, pirazolidinilo, pirazolilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirrolidinilo, pirrolilo, quinazolinilo, quinolinilo, quinoxalinilo, tetrahydrofurilo, tetrahydroisoquinolinilo, tetrahydroquinolinilo, tiamorfolinilo, sulfóxido de tiamorfolinilo, tiazolilo, tiazolinilo, tienofurilo, tienotienilo y tienilo. Una realización de los ejemplos de dichos elementos heterocíclicos incluye, pero sin limitación, azepinilo, benzoimidazolilo, benzoisoxazolilo, benzofurazanilo, benzopiranilo, benzotipiranilo, benzofurilo, benzotiazolilo, benzotienilo, benzoxazolilo, cromanilo, cinnolinilo, dihidrobenzofurilo, dihidrobenzotienilo, dihidrobenzotipiranilo, dihidrobenzotipiranil sulfona, furilo, imidazolidinilo, imidazolinilo, imidazolilo, indolinilo, indolilo, isocromanilo, isoindolinilo, isoquinolinilo, isotiazolidinilo, isotiazolilo, isotiazolidinilo, morfolinilo, naftiridinilo, oxadiazolilo, 2-oxoazepinilo, oxazolilo, 2-oxopiperazinilo, 2-oxopiperdinilo, 2-oxopirrolidinilo, piperidilo, piperazinilo, piridilo, pirazinilo, pirimidinilo, pirrolidinilo, pirrolilo, quinazolinilo, quinolinilo, quinoxalinilo, tetrahydrofurilo, tetrahydroisoquinolinilo, tetrahydroquinolinilo, tiamorfolinilo, sulfóxido de tiamorfolinilo, tiazolilo, tiazolinilo, tienofurilo, tienotienilo, tienilo y triazolilo.

En determinadas realizaciones, el grupo heterocíclico es un grupo heteroarilo. Como se usa en el presente documento, el término "heteroarilo" se refiere a grupos que tienen de 5 a 14 átomos en el anillo, preferentemente 5, 6, 9 o 10 átomos en el anillo; teniendo 6, 10 o 14 electrones π compartidos en una matriz cíclico; y teniendo, además de átomos de carbono, entre uno y aproximadamente tres heteroátomos seleccionados entre el grupo que consiste en N, O y S. Los grupos heteroarilo incluyen, sin limitación, tienilo, benzotienilo, furilo, benzofurilo, dibenzofurilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, piridilo, pirazinilo, pirimidinilo, indolilo, quinolilo, isoquinolilo, quinoxalinilo, tetrazolilo, oxazolilo, tiazolilo e isoxazolilo.

En otras determinadas realizaciones, el grupo heterocíclico está condensado con un grupo arilo o heteroarilo. Los ejemplos de dichos heterociclos condensados incluyen, sin limitación, tetrahydroquinolinilo y dihidrobenzofuranilo.

El término "heteroarilo", como se usa en el presente documento excepto cuando se indica, representa un sistema de anillos estable monocíclico de 5 a 7 miembros o bicíclico condensado estable de 9 a 10 miembros que contiene un anillo aromático, cualquier anillo del mismo puede estar saturado, tal como piperidinilo, parcialmente saturado o insaturado, tal como piridinilo, y que consiste en átomos de carbono y de uno a cuatro heteroátomos seleccionados entre el grupo que consiste en N, O y S, y en el que los heteroátomos de nitrógeno y azufre pueden estar opcionalmente oxidados, y el heteroátomo de nitrógeno puede estar opcionalmente cuaternizado, y que incluye cualquier grupo bicíclico en el que cualquiera de los anillos heterocíclicos definido anteriormente está condensado con un anillo de benceno. El anillo heterocíclico puede estar unido en cualquier heteroátomo o átomo de carbono que dé como resultado la creación de una estructura estable. Los ejemplos de dichos grupos heteroarilo incluyen, pero sin limitación, benzoimidazol, benzoisotiazol, benzoisoxazol, benzofurano, benzotiazol, benzotiofeno, benzotriazol, benzoxazol, carbolina, cinnolina, furano, furazan, imidazol, indazol, indol, indolizina, isoquinolina, isotiazol, isoxazol, naftiridina, oxadiazol, oxazol, ftalazina, pteridina, purina, pirano, pirazina, pirazol, piridazina, piridina, pirimidina, pirrol, quinazolina, quinolina, quinoxalina, tetrazol, tiadiazol, tiazol, tiofeno, triazina, triazol y N-óxidos de los mismos.

Los ejemplos de heterocicloalquilo incluyen azetidino, pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, tetrahydrofuranilo, imidazolinilo, pirrolidin-2-ona, piperidin-2-ona y tiamorfolinilo.

El término "heteroátomo" significa O, S o N, seleccionados de forma independiente.

Un resto que está sustituido es uno en el que uno o más hidrógenos han sido reemplazados independientemente por otro sustituyente químico. Como ejemplo no limitante, los fenilos sustituidos incluyen 2-fluorofenilo, 3,4-diclorofenilo, 3-cloro-4-fluoro-fenilo, 2,4-fluoro-3-propilfenilo. Como ejemplo no limitante, los n-octilos sustituidos incluyen 2,4-dimetil-5-etil-octilo y 3-ciclopentiloctilo. Se incluyen dentro de esta definición metilenos ($-\text{CH}_2-$) sustituidos con oxígeno para formar carbonilo ($-\text{CO}-$).

A menos que se indique en contra, como se emplea en el presente documento, cuando un resto (por ejemplo, cicloalquilo, hidrocarbilo, arilo, alquilo, heteroarilo, heterocíclico, urea, etc.) se describe como "sustituido opcionalmente" se pretende que el grupo tenga opcionalmente de uno a cuatro, preferentemente de uno a tres, más preferentemente uno o dos, o ningún sustituyente de hidrógeno. Los sustituyentes adecuados incluyen, sin limitación, grupos halo, hidroxilo, oxo (por ejemplo, un $-\text{CH}-$ anular sustituido con oxo es $-\text{C}(\text{O})-$), nitro, halohidrocarbilo, hidrocarbilo, arilo, aralquilo, alcoxi, ariloxi, amino, acilamino, alquilcarbamoilo, arilcarbamoilo, aminoalquilo, acilo, carboxi, hidroxialquilo, alcanosulfonilo, arenosulfonilo, alcanosulfonamido, arenosulfonamido, aralquilsulfonamido, alquilcarbonilo, aciloxi, ciano y ureido. Son sustituyentes preferidos, que no están ellos mismos sustituidos adicionalmente (a menos que se indique expresamente lo contrario):

- (a) halo, ciano, oxo, carboxi, formilo, nitro, amino, amidino, guanidino y
- (b) alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$ o alqueno o arilalquilo imino, carbamoilo, azido, carboxamido, mercapto, hidroxilo,

hidroxialquilo, alquilarilo, arilalquilo, alquilo C₁-C₈, SO₂CF₃, CF₃, SO₂Me, alqueno C₁-C₈, alcoxi C₁-C₈, alcoxycarbonilo C₁-C₈, ariloxycarbonilo, acilo C₂-C₈, acilamino C₂-C₈, alquiltio C₁-C₈, arilalquiltio, ariltio, alquilsulfino C₁-C₈, arilalquilsulfino, arilsulfino, alquilsulfonilo C₁-C₈, arilalquilsulfonilo, arilsulfonilo, N-alquilcarbamoilo C₀-C₆, N,N-dialquilcarbamoilo C₂-C₁₅, cicloalquilo C₃-C₇, aroilo, ariloxi, arilalquil éter, arilo, arilo condensado con un cicloalquilo o heterociclo u otro anillo arilo, heterociclo C₃-C₇ o cualquiera de estos anillos condensados o espirocondensados a un cicloalquilo, heterociclo o arilo, en los que cada uno de los anteriores está opcionalmente sustituido adicionalmente con uno o más restos enumerados en el apartado (a), anterior.

"Halógeno" se refiere a flúor, cloro, bromo y yodo.

Los términos "mamífero", "*mamalia*" o "mamíferos" incluyen seres humanos, así como animales, tales como perros, gatos, caballos, cerdos y ganado.

Los compuestos descritos en el presente documento pueden contener uno o más dobles enlaces y, por lo tanto, pueden dar lugar a isómeros cis/trans, así como otros isómeros conformacionales. La presente invención incluye todos estos isómeros posibles, así como mezclas de dichos isómeros, a menos que se indique específicamente lo contrario.

Los compuestos de la presente invención pueden contener uno o más centros asimétricos y, por tanto, aparecen en forma de racematos, mezclas racémicas, enantiómeros individuales, mezclas diastereoméricas y diastereómeros individuales.

Se entenderá que, como se usa en el presente documento, las referencias a los compuestos de fórmula estructural I también pretenden incluir las sales farmacéuticamente aceptables, y también sales que no son farmacéuticamente aceptables, cuando se usan como precursores para dar los compuestos libre o en otras manipulaciones sintéticas.

Los compuestos de la presente invención pueden administrarse en forma de una sal farmacéuticamente aceptable. La expresión "sales farmacéuticamente aceptables" se refiere a sales preparadas a partir de ácido o base no tóxicos, farmacéuticamente aceptables. Cuando el compuesto de la presente invención es ácido, su sal correspondiente puede prepararse convenientemente a partir de bases no tóxicas farmacéuticamente aceptables, incluyendo bases inorgánicas y bases orgánicas. Las sales obtenidas a partir de dichas bases inorgánicas incluyen aluminio, amonio, calcio, cobre (ico y oso), férrica, ferrosa, litio, magnesio, manganeso (ico y oso), potasio, sodio, cinc y sales similares. Las sales obtenidas a partir de bases no tóxicas orgánicas farmacéuticamente aceptables incluyen sales de aminas primarias, secundarias y terciarias, así como aminas cíclicas y aminas sustituidas, tales como las que aparecen en la naturaleza y aminas sustituidas sintetizadas. Otras bases no tóxicas orgánicas farmacéuticamente aceptables a partir de las que pueden formarse sales incluyen resinas de intercambio iónico, tales como, por ejemplo, arginina, betaína, cafeína, colina, N,N'-dibenciletilendiamina, dietilamina, 2-dietilaminoetanol, 2-dimetilaminoetanol, etanolamina, etilendiamina, N-etilmorfina, N-etilpiperidina, glucamina, glucosamina, histidina, hidrabamina, isopropilamina, lisina, metilglucamina, morfina, piperazina, piperidina, resinas de poliamina, procaína, purinas, teobromo, trietilamina, trimetilamina, tripropilamina y trometamina.

Cuando el compuesto de la presente invención es básico, su sal correspondiente puede prepararse convenientemente a partir de ácidos no tóxicos farmacéuticamente aceptables, incluyendo ácidos inorgánicos y orgánicos. Dichos ácidos incluyen, por ejemplo, ácido acético, bencenosulfónico, benzoico, canforsulfónico, cítrico, etanosulfónico, fumárico, glucónico, glutámico, bromhídrico, clorhídrico, isetiónico, láctico, maleico, málico, mandélico, metanosulfónico, mícico, nítrico, pamoico, pantoténico, fosfórico, succínico, sulfúrico, tartárico, p-toluenosulfónico y similares.

Las composiciones farmacéuticas de la presente invención comprenden compuestos de la invención (o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos) como un principio activo, un vehículo farmacéuticamente aceptable y opcionalmente uno o más agentes o adyuvantes terapéuticos adicionales. Dichos agentes terapéuticos adicionales pueden incluir, por ejemplo, i) agonistas o antagonistas de opiáceos, ii) antagonistas de canales de calcio, iii) agonistas o antagonistas del receptor de 5HT, iv) antagonistas de canales de sodio, v) agonistas o antagonistas del receptor de NMDA, vi) inhibidores selectivos de COX-2, vii) antagonistas de NK1, viii) fármacos antiinflamatorios no esteroideos ("AINE"), ix) inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina ("SSRI") y/o inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina y norepinefrina ("SSNRI"), x) fármacos antidepresivos tricíclicos, xi) moduladores de norepinefrina, xii) litio, xiii) valproato, xiv) neurontina (gabapentina), xv) pregabalina y xvi) bloqueadores de canales de sodio. Las presentes composiciones incluyen composiciones adecuadas para administración oral, rectal, tópica y parenteral (incluyendo subcutánea, intramuscular e intravenosa), aunque la vía más adecuada en cualquier caso dado dependerá del huésped particular, y la naturaleza y gravedad de las afecciones para las que se administra el principio activo. Las composiciones farmacéuticas pueden presentarse convenientemente en forma farmacéutica unitaria y prepararse por cualquiera de los procedimientos bien conocidos en la técnica de la farmacia.

Los presentes compuestos y composiciones son útiles para el tratamiento de síndromes de dolor crónico, visceral, inflamatorio y neuropático. Son útiles para el tratamiento de dolor resultante de lesión nerviosa traumática, compresión o inmovilización nerviosa, neuralgia postherpética, neuralgia del trigémino, neuropatía de fibras pequeñas y neuropatía diabética. Los presentes compuestos y composiciones también son útiles para el tratamiento

de dolor lumbar crónico, dolor de extremidad fantasma, dolor pélvico crónico, dolor de neuroma, síndrome de dolor regional complejo, dolor artrotrítico crónico y neuralgias relacionadas, y dolor asociado con cáncer, quimioterapia, VIH y neuropatía inducida por tratamiento de VIH. Los compuestos de la presente invención también pueden utilizarse como anestésicos locales. Los compuestos de la presente invención son útiles para el tratamiento de síndrome del

5 intestino irritable y trastornos relacionados, así como enfermedad de Crohn.

Los presentes compuestos tienen usos clínicos para el tratamiento de epilepsia y ataques tónicos parciales y generalizados. También son útiles para neuroprotección en condiciones isquémicas provocadas por ictus o traumatismo neural y para tratamiento de esclerosis múltiple. Los presentes compuestos son útiles para el

10 tratamiento de taquiarritmias. Adicionalmente, los presentes compuestos son útiles para tratamiento de trastornos neuropsiquiátricos, incluyendo trastornos anímicos, tales como depresión y más particularmente trastornos depresivos, por ejemplo, trastornos depresivos mayores episódicos o recurrentes individuales y trastornos

15 trastornos de ansiedad, tales como trastorno del pánico con o sin agorafobia, agorafobia sin historial de trastorno del pánico, fobias específicas, por ejemplo, fobias animales específicas, fobias sociales, trastorno obsesivo compulsivo, trastornos de estrés incluyendo trastorno de estrés postraumático y trastorno de estrés agudo, y trastornos de ansiedad generalizada.

Además de primates, tales como seres humanos, pueden tratarse una diversidad de otros mamíferos de acuerdo con el procedimiento de la presente invención. Por ejemplo, pueden tratarse mamíferos que incluyen, pero sin limitación, vacas, ovejas, cabras, caballos, perros, gatos, cobayas, u otras especies bovinas, ovinas, equinas,

20 caninas, felinas, roedores, tales como ratones. Sin embargo, el procedimiento también puede practicarse en otras especies, tales como especies aviares (por ejemplo, pollos).

Se apreciará que para el tratamiento de depresión o ansiedad, puede usarse un compuesto de la presente invención junto con otros agentes antidepresivos o anti-ansiedad, tales como inhibidores de recaptación de norepinefrina, inhibidores de recaptación de serotonina selectivos (SSRI), inhibidores de monoamina oxidasa (MAOI), inhibidores

25 reversibles de monoamina oxidasa (RIMA), inhibidores de recaptación de serotonina y noradrenalina (SNRI), antagonistas de α -adrenorreceptores, antidepresivos atípicos, benzodiacepinas, agonistas o antagonistas de 5-HT_{1A}, especialmente agonistas parciales de 5-HT_{1A}, antagonistas del receptor de neuroquinina 1, antagonistas del factor de liberación de corticotropina (CRF), y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Además, se entiende que los compuestos de la presente invención pueden administrarse a niveles de dosificación profilácticamente eficaces para prevenir las afecciones y trastornos anteriormente enumerados, así como para

30 prevenir otras afecciones y trastornos asociados con la actividad del canal de calcio.

Puede emplearse cremas, pomadas, gelatinas, soluciones o suspensiones que contienen los presentes compuestos para uso tópico. Se incluyen colutorios y gárgaras dentro del alcance del uso tópico para los fines de la presente invención.

Los niveles de dosificación de aproximadamente 0,01 mg/kg a aproximadamente 140 mg/kg de peso corporal por día son útiles en el tratamiento de dolor inflamatorio y neuropático, o como alternativa de aproximadamente 0,5 mg a

35 aproximadamente 7 g por paciente por día. Por ejemplo, el dolor inflamatorio puede tratarse eficazmente mediante la administración de aproximadamente 0,01 mg a aproximadamente 75 mg del compuesto por kilogramo de peso corporal por día, o como alternativa de aproximadamente 0,5 mg a aproximadamente 3,5 g por paciente por día. El

40 dolor neuropático puede tratarse eficazmente mediante la administración de aproximadamente 0,01 mg a aproximadamente 125 mg del compuesto por kilogramo de peso corporal por día, o como alternativa de aproximadamente 0,5 mg a aproximadamente 5,5 g por paciente por día.

La cantidad de principio activo que puede combinarse con los materiales de vehículo para producir una forma farmacéutica individual variará dependiendo del huésped tratado y el modo particular de administración. Por ejemplo,

45 una formulación pretendida para administración oral a seres humanos puede contener convenientemente de aproximadamente 0,5 mg a aproximadamente 5 g de agente activo, en compuesto con una cantidad apropiada y conveniente de material de vehículo que puede variar de aproximadamente 5 a aproximadamente 95 por ciento de la composición total. Las formas farmacéuticas unitarias generalmente contendrán entre aproximadamente 1 mg y

50 aproximadamente 1000 mg de principio activo, típicamente 25 mg, 50 mg, 100 mg, 200 mg, 300 mg, 400 mg, 500 mg, 600 mg, 800 mg o 1000 mg.

Se entiende, sin embargo, que el nivel de dosis específico para cualquier paciente particular dependerá de una diversidad de factores. Dichos factores relacionados con el paciente incluyen la edad, peso corporal, salud general, sexo y dieta del paciente. Otros factores incluyen el momento y vía de administración, velocidad de excreción, combinación farmacológica y la gravedad de la enfermedad particular que se somete a terapia.

En la práctica, los compuestos de la invención, o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, pueden combinarse como el principio activo en mezcla íntima con un vehículo farmacéutico de acuerdo con técnicas de

55 preparación de compuestos farmacéuticos convencionales. El vehículo puede tomar una amplia diversidad de formas dependiendo de la forma de preparación deseada para administración, por ejemplo, oral o parenteral

(incluyendo intravenosa). Por lo tanto, las composiciones farmacéuticas de la presente invención pueden presentarse como unidades discretas adecuadas para administración oral tales como cápsulas, obleas o comprimidos que contienen cada uno una cantidad predeterminada del principio activo. Además, las composiciones pueden presentarse como un polvo, como gránulos, como una solución, como una suspensión en un líquido acuoso, como un líquido no acuoso, como una emulsión de aceite en agua o como una emulsión líquida de agua en aceite. Además de las formas farmacéuticas habituales expuestas anteriormente, los compuestos de la invención, o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, también pueden administrarse por medio de liberación controlada y/o dispositivos de suministro. Las composiciones pueden prepararse por cualquiera de los procedimientos de farmacia. En general, dichos procedimientos incluyen una etapa de poner en asociación el principio activo con el vehículo que constituye uno o más ingredientes necesarios. En general, las composiciones se preparan mezclando de forma uniforme e íntima el principio activo con vehículos líquidos o vehículos sólidos finamente divididos o ambos. El producto puede después modelarse convenientemente en la presentación deseada.

Por lo tanto, las composiciones farmacéuticas de la presente invención pueden incluir un vehículo y un compuesto farmacéuticamente aceptables o una sal farmacéuticamente aceptable. Los compuestos de la invención, o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, también pueden incluirse en composiciones farmacéuticas en combinación con uno o más compuestos terapéuticamente activos.

El vehículo farmacéutico empleado puede ser, por ejemplo, un sólido, líquido o gas. Los ejemplos de vehículos sólidos incluyen lactosa, terra alba, sacarosa, talco, gelatina, agar, pectina, goma arábiga, estearato de magnesio y ácido esteárico. Son ejemplos de vehículos líquidos jarabe de azúcar, aceite de cacahuete, aceite de oliva y agua. Los ejemplos de vehículos gaseosos incluyen dióxido de carbono y nitrógeno. Como se ha descrito anteriormente, al preparar las composiciones para forma farmacéutica oral, puede emplearse cualquiera de los medios farmacéuticos habituales. Por ejemplo, en el caso de preparaciones líquidas orales tales como suspensiones, elixires y soluciones, pueden usarse agua, glicoles, aceites, alcoholes, agentes saporíferos, conservantes, agentes colorantes y similares; o, en el caso de preparaciones sólidas orales, tales como polvos, cápsulas y comprimidos, pueden incluirse vehículos tales como almidones, azúcares, celulosa microcristalina, diluyentes, agentes granulantes, lubricantes, aglutinantes, agentes disgregantes y similares. Debido a su facilidad de administración, las cápsulas y comprimidos representan las formas farmacéuticas unitarias orales más ventajosas en las que se emplean vehículos farmacéuticos sólidos. Si se desea, los comprimidos pueden revestirse por técnicas acuosas o no acuosas convencionales. Además de las formas farmacéuticas habituales expuestas anteriormente, también pueden usarse medios de liberación controlada y/o dispositivos de suministro al administrar los presentes compuestos y composiciones.

Al preparar las composiciones para forma farmacéutica oral, puede emplearse cualquier medio farmacéutico conveniente. Por ejemplo, pueden usarse agua, glicoles, aceites, alcoholes, agentes saporíferos, conservantes, agentes colorantes y similares para formar preparaciones líquidas orales tales como suspensiones, elixires y soluciones; mientras que pueden usarse vehículos tales como almidones, azúcares, celulosa microcristalina, diluyentes, agentes granulantes, lubricantes, aglutinantes y agentes disgregantes para formar preparaciones sólidas orales tales como polvos, cápsulas y comprimidos. Debido a su facilidad de administración, los comprimidos y cápsulas son unidades de dosificación oral ventajosas para las que se emplean vehículos farmacéuticos sólidos. Opcionalmente, los comprimidos pueden revestirse por técnicas acuosas o no acuosas convencionales.

Un comprimido que contiene la composición de la presente invención puede prepararse comprimiendo o moldeando, opcionalmente con uno o más ingredientes o adyuvantes accesorios. Pueden prepararse comprimidos por compresión comprimiendo, en una máquina adecuada, el principio activo en una forma de flujo libre tal como polvo o gránulos, opcionalmente mezclado con un aglutinante, lubricante, diluyente inerte, tensioactivo o agente dispersante. Pueden prepararse comprimidos moldeados moldeando en una máquina adecuada una mezcla del compuesto en polvo humedecida con un diluyente líquido inerte. Cada comprimido contiene provechosamente de aproximadamente 0,1 mg a aproximadamente 500 mg del principio activo y cada oblea o cápsula contiene provechosamente de aproximadamente 0,1 mg a aproximadamente 500 mg del principio activo. Por lo tanto, un comprimido, oblea o cápsula contiene convenientemente 0,1 mg, 1 mg, 5 mg, 25 mg, 50 mg, 100 mg, 200 mg, 300 mg, 400 mg, o 500 mg del principio activo tomado en uno o dos comprimidos, obleas o cápsulas, una vez, dos veces o tres veces al día.

Las composiciones farmacéuticas de la presente invención adecuadas para administración parenteral pueden prepararse como soluciones o suspensiones de los compuestos activos en agua. Puede incluirse un tensioactivo adecuado tal como, por ejemplo, hidroxipropilcelulosa. También pueden prepararse dispersiones en glicerol, polietilenglicoles líquidos y mezclas de los mismos en aceites. Además, puede incluirse un conservante para evitar el crecimiento perjudicial de microorganismos.

Las composiciones farmacéuticas de la presente invención adecuadas para uso inyectable incluyen soluciones o dispersiones acuosas estériles. Además, las composiciones pueden estar en forma de polvos estériles para la preparación extemporánea de dichas soluciones o dispersiones inyectables estériles. En todos los casos, la forma inyectable final debe ser estéril y debe ser eficazmente fluida para fácil inyectabilidad. Las composiciones farmacéuticas deben ser estables en las condiciones de fabricación y almacenamiento, y por lo tanto deberían conservarse contra la acción contaminante de microorganismos tales como bacterias y hongos. El vehículo puede

ser un disolvente o medio de dispersión que contenga, por ejemplo, agua, etanol, poliol (por ejemplo glicerol, propilenglicol y polietilenglicol líquido), aceite vegetales y mezclas adecuadas de los mismos.

Las composiciones farmacéuticas de la presente invención pueden estar en una forma adecuada para su uso tópico tal como, por ejemplo, un aerosol, crema, pomada, loción y polvo de uso externo. Además, las composiciones pueden estar en una forma adecuada para su uso en dispositivos transdérmicos. Estas formulaciones pueden prepararse utilizando un compuesto representado de la invención, o sales farmacéuticamente aceptables del mismo, mediante procedimientos de procesamiento convencionales. Como un ejemplo, se prepara una crema o pomada mezclando material hidrófilo y agua, junto con aproximadamente 5% en peso a aproximadamente 10% en peso del compuesto, para producir una crema o pomada que tenga una consistencia deseada.

Las composiciones farmacéuticas de la presente invención pueden estar en una forma adecuada para administración rectal en la que el vehículo es un sólido, tal como, por ejemplo, en el que la mezcla forma supositorios de dosis unitarias. Los vehículos adecuados incluyen manteca de cacao y otros materiales habitualmente usados en la técnica. Los supositorios pueden formarse convenientemente administrando en primer lugar la composición con el vehículo o los vehículos ablandados o fundidos, seguido de enfriamiento y modelado en moldes.

Además de los ingredientes de vehículo anteriormente mencionados, las formulaciones farmacéuticas descritas anteriormente pueden incluir, según sea apropiado, uno o más ingredientes de vehículo adicionales tales como diluyentes, tampones, agentes saporíferos, aglutinantes, agentes tensioactivos, espesantes, lubricantes y conservantes (incluyendo antioxidantes). Además, pueden incluirse otros adyuvantes para hacer a la formulación isotónica con la sangre del receptor pretendido. Las composiciones que contienen un compuesto de la invención, o sales farmacéuticamente aceptables del mismo, pueden prepararse también en forma de concentrado líquido o en polvo.

Se ha descubierto que los compuestos y composiciones farmacéuticas de la presente invención bloquean los canales de calcio de tipo N, tipo T y tipo L. En consecuencia, un aspecto de la invención es el tratamiento y prevención en mamíferos de afecciones que son susceptibles de alivio mediante bloqueo de dichos canales de calcio administrando una cantidad eficaz de un compuesto de la presente invención. Dichas afecciones incluyen, por ejemplo, dolor agudo, dolor crónico, dolor visceral, dolor inflamatorio y dolor neuropático. Estas afecciones también pueden incluir epilepsia, temblor esencial, esquizofrenia, enfermedad de Parkinson, depresión, ansiedad, trastornos del sueño, perturbaciones del sueño, psicosis, infertilidad y disfunción sexual. Estas afecciones pueden incluir además arritmia cardíaca e hipertensión. Los presentes compuestos y composiciones son útiles para tratar y prevenir las afecciones anteriormente enumeradas, en seres humanos y mamíferos no humanos tales como perros y gatos. Se entiende que el tratamiento de mamíferos distintos de seres humanos se refiere al tratamiento de afecciones clínicas en mamíferos no humanos que se correlacionan con las afecciones anteriormente enumeradas.

Además, como se ha descrito anteriormente, los presentes compuestos pueden utilizarse en combinación con uno o más compuestos terapéuticamente activos. En particular, los compuestos de la invención pueden usarse provechosamente en combinación con i) agonistas o antagonistas de opiáceos, ii) otros antagonistas de canal de calcio, iii) agonistas o antagonistas del receptor de 5HT, incluyendo agonistas o antagonistas de 5-HT_{1A}, y agonistas parciales de 5-HT_{1A}, iv) antagonistas del canal de sodio, v) agonistas o antagonistas del receptor de N-metil-D-aspartato (NMDA), vi) inhibidores selectivos de COX-2, vii) antagonistas del receptor de neuroquinina 1 (NK1), viii) fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINE), ix) inhibidores de la recaptación de serotonina selectivos (SSRI) y/o inhibidores de la recaptación de serotonina y norepinefrina selectivos (SSNRI), x) fármacos antidepresivos tricíclicos, xi) moduladores de norepinefrina, xii) litio, xiii) valproato, xiv) inhibidores de la recaptación de norepinefrina, xv) inhibidores de monoaminoxidasa (MAOI), xvi) inhibidores reversibles de monoamina oxidasa (RIMA), xvii) antagonistas del adenorreceptor alfa, xviii) antidepresivos atípicos, xix) benzodiacepinas, xx) antagonistas de factor liberador de corticotropina (CRF), xxi) neurontina (gabapentina) y xxii) pregabalina.

Las abreviaturas usadas en el presente documento tienen los siguientes significados (las abreviaturas que no se muestran aquí tienen sus significados según se usan habitualmente a menos que se indique específicamente lo contrario): Ac (acetilo), Bn (bencilo), Boc (butoxi carbonilo terciario), reactivo Bop (hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxi)tris(dimetilamino)fosfonio, CAMP (adenosin-3',5'-monofosfato cíclico), DAST (trifluoruro de (dietilamino)azufre), DBU (1,8-diazabicyclo[5,4,0]undec-7-eno), DIBAL (hidruro de diisobutilaluminio), DIEA (diisopropiletilamina), DMAP (4-(dimetilamino)piridina), DMF (N,N-dimetilformamida), DPPF (1,1'-bis(difenilfosfina)ferroceno), EDC (clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida), Et₃N (triethylamina), GST (transferasa de glutatión), HOBt (1-hidroxibenzotriazol), LAH (hidruro de litio y aluminio), Ms (metanosulfonilo; mesilo; o SO₂Me), MsO (metanosulfonato o mesilato), MCPBA (ácido meta-cloro perbenzoico), NaHMDS (hexametildisilazano sódico), NBS (N-bromosuccinimida), NCS (N-clorosuccinimida), NSAID (fármaco antiinflamatorio no esteroideo), PDE (Fosfodiesterasa), Ph (Fenilo), t.a. o TA (temperatura ambiente), Rac (Racémico), SAM (aminosulfonilo; sulfonamida o SO₂NH₂), SPA (ensayo de proximidad por escintilación), Th (2- o 3-tienilo), TFA (ácido trifluoroacético), THF (Tetrahidrofurano), Thi (Tiofenediilo), TLC (cromatografía de capa fina), TMEDA (N,N,N',N'-tetrametiletilendiamina), TMSI (yoduro de trimetilsililo), Tr o trilito (N-trifenilmetilo), C₃H₅ (Alilo), Me (metilo), Et (etilo), n-Pr (propilo normal), i-Pr (isopropilo), n-Bu (butilo normal), i-Butil (isobutilo), s-Bu (butilo secundario), t-Bu (butilo terciario), c-Pr (ciclopropilo), c-Bu (ciclobutilo), c-Pen (ciclopentilo), c-Hex (ciclohexilo).

Los compuestos de la presente invención pueden prepararse de acuerdo con los Esquemas Generales proporcionados más adelante, así como los procedimientos proporcionados en los Ejemplos. Los siguientes Esquemas y Ejemplos describen adicionalmente la invención.

A menos que se indica específicamente en contra, los procedimientos experimentales se realizaron en las siguientes condiciones: Todas las operaciones se realizaron a temperatura de la sala o ambiente; es decir, a una temperatura en el intervalo de 18-25 °C. Se usó protección de gas inerte cuando los reactivos o intermedios eran sensibles al air y la humedad. La evaporación del disolvente se realizó usando un evaporador rotatorio a presión reducida (600-4000 pascales: 4,5-30 mm de Hg) con una temperatura de baño de hasta 60 °C. El curso de la reacción se siguió por cromatografía de capa fina (TLC) o por cromatografía líquida a alta presión-espectrometría de masas (HPLC-EM), y los tiempos de reacción se dan únicamente a modo de ilustración. La estructura y pureza de todos los productos finales se confirmó por al menos una de las siguientes técnicas: TLC, espectrometría de masas, espectrometría de resonancia magnética nuclear (RMN) o datos microanalíticos. Cuando se dan, los rendimientos son sólo con propósitos de ilustración y. Cuando se dan, los datos de RMN están en forma de valores delta (δ) para protones de diagnósticos principales, datos en partes por millón (ppm) en relación a tetrametilsilano (TMS) como patrón interno, determinados a 300 MHz, 400 MHz o 500 MHz usando el disolvente indicado. Las abreviaturas convencionales usadas para la forma de señal son: s. singlete; d. doblete; t. triplete; m. multiplete; a. Ancho; etc. Además, "Ar" se refiere a una señal aromática. Los símbolos químicos tienen sus significados habituales; se usaron las siguientes abreviaturas: v (volumen), p (peso), p.e. (punto de ebullición), p.f. (punto de fusión), l (litro o litros), ml (mililitros), g (gramo o gramos), mg (miligramo o miligramos), mol (moles), mmol (milimoles), equiv. (equivalentes)).

Ejemplo de ensayo 1: Ensayo fluorescente para canales Cav2.2 usando despolarización de potasio para iniciar la apertura del canal.

Los canales Cav2.2 humanos se expresaron de forma estable en células HEK293 junto con subunidades alfa2-delta y beta de canales de calcio abiertos por tensión. También se expresó un canal de potasio rectificador interno (Kir2.3) en estas células para permitir un control más preciso del potencial de membrana celular mediante concentración de potasio extracelular. A la concentración de potasio de baño baja, el potencial de membrana es relativamente negativo, y se despolariza a medida que se eleva la concentración de potasio del baño. De esta manera la concentración de potasio del baño puede usarse para regular las conformaciones dependientes de tensión de los canales. Los compuestos se incuban con células en presencia de potasio bajo (4 mM) o potasio elevado (12, 25 o 30 mM) para determinar la afinidad con respecto a bloqueo por compuesto de canales en reposo (cerrados) a potasio 4 mM o afinidad para bloqueo de canales abiertos e inactivados a potasio 12, 25 o 30 mM. Después del periodo de incubación, la apertura del canal Cav2.2 se desencadena por la adición de mayor concentración de potasio (concentración final 70 mM) para despolarizar adicionalmente la célula. El grado de bloqueo dependiente de estado puede estimarse a partir de la potencia inhibidora de los compuestos después de incubación en diferentes concentraciones de potasio.

El flujo de entrada de calcio a través de canales Cav2.2 se determina usando un colorante fluorescente sensible a calcio en combinación con un lector de placas fluorescente. Los cambios fluorescentes se midieron con un lector de placas VIPR (Aurora Instruments) o FLIPR (Molecular Devices).

Protocolo

1. Sembrar células en placas de 96 o 384 pocillos revestidas con Poli-D-Lisina y mantenerlas en un incubador a 37 °C-CO₂ 10% durante una noche
2. Retirar el medio, lavar las células con 0,2 ml (placa de 96 pocillos) o 0,05 ml (placa de 384 pocillos) de Solución Salina Tamponada con Fosfato de Dulbecco (D-PBS) con calcio y magnesio (Invitrogen; 14040)
3. Añadir 0,1 ml (placa de 96 pocillos) o 0,05 ml (placa de 384 pocillos) de fluo-4 4 μ M (Molecular Probes; F-14202) y ácido Plurónico al 0,02% (Molecular Probes; P-3000) preparados en D-PBS con calcio y magnesio (Invitrogen; 14040) complementado con Glucosa 10 mM y Hepes/NaOH 10 mM; pH 7,4
4. Incubar en oscuridad a 25 °C durante 60-70 min
5. Retirar el colorante², lavar las células con 0,1 ml (placa de 96 pocillos) o 0,06 ml (placa de 384 pocillos) de Tampón Prepolarización de Potasio 4, 12, 25 o 30 mM (PPB)
6. Añadir 0,1 ml (placa de 96 pocillos) o 0,03 ml (placa de 384 pocillos) de PPB 4, 12, 25, 30 mM, con o sin compuesto de ensayo
7. Incubar en oscuridad a 25 °C durante 30 minutos
8. Leer la placa celular en instrumento VIPR, Excitación = 480 nm, Emisión = 535 nm
9. Con VIPR leyendo continuamente, añadir 0,1 ml (placa de 96 pocillos) o 0,03 ml (placa de 384 pocillos) de Tampón de Despolarización, que es 2x la concentración de ensayo final, a la placa celular.

Reactivos de ensayo:

Tampón de K 4 mM	Tampón de K 12 mM	Tampón de K 25 mM	Tampón de K 30 mM	Tampón de K 140 mM
NaCl 146 mM	NaCl 138 mM	NaCl 125 mM	NaCl 120 mM	NaCl 10 mM
KCl 4 mM	KCl 12 mM	KCl 25 mM	KCl 30 mM	KCl 140 mM
CaCl ₂ 0,8 mM	CaCl ₂ 0,8 mM	CaCl ₂ 0,8 mM	CaCl ₂ 0,8 mM	CaCl ₂ 0,8 mM
MgCl ₂ 1,7 mM	MgCl ₂ 1,7 mM	MgCl ₂ 1,7 mM	MgCl ₂ 1,7 mM	MgCl ₂ 1,7 mM
HEPES 10 mM	HEPES 10 mM	HEPES 10 mM	HEPES 10 mM	HEPES 10 mM
pH = 7,2	pH = 7,2	pH = 7,2	pH = 7,2	pH = 7,2

Ejemplo de ensayo 2: Medición electrofisiológica del bloqueo de canales Cav2.2 usando instrumentos de electrofisiología automáticos.

- 5 El bloqueo de los canales de calcio de tipo N se evaluó utilizando el dispositivo de electrofisiología de pinzamiento zonal automático de 384 pocillos Ion Works HT. Este instrumento permite el registro sincrónico de 384 pocillos (48 cada vez). Se realiza un único registro de célula completa en cada pocillo. El registro de célula completa se establece por perfusión del compartimento interno con anfotericina B.
- 10 El protocolo de tensión se diseña para detectar el bloqueo dependiente de uso. Un tren de 2 Hz de despolarizaciones (veinte etapas de 25 ms hasta +20 mV). La secuencia experimental consiste en un tren de control (precompuesto), incubación de células con compuesto durante 5 minutos, seguido de un segundo tren (postcompuesto). El bloqueo dependiente de uso por compuesto se estima comparando el bloqueo fraccional del primer pulso en el tren con el bloqueo del vigésimo pulso.

Protocolo

- 15 La electrofisiología de pinza zonal paralela se realiza usando Ion Works HT (Molecular Devices Corp.) esencialmente como se describe por Kiss y colaboradores [Kiss y col. 2003; Assay and Drug Development Technologies, 1: 127-135]. Brevemente, se usa una línea celular HEK 293 estable (denominada CBK) que expresa las subunidades de canal de calcio de tipo N (α_{1B} , $\alpha_{2\delta}$, β_{3a}) y un canal de potasio de rectificación interna ($K_{ir2.3}$) para registrar la corriente de bario a través del canal de calcio de tipo N. Las células se cultivan en placas de cultivo T75 hasta el 60-90% de confluencia antes de su uso. Las células se aclaran 3x con 10 ml de PBS (sin Ca/Mg) seguido de la adición de 1,0 ml de tripsina 1x al matraz. Las células se incuban a 37 °C hasta que se redondean y se liberan de la placa (habitualmente 1-3 minutos). Las células se transfieren después a un tubo cónico de 15 ml con 13 ml de medio CBK que contiene suero y antibióticos y se centrifugan a ajuste 2 en una centrífuga de sobremesa durante 2 minutos. El sobrenadante se retira por vertido y el sedimento de las células se resuspende en solución externa (en mM): NaCl 120, BaCl₂ 20, KCl 4,5, MgCl₂ 0,5, HEPES 10, Glucosa 10, pH = 7,4). La concentración de células en suspensión se ajusta para conseguir 1000-3000 células por pocillo. Las células se usan inmediatamente una vez que se han resuspendido. La solución interna es (en mM): K-Gluconato 100, KCl 40, MgCl₂ 3,2, EGTA 3, HEPES 5, pH 7,3 con KOH. Se consigue registro de células completas de parche perforado añadiendo el agente perforante anfotericina B a la solución interna. Se realiza una reserva de 36 mg/ml de anfotericina B nueva en dimetil sulfoxido para cada ciclo. Se añaden 166 µl de esta reserva a 50 ml de solución interna produciendo una solución de trabajo final de 120 µg/ml.

- Se realizan protocolos de tensión y el registro de corrientes de membrana usando el sistema de software/hardware Ion Works HT. Se toman muestras de las corrientes a 1,25 kHz y se realiza resta de la filtración usando una etapa de 10 mV del potencial de retención y asumiendo una conductancia de filtración lineal. No se emplea corrección en potenciales de unión líquida. Las células se ensayan por fijación de voltaje a -70 mV durante 10 segundos seguido de un tren de 20 pulsos de etapas de 25 ms hasta +20 mV a 2 Hz. Después de un tren de control, las células se incuban con compuesto durante 5 minutos y se aplica un segundo tren. Se estima el bloqueo dependiente de uso por compuestos comparando el bloqueo fraccional del primer pulso con el bloque del pulso vigésimo. Los pocillos con resistencias de sellado menores de 70 MOhmios o menores de 0,1 nA de corriente de Ba al potencial de ensayo (+20 mV) se excluyen del análisis. Las amplitudes de corriente se calculan con el software Ion Works. La corriente relativa, porcentaje de inhibición y CI50 se calculan con una macro de Excel/Sigmaplot adaptada.

Los compuestos se añaden a células con una altura de fluido de una placa de compuesto de 96 pocillos. Para compensar la dilución del compuesto durante la adición, la concentración de placa de compuesto es 3 veces mayor

que la concentración final en la placa de parche.

Se realizan generalmente dos tipos de experimentos: exploraciones y valoraciones. En el modo de exploración, se evalúan 10-20 compuestos a una única concentración (habitualmente 3 μM). El porcentaje de inhibición se calcula a partir de la relación de la amplitud de corriente en presencia y ausencia del compuesto, normalizada para la relación en pocillos de control de vehículo. Para generación de CI_{50} , se realiza una valoración de 10 puntos en 2-4 compuestos por placa de parche. El intervalo de concentraciones ensayado es generalmente de 0,001 a 20 μM . Las CI_{50} se calculan a partir de los ajustes de la ecuación de Hill a los datos. La forma de la ecuación de Hill usada es: Corriente Relativa = $(\text{Máx}-\text{Mín})/(1+(\text{conc}/\text{CI}_{50})^{\text{pendiente}})+\text{Mín}$. Los controles de vehículo (dimetil sulfóxido) y CdCl_2 0,3 mM (que inhibe el canal completamente) se procesan en cada placa para fines de normalización y para definir el Máximo y el Mínimo.

Ejemplo de ensayo 3: Medición electrofisiológica del bloqueo de canales Cav2.2 usando fijación de voltaje de células completas y usando instrumento de electrofisiología automático PatchXpress.

El bloqueo de canales de calcio de tipo N se evaluó utilizando electrofisiología de pinzamiento zonal manual y automático (PatchXpress). Los protocolos de tensión se diseñan para detectar bloqueo dependiente de estado. Los pulsos (50 ms) se aplican a una frecuencia lenta (0,067 Hz) de potenciales de retención polarizados (-90 mV) o despolarizados (-40 mV). Los compuestos que bloquean preferentemente canales inactivados/abiertos sobre canales en reposo tendrán mayor potencia a -40 mV en comparación con -90 mV.

Protocolo:

Se usa una línea celular HEK 293 estable (denominada CBK) que expresa las subunidades de canal de calcio de tipo N (α_{1B} , $\alpha_{2\delta}$, β_{3a}) y un canal de potasio de rectificación interna ($\text{K}_{ir}2.3$) para registrar la corriente de bario a través del canal de calcio de tipo N. Las células se cultivan en cubreobjetos revestidos con poli-D-lisina (EP manual) o en placas de cultivo T75 (PatchXpress). Para el PatchXpress, las células se liberan del matraz usando tripsina. En ambos casos, la solución externa es (en mM): NaCl 120, BaCl_2 20, KCl 4,5, MgCl_2 0,5, HEPES 10, Glucosa 10, pH 7,4 con NaOH. La solución interna es (en mM): CsCl 130, EGTA 10, HEPES 10, MgCl_2 2, MgATP 3, pH 7,3 con CsOH.

Las corrientes de bario se miden por pinzamiento zonal de células completas manual usando técnicas convencionales (Hamill y col. Pfluegers Archiv 391: 85-100 (1981)). Los microelectrodos se fabrican de vidrio de borosilicato y se pulen al fuego. Las resistencias de electrodos son generalmente de 2 a 4 MOhmios cuando están llenos de la solución salina interna convencional. El electrodo de referencia es un sedimento de cloruro de plata-plata. Las tensiones no se corrigen para el potencial de unión líquida entre las soluciones interna y externa y se resta el filtrado usando el procedimiento de P/n. Las soluciones se aplican a células mediante perfusión en baño por gravedad. El volumen de cámara experimental es ~0,2 ml y la velocidad de perfusión es de 0,5-2 ml/minuto. El flujo de la solución a través de la cámara se mantiene en todo momento. La medición de amplitudes de corriente se realiza con software PULSEFIT (HEKA Elektronik).

PatchXpress (Molecular Devices) es un dispositivo de pinzamiento zonal automático de células completas de 16 pocillos que funciona de forma sincrónica con fluidos completamente integrados. Se consiguen sellos de alta resistencia (gigaohmios) con 50-80% de éxito. La capacitancia y la compensación de resistencia de serie son automáticas. No se emplea corrección con respecto a potenciales de unión líquida. El filtrado se resta usando el procedimiento de P/n. Los compuestos se añaden a las células con un pipeteador a partir de una placa de compuesto de 96 pocillos. Se realizan protocolos de tensión y el registro de corrientes de membrana usando el sistema de software/hardware PatchXpress. Las amplitudes de corriente se calculan con software DataXpress.

En el pinzamiento zonal tanto manual como automático, las células se someten a fijación de voltaje a -40 mV o -90 mV y se aplican pulsos de 50 ms hasta +20 mV cada 15 segundos (0,067 Hz). Se añaden compuestos en dosis crecientes para medir el % de inhibición. El porcentaje de inhibición se calcula a partir de la relación de la amplitud de corriente en presencia y ausencia de compuesto. Cuando se consiguen múltiples dosis por célula, se calculan las CI_{50} . El intervalo de concentraciones ensayadas es generalmente de 0,1 a 30 μM . Las CI_{50} se calculan a partir de los ajustes de la ecuación de Hill a los datos. La forma de la ecuación de Hill usada es: Corriente Relativa = $1/(1+(\text{conc}/\text{CI}_{50})^{\text{pendiente}})$.

La actividad del antagonista de canal de calcio de tipo N intrínseco de un compuesto que puede usarse en la presente invención puede determinarse por estos ensayos.

En particular, los compuestos de los siguientes ejemplos tienen actividad en la antagonización del canal de calcio de tipo N en los ensayos anteriormente mencionados, generalmente con una CI_{50} de menos de aproximadamente 10 μM . Los compuestos preferidos dentro de la presente invención tuvieron actividad en la antagonización del canal de calcio de tipo N en los ensayos anteriormente mencionados con una CI_{50} de menos de aproximadamente 1 μM . Dicho resultado es indicativo de la actividad intrínseca de los compuestos en su uso como antagonistas de actividad de canal de calcio de tipo N.

Ejemplo de ensayo 4: Ensayo para canales Cav3.1 y Cav3.2.

La actividad de bloqueo de canal de calcio de tipo T de los compuestos de la presente invención puede determinarse fácilmente usando la metodología bien conocida en la técnica descrita por Xia, y col., Assay and Drug Development Tech., 1(5), 637-645 (2003).

En un experimento típico se registra la función de canal iónico experimental de células HEK 293 que expresan el canal de tipo T alfa-1G, H o I (CaV 3.1, 3.2, 3.3) para determinar la actividad de compuestos en el bloqueo de la corriente de calcio mediada por el canal de tipo T alfa-1G, H o I (CaV 3.1, 3.2, 3.3). En este ensayo de fijación de voltaje del antagonista de calcio de tipo T (Ca^{2+}) se inducen corrientes de calcio a partir del estado en reposo del canal de calcio alfa-1G, H o I (CaV 3.1, 3.2, 3.3) humano como sigue. La información de secuencia para canales de calcio de tipo T (activados por tensión baja) se desvelan completamente en, por ejemplo, los documentos US 5.618.720, US 5.686.241, US 5.710.250, US 5.726.035, US 5.792.846, US 5.846.757, US 5.851.824, US 5.874.236, US 5.876.958, US 6.013.474, US 6.057.114, US 6.096.514, WO 99/28342 y J. Neuroscience, 19(6): 1912-1921 (1999). Las células que expresan los canales de tipo T se cultivaron en medio de crecimiento H3D5 que comprende DMEM, suero de ternero bovino al 6% (HYCLONE), Verapamilo 30 micromolar, Higromicina B 200 microgramos/ml, Penicilina/Estreptomicina 1X. Las pipetas de vidrio se retiran hasta un diámetro de punta de 1-2 micrómetros en un extractor de pipetas. Las pipetas se cargan con la solución intracelular y se inserta un cable de plata clorado a lo largo de su longitud, que después se conecta con la etapa de cabeza del amplificador de fijación de voltaje. El tampón de tripsinización fue Tripsina 0,05%, EDTA 0,53 mM. La solución de registro extracelular consiste en (mM): NaCl 130 mM, KCl 4 mM, MgCl_2 1 mM, CaCl_2 2 mM, HEPES 10 mM, Glucosa 30, pH 7,4. La solución interna consiste en (mM): CsMeSO_4 135 mM, MgCl_2 1, CsCl 10, EGTA 5, HEPES 10, pH 7,4, o CsCl 135 mM, MgCl_2 2, MgATP 3, Na₂ATP 2, Na₂GTP 1, EGTA 5, HEPES 10, pH 7,4. Tras la inserción de la punta de la pipeta en el baño, se observa la resistencia de la serie (el intervalo aceptable está entre 1-4 megaohmios). El potencial de unión entre la pipeta y las soluciones de baño se lleva a cero en el amplificador. Después la célula se parchea, el parche se rompe, y, después de la compensación con respecto a resistencia de serie ($\geq 80\%$), se aplica el protocolo de tensión mientras que se registra la respuesta de corriente de Ca^{2+} de célula completa. Protocolos de tensión: (1) potencial de retención de -80 mV cada pulso de 20 segundos hasta -20 mV durante una duración de 40 ms; la eficacia del fármaco en la inhibición de la corriente mediada por el canal se mide directamente a partir de la medición de la reducción de la amplitud de corriente máxima iniciada por el desplazamiento de tensión de -80 mV a -20 mV; (2) potencial de retención de -100 mV cada pulso de 15 segundos hasta -20 mV durante una duración de 40 ms; la eficacia del fármaco en la inhibición de la corriente mediada por el canal se mide directamente midiendo la reducción de la amplitud de corriente máxima iniciada por el desplazamiento de potencial de -100 mV a -30 mV. La diferencia en bloqueo a los dos potenciales de retención se usó para determinar el efecto del fármaco a diferentes niveles de inactivación inducida por el nivel de potencial en estado de reposo de las células. Después de obtener corrientes de calcio de línea basal de control, se lavan las soluciones extracelulares que contienen concentraciones crecientes de un compuesto de ensayo. Una vez que se ha alcanzado una inhibición de estado estacionario a una concentración de compuesto dada, se aplica una mayor concentración de compuesto. El % de inhibición de la corriente Ca^{2+} de control interna máxima durante la etapa de despolarización a -20 mV se representa como una función de la concentración de compuesto.

La actividad antagonista de canal de calcio de tipo T intrínseca de un compuesto que puede usarse en la presente invención puede determinarse por estos ensayos.

En particular, los compuestos de los siguientes ejemplos tuvieron actividad en la antagonización del canal de calcio de tipo T en los ensayos anteriormente mencionados, generalmente con una CI_{50} de menos de aproximadamente 10 μM . Los compuestos preferidos dentro de la presente invención tuvieron actividad en la antagonización del canal de calcio de tipo T en los ensayos anteriormente mencionados con una CI_{50} de menos de aproximadamente 1 μM . Dicho resultado es indicativo de la actividad intrínseca de los compuestos en el uso como antagonistas de actividad de canal de calcio de tipo T.

Ensayo *in vivo*: (modelo de CFA de roedor):

Se administraron a ratas Sprague Dawley macho (300-400 g) 200 microlitros de CFA (Adyuvante Completo de Freund) tres días antes del estudio. CFA es *Mycobacterium tuberculosis* suspendida en solución salina (1:1; Sigma) para formar una emulsión que contiene 0,5 mg de *Mycobacterium*/ml. El CFA se inyectó en el área plantar de la pata posterior izquierda.

Las ratas se sometieron a ayunas la noche antes del estudio solamente para administración oral de compuestos. Por la mañana del día de ensayo usando un aparato Ugo Basile, se tomaron 2 muestras de línea basal con 1 hora de diferencia. La rata se envolvió en una toalla. Su pata se colocó sobre un rodamiento y bajo el dispositivo de presión. Se presiona un pedal para aplicar presión lineal constante. La presión se detiene cuando la rata retira la pata, vocaliza o lucha. Después se ensaya la pata derecha. Después se proporcionan a las ratas dosis del compuesto y se ensayan en puntos temporales predeterminados.

Los compuestos se prepararon en dimetil sulfoxido (15%)/PEG300 (60%)/Agua (25%) y se dosificaron en un volumen de 2 ml/kg.

El porcentaje de efecto posible máximo (%MPE) se calculó como: (postratamiento – pretratamiento) / (umbral

prelesión – pretratamiento) x 100. El % de respuesta es el número de ratas que tienen un MPE del 30% en cualquier momento después de la administración del compuesto. Se determinó el efecto del tratamiento mediante Ensayo de Friedman de Mediciones Repetidas de ANOVA de una vía con un postensayo de Dunn.

Procedimientos de Síntesis:

- 5 Los compuestos de la presente invención pueden prepararse de acuerdo con los Esquemas que se proporcionan más adelante, así como por los procedimientos proporcionados en los Ejemplos. Los sustituyentes son los mismos que en las Fórmulas anteriores, excepto cuando se defina en contra u otra cosa sea evidente para el experto en la materia.

- 10 Los nuevos compuestos de la presente invención pueden sintetizarse fácilmente usando técnicas conocidas para los expertos en la materia, tales como las que se describen, por ejemplo, en Advanced Organic Chemistry, March, 5^a Ed., John Wiley and Sons, Nueva York, NY, 2001; Advanced Organic Chemistry, Carey and Sundberg, Vol. A y B, 3^a Ed., Plenum Press, Inc., Nueva York, NY, 1990; Protective groups in Organic Synthesis, Green and Wuts, 2^a Ed., John Wiley and Sons, Nueva York, NY, 1991; Comprehensive Organic Transformations Larock, VCH Publishers, Inc., Nueva York, NY, 1988; Handbook of Heterocyclic Chemistry, Katritzky and Pozharskii, 2^a Ed., Pergamon, Nueva York, NY, 2000 y referencias citadas en los mismos. Otras referencias usadas para sintetizar nuevos compuestos en la presente invención incluyen: Li, y col., Tetrahedron Lett., 2004, 45, 4257-4260; O'Shea, y col., J. Org. Chem., 2005, 70, 3021-3030; Ishii, y col., J. Am. Chem. Soc., 2002, 124, 1590-1591; Vedso, y col., Org. Lett., 2001, 3, 1435-1437; Hwu y col., Tetrahedron Lett., 1996, 37, 2035-2038; Buckwald y col., Tetrahedron, 2004, 60, 7397-7403; Dessard y col., Org. Proc. Res. Dev., 2001, 5, 572-574; Beaulieu y col., Tetrahedron Lett., 2004, 45, 3233-3236; Schlosser y col., Tetrahedron, 2004, 60, 11869-11874; Meyers y col., Tetrahedron, 1984, 41, 837-860; Campos y col., J. Org. Chem., 2005, 70, 268-274. Los materiales de partida para los compuestos de la presente invención pueden prepararse usando transformaciones sintéticas convencionales de precursores químicos que están fácilmente disponibles de fuentes comerciales, incluyendo Aldrich Chemical Co. (Milwaukee, WI); Sigma Chemical Co. (St. Louis, MO); Lancaster Synthesis (Windham, N. H.); Ryan Scientific (Columbia, S. C.); Maybridge (Cornwall, UK); Matrix Scientific (Columbia, S. C.); Arcos, (Pittsburgh, PA) y Trans World Chemicals (Rockville, MD).

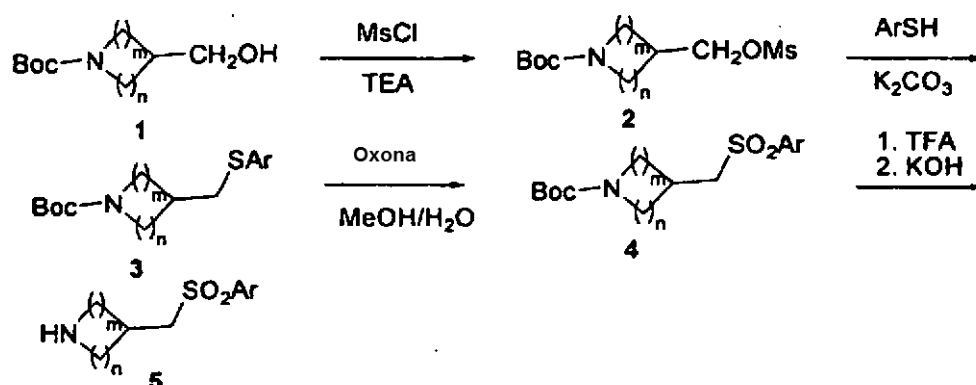
- 15 Los procedimientos descritos en el presente documento para sintetizar los compuestos pueden incluir una o más etapas de manipulaciones del grupo protector y de purificación, tales como, recristalización, destilación, cromatografía en columna, cromatografía ultrarrápida, cromatografía de capa fina (TLC), cromatografía radial y cromatografía a alta presión (HPLC). Los productos pueden caracterizarse usando diversas técnicas bien conocidas en las prácticas químicas, incluyendo resonancia magnética nuclear de protón y de carbono-13 (RMN de ¹H y ¹³C), espectroscopia infrarroja y ultravioleta (IR y UV), cristalografía de rayos X, análisis elemental y HPLC y espectrometría de masas (HPLC-EM). Los procedimientos de manipulación de grupo protector, purificación, identificación de estructura y cuantificación son bien conocidos para el experto en materia de síntesis química.

- 20 Son disolventes adecuados aquellos que, al menos parcialmente, disolverán uno o todos los reactivos y no interactuarán adversamente con los reactivos ni el producto. Son disolventes adecuados hidrocarburos aromáticos (por ejemplo, tolueno, xilenos), disolventes halogenados (por ejemplo, cloruro de metileno, cloroformo, tetracloruro de carbono, clorobencenos), éteres (por ejemplo, éter dietílico, éter diisopropílico, *tert*-butil metil éter, diglima, tetrahidrofurano, dioxano, anisol), nitrilos (por ejemplo, acetonitrilo, propionitrilo), cetonas (por ejemplo, 2-butanona, dietilcetona, *tert*-butil metil cetona), alcoholes (por ejemplo, metanol, etanol, n-propanol, iso-propanol, n-butanol, t-butanol), N,N-dimetilformamida (DMF), dimetilsulfóxido (DMSO) y agua. También pueden usarse mezclas de dos o más disolventes. Generalmente, son bases adecuadas, hidróxidos de metal alcalino, hidróxidos de metal alcalinotérreo, tales como hidróxido de litio, hidróxido sódico, hidróxido potásico, hidróxido de bario e hidróxido de calcio; hidruros de metal alcalino e hidruros de metal alcalinotérreo, tales como hidruro de litio, hidruro sódico, hidruro potásico e hidruro cálcico; amidas de metal alcalino, tales como amida de litio, amida sódica y amida potásica; carbonatos de metal alcalino y carbonatos de metal alcalinotérreo, tales como carbonato de litio, carbonato sódico, carbonato de cesio, hidrogenocarbonato sódico e hidrógenocarbonato de cesio; alcóxidos de metal alcalino y alcóxidos de metal alcalinotérreo, tales como metóxido sódico, etóxido sódico, *tert*-butoxido potásico y etóxido de magnesio; alquilos de metal alcalino, tales como metililitio, n-butillitio, sec-butillitio, t-butillitio, fenillitio, haluros de alquil magnesio, bases orgánicas, tales como trimetilamina, trietilamina, triisopropilamina, N,N-diisopropiletilamina, piperidina, N-metilpiperidina, morfolina, N-metilmorfolina, piridina, colidinas, lutidinas y 4-dimetilaminopiridina; y aminas bicíclicas, tales como DBU y DABCO.

- 25 Se entiende que los grupos funcionales presentes en los compuestos descritos en los Esquemas posteriores pueden manipularse adicionalmente, cuando sea adecuado, usando las técnicas de transformación de grupo funcional convencionales, disponibles para los expertos en la materia, para proporcionar compuestos deseados descritos en la presente invención.

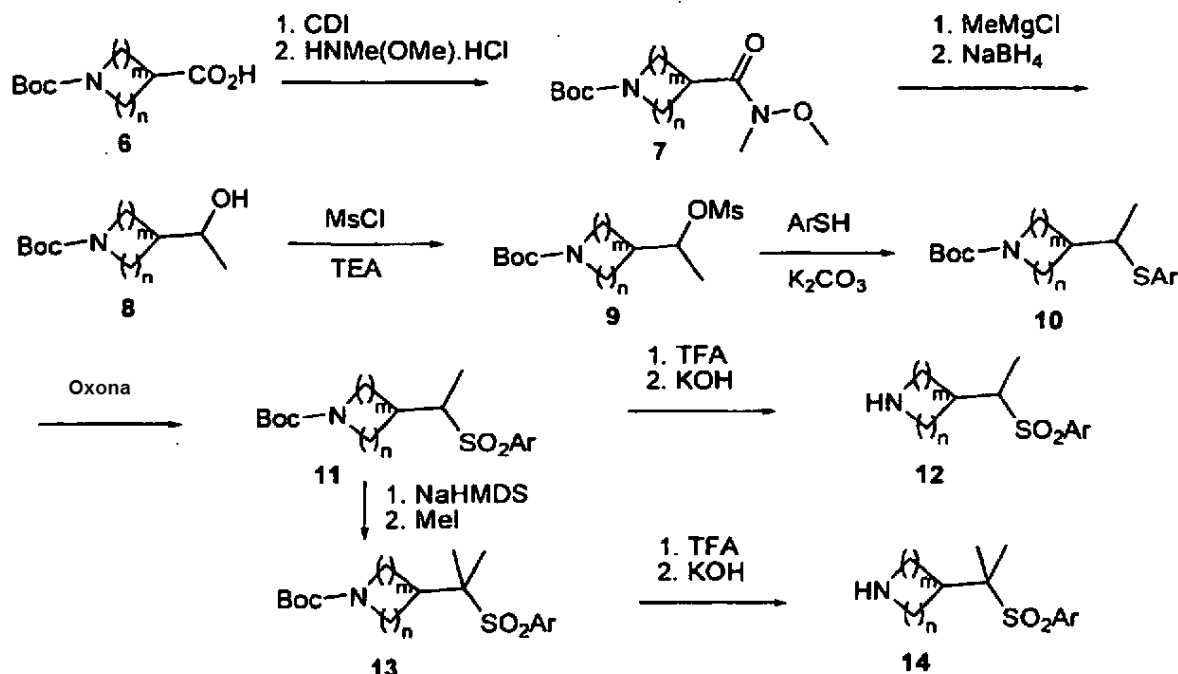
También se entiende que los compuestos enumerados en los Esquemas y Tablas posteriores que contienen uno o más estereocentros pueden prepararse en forma de diastereómeros o enantiómeros individuales, o en forma de mezclas que contengan dos o más enantiómeros o diastereómeros en cualquier proporción.

Esquema 1



Se sintetizaron intermedios 5 de amina como se muestra en el Esquema 1. Se convirtieron aminoalcoholes 1 protegidos con Boc, disponibles en el mercado, tales como 3-(hidroximetil)azetidin-1-carboxilato de *tert*-butilo ($m, n = 1$), 3-(hidroximetil)pirrolidin-1-carboxilato de *tert*-butilo ($m = 1, n = 2$) y 4-(hidroximetil)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo ($m, n = 2$) en mesilatos 2 por tratamiento de cloruro de metanosulfonilo o anhídrido metanosulfónico y una base apropiada, tal como trietilamina. Los mesilatos 2 resultantes pueden desplazarse mediante tioles seleccionados en presencia de una base adecuada, tal como K_2CO_3 para dar los productos de tioéter deseados 3, que se oxidaron con Oxona™ o ácido meta cloroperbenzoico (MCPBA) para dar productos de sulfona 4. La desprotección del grupo Boc con ácido trifluoroacético dio los productos de aminasulfona 5 deseados.

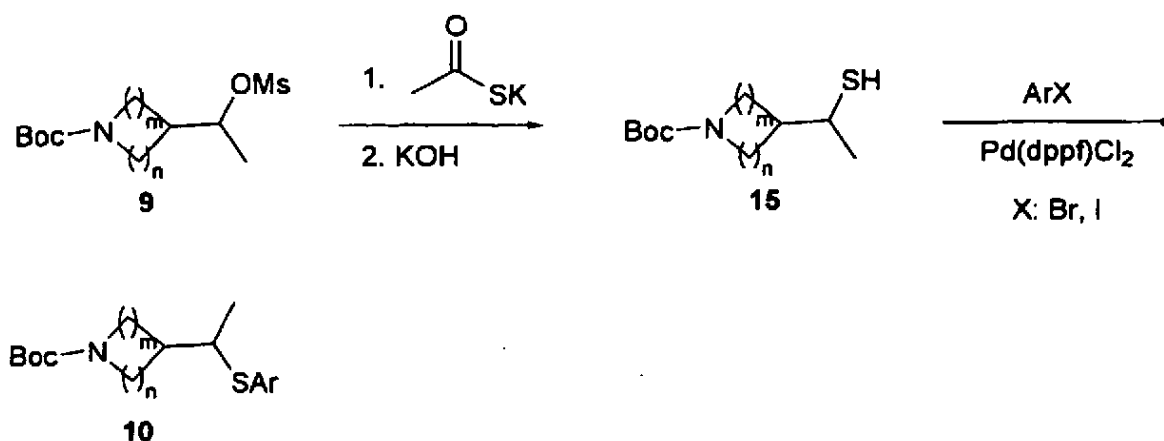
Esquema 2



Para introducir sustituciones, tales como grupos metilo o gem dimetilo en la posición α para dar el grupo sulfona, se convirtieron aminoácidos 6 protegidos con Boc, tales como ácido 1-(*tert*-butoxicarbonil)azetidin-3-carboxílico ($m, n = 1$), ácido 1-(*tert*-butoxicarbonil)pirrolidin-3-carboxílico ($m = 1, n = 2$) y ácido 1-(*tert*-butoxicarbonil)piperidin-4-carboxílico ($m, n = 2$) en sus amidas de Weinreb 7 correspondientes usando procedimientos conocidos por los expertos en la materia. Después se trataron amidas de Weinreb 7 con reactivo de Grignard de metilo para dar intermedios de metil cetona que se redujeron secuencialmente en los alcoholes 8 con NaBH_4 . Los compuestos de alcohol 8 se convirtieron en los mesilatos 9 por tratamiento de cloruro de metanosulfonilo o anhídrido metanosulfónico y una base apropiada, tal como trietilamina. Los mesilatos 9 resultantes pueden desplazarse

mediante tioles seleccionados en presencia de una base adecuada, tal como K_2CO_3 , para dar los productos de tioéter **10** deseados, que se oxidaron con Oxone™ o MCPBA para dar los productos de sulfona **11**. La desprotección del grupo Boc con ácido trifluoroacético dio los productos de amina **12** deseados. Para sintetizar los compuestos de gem dimetilo **13**, se trataron los compuestos de sulfona **11** con bis(trimetilsilil)amida sódica (NaHMDS) para generar los aniones de sulfona que se alquilaron mediante la adición de yodometano (MeI). Después, el grupo protector Boc se eliminó por tratamiento con ácido trifluoroacético para dar los compuestos de aminosulfona **14** deseados.

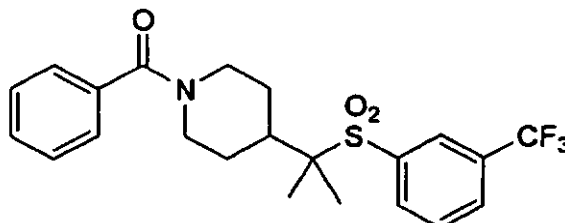
Esquema 3



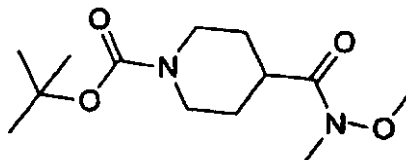
Como alternativa, dichos compuestos tioéteres **10** pueden sintetizarse siguiendo el Esquema 3. Se trataron los mesilatos **9** con etanotiolato potásico para dar tioésteres, que se hidrolizaron para dar los compuestos tio **15**. La reacción de acoplamiento mediada por paladio entre **15** y haluros de arilo seleccionados dio los tioéteres deseados **10**. Los tioéteres **10** pueden convertirse en las aminas **12** y **14**, siguiendo las reacciones indicadas en el Esquema 2.

Ejemplo 1

1-benzoil-4-(1-metil-1-[[3-(trifluorometil)fenil]sulfonyl]etil)piperidina



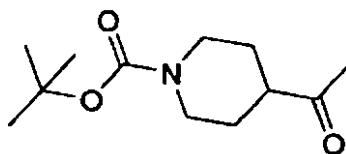
Etapas 1: 4-[[metoxi(metil)amino]carbonil]piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo



En un matraz de fondo redondo de 500 ml se añadieron 150 ml de tetrahidrofurano y 24,8 g de ácido 1-(*tert*-butoxicarbonil)piperidin-4-carboxílico (108 mmol). Se añadió en porciones carbonildiimidazol (CDI) (18,4 g, 114 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Se añadió sal clorhidrato de metilmehoxiamina (14,8 g, 151 mmol), seguido de 22,6 ml de trietilamina. La mezcla de reacción se calentó a 55 °C durante 1 hora. Se enfrió con un baño de hielo y se diluyó con 200 ml de éter. La mezcla resultante se lavó secuencialmente dos veces con 150 ml una solución saturada de cloruro de amonio, 150 ml de una solución al 5% de KOH y 100 ml de salmuera. Las fases orgánicas se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron. El residuo se disolvió en 50 ml de tolueno y después se reconcentraron al vacío para dar 29 g de un aceite incoloro que se usaron para la siguiente etapa sin purificación adicional.

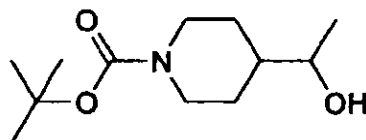
RMN 1H ($CDCl_3$): δ 4,17 (a, 2H), 3,74 (s, 3H), 3,21 (s, 3H), 2,8 (a, 3H), 1,7 (a, 4H), 1,49 (s, 9H). Espectro de Masas (m/e): 273 (M+1).

Etapla 2: 4-acetilpiperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo



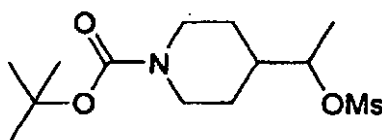
- 5 En un matraz de fondo redondo de 500 ml se añadieron 4-[[metoxi(metil)amino]carbonil]piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (29 g, 106 mmol) y 150 ml de tetrahidrofurano. La solución resultante se enfrió con un baño de hielo y se añadió una solución de cloruro de metilmagnesio en tetrahidrofurano (42,6 ml, 3 M, 128 mmol) mediante una jeringa. La mezcla se agitó a 0 °C durante 30 minutos. Se diluyó con 200 ml de éter y la mezcla resultante se lavó dos veces con 150 ml una solución saturada de cloruro de amonio. Los extractos orgánicos se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron. El producto en bruto se usó para la siguiente etapa sin purificación adicional. RMN ¹H (CDCl₃): δ4,12 (a, 2H), 2,8 (a, 2H), 2,48 (m, 1H), 2,19 (s, 3H), 1,85 (a, 2H), 1,5 (m, 2H), 1,48 (s, 9H).

10 Etapla 3: 4-(1-hidroxietil)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo



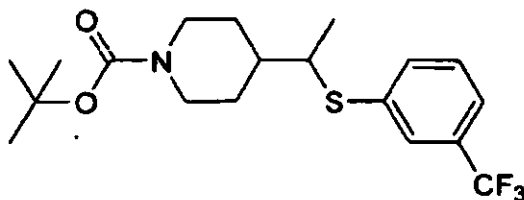
- 15 Se disolvió 4-acetilpiperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo de la etapa anterior en 50 ml de metanol. Se añadió en lotes NaBH₄ (2,01 g, 53 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción resultante se agitó a 0 °C durante 30 minutos. Los volátiles se retiraron al vacío. El residuo se repartió entre 150 ml de una solución al 10% de KOH y 200 ml de éter. Las fases orgánicas se lavaron con 100 ml de salmuera, se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron para dar 22,5 g de un aceite incoloro, que se secó azeotrópicamente mediante la adición de 50 ml de tolueno y reconcentración al vacío. Este material se usó para la siguiente etapa sin purificación adicional. RMN ¹H (CDCl₃): δ4,17 (a, 2H), 3,62 (m, 1H), 2,69 (a, 2H), 1,85 (m, 1H), 1,6 (m, 1H), 1,48 (s, 9H), 1,46 (m, 1H), 1,24 (m, 11 H), 1,22 (d, J = 6,2 Hz, 3H).

20 Etapla 4: 4-{1-[(Metilsulfonil)oxi]etil}piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo



- 25 En un matraz de fondo redondo de 250 ml se añadieron 4-{1-[(metilsulfonil)oxi]etil}piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo de la etapa anterior, trietilamina (27,4 ml, 196 mmol) y 100 ml de cloruro de metileno. Se añadió cloruro de metanosulfonilo mediante una jeringa a 0 °C. La mezcla de reacción resultante se agitó a 0 °C durante 30 minutos. Se diluyó con 300 ml de éter, se lavó secuencialmente con 150 ml de HCl 1 N, 100 ml de Na₂CO₃ acuoso saturado y 100 ml de salmuera. Las fases orgánicas se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron para dar 29 g de un material pegajoso de color amarillo claro.

Etapla 5: 4-(1-{[3-(Trifluorometil)fenil]tio}etil)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo

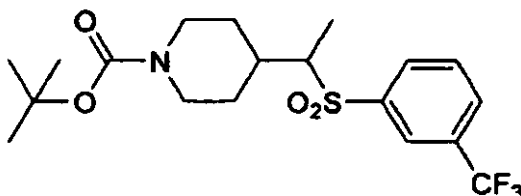


- 30 En un matraz de fondo redondo de 250 ml se añadieron 4-{1-[(metilsulfonil)oxi]etil}piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (11 g, 35,8 mmol), 3-(trifluorometil)bencenotiol (7,6 g, 43 mmol), K₂CO₃ (9,9 g, 72 mmol) y 80 ml de dimetilformamida. La mezcla de reacción se calentó a 50 °C durante 36 h en una atmósfera de N₂, después se enfrió a temperatura ambiente y se añadieron 150 ml de éter. La mezcla resultante se lavó secuencialmente con 250 ml de agua, 100 ml de una solución al 5% de KOH y 75 ml de salmuera. Las fases orgánicas se secaron sobre sulfato

sódico, se filtraron y se concentraron para dar 13,7 g de producto en bruto. Se usó para la siguiente etapa sin purificación adicional.

RMN ^1H (CDCl_3): δ 7,63 (s, 1H), 7,56 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,48 (d, J = 8 Hz, 1H), 7,43 (t, J = 7,8, 1H), 4,2 (a, 2H), 3,23 (m, 1H), 2,66 (a, 2H), 1,83 (m, 2H), 1,66 (m, 1H), 1,49 (s, 9H), 1,34 (m, 1H), 1,31 (d, J = 6,9 Hz, 3 H).

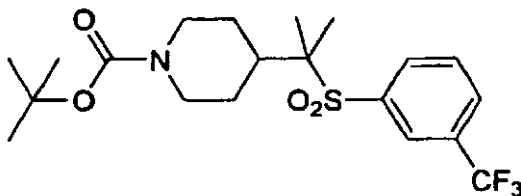
5 Etapa 6: 4-(1-([3-(Trifluorometil)fenil]sulfonyl)etil)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo



Un matraz de fondo redondo de 500 ml se cargó con 4-(1-([3-(trifluorometil)fenil]tio)etil)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (13,7 g, 35,2 mmol) de la etapa anterior y 150 ml de metanol. OxoneTM (43,2 g, 70,4 mmol) en 150 ml de agua (el pH se ajustó a 3 con la adición de una solución de carbonato potásico). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos, seguido de la adición de 5 g más de OxoneTM en 30 ml de agua. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 20 minutos más. La mezcla de reacción se diluyó con 250 ml de éter y 100 ml de agua y se filtró. Las fases orgánicas se separaron del filtrado y se lavaron con 150 ml de salmuera, se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó sobre una columna de gel de sílice eluyendo con 1:4 a 1:2 de acetato de etilo/hexano para dar 10,8 g de un material pegajoso incoloro.

RMN ^1H (CDCl_3): δ 8,18 (s, 1H), 8,12 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,96 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,77 (t, J = 7,8, 1 H), 4,2 (a, 2H), 3,0 (m, 1H), 2,75 (a, 2H), 2,45 (m, 1H), 1,95 (m, 1H), 1,48 (s, 9H), 1,4 (m, 2H), 1,23 (d, J = 7,1 Hz, 3H).

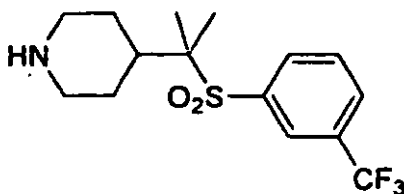
Etapa 7: 4-(1-Metil-1-([3-(trifluorometil)fenil]sulfonyl)etil)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo



En un matraz de fondo redondo de 100 ml se añadieron 4-(1-([3-(trifluorometil)fenil]sulfonyl)etil)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (5,4 g, 12,8 mmol) y 30 ml de tetrahidrofurano. La solución resultante se enfrió a -78 °C. Se añadió una solución tetrahidrofurano (1 M, 15,4 ml) de bis(trimetilsilil)amida sódica (NaHMDS) mediante una jeringa. La mezcla de reacción se volvió de color naranja intenso-rojo. Se agitó a -78 °C durante 5 minutos. Después, se añadió gota a gota MeI (0,96 ml, 15,4 mmol) con una jeringa hasta que la mezcla de reacción se volvió de color amarillo claro. Se añadió más cantidad de NaHMDS (1 M, 3 ml de solución en tetrahidrofurano). La mezcla de reacción se agitó a -78 °C durante 5 minutos más y se añadieron 0,3 ml de MeI. Se añadió NH_4Cl (60 ml) a -78 °C para detener la reacción. La mezcla resultante se diluyó con 120 ml de éter y 60 ml de agua. Las fases se separaron, y los extractos orgánicos se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó sobre una columna de gel de sílice, eluyendo con 1:4 a 1:2 de acetato de etilo/hexano para dar el producto deseado, que se usó para lo siguiente directamente.

RMN ^1H (CDCl_3): δ 8,16 (s, 1H), 8,09 (d, J = 8 Hz, 1H), 7,96 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,76 (t, J = 7,8, 1H), 4,2 (a, 2H), 2,72 (a, 2H), 2,1 (m, 1H), 2,05 (m, 2H), 1,49 (s, 9H), 1,4 (m, 2H), 1,26 (s, 6H).

Etapa 8: 4-(1-metil-1-([3-(trifluorometil)fenil]sulfonyl)etil)piperidina

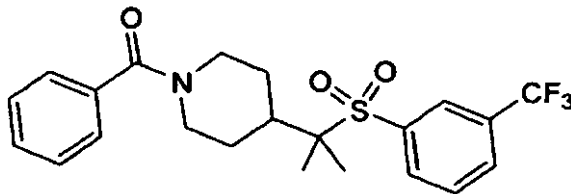


En un matraz de fondo redondo de 250 ml se añadieron 4-(1-metil-1-([3-(trifluorometil)fenil]sulfonyl)etil) piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo de la etapa anterior, 60 ml de acetato de etilo y 60 ml de HCl 3 N. La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 3 horas. El análisis RMN mostró conversión completa. Los volátiles se retiraron y el residuo

se disolvió en 50 ml de agua y se lavó con 50 ml de éter. La porción acuosa se basificó con la adición de KOH y se extrajo dos veces con 60 ml de acetato de etilo. Los extractos se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron para dar 3,5 g de un sólido incoloro.

RMN ¹H (CDCl₃) (sal de HCl): δ 8,15 (s, 1H), 8,09 (d, J = 8 Hz, 1H), 7,98 (d, J = 8 Hz, 1H), 7,78 (t, J = 7,8, 1H), 3,6 (m, 2H), 2,95 (m, 2H), 2,4 (m, 1H), 2,3 (m, 2H), 2,0 (m, 2H), 1,49 (s, 9H), 1,28 (s, 6H).

Etapas 9: 1-benzoil-4-(1-metil-1-[[3-(trifluorometil)fenil]sulfonyl]etil)piperidina

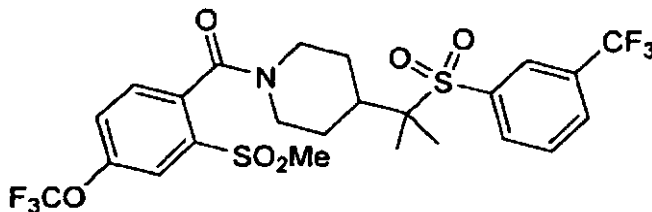


En un vial de 10 ml se añadieron 4-(1-metil-1-[[3-(trifluorometil)fenil]sulfonyl]etil)piperidina (33 mg, 0,098 mmol), ácido benzoico (10 mg, 0,082 mmol), reactivo Bop (43,5 mg, 0,098 mmol), diisopropiletilamina (0,029 ml, 0,164 mmol) y 2 ml de dimetilformamida. La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos. El análisis de CL-Masas mostró el producto deseado limpio. La mezcla de reacción se diluyó con 1 ml de dimetilsulfóxido, 1 ml de agua y 0,03 ml de ácido trifluoroacético. Esta mezcla se cargó en una columna de fase inversa y se purificó por HPLC, eluyendo con un gradiente de disolventes de agua/acetonitrilo. La fracción deseada se recogió y se liofilizó para dar el compuesto del título en forma de un sólido espumoso de color blanco.

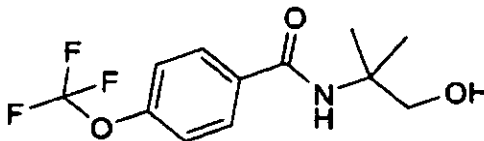
RMN ¹H (CDCl₃): δ 8,14 (s, 1H), 8,08 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,95 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,75 (t, J = 7,8, 1H), 7,42 (m, 5H), 4,86 (a, 1H), 3,89 (a, 1H), 3,06 (a, 1H), 2,79 (a, 1H), 2,3 (m, 1H), 2,1 (a, 2H), 1,5 (a, 2H), 1,26 (s, 6H). Espectro de Masas (m/e): 440 (M+1).

Ejemplo 2

1-[2-(metilsulfonyl)-4-(trifluorometoxi)benzoil]-4-(1-metil-1-[[3-(trifluorometil)fenil]sulfonyl]etil)piperidina



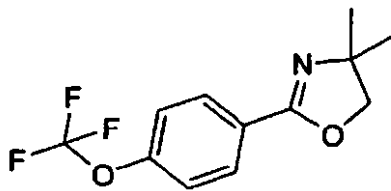
Etapas 1: N-(2-hidroxi-1,1-dimetiletil)-4-(trifluorometoxi)benzamida



Un matraz de fondo redondo de 100 ml se cargó con ácido 4-(trifluorometoxi)benzoico (4,85 g, 23,5 mmol). Se añadió cloruro de tionilo (5,15 ml, 70,6 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se dejó calentar hasta temperatura ambiente y después se calentó a 80 °C durante 1 hora. Después de enfriar a temperatura ambiente, los volátiles se eliminaron. El residuo se diluyó con 50 ml de cloruro de metileno y se añadió 2-amino-2-metilpropan-1-ol (7,34 g, 82 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se dejó calentar hasta temperatura ambiente. Se diluyó con 150 ml de éter, se lavó secuencialmente con 100 ml de HCl 1 N, 100 ml de KOH al 5% y 50 ml de salmuera. Los extractos orgánicos se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron para dar 4,2 g del producto deseado. Se usó directamente para la siguiente etapa sin purificación adicional.

RMN ¹H (CDCl₃): δ 7,8 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 7,29 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 3,72 (s, 2H), 1,44 (s, 6H).

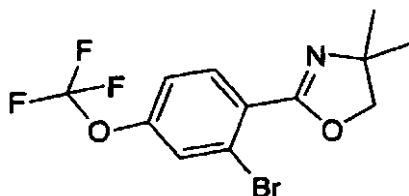
Etapla 2: 4,4-dimetil-2-[4-(trifluorometoxi)fenil]-4,5-dihidro-1,3-oxazol



En un matraz de fondo redondo de 25 ml se añadió N-(2-hidroxi-1,1-dimetiletil)-4-(trifluorometoxi)benzamida (4,2 g, 15,2 mmol). Se añadió cloruro de tionilo (3,32 ml, 45,5 mmol). La mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se vertió en 100 g de hielo picado. Se añadió KOH sólido hasta que la mezcla se volvió fuertemente básica. La mezcla se extrajo dos veces con 50 ml de acetato de etilo. Los extractos se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron. El producto en bruto se purificó sobre una columna de gel de sílice eluyendo con 1:10 de acetato de etilo/hexano para dar 2,6 g de un líquido incoloro.

RMN ^1H (CDCl_3): δ 8,01 (d, J = 9 Hz, 2H), 7,26 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 4,15 (s, 2H), 1,41 (s, 6H). Espectro de Masas (m/e): 260 (M+1).

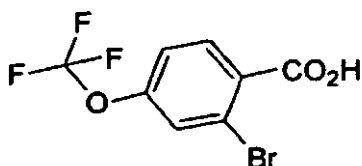
Etapla 3: 2-[2-bromo-4-(trifluorometoxi)fenil]-4,4-dimetil-4,5-dihidro-1,3-oxazol



Un matraz de fondo redondo de 50 ml se cargó con 4,4-dimetil-2-[4-(trifluorometoxi)fenil]-4,5-dihidro-1,3-oxazol (0,5 g, 1,93 mmol) y 7 ml de tetrahidrofurano. La solución resultante se enfrió con un baño de hielo seco y acetona, y se añadió n-butilitio (nBuLi) (solución 2,5 M en hexano, 0,85 ml, 2,12 mmol) mediante una jeringa. La mezcla de reacción resultante se dejó calentar hasta -20°C y se agitó a esta temperatura durante 30 minutos. La mezcla de reacción se enfrió de nuevo a -78°C . Después, se inactivó mediante la adición de bromo (0,109 ml, 2,12 mmol), seguido de 10 ml de carbonato sódico saturado y 10 ml de una solución de tiosulfato sódico. La mezcla resultante se diluyó con 30 ml de éter. Las fases se separaron y los extractos orgánicos se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron para dar 0,60 g de un líquido de color amarillo claro. Se usó para la siguiente etapa sin purificación adicional.

RMN ^1H (CDCl_3): δ 7,78 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,24 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 4,20 (s, 2H), 1,46 (s, 6H). Espectro de Masas (m/e): 340 (M+1).

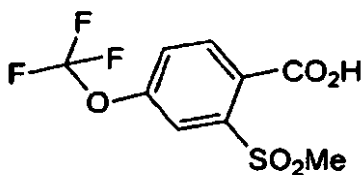
Etapla 4: Ácido 2-bromo-4-(trifluorometoxi)benzoico



Un matraz de fondo redondo de 50 ml equipado con una barra de agitación magnética y un condensador de reflujo se cargó con 2-[2-bromo-4-(trifluorometoxi)fenil]-4,4-dimetil-4,5-dihidro-1,3-oxazol (0,56 g, 1,66 mmol) y 10 ml de HCl 5 N. La mezcla de reacción se calentó a 90°C durante una noche. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con 20 ml de agua y se extrajo con 40 ml de acetato de etilo. Los extractos se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron para dar 0,42 g de un sólido de color pardo claro.

RMN ^1H (CDCl_3): δ 8,10 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,30 (d, 1H).

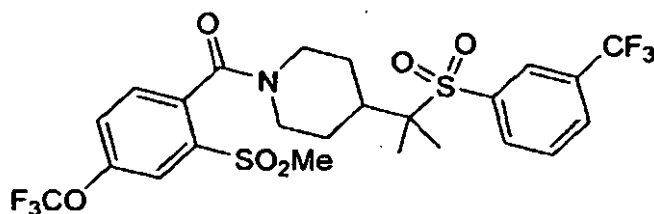
Etapla 5: Ácido 2-(metilsulfonil)-4-(trifluorometoxi)benzoico



Un vial de 16 ml se cargó con ácido 2-bromo-4-(trifluorometoxi)benzoico (225 mg, 0,79 mmol), metilsulfinato sódico (161 mg, 1,58 mmol), CuI (301 mg, 1,58 mmol), KOH (44 mg, 0,79 mmol, en 0,1 ml de agua) y 4 ml dimetilsulfóxido. La mezcla de reacción se lavó abundantemente con nitrógeno, se cerró herméticamente y se calentó a 120 °C durante 5 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, se diluyó con 40 ml de éter/acetato de etilo (1:1), 30 ml de salmuera y 10 ml de HCl 3 N. La mezcla se filtró a través de una capa de Celite. Las fases se separaron y la porción orgánica se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró. El residuo se purificó con HPLC sobre una columna de fase inversa, eluyendo con un gradiente de disolventes de agua y acetonitrilo para dar el producto deseado en forma de un sólido de color blanco.

RMN ¹H (CDCl₃): δ 8,07 (s, 1H), 8,01 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,59 (m, 1H), 3,47 (s, 3 H).

Etapla 6: 1-[2-(metilsulfonil)-4-(trifluorometoxi)benzoil]-4-(1-metil-1-[[3-(trifluorometil)fenil]sulfonil]etil)piperidina

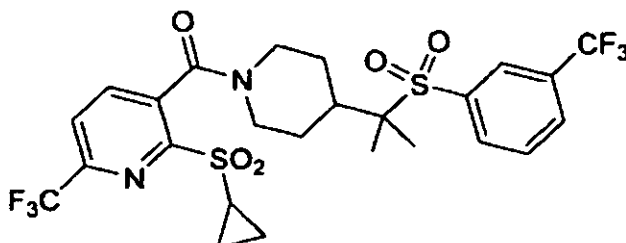


En un vial de 10 ml se añadieron 4-(1-metil-1-[[3-(trifluorometil)fenil]sulfonil]etil)piperidina (70,8 mg, 0,211 mmol), ácido 2-(metilsulfonil)-4-(trifluorometoxi)benzoico (50 mg, 0,176 mmol), reactivo Bop (93 mg, 0,211 mmol), diisopropiletilamina (0,062 ml, 0,352 mmol) y 2 ml de dimetilformamida. La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos. La mezcla de reacción se diluyó con 1 ml de dimetilsulfóxido, 1 ml de agua y 0,03 ml de ácido trifluoroacético. Esta mezcla se cargó en una columna de fase inversa y se purificó por HPLC, eluyendo con un gradiente de disolventes de agua/acetonitrilo. La fracción deseada se recogió y se liofilizó para dar el compuesto del título en forma de un sólido esponjoso de color blanco.

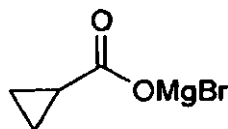
RMN ¹H (CDCl₃): δ 8,15 (s, 1H), 8,1 (m, 1H), 7,95 (m, 2H), 7,75 (m, 1H), 7,4 (m, 1H), 4,8 (m, 1H), 3,5 (m, 1H), 3,34, 3,28 (s, 3H), 3,1 (m, 1H), 2,8 (m, 1H), 2,1-2,4 (m, 3H), 1,5-1,8 (m, 2H), 1,3, 1,27, 1,22 (s, 6H). Espectro de RMN ¹H complicado que indica que el compuesto existe en forma de un par de rotómeros a temperatura ambiente. Espectro de Masas (m/e): 602 (M+1).

Ejemplo 3

2-(ciclopropilsulfonil)-3-[[4-(1-metil-1-[[3-(trifluorometil)fenil]sulfonil]etil)piperidin-1-il]carbonil]-6-(trifluorometil)piridina

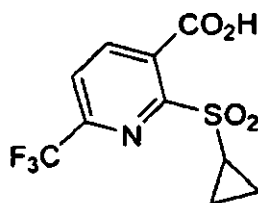


Etapla 1: bromuro ciclopropanosulfonato de magnesio



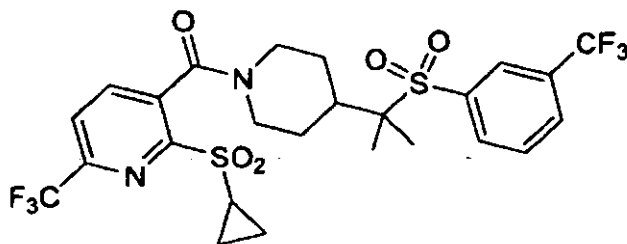
5 En un matraz de fondo redondo de 250 ml se añadió una solución en tetrahidrofurano de bromuro de ciclopropilmagnesio (0,5 M, 25 ml, 12,5 mmol) y 20 ml de tetrahidrofurano. La solución resultante se enfrió a -78 °C. Se burbujeó a través gas dióxido de azufre (SO₂) durante 5 minutos. La mezcla de reacción resultante se dejó calentar hasta temperatura ambiente durante 30 minutos. Los volátiles se retiraron al vacío para dar 3,5 g del producto deseado en forma de un sólido de color blanco (contenía disolvente de tetrahidrofurano).
RMN ¹H (CD₃OD): δ 1,95 (m, 1H), 0,8 (m, 2H), 0,65 (m, 2H).

Etapla 2: Ácido 2-(ciclopropilsulfonil)-6-(trifluorometil)nicotínico



10 Un matraz de fondo redondo de 100 ml se cargó con bromuro ciclopropanosulfonato de magnesio (928 mg, 4,43 mmol), ácido 2-cloro-6-(trifluorometil)nicotínico (250 mg, 1,11 mmol), CuI (844 mg, 4,43 mmol), NaOH (44,3 mg, 1,11 mmol), 20 ml dimetilsulfóxido y 4 ml de agua. La mezcla de reacción resultante se lavó abundantemente con gas de nitrógeno y se calentó a 120 °C durante 18 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con 60 ml de acetato de etilo y 60 ml de agua. Se filtró a través de una capa de Celite, que después se enjuagó con 20 ml de acetato de etilo. Las fases se separaron de los filtrados y los extractos orgánicos se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó en una columna de fase inversa, eluyendo con un gradiente de disolventes de agua/acetronitrilo para dar el producto deseado en forma de un sólido de color blanco (152 mg, 0,52 mmol).
15 RMN ¹H (CD₃OD): δ 8,43 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 8,18 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 3,14 (m, 1H), 1,31 (m, 2H), 1,17 (m, 1H).

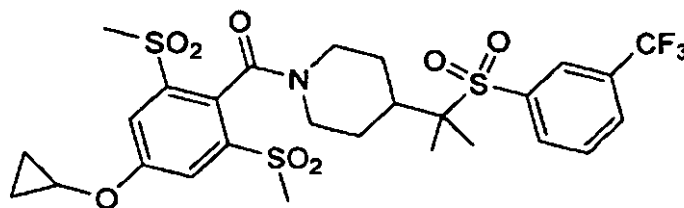
Etapla 3: 2-(ciclopropilsulfonil)-3-[[4-(1-metil-1-[[3-(trifluorometil)fenil]sulfonil]etil)piperidin-1-il]carbonil]-6-(trifluorometil)piridina



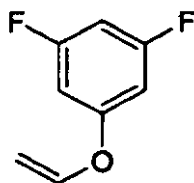
25 En un matraz de fondo redondo de 50 ml se añadieron 4-(1-metil-1-[[3-(trifluorometil)fenil]sulfonil]etil)piperidina (1,64 g, 4,88 mmol), ácido 2-(ciclopropilsulfonil)-6-(trifluorometil)nicotínico (1,2 g, 4,06 mmol), reactivo Bop (2,16 g, 4,88 mmol), diisopropiletilamina (1,42 ml, 8,13 mmol) y 10 ml de dimetilformamida. La solución resultante se agitó a temperatura ambiente 10 minutos. Se diluyó con 60 ml de una solución de NH₄Cl y se extrajo con 60 ml de acetato de etilo. Los extractos orgánicos se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó sobre una columna de gel de sílice eluyendo con 2:1 de acetato de etilo/hexano. La fracción deseada se recogió y se concentró. El residuo se purificó adicionalmente en TLC prep. para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco.
30 RMN ¹H (CDCl₃): δ 8,14 (s, 1H), 8,1 (m, 1H), 7,95 (m, 3H), 7,75 (m, 1H), 4,8 (m, 1H), 3,4 (m, 1H), 3,2 (m, 1H), 3,0 (m, 1H), 2,8 (m, 1H), 1,4-2,4 (m, 5H), 1,29, 1,28, 1,27, 1,23 (s, 6H), 1,1 (m, 2H). Espectro de RMN ¹H complicado, que indica que el compuesto existe en forma de un par de rotómeros a temperatura ambiente. Espectro de Masas (m/e):
35 613 (M+1).

Ejemplo 4

1-[4-(ciclopropiloxy)-2,6-bis(metilsulfonil)benzoil]-4-(1-metil-1-[[3-(trifluorometil)fenil]sulfonil]etil)piperidina



Etapa 1: 3,5-difluorofenil vinil éter



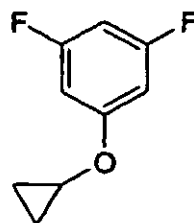
5

En un matraz de fondo redondo de 100 ml se añadieron 3,5-difluorofenol (3,85 g, 29,6 mmol), acetato de vinilo (5,1 g, 59,2 mmol), Na_2CO_3 (1,88 g, 17,8 mmol), dímero de cloro-1,5-ciclooctadieno iridio (I) (199 mg, 0,296 mmol) y 10 ml de tolueno. La mezcla de reacción resultante se lavó abundantemente con nitrógeno y se calentó a 100 °C durante una noche. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con 60 ml hexano y se lavó con 60 ml de agua. Los extractos orgánicos se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron a través de una capa de gel de sílice y se aclararon con 60 ml hexano. Los filtrados se concentraron para dar 3,25 g del producto deseado en forma de un líquido incoloro.

10

RMN ^1H (CDCl_3): δ 7,6 (m, 4H), 4,9 (dd, J = 13,5, 1,8 Hz, 1H), 4,6 (m, 1H).

Etapa 2: ciclopropil 3,5-difluorofenil éter



15

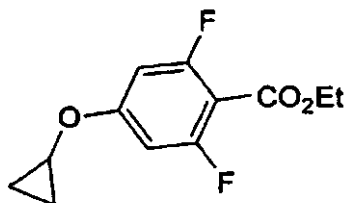
En un matraz de fondo redondo de 250 ml enjuagado con nitrógeno, equipado con una barra de agitación magnética y un septo se añadieron 80 ml de diclorometano y Et_2Zn (7,18 g, 58,1 mmol). La solución resultante se enfrió con un baño de hielo. Se añadió lentamente ácido trifluoroacético (4,23 ml, 55 mmol) mediante una jeringa (el septo se abrió ligeramente para liberar presión). La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 10 minutos después de la adición. Se añadió diyodometano (4,88 ml, 60,4 mmol) mediante una jeringa y la mezcla de reacción resultante se agitó a 0 °C durante 10 minutos. Se añadió una solución en diclorometano de 3,5-difluorofenil vinil éter (3,3 g, 21,1 mmol en 10 ml de CH_2Cl_2). La mezcla de reacción se dejó calentar hasta temperatura ambiente durante 30 minutos, después se inactivó mediante la adición de 50 ml de agua y 50 ml HCl 3 N. Las fases se separaron. La porción acuosa se extrajo con 50 ml de éter. Los extractos orgánicos se combinaron, se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó sobre una columna de gel de sílice eluyendo con hexano para dar 3,6 g del producto deseado en forma de un líquido de color amarillo claro.

20

25

RMN ^1H (CDCl_3): δ 6,6 (dd, J = 9, 2,1 Hz, 2H), 6,45 (m, 1H), 3,73 (m, 1H), 0,82 (m, 4H).

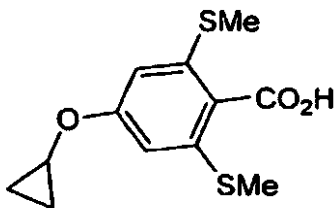
Etapa 3: 4-(ciclopropiloxy)-2,6-difluorobenzoato de etilo



En un matraz de fondo redondo de 250 ml se añadieron ciclopropil 3,5-difluorofenil éter (3,6 g, 21,2 mmol) y 60 ml de tetrahidrofurano. Se añadió n-butilitio (nBuLi) (2,5 M, 8,9 ml, 22,2 mmol) mediante una jeringa a -78 °C. La solución resultante se agitó a -78 °C durante 20 minutos. Se añadió clorofornio de etilo (3,05 ml, 31,7 mmol) mediante una jeringa. La solución resultante se dejó en agitación durante 5 minutos más. La mezcla de reacción se diluyó con 100 ml de éter y 60 ml de salmuera. Las fases se separaron y la porción orgánica se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró. El producto en bruto se purificó sobre una columna de gel de sílice eluyendo con un gradiente de disolventes de hexano a 1:9 de acetato de etilo/hexano para dar 4,5 g del producto deseado en forma de un líquido de color amarillo.

RMN ¹H (CDCl₃): δ6,6 4(dd, J = 14,5, 3,6 Hz, 2H), 4,41 (c, J = 7,1 Hz, 2H), 3,77 (m, 1H), 1,41 (t, J = 7,1 Hz, 3H), 0,85 (m, 4H).

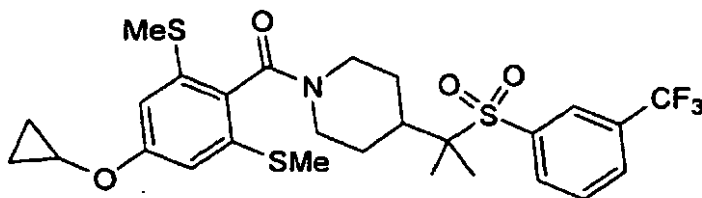
Etapa 4: Ácido 4-(ciclopropiloxy)-2,6-bis(metil)benzoico



En un vial con calentamiento por microondas se añadieron 4-(ciclopropiloxy)-2,6-difluorobenzoato de etilo (1 g, 4,13 mmol) y DBU (2,18 ml, 14,5 mmol). La mezcla de reacción se enfrió con un baño de hielo seco y acetona. Se condensó metanotiol (~1 ml) en el vial. El vial se cerró herméticamente y la mezcla de reacción resultante se calentó a 100 °C con microondas durante 1 hora. Los volátiles se retiraron mediante una corriente de nitrógeno. El residuo se diluyó con 60 ml de éter, se extrajo con 2 x 30 ml de KOH al 5%. La porción acuosa se acidificó con HCl concentrado para provocar precipitación. La mezcla se filtró y el precipitado se lavó con 15 ml de agua. El sólido resultante se secó al aire para dar 0,37 g del producto deseado en forma de un sólido de color blanco. La porción orgánica se lavó con 60 ml de HCl 1 N, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró para dar 0,78 g de un aceite que contenía principalmente 4-(ciclopropiloxy)-2,6-bis(metil)benzoato de etilo. Se disolvió en 20 ml de metanol y 3 ml de agua. Se añadieron LiOH (2 g). La mezcla de reacción resultante se calentó a reflujo durante 24 horas. Los volátiles se retiraron y el residuo se disolvió en 40 ml de agua, se lavó con 30 ml de éter, se acidificó con HCl concentrado para provocar precipitación. Se filtró, se lavó con 20 ml de agua, se secó al aire para dar 0,52 g del producto deseado en forma de un sólido de color amarillo.

RMN ¹H (CDCl₃): δ6,84 (s, 2H), 3,8 (m, 1H), 2,48 (s, 6H), 0,83 (m, 4H).

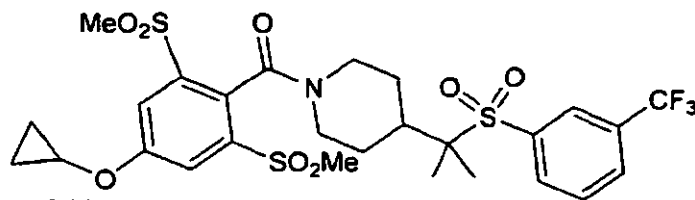
Etapa 5: 1-[4-(ciclopropiloxy)-2,6-bis(metil)benzoil]-4-(1-metil-1-[[3-trifluorometil]fenil]sulfonil)etil]piperidina



En un vial de 16 ml se añadieron ácido 4-(ciclopropiloxy)-2,6-bis(metil)benzoico (375 mg, 1,39 mmol), 4-(1-metil-1-[[3-(trifluorometil)fenil]sulfonil]etil)piperidina (465 mg, 1,39 mmol), reactivo Bop (675 mg, 1,53 mmol), diisopropiletilamina (1,21 ml, 6,93 mmol) y 4 ml de dimetilformamida. La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Se diluyó con 30 ml de acetato de etilo, se lavó secuencialmente con 20 ml de HCl 1 N, 20 ml de KOH al 5% y 20 ml de salmuera. Los extractos orgánicos se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó sobre una columna de gel de sílice eluyendo con 1:2 a 1:1 de acetato de etilo/hexano para dar el producto deseado en forma de un material pegajoso.

Espectro de Masas (m/e): 588 (M+1).

Etapas 6: 1-[4-(ciclopropiloxi)-2,6-bis(metilsulfonil)benzoil]-4-(1-metil-1-[[3-(trifluorometil)fenil]sulfonil]etil)piperidina

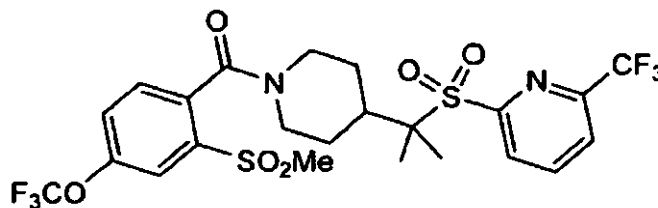


En un matraz de fondo redondo de 100 ml se añadieron 1-[4-(ciclopropiloxi)-2,6-bis(metiltio)benzoil]-4-(1-metil-1-[[3-(trifluorometil)fenil]sulfonil]etil)piperidina (460 mg, 0,783 mmol), ácido meta-cloroperbenzoico (1,93 g, 7,83 mmol) y 30 ml de cloruro de metileno. La mezcla de reacción resultante se calentó a 45 °C durante 18 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se lavó con 40 ml de carbonato sódico saturado y 20 ml de tiosulfato sódico. Los extractos orgánicos se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó en una columna de fase inversa, eluyendo con un gradiente de disolventes de agua y acetonitrilo. Las fracciones que contenían el compuesto deseado se recogieron y se liofilizaron para dar el compuesto del título en forma de un sólido espumoso de color blanco.

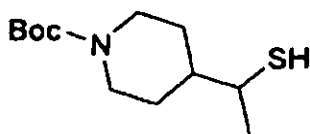
RMN ¹H (CDCl₃): δ 8,17 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 8,1 (m, 2H), 8,04 (m, 2H), 7,90 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 4,7 (m, 1H), 4,07 (m, 1H), 3,24, 3,19 (s, 6H), 3,05 (m, 1H), 3,15 (m, 1H), 2,75 (m, 1H), 2,15 (m, 1H), 1,8 (m, 1H), 1,65 (m, 1H), 1,28, 1,24 (s, 6H), 0,95 (m, 2H), 0,84 (m, 1H). Espectro de RMN ¹H complicado que indica que el compuesto existe en forma de un par de rotómeros a temperatura ambiente. Espectro de Masas (m/e): 651 (M+1).

Ejemplo 5

2-[[1-metil-1-[2-(metilsulfonil)-4-(trifluorometoxi)benzoil]piperidin-4-il]etil]sulfonil]-6-(trifluorometil)piridina



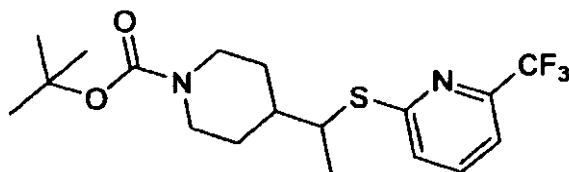
Etapas 1: 4-(1-mercaptoetil)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo



En un matraz de fondo redondo de 500 ml se añadió 4-[1-[(metilsulfonil)oxi]etil]piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (19 g, 61,8 mmol), tioacetato potásico (8,47 g, 74,2 mmol) y 90 ml de dimetilsulfóxido. La mezcla de reacción resultante se calentó a 60 °C en una atmósfera de nitrógeno durante 2 horas y después a 45 °C durante 18 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con 300 ml de éter, se lavó con 400 ml de agua y después 150 ml de salmuera. Los extractos orgánicos se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó sobre una columna de gel de sílice eluyendo con 1:20 a 1:10 de acetato de etilo/hexano para dar 15 g de 4-[1-(acetiltio)etil]piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo en forma de un material pegajoso de color amarillo oscuro. Este material se disolvió en 100 ml de MeOH. Se añadió una solución de KOH (17,3 g, 309 mmol) en 150 ml de agua. La mezcla de reacción se lavó abundantemente con nitrógeno y se agitó a 50 °C durante 2 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, el volumen de reacción se redujo a 150 ml. Se añadió hexano (300 ml). Las fases se separaron y la porción acuosa se vertió en un matraz Erlenmeyer con 250 ml de NH₄Cl saturado y el pH de la mezcla se ajustó a 7 mediante la adición de HCl 3. Esta solución se extrajo con 250 ml de éter. Los extractos se lavaron con 100 ml de salmuera, se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó sobre una columna de gel de sílice eluyendo con 1:20 a 1:9 de acetato de etilo/hexano para dar 8,3 g del producto deseado en forma de un material pegajoso de color amarillo claro.

RMN ¹H (CDCl₃): δ 4,2 (a, 2H), 2,9 (m, 1H), 2,7 (a, 2H), 1,8 (m, 2H), 1,49 (s, 9H), 1,37 (d, J = 6,9 Hz, 3H), 1,3 (m, 2H).

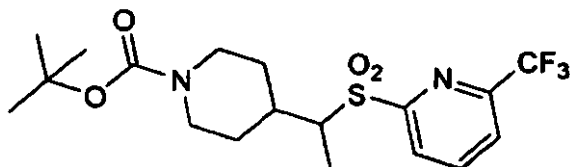
Etapla 2: 4-(1-[[6-(trifluorometil)piridin-2-il]tio]etil)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo



En un vial de 16 ml se añadieron 4-(1-mercaptoetil)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (500 mg, 2,04 mmol), 2-bromo- 6-(trifluorometil)piridina (460 mg, 2,04 mmol), Pd(dppf)Cl₂ (42 mg, 0,051 mmol) y CS₂CO₃ (996 mg, 3,06 mmol) y 4 ml de tolueno. El vial se lavó abundantemente con nitrógeno, se cerró herméticamente y se calentó a 75 °C durante 36 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con 30 ml de éter y se lavó con 30 ml de agua. Los extractos orgánicos se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó sobre una columna de gel de sílice eluyendo con 1:9 a 1:4 de acetato de etilo/hexano para dar 750 mg del producto deseado en forma de un aceite de color amarillo.

RMN ¹H (CDCl₃): δ 7,62 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,34 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 7,32 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 4,2 (a, 3H), 2,7 (a, 2H), 1,8 (a, 3H), 1,48 (s, 9H), 1,40 (d, J = 7,3 Hz, 3H) 1,35 (m, 1H). Espectro de Masas (m/e): 391 (M+1).

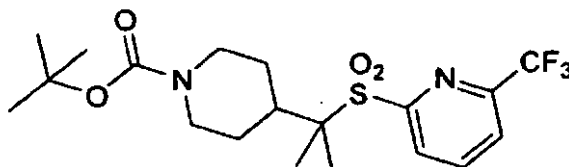
Etapla 3: 4-(1-[[6-(trifluorometil)piridin-2-il]sulfonil]etil)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo



En un matraz de fondo redondo de 100 ml se añadieron 4-(1-[[6-(trifluorometil)piridin-2-il]tio]etil)piperidin- 1-carboxilato de *terc*-butilo (0,90 g, 2,31 mmol), ácido *meta*-cloroperbenzoico (MCPBA) (1,71 g, 6,91 mmol) y 20 ml de diclorometano. La mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Se diluyó con 50 ml de éter, se lavó con 20 ml carbonato sódico y 20 ml de una solución saturada de tiosulfato sódico. Los extractos orgánicos se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó sobre una columna de gel de sílice eluyendo con 1:4 a 1:2 de acetato de etilo/hexano para dar 0,78 g del producto deseado en forma de un material pegajoso e incoloro.

RMN ¹H (CDCl₃): δ 8,33 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 8,23 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,96 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 4,2 (a, 2H), 3,83 (m, 1H), 2,74 (a, 2H), 2,43 (m, 1H), 2,0 (a, 1H), 1,85 (m, 1H), 1,3-1,6 (m, 2H), 1,48 (s, 9H), 1,26 (d, J = 7,3 Hz, 3H).

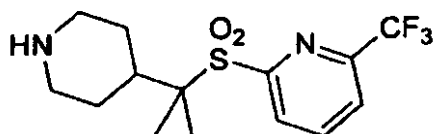
Etapla 4: 4-(1-metil-1-[[6-(trifluorometil)piridin-2-il]sulfonil]etil)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo



En un matraz de fondo redondo de 50 ml se añadieron 4-(1-[[6-(trifluorometil)piridin-2-il]sulfonil]etil)piperidin- 1-carboxilato de *terc*-butilo (0,78 g, 1,85 mmol) y tetrahidrofurano (10 ml). La solución resultante se enfrió con un baño de hielo seco y acetona. Se añadió una solución en tetrahidrofurano (1 M, 2,58 ml, 2,58 mmol) de bis(trimetilsilil)amida sódica (NaHMDS) mediante una jeringa. La solución de reacción resultante se agitó a -78 °C durante 10 minutos. Se añadió MeI (0,173 ml, 2,77 mmol). La mezcla de reacción se dejó calentar hasta temperatura ambiente y se inactivó mediante la adición de 50 ml de una solución saturada de NH₄Cl. Se diluyó con 30 ml de éter. Las fases se separaron y los extractos orgánicos se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó sobre una columna de gel de sílice eluyendo con 1:4 a 1:2 de acetato de etilo/hexano para dar 0,806 g del producto deseado (contenía disolvente).

RMN ¹H (CDCl₃): δ 8,32 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 8,20 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 7,95 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 4,2 (a, 2H), 2,7 (a, 2H), 2,16 (m, 1H), 2,0 (a, 2H), 1,3-1,6 (m, 2H), 1,48 (s, 9H), 1,39 (s, 6H). Espectro de Masas (m/e): 437 (M+1).

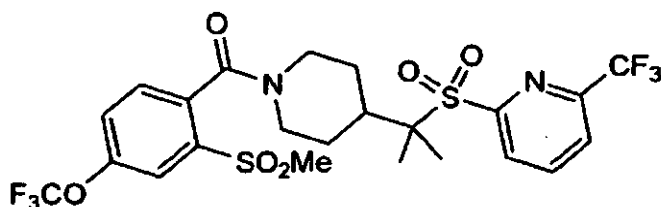
Etapa 5: 2-[(1-metil-1-piperidin-4-ilet)il)sulfonil]-6-(trifluorometil)piridina



En un matraz de fondo redondo de 25 ml se añadieron 4-(1-metil-1-[[6-(trifluorometil)piridin-2-il]sulfonil]etil) piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (0,806 g, 1,85 mmol), ácido trifluoroacético (1,5 ml) y diclorometano (5 ml). La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Se diluyó con 50 ml de acetato de etilo, se lavó con 50 ml de KOH al 10% y después 30 ml de salmuera. Los extractos orgánicos se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron para dar 0,33 g del producto deseado en forma de un sólido cristalino.

RMN ^1H (CDCl_3): δ 8,33 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 8,20 (t, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,96 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 3,17 (m, 2H), 2,64 (m, 2H), 2,15 (m, 1H), 2,0 (m, 2H), 1,45 (m, 2H), 1,42 (s, 6H). Espectro de Masas (m/e): 337 ($M+1$).

Etapa 6: 2-[(1-metil-1-[2-(metilsulfonil)-4-(trifluorometoxi)benzoil]piperidin-4-il)etil)sulfonil]-6-(trifluorometil)piridina

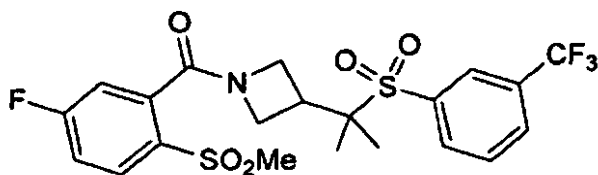


En un vial de 10 ml se añadieron ácido 2-(metilsulfonil)-4-(trifluorometoxi)benzoico (16,9 mg, 0,059 mmol), 2-[(1-metil-1-piperidin-4-ilet)il)sulfonil]-6-(trifluorometil)piridina (20 mg, 0,059 mmol), reactivo Bop (31,6 mg, 0,071 mmol), diisopropiletilamina (0,052 ml, 0,297 mmol) y 1 ml de dimetilformamida. La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Se diluyó con 1 ml de dimetilsulfóxido, 0,5 ml de agua y 0,1 ml de ácido trifluoroacético. Esta mezcla se cargó directamente en una columna de fase inversa y se eluyó con un gradiente de disolventes de agua acetonitrilo para dar el compuesto del título en forma de un sólido espumoso de color blanco después de liofilización.

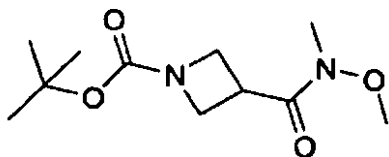
RMN ^1H (CDCl_3): δ 8,4 (m, 2H), 8,16 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H), 7,94 (m, 1H), 7,7 (m, 1H), 7,6 (m, 1H), 4,8 (m, 1H), 3,7-1,5 (m, 8H), 3,31 3,25 (s, 3H), 1,41, 1,38, 1,37, 1,32 (s, 6H). Espectro de RMN ^1H complicado que indica que el compuesto existe en forma de un par de rotómeros a temperatura ambiente. Espectro de Masas (m/e): 603 ($M+1$).

Ejemplo 6

1-[5-fluoro-2-(metilsulfonil)benzoil]-3-(1-metil-1-[[3-(trifluorometil)fenil]sulfonil]etil)azetidina



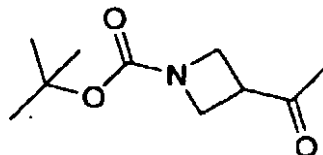
Etapa 1: 3-[metoxi(metil)amino]carbonil]azetidín-1-carboxilato de *terc*-butilo



En un matraz de fondo redondo de 100 ml se añadieron ácido 1-(*terc*-butoxicarbonil)azetidín-3-carboxílico (3,75 g, mmol) y 20 ml de tetrahidrofurano, seguido de CDI (3,63 g, 22,4 mmol). Se observó desprendimiento vigoroso de gas. Después de que se detuviera el desprendimiento de gas, la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos más. Se añadió metoxi(metilo) cloruro de amonio (2,55 g, 26,1 mmol), seguido de diisopropiletilamina (6,5 ml, 37,3 mmol). La mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Se diluyó con 120 ml de éter y se lavó con NH_4Cl saturado. Los extractos orgánicos se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó en una columna de gel de sílice, eluyendo con 1:2

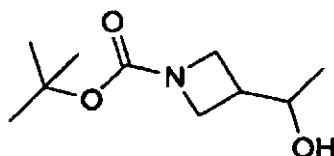
a 3:2 de acetato de etilo/hexano para dar 3,6 g del producto deseado en forma de un aceite incoloro.
RMN ^1H (CDCl_3): δ 4,17 (m, 2H), 4,08 (t, $J = 8,7$ Hz, 2H), 3,69 (s, 3H), 3,5 (a, 1H), 3,24 (s, 3H), 1,47 (s, 9H).

Etapa 2: 3-acetilazetidin-1-carboxilato de *tert*-butilo



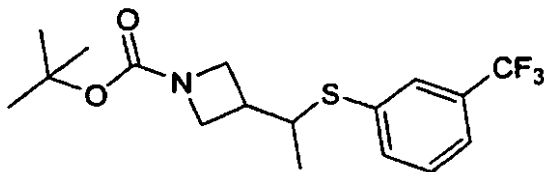
- 5 En un matraz de fondo redondo de 100 ml se añadieron 3-[[metoxi(metil)amino]carbonil]azetidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (2,6 g, 10,6 mmol) y 20 ml de tetrahidrofurano. La solución resultante se enfrió a 0 °C y se añadió una solución de cloruro de metilmagnesio en tetrahidrofurano (4,3 ml, 3 M, 12,8 mmol) mediante una jeringa. La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 1 hora. Se diluyó con 100 ml de éter y la mezcla resultante se lavó dos veces con 100 ml una solución saturada de cloruro de amonio. Los extractos orgánicos se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron. El producto en bruto se usó para la siguiente etapa sin purificación adicional.
- 10 RMN ^1H (CDCl_3): δ 4,05 (m, 4H), 3,43 (m, 1H), 2,20 (s, 3H), 1,45 (s, 9H).

Etapa 3: 3-(1-hidroxietil)azetidin-1-carboxilato de *tert*-butilo



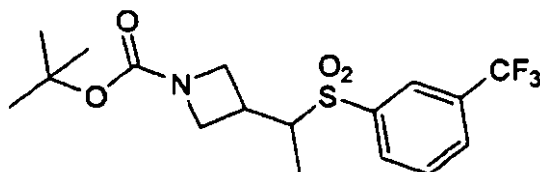
- 15 En un matraz de fondo redondo de 100 ml se añadieron 3-acetilazetidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (2,06 g, 10,3 mmol) y 30 ml de MeOH. Se añadió en porciones NaBH_4 (0,403 g, 10,6 mmol). La mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos. Los volátiles se retiraron al vacío. El residuo se trató con 50 ml de KOH al 10% y se extrajo con 2 x 50 ml de acetato de etilo. Los extractos orgánicos se combinaron y se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó sobre una columna de gel de sílice eluyendo con 1:4 a 1:2 de E/H para dar 2,06 g del producto deseado en forma de un aceite incoloro.
- 20 RMN ^1H (CDCl_3): δ 3,95 (m, 2H), 3,83 (m, 1H), 3,65 (m, 1H), 2,5 (m, 1H), 1,45 (s, 9H), 1,17 (d, $J = 6,5$ Hz, 3H).

Etapa 4: 3-(1-[[3-(trifluorometil)fenil]tio]etil)azetidin-1-carboxilato de *tert*-butilo



- 25 En un matraz de fondo redondo de 100 ml se añadieron 3-(1-hidroxietil)azetidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (2,06 g, 10,2 mmol), trietilamina (4,2 ml, 30,7 mmol) y 40 ml de diclorometano. Se añadió cloruro metanosulfonilo (0,955 ml, 12,3 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se dejó calentar hasta temperatura ambiente y se agitó durante 1 hora. Después, se diluyó con 100 ml de éter, se lavó con 2 x 50 ml de una solución saturada de carbonato sódico. Los extractos orgánicos se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron. El residuo se disolvió en 30 ml de dimetilformamida. Se añadieron carbonato potásico (3,75 g, 26,8 mmol) y 3-(trifluorometil)bencenotiol (1,91 g, 10,7 mmol). La mezcla de reacción resultante se calentó a 75 °C durante una noche. Se diluyó con 120 ml de éter, se lavó secuencialmente con 150 ml de agua y 75 ml de carbonato sódico saturado. Los extractos orgánicos se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó sobre una columna de gel de sílice eluyendo con hexano a 1:9 de acetato de etilo/hexano para dar 2,65 g del producto deseado en forma de un aceite incoloro.
- 30 RMN ^1H (CDCl_3): δ 7,68 (s, 1H), 7,61 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,55 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,47 (t, $J = 7,8$ Hz, 1H), 4,0 (m, 2H), 3,80 (m, 1H), 3,7 (m, 1H), 3,15 (m, 1H), 2,6 (m, 1H), 1,47 (s, 9H), 1,30 (d, $J = 6,7$ Hz, 3H).
- 35

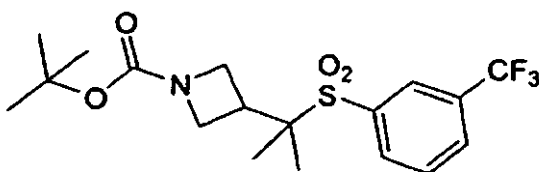
Etapla 5: 3-(1-([3-(trifluorometil)fenil]sulfonyl)etil)azetidin-1-carboxilato de *terc*-butilo



En un matraz de fondo redondo de 500 ml se añadieron 3-(1-([3-(trifluorometil)fenil]tio)etil)azetidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (2,65 g, 7,33 mmol) y 150 ml de MeOH. Se añadió Oxone™ en 75 ml de agua (pH de la solución se ajustó a 3 con la adición de una solución de carbonato potásico). La mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Se diluyó con 100 ml de acetato de etilo y se filtró a través de una capa de Celite. Los volátiles se retiraron del filtrado. El residuo se repartió entre 100 ml de acetato de etilo y 100 ml de agua. Los extractos orgánicos se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó sobre una columna de gel de sílice eluyendo con 1:4 a 1:2 de acetato de etilo para dar 2,5 g del producto deseado que era un aceite pegajoso e incoloro.

RMN ¹H (CDCl₃): δ 8,17 (s, 1H), 8,11 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,99 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,79 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 4,05 (m, 2H), 3,90 (a, 1H), 3,75 (m, 1H), 3,4 (m, 1H), 2,95 (m, 1H), 1,46 (s, 9H) 1,29 (d, J = 7,1 Hz, 3H).

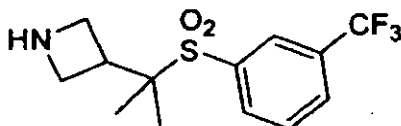
Etapla 6: 3-(1-metil-1-([3-(trifluorometil)fenil]sulfonyl)etil)azetidin-1-carboxilato de *terc*-butilo



En un matraz de fondo redondo de 100 ml se añadieron 3-(1-([3-(trifluorometil)fenil]tio)etil)azetidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (1,82 g, 4,63 mmol) y 20 ml de tetrahidrofurano. Se añadió una solución en tetrahidrofurano (5,55 ml, 1 M, 5,55 mmol) de bis(trimetilsilil)amida sódica a esta solución a -78 °C. La solución de reacción resultante se agitó a -78 °C durante 5 minutos. La mezcla de reacción se volvió inmediatamente de color naranja intenso rojo. Se añadió gota a gota yodometano mediante una jeringa hasta que la mezcla de reacción se volvió de color amarillo claro. Se añadió más cantidad de solución en tetrahidrofurano (2 ml, 1 M, 2 mmol) de bis(trimetilsilil)amida sódica y la mezcla de reacción resultante se agitó a -78 °C durante 5 minutos. Se añadió más cantidad de yodometano (0,2 ml, 3,2 mmol). Después de agitar a -78 °C durante 10 minutos, se inactivó mediante la adición de 30 ml de NH₄Cl saturado. La mezcla de reacción se diluyó con 60 ml de éter y 30 ml de agua. Las fases se separaron y los extractos orgánicos se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó sobre una columna de gel de sílice eluyendo con 1:3 a 1:2 de acetato de etilo/hexano para dar 1,72 g del producto deseado en forma de un aceite pegajoso e incoloro.

RMN ¹H (CDCl₃): δ 8,14 (s, 1H), 8,07 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,99 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,78 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 3,98 (m, 2H), 3,90 (a, 1H), 3,11 (m, 1H), 1,46 (s, 9H) 1,37 (s, 6H).

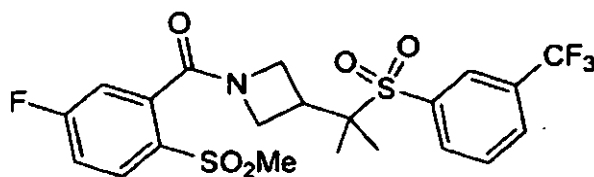
Etapla 7: 3-(1-metil-1-([3-(trifluorometil)fenil]sulfonyl)etil)azetidina



En un matraz de fondo redondo de 100 ml equipado con un condensador de reflujo se añadieron 3-(1-([3-(trifluorometil)fenil]sulfonyl)etil)azetidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (0,85 g, 2,09 mmol), nitrato de amonio y cerio (1,37 g, 2,5 mmol) y 15 ml acetonitrilo. La mezcla de reacción resultante se calentó a reflujo durante 3 horas. Los volátiles se retiraron. El residuo se diluyó con 60 ml de acetato de etilo y 50 ml carbonato sódico saturado. Se filtró a través de una capa de Celite. La porción orgánica del filtrado se lavó con 50 ml de salmuera, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró. El residuo se redisolvió en hexano/CH₂Cl₂ (9:1), se filtró y se concentró para dar 0,62 g de un sólido pegajoso de color amarillo. Éste fue aproximadamente 90% puro en base al espectro de RMN ¹H. Se usó para la siguiente etapa sin purificación adicional.

RMN ¹H (CD₃OD): δ 8,15 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 8,1 (m, 2H), 7,90 (m, 1H), 3,61 (t, J = 8,8 Hz, 2H), 3,45 (t, J = 8,9 Hz, 2H) 3,3 (m, 1H), 1,33 (s, 6H).

Etapa 8: 1-[5-fluoro-2-(metilsulfonyl)benzoil]-3-(1-metil-1-[[3-(trifluorometil)fenil]sulfonyl]etil)azetidina

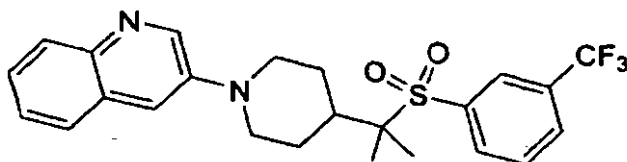


En un vial de 10 ml se añadieron ácido 5-fluoro-2-(metilsulfonyl)benzoico (35,5 mg, 0,163 mmol), 3-(1-metil-1-[[3-(trifluorometil)fenil]sulfonyl]etil)azetidina (50 mg, 0,163 mmol), reactivo Bop (79 mg, 0,179 mmol), diisopropiletilamina (0,142 ml, 0,813 mmol) y 1 ml de dimetilformamida. La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Se diluyó con 1 ml de dimetilsulfóxido, 0,5 ml de agua y 0,1 ml de ácido trifluoroacético. Esta mezcla se cargó directamente en una columna de fase inversa, eluyendo con un gradiente de disolventes de agua y acetonitrilo para dar el compuesto del título en forma de un sólido espumoso de color blanco después de liofilización.

RMN ^1H (CD_3OD): δ 8,15 (m, 4H), 7,90 (t, $J = 7,5$ Hz, 1H), 7,45 (m, 1H), 7,37 (m, 1H), 4,15 (m, 1H), 4,05 (m, 1H), 3,97 (m, 1H), 3,91 (m, 1H), 3,35, 3,28 (s, 3H), 1,37, 1,31 (s, 6H). Espectro de RMN ^1H complicado que indica que el compuesto existe en forma de un par de rotómeros a temperatura ambiente. Espectro de Masas (m/e): 507 ($M+1$).

Ejemplo 7

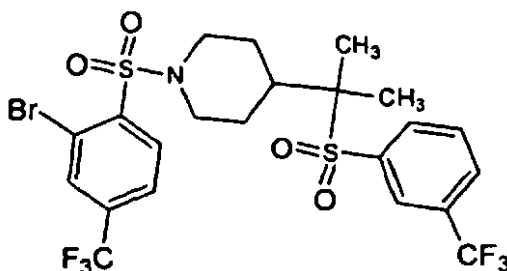
3-[4-(1-metil-1-[[3-(trifluorometil)fenil]sulfonyl]etil)piperidin-1-il]quinolina



En un vial de 10 ml se añadieron 4-(1-metil-1-[[3-(trifluorometil)fenil]sulfonyl]etil)piperidina (30 mg, 0,089 mmol), ácido quinolin-3-ilborónico (62 mg, 0,358 mmol), acetato de cobre (32,5 mg, 0,179 mmol), diisopropiletilamina (0,049 ml, 0,358 mmol) y 1 ml de tetrahidrofurano. La mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente durante una hora y después a 60 °C durante 3 horas. Después de tratamiento acuoso, el producto en bruto se purificó en una columna de fase inversa, eluyendo con un gradiente de disolventes de agua/acetonitrilo para dar 24 mg del producto deseado en forma de un sólido espumoso de de color blanco después de liofilización.

RMN ^1H (CD_3OD): δ 8,77 (s, 1H), 8,20 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 8,15 (s, 1H), 8,10 (d, $J = 7,7$ Hz, 1H), 7,9 (m, 2H), 7,80 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,52 (m, 2H), 3,97 (m, 2H), 2,81 (m, 2H), 2,22 (m, 2H), 2,1 (m, 1H), 1,75 (m, 2H), 1,33 (s, 6H). Espectro de Masas (m/e): 463 ($M+1$).

Ejemplo 8



1-[[2-bromo-4-(trifluorometil)fenil]sulfonyl]-4-(1-metil-1-[[3-(trifluorometil)fenil]sulfonyl]etil)piperidina

Un vial de 10 ml se cargó con 4-(1-metil-1-[[3-(trifluorometil)fenil]sulfonyl]etil)piperidina (60 mg, 0,179 mmol), diisopropiletilamina (0,093 ml, 0,54 mmol), cloruro de 2-bromo-4-(trifluorometil)benzenosulfonyl (87 mg, 0,27 mmol), N,N-dimetilaminopiridina (4,4 mg, 0,036 mmol) y 1 ml de cloruro de metileno. La solución de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente durante una hora. Se diluyó con 20 ml de acetato de etilo, se lavó secuencialmente con 20 ml de HCl 1 N, 20 ml de KOH al 10% y 20 ml de salmuera. Los extractos orgánicos se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron para dar 91 mg de un sólido de color blanco. Una fracción de este producto en bruto (20 mg) se purificó adicionalmente en una columna de fase inversa, eluyendo con un gradiente de disolventes de agua/acetonitrilo para dar 16 mg del producto deseado en forma de un sólido espumoso de de color blanco después de liofilización.

RMN ^1H (CDCl_3): δ 8,25 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 8,13 (s, 1H), 8,08 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 8,03 (s, 2H), 7,96 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 7,76 (m, 2H), 3,99 (d, $J = 10,8$ Hz, 2H), 2,85 (t, $J = 12$ Hz, 2H), 2,16 (m, 3H), 1,6 (m, 2H), 1,25 (s, 6H). Espectro de Masas (m/e): 622 ($M+1$).

Usando los procedimientos descritos en los EJEMPLOS 1 - 8 con las modificaciones, reactivos y sustratos adecuados se prepararon los siguientes compuestos de la presente invención.

TABLA 1

Nº DE EJEMPLO	ESTRUCTURA	NOMBRE QUÍMICO	DATOS ESPECTRALES DE MASA m/e ($M+H$)
9		1-[4-(metilsulfonyl)-2-(trifluorometoxi)benzoil]-4-({[3-(trifluorometil)-fenil]sulfonyl}metil)-piperidina	574
10		1-[5-fluoro-2-(metilsulfonyl)benzoil]-4-({[3-(trifluorometil)-fenil]sulfonyl}metil)piperidina	508
11		1-[2-(metilsulfonyl)-4-(trifluorometil)benzoil]-4-({[3-(trifluorometil)-fenil]sulfonyl}metil)piperidina	558
12		1-[2-cloro-4-(metilsulfonyl)benzoil]-4-({[3-(trifluorometil)-fenil]sulfonyl}metil)piperidina	524
13		1-[5-fluoro-2-(metilsulfonyl)benzoil]-4-({[4-fluorofenil]sulfonyl}metil)piperidina	458
14		4-({[4-fluorofenil]-sulfonyl}metil)-1-[4-(metilsulfonyl)-2-(trifluorometoxi)benzoil]piperidina	524
15		4-({[4-clorofenil]-sulfonyl}metil)-1-[5-fluoro-2-(metilsulfonyl)benzoil]piperidina	475

Nº DE EJEMPLO	ESTRUCTURA	(Continuación)	NOMBRE QUÍMICO	DATOS ESPECTRALES DE MASA m/e (M+H)
16			4-[[[(4-clorofenil)sulfonyl]metil]-1-[4-(metilsulfonyl)-2-(trifluorometoxi)benzoil]piperidina	541
17			4-[[[(3-clorofenil)sulfonyl]metil]-1-[4-(trifluorometoxi)benzoil]piperidina	541
18			1-(3,5-di- <i>terc</i> -butil-4-metoxibenzoil)-4-[[[(4-fluorofenil)sulfonyl]metil]piperidina	504
19			4-[[[(4-clorofenil)sulfonyl]metil]-1-(3,5-di- <i>terc</i> -butil-4-metoxibenzoil)piperidina	520
20			1-[4-(difluorometoxi)-2-(metilsulfonyl)benzoil]-4-[[[3-(trifluorometil)-fenil]sulfonyl]metil]piperidina	556
21			4-[[[(4-fluorofenil)-sulfonyl]metil]-1-[2-(trifluorometil)benzoil]piperidina	508
22			1-[4-(difluorometoxi)-2-(metilsulfonyl)benzoil]-4-[[[(4-fluorofenil)sulfonyl]metil]piperidina	506
23			4-[[[(4-clorofenil)sulfonyl]metil]-1-[2-(trifluorometil)benzoil]piperidina	524
24			4-[[[(4-clorofenil)sulfonyl]metil]-1-[4-(difluorometoxi)-2-(metilsulfonyl)benzoil]piperidina	522

Nº DE EJEMPLO	ESTRUCTURA	(Continuación)	
		NOMBRE QUÍMICO	DATOS ESPECTRALES DE MASA m/e (M+H)
25		1-[2-(metilsulfonil)-4-(trifluorometoxi)benzoil]-4-([3-(trifluorometil)fenil]sulfonil)metil]piperidina	574
26		4-([4-clorofenil]sulfonil)metil]-1-[2-(metilsulfonil)-4-(trifluorometoxi)benzoil]piperidina	540
27		4-([4-fluorofenil]sulfonil)metil]-1-[2-(metilsulfonil)-4-(trifluorometoxi)benzoil]piperidina	524

TABLA 2

Nº DE EJEMPLO	ESTRUCTURA	NOMBRE QUÍMICO	DATOS ESPECTRALES DE MASA m/e (M+H)
28		1-[4-(metilsulfonil)-2-(trifluorometoxi)benzoil]-4-(1-([3-(trifluorometil)fenil]sulfonil)etil)piperidina	588
29		1-[4-(metilsulfonil)-2-(trifluorometoxi)benzoil]-4-((1S)-1-([3-(trifluorometil)fenil]sulfonil)etil)piperidina	588
30		1-[4-(metilsulfonil)-2-(trifluorometoxi)benzoil]-4-((1R)-1-([3-(trifluorometil)fenil]sulfonil)etil)piperidina	588
31		4-{1-[(4-fluorofenil)sulfonil]etil}-1-[4-(metilsulfonil)-2-(trifluorometoxi)benzoil]piperidina	538

Nº DE EJEMPLO	ESTRUCTURA	(Continuación)	NOMBRE QUÍMICO	DATOS ESPECTRALES DE MASA m/e (M+H)
32			4-1-[(4-clorofenil)sulfonyl]etil)-1-[4-(metilsulfonyl)-2-(trifluorometoxi)benzoil] piperidina	555
33			4-{1-[4-clorofenil)sulfonyl]etil}-1-[5-fluoro-2-(metilsulfonyl)benzoil]piperidina	488
34			1-[5-fluoro-2-(metilsulfonyl)benzoil]-4-(1-{[3-(trifluorometil)fenil]sulfonyl}etil)piperidina	522
35			1-[2-(metilsulfonyl)-4-(trifluorometil)benzoil]-4-(1-{[3-(trifluorometil)fenil]sulfonyl}etil)piperidina	572
36			4-(1-{[3-(trifluorometil)fenil]sulfonyl}etil)piperidin-1-carboxilato de <i>terc</i> -butilo	422
37			1-[2-(metilsulfonyl)-4-(trifluorometoxi)benzoil]-4-((1S)-1-{[3-(trifluorometil)fenil]sulfonyl}etil)piperidina	588
38			1-[4-(difluorometoxi)-2-(metilsulfonyl)benzoil]-4-((1S)-1-{[3-(trifluorometil)fenil]sulfonyl}etil)piperidina	570
39			1-[2-(metilsulfonyl)-4-(trifluorometoxi)benzoil]-4-((1R)-1-{[3-(trifluorometil)fenil]sulfonyl}etil)piperidina	588

Nº DE EJEMPLO	ESTRUCTURA	(Continuación)	NOMBRE QUÍMICO	DATOS ESPECTRALES DE MASA m/e (M+H)
40			1-[4-(difluorometoxi)-2-(metilsulfonyl)benzoyl]-4-((1R)-1-[[3-(trifluorometil)fenil]sulfonyl]etil)piperidina	570
41			1-[4-(ciclopropiloxi)-2,6-bis(metilsulfonyl)benzoyl]-4-((1S)-1-[[3-(trifluorometil)fenil]sulfonyl]etil)piperidina	638
42			1-[4-(ciclopropiloxi)-2,6-bis(metilsulfonyl)benzoyl]-4-((1R)-1-[[3-(trifluorometil)fenil]sulfonyl]etil)piperidina	638
43			2-(ciclopropilsulfonyl)-6-(trifluorometil)-3-[[4-((1S)-1-[[3-(trifluorometil)fenil]sulfonyl]etil)piperidin-1-il]carbonil]piridina	599
44			2-(ciclopropilsulfonyl)-6-(trifluorometil)-3-[[4-((1R)-1-[[3-(trifluorometil)fenil]sulfonyl]etil)piperidin-1-il]carbonil]piridina	599
45			3-cloro-5-(trifluorometil)-2-[[4-((1S)-1-[[3-(trifluorometil)fenil]sulfonyl]etil)piperidin-1-il]carbonil]piridina	529
46			3-cloro-5-(trifluorometil)-2-[[4-((1S)-1-[[3-(trifluorometil)fenil]sulfonyl]etil)piperidin-1-il]carbonil]piridina	529
47			3-(metilsulfonyl)-5-(trifluorometil)-2-[[4-((1S)-1-[[3-(trifluorometil)fenil]sulfonyl]etil)piperidin-1-il]carbonil]piridina	573
48			3-(metilsulfonyl)-5-(trifluorometil)-2-[[4-((1S)-1-[[3-(trifluorometil)fenil]sulfonyl]etil)piperidin-1-il]carbonil]piridina	573

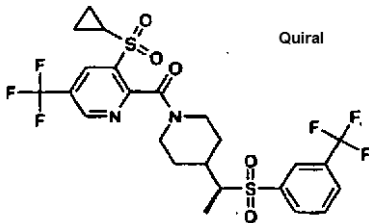
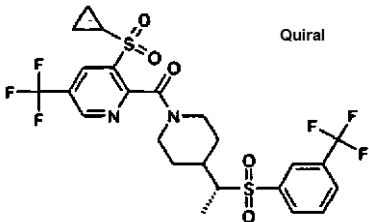
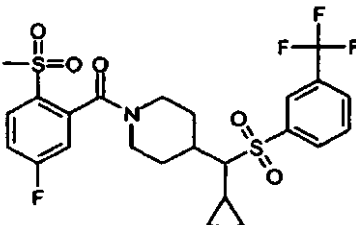
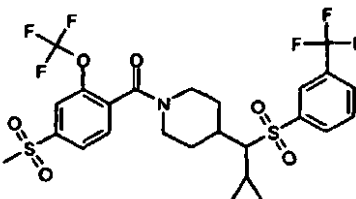
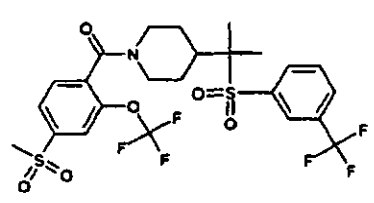
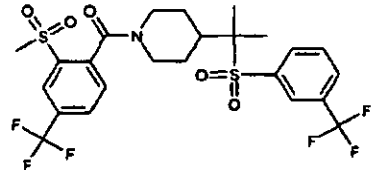
Nº DE EJEMPLO	ESTRUCTURA	(Continuación)		DATOS ESPECTRALES DE MASA m/e (M+H)
		NOMBRE QUÍMICO		
49		3-(ciclopropilsulfonyl)-5-(trifluorometil)-2-[[4-((1S)-1-[[3-(trifluorometil)fenil]sulfonyl]etil)piperidin-1-il]carbonil]piridina		599
50		3-(ciclopropilsulfonyl)-5-(trifluorometil)-2-[[4-((1S)-1-[[3-(trifluorometil)fenil]sulfonyl]etil)piperidin-1-il]carbonil]piridina		599
51		4-(ciclopropil{[3-(trifluorometil)fenil]sulfonyl}metil)-1-[5-fluoro-2-(metilsulfonyl)benzoil]piperidina		548
52		4-(ciclopropil{[3-(trifluorometil)fenil]sulfonyl}metil)-1-[4-(metilsulfonyl)-2-(trifluorometoxi)benzoil]piperidina		514

TABLA 3

Nº DE EJEMPLO	ESTRUCTURA	NOMBRE QUÍMICO	DATOS ESPECTRALES DE MASA m/e (M+H)
53		1-[4-(metilsulfonyl)-2-(trifluorometoxi)benzoil]-4-(1-metil-1-[[3-(trifluorometil)fenil]sulfonyl]etil)piperidina	602
54		1-[2-(metilsulfonyl)-4-(trifluorometil)benzoil]-4-(1-metil-1-[[3-(trifluorometil)fenil]sulfonyl]etil)piperidina	586

Nº DE EJEMPLO	ESTRUCTURA	(Continuación)	NOMBRE QUÍMICO	DATOS ESPECTRALES DE MASA m/e (M+H)
55			1-[5-fluoro-2-(metilsulfonyl)benzoyl]-4-(1-metil-1-[[3-(trifluorometil)fenil]sulfonyl]etil)piperidina	536
56			1-(3-fluorobenzoyl)-4-(1-metil-1-[[3-(trifluorometil)fenil]sulfonyl]etil)piperidina	458
57			1-(3-metilbenzoyl)-4-(1-metil-1-[[3-(trifluorometil)fenil]sulfonyl]etil)piperidina	454
58			1-(3-metoxibenzoyl)-4-(1-metil-1-[[3-(trifluorometil)fenil]sulfonyl]etil)piperidina	470
59			1-(4-isopropilbenzoyl)-4-(1-metil-1-[[3-(trifluorometil)fenil]sulfonyl]etil)piperidina	482
60			1-(4-terc-butilbenzoyl)-4-(1-metil-1-[[3-(trifluorometil)fenil]sulfonyl]etil)piperidina	496
61			4-(1-metil-1-[[3-(trifluorometil)fenil]sulfonyl]etil)-1-(1,3-oxazol-2-ilcarbonil)piperidina	431

Nº DE EJEMPLO	ESTRUCTURA	(Continuación)	NOMBRE QUÍMICO	DATOS ESPECTRALES DE MASA m/e (M+H)
62			2-cloro-3-[[4-(1-metil-1-[[3-(trifluorometil)fenil]sulfonil]etil]piperidin-1-il]carbonil]quinoxalina	526
63			4-(1-metil-1-[[3-(trifluorometil)fenil]sulfonil]etil)-1-[2-(trifluorometoxi)benzoil]piperidina	524
64			1-[2-(difluorometoxi)benzoil]-4-(1-metil-1-[[3-(trifluorometil)fenil]sulfonil]etil)piperidina	506
65			1-[4-(difluorometoxi)benzoil]-4-(1-metil-1-[[3-(trifluorometil)fenil]sulfonil]etil)piperidina	506
66			6-fluoro-2-[[4-(1-metil-1-[[3-(trifluorometil)fenil]sulfonil]etil]piperidin-1-il]carbonil]-1H-benzimidazol	498
67			4-(metiltio)-2-[[4-(1-metil-1-[[3-(trifluorometil)fenil]sulfonil]etil]piperidin-1-il]carbonil]fenol	502
68			6-cloro-2-[[4-(1-metil-1-[[3-(trifluorometil)fenil]sulfonil]etil]piperidin-1-il]carbonil]-1H-benzimidazol	514

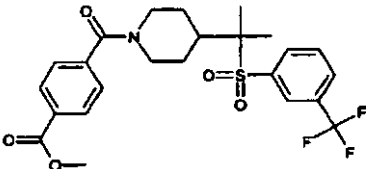
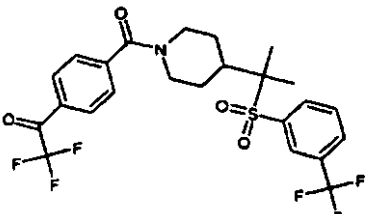
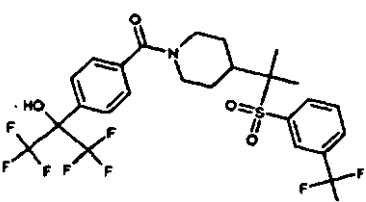
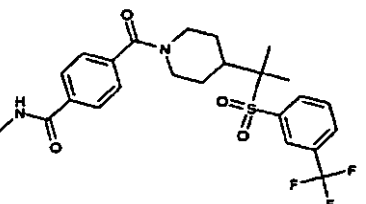
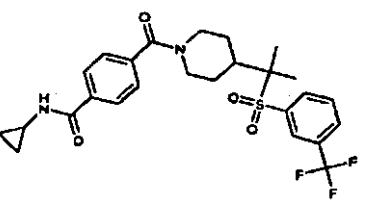
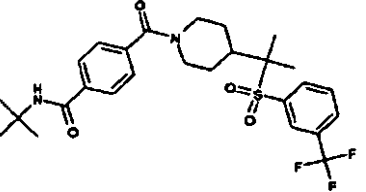
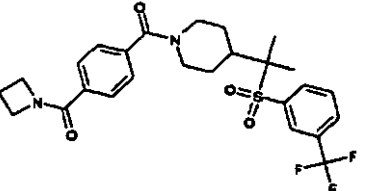
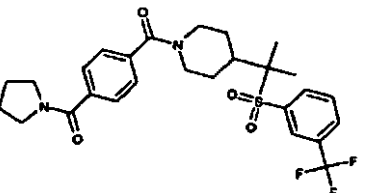
Nº DE EJEMPLO	ESTRUCTURA	(Continuación)	NOMBRE QUÍMICO	DATOS ESPECTRALES DE MASA m/e (M+H)
69			1-(3,5-di- <i>tert</i> -butil-4-metoxibenzoil)-4-(1-metil-1-[[3-(trifluorometil)fenil]sulfonyl]etil)piperidina	582
70			4-(1-metil-1-[[3-(trifluorometil)fenil]sulfonyl]etil)-1-[3-(1H-tetrazol-1-il)benzoil]piperidina	508
71			1-(3-ciclopropilbenzoil)-4-(1-metil-1-[[3-(trifluorometil)fenil]sulfonyl]etil)piperidina	480
72			4-(1-metil-1-[[3-(trifluorometil)fenil]sulfonyl]etil)-1-(1,3-tiazol-4-ilcarbonil)piperidina	447
73			1-[(2,4-dimetil-1,3-tiazol-5-il)carbonil]-4-(1-metil-1-[[3-(trifluorometil)fenil]sulfonyl]etil)piperidina	475
74			3-[[4-(1-metil-1-[[3-(trifluorometil)fenil]sulfonyl]etil)piperidin-1-il]carbonil]pirazolo[1,5-a]pirimidina	481

Nº DE EJEMPLO	ESTRUCTURA	(Continuación)	NOMBRE QUÍMICO	DATOS ESPECTRALES DE MASA m/e (M+H)
75			2-[[4-(1-metil-1-[[3-(trifluorometil)fenil]sulfonil]etil)piperidin-1-il]carbonil]pirazolo[1,5-a]piridina	480
76			1-[4-(metilsulfonil)-2-(trifluorometoxi)benzoil]-4-(1-metil-1-[[3-(trifluorometoxi)fenil]sulfonil]etil)piperidina	618
77			1-[2-(metilsulfonil)-4-(trifluorometil)benzoil]-4-(1-metil-1-[[3-(trifluorometoxi)fenil]sulfonil]etil)piperidina	602
78			1-[5-fluoro-2-(metilsulfonil)benzoil]-4-(1-metil-1-[[3-(trifluorometoxi)fenil]sulfonil]etil)piperidina	552
79			1-[4-cloro-2-(metilsulfonil)benzoil]-4-(1-metil-1-[[3-(trifluorometoxi)fenil]sulfonil]etil)piperidina	569
80			1-benzoil-4-(1-metil-1-[[3-(trifluorometoxi)fenil]sulfonil]etil)piperidina	456

Nº DE EJEMPLO	ESTRUCTURA	(Continuación)	NOMBRE QUÍMICO	DATOS ESPECTRALES DE MASA m/e (M+H)
81			1-(3-fluorobenzoyl)-4-(1-metil-1-[[3-(trifluorometoxi)fenil]sulfonil]etil) piperidina	474
82			1-(3-metilbenzoyl)-4-(1-metil-1-[[3-(trifluorometoxi)fenil]sulfonil]etil) piperidina	470
83			4-(1-metil-1-[[3-(trifluorometoxi)fenil]sulfonil]etil)-1-[2-(trifluorometoxi)benzoyl]piperidina	540
84			1-[2-(difluorometoxi)benzoyl]-4-(1-metil-1-[[3-(trifluorometoxi)fenil]sulfonil]etil)piperidina	522
85			1-[3-(difluorometoxi)benzoyl]-4-(1-metil-1-[[3-(trifluorometoxi)fenil]sulfonil]etil)piperidina	522
86			1-[4-(difluorometoxi)benzoyl]-4-(1-metil-1-[[3-(trifluorometoxi)fenil]sulfonil]etil)piperidina	522
87			1-[3-(metilsulfonil)benzoyl]-4-(1-metil-1-[[3-(trifluorometil)fenil]sulfonil]etil)piperidina	518

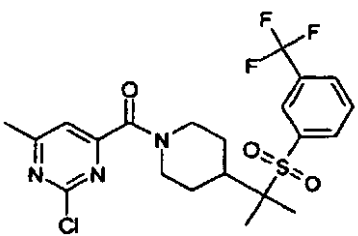
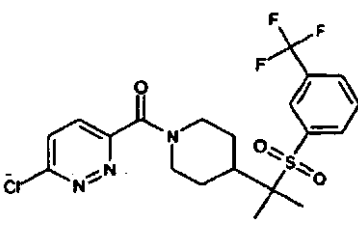
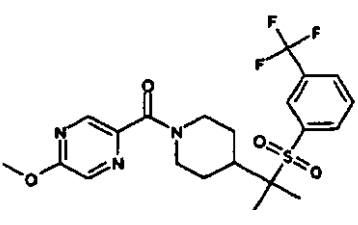
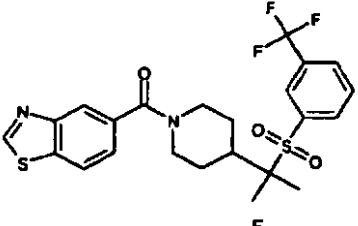
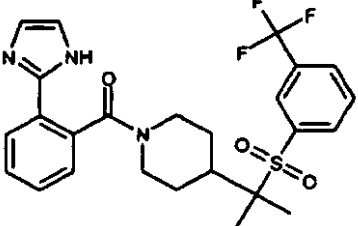
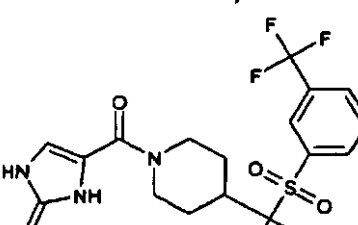
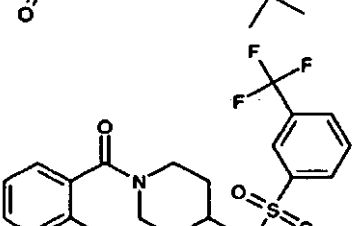
Nº DE EJEMPLO	ESTRUCTURA	(Continuación)	NOMBRE QUÍMICO	DATOS ESPECTRALES DE MASA m/e (M+H)
88			1-[4-metoxi-3-(metilsulfonyl)benzoi]- 4-((1-metil-1-[[3-(trifluorometoxi)fenil] sulfonyl]etil)piperidina	564
89			1-[4-(difluorometoxi)-3-(metilsulfonyl) benzoi]-4-((1-metil-1-[[3- (trifluorometoxi)fenil]sulfonyl]etil) piperidina	600
90			1-[4-metoxi-2-(metilsulfonyl)benzoi]- 4-((1-metil-1-[[3-(trifluorometoxi)fenil] sulfonyl]etil)piperidina	564
91			1-[4-metoxi-2-(metilsulfonyl)benzoi]- 4-((1-metil-1-[[3-(trifluorometil)fenil] sulfonyl]etil)piperidina	548
92			1-[4-metoxi-3-(metilsulfonyl)benzoi]- 4-((1-metil-1-[[3-(trifluorometil)fenil] sulfonyl]etil)piperidina	548
93			1-[4-(difluorometoxi)-3-(metilsulfonyl) benzoi]-4-((1-metil-1-[[3- (trifluorometil)fenil]sulfonyl]etil) piperidina	584
94			1-[5-(difluorometoxi)-2- (metilsulfonyl)benzoi]-4-((1-metil-1-[[3- (trifluorometoxi)fenil]sulfonyl]etil) piperidina	600

Nº DE EJEMPLO	ESTRUCTURA	(Continuación)	NOMBRE QUÍMICO	DATOS ESPECTRALES DE MASA m/e (M+H)
95			1-[3-fluoro-2-(metilsulfonil)benzoyl]-4-(1-metil-1-[[3-(trifluorometil)fenil]sulfonil]etil)piperidina	536
96			1-[4-fluoro-2-(metilsulfonil)benzoyl]-4-(1-metil-1-[[3-(trifluorometil)fenil]sulfonil]etil)piperidina	536
97			1-[4,5-difluoro-2-(metilsulfonil)benzoyl]-4-(1-metil-1-[[3-(trifluorometil)fenil]sulfonil]etil)piperidina	554
98			1-[2-(etilsulfonil)-4,5-difluorobenzoyl]-4-(1-metil-1-[[3-(trifluorometil)fenil]sulfonil]etil)piperidina	568
99			1-[5-(difluorometoxi)-2-(metilsulfonil)benzoyl]-4-(1-metil-1-[[3-(trifluorometil)fenil]sulfonil]etil)piperidina	584
100			1-[4-(difluorometoxi)-2-(metilsulfonil)benzoyl]-4-(1-metil-1-[[3-(trifluorometoxi)fenil]sulfonil]etil)piperidina	600
101			1-[4-(difluorometoxi)-2-(metilsulfonil)benzoyl]-4-(1-metil-1-[[3-(trifluorometil)fenil]sulfonil]etil)piperidina	584

Nº DE EJEMPLO	ESTRUCTURA	(Continuación)	
		NOMBRE QUÍMICO	DATOS ESPECTRALES DE MASA m/e (M+H)
102		4-[[4-(1-metil-1-[[3-(trifluorometil)fenil]sulfonil]etil)piperidin-1-il]carbonil]benzoato de metilo	498
103		2,2,2-trifluoro-1-(4-[[4-(1-metil-1-[[3-(trifluorometil)fenil]sulfonil]etil)piperidin-1-il]carbonil]fenil)etanona	534
104		1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-(4-[[4-(1-metil-1-[[3-(trifluorometil)fenil]sulfonil]etil)piperidin-1-il]carbonil]fenil)propan-2-ol	606
105		N-metil-4-[[4-(1-metil-1-[[3-(trifluorometil)fenil]sulfonil]etil)piperidin-1-il]carbonil]benzamida	497
106		N-ciclopropil-4-[[4-(1-metil-1-[[3-(trifluorometil)fenil]sulfonil]etil)piperidin-1-il]carbonil]benzamida	523
107		N-terc-butil-4-[[4-(1-metil-1-[[3-(trifluorometil)fenil]sulfonil]etil)piperidin-1-il]carbonil]benzamida	539
108		1-[4-(azetidin-1-ilcarbonil)benzoil]-4-(1-metil-1-[[3-(trifluorometil)fenil]sulfonil]etil)piperidina	523
109		4-(1-metil-1-[[3-(trifluorometil)fenil]sulfonil]etil)-1-[4-(pirrolidin-1-ilcarbonil)benzoil]piperidina	538

Nº DE EJEMPLO	ESTRUCTURA	(Continuación)	NOMBRE QUÍMICO	DATOS ESPECTRALES DE MASA m/e (M+H)
110			3-(metilsulfonyl)-2-{{[4-(1-metil-1-{{[3-(trifluorometil)fenil]sulfonyl}etil) piperidin-1-il]carbonil}quinolina	569
111			1-[4-(<i>terc</i> -butiltio)benzoil]-4-(1-metil-1-{{[3-(trifluorometil)fenil]sulfonyl}etil)piperidina	528
112			1-[4-(<i>terc</i> -butilsulfonyl)benzoil]-4-(1-metil-1-{{[3-(trifluorometil)fenil]sulfonyl}etil)piperidina	560
113			4-(metilsulfonyl)-3-{{[4-(1-metil-1-{{[3-(trifluorometil)fenil]sulfonyl}etil) piperidin-1-il]carbonil}fenol	534
114			4-{1-{{[3-clorofenil]sulfonyl}-1-metiletil}-1-[4,5-difluoro-2-(metilsulfonyl)benzoil]piperidina	521
115			4-{1-{{[3-clorofenil]sulfonyl}-1-metiletil}-1-[2-(metilsulfonyl)-4-(trifluorometil)benzoil]piperidina	553
116			4-{1-{{[3-clorofenil]sulfonyl}-1-metiletil}-1-[4-(difluorometoxi)-2-(metilsulfonyl)benzoil]piperidina	551

Nº DE EJEMPLO	ESTRUCTURA	(Continuación)	NOMBRE QUÍMICO	DATOS ESPECTRALES DE MASA m/e (M+H)
117			4-{1-[(3-clorofenil)sulfonyl]-1-metiletil}-1-[5-(difluorometoxi)-2-(metilsulfonyl)benzoil]piperidina	551
118			4-{1-[(3-clorofenil)sulfonyl]-1-metiletil}-1-[5-fluoro-2-(metilsulfonyl)benzoil]piperidina	503
119			1-[4-(terc-butiltio)-2-clorobenzoil]-4-(1-metil-1-[[3-(trifluorometil)fenil]sulfonyl]etil)piperidina	562
120			1-[4-(terc-butilsulfonyl)-2-clorobenzoil]-4-(1-metil-1-[[3-(trifluorometil)fenil]sulfonyl]etil)piperidina	595
121			1-[2-bromo-4-(terc-butilsulfonyl)benzoil]-4-(1-metil-1-[[3-(trifluorometil)fenil]sulfonyl]etil)piperidina	639
122			1-[4-(terc-butilsulfonyl)-2-(metilsulfonyl)benzoil]-4-(1-metil-1-[[3-(trifluorometil)fenil]sulfonyl]etil)piperidina	638
123			1-[(1-metil-1H-pirazol-4-il)carbonil]-4-(1-metil-1-[[3-(trifluorometil)fenil]sulfonyl]etil)piperidina	444

Nº DE EJEMPLO	ESTRUCTURA	(Continuación)	
		NOMBRE QUÍMICO	DATOS ESPECTRALES DE MASA m/e (M+H)
124		2-cloro-4-metil-6-{{4-(1-metil-1-{{3-(trifluorometil)fenil}sulfonyl}etil}piperidin-1-il)carbonil}pirimidina	490
125		3-cloro-6-{{4-(1-metil-1-{{3-(trifluorometil)fenil}sulfonyl}etil}piperidin-1-il)carbonil}piridazina	476
126		2-metoxi-5-{{4-(1-metil-1-{{3-(trifluorometil)fenil}sulfonyl}etil}piperidin-1-il)carbonil}pirazina	472
127		5-{{4-(1-metil-1-{{3-(trifluorometil)fenil}sulfonyl}etil}piperidin-1-il)carbonil}-1,3-benzotiazol	497
128		1-[2-(1H-imidazol-2-il)benzoil]-4-(1-metil-1-{{3-(trifluorometil)fenil}sulfonyl}etil)piperidina	506
129		4-{{4-(1-metil-1-{{3-(trifluorometil)fenil}sulfonyl}etil}piperidin-1-il)carbonil}-1,3-dihidro-2H-imidazol-2-ona	446
130		5-{{4-(1-metil-1-{{3-(trifluorometil)fenil}sulfonyl}etil}piperidin-1-il)carbonil}quinoxalina	492

Nº DE EJEMPLO	ESTRUCTURA	(Continuación)	NOMBRE QUÍMICO	DATOS ESPECTRALES DE MASA m/e (M+H)
131			1-[4-hidroxi-2-(metilsulfonyl)benzoil]-4-[1-metil-1-[[3-(trifluorometil)fenil]sulfonyl]etil]piperidina	534
132			1-[4-cloro-2-(metilsulfonyl)benzoil]-4-(1-metil-1-[[3-(trifluorometil)fenil]sulfonyl]etil)piperidina	553
133			1-[4-bromo-2-(metilsulfonyl)benzoil]-4-(1-metil-1-[[3-(trifluorometil)fenil]sulfonyl]etil)piperidina	597
134			1-[[4-fluoro-2-(metilsulfonyl)fenil]acetil]-4-(1-metil-1-[[3-(trifluorometil)fenil]sulfonyl]etil)piperidina	550
135			1-[[2-(metilsulfonyl)fenil]acetil]-4-(1-metil-1-[[3-(trifluorometil)fenil]sulfonyl]etil)piperidina	532
136			1-[[5-cloro-2-(metilsulfonyl)fenil]acetil]-4-(1-metil-1-[[3-(trifluorometil)fenil]sulfonyl]etil)piperidina	567
137			4-(1-[[3,5-bis(trifluorometil)fenil]sulfonyl]-1-metiletil)-1-[4-(terc-butilsulfonyl)benzoil]piperidina	628

Nº DE EJEMPLO	ESTRUCTURA	(Continuación)	
		NOMBRE QUÍMICO	DATOS ESPECTRALES DE MASA m/e (M+H)
138		4-(1-([3,5-bis(trifluorometil)fenil]sulfonil)-1-metiletil)-1-[4-(<i>terc</i> -butilsulfonil)-2-clorobenzoil]piperidina	663
139		4-(1-([3,5-bis(trifluorometil)fenil]sulfonil)-1-metiletil)-1-[4-(<i>terc</i> -butilsulfonil)-2-(metilsulfonil)benzoil]piperidina	706
140		2-metil-6-([4-(1-metil-1-([3-(trifluorometil)fenil]sulfonil)etil]piperidin-1-il]carbonil)-1H-benzimidazol	494
141		1-[2-cloro-4-(isopropilsulfonil)benzoil]-4-(1-metil-1-([3-(trifluorometil)fenil]sulfonil)etil)piperidina	581
142		1-[4-(isopropilsulfonil)-2-(metilsulfonil)benzoil]-4-(1-metil-1-([3-(trifluorometil)fenil]sulfonil)etil)piperidina	624
143		2-metil-6-([4-(1-metil-1-([3-(trifluorometil)fenil]sulfonil)etil]piperidin-1-il]carbonil)-1,3-benzotiazol	511
144		1-[4-(5-ciclopropil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-2-(metilsulfonil)benzoil]-4-(1-metil-1-([3-(trifluorometil)fenil]sulfonil)etil)piperidina	626

Nº DE EJEMPLO	ESTRUCTURA	(Continuación)	NOMBRE QUÍMICO	DATOS ESPECTRALES DE MASA m/e (M+H)
145			1-(2,6-difluoro-4-metoxibenzoil)-4-(1-metil-1-{[3-(trifluorometil)fenil]sulfonil}etil)piperidina	506
146			1-[4-metoxi-2,6-bis(metilsulfonil)benzoil]-4-(1-metil-1-{[3-(trifluorometil)fenil]sulfonil}etil)piperidina	626
147			4-{1-[(3-fluorofenil)sulfonil]-1-metiletil}-1-[2-(metilsulfonil)-4-(trifluorometoxi)benzoil]piperidina	552
148			1-[4-(difluorometoxi)-2-(metilsulfonil)benzoil]-4-{1-[(3-fluorofenil)sulfonil]-1-metiletil}piperidina	534
149			1-[4-(etilsulfonil)-2-(trifluorometil)benzoil]-4-(1-metil-1-{[3-(trifluorometil)fenil]sulfonil}etil)piperidina	600
150			4-(1-metil-1-{[3-(trifluorometil)fenil]sulfonil}etil)-1-[2,4,6-tris(metilsulfonil)benzoil]piperidina	674
151			4-(1-metil-1-{[3-(trifluorometil)fenil]sulfonil}etil)-1-[4-[(2,2,2-trifluoroetil)sulfonil]-2-(trifluorometil)benzoil]piperidina	654
152			5-[4-{[4-(1-metil-1-{[3-(trifluorometil)fenil]sulfonil}etil)piperidin-1-il]carbonil}-3-(trifluorometoxi)fenil]pirimidina	602

Nº DE EJEMPLO	ESTRUCTURA	(Continuación)	NOMBRE QUÍMICO	DATOS ESPECTRALES DE MASA m/e (M+H)
153			1-{3-(trifluorometoxi)-4-{4-[2-((3-(trifluorometil)fenil)sulfonyl)propan-2-il]piperidin-1-carbonil}fenil}piridin-2(1H)-ona	617
154			5-(3-(metilsulfonyl)-4-{[4-(1-metil-1-{[3-(trifluorometil)fenil]sulfonyl}etil)piperidin-1-il]carbonil}fenil)pirimidina	596
155			1-[2,6-bis(metilsulfonyl)-4-(trifluorometoxi)benzoil]-4-(1-metil-1-{[3-(trifluorometil)fenil]sulfonyl}etil)piperidina	680
156			1-(3-(metilsulfonyl)-4-{[4-(1-metil-1-{[3-(trifluorometil)fenil]sulfonyl}etil)piperidin-1-il]carbonil}fenil)piridin-2(1H)-ona	611
157			2-[2-{[4-(1-metil-1-{[3-(trifluorometil)fenil]sulfonyl}etil)piperidin-1-il]carbonil}-5-(trifluorometoxi)fenoxi]piridina	617
158			4-(1-metil-1-{[3-(trifluorometil)fenil]sulfonyl}etil)-1-[2-(1H-1,2,4-triazol-1-il)-4-(trifluorometoxi)benzoil]piperidina	591
159			1-[2-{[4-(1-metil-1-{[3-(trifluorometil)fenil]sulfonyl}etil)piperidin-1-il]carbonil}-5-(trifluorometoxi)fenil]piridin-2(1H)-ona	617
160			1-[2-{[4-(1-metil-1-{[3-(trifluorometil)fenil]sulfonyl}etil)piperidin-1-il]carbonil}-5-(trifluorometoxi)fenil]-1,2-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona	607

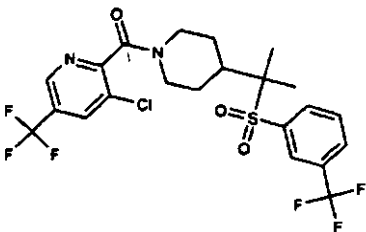
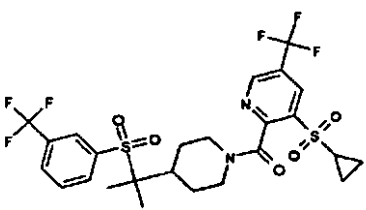
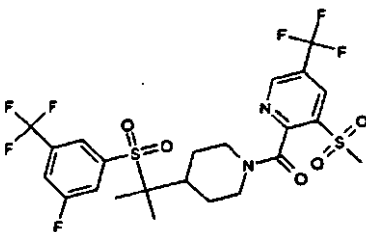
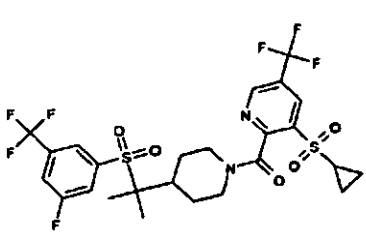
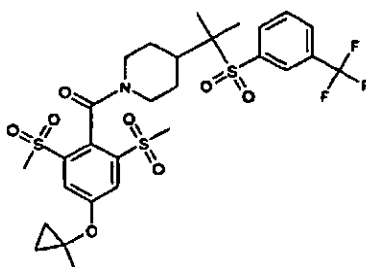
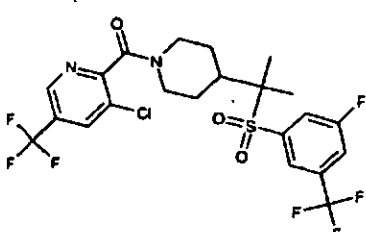
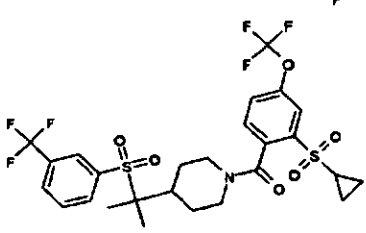
Nº DE EJEMPLO	ESTRUCTURA	(Continuación)	NOMBRE QUÍMICO	DATOS ESPECTRALES DE MASA m/e (M+H)
161			1-[4-(ciclopropilsulfonyl)-2-(trifluorometoxi)benzoil]-4-[(1-metil-1-[[3-(trifluorometil)fenil]sulfonyl]etil)piperidina	628
162			3-[[4-(1-metil-1-[[3-(trifluorometil)fenil]sulfonyl]etil)piperidin-1-il]carbonil]quinoxalina-2-ol	508
163			1-[2,4-bis(ciclopropilsulfonyl)benzoil]-4-(1-metil-1-[[3-(trifluorometil)fenil]sulfonyl]etil)piperidina	648
164			1-[4-(ciclopropiloxi)-2-(metilsulfonyl)benzoil]-4-(1-metil-1-[[3-(trifluorometil)fenil]sulfonyl]etil)piperidina	574
165			1-[4-(ciclopropilsulfonyl)benzoil]-4-(1-metil-1-[[3-(trifluorometil)fenil]sulfonyl]etil)piperidina	544

Nº DE EJEMPLO	ESTRUCTURA	(Continuación)	NOMBRE QUÍMICO	DATOS ESPECTRALES DE MASA m/e (M+H)
166			1-(5-(ciclopropiloxi)-2-[[4-(1-metil-1-{[3-(trifluorometil)fenil]sulfonyl}etil)piperidin-1-il]carbonil]fenil)-1,2-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona	579
167			3-[(1-metil-1-{1-[2-(metilsulfonyl)-4-(trifluorometoxi)benzoil]piperidin-4-il}etil)sulfonyl]-5-(trifluorometil)piridina	603
168			3-[(1-{1-[4-(difluorometoxi)-2-(metilsulfonyl)benzoil]piperidin-4-il}-1-metiletil)sulfonyl]-5-(trifluorometil)piridina	585
169			3-[(1-{1-[4-(ciclopropiloxi)-2-(metilsulfonyl)benzoil]piperidin-4-il}-1-metiletil)sulfonyl]-5-(trifluorometil)piridina	575
170			1-[4-(ciclopropilsulfonyl)-3-fluorobenzoil]-4-(1-metil-1-{[3-(trifluorometil)fenil]sulfonyl}etil)piperidina	562
171			1-[4-bromo-2-(ciclopropilsulfonyl)benzoil]-4-(1-metil-1-{[3-(trifluorometil)fenil]sulfonyl}etil)piperidina	623

Nº DE EJEMPLO	ESTRUCTURA	(Continuación)	NOMBRE QUÍMICO	DATOS ESPECTRALES DE MASA m/e (M+H)
172			1-[4-(ciclopropilsulfonyl)-2-fluorobenzoyl]-4-(1-metil-1-[[3-(trifluorometil)fenil]sulfonyl]etil) piperidina	562
173			1-[4-(ciclopropilsulfonyl)-2-metoxibenzoyl]-4-(1-metil-1-[[3-(trifluorometil)fenil]sulfonyl]etil) piperidina	574
174			2-cloro-3-[[4-(1-metil-1-[[3-(trifluorometil)fenil]sulfonyl]etil) piperidin-1-il]carbonil]-6-(trifluorometil)piridina	543
175			2-[(1-metil-1-[[1-[2-(metilsulfonyl)-4-(trifluorometoxi)benzoyl]piperidin-4-il]etil]sulfonyl]-6-(trifluorometil)piridina	603
176			2-[(1-[[1-[4-(difluorometoxi)-2-(metilsulfonyl)benzoyl]piperidin-4-il]-1-metiletil]sulfonyl]-6-(trifluorometil)piridina	585
177			2-[(1-[[1-[4-(ciclopropiloxi)-2-(metilsulfonyl)benzoyl]piperidin-4-il]-1-metiletil]sulfonyl]-6-(trifluorometil)piridina	575

Nº DE EJEMPLO	ESTRUCTURA	(Continuación)	NOMBRE QUÍMICO	DATOS ESPECTRALES DE MASA m/e (M+H)
178			2-[(1-metil-1-{1-[2-(metilsulfonyl)-4-(trifluorometoxi)benzoil]piperidin-4-il}etil)sulfonyl]-4-(trifluorometil)piridina	603
179			2-[(1-{1-[4-(difluorometoxi)-2-(metilsulfonyl)benzoil]piperidin-4-il}-1-metiletil)sulfonyl]-4-(trifluorometil)piridina	585
180			2-[(1-{1-[4-(ciclopropiloxi)-2-(metilsulfonyl)benzoil]piperidin-4-il}-1-metiletil)sulfonyl]-4-(trifluorometil)piridina	575
181			3-[(1-metil-1-{1-[4-[(2,2,2-trifluoroetil)sulfonyl]-2-(trifluorometil)benzoil]piperidin-4-il}etil)sulfonyl]-5-(trifluorometil)piridina	655
182			2-(metilsulfonyl)-3-[[4-(1-metil-1-[[3-(trifluorometil)fenil]sulfonyl]etil)piperidin-1-il]carbonil]-6-(trifluorometil)piridina	587
183			1-[4-(ciclopropiloxi)-2-(metilsulfonyl)benzoil]-4-(1-{[3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]sulfonyl}-1-metiletil)piperidina	592

Nº DE EJEMPLO	ESTRUCTURA	(Continuación)	NOMBRE QUÍMICO	DATOS ESPECTRALES DE MASA m/e (M+H)
184			1-[4-(ciclopropilsulfonyl)-2-(difluorometoxi)benzoil]-4-(1-metil-1-{[3-(trifluorometil)fenil]sulfonyl}etil)piperidina	610
185			2-(ciclobutiloxi)-5-{[4-(1-metil-1-{[3-(trifluorometil)fenil]sulfonyl}etil)piperidin-1-il]carbonil}piridina	511
186			3-(metilsulfonyl)-2-{[4-(1-metil-1-{[3-(trifluorometil)fenil]sulfonyl}etil)piperidin-1-il]carbonil}-5-(trifluorometil)piridina	587
187			2-(ciclobutiloxi)-4-(metilsulfonyl)-5-{[4-(1-metil-1-{[3-(trifluorometil)fenil]sulfonyl}etil)piperidin-1-il]carbonil}piridina	589
188			2-(ciclopropilsulfonyl)-3-{[4-(1-{[3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]sulfonyl}-1-metiletil)piperidin-1-il]carbonil}-6-(trifluorometil)piridina	631
189			3-{[4-(1-{[3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]sulfonyl}-1-metiletil)piperidin-1-il]carbonil}-2-(metilsulfonyl)-6-(trifluorometil)piridina	605
190			2-{[4-(1-metil-1-{[3-(trifluorometil)fenil]sulfonyl}etil)piperidin-1-il]carbonil}-5-(trifluorometil)piridina	509

Nº DE EJEMPLO	ESTRUCTURA	(Continuación)	NOMBRE QUÍMICO	DATOS ESPECTRALES DE MASA m/e (M+H)
191			3-cloro-2-{{4-(1-metil-1-{{3-(trifluorometil)fenil}sulfonyl}etil}piperidin-1-il)carbonil}-5-(trifluorometil)piridina	543
192			3-(ciclopropilsulfonyl)-2-{{4-(1-metil-1-{{3-(trifluorometil)fenil}sulfonyl}etil}piperidin-1-il)carbonil}-5-(trifluorometil)piridina	613
193			2-{{4-(1-{{3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil}sulfonyl}-1-metiletil}piperidin-1-il)carbonil}-3-(metilsulfonyl)-5-(trifluorometil)piridina	605
194				631
195			1-{{4-[(1-metilciclopropil)oxi]-2,6-bis(metilsulfonyl)benzoil}-4-(1-metil-1-{{3-(trifluorometil)fenil}sulfonyl}etil}piperidina	666
196			3-cloro-2-{{4-(1-{{3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil}sulfonyl}-1-metiletil}piperidin-1-il)carbonil}-5-(trifluorometil)piridina	561
197			1-{{2-(ciclopropilsulfonyl)-4-(trifluorometoxi)benzoil}-4-(1-metil-1-{{3-(trifluorometil)fenil}sulfonyl}etil}piperidina	528

Nº DE EJEMPLO	ESTRUCTURA	(Continuación)	NOMBRE QUÍMICO	DATOS ESPECTRALES DE MASA m/e (M+H)
198			3-cloro-2-[[4-(1-metil-1-[[3-(trifluorometoxi)fenil]sulfonyl]etil) piperidin-1-il]carbonyl]-5-(trifluorometil)piridina	559
199			3-(metilsulfonyl)-2-[[4-(1-metil-1-[[3-(trifluorometoxi)fenil]sulfonyl]etil) piperidin-1-il]carbonyl]-5-(trifluorometil)piridina	603
200			3-(ciclopropilsulfonyl)-2-[[4-(1-metil-1-[[3-(trifluorometoxi)fenil]sulfonyl]etil) piperidin-1-il]carbonyl]-5-(trifluorometil)piridina	629
201			5-[2-[[4-(1-metil-1-[[3-(trifluorometil)fenil]sulfonyl]etil)piperidin-1-il]carbonyl]-5-(trifluorometil)piridin-3-il]pirimidina	587
202			2-[[4-(1-metil-1-[[3-(trifluorometil)fenil]sulfonyl]etil)piperidin-1-il]carbonyl]-3-(1H-pirazol-4-il)-5-(trifluorometil)piridina	575
203			3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-[[4-(1-metil-1-[[3-(trifluorometil)fenil]sulfonyl]etil)piperidin-1-il]carbonyl]-5-(trifluorometil)piridina	589
204			2'-[[4-(1-metil-1-[[3-(trifluorometil)fenil]sulfonyl]etil)piperidin-1-il]carbonyl]-5'-(trifluorometil)-3,3'-bipiridin-6-ol	602

Nº DE EJEMPLO	ESTRUCTURA	(Continuación)	NOMBRE QUÍMICO	DATOS ESPECTRALES DE MASA m/e (M+H)
205			6'-metoxi-2-[[4-(1-metil-1-[[3-(trifluorometil)fenil]sulfonil]etil)piperidin-1-il]carbonil]-5-(trifluorometil)-3,3'-bipiridina	616
206			2'-metoxi-2-[[4-(1-metil-1-[[3-(trifluorometil)fenil]sulfonil]etil)piperidin-1-il]carbonil]-5-(trifluorometil)-3,3'-bipiridina	616
207			2'-[[4-(1-metil-1-[[3-(trifluorometil)fenil]sulfonil]etil)piperidin-1-il]carbonil]-5'-(trifluorometil)-2,3'-bipiridina	586
208			2-[[4-(1-metil-1-[[3-(trifluorometil)fenil]sulfonil]etil)piperidin-1-il]carbonil]-5-(trifluorometil)-3,4'-bipiridina	586
209			6-metil-2'-[[4-(1-metil-1-[[3-(trifluorometil)fenil]sulfonil]etil)piperidin-1-il]carbonil]-5'-(trifluorometil)-2,3'-bipiridina	600
210			2-[[4-(1-metil-1-[[3-(trifluorometil)fenil]sulfonil]etil)piperidin-1-il]carbonil]-5-(trifluorometil)nicotinonitrilo	534
211			3-(etilsulfonil)-2-[[4-(1-metil-1-[[3-(trifluorometil)fenil]sulfonil]etil)piperidin-1-il]carbonil]-5-(trifluorometil)piridina	601
212			2-[[4-(1-[[3-(difluorometoxi)fenil]sulfonil]-1-metiletil)piperidin-1-il]carbonil]-3-(etilsulfonil)-5-(trifluorometil)piridina	599

Nº DE EJEMPLO	ESTRUCTURA	(Continuación)	DATOS ESPECTRALES DE MASA m/e (M+H)
		NOMBRE QUÍMICO	
213		2-[[4-(1-[[3-(difluorometoxi)fenil]sulfonyl]-1-metiletil]piperidin-1-il]carbonil]-3-(metilsulfonyl)-5-(trifluorometil)piridina	585
214		3-(ciclopropilsulfonyl)-2-[[4-(1-[[3-(difluorometoxi)fenil]sulfonyl]-1-metiletil]piperidin-1-il]carbonil]-5-(trifluorometil)piridina	611

TABLA 4

Nº DE EJEMPLO	ESTRUCTURA	NOMBRE QUÍMICO	DATOS ESPECTRALES DE MASA m/e (M+H)
215		1-[2-(metilsulfonyl)-4-(trifluorometil)benzoil]-3-([3-(trifluorometil)fenil]sulfonyl)metil azetidina	530
216		1-[2-(metilsulfonyl)-4-(trifluorometil)benzoil]-3-([3-(trifluorometil)fenil]sulfonyl)metil azetidina	496
217		1-[4-(metilsulfonyl)-2-(trifluorometoxi)benzoil]-3-([3-(trifluorometil)fenil]sulfonyl)metil azetidina	546
218		1-[2-(metilsulfonyl)-4-(trifluorometil)benzoil]-3-(1-metil-1-([3-(trifluorometil)fenil]sulfonyl)etil)azetidina	558
219		1-[4-(difluorometoxi)benzoil]-3-(1-metil-1-([3-(trifluorometil)fenil]sulfonyl)etil)azetidina	478

Nº DE EJEMPLO	ESTRUCTURA	(Continuación)	NOMBRE QUÍMICO	DATOS ESPECTRALES DE MASA m/e (M+H)
220			1-[2-(difluorometoxy)benzoyl]-3-(1-metil-1-[[3-(trifluorometil)fenil]sulfonil]etil)azetidina	478
221			1-[5-fluoro-2-(metilsulfonil)benzoyl]-3-(1-metil-1-[[3-(trifluorometil)fenil]sulfonil]etil)azetidina	508
222			1-[3-(difluorometoxy)benzoyl]-3-(1-metil-1-[[3-(trifluorometil)fenil]sulfonil]etil)azetidina	478
223			1-[4-metoxy-3-(metilsulfonil)benzoyl]-3-(1-metil-1-[[3-(trifluorometil)fenil]sulfonil]etil)azetidina	520
224			1-[4-(difluorometoxy)-2-(metilsulfonil)benzoyl]-3-(1-metil-1-[[3-(trifluorometil)fenil]sulfonil]etil)azetidina	556
225			1-[4-(terc-butilsulfonil)-2-clorobenzoyl]-3-(1-metil-1-[[3-(trifluorometil)fenil]sulfonil]etil)azetidina	567
226			1-[2-bromo-4-(terc-butilsulfonil)benzoyl]-3-(1-metil-1-[[3-(trifluorometil)fenil]sulfonil]etil)azetidina	611
227			1-[4-(terc-butilsulfonil)-2-(metilsulfonil)benzoyl]-3-(1-metil-1-[[3-(trifluorometil)fenil]sulfonil]etil)azetidina	610

Nº DE EJEMPLO	ESTRUCTURA	(Continuación)	NOMBRE QUÍMICO	DATOS ESPECTRALES DE MASA m/e (M+H)
228			1-[2-cloro-4-(isopropilsulfonyl)benzoyl]-3-(1-metil-1-[[3-(trifluorometil)fenil]sulfonyl]etil)azetidina	553
229			1-[4-(isopropilsulfonyl)-2-(metilsulfonyl)benzoyl]-3-(1-metil-1-[[3-(trifluorometil)fenil]sulfonyl]etil)azetidina	596
230			1-[4-metoxi-2,6-bis(metilsulfonyl)benzoyl]-3-(1-metil-1-[[3-(trifluorometil)fenil]sulfonyl]etil)azetidina	598
231			1-[4-(difluorometoxi)-2,6-bis(metilsulfonyl)-benzoyl]-3-(1-metil-1-[[3-(trifluorometil)fenil]sulfonyl]etil)azetidina	634
232			1-[4-(ciclopropiloxi)-2,6-bis(metilsulfonyl)benzoyl]-3-(1-metil-1-[[3-(trifluorometil)fenil]sulfonyl]etil)azetidina	624
233			1-[2,6-bis(metilsulfonyl)-4-(trifluorometoxi)benzoyl]-3-(1-metil-1-[[3-(trifluorometil)fenil]sulfonyl]etil)azetidina	652
234			(3R)-1-[4-(ciclopropiloxi)-2-(metilsulfonyl)benzoyl]-3-(1-metil-1-[[3-(trifluorometil)fenil]sulfonyl]etil)pirrolidina	560

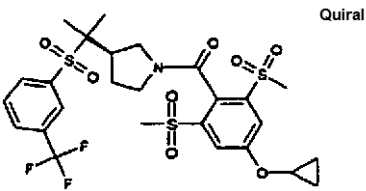
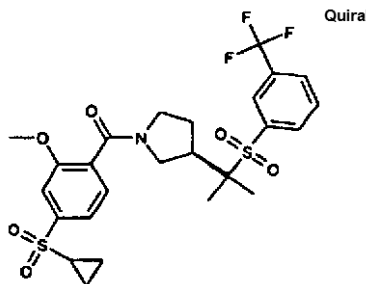
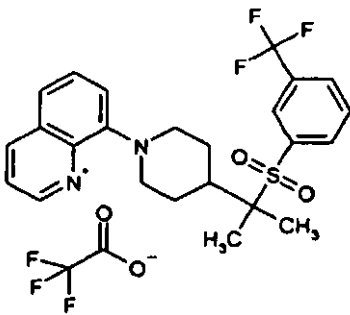
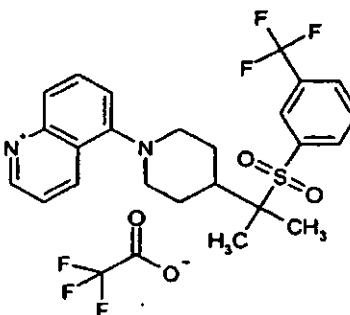
Nº DE EJEMPLO	ESTRUCTURA	(Continuación)	NOMBRE QUÍMICO	DATOS ESPECTRALES DE MASA m/e (M+H)
235			(3R)-1-[4-(ciclopropiloxi)-2,6-bis(metilsulfonyl)benzoil]-3-(1-metil-1-{[3-(trifluorometil)fenil]sulfonyl}etil)pirrolidina	638
236			(3R)-1-[4-(ciclopropilsulfonyl)-2-metoxibenzoil]-3-(1-metil-1-{[3-(trifluorometil)fenil]sulfonyl}etil)pirrolidina	560

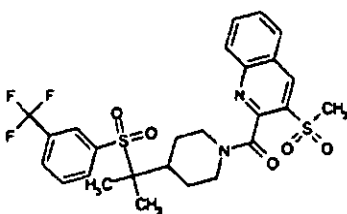
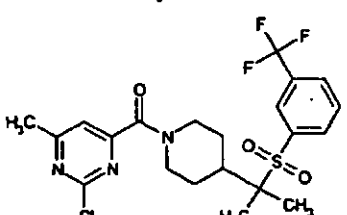
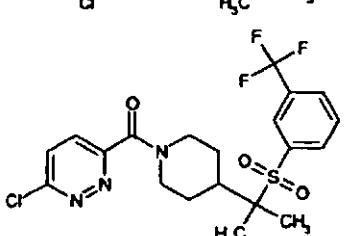
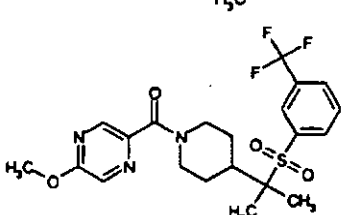
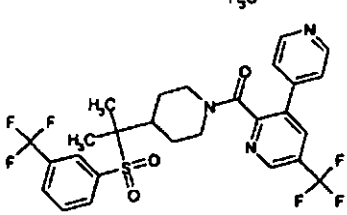
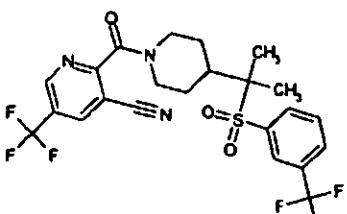
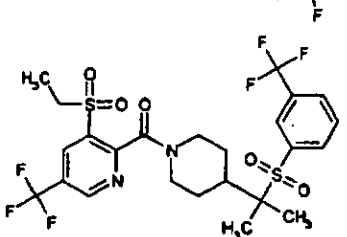
TABLA 5

Nº DE EJEMPLO	ESTRUCTURA	NOMBRE QUÍMICO	DATOS ESPECTRALES DE MASA m/e (M+H)
237		trifluoroacetato de 8-[4-(1-metil-1-{[3-(trifluorometil)fenil]sulfonyl}etil)piperidin-1-il]quinolinio	463
238		trifluoroacetato de 5-[4-(1-metil-1-{[3-(trifluorometil)fenil]sulfonyl}etil)piperidin-1-il]quinolinio	463

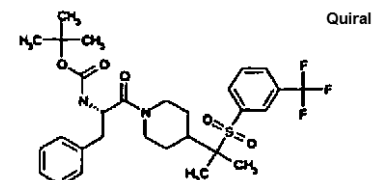
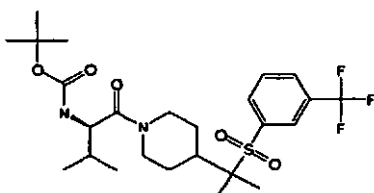
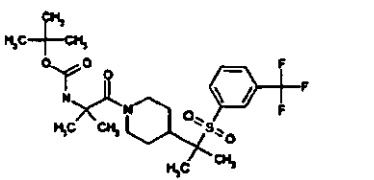
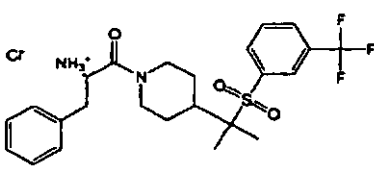
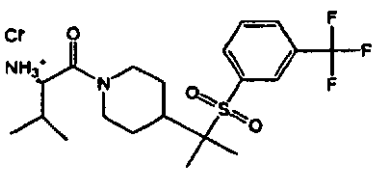
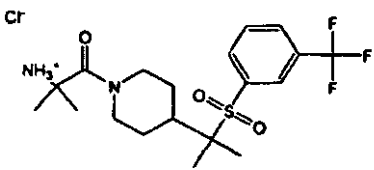
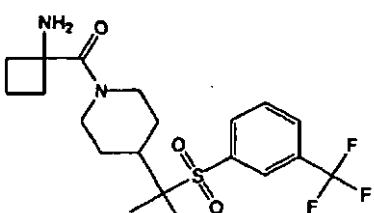
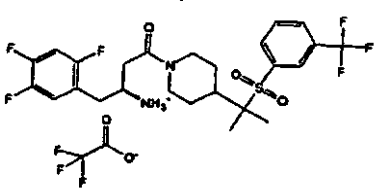
Nº DE EJEMPLO	ESTRUCTURA	(Continuación) NOMBRE QUÍMICO	DATOS ESPECTRALES DE MASA m/e (M+H)
239		trifluoroacetato de 5-[4-(1-metil-1-[[3-(trifluorometil)fenil]sulfonil]etil)piperidin-1-il]isoquinolinio	463
240		3-[4-(1-metil-1-[[3-(trifluorometil)fenil]sulfonil]etil)piperidin-1-il]quinolina	463
241		trifluoroacetato de 4,6-dimetil-2-[4-(1-metil-1-[[3-(trifluorometil)fenil]sulfonil]etil)piperidin-1-il]pirimidin-1-io	443
242		4-(1-metil-1-[[3-(trifluorometil)fenil]sulfonil]etil)-1-[4-(1H-pirazol-1-il)fenil]piperidina	478
243		3-[4-(1-metil-1-[[3-(trifluorometil)fenil]sulfonil]etil)piperidin-1-il]-1,2-benzisoxazol	453
244		2-[4-(1-metil-1-[[3-(trifluorometil)fenil]sulfonil]etil)piperidin-1-il]quinoxalina	464

Nº DE EJEMPLO	ESTRUCTURA	(Continuación)	NOMBRE QUÍMICO	DATOS ESPECTRALES DE MASA m/e (M+H)
245			2-cloro-3-[4-(1-metil-1-[[3-(trifluorometil)fenil]sulfonil]etil)piperidin-1-il]quinoxalina	497
246			3-[4-(1-metil-1-[[3-(trifluorometil)fenil]sulfonil]etil)piperidin-1-il]quinoxalin-2-ol	480
247			3-(metilsulfonil)-2-[4-(1-metil-1-[[3-(trifluorometil)fenil]sulfonil]etil)piperidin-1-il]quinolina	540
248			3-(metilsulfonil)-2-[4-(1-metil-1-[[3-(trifluorometil)fenil]sulfonil]etil)piperidin-1-il]quinolina	514
249			1-[[2-(metilsulfonil)-4-(trifluorometil)fenil]sulfonil]-4-(1-metil-1-[[3-(trifluorometil)fenil]sulfonil]etil)piperidina	622
250			4-(1-metil-1-[[3-(trifluorometil)fenil]sulfonil]etil)-1-[[4-(trifluorometil)fenil]sulfonil]piperidina	544

Nº DE EJEMPLO	ESTRUCTURA	TABLA 6 NOMBRE QUÍMICO	DATOS ESPECTRALES DE MASA m/e (M+H)
251		2-([4-(1-metil-1-([3-(trifluorometil)fenil]sulfonil)etil)piperidin-1-il]carbonil)-5-(trifluorometil)piridina	509
252		5-[2-([4-(1-metil-1-([3-(trifluorometil)fenil]sulfonil)etil)piperidin-1-il]carbonil)-5-(trifluorometil)piridin-3-il]pirimidina	587
253		2-([4-(1-metil-1-([3-(trifluorometil)fenil]sulfonil)etil)piperidin-1-il]carbonil)-3-(1H-pirazol-4-il)-5-(trifluorometil)piridina	575
254		3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-([4-(1-metil-1-([3-(trifluorometil)fenil]sulfonil)etil)piperidin-1-il]carbonil)-5-(trifluorometil)piridina	589
255		2'-([4-(1-metil-1-([3-(trifluorometil)fenil]sulfonil)etil)piperidin-1-il]carbonil)-5'-(trifluorometil)-3,3'-bipiridin-6-ol	602
256		2'-metoxi-2-([4-(1-metil-1-([3-(trifluorometil)fenil]sulfonil)etil)piperidin-1-il]carbonil)-5-(trifluorometil)-3,3'-bipiridina	616
257		6'-metoxi-2-([4-(1-metil-1-([3-(trifluorometil)fenil]sulfonil)etil)piperidin-1-il]carbonil)-5-(trifluorometil)-3,3'-bipiridina	616

Nº DE EJEMPLO	ESTRUCTURA	(Continuación) NOMBRE QUÍMICO	DATOS ESPECTRALES DE MASA m/e (M+H)
258		3-(metilsulfonyl)-2-{{[4-(1-metil-1- {[3(trifluorometil)fenil]sulfonyl}etil)piperidin- 1-il]carbonil}quinolina	569
259		2-cloro-4-metil-6-{{[4-(1-metil-1-{{[3- (trifluorometil)fenil]sulfonyl}etil)piperidin-1- il]carbonil}pirimidina	490
260		3-cloro-6-{{[4-(1-metil-1-{{[3-(trifluorometil) fenil]sulfonyl}etil)piperidin-1- il]carbonil}piridazina	476
261		2-metoxi-5-{{[4-(1-metil-1-{{[3-(trifluorometil) fenil]sulfonyl}etil)piperidin-1- il]carbonil}pirazina	472
262		2-{{[4-(1-metil-1-{{[3-(trifluorometil)fenil] sulfonyl}etil)piperidin-1-il]carbonil}-5- (trifluorometil)-3,4'-bipiridina	586
263		2-{{[4-(1-metil-1-{{[3-(trifluorometil)fenil] sulfonyl}etil)piperidin-1-il]carbonil}-5- (trifluorometil)nicotinonitrile	534
264		3-(etilsulfonyl)-2-{{[4-(1-metil-1- {[3(trifluorometil)fenil]sulfonyl}etil)piperidin- 1-il]carbonil}-5-(trifluorometil)piridina	601

Nº DE EJEMPLO	ESTRUCTURA	(Continuación) NOMBRE QUÍMICO	DATOS ESPECTRALES DE MASA m/e (M+H)
265		2-([4-(1-([3-(difluorometoxi)fenil]sulfonyl)-1-metiletil)piperidin-1-il]carbonil)-3-(etilsulfonyl)-5-(trifluorometil)piridina	599
266		3-(ciclopropilsulfonyl)-2-([4-(1-([3-(difluorometoxi)fenil]sulfonyl)-1-metiletil)piperidin-1-il]carbonil)-5-(trifluorometil)piridina	611
267		2-([4-(1-([3-(difluorometoxi)fenil]sulfonyl)-1-metiletil)piperidin-1-il]carbonil)-3-(metilsulfonyl)-5-(trifluorometil)piridina	585
268		2'-([4-(1-metil-1-([3-(trifluorometil)fenil]sulfonyl)etil)piperidin-1-il]carbonil)-5'-(trifluorometil)-2,3'-bipiridina	586
269		6-metil-2'-([4-(1-metil-1-([3-(trifluorometil)fenil]sulfonyl)etil)piperidin-1-il]carbonil)-5'-(trifluorometil)-2,3'-bipiridina	600
270		2-([4-(1-([3-fluoro-2-yodo-5-(trifluorometil)fenil]sulfonyl)-1-metiletil)piperidin-1-il]carbonil)-3-(metilsulfonyl)-5-(trifluorometil)piridina	731
271		2-([4-(1-([3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]sulfonyl)-1-metiletil)piperidin-1-il]carbonil)-3-(metilsulfonyl)-5-(trifluorometil)piridina	605

Nº DE EJEMPLO	ESTRUCTURA	(Continuación)	NOMBRE QUÍMICO	DATOS ESPECTRALES DE MASA m/e (M+H)
272		Quiral	{(1S)-1-bencil-2-[4-(1-metil-1-{[3-(trifluorometil)fenil]sulfonil}etil)piperidin-1-il]-2-oxoetil}carbamato de <i>terc</i> -butilo	583
273			{(1S))-2-metil-1-[[4-(1-metil-1-{[3-(trifluorometil)fenil]sulfonil}etil)piperidin-1-il]carbonil]propil}carbamato de <i>terc</i> -butilo	535
274			{1,1-dimetil-2-[4-(1-metil-1-{[3-(trifluorometil)fenil]sulfonil}etil)piperidin-1-il]-2-oxoetil}carbamato de <i>terc</i> -butilo	521
275			cloruro de (2S)-1-[4-(1-metil-1-{[3-(trifluorometil)fenil]sulfonil}etil)piperidin-1-il]-1-oxo-3-fenilpropan-2-aminio	483
276			cloruro de (2S)-3-metil-1-[4-(1-metil-1-{[3-(trifluorometil)fenil]sulfonil}etil)piperidin-1-il]-1-oxobutan-2-aminio	435
277			cloruro de 2-metil-1-[4-(1-metil-1-{[3-(trifluorometil)fenil]sulfonil}etil)piperidin-1-il]-1-oxopropan-2-aminio	421
278			1-[(4-(1-metil-1-{[3-(trifluorometil)fenil]sulfonil}etil)piperidin-1-il]carbonil]ciclobutanamina	433
279			trifluoroacetato de (2R)-4-[4-(1-metil-1-{[3-(trifluorometil)fenil]sulfonil}etil)piperidin-1-il]-4-oxo-1-(2,4,5-trifluorofenil)butan-2-aminio	551

Nº DE EJEMPLO	ESTRUCTURA	(Continuación) NOMBRE QUÍMICO	DATOS ESPECTRALES DE MASA m/e (M+H) 447
280		trifluoroacetato de 1-[[4-(1-metil-1-[[3-(trifluorometil)fenil]sulfonil]etil)piperidin-1-yl]carbonil]ciclopentanaminio	
281		trifluoroacetato de (2S,3R)-3-hidroxi-1-[4-(1-metil-1-[[3-(trifluorometil)fenil]sulfonil]etil)piperidin-1-yl]-1-oxobutan-2-aminio	437
282		trifluoroacetato de (1S)-1-ciclohexil-2-[4-(1-metil-1-[[3-(trifluorometil)fenil]sulfonil]etil)piperidin-1-yl]-2-oxoetanaminio	475
283		trifluoroacetato de 1-[[4-(1-metil-1-[[3-(trifluorometil)fenil]sulfonil]etil)piperidin-1-yl]carbonil]ciclopropanaminio	419
284		trifluoroacetato de (R)-1-(4-clorofenil)-3-[4-(1-metil-1-[[3-(trifluorometil)fenil]sulfonil]etil)piperidin-1-yl]-3-oxopropan-1-aminio	517
285		trifluoroacetato de (2S)-2-[[4-(1-metil-1-[[3-(trifluorometil)fenil]sulfonil]etil)piperidin-1-yl]carbonil]pirrolidinio	433
286		trifluoroacetato de (2R)-1-[4-(1-metil-1-[[3-(trifluorometil)fenil]sulfonil]etil)piperidin-1-yl]-1-oxo-3-fenilpropan-2-aminio	483

Nº DE EJEMPLO	ESTRUCTURA	(Continuación)	NOMBRE QUÍMICO	DATOS ESPECTRALES DE MASA m/e (M+H)
287			trifluoroacetato de (1R)-3-[4-(1-metil-1-[[3-(trifluorometil)fenil]sulfonil]etil)piperidin-1-il]-3-oxo-1-fenilpropan-1-aminio	483
288			trifluoroacetato de (1S)-1-(4-clorofenil)-3-[4-(1-metil-1-[[3-(trifluorometil)fenil]sulfonil]etil)piperidin-1-il]-3-oxopropan-1-aminio	517
289			trifluoroacetato de (1R)-2-[4-(1-metil-1-[[3-(trifluorometil)fenil]sulfonil]etil)piperidin-1-il]-2-oxo-1-feniletanaminio	469
290			trifluoroacetato de (1S)-2-[4-(1-metil-1-[[3-(trifluorometil)fenil]sulfonil]etil)piperidin-1-il]-2-oxo-1-feniletanaminio	469
291			N-3-[4-(1-metil-1-[[3-(trifluorometil)fenil]sulfonil]etil)piperidin-1-il]-3-oxopropil]metanosulfonamida	485
292			N-((1S)-3-metil-1-[[4-(1-metil-1-[[3-(trifluorometil)fenil]sulfonil]etil)piperidin-1-il]carbonil]butil]metanosulfonamida	526
293			N-((1S)-1-bencil-2-[4-(1-metil-1-[[3-(trifluorometil)fenil]sulfonil]etil)piperidin-1-il]-2-oxoetil]metanosulfonamida	561

Nº DE EJEMPLO	ESTRUCTURA	(Continuación) NOMBRE QUÍMICO	DATOS ESPECTRALES DE MASA m/e (M+H)
294		4-(1-metil-1-[[3-(trifluorometil)fenil]sulfonil]etil)-1-[[4-(1H-tetrazol-1-il)fenil]acetil]piperidina	522
295		1-(2-metil-2-fenilpropanoil)-4-(1-metil-1-[[3-(trifluorometil)fenil]sulfonil]etil)piperidina	482
297		4-(1-metil-1-[[3-(trifluorometil)fenil]sulfonil]etil)-1-[(1-fenilciclopropil)carbonil]piperidina	480
298		4-(1-metil-1-[[3-(trifluorometil)fenil]sulfonil]etil)-1-[[1-(trifluorometil)ciclopropil]carbonil]piperidina	472
299		N-[(1)-3-[4-(1-metil-1-[[3-(trifluorometil)fenil]sulfonil]etil)piperidin-1-il]-3-oxo-1-fenilpropil]metanosulfonamida	561
300		N-[1,1-dimetil-2-[4-(1-metil-1-[[3-(trifluorometil)fenil]sulfonil]etil)piperidin-1-il]-2-oxoetil]metanosulfonamida	499
301		N-((1S)-2-metil-1-[4-(1-metil-1-[[3-(trifluorometil)fenil]sulfonil]etil)piperidin-1-il]carbonil]propil]metanosulfonamida	513
302		N-((1S)-1-(4-clorofenil)-3-[4-(1-metil-1-[[3-(trifluorometil)fenil]sulfonil]etil)piperidin-1-il]-3-oxopropil]metanosulfonamida	595

Nº DE EJEMPLO	ESTRUCTURA	(Continuación)	NOMBRE QUÍMICO	DATOS ESPECTRALES DE MASA m/e (M+H)
303			N-((1R)-1-(4-clorofenil)-3-[4-(1-metil-1-[[3-(trifluorometil)fenil]sulfonil]etil)piperidin-1-il]-3-oxopropil]metanosulfonamida	595
304			N-((1S)-1-bencil-2-[4-(1-metil-1-[[3-(trifluorometil)fenil]sulfonil]etil)piperidin-1-il]-2-oxoetil]ciclopropanosulfonamida	587
305			3-(1-[[4-(1-metil-1-[[3-(trifluorometil)fenil]sulfonil]etil)piperidin-1-il]carbonil]ciclopentil]piridina	509
306			N-[(1S)-2-[4-(1-metil-1-[[3-(trifluorometil)fenil]sulfonil]etil)piperidin-1-il]-2-oxo-1-(piridin-2-ilmetil)etil]metanosulfonamida	562
307			N-((1S)-1-(4-cianobencil)-2-[4-(1-metil-1-[[3-(trifluorometil)fenil]sulfonil]etil)piperidin-1-il]-2-oxoetil]metanosulfonamida	586
308			N-((1S)-1-(4-clorobencil)-2-[4-(1-metil-1-[[3-(trifluorometil)fenil]sulfonil]etil)piperidin-1-il]-2-oxoetil]metanosulfonamida	595
309			N-((1S)-2-[4-(1-metil-1-[[3-(trifluorometil)fenil]sulfonil]etil)piperidin-1-il]-2-oxo-1-feniletal]metanosulfonamida	547
310			(1S)-2-[4-(1-metil-1-[[3-(trifluorometil)fenil]sulfonil]etil)piperidin-1-il]-2-oxo-1-feniletanol	470

Nº DE EJEMPLO	ESTRUCTURA	(Continuación)	NOMBRE QUÍMICO	DATOS ESPECTRALES DE MASA m/e (M+H)
311			(2R)-1-[4-(1-metil-1-[[3-(trifluorometil)fenil]sulfonil]etil)piperidin-1-il]-1-oxo-3-fenilpropan-2-ol	484
312			(2S)-1-[4-(1-metil-1-[[3-(trifluorometil)fenil]sulfonil]etil)piperidin-1-il]-1-oxo-3-fenilpropan-2-ol	484
313			trifluoroacetato de 2-{2-[4-(1-metil-1-[[3-(trifluorometil)fenil]sulfonil]etil)piperidin-1-il]-2-oxoetil}imidazo[1,2-a]piridin-1-io	494
314			N'-{(1S)-1-(4-clorofenil)-3-[4-(1-metil-1-[[3-(trifluorometil)phenil]sulfonil]etil)piperidin-1-il]-3-oxopropil}-N,N-dimetilurea	588
315			N'-{(1S)-1-(4-clorobencil)-2-[4-(1-metil-1-[[3-(trifluorometil)fenil]sulfonil]etil)piperidin-1-il]-2-oxoetil}-N,N-dimetilurea	588
316			N-{(1S)-1-(4-cianobencil)-2-[4-(1-metil-1-[[3-(trifluorometil)fenil]sulfonil]etil)piperidin-1-il]-2-oxoetil}ciclopropanosulfonamida	612
317			N-{(1S)-2-[4-(1-metil-1-[[3-(trifluorometil)fenil]sulfonil]etil)piperidin-1-il]-2-oxo-1-feniletil}ciclopropanosulfonamida	573

Nº DE EJEMPLO	ESTRUCTURA	(Continuación)	NOMBRE QUÍMICO	DATOS ESPECTRALES DE MASA m/e (M+H)
318			N-((1R)-1-(4-clorofenil)-3-[4-(1-metil-1-[[3-(trifluorometil)fenil]sulfonil]etil)piperidin-1-il]-3-oxopropil)ciclopropanosulfonamida	622
319			1-[(2S)-2-(6-metoxi-2-naftil)propanoil]-4-(1-metil-1-[[3-(trifluorometil)fenil]sulfonil]etil)piperidina	548
320			1-[[1-(3-bromofenil)-5-metil-1H-pirazol-3-il]carbonil]-4-(1-metil-1-[[3-(trifluorometil)fenil]sulfonil]etil)piperidina	598
321			1-(3-bromo-4-fluorofenil)-2-[4-(1-metil-1-[[3-(trifluorometil)fenil]sulfonil]etil)piperidin-1-il]-2-oxoetanona	564
322			1-[(1,5-difenil-1H-pirazol-3-il)carbonil]-4-(1-metil-1-[[3-(trifluorometil)fenil]sulfonil]etil)piperidina	582
323			N-((1S)-1-(4-clorobencil)-2-[4-(1-metil-1-[[3-(trifluorometil)fenil]sulfonil]etil)piperidin-1-il]-2-oxoetil)ciclopropanosulfonamida	621
324			4-(1-metil-1-[[3-(trifluorometil)fenil]sulfonil]etil)-1-[(2-fenil-1H-imidazol-4-il)carbonil]piperidina	506
325			3-(5-bromo-2-clorofenil)-5-[[4-(1-metil-1-[[3-(trifluorometil)fenil]sulfonil]etil)piperidin-1-il]carbonil]pirazin-2(1H)-ona	647
326			4-(1-metil-1-[[3-(trifluorometil)fenil]sulfonil]etil)-1-[(fenilsulfonil)acetil]piperidina	518

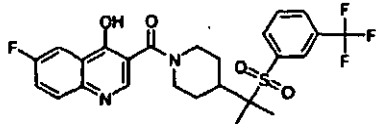
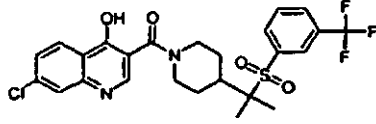
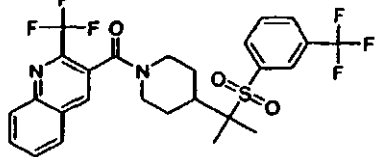
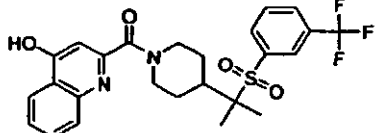
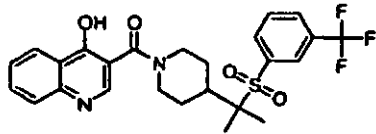
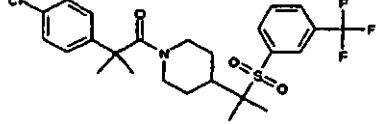
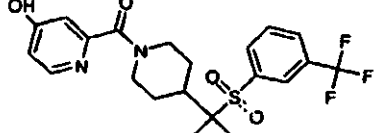
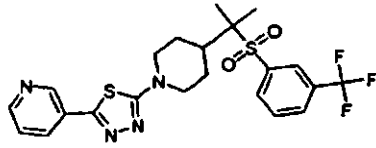
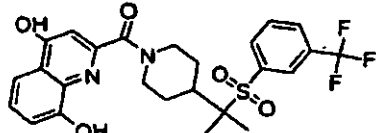
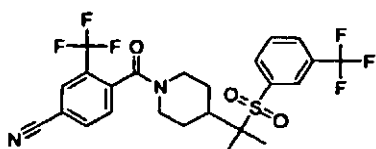
Nº DE EJEMPLO	ESTRUCTURA	(Continuación)	NOMBRE QUÍMICO	DATOS ESPECTRALES DE MASA m/e (M+H)
327			2-metil-3-[[4-(1-metil-1-[[3-(trifluorometil)fenil]sulfonil]etil)piperidin-1-il]carbonil]imidazo[1,2-a]piridina	494
328			7-[[4-(1-metil-1-[[3-(trifluorometil)fenil]sulfonil]etil)piperidin-1-il]carbonil]-1H-indol	479
329			2-metil-1-[4-(1-metil-1-[[3-(trifluorometil)fenil]sulfonil]etil)piperidin-1-il]-1-oxopropan-2-ol	422
330			(2R)-1-[4-(1-metil-1-[[3-(trifluorometil)fenil]sulfonil]etil)piperidin-1-il]-1-oxo-2-fenilpropan-2-ol	484
331			(2S)-1-[4-(1-metil-1-[[3-(trifluorometil)fenil]sulfonil]etil)piperidin-1-il]-1-oxo-2-fenilpropan-2-ol	484
332			(2R)-2-(4-terc-butilfenil)-1-[4-(1-metil-1-[[3-(trifluorometil)fenil]sulfonil]etil)piperidin-1-il]-1-oxopropan-2-ol	540
333			cloruro de 2-metil-3-[[4-(1-metil-1-[[3-(trifluorometil)fenil]sulfonil]etil)piperidin-1-il]carbonil]imidazo[1,2-a]piridin-1-ilo	494
334			(2S)-3-(4-clorofenil)-1-[4-(1-metil-1-[[3-(trifluorometil)fenil]sulfonil]etil)piperidin-1-il]-1-oxopropan-2-ol	518
335			2,2-dimetil-3-[4-(1-metil-1-[[3-(trifluorometil)fenil]sulfonil]etil)piperidin-1-il]-3-oxo-1-fenilpropan-1-ol	512

Nº DE EJEMPLO	ESTRUCTURA	(Continuación)	NOMBRE QUÍMICO	DATOS ESPECTRALES DE MASA m/e (M+H)
336			(2R)-2-(3-clorofenil)-1-[4-(1-metil-1-[[3-(trifluorometil)fenil]sulfonil]etil)piperidin-1-il]-1-oxopropan-2-ol	518
337			(1R)-2-[4-(1-metil-1-[[3-(trifluorometil)fenil]sulfonil]etil)piperidin-1-il]-2-oxo-1-feniletanol	470
338			(1S,2R)-3-[4-(1-metil-1-[[3-(trifluorometil)fenil]sulfonil]etil)piperidin-1-il]-3-oxo-1-fenilpropano-1,2-diol	500
339			(1R,2S)-3-[4-(1-metil-1-[[3-(trifluorometil)fenil]sulfonil]etil)piperidin-1-il]-3-oxo-1-fenilpropano-1,2-diol	500
340			(1R)-1-(4-clorofenil)-2-[4-(1-metil-1-[[3-(trifluorometil)fenil]sulfonil]etil)piperidin-1-il]-2-oxoetanol	504
341			trifluoroacetato de (2S)-1-(4-(1-metil-1-[[3-(trifluorometil)fenil]sulfonil]etil)piperidin-1-il)-1-oxo-3-[4-(trifluorometil)fenil]propan-2-aminio	552
342			trifluoroacetato de (2S)-3-(2,5-difluorofenil)-1-[4-(1-metil-1-[[3-(trifluorometil)fenil]sulfonil]etil)piperidin-1-il]-1-oxopropan-2-aminio	519
343			4-(1-metil-1-[[3-(trifluorometil)fenil]sulfonil]etil)-1-[(2R)-3,3,3-trifluoro-2-metoxi-2-fenilpropanoil]piperidina	552
344			4-(1-metil-1-[[3-(trifluorometil)fenil]sulfonil]etil)-1-([3-(trifluorometil)fenil]sulfonil)acetil]piperidina	586

Nº DE EJEMPLO	ESTRUCTURA	(Continuación)	NOMBRE QUÍMICO	DATOS ESPECTRALES DE MASA m/e (M+H)
345			4-(1-metil-1-([3-(trifluorometil)fenil]sulfonil)etil)-1-([3-(trifluorometil)fenil]sulfinil)acetilpiperidina	570
346			4-(1-metil-1-([3-(trifluorometil)fenil]sulfonil)etil)-1-[2-(fenilsulfonil)propanoil]piperidina	532
347			5-([4-(1-metil-1-([3-(trifluorometil)fenil]sulfonil)etil)piperidin-1-il]carbonil)-1H-benzimidazol	480
348			2-metil-5-([4-(1-metil-1-([3-(trifluorometil)fenil]sulfonil)etil)piperidin-1-il]carbonil)-1-fenil-1H-benzimidazol	570
349			1-[2-[(4-clorofenil)sulfonil]-2-metilpropanoil]-4-(1-metil-1-([3-(trifluorometil)fenil]sulfonil)etil)piperidina	580
350			3-(1H-indol-3-il)-1-[4-(1-metil-1-([3-(trifluorometil)fenil]sulfonil)etil)piperidin-1-il]-1-oxopropan-2-ol	523
351			1-ciclobutil-2-[4-(1-metil-1-([3-(trifluorometil)fenil]sulfonil)etil)piperidin-1-il]-2-oxo-1-feniletanol	524
352			1-[2-metil-2-(fenilsulfonil)propanoil]-4-(1-metil-1-([3-(trifluorometil)fenil]sulfonil)etil)piperidina	546
353			trifluoroacetato de 5-((2S)-2-hidroxi-3-[4-(1-metil-1-([3-(trifluorometil)fenil]sulfonil)etil)piperidin-1-il]-3-oxopropil)-1H-imidazol-3-ilo	474
354			5-cloro-2-([4-(1-metil-1-([3-(trifluorometil)fenil]sulfonil)etil)piperidin-1-il]carbonil)quinolin-4-ol	541

(Continuación)

Nº DE EJEMPLO	ESTRUCTURA	NOMBRE QUÍMICO	DATOS ESPECTRALES DE MASA m/e (M+H)
355		7-cloro-2-[[4-(1-metil-1-[[3-(trifluorometil)fenil]sulfonil]etil]piperidin-1-il]carbonil]quinolin-4-ol	541
356		6-cloro-2-[[4-(1-metil-1-[[3-(trifluorometil)fenil]sulfonil]etil]piperidin-1-il]carbonil]quinolin-4-ol	541
357		(2R)-1,1,1-trifluoro-3-[4-(1-metil-1-[[3-(trifluorometil)fenil]sulfonil]etil]piperidin-1-il]-3-oxo-2-fenilpropan-2-ol	538
358		2-[[4-(1-metil-1-[[3-(trifluorometil)fenil]sulfonil]etil]piperidin-1-il]carbonil]-6-(trifluorometil)quinolin-4-ol	575
359		(2R)-3-(1H-indol-3-il)-1-[4-(1-metil-1-[[3-(trifluorometil)fenil]sulfonil]etil]piperidin-1-il]-1-oxopropan-2-amina	522
360		4-(1-metil-1-[[3-(trifluorometil)fenil]sulfonil]etil)-1-(2-metil-2-[[3-(trifluorometil)fenil]sulfonil]propanoil)piperidina	614
361		1-(3-clorobenzoil)-4-(1-metil-1-[[3-(trifluorometil)fenil]sulfonil]etil]piperidina	474
362		2-[1,1-dimetil-2-[4-(1-metil-1-[[3-(trifluorometil)fenil]sulfonil]etil]piperidin-1-il]-2-oxoetoxi]-5-(trifluorometil)piridina	567
363		6-cloro-3-[[4-(1-metil-1-[[3-(trifluorometil)fenil]sulfonil]etil]piperidin-1-il]carbonil]quinolin-4-ol	541

Nº DE EJEMPLO	ESTRUCTURA	(Continuación)	
		NOMBRE QUÍMICO	DATOS ESPECTRALES DE MASA m/e (M+H)
364		6-fluoro-3-[[4-(1-metil-1-[[3-(trifluorometil)fenil]sulfonil]etil)piperidin-1-il]carbonil]quinolin-4-ol	525
365		7-cloro-3-[[4-(1-metil-1-[[3-(trifluorometil)fenil]sulfonil]etil)piperidin-1-il]carbonil]quinolin-4-ol	541
366		3-[[4-(1-metil-1-[[3-(trifluorometil)fenil]sulfonil]etil)piperidin-1-il]carbonil]-2-(trifluorometil)quinolina	559
367		2-[[4-(1-metil-1-[[3-(trifluorometil)fenil]sulfonil]etil)piperidin-1-il]carbonil]quinolin-4-ol	507
368		3-[[4-(1-metil-1-[[3-(trifluorometil)fenil]sulfonil]etil)piperidin-1-il]carbonil]quinolin-4-ol	507
369		1-[2-(4-clorofenil)-2-metilpropanoil]-4-(1-metil-1-[[3-(trifluorometil)fenil]sulfonil]etil)piperidina	516
370		2-[[4-(1-metil-1-[[3-(trifluorometil)fenil]sulfonil]etil)piperidin-1-il]carbonil]piridin-4-ol	457
371		3-{5-[4-(1-metil-1-[[3-(trifluorometil)fenil]sulfonil]etil)piperidin-1-il]-1,3,4-tiadiazol-2-il}piridina	497
372		2-[[4-(1-metil-1-[[3-(trifluorometil)fenil]sulfonil]etil)piperidin-1-il]carbonil]quinolina-4,8-diol	523
373		4-[[4-(1-metil-1-[[3-(trifluorometil)fenil]sulfonil]etil)piperidin-1-il]carbonil]-3-(trifluorometil)benzonitrilo	533

Nº DE EJEMPLO	ESTRUCTURA	(Continuación)	NOMBRE QUÍMICO	DATOS ESPECTRALES DE MASA m/e (M+H)
374			2-([4-(1-metil-1-([3-(trifluorometil)fenil]sulfonil)etil]piperidin-1-il]carbonil)quinolin-8-ol	507
375			5-cloro-6-([4-(1-metil-1-([3-(trifluorometil)fenil]sulfonil)etil]piperidin-1-il]carbonil)pirimidina-2,4-diol	508
376			5-([4-(1-metil-1-([3-(trifluorometil)fenil]sulfonil)etil]piperidin-1-il]carbonil)pirimidin-4-amina	457
377			2-([4-(1-metil-1-([3-(trifluorometil)fenil]sulfonil)etil]piperidin-1-il]carbonil)-7-(trifluorometil)quinolin-4-ol	575
378			2-([4-(1-metil-1-([3-(trifluorometil)fenil]sulfonil)etil]piperidin-1-il]carbonil)-4-(trifluorometil)piridina	509
379			3-([4-(1-metil-1-([3-(trifluorometil)fenil]sulfonil)etil]piperidin-1-il]carbonil)-2-(trifluorometil)piridina	509
380			5-([4-(1-metil-1-([3-(trifluorometil)fenil]sulfonil)etil]piperidin-1-il]carbonil)-2-(trifluorometil)piridina	509
381			4-(1-metil-1-([4-(trifluorometil)fenil]sulfonil)etil)-1-[3-(trifluorometoxi)benzoil]piperidina	524
382			4-(1-metil-1-([3-(trifluorometil)fenil]sulfonil)etil)-1-[3-(trifluorometoxi)benzoil]piperidina	524

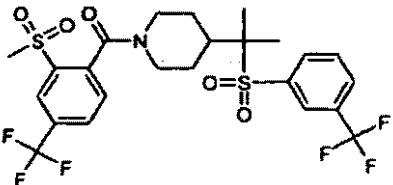
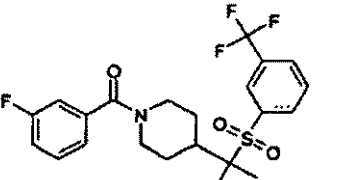
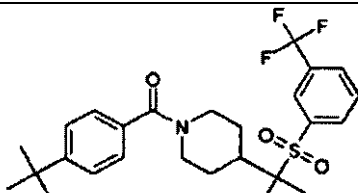
Nº DE EJEMPLO	ESTRUCTURA	(Continuación) NOMBRE QUÍMICO	DATOS ESPECTRALES DE MASA m/e (M+H) 459
383		5-fluoro-2-[[4-(1-metil-1-[[3-(trifluorometil)fenil]sulfonil]etil)piperidin-1-il]carbonil]piridina	
384		1-[(4-fenil-1,2,3-tiadiazol-5-il)carbonil]-4-(1-metil-1-[[3-(trifluorometil)fenil]sulfonil]etil)piperidina	524
385		1-[(4-isopropil-1,2,3-tiadiazol-5-il)carbonil]-4-(1-metil-1-[[3-(trifluorometil)fenil]sulfonil]etil)piperidina	490
386		1-(5-ciclopropil-1,3,4-tiadiazol-2-il)-4-(1-metil-1-[[3-(trifluorometil)fenil]sulfonil]etil)piperidina	460
387		1-(5-terc-butil-1,3,4-tiadiazol-2-il)-4-(1-metil-1-[[3-(trifluorometil)fenil]sulfonil]etil)piperidina	476
388		6-[4-(1-metil-1-[[3-(trifluorometil)fenil]sulfonil]etil)piperidin-1-il]nicotinonitrilo	438
389		4-(1-metil-1-[[3-(trifluorometil)fenil]sulfonil]etil)-1-[5-(trifluorometil)-1,3,4-tiadiazol-2-il]piperidina	488
390		2-[4-(1-metil-1-[[3-(trifluorometil)fenil]sulfonil]etil)piperidin-1-il]-5-(trifluorometil)piridina	481

Nº DE EJEMPLO	ESTRUCTURA	(Continuación)	NOMBRE QUÍMICO	DATOS ESPECTRALES DE MASA m/e (M+H)
391			1-[5-(4-fluorofenil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-4-(1-metil-1-[[3-(trifluorometil)fenil]sulfonil]etil)piperidina	498
392			4-(1-metil-1-[[3-(trifluorometil)fenil]sulfonil]etil)-1-{5-[4-(trifluorometil)fenil]-1,3,4-oxadiazol-2-il}piperidina	548
393			4-(1-metil-1-[[3-(trifluorometil)fenil]sulfonil]etil)-1-{5-[4-(trifluorometoxi)fenil]-1,3,4-oxadiazol-2-il}piperidina	563
394			1-[5-(2-clorofenil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-4-(1-metil-1-[[3-(trifluorometil)fenil]sulfonil]etil)piperidina	514
395			5-{[4-(1-metil-1-[[3-(trifluorometil)fenil]sulfonil]etil)piperidin-1-il]carbonil}piridin-3-ol	457
396			2-{6-[4-(1-metil-1-[[3-(trifluorometil)fenil]sulfonil]etil)piperidin-1-il]-7H-purin-7-il}etanol	498
397			2-{6-[4-(1-metil-1-[[3-(trifluorometil)fenil]sulfonil]etil)piperidin-1-il]-9H-purin-9-il}etanol	498
398			6-[4-(1-metil-1-[[3-(trifluorometil)fenil]sulfonil]etil)piperidin-1-il]-9H-purina	454

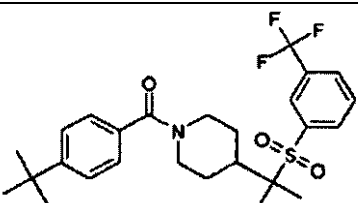
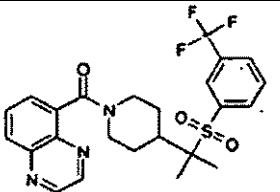
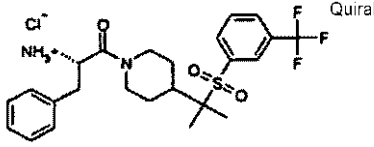
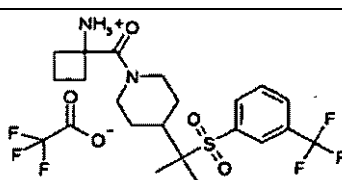
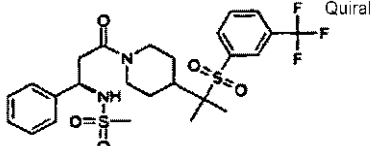
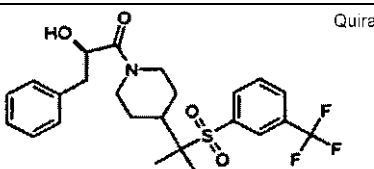
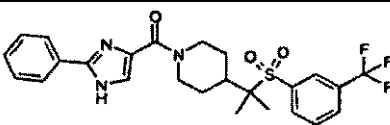
Nº DE EJEMPLO	ESTRUCTURA	(Continuación)	NOMBRE QUÍMICO	DATOS ESPECTRALES DE MASA m/e (M+H)
399			5-metil-2-[4-(1-metil-1-[[3-(trifluorometil)fenil]sulfonil]etil)piperidin-1-il]-4-fenoxipirimidina	520
400			trifluoroacetato de 2-[4-(1-metil-1-[[3-(trifluorometil)fenil]sulfonil]etil)piperidin-1-il]-1H-benzoimidazol-3-io	452
401			4-cloro-6-[4-(1-metil-1-[[3-(trifluorometil)fenil]sulfonil]etil)piperidin-1-il]pirimidina	448
402			N-(1-metil-1-fenilet)-2-[4-(1-metil-1-[[3-(trifluorometil)fenilo]sulfonil]etil)piperidin-1-il]acetamida	511
403			trifluoroacetato de 1-[2-(ciclopropilamino)-2-oxoetil]-4-(1-metil-1-[[3-(trifluorometil)fenil]sulfonil]etil)piperidinio	433
404			2-metil-2-[4-(1-metil-1-[[3-(trifluorometil)fenil]sulfonil]etil)piperidin-1-il]propanoato de etilo	450
405			1-[2-(4-clorofenoxi)etil]-4-(1-metil-1-[[3-(trifluorometil)fenil]sulfonil]etil)piperidina	490
406			trifluoroacetato de 1-[2-(tert-butilamino)-2-oxoetil]-4-(1-metil-1-[[3-(trifluorometil)fenil]sulfonil]etil)piperidinio	449

Los compuestos de la presente invención se evaluaron usando los diversos ensayos descritos anteriormente. Los datos para un conjunto representativo de compuestos de la presente invención obtenidos usando el Ejemplo de Ensayo 1 se proporcionan en la **Tabla 7**.

TABLA 7

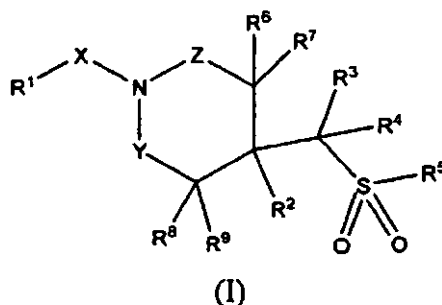
ESTRUCTURA	Cl ₅₀ de CaV2.2 (micromolar)
	0,15
	0,83
	0,49

(Continuación)

ESTRUCTURA	Cl ₅₀ de CaV2.2 (micromolar)
	0,79
	1,4
	0,49
	1,17
	0,36
	0,51
	1,39

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula estructural I:

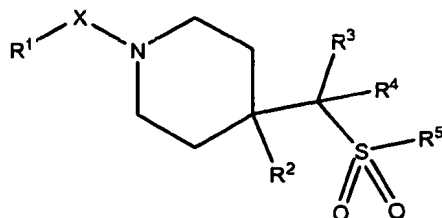


y sales farmacéuticamente aceptables del mismo y enantiómeros individuales y diastereómeros del mismo:

- 5 X es un enlace, $\text{CR}^{10}\text{R}^{11}$, $\text{C}=\text{O}$, $\text{C}=\text{ONR}^{10}$, CO_2 , SO_2 , arilo C_{6-10} o heteroarilo C_{5-10} ;
 Y es $\text{CR}^{10}\text{R}^{11}$, $\text{C}=\text{O}$ o está ausente;
 Z es $\text{CR}^{10}\text{R}^{11}$, $\text{C}=\text{O}$ o está ausente;
 R¹ es H, alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-7} , OR^{10} , $\text{C}(\text{O})\text{R}^{10}$, $(\text{CH}_2)_n$ heterociclo C_{5-10} , $(\text{CH}_2)_n$ arilo C_{6-10} , $(\text{CH}_2)_n$ heteroarilo C_{5-10} , arilo condensado o heteroarilo condensado, en los que dichos alquilo, cicloalquilo, heterociclo, arilo y heteroarilo están opcionalmente sustituidos con uno a tres grupos de R^a;
 10 R² es H, alquilo C_{1-4} y perfluoroalquilo C_{1-4} , cicloalquilo C_{3-5} , acirilo C_{6-10} , heteroarilo C_{5-10} , F, Cl, CN, $\text{NR}^{10}\text{R}^{11}$, en los que dichos alquilo, cicloalquilo, arilo y heteroarilo están opcionalmente sustituidos con uno a tres grupos de R^a;
 R³ y R⁴ está seleccionado cada uno independientemente entre H o alquilo C_{1-6} , perfluoroalquilo C_{1-4} , cicloalquilo C_{3-7} , arilo C_{6-10} , heteroarilo C_{5-10} , F, Cl, CN, OR^{10} , $\text{NR}^{10}\text{R}^{11}$, SO_2R^{10} , $\text{SO}_2\text{NR}^{10}\text{R}^{11}$, CO_2R^{10} , CONHR^{10} , $\text{CONR}^{10}\text{R}^{11}$ o R³ y R⁴ se unen para formar un anillo carbocíclico o heterocíclico de 3-7 miembros, en el que dichos alquilo, cicloalquilo, heterociclo, arilo y heteroarilo están opcionalmente sustituidos con de uno a tres grupos de R^a;
 15 R⁵ es arilo C_{6-10} , heteroarilo C_{5-10} , cicloalquilo C_{3-7} , heterociclo C_{5-10} , en los que dichos cicloalquilo, heterociclo, arilo y heteroarilo están opcionalmente sustituidos con de uno a tres grupos de R^a;
 R⁶, R⁷, R⁸ y R⁹ representan independientemente H, alquilo C_{1-4} y perfluoroalquilo C_{1-4} , cicloalquilo C_{3-6} , arilo C_{6-10} , heteroarilo C_{5-10} , F, Cl, CN, OR^{10} , $\text{NR}^{10}\text{R}^{11}$ o R⁸ y R⁹ se combinan con el átomo de carbono al que están unidos para poder formar C(O);
 20 R¹⁰ y R¹¹ está seleccionado cada uno independientemente entre H o alquilo C_{1-6} , $(\text{CH}_2)_n$ -fluoroalquilo C_{1-4} , cicloalquilo C_{3-7} , arilo C_{6-10} , heteroarilo C_{5-10} o R¹⁰ y R¹¹ se unen para formar un anillo carbocíclico o heterocíclico de 3-7 miembros con el átomo de carbono al que están unidos; dicho alquilo, arilo o heteroarilo opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos de R^a,
 n representa de 0 a 6, y
 R^a representa alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-7} , fluoroalquilo C_{1-4} , arilo C_{6-10} , heteroarilo C_{5-10} , halógeno, CN, $-\text{OCF}_3$, $-\text{OCHF}_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{CF}_3$, $-\text{C}(\text{OR}^{10})(\text{CF}_3)_2$, SR^{10} , $-\text{OR}^{10}$, $\text{NR}^{10}\text{R}^{11}$, SOR^{10} , SO_2R^{10} , $\text{NR}^{10}\text{COR}^{11}$, $\text{NR}^{10}\text{COOR}^{11}$, $\text{NR}^{10}\text{CONR}^{10}\text{R}^{11}$, $\text{NR}^{10}\text{SO}_2\text{NR}^{10}\text{R}^{11}$, $\text{SO}_2\text{NR}^{10}\text{R}^{11}$, $\text{NR}^{10}\text{SO}_2\text{R}^{11}$, CO_2R^{10} , $\text{CONR}^{10}\text{R}^{11}$, dichos arilo y heteroarilo opcionalmente sustituidos con 1 a 3 grupos de alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-7} , halógeno, CF_3 , CN u OR^{10} ; con la condición de que cuando X = SO_2 , el compuesto de fórmula I no puede ser 4-[(4-Clorobencenosulfonyl)(2,5-difluorofenil)metil]-1-(trifluorometanosulfonyl)piperidina; o 4-[(4-Clorobencenosulfonyl)(2,5-difluorofenil)metil]-1-(metanosulfonyl)piperidina; o cuando X = $\text{C}=\text{O}$, el compuesto de fórmula I no puede ser éster *terc*-butílico del ácido 4-[[[4-[[5-[2-(2-aminobenzotiazol-6-il)vinil]pirimidin-2-il]amino]fenil]sulfonyl]metil]piperidin-1-carboxílico, éster *terc*-butílico del ácido 4-[[[4-(5-vinilpirimidin-2-il)amino]fenil]sulfonyl]metil]piperidin-1-carboxílico; Ácido piperidincarboxílico, 4-[[[4-[[5-[(1E)-2-(3-metoxifenil)etenil]-2-pirimidinil]amino]fenil]sulfonyl]metil]-, 1,1-dimetiletil éster; Éster *terc*-butílico del ácido 4-[[[4-(bromofenil)sulfonyl]metil]piperidin-1-carboxílico; Ácido piperidincarboxílico, 4-[[[4-(fluorofenil)sulfonyl]metil]; Ácido piperidincarboxílico, 4-[[[2-(fluorofenil)sulfonyl]metil]-, 1,1-dimetiletil éster; Ácido piperidincarboxílico, 3-hidroxi-4-[[[4-(metiltio)fenil]sulfonyl]metil]-, 1,1-dimetiletil éster, (3R,4S); 4-[[[4-(clorobencenosulfonyl)(2,5-difluorofenil)metil]piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo; clorhidrato de 4-[[[4-(fluorofenil)sulfonyl]metil]-1-piperidincarboxilato; 4-[[[4-(fluorofenil)sulfonyl]metil]-1-piperidincarboxilato de *terc*-butilo; o Piperidina, 1-(bromoacetil)-4-[[[4-(metilfenil)sulfonyl]metil]; o cuando Y y Z son CH_2 , X no es $\text{CR}^{10}\text{R}^{11}$; o el compuesto de fórmula I no es piperidinil-1-(bromoacetil)-4-[[[4-(metilfenil)sulfonyl]metil], o benzonitrilil-4-[[[4-(fluorofenil)sulfonyl]metil]4-hidroxi-1-piperidinil]-2-(trifluorometilo).

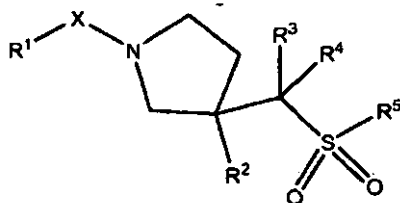
2. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que X es $\text{C}=\text{O}$, R¹ es $(\text{CH}_2)_n$ heterociclo C_{5-10} , $(\text{CH}_2)_n$ arilo C_{6-10} , $(\text{CH}_2)_n$ heteroarilo C_{5-10} , arilo condensado o heteroarilo condensado, y R⁵ es arilo C_{6-10} , heteroarilo C_{5-10} o heterociclo C_{5-10} , en los que dichos heterociclo, arilo y heteroarilo están opcionalmente sustituidos con de uno a tres grupos de R^a.

3. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 2, en el que R^1 es $(CH_2)_n$ arilo C_{6-10} .
4. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 2, en el que R^1 es $(CH_2)_n$ heteroarilo C_{5-10} .
5. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 representado por la siguiente fórmula estructural Ia:



Ia.

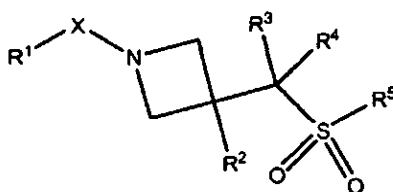
- 5 en la que X es C=O y R^2 es H, y sales farmacéuticamente aceptables del mismo y enantiómeros individuales y diastereómeros de los mismos.
6. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 5, en el que R^3 y R^4 son H o CH_3 , o uno de R^3 y R^4 es H y el otro es CH_3 , y R^1 y R^5 son independientemente fenilo, o piridilo opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos de R^a .
7. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 representado por la fórmula estructural Ib:



Ib.

- 10 en la que X es C=O y R^2 es H, y sales farmacéuticamente aceptables del mismo y enantiómeros individuales y diastereómeros del mismo.

8. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 representado por la fórmula estructural Ic:



Ic.

- 15 en la que X es C=O y R^2 es H, y sales farmacéuticamente aceptables del mismo y enantiómeros individuales y diastereómeros del mismo.

9. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 que es:

- 1-benzoil-4-(1-metil-1-[[3-(trifluorometil)fenil]sulfonyl]etil)piperidina;
 4-(1-[[3-(trifluorometil)fenil]sulfonyl]etil)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo;
 4-(1-metil-1-[[3-(trifluorometil)fenil]sulfonyl]etil)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo;
 1-benzoil-4-(1-metil-1-[[3-(trifluorometil)fenil]sulfonyl]etil)piperidina;
 1-[2-(metilsulfonyl)-4-(trifluorometoxi)benzoi]-4-(1-metil-1-[[3-(trifluorometil)fenil]sulfonyl]etil)piperidina;
 2-(ciclopropilsulfonyl)-3-[[4-(1-metil-1-[[3-(trifluorometil)fenil]sulfonyl]etil)piperidin-1-il]carbonil]-6-(trifluorometil)piridina;
 1-[4-(ciclopropilo)-2,5-bis(metilsulfonyl)benzoi]-4-(1-metil-1-[[3-(trifluorometil)fenil]sulfonyl]etil)piperidina;
 1-[4-(ciclopropilo)-2,6-bis(metiltio)benzoi]-4-(1-metil-1-[[3-(trifluorometil)fenil]sulfonyl]etil)piperidina;
 2-[[1-metil-1-[[2-(metilsulfonyl)-4-(trifluorometoxi)benzoi]piperidin-4-il]etil]sulfonyl]-6-(trifluorometil)piridina;
 4-(1-metil-1-[[6-(trifluorometil)piridin-2-il]sulfonyl]etil)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo;

- 1-[5-fluoro-2-(metilsulfonyl)benzoyl]-3-(1-metil)-1-[[3-(trifluorometil)fenil]-sulfonyl]etil]azetidina;
 3-(1-[[3-(trifluorometil)fenil]sulfonyl]etil]azetidina-1-carboxilato de *terc*-butilo;
 3-(1-metil-1-[[3-(trifluorometil)fenil]sulfonyl]etil]azetidina-1-carboxilato de *terc*-butilo;
 3-[4-(1-metil-1-[[3-(trifluorometil)fenil]sulfonyl]etil]piperidin-1-il]quinolina;
 5 1-[[2-bromo-4-(trifluorometil)fenil]sulfonyl]-4-(1-metil-1-[[3-(trifluorometil)fenil]-sulfonyl]etil]piperidina;
 1-[4-(metilsulfonyl)-2-(trifluorometoxi)benzoyl]-4-[[3-(trifluorometil)fenil]sulfonyl]etil]piperidina;
 1-[5-fluoro-2-(metilsulfonyl)benzoyl]-4-[[3-(trifluorometil)fenil]sulfonyl]etil]piperidina;
 1-[2-(metilsulfonyl)-4-(trifluorometil)benzoyl]-4-[[3-(trifluorometil)fenil]sulfonyl]etil]piperidina;
 1-[2-cloro-4-(metilsulfonyl)benzoyl]-4-[[3-(trifluorometil)fenil]sulfonyl]etil]piperidina;
 10 1-[5-fluoro-2-(metil-sulfonyl)benzoyl]-4-[[4-fluorofenil]sulfonyl]-etil]piperidina;
 4-[[4-fluorofenil]-sulfonyl]etil]-1-[4-(metilsulfonyl)-2-(trifluorometoxi)benzoyl]piperidina;
 4-[[4-clorofenil]-sulfonyl]etil]-1-[5-fluoro-2-(metil-sulfonyl)benzoyl]piperidina;
 4-[[4-clorofenil]sulfonyl]etil]-1-[4-(metilsulfonyl)-2-(trifluorometoxi)benzoyl]-piperidina;
 4-[[4-clorofenil]sulfonyl]etil]-1-[4-(metilsulfonyl)-2-(trifluorometoxi)benzoyl]piperidina;
 15 1-[3,5-di-*terc*-butil-4-metoxibenzoil]-4-[[4-fluorofenil]sulfonyl]etil]piperidina;
 4-[[4-clorofenil]sulfonyl]etil]-1-(3,5-di-*terc*-butil-4-metoxibenzoil)piperidina;
 1-[4-(difluorometoxi)-2-(metilsulfonyl)benzoyl]-4-[[3-(trifluorometil)fenil]sulfonyl]etil]piperidina;
 4-[[4-fluorofenil]-sulfonyl]etil]-1-[2-(metilsulfonyl)-4-(trifluorometil)benzoyl]piperidina;
 1-[4-(difluorometoxi)-2-(metilsulfonyl)benzoyl]-4-[[4-fluorofenil]sulfonyl]etil]piperidina;
 20 4-[[4-clorofenil]sulfonyl]etil]-1-[2-(metilsulfonyl)-4-(trifluorometil)benzoyl]piperidina;
 4-[[4-clorofenil]sulfonyl]etil]-1-[4-(difluorometoxi)-2-(metilsulfonyl)benzoyl]piperidina;
 1-[2-(metilsulfonyl)-4-(trifluorometoxi)benzoyl]-4-[[3-(trifluorometil)fenil]sulfonyl]etil]piperidina;
 4-[[4-clorofenil]sulfonyl]etil]-1-[2-(metilsulfonyl)-4-(trifluorometoxi)benzoyl]piperidina;
 25 1-[4-(metilsulfonyl)-2-(trifluorometoxi)benzoyl]-4-(1-[[3-(trifluorometil)fenil]-sulfonyl]etil]piperidina;
 1-[4-(metilsulfonyl)-2-(trifluorometoxi)benzoyl]-4-((1S)-1-[[3-(trifluorometil)fenil]-sulfonyl]etil]piperidina;
 1-[4-(metilsulfonyl)-2-(trifluorometoxi)benzoyl]-4-((1R)-1-[[3-(trifluorometil)fenil]-sulfonyl]etil]piperidina;
 4-1-[[4-fluorofenil]sulfonyl]etil]-1-[4-(metilsulfonyl)-2-(trifluorometoxi)benzoyl]-piperidina;
 4-1-[[4-clorofenil]sulfonyl]etil]-1-[4-(metilsulfonyl)-2-(trifluorometoxi)benzoyl]-piperidina;
 30 4-1-[[4-clorofenil]sulfonyl]etil]-1-[5-fluoro-2-(metilsulfonyl)benzoyl]piperidina;
 1-[5-fluoro-2-(metilsulfonyl)benzoyl]-4-(1-[[3-(trifluorometil)fenil]sulfonyl]etil]-piperidina;
 1-[2-(metilsulfonyl)-4-(trifluorometil)benzoyl]-4-(1-[[3-(trifluorometil)fenil]sulfonyl]-etil]piperidina;
 4-(1-[[3-(trifluorometil)fenil]sulfonyl]etil]piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo;
 1-[2-(metilsulfonyl)-4-(trifluorometoxi)benzoyl]-4-((1S)-1-[[3-(trifluorometil)fenil]-sulfonyl]etil]piperidina;
 35 1-[4-(difluorometoxi)-2-(metilsulfonyl)benzoyl]-4-((1S)-1-[[3-(trifluorometil)fenil]-sulfonyl]etil]piperidina;
 1-[2-(metilsulfonyl)-4-(trifluorometoxi)benzoyl]-4-((1R)-1-[[3-(trifluorometil)fenil]-sulfonyl]etil]piperidina;
 1-[4-(difluorometoxi)-2-(metilsulfonyl)benzoyl]-4-((1R)-1-[[3-(trifluorometil)fenil]-sulfonyl]etil]piperidina;
 1-[4-(ciclopropiloxi)-2,6-bis(metilsulfonyl)benzoyl]-4-((1S)-1-[[3-(trifluorometil)fenil]-sulfonyl]etil]piperidina;
 1-[4-(ciclopropiloxi)-2,6-bis(metilsulfonyl)benzoyl]-4-((1R)-1-[[3-(trifluorometil)fenil]-sulfonyl]etil]piperidina;
 40 2-(ciclopropilsulfonyl)-6-(trifluorometil)-3-[[4-((1S)-1-[[3-(trifluorometil)fenil]-sulfonyl]etil]piperidin-1-il]carbonil]piridina;
 2-(ciclopropilsulfonyl)-6-(trifluorometil)-3-[[4-((1R)-1-[[3-(trifluorometil)fenil]sulfonyl]-etil]piperidin-1-il]carbonil]piridina;
 3-cloro-5-(trifluorometil)-2-[[4-((1S)-1-[[3-(trifluorometil)fenil]sulfonyl]etil]piperidin-1-il]carbonil]piridina;
 45 3-cloro-5-(trifluorometil)-2-[[4-((1S)-1-[[3-(trifluorometil)fenil]sulfonyl]etil]piperidin-1-il]carbonil]piridina;
 3-(metilsulfonyl)-5-(trifluorometil)-2-[[4-((1S)-1-[[3-(trifluorometil)fenil]sulfonyl]-etil]piperidin-1-il]carbonil]piridina;
 3-(metilsulfonyl)-5-(trifluorometil)-2-[[4-((1S)-1-[[3-(trifluorometil)fenil]sulfonyl]-etil]piperidin-1-il]carbonil]piridina;
 3-(ciclopropilsulfonyl)-5-(trifluorometil)-2-[[4-((1S)-1-[[3-(trifluorometil)fenil]sulfonyl]-etil]piperidin-1-il]carbonil]piridina;
 50 3-(ciclopropilsulfonyl)-5-(trifluorometil)-2-[[4-((1S)-1-[[3-(trifluorometil)fenil]-sulfonyl]etil]piperidin-1-il]carbonil]piridina;
 4-(ciclopropil[[3-(trifluorometil)fenil]sulfonyl]etil)-1-[5-fluoro-2-(metilsulfonyl)-benzoyl]piperidina;
 4-(ciclopropil[[3-(trifluorometil)fenil]sulfonyl]etil)-1-[4-(metilsulfonyl)-2-(trifluorometoxi)benzoyl]piperidina;
 1-[4-(metilsulfonyl)-2-(trifluorometoxi)benzoyl]-4-(1-metil-1-[[3-(trifluorometil)fenil]-sulfonyl]etil]piperidina;
 55 1-[2-(metilsulfonyl)-4-(trifluorometil)benzoyl]-4-(1-metil-1-[[3-(trifluorometil)fenil]-sulfonyl]etil]piperidina;
 1-[5-fluoro-2-(metilsulfonyl)benzoyl]-4-(1-metil-1-[[3-(trifluorometil)fenil]-sulfonyl]etil]piperidina;
 1-(3-fluorobenzoil)-4-(1-metil-1-[[3-(trifluorometil)fenil]sulfonyl]etil]piperidina;
 1-(3-metilbenzoil)-4-(1-metil-1-[[3-(trifluorometil)fenil]sulfonyl]etil]piperidina;
 1-(3-metoxibenzoil)-4-(1-metil-1-[[3-(trifluorometil)fenil]sulfonyl]etil]piperidina;
 60 1-(4-isopropilbenzoil)-4-(1-metil-1-[[3-(trifluorometil)fenil]sulfonyl]etil]piperidina;
 1-(4-*terc*-butilbenzoil)-4-(1-metil-1-[[3-(trifluorometil)fenil]sulfonyl]etil]piperidina;
 4-(1-metil-1-[[3-(trifluorometil)fenil]sulfonyl]etil)-1-(1,3-oxazol-2-ilcarbonil)piperidina;
 2-cloro-3-[[4-(1-metil-1-[[3-(trifluorometil)fenil]sulfonyl]etil]piperidin-1-il]carbonil]quinoxalina;
 4-(1-metil-1-[[3-(trifluorometil)fenil]sulfonyl]etil)-1-[2-(trifluorometoxi)benzoyl]-piperidina;
 65 1-[2-(difluorometoxi)benzoyl]-4-(1-metil-1-[[3-(trifluorometil)fenil]sulfonyl]-etil]piperidina;
 1-[4-(difluorometoxi)benzoyl]-4-(1-metil-1-[[3-(trifluorometil)fenil]sulfonyl]-etil]piperidina;

- 6-fluoro-2-[[4-(1-metil-1-[[3-(trifluorometil)fenil]sulfonil]etil)piperidin-1-il]carbonil]-1H-benzoimidazol;
 4-(metiltio)-2-[[4-(1-metil-1-[[3-(trifluorometil)fenil]sulfonil]etil)piperidin-1-il]carbonil]fenol;
 6-cloro-2-[[4-(1-metil-1-[[3-(trifluorometil)fenil]sulfonil]etil)piperidin-1-il]carbonil]-1H-benzoimidazol;
 1-(3,5-di-*terc*-butil-4-metoxibenzoil)-4-(1-metil-1-[[3-(trifluorometil)fenil]sulfonil]-etil)piperidina;
 5 4-(1-metil-1-[[3-(trifluorometil)fenil]sulfonil]etil)-1-[3-(1H-tetrazol-1-il)benzoil]piperidina;
 1-(3-ciclopropilbenzoil)-4-(1-metil-1-[[3-(trifluorometil)fenil]sulfonil]etil)piperidina;
 4-(1-metil-1-[[3-(trifluorometil)fenil]sulfonil]etil)-1-(1,3-tiazol-4-ilcarbonil)piperidina;
 1-[(2,4-dimetil-1,3-tiazol-5-il)carbonil]-4-(1-metil-1-[[3-(trifluorometil)fenil]sulfonil]-etil)piperidina;
 3-[[4-(1-metil-1-[[3-(trifluorometil)fenil]sulfonil]etil)piperidin-1-il]carbonil]pirazolo-[1,5-a]pirimidina;
 10 2-[[4-(1-metil-1-[[3-(trifluorometil)fenil]sulfonil]etil)piperidin-1-il]carbonil]pirazolo-[1,5-a]piridina;
 1-[4-(metilsulfonil)-2-(trifluorometoxi)benzoil]-4-(1-metil-1-[[3-(trifluorometoxi)fenil]sulfonil]etil)piperidina;
 1-[2-(metilsulfonil)-4-(trifluorometil)benzoil]-4-(1-metil-1-[[3-(trifluorometoxi)fenil]-sulfonil]etil)piperidina;
 1-[5-fluoro-2-(metilsulfonil)benzoil]-4-(1-metil-1-[[3-(trifluorometoxi)fenil]-sulfonil]etil)piperidina;
 1-[4-cloro-2-(metilsulfonil)benzoil]-4-(1-metil-1-[[3-(trifluorometoxi)fenil]sulfonil]-etil)piperidina;
 15 1-benzoil-4-(1-metil-1-[[3-(trifluorometoxi)fenil]sulfonil]etil)piperidina;
 1-(3-fluorobenzoil)-4-(1-metil-1-[[3-(trifluorometoxi)fenil]sulfonil]etil)piperidina;
 1-(3-metilbenzoil)-4-(1-metil-1-[[3-(trifluorometoxi)fenil]sulfonil]etil)piperidina;
 4-(1-metil-1-[[3-(trifluorometoxi)fenil]sulfonil]etil)-1-[2-(trifluorometoxi)benzoil]-piperidina;
 1-[2-(difluorometoxi)benzoil]-4-(1-metil-1-[[3-(trifluorometoxi)fenil]sulfonil]etil)-piperidina;
 20 1-[3-(difluorometoxi)benzoil]-4-(1-metil-1-[[3-(trifluorometoxi)fenil]sulfonil]etil)-piperidina;
 1-[4-(difluorometoxi)benzoil]-4-(1-metil-1-[[3-(trifluorometoxi)fenil]sulfonil]etil)-piperidina;
 1-[3-(metilsulfonil)benzoil]-4-(1-metil-1-[[3-(trifluorometil)fenil]sulfonil]etil)-piperidina;
 1-[4-metoxi-3-(metilsulfonil)benzoil]-4-(1-metil-1-[[3-(trifluorometoxi)fenil]-sulfonil]etil)piperidina;
 1-[4-(difluorometoxi)-3-(metilsulfonil)benzoil]-4-(1-metil-1-[[3-(trifluorometoxi)fenil]sulfonil]etil)piperidina;
 25 1-[4-metoxi-2-(metilsulfonil)benzoil]-4-(1-metil-1-[[3-(trifluorometoxi)fenil]-sulfonil]etil)piperidina;
 1-[4-metoxi-2-(metilsulfonil)benzoil]-4-(1-metil-1-[[3-(trifluorometil)fenil]sulfonil]-etil)piperidina;
 1-[4-metoxi-3-(metilsulfonil)benzoil]-4-(1-metil-1-[[3-(trifluorometil)fenil]-sulfonil]etil)piperidina;
 1-[4-(difluorometoxi)-3-(metilsulfonil)benzoil]-4-(1-metil-1-[[3-(trifluorometil)fenil]-sulfonil]etil)piperidina;
 1-[5-(difluorometoxi)-2-(metilsulfonil)benzoil]-4-(1-metil-1-[[3-(trifluorometoxi)fenil]sulfonil]etil)piperidina;
 30 1-[3-fluoro-2-(metilsulfonil)benzoil]-4-(1-metil-1-[[3-(trifluorometil)fenil]-sulfonil]etil)piperidina;
 1-[4-fluoro-2-(metilsulfonil)benzoil]-4-(1-metil-1-[[3-(trifluorometil)fenil]-sulfonil]etil)piperidina;
 1-[4,5-difluoro-2-(metilsulfonil)benzoil]-4-(1-metil-1-[[3-(trifluorometil)fenil]-sulfonil]etil)piperidina;
 1-[2-(etilsulfonil)-4,5-difluorobenzoil]-4-(1-metil-1-[[3-(trifluorometil)fenil]-sulfonil]etil)piperidina;
 1-[5-(difluorometoxi)-2-(metilsulfonil)benzoil]-4-(1-metil-1-[[3-(trifluorometil)fenil]sulfonil]etil)piperidina;
 35 1-[4-(difluorometoxi)-2-(metilsulfonil)benzoil]-4-(1-metil-1-[[3-(trifluorometoxi)fenil]sulfonil]etil)piperidina;
 1-[4-(difluorometoxi)-2-(metilsulfonil)benzoil]-4-(1-metil-1-[[3-(trifluorometil)fenil]sulfonil]etil)piperidina;
 4-[[4-(1-metil-1-[[3-(trifluorometil)fenil]sulfonil]etil)piperidin-1-il]carbonil]benzoato de metilo;
 2,2,2-trifluoro-1-(4-[[4-(1-metil-1-[[3-(trifluorometil)fenil]sulfonil]etil)piperidin-1-il]carbonil]fenil)etanona;
 1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-(4-[[4-(1-metil-1-[[3-(trifluorometil)fenil]sulfonil]-etil)piperidin-1-il]carbonil]fenil)propan-2-
 40 ol;
 N-metil-4-[[4-(1-metil-1-[[3-(trifluorometil)fenil]sulfonil]etil)piperidin-1-il]carbonil]benzamida;
 N-ciclopropil-4-[[4-(1-metil-1-[[3-(trifluorometil)fenil]sulfonil]etil)piperidin-1-il]carbonil]benzamida;
 N-*terc*-butil-4-[[4-(1-metil-1-[[3-(trifluorometil)fenil]sulfonil]etil)piperidin-1-il]carbonil]benzamida;
 1-[4-(azetidil-1-ilcarbonil)benzoil]-4-(1-metil-1-[[3-(trifluorometil)fenil]sulfonil]etil)-piperidina;
 45 4-(1-metil-1-[[3-(trifluorometil)fenil]sulfonil]etil)-1-[4-(pirrolidin-1-ilcarbonil)benzoil]piperidina;
 3-(metilsulfonil)-2-[[4-(1-metil-1-[[3-(trifluorometil)fenil]sulfonil]etil)piperidin-1-il]carbonil]quinolina;
 1-[4-(*terc*-butiltio)benzoil]-4-(1-metil-1-[[3-(trifluorometil)fenil]sulfonil]etil)-piperidina;
 1-[4-(*terc*-butilsulfonil)benzoil]-4-(1-metil-1-[[3-(trifluorometil)fenil]sulfonil]etil)-piperidina;
 4-(metilsulfonil)-3-[[4-(1-metil-1-[[3-(trifluorometil)fenil]sulfonil]etil)piperidin-1-il]carbonil]fenol;
 50 4-{1-[[3-(clorofenil)sulfonil]-1-metiletil]-1-[4,5-difluoro-2-(metilsulfonil)benzoil]-piperidina;
 4-{1-[[3-(clorofenil)sulfonil]-1-metiletil]-1-[2-(metilsulfonil)-4-(trifluorometil)-benzoil]piperidina;
 4-{1-[[3-(clorofenil)sulfonil]-1-metiletil]-1-[4-(difluorometoxi)-2-(metilsulfonil)-benzoil]piperidina;
 4-{1-[[3-(clorofenil)sulfonil]-1-metiletil]-1-[5-(difluorometoxi)-2-(metilsulfonil)-benzoil]piperidina;
 4-{1-[[3-(clorofenil)sulfonil]-1-metiletil]-1-[5-fluoro-2-(metilsulfonil)-benzoil]piperidina;
 55 1-[4-(*terc*-butiltio)-2-clorobenzoil]-4-(1-metil-1-[[3-(trifluorometil)fenil]sulfonil]-etil)piperidina;
 1-[4-(*terc*-butilsulfonil)-2-clorobenzoil]-4-(1-metil-1-[[3-(trifluorometil)fenil]-sulfonil]etil)piperidina;
 1-[2-bromo-4-(*terc*-butilsulfonil)benzoil]-4-(1-metil-1-[[3-(trifluorometil)fenil]sulfonil]-etil)piperidina;
 1-[4-(*terc*-butilsulfonil)-2-(metilsulfonil)benzoil]-4-(1-metil-1-[[3-(trifluorometil)fenil]sulfonil]etil)piperidina;
 1-[(1-metil-1H-pirazol-4-il)carbonil]-4-(1-metil-1-[[3-(trifluorometil)fenil]-sulfonil]etil)piperidina;
 60 2-cloro-4-metil-6-[[4-(1-metil-1-[[3-(trifluorometil)fenil]sulfonil]etil)piperidin-1-il]carbonil]pirimidina;
 3-cloro-6-[[4-(1-metil-1-[[3-(trifluorometil)fenil]sulfonil]etil)piperidin-1-il]carbonil]piridazina;
 2-metoxi-5-[[4-(1-metil-1-[[3-(trifluorometil)fenil]sulfonil]etil)piperidin-1-il]carbonil]pirazina;
 5-[[4-(1-metil-1-[[3-(trifluorometil)fenil]sulfonil]etil)piperidin-1-il]carbonil]-1,3-benzotiazol;
 1-[2-(1H-imidazol-2-il)benzoil]-4-(1-metil-1-[[3-(trifluorometil)fenil]sulfonil]etil)-piperidina;
 65 4-[[4-(1-metil-1-[[3-(trifluorometil)fenil]sulfonil]etil)piperidin-1-il]carbonil]-1,3-dihidro-2H-imidazol-2-ona;
 5-[[4-(1-metil-1-[[3-(trifluorometil)fenil]sulfonil]etil)piperidin-1-il]carbonil]-quinoxalina;

- 1-[4-hidroxi-2-(metilsulfonil)benzoi]-4-(1-metil-1-[[3-(trifluorometil)fenil]-sulfonil]etil)piperidina;
 1-[4-cloro-2-(metilsulfonil)benzoi]-4-(1-metil-1-[[3-(trifluorometil)fenil]-sulfonil]etil)piperidina;
 1-[4-bromo-2-(metilsulfonil)benzoi]-4-(1-metil-1-[[3-(trifluorometil)fenil]-sulfonil]etil)piperidina;
 1-[[4-fluoro-2-(metilsulfonil)fenil]acetil]-4-(1-metil-1-[[3-(trifluorometil)fenil]-sulfonil]etil)piperidina;
 5 1-[[2-(metilsulfonil)fenil]acetil]-4-(1-metil-1-[[3-(trifluorometil)fenil]-sulfonil]etil)piperidina;
 1-[[5-cloro-2-(metilsulfonil)fenil]acetil]-4-(1-metil-1-[[3-(trifluorometil)fenil]-sulfonil]etil)piperidina;
 4-(1-[[3,5-bis(trifluorometil)fenil]sulfonil]-1-metiletil)-1-[4-(*terc*-butilsulfonil)benzoi]-piperidina;
 4-(1-[[3,5-bis(trifluorometil)fenil]sulfonil]-1-metiletil)-1-[4-(*terc*-butilsulfonil)-2-clorobenzoil]piperidina;
 4-(1-[[3,5-bis(trifluorometil)fenil]sulfonil]-1-metiletil)-1-[4-(*terc*-butilsulfonil)-2-(metilsulfonil)ben-zoi]piperidina;
 10 2-metil-6-[[4-(1-metil-1-[[3-(trifluorometil)fenil]sulfonil]etil)piperidin-1-il]carbonil]-1H-benzimidazol;
 1-[2-cloro-4-(isopropilsulfonil)benzoi]-4-(1-metil-1-[[3-(trifluorometil)fenil]sulfonil]-etil)piperidina;
 1-[4-(isopropilsulfonil)-2-(metilsulfonil)benzoi]-4-(1-metil-1-[[3-(trifluorometil)fenil]-sulfonil]etil)piperidina;
 2-metil-5-[[4-(1-metil-1-[[3-(trifluorometil)fenil]sulfonil]etil)piperidin-1-il]carbonil]-1,3-benzotiazol;
 1-[4-(5-ciclopropil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-2-(metilsulfonil)benzoi]-4-(1-metil-1-[[3-(trifluorometil)fenil]sulfonil]etil)piperidina;
 15 1-(2,6-difluoro-4-metoxibenzoil)-4-(1-metil-1-[[3-(trifluorometil)fenil]sulfonil]-etil)piperidina;
 1-[4-metoxi-2,6-bis(metilsulfonil)benzoi]-4-(1-metil-1-[[3-(trifluorometil)fenil]-sulfonil]etil)piperidina;
 4-{1-[[3-fluorofenil]sulfonil]-1-metiletil}-1-[2-(metilsulfonil)-4-(trifluorometoxi)-benzoi]piperidina;
 1-[4-(difluorometoxi)-2-(metilsulfonil)benzoi]-4-{1-[[3-fluorofenil]sulfonil]-1-metiletil}piperidina;
 20 1-[4-(etilsulfonil)-2-(trifluorometil)benzoi]-4-(1-metil-1-[[3-(trifluorometil)fenil]-sulfonil]etil)piperidina;
 4-(1-metil-1-[[3-(trifluorometil)fenil]sulfonil]etil)-1-[2,4,6-tris(metilsulfonil)-benzoi]piperidina;
 4-(1-metil-1-[[3-(trifluorometil)fenil]sulfonil]etil)-1-[4-(2,2,2-trifluoroetil)sulfonil]-2-(trifluorometil)benzoi]piperidina;
 5-[4-{4-(1-metil-1-[[3-(trifluorometil)fenil]sulfonil]etil)piperidin-1-il]carbonil}-3-(trifluorometoxi)fenil]pirimidina;
 1-{3-(trifluorometoxi)-4-[4-(2-{3-(trifluorometil)fenil}sulfonil)propan-2-il]piperidin-1-carbonil}fenil]piridina-2(1H)-ona;
 25 5-(3-(metilsulfonil)-4-{4-(1-metil-1-[[3-(trifluorometil)fenil]sulfonil]etil)piperidin-1-il]carbonil}fenil]pirimidina;
 1-[2,6-bis(metilsulfonil)-4-(trifluorometoxi)benzoi]-4-(1-metil-1-[[3-(trifluorometil)fenil]sulfonil]etil)piperidina;
 1-(3-(metilsulfonil)-4-{4-{1-metil-1-[[3-(trifluorometil)fenil]sulfonil]etil)piperidin-1-il]carbonil}fenil]piridin-2(1H)-ona;
 2-[2-{4-(1-metil-1-[[3-(trifluorometil)fenil]sulfonil]etil)piperidin-1-il]carbonil}-5-(trifluorometoxi)fenoxi]piridina;
 4-(1-metil-1-[[3-(trifluorometil)fenil]sulfonil]etil)-1-[2-(1H-1,2,4-triazol-1-il)-4-(trifluorometoxi)ben-zoi]piperidina;
 30 1-[2-{4-(1-metil-1-[[3-(trifluorometil)fenil]sulfonil]etil)piperidin-1-il]carbonil}-5-(trifluorometoxi)fenil]piridin-2(1H)-ona;
 1-[2-{4-(1-metil-1-[[3-(trifluorometil)fenil]sulfonil]etil)piperidin-1-il]carbonil}-5-(trifluorometoxi)fenil]-1,2-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona;
 1-[4-(ciclopropilsulfonil)-2-(trifluorometoxi)benzoi]-4-(1-metil-1-[[3-(trifluorometil)-fenil]sulfonil]etil)piperidina;
 35 3-{[4-(1-metil-1-[[3-(trifluorometil)fenil]sulfonil]etil)piperidin-1-il]carbonil}quinoxalin-2-ol;
 1-[2,4-bis(ciclopropilsulfonil)benzoi]-4-(1-metil-1-[[3-(trifluorometil)fenil]-sulfonil]etil)piperidina;
 1-[4-(ciclopropiloxi)-2-(metilsulfonil)benzoi]-4-(1-metil-1-[[3-(trifluorometil)fenil]-sulfonil]etil)piperidina;
 1-[4-(ciclopropilsulfonil)benzoi]-4-(1-metil-1-[[3-(trifluorometil)fenil]sulfonil]-etil)piperidina;
 1-(5-(ciclopropiloxi)-2-{4-(1-metil-1-[[3-(trifluorometil)fenil]sulfonil]etil)piperidin-1-il]carbonil}fenil)-1,2-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona;
 40 3-[(1-metil-1-{1-[2-(metilsulfonil)-4-(trifluorometoxi)benzoi]piperidin-4-il}etil)sulfonil]-5-(trifluorometil)piridina;
 3-[(1-1-[4-(difluorometoxi)-2-(metilsulfonil)benzoi]piperidin-4-il)-1-metiletil)sulfonil]-5-(trifluorometil)piridina;
 3-[(1-1-[4-(ciclopropiloxi)-2-(metilsulfonil)benzoi]piperidin-4-il)-1-metiletil)sulfonil]-5-(trifluorometil)piridina;
 1-[4-(ciclopropilsulfonil)-3-fluorobenzoil]-4-(1-metil-1-[[3-(trifluorometil)fenil]-sulfonil]etil)piperidina;
 45 1-[4-bromo-2-(ciclopropilsulfonil)benzoi]-4-(1-etil-1-[[3-(trifluorometil)fenil]-sulfonil]etil)piperidina;
 1-[4-(ciclopropilsulfonil)-2-fluorobenzoil]-4-(1-metil-1-[[3-(trifluorometil)fenil]-sulfonil]etil)piperidina;
 1-[4-(ciclopropilsulfonil)-2-metoxibenzoil]-4-(1-metil-1-[[3-(trifluorometil)fenil]-sulfonil]etil)piperidina;
 2-cloro-3-{[4-(1-metil-1-[[3-(trifluorometil)fenil]sulfonil]etil)piperidin-1-il]carbonil}-6-(trifluorometil)piridina;
 2-[(1-metil-1-{1-[2-(metilsulfonil)-4-(trifluorometoxi)benzoi]piperidin-4-il}etil)sulfonil]-6-(trifluorometil)piridina;
 50 2-[(1-1-[4-(difluorometoxi)-2-(metilsulfonil)benzoi]piperidin-4-il)-1-metiletil)sulfonil]-6-(trifluorometil)piridina;
 2-[(1-1-[4-(ciclopropiloxi)-2-(metilsulfonil)benzoi]piperidin-4-il)-1-metiletil)sulfonil]-6-(trifluorometil)piridina;
 2-[(1-metil-1-{1-[2-(metilsulfonil)-4-(trifluorometoxi)benzoi]piperidin-4-il}etil)sulfonil]-4-(trifluorometil)piridina;
 2-[(1-1-[4-(difluorometoxi)-2-(metilsulfonil)benzoi]piperidin-4-il)-1-metiletil)sulfonil]-4-(trifluorometil)piridina;
 2-[(1-1-[4-(ciclopropiloxi)-2-(metilsulfonil)benzoi]piperidin-4-il)-1-metiletil)sulfonil]-4-(trifluorometil)piridina;
 55 3-[(1-metil-1-{1-[4-(2,2,2-trifluoroetil)sulfonil]-2-(trifluorometil)benzoi]piperidin-4-il}etil)sulfonil]-5-(trifluorometil)piridina;
 2-(metilsulfonil)-3-{[4-(1-metil-1-[[3-(trifluorometil)fenil]sulfonil]etil)piperidin-1-il]carbonil}-6-(trifluorometil)piridina;
 1-[4-(ciclopropiloxi)-2-(metilsulfonil)benzoi]-4-(1-[[3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]sulfonil]-1-metiletil)piperidina;
 1-[4-(ciclopropilsulfonil)-2-(difluorometoxi)benzoi]-4-(1-metil-1-[[3-(trifluorometil)fenil]sulfonil]etil)piperidina;
 60 2-(ciclobutiloxi)-5-{[4-(1-metil-1-[[3-(trifluorometil)fenil]sulfonil]etil)piperidin-1-il]carbonil}piridina;
 3-(metilsulfonil)-2-{[4-(1-metil-1-[[3-(trifluorometil)fenil]sulfonil]etil)piperidin-1-il]carbonil}-5-(trifluorometil)piridina;
 2-(ciclobutiloxi)-4-(metilsulfonil)-5-{[4-(1-metil-1-[[3-(trifluorometil)fenil]sulfonil]-etil)piperidin-1-il]carbonil}piridina;
 2-(ciclopropilsulfonil)-3-{[4-(1-[[3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]sulfonil]-1-metiletil)piperidin-1-il]carbonil}-6-(trifluorometil)piridina;
 65 3-{[4-(1-[[3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]sulfonil]-1-metiletil)piperidin-1-il]carbonil}-2-(metilsulfonil)-6-(trifluorometil)piridina;

- 2-[[4-(1-metil-1-[[3-(trifluorometil)fenil]sulfonil]etil)piperidin-1-il]carbonil]-5-(trifluorometil)piridina;
 3-cloro-2-[[4-(1-metil-1-[[3-(trifluorometil)fenil]sulfonil]etil)piperidin-1-il]carbonil]-5-(trifluorometil)piridina;
 3-(ciclopropilsulfonil)-2-[[4-(1-metil-1-[[3-(trifluorometil)fenil]sulfonil]etil)piperidin-1-il]carbonil]-5-(trifluorometil)piridina;
 5 2-[[4-(1-[[3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]sulfonil]-1-metiletil)piperidin-1-il]carbonil]-3-(metilsulfonil)-5-(trifluorometil)piridina;
 3-(ciclopropilsulfonil)-2-[[4-(1-[[3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]sulfonil]-1-metiletil)piperidin-1-il]carbonil]-5-(trifluorometil)piridina;
 1-[4-[(1-metilciclopropil)oxi]-2,6-bis(metilsulfonil)benzoil]-4-(1-metil-1-[[3-(trifluorometil)fenil]sulfonil]etil)piperidina;
 10 3-cloro-2-[[4-(1-[[3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]sulfonil]-1-metiletil)piperidin-1-il]carbonil]-5-(trifluorometil)piridina;
 1-[2-(ciclopropilsulfonil)-4-(trifluorometoxi)benzoil]-4-(1-metil-1-[[3-(trifluorometil)fenil]sulfonil]etil)piperidina;
 3-cloro-2-[[4-(1-metil-1-[[3-(trifluorometoxi)fenil]sulfonil]etil)piperidin-1-il]carbonil]-5-(trifluorometil)piridina;
 3-(metilsulfonil)-2-[[4-(1-metil-1-[[3-(trifluorometoxi)fenil]sulfonil]etil)piperidin-1-il]carbonil]-5-(trifluorometil)piridina;
 3-(ciclopropilsulfonil)-2-[[4-(1-metil-1-[[3-(trifluorometoxi)fenil]sulfonil]etil)piperidin-1-il]carbonil]-5-(trifluorometil)piridina;
 15 5-[2-[[4-(1-metil-1-[[3-(trifluorometil)fenil]sulfonil]etil)piperidin-1-il]carbonil]-5-(trifluorometil)piridin-3-il]pirimidina;
 2-[[4-(1-metil-1-[[3-(trifluorometil)fenil]sulfonil]etil)piperidin-1-il]carbonyl]-3-(1H-pirazol-4-il)-5-(trifluorometil)piridina;
 3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-[[4-(1-metil-1-[[3-(trifluorometil)fenil]sulfonil]etil)piperidin-1-il]carbonil]-5-(trifluorometil)piridina;
 20 2'-[[4-(1-metil-1-[[3-(trifluorometil)fenil]sulfonil]etil)piperidin-1-il]carbonil]-5'-(trifluorometil)-3,3'-bipiridin-6-ol;
 6'-metoxi-2-[[4-(1-metil-1-[[3-(trifluorometil)fenil]sulfonil]etil)piperidin-1-il]carbonil]-5-(trifluorometil)-3,3'-bipiridina;
 2'-metoxi-2-[[4-(1-metil-1-[[3-(trifluorometil)fenil]sulfonil]etil)piperidin-1-il]carbonil]-5-(trifluorometil)-3,3'-bipiridina;
 2'-[[4-(1-metil-1-[[3-(trifluorometil)fenil]sulfonil]etil)piperidin-1-il]carbonil]-5'-(trifluorometil)-2,3'-bi-piridina;
 2-[[4-(1-metil-1-[[3-(trifluorometil)fenil]sulfonil]etil)piperidin-1-il]carbonil]-5-(trifluorometil)-3,4'-bi-piridina;
 25 6-metil-2'-[[4-(1-metil-1-[[3-(trifluorometil)fenil]sulfonil]etil)piperidin-1-il]carbonil]-5'-(trifluorometil)-2,3'-bipiridina;
 2-[[4-(1-metil-1-[[3-(trifluorometil)fenil]sulfonil]etil)piperidin-1-il]carbonil]-5-(trifluorometil)nicotinitrilo;
 3-(etilsulfonil)-2-[[4-(1-metil-1-[[3-(trifluorometil)fenil]sulfonil]etil)piperidin-1-il]carbonil]-5-(trifluorometil)piridina;
 2-[[4-(1-[[3-(difluorometoxi)fenil]sulfonil]-1-metiletil)piperidin-1-il]carbonil]-3-(etilsulfonil)-5-(trifluorometil)piridina;
 2-[[4-(1-[[3-(difluorometoxi)fenil]sulfonil]-1-metiletil)piperidin-1-il]carbonil]-3-(metilsulfonil)-5-(trifluorometil)piridina;
 30 3-(ciclopropilsulfonil)-2-[[4-(1-[[3-(difluorometoxi)fenil]sulfonil]-1-metiletil)piperidin-1-il]carbonil]-5-(trifluorometil)piridina;
 1-[2-(metilsulfonil)-4-(trifluorometil)benzoil]-3-[[3-(trifluorometil)fenil]sulfonil]-metilazetidina;
 1-[2-(metilsulfonil)-4-(trifluorometil)benzoil]-3-[[3-(trifluorometil)fenil]sulfonil]-metilazetidina;
 1-[4-(metilsulfonil)-2-(trifluorometoxi)benzoil]-3-[[3-(trifluorometil)fenil]sulfonil]-metilazetidina;
 35 1-[2-(metilsulfonil)-4-(trifluorometil)benzoil]-3-(1-metil-1-[[3-(trifluorometil)fenil]sulfonil]etil)azetidina;
 1-[4-(difluorometoxi)benzoil]-3-(1-metil-1-[[3-(trifluorometil)fenil]sulfonil]etil)azetidina;
 1-[2-(difluorometoxi)benzoil]-3-(1-metil-1-[[3-(trifluorometil)fenil]sulfonil]etil)azetidina;
 1-[5-fluoro-2-(metilsulfonil)benzoil]-3-(1-metil-1-[[3-(trifluorometil)fenil]sulfonil]etil)azetidina;
 1-[3-(difluorometoxi)benzoil]-3-(1-metil-1-[[3-(trifluorometil)fenil]sulfonil]etil)azetidina;
 40 1-[4-metoxi-3-(metilsulfonil)benzoil]-3-(1-metil-1-[[3-(trifluorometil)fenil]sulfonil]etil)azetidina;
 1-[4-(difluorometoxi)-2-(metilsulfonil)benzoil]-3-(1-metil-1-[[3-(trifluorometil)fenil]sulfonil]etil)azetidina;
 1-[4-(terc-butilsulfonil)-2-clorobenzoil]-3-(1-metil-1-[[3-(trifluorometil)fenil]sulfonil]etil)azetidina;
 1-[2-bromo-4-(terc-butilsulfonil)benzoil]-3-(1-metil-1-[[3-(trifluorometil)fenil]sulfonil]etil)azetidina;
 1-[4-(terc-butilsulfonil)-2-(metilsulfonil)benzoil]-3-(1-metil-1-[[3-(trifluorometil)fenil]sulfonil]etil)azetidina;
 45 1-[2-cloro-4-(isopropilsulfonil)benzoil]-3-(1-metil-1-[[3-(trifluorometil)fenil]sulfonil]etil)azetidina;
 1-[4-(isopropilsulfonil)-2-(metilsulfonil)benzoil]-3-(1-metil-1-[[3-(trifluorometil)fenil]sulfonil]etil)azetidina;
 1-[4-metoxi-2,6-bis(metilsulfonil)benzoil]-3-(1-metil-1-[[3-(trifluorometil)fenil]sulfonil]etil)azetidina;
 1-[4-(difluorometoxi)-2,6-bis(metilsulfonil)benzoil]-3-(1-metil-1-[[3-(trifluorometil)fenil]sulfonil]etil)azetidina;
 1-[4-(ciclopropiloxi)-2,6-bis(metilsulfonil)benzoil]-3-(1-metil-1-[[3-(trifluorometil)fenil]sulfonil]etil)azetidina;
 50 1-[2,6-bis(metilsulfonil)-4-(trifluorometoxi)benzoil]-3-(1-metil-1-[[3-(trifluorometil)fenil]sulfonil]etil)azetidina;
 (3R)-1-[4-(ciclopropiloxi)-2-(metilsulfonil)benzoil]-3-(1-metil-1-[[3-(trifluorometil)fenil]sulfonil]etil)pirrolidina;
 (3R)-1-[4-(ciclopropiloxi)-2,6-bis(metilsulfonil)benzoil]-3-(1-metil-1-[[3-(trifluorometil)fenil]sulfonil]etil)pirrolidina;
 (3R)-1-[4-(ciclopropilsulfonil)-2-metoxibenzoil]-3-(1-metil-1-[[3-(trifluorometil)fenil]sulfonil]etil)pirrolidina;
 trifluoroacetato de 8-[4-(1-metil-1-[[3-(trifluorometil)fenil]sulfonil]etil)piperidin-1-il]quinolinio;
 55 trifluoroacetato de 5-[4-(1-metil-1-[[3-(trifluorometil)fenil]sulfonil]etil)piperidin-1-il]quinolinio;
 trifluoroacetato de 5-[4-(1-metil-1-[[3-(trifluorometil)fenil]sulfonil]etil)piperidin-1-il]isoquinolinio;
 3-[4-(1-metil-1-[[3-(trifluorometil)fenil]sulfonil]etil)piperidin-1-il]quinolina;
 trifluoroacetato de 4,6-dimetil-2-[4-(1-metil-1-[[3-(trifluorometil)fenil]sulfonil]etil)piperidin-1-il]pirimidin-1-io;
 4-(1-metil-1-[[3-(trifluorometil)fenil]sulfonil]etil)-1-[4-(1H-pirazol-1-il)fenil]piperidina;
 60 3-[4-(1-metil-1-[[3-(trifluorometil)fenil]sulfonil]etil)piperidin-1-il]-1,2-benzoisoxazol;
 2-[4-(1-metil-1-[[3-(trifluorometil)fenil]sulfonil]etil)piperidin-1-il]quinoxalina;
 2-cloro-3-[4-(1-metil-1-[[3-(trifluorometil)fenil]sulfonil]etil)piperidin-1-il]quinoxalina;
 3-[4-(1-metil-1-[[3-(trifluorometil)fenil]sulfonil]etil)piperidin-1-il]quinoxalin-2-ol;
 3-(metilsulfonil)-2-[4-(1-metil-1-[[3-(trifluorometil)fenil]sulfonil]etil)piperidin-1-il]quinolina;
 65 3-(metilsulfonil)-2-[4-(1-metil-1-[[3-(trifluorometil)fenil]sulfonil]etil)piperidin-1-il]quinolina;
 1-[2-(metilsulfonil)-4-(trifluorometil)fenil]sulfonil]-4-(1-metil-1-[[3-(trifluorometil)fenil]sulfonil]etil)piperidina;

- 4-(1-metil-1-[[3-(trifluorometil)fenil]sulfonil]etil)-1-[[4-(trifluorometil)fenil]-sulfonil]piperidina;
 2-[[4-(1-metil-1-[[3-(trifluorometil)fenil]sulfonil]etil)piperidin-1-il]carbonil]-5-(trifluorometil)piridina;
 5-[2-[[4-(1-metil-1-[[3-(trifluorometil)fenil]sulfonil]etil)piperidin-1-il]carbonil]-5-(trifluorometil)piridin-3-il]pirimidina;
 2-[[4-(1-metil-1-[[3-(trifluorometil)fenil]sulfonil]etil)piperidin-1-il]carbonil]-3-(1H-pirazol-4-il)-5-(trifluorometil)piridina;
 5 3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-[[4-(1-metil-1-[[3-(trifluorometil)fenil]sulfonil]etil)piperidin-1-il]carbonil]-5-(trifluorometil)piridina;
 2'-[[4-(1-metil-1-[[3-(trifluorometil)fenil]sulfonil]etil)piperidin-1-il]carbonil]-5'-(trifluorometil)-3,3'-bi-piridin-6-ol;
 2'-metoxi-2-[[4-(1-metil-1-[[3-(trifluorometil)fenil]sulfonil]etil)piperidin-1-il]carbonil]-5-(trifluorometil)-3,3'-bipiridina;
 6'-metoxi-2-[[4-(1-metil-1-[[3-(trifluorometil)fenil]sulfonil]etil)piperidin-1-il]carbonil]-5-(trifluorometil)-3,3'-bipiridina;
 10 3-(metilsulfonil)-2-[[4-(1-metil-1-[[3-(trifluorometil)fenil]sulfonil]etil)piperidin-1-il]carbonil]quinolina;
 2-cloro-4-metil-6-[[4-(1-metil-1-[[3-(trifluorometil)fenil]sulfonil]etil)piperidin-1-il]carbonil]pirimidina;
 3-cloro-6-[[4-(1-metil-1-[[3-(trifluorometil)fenil]sulfonil]etil)piperidin-1-il]carbonil]piridazina;
 2-metoxi-5-[[4-(1-metil-1-[[3-(trifluorometil)fenil]sulfonil]etil)piperidin-1-il]carbonil]pirazina;
 2-[[4-(1-metil-1-[[3-(trifluorometil)fenil]sulfonil]etil)piperidin-1-il]carbonil]-5-(trifluorometil)-3,4'-bipiridina;
 15 2-[[4-(1-metil-1-[[3-(trifluorometil)fenil]sulfonil]etil)piperidin-1-il]carbonil]-5-(trifluorometil)nicotinonitrile;
 3-(etilsulfonil)-2-[[4-(1-metil-1-[[3-(trifluorometil)fenil]sulfonil]etil)piperidin-1-il]carbonil]-5-(trifluorometil)piridina;
 2-[[4-(1-[[3-(difluorometoxi)fenil]sulfonil]-1-metiletil)piperidin-1-il]carbonil]-3-(etilsulfonil)-5-(trifluorometil)piridina;
 3-(ciclopropilsulfonil)-2-[[4-(1-[[3-(difluorometoxi)fenil]sulfonil]-1-metiletil)piperidin-1-il]carbonil]-5-(trifluorometil)piridina;
 20 2-[[4-(1-[[3-(difluorometoxi)fenil]sulfonil]-1-metiletil)piperidin-1-il]carbonil]-3-(metilsulfonil)-5-(trifluorometil)piridina;
 2'-[[4-(1-metil-1-[[3-(trifluorometil)fenil]sulfonil]etil)piperidin-1-il]carbonil]-5'-(trifluorometil)-2,3'-bipiridina;
 6-metil-2'-[[4-(1-metil-1-[[3-(trifluorometil)fenil]sulfonil]etil)piperidin-1-il]carbonil]-5'-(trifluorometil)-2,3'-bipiridina;
 2-[[4-(1-[[3-fluoro-2-yodo-5-(trifluorometil)fenil]sulfonil]-1-metiletil)piperidin-1-il]carbonil]-3-(metil-sulfonil)-5-(trifluorometil)piridina;
 25 2-[[4-(1-[[3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]sulfonil]-1-metiletil)piperidin-1-il]carbonil]-3-(metilsulfonil)-5-(trifluorometil)piridina;
 {(1S)-1-bencil-2-[4-(1-metil-1-[[3-(trifluorometil)fenil]sulfonil]etil)piperidin-1-il]-2-oxoetil}carbamato de *terc*-butilo;
 {(1S)-2-metil-1-[4-(1-metil-1-[[3-(trifluorometil)fenil]sulfonil]etil)piperidin-1-il]carbonil]propil}carbamato de *terc*-butilo;
 30 {1,1-dimetil-2-[4-(1-metil-1-[[3-(trifluorometil)fenil]sulfonil]etil)piperidin-1-il]-2-oxoetil}carbamato de *terc*-butilo;
 cloruro de (2S)-1-[4-(1-metil-1-[[3-(trifluorometil)fenil]sulfonil]etil)piperidin-1-il]-1-oxo-3-fenilpropan-2-aminio;
 cloruro de (2S)-3-metil-1-[4-(1-metil-1-[[3-(trifluorometil)fenil]sulfonil]etil)piperidin-1-il]-1-oxobutan-2-aminio;
 cloruro de 2-metil-1-[4-(1-metil-1-[[3-(trifluorometil)fenil]sulfonil]etil)piperidin-1-il]-1-oxopropan-2-aminio;
 35 1-[[4-(1-metil-1-[[3-(trifluorometil)fenil]sulfonil]etil)piperidin-1-il]carbonil]ciclobutanamina;
 trifluoroacetato de (1S)-1-ciclohexil-2-[4-(1-metil-1-[[3-(trifluorometil)fenil]sulfonil]etil)piperidin-1-il]-2-oxoetanaminio;
 trifluoroacetato de 1-[[4-(1-metil-1-[[3-(trifluorometil)fenil]sulfonil]etil)piperidin-1-il]carbonil]ciclopropanaminio;
 trifluoroacetato de (R)-1-(4-clorofenil)-3-[4-(1-metil-1-[[3-(trifluorometil)fenil]sulfonil]etil)piperidin-1-il]-3-oxopropan-1-aminio;
 40 trifluoroacetato de (2S)-2-[[4-(1-metil-1-[[3-(trifluorometil)fenil]sulfonil]etil)piperidin-1-il]carbonil]pirrolidinio;
 trifluoroacetato de (2R)-1-[4-(1-metil-1-[[3-(trifluorometil)fenil]sulfonil]etil)piperidin-1-il]-1-oxo-3-fenilpropan-2-aminio;
 trifluoroacetato de (1R)-3-[4-(1-metil-1-[[3-(trifluorometil)fenil]sulfonil]etil)piperidin-1-il]-3-oxo-1-fenilpropan-1-aminio;
 45 trifluoroacetato de (1S)-1-(4-clorofenil)-3-[4-(1-metil-1-[[3-(trifluorometil)fenil]sulfonil]etil)piperidin-1-il]-3-oxopropan-1-aminio;
 trifluoroacetato de (1R)-2-[4-(1-metil-1-[[3-(trifluorometil)fenil]sulfonil]etil)piperidin-1-il]-2-oxo-1-feniletanaminio;
 trifluoroacetato de (1S)-2-[4-(1-metil-1-[[3-(trifluorometil)fenil]sulfonil]etil)piperidin-1-il]-2-oxo-1-feniletanaminio;
 N-{3-[4-(1-metil-1-[[3-(trifluorometil)fenil]sulfonil]etil)piperidin-1-il]-3-oxopropil}metanosulfonamida;
 50 N-((1S)-3-metil-1-[4-(1-metil-1-[[3-(trifluorometil)fenil]sulfonil]etil)piperidin-1-il]carbonil]butil}metanosulfonamida;
 N-((1S)-1-bencil-2-[4-(1-metil-1-[[3-(trifluorometil)fenil]sulfonil]etil)piperidin-1-il]-2-oxoetil}metanosulfonamida;
 4-(1-metil-1-[[3-(trifluorometil)fenil]sulfonil]etil)-1-[[4-(1H-tetrazol-1-il)fenil]acetil]piperidina;
 1-(2-metil-2-fenilpropanoil)-4-(1-metil-1-[[3-(trifluorometil)fenil]sulfonil]etil)piperidina;
 4-(1-metil-1-[[3-(trifluorometil)fenil]sulfonil]etil)-1-[[1-(fenileyclopropil)carbonil]piperidina;
 55 4-(1-metil-1-[[3-(trifluorometil)fenil]sulfonil]etil)-1-[[1-(trifluorometil)ciclopropil]carbonil]piperidina;
 N-((1)-3-[4-(1-metil-1-[[3-(trifluorometil)fenil]sulfonil]etil)piperidin-1-il]-3-oxo-1-fenilpropil}metanosulfonamida;
 N-1,1-dimetil-2-[4-(1-metil-1-[[3-(trifluorometil)fenil]sulfonil]etil)piperidin-1-il]-2-oxoetil}metanosulfonamida;
 N-((1S)-2-metil-1-[4-(1-metil-1-[[3-(trifluorometil)fenil]sulfonil]etil)piperidin-1-il]carbonil]propil}metanosulfonamida;
 N-((1S)-1-(4-clorofenil)-3-[4-(1-metil-1-[[3-(trifluorometil)fenil]sulfonil]etil)piperidin-1-il]-3-oxopropil}metanosulfonamida;
 60 N-((1R)-1-(4-clorofenil)-3-[4-(1-metil-1-[[3-(trifluorometil)fenil]sulfonil]etil)piperidin-1-il]-3-oxopropil}metanosulfonamida;
 N-((1S)-1-bencil-2-[4-(1-metil-1-[[3-(trifluorometil)fenil]sulfonil]etil)piperidin-1-il]-2-oxoetil}ciclopropanosulfonamida;
 3-(1-[[4-(1-metil-1-[[3-(trifluorometil)fenil]sulfonil]etil)piperidin-1-il]carbonil]ciclopentil]piridina;
 65 N-((1S)-2-[4-(1-metil-1-[[3-(trifluorometil)fenil]sulfonil]etil)piperidin-1-il]-2-oxo-1-(piridin-2-ilmetil)etil}metanosulfonamida;

- N-((1S)-1-(4-cianobencil)-2-[4-(1-metil-1-[[3-(trifluorometil)fenil]sulfonil]-etil)piperidin-1-il]-2-oxoetil)metanosulfonamida;
 N-((1S)-1-(4-clorobencil)-2-[4-(1-metil-1-[[3-(trifluorometil)fenil]sulfonil]etil)-piperidin-1-il]-2-oxoetil)metanosulfonamida;
 5 N-((1S)-2-[4-(1-metil-1-[[3-(trifluorometil)fenil]sulfonil]etil)piperidin-1-il]-2-oxo-1-feniletetil)metanosulfonamida;
 (1S)-2-[4-(1-metil-1-[[3-(trifluorometil)fenil]sulfonil]etil)piperidin-1-il]-2-oxo-1-feniletanol;
 (2R)-1-[4-(1-metil-1-[[3-(trifluorometil)fenil]sulfonil]etil)piperidin-1-il]-1-oxo-3-fenilpropan-2-ol;
 (2S)-1-[4-(1-metil-1-[[3-(trifluorometil)fenil]sulfonil]etil)piperidin-1-il]-1-oxo-3-fenilpropan-2-ol;
 10 trifluoroacetato de 2-[2-[4-(1-metil-1-[[3-(trifluorometil)fenil]sulfonil]etil)piperidin-1-il]-2-oxoetil]imidazo[1,2-a]piridin-1-io;
 N'-((1S)-1-(4-clorofenil)-3-[4-(1-metil-1-[[3-(trifluorometil)fenil]sulfonil]etil)piperidin-1-il]-3-oxo-propil)-N,N-dimetilurea;
 N'-((1S)-1-(4-clorobencil)-2-[4-(1-metil-1-[[3-(trifluorometil)fenil]sulfonil]-etil)piperidin-1-il]-2-oxoetil)-N,N-dimetilurea;
 15 N-((1S)-1-(4-cianobencil)-2-[4-(1-metil-1-[[3-(trifluorometil)fenil]sulfonil]etil)piperidin-1-il]-2-oxoetil)ciclopropanosulfonamida;
 N-((1S)-2-[4-(1-metil-1-[[3-(trifluorometil)fenil]sulfonil]etil)piperidin-1-il]-2-oxo-1-feniletetil)ciclo-propanosulfonamida;
 N-((1R)-1-(4-clorofenil)-3-[4-(1-metil-1-[[3-(trifluorometil)fenil]sulfonil]etil)piperidin-1-il]-3-oxopropil)ciclopropanosulfonamida;
 20 1-[(2S)-2-(6-metoxi-2-naftil)propanoil]-4-(1-metil-1-[[3-(trifluorometil)fenil]-sulfonil]etil)piperidina;
 1-[[1-(3-bromofenil)-5-metil-1H-pirazol-3-il]carbonil]-4-(1-metil-1-[[3-(trifluorometil)fenil]sulfonil]etil)piperidina;
 1-(3-bromo-4-fluorofenil)-2-[4-(1-metil-1-[[3-(trifluorometil)fenil]sulfonil]etil)piperidin-1-il]-2-oxoetanaona;
 1-[(1,5-difenil-1H-pirazol-3-il)carbonil]-4-(1-metil-1-[[3-(trifluorometil)fenil]-sulfonil]etil)piperidina;
 N-((1S)-1-(4-clorobencil)-2-[4-(1-metil-1-[[3-(trifluorometil)fenil]sulfonil]etil)piperidin-1-il]-2-oxoetil)ciclopropanosulfonamida;
 25 4-(1-metil-1-[[3-(trifluorometil)fenil]sulfonil]etil)-1-[(2-fenil-1H-imidazol-4-il)carbonil]piperidina;
 3-(5-bromo-2-clorofenil)-5-[4-(1-metil-1-[[3-(trifluorometil)fenil]sulfonil]etil)piperidin-1-il]carbonil]pirazin-2(1H)-ona;
 4-(1-metil-1-[[3-(trifluorometil)fenil]sulfonil]etil)-1-[(fenilsulfonil)acetil]piperidina;
 2-metil-3-[4-(1-metil-1-[[3-(trifluorometil)fenil]sulfonil]etil)piperidin-1-il]carbonil]imidazo[1,2-a]piridina;
 30 7-[4-(1-metil-1-[[3-(trifluorometil)fenil]sulfonil]etil)piperidin-1-il]carbonil]-1H-indol;
 2-metil-1-[4-(1-metil-1-[[3-(trifluorometil)fenil]sulfonil]etil)piperidin-1-il]-1-oxopropan-2-ol;
 (2R)-1-[4-(1-metil-1-[[3-(trifluorometil)fenil]sulfonil]etil)piperidin-1-il]-1-oxo-2-fenilpropan-2-ol;
 (2S)-1-[4-(1-metil-1-[[3-(trifluorometil)fenil]sulfonil]etil)piperidin-1-il]-1-oxo-2-fenilpropan-2-ol;
 (2R)-2-[4-*terc*-butilfenil]-1-[4-(1-metil-1-[[3-(trifluorometil)fenil]sulfonil]-etil)piperidin-1-il]-1-oxopropan-2-ol;
 35 cloruro de 2-metil-3-[4-(1-metil-1-[[3-(trifluorometil)fenil]sulfonil]etil)piperidin-1-il]carbonil]imidazo[1,2-a]piridin-1-io;
 (2S)-3-(4-clorofenil)-1-[4-(1-metil-1-[[3-(trifluorometil)fenil]sulfonil]etil)piperidin-1-il]-1-oxopropan-2-ol;
 2,2-dimetil-3-[4-(1-metil-1-[[3-(trifluorometil)fenil]sulfonil]etil)piperidin-1-il]-3-oxo-1-fenilpropan-1-ol;
 (2R)-2-(3-clorofenil)-1-[4-(1-metil-1-[[3-(trifluorometil)fenil]sulfonil]etil)piperidin-1-il]-1-oxopropan-2-ol;
 40 (1R)-2-[4-(1-metil-1-[[3-(trifluorometil)fenil]sulfonil]etil)piperidin-1-il]-2-oxo-1-feniletanol;
 (1S,2R)-3-[4-(1-metil-1-[[3-(trifluorometil)fenil]sulfonil]etil)piperidin-1-il]-3-oxo-1-fenilpropano-1,2-diol;
 (1R,2S)-3-[4-(1-metil-1-[[3-(trifluorometil)fenil]sulfonil]etil)piperidin-1-il]-3-oxo-1-fenilpropano-1,2-diol;
 (1R)-1-(4-clorofenil)-2-[4-(1-metil-1-[[3-(trifluorometil)fenil]sulfonil]etil)piperidin-1-il]-2-oxoetha-nol;
 trifluoroacetato de (2S)-1-[4-(1-metil-1-[[3-(trifluorometil)fenil]sulfonil]etil)piperidin-1-il]-1-oxo-3-[4-(trifluorometil)fenil]propan-2-aminio;
 45 trifluoroacetato de (2S)-3-(2,5-difluorofenil)-1-[4-(1-metil-1-[[3-(trifluorometil)fenil]sulfonil]etil)-piperidin-1-il]-1-oxopropan-2-aminio;
 4-(1-metil-1-[[3-(trifluorometil)fenil]sulfonil]etil)-1-[(2R)-3,3,3-trifluoro-2-metoxi-2-fenilpropanoil]piperidina;
 4-(1-metil-1-[[3-(trifluorometil)fenil]sulfonil]etil)-1-[[3-(trifluorometil)fenil]-sulfonil]acetil]piperidina;
 50 4-(1-metil-1-[[3-(trifluorometil)fenil]sulfonil]etil)-1-[[3-(trifluorometil)fenil]-sulfonil]acetil]piperidina;
 4-(1-metil-1-[[3-(trifluorometil)fenil]sulfonil]etil)-1-[2-(fenilsulfonil)propanoil]piperidina;
 5-[4-(1-metil-1-[[3-(trifluorometil)fenil]sulfonil]etil)piperidin-1-il]carbonil]-1H-benzoimidazol;
 2-metil-5-[4-(1-metil-1-[[3-(trifluorometil)fenil]sulfonil]etil)piperidin-1-il]carbonil]-1-fenil-1H-bencimidazol;
 1-[2-[(4-clorofenil)sulfonil]-2-metilpropanoil]-4-(1-metil-1-[[3-(trifluorometil)fenil]-sulfonil]etil)piperidina;
 55 3-(1H-indol-3-il)-1-[4-(1-metil-1-[[3-(trifluorometil)fenil]sulfonil]etil)piperidin-1-il]-1-oxopropan-2-ol;
 1-ciclobutil-2-[4-(1-metil-1-[[3-(trifluorometil)fenil]sulfonil]etil)piperidin-1-il]-2-oxo-1-feniletanol;
 1-[2-metil-2-(fenilsulfonil)propanoil]-4-(1-metil-1-[[3-(trifluorometil)fenil]-sulfonil]etil)piperidina;
 trifluoroacetato de 5-((2S)-2-hidroxi-3-[4-(1-metil-1-[[3-(trifluorometil)fenil]sulfonil]etil)piperidin-1-il]-3-oxopropil)-1H-imidazol-3-io;
 60 5-cloro-2-[4-(1-metil-1-[[3-(trifluorometil)fenil]sulfonil]etil)piperidin-1-il]carbonil]quinolin-4-ol;
 7-cloro-2-[4-(1-metil-1-[[3-(trifluorometil)fenil]sulfonil]etil)piperidin-1-il]carbonil]quinolin-4-ol;
 6-cloro-2-[4-(1-metil-1-[[3-(trifluorometil)fenil]sulfonil]etil)piperidin-1-il]carbonil]quinolin-4-ol;
 (2R)-1,1,1-trifluoro-3-[4-(1-metil-1-[[3-(trifluorometil)fenil]sulfonil]etil)piperidin-1-il]-3-oxo-2-fenilpropan-2-ol;
 2-[4-(1-metil-1-[[3-(trifluorometil)fenil]sulfonil]etil)piperidin-1-il]carbonil]-6-(trifluorometil)quinolin-4-ol;
 65 (2R)-3-(1H-indol-3-il)-1-[4-(1-metil-1-[[3-(trifluorometil)fenil]sulfonil]etil)piperidin-1-il]-1-oxopropan-2-amina;
 4-(1-metil-1-[[3-(trifluorometil)fenil]sulfonil]etil)-1-(2-metil-2-[3-(trifluorometil)fenil]-sulfonil]propanoil)piperidina;

- 1-(3-clorobenzoi)-4-(1-metil-1-[[3-(trifluorometil)fenil]sulfonil]etil)piperidina;
 2-{1,1-dimetil-2-[4-(1-metil-1-[[3-(trifluorometil)fenil]sulfonil]etil)piperidin-1-il]-2-oxoetoxi}-5-(trifluorometil)piridina;
 6-cloro-3-[[4-(1-metil-1-[[3-(trifluorometil)fenil]sulfonil]etil)piperidin-1-il]carbonil]quinolin-4-ol;
 7-cloro-3-[[4-(1-metil-1-[[3-(trifluorometil)fenil]sulfonil]etil)piperidin-1-il]carbonil]quinolin-4-ol;
 3-[[4-(1-metil-1-[[3-(trifluorometil)fenil]sulfonil]etil)piperidin-1-il]carbonil]-2-(trifluorometil)quinolina;
 2-[[4-(1-metil-1-[[3-(trifluorometil)fenil]sulfonil]etil)piperidin-1-il]carbonil]quinolin-4-ol;
 3-[[4-(1-metil-1-[[3-(trifluorometil)fenil]sulfonil]etil)piperidin-1-il]carbonil]quinolin-4-ol;
 1-[2-(4-clorofenil)-2-metilpropanoil]-4-(1-metil-1-[[3-(trifluorometil)fenil]sulfonil]etil)piperidina;
 2-[[4-(1-metil-1-[[3-(trifluorometil)fenil]sulfonil]etil)piperidin-1-il]carbonil]piridin-4-ol;
 3-{5-[4-(1-metil-1-[[3-(trifluorometil)fenil]sulfonil]etil)piperidin-1-il]-1,3,4-tiadiazol-2-il]piridina;
 2-[[4-(1-metil-1-[[3-(trifluorometil)fenil]sulfonil]etil)piperidin-1-il]carbonil]quinolina-4,8-diol;
 4-[[4-(1-metil-1-[[3-(trifluorometil)fenil]sulfonil]etil)piperidin-1-il]carbonil]-3-(trifluorometil)benzonitrilo;
 2-[[4-(1-metil-1-[[3-(trifluorometil)fenil]sulfonil]etil)piperidin-1-il]carbonil]quinolin-8-ol;
 5-cloro-6-[[4-(1-metil-1-[[3-(trifluorometil)fenil]sulfonil]etil)piperidin-1-il]carbonil]pirimidina-2,4-di-ol;
 5-[[4-(1-metil-1-[[3-(trifluorometil)fenil]sulfonil]etil)piperidin-1-il]carbonil]pirimidin-4-amina;
 2-[[4-(1-metil-1-[[3-(trifluorometil)fenil]sulfonil]etil)piperidin-1-il]carbonil]-7-(trifluorometil)quinolin-4-ol;
 2-[[4-(1-metil-1-[[3-(trifluorometil)fenil]sulfonil]etil)piperidin-1-il]carbonil]-4-(trifluorometil)piridina;
 3-[[4-(1-metil-1-[[3-(trifluorometil)fenil]sulfonil]etil)piperidin-1-il]carbonil]-2-(trifluorometil)piridina;
 5-[[4-(1-metil-1-[[3-(trifluorometil)fenil]sulfonil]etil)piperidin-1-il]carbonil]-2-(trifluorometil)piridina;
 4-(1-metil-1-[[4-(trifluorometil)fenil]sulfonil]etil)-1-[3-(trifluorometoxi)benzoi]piperidina;
 4-(1-metil-1-[[3-(trifluorometil)fenil]sulfonil]etil)-1-[3-(trifluorometoxi)benzoi]piperidina;
 5-fluoro-2-[[4-(1-metil-1-[[3-(trifluorometil)fenil]sulfonil]etil)piperidin-1-il]carbonil]piridina;
 1-[[4-fenil-1,2,3-tiadiazol-5-il]carbonil]-4-(1-metil-1-[[3-(trifluorometil)fenil]sulfonil]etil)piperidina;
 1-[[4-isopropil-1,2,3-tiadiazol-5-il]carbonil]-4-(1-metil-1-[[3-(trifluorometil)fenil]sulfonil]etil)piperidina;
 1-(5-ciclopropil-1,3,4-tiadiazol-2-il)-4-(1-metil-1-[[3-(trifluorometil)fenil]sulfonil]etil)piperidina;
 1-(5-*terc*-butil-1,3,4-tiadiazol-2-il)-4-(1-metil-1-[[3-(trifluorometil)fenil]sulfonil]etil)piperidina;
 6-[4-(1-metil-1-[[3-(trifluorometil)fenil]sulfonil]etil)piperidin-1-il]nicotinonitrilo;
 4-(1-metil-1-[[3-(trifluorometil)fenil]sulfonil]etil)-1-[5-(trifluorometil)-1,3,4-tiadiazol-2-il]piperidina;
 2-[4-(1-metil-1-[[3-(trifluorometil)fenil]sulfonil]etil)piperidin-1-il]-5-(trifluorometil)piridina;
 1-[5-(4-fluorofenil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-4-(1-metil-1-[[3-(trifluorometil)fenil]sulfonil]etil)piperidina;
 4-(1-metil-1-[[3-(trifluorometil)fenil]sulfonil]etil)-1-[5-[4-(trifluorometil)fenil]-1,3,4-oxadiazol-2-il]piperidina;
 4-(1-metil-1-[[3-(trifluorometil)fenil]sulfonil]etil)-1-[5-[4-(trifluorometoxi)fenil]-1,3,4-oxadiazol-2-il]piperidina;
 1-[5-(2-clorofenil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-4-(1-metil-1-[[3-(trifluorometil)fenil]sulfonil]etil)piperidina;
 5-[[4-(1-metil-1-[[3-(trifluorometil)fenil]sulfonil]etil)piperidin-1-il]carbonil]piridin-3-ol;
 2-[6-[4-(1-metil-1-[[3-(trifluorometil)fenil]sulfonil]etil)piperidin-1-il]-7H-purin-7-il]etanol;
 2-[6-[4-(1-metil-1-[[3-(trifluorometil)fenil]sulfonil]etil)piperidin-1-il]-9H-purin-9-il]etanol;
 6-[4-(1-metil-1-[[3-(trifluorometil)fenil]sulfonil]etil)piperidin-1-il]-9H-purina;
 trifluoroacetato de 2-[4-(1-metil-1-[[3-(trifluorometil)fenil]sulfonil]etil)piperidin-1-il]-1H-benzoimidazol-3-io;
 4-cloro-6-[4-(1-metil-1-[[3-(trifluorometil)fenil]sulfonil]etil)piperidin-1-il]pirimidina;
 5-metil-2-[4-(1-metil-1-[[3-(trifluorometil)fenil]sulfonil]etil)piperidin-1-il]-4-fenoxipirimidina;
 N-(1-metil-1-feniletil)-2-[4-(1-metil-1-[[3-(trifluorometil)fenil]sulfonil]etil)piperidin-1-il]acetamida;
 trifluoroacetato de 1-[2-(ciclopropilamino)-2-oxoetil]-4-(1-metil-1-[[3-(trifluorometil)fenil]sulfonil]etil)-piperidinio;
 2-metil-2-[4-(1-metil-1-[[3-(trifluorometil)fenil]sulfonil]etil)piperidin-1-il]propanoato de etilo;
 1-[2-(4-clorofenoxi)etil]-4-(1-metil-1-[[3-(trifluorometil)fenil]sulfonil]etil)piperidina;
 trifluoroacetato de 1-[2-(*terc*-butilamino)-2-oxoetil]-4-(1-metil-1-[[3-(trifluorometil)fenil]sulfonil]etil)piperidinio;
 1-[[4-(1-metil-1-[[3-(trifluorometil)fenil]sulfonil]etil)piperidin-1-il]carbonil]ciclobutanamina;
 trifluoroacetato de (2R)-4-[4-(1-metil-1-[[3-(trifluorometil)fenil]sulfonil]etil)piperidin-1-il]-4-oxo-1-(2,4,5-trifluorofenil)butan-2-aminio;
 trifluoroacetato de 1-[[4-(1-metil-1-[[3-(trifluorometil)fenil]sulfonil]etil)piperidin-1-il]carbonil]-ciclopentanaminio;
 trifluoroacetato de (2S,3-R)-3-hidroxi-1-[4-(1-metil-1-[[3-(trifluorometil)fenil]sulfonil]etil)piperidin-1-il]-1-oxobutan-2-aminio;
 o sales farmacéuticamente aceptables del mismo y enantiómeros individuales y diastereómeros del mismo.

10. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 9, que es:

- 2-[[4-(1-[[3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]sulfonil]-1-metiletil)piperidin-1-il]carbonil]-3-(metilsulfonil)-5-(trifluorometil)piridina;
 3-(metilsulfonil)-2-[[4-(1-metil-1-[[3-(trifluorometoxi)fenil]sulfonil]etil)piperidin-1-il]carbonil]-5-(trifluorometil)piridina;
 3-(etilsulfonil)-2-[[4-(1-metil-1-[[3-(trifluorometil)fenil]sulfonil]etil)piperidin-1-il]carbonil]-5-(trifluorometil)piridina;
 2-[[4-(1-[[3-(difluorometoxi)fenil]sulfonil]-1-metiletil)piperidin-1-il]carbonil]-3-(etilsulfonil)-5-(trifluorometil)piridina;
 2-[[4-(1-[[3-(difluorometoxi)fenil]sulfonil]-1-metiletil)piperidin-1-il]carbonil]-3-(metilsulfonil)-5-(trifluorometil)piridina;
 4-[1-[[3-(clorofenil)sulfonil]-1-metiletil]-1-[5-fluoro-2-(metilsulfonil)benzoi]piperidina;
 1-[4-cloro-2-(metilsulfonil)benzoi]-4-(1-metil-1-[[3-(trifluorometil)fenil]sulfonil]etil)piperidina;
 1-[4-bromo-2-(metilsulfonil)benzoi]-4-(1-metil-1-[[3-(trifluorometil)fenil]sulfonil]etil)piperidina;
 1-[[4-fluoro-2-(metilsulfonil)fenil]acetil]-4-(1-metil-1-[[3-(trifluorometil)fenil]sulfonil]etil)piperidina;
 3-(ciclopropilsulfonil)-2-[[4-(1-[[3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]sulfonil]-1-metiletil)piperidin-1-il]carbonil]-5-

(trifluorometil)piridina;

3-cloro-2-[[4-(1-[[3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]sulfonil]-1-metiletil)piperidin-1-il]carbonil]-5-(trifluorometil)piridina;

1-[4-(metilsulfonil)-2-(trifluorometoxi)benzoil]-4-(1-metil-1-[[3-(trifluorometoxi)-fenil]sulfonil]etil)piperidina;

1-[2-(metilsulfonil)-4-(trifluorometil)benzoil]-4-(1-metil-1-[[3-(trifluorometoxi)-fenil]sulfonil]etil)piperidina;

5 1-[5-fluoro-2-(metilsulfonil)benzoil]-4-(1-metil-1-[[3-(trifluorometoxi)-fenil]sulfonil]etil)piperidina;

1-[4-cloro-2-(metilsulfonil)benzoil]-4-(1-metil-1-[[3-(trifluorometoxi)-fenil]sulfonil]etil)piperidina;

1-[4-metoxi-2-(metilsulfonil)benzoil]-4-(1-metil-1-[[3-(trifluorometoxi)-fenil]sulfonil]etil)piperidina;

1-[4-(difluorometoxi)-2-(metilsulfonil)benzoil]-4-(1-metil-1-[[3-(trifluorometoxi)-fenil]sulfonil]etil)piperidina;

3-(metilsulfonil)-2-[[4-(1-metil-1-[[3-(trifluorometoxi)fenil]sulfonil]-etil)piperidin-1-il]carbonil]-5-(trifluorometil)piridina;

10 3-(ciclopropilsulfonil)-2-[[4-(1-metil-1-[[3-(trifluorometoxi)fenil]sulfonil]etil)-piperidin-1-il]carbonil]-5-(trifluorometil)piridina;

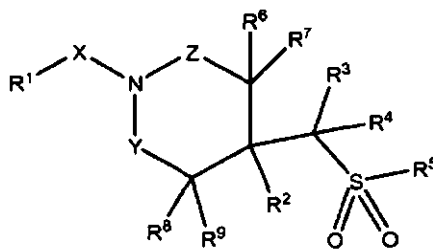
3-(ciclopropilsulfonil)-2-[[4-(1-[[3-(difluorometoxi)fenil]sulfonil]-1-metiletil)-piperidin-1-il]carbonil]-5-(trifluorometil)piridina;

2-[[4-(1-[[3-(difluorometoxi)fenil]sulfonil]-1-metiletil)piperidin-1-il]carbonil]-3-(etilsulfonil)-5-(trifluorometil)piridina;

15 o sales farmacéuticamente aceptables del mismo y enantiómeros individuales y diastereómeros del mismo.

11. Una composición farmacéutica que comprende un vehículo inerte y una cantidad eficaz de un compuesto de acuerdo con la Reivindicación 1.

12. Un compuesto de acuerdo con la fórmula estructura I:



20 y sales farmacéuticamente aceptables del mismo y enantiómeros individuales y diastereómeros del mismo, para su uso en el tratamiento o prevención del dolor crónico o agudo en un paciente mamífero en necesidad del mismo;

en la que:

X es un enlace, $CR^{10}R^{11}$, $C=O$, $C=ONR^{10}$, CO_2 , SO_2 , arilo C_{6-10} o heteroarilo C_{5-10} ;

Y es $CR^{10}R^{11}$, $C=O$ o está ausente;

25 Z es $CR^{10}R^{11}$, $C=O$ o está ausente;

R^1 es alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-7} , OR^{10} , $(CH_2)_n$ heterociclo C_{5-10} , $(CH_2)_n$ arilo C_{6-10} , $(CH_2)_n$ heteroarilo C_{5-10} , arilo condensado o heteroarilo condensado, en el que dichos alquilo, cicloalquilo, heterociclo, arilo y heteroarilo están opcionalmente sustituidos con uno a tres grupos de R^a ;

30 R^2 es H, alquilo C_{1-4} y perfluoroalquilo C_{1-4} , cicloalquilo C_{3-5} , arilo C_{6-10} , heteroarilo C_{5-10} , F, Cl, CN, $NR^{10}R^{11}$, en los que dichos alquilo, cicloalquilo, arilo y heteroarilo están opcionalmente sustituidos con de uno a tres grupos de R^a ;

R^3 y R^4 está seleccionado cada uno independientemente entre H o alquilo C_{1-6} , perfluoroalquilo C_{1-4} , cicloalquilo C_{3-7} , arilo C_{6-10} , heteroarilo C_{5-10} , F, Cl, CN, OR^{10} , $NR^{10}R^{11}$, SO_2R^{10} , $SO_2NR^{10}R^{11}$, CO_2R^{10} , $CONHR^{10}$, $CONR^{10}R^{11}$ o R^3 y R^4 se unen para formar un anillo carbocíclico o heterocíclico de 3-7 miembros, en el que dichos alquilo, cicloalquilo, heterociclo, arilo y heteroarilo están opcionalmente sustituidos con de uno a tres grupos de R^a ;

35 R^5 es arilo C_{6-10} , heteroarilo C_{5-10} , cicloalquilo C_{3-7} , heterociclo C_{5-10} , en el que dichos cicloalquilo, heterociclo, arilo y heteroarilo están opcionalmente sustituidos con de uno a tres grupos de R^a ;

R^6 , R^7 , R^8 , y R^9 representan independientemente H, alquilo C_{1-4} y perfluoroalquilo C_{1-4} , cicloalquilo C_{3-6} , arilo C_{6-10} , heteroarilo C_{5-10} , F, Cl, CN, OR^{10} , $NR^{10}R^{11}$;

R^{10} y R^{11} está seleccionado cada uno independientemente entre H o alquilo C_{1-6} , $(CH_2)_n$ fluoroalquilo C_{1-4} , cicloalquilo C_{3-7} , arilo C_{6-10} , heteroarilo C_{5-10} o R^{10} y R^{11} se unen para formar un anillo carbocíclico o heterocíclico de 3-7 miembros con el átomo de carbono al que están unidos; dichos alquilo, arilo o heteroarilo opcionalmente sustituidos con 1 a 3 grupos de R^a ;

n representa de 0 a 6, y

45 R^a representa alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-7} , fluoroalquilo C_{1-4} , arilo C_{6-10} , heteroarilo C_{5-10} , halógeno, CN, $-OCF_3$, $-OCHF_2$, $-C(O)CF_3$, $-C(OR^{10})(CF_3)_2$, SR^{10} , $-OR^{10}$, $NR^{10}R^{11}$, SO_2R^{10} , $SO_2NR^{10}R^{11}$, $NR^{10}SO_2R^{11}$, CO_2R^{10} , $CONR^{10}R^{11}$, dichos arilo y heteroarilo opcionalmente sustituidos con 1 a 3 grupos de alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-7} , halógeno u OR^{10} .

13. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-10 para su uso en el tratamiento o prevención de dolor crónico o agudo en un paciente mamífero en necesidad del mismo.

14. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-10 para su uso en el tratamiento o control de la epilepsia en un paciente mamífero en necesidad del mismo.

15. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-10 para su uso en la mejora de la calidad del sueño en un paciente mamífero en necesidad del mismo.