

06-128791



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

PCT
SOLICITUD
PATENTE DE INVENCION

06-128791

21. EXPEDIENTE N°

54. TÍTULO "PIPERIDINAS N-SUSTITUIDAS Y SU USO COMO FARMACEUTICOS"

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL A61K 31/445

71. SOLICITANTE INCYTE CORPORATION

DOMICILIO Wilmington, Estados Unidos de América

74. REPRESENTANTE LEGAL ALICIA LLOREDA RICAURTE
T.P.53.215

22. BOGOTÁ,D.C. 2 DIC. 2006

PETITORIO



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
 Rad: 08-128/91-00000-0000
 Hec: 2008-12-22 15:57:41 Dep. 2020 NUECREACIONES
 Im. 11 PATENTE
 Evt: 3/9 FASE NACIONAL
 Act 411 PRESENTACION Folio: 243

FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD DE PATENTE PCT ENTRADA EN FASE NACIONAL

①

SOLICITUD DE:

☒ Patente de Invención

☐ Patente de Modelo de Utilidad

☐ Capítulo I.

☒ Capítulo II.

②

SOLICITANTE
 (71)

Nombre: INGYTE CORPORATION

Dirección: Experimental Station, Building
 338, Route 141 & Henry Clay Road,
 Wilmington, DE 19880, Estados Unidos de
 América.

Nacionalidad o Domicilio: Wilmington,
 Estados Unidos de América

Lugar de Constitución:

Teléfono: 3264270 Fax: 6069701

E-mail: jllcco@lloredacamacho.com

IDENTIFICACION

C.C. ☐ NIT ☐
 C.E. ☐ Otro ☐

Cual _____

Número _____

③

REPRESENTANTE
 O APODERADO

Nombre: ALICIA LLOREDA RICAURTE

Dirección: Calle 72 No. 5-83 Piso 5º,
 Bogotá, Colombia

Teléfono: 3264270 Fax: 6069701

E-mail: jllcco@lloredacamacho.com

C.C. ☒ NIT ☐
 C.E. ☐ Otro ☐

Cual _____

Número 39.690.713 TP 53.215

④

INVENTOR(ES)
 (72)

Nombre: YAO, Wenqing, XU, Matzhong, ZHANG, Collin, LI, Yanlong, ZHUO, Jincong y
 METCALF, Brian

Dirección: 748 Meadowbrook Road, Kennett Square, PA 19348; 8 Fritz Court,
 Hockessin, DE 19707; 639 South Broad Street, Apartment E2, Lansdale, PA 19448; 709
 Willington Square Way, Newark, DE 19711; 17 Forwood Drive, Boothwyn, PA 19061; 297
 Lakefield Place, Moraga, CA 94556.

Nacionalidad o Domicilio: Estados Unidos de América y China.

⑤

PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/US2005/022307

Fecha: 23/08/05

Publicación Internacional No. WO 2006/012226 A2

Fecha: 02/02/06

⑥

Título (54) "PIPERIDINAS N-SUSTITUIDAS Y SU USO COMO FARMACÉUTICOS"

⑦

Clasificación Internacional (51) A61K 31/445 ; C09D 211/50

⑧

Prioridad

SI ☒ NO ☐

(33) País de Origen

(32) Fecha

(31) Número de Solicitud

US
 US
 US

24/08/04
 30/09/04
 02/08/05

60/582,557
 60/614,570
 60/686,840

⑨

Comprobante de Pago No. 06 - 91.890

Fecha: 30-11-06

7

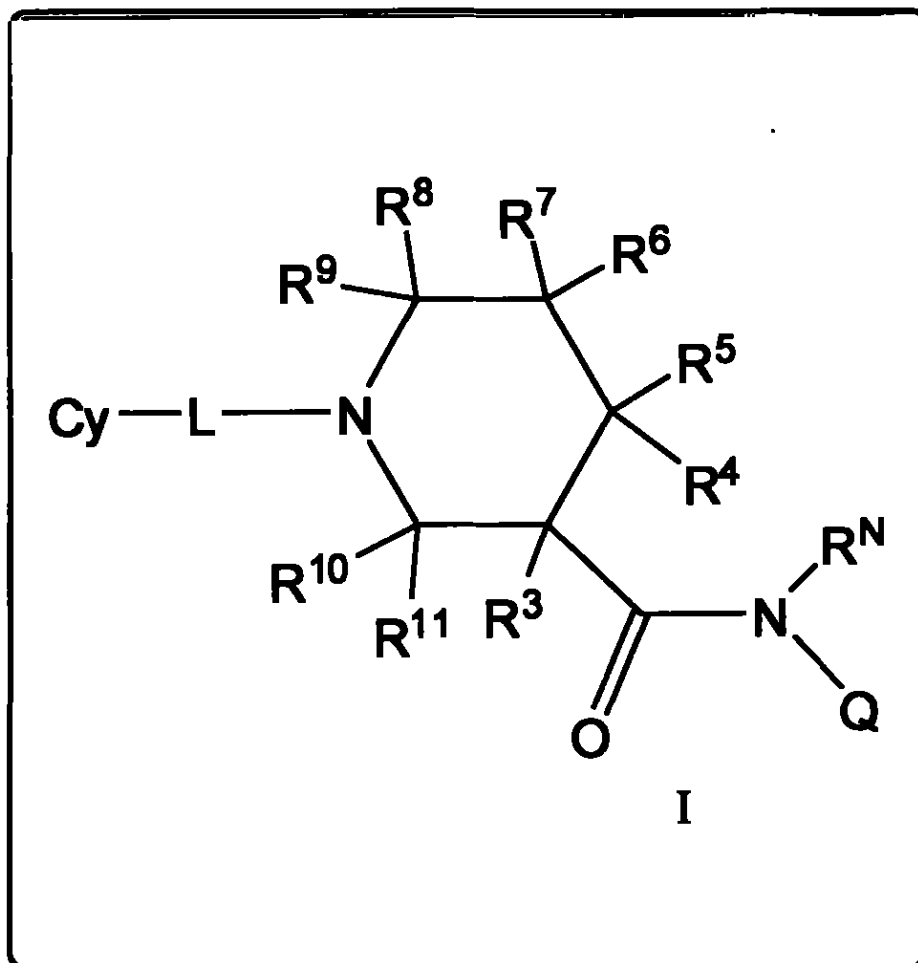
ANEXOS

⑩

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.
- ☐ Documento que acredite la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
- ☐ Documento de Representación Legal.
- ☐ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.
- ☐ Declaraciones
- ☐ Copia de la solicitud Internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☒ Traducción de la solicitud Internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones)
- ☐ Copia del Reporte Preliminar Internacional sobre patentabilidad.
- ☐ Traducción del Reporte Preliminar Internacional sobre patentabilidad.
- ☐ De ser el caso, copia del contrato de acceso.
- ☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.
- ☒ Arte Final 12X12.
- ☐ De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionados parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- ☐ De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud Internacional.
- ☒ Otros: Reporte de Búsqueda Internacional con su traducción, Publicación con su traducción, Capítulo Reivindicatorio como fue originalmente presentado en Fase Internacional con su traducción, Opinión Escrita con su traducción y Anexo Explicativo de Modificaciones a las Reivindicaciones.

⑪

FIGURA CARACTERISTICA:



⑫

Solicito la concesión de la patente,

MILICIA LLOREDA RICAURTE

NOMBRE

FIRMA: C.C. 39.690.713 T.P. 53.215

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
Hacienda: 08-128781- -00000-0000
FEC: 2008-12-22 15:57:41 Dep. 2680 NULCHEALCUNES
TEL 11 PATENTENYU
LVM: 3/0 FASENAJUNALII
Aca 411 PRESENTACION Folios: 243

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

MIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 06 - 91.890
FECHA : NOVIEMBRE 30 DE 2006

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
LLOREDA Y CIA S. A	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	59137762	30/11/2006	7,670,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01	SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN
			TOTAL : \$ 463,000.00

SOM: CUATROCIENTOS SESENTA Y TRES MIL PESOS



RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

FORMATO DE DIGITALIZACION
RELACION DE ANEXOS



Royal
Technologies S.A.
Calle 10 No. 10-10, San José, Costa Rica

3

Expediente No		06128791	No de Folia
Item		No de unidades	
1	CD		
2	DVD		
3	REVISTA		
4	LIBRO		
5	PERIODICO		
6	DISQUETES		
7	SOBRE DE MANILA		
8	SOBRE BLANCO TAMAÑO CARTA 2	1	
9	SOBRE BLANCO TAMAÑO OFICIO		
10	OTROS:		

Observaciones:

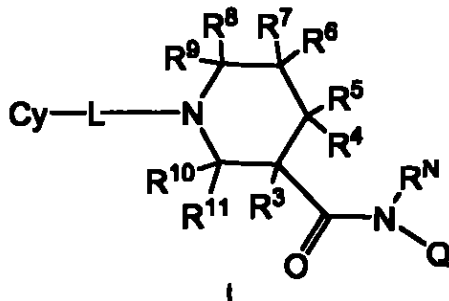
Arte final

PC Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA		SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO DIVISION DE NUEVAS CREACIONES EXTRACTO PARA PUBLICACIÓN SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCION PCT	
(21) N° de solicitud:		(51) Int Cl: A61K 31/445	
(22) Fecha de solicitud: 22-12-06		(71) Solicitante(s) INCYTE CORPORATION	
(30) Prioridad	(31) No. Prioridad	(32) Fecha	(33) País
	60/582,557	24-06-04	US
	60/614,570	30-09-04	US
	60/686,840	02-06-05	US
		(72) Inventor(es) YAO, Wenqing; XU, Meizhong; ZHANG, Colin; LI, Yanlong; ZHUO, Jincong y METCALF, Brian.	
		(74) Apoderado: ALICIA LLOREDA RICAURTE	
(85) Fecha límite inicio fase nacional: 24-01-07		(87) Publicación internacional	
(86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT		Fecha: 02/02/06	
Fecha de presentación de la solicitud: 23/06/05		N° publicación: WO 2006/012226 A2	
No. de solicitud PCT/US2005/022307			
(54) Título: "PIPERIDINAS N-SUSTITUIDAS Y SU USO COMO FARMACÉUTICOS"			

Resumen - Reivindicación(es):

Reivindicación número 1:

Un compuesto de Formula I:



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

Cy es arilo, heteroarilo, cicloalquilo, o heterocicloalquilo, cada uno opcionalmente sustituido por 1, 2, 3, 4 o 5 -W-X-Y-Z;

L está ausente, es SO₂, C(O), C(O)O o C(O)NR²;

Q es cicloalquilo o heterocicloalquilo, cada uno opcionalmente sustituido por 1, 2, 3, 4 o 5 -W'-X'-Y'-Z';

o Q es -(CR^{1a}R^{1b})_m-A;

A es arilo, heteroarilo, cicloalquilo o heterocicloalquilo, cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 o 5 -W'-X'-Y'-Z';

R^{1a} y R^{1b} son cada uno, independientemente H, halo, OH, alquilo C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, hidroalquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, haloalcoxi C₁₋₄, o hidroalcoxi C₁₋₄, en donde al menos uno de R^{1a} y R^{1b} es diferente de H;

m es 1, 2, 3 o 4;

R^N es H, alquilo C₁₋₆, arilo, heteroarilo, cicloalquilo C₃₋₇, heterocicloalquilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, (cicloalquil C₃₋₇)alquilo o heterocicloalquilalquilo;

R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹, R¹⁰ y R¹¹ son cada uno, independientemente, H, OC(O)R^a, OC(O)OR^b, C(O)OR^c, OC(O)NR^dR^e, NR^fR^g, NR^fC(O)R^h, NR^fC(O)ORⁱ, S(O)R^j, S(O)NR^kR^l, S(O)₂R^m, S(O)₂NRⁿR^o, OR^p, SR^q, alquilo C₁₋₁₀, haloalquilo C₁₋₁₀, alquenilo C₂₋₁₀, alquinilo C₂₋₁₀, arilo, cicloalquilo, heteroarilo, heterocicloalquilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, cicloalquilalquilo o heterocicloalquilalquilo, en donde dicho alquilo C₁₋₁₀, haloalquilo C₁₋₁₀, alquenilo C₂₋₁₀, alquinilo C₂₋₁₀, arilo, cicloalquilo, heteroarilo, heterocicloalquilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, cicloalquilalquilo o heterocicloalquilalquilo está opcionalmente sustituido por R¹⁴;

R^a y R^b son cada uno, independientemente, H, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , arilo, cicloalquilo, heteroarilo o heterocicloalquilo; el heterocicloalquilo, heterocicloalquilalquilo están opcionalmente sustituidos con H, OH, amino, halo, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, cicloalquilo o heterocicloalquilo;

R^b y R^c son cada uno, independientemente, H, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , arilo, cicloalquilo, heteroarilo, heterocicloalquilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, cicloalquilalquilo o heterocicloalquilalquilo, en donde dicho alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , arilo, cicloalquilo, heteroarilo, heterocicloalquilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, cicloalquilalquilo o heterocicloalquilalquilo está opcionalmente sustituido con H, OH, amino, halo, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, cicloalquilo o heterocicloalquilo;

R^c y R^d son cada uno, independientemente, H, alquilo C_{1-10} , haloalquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , arilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, cicloalquilalquilo o heterocicloalquilalquilo, en donde dicho alquilo C_{1-10} , haloalquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , arilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, cicloalquilalquilo o heterocicloalquilalquilo está opcionalmente sustituido con H, OH, amino, halo, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, cicloalquilo o heterocicloalquilo;

o R^c y R^d junto con el átomo de N al cual están unidos forman un grupo heterocicloalquilo de 4, 5, 6 o 7 miembros;

R^c y R^e son cada uno, independientemente, H, alquilo C_{1-10} , haloalquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , arilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, cicloalquilalquilo o heterocicloalquilalquilo, en donde dicho alquilo C_{1-10} , haloalquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , arilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, cicloalquilalquilo o heterocicloalquilalquilo está opcionalmente sustituido con H, OH, amino, halo, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, cicloalquilo o heterocicloalquilo;

o R^c y R^e junto con el átomo de N al cual están unidos forman un grupo heterocicloalquilo de 4, 5, 6 o 7 miembros;

R^e y R^f son cada uno, independientemente, H, alquilo C_{1-10} , haloalquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , arilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, cicloalquilalquilo o heterocicloalquilalquilo, en donde dicho alquilo C_{1-10} , haloalquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , arilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, cicloalquilalquilo o heterocicloalquilalquilo está opcionalmente sustituido con H, OH, amino, halo, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, cicloalquilo o heterocicloalquilo;

o R^e y R^f junto con el átomo de N al cual están unidos forman un grupo heterocicloalquilo de 4, 5, 6 o 7 miembros; y

R^g es H, alquilo C_{1-6} , arilo, heteroarilo, cicloalquilo C_{3-7} , heterocicloalquilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, (cicloalquilo C_{3-7})alquilo o heterocicloalquilalquilo;

con las condiciones:

a) cuando Q es cicloalquilo C_{3-6} no sustituido; adamantilo; 1,2,3,4-tetrahidro-1-naftalenilo; biciclo[2.2.1]hept-2-ilo; 2-metilciclohexilo; o 1-etilniciclohexilo; al menos uno de R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 , R^{10} y R^{11} es diferente de H; y

b) cuando cada uno de R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 , R^{10} y R^{11} es H, entonces Q es diferente de tetrahidrotienilo, S-oxo-tetrahidrotienilo, S,S-dioxo-tetrahidrotienilo, 2,2,6,6-tetrametil-4-piperidinilo, pymolidin-3-ilo N-sustituido, piperidin-4-ilo N-sustituido, o tetrahidropiran-2-ilo 3,4,5,6-tetra-sustituido.



Industria y Comercio

**SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES**

TARJETA ARCHIVO PROPIETARIOS

SUPERINTENDENCIA PATENTE DE INVENCION ☐ PCT ☒ MODELO DE UTILIDAD ☐ DISEÑO INDUSTRIAL ☐

(21) N° de solicitud: (22) Fecha de solicitud: 22/12/06

(51) Clasificación Internacional : A61K 31/445

(71) Solicitante(s) INCYTE CORPORATION

(72) Inventor(es) YAO, Wenqing; XU, Melzhong; ZHANG, Colin; LI, Yanlong; ZHUO, Jincong y METCALF, Brian.

(74) Apoderado: ALICIA LLOREDA RICAURTE

(30) Prioridad	(31) No. Prioridad	(32) Fecha	(33) País
	60/582,557	24-06-04	US
	60/614,570	30-09-04	US
	60/686,840	02-06-05	US

(85) Fecha límite inicio fase nacional: 24-01-07 (87) Publicación internacional

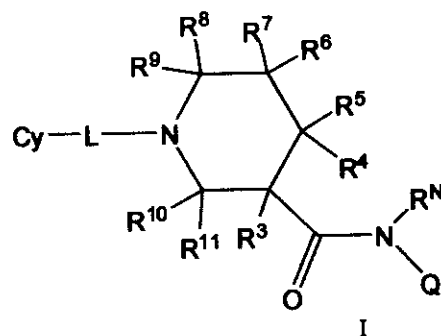
(86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT Fecha: 02/02/06

Fecha de presentación de la solicitud: 23/06/05 N° publicación: WO 2006/012226 A2

No. de solicitud PCT/US2005/022307

(54) Título: "PIPERIDINAS N-SUSTITUIDAS Y SU USO COMO FARMACÉUTICOS"

(21) N° de solicitud:		(22) Fecha de solicitud: 22/12/06	
(51) Clasificación Internacional : A61K 31/445			
(71) Solicitante(s) INCYTE CORPORATION			
(72) Inventor(es) YAO, Wenqing; XU, Meizhong; ZHANG, Colin; LI, Yanlong; ZHUO, Jincong y METCALF, Brian.			
(74) Apoderado: ALICIA LLOREDA RICAURTE			
(30) Prioridad	(31) No. Prioridad	(32) Fecha	(33) País
	60/582,557	24-06-04	US
	60/614,570	30-09-04	US
	60/686,840	02-06-05	US
(85) Fecha limite inicio fase nacional: 24/01/07		(87) Publicación internacional:	
(86) Datos relativos a la presentación de la solíc. PCT		Fecha: 02/02/06	
Fecha de presentación de la solicitud: 23/06/05		No. Publicación : WO 2006/012226 A2	
No. de solicitud PCT/US2005/022307			

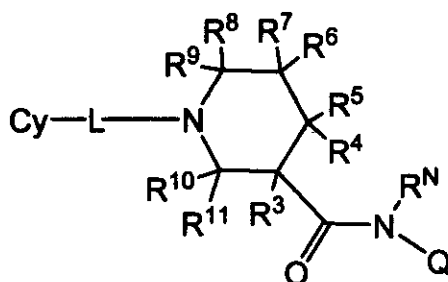


(54) Título: "PIPERIDINAS N-SUSTITUIDAS Y SU USO COMO FARMACÉUTICOS"

Resumen:

Reivindicación número 1:

Un compuesto de Formula I:



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

Cy es arilo, heteroarilo, cicloalquilo, o heterocicloalquilo, cada uno opcionalmente sustituido por 1, 2, 3, 4 o 5 -W-X-Y-Z;

L está ausente, es SO₂, C(O), C(O)O o C(O)NR^a;

Q es cicloalquilo o heterocicloalquilo, cada uno opcionalmente sustituido por 1, 2, 3, 4 o 5 -W'-X'-Y'-Z';

o Q es -(CR^{1a}R^{1b})_m-A;

A es arilo, heteroarilo, cicloalquilo o heterocicloalquilo, cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 o 5 -W'-X'-Y'-Z';

R^{1a} y R^{1b} son cada uno, independientemente H, halo, OH, alquilo C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, hidroxialquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, haloalcoxi C₁₋₄, o hidroxialcoxi C₁₋₄, en donde al menos uno de R^{1a} y R^{1b} es diferente de H;

m es 1, 2, 3 o 4;

R^N es H, alquilo C₁₋₆, arilo, heteroarilo, cicloalquilo C₃₋₇, heterocicloalquilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, (cicloalquil C₃₋₇)alquilo o heterocicloalquilalquilo;

R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹, R¹⁰ y R¹¹ son cada uno, independientemente, H, OC(O)R^a, OC(O)OR^b, C(O)OR^b, OC(O)NR^cR^d, NR^cR^d, NR^cC(O)R^a, NR^cC(O)OR^b, S(O)R^a, S(O)NR^cR^d, S(O)R^a, S(O)NR^cR^d, OR^b, SR^b, alquilo C₁₋₁₀, haloalquilo C₁₋₁₀, alquénilo C₂₋₁₀, alquinilo C₂₋₁₀, arilo, cicloalquilo, heteroarilo, heterocicloalquilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, cicloalquilalquilo o heterocicloalquilalquilo, en donde dicho alquilo C₁₋₁₀, haloalquilo C₁₋₁₀, alquénilo C₂₋₁₀, alquinilo C₂₋₁₀, arilo, cicloalquilo, heteroarilo, heterocicloalquilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, cicloalquilalquilo o heterocicloalquilalquilo está opcionalmente sustituido por R¹⁴;

o R⁴ y R⁵ junto con el átomo de carbono al cual están unidos forman un grupo cicloalquilo o heterocicloalquilo de 3-14 miembros que está opcionalmente sustituido por R¹⁴;

o R⁶ y R⁷ junto con el átomo de carbono al cual están unidos forman un grupo cicloalquilo o heterocicloalquilo de 3-14 miembros que está opcionalmente sustituido por R¹⁴;

o R⁸ y R⁹ junto con el átomo de carbono al cual están unidos forman un grupo cicloalquilo o heterocicloalquilo de 3-14 miembros que está opcionalmente sustituido por R¹⁴;

o R¹⁰ y R¹¹ junto con el átomo de carbono al cual están unidos forman un grupo cicloalquilo o heterocicloalquilo de 3-14 miembros que está opcionalmente sustituido por R¹⁴;

o R⁴ y R⁶ junto con el átomo de carbono al cual están unidos forman un grupo cicloalquilo fusionado de 3-7 miembros o grupo heterocicloalquilo fusionado de 3-7 miembros que está opcionalmente sustituido por R¹⁴;

o R⁶ y R⁸ junto con el átomo de carbono al cual están unidos forman un grupo cicloalquilo fusionado de

In

(21)
(51)
(71)

(72)
ME

(74)
(30)

(85)
(86)

(5)

Re

- o R^4 y R^9 juntos forman un puente de alquileo C_{1-3} que está opcionalmente sustituido por R^{14} ;
- o R^4 y R^{10} juntos forman un puente de alquileo C_{1-3} que está opcionalmente sustituido por R^{14} ;
- o R^3 y R^7 juntos forman un puente de alquileo C_{1-3} que está opcionalmente sustituido por R^{14} ;
- o R^3 y R^9 juntos forman un puente de alquileo C_{1-3} que está opcionalmente sustituido por R^{14} ;
- o R^6 y R^{10} juntos forman un puente de alquileo C_{1-3} que está opcionalmente sustituido por R^{14} ;
- o R^9 y R^{10} juntos forman un puente de alquileo C_{1-3} que está opcionalmente sustituido por R^{14} ;

R^{14} es halo, alquilo C_{1-4} , haloalquilo C_{1-4} , arilo, cicloalquilo, heteroarilo, heterocicloalquilo, CN, NO₂, OR^a, SR^a, C(O)R^b, C(O)NR^cR^d, C(O)OR^a, OC(O)R^b, OC(O)NR^cR^d, NR^cR^d, NR^cC(O)R^d, NR^cC(O)OR^a, S(O)R^b, S(O)NR^cR^d, S(O)₂R^b, o S(O)₂NR^cR^d;

W, W' y W'' son cada uno, independientemente, ausente, alquilenilo C_{1-6} , alquilenileno C_{2-6} , alquilenileno C_{2-6} , O, S, NR^e, CO, COO, CONR^e, SO, SO₂, SONR^e, o NR^eCONR^f, en donde dicho alquilenilo C_{1-6} , alquilenileno C_{2-6} están cada uno opcionalmente sustituido por 1, 2 o 3 halo, OH, alcoxi C_{1-4} , haloalcoxi C_{1-4} , amino, alquilamino C_{1-4} o dialquilamino C_{2-6} ;

X, X' y X'' son cada uno, independientemente, ausente, alquilenilo C_{1-6} , alquilenileno C_{2-6} , alquilenileno C_{2-6} , arilo, cicloalquilo, heteroarilo, o heterocicloalquilo, en donde dichos alquilenilo C_{1-6} , alquilenileno C_{2-6} , alquilenileno C_{2-6} , cicloalquilo, heteroarilo o heterocicloalquilo están opcionalmente sustituidos por uno o más halo, CN, NO₂, OH, alcoxi C_{1-4} , haloalcoxi C_{1-4} , amino, alquilamino C_{1-4} o dialquilamino C_{2-6} ;

Y, Y' y Y'' son cada uno, independientemente, ausente, alquilenilo C_{1-6} , alquilenileno C_{2-6} , alquilenileno C_{2-6} , O, S, NR^e, CO, COO, CONR^e, SO, SO₂, SONR^e, o NR^eCONR^f, en donde dicho alquilenilo C_{1-6} , alquilenileno C_{2-6} , alquilenileno C_{2-6} están cada uno opcionalmente sustituidos por 1, 2 o 3 halo, OH, alcoxi C_{1-4} , haloalcoxi C_{1-4} , amino, alquilamino C_{1-4} o dialquilamino C_{2-6} ;

Z, Z' y Z'' son cada uno, independientemente, H, halo, CN, NO₂, OH, alcoxi C_{1-4} , haloalcoxi C_{1-4} , amino, alquilamino C_{1-4} , dialquilamino C_{2-6} , alquilo C_{1-6} , alquilenilo C_{2-6} , alquilenilo C_{2-6} , arilo, cicloalquilo, heteroarilo o heterocicloalquilo, en donde dicho alquilo C_{1-6} , alquilenilo C_{2-6} , alquilenilo C_{2-6} , arilo, cicloalquilo, heteroarilo o heterocicloalquilo está opcionalmente sustituido por 1, 2 o 3 halo, alquilo C_{1-6} , alquilenilo C_{2-6} , alquilenilo C_{2-6} , haloalquilo C_{1-4} , arilo, cicloalquilo, heteroarilo, heterocicloalquilo, CN, NO₂, OR^a, SR^a, C(O)R^b, C(O)NR^cR^d, C(O)OR^a, OC(O)R^b, OC(O)NR^cR^d, NR^cR^d, NR^cC(O)R^d, NR^cC(O)OR^a, S(O)R^b, S(O)NR^cR^d, S(O)₂R^b, o S(O)₂NR^cR^d;

en donde dos -W-X-Y-Z unidos al mismo átomo opcionalmente forman un grupo cicloalquilo o heterocicloalquilo de 3-14 miembros cada uno opcionalmente sustituido por 1, 2 o 3 -W''-X''-Y''-Z'';

en donde dos -W'-X'-Y'-Z' unidos al mismo átomo opcionalmente forman un grupo cicloalquilo o heterocicloalquilo de 3-14 miembros opcionalmente sustituido por 1, 2 o 3 -W''-X''-Y''-Z'';

- en donde -W-X-Y-Z es diferente de H;
- en donde -W'-X'-Y'-Z' es diferente de H;
- en donde -W''-X''-Y''-Z'' es diferente de H;

R^a y R^{a'} son cada uno, independientemente, H, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , alquilenilo C_{2-6} , alquilenilo C_{2-6} , arilo, cicloalquilo, heteroarilo o heterocicloalquilo; el heterocicloalquilo, heterocicloalquilalquilo están opcionalmente sustituidos con H, OH, amino, halo, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, cicloalquilo o heterocicloalquilo;

R^b y R^{b'} son cada uno, independientemente, H, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , alquilenilo C_{2-6} , alquilenilo C_{2-6} , arilo, cicloalquilo, heteroarilo, heterocicloalquilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, cicloalquilalquilo o heterocicloalquilalquilo, en donde dicho alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , alquilenilo C_{2-6} , alquilenilo C_{2-6} , arilo, cicloalquilo, heteroarilo, heterocicloalquilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, cicloalquilalquilo o heterocicloalquilalquilo está opcionalmente sustituido con H, OH, amino, halo, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, cicloalquilo o heterocicloalquilo;

R^c y R^d son cada uno, independientemente, H, alquilo C_{1-10} , haloalquilo C_{1-6} , alquilenilo C_{2-6} , alquilenilo C_{2-6} , arilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, cicloalquilalquilo o heterocicloalquilalquilo, en donde dicho alquilo C_{1-10} , haloalquilo C_{1-6} , alquilenilo C_{2-6} , alquilenilo C_{2-6} , arilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, cicloalquilalquilo o heterocicloalquilalquilo está opcionalmente sustituido con H, OH, amino, halo, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, cicloalquilo o heterocicloalquilo;

OR^c y R^d junto con el átomo de N al cual están unidos forman un grupo heterocicloalquilo de 4, 5, 6 o 7 miembros;

R^c y R^d son cada uno, independientemente, H, alquilo C_{1-10} , haloalquilo C_{1-6} , alquilenilo C_{2-6} , alquilenilo C_{2-6} , arilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, cicloalquilalquilo o heterocicloalquilalquilo, en donde dicho alquilo C_{1-10} , haloalquilo C_{1-6} , alquilenilo C_{2-6} , alquilenilo C_{2-6} , arilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, cicloalquilalquilo o heterocicloalquilalquilo está opcionalmente sustituido con H, OH, amino, halo, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, cicloalquilo o heterocicloalquilo;

heterocicloalquilalquilo está opcionalmente sustituido con H, OH, amino, halo, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, cicloalquilo o heterocicloalquilo;

o R^c y R^d junto con el átomo de N al cual están unidos forman un grupo heterocicloalquilo de 4, 5, 6 o 7 miembros;

R^e y R^f son cada uno, independientemente, H, alquilo C₁₋₁₀, haloalquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, arilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, cicloalquilalquilo o heterocicloalquilalquilo, en donde dicho alquilo C₁₋₁₀, haloalquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, arilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, cicloalquilalquilo o heterocicloalquilalquilo está opcionalmente sustituido con H, OH, amino, halo, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, cicloalquilo o heterocicloalquilo;

o R^g y R^f junto con el átomo de N al cual están unidos forman un grupo heterocicloalquilo de 4, 5, 6 o 7 miembros; y

R^g es H, alquilo C₁₋₆, arilo, heteroarilo, cicloalquilo C₃₋₇, heterocicloalquilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, (cicloalquilo C₃₋₇)alquilo o heterocicloalquilalquilo;

con las condiciones:

a) cuando Q es cicloalquilo C₃₋₈ no sustituido; adamantilo; 1,2,3,4-tetrahidro-1-naftalenilo; biciclo[2.2.1]hept-2-ilo; 2-metilciclohexilo; o 1-etilnilciclohexilo; al menos uno de R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹, R¹⁰ y R¹¹ es diferente de H; y

b) cuando cada uno de R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹, R¹⁰ y R¹¹ es H, entonces Q es diferente de tetrahidrotienilo, S-oxo-tetrahidrotienilo, S,S-dioxo-tetrahidrotienilo, 2,2,6,6-tetrametil-4-piperidinilo, pyrrolidin-3-ilo N-sustituido, piperidin-4-ilo N-sustituido, o tetrahidropiran-2-ilo 3,4,5,6-tetra-sustituido.

8

TRATADO DE COOPERACION DE PATENTES
PCT
REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

(PCT Artículo 18 y Reglas 43 y 44)

Registro de referencia del solicitante o agente INCY0021-500	PARA FUTURAS ACCIONES ver (Forma PCT/ISA/220) así como, donde aplique, el ítem 5 a continuación.	
Solicitud internacional No. PCT/US05/22307	Fecha de registro internacional (día/mes/año) 23 de Junio de 2005 (23.06.2005)	Fecha de Prioridad (Primera) (día/mes/año) 24 de Junio de 2004 (24.06.2004)
Solicitante INCYTE CORPORATION		

Este Reporte de Búsqueda Internacional ha sido preparado por esta Autoridad de Búsqueda Internacional y es transmitido al solicitante Según el Artículo 18. Una copia será transmitida a la Oficina Internacional.

Este Reporte de Búsqueda Internacional consta de un total de 4 hojas.

☒ También está acompañado de una copia de cada documento técnico anterior citado en este reporte.

1. Bases del reporte

a. Respecto al lenguaje, la búsqueda internacional se llevó a cabo según:

☒ la solicitud internacional en el lenguaje en el cual se presentó.

☐ una traducción de la solicitud internacional en _____ el cual es el lenguaje de la traducción proporcionada para los propósitos de la Búsqueda Internacional (Reglas 12.3 (a) y 23.1(b)).

b. ☐ Respecto a una secuencia de ácido nucleótico y/o amino revelado en la solicitud internacional, ver Casilla No. 1.

2. ☐ Ciertas reivindicaciones no pudieron localizarse (Ver Casilla II).

3. ☒ Falta unidad de invención (ver Casilla III).

4. Respecto al título,

☒ El texto es aprobado según lo presenta el solicitante.

☐ Esta Autoridad ha establecido que el texto se lee así:

5. Respecto al resumen,

☒ El texto es aprobado según lo presenta el solicitante.

☐ Esta Autoridad ha establecido el texto de acuerdo con la Norma 38.2(b), según aparece en el Recuadro IV. El solicitante puede, un mes después de la fecha de haber enviado por correo este reporte de búsqueda internacional, presentar comentarios a esta Autoridad.

6. Respecto a los dibujos,

a. La figura de los dibujos que se publicará con el resumen es la Figura No. _____

☐ como lo sugirió el solicitante.

☐ como lo sugirió la Autoridad, porque el solicitante no sugirió una figura.

☐ como lo sugirió la Autoridad, porque esta figura caracteriza mejor a la invención.

b. ☐ Ninguna de las figuras se publicará con el resumen.

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONALSolicitud Internacional No.
PCT/US05/22307**Casilla II Observaciones donde ciertas reivindicaciones fueron inescrutables (Continuación del Item 2 de la primera hoja)**

Este reporte de búsqueda internacional no ha sido establecido respecto a ciertas reivindicaciones bajo el Artículo 17(2)(a) por las siguientes razones:

1. ☐ Reivindicaciones Nos.:

porque se relacionan con un asunto que no es necesario que esta Autoridad busque, a saber:

2. ☐ Reivindicaciones Nos.:

porque se relacionan con partes de la solicitud internacional que no cumplen con los requisitos prescritos hasta tal grado que no se puede llevar a cabo una búsqueda internacional significativa, específicamente:

Ver hoja a continuación

3. ☐ Reivindicaciones No.:

porque son reivindicaciones dependientes y no están diseñadas de acuerdo con la segunda y tercera oración de la Regla 6.4(a).

Casilla III Observaciones donde falta unidad de invención (Continuación del Item 3 de la primera hoja)

Esta Autoridad de Búsqueda Internacional encontró invenciones múltiples en esta solicitud internacional, así:
Por favor vea la hoja a continuación

1. ☐ Puesto que todos los derechos de búsqueda adicionales requeridos fueron pagados oportunamente por el solicitante, este informe de búsqueda internacional cubre todas las reivindicaciones investigables.
2. ☐ Puesto que todas las reivindicaciones investigables pudieron investigarse sin esfuerzo que justifique derechos adicionales, esta Autoridad no solicitó pago de derechos adicionales.
3. ☐ Puesto que sólo algunos de los derechos de búsqueda adicionales fueron pagados oportunamente por el solicitante, este informe de búsqueda internacional cubre únicamente aquellas reivindicaciones para las cuales se pagaron derechos, específicamente las reivindicaciones Nos.:
4. ☒ El solicitante no pagó oportunamente los derechos de búsqueda adicionales requeridos. Por consiguiente, este informe de búsqueda internacional se restringe a la primera invención mencionada en las reivindicaciones; está cubierto por las reivindicaciones Nos.: 1-24 en parte cuando Cy es aril, Q es cicloalquil.

- Comentario sobre Protesta**
- ☐ Los derechos de búsqueda adicionales estaban acompañados por la protesta del solicitante y, si es el caso, el pago de un derecho de protesta.
- ☐ Los derechos de búsqueda adicionales estaban acompañados por la protesta del solicitante pero el derecho de protesta que aplica no fue pagado dentro del límite de tiempo especificado en la invitación.
- ☐ El pago de los derechos de búsqueda adicionales no estaba acompañado de ninguna protesta.

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL		Solicitud Internacional No. PCT/US05/22307
A. CLASIFICACION DE MATERIA		
IPC (8) : A61K 31/445(2006.01), 31/451(2006.01), 31/495(2006.01), 31/505(2006.01), 31/47(2006.01); C07D 401/12(2006.01),		
USPC : 514/252, 255, 256, 314, 318, 323, 330; 544/238, 242, 336; 546/152, 193, 198, 225, 226		
Según la Clasificación de Patentes Internacional (CPI) o según la clasificación nacional y la CPI		
B. CAMPOS BUSCADOS		
Documentación mínima buscada (sistema de clasificación seguido de símbolos de clasificación)		
U.S. : 514/252, 255, 256, 314, 318, 323, 330; 544/238, 242, 336; 546/152, 193, 198, 225, 226		
Documentación buscada fuera de documentación mínima hasta donde dichos documentos se incluyan en los campos buscados		
Base de datos electrónica consultada durante la búsqueda internacional (nombre de la base de datos y, donde sea práctico, buscar términos usados)		
C. DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES		
Categoría *	Citación de documento, con indicación, donde sea apropiado, de los textos relevantes	Relevante a la reivindicación No.
X	Database CAPLUS on STN (Columbus OH, USA) No. 108: 131815, 'Preparación y evaluación de 7-amino-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-b]quinolin-2-onas como inhibidores de la fosfodiesterasa y la agregación de plaquetas sanguíneas', resumen, Meanwell, et al. (1998) ver RN 113288-90-7	1-21, 24
Y	Database CAPLUS on STN (Columbus OH, USA) No. 118:255342, '[re[artopm de M-heterpcuc;u;carbpmu;a,omp ácidos y sus análogos como inhibidores de la prolii endopeptidasa' resumen, Hosoda et al. (1993) ver RN 147635-61-8.	1-24
Y	JP 04-334357 (Hosoda et al.) 20 de Noviembre de 1992, ver el artículo completo.	1-24
Y	US 5,442,064 A (Pieper et al.) 15 de Agosto de 1995, ver artículo completo especialmente col. 12 líneas 42-45, col. 16, líneas 506, 61-62.	1-24
Y	US 2003/0229119 A1 (Kym et al.) 11 de Diciembre de 2003, ver el artículo completo especialmente página 1 sección [0002], página 51 sección [0905] ejemplo 262.	1-24
☐ En el recuadro C se enumeran más documentos. ☐ En el anexo se enumeran miembros de la familia de patentes.		
* Categorías especiales de documentos citados: 'A' documento que define el estado general de la técnica el cual no se considera de relevancia particular 'E' documento anterior pero publicado en o después de la fecha de presentación internacional 'L' documento que puede arrojar dudas sobre reivindicaciones de prioridad o que se cita para establecer la fecha de publicación de otra citación u otra razón especial (según se especifica) 'O' documento que se refiere a una revelación oral, uso, exhibición u otros medios 'P' documento publicado antes de la fecha de presentación internacional pero después de la fecha de prioridad reivindicada 'T' documento posterior publicado después de la fecha de presentación internacional o fecha de prioridad y que no está en conflicto con la solicitud pero citado para entender el principio o teoría que sustenta la invención 'X' documento de relevancia particular; la invención reivindicada no puede considerarse nueva o no puede considerarse que comprende un paso inventivo cuando el documento se toma solo 'Y' documento de relevancia particular; la invención reivindicada no puede considerarse que comprende un paso inventivo cuando el documento se combina con uno o más documentos, siendo dicha combinación obvia para una persona experta en la técnica 'Z' documento miembro de la misma familia de patentes		
Fecha de la terminación real de la búsqueda internacional		Fecha de envío por correo del reporte de búsqueda internacional
29 de Marzo de 2006 (29.03.2006)		25 de Abril de 2006
Nombre y dirección de correo de ISA/US Mail Stop PCT, Attn: ISA/US Commissioner for Patents P.O. Box 1450 Alexandria, Virginia 22313-1450 Facsimile No. (571) 273-3201		Funcionario autorizado Celia Chang Teléfono No. (571) 272-1600

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud Internacional No.
PCT/US05/22307

CASILLA III. OBSERVACIONES EN DONDE NO HAY UNIDAD DE INVENCION

Grupo I, reivindicaciones 1-24 parcialmente, cuando Cy es arilo, Q es cicloalquilo, dirigido a compuestos arilpiperidinio.

Grupo II, reivindicaciones 1-24 parcialmente, cuando Cy es heteroarilo, Q es cicloalquilo, dirigido a heteroarilpiperidinas.

Grupo III, reivindicaciones 1-24 parcialmente, cuando Cy es cicloalquilo, Q es cicloalquilo, dirigido a cicloalquilpiperidinas.

Grupo IV, reivindicaciones 1-24 parcialmente, cuando Cy es heterocicloalquilo, Q es cicloalquilo, dirigido a compuestos heterocicloalquilpiperidinas.

Grupo V, reivindicaciones 1-24 parcialmente, cuando Cy es arilo, Q es heterocicloalquilo, dirigido a compuestos arilpiperidinio heterocicloalquilo.

Grupo VI, reivindicaciones 1-24 parcialmente, cuando Cy es heteroarilo, Q es heterocicloalquilo, dirigido a compuestos que contienen tres anillos heterociclicos y al menos uno es insaturado.

Grupo VII, reivindicaciones 1-24 parcialmente, cuando Cy es cicloalquilo, Q es heterocicloalquilo, dirigido a compuestos cicloalquilpiperidinio heterocicloalquilo.

Grupo VIII, reivindicaciones 1-24 parcialmente, cuando Cy es heterocicloalquilo, Q es heterocicloalquilo, dirigido a compuestos con tres anillos heterociclicos y los tres anillos son saturados.

Grupo IX, reivindicaciones 1-24 parcialmente, cuando Cy es arilo, Q es $(CR^{1b}R^{1a})_m A$, dirigido a compuestos arilpiperidinio.

Grupo X, reivindicaciones 1-24 parcialmente, cuando Cy es heteroarilo, Q es $(CR^{1b}R^{1a})_m A$, dirigido a heteroarilpiperidinas.

Grupo XI, reivindicaciones 1-24 parcialmente, cuando Cy es cicloalquilo, Q es $(CR^{1b}R^{1a})_m A$, dirigido a cicloalquilpiperidinas.

Grupo XII, reivindicaciones 1-24 parcialmente, cuando Cy es heterocicloalquilo, Q es $(CR^{1b}R^{1a})_m A$, dirigido a heterocicloalquilpiperidinas.

Grupo XIII, reivindicaciones 25-26, 28-29, dirigidas a un método para tratar enfermedades relacionadas con la 11 β HSD1 o el MR.

Grupo XIV, reivindicación 27, dirigida a un método para inhibir la conversión de cortisona a cortisol.

Las invenciones denominadas como grupos I-XIV no están relacionadas con un concepto inventivo general de acuerdo con la Regla 13.1 del PCT, dado que de acuerdo con la regla 13.2 del PCT, éstas carecen de las mismas (o correspondientes) características técnicas especiales basadas en las normas que se han establecido en el Anexo B, práctica Markush, sección (B)(2)(v), que establece:

"Cuando se trabaje con alternativas, si puede mostrarse que al menos una alternativa Markush no es novedosa con respecto al arte previo, la unidad de invención debe ser reconsiderada por el examinador".

En el presente caso, al menos una alternativa Markush no es novedosa puesto que un compuesto comercial (ver CHEMCATS 856095-90-2) anticipa los compuestos del Grupo II (Cy es heteroarilo y Q es cicloalquilo).

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

(PCT Article 18 and Rules 43 and 44)

Applicant's or agent's file reference INCY0021-500	FOR FURTHER ACTION see Form PCT/ISA/220 as well as, where applicable, item 5 below.	
International application No. PCT/US05/22307	International filing date (day/month/year) 23 June 2005 (23.06.2005)	(Earliest) Priority Date (day/month/year) 24 June 2004 (24.06.2004)
Applicant INCYTE CORPORATION		

This international search report has been prepared by this International Searching Authority and is transmitted to the applicant according to Article 18. A copy is being transmitted to the International Bureau.

This international search report consists of a total of 4 sheets.

☒ It is also accompanied by a copy of each prior art document cited in this report.

1. Basis of the Report

a. With regard to the language, the international search was carried out on the basis of:

- ☒ the international application in the language in which it was filed.
☐ a translation of the international application into _____, which is the language of a translation furnished for the purposes of international search (Rules 12.3(a) and 23.1(b))

b. ☐ With regard to any nucleotide and/or amino acid sequences disclosed in the international application, see Box No. I.

2. ☐ Certain claims were found unsearchable (See Box No. II)

3. ☒ Unity of invention is lacking (See Box No. III)

4. With regard to the title,

- ☒ the text is approved as submitted by the applicant.
☐ the text has been established by this Authority to read as follows:

5. With regard to the abstract,

- ☒ the text is approved as submitted by the applicant.
☐ the text has been established, according to Rule 38.2(b), by this Authority as it appears in Box No. IV. The applicant may, within one month from the date of mailing of this international search report, submit comments to this Authority.

6. With regard to the drawings,

a. the figure of the drawings to be published with the abstract is Figure No. _____

- ☐ as suggested by the applicant.
☐ as selected by this Authority, because the applicant failed to suggest a figure.
☐ as selected by this Authority, because this figure better characterizes the invention.

b. ☐ none of the figures is to be published with the abstract.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US05/22307

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of Item 2 of first sheet)

This International search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☐ **Claims Nos.:**
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

2. ☐ **Claims Nos.:**
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

3. ☐ **Claims Nos.:**
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of Item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:
Please See Continuation Sheet

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.

2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying additional fees, this Authority did not invite payment of any additional fees.

3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:

4. ☒ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.: 1-24 in part when Cy is aryl, Q is cycloalkyl

Remark on Protest ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.

☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.

☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US05/22307

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER		
IPC(B): A61K 31/445(2006.01), 31/451(2006.01), 31/493(2006.01), 31/505(2006.01), 31/47(2006.01); C07D 401/12(2006.01)		
USPC: 514/252, 255, 256, 314, 318, 323, 330, 544/238, 242, 336, 546/152, 193, 198, 225, 226		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED		
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) U.S. : 514/252, 255, 256, 314, 318, 323, 330; 544/238, 242, 336; 546/152, 193, 198, 225, 226		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	Database CAPLUS on STN (Columbus, OH, USA) No. 108:131815, 'Preparation and testing of 17-amino-1,3-dihydro-2H-imidazo[4,5-b]quinolin-2-ones as phosphodiesterase and bloodplatelet aggregation inhibitors', abstract, Meanwell, et al. (1988) see RN 113288-90-7	1-21, 24
Y	Database CAPLUS on STN (Columbus, OH, USA) No. 118:255342, '(re)artopen pf M-heteropropioniccarboxylic acids and analogs as prolyl endopeptidase inhibitors' abstract, Hosoda et al. (1993) see RN 147635-61-8.	1-24
Y	JP 04-334357 (Hosoda et al.) 20 November 1992, see entire article.	1-24
Y	US 5,442,064A (Pleyer et al.) 15 August 1995, see entire article especially col. 12 lines 42-43, col. 16, lines 506, 61-62.	1-24
Y	US 2003/0229119 A1 (Kym et al.) 11 December 2003, see entire article especially page 1 section [0002], page 31 section [0905] example 262.	1-24
☐ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☐ See patent family annex.		
* Special categories of cited documents:		
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	"T" later document published after the international filing date or priority date and was in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention	
"E" earlier application or patent published on or after the international filing date	"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone	
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another claim or other special reason (as specified)	"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is considered with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art	
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means	"A" document member of the same patent family	
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed		
Date of the actual completion of the international search 29 March 2006 (29.03.2006)		Date of mailing of the international search report 25 APR 2006
Name and mailing address of the ISA/US Mail Stop PCT, Attn: ISA/US Commissioner for Patents P.O. Box 1430 Alexandria, Virginia 22313-1430 Facsimile No. (571) 273-3201		Authorized officer Celia Cheng Telephone No. 871-272-1600

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (April 2005)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US05/22307

BOX III. OBSERVATIONS WHERE UNITY OF INVENTION IS LACKING

Group I, claims 1-24 in part when Cy is aryl, Q is cycloalkyl, drawn to arylpiperidinyl compounds.

Group II, claims 1-24 in part when Cy is heteroaryl, Q is cycloalkyl, drawn to heteroaryl piperidines.

Group III, claims 1-24 in part when Cy is cycloalkyl, Q is cycloalkyl, drawn to cycloalkyl piperidines.

Group IV, claims 1-24 in part when Cy is heterocycloalkyl, Q is cycloalkyl, drawn to heterocycloalkyl piperidines.

Group V, claims 1-24 in part when Cy is aryl, Q is heterocycloalkyl, drawn to arylpiperidinyl heterocycloalkyl compounds.

Group VI, claims 1-24 in part when Cy is heteroaryl, Q is heterocycloalkyl, drawn to three heterocyclic ring containing compounds at least one is unsaturated.

Group VII, claims 1-24 in part when Cy is cycloalkyl, Q is heterocycloalkyl, drawn to cycloalkyl piperidinyl heterocycloalkyl compounds.

Group VIII, claims 1-24 in part when Cy is heterocycloalkyl, Q is heterocycloalkyl, drawn to three heterocyclic ring compounds all three rings are saturated.

Group IX, claims 1-24 in part when Cy is aryl, Q is $(CR^{1a}R^{1b})_n-A$, drawn to arylpiperidinyl compounds.

Group X, claims 1-24 in part when Cy is heteroaryl, Q is $(CR^{1a}R^{1b})_n-A$, drawn to heteroaryl piperidines.

Group XI, claims 1-24 in part when Cy is cycloalkyl, Q is $(CR^{1a}R^{1b})_n-A$, drawn to cycloalkyl piperidines.

Group XII, claims 1-24 in part when Cy is heterocycloalkyl, Q is $(CR^{1a}R^{1b})_n-A$, drawn to heterocycloalkyl piperidines.

Group XIII, claims 25-26, 28-29, drawn to method of treating disease associated with 11 β HSD1 or MR.

Group XIV, claim 27, drawn to method of inhibiting conversion of cortisone to cortisol.

The inventions listed as Groups I-XIV do not relate to a single general inventive concept under PCT Rule 13.1 because, under PCT Rule 13.2, they lack the same or corresponding special technical features based on the guidelines set forth by Annex B, Markush practice, section (B)(2)(v) which says:

"When dealing with alternatives, if it can be shown that at least one Markush alternative is not novel over the prior art, the question of unity of invention shall be reconsidered by the examiner."

In the instant case, at least one Markush alternative is not novel because a commercial marketed compound (see CHEMCATS 859095-90-2) anticipated group II Cy is heteroaryl, Q is cycloalkyl compounds.

(12) SOLICITUD INTERNACIONAL PUBLICADA SEGÚN EL TRATADO DE COOPERACION DE PATENTES (PCT)

(19) Organización Mundial de Propiedad Intelectual
Oficina Internacional



(43) Fecha de Publicación
2 de Febrero de 2006 (02.02.2006)

PCT

(10) Número de Publicación Internacional
WO 2006/012226 A2

(51) Clasificación Internacional de Patentes:
C07D 211/30 (2006.01) A61K 31/445 (2006.01)

(74) Agente: GODDARD, Christine, A.; Cozen O'Connor, P.C.,
1900 Market Street, Philadelphia, PA 19103 (US).

(21) Número de Solicitud Internacional:
PCT/US2005/022307

(81) Estados Designados (a menos que se indique lo contrario para cada tipo de protección nacional disponible): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(22) Fecha de Registro Internacional: 23 de Junio de 2005 (23.06.2005)

(25) Idioma de registro: Inglés

(26) Idioma de Publicación: Inglés

(30) Información de Prioridad:

60/582,557	24 de Junio de 2004 (24.06.2004)	US
60/614,570	30 de Septiembre de 2004 (30.09.2004)	US
60/686,840	2 de Junio de 2005 (02.06.2005)	US

(84) Estados Designados (a menos que se indique lo contrario para cada tipo de protección regional disponible): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasia (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), Europea (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(71) Solicitante: (para todos los Estados designados excepto Estados Unidos de América) INCYTE CORPORATION [US/US]; Experimental Station, Building 336, Route 141 & Henry Clay Road, Wilmington, DE 19880 (US).

Publicado:
- sin reporte de búsqueda internacional y para ser republicado a la recepción de ese reporte

(72) Inventores: e

(73) Inventores/Solicitantes: (para Estados Unidos de América solamente) YAO, Wenqing [US/US]; 748 Meadowbrook Road, Kennett Square, PA 19348 (US). XU, Meizhang [CN/US]; 8 Fritze Court, Hockessin, DE 19707 (US). ZHANG, Colla [CN/US]; 639 South Broad Street, Apartment E2, Lansdale, PA 19446 (US). LI, Yanlong [US/US]; 709 Willington Square Way, Newark, DE 19711 (US). ZHUO, Jincang [CN/US]; 17 Forwood Drive, Boothwyn, PA 19061 (US). METCALF, Brian [US/US]; 297 Lakefield Place, Moraga, CA 94556 (US).

Para los códigos de dos letras y otras abreviaturas, refiérase a "Las Notas Guías sobre Códigos y Abreviaturas" que aparecen al comienzo de cada edición regular de la Gaceta PCT.

(54) Título: "PIPERIDINAS N-SUSTITUIDAS Y SU USO COMO FARMACÉUTICOS"

(57) Resumen: La presente invención se relaciona con inhibidores de 11- β hidroxil esteroide deshidrogenasa tipo 1, antagonistas del receptor mineralocorticoide (MR), y las composiciones farmacéuticas de los mismos. Los compuestos de la invención pueden ser útiles en el tratamiento de varias enfermedades asociadas con la expresión o actividad de la 11- β hidroxil esteroide deshidrogenasa tipo 1 y/o enfermedades asociadas con el exceso de aldosterona.

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
2 February 2006 (02.02.2006)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2006/012226 A2

(51) International Patent Classification:
C07D 211/30 (2006.01) A61K 31/445 (2006.01)

Brian [US/US]; 297 Lakefield Place, Moraga, CA 94556 (US).

(21) International Application Number:
PCT/US2005/022207

(74) Agent: GODDARD, Christine, A.; Conzen O'Connor, P.C., 1900 Market Street, Philadelphia, PA 19103 (US).

(22) International Filing Date: 23 June 2005 (23.06.2005)

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

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
60/582,557 24 June 2004 (24.06.2004) US
60/614,570 30 September 2004 (30.09.2004) US
60/686,840 2 June 2005 (02.06.2005) US

(84) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IL, IS, IT, LT, LU, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(71) Applicant (for all designated States except US): INCYTE CORPORATION [US/US]; Experimental Station, Building 336, Route 141 & Henry Clay Road, Wilmington, DE 19880 (US).

(72) Inventors; and

(73) Inventor/Applicants (for US only): YAO, Wenqing [US/US]; 748 Meadowbrook Road, Kennett Square, PA 19348 (US); XU, Matzhong [CN/US]; 8 Fritz Court, Hockessin, DE 19707 (US); ZHANG, Collin [CN/US]; 639 South Broad Street, Apartment E2, Lansdale, PA 19446 (US); LI, Yanlong [US/US]; 709 Wilmington Square Way, Newark, DE 19711 (US); ZHUO, Jiacong [CN/US]; 17 Forwood Drive, Boothwyn, PA 19061 (US); METCALF,

Published:

— without international search report and to be republished upon receipt of that report

For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guidance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the beginning of each regular issue of the PCT Gazette.

(54) Title: N-SUBSTITUTED PIPERIDINES AND THEIR USE AS PHARMACEUTICALS

(57) Abstract: The present invention relates to inhibitors of 11- β hydroxyl steroid dehydrogenase type I, antagonists of the mineralocorticoid receptor (MR), and pharmaceutical compositions thereof. The compounds of the invention can be useful in the treatment of various diseases associated with expression or activity of 11- β hydroxyl steroid dehydrogenase type I and/or diseases associated with aldosterone excess.

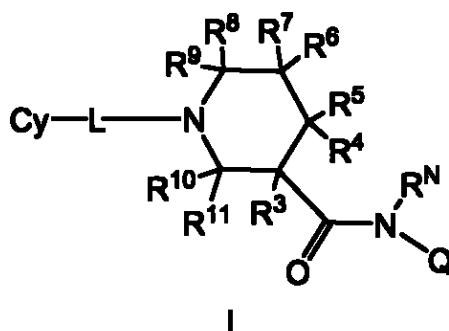
WO 2006/012226 A2

17

**CAPITULO REIVINDICATORIO COMO FUE
ORIGINALMENTE PRESENTADO EN FASE
INTERNACIONAL CON SU TRADUCCION**

Reivindicaciones:

1. Un compuesto de Formula I:



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

Cy es arilo, heteroarilo, cicloalquilo, o heterocicloalquilo, cada uno opcionalmente sustituido por 1, 2, 3, 4 o 5 -W-X-Y-Z;

L está ausente, es SO₂, C(O), C(O)O o C(O)NR^a;

Q es cicloalquilo o heterocicloalquilo, cada uno opcionalmente sustituido por 1, 2, 3, 4 o 5 -W'-X'-Y'-Z';

o Q es -(CR^{1a}R^{1b})_m-A;

A es arilo, heteroarilo, cicloalquilo o heterocicloalquilo, cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 o 5 -W'-X'-Y'-Z';

R^{1a} y R^{1b} son cada uno, independientemente H, halo, OH, alquilo C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, hidroxialquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, haloalcoxi C₁₋₄, o hidroxialcoxi C₁₋₄,

en donde al menos uno de R^{1a} y R^{1b} es diferente de H;

m es 1, 2, 3 o 4;

R^N es H, alquilo C₁₋₆, arilo, heteroarilo, cicloalquilo C₃₋₇, heterocicloalquilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, (cicloalquil C₃₋₇)alquilo o heterocicloalquilalquilo;

R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 , R^{10} y R^{11} son cada uno, independientemente, H, $OC(O)R^a$, $OC(O)OR^b$, $C(O)OR^b$, $OC(O)NR^cR^d$, NR^cR^d , $NR^cC(O)R^a$, $NR^cC(O)OR^b$, $S(O)R^a$, $S(O)NR^cR^d$, $S(O)_2R^a$, $S(O)_2NR^cR^d$, OR^b , SR^b , alquilo C_{1-10} , haloalquilo C_{1-10} , alquenilo C_{2-10} , alquinilo C_{2-10} , arilo, cicloalquilo, heteroarilo, heterocicloalquilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, cicloalquilalquilo o heterocicloalquilalquilo, en donde dicho alquilo C_{1-10} , haloalquilo C_{1-10} , alquenilo C_{2-10} , alquinilo C_{2-10} , arilo, cicloalquilo, heteroarilo, heterocicloalquilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, cicloalquilalquilo o heterocicloalquilalquilo está opcionalmente sustituido por R^{14} ;

o R^4 y R^5 junto con el átomo de carbono al cual están unidos forman un grupo cicloalquilo o heterocicloalquilo de 3-14 miembros que está opcionalmente sustituido por R^{14} ;

o R^6 y R^7 junto con el átomo de carbono al cual están unidos forman un grupo cicloalquilo o heterocicloalquilo de 3-14 miembros que está opcionalmente sustituido por R^{14} ;

o R^8 y R^9 junto con el átomo de carbono al cual están unidos forman un grupo cicloalquilo o heterocicloalquilo de 3-14 miembros que está opcionalmente sustituido por R^{14} ;

o R^{10} y R^{11} junto con el átomo de carbono al cual están unidos forman un grupo cicloalquilo o heterocicloalquilo de 3-14 miembros que está opcionalmente sustituido por R^{14} ;

o R^4 y R^6 junto con el átomo de carbono al cual están unidos forman un grupo cicloalquilo fusionado de 3-7 miembros o grupo heterocicloalquilo fusionado de 3-7 miembros que está opcionalmente sustituido por R^{14} ;

o R^6 y R^8 junto con el átomo de carbono al cual están unidos forman un grupo cicloalquilo fusionado de 3-7 miembros o grupo heterocicloalquilo fusionado de 3-7 miembros que está opcionalmente sustituido por R^{14} ;

o R^4 y R^9 juntos forman un puente de alquileo C_{1-3} que está opcionalmente sustituido por R^{14} ;

o R^4 y R^{10} juntos forman un puente de alquileo C_{1-3} que está opcionalmente sustituido por R^{14} ;

o R^3 y R^7 juntos forman un puente de alquileo C_{1-3} que está opcionalmente sustituido por R^{14} ;

o R^3 y R^9 juntos forman un puente de alquileo C_{1-3} que está opcionalmente sustituido por R^{14} ;

o R^6 y R^{10} juntos forman un puente de alquileo C_{1-3} que está opcionalmente sustituido por R^{14} ;

o R^9 y R^{10} juntos forman un puente de alquileo C_{1-3} que está opcionalmente sustituido por R^{14} ;

R^{14} es halo, alquilo C_{1-4} , haloalquilo C_{1-4} , arilo, cicloalquilo, heteroarilo, heterocicloalquilo, CN, NO_2 , OR^a , SR^a , $C(O)R^b$, $C(O)NR^cR^d$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^b$, $OC(O)NR^cR^d$, NR^cR^d , $NR^cC(O)R^d$, $NR^cC(O)OR^a$, $S(O)R^b$, $S(O)NR^cR^d$, $S(O)_2R^b$, o $S(O)_2NR^cR^d$;

W , W' y W'' son cada uno, independientemente, ausente, alquilenilo C_{1-6} , alquenilenilo C_{2-6} , alquinilenilo C_{2-6} , O, S, NR^e , CO, COO, $CONR^e$, SO, SO_2 , $SONR^e$, o NR^eCONR^f , en donde dicho alquilenilo C_{1-6} , alquinilenilo C_{2-6} están cada uno opcionalmente sustituido por 1, 2 o 3 halo, OH, alcoxi C_{1-4} , haloalcoxi C_{1-4} , amino, alquilamino C_{1-4} o dialquilamino C_{2-6} ;

X , X' y X'' son cada uno, independientemente, ausente, alquilenilo C_{1-6} , alquenilenilo C_{2-6} , alquinilenilo C_{2-6} , arilo, cicloalquilo, heteroarilo, o heterocicloalquilo, en donde dichos alquilenilo C_{1-6} , alquenilenilo C_{2-6} , alquinilenilo C_{2-6} , cicloalquilo, heteroarilo o heterocicloalquilo están opcionalmente sustituidos por uno o más halo, CN, NO_2 , OH, alcoxi C_{1-4} , haloalcoxi C_{1-4} , amino, alquilamino C_{1-4} o dialquilamino C_{2-6} ;

Y , Y' y Y'' son cada uno, independientemente, ausente, alquilenilo C_{1-6} , alquenilenilo C_{2-6} , alquinilenilo C_{2-6} , O, S, NR^e , CO, COO, $CONR^e$, SO, SO_2 , $SONR^e$, o NR^eCONR^f , en donde dicho alquilenilo C_{1-6} , alquenilenilo

C₂₋₆, alquinilenilo C₂₋₆ están cada uno opcionalmente sustituidos por 1, 2 o 3 halo, OH, alcoxi C₁₋₄, haloalcoxi C₁₋₄, amino, alquilamino C₁₋₄ o dialquilamino C₂₋₆;

Z, Z' y Z'' son cada uno, independientemente, H, halo, CN, NO₂, OH, alcoxi C₁₋₄, haloalcoxi C₁₋₄, amino, alquilamino C₁₋₄, dialquilamino C₂₋₆, alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, arilo, cicloalquilo, heteroarilo o heterocicloalquilo, en donde dicho alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, arilo, cicloalquilo, heteroarilo o heterocicloalquilo está opcionalmente sustituido por 1, 2 o 3 halo, alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, haloalquilo C₁₋₄, arilo, cicloalquilo, heteroarilo, heterocicloalquilo, CN, NO₂, OR^a, SR^a, C(O)R^b, C(O)NR^cR^d, C(O)OR^a, OC(O)R^b, OC(O)NR^cR^d, NR^cR^d, NR^cC(O)R^d, NR^cC(O)OR^a, S(O)R^b, S(O)NR^cR^d, S(O)₂R^b, o S(O)₂NR^cR^d;

en donde dos -W-X-Y-Z unidos al mismo átomo opcionalmente forman un grupo cicloalquilo o heterocicloalquilo de 3-14 miembros cada uno opcionalmente sustituido por 1, 2 o 3 -W''-X''-Y''-Z'';

en donde dos -W'-X'-Y'-Z' unidos al mismo átomo opcionalmente forman un grupo cicloalquilo o heterocicloalquilo de 3-14 miembros opcionalmente sustituido por 1, 2 o 3 -W''-X''-Y''-Z'';

en donde -W-X-Y-Z es diferente de H;

en donde -W'-X'-Y'-Z' es diferente de H;

en donde -W''-X''-Y''-Z'' es diferente de H;

R^a y R^{a'} son cada uno, independientemente, H, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, arilo, cicloalquilo, heteroarilo o heterocicloalquilo; el heterocicloalquilo, heterocicloalquilalquilo están opcionalmente sustituidos con H, OH, amino, halo, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, cicloalquilo o heterocicloalquilo;

R^b y R^{b'} son cada uno, independientemente, H, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, arilo, cicloalquilo, heteroarilo, heterocicloalquilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, cicloalquilalquilo o heterocicloalquilalquilo, en donde dicho alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆,

alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, arilo, cicloalquilo, heteroarilo, heterocicloalquilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, cicloalquilalquilo o heterocicloalquilalquilo está opcionalmente sustituido con H, OH, amino, halo, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, cicloalquilo o heterocicloalquilo;

R^c y R^d son cada uno, independientemente, H, alquilo C₁₋₁₀, haloalquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, arilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, cicloalquilalquilo o heterocicloalquilalquilo, en donde dicho alquilo C₁₋₁₀, haloalquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, arilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, cicloalquilalquilo o heterocicloalquilalquilo está opcionalmente sustituido con H, OH, amino, halo, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, cicloalquilo o heterocicloalquilo;

o R^c y R^d junto con el átomo de N al cual están unidos forman un grupo heterocicloalquilo de 4, 5, 6 o 7 miembros;

R^e y R^f son cada uno, independientemente, H, alquilo C₁₋₁₀, haloalquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, arilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, cicloalquilalquilo o heterocicloalquilalquilo, en donde dicho alquilo C₁₋₁₀, haloalquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, arilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, cicloalquilalquilo o heterocicloalquilalquilo está opcionalmente sustituido con H, OH, amino, halo, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, cicloalquilo o heterocicloalquilo;

o R^e y R^f junto con el átomo de N al cual están unidos forman un grupo heterocicloalquilo de 4, 5, 6 o 7 miembros;

R^g y R^h son cada uno, independientemente, H, alquilo C₁₋₁₀, haloalquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, arilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, cicloalquilalquilo o heterocicloalquilalquilo, en donde dicho alquilo C₁₋₁₀, haloalquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, arilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo,

arilalquilo, heteroarilalquilo, cicloalquilalquilo o heterocicloalquilalquilo está opcionalmente sustituido con H, OH, amino, halo, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, cicloalquilo o heterocicloalquilo;

o R⁹ y R¹ junto con el átomo de N al cual están unidos forman un grupo heterocicloalquilo de 4, 5, 6 o 7 miembros; y

R⁹ es H, alquilo C₁₋₆, arilo, heteroarilo, cicloalquilo C₃₋₇, heterocicloalquilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, (cicloalquilo C₃₋₇)alquilo o heterocicloalquilalquilo;

con las condiciones:

a) cuando Q es cicloalquilo C₃₋₈ no sustituido; adamantilo; 1,2,3,4-tetrahidro-1-naftalenilo; biciclo[2.2.1]hept-2-ilo; 2-metilciclohexilo; o 1-etilnilciclohexilo; al menos uno de R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹, R¹⁰ y R¹¹ es diferente de H; y

b) cuando cada uno de R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹, R¹⁰ y R¹¹ es H, entonces Q es diferente de tetrahidrotienilo, S-oxo-tetrahidrotienilo, S,S-dioxo-tetrahidrotienilo, 2,2,6,6-tetrametil-4-piperidinilo, pirrolidin-3-ilo N-sustituido, piperidin-4-ilo N-sustituido, o tetrahidropiran-2-ilo 3,4,5,6-tetra-sustituido.

2. El compuesto de la reivindicación 1 en donde Cy es arilo o heteroarilo, cada uno opcionalmente sustituido por 1, 2, 3, 4 o 5 -W-X-Y-Z.
3. El compuesto de la reivindicación 1 en donde Cy es arilo o heteroarilo, cada uno opcionalmente sustituido por 1, 2, 3, 4 o 5 -W-X-Y-Z, en donde W es O o está ausente, X está ausente, y Y está ausente.
4. El compuesto de la reivindicación 1 en donde Cy es fenilo, naftilo, piridilo, pirimidinilo, quinolinilo, benzoxazolilo, piridazinilo, pirazinilo, triazinilo, furanilo o tienilo, cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 o 5 -W-X-Y-Z.
5. El compuesto de la reivindicación 1 en donde Cy es fenilo, naftilo, piridilo, pirimidinilo, quinolinilo, benzoxazolilo, piridazinilo, pirazinilo, triazinilo, furanilo o tienilo, cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2, o 3 halo, CN, alcoxi C₁₋₄, haloalcoxi C₁₋₄, alquilo C₁₋₆ o arilo, en donde dicho alquilo C₁₋₆ o arilo está opcionalmente sustituido por 1, 2 o 3 halo, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₄, CN, NO₂, OR^a, o SR^a.
6. El compuesto de la reivindicación 1 en donde Q es cicloalquilo o heterocicloalquilo, cada uno sustituido con 1, 2, 3, 4 o 5 -W'-X'-Y'-Z'.
7. El compuesto de la reivindicación 1 en donde Q es cicloalquilo o heterocicloalquilo, cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 o 5 OH, alcoxi C₁₋₄, NR^aCOO(alquilo C₁₋₄), NR^aCO(alquilo C₁₋₄), NR^aSO₂(alquilo C₁₋₄), arilo, heteroarilo, -O-arilo, -O-heteroarilo, o -(alquilo C₁₋₄)-OH.
8. El compuesto de la reivindicación 1 en donde Q es cicloalquilo o heterocicloalquilo, cada uno sustituido con al menos dos -W'-X'-Y'-Z', en donde dos de dichos al menos dos -W'-X'-Y'-Z' están unidos al mismo átomo y junto con el átomo al cual están unidos, forman un grupo cicloalquilo o heterocicloalquilo de 3-14 miembros, cada uno opcionalmente sustituido por 1, 2 o 3 -W''-X''-Y''-Z''.
9. El compuesto de la reivindicación 1 en donde Q es cicloalquilo o heterocicloalquilo, cada uno sustituido con al menos dos -W'-X'-Y'-Z', en donde dos de dichos al menos dos -W'-X'-Y'-Z' están unidos al mismo

átomo y junto con el átomo al cual están unidos forman un grupo heterocicloalquilo de 3-14 miembros opcionalmente sustituido por 1, 2 o 3 –W''-X''-Y''-Z''.

10. El compuesto de la reivindicación 1 en donde Q es ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, indanilo, o 1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-ilo, cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 o 5 –W'-X'-Y'-Z'.

11. El compuesto de la reivindicación 1 en donde Q es un grupo heterocicloalquilo de 3-14 miembros que comprende al menos un átomo de O formador de anillo, en donde dicho grupo heterocicloalquilo de 3-14 miembros está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 o 5 –W'-X'-Y'-Z'.

12. El compuesto de la reivindicación 1 en donde Q es ciclohexilo sustituido en la posición 4 con al menos un –W'-X'-Y'-Z'.

13. El compuesto de la reivindicación 1 en donde Q es ciclohexilo sustituido en la posición 4 con al menos un –OH.

14. El compuesto de la reivindicación 1 en donde L es SO₂.

15. El compuesto de la reivindicación 1 en donde L está ausente.

16. El compuesto de la reivindicación 1 en donde L es C(O), C(O)O o C(O)NR^g.

17. El compuesto de la reivindicación 1 en donde R^N es H, alquilo C₁₋₈, cicloalquilo C₃₋₇, o (cicloalquil C₃₋₇)alquilo.

18. El compuesto de la reivindicación 1 en donde R^N es H.

19. El compuesto de la reivindicación 1 en donde R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹, R¹⁰ y R¹¹ son cada uno, independientemente, H, OC(O)R^{a'}, OC(O)OR^{b'}, C(O)OR^{b'}, OC(O)NR^{c'}R^{d'}, NR^{c'}R^{d'}, NR^{c'}C(O)R^{a'}, NR^{c'}C(O)OR^{b'}, S(O)R^{a'}, S(O)NR^{c'}R^{d'}, S(O)₂R^{a'}, S(O)₂NR^{c'}R^{d'}, OR^{b'}, SR^{b'}, alquilo C₁₋₁₀, haloalquilo C₁₋₁₀, alquenilo C₂₋₁₀, alquinilo

C₂₋₁₀, arilo, cicloalquilo, heteroarilo, heterocicloalquilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, cicloalquilalquilo o heterocicloalquilalquilo.

20. El compuesto de la reivindicación 1 en donde R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹, R¹⁰ y R¹¹ son cada uno, independientemente, H, alquilo C₁₋₁₀ o haloalquilo C₁₋₁₀.

21. El compuesto de la reivindicación 1 en donde R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹, R¹⁰ y R¹¹ son cada uno H.

22. El compuesto de la reivindicación 1 en donde R³ es alquilo C₁₋₁₀.

23. Un compuesto seleccionado de:

N-ciclohexil-1-[(2-nitrofenil)sulfonil]piperidin-3-carboxamida;
 N-ciclohexil-N-ciclopropil-1-(fenilsulfonil)piperidin-3-carboxamida;
 N-[(1R)-1-feniletil]-1-(fenilsulfonil)piperidin-3-carboxamida;
 N-(1-metil-3-fenilpropil)-1-(fenilsulfonil)piperidin-3-carboxamida;
 N-(4-hidroxiciclohexil)-1-(fenilsulfonil)piperidin-3-carboxamida;
 (3R)-N-(4-hidroxiciclohexil)-1-(fenilsulfonil)piperidin-3-carboxamida;
 1-[(4-clorofenil)sulfonil]-N-ciclohexilpiperidin-3-carboxamida;
 1-[(5-cloro-2-fluorofenil)sulfonil]-N-ciclohexilpiperidin-3-carboxamida;
 1-[(3-clorofenil)sulfonil]-N-ciclohexilpiperidin-3-carboxamida;
 N-ciclohexil-1-[(2-fluorofenil)sulfonil]piperidin-3-carboxamida;
 1-[(3-cloro-2-metilfenil)sulfonil]-N-ciclohexilpiperidin-3-carboxamida;
 N-ciclohexil-1-[2-(trifluorometil)fenil]sulfonil]piperidin-3-carboxamida;
 (3S)-N-ciclohexil-1-[(2-fluorofenil)sulfonil]piperidin-3-carboxamida;
 (3S)-N-ciclohexil-1-[(2-metilfenil)sulfonil]piperidin-3-carboxamida;
 (3S)-N-ciclohexil-1-[(4-fluoro-2-metilfenil)sulfonil]piperidin-3-

carboxamida;

(3S)-1-[(2-clorofenil)sulfonil]-N-ciclohexilpiperidin-3-carboxamida;
 (3S)-N-ciclohexil-1-[(2,6-difluorofenil)sulfonil]piperidin-3-carboxamida;
 (3S)-1-[(3-cloro-4-fluorofenil)sulfonil]-N-ciclohexilpiperidin-3-

carboxamida;

(3S)-1-[(3-cloro-2-metilfenil)sulfonil]-N-ciclohexilpiperidin-3-

carboxamida;

(3S)-1-[(5-cloro-2-fluorofenil)sulfonil]-N-ciclohexilpiperidin-3-carboxamida;
 (3S)-1-[(3-clorofenil)sulfonil]-N-ciclohexilpiperidin-3-carboxamida;
 (3S)-1-[(3-cloro-2-fluorofenil)sulfonil]-N-ciclohexilpiperidin-3-carboxamida;
 N-[(1S)-1-feniletil]-1-(fenilsulfonil)piperidin-3-carboxamida;
 (3S)-N-ciclohexil-1-(piridin-3-ilsulfonil)piperidin-3-carboxamida;
 (3S)-N-ciclohexil-1-[(3-fenoxifenil)sulfonil]piperidin-3-carboxamida;
 (3S)-1-[(2-cianofenil)sulfonil]-N-ciclohexilpiperidin-3-carboxamida;
 (3S)-N-ciclohexil-1-[(2-fenoxifenil)sulfonil]piperidin-3-carboxamida;
 Trifluoroacetato de (3S)-N-ciclohexil-1-[[3-(piridin-4-iloxi)fenil]sulfonil]piperidin-3-carboxamida;
 Trifluoroacetato de (3S)-N-ciclohexil-1-[(4-fenoxipiridin-3-il)sulfonil]piperidin-3-carboxamida;
 (3S)-N-ciclohexil-1-[[3-(2-metilfenoxi)fenil]sulfonil]piperidin-3-carboxamida;
 (3S)-1-[[3-(2-clorofenoxi)fenil]sulfonil]-N-ciclohexilpiperidin-3-carboxamida;
 (3S)-1-[[3-(4-clorofenoxi)fenil]sulfonil]-N-ciclohexilpiperidin-3-carboxamida;
 (3S)-N-ciclohexil-1-[(3-metoxifenil)sulfonil]piperidin-3-carboxamida;
 (3S)-1-[(3-cloro-4-fluorofenil)sulfonil]-N-(trans-4-hidroxiciclohexil)piperidin-3-carboxamida;
 (3S)-1-[(2,6-difluorofenil)sulfonil]-N-(trans-4-hidroxiciclohexil)piperidin-3-carboxamida;
 (3S)-1-[(3-cloro-2-metilfenil)sulfonil]-N-(trans-4-hidroxiciclohexil)piperidin-3-carboxamida;
 (3S)-1-[(2-fluorofenil)sulfonil]-N-(trans-4-hidroxiciclohexil)piperidin-3-carboxamida;
 (3S)-1-[(5-cloro-2-fluorofenil)sulfonil]-N-(trans-4-hidroxiciclohexil)piperidin-3-carboxamida;
 (3S)-1-[(3-clorofenil)sulfonil]-N-(trans-4-hidroxiciclohexil)piperidin-3-carboxamida;
 (3S)-1-[(3-cloro-2-fluorofenil)sulfonil]-N-(trans-4-hidroxiciclohexil)piperidin-3-carboxamida;
 (3S)-N-(trans-4-hidroxiciclohexil)-1-[(2-metilfenil)sulfonil]piperidin-3-carboxamida;

(3S)-1-[(4-fluoro-2-metilfenil)sulfonil]-N-(trans-4-hidroxiciclohexil)piperidin-3-carboxamida;

(3S)-1-[(2-clorofenil)sulfonil]-N-(trans-4-hidroxiciclohexil)piperidin-3-carboxamida;

(3S)-1-[(2-cianofenil)sulfonil]-N-(trans-4-hidroxiciclohexil)piperidin-3-carboxamida;

(3S)-N-(trans-4-hidroxiciclohexil)-1-[(3-fenoxifenil)sulfonil]piperidin-3-carboxamida;

(3S)-N-(trans-4-hidroxiciclohexil)-1-[4-(piridin-3-iloxi)-fenil]-sulfonil]-piperidin-3-carboxamida;

(3S)-N-(trans-4-hidroxiciclohexil)-1-[[3-(2-metilfenoxi)-fenil]sulfonil]-piperidin-3-carboxamida;

(3S)-1-[[3-(2-clorofenoxi)-fenil]sulfonil]-N-(trans-4-hidroxiciclohexil)-piperidin-3-carboxamida;

(3S)-N-(trans-4-hidroxiciclohexil)-1-[(2-metoxifenil)sulfonil]piperidin-3-carboxamida;

(3S)-N-(trans-4-hidroxiciclohexil)-1-[(2-fenoxifenil)sulfonil]piperidin-3-carboxamida;

(3S)-N-(trans-4-hidroxiciclohexil)-1-[(6-fenoxipiridin-3-il)sulfonil]piperidin-3-carboxamida;

(3S)-N-(trans-4-hidroxiciclohexil)-1-[(3-isopropilfenil)sulfonil]piperidin-3-carboxamida;

(3S)-1-[(3,4-dimetoxifenil)sulfonil]-N-(trans-4-hidroxiciclohexil)piperidin-3-carboxamida;

(3S)-N-(trans-4-hidroxiciclohexil)-1-[(2-nitrofenil)sulfonil]piperidin-3-carboxamida;

(3S)-N-ciclopentil-1-[(2,6-difluorofenil)sulfonil]piperidin-3-carboxamida;

(3S)-1-[(3-cloro-2-metilfenil)sulfonil]-N-ciclopentilpiperidin-3-carboxamida;

(3S)-1-[(3-clorofenil)sulfonil]-N-ciclopentilpiperidin-3-carboxamida;

(3S)-N-[trans-4-(acetilamino)ciclohexil]-1-(fenilsulfonil)piperidin-3-carboxamida;

(3S)-N-{trans-4-[(metilsulfonil)amino]ciclohexil}-1-(fenilsulfonil)piperidin-3-carboxamida;

Metil [trans-4-(((3S)-1-(fenilsulfonil)piperidin-3-il]carbonil)amino)ciclohexil] carbamato;

(3S)-N-(3-hidroxiciclohexil)-1-(fenilsulfonil)piperidin-3-carboxamida;
 (3S)-1-[(2-fluorofenil)sulfonil]-N-(3-hidroxiciclohexil)piperidin-3-carboxamida;
 (3S)-1-[(5-cloro-2-fluorofenil)sulfonil]-N-(3-hidroxiciclohexil)piperidin-3-carboxamida;
 (3S)-1-[(3-cloro-2-metilfenil)sulfonil]-N-(3-hidroxiciclohexil)piperidin-3-carboxamida;
 (3S)-N-(3-hidroxiciclohexil)-1-[(3-metoxifenil)sulfonil]piperidin-3-carboxamida;
 (3S)-1-[(3-clorofenil)sulfonil]-N-(3-hidroxiciclohexil)piperidin-3-carboxamida;
 (3S)-1-[(2-bromofenil)sulfonil]-N-(3-hidroxiciclohexil)piperidin-3-carboxamida;
 (3S)-N-(3-hidroxiciclohexil)-1-[(3-metilfenil)sulfonil]piperidin-3-carboxamida;
 (3S)-1-[(3-fluorofenil)sulfonil]-N-(3-hidroxiciclohexil)piperidin-3-carboxamida;
 (3S)-1-[(2,6-diclorofenil)sulfonil]-N-(3-hidroxiciclohexil)piperidin-3-carboxamida;
 (3S)-1-[(2,5-dimetilfenil)sulfonil]-N-(3-hidroxiciclohexil)piperidin-3-carboxamida;
 (3S)-1-[(3-bromofenil)sulfonil]-N-(3-hidroxiciclohexil)piperidin-3-carboxamida;
 (3S)-1-[(2,5-diclorofenil)sulfonil]-N-(3-hidroxiciclohexil)piperidin-3-carboxamida;
 (3S)-1-[(2,4-difluorofenil)sulfonil]-N-(3-hidroxiciclohexil)piperidin-3-carboxamida;
 (3S)-1-[(3,5-diclorofenil)sulfonil]-N-(3-hidroxiciclohexil)piperidin-3-carboxamida;
 (3S)-1-[(2,5-difluorofenil)sulfonil]-N-(3-hidroxiciclohexil)piperidin-3-carboxamida;
 (3S)-1-[(2-bromofenil)sulfonil]-N-(trans-4-hidroxiciclohexil)piperidin-3-carboxamida;
 (3S)-N-(trans-4-hidroxiciclohexil)-1-[(3-metilfenil)sulfonil]piperidin-3-carboxamida;
 (3S)-1-[(3-fluorofenil)sulfonil]-N-(trans-4-hidroxiciclohexil)piperidin-3-carboxamida;

(3S)-1-[(2,6-diclorofenil)sulfonil]-N-(trans-4-hidroxiciclohexil)piperidin-3-carboxamida;

(3S)-1-[(2,5-dimetilfenil)sulfonil]-N-(trans-4-hidroxiciclohexil)piperidin-3-carboxamida;

(3S)-1-[(3-bromofenil)sulfonil]-N-(trans-4-hidroxiciclohexil)piperidin-3-carboxamida;

(3S)-1-[(2,5-diclorofenil)sulfonil]-N-(trans-4-hidroxiciclohexil)piperidin-3-carboxamida;

(3S)-1-[(2,4-difluorofenil)sulfonil]-N-(trans-4-hidroxiciclohexil)piperidin-3-carboxamida;

(3S)-1-[(3,5-diclorofenil)sulfonil]-N-(trans-4-hidroxiciclohexil)piperidin-3-carboxamida;

(3S)-1-[(2,3-diclorofenil)sulfonil]-N-(trans-4-hidroxiciclohexil)piperidin-3-carboxamida;

(3S)-1-[(2,5-difluorofenil)sulfonil]-N-(trans-4-hidroxiciclohexil)piperidin-3-carboxamida;

(3S)-N-(trans-4-hidroxiciclohexil)-1-(2-tienilsulfonil)piperidin-3-carboxamida;

(3S)-1-[(3-cloro-2-metilfenil)sulfonil]-N-cicloheptilpiperidin-3-carboxamida;

(3S)-N-cicloheptil-1-[(2-fluorofenil)sulfonil]piperidin-3-carboxamida;

(3S)-1-[(2-bromofenil)sulfonil]-N-cicloheptilpiperidin-3-carboxamida;

(3S)-1-[(3-clorofenil)sulfonil]-N-cicloheptilpiperidin-3-carboxamida;

(3S)-N-cicloheptil-1-[(3-metilfenil)sulfonil]piperidin-3-carboxamida;

(3S)-1-(fenilsulfonil)-N-(tetrahidro-2H-piran-4-il)piperidin-3-carboxamida;

(3S)-1-[(3-cloro-2-metilfenil)sulfonil]-N-(tetrahidro-2H-piran-4-il)piperidin-3-carboxamida;

(3S)-1-[(3-metoxifenil)sulfonil]-N-(tetrahidro-2H-piran-4-il)piperidin-3-carboxamida;

(3S)-1-(fenilsulfonil)-N-[4-(piridin-4-iloxi)ciclohexil]piperidin-3-carboxamida;

N-ciclohexil-3-metil-1-(fenilsulfonil)piperidin-3-carboxamida;

(3S)-1-[(3-cloro-2-metilfenil)sulfonil]-N-(3-oxo-3H-espiro[2-benzofuran-1,1'-ciclohexan]-4-il)piperidin-3-carboxamida;

(3S)-1-[(2,6-diclorofenil)sulfonil]-N-(3-oxo-3H-espiro[2-benzofuran-1,1'-ciclohexan]-4-il)piperidin-3-carboxamida;

(3S)-1-[(3-cloro-2-metilfenil)sulfonil]-N-(ciclopropilmetil)-N-(trans-4-hidroxiciclohexil)piperidin-3-carboxamida;

(3S)-N-(ciclopropilmetil)-1-[(2,6-diclorofenil)sulfonil]-N-(trans-4-hidroxiciclohexil)piperidin-3-carboxamida;

(3S)-N-cicloheptil-1-[(2,6-diclorofenil)sulfonil]piperidin-3-carboxamida;

(3S)-1-[(3-cloro-2-metilfenil)sulfonil]-N-[trans-4-(hidroximetil)ciclohexil]piperidin-3-carboxamida;

(3R)-N-(trans-4-hidroxiciclohexil)-1-(quinolin-8-il)sulfonil]piperidin-3-carboxamida;

(3S)-N-(trans-4-hidroxiciclohexil)-1-(1-naftilsulfonil)piperidin-3-carboxamida;

(3S)-N-(trans-4-hidroxiciclohexil)-1-(2-naftilsulfonil)piperidin-3-carboxamida;

(3S)-1-[(3-cloro-2-metilfenil)sulfonil]-N-[(1R)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]piperidin-3-carboxamida;

(3S)-1-benzoil-N-(4-hidroxiciclohexil)piperidin-3-carboxamida;

(3S)-1-[(3-cloro-2-metilfenil)sulfonil]-N-(cis-4-hidroxiciclohexil)piperidin-3-carboxamida;

(3S)-1-[(2-clorofenil)sulfonil]-N-(cis-4-hidroxiciclohexil)piperidin-3-carboxamida;

(3S)-1-(bifenil-4-il)sulfonil]-N-(trans-4-hidroxiciclohexil)piperidin-3-carboxamida;

(3S)-N-(trans-4-hidroxiciclohexil)-1-[(4-(trifluorometil)fenil)sulfonil]piperidin-3-carboxamida;

(3S)-1-[(3-(difluorometoxi)fenil)sulfonil]-N-(trans-4-hidroxiciclohexil)piperidin-3-carboxamida;

(3S)-1-[(3-(4-fluorofenoxi)fenil)sulfonil]-N-(trans-4-hidroxiciclohexil)piperidin-3-carboxamida;

(3S)-N-(trans-4-hidroxiciclohexil)-1-[(3-(trifluorometoxi)fenil)sulfonil]piperidin-3-carboxamida;

(3S)-1-(bifenil-3-il)sulfonil]-N-(trans-4-hidroxiciclohexil)piperidin-3-carboxamida;

(3S)-1-[(3-cloro-2-metilfenil)sulfonil]-N-(1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il)piperidin-3-carboxamida;

(3S)-1-[(2,6-diclorofenil)sulfonil]-N-(1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il)piperidin-3-carboxamida;

(3S)-1-(fenilsulfonil)-N-[trans-4-(piridin-4-iloxi)ciclohexil]piperidin-3-carboxamida;

(3S)-1-[(3-cloro-2-metilfenil)sulfonil]-N-[trans-4-(piridin-4-iloxi)ciclohexil] piperidin-3-carboxamida;

(3S)-N-ciclohexil-1-fenilpiperidin-3-carboxamida;

(3S)-N-1-adamantil-1-fenilpiperidin-3-carboxamida;

(3S)-N-(3-hidroxi-1-adamantil)-1-fenilpiperidin-3-carboxamida;

(3S)-N-(trans-4-hidroxiciclohexil)-1-fenilpiperidin-3-carboxamida;

(3S)-N-ciclohexil-1-(3-metilfenil)piperidin-3-carboxamida;

(3S)-N-ciclohexil-1-(2-fluorofenil)piperidin-3-carboxamida;

(3S)-N-ciclohexil-1-(4-metoxifenil)piperidin-3-carboxamida;

(3S)-N-ciclohexil-1-[2-(trifluorometil)fenil]piperidin-3-carboxamida;

(3S)-N-ciclohexil-1-(2-metilfenil)piperidin-3-carboxamida;

(3S)-N-ciclohexil-1-(3-metoxifenil)piperidin-3-carboxamida;

(3S)-N-ciclohexil-1-[3-(trifluorometil)fenil]piperidin-3-carboxamida;

(3S)-N-ciclohexil-1-[4-(trifluorometil)fenil]piperidin-3-carboxamida;

(3S)-N-ciclohexil-1-(4-fenoxifenil)piperidin-3-carboxamida;

(3S)-1-(4-ciano-2-metilfenil)-N-ciclohexilpiperidin-3-carboxamida;

(3S)-N-ciclohexil-1-(4-fluoro-2-metilfenil)piperidin-3-carboxamida;

(3S)-N-cicloheptil-1-fenilpiperidin-3-carboxamida;

(3S)-N-ciclohexil-1-piridin-2-ilpiperidin-3-carboxamida;

(3S)-N-ciclohexil-1-[5-(trifluorometil)piridin-2-il]piperidin-3-carboxamida;

(3S)-N-ciclohexil-1-pirazin-2-ilpiperidin-3-carboxamida;

(3S)-1-(1,3-benzoxazol-2-il)-N-ciclohexilpiperidin-3-carboxamida;

metil 6-((3S)-3-[[4-hidroxiciclohexil]amino]carbonil)piperidin-1-il)nicotinato;

(3S)-N-(4-hidroxiciclohexil)-1-quinolin-4-ilpiperidin-3-carboxamida;

(3S)-N-(4-hidroxiciclohexil)-1-(2-metilquinolin-4-il)piperidin-3-carboxamida;

Ácido 6-((3S)-3-[[4-hidroxiciclohexil]amino]carbonil)piperidin-1-il)nicotínico;

(3S)-N-(4-hidroxiciclohexil)-1-(6-fenilpyridazin-3-il)piperidin-3-carboxamida;

(3S)-1-(5-bromopiridin-2-il)-N-(4-hidroxiciclohexil)piperidin-3-carboxamida;

(3S)-N-(4-hidroxiciclohexil)-1-(5-fenilpiridin-2-il)piperidin-3-carboxamida;

(3S)-1-[5-(4-clorofenil)piridin-2-il]-N-(4-hidroxiciclohexil)piperidin-3-carboxamida;

(3S)-1-[5-(3,4-difluorofenil)piridin-2-il]-N-(4-hidroxiciclohexil)piperidin-3-carboxamida;

(3S)-1-[2-bromo-5-[(metilamino)carbonil]fenil]-N-(4-hidroxiciclohexil)piperidin-3-carboxamida;

ter-butil 6-((3S)-3-[[4-(4-hidroxiciclohexil)amino]carbonil]piperidin-1-il)-3',6'-dihidro-3,4'-bipiridin-1'(2'H)-carboxilato;

(3S)-N-(4-hidroxiciclohexil)-1-[5-(4-metoxifenil)piridin-2-il]piperidin-3-carboxamida;

(3S)-1-[5-(2-fluorofenil)piridin-2-il]-N-(4-hidroxiciclohexil)piperidin-3-carboxamida;

(3S)-1-[5-[4-(acetilamino)fenil]piridin-2-il]-N-(4-hidroxiciclohexil)piperidin-3-carboxamida;

(3S)-1-[5-[3-(acetilamino)fenil]piridin-2-il]-N-(4-hidroxiciclohexil)piperidin-3-carboxamida;

(3S)-N-(4-hidroxiciclohexil)-1-(6'-metoxi-3,3'-bipiridin-6-il)piperidin-3-carboxamida;

(3S)-N-(4-hidroxiciclohexil)-1-(5'-metoxi-3,3'-bipiridin-6-il)piperidin-3-carboxamida;

(3S)-N-(4-hidroxiciclohexil)-1-[5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-il]piperidin-3-carboxamida;

(3S)-1-bifenil-4-il-N-(4-hidroxiciclohexil)piperidin-3-carboxamida;

metil 4-[4-((3S)-3-[[4-(4-hidroxiciclohexil)amino]carbonil]piperidin-1-il)fenil]-3,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato, o sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

(3S)-N-ciclohexil-1-(2-fluoro-4-piridin-4-ilfenil)piperidin-3-carboxamida;

(3S)-1-(2-fluoro-4-piridin-4-ilfenil)-N-(trans-4-hidroxiciclohexil)piperidin-3-carboxamida;

(3S)-N-(4-oxociclohexil)-1-fenilpiperidin-3-carboxamida;

(3S)-1-[3-(benziloxi)fenil]-N-(trans-4-hidroxiciclohexil)piperidin-3-carboxamida;

(3S)-1-acetil-N-(3S)-1-[(3-cloro-2-metilfenil)sulfonil]piperidin-3-ilpiperidin-3-carboxamida;

metil (3S)-3-[[[(3S)-1-[(3-cloro-2-metilfenil)sulfonil]piperidin-3-ilamino)carbonil]piperidin-1-carboxilato;

(3S)-1-(ciclohexilcarbonil)-N-(4-hidroxiciclohexil)piperidin-3-carboxamida;

(3S)-N-(4-hidroxiciclohexil)-1-(piperidin-1-ilcarbonil)piperidin-3-carboxamida;

(3S)-N(1)-ciclohexil-N(3)-(4-hidroxiciclohexil)piperidin-1,3-dicarboxamida;

(3S)-N(3)-(4-hidroxiciclohexil)-N(1)-fenilpiperidin-1,3-dicarboxamida;

(3S)-N-(7-oxoazepan-4-il)-1-fenilpiperidin-3-carboxamida;

(3S)-1-[4-(benziloxi)fenil]-N-(4-hidroxiciclohexil)piperidin-3-carboxamida;

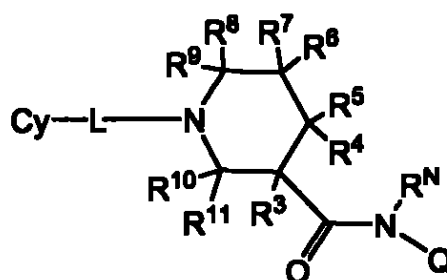
(3S)-N-(1-metilciclohexil)-1-fenilpiperidin-3-carboxamida;

(3S)-N-(1-metil-1-feniletil)-1-fenilpiperidin-3-carboxamida; y

(3S)-N-[2-(4-clorofenil)-1-metiletil]-1-fenilpiperidin-3-carboxamida, o sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

24. Una composición que comprende un compuesto de la reivindicación 1 o 23 y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

25. Un método para modular 11 β HSD1 o MR que comprende contactar dicho 11 β HSD1 o MR con un compuesto de Formula I:



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

Cy es anillo, heteroanillo, cicloalquilo, o heterocicloalquilo, cada uno opcionalmente sustituido por 1, 2, 3, 4 o 5 -W-X-Y-Z;

L está ausente, es SO₂, C(O), C(O)O o C(O)NR⁶;

Q es cicloalquilo o heterocicloalquilo, cada uno opcionalmente sustituido por 1, 2, 3, 4 o 5 $-W'-X'-Y'-Z'$;

o Q es $-(CR^{1a}R^{1b})_m-A$;

A es arilo, heteroarilo, cicloalquilo o heterocicloalquilo, cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 o 5 $-W'-X'-Y'-Z'$;

R^{1a} y R^{1b} son cada uno, independientemente H, halo, OH, alquilo C_{1-4} , haloalquilo C_{1-4} , hidroxialquilo C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} , haloalcoxi C_{1-4} , o hidroxialcoxi C_{1-4} ,

en donde al menos uno de R^{1a} y R^{1b} es diferente de H;

m es 1, 2, 3 o 4;

R^N es H, alquilo C_{1-8} , arilo, heteroarilo, cicloalquilo C_{3-7} , heterocicloalquilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, (cicloalquil C_{3-7})alquilo o heterocicloalquilalquilo;

R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 , R^{10} y R^{11} son cada uno, independientemente, H, $OC(O)R^a$, $OC(O)OR^b$, $C(O)OR^b$, $OC(O)NR^cR^d$, NR^cR^d , $NR^cC(O)R^a$, $NR^cC(O)OR^b$, $S(O)R^a$, $S(O)NR^cR^d$, $S(O)_2R^a$, $S(O)_2NR^cR^d$, OR^b , SR^b , alquilo C_{1-10} , haloalquilo C_{1-10} , alquenilo C_{2-10} , alquinilo C_{2-10} , arilo, cicloalquilo, heteroarilo, heterocicloalquilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, cicloalquilalquilo o heterocicloalquilalquilo, en donde dicho alquilo C_{1-10} , haloalquilo C_{1-10} , alquenilo C_{2-10} , alquinilo C_{2-10} , arilo, cicloalquilo, heteroarilo, heterocicloalquilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, cicloalquilalquilo o heterocicloalquilalquilo está opcionalmente sustituido por R^{14} ;

o R^4 y R^5 junto con el átomo de carbono al cual están unidos forman un grupo cicloalquilo o heterocicloalquilo de 3-14 miembros que está opcionalmente sustituido por R^{14} ;

o R⁶ y R⁷ junto con el átomo de carbono al cual están unidos forman un grupo cicloalquilo o heterocicloalquilo de 3-14 miembros que está opcionalmente sustituido por R¹⁴;

o R⁸ y R⁹ junto con el átomo de carbono al cual están unidos forman un grupo cicloalquilo o heterocicloalquilo de 3-14 miembros que está opcionalmente sustituido por R¹⁴;

o R¹⁰ y R¹¹ junto con el átomo de carbono al cual están unidos forman un grupo cicloalquilo o heterocicloalquilo de 3-14 miembros que está opcionalmente sustituido por R¹⁴;

o R⁴ y R⁶ junto con el átomo de carbono al cual están unidos forman un grupo cicloalquilo fusionado de 3-7 miembros o grupo heterocicloalquilo fusionado de 3-7 miembros que está opcionalmente sustituido por R¹⁴;

o R⁶ y R⁸ junto con el átomo de carbono al cual están unidos forman un grupo cicloalquilo fusionado de 3-7 miembros o grupo heterocicloalquilo fusionado de 3-7 miembros que está opcionalmente sustituido por R¹⁴;

o R⁴ y R⁸ juntos forman un puente de alquileo C₁₋₃ que está opcionalmente sustituido por R¹⁴;

o R⁴ y R¹⁰ juntos forman un puente de alquileo C₁₋₃ que está opcionalmente sustituido por R¹⁴;

o R³ y R⁷ juntos forman un puente de alquileo C₁₋₃ que está opcionalmente sustituido por R¹⁴;

o R³ y R⁹ juntos forman un puente de alquileo C₁₋₃ que está opcionalmente sustituido por R¹⁴;

o R⁶ y R¹⁰ juntos forman un puente de alquileo C₁₋₃ que está opcionalmente sustituido por R¹⁴;

o R⁹ y R¹⁰ juntos forman un puente de alquileo C₁₋₃ que está opcionalmente sustituido por R¹⁴;

R^{14} es es halo, alquilo C_{1-4} , haloalquilo C_{1-4} , arilo, cicloalquilo, heteroarilo, heterocicloalquilo, CN, NO_2 , OR^a , SR^a , $C(O)R^b$, $C(O)NR^cR^d$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^b$, $OC(O)NR^cR^d$, NR^cR^d , $NR^cC(O)R^d$, $NR^cC(O)OR^a$, $S(O)R^b$, $S(O)NR^cR^d$, $S(O)_2R^b$, o $S(O)_2NR^cR^d$;

W, W' y W'' son cada uno, independientemente, ausente, alquilenilo C_{1-6} , alquenilenilo C_{2-6} , alquinilenilo C_{2-6} , O, S, NR^e , CO, COO, $CONR^e$, SO, SO_2 , $SONR^e$, o NR^eCONR^f , en donde dicho alquilenilo C_{1-6} , alquinilenilo C_{2-6} están cada uno opcionalmente sustituido por 1, 2 o 3 halo, OH, alcoxi C_{1-4} , haloalcoxi C_{1-4} , amino, alquilamino C_{1-4} o dialquilamino C_{2-6} ;

X, X' y X'' son cada uno, independientemente, ausente, alquilenilo C_{1-6} , alquenilenilo C_{2-6} , alquinilenilo C_{2-6} , arilo, cicloalquilo, heteroarilo, o heterocicloalquilo, en donde dichos alquilenilo C_{1-6} , alquenilenilo C_{2-6} , alquinilenilo C_{2-6} , cicloalquilo, heteroarilo o heterocicloalquilo están opcionalmente sustituidos por uno o más halo, CN, NO_2 , OH, alcoxi C_{1-4} , haloalcoxi C_{1-4} , amino, alquilamino C_{1-4} o dialquilamino C_{2-6} ;

Y, Y' y Y'' son cada uno, independientemente, ausente, alquilenilo C_{1-6} , alquenilenilo C_{2-6} , alquinilenilo C_{2-6} , O, S, NR^e , CO, COO, $CONR^e$, SO, SO_2 , $SONR^e$, o NR^eCONR^f , en donde dicho alquilenilo C_{1-6} , alquenilenilo C_{2-6} , alquinilenilo C_{2-6} están cada uno opcionalmente sustituidos por 1, 2 o 3 halo, OH, alcoxi C_{1-4} , haloalcoxi C_{1-4} , amino, alquilamino C_{1-4} o dialquilamino C_{2-6} ;

Z, Z' y Z'' son cada uno, independientemente, H, halo, CN, NO_2 , OH, alcoxi C_{1-4} , haloalcoxi C_{1-4} , amino, alquilamino C_{1-4} , dialquilamino C_{2-6} , alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , arilo, cicloalquilo, heteroarilo o heterocicloalquilo, en donde dicho alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , arilo, cicloalquilo, heteroarilo o heterocicloalquilo está opcionalmente sustituido por 1, 2 o 3 halo, alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , haloalquilo C_{1-4} , arilo, cicloalquilo, heteroarilo, heterocicloalquilo, CN, NO_2 , OR^a , SR^a , $C(O)R^b$, $C(O)NR^cR^d$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^b$, $OC(O)NR^cR^d$, NR^cR^d , $NR^cC(O)R^d$, $NR^cC(O)OR^a$, $S(O)R^b$, $S(O)NR^cR^d$, $S(O)_2R^b$, o $S(O)_2NR^cR^d$;

en donde dos $-W-X-Y-Z$ unidos al mismo átomo opcionalmente forman un grupo cicloalquilo o heterocicloalquilo de 3-14 miembros cada uno opcionalmente sustituido por 1, 2 o 3 $-W''-X''-Y''-Z''$;

en donde dos $-W'-X'-Y'-Z'$ unidos al mismo átomo opcionalmente forman un grupo cicloalquilo o heterocicloalquilo de 3-14 miembros opcionalmente sustituido por 1, 2 o 3 $-W''-X''-Y''-Z''$;

en donde $-W-X-Y-Z$ es diferente de H;

en donde $-W'-X'-Y'-Z'$ es diferente de H;

en donde $-W''-X''-Y''-Z''$ es diferente de H;

R^a y $R^{a'}$ son cada uno, independientemente, H, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , arilo, cicloalquilo, heteroarilo o heterocicloalquilo; el heterocicloalquilo, heterocicloalquilalquilo están opcionalmente sustituidos con H, OH, amino, halo, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, cicloalquilo o heterocicloalquilo;

R^b y $R^{b'}$ son cada uno, independientemente, H, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , arilo, cicloalquilo, heteroarilo, heterocicloalquilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, cicloalquilalquilo o heterocicloalquilalquilo, en donde dicho alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , arilo, cicloalquilo, heteroarilo, heterocicloalquilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, cicloalquilalquilo o heterocicloalquilalquilo está opcionalmente sustituido con H, OH, amino, halo, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, cicloalquilo o heterocicloalquilo;

R^c y R^d son cada uno, independientemente, H, alquilo C_{1-10} , haloalquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , arilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, cicloalquilalquilo o heterocicloalquilalquilo, en donde dicho alquilo C_{1-10} , haloalquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , arilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, cicloalquilalquilo o heterocicloalquilalquilo está opcionalmente sustituido con H, OH, amino, halo, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} ,

e, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, cicloalquilo o heterocicloalquilo;

o R^c y R^d junto con el átomo de N al cual están unidos forman un grupo heterocicloalquilo de 4, 5, 6 o 7 miembros;

R^c y R^d son cada uno, independientemente, H, alquilo C₁₋₁₀, haloalquilo C₁₋₈, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, arilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, cicloalquilalquilo o heterocicloalquilalquilo, en donde dicho alquilo C₁₋₁₀, haloalquilo C₁₋₈, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, arilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, cicloalquilalquilo o heterocicloalquilalquilo está opcionalmente sustituido con H, OH, amino, halo, alquilo C₁₋₈, haloalquilo C₁₋₈, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, cicloalquilo o heterocicloalquilo;

o R^c y R^d junto con el átomo de N al cual están unidos forman un grupo heterocicloalquilo de 4, 5, 6 o 7 miembros;

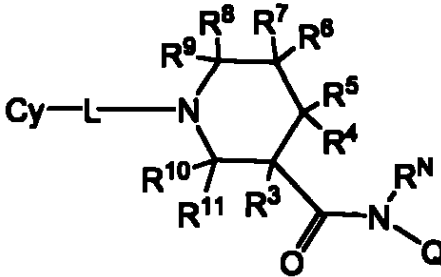
R^e y R^f son cada uno, independientemente, H, alquilo C₁₋₁₀, haloalquilo C₁₋₈, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, arilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, cicloalquilalquilo o heterocicloalquilalquilo, en donde dicho alquilo C₁₋₁₀, haloalquilo C₁₋₈, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, arilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, cicloalquilalquilo o heterocicloalquilalquilo está opcionalmente sustituido con H, OH, amino, halo, alquilo C₁₋₈, haloalquilo C₁₋₈, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, cicloalquilo o heterocicloalquilo;

o R^e y R^f junto con el átomo de N al cual están unidos forman un grupo heterocicloalquilo de 4, 5, 6 o 7 miembros; y

R^g es H, alquilo C₁₋₈, arilo, heteroarilo, cicloalquilo C₃₋₇, heterocicloalquilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, (cicloalquilo C₃₋₇)alquilo o heterocicloalquilalquilo;

26. El método de la reivindicación 25 en donde dicha modulación es inhibición.

27. Un método para inhibir la conversión de cortisona a cortisol en una célula, que comprende contactar dicha célula con un compuesto de Formula I:



I

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

Cy es arilo, heteroarilo, cicloalquilo, o heterocicloalquilo, cada uno opcionalmente sustituido por 1, 2, 3, 4 o 5 -W-X-Y-Z;

L está ausente, es SO₂, C(O), C(O)O o C(O)NR^q;

Q es cicloalquilo o heterocicloalquilo, cada uno opcionalmente sustituido por 1, 2, 3, 4 o 5 -W'-X'-Y'-Z';

o Q es -(CR^{1a}R^{1b})_m-A;

A es arilo, heteroarilo, cicloalquilo o heterocicloalquilo, cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 o 5 -W'-X'-Y'-Z';

R^{1a} y R^{1b} son cada uno, independientemente H, halo, OH, alquilo C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, hidroxialquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, haloalcoxi C₁₋₄, o hidroxialcoxi C₁₋₄,

en donde al menos uno de R^{1a} y R^{1b} es diferente de H;

m es 1, 2, 3 o 4;

R^N es H, alquilo C_{1-8} , arilo, heteroarilo, cicloalquilo C_{3-7} , heterociclilalquilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, (cicloalquil C_{3-7})alquilo o heterocicloalquilalquilo;

R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 , R^{10} y R^{11} son cada uno, independientemente, H, $OC(O)R^a$, $OC(O)OR^b$, $C(O)OR^b$, $OC(O)NR^cR^d$, NR^cR^d , $NR^cC(O)R^a$, $NR^cC(O)OR^b$, $S(O)R^a$, $S(O)NR^cR^d$, $S(O)_2R^a$, $S(O)_2NR^cR^d$, OR^b , SR^b , alquilo C_{1-10} , haloalquilo C_{1-10} , alquenilo C_{2-10} , alquinilo C_{2-10} , arilo, cicloalquilo, heteroarilo, heterocicloalquilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, cicloalquilalquilo o heterocicloalquilalquilo, en donde dicho alquilo C_{1-10} , haloalquilo C_{1-10} , alquenilo C_{2-10} , alquinilo C_{2-10} , arilo, cicloalquilo, heteroarilo, heterocicloalquilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, cicloalquilalquilo o heterocicloalquilalquilo está opcionalmente sustituido por R^{14} ;

o R^4 y R^5 junto con el átomo de carbono al cual están unidos forman un grupo cicloalquilo o heterocicloalquilo de 3-14 miembros que está opcionalmente sustituido por R^{14} ;

o R^6 y R^7 junto con el átomo de carbono al cual están unidos forman un grupo cicloalquilo o heterocicloalquilo de 3-14 miembros que está opcionalmente sustituido por R^{14} ;

o R^8 y R^9 junto con el átomo de carbono al cual están unidos forman un grupo cicloalquilo o heterocicloalquilo de 3-14 miembros que está opcionalmente sustituido por R^{14} ;

o R^{10} y R^{11} junto con el átomo de carbono al cual están unidos forman un grupo cicloalquilo o heterocicloalquilo de 3-14 miembros que está opcionalmente sustituido por R^{14} ;

o R^4 y R^6 junto con el átomo de carbono al cual están unidos forman un grupo cicloalquilo fusionado de 3-7 miembros o grupo heterocicloalquilo fusionado de 3-7 miembros que está opcionalmente sustituido por R^{14} ;

o R^6 y R^8 junto con el átomo de carbono al cual están unidos forman un grupo cicloalquilo fusionado de 3-7 miembros o grupo heterocicloalquilo fusionado de 3-7 miembros que está opcionalmente sustituido por R^{14} ;

o R^4 y R^9 juntos forman un puente de alquileo C_{1-3} que está opcionalmente sustituido por R^{14} ;

o R^4 y R^{10} juntos forman un puente de alquileo C_{1-3} que está opcionalmente sustituido por R^{14} ;

o R^3 y R^7 juntos forman un puente de alquileo C_{1-3} que está opcionalmente sustituido por R^{14} ;

o R^3 y R^9 juntos forman un puente de alquileo C_{1-3} que está opcionalmente sustituido por R^{14} ;

o R^6 y R^{10} juntos forman un puente de alquileo C_{1-3} que está opcionalmente sustituido por R^{14} ;

o R^9 y R^{10} juntos forman un puente de alquileo C_{1-3} que está opcionalmente sustituido por R^{14} ;

R^{14} es halo, alquilo C_{1-4} , haloalquilo C_{1-4} , arilo, cicloalquilo, heteroarilo, heterocicloalquilo, CN, NO_2 , OR^a , SR^a , $C(O)R^b$, $C(O)NR^cR^d$, $C(O)OR^e$, $OC(O)R^b$, $OC(O)NR^cR^d$, NR^cR^d , $NR^cC(O)R^d$, $NR^cC(O)OR^e$, $S(O)R^b$, $S(O)NR^cR^d$, $S(O)_2R^b$, o $S(O)_2NR^cR^d$;

W, W' y W'' son cada uno, independientemente, ausente, alquilenilo C_{1-6} , alquenilenilo C_{2-6} , alquinilenilo C_{2-6} , O, S, NR^e , CO, COO, $CONR^e$, SO, SO_2 , $SONR^e$, o NR^eCONR^f , en donde dicho alquilenilo C_{1-6} , alquinilenilo C_{2-6} están cada uno opcionalmente sustituido por 1, 2 o 3 halo, OH, alcoxi C_{1-4} , haloalcoxi C_{1-4} , amino, alquilamino C_{1-4} o dialquilamino C_{2-6} ;

X, X' y X'' son cada uno, independientemente, ausente, alquilenilo C_{1-6} , alquenilenilo C_{2-6} , alquinilenilo C_{2-6} , arilo, cicloalquilo, heteroarilo, o heterocicloalquilo, en donde dichos alquilenilo C_{1-6} , alquenilenilo C_{2-6} , alquinilenilo C_{2-6} , cicloalquilo, heteroarilo o heterocicloalquilo están

opcionalmente sustituidos por uno o más halo, CN, NO₂, OH, alcoxi C₁₋₄, haloalcoxi C₁₋₄, amino, alquilamino C₁₋₄ o dialquilamino C₂₋₈;

Y, Y' y Y'' son cada uno, independientemente, ausente, alquilenilo C₁₋₆, alquenilenilo C₂₋₆, alquinilenilo C₂₋₆, O, S, NR^e, CO, COO, CONR^e, SO, SO₂, SONR^e, o NR^eCONR^f, en donde dicho alquilenilo C₁₋₆, alquenilenilo C₂₋₆, alquinilenilo C₂₋₆ están cada uno opcionalmente sustituidos por 1, 2 o 3 halo, OH, alcoxi C₁₋₄, haloalcoxi C₁₋₄, amino, alquilamino C₁₋₄ o dialquilamino C₂₋₈;

Z, Z' y Z'' son cada uno, independientemente, H, halo, CN, NO₂, OH, alcoxi C₁₋₄, haloalcoxi C₁₋₄, amino, alquilamino C₁₋₄, dialquilamino C₂₋₈, alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, arilo, cicloalquilo, heteroarilo o heterocicloalquilo, en donde dicho alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, arilo, cicloalquilo, heteroarilo o heterocicloalquilo está opcionalmente sustituido por 1, 2 o 3 halo, alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, haloalquilo C₁₋₄, arilo, cicloalquilo, heteroarilo, heterocicloalquilo, CN, NO₂, OR^a, SR^a, C(O)R^b, C(O)NR^cR^d, C(O)OR^a, OC(O)R^b, OC(O)NR^cR^d, NR^cR^d, NR^cC(O)R^d, NR^cC(O)OR^a, S(O)R^b, S(O)NR^cR^d, S(O)₂R^b, o S(O)₂NR^cR^d;

en donde dos -W-X-Y-Z unidos al mismo átomo opcionalmente forman un grupo cicloalquilo o heterocicloalquilo de 3-14 miembros cada uno opcionalmente sustituido por 1, 2 o 3 -W''-X''-Y''-Z'';

en donde dos -W'-X'-Y'-Z' unidos al mismo átomo opcionalmente forman un grupo cicloalquilo o heterocicloalquilo de 3-14 miembros opcionalmente sustituido por 1, 2 o 3 -W''-X''-Y''-Z'';

en donde -W-X-Y-Z es diferente de H;

en donde -W'-X'-Y'-Z' es diferente de H;

en donde -W''-X''-Y''-Z'' es diferente de H;

R^a y R^{a'} son cada uno, independientemente, H, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, arilo, cicloalquilo, heteroarilo o heterocicloalquilo; el heterocicloalquilo, heterocicloalquilalquilo están opcionalmente sustituidos con H, OH, amino, halo, alquilo C₁₋₆, haloalquilo

C₁₋₆, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, cicloalquilo o heterocicloalquilo;

R^b y R^{b'} son cada uno, independientemente, H, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, arilo, cicloalquilo, heteroarilo, heterocicloalquilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, cicloalquilalquilo o heterocicloalquilalquilo, en donde dicho alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, arilo, cicloalquilo, heteroarilo, heterocicloalquilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, cicloalquilalquilo o heterocicloalquilalquilo está opcionalmente sustituido con H, OH, amino, halo, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, cicloalquilo o heterocicloalquilo;

R^c y R^d son cada uno, independientemente, H, alquilo C₁₋₁₀, haloalquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, arilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, cicloalquilalquilo o heterocicloalquilalquilo, en donde dicho alquilo C₁₋₁₀, haloalquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, arilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, cicloalquilalquilo o heterocicloalquilalquilo está opcionalmente sustituido con H, OH, amino, halo, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, cicloalquilo o heterocicloalquilo;

o R^c y R^d junto con el átomo de N al cual están unidos forman un grupo heterocicloalquilo de 4, 5, 6 o 7 miembros;

R^{c'} y R^{d'} son cada uno, independientemente, H, alquilo C₁₋₁₀, haloalquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, arilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, cicloalquilalquilo o heterocicloalquilalquilo, en donde dicho alquilo C₁₋₁₀, haloalquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, arilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, cicloalquilalquilo o heterocicloalquilalquilo está opcionalmente sustituido con H, OH, amino, halo, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, cicloalquilo o heterocicloalquilo;

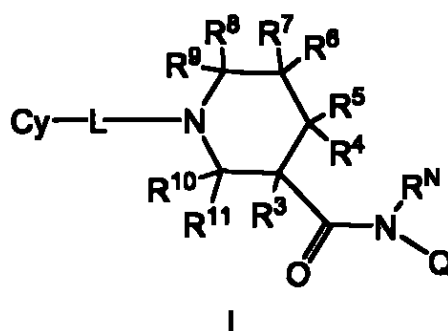
o R^c y R^d junto con el átomo de N al cual están unidos forman un grupo heterocicloalquilo de 4, 5, 6 o 7 miembros; y

R^e y R^f son cada uno, independientemente, H, alquilo C₁₋₁₀, haloalquilo C₁₋₈, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, arilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, cicloalquilalquilo o heterocicloalquilalquilo, en donde dicho alquilo C₁₋₁₀, haloalquilo C₁₋₈, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, arilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, cicloalquilalquilo o heterocicloalquilalquilo está opcionalmente sustituido con H, OH, amino, halo, alquilo C₁₋₈, haloalquilo C₁₋₈, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, cicloalquilo o heterocicloalquilo;

o R^g y R^f junto con el átomo de N al cual están unidos forman un grupo heterocicloalquilo de 4, 5, 6 o 7 miembros; y

R^g es H, alquilo C₁₋₈, arilo, heteroarilo, cicloalquilo C₃₋₇, heterocicloalquilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, (cicloalquilo C₃₋₇)alquilo o heterocicloalquilalquilo.

28. Un método para tratar una enfermedad en un paciente, en donde dicha enfermedad está asociada con la expresión o actividad de 11 β HSD1 o MR, que comprende administrar a dicho paciente una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de Formula I:



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

Cy es arilo, heteroarilo, cicloalquilo, o heterocicloalquilo, cada uno opcionalmente sustituido por 1, 2, 3, 4 o 5 -W-X-Y-Z;

47

L está ausente, es SO₂, C(O), C(O)O o C(O)NR^g;

Q es cicloalquilo o heterocicloalquilo, cada uno opcionalmente sustituido por 1, 2, 3, 4 o 5 -W'-X'-Y'-Z';

o Q es -(CR^{1a}R^{1b})_m-A;

A es arilo, heteroarilo, cicloalquilo o heterocicloalquilo, cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 o 5 -W'-X'-Y'-Z';

R^{1a} y R^{1b} son cada uno, independientemente H, halo, OH, alquilo C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, hidroxialquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, haloalcoxi C₁₋₄, o hidroxialcoxi C₁₋₄,

en donde al menos uno de R^{1a} y R^{1b} es diferente de H;

m es 1, 2, 3 o 4;

R^N es H, alquilo C₁₋₆, arilo, heteroarilo, cicloalquilo C₃₋₇, heterocicloalquilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, (cicloalquil C₃₋₇)alquilo o heterocicloalquilalquilo;

R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹, R¹⁰ y R¹¹ son cada uno, independientemente, H, OC(O)R^{a'}, OC(O)OR^{b'}, C(O)OR^{b'}, OC(O)NR^{c'}R^{d'}, NR^{c'}R^{d'}, NR^{c'}C(O)R^{a'}, NR^{c'}C(O)OR^{b'}, S(O)R^{a'}, S(O)NR^{c'}R^{d'}, S(O)₂R^{a'}, S(O)₂NR^{c'}R^{d'}, OR^{b'}, SR^{b'}, alquilo C₁₋₁₀, haloalquilo C₁₋₁₀, alquenilo C₂₋₁₀, alquinilo C₂₋₁₀, arilo, cicloalquilo, heteroarilo, heterocicloalquilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, cicloalquilalquilo o heterocicloalquilalquilo, en donde dicho alquilo C₁₋₁₀, haloalquilo C₁₋₁₀, alquenilo C₂₋₁₀, alquinilo C₂₋₁₀, arilo, cicloalquilo, heteroarilo, heterocicloalquilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, cicloalquilalquilo o heterocicloalquilalquilo está opcionalmente sustituido por R¹⁴;

o R⁴ y R⁵ junto con el átomo de carbono al cual están unidos forman un grupo cicloalquilo o heterocicloalquilo de 3-14 miembros que está opcionalmente sustituido por R¹⁴;

47

o R^6 y R^7 junto con el átomo de carbono al cual están unidos forman un grupo cicloalquilo o heterocicloalquilo de 3-14 miembros que está opcionalmente sustituido por R^{14} ;

o R^8 y R^9 junto con el átomo de carbono al cual están unidos forman un grupo cicloalquilo o heterocicloalquilo de 3-14 miembros que está opcionalmente sustituido por R^{14} ;

o R^{10} y R^{11} junto con el átomo de carbono al cual están unidos forman un grupo cicloalquilo o heterocicloalquilo de 3-14 miembros que está opcionalmente sustituido por R^{14} ;

o R^4 y R^6 junto con el átomo de carbono al cual están unidos forman un grupo cicloalquilo fusionado de 3-7 miembros o grupo heterocicloalquilo fusionado de 3-7 miembros que está opcionalmente sustituido por R^{14} ;

o R^6 y R^8 junto con el átomo de carbono al cual están unidos forman un grupo cicloalquilo fusionado de 3-7 miembros o grupo heterocicloalquilo fusionado de 3-7 miembros que está opcionalmente sustituido por R^{14} ;

o R^4 y R^9 juntos forman un puente de alquileo C_{1-3} que está opcionalmente sustituido por R^{14} ;

o R^4 y R^{10} juntos forman un puente de alquileo C_{1-3} que está opcionalmente sustituido por R^{14} ;

o R^3 y R^7 juntos forman un puente de alquileo C_{1-3} que está opcionalmente sustituido por R^{14} ;

o R^3 y R^9 juntos forman un puente de alquileo C_{1-3} que está opcionalmente sustituido por R^{14} ;

o R^6 y R^{10} juntos forman un puente de alquileo C_{1-3} que está opcionalmente sustituido por R^{14} ;

o R^9 y R^{10} juntos forman un puente de alquileo C_{1-3} que está opcionalmente sustituido por R^{14} ;

en donde dos $-W-X-Y-Z$ unidos al mismo átomo opcionalmente forman un grupo cicloalquilo o heterocicloalquilo de 3-14 miembros cada uno opcionalmente sustituido por 1, 2 o 3 $-W''-X''-Y''-Z''$;

en donde dos $-W'-X'-Y'-Z'$ unidos al mismo átomo opcionalmente forman un grupo cicloalquilo o heterocicloalquilo de 3-14 miembros opcionalmente sustituido por 1, 2 o 3 $-W''-X''-Y''-Z''$;

en donde $-W-X-Y-Z$ es diferente de H;

en donde $-W'-X'-Y'-Z'$ es diferente de H;

en donde $-W''-X''-Y''-Z''$ es diferente de H;

R^a y R^a' son cada uno, independientemente, H, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , arilo, cicloalquilo, heteroarilo o heterocicloalquilo; en donde dichos heterocicloalquilo, heterocicloalquilalquilo están opcionalmente sustituidos con H, OH, amino, halo, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, cicloalquilo o heterocicloalquilo;

R^b y R^b' son cada uno, independientemente, H, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , arilo, cicloalquilo, heteroarilo, heterocicloalquilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, cicloalquilalquilo o heterocicloalquilalquilo, en donde dicho alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , arilo, cicloalquilo, heteroarilo, heterocicloalquilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, cicloalquilalquilo o heterocicloalquilalquilo está opcionalmente sustituido con H, OH, amino, halo, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, cicloalquilo o heterocicloalquilo;

R^c y R^d son cada uno, independientemente, H, alquilo C_{1-10} , haloalquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , arilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, cicloalquilalquilo o heterocicloalquilalquilo, en donde dicho alquilo C_{1-10} , haloalquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , arilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, cicloalquilalquilo o heterocicloalquilalquilo está opcionalmente sustituido con H, OH, amino, halo, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} .

o, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, cicloalquilo o heterocicloalquilo;

o R^c y R^d junto con el átomo de N al cual están unidos forman un grupo heterocicloalquilo de 4, 5, 6 o 7 miembros;

R^c y R^d son cada uno, independientemente, H, alquilo C₁₋₁₀, haloalquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, arilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, cicloalquilalquilo o heterocicloalquilalquilo, en donde dicho alquilo C₁₋₁₀, haloalquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, arilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, cicloalquilalquilo o heterocicloalquilalquilo está opcionalmente sustituido con H, OH, amino, halo, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, cicloalquilo o heterocicloalquilo;

o R^c y R^d junto con el átomo de N al cual están unidos forman un grupo heterocicloalquilo de 4, 5, 6 o 7 miembros;

R^e y R^f son cada uno, independientemente, H, alquilo C₁₋₁₀, haloalquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, arilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, cicloalquilalquilo o heterocicloalquilalquilo, en donde dicho alquilo C₁₋₁₀, haloalquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, arilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, cicloalquilalquilo o heterocicloalquilalquilo está opcionalmente sustituido con H, OH, amino, halo, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, cicloalquilo o heterocicloalquilo;

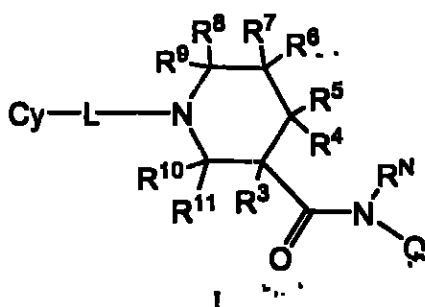
o R^e y R^f junto con el átomo de N al cual están unidos forman un grupo heterocicloalquilo de 4, 5, 6 o 7 miembros; y

R^g es H, alquilo C₁₋₆, arilo, heteroarilo, cicloalquilo C₃₋₇, heterocicloalquilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, (cicloalquilo C₃₋₇)alquilo o heterocicloalquilalquilo;

29. El método de la reivindicación 28 en donde dicha enfermedad es obesidad, diabetes, intolerancia a la glucosa, resistencia a la insulina, hiperglicemia, hipertensión, hiperlipidemia, deterioro cognitivo, depresión, demencia, glaucoma, trastornos cardiovasculares, osteoporosis, inflamación, una enfermedad cardiovascular, renal o inflamatoria, falla cardíaca, aterosclerosis, arteriosclerosis, enfermedad de arteria coronaria, trombosis, angina, enfermedad vascular periférica, daño de pared vascular, apoplejía, dislipidemia, hiperlipoproteínaemia, dislipidemia diabética, dislipidemia mixta, hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia, síndrome metabólico o daño general de órgano objetivo relacionado con aldosterona.

What is claimed is:

1. A compound of Formula I:



or pharmaceutically acceptable salt or prodrug thereof, wherein:

Cy is aryl, heteroaryl, cycloalkyl, or heterocycloalkyl, each optionally substituted with 1, 2, 3, 4 or 5 -W-X-Y-Z;

L is absent, SO₂, C(O), C(O)O or C(O)NR^a;

Q is cycloalkyl or heterocycloalkyl, each optionally substituted with 1, 2, 3, 4 or 5 -W'-X'-Y'-Z';

or Q is -(CR^{1a}R^{1b})_m-A;

A is aryl, heteroaryl, cycloalkyl, or heterocycloalkyl, each optionally substituted with 1, 2, 3, 4 or 5 -W'-X'-Y'-Z';

R^{1a} and R^{1b} are each, independently, H, halo, OH, C₁₋₄ alkyl, C₁₋₄ haloalkyl, C₁₋₄ hydroxylalkyl, C₁₋₄ alkoxy, C₁₋₄ haloalkoxy or C₁₋₄ hydroxylalkoxy;

wherein at least one of R^{1a} and R^{1b} is other than H;

m is 1, 2, 3 or 4;

R^N is H, C₁₋₄ alkyl, aryl, heteroaryl, C₃₋₇ cycloalkyl, heterocycloalkyl, arylalkyl, heteroarylalkyl, (C₃₋₇ cycloalkyl)alkyl, or heterocycloalkylalkyl;

R², R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹, R¹⁰ and R¹¹ are each, independently, H, OC(O)R^a, OC(O)OR^b, C(O)OR^b, OC(O)NR^cR^d, NR^cR^d, NR^cC(O)R^a, NR^cC(O)OR^b, S(O)R^a, S(O)NR^cR^d, S(O)₂R^a, S(O)₂NR^cR^d, OR^b, SR^b, C₁₋₁₀ alkyl, C₁₋₁₀ haloalkyl, C₂₋₁₀ alkenyl, C₂₋₁₀ alkynyl, aryl, cycloalkyl, heteroaryl, heterocycloalkyl, arylalkyl, heteroarylalkyl, cycloalkylalkyl or heterocycloalkylalkyl, wherein said C₁₋₁₀ alkyl, C₁₋₁₀ haloalkyl, C₂₋₁₀ alkenyl, C₂₋₁₀ alkynyl, aryl, cycloalkyl, heteroaryl, heterocycloalkyl, arylalkyl, heteroarylalkyl, cycloalkylalkyl or heterocycloalkylalkyl is optionally substituted by R¹⁴;

or R⁴ and R⁵ together with the carbon atom to which they are attached form a 3-14 membered cycloalkyl or heterocycloalkyl group which is optionally substituted by R¹⁴;

or R⁶ and R⁷ together with the carbon atom to which they are attached form a 3-14 membered cycloalkyl or heterocycloalkyl group which is optionally substituted by R¹⁴;

or R⁸ and R⁹ together with the carbon atom to which they are attached form a 3-14 membered cycloalkyl or heterocycloalkyl group which is optionally substituted by R¹⁴;

or R¹⁰ and R¹¹ together with the carbon atom to which they are attached form a 3-14 membered cycloalkyl or heterocycloalkyl group which is optionally substituted by R¹⁴;

or R⁴ and R⁶ together with the carbon atom to which they are attached form a 3-7 membered fused cycloalkyl group or 3-7 membered fused heterocycloalkyl group which is optionally substituted by R¹⁴;

or R⁶ and R⁸ together with the carbon atom to which they are attached form a 3-7 membered fused cycloalkyl group or 3-7 membered fused heterocycloalkyl group which is optionally substituted by R¹⁴;

or R⁴ and R⁹ together form a C₁₋₃ alkylene bridge which is optionally substituted by R¹⁴;

or R⁴ and R¹⁰ together form a C₁₋₃ alkylene bridge which is optionally substituted by R¹⁴;

or R³ and R⁷ together form a C₁₋₃ alkylene bridge which is optionally substituted by R¹⁴;

or R³ and R⁹ together form a C₁₋₃ alkylene bridge which is optionally substituted by R¹⁴;

or R⁶ and R¹⁰ together form a C₁₋₃ alkylene bridge which is optionally substituted by R¹⁴;

or R⁹ and R¹⁰ together form a C₁₋₃ alkylene bridge which is optionally substituted by R¹⁴;

R¹⁴ is halo, C₁₋₄ alkyl, C₁₋₄ haloalkyl, aryl, cycloalkyl, heteroaryl, heterocycloalkyl, CN, NO₂, OR^a, SR^a, C(O)R^b, C(O)NR^cR^d, C(O)OR^a, OC(O)R^b, OC(O)NR^cR^d, NR^eR^d, NR^eC(O)R^d, NR^eC(O)OR^a, S(O)R^b, S(O)NR^cR^d, S(O)₂R^b, or S(O)₂NR^cR^d;

W, W' and W'' are each, independently, absent, C₁₋₆ alkynyl, C₂₋₆ alkenyl, C₂₋₆ alkynyl, O, S, NR^e, CO, COO, CONR^e, SO, SO₂, SONR^e, or NR^eCONR^f, wherein said C₁₋₆ alkynyl, C₂₋₆ alkenyl, C₂₋₆ alkynyl are each optionally substituted by 1, 2 or 3 halo, OH, C₁₋₄ alkoxy, C₁₋₄ haloalkoxy, amino, C₁₋₄ alkylamino or C₂₋₆ dialkylamino;

X, X' and X'' are each, independently, absent, C₁₋₆ alkynyl, C₂₋₆ alkenyl, C₂₋₆ alkynyl, aryl, cycloalkyl, heteroaryl or heterocycloalkyl, wherein said C₁₋₆ alkynyl, C₂₋₆ alkenyl, C₂₋₆ alkynyl, cycloalkyl, heteroaryl or heterocycloalkyl is optionally substituted by one or more halo, CN, NO₂, OH, C₁₋₄ alkoxy, C₁₋₄ haloalkoxy, amino, C₁₋₄ alkylamino or C₂₋₆ dialkylamino;

Y, Y' and Y'' are each, independently, absent, C₁₋₆ alkynyl, C₂₋₆ alkenyl, C₂₋₆ alkynyl, O, S, NR^e, CO, COO, CONR^e, SO, SO₂, SONR^e, or NR^eCONR^f, wherein said C₁₋₆ alkynyl, C₂₋₆ alkenyl, C₂₋₆ alkynyl are each optionally substituted by 1, 2 or 3 halo, OH, C₁₋₄ alkoxy, C₁₋₄ haloalkoxy, amino, C₁₋₄ alkylamino or C₂₋₆ dialkylamino;

Z, Z' and Z'' are each, independently, H, halo, CN, NO₂, OH, C₁₋₄ alkoxy, C₁₋₄ haloalkoxy, amino, C₁₋₄ alkylamino, C₂₋₆ dialkylamino, C₁₋₆ alkyl, C₂₋₆ alkenyl, C₂₋₆ alkynyl, aryl, cycloalkyl, heteroaryl or heterocycloalkyl, wherein said C₁₋₆ alkyl, C₂₋₆ alkenyl, C₂₋₆ alkynyl, aryl, cycloalkyl, heteroaryl or heterocycloalkyl is optionally substituted by 1, 2 or 3 halo, C₁₋₄ alkyl, C₂₋₆ alkenyl, C₂₋₆ alkynyl, C₁₋₄ haloalkyl, aryl, cycloalkyl, heteroaryl, heterocycloalkyl, CN, NO₂, OR^a, SR^a, C(O)R^b, C(O)NR^cR^d, C(O)OR^a, OC(O)R^b, OC(O)NR^cR^d, NR^eR^d, NR^eC(O)R^d, NR^eC(O)OR^a, S(O)R^b, S(O)NR^cR^d, S(O)₂R^b, or S(O)₂NR^cR^d;

wherein two -W-X-Y-Z attached to the same atom optionally form a 3-14 membered cycloalkyl or heterocycloalkyl group, each optionally substituted by 1, 2 or 3 -W''-X''-Y''-Z'';

wherein two -W'-X'-Y'-Z' attached to the same atom optionally form a 3-14 membered cycloalkyl or heterocycloalkyl group, each optionally substituted by 1, 2 or 3 -W''-X''-Y''-Z'';

wherein -W-X-Y-Z is other than H;

wherein -W'-X'-Y'-Z' is other than H;

wherein -W''-X''-Y''-Z'' is other than H;

R^a and R^{a'} are each, independently, H, C₁₋₆ alkyl, C₁₋₆ haloalkyl, C₂₋₆ alkenyl, C₂₋₆ alkynyl, aryl, cycloalkyl, heteroaryl or heterocycloalkyl, wherein said C₁₋₆ alkyl, C₁₋₆ haloalkyl, C₂₋₆ alkenyl, C₂₋₆ alkynyl, aryl, cycloalkyl, heteroaryl or heterocycloalkyl; heterocycloalkyl, heterocycloalkylalkyl is optionally substituted with H, OH, amino, halo, C₁₋₆ alkyl, C₁₋₆ haloalkyl, aryl, arylalkyl, heteroaryl, heteroarylalkyl, cycloalkyl or heterocycloalkyl;

R^b and R^{b'} are each, independently, H, C₁₋₆ alkyl, C₁₋₆ haloalkyl, C₂₋₆ alkenyl, C₂₋₆ alkynyl, aryl, cycloalkyl, heteroaryl, heterocycloalkyl, arylalkyl, heteroarylalkyl, cycloalkylalkyl or heterocycloalkylalkyl, wherein said C₁₋₆ alkyl, C₁₋₆ haloalkyl, C₂₋₆ alkenyl, C₂₋₆ alkynyl, aryl, cycloalkyl, heteroaryl, heterocycloalkyl, arylalkyl, heteroarylalkyl, cycloalkylalkyl or heterocycloalkylalkyl is optionally substituted with H, OH, amino, halo, C₁₋₆ alkyl, C₁₋₆ haloalkyl, C₁₋₆ haloalkyl, aryl, arylalkyl, heteroaryl, heteroarylalkyl, cycloalkyl or heterocycloalkyl;

R^c and R^d are each, independently, H, C₁₋₁₀ alkyl, C₁₋₆ haloalkyl, C₂₋₆ alkenyl, C₂₋₆ alkynyl, aryl, heteroaryl, cycloalkyl, heterocycloalkyl, arylalkyl, heteroarylalkyl, cycloalkylalkyl or heterocycloalkylalkyl, wherein said C₁₋₁₀ alkyl, C₁₋₆ haloalkyl, C₂₋₆ alkenyl, C₂₋₆ alkynyl, aryl, heteroaryl, cycloalkyl, heterocycloalkyl, arylalkyl, heteroarylalkyl, cycloalkylalkyl or heterocycloalkylalkyl is optionally substituted with H, OH, amino, halo, C₁₋₆ alkyl, C₁₋₆ haloalkyl, C₁₋₆ haloalkyl, aryl, arylalkyl, heteroaryl, heteroarylalkyl, cycloalkyl or heterocycloalkyl;

or R^e and R^d together with the N atom to which they are attached form a 4-, 5-, 6- or 7-membered heterocycloalkyl group;

R^e and R^{d'} are each, independently, H, C₁₋₁₀ alkyl, C₁₋₆ haloalkyl, C₂₋₆ alkenyl, C₂₋₆ alkynyl, aryl, heteroaryl, cycloalkyl, heterocycloalkyl, arylalkyl, heteroarylalkyl, cycloalkylalkyl or heterocycloalkylalkyl, wherein said C₁₋₁₀ alkyl, C₁₋₆ haloalkyl, C₂₋₆ alkenyl, C₂₋₆ alkynyl, aryl, heteroaryl, cycloalkyl, heterocycloalkyl, arylalkyl, heteroarylalkyl, cycloalkylalkyl or heterocycloalkylalkyl is optionally substituted with H, OH, amino, halo, C₁₋₆ alkyl, C₁₋₆ haloalkyl, C₁₋₆ haloalkyl, aryl, arylalkyl, heteroaryl, heteroarylalkyl, cycloalkyl or heterocycloalkyl;

or R^e and R^{d'} together with the N atom to which they are attached form a 4-, 5-, 6- or 7-membered heterocycloalkyl group;

R^e and R^f are each, independently, H, C₁₋₁₀ alkyl, C₁₋₆ haloalkyl, C₂₋₆ alkenyl, C₂₋₆ alkynyl, aryl, heteroaryl, cycloalkyl, heterocycloalkyl, arylalkyl, heteroarylalkyl, cycloalkylalkyl or heterocycloalkylalkyl, wherein said C₁₋₁₀ alkyl, C₁₋₆ haloalkyl, C₂₋₆ alkenyl, C₂₋₆ alkynyl, aryl,

heteroaryl, cycloalkyl, heterocycloalkyl, arylalkyl, heteroarylalkyl, cycloalkylalkyl or heterocycloalkylalkyl is optionally substituted with H, OH, amino, halo, C₁₋₆ alkyl, C₁₋₆ haloalkyl, C₁₋₆ haloalkyl, aryl, arylalkyl, heteroaryl, heteroarylalkyl, cycloalkyl or heterocycloalkyl;

or R^e and R^f together with the N atom to which they are attached form a 4-, 5-, 6- or 7-membered heterocycloalkyl group; and

R^g is H; C₁₋₆ alkyl, aryl, heteroaryl, C₃₋₇ cycloalkyl, heterocycloalkyl, arylalkyl, heteroarylalkyl, (C₃₋₇ cycloalkyl)alkyl, or heterocycloalkylalkyl;

with the provisos:

a) when Q is unsubstituted C₃₋₆ cycloalkyl; adamantyl; 1,2,3,4-tetrahydro-1-naphthanyl; bicyclo[2.2.1]hept-2-yl; 2-methylcyclohexyl; or 1-ethynylcyclohexyl; at least one of R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹, R¹⁰ and R¹¹ is other than H; and

b) when each of R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹, R¹⁰ and R¹¹ is H, then Q is other than tetrahydrothienyl, S-oxo-tetrahydrothienyl, S,S-dioxo-tetrahydrothienyl, 2,2,6,6-tetramethyl-4-piperidyl, N-substituted pyrrolidin-3-yl, N-substituted piperidin-4-yl, or 3,4,5,6-tetra-substituted tetrahydropyran-2-yl.

2. The compound of claim 1 wherein Cy is aryl or heteroaryl, each optionally substituted with 1, 2, 3, 4 or 5 -W-X-Y-Z.

3. The compound of claim 1 wherein Cy is aryl or heteroaryl, each optionally substituted with 1, 2, 3, 4 or 5 -W-X-Y-Z wherein W is O or absent, X is absent, and Y is absent.

4. The compound of claim 1 wherein Cy is phenyl, naphthyl, pyridyl, pyrimidinyl, quinolinyl, benzoxazolyl, pyridazinyl, pyrazinyl, triazinyl, furanyl or thienyl, each optionally substituted with 1, 2, 3, 4 or 5 -W-X-Y-Z.

5. The compound of claim 1 wherein Cy is phenyl, naphthyl, pyridyl, pyrimidinyl, quinolinyl, benzoxazolyl, pyridazinyl, pyrazinyl, triazinyl, furanyl or thienyl, each optionally substituted with 1, 2, or 3 halo, CN, C₁₋₄ alkoxy, C₁₋₄ haloalkoxy, C₁₋₄ alkyl or aryl, wherein said C₁₋₆ alkyl or aryl is optionally substituted by 1, 2 or 3 halo, C₁₋₆ alkyl, C₁₋₄ haloalkyl, CN, NO₂, OR^a, or SR^a.

6. The compound of claim 1 wherein Q is cycloalkyl or heterocycloalkyl, each substituted with 1, 2, 3, 4 or 5 -W'-X'-Y'-Z'.

7. The compound of claim 1 wherein Q is cycloalkyl or heterocycloalkyl, each optionally substituted with 1, 2, 3, 4 or 5 OH, C₁₋₄ alkoxy, NR^cCOO(C₁₋₄ alkyl), NR^cCO(C₁₋₄ alkyl), NR^cSO₂(C₁₋₄ alkyl), aryl, heteroaryl, -O-aryl, -O-heteroaryl, or -(C₁₋₄ alkyl)-OH.

57

8. The compound of claim 1 wherein Q is cycloalkyl or heterocycloalkyl, each substituted with at least two $-W'-X'-Y'-Z'$, wherein two of said at least two $-W'-X'-Y'-Z'$ are attached to the same atom and together with the atom to which they are attached form a 3-14 membered cycloalkyl or heterocycloalkyl group, each optionally substituted by 1, 2 or 3 $-W''-X''-Y''-Z''$.
9. The compound of claim 1 wherein Q is cycloalkyl or heterocycloalkyl, each substituted with at least two $-W'-X'-Y'-Z'$, wherein two of said at least two $-W'-X'-Y'-Z'$ are attached to the same atom and together with the atom to which they are attached form a 3-14 membered heterocycloalkyl group optionally substituted by 1, 2 or 3 $-W''-X''-Y''-Z''$.
10. The compound of claim 1 wherein Q is cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentyl, cyclohexyl, cycloheptyl, indanyl, or 1,2,3,4-tetrahydronaphthalen-2-yl, each optionally substituted with 1, 2, 3, 4 or 5 $-W'-X'-Y'-Z'$.
11. The compound of claim 1 wherein Q is a 3-14 membered heterocycloalkyl group comprising at least one ring-forming O atom, wherein said 3-14 membered heterocycloalkyl group is optionally substituted with 1, 2, 3, 4 or 5 $-W'-X'-Y'-Z'$.
12. The compound of claim 1 wherein Q is cyclohexyl substituted at the 4-position with at least one $-W'-X'-Y'-Z'$.
13. The compound of claim 1 wherein Q is cyclohexyl substituted at the 4-position with at least one $-OH$.
14. The compound of claim 1 wherein L is SO_2 .
15. The compound of claim 1 wherein L is absent.
16. The compound of claim 1 wherein L is $C(O)$, $C(O)O$ or $C(O)NR^N$.
17. The compound of claim 1 wherein R^N is H, C_{1-6} alkyl, C_{3-7} cycloalkyl, or $(C_{3-7}$ cycloalkyl)alkyl.
18. The compound of claim 1 wherein R^N is H.

57

19. The compound of claim 1 wherein $R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, R^8, R^9, R^{10}$ and R^{11} are each, independently, H, $OC(O)R^a$, $OC(O)OR^b$, $C(O)OR^b$, $OC(O)NR^cR^d$, NR^cR^d , $NR^cC(O)R^a$, $NR^cC(O)OR^b$, $S(O)R^a$, $S(O)NR^cR^d$, $S(O)_2R^a$, $S(O)_2NR^cR^d$, OR^b , SR^b , C_{1-10} alkyl, C_{1-10} haloalkyl, C_{2-10} alkenyl, C_{2-10} alkynyl, aryl, cycloalkyl, heteroaryl, heterocycloalkyl, arylalkyl, heteroarylalkyl, cycloalkylalkyl or heterocycloalkylalkyl.
20. The compound of claim 1 wherein $R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, R^8, R^9, R^{10}$ and R^{11} are each, independently, H, C_{1-10} alkyl or C_{1-10} haloalkyl.
21. The compound of claim 1 wherein $R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, R^8, R^9, R^{10}$ and R^{11} are each H.
22. The compound of claim 1 wherein R^3 is C_{1-10} alkyl.
23. A compound selected from:
 - N-Cyclohexyl-1-[(2-nitrophenyl)sulfonyl]piperidine-3-carboxamide;
 - N-Cyclohexyl-N-cyclopropyl-1-(phenylsulfonyl)piperidine-3-carboxamide;
 - N-[(1R)-1-Phenylethyl]-1-(phenylsulfonyl)piperidine-3-carboxamide;
 - N-(1-Methyl-3-phenylpropyl)-1-(phenylsulfonyl)piperidine-3-carboxamide;
 - N-(4-Hydroxycyclohexyl)-1-(phenylsulfonyl)piperidine-3-carboxamide;
 - (3R)-N-(4-Hydroxycyclohexyl)-1-(phenylsulfonyl)piperidine-3-carboxamide;
 - 1-[(4-Chlorophenyl)sulfonyl]-N-cyclohexylpiperidine-3-carboxamide;
 - 1-[(5-Chloro-2-fluorophenyl)sulfonyl]-N-cyclohexylpiperidine-3-carboxamide;
 - 1-[(3-Chlorophenyl)sulfonyl]-N-cyclohexylpiperidine-3-carboxamide;
 - N-Cyclohexyl-1-[(2-fluorophenyl)sulfonyl]piperidine-3-carboxamide;
 - 1-[(3-Chloro-2-methylphenyl)sulfonyl]-N-cyclohexylpiperidine-3-carboxamide;
 - N-Cyclohexyl-1-[[2-(trifluoromethyl)phenyl]sulfonyl]piperidine-3-carboxamide;
 - (3S)-N-Cyclohexyl-1-[(2-fluorophenyl)sulfonyl]piperidine-3-carboxamide;
 - (3S)-N-Cyclohexyl-1-[(2-methylphenyl)sulfonyl]piperidine-3-carboxamide;
 - (3S)-N-Cyclohexyl-1-[(4-fluoro-2-methylphenyl)sulfonyl]piperidine-3-carboxamide;
 - (3S)-1-[(2-Chlorophenyl)sulfonyl]-N-cyclohexylpiperidine-3-carboxamide;
 - (3S)-N-cyclohexyl-1-[(2,6-difluorophenyl)sulfonyl]piperidine-3-carboxamide;
 - (3S)-1-[(3-Chloro-4-fluorophenyl)sulfonyl]-N-cyclohexylpiperidine-3-carboxamide;
 - (3S)-1-[(3-Chloro-2-methylphenyl)sulfonyl]-N-cyclohexylpiperidine-3-carboxamide;
 - (3S)-1-[(5-Chloro-2-fluorophenyl)sulfonyl]-N-cyclohexylpiperidine-3-carboxamide;
 - (3S)-1-[(3-Chlorophenyl)sulfonyl]-N-cyclohexylpiperidine-3-carboxamide;
 - (3S)-1-[(3-Chloro-2-fluorophenyl)sulfonyl]-N-cyclohexylpiperidine-3-carboxamide;
 - N-[(1S)-1-phenylethyl]-1-(phenylsulfonyl)piperidine-3-carboxamide;

(3S)-N-cyclohexyl-1-(pyridin-3-ylsulfonyl)piperidine-3-carboxamide;
 (3S)-N-cyclohexyl-1-[(3-phenoxyphenyl)sulfonyl]piperidine-3-carboxamide;
 (3S)-1-[(2-cyanophenyl)sulfonyl]-N-cyclohexylpiperidine-3-carboxamide;
 (3S)-N-cyclohexyl-1-[(2-phenoxyphenyl)sulfonyl]piperidine-3-carboxamide;
 (3S)-N-cyclohexyl-1-[[3-(pyridin-4-yloxy)phenyl]sulfonyl]piperidine-3-carboxamide
 trifluoroacetate;
 (3S)-N-cyclohexyl-1-[(4-phenoxy-pyridin-3-yl)sulfonyl]piperidine-3-carboxamide
 trifluoroacetate;
 (3S)-N-cyclohexyl-1-[[3-(2-methylphenoxy)phenyl]sulfonyl]piperidine-3-carboxamide;
 (3S)-1-[[3-(2-chlorophenoxy)phenyl]sulfonyl]-N-cyclohexylpiperidine-3-carboxamide;
 (3S)-1-[[3-(4-chlorophenoxy)phenyl]sulfonyl]-N-cyclohexylpiperidine-3-carboxamide;
 (3S)-N-cyclohexyl-1-[(3-methoxyphenyl)sulfonyl]piperidine-3-carboxamide;
 (3S)-1-[(3-chloro-4-fluorophenyl)sulfonyl]-N-(trans-4-hydroxycyclohexyl)piperidine-3-
 carboxamide;
 (3S)-1-[(2,6-difluorophenyl)sulfonyl]-N-(trans-4-hydroxycyclohexyl)piperidine-3-
 carboxamide;
 (3S)-1-[(3-chloro-2-methylphenyl)sulfonyl]-N-(trans-4-hydroxycyclohexyl)piperidine-3-
 carboxamide;
 (3S)-1-[(2-fluorophenyl)sulfonyl]-N-(trans-4-hydroxycyclohexyl)piperidine-3-carboxamide;
 (3S)-1-[(5-chloro-2-fluorophenyl)sulfonyl]-N-(trans-4-hydroxycyclohexyl)piperidine-3-
 carboxamide;
 (3S)-1-[(3-chlorophenyl)sulfonyl]-N-(trans-4-hydroxycyclohexyl)piperidine-3-carboxamide;
 (3S)-1-[(3-chloro-2-fluorophenyl)sulfonyl]-N-(trans-4-hydroxycyclohexyl)piperidine-3-
 carboxamide;
 (3S)-N-(trans-4-hydroxycyclohexyl)-1-[(2-methylphenyl)sulfonyl]piperidine-3-carboxamide;
 (3S)-1-[(4-fluoro-2-methylphenyl)sulfonyl]-N-(trans-4-hydroxycyclohexyl)piperidine-3-
 carboxamide;
 (3S)-1-[(2-chlorophenyl)sulfonyl]-N-(trans-4-hydroxycyclohexyl)piperidine-3-carboxamide;
 (3S)-1-[(2-cyanophenyl)sulfonyl]-N-(trans-4-hydroxycyclohexyl)piperidine-3-carboxamide;
 (3S)-N-(trans-4-hydroxycyclohexyl)-1-[(3-phenoxyphenyl)sulfonyl]piperidine-3-
 carboxamide;
 (3S)-N-(trans-4-hydroxycyclohexyl)-1-[[4-(pyridin-3-yloxy)-phenyl]-sulfonyl]-piperidine-3-
 carboxamide;
 (3S)-N-(trans-4-hydroxycyclohexyl)-1-[[3-(2-methylphenoxy)-phenyl]sulfonyl]-piperidine-
 3-carboxamide;
 (3S)-1-[[3-(2-chlorophenoxy)-phenyl]sulfonyl]-N-(trans-4-hydroxycyclohexyl)-piperidine-3-
 carboxamide;

(3S)-N-(trans-4-hydroxycyclohexyl)-1-[(2-methoxyphenyl)sulfonyl]piperidine-3-carboxamide;
 (3S)-N-(trans-4-hydroxycyclohexyl)-1-[(2-phenoxyphenyl)sulfonyl]piperidine-3-carboxamide;
 (3S)-N-(trans-4-hydroxycyclohexyl)-1-[(6-phenoxy-pyridin-3-yl)sulfonyl]piperidine-3-carboxamide;
 (3S)-N-(trans-4-hydroxycyclohexyl)-1-[(3-isopropylphenyl)sulfonyl]piperidine-3-carboxamide;
 (3S)-1-[(3,4-dimethoxyphenyl)sulfonyl]-N-(trans-4-hydroxycyclohexyl)piperidine-3-carboxamide;
 (3S)-N-(trans-4-hydroxycyclohexyl)-1-[(2-nitrophenyl)sulfonyl]piperidine-3-carboxamide;
 (3S)-N-cyclopentyl-1-[(2,6-difluorophenyl)sulfonyl]piperidine-3-carboxamide;
 (3S)-1-[(3-chloro-2-methylphenyl)sulfonyl]-N-cyclopentylpiperidine-3-carboxamide;
 (3S)-1-[(3-chlorophenyl)sulfonyl]-N-cyclopentylpiperidine-3-carboxamide;
 (3S)-N-[trans-4-(acetylamino)cyclohexyl]-1-(phenylsulfonyl)piperidine-3-carboxamide;
 (3S)-N-[trans-4-[(methylsulfonyl)amino]cyclohexyl]-1-(phenylsulfonyl)piperidine-3-carboxamide;
 Methyl [trans-4-([(3S)-1-(phenylsulfonyl)piperidin-3-yl]carbonyl)amino]cyclohexyl carbamate;
 (3S)-N-(3-hydroxycyclohexyl)-1-(phenylsulfonyl)piperidine-3-carboxamide;
 (3S)-1-[(2-fluorophenyl)sulfonyl]-N-(3-hydroxycyclohexyl)piperidine-3-carboxamide;
 (3S)-1-[(5-chloro-2-fluorophenyl)sulfonyl]-N-(3-hydroxycyclohexyl)piperidine-3-carboxamide;
 (3S)-1-[(3-chloro-2-methylphenyl)sulfonyl]-N-(3-hydroxycyclohexyl)piperidine-3-carboxamide;
 (3S)-N-(3-hydroxycyclohexyl)-1-[(3-methoxyphenyl)sulfonyl]piperidine-3-carboxamide;
 (3S)-1-[(3-chlorophenyl)sulfonyl]-N-(3-hydroxycyclohexyl)piperidine-3-carboxamide;
 (3S)-1-[(2-bromophenyl)sulfonyl]-N-(3-hydroxycyclohexyl)piperidine-3-carboxamide;
 (3S)-N-(3-hydroxycyclohexyl)-1-[(3-methylphenyl)sulfonyl]piperidine-3-carboxamide;
 (3S)-1-[(3-fluorophenyl)sulfonyl]-N-(3-hydroxycyclohexyl)piperidine-3-carboxamide;
 (3S)-1-[(2,6-dichlorophenyl)sulfonyl]-N-(3-hydroxycyclohexyl)piperidine-3-carboxamide;
 (3S)-1-[(2,5-dimethylphenyl)sulfonyl]-N-(3-hydroxycyclohexyl)piperidine-3-carboxamide;
 (3S)-1-[(3-bromophenyl)sulfonyl]-N-(3-hydroxycyclohexyl)piperidine-3-carboxamide;
 (3S)-1-[(2,5-dichlorophenyl)sulfonyl]-N-(3-hydroxycyclohexyl)piperidine-3-carboxamide;
 (3S)-1-[(2,4-difluorophenyl)sulfonyl]-N-(3-hydroxycyclohexyl)piperidine-3-carboxamide;
 (3S)-1-[(3,5-dichlorophenyl)sulfonyl]-N-(3-hydroxycyclohexyl)piperidine-3-carboxamide;
 (3S)-1-[(2,5-difluorophenyl)sulfonyl]-N-(3-hydroxycyclohexyl)piperidine-3-carboxamide;

(3S)-1-[(2-bromophenyl)sulfonyl]-N-(trans-4-hydroxycyclohexyl)piperidine-3-carboxamide;
 (3S)-N-(trans-4-hydroxycyclohexyl)-1-[(3-methylphenyl)sulfonyl]piperidine-3-carboxamide;
 (3S)-1-[(3-fluorophenyl)sulfonyl]-N-(trans-4-hydroxycyclohexyl)piperidine-3-carboxamide;
 (3S)-1-[(2,6-dichlorophenyl)sulfonyl]-N-(trans-4-hydroxycyclohexyl)piperidine-3-carboxamide;
 (3S)-1-[(2,5-dimethylphenyl)sulfonyl]-N-(trans-4-hydroxycyclohexyl)piperidine-3-carboxamide;
 (3S)-1-[(3-bromophenyl)sulfonyl]-N-(trans-4-hydroxycyclohexyl)piperidine-3-carboxamide;
 (3S)-1-[(2,5-dichlorophenyl)sulfonyl]-N-(trans-4-hydroxycyclohexyl)piperidine-3-carboxamide;
 (3S)-1-[(2,4-difluorophenyl)sulfonyl]-N-(trans-4-hydroxycyclohexyl)piperidine-3-carboxamide;
 (3S)-1-[(3,5-dichlorophenyl)sulfonyl]-N-(trans-4-hydroxycyclohexyl)piperidine-3-carboxamide;
 (3S)-1-[(2,3-dichlorophenyl)sulfonyl]-N-(trans-4-hydroxycyclohexyl)piperidine-3-carboxamide;
 (3S)-1-[(2,5-difluorophenyl)sulfonyl]-N-(trans-4-hydroxycyclohexyl)piperidine-3-carboxamide;
 (3S)-N-(trans-4-hydroxycyclohexyl)-1-(2-thienylsulfonyl)piperidine-3-carboxamide;
 (3S)-1-[(3-chloro-2-methylphenyl)sulfonyl]-N-cycloheptylpiperidine-3-carboxamide;
 (3S)-N-cycloheptyl-1-[(2-fluorophenyl)sulfonyl]piperidine-3-carboxamide;
 (3S)-1-[(2-bromophenyl)sulfonyl]-N-cycloheptylpiperidine-3-carboxamide;
 (3S)-1-[(3-chlorophenyl)sulfonyl]-N-cycloheptylpiperidine-3-carboxamide;
 (3S)-N-cycloheptyl-1-[(3-methylphenyl)sulfonyl]piperidine-3-carboxamide;
 (3S)-1-(phenylsulfonyl)-N-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)piperidine-3-carboxamide;
 (3S)-1-[(3-chloro-2-methylphenyl)sulfonyl]-N-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)piperidine-3-carboxamide;
 (3S)-1-[(3-methoxyphenyl)sulfonyl]-N-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)piperidine-3-carboxamide;
 (3S)-1-(phenylsulfonyl)-N-[4-(pyridin-4-yloxy)cyclohexyl]piperidine-3-carboxamide;
 N-cyclohexyl-3-methyl-1-(phenylsulfonyl)piperidine-3-carboxamide;
 (3S)-1-[(3-chloro-2-methylphenyl)sulfonyl]-N-(3-oxo-3H-spiro[2-benzofuran-1,1'-cyclohexan]-4'-yl)piperidine-3-carboxamide;
 (3S)-1-[(2,6-dichlorophenyl)sulfonyl]-N-(3-oxo-3H-spiro[2-benzofuran-1,1'-cyclohexan]-4'-yl)piperidine-3-carboxamide;
 (3S)-1-[(3-chloro-2-methylphenyl)sulfonyl]-N-(cyclopropylmethyl)-N-(trans-4-hydroxycyclohexyl)piperidine-3-carboxamide;

(3S)-N-(cyclopropylmethyl)-1-[(2,6-dichlorophenyl)sulfonyl]-N-(trans-4-hydroxycyclohexyl)piperidine-3-carboxamide;
 (3S)-N-cycloheptyl-1-[(2,6-dichlorophenyl)sulfonyl]piperidine-3-carboxamide;
 (3S)-1-[(3-chloro-2-methylphenyl)sulfonyl]-N-[trans-4-(hydroxymethyl)cyclohexyl]piperidine-3-carboxamide;
 (3R)-N-(trans-4-hydroxycyclohexyl)-1-(quinolin-8-ylsulfonyl)piperidine-3-carboxamide;
 (3S)-N-(trans-4-hydroxycyclohexyl)-1-(1-naphthylsulfonyl)piperidine-3-carboxamide;
 (3S)-N-(trans-4-hydroxycyclohexyl)-1-(2-naphthylsulfonyl)piperidine-3-carboxamide;
 (3S)-1-[(3-chloro-2-methylphenyl)sulfonyl]-N-[(1R)-1,2,3,4-tetrahydronaphthalen-1-yl]piperidine-3-carboxamide;
 (3S)-1-benzoyl-N-(4-hydroxycyclohexyl)piperidine-3-carboxamide;
 (3S)-1-[(3-chloro-2-methylphenyl)sulfonyl]-N-(cis-4-hydroxycyclohexyl)piperidine-3-carboxamide;
 (3S)-1-[(2-chlorophenyl)sulfonyl]-N-(cis-4-hydroxycyclohexyl)piperidine-3-carboxamide;
 (3S)-1-(biphenyl-4-ylsulfonyl)-N-(trans-4-hydroxycyclohexyl)piperidine-3-carboxamide;
 (3S)-N-(trans-4-hydroxycyclohexyl)-1-[[4-(trifluoromethyl)phenyl]sulfonyl]piperidine-3-carboxamide;
 (3S)-1-[[3-(difluoromethoxy)phenyl]sulfonyl]-N-(trans-4-hydroxycyclohexyl)piperidine-3-carboxamide;
 (3S)-1-[[3-(4-fluorophenoxy)phenyl]sulfonyl]-N-(trans-4-hydroxycyclohexyl)piperidine-3-carboxamide;
 (3S)-N-(trans-4-hydroxycyclohexyl)-1-[[3-(trifluoromethoxy)phenyl]sulfonyl]piperidine-3-carboxamide;
 (3S)-1-(biphenyl-3-ylsulfonyl)-N-(trans-4-hydroxycyclohexyl)piperidine-3-carboxamide;
 (3S)-1-[(3-chloro-2-methylphenyl)sulfonyl]-N-(1,2,3,4-tetrahydronaphthalen-2-yl)piperidine-3-carboxamide;
 (3S)-1-[(2,6-dichlorophenyl)sulfonyl]-N-(1,2,3,4-tetrahydronaphthalen-2-yl)piperidine-3-carboxamide;
 (3S)-1-(phenylsulfonyl)-N-[trans-4-(pyridin-4-yloxy)cyclohexyl]piperidine-3-carboxamide;
 (3S)-1-[(3-chloro-2-methylphenyl)sulfonyl]-N-[trans-4-(pyridin-4-yloxy)cyclohexyl]piperidine-3-carboxamide;
 (3S)-N-cyclohexyl-1-phenylpiperidine-3-carboxamide;
 (3S)-N-1-adamantyl-1-phenylpiperidine-3-carboxamide;
 (3S)-N-(3-hydroxy-1-adamantyl)-1-phenylpiperidine-3-carboxamide;
 (3S)-N-(trans-4-hydroxycyclohexyl)-1-phenylpiperidine-3-carboxamide;
 (3S)-N-cyclohexyl-1-(3-methylphenyl)piperidine-3-carboxamide;
 (3S)-N-cyclohexyl-1-(2-fluorophenyl)piperidine-3-carboxamide;

(3S)-N-cyclohexyl-1-(4-methoxyphenyl)piperidine-3-carboxamide;
 (3S)-N-cyclohexyl-1-[2-(trifluoromethyl)phenyl]piperidine-3-carboxamide;
 (3S)-N-cyclohexyl-1-(2-methylphenyl)piperidine-3-carboxamide;
 (3S)-N-cyclohexyl-1-(3-methoxyphenyl)piperidine-3-carboxamide;
 (3S)-N-cyclohexyl-1-[3-(trifluoromethyl)phenyl]piperidine-3-carboxamide;
 (3S)-N-cyclohexyl-1-[4-(trifluoromethyl)phenyl]piperidine-3-carboxamide;
 (3S)-N-cyclohexyl-1-(4-phenoxyphenyl)piperidine-3-carboxamide;
 (3S)-1-(4-cyano-2-methylphenyl)-N-cyclohexylpiperidine-3-carboxamide;
 (3S)-N-cyclohexyl-1-(4-fluoro-2-methylphenyl)piperidine-3-carboxamide;
 (3S)-N-cycloheptyl-1-phenylpiperidine-3-carboxamide;
 (3S)-N-cyclohexyl-1-pyridin-2-ylpiperidine-3-carboxamide;
 (3S)-N-cyclohexyl-1-[5-(trifluoromethyl)pyridin-2-yl]piperidine-3-carboxamide;
 (3S)-N-cyclohexyl-1-pyrazin-2-ylpiperidine-3-carboxamide;
 (3S)-1-(1,3-benzoxazol-2-yl)-N-cyclohexylpiperidine-3-carboxamide;
 methyl 6-((3S)-3-[[4-(hydroxycyclohexyl)amino]carbonyl]piperidin-1-yl)nicotinate;
 (3S)-N-(4-hydroxycyclohexyl)-1-quinolin-4-ylpiperidine-3-carboxamide;
 (3S)-N-(4-hydroxycyclohexyl)-1-(2-methylquinolin-4-yl)piperidine-3-carboxamide;
 6-((3S)-3-[[4-(hydroxycyclohexyl)amino]carbonyl]piperidin-1-yl)nicotinic acid;
 (3S)-N-(4-hydroxycyclohexyl)-1-(6-phenylpyridazin-3-yl)piperidine-3-carboxamide;
 (3S)-1-(5-bromopyridin-2-yl)-N-(4-hydroxycyclohexyl)piperidine-3-carboxamide;
 (3S)-N-(4-hydroxycyclohexyl)-1-(5-phenylpyridin-2-yl)piperidine-3-carboxamide;
 (3S)-1-[5-(4-chlorophenyl)pyridin-2-yl]-N-(4-hydroxycyclohexyl)piperidine-3-carboxamide;
 (3S)-1-[5-(3,4-difluorophenyl)pyridin-2-yl]-N-(4-hydroxycyclohexyl)piperidine-3-carboxamide;
 (3S)-1-{2-bromo-5-[(methylamino)carbonyl]phenyl}-N-(4-hydroxycyclohexyl)piperidine-3-carboxamide;
 tert-butyl 6-((3S)-3-[[4-(hydroxycyclohexyl)amino]carbonyl]piperidin-1-yl)-3',6'-dihydro-3,4'-bipyridine-1'(2'H)-carboxylate;
 (3S)-N-(4-hydroxycyclohexyl)-1-[5-(4-methoxyphenyl)pyridin-2-yl]piperidine-3-carboxamide;
 (3S)-1-[5-(2-fluorophenyl)pyridin-2-yl]-N-(4-hydroxycyclohexyl)piperidine-3-carboxamide;
 (3S)-1-[5-[4-(acetylamino)phenyl]pyridin-2-yl]-N-(4-hydroxycyclohexyl)piperidine-3-carboxamide;
 (3S)-1-[5-[3-(acetylamino)phenyl]pyridin-2-yl]-N-(4-hydroxycyclohexyl)piperidine-3-carboxamide;
 (3S)-N-(4-hydroxycyclohexyl)-1-(6'-methoxy-3,3'-bipyridin-6-yl)piperidine-3-carboxamide;
 (3S)-N-(4-hydroxycyclohexyl)-1-(5'-methoxy-3,3'-bipyridin-6-yl)piperidine-3-carboxamide;

(3S)-N-(4-hydroxycyclohexyl)-1-[5-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)pyridin-2-yl]piperidine-3-carboxamide;

(3S)-1-biphenyl-4-yl-N-(4-hydroxycyclohexyl)piperidine-3-carboxamide;

methyl 4-[4-((3S)-3-[[[4-hydroxycyclohexyl]amino]carbonyl]piperidin-1-yl)phenyl]-3,6-dihydropyridine-1(2H)-carboxylate, or pharmaceutically acceptable salt thereof.

(3S)-N-cyclohexyl-1-(2-fluoro-4-pyridin-4-ylphenyl)piperidine-3-carboxamide;

(3S)-1-(2-fluoro-4-pyridin-4-ylphenyl)-N-(trans-4-hydroxycyclohexyl)piperidine-3-carboxamide;

(3S)-N-(4-oxocyclohexyl)-1-phenylpiperidine-3-carboxamide;

(3S)-1-[3-(benzyloxy)phenyl]-N-(trans-4-hydroxycyclohexyl)piperidine-3-carboxamide;

(3S)-1-acetyl-N-(3S)-1-[(3-chloro-2-methylphenyl)sulfonyl]piperidin-3-ylpiperidine-3-carboxamide;

methyl (3S)-3-[[[(3S)-1-[(3-chloro-2-methylphenyl)sulfonyl]piperidin-3-ylamino]carbonyl]piperidine-1-carboxylate;

(3S)-1-(cyclohexylcarbonyl)-N-(4-hydroxycyclohexyl)piperidine-3-carboxamide;

(3S)-N-(4-hydroxycyclohexyl)-1-(piperidin-1-ylcarbonyl)piperidine-3-carboxamide;

(3S)-N(1)-cyclohexyl-N(3)-(4-hydroxycyclohexyl)piperidine-1,3-dicarboxamide;

(3S)-N(3)-(4-hydroxycyclohexyl)-N(1)-phenylpiperidine-1,3-dicarboxamide;

(3S)-N-(7-oxoazepan-4-yl)-1-phenylpiperidine-3-carboxamide;

(3S)-1-[4-(benzyloxy)phenyl]-N-(4-hydroxycyclohexyl)piperidine-3-carboxamide;

(3S)-N-(1-methylcyclohexyl)-1-phenylpiperidine-3-carboxamide;

(3S)-N-(1-methyl-1-phenylethyl)-1-phenylpiperidine-3-carboxamide; and

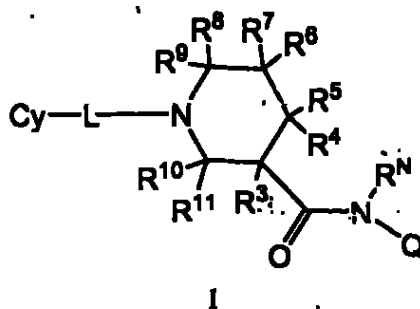
(3S)-N-[2-(4-chlorophenyl)-1-methylethyl]-1-phenylpiperidine-3-carboxamide,

or

pharmaceutically acceptable salt thereof.

24. A composition comprising a compound of claim 1 or 23 and a pharmaceutically acceptable carrier.

25. A method of modulating 11 β HSD1 or MR comprising contacting said 11 β HSD1 or MR with a compound of Formula I:



or pharmaceutically acceptable salt or prodrug thereof, wherein:

Cy is aryl, heteroaryl, cycloalkyl, or heterocycloalkyl, each optionally substituted with 1, 2, 3, 4 or 5 -W-X-Y-Z;

L is absent, SO₂, C(O), C(O)O or C(O)NR⁶;

Q is cycloalkyl or heterocycloalkyl, each optionally substituted with 1, 2, 3, 4 or 5 -W'-X'-Y'-Z';

or Q is -(CR^{1a}R^{1b})_m-A;

A is aryl, heteroaryl, cycloalkyl, or heterocycloalkyl, each optionally substituted with 1, 2, 3, 4 or 5 -W'-X'-Y'-Z';

R^{1a} and R^{1b} are each, independently, H, halo, OH, C₁₋₄ alkyl, C₁₋₄ haloalkyl, C₁₋₄ hydroxylalkyl, C₁₋₄ alkoxy, C₁₋₄ haloalkoxy or C₁₋₄ hydroxylalkoxy;

wherein at least one of R^{1a} and R^{1b} is other than H;

m is 1, 2, 3 or 4;

R^N is H, C₁₋₄ alkyl, aryl, heteroaryl, C₃₋₇ cycloalkyl, heterocyclylalkyl, arylalkyl, heteroarylalkyl, (C₃₋₇ cycloalkyl)alkyl, or heterocycloalkylalkyl;

R¹, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹, R¹⁰ and R¹¹ are each, independently, H, OC(O)R^a, OC(O)OR^b, C(O)OR^b, OC(O)NR^cR^d, NR^cR^d, NR^cC(O)R^a, NR^cC(O)OR^b, S(O)R^a, S(O)NR^cR^d, S(O)₂R^a, S(O)₂NR^cR^d, OR^b, SR^b, C₁₋₁₀ alkyl, C₁₋₁₀ haloalkyl, C₂₋₁₀ alkenyl, C₂₋₁₀ alkynyl, aryl, cycloalkyl, heteroaryl, heterocycloalkyl, arylalkyl, heteroarylalkyl, cycloalkylalkyl or heterocycloalkylalkyl, wherein said C₁₋₁₀ alkyl, C₁₋₁₀ haloalkyl, C₂₋₁₀ alkenyl, C₂₋₁₀ alkynyl, aryl, cycloalkyl, heteroaryl, heterocycloalkyl, arylalkyl, heteroarylalkyl, cycloalkylalkyl or heterocycloalkylalkyl is optionally substituted by R¹⁴;

or R⁴ and R⁵ together with the carbon atom to which they are attached form a 3-14 membered cycloalkyl or heterocycloalkyl group which is optionally substituted by R¹⁴;

or R⁶ and R⁷ together with the carbon atom to which they are attached form a 3-14 membered cycloalkyl or heterocycloalkyl group which is optionally substituted by R¹⁴;

or R⁸ and R⁹ together with the carbon atom to which they are attached form a 3-14 membered cycloalkyl or heterocycloalkyl group which is optionally substituted by R¹⁴;

or R¹⁰ and R¹¹ together with the carbon atom to which they are attached form a 3-14 membered cycloalkyl or heterocycloalkyl group which is optionally substituted by R¹⁴;

or R⁴ and R⁶ together with the carbon atom to which they are attached form a 3-7 membered fused cycloalkyl group or 3-7 membered fused heterocycloalkyl group which is optionally substituted by R¹⁴;

or R⁶ and R⁸ together with the carbon atom to which they are attached form a 3-7 membered fused cycloalkyl group or 3-7 membered fused heterocycloalkyl group which is optionally substituted by R¹⁴;

or R⁴ and R⁹ together form a C₁₋₃ alkylene bridge which is optionally substituted by R¹⁴;

or R⁴ and R¹⁰ together form a C_{1,3} alkylene bridge which is optionally substituted by R¹⁴;
 or R³ and R⁷ together form a C_{1,3} alkylene bridge which is optionally substituted by R¹⁴;
 or R³ and R⁹ together form a C_{1,3} alkylene bridge which is optionally substituted by R¹⁴;
 or R⁶ and R¹⁰ together form a C_{1,3} alkylene bridge which is optionally substituted by R¹⁴;
 or R⁹ and R¹⁰ together form a C_{1,3} alkylene bridge which is optionally substituted by R¹⁴;

R¹⁴ is halo, C₁₋₄ alkyl, C₁₋₄ haloalkyl, aryl, cycloalkyl, heteroaryl, heterocycloalkyl, CN, NO₂, OR^a, SR^a, C(O)R^b, C(O)NR^cR^d, C(O)OR^a, OC(O)R^b, OC(O)NR^cR^d, NR^eR^d, NR^eC(O)R^d, NR^eC(O)OR^a, S(O)R^b, S(O)NR^cR^d, S(O)₂R^b, or S(O)₂NR^cR^d;

W, W' and W'' are each, independently, absent, C₁₋₆ alkynyl, C₂₋₆ alkenyl, C₂₋₆ alkynyl, O, S, NR^e, CO, COO, CONR^e, SO, SO₂, SONR^e, or NR^eCONR^f, wherein said C₁₋₆ alkynyl, C₂₋₆ alkenyl, C₂₋₆ alkynyl are each optionally substituted by 1, 2 or 3 halo, OH, C₁₋₄ alkoxy, C₁₋₄ haloalkoxy, amino, C₁₋₄ alkylamino or C₂₋₆ dialkylamino;

X, X' and X'' are each, independently, absent, C₁₋₆ alkynyl, C₂₋₆ alkenyl, C₂₋₆ alkynyl, aryl, cycloalkyl, heteroaryl or heterocycloalkyl, wherein said C₁₋₆ alkynyl, C₂₋₆ alkenyl, C₂₋₆ alkynyl, cycloalkyl, heteroaryl or heterocycloalkyl is optionally substituted by one or more halo, CN, NO₂, OH, C₁₋₄ alkoxy, C₁₋₄ haloalkoxy, amino, C₁₋₄ alkylamino or C₂₋₆ dialkylamino;

Y, Y' and Y'' are each, independently, absent, C₁₋₆ alkynyl, C₂₋₆ alkenyl, C₂₋₆ alkynyl, O, S, NR^e, CO, COO, CONR^e, SO, SO₂, SONR^e, or NR^eCONR^f, wherein said C₁₋₆ alkynyl, C₂₋₆ alkenyl, C₂₋₆ alkynyl are each optionally substituted by 1, 2 or 3 halo, OH, C₁₋₄ alkoxy, C₁₋₄ haloalkoxy, amino, C₁₋₄ alkylamino or C₂₋₆ dialkylamino;

Z, Z' and Z'' are each, independently, H, halo, CN, NO₂, OH, G₁₋₄ alkoxy, C₁₋₄ haloalkoxy, amino, C₁₋₄ alkylamino, C₂₋₆ dialkylamino, C₁₋₆ alkyl, C₂₋₆ alkenyl, C₂₋₆ alkynyl, aryl, cycloalkyl, heteroaryl or heterocycloalkyl, wherein said C₁₋₆ alkyl, C₂₋₆ alkenyl, C₂₋₆ alkynyl, aryl, cycloalkyl, heteroaryl or heterocycloalkyl is optionally substituted by 1, 2 or 3 halo, C₁₋₄ alkyl, C₂₋₆ alkenyl, C₂₋₆ alkynyl, C₁₋₄ haloalkyl, aryl, cycloalkyl, heteroaryl, heterocycloalkyl, CN, NO₂, OR^a, SR^a, C(O)R^b, C(O)NR^cR^d, C(O)OR^a, OC(O)R^b, OC(O)NR^cR^d, NR^eR^d, NR^eC(O)R^d, NR^eC(O)OR^a, S(O)R^b, S(O)NR^cR^d, S(O)₂R^b, or S(O)₂NR^cR^d;

wherein two -W-X-Y-Z attached to the same atom optionally form a 3-14 membered cycloalkyl or heterocycloalkyl group, each optionally substituted by 1, 2 or 3 -W''-X''-Y''-Z'';

wherein two -W'-X'-Y'-Z' attached to the same atom optionally form a 3-14 membered cycloalkyl or heterocycloalkyl group, each optionally substituted by 1, 2 or 3 -W''-X''-Y''-Z'';

wherein -W-X-Y-Z is other than H;

wherein -W'-X'-Y'-Z' is other than H;

wherein -W''-X''-Y''-Z'' is other than H;

R^a and R^{a'} are each, independently, H, C₁₋₆ alkyl, C₁₋₆ haloalkyl, C₂₋₆ alkenyl, C₂₋₆ alkynyl, aryl, cycloalkyl, heteroaryl or heterocycloalkyl, wherein said C₁₋₆ alkyl, C₁₋₆ haloalkyl, C₂₋₆ alkenyl,

C₂₋₆ alkynyl, aryl, cycloalkyl, heteroaryl or heterocycloalkyl; heterocycloalkyl; heterocycloalkylalkyl is optionally substituted with H, OH, amino, halo, C₁₋₆ alkyl, C₁₋₆ haloalkyl, aryl, arylalkyl, heteroaryl, heteroarylalkyl, cycloalkyl or heterocycloalkyl;

R^b and R^{b'} are each, independently, H, C₁₋₆ alkyl, C₁₋₆ haloalkyl, C₂₋₆ alkenyl, C₂₋₆ alkynyl, aryl, cycloalkyl, heteroaryl, heterocycloalkyl, arylalkyl, heteroarylalkyl, cycloalkylalkyl or heterocycloalkylalkyl, wherein said C₁₋₆ alkyl, C₁₋₆ haloalkyl, C₂₋₆ alkenyl, C₂₋₆ alkynyl, aryl, cycloalkyl, heteroaryl, heterocycloalkyl, arylalkyl, heteroarylalkyl, cycloalkylalkyl or heterocycloalkylalkyl is optionally substituted with H, OH, amino, halo, C₁₋₆ alkyl, C₁₋₆ haloalkyl, C₁₋₆ haloalkyl, aryl, arylalkyl, heteroaryl, heteroarylalkyl, cycloalkyl or heterocycloalkyl;

R^c and R^d are each, independently, H, C₁₋₁₀ alkyl, C₁₋₆ haloalkyl, C₂₋₆ alkenyl, C₂₋₆ alkynyl, aryl, heteroaryl, cycloalkyl, heterocycloalkyl, arylalkyl, heteroarylalkyl, cycloalkylalkyl or heterocycloalkylalkyl, wherein said C₁₋₁₀ alkyl, C₁₋₆ haloalkyl, C₂₋₆ alkenyl, C₂₋₆ alkynyl, aryl, heteroaryl, cycloalkyl, heterocycloalkyl, arylalkyl, heteroarylalkyl, cycloalkylalkyl or heterocycloalkylalkyl is optionally substituted with H, OH, amino, halo, C₁₋₆ alkyl, C₁₋₆ haloalkyl, C₁₋₆ haloalkyl, aryl, arylalkyl, heteroaryl, heteroarylalkyl, cycloalkyl or heterocycloalkyl;

or R^c and R^d together with the N atom to which they are attached form a 4-, 5-, 6- or 7-membered heterocycloalkyl group;

R^e and R^d are each, independently, H, C₁₋₁₀ alkyl, C₁₋₆ haloalkyl, C₂₋₆ alkenyl, C₂₋₆ alkynyl, aryl, heteroaryl, cycloalkyl, heterocycloalkyl, arylalkyl, heteroarylalkyl, cycloalkylalkyl or heterocycloalkylalkyl, wherein said C₁₋₁₀ alkyl, C₁₋₆ haloalkyl, C₂₋₆ alkenyl, C₂₋₆ alkynyl, aryl, heteroaryl, cycloalkyl, heterocycloalkyl, arylalkyl, heteroarylalkyl, cycloalkylalkyl or heterocycloalkylalkyl is optionally substituted with H, OH, amino, halo, C₁₋₆ alkyl, C₁₋₆ haloalkyl, C₁₋₆ haloalkyl, aryl, arylalkyl, heteroaryl, heteroarylalkyl, cycloalkyl or heterocycloalkyl;

or R^e and R^d together with the N atom to which they are attached form a 4-, 5-, 6- or 7-membered heterocycloalkyl group;

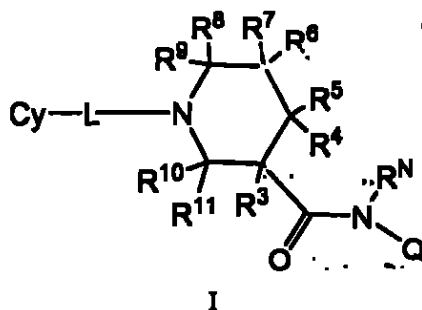
R^e and R^f are each, independently, H, C₁₋₁₀ alkyl, C₁₋₆ haloalkyl, C₂₋₆ alkenyl, C₂₋₆ alkynyl, aryl, heteroaryl, cycloalkyl, heterocycloalkyl, arylalkyl, heteroarylalkyl, cycloalkylalkyl or heterocycloalkylalkyl, wherein said C₁₋₁₀ alkyl, C₁₋₆ haloalkyl, C₂₋₆ alkenyl, C₂₋₆ alkynyl, aryl, heteroaryl, cycloalkyl, heterocycloalkyl, arylalkyl, heteroarylalkyl, cycloalkylalkyl or heterocycloalkylalkyl is optionally substituted with H, OH, amino, halo, C₁₋₆ alkyl, C₁₋₆ haloalkyl, C₁₋₆ haloalkyl, aryl, arylalkyl, heteroaryl, heteroarylalkyl, cycloalkyl or heterocycloalkyl;

or R^e and R^f together with the N atom to which they are attached form a 4-, 5-, 6- or 7-membered heterocycloalkyl group; and

R^g is H, C₁₋₆ alkyl, aryl, heteroaryl, C₃₋₇ cycloalkyl, heterocycloalkyl, arylalkyl, heteroarylalkyl, (C₃₋₇ cycloalkyl)alkyl, or heterocycloalkylalkyl;

26. The method of claim 25 wherein said modulating is inhibiting.

27. A method of inhibiting conversion of cortisone to cortisol in a cell comprising contacting said cell with a compound of Formula I:



or pharmaceutically acceptable salt or prodrug thereof, wherein:

Cy is aryl, heteroaryl, cycloalkyl, or heterocycloalkyl, each optionally substituted with 1, 2, 3, 4 or 5 -W-X-Y-Z;

L is absent, SO₂, C(O), C(O)O or C(O)NR²;

Q is cycloalkyl or heterocycloalkyl, each optionally substituted with 1, 2, 3, 4 or 5 -W'-X'-Y'-Z';

or Q is -(CR^{1a}R^{1b})_m-A;

A is aryl, heteroaryl, cycloalkyl, or heterocycloalkyl, each optionally substituted with 1, 2, 3, 4 or 5 -W'-X'-Y'-Z';

R^{1a} and R^{1b} are each, independently, H, halo, OH, C₁₋₄ alkyl, C₁₋₄ haloalkyl, C₁₋₄ hydroxylalkyl, C₁₋₄ alkoxy, C₁₋₄ haloalkoxy or C₁₋₄ hydroxylalkoxy;

wherein at least one of R^{1a} and R^{1b} is other than H;

m is 1, 2, 3 or 4;

R^N is H, C₁₋₄ alkyl, aryl, heteroaryl, C₃₋₇ cycloalkyl, heterocycloalkyl, arylalkyl, heteroarylalkyl, (C₃₋₇ cycloalkyl)alkyl, or heterocycloalkylalkyl;

R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹, R¹⁰ and R¹¹ are each, independently, H, OC(O)R^a, OC(O)OR^b, C(O)OR^b, OC(O)NR^cR^d, NR^cR^d, NR^cC(O)R^a, NR^cC(O)OR^b, S(O)R^a, S(O)NR^cR^d, S(O)₂R^a, S(O)₂NR^cR^d, OR^b, SR^b, C₁₋₁₀ alkyl, C₁₋₁₀ haloalkyl, C₂₋₁₀ alkenyl, C₂₋₁₀ alkynyl, aryl, cycloalkyl, heteroaryl, heterocycloalkyl, arylalkyl, heteroarylalkyl, cycloalkylalkyl or heterocycloalkylalkyl, wherein said C₁₋₁₀ alkyl, C₁₋₁₀ haloalkyl, C₂₋₁₀ alkenyl, C₂₋₁₀ alkynyl, aryl, cycloalkyl, heteroaryl, heterocycloalkyl, arylalkyl, heteroarylalkyl, cycloalkylalkyl or heterocycloalkylalkyl is optionally substituted by R¹⁴;

or R⁴ and R⁵ together with the carbon atom to which they are attached form a 3-14 membered cycloalkyl or heterocycloalkyl group which is optionally substituted by R¹⁴;

or R⁶ and R⁷ together with the carbon atom to which they are attached form a 3-14 membered cycloalkyl or heterocycloalkyl group which is optionally substituted by R¹⁴;

or R⁸ and R⁹ together with the carbon atom to which they are attached form a 3-14 membered cycloalkyl or heterocycloalkyl group which is optionally substituted by R¹⁴;

or R¹⁰ and R¹¹ together with the carbon atom to which they are attached form a 3-14 membered cycloalkyl or heterocycloalkyl group which is optionally substituted by R¹⁴;

or R⁴ and R⁶ together with the carbon atom to which they are attached form a 3-7 membered fused cycloalkyl group or 3-7 membered fused heterocycloalkyl group which is optionally substituted by R¹⁴;

or R⁶ and R⁸ together with the carbon atom to which they are attached form a 3-7 membered fused cycloalkyl group or 3-7 membered fused heterocycloalkyl group which is optionally substituted by R¹⁴;

or R⁴ and R⁹ together form a C₁₋₃ alkylene bridge which is optionally substituted by R¹⁴;

or R⁴ and R¹⁰ together form a C₁₋₃ alkylene bridge which is optionally substituted by R¹⁴;

or R³ and R⁷ together form a C₁₋₃ alkylene bridge which is optionally substituted by R¹⁴;

or R³ and R⁹ together form a C₁₋₃ alkylene bridge which is optionally substituted by R¹⁴;

or R⁶ and R¹⁰ together form a C₁₋₃ alkylene bridge which is optionally substituted by R¹⁴;

or R⁹ and R¹⁰ together form a C₁₋₃ alkylene bridge which is optionally substituted by R¹⁴;

R¹⁴ is halo, C₁₋₄ alkyl, C₁₋₄ haloalkyl, aryl, cycloalkyl, heteroaryl, heterocycloalkyl, CN, NO₂, OR^a, SR^a, C(O)R^b, C(O)NR^cR^d, C(O)OR^e, OC(O)R^b, OC(O)NR^cR^d, NR^eR^d, NR^eC(O)R^d, NR^cC(O)OR^e, S(O)R^b, S(O)NR^cR^d, S(O)₂R^b, or S(O)₂NR^cR^d;

W, W' and W'' are each, independently, absent, C₁₋₆ alkynyl, C₂₋₆ alkenyl, C₂₋₆ alkynyl, O, S, NR^a, CO, COO, CONR^e, SO, SO₂, SONR^e, or NR^cCONR^f, wherein said C₁₋₆ alkynyl, C₂₋₆ alkenyl, C₂₋₆ alkynyl are each optionally substituted by 1, 2 or 3 halo, OH, C₁₋₄ alkoxy, C₁₋₄ haloalkoxy, amino, C₁₋₄ alkylamino or C₂₋₄ dialkylamino;

X, X' and X'' are each, independently, absent, C₁₋₆ alkynyl, C₂₋₆ alkenyl, C₂₋₆ alkynyl, aryl, cycloalkyl, heteroaryl or heterocycloalkyl, wherein said C₁₋₆ alkynyl, C₂₋₆ alkenyl, C₂₋₆ alkynyl, cycloalkyl, heteroaryl or heterocycloalkyl is optionally substituted by one or more halo, CN, NO₂, OH, C₁₋₄ alkoxy, C₁₋₄ haloalkoxy, amino, C₁₋₄ alkylamino or C₂₋₄ dialkylamino;

Y, Y' and Y'' are each, independently, absent, C₁₋₆ alkynyl, C₂₋₆ alkenyl, C₂₋₆ alkynyl, O, S, NR^a, CO, COO, CONR^e, SO, SO₂, SONR^e, or NR^cCONR^f, wherein said C₁₋₆ alkynyl, C₂₋₆ alkenyl, C₂₋₆ alkynyl are each optionally substituted by 1, 2 or 3 halo, OH, C₁₋₄ alkoxy, C₁₋₄ haloalkoxy, amino, C₁₋₄ alkylamino or C₂₋₄ dialkylamino;

Z, Z' and Z'' are each, independently, H, halo, CN, NO₂, OH, C₁₋₄ alkoxy, C₁₋₄ haloalkoxy, amino, C₁₋₄ alkylamino, C₂₋₄ dialkylamino, C₁₋₆ alkyl, C₂₋₆ alkenyl, C₂₋₆ alkynyl, aryl, cycloalkyl, heteroaryl or heterocycloalkyl, wherein said C₁₋₆ alkyl, C₂₋₆ alkenyl, C₂₋₆ alkynyl, aryl, cycloalkyl, heteroaryl or heterocycloalkyl is optionally substituted by 1, 2 or 3 halo, C₁₋₆ alkyl, C₂₋₆ alkenyl, C₂₋₆ alkynyl, C₁₋₄ haloalkyl, aryl, cycloalkyl, heteroaryl, heterocycloalkyl, CN, NO₂, OR^a, SR^a, C(O)R^b,

$C(O)NR^aR^d$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^b$, $OC(O)NR^aR^d$, NR^aR^d , $NR^aC(O)R^d$, $NR^aC(O)OR^a$, $S(O)R^b$, $S(O)NR^aR^d$, $S(O)_2R^b$, or $S(O)_2NR^aR^d$;

wherein two $-W-X-Y-Z$ attached to the same atom optionally form a 3-14 membered cycloalkyl or heterocycloalkyl group, each optionally substituted by 1, 2 or 3 $-W''-X''-Y''-Z''$;

wherein two $-W'-X'-Y'-Z'$ attached to the same atom optionally form a 3-14 membered cycloalkyl or heterocycloalkyl group, each optionally substituted by 1, 2 or 3 $-W''-X''-Y''-Z''$;

wherein $-W-X-Y-Z$ is other than H;

wherein $-W'-X'-Y'-Z'$ is other than H;

wherein $-W''-X''-Y''-Z''$ is other than H;

R^a and R^b are each, independently, H, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, aryl, cycloalkyl, heteroaryl or heterocycloalkyl, wherein said C_{1-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, aryl, cycloalkyl, heteroaryl or heterocycloalkyl; heterocycloalkyl, heterocycloalkylalkyl is optionally substituted with H, OH, amino, halo, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, aryl, arylalkyl, heteroaryl, heteroarylalkyl, cycloalkyl or heterocycloalkyl;

R^b and R^b are each, independently, H, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, aryl, cycloalkyl, heteroaryl, heterocycloalkyl, arylalkyl, heteroarylalkyl, cycloalkylalkyl or heterocycloalkylalkyl, wherein said C_{1-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, aryl, cycloalkyl, heteroaryl, heterocycloalkyl, arylalkyl, heteroarylalkyl, cycloalkylalkyl or heterocycloalkylalkyl is optionally substituted with H, OH, amino, halo, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{1-6} haloalkyl, aryl, arylalkyl, heteroaryl, heteroarylalkyl, cycloalkyl or heterocycloalkyl;

R^c and R^d are each, independently, H, C_{1-10} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, aryl, heteroaryl, cycloalkyl, heterocycloalkyl, arylalkyl, heteroarylalkyl, cycloalkylalkyl or heterocycloalkylalkyl, wherein said C_{1-10} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, aryl, heteroaryl, cycloalkyl, heterocycloalkyl, arylalkyl, heteroarylalkyl, cycloalkylalkyl or heterocycloalkylalkyl is optionally substituted with H, OH, amino, halo, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{1-6} haloalkyl, aryl, arylalkyl, heteroaryl, heteroarylalkyl, cycloalkyl or heterocycloalkyl;

or R^c and R^d together with the N atom to which they are attached form a 4-, 5-, 6- or 7-membered heterocycloalkyl group;

R^c and R^d are each, independently, H, C_{1-10} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, aryl, heteroaryl, cycloalkyl, heterocycloalkyl, arylalkyl, heteroarylalkyl, cycloalkylalkyl or heterocycloalkylalkyl, wherein said C_{1-10} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, aryl, heteroaryl, cycloalkyl, heterocycloalkyl, arylalkyl, heteroarylalkyl, cycloalkylalkyl or heterocycloalkylalkyl is optionally substituted with H, OH, amino, halo, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{1-6} haloalkyl, aryl, arylalkyl, heteroaryl, heteroarylalkyl, cycloalkyl or heterocycloalkyl;

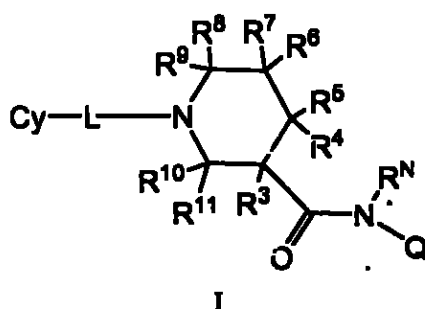
or R^c and R^d together with the N atom to which they are attached form a 4-, 5-, 6- or 7-membered heterocycloalkyl group; and

R^e and R^f are each, independently, H, C_{1-10} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, aryl, heteroaryl, cycloalkyl, heterocycloalkyl, arylalkyl, heteroarylalkyl, cycloalkylalkyl or heterocycloalkylalkyl, wherein said C_{1-10} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, aryl, heteroaryl, cycloalkyl, heterocycloalkyl, arylalkyl, heteroarylalkyl, cycloalkylalkyl or heterocycloalkylalkyl is optionally substituted with H, OH, amino, halo, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{1-6} haloalkyl, aryl, arylalkyl, heteroaryl, heteroarylalkyl, cycloalkyl or heterocycloalkyl;

or R^e and R^f together with the N atom to which they are attached form a 4-, 5-, 6- or 7-membered heterocycloalkyl group; and

R^g is H, C_{1-6} alkyl, aryl, heteroaryl, C_{3-7} cycloalkyl, heterocycloalkyl, arylalkyl, heteroarylalkyl, (C_{3-7} cycloalkyl)alkyl, or heterocycloalkylalkyl.

28. A method of treating a disease in a patient, wherein said disease is associated with expression or activity of 11 β HSD1 or MR, comprising administering to said patient a therapeutically effective amount of a compound of Formula I:



or pharmaceutically acceptable salt or prodrug thereof, wherein:

Cy is aryl, heteroaryl, cycloalkyl, or heterocycloalkyl, each optionally substituted with 1, 2, 3, 4 or 5 -W-X-Y-Z;

L is absent, SO_2 , $C(O)$, $C(O)O$ or $C(O)NR^g$;

Q is cycloalkyl or heterocycloalkyl, each optionally substituted with 1, 2, 3, 4 or 5 -W'-X'-Y'-Z';

or Q is $-(CR^{1a}R^{1b})_m-A$;

A is aryl, heteroaryl, cycloalkyl, or heterocycloalkyl, each optionally substituted with 1, 2, 3, 4 or 5 -W'-X'-Y'-Z';

R^{1a} and R^{1b} are each, independently, H, halo, OH, C_{1-4} alkyl, C_{1-4} haloalkyl, C_{1-4} hydroxylalkyl, C_{1-4} alkoxy, C_{1-4} haloalkoxy or C_{1-4} hydroxylalkoxy;

wherein at least one of R^{1a} and R^{1b} is other than H;

m is 1, 2, 3 or 4;

R^N is H, C_{1-6} alkyl, aryl, heteroaryl, C_{3-7} cycloalkyl, heterocycloalkyl, arylalkyl, heteroarylalkyl, (C_{3-7} cycloalkyl)alkyl, or heterocycloalkylalkyl;

one or more halo, CN, NO₂, OH, C₁₋₄ alkoxy, C₁₋₄ haloalkoxy, amino, C₁₋₄ alkylamino or C₂₋₈ dialkylamino;

Y, Y' and Y'' are each, independently, absent, C₁₋₆ alkynyl, C₂₋₆ alkenylenyl, C₂₋₆ alkynylenyl, O, S, NR^e, CO, COO, CONR^e, SO, SO₂, SONR^e, or NR^eCONR^f, wherein said C₁₋₆ alkynyl, C₂₋₆ alkenylenyl, C₂₋₆ alkynylenyl are each optionally substituted by 1, 2 or 3 halo, OH, C₁₋₄ alkoxy, C₁₋₄ haloalkoxy, amino, C₁₋₄ alkylamino or C₂₋₄ dialkylamino;

Z, Z' and Z'' are each, independently, H, halo, CN, NO₂, OH, C₁₋₄ alkoxy, C₁₋₄ haloalkoxy, amino, C₁₋₄ alkylamino, C₂₋₈ dialkylamino, C₁₋₆ alkyl, C₂₋₆ alkenyl, C₂₋₆ alkynyl, aryl, cycloalkyl, heteroaryl or heterocycloalkyl, wherein said C₁₋₆ alkyl, C₂₋₆ alkenyl, C₂₋₆ alkynyl, aryl, cycloalkyl, heteroaryl or heterocycloalkyl is optionally substituted by 1, 2 or 3 halo, C₁₋₆ alkyl, C₂₋₆ alkenyl, C₂₋₆ alkynyl, C₁₋₄ haloalkyl, aryl, cycloalkyl, heteroaryl, heterocycloalkyl, CN, NO₂, OR^a, SR^a, C(O)R^b, C(O)NR^cR^d, C(O)OR^a, OC(O)R^b, OC(O)NR^cR^d, NR^cR^d, NR^cC(O)R^d, NR^cC(O)OR^a, S(O)R^b, S(O)NR^cR^d, S(O)₂R^b, or S(O)₂NR^cR^d;

wherein two -W-X-Y-Z attached to the same atom optionally form a 3-14 membered cycloalkyl or heterocycloalkyl group, each optionally substituted by 1, 2 or 3 -W'''-X'''-Y'''-Z''';

wherein two -W'-X'-Y'-Z' attached to the same atom optionally form a 3-14 membered cycloalkyl or heterocycloalkyl group, each optionally substituted by 1, 2 or 3 -W'''-X'''-Y'''-Z''';

wherein -W-X-Y-Z is other than H;

wherein -W'-X'-Y'-Z' is other than H;

wherein -W'''-X'''-Y'''-Z''' is other than H;

R^a and R^{a'} are each, independently, H, C₁₋₆ alkyl, C₁₋₆ haloalkyl, C₂₋₆ alkenyl, C₂₋₆ alkynyl, aryl, cycloalkyl, heteroaryl or heterocycloalkyl, wherein said C₁₋₆ alkyl, C₁₋₆ haloalkyl, C₂₋₆ alkenyl, C₂₋₆ alkynyl, aryl, cycloalkyl, heteroaryl or heterocycloalkyl; heterocycloalkyl, heterocycloalkylalkyl is optionally substituted with H, OH, amino, halo, C₁₋₆ alkyl, C₁₋₆ haloalkyl, aryl, arylalkyl, heteroaryl, heteroarylalkyl, cycloalkyl or heterocycloalkyl;

R^b and R^{b'} are each, independently, H, C₁₋₆ alkyl, C₁₋₆ haloalkyl, C₂₋₆ alkenyl, C₂₋₆ alkynyl, aryl, cycloalkyl, heteroaryl, heterocycloalkyl, arylalkyl, heteroarylalkyl, cycloalkylalkyl or heterocycloalkylalkyl, wherein said C₁₋₆ alkyl, C₁₋₆ haloalkyl, C₂₋₆ alkenyl, C₂₋₆ alkynyl, aryl, cycloalkyl, heteroaryl, heterocycloalkyl, arylalkyl, heteroarylalkyl, cycloalkylalkyl or heterocycloalkylalkyl is optionally substituted with H, OH, amino, halo, C₁₋₆ alkyl, C₁₋₆ haloalkyl, C₁₋₆ haloalkyl, aryl, arylalkyl, heteroaryl, heteroarylalkyl, cycloalkyl or heterocycloalkyl;

R^c and R^d are each, independently, H, C₁₋₁₀ alkyl, C₁₋₆ haloalkyl, C₂₋₆ alkenyl, C₂₋₆ alkynyl, aryl, heteroaryl, cycloalkyl, heterocycloalkyl, arylalkyl, heteroarylalkyl, cycloalkylalkyl or heterocycloalkylalkyl, wherein said C₁₋₁₀ alkyl, C₁₋₆ haloalkyl, C₂₋₆ alkenyl, C₂₋₆ alkynyl, aryl, heteroaryl, cycloalkyl, heterocycloalkyl, arylalkyl, heteroarylalkyl, cycloalkylalkyl or heterocycloalkylalkyl is optionally substituted with H, OH, amino, halo, C₁₋₆ alkyl, C₁₋₆ haloalkyl, C₁₋₆ haloalkyl, aryl, arylalkyl, heteroaryl, heteroarylalkyl, cycloalkyl or heterocycloalkyl;

or R^c and R^d together with the N atom to which they are attached form a 4-, 5-, 6- or 7-membered heterocycloalkyl group;

R^c and R^d are each, independently, H, C₁₋₁₀ alkyl, C₁₋₆ haloalkyl, C₂₋₆ alkenyl, C₂₋₆ alkynyl, aryl, heteroaryl, cycloalkyl, heterocycloalkyl, arylalkyl, heteroarylalkyl, cycloalkylalkyl or heterocycloalkylalkyl, wherein said C₁₋₁₀ alkyl, C₁₋₆ haloalkyl, C₂₋₆ alkenyl, C₂₋₆ alkynyl, aryl, heteroaryl, cycloalkyl, heterocycloalkyl, arylalkyl, heteroarylalkyl, cycloalkylalkyl or heterocycloalkylalkyl is optionally substituted with H, OH, amino, halo, C₁₋₆ alkyl, C₁₋₆ haloalkyl, C₁₋₆ haloalkyl, aryl, arylalkyl, heteroaryl, heteroarylalkyl, cycloalkyl or heterocycloalkyl;

or R^e and R^f together with the N atom to which they are attached form a 4-, 5-, 6- or 7-membered heterocycloalkyl group;

R^e and R^f are each, independently, H, C₁₋₁₀ alkyl, C₁₋₆ haloalkyl, C₂₋₆ alkenyl, C₂₋₆ alkynyl, aryl, heteroaryl, cycloalkyl, heterocycloalkyl, arylalkyl, heteroarylalkyl, cycloalkylalkyl or heterocycloalkylalkyl, wherein said C₁₋₁₀ alkyl, C₁₋₆ haloalkyl, C₂₋₆ alkenyl, C₂₋₆ alkynyl, aryl, heteroaryl, cycloalkyl, heterocycloalkyl, arylalkyl, heteroarylalkyl, cycloalkylalkyl or heterocycloalkylalkyl is optionally substituted with H, OH, amino, halo, C₁₋₆ alkyl, C₁₋₆ haloalkyl, C₁₋₆ haloalkyl, aryl, arylalkyl, heteroaryl, heteroarylalkyl, cycloalkyl or heterocycloalkyl;

or R^g and R^h together with the N atom to which they are attached form a 4-, 5-, 6- or 7-membered heterocycloalkyl group; and

Rⁱ is H, C₁₋₆ alkyl, aryl, heteroaryl, C₃₋₇ cycloalkyl, heterocycloalkyl, arylalkyl, heteroarylalkyl, (C₃₋₇ cycloalkyl)alkyl, or heterocycloalkylalkyl.

29. The method of claim 28 wherein said disease is obesity, diabetes, glucose intolerance, insulin resistance, hyperglycemia, hypertension, hyperlipidemia, cognitive impairment, depression, dementia, glaucoma, cardiovascular disorders, osteoporosis, inflammation, a cardiovascular, renal or inflammatory disease, heart failure, atherosclerosis, arteriosclerosis, coronary artery disease, thrombosis, angina, peripheral vascular disease, vascular wall damage, stroke, dyslipidemia, hyperlipoproteinaemia, diabetic dyslipidemia, mixed dyslipidemia, hypercholesterolemia, hypertriglyceridemia, metabolic syndrome or general aldosterone-related target organ damage.

De la
AUTORIDAD DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Para: CHRISTINE A. GODDARD COZEN O'CONNOR, P.C. 1900 MARKET STREET PHILADELPHIA, PA 19103		PCT OPINION ESCRITA DE LA AUTORIDAD DE BUSQUEDA INTERNACIONAL (PCT Regla 43bis.1)																												
		Fecha de envío por correo (día/mes/año) 25 de Abril de 2005																												
Registro de referencia del solicitante o agente INCY0021-500	PARA FUTURAS ACCIONES Ver párrafo 2 a continuación																													
Solicitud Internacional No. PCT/US05/22307	Fecha de registro internacional (día/mes/año) 23 de Junio de 2005 (23.06.2005)	Fecha de prioridad (día/mes/año) 24 de Junio de 2004 (24.06.2004)																												
Clasificación Internacional de Patentes (IPC) o clasificación nacional e IPC IPC(8): Por favor vea la hoja a continuación USPC: 514/252, 255, 256, 314, 318, 323, 330; 544/238, 242, 336; 546/152, 193, 198, 225, 226																														
Solicitante INCYTE CORPORATION																														
1. Esta opinión contiene indicaciones relacionadas con los siguientes ítems: <table border="0"> <tr> <td>☒</td> <td>Casilla No. I</td> <td>Bases de la opinión</td> </tr> <tr> <td>☐</td> <td>Casilla No. II</td> <td>Prioridad</td> </tr> <tr> <td>☐</td> <td>Casilla No. III</td> <td>No establecimiento de opinión respecto a novedad, nivel inventivo y aplicabilidad industrial</td> </tr> <tr> <td>☒</td> <td>Casilla No. IV</td> <td>Falta de unidad de invención</td> </tr> <tr> <td>☒</td> <td>Casilla No. V</td> <td>Afirmación razonada de conformidad con la Regla 43bis.1(a)(i) con respecto a novedad, nivel inventivo o aplicabilidad industrial; citas y explicaciones que sustentan dicha afirmación</td> </tr> <tr> <td>☐</td> <td>Casilla No. VI</td> <td>Ciertos documentos citados</td> </tr> <tr> <td>☐</td> <td>Casilla No. VII</td> <td>Ciertos defectos en la solicitud internacional</td> </tr> <tr> <td>☒</td> <td>Casilla No. VIII</td> <td>Ciertas observaciones sobre la solicitud internacional</td> </tr> </table> 2. ACCIONES FUTURAS Si se hace una demanda para examen preliminar internacional, esta opinión generalmente será considerada como una opinión escrita de la Autoridad Examinadora Preliminar ("IPEA"). Sin embargo, esto no aplica cuando el solicitante escoge una Autoridad diferente a ésta para que sea la IPEA y la IPEA escogida le ha notificado a la Oficina Internacional de conformidad con la Regla 66.1bis(b) que no se considerarán las opiniones escritas de esta Autoridad de Búsqueda Internacional. Si esta opinión es, según se estipula anteriormente, considerada una opinión escrita de la IPEA, se invita al solicitante a presentar ante la IPEA una respuesta escrita junto, cuando sea apropiado, con modificaciones, antes de la fecha de expiración de tres meses desde la fecha de envío por correo de la Forma PCT/ISA/220 o antes de la fecha de expiración de 22 meses desde la fecha de prioridad, la que expire más tarde. Para opciones futuras, ver la Forma PCT/ISA/220. 3. Para detalles adicionales, ver las notas a la Forma PCT/ISA/220. <table border="1"> <tr> <td> Nombre y dirección de correo de la ISA/US Mail Stop PCT, Attn: ISA/US Commissioner for patents P.O.Box 1450 Alexandria, Virginia 22313-1450 Facsimile No. (571) 273-3201 </td> <td> Fecha de terminación de esta opinión 29 de Marzo de 2006 (29.03.2006) </td> <td> Funcionario Autorizado Celia Chang Teléfono No. 571 -272-1600 </td> </tr> </table>				☒	Casilla No. I	Bases de la opinión	☐	Casilla No. II	Prioridad	☐	Casilla No. III	No establecimiento de opinión respecto a novedad, nivel inventivo y aplicabilidad industrial	☒	Casilla No. IV	Falta de unidad de invención	☒	Casilla No. V	Afirmación razonada de conformidad con la Regla 43bis.1(a)(i) con respecto a novedad, nivel inventivo o aplicabilidad industrial; citas y explicaciones que sustentan dicha afirmación	☐	Casilla No. VI	Ciertos documentos citados	☐	Casilla No. VII	Ciertos defectos en la solicitud internacional	☒	Casilla No. VIII	Ciertas observaciones sobre la solicitud internacional	Nombre y dirección de correo de la ISA/US Mail Stop PCT, Attn: ISA/US Commissioner for patents P.O.Box 1450 Alexandria, Virginia 22313-1450 Facsimile No. (571) 273-3201	Fecha de terminación de esta opinión 29 de Marzo de 2006 (29.03.2006)	Funcionario Autorizado Celia Chang Teléfono No. 571 -272-1600
☒	Casilla No. I	Bases de la opinión																												
☐	Casilla No. II	Prioridad																												
☐	Casilla No. III	No establecimiento de opinión respecto a novedad, nivel inventivo y aplicabilidad industrial																												
☒	Casilla No. IV	Falta de unidad de invención																												
☒	Casilla No. V	Afirmación razonada de conformidad con la Regla 43bis.1(a)(i) con respecto a novedad, nivel inventivo o aplicabilidad industrial; citas y explicaciones que sustentan dicha afirmación																												
☐	Casilla No. VI	Ciertos documentos citados																												
☐	Casilla No. VII	Ciertos defectos en la solicitud internacional																												
☒	Casilla No. VIII	Ciertas observaciones sobre la solicitud internacional																												
Nombre y dirección de correo de la ISA/US Mail Stop PCT, Attn: ISA/US Commissioner for patents P.O.Box 1450 Alexandria, Virginia 22313-1450 Facsimile No. (571) 273-3201	Fecha de terminación de esta opinión 29 de Marzo de 2006 (29.03.2006)	Funcionario Autorizado Celia Chang Teléfono No. 571 -272-1600																												

**OPINION ESCRITA DE LA
AUTORIDAD DE BUSQUEDA INTERNACIONAL**

Solicitud Internacional No.
PCT/US05/22307

Casilla No. I. Bases de la opinión

1. Respecto al lenguaje, esta opinión se llevó a cabo según:

- ☒ la solicitud internacional en el lenguaje en el cual se presentó.
☐ una traducción de la solicitud internacional en _____ el cual es el lenguaje de la traducción proporcionada para los propósitos de la Búsqueda Internacional (Reglas 12.3 (a) y 23.1(b)).

2. Respecto a cualquier nucleótido y/o secuencia aminoácida revelada en la solicitud internacional y necesaria para la invención reivindicada, esta opinión se ha establecido según:

a. tipo de material:

- ☐ un listado de secuencia
☐ tabla(s) relacionada con el listado de secuencia

b. formato de material:

- ☐ en formato escrito
☐ en formato legible por computador

c. tiempo de presentación/suministro:

- ☐ contenido en la solicitud internacional según se registró.
☐ registrada junto con la solicitud internacional en formato legible por computador.
☐ proporcionada subsiguientemente a esta Autoridad para la búsqueda..

3. ☐ Además, en el caso en que más de una versión o copia de un listado de secuencia y/o tabla relacionada con ello se haya registrado o proporcionado, las declaraciones requeridas de que la información en las copias subsiguientes o adicionales es idéntica a aquella en la solicitud según se presentó o no va más allá de la solicitud según se registró, según lo apropiado, fueron suministradas.

4. Comentarios adicionales:

Casilla No. IV Falta de unidad de invención

1. ☒ En respuesta a la invitación (Forma PCT/ISA/206) para pagar derechos adicionales, el solicitante ha:
 - ☐ pagado derechos adicionales.
 - ☐ pagado derechos adicionales bajo protesta y, donde aplique, los derechos de protesta
 - ☐ pago derechos adicionales bajo protesta pero la aplicación de los derechos de protesta no se pagó.
 - ☒ no pagado derechos adicionales.
2. ☐ Esta Autoridad encontró que el requisito de unidad de invención no se ha cumplido y escogió no invitar al solicitante para que pague derechos adicionales.
3. Esta Autoridad considera que el requisito de unidad de invención de acuerdo con las Reglas 13.1, 13.2 y 13.3 es
 - ☐ se ha cumplido.
 - ☒ no se ha cumplido por las siguientes razones:
ver la falta de unidad sección del reporte de búsqueda internacional (Forma PCT/ISA/210)
4. Por consiguiente, esta opinión ha sido establecida con respecto a las siguientes partes de la solicitud internacional:
 - ☐ todas las partes.
 - ☒ las partes que se relacionan con las reivindicaciones Nos. 1-24 en parte cuando Cy es aril. O es cicloalquil

OPINIÓN ESCRITA DE LA AUTORIDAD DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL	Solicitud internacional No. PCT/US05/22307						
V. Afirmación razonada bajo la Regla 66.2(a)(ii) respecto a novedad, nivel inventivo o aplicabilidad industrial; citaciones y explicaciones que sustentan dicha afirmación							
1. Afirmación							
Novedad (N)	<table style="width: 100%; border: none;"> <tr> <td style="width: 40%;">Reivindicaciones</td> <td style="width: 40%;"><u>22-23</u></td> <td style="width: 20%; text-align: right;">SI</td> </tr> <tr> <td>Reivindicaciones</td> <td><u>1-21, 24</u></td> <td style="text-align: right;">NO</td> </tr> </table>	Reivindicaciones	<u>22-23</u>	SI	Reivindicaciones	<u>1-21, 24</u>	NO
Reivindicaciones	<u>22-23</u>	SI					
Reivindicaciones	<u>1-21, 24</u>	NO					
Nivel inventivo (IS)	<table style="width: 100%; border: none;"> <tr> <td style="width: 40%;">Reivindicaciones</td> <td style="width: 40%;"><u>NINGUNA</u></td> <td style="width: 20%; text-align: right;">SI</td> </tr> <tr> <td>Reivindicaciones</td> <td><u>1-24</u></td> <td style="text-align: right;">NO</td> </tr> </table>	Reivindicaciones	<u>NINGUNA</u>	SI	Reivindicaciones	<u>1-24</u>	NO
Reivindicaciones	<u>NINGUNA</u>	SI					
Reivindicaciones	<u>1-24</u>	NO					
Aplicabilidad industrial (IA)	<table style="width: 100%; border: none;"> <tr> <td style="width: 40%;">Reivindicaciones</td> <td style="width: 40%;"><u>1-24</u></td> <td style="width: 20%; text-align: right;">SI</td> </tr> <tr> <td>Reivindicaciones</td> <td><u>NINGUNA</u></td> <td style="text-align: right;">NO</td> </tr> </table>	Reivindicaciones	<u>1-24</u>	SI	Reivindicaciones	<u>NINGUNA</u>	NO
Reivindicaciones	<u>1-24</u>	SI					
Reivindicaciones	<u>NINGUNA</u>	NO					
2. Citas y Explicaciones							
Las reivindicaciones 1-21, 24 carecen de novedad de acuerdo con el Artículo 33(2) del PCT al ser anticipadas por Meanwell CA 108: 131815, ver RN 113288-90-7.							
Las reivindicaciones 22-23 cumplen con los criterios establecidos en el Artículo 33(2) del PCT, por causa del arte previo que anticipó los compuestos que tienen la limitación particular de las reivindicaciones.							
Las reivindicaciones 1-24 carecen de nivel inventivo de acuerdo con el Artículo 33(3) del PCT al ser obvias sobre CA 118:255342 en vista de JP 04-334357. CA 118: 255342 reveló compuestos para tratar la demencia, los cuales difieren de las reivindicaciones por la posición del grupo amido de enlace, donde las presentes reivindicaciones son 3-piperidil y el ejemplo de CA118 es 4-piperidil. De manera genérica, JP04-334357 reveló una unión variable al enlazador como se evidenció por la variación de la longitud de cadena y por ende, la posición X-Y en el anillo. Por lo tanto, guiado por las especies ejemplificadas y la enseñanza genérica, una persona con conocimientos ordinarios en el arte se encuentra en posesión del isómero de posición 3 de las presentes reivindicaciones.							
Las reivindicaciones 1-24 de nivel inventivo de acuerdo con el Artículo 33(3) del PCT, al ser obvias sobre US 5,442,084. US 5,442,084 reveló compuestos para tratar la inflamación, unas especies que difieren de las reivindicaciones por la posición del grupo amido de enlace, en donde las presentes reivindicaciones son 3-piperidil y en el ejemplo de '084 en la col. 16, líneas 5-6, 61-62 son compuestos 4-piperidil enlazados. De manera genérica, la '084 reveló una unión variable del enlazador como se evidenció por la no limitación de alguna posición en la unión del enlazador en la fórmula I (ver col.1). Por lo tanto, guiado por las especies ejemplificadas y la enseñanza genérica, una persona con conocimientos ordinarios en el arte está en posesión del isómero de posición 3 de las presentes reivindicaciones.							
Las reivindicaciones 1-24 de nivel inventivo de acuerdo con el Artículo 33(3) del PCT, al ser obvias sobre los compuestos revelados en US 2003/0229119 para el tratamiento de la depresión, neurodegeneración, etc., (ver p.1 [0002]), unas especies que difieren de las reivindicaciones por la posición del grupo amido de enlace, que en las presentes reivindicaciones son 3-piperidil y en el ejemplo de '119 en la página 51, ejemplo 262 son compuestos 4-piperidil enlazados. De manera genérica, US '119 reveló una unión variable del enlazador como se evidenció por la no limitación de ninguna posición en la unión del enlazador en la fórmula I (ver páginas 1-4, formula I y [0067] cualquier posición de unión a los heterociclos). Por lo tanto, guiado por las especies ejemplificadas y la enseñanza genérica, una persona con conocimientos ordinarios en el arte está en posesión del isómero de posición 3 de las presentes reivindicaciones.							
Las reivindicaciones 1-24 cumplen con los criterios establecidos en el Artículo 33(4) PCT, y por ende tienen aplicabilidad industrial porque la materia objeto reivindicada puede ser hecha o usada en la industria.							

OPINIÓN ESCRITA DE LA AUTORIDAD DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL	Solicitud internacional No. PCT/US05/22307
Casilla No. VIII Ciertas observaciones sobre la solicitud internacional	
Las siguientes observaciones sobre la claridad de las reivindicaciones, descripción, y dibujos o sobre la cuestión de si las reivindicaciones están plenamente sustentadas por la descripción, son realizadas: La reivindicación 1 es objetada de acuerdo con la Regla 66.2(a)(v) del PCT por falta de claridad según el Artículo 6 del PCT porque la reivindicación 1 es indefinida por la siguiente razón: No es claro como las dos condiciones excluyentes son empleadas simultánea o separadamente porque cuando R3-R11 son hidrógeno, se aplica Q de la condición 1, mientras que cuando uno de R3-R11 no es hidrógeno, se aplica Q de la condición 2. Por lo tanto, no es claro qué es lo que está siendo excluido.	

OPINIÓN ESCRITA DE LA AUTORIDAD DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL	Solicitud internacional No. PCT/US05/22307
Casilla Suplementaria (Para ser usada cuando el espacio en cualquier cuadro anterior no sea suficiente)	
Continuación de IPC: A61K 31/445(2006.01), 31/451(2006.01), 31/495(2006.01), 31/505(2006.01), 31/47(2006.01); C07D 401/12(2006.01)	

PATENT COOPERATION TREATY

81

From the
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

To:
CHRISTINE A. GODDARD
COZEN O'CONNOR, P.C.
1900 MARKET STREET
PHILADELPHIA, PA 19103

PCT

WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

(PCT Rule 43bis.1)

Applicant's or agent's file reference INCY0021-500		Date of mailing (day/month/year) 25 APR 2006
International application No. PCT/US03/22307		FOR FURTHER ACTION See paragraph 2 below
International filing date (day/month/year) 23 June 2005 (23.06.2005)	Priority date (day/month/year) 24 June 2004 (24.06.2004)	
International Patent Classification (IPC) or both national classification and IPC IPC(8): Please See Continuation Sheet USPC: 514/252,255,256,314,318,323,330,344/238,242,336,346/152,193,198,225,226		
Applicant INCYTE CORPORATION		

1. This opinion contains indications relating to the following items:

- ☒ Box No. I Basis of the opinion
- ☐ Box No. II Priority
- ☐ Box No. III Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability
- ☒ Box No. IV Lack of unity of invention
- ☒ Box No. V Reasoned statement under Rule 43bis.1(a)(i) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement
- ☐ Box No. VI Certain documents cited
- ☐ Box No. VII Certain defects in the international application
- ☒ Box No. VIII Certain observations on the international application

2. FURTHER ACTION

If a demand for international preliminary examination is made, this opinion will be considered to be a written opinion of the International Preliminary Examining Authority ("IPEA") except that this does not apply where the applicant chooses an Authority other than this one to be the IPEA and the chosen IPEA has notified the International Bureau under Rule 66.1bis(b) that written opinions of this International Searching Authority will not be so considered.

If this opinion is, as provided above, considered to be a written opinion of the IPEA, the applicant is invited to submit to the IPEA a written reply together, where appropriate, with amendments, before the expiration of 3 months from the date of mailing of Form PCT/ISA/220 or before the expiration of 22 months from the priority date, whichever expires later.

For further options, see Form PCT/ISA/220.

3. For further details, see notes to Form PCT/ISA/220.

Name and mailing address of the ISA/US Mail Stop PCT, Attn: ISA/US Commissioner for Patents P.O. Box 1430 Alexandria, Virginia 22313-1430 Facsimile No. (571) 273-3201	Date of completion of this opinion 29 March 2006 (29.03.2006)	Authorized officer Celia Chang Telephone No. 571-272-1600
---	--	---

Form PCT/ISA/237 (cover sheet) (April 2005)

WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

International application No.

PCT/US05/22307

Box No. IV Lack of unity of invention

1. ☒ In response to the invitation (Form PCT/ISA/206) to pay additional fees the applicant has, within the applicable time limit:
 - ☐ paid additional fees
 - ☐ paid additional fees under protest and, where applicable, the protest fee
 - ☐ paid additional fees under protest but the applicable protest fee was not paid
 - ☒ not paid additional fees
2. ☐ This Authority found that the requirement of unity of invention is not complied with and chose not to invite the applicant to pay additional fees.
3. This Authority considers that the requirement of unity of invention is accordance with Rule 13.1, 13.2 and 13.3 is
 - ☐ complied with
 - ☒ not complied with for the following reasons:
See the lack of unity section of the International Search Report (Form PCT/ISA/210)

4. Consequently, this opinion has been established in respect of the following parts of the international application:

- ☐ all parts.
- ☒ the parts relating to claims Nos. 1-24 in part when Cy is any L.O. is excluded

WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

International application No.
PCT/US03/22307

Box No. V Reasoned statement under Rule 43 *bis*(a)(i) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

I. Statement

Novelty (N)	Claims 22-23	YES
	Claims 1-21, 24	NO
Inventive step (IS)	Claims NONE	YES
	Claims 1-24	NO
Industrial applicability (IA)	Claims 1-24	YES
	Claims NONE	NO

2. Citations and explanations:

Claims 1-21, 24 lacks novelty under PCT Article 33(2) as being anticipated by Meanwell CA 108:131815, See RN 113288-90-7.

Claims 22-23 meet the criteria set out in PCT Article 33(2), because the prior art that anticipated the compounds which have the particular limitation of the claims.

Claims 1-24 lack an inventive step under PCT Article 33(3) as being obvious over CA 118:255342 in view of JP 04-334357. CA 118:255342 disclosed compounds for treating dementia, which differ from the claims by its position of the amido linker, wherein the instant claims are 3-piperidyl and the example of CA 118 is 4-piperidyl. Generically, the JP04-334357 disclosed variable linker attachment as evidenced by the variation of chain length and thus the X-Y position on the ring. Therefore, guided by the exemplified species and the generic teaching, one having ordinary skill in the art is in possession of the 3-position isomer of the instant claims.

Claims 1-24 an inventive step under PCT Article 33(3) as being obvious over US 5,442,064. US 5,442,064 disclosed compounds for treating inflammation, a species which differ from the claims by its position of the amido linker, wherein the instant claims are 3-piperidyl and the example of '064 at col. 16, lines 5-6, 61-62 are 4-piperidyl linked compounds. Generically, the '064 disclosed variable linker attachment as evidenced by the no limitation of any position in the linker attachment in formula I (see col. 1). Therefore, guided by the exemplified species and the generic teaching, one having ordinary skill in the art is in possession of the 3-position isomer of the instant claims.

Claims 1-24 an inventive step under PCT Article 33(3) as being obvious over US 2003/0229119 disclosed compounds for treating depression, neurodegeneration etc. (see p.1 {0002}) a species which differ from the claims by its position of the amido linker, wherein the instant claims are 3-piperidyl and the example of '119 at page 31, example 262 is 4-piperidyl linked compounds. Generically, US '119 disclosed variable linker attachment as evidenced by the no limitation of any position in the linker attachment in formula I (see page 1-4, formula I, and {0067} any position of attachment to the heterocycles). Therefore, guided by the exemplified species and the generic teaching, one having ordinary skill in the art is in possession of the 3-position isomer of the instant claims.

Claims 1-24 meet the criteria set out in PCT Article 33(4), and thus have industrial applicability because the subject matter claimed can be made or used in industry.

WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

International application No.

PCT/US05/22307

Box No. VIII Certain observations on the international application

The following observations on the clarity of the claims, description, and drawings or on the questions whether the claims are fully supported by the description, are made:

Claim 1 is objected to under PCT Rule 66.2(a)(v) as lacking clarity under PCT Article 6 because claim 1 is indefinite for the following reason: it is unclear how the two proviso conditions are intended simultaneously or separately because when R3-R11 are hydrogen, Q of proviso 1 qualifies, while when one of R3-R11 is not hydrogen, Q of proviso 2 qualifies. Thus it is not clear what is being provided out.

**WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY**

International application No.
PCT/US05/22307

Supplemental Box

In case the space in any of the preceding boxes is not sufficient.

Continuation of IPC:

A61K 31/445(2006.01), 31/451(2006.01), 31/495(2006.01), 31/505(2006.01), 31/47(2006.01); C07D 401/12(2006.01)

NOTES TO FORM PCT/ISA/220

These Notes are intended to give the basic instructions concerning the filing of amendments under Article 19. The Notes are based on the requirements of the Patent Cooperation Treaty, the Regulations and the Administrative Instructions under that Treaty. In case of discrepancy between these Notes and these requirements, the latter are applicable. For more detailed information, see also the *PCT Applicant's Guide*, a publication of WIPO.

In these Notes, "Article," "Rule" and "Section" refer to the provisions of the PCT, the PCT Regulations and the PCT Administrative Instructions, respectively.

INSTRUCTIONS CONCERNING AMENDMENTS UNDER ARTICLE 19

The applicant has, after having received the international search report and the written opinion of the International Searching Authority, one opportunity to amend the claims of the international application. It should however be emphasized that, since all parts of the international application (claims, description and drawings) may be amended during the international preliminary examination procedure, there is usually no need to file amendments of the claims under Article 19 except where, e.g. the applicant wants the later to be published for the purposes of provisional protection or has another reason for amending the claims before international publication. Furthermore, it should be emphasized that provisional protection is available in some States only (see *PCT Applicant's Guide*, Volume I/A, Annexes B1 and B2).

The attention of the applicant is drawn to the fact that amendments to the claims under Article 19 are not allowed where the International Searching Authority has declared, under Article 17(2), that no international search report would be established (see *PCT Applicant's Guide*, Volume I/A, paragraph 296).

What parts of the international application may be amended ?

Under Article 19, only the claims may be amended.

During the international phase, the claims may also be amended (or further amended) under Article 34 before the International Preliminary Examining Authority. The description and drawings may only be amended under Article 34 before the International Preliminary Examining Authority.

Upon entry into the national phase, all parts of the international application may be amended under Article 28 or, where applicable, Article 41.

When ? Within 2 months from the date of transmittal of the international search report or 16 months from the priority date, whichever time limit expires later. It should be noted, however, that the amendments will be considered as having been received on time if they are received by the International Bureau after the expiration of the applicable time limit but before the completion of the technical preparations for international publication (Rule 46.1).

Where not to file the amendments ?

The amendments may only be filed with the International Bureau and not with the receiving Office or the International Searching Authority (Rule 46.2).

Where a demand for international preliminary examination has been/is filed, see below.

How ? Either by cancelling one or more entire claims, by adding one or more new claims or by amending the text of one or more of the claims as filed.

A replacement sheet must be submitted for each sheet of the claims which, on account of an amendment or amendments, differs from the sheet originally filed.

All the claims appearing on a replacement sheet must be numbered in Arabic numerals. Where a claim is cancelled, no renumbering of the other claims is required. In all cases where claims are renumbered, they must be numbered consecutively (Section 205(b)).

The amendments must be made in the language in which the international application is to be published.

What documents must/may accompany the amendments ?

Letter (Section 205(b)):

The amendments must be submitted with a letter

The letter will not be published with the international application and the amended claims. It should not be confused with the "Statement under Article 19(1)" (see below, under "Statement under Article 19(1)").

The letter must be in English or French, at the choice of the applicant. However, if the language of the international application is English, the letter must be in English; if the language of the international application is French, the letter must be in French.

**ANEXO EXPLICATIVO DE MODIFICACIONES A LAS
REIVINDICACIONES**

En ejercicio del derecho conferido por el Artículo 28 numeral 1 del Tratado de Cooperación en materia de Patentes PCT, atentamente me permito informar a ese Despacho que el capítulo reivindicatorio tal como fue presentado originalmente en Fase Internacional ha sido modificado.

Las modificaciones realizadas se encuentran plenamente sustentadas en la descripción de la presente invención y en este sentido, no configuran una ampliación del invento o de la divulgación contenida en la solicitud presentada.

PIPERIDINAS N-SUSTITUIDAS Y SU USO COMO FARMACÉUTICOS

RESUMEN-OBJETO Y FINALIDAD DE LA INVENCION

5 La presente invención se relaciona con inhibidores de 11- β hidroxil
esteroide deshidrogenasa tipo 1, antagonistas del receptor
mineralocorticoide (MR), y las composiciones farmacéuticas de los mismos.
Los compuestos de la invención pueden ser útiles en el tratamiento de varias
enfermedades asociadas con la expresión o actividad de la 11- β hidroxil
10 esteroide deshidrogenasa tipo 1 y/o enfermedades asociadas con el exceso
de aldosterona.

15

20

25

30

35

PIPERIDINAS N-SUSTITUIDAS Y SU USO COMO FARMACÉUTICOS

CAMPO DE LA INVENCIÓN

5

La presente invención se relaciona con moduladores de la 11- β hidroxil esteroide deshidrogenasa tipo 1 (11 β HSD1) y/o el receptor mineralocorticoide (MR), las composiciones de los mismos y los métodos para usar los mismos.

10

ANTECEDENTES DE LA INVENCIÓN

Los glucocorticoides son hormonas esteroideas que regulan el metabolismo, la función y la distribución de la grasa. En los vertebrados, los glucocorticoides también tienen efectos fisiológicos profundos y diversos en el desarrollo, neurobiología, inflamación, presión sanguínea, metabolismo y muerte celular programada. En los humanos, el principal glucocorticoide producido endógenamente es el cortisol. El cortisol se sintetiza en la zona fasciculada de la corteza adrenal bajo el control de un circuito de retroalimentación neuroendocrino de corto plazo llamado el eje hipotalámico-pituitario-adrenal (HPA). La producción adrenal de cortisol procede bajo el control de la hormona adrenocorticotrófica (ACTH), un factor producido y secretado por la pituitaria anterior. La producción de ACTH en la pituitaria anterior está en sí altamente regulada, accionada por la hormona liberadora de corticotropina (CRH) producida por el núcleo paraventricular del hipotálamo. El eje HPA mantiene las concentraciones de cortisol circulante dentro de límites restringidos, con empuje hacia adelante al máximo diurno o durante períodos de estrés, y es rápidamente atenuado por un ciclo de retroalimentación negativo resultante de la habilidad del cortisol de suprimir la producción de ACTH en la pituitaria anterior y la producción de CRH en el hipotálamo.

La aldosterona es otra hormona producida por la corteza adrenal; la aldosterona regula la homeóstasis de sodio y potasio. Hace cincuenta años se reportó un papel para el exceso de aldosterona en la enfermedad humana en una descripción del síndrome de aldosteronismo primario (Conn, (1955),

J. Lab. Clin. Med. 45: 6-17). Ahora es claro que niveles elevados de aldosterona están asociados con efectos nocivos en el corazón y riñones, y son un factor contribuyente importante a la morbilidad y mortalidad en la falla cardíaca y la hipertensión.

5

Dos miembros de la superfamilia del receptor de hormona nuclear, el receptor glucocorticoide (GR) y el receptor mineralocorticoide (MR), median la función de cortisol *in vivo*, mientras que el receptor intracelular primario para la aldosterona es el MR. Estos receptores también son referidos como "factores de transcripción dependientes de ligando", porque su funcionalidad es dependiente del receptor que es enlazado a su ligando (por ejemplo, cortisol); al enlace del ligando, estos receptores modulan directamente la transcripción mediante dominios de dedo de zinc que se enlazan a ADN y dominios de activación transcripcional.

15

Históricamente, los determinantes más importantes de la acción del glucocorticoide se atribuyeron a tres factores principales: 1) niveles circulantes de glucocorticoide (accionados principalmente por el eje HPA), 2) enlace a proteína de glucocorticoides en circulación, y 3) densidad del receptor intracelular dentro de los tejidos objetivo. Recientemente, un cuarto determinante de la función de glucocorticoide fue identificado: el metabolismo del pre-receptor específico de tejido por enzimas activadoras e inactivadoras de glucocorticoide. Estas enzimas 11-beta-hidroxiesteroide deshidrogenasa (11- β -HSD) actúan como enzimas de control de pre-receptor que modulan la activación del GR y MR mediante la regulación de las hormonas glucocorticoides. A la fecha, dos isoenzimas distintas de 11-beta-HSD han sido clonadas y catacterizadas: 11 β HSD1 (también conocida como 11-beta-HSD tipo 1, 11betaHSD1, HSD11B1, HDL, y HSD11L) y 11 β HSD2. 11 β HSD1 y 11 β HSD2 catalizan la interconversión del cortisol hormonalmente activo (corticosterona en roedores) y cortisona inactiva (11-deshidro corticosterona en roedores). La 11 β HSD1 está ampliamente distribuida en tejidos de rata y humanos; la expresión de la enzima y el mRNA correspondiente ha sido detectado en pulmones, testículos, y más abundantemente en el hígado y el tejido adiposo. La 11 β HSD1 cataliza la reacción de 11-beta-deshidrogenación y la 11-oxoreducción reversa, aunque 11 β HSD1 actúa principalmente como una oxoreductasa dependiente de

NADPH en células y tejidos intactos, catalizando la activación del cortisol de la cortisona inerte (Low et al. (1994) J. Mol. Endocrin. 13: 167-174) y se ha reportado que regula el acceso de glucocorticoide al GR. Inversamente, la expresión de 11 β HSD2 se encuentra principalmente en tejidos objetivos de mineralocorticoide tales como riñón, placenta, colon y glándula salivar, actúa como una deshidrogenasa dependiente de NAD que cataliza la inactivación de cortisol a cortisona (Albiston et al. (1994) Mol. Cell. Endocrin. 105: R11-R17), y se ha encontrado que protege el MR del exceso de glucocorticoide, tal como niveles altos de cortisol activo de receptor (Blum, et al., (2003) Prog. Nucl. Acid Res. Mol. Biol. 75:173-216).

In vitro, el MR enlaza el cortisol y la aldosterona con igual afinidad. La especificidad de tejido de la actividad de aldosterona, sin embargo, es conferida por la expresión de 11 β HSD2 (Funder et al. (1988), Science 242: 583-585). La inactivación de cortisol a cortisona por 11 β HSD2 en el sitio del MR permite que la aldosterona se enlace a este receptor *in vivo*. El enlace de aldosterona al MR produce la disociación del MR activado por ligando de un complejo de multiproteína que contiene proteínas chaperonas, la traslocación del MR en el núcleo, y su enlace a elementos de respuesta de hormona en regiones reguladoras de promotores de gen objetivo. Dentro del nefrón distal del riñón, la inducción de la expresión de la quinasa-1 (sgk-1) inducible por suero y glucocorticoide conduce a la absorción de iones Na⁺ y agua a través del canal de sodio epitelial, así como la excreción de potasio con posterior expansión de volumen e hipertensión (Bhargava et al., (2001), Endo 142: 1587-1594).

En humanos, las concentraciones de aldosterona elevadas están asociadas con la disfunción endotelial, infarto al miocardio, atrofia ventricular izquierda, y muerte. En intentos por modular estos efectos de enfermedad, se han adoptado estrategias de intervención múltiple para controlar la sobreactividad de aldosterona y atenuar la hipertensión resultante y sus consecuencias cardiovasculares asociadas. La inhibición de la enzima convertidora de angiotensina (ACE) y el bloqueo del receptor de angiotensina tipo 1 (AT1R) son dos estrategias que impactan directamente el sistema renina-angiotensina-aldosterona (RAAS). Sin embargo, aunque la inhibición de ACE y el antagonismo de AT1R reduce inicialmente las

concentraciones de aldosterona, concentraciones circulantes de esta hormona retornan a los niveles de línea basal con terapia crónica (conocida como "escape de aldosterona"). En forma importante, la co-administración del antagonista de MR Espironolactona o Eplerenona bloquea directamente los efectos nocivos de este mecanismo de escape y reduce dramáticamente la mortalidad del paciente (Pitt et al., New England J. Med. (1999), 341: 709-719; Pitt et al., New England J. Med. (2003), 348: 1309-1321). Por lo tanto, el antagonismo de MR puede ser una estrategia de tratamiento importante para muchos pacientes con hipertensión y enfermedad cardiovascular, particularmente aquellos pacientes hipertensos en riesgo de daño de órgano objetivo.

Las mutaciones de cualquiera de los genes que codifican las enzimas 11-beta-HSD están asociadas con la patología humana. Por ejemplo, la 11 β HSD2 está expresada en tejidos sensibles a la aldosterona tal como el nefrón distal, glándula salival, y mucosa colónica en donde su actividad de cortisol deshidrogenasa sirve para proteger el MR no selectivo intrínsecamente de ocupación ilícita por el cortisol (Edwards et al. (1988) Lancet 2: 986-989). Los individuos con mutaciones en la 11 β HSD2 son deficientes en esta actividad de inactivación por cortisol y, como resultado, presentan un síndrome de exceso de mineralocorticoide aparente (también referido como "SAME") caracterizado por hipertensión, hipercalemia, y retención de sodio (Wilson et al. (1998) Proc. Natl. Acad. Sci. 95: 10200-10205). Asimismo, las mutaciones en 11 β HSD1, un regulador primario de la biodisponibilidad de glucocorticoide específico de tejido, y en el gen que codifica una enzima generadora de NADPH co-localizada, hexosa 6-fosfato deshidrogenasa (H6PD), puede producir deficiencia en la cortisona reductasa (CRD), en la cual la activación de cortisona a cortisol no ocurre, produciendo un exceso de andrógeno mediado por adrenocorticotropina. Los pacientes con CRD excretan virtualmente todos los glucocorticoides como metabolitos de cortisona (tetrahydrocortisona) con bajos o ausencia de metabolitos de cortisol (tetrahydrocortisoles). Cuando son sometidos a cortisona oral, los pacientes con CRD exhiben concentraciones de cortisol en plasma anormalmente bajos. Estos individuos presentan, con exceso de andrógeno mediado por ACTH (hirsutismo, irregularidad menstrual,

hiperandrogenismo), un fenotipo que se asemeja al síndrome de ovario poliquístico (PCOS) (Draper et al. (2003) Nat. Genet. 34: 434-439).

La importancia del eje HPA en el control de las excursiones de glucocorticoide es evidente a partir del hecho que el deterioro de la homeóstasis en el eje HPA por cualquier secreción en exceso o deficiente o acción produce el síndrome de Cushing o la enfermedad de Addison, respectivamente (Miller y Chrousos (2001) *Endocrinology and Metabolism*, eds. Felig y Frohman (McGraw-Hill, New York), 4th Ed.: 387-524). Los pacientes con síndrome de Cushing (una enfermedad rara caracterizada por exceso de glucocorticoide sistémico que origina tumores adrenales o pituitarios) o que reciben terapia de glucocorticoide desarrollan obesidad grasa visceral reversible. De manera interesante, el fenotipo de los pacientes con síndrome de Cushing se asemeja cercanamente con el síndrome metabólico de Reaven (también conocido como el Síndrome X o síndrome de resistencia a la insulina) cuyos síntomas incluyen obesidad visceral, intolerancia a la glucosa, resistencia a la insulina, hipertensión, diabetes tipo 2 e hiperlipidemia (Reaven (1993) *Ann. Rev. Med.* 44: 121-131). Sin embargo, el papel de los glucocorticoides en las formas corrientes de obesidad humana ha permanecido poco claro porque las concentraciones de glucocorticoide circulante no son elevadas en la mayoría de los pacientes con síndrome metabólico. De hecho, la acción de glucocorticoide en el tejido objetivo depende no solamente de los niveles circulantes sino que también de la concentración intracelular, la acción mejorada localmente de los glucocorticoides en el tejido adiposo y músculo esquelético ha sido demostrada en el síndrome metabólico. Se ha acumulado evidencia que la actividad de la enzima de 11β HSD1, que regenera los glucocorticoides activos desde formas inactivas, y juega un papel central en la regulación de la concentración de glucocorticoide intracelular, es comúnmente elevada en depósitos de grasa de individuos obesos. Esto sugiere un papel para la reactivación del glucocorticoide local en la obesidad y el síndrome metabólico.

Dada la habilidad de 11β HSD1 para regenerar el cortisol de la cortisona circulante inerte, se ha dado atención considerable a su papel en la amplificación de la función de glucocorticoide. La 11β HSD1 está expresada

en muchos tejidos ricos en GR claves, incluyendo tejidos de importancia metabólica considerable tales como hígado, adiposo, y músculo esquelético, y, como tal, se ha postulado que ayuda en la potenciación específica al tejido del antagonismo mediado por glucocorticoide de la función de insulina.

5 Considerando a) la similitud fenotípica entre el exceso de glucocorticoide (síndrome de Cushing) y el síndrome metabólico con glucocorticoides circulantes normales en el último, así como b) la habilidad de 11β HSD1 para general cortisol activo a partir de cortisona inactiva en una manera específica al tejido, se ha sugerido que la obesidad central y las complicaciones

10 metabólicas asociadas en el síndrome X resultantes de la actividad aumentada de 11β HSD1 dentro del tejido adiposo, produce "la enfermedad de Cushing del omento" (Bujalska et al. (1997) Lancet 349: 1210-1213). De hecho, se ha mostrado que la 11β HSD1 está regulada ascendentemente en el tejido adiposo de roedores y humanos obesos (Livingstone et al. (2000)

15 Endocrinology 131: 560-563; Rask et al. (2001) J. Clin. Endocrinol. Metab. 86: 1418-1421; Lindsay et al. (2003) J. Clin. Endocrinol. Metab. 88: 2738-2744; Wake et al. (2003) J. Clin. Endocrinol. Metab. 88: 3983-3988).

Soporte adicional para esta noción viene de estudios en modelos

20 transgénicos de ratón. La sobreexpresión específica adiposa de 11β HSD1 bajo el control del promotor aP2 en ratón produce un fenotipo destacadamente reminiscente al síndrome metabólico humano (Masuzaki et al. (2001) Science 294: 2166-2170; Masuzaki et al. (2003) J. Clinical Invest. 112: 83-90). En forma importante, este fenotipo ocurre sin un aumento en la

25 corticosterona circulante total, pero más bien es accionado por una producción local de corticosterona dentro de los depósitos adiposos. La actividad aumentada de 11β HSD1 en estos ratones (2-3 veces) es muy similar a la observada en la obesidad humana (Rask et al. (2001) J. Clin. Endocrinol. Metab. 86: 1418-1421). Esto sugiere que la conversión mediada

30 por 11β HSD1 local del glucocorticoide inerte al glucocorticoide activo puede tener influencias profundas en la sensibilidad a la insulina corporal total.

Basado en estos datos, se predeciría que la pérdida de 11β HSD1 conduciría a un aumento en la sensibilidad a la insulina y la tolerancia a la

35 glucosa debido a una deficiencia específica de tejido de los niveles de glucocorticoide activo. Esto es, de hecho, el caso mostrado en estudios con

ratones deficientes en 11 β HSD1 producidos mediante recombinación homóloga (Kotelevstev et al. (1997) Proc. Natl. Acad. Sci. 94: 14924-14929; Morton et al. (2001) J. Biol. Chem. 276: 41293-41300; Morton et al. (2004) Diabetes 53: 931-938). Estos ratones carecen completamente de actividad

5 de 11-ceto reductasa, confirmando que 11 β HSD1 codifica la única actividad capaz de generar corticosterona activa a partir de 11-deshidrocorticosterona inerte. Los ratones deficientes de 11 β HSD1 son resistentes a la hiperglicemia inducida por dieta y estrés, exhiben inducción atenuada de enzimas gluconeogénicas hepáticas (PEPCK, G6P), muestran sensibilidad a

10 la insulina aumentada dentro del adiposo, y tienen un perfil de lípido mejorado (triglicéridos disminuidos y HDL cardio protector aumentado). Adicionalmente, estos animales muestran resistencia a la obesidad inducida por dieta alta en grasa. Tomados juntos, estos estudios de ratones transgénicos confirman un papel para la reactivación local de los

15 glucocorticoides en el control de la sensibilidad a la insulina hepática y periférica, y sugieren que la inhibición de la actividad de 11 β HSD1 puede probar beneficios en el tratamiento de un número de trastornos relacionados con glucocorticoides, incluyendo obesidad, resistencia a la insulina, hiperglicemia, e hiperlipidemia.

20

Los datos que soportan esta hipótesis han sido publicados. Recientemente, se reportó que 11 β HSD1 juega un papel en la patogénesis de la obesidad central y la aparición del síndrome metabólico en humanos. La expresión aumentada del gen de 11 β HSD1 está asociada con

25 anomalías metabólicas en mujeres obesas y se sospecha que esa expresión aumentada de este gen contribuye con la conversión local aumentada de cortisona a cortisol en tejido adiposo de individuos obesos (Engeli, et al., (2004) Obes. Res. 12: 9-17).

30

Una nueva clase de inhibidores de 11 β HSD1, los arilsulfonamidotiazoles, mostró mejorar la sensibilidad a la insulina hepática y reducir los niveles de glucosa en la sangre en cepas de ratones hiperglicémicos (Barf et al. (2002) J. Med. Chem. 45: 3813-3815; Alberts et al. Endocrinology (2003) 144: 4755-4762). Adicionalmente, recientemente se

35 reportó que los inhibidores selectivos de 11 β HSD1 pueden mejorar la hiperglicemia severa en ratones obesos genéticamente diabéticos. Así,

11 β HSD1 es un objetivo farmacéutico prometedor para el tratamiento del Síndrome Metabólico (Masuzaki, et al., (2003) Curr. Drug Targets Immune Endocr. Metabol. Disord. 3: 255-62).

5 A. Obesidad y síndrome metabólico

Como se describió anteriormente, múltiples líneas de evidencia sugieren que la inhibición de la actividad de 11 β HSD1 puede ser efectiva para combatir la obesidad y/o aspectos del grupo del síndrome metabólico, incluyendo intolerancia a la glucosa, resistencia a la insulina, hiperglicemia, hipertensión, y/o hiperlipidemia. Los glucocorticoides son antagonistas conocidos de la acción de la insulina, y las reducciones en los niveles de glucocorticoide local por la inhibición de conversión de cortisona intracelular a cortisol deben aumentar la sensibilidad a la insulina hepática y/o periférica y potencialmente reducir la adiposidad visceral. Como se describió anteriormente, los ratones excluidos de 11 β HSD1 son resistentes a la hiperglicemia, exhiben inducción atenuada de las enzimas gluconeogénicas hepáticas clave, muestran sensibilidad a la insulina marcadamente aumentada en el adiposo, y tienen un perfil de lípido mejorado. Adicionalmente, estos animales muestran resistencia a la obesidad inducida por la dieta alta en grasa (Kotelevstev et al. (1997) Proc. Natl. Acad. Sci. 94: 14924-14929; Morton et al. (2001) J. Biol. Chem. 276: 41293-41300; Morton et al. (2004) Diabetes 53: 931-938). Así, se predice que la inhibición de 11 β HSD1 tiene múltiples efectos benéficos en el hígado, adiposo, y/o músculo esquelético, particularmente relacionado con el alivio de componente(s) del síndrome metabólico y/o la obesidad.

B. Función pancreática

Los glucocorticoides son conocidos por inhibir la secreción estimulada por glucosa de insulina desde las células beta pancreáticas (Billaudel y Sutter (1979) Horm. Metab. Res. 11: 555-560). En ratas con síndrome de Cushing y Zucker *fa/fa* diabéticas, la secreción de insulina estimulada por glucosa es marcadamente reducida (Ogawa et al. (1992) J. Clin. Invest. 90: 497-504). Se ha reportado el mRNA de 11 β HSD1 y la actividad en las células islote pancreáticas de ratones ob/ob y la inhibición de esta actividad

con carbenoxolona, un inhibidor de 11 β HSD1, mejora la liberación de insulina estimulada por glucosa (Davani et al. (2000) J. Biol. Chem. 275: 34841-34844). Así, se predice que la inhibición de 11 β HSD1 tiene efectos benéficos en el páncreas, incluyendo el mejoramiento de la liberación de insulina estimulada por glucosa.

C. Cognición y demencia

El deterioro cognitivo leve es una característica común del envejecimiento que puede ser finalmente relacionada con la progresión de la demencia. En animales y humanos ancianos, las diferencias inter-individuo en la función cognitiva general han estado ligadas a la variabilidad en la exposición a largo plazo a glucocorticoides (Lupien et al. (1998) Nat. Neurosci. 1: 69-73). Además, se ha propuesto que la disregulación del eje HPA que produce exposición crónica a exceso de glucocorticoide en ciertas subregiones del cerebro contribuye con la disminución de la función cognitiva (McEwen y Sapolsky (1995) Curr. Opin. Neurobiol. 5: 205-216). La 11 β HSD1 es abundante en el cerebro, y está expresada en múltiples subregiones incluyendo el hipocampo, la corteza frontal, y el cerebelo (Sandeep et al. (2004) Proc. Natl. Acad. Sci. Early Edition: 1-6). El tratamiento de células hipocampales primarias con el inhibidor de 11 β HSD1 carbenoxolona protege las células de la exacerbación mediada por glucocorticoide de la neurotoxicidad excitatoria por amino ácido (Rajan et al. (1996) J. Neurosci. 16: 65-70). Adicionalmente, los ratones deficientes de 11 β HSD1 están protegidos de la disfunción hipocampal asociada con glucocorticoide que está asociada con el envejecimiento (Yau et al. (2001) Proc. Natl. Acad. Sci. 98: 4716-4721). En dos estudios aleatorios, doble ciego, cruzado controlado con placebo, la administración de carbenoxolona mejoró la fluencia verbal y la memoria verbal (Sandeep et al. (2004) Proc. Natl. Acad. Sci. Early Edition: 1-6). Así, se predice que la inhibición de 11 β HSD1 reduce la exposición a glucocorticoides en el cerebro y protege contra efectos de glucocorticoide nocivos sobre la función neuronal, incluyendo deterioro cognitivo, demencia, y/o depresión.

D. Presión Intra-ocular

Los glucocorticoides se pueden usar tópicamente y sistémicamente para una amplia variedad de condiciones en oftalmología clínica. Una complicación particular con estos regímenes de tratamiento es el glaucoma inducido por corticosteroide. Esta patología está caracterizada por un aumento significativo en la presión intra-ocular (IOP). En su forma más avanzada y no tratada, la IOP puede conducir a pérdida del campo visual parcial y eventualmente ceguera. La IOP se produce por la relación entre la producción del humor acuoso y el drenaje. La producción del humor acuoso ocurre en las células epiteliales no pigmentadas (NPE) y su drenaje es a través de las células de la malla trabecular. La 11 β HSD1 ha sido localizada en las células NPE (Stokes et al. (2000) Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 41: 1629-1683; Rauz et al. (2001) Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 42: 2037-2042) y su función es probablemente relevante a la amplificación de la actividad de glucocorticoide dentro de estas células. Esta noción ha sido confirmada mediante la observación que la concentración de cortisol libre excede en gran medida la de la cortisona en el humor acuoso (relación 14:1). La significancia funcional de 11 β HSD1 en el ojo ha sido evaluada usando el inhibidor carbenoxolona en voluntarios saludables (Rauz et al. (2001) Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 42: 2037-2042). Después de siete días de tratamiento con carbenoxolona, la IOP se redujo en 18%. Así, se predice que la inhibición de 11 β HSD1 en el ojo reduce las concentraciones de glucocorticoide local e IOP, produciendo efectos benéficos en el manejo del glaucoma y otros trastornos visuales.

E. Hipertensión

Se ha propuesto que las sustancias hipertensas derivadas de adipocito hipertensivo tales como leptina y angiotensinógeno están involucradas en la patogénesis de la hipertensión relacionada con la obesidad (Matsuzawa et al. (1999) Ann. N.Y. Acad. Sci. 892: 146-154; Wajchenberg (2000) Endocr. Rev. 21: 697-738). La leptina, que es secretada en exceso en ratones transgénicos aP2-11 β HSD1 (Masuzaki et al. (2003) J. Clinical Invest. 112: 83-90), puede activar varias rutas del sistema nervioso simpático, incluyendo aquellas que regulan la presión sanguínea

(Matsuzawa et al. (1999) Ann. N.Y. Acad. Sci. 892: 146-154). Adicionalmente, se ha mostrado que el sistema renina-angiotensina (RAS) es un determinante importante de la presión sanguínea (Walker et al. (1979) Hypertension 1: 287-291). El angiotensinógeno, que se produce en el hígado y tejido adiposo, es el sustrato clave para la renina y dirige la activación de RAS. Los niveles de angiotensinógeno en el plasma son marcadamente elevados en ratones transgénicos aP2-11 β HSD1, como son de angiotensina II y aldosterona (Masuzaki et al. (2003) J. Clinical Invest. 112: 83-90). Estas fuerzas probablemente impulsan la presión sanguínea observada en ratones transgénicos aP2-11 β HSD1. El tratamiento de estos ratones con dosis bajas de un antagonista del receptor de angiotensina II elimina esta hipertensión (Masuzaki et al. (2003) J. Clinical Invest. 112: 83-90). Estos datos ilustran la importancia de la reactivación del glucocorticoide local en el tejido adiposo y el hígado, y sugiere que la hipertensión puede ser causada o exacerbada por la actividad de 11 β HSD1. Así, se predice que la inhibición de 11 β HSD1 y reducción en los niveles de glucocorticoide adiposo y/o hepático tiene efectos benéficos en la hipertensión y los trastornos cardiovasculares relacionados con la hipertensión.

20 F. Enfermedad ósea

Los glucocorticoides pueden tener efectos adversos en los tejidos esqueléticos. La exposición continua a dosis de glucocorticoide incluso moderadas puede producir osteoporosis (Cannalis (1996) J. Clin. Endocrinol. Metab. 81: 3441-3447) y riesgo aumentado a fracturas. Experimentos *in vitro* confirman los efectos nocivos de los glucocorticoides en las células de resorción ósea (también conocidas como osteoclastos) y las células formadoras de hueso (osteoblastos). Se ha mostrado que la 11 β HSD1 está presente en cultivos de osteoblastos primarios humanos así como en células de hueso adulto, probablemente una mezcla de osteoclastos y osteoblastos (Cooper et al. (2000) Bone 27: 375-381), y se ha mostrado que el inhibidor de 11 β HSD1 carbenoxolona atenúa los efectos negativos de los glucocorticoides en la formación de nódulos oseos (Bellows et al. (1998) Bone 23: 119-125). Así, se predice que la inhibición de 11 β HSD1 disminuye la concentración de glucocorticoide local dentro de los osteoblastos y

osteoclastos, produciendo efectos benéficos en varias formas de enfermedad ósea, incluyendo osteoporosis.

5 Los inhibidores de molécula pequeña de 11 β HSD1 están siendo desarrollados actualmente para tratar o prevenir enfermedades relacionadas con 11 β HSD1 tales como las descritas anteriormente. Por ejemplo, ciertos inhibidores basados en amida se reportan en WO 2004/089470, WO 2004/089896, WO 2004/056745, y WO 2004/065351.

10 Los antagonistas de 11 β HSD1 han sido evaluados en ensayos clínicos humanos (Kurukulasuriya, et al., (2003) Curr. Med. Chem. 10: 123-53).

15 A la luz de los datos experimentales que indican un papel para la 11 β HSD1 en trastornos relacionados con glucocorticoide, el síndrome metabólico, hipertensión, obesidad, resistencia a la insulina, hiperglicemia, hiperlipidemia, diabetes tipo 2, exceso de andrógeno (hirsutismo, irregularidad menstrual, hiperandrogenismo) y síndrome de ovario poliquístico (PCOS), son deseables agentes terapéuticos destinados al
20 aumento o supresión de estas rutas metabólicas, modulando la trasducción de señal de glucocorticoide en el nivel de 11 β HSD1.

Adicionalmente, como el MR se enlaza a la aldosterona (su ligando natural) y al cortisol con afinidades iguales, los compuestos que están
25 diseñados para interactuar con el sitio activo de 11 β HSD1 (que se enlaza a la cortisona/cortisol) también pueden interactuar con el MR y actuar como antagonistas. Como el MR está implicado en la falla cardíaca, hipertensión, y patologías relacionadas incluyendo aterosclerosis, arteriosclerosis, enfermedad de arteria coronaria, trombosis, angina, enfermedad vascular
30 periférica, daño de pared vascular, y apoplejía, los antagonistas de MR son deseables y también pueden ser útiles en el tratamiento de patologías cardiovasculares, renales, e inflamatorias complejas incluyendo trastornos del metabolismo de lípido incluyendo dislipidemia o hiperlipoproteínaemia, dislipidemia diabética, dislipidemia mixta, hipercolesterolemia,
35 hipertrigliceridemia, así como aquellas asociadas con la diabetes tipo 1,

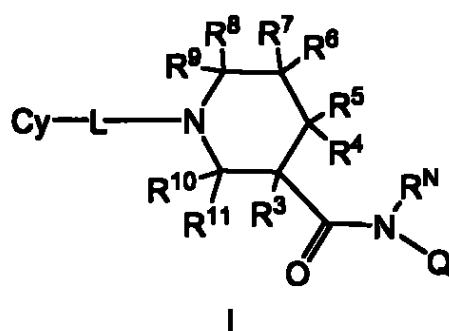
diabetes tipo 2, obesidad, síndrome metabólico, y resistencia a la insulina, y y daño general de órgano objetivo relacionado con la aldosterona.

Como se evidencia aquí, hay una necesidad continua de fármacos
5 nuevos y mejorados que marcan 11 β HSD1 y/o MR. Los compuestos, composiciones y métodos descritos aquí ayudan a cumplir esta y otras necesidades.

RESUMEN DE LA INVENCION

10

La presente invención provee, *inter alia*, compuestos de Formula I:



15

o sales farmacéuticamente aceptables o profármacos del mismo, en donde los miembros constitutivos se definen aquí.

La presente invención provee además composiciones que
20 comprenden los compuestos de la invención y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

La presente invención provee además métodos para modular
11 β HSD1 o MR contactando dicha 11 β HSD1 o MR con un compuesto de la
25 invención.

La presente invención provee además métodos para inhibir 11 β HSD1 o MR contactando dicha 11 β HSD1 o MR con un compuesto de la invención.

30 La presente invención provee además métodos para inhibir la conversión de cortisona a cortisol en una célula.

La presente invención provee además métodos para inhibir la producción de cortisol en una célula.

La presente invención provee además métodos para aumentar la
5 sensibilidad a la insulina en una célula.

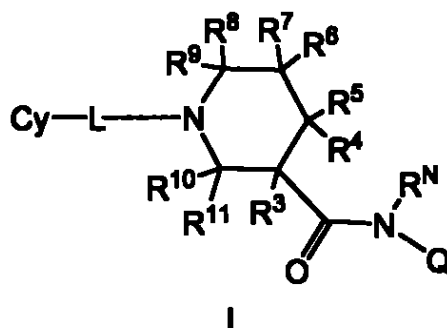
La presente invención provee además métodos para tratar enfermedades asociadas con la actividad o expresión de 11 β HSD1 o MR.

10 La presente invención provee además los compuestos y las composiciones de la invención para uso en terapia.

La presente invención provee además los compuestos o composiciones de la invención para uso en la preparación de un
15 medicamento para uso en terapia.

DESCRIPCION DETALLADA

La presente invención está dirigida, *inter alia*, a compuestos de
20 Formula I:



25 o sal farmacéuticamente aceptable o profármaco del mismo, en donde:

Cy es arilo, heteroarilo, cicloalquilo, o heterocicloalquilo, cada uno opcionalmente sustituido por 1, 2, 3, 4 o 5 -W-X-Y-Z;

30 L está ausente, es SO₂, C(O), C(O)O o C(O)NR⁹;

Q es cicloalquilo o heterocicloalquilo, cada uno opcionalmente sustituido por 1, 2, 3, 4 o 5 $-W'-X'-Y'-Z'$;

o Q es $-(CR^{1a}R^{1b})_m-A$;

5

A es arilo, heteroarilo, cicloalquilo o heterocicloalquilo, cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 o 5 $-W'-X'-Y'-Z'$;

10 R^{1a} y R^{1b} son cada uno, independientemente H, halo, OH, alquilo C_{1-4} , haloalquilo C_{1-4} , hidroxialquilo C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} , haloalcoxi C_{1-4} , o hidroxialcoxi C_{1-4} ,

m es 1, 2, 3 o 4;

15 R^N es H, alquilo C_{1-6} , arilo, heteroarilo, cicloalquilo C_{3-7} , heterocicloalquilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, (cicloalquil C_{3-7})alquilo o heterocicloalquilalquilo,

20 R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 , R^{10} y R^{11} son cada uno, independientemente, H o $OC(O)R^a$, $OC(O)OR^b$, $C(O)OR^b$, $OC(O)NR^cR^d$, NR^cR^d , $NR^cC(O)R^a$, $NR^cC(O)OR^b$, $S(O)R^a$, $S(O)NR^cR^d$, $S(O)_2R^a$, $S(O)_2NR^cR^d$, OR^b , SR^b , alquilo C_{1-10} , haloalquilo C_{1-10} , alquenilo C_{2-10} , alquinilo C_{2-10} , arilo, cicloalquilo, heteroarilo, heterocicloalquilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, cicloalquilalquilo o heterocicloalquilalquilo, en donde dicho
25 alquilo C_{1-10} , haloalquilo C_{1-10} , alquenilo C_{2-10} , alquinilo C_{2-10} , arilo, cicloalquilo, heteroarilo, heterocicloalquilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, cicloalquilalquilo o heterocicloalquilalquilo está opcionalmente sustituido por R^{14} ;

30 o R^4 y R^5 junto con el átomo de carbono al cual están unidos forman un grupo cicloalquilo o heterocicloalquilo de 3-14 miembros que está opcionalmente sustituido por R^{14} ;

35 o R^6 y R^7 junto con el átomo de carbono al cual están unidos forman un grupo cicloalquilo o heterocicloalquilo de 3-14 miembros que está opcionalmente sustituido por R^{14} ;

o R^8 y R^9 junto con el átomo de carbono al cual están unidos forman un grupo cicloalquilo o heterocicloalquilo de 3-14 miembros que está opcionalmente sustituido por R^{14} ;

- 5 o R^{10} y R^{11} junto con el átomo de carbono al cual están unidos forman un grupo cicloalquilo o heterocicloalquilo de 3-14 miembros que está opcionalmente sustituido por R^{14} ;

- 10 o R^4 y R^8 junto con el átomo de carbono al cual están unidos forman un grupo cicloalquilo fusionado de 3-7 miembros o grupo heterocicloalquilo fusionado de 3-7 miembros que está opcionalmente sustituido por R^{14} ;

- 15 o R^5 y R^8 junto con el átomo de carbono al cual están unidos forman un grupo cicloalquilo fusionado de 3-7 miembros o grupo heterocicloalquilo fusionado de 3-7 miembros que está opcionalmente sustituido por R^{14} ;

o R^4 y R^9 juntos forman un puente de alquileo C_{1-3} que está opcionalmente sustituido por R^{14} ;

- 20 o R^4 y R^{10} juntos forman un puente de alquileo C_{1-3} que está opcionalmente sustituido por R^{14} ;

o R^3 y R^7 juntos forman un puente de alquileo C_{1-3} que está opcionalmente sustituido por R^{14} ;

- 25 o R^3 y R^9 juntos forman un puente de alquileo C_{1-3} que está opcionalmente sustituido por R^{14} ;

- 30 o R^6 y R^{10} juntos forman un puente de alquileo C_{1-3} que está opcionalmente sustituido por R^{14} ;

o R^9 y R^{10} juntos forman un puente de alquileo C_{1-3} que está opcionalmente sustituido por R^{14} ;

- 35 R^{14} es halo, alquilo C_{1-4} , haloalquilo C_{1-4} , arilo, cicloalquilo, heteroarilo, heterocicloalquilo, CN, NO_2 , OR^a , SR^a , $C(O)R^b$, $C(O)NR^cR^d$, $C(O)OR^e$.

$OC(O)R^b$, $OC(O)NR^cR^d$, NR^cR^d , $NR^cC(O)R^d$, $NR^cC(O)OR^a$, $S(O)R^b$, $S(O)NR^cR^d$, $S(O)_2R^b$, o $S(O)_2NR^cR^d$;

W, W' y W'' son cada uno, independientemente, ausente, alquilenilo
 5 C₁₋₆, alquenilenilo C₂₋₆, alquinilenilo C₂₋₆, O, S, NR^o, CO, COO, CONR^o, SO,
 SO₂, SONR^o, o NR^oCONRⁱ, en donde dicho alquilenilo C₁₋₆, alquenilenilo
 C₂₋₆, alquinilenilo C₂₋₆ están cada uno opcionalmente sustituido por 1, 2 o 3
 halo, OH, alcoxi C₁₋₄, haloalcoxi C₁₋₄, amino, alquilamino C₁₋₄ o dialquilamino
 C₂₋₆;

10

X, X' y X'' son cada uno, independientemente, ausente, alquilenilo
 C₁₋₆, alquenilenilo C₂₋₆, alquinilenilo C₂₋₆, arilo, cicloalquilo, heteroarilo, o
 heterocicloalquilo, en donde dichos alquilenilo C₁₋₆, alquenilenilo C₂₋₆,
 alquinilenilo C₂₋₆, cicloalquilo, heteroarilo o heterocicloalquilo están
 15 opcionalmente sustituidos por uno o más halo, CN, NO₂, OH, alcoxi C₁₋₄,
 haloalcoxi C₁₋₄, amino, alquilamino C₁₋₄ o dialquilamino C₂₋₆;

Y, Y' y Y'' son cada uno, independientemente, ausente, alquilenilo
 C₁₋₆, alquenilenilo C₂₋₆, alquinilenilo C₂₋₆, O, S, NR^o, CO, COO, CONR^o, SO,
 20 SO₂, SONR^o, o NR^oCONRⁱ, en donde dicho alquilenilo C₁₋₆, alquenilenilo
 C₂₋₆, alquinilenilo C₂₋₆ están cada uno opcionalmente sustituidos por 1, 2 o 3
 halo, OH, alcoxi C₁₋₄, haloalcoxi C₁₋₄, amino, alquilamino C₁₋₄ o dialquilamino
 C₂₋₆;

25 Z, Z' y Z'' son cada uno, independientemente, H, halo, CN, NO₂, OH,
 alcoxi C₁₋₄, haloalcoxi C₁₋₄, amino, alquilamino C₁₋₄, dialquilamino C₂₋₆, alquilo
 C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, arilo, cicloalquilo, heteroarilo o
 heterocicloalquilo, en donde dicho alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆,
 arilo, cicloalquilo, heteroarilo o heterocicloalquilo está opcionalmente
 30 sustituido por 1, 2 o 3 halo, alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆,
 haloalquilo C₁₋₄, arilo, cicloalquilo, heteroarilo, heterocicloalquilo, CN, NO₂,
 OR^a, SR^a, C(O)R^b, C(O)NR^cR^d, C(O)OR^a, OC(O)R^b, OC(O)NR^cR^d, NR^cR^d,
 NR^cC(O)R^d, NR^cC(O)OR^a, S(O)R^b, S(O)NR^cR^d, S(O)₂R^b, o S(O)₂NR^cR^d;

35 en donde dos -W-X-Y-Z unidos al mismo átomo opcionalmente
 forman un grupo cicloalquilo o heterocicloalquilo de 3-14 miembros cada uno
 opcionalmente sustituido por 1, 2 o 3 -W''-X''-Y''-Z'';

en donde dos $-W'-X'-Y'-Z'$ unidos al mismo átomo opcionalmente forman un grupo cicloalquilo o heterocicloalquilo de 3-14 miembros opcionalmente sustituido por 1, 2 o 3 $-W''-X''-Y''-Z''$;

5

en donde $-W-X-Y-Z$ es diferente de H;

en donde $-W'-X'-Y'-Z'$ es diferente de H;

en donde $-W''-X''-Y''-Z''$ es diferente de H;

10 R^a y R^a' son cada uno, independientemente, H, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , arilo, cicloalquilo, heteroarilo o heterocicloalquilo; el heterocicloalquilo, heterocicloalquilalquilo están opcionalmente sustituidos con H, OH, amino, halo, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, cicloalquilo o
15 heterocicloalquilo;

R^b y R^b' son cada uno, independientemente, H, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , arilo, cicloalquilo, heteroarilo, heterocicloalquilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, cicloalquilalquilo o
20 heterocicloalquilalquilo, en donde dicho alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , arilo, cicloalquilo, heteroarilo, heterocicloalquilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, cicloalquilalquilo o heterocicloalquilalquilo está opcionalmente sustituido con H, OH, amino, halo, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, cicloalquilo o
25 heterocicloalquilo;

R^c y R^c' son cada uno, independientemente, H, alquilo C_{1-10} , haloalquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , arilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, cicloalquilalquilo o
30 heterocicloalquilalquilo, en donde dicho alquilo C_{1-10} , haloalquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , arilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, cicloalquilalquilo o heterocicloalquilalquilo está opcionalmente sustituido con H, OH, amino, halo, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, cicloalquilo o
35 heterocicloalquilo;

o R^c y R^d junto con el átomo de N al cual están unidos forman un grupo heterocicloalquilo de 4, 5, 6 o 7 miembros;

R^c y R^d son cada uno, independientemente, H, alquilo C_{1-10} , haloalquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , arilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, cicloalquilalquilo o heterocicloalquilalquilo, en donde dicho alquilo C_{1-10} , haloalquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , arilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, cicloalquilalquilo o heterocicloalquilalquilo está opcionalmente sustituido con H, OH, amino, halo, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, cicloalquilo o heterocicloalquilo;

o R^c y R^d junto con el átomo de N al cual están unidos forman un grupo heterocicloalquilo de 4, 5, 6 o 7 miembros;

R^e y R^f son cada uno, independientemente, H, alquilo C_{1-10} , haloalquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , arilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, cicloalquilalquilo o heterocicloalquilalquilo, en donde dicho alquilo C_{1-10} , haloalquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , arilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, cicloalquilalquilo o heterocicloalquilalquilo está opcionalmente sustituido con H, OH, amino, halo, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, cicloalquilo o heterocicloalquilo;

o R^e y R^f junto con el átomo de N al cual están unidos forman un grupo heterocicloalquilo de 4, 5, 6 o 7 miembros;

R^g es H, alquilo C_{1-6} , arilo, heteroarilo, cicloalquilo C_{3-7} , heterocicloalquilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, (cicloalquilo C_{3-7})alquilo o heterocicloalquilalquilo;

En algunas realizaciones, cuando Q es $-(CR^{1a}R^{1b})_m-A$, al menos uno de R^{1a} y R^{1b} es diferente de H;

En algunas realizaciones, cuando Q es cicloalquilo C₃₋₈ no sustituido; adamantilo; 1,2,3,4-tetrahidro-1-naftaneno; biciclo[2.2.1]hept-2-ilo; 2-metilciclohexilo; o 1-etilnilciclohexilo; al menos uno de R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹, R¹⁰ y R¹¹ es diferente de H.

5

En algunas realizaciones, cuando cada uno de R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹, R¹⁰ y R¹¹ es H, entonces Q es diferente de tetrahidrotienilo, S-oxo-tetrahidrotienilo, S,S-dioxo-tetrahidrotienilo, 2,2,6,6-tetrametil-4-piperidinilo, pirrolidin-3-ilo N-sustituido, piperidin-4-ilo N-sustituido o tetrahidropiran-2-ilo 3,4,5,6-tetra-sustituido.

10

En algunas realizaciones, Cy es arilo o heteroarilo, cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 o 5 -W-X-Y-Z.

15

En algunas realizaciones, Cy es arilo o heteroarilo, cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 o 5 -W-X-Y-Z en donde W es O o está ausente, X está ausente, y Y está ausente.

20

En algunas realizaciones, Cy es fenilo, naftilo, piridilo, pirimidinilo, quinolinilo, benzoxazolilo, piridazinilo, pirazinilo, triazinilo, furanilo o tienilo, cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 o 5 -W-X-Y-Z.

25

En algunas realizaciones, cada -W-X-Y-Z es, independientemente, halo, nitró, CN, alcoxi C₁₋₄, haloalcoxi C₁₋₄, COOH, C(O)O-alquilo C₁₋₄, CONH-alquilo C₁₋₄, NHC(O)alquilo C₁₋₄, alquilo C₁₋₆, arilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, ariloxi, heteroariloxi, cicloalquiloxi, o heterocicloalquiloxi, en donde dicho alquilo C₁₋₆, arilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, ariloxi, heteroariloxi, cicloalquiloxi, o heterocicloalquiloxi está opcionalmente sustituido por uno o más halo, nitró, CN, alcoxi C₁₋₄, haloalcoxi C₁₋₄, alquilo C₁₋₆, arilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, ariloxi, heteroariloxi, cicloalquiloxi, o heterocicloalquiloxi.

30

En algunas realizaciones, cada -W-X-Y-Z es, independientemente, arilo sustituido por arilo, arilo sustituido por heteroarilo, heteroarilo sustituido por arilo, o heteroarilo sustituido por heteroarilo, cada uno opcionalmente sustituido por uno o más halo, nitró, CN, alcoxi C₁₋₄, haloalcoxi C₁₋₄, alquilo

35

C_{1-4} , haloalquilo C_{1-4} , hidroxialquilo C_{1-4} , $COOH$, $C(O)O$ -alquilo C_{1-4} , $CONH$ -alquilo C_{1-4} o $NHC(O)$ alquilo C_{1-4} .

En algunas realizaciones, Cy es fenilo, naftilo, piridilo, pirimidinilo, quinolinilo, benzoxazolilo, piridazinilo, pirazinilo, triazinilo, furanilo o tienilo, cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2, o 3 halo, CN, alcoxi C_{1-4} , haloalcoxi C_{1-4} , alquilo C_{1-6} o arilo, en donde dicho alquilo C_{1-6} o arilo está opcionalmente sustituido por 1, 2 o 3 halo, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-4} , CN, NO_2 , OR^a , o SR^a .

10

En algunas realizaciones, Q es cicloalquilo o heterocicloalquilo, cada uno sustituido con 1, 2, 3, 4 o 5 $-W'-X'-Y'-Z'$.

En algunas realizaciones, cada $-W'-X'-Y'-Z'$ es, independientemente, halo, nitro, CN, alcoxi C_{1-4} , haloalcoxi C_{1-4} , $COOH$, $C(O)O$ -alquilo C_{1-4} , $CONH$ -alquilo C_{1-4} , $NHC(O)$ alquilo C_{1-4} , NR^aSO_2 (alquilo C_{1-4}), alquilo C_{1-6} , arilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, ariloxi, heteroariloxi, cicloalquiloxi, o heterocicloalquiloxi, en donde dicho alquilo C_{1-6} , arilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, ariloxi, heteroariloxi, cicloalquiloxi, o heterocicloalquiloxi está opcionalmente sustituido por uno o más halo, nitro, CN, alcoxi C_{1-4} , haloalcoxi C_{1-4} , alquilo C_{1-6} , arilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, ariloxi, heteroariloxi, cicloalquiloxi, o heterocicloalquiloxi.

En algunas realizaciones, Q es cicloalquilo o heterocicloalquilo, cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 o 5 OH, alcoxi C_{1-4} , NR^aCOO (alquilo C_{1-4}), NR^aCO (alquilo C_{1-4}), NR^aSO_2 (alquilo C_{1-4}), arilo, heteroarilo, -O-arilo, -O-heteroarilo, o -(alquilo C_{1-4})-OH.

En algunas realizaciones, Q es cicloalquilo o heterocicloalquilo, cada uno sustituido con al menos dos $-W'-X'-Y'-Z'$, en donde dos de dichos al menos dos $-W'-X'-Y'-Z'$ están unidos al mismo átomo y junto con el átomo al que están unidos forman un grupo cicloalquilo o heterocicloalquilo de 3-14 miembros, cada uno opcionalmente sustituido por 1, 2 o 3 $-W''-X''-Y''-Z''$.

35

En algunas realizaciones, Q es cicloalquilo o heterocicloalquilo, cada uno sustituido con al menos dos $-W'-X'-Y'-Z'$, en donde dos de dichos al

menos dos $-W'-X'-Y'-Z'$ están unidos al mismo átomo y junto con el átomo al cual están unidos forman un grupo heterocicloalquilo de 3-14 miembros opcionalmente sustituido por 1, 2 o 3 $-W''-X''-Y''-Z''$.

- 5 En algunas realizaciones, cada $-W''-X''-Y''-Z''$ es, independientemente, halo, nitro, CN, alcoxi C_{1-4} , haloalcoxi C_{1-4} , COOH, C(O)O-alquilo C_{1-4} , CONH-alquilo C_{1-4} , NHC(O)alquilo C_{1-4} , NR^aSO_2 (alquilo C_{1-4}), alquilo C_{1-8} , arilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, ariloxi, heteroariloxi, cicloalquiloxi, o heterocicloalquiloxi, en donde dicho alquilo
- 10 C_{1-8} , arilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, ariloxi, heteroariloxi, cicloalquiloxi, o heterocicloalquiloxi está opcionalmente sustituido por uno o más halo, nitro, CN, alcoxi C_{1-4} , haloalcoxi C_{1-4} , alquilo C_{1-8} , arilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, ariloxi, heteroariloxi, cicloalquiloxi, o heterocicloalquiloxi.

15

En algunas realizaciones, Q es ciclopentilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, indanilo, o 1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-ilo, cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 o 5 $-W'-X'-Y'-Z'$.

- 20 En algunas realizaciones, Q es un grupo heterocicloalquilo de 3-14 miembros que comprende la menos un átomo de O formador de anillo, en donde dicho grupo heterocicloalquilo de 3-14 miembros está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 o 5 $-W'-X'-Y'-Z'$.

- 25 En algunas realizaciones, Q es ciclohexilo sustituido en la posición 4 con al menos un $-W'-X'-Y'-Z'$.

En algunas realizaciones, Q es ciclohexilo sustituido en la posición 4 con al menos un OH.

30

En algunas realizaciones, L es SO_2 .

En algunas realizaciones, L está ausente.

En algunas realizaciones, L es C(O), C(O)O o C(O)NR^a.

- 35 En algunas realizaciones, L es C(O)NR^a y R^a es H o alquilo C_{1-8} .

En algunas realizaciones, L es C(O)NH.

En algunas realizaciones, R^N es H, alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-7} , o (cicloalquilo C_{3-7})alquilo.

5 En algunas realizaciones, R^N es H.

En algunas realizaciones, R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 , R^{10} y R^{11} son cada uno, independientemente, H, $OC(O)R^a$, $OC(O)OR^b$, $C(O)OR^b$, $OC(O)NR^cR^d$, NR^cR^d , $NR^cC(O)R^a$, $NR^cC(O)OR^b$, $S(O)R^a$, $S(O)NR^cR^d$,
 10 $S(O)_2R^a$, $S(O)_2NR^cR^d$, OR^b , SR^b , alquilo C_{1-10} , haloalquilo C_{1-10} , alquenilo C_{2-10} , alquinilo C_{2-10} , arilo, cicloalquilo, heteroarilo, heterocicloalquilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, cicloalquiloalquilo o heterocicloalquiloalquilo.

En algunas realizaciones, R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 , R^{10} y R^{11} son
 15 cada uno, independientemente, H, alquilo C_{1-10} o haloalquilo C_{1-10} .

En algunas realizaciones, R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 , R^{10} y R^{11} son cada uno H.

20 En algunas realizaciones, R^3 es alquilo C_{1-10} .

En algunas realizaciones:

R^4 y R^5 junto con el átomo de carbono al cual están unidos forman un grupo cicloalquilo o heterocicloalquilo de 3-14 miembros que está
 25 opcionalmente sustituido por R^{14} ;

o R^6 y R^7 junto con el átomo de carbono al cual están unidos forman un grupo cicloalquilo o heterocicloalquilo de 3-14 miembros que está
 30 opcionalmente sustituido por R^{14} ;

o R^8 y R^9 junto con el átomo de carbono al cual están unidos forman un grupo cicloalquilo o heterocicloalquilo de 3-14 miembros que está
 opcionalmente sustituido por R^{14} ;

35 o R^{10} y R^{11} junto con el átomo de carbono al cual están unidos forman un grupo cicloalquilo o heterocicloalquilo de 3-14 miembros que está
 opcionalmente sustituido por R^{14} ;

o R⁴ y R⁶ junto con el átomo de carbono al cual están unidos forman un grupo cicloalquilo fusionado de 3-7 miembros o un grupo heterocicloalquilo fusionado de 3-7 miembros que está opcionalmente sustituido por R¹⁴;

o R⁶ y R⁸ junto con el átomo de carbono al cual están unidos forman un grupo cicloalquilo fusionado de 3-7 miembros o un grupo heterocicloalquilo fusionado de 3-7 miembros que está opcionalmente sustituido por R¹⁴;

o R⁴ y R⁸ juntos forman un puente de alquileo C₁₋₃ que está opcionalmente sustituido por R¹⁴;

o R⁴ y R¹⁰ juntos forman un puente de alquileo C₁₋₃ que está opcionalmente sustituido por R¹⁴;

o R³ y R⁷ juntos forman un puente de alquileo C₁₋₃ que está opcionalmente sustituido por R¹⁴;

o R³ y R⁹ juntos forman un puente de alquileo C₁₋₃ que está opcionalmente sustituido por R¹⁴;

o R⁶ y R¹⁰ juntos forman un puente de alquileo C₁₋₃ que está opcionalmente sustituido por R¹⁴;

o R⁹ y R¹⁰ juntos forman un puente de alquileo C₁₋₃ que está opcionalmente sustituido por R¹⁴.

En varios sitios de la presente descripción, los sustituyentes de los compuestos de la invención están revelados en grupos o en rangos. Se pretende específicamente que la invención incluya cada una y toda subcombinación individual de los miembros de tales grupos y rangos. Por ejemplo, el término "alquilo C₁₋₆" está específicamente destinado para revelar individualmente metilo, etilo, alquilo C₃, alquilo C₄, alquilo C₅, y alquilo C₆.

Se apreciará además que ciertas características de la invención, que están, por claridad, descritas en el contexto de realizaciones separadas, también pueden proveerse en combinación en una sola realización. Inversamente, varias características de la invención que están, por brevedad, descritas en el contexto de una sola realización, también pueden proveerse separadamente o en cualquier subcombinación adecuada.

El término "n miembros" en donde n es un entero, describe típicamente el número de átomos que forman el anillo en una mitad en donde el número de átomos formadores de anillo es n. Por ejemplo, piperidinilo es un ejemplo de un anillo heterocicloalquilo de 6 miembros y 1,2,3,4-tetrahidro-naftaleno es un ejemplo de un grupo cicloalquilo de 10 miembros.

Como se usa aquí, el término "sustituido" o "sustitución" se refiere al reemplazo de un átomo de hidrógeno con un sustituyente diferente de H. Por ejemplo, un "piperidin-4-ilo N-sustituido" se refiere al reemplazo del átomo de H del NH del piperidinilo con un sustituyente diferente de hidrógeno tal como, por ejemplo, alquilo.

Como se usa aquí, el término "alquilo" pretende referirse a un grupo hidrocarburo saturado que es de cadena lineal o ramificada. Grupos alquilo ejemplo incluyen metilo (Me), etilo (Et), propilo (e.g., n-propilo e isopropilo), butilo (e.g., n-butilo, isobutilo, t-butilo), pentilo (e.g., n-pentilo, isopentilo, neopentilo), y similares. Un grupo alquilo puede contener de 1 a aproximadamente 20, de 2 a aproximadamente 20, de 1 a aproximadamente 10, de 1 a aproximadamente 8, de 1 a aproximadamente 6, de 1 a aproximadamente 4, o de 1 a aproximadamente 3 átomos de carbono. El término "alquilenilo" o "puente de alquilenilo" se refiere a un grupo enlazante o de puente de alquilo divalente.

Como se usa aquí, "alquenilo" se refiere a un grupo alquilo que tiene uno o más enlaces carbono-carbono dobles. Ejemplos de grupos alquenilo incluye etenilo, propenilo, y similares. El término "alquenilenilo" se refiere a un grupo enlazante alquenilo divalente.

Como se usa aquí, "alquinilo" se refiere a un grupo alquilo que tiene uno o más enlaces carbono-carbono triples. Grupos alquinilo ejemplo incluyen etinilo, propinilo, y similares. El término "alquinilenilo" se refiere a un grupo enlazante alquinilo divalente.

5

Como se usa aquí, "haloalquilo" se refiere a un grupo alquilo que tiene uno o más sustituyentes halógeno. Grupos haloalquilo ejemplo incluyen CF_3 , C_2F_5 , CHF_2 , CCl_3 , CHCl_2 , C_2Cl_5 , y similares.

10

Como se usa aquí, "arilo" se refiere a hidrocarburos aromáticos monocíclicos o policíclicos (e.g., que tienen 2, 3 o 4 anillos fusionados) tales como, por ejemplo, fenilo, naftilo, antracenilo, fenantrenilo, indanilo, indenilo, y similares. En algunas realizaciones, grupos arilo tienen de 6 a aproximadamente 20 átomos de carbono.

15

Como se usa aquí, "cicloalquilo" se refiere a hidrocarburos cíclicos no aromáticos incluyendo grupos alquilo, alquenilo, y alquinilo ciclizados. Grupos cicloalquilo pueden incluir sistemas de anillo mono o policíclicos (e.g., que tienen 2, 3 o 4 anillos fusionados) así como sistemas de anillo espiro. Los átomos de carbono que forman anillo de un grupo cicloalquilo pueden estar opcionalmente sustituidos por oxo o sulfido. Grupos cicloalquilo ejemplo incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclopentenilo, ciclohexenilo, ciclohexadienilo, cicloheptatrienilo, norbornilo, norpinilo, norcamilo, adamantilo, y similares. También se incluyen en la definición de cicloalquilo las mitades que tienen uno o más anillos aromáticos fusionados (i.e., que tienen un enlace en común) al anillo cicloalquilo, por ejemplo, derivados benzo o tienilo de pentano, penteno, hexano, y similares.

20

25

30

Como se usa aquí, grupos "heteroarilo" se refieren a un heterociclo aromático que tiene al menos un miembro de anillo de heteroátomo tal como azufre, oxígeno, o nitrógeno. Grupos heteroarilo incluyen sistemas monocíclicos o policíclicos (e.g., que tienen 2, 3 o 4 anillos fusionados). Ejemplos de grupos heteroarilo incluyen sin limitación, piridilo, pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo, triazinilo, furilo, quinolilo, isoquinolilo, tienilo, imidazolilo, tiazolilo, indolilo, pirrilo, oxazolilo, benzofurilo, benzotienilo, benzotiazolilo, isoxazolilo, pirazolilo, triazolilo, tetrazolilo, indazolilo, 1,2,4-

35

- tiadiazolilo, isotiazolilo, benzotienilo, purinilo, carbazolilo, bencimidazolilo, indolinilo, y similares. En algunas realizaciones, el grupo heteroarilo tiene de 1 a aproximadamente 20 átomos de carbono, y en realizaciones adicionales de aproximadamente 3 a aproximadamente 20 átomos de carbono. En algunas realizaciones, el grupo heteroarilo contiene 3 a aproximadamente 14, 3 a aproximadamente 7, o 5 a 6 átomos formadores de anillo. En algunas realizaciones, el grupo heteroarilo tiene 1 a aproximadamente 4, 1 a aproximadamente 3, o 1 a 2 heteroátomos.
- 10 Como se usa aquí, "heterocicloalquilo" se refiere a heterociclos no aromáticos incluyendo grupos alquilo, alquenilo, y alquinilo ciclizados en donde uno o más de los átomos de carbono formadores de anillo es reemplazado por un heteroátomo tal como un átomo de O, N, o S. Los grupos heterocicloalquilo pueden ser mono o policíclicos (e.g., que tienen 2, 3, 4 o más anillos fusionados o que tienen un sistema espiro de 2 anillos, 3 anillos, 4 anillos (e.g., que tienen 8 a 20 átomos formadores de anillo)). Grupos "heterocicloalquilo" ejemplo incluyen morfolino, tiomorfolino, piperazinilo, tetrahidrofurano, tetrahidrotienilo, 2,3-dihidrobenzofurilo, 1,3-benzodioxol, benzo-1,4-dioxano, piperidinilo, pirrolidinilo, isoxazolidinilo, isotiazolidinilo, pirazolidinilo, oxazolidinilo, tiazolidinilo, imidazolidinilo, y similares. Los átomos de carbono y heteroátomos formadores de anillo de un grupo heterocicloalquilo pueden estar opcionalmente sustituidos por oxo o sulfido. También se incluyen en la definición de heterocicloalquilo las mitades que tienen uno o más anillos aromáticos fusionados (i.e., que tienen un enlace en común) al anillo heterocíclico no aromático, por ejemplo derivados ftalimidilo, naftalimidilo, y benzo de heterociclos tales como grupos indoleno e isoindoleno. En algunas realizaciones, el grupo heterocicloalquilo tiene de 1 a aproximadamente 20 átomos de carbono, y en realizaciones adicionales, de aproximadamente 3 a aproximadamente 20 átomos de carbono. En algunas realizaciones, el grupo heterocicloalquilo contiene de 3 a aproximadamente 14, 3 a aproximadamente 7, o 5 a 6 átomos formadores de anillo. En algunas realizaciones, el grupo heterocicloalquilo tiene 1 a aproximadamente 4, 1 a aproximadamente 3, o 1 a 2 heteroátomos. En algunas realizaciones, el grupo heterocicloalquilo contiene 0 a 3 enlaces dobles. En algunas realizaciones, el grupo heterocicloalquilo contiene 0 a 2 enlaces triples.

Como se usa aquí, "halo" o "halógeno" incluye fluoro, cloro, bromo, y yodo.

5 Como se usa aquí, "alcoxi" se refiere a un grupo -O-alquilo. Grupos alcoxi ejemplo incluyen metoxi, etoxi, propoxi (e.g., n-propoxi e isopropoxi), t-butoxi, y similares.

10 Como se usa aquí, "haloalcoxi" se refiere a un grupo -O-haloalquilo. Un grupo haloalcoxi ejemplo es OCF_3 .

Como se usa aquí, "ariloxi" se refiere a -O-arilo;

Como se usa aquí, "heteroariloxi" se refiere a -O-heteroarilo;

15 Como se usa aquí, "cicloalquiloxi" se refiere a -O-cicloalquilo;

Como se usa aquí, "heterocicloalquiloxi" se refiere a -O-heterocicloalquilo;

20 Como se usa aquí, "arilalquilo" se refiere a alquilo sustituido por arilo y "cicloalquilalquilo" se refiere a alquilo sustituido por cicloalquilo. Un ejemplo de grupo arilalquilo es bencilo.

25 Como se usa aquí, "amino" se refiere a NH_2 .

Como se usa aquí, "alquilamino" se refiere a un grupo amino sustituido por un grupo alquilo.

30 Como se usa aquí, "dialquilamino" se refiere a un grupo amino sustituido por dos grupos alquilo.

35 Los compuestos descritos aquí pueden ser asimétricos (e.g., que tienen uno o más estereocentros). Todos los estereoisómeros, tales como enantiómeros y diastereómeros, están incluidos a menos que se indique de otra forma. Los compuestos de la presente invención que contienen átomos de carbono sustituidos asimétricamente pueden ser aislados en formas ópticamente activas o racémicas. Los métodos sobre cómo preparar formas

ópticamente activas a partir de materiales de partida ópticamente activos son conocidos en la técnica, tal como mediante resolución de mezclas racémicas o mediante síntesis estereoselectiva. Muchos isómeros geométricos de olefinas, enlaces dobles C=N, y similares también pueden estar presentes en los compuestos descritos aquí, y todos esos isómeros estables están contemplados en la presente invención. Los isómeros geométricos Cis y trans de los compuestos de la presente invención están descritos y pueden ser aislados como una mezcla de isómeros o como formas isoméricas separadas.

10

La resolución de mezclas racémicas de los compuestos se puede realizar por cualquier número de métodos conocidos en la técnica. Un método ejemplo incluye la recrystalización fraccionada usando un "ácido de resolución quiral" que es un ácido formador de sal, ópticamente activo. Agentes de resolución adecuados para los métodos de recrystalización fraccionada son, por ejemplo, ácidos ópticamente activos, tales como las formas D y L de ácido tartárico, ácido diacetiltartárico, ácido dibenzoiltartárico, ácido mandélico, ácido málico, ácido láctico o los diferentes ácidos canforsulfónicos ópticamente activos tales como ácido β -canforsulfónico. Otros agentes de resolución adecuados para los métodos de cristalización fraccionada incluyen las formas estereoisoméricamente puras de α -metilbencilamina (e.g., formas S y R, o formas diastereoméricamente puras), 2-fenilglicinol, norefedrina, efedrina, N-metilefedrina, ciclohexiletilamina, 1,2-diaminociclohexano, y similares.

25

La resolución de mezclas racémicas también se puede llevar a cabo mediante elución en una columna empacada con un agente de resolución ópticamente activo (e.g., dinitrobenzoilfenilglicina). La composición del solvente de elución puede ser determinada por el versado en la técnica.

30

Los compuestos de la invención también incluyen formas tautoméricas, tales como tautómeros ceto-enol.

Los compuestos de la invención también pueden incluir todos los isótopos de átomos que se encuentran en los intermediarios o compuestos finales. Los isótopos incluyen aquellos átomos que tienen el mismo número

atómico pero diferentes números de masa. Por ejemplo, los isótopos de hidrógeno incluyen tritio y deuterio.

5 La frase "farmacéuticamente aceptable" se emplea aquí para referirse a aquellos compuestos, materiales, composiciones, y/o formas de dosis que están dentro del alcance del juicio médico sano, adecuado para uso en contacto con los tejidos de los seres humanos y animales sin toxicidad, irritación, respuesta alérgica excesivas u otro problema o complicación, de acuerdo con una relación beneficio/riesgo razonable.

10

La presente invención también incluye sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos descritos aquí. Como se usa aquí, "sales farmacéuticamente aceptables" se refieren a derivados de los compuestos revelados, en donde el compuesto base es modificado convirtiendo una
15 mitad de ácido o base existente a su forma de sal. Ejemplos de sales farmacéuticamente aceptables incluyen, pero no se limitan a, sales de ácidos minerales u orgánicos de residuos básicos tales como aminas; sales orgánicas o de álcali de residuos ácidos tales como ácidos carboxílicos; y similares. Las sales farmacéuticamente aceptables de la presente invención
20 incluyen las sales no tóxicas convencionales o las sales de amonio cuaternario del compuesto base formado, por ejemplo, a partir de ácidos inorgánicos u orgánicos no tóxicos. Las sales farmacéuticamente aceptables de la presente invención pueden ser sintetizadas a partir del compuesto base que contiene una mitad básica o ácida mediante métodos
25 químicos convencionales. Generalmente, tales sales se pueden preparar mediante la reacción de las formas de ácido o base libre de estos compuestos con una cantidad estequiométrica de la base apropiada en agua o en un solvente orgánico, o en una mezcla de los dos; generalmente, se prefieren medios no acuosos como éter, acetato de etilo, etanol, isopropanol,
30 o acetonitrilo. Las listas de sales adecuadas se encuentran en *Remington's Pharmaceutical Sciences*, 17th ed., Mack Publishing Company, Easton, Pa., 1985, p. 1418 y *Journal of Pharmaceutical Science*, 66, 2 (1977), cada uno de los cuales está incorporado aquí en su totalidad.

35 La presente invención también incluye profármacos de los compuestos descritos aquí. Como se usa aquí, "profármacos" se refieren a cualquier vehículo enlazado covalentemente que liberan el fármaco activo

base cuando son administrados a un sujeto mamífero. Los profármacos se pueden preparar modificando grupos funcionales presentes en los compuestos de forma que las modificaciones son clivadas, ya sea en manipulación de rutina o *in vivo*, a los compuestos base. Los profármacos incluyen compuestos en donde los grupos hidroxilo, amino, sulfhidrilo, o carboxilo están enlazados a cualquier grupo que, cuando es administrado a un sujeto mamífero, se cliva para formar un grupo hidroxilo, amino, sulfhidrilo, o carboxilo libre, respectivamente. Ejemplos de profármacos incluyen, pero no se limitan a, derivados acetato, formiato y benzoato de grupos funcionales de alcohol y amina en los compuestos de la invención. La preparación y uso de profármacos se discute en T. Higuchi y V. Stella, "Prodrugs as Novel Delivery Systems," Vol. 14 of the A.C.S. Symposium Series, y en *Bioreversible Carriers in Drug Design*, ed. Edward B. Roche, American Pharmaceutical Association y Pergamon Press, 1987, ambos incorporados aquí para referencia en su totalidad.

Síntesis

Los compuestos novedosos de la presente invención se pueden preparar en una variedad de formas conocidas por el experto en la técnica de síntesis orgánica. Los compuestos de la presente invención pueden ser sintetizados usando los métodos como se describen aquí más adelante, junto con métodos sintéticos conocidos en la técnica de química orgánica sintética o variaciones de estos según lo aprecian los expertos en la técnica.

Los compuestos de esta invención pueden ser preparados a partir de materiales de partida fácilmente disponibles usando los siguientes métodos y procedimientos generales. Se apreciará que cuando se dan condiciones de proceso típicas o preferidas (i.e., temperaturas de reacción, tiempos, relaciones molares de reactivos, solventes, presiones, etc.); también se pueden usar otras condiciones de proceso a menos que se declare de otra forma. Las condiciones de reacción óptimas pueden variar con los reactivos particulares o el solvente usado, pero tales condiciones pueden ser determinadas por el experto en la técnica mediante procedimientos de optimización de rutina.

Los procesos descritos aquí pueden ser monitoreados de acuerdo con cualquier método adecuado conocido en la técnica. Por ejemplo, la formación de producto puede ser monitoreada por medios espectroscópicos, tal como espectroscopia de resonancia magnética nuclear (e.g., ^1H o ^{13}C)
5 espectroscopia de infrarrojo, espectrofotometría (e.g., UV-visible), o espectrometría masa, o mediante cromatografía tal como cromatografía líquida de alto desempeño (HPLC) o cromatografía de capa delgada.

La preparación de los compuestos puede involucrar la protección y
10 desprotección de varios grupos químicos. La necesidad de protección y desprotección, y la selección de los grupos protectores adecuados pueden ser fácilmente determinadas por el experto en la técnica. La química de grupos protectores se puede encontrar, por ejemplo, en Greene, et al., *Protective Groups in Organic Synthesis*, 2d. Ed., Wiley & Sons, 1991, que
15 está incorporada aquí para referencia en su totalidad.

Las reacciones de los procesos descritos aquí se pueden llevar a cabo en solventes adecuados que pueden ser fácilmente seleccionados por el experto en la técnica de síntesis orgánica. Solventes adecuados pueden
20 ser sustancialmente no reactivos con los materiales de partida (reactivos), los intermediarios, o productos a las temperaturas a las cuales las reacciones se realizan, i.e., temperaturas que pueden variar desde la temperatura de congelación del solvente a la temperatura de ebullición del solvente. Una reacción dada puede realizarse en un solvente o una mezcla
25 de más de un solvente. Dependiendo del paso de reacción particular, se pueden seleccionar solventes adecuados para un paso de reacción particular.

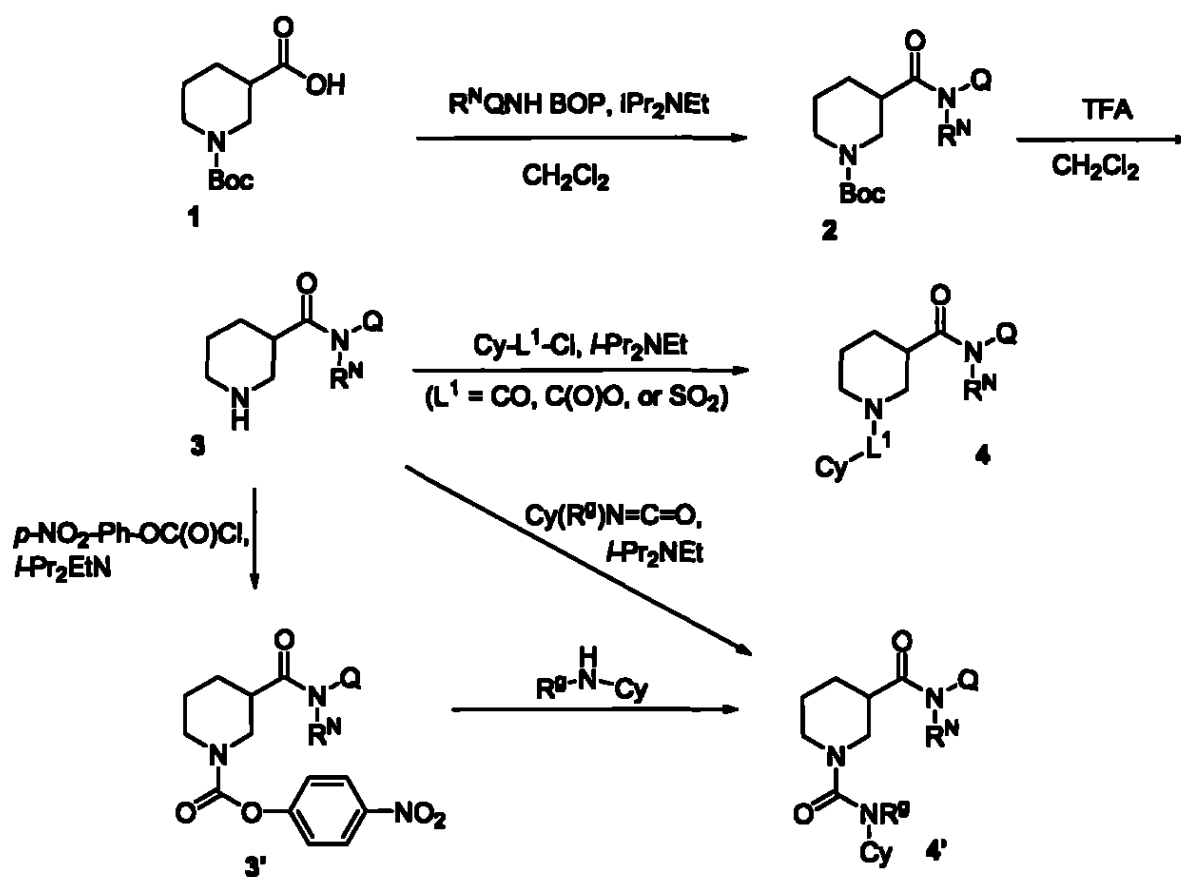
Los compuestos de la invención se pueden preparar, por ejemplo,
30 usando las rutas y técnicas de reacción descritas a continuación.

Una serie de piridin-3-carboxamidas de formula 4 se preparan mediante el método indicado en el Esquema 1. El ácido 1-(*ter*-butoxicarbonil)piperidin-3-carboxílico 1 es acoplado a una amina $\text{R}^{\text{N}}\text{QNH}$ (en
35 donde Q puede ser cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilalquilo, heteroarilalquilo o similares, y R^{N} puede ser una variedad de sustituyentes, tales como H, (cicloalquilo C_{3-7})alquilo o similares), using reactivos de

acoplamiento tales como BOP para dar el producto deseado 2. El grupo protector Boc de 2 es removido por TFA en cloruro de metileno para producir la sal de amina 3, que es directamente acoplada con una variedad de haluros de acilo CyC(O)Cl , cloroformatos CyOC(O)Cl , o cloruros de sulfonilo CySO_2Cl en donde Cy es una mitad cíclica tal como anillo, para dar los compuestos finales con formula 4. Una serie de úreas de formula general 4' se pueden preparar mediante el tratamiento del derivado de piperidina 3 con un isocianato correspondiente $\text{Cy(R}^9\text{)N=C=O}$ o un cloruro de amina carbonilo correspondiente $\text{Cy(R}^9\text{)NHC(O)Cl}$ en la presencia de una base. Alternativamente, una serie de úreas de formula general 4' se pueden preparar mediante el tratamiento del derivado de piperidina 3 con cloroformiato de *p*-nitrofenilo en la presencia de base para formar la especie de carbamato activada 3' que posteriormente reacciona con una amina R^9NHCy adecuada.

15

Esquema 1



Una serie de piperidin-3-carboxamidas de formula 5 se preparan mediante el método indicado en el Esquema 2. El etil piperidin-3-carboxilato 6 es tratado con $(\text{Boc})_2\text{O}$ para dar el compuesto Boc-prottegido 7. El

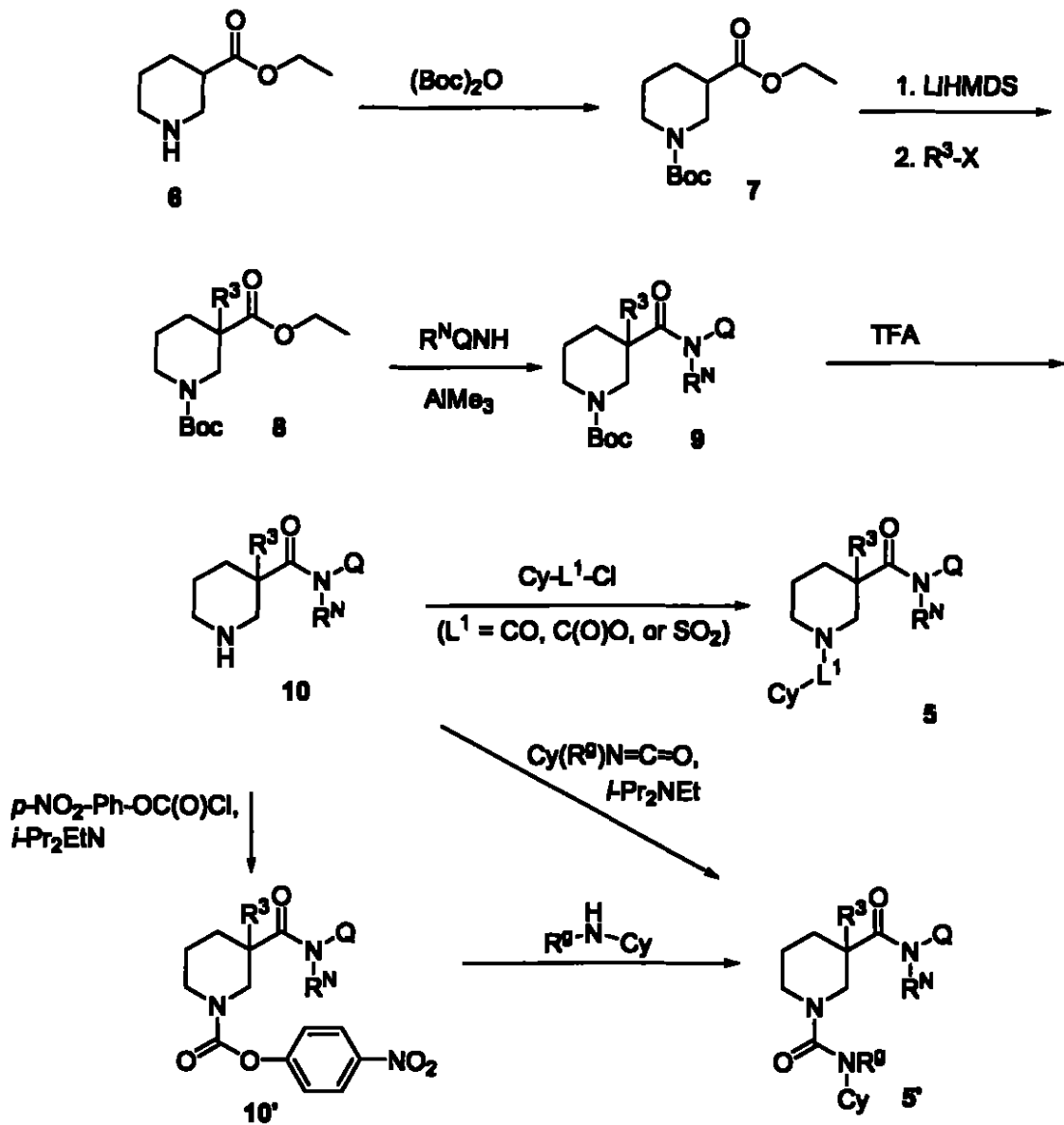
compuesto 7 es entonces tratado con LiHMDS, seguido por alquilación con organo haluros R^3X (X es halo, R^3 puede ser alquilo C_{1-10} , alquenilo C_{2-10} , alquinilo C_{2-10} , cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilalquilo o similares) para dar el producto de acoplamiento 8. El éster de 8 es directamente convertido a las amidas correspondientes 9. (en donde Q puede ser cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilalquilo, heteroarilalquilo o similares, y R^N puede ser una variedad de sustituyentes, tales como H, (cicloalquil C_{3-7})alquilo o similares) El grupo Boc del compuesto 9 es removido por TFA para producir la sal de TFA 10, que puede ser acoplada con una variedad de haluros de acilo $CyC(O)Cl$, cloroformatos $CyOC(O)Cl$, o cloruros de sulfonilo $CySO_2Cl$ en donde Cy es una mitad cíclica tal como arilo para producir los productos de acoplamiento deseados 5. Una serie de úreas de formula general 5' se puede preparar mediante el tratamiento del derivado de piperidina 10 con un isocianato correspondiente $Cy(R^0)N=C=O$ o un cloruro de amina carbonilo correspondiente $Cy(R^0)NHC(O)Cl$ en la presencia de una base. Alternativamente, una serie de úreas de formula general 5' se pueden preparar mediante el tratamiento del derivado de piperidina 10 con cloroformiato de *p*-nitrofenilo en la presencia de base para formar la especie de carbamato activada 10' que posteriormente reacciona con una amina R^0NHCy adecuada.

25

30

35

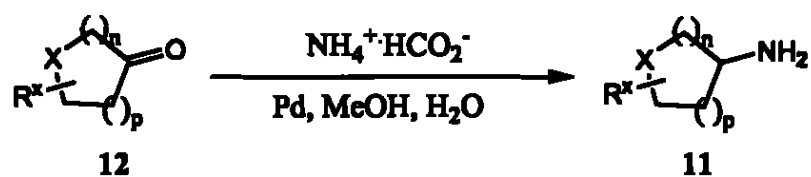
Esquema 2



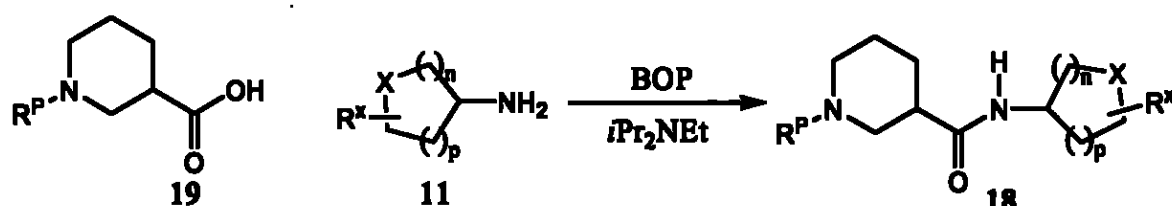
- 5 Las aminas primarias de formula 11 se pueden preparar a partir de una cetona cíclica apropiada 12 bajo una variedad de protocolos, uno de los cuales se muestra en el Esquema 3 (en donde R^x es, e.g., H, halo, alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo, etc.; X es CH_2 , O, S, SO_2 , NH, N-alquilo, N-Boc, etc.; p es 1 o 2; y n es 1 o 2).

10

Esquema 3

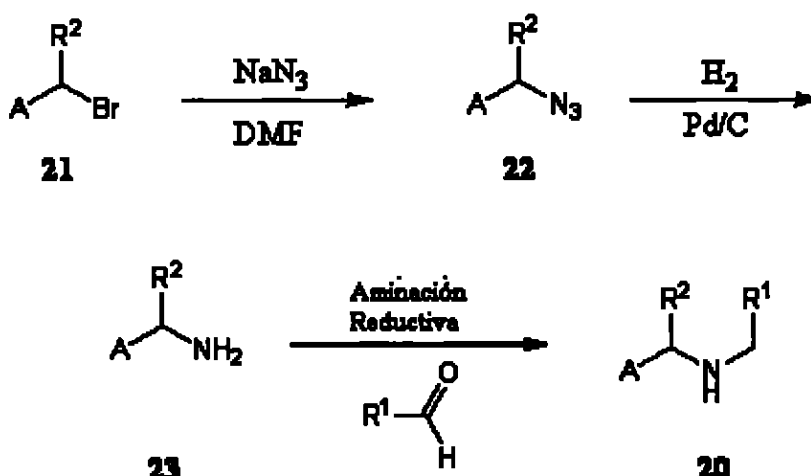


Esquema 6



Las aminas primarias de formula 23 y aminas secundarias de formula 20 se pueden preparar de acuerdo con el método indicado en el Esquema 7. Un bromuro adecuado tal como 21 (A puede ser alquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, heteroarilo, arilalquilo, heteroarilalquilo o similares, R^2 puede ser alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalilo, etc.) se puede convertir a la azida correspondiente 22 primero y luego a la amina primaria deseada 23 mediante hidrogenación. Finalmente, la aminación reductiva de un aldehído R^1CHO apropiado (en donde R^1 puede ser H, alquilo C_{1-10} , alquenilo C_{2-10} , arilo, heteroarilo, arilalquilo o similares) produce las aminas secundarias de formula 20.

Esquema 7

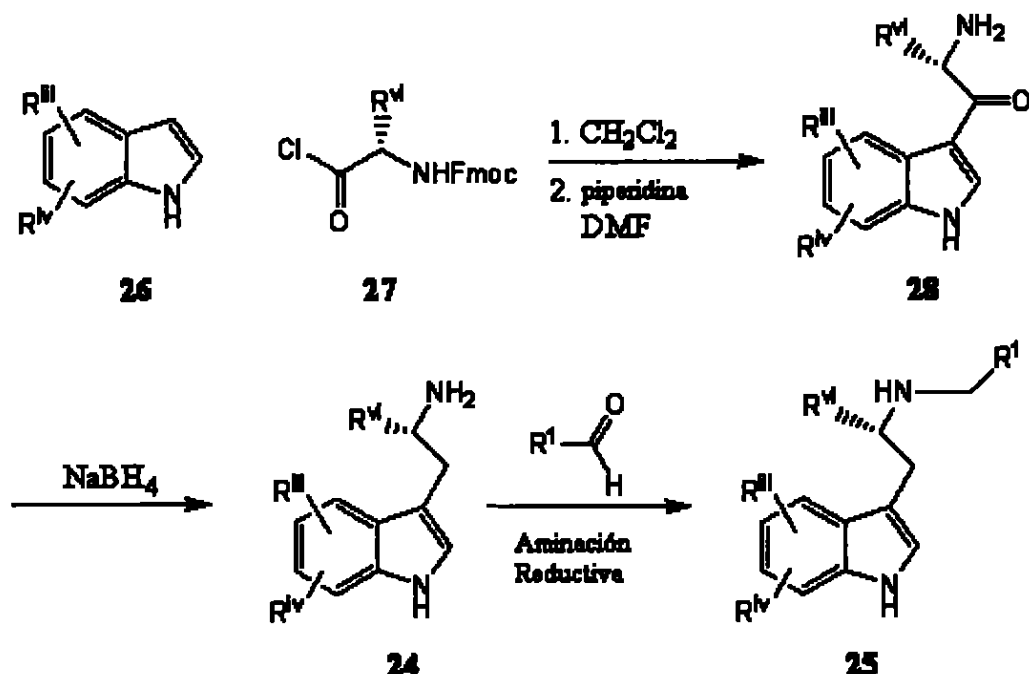


Las aminas primarias 24 y aminas secundarias 25 se pueden preparar de acuerdo con el método indicado en el Esquema 8 (R^{III} y R^{IV} son, e.g., halo, alquilo, haloalquilo, OH, alcoxi, arilo, heteroarilo, etc.). La reacción de un indol sustituido 26 con un cloruro de amino ácido Fmoc protegido 27 (en donde R^{V} es, e.g., H, halo, alquilo, haloalquilo, OH, alcoxi, arilo, heteroarilo, etc.) provee 28, siguiendo el clivado del grupo Fmoc con piperidina en DMF. La reducción del grupo carbonilo de 28 con NaBH_4 produce 24 que al

tratamiento con el aldehído $R^1\text{CHO}$ apropiado (en donde R^1 puede ser H, alquilo C_{1-10} , alquenilo C_{2-10} , arilo, heteroarilo, arilalquilo o similares) bajo condiciones de aminación reductiva provee 25.

5

Esquema 8

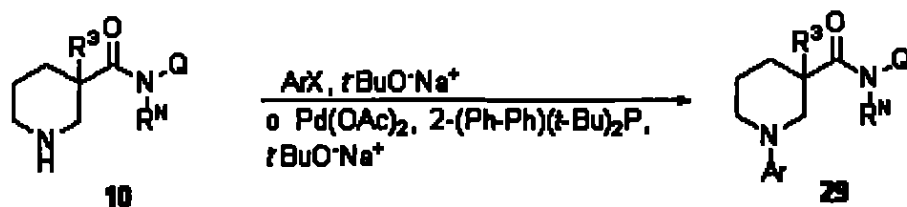


Una serie de piperidin-3-carboxamidas de formula 29 se preparan mediante el método indicado en el Esquema 9. Una piperidin-3-carboxamida 10 es acoplada a un compuesto que tiene la formula de ArX (en donde X puede ser un grupo saliente tal como halo, y en donde Ar puede ser una

mitad cíclica tal como arilo o heteroarilo, y Ar puede estar opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes adecuados tales como alquilo, alcoxi o similares), tal como bromobenceno, en un solvente tal como sulfóxido de dimetilo en la presencia de una base tal como *ter*-butóxido para producir un

compuesto de formula 29. Alternativamente, la reacción de acoplamiento se conduce bajo condiciones catalizadas con paladio, tales como condiciones de Hartwig.

Esquema 9



Métodos

Los compuestos de la invención pueden modular la actividad de 11 β HSD1 y/o MR. El término "modular" se refiere a una habilidad de
5 aumentar o disminuir la actividad de una enzima o receptor. En consecuencia, los compuestos de la invención se pueden usar en los métodos para modular 11 β HSD1 y/o MR contactando la enzima o receptor con uno cualquiera o más de los compuestos o composiciones descritas aquí. En algunas realizaciones, los compuestos de la presente invención
10 pueden actuar como inhibidores de 11 β HSD1 y/o MR. En realizaciones adicionales, los compuestos de la invención se pueden usar para modular la actividad de 11 β HSD1 y/o MR en un individuo en necesidad de modulación de la enzima o receptor mediante la administración de una cantidad moduladora de un compuesto de la invención.

15

La presente invención provee además métodos para inhibir la conversión de cortisona a cortisol en una célula, o inhibir la producción de cortisol en una célula, en donde la conversión a o producción de cortisol está
20 mediada, al menos en parte, por la actividad de 11 β HSD1. Los métodos para medir las velocidades de conversión de cortisone a cortisol y vice versa, así como los métodos para medir los niveles de cortisona y cortisol en las células, son rutina en la técnica.

La presente invención provee además métodos para aumentar la
25 sensibilidad a la insulina de una célula contactando la célula con un compuesto de la invención. Los métodos para medir la sensibilidad a la insulina son rutina en la técnica.

La presente invención provee además métodos para tratar
30 enfermedades asociadas con la actividad o expresión, incluyendo actividad anormal o sobreexpresión, de 11 β HSD1 y/o MR en un individuo (e.g., paciente) mediante la administración al individuo en necesidad de tal tratamiento, de una cantidad terapéuticamente efectiva o dosis de un compuesto de la presente invención o una composición farmacéutica del
35 mismo. Enfermedades ejemplo pueden incluir cualquier enfermedad, trastorno o condición que está directamente o indirectamente relacionada

con la expresión o actividad de la enzima o el receptor. Una enfermedad asociada con 11 β HSD1 también puede incluir cualquier enfermedad, trastorno o condición que puede ser prevenida, mejorada, o curada por la modulación de la actividad de la enzima. Una enfermedad asociada con MR
 5 puede también incluir cualquier enfermedad, trastorno o condición que puede ser prevenida, mejorada o curada por la modulación de la actividad del receptor o el enlace al receptor de los ligandos endógenos.

Ejemplos de enfermedades asociadas con 11 β HSD1 incluyen
 10 obesidad, diabetes, intolerancia a la glucosa, resistencia a la insulina, hiperglicemia, hipertensión, hiperlipidemia, deterioro cognitivo, demencia, depresión, glaucoma, trastornos cardiovasculares, osteoporosis, e inflamación. Ejemplos adicionales de enfermedades asociadas con 11 β HSD1 incluyen síndrome metabólico, diabetes tipo 2, exceso de
 15 andrógeno (hirsutismo, irregularidad menstrual, hiperandrogenismo) y síndrome de ovario poliquístico (PCOS).

La presente invención provee además métodos para modular la actividad de MR contactando el MR con un compuesto de la invención, sal
 20 farmacéuticamente aceptable, profármaco, o composición del mismo. En algunas realizaciones, la modulación puede ser inhibición. En realizaciones adicionales se proveen métodos para inhibir el enlace de aldosterona al MR (opcionalmente en una célula). Los métodos para medir la actividad de MR y la inhibición del enlace de aldosterona son de rutina en la técnica.

25

La presente invención provee además métodos para el tratamiento de una enfermedad asociada con la actividad o expresión del MR. Ejemplos de enfermedades asociadas con la actividad o expresión del MR incluyen, pero no se limitan a hipertensión, así como patologías cardiovasculares, renales,
 30 e inflamatorias tales como falla cardíaca, aterosclerosis, arteriosclerosis, enfermedad de arteria coronaria, trombosis, angina, enfermedad vascular periférica, daño de pared vascular, apoplejía, dislipidemia, hiperlipoproteínaemia, dislipidemia diabética, dislipidemia mixta, hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia, y aquellas asociadas con la
 35 diabetes tipo 1, diabetes tipo 2, síndrome metabólico de obesidad,

resistencia a la insulina y daño general de órgano objetivo relacionado con aldosterona.

Como se usa aquí, el término "célula" se refiere a una célula que está
 5 *in vitro*, *ex vivo* o *in vivo*. En algunas realizaciones, una célula *ex vivo* puede ser parte de una muestra de tejido extirpada de un organismo tal como un mamífero. En algunas realizaciones, una célula *in vitro* cell puede ser una célula en un cultivo de célula. En algunas realizaciones, una célula *in vivo* es una célula que vive en un organismo tal como un mamífero. En algunas
 10 realizaciones, la célula es un adiposito, una célula pancreática, un hepatocito, neurona, o célula que comprende el ojo.

Como se usa aquí, el término "contactando" se refiere a juntar mitades indicadas en un sistema *in vitro* o un sistema *in vivo*. Por ejemplo,
 15 "contactando" la enzima 11 β HSD1 con un compuesto de la invención incluye la administración de un compuesto de la presente invención a un individuo o paciente, tal como un humano, que tiene 11 β HSD1, así como, por ejemplo, introducir un compuesto de la invención en una muestra que contiene una preparación celular o purificada que contiene la enzima 11 β HSD1.

20

Como se usa aquí, el término "individuo" o "paciente," usado intercambiabilmente, se refiere a cualquier animal, incluyendo mamíferos, preferiblemente ratones, ratas, otros roedores, conejos, perros, gatos, cerdos, ganado, ovejas, caballos, o primates, y más preferiblemente
 25 humanos.

Como se usa aquí, la frase "cantidad terapéuticamente efectiva" se refiere a la cantidad de compuesto activo o agente farmacéutico que produce la respuesta biológica o medicinal que es buscada en un tejido, sistema,
 30 animal, individuo o humano por un investigador, veterinario, doctor en medicina u otro médico, que incluye una o más de las siguientes:

(1) prevenir la enfermedad; por ejemplo, prevenir una enfermedad, condición o trastorno en un individuo que puede estar predispuesto a la
 35 enfermedad, condición o trastorno pero no experimenta o muestra aún la patología o sintomatología de la enfermedad (ejemplos no limitantes son

prevenir el síndrome metabólico, hipertensión, obesidad, resistencia a la insulina, hiperglicemia, hiperlipidemia, diabetes tipo 2, exceso de andrógeno (hirsutismo, irregularidad menstrual, hiperandrogenismo) y síndrome de ovario poliquístico (PCOS);

5

(2) inhibir la enfermedad; por ejemplo, inhibir una enfermedad, condición o trastorno en un individuo que está experimentando o mostrando la patología o sintomatología de la enfermedad, condición o trastorno (i.e., detener el desarrollo adicional de la patología y/o sintomatología) tal como

10 inhibir el desarrollo del síndrome metabólico, hipertensión, obesidad, resistencia a la insulina, hiperglicemia, hiperlipidemia, diabetes tipo 2, exceso de andrógeno (hirsutismo, irregularidad menstrual, hiperandrogenismo) o síndrome de ovario poliquístico (PCOS), estabilizando la carga viral en el caso de una infección viral; y

15

(3) mejorar la enfermedad; por ejemplo, mejorar una enfermedad, condición o trastorno en un individuo que está experimentando o mostrando la patología o sintomatología de la enfermedad, condición o trastorno (i.e., revirtiendo la patología y/o sintomatología) tal como disminuyendo la

20 severidad del síndrome metabólico, hipertensión, obesidad, resistencia a la insulina, hiperglicemia, hiperlipidemia, diabetes tipo 2, exceso de andrógeno (hirsutismo, irregularidad menstrual, hiperandrogenismo) y síndrome de ovario poliquístico (PCOS), o disminuyendo la carga viral en el caso de una infección viral.

25

Formulaciones Farmacéuticas y Formas de Dosis

Cuando se emplean como farmacéuticos, los compuestos de Fórmula 1 pueden ser administrados en la forma de composiciones farmacéuticas.

30 Estas composiciones se pueden preparar de una manera bien conocida en la técnica farmacéutica, y pueden ser administradas por una variedad de rutas, dependiendo de si se desea un tratamiento local o sistémico y del área a ser tratada. La administración puede ser tópica (incluyendo oftálmica y a membranas mucosas incluyendo liberación intranasal, vaginal y rectal),

35 pulmonar (e.g., mediante inhalación o insuflación de polvos o aerosoles, incluyendo por nebulizador; intratraqueal, intranasal, epidérmica y transdérmica), ocular, oral o parenteral. Los métodos para la liberación

ocular pueden incluir la administración tópica (gotas de ojos), inyección subconjuntiva, periocular o intravítrea o introducción mediante un catéter de balón o insertos oftálmicos colocados quirúrgicamente en el saco conjuntivo. La administración parenteral incluye inyección o infusión intravenosa, intraarterial, subcutánea, intraperitoneal o intramuscular, o administración intracraneal, e.g., intratecal o intraventricular. La administración parenteral puede ser en la forma de una sola dosis de bolo, o puede ser, por ejemplo, mediante una bomba de perfusión continua. Las composiciones farmacéuticas y formulaciones para administración tópica pueden incluir parches transdérmicos, ungüentos, lociones, cremas, geles, gotas, supositorios, atomizadores, líquidos y polvos. Pueden ser necesarios o deseables vehículos farmacéuticos convencionales, acuosos, en polvo o bases oleosas, espesantes y similares.

Esta invención también incluye composiciones farmacéuticas que contienen, como el ingrediente activo, uno o más de los compuestos de la invención anterior en combinación con uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables. Al hacer las composiciones de la invención, el ingrediente activo es típicamente mezclado con un excipiente, diluido por un excipiente o encerrado dentro del vehículo en la forma de, por ejemplo, una cápsula, sachet, papel, u otro contenedor. Cuando el excipiente sirve como un diluyente, puede ser un material sólido, semi-sólido, o líquido, que actúa como un vehículo, portador o medio para el ingrediente activo. Así, las composiciones pueden estar en forma de tabletas, píldoras, polvos, trociscos, sachets, cachets, elixires, suspensiones, emulsiones, soluciones, jarabes, aerosoles (como un sólido o en un medio líquido), ungüentos que contienen, por ejemplo, hasta 10 % en peso del compuesto activo, cápsulas de gelatina blandas y duras, supositorios, soluciones inyectables estériles, y polvos empacados estériles.

Al preparar una formulación, el compuesto activo puede ser molido para dar el tamaño de partícula apropiado antes de combinarlo con los otros ingredientes. Si el compuesto activo es sustancialmente insoluble, puede ser molido a un tamaño de partícula de menos de malla 200. Si el compuesto activo es sustancialmente soluble en agua, el tamaño de partícula puede ser ajustado mediante molienda para dar una distribución sustancialmente uniforme en la formulación, e.g. aproximadamente malla 40.

Algunos ejemplos de excipientes adecuados incluyen lactosa, dextrosa, sacarosa, sorbitol, manitol, almidones, goma acacia, fosfato de calcio, alginatos, tragacanto, gelatina, silicato de calcio, celulosa microcristalina, polivinilpirrolidona, celulosa, agua, jarabe, y metil celulosa. Las formulaciones pueden incluir adicionalmente: agentes lubricantes tales como talco, estearato de magnesio, y aceite mineral; agentes humectantes; agentes emulsificantes y de suspensión; agentes conservantes tales como metil- y propilhidroxi-benzoatos; agentes endulzantes; y agentes saborizantes. Las composiciones de la invención pueden ser formuladas con el fin de proveer liberación rápida, sostenida o retardada del ingrediente activo después de la administración al paciente usando procedimientos conocidos en la técnica.

15

Las composiciones pueden ser formuladas en una forma de dosis unitaria, cada dosis contiene de aproximadamente 5 a aproximadamente 100 mg, más usualmente aproximadamente 10 a aproximadamente 30 mg, del ingrediente activo. El término "formas de dosis unitarias" se refiere a unidades físicamente discretas adecuadas como dosis unitarias para sujetos humanos y otros mamíferos, cada unidad contiene una cantidad predeterminada de material activo calculada para producir el efecto terapéutico deseado, en asociación con un excipiente farmacéutico adecuado.

25

El compuesto activo puede ser efectivo sobre un amplio rango de dosis y es generalmente administrado en una cantidad farmacéuticamente efectiva. Se entenderá, sin embargo, que la cantidad del compuesto realmente administrada será usualmente determinada por un médico, de acuerdo con las circunstancias relevantes, incluyendo la condición a ser tratada, la ruta de administración elegida, el compuesto real administrado, la edad, peso, y respuesta del paciente individual, la severidad de los síntomas del paciente, y similares.

35

Para preparar composiciones sólidas tales como tabletas, el ingrediente activo principal es mezclado con un excipiente farmacéutico para formar una composición de preformulación sólida que contiene una mezcla

homogénea de un compuesto de la presente invención. Cuando se hace referencia a estas composiciones de preformulación como homogéneas, el ingrediente activo está típicamente disperso uniformemente totalmente en la composición de manera que la composición puede ser fácilmente subdividida en formas de dosis unitarias igualmente efectivas tales como
5 tabletas, píldoras y cápsulas. Esta preformulación sólida es entonces subdividida en formas de dosis unitarias del tipo descrito anteriormente, que contienen de, por ejemplo, 0.1 a aproximadamente 500 mg del ingrediente activo de la presente invención.

10

Las tabletas o píldoras de la presente invención pueden estar recubiertas o compuestas de otra forma para proveer una forma de dosis que produzca la ventaja de acción prolongada. Por ejemplo, la tableta o píldora puede comprender un componente de dosis interna y de dosis
15 externa, estando el último en la forma de una envoltura sobre el primero. Los dos componentes pueden estar separados mediante una capa entérica que sirve para resistir la desintegración en el estómago y permite que el componente interior pase intacto al duodeno o sea de liberación retardada. Se puede usar una variedad de materiales para tales capas o recubrimientos entéricos, tales materiales incluyen un número de ácidos poliméricos y
20 mezclas de ácidos poliméricos con materiales tales como laca, cetil alcohol, y acetato de celulosa.

Las formas líquidas en las cuales los compuestos y composiciones de la presente invención pueden ser incorporadas para administración
25 oralmente o mediante inyección incluyen soluciones acuosas, jarabes adecuadamente saborizados, suspensiones acuosas u oleosas, y emulsiones saborizadas con aceites comestibles tales como aceite de semilla de algodón, aceite de ajonjolí, aceite de coco, o aceite de cacahuete, así como elixires y vehículos farmacéuticos similares.
30

Las composiciones para inhalación o insuflación incluyen soluciones y suspensiones en solventes acuosos u orgánicos farmacéuticamente aceptables, o mezclas de los mismos, y polvos. Las composiciones líquidas
35 o sólidas pueden contener excipientes farmacéuticamente aceptables adecuados como se describió supra. En algunas realizaciones, las composiciones son administradas por la ruta oral o respiratoria nasal para

efecto local o sistémico. Las composiciones pueden ser nebulizadas mediante el uso de gases inertes. Las soluciones nebulizadas pueden ser respiradas directamente desde el dispositivo nebulizador o el dispositivo nebulizador puede estar unido a una tienda de máscara facial, o máquina de respiración de presión positiva. Las composiciones en solución, suspensión, o polvo pueden ser administradas oralmente o nasalmente desde dispositivos que liberan la formulación de una manera apropiada.

La cantidad de compuesto o composición administrada a un paciente variará dependiendo de lo que se está administrando, el propósito de la administración, tal como profilaxis o terapia, el estado del paciente, la manera de administración, y similares. En aplicaciones terapéuticas, las composiciones pueden ser administradas a un paciente que ya sufre de una enfermedad en una cantidad suficiente para curar o al menos detener parcialmente los síntomas de la enfermedad y sus complicaciones. Las dosis efectivas dependerán de la condición de enfermedad que es tratada así como por el juicio del médico tratante, dependiendo de factores tales como la severidad de la enfermedad, la edad, peso y condición general del paciente, y similares.

Las composiciones administradas a un paciente pueden estar en la forma de las composiciones farmacéuticas descritas anteriormente. Estas composiciones pueden ser esterilizadas mediante técnicas de esterilización, o pueden ser filtradas estériles. Las soluciones acuosas pueden ser empacadas para uso como están, o liofilizadas, la preparación liofilizada es combinada con un vehículo acuoso antes de la administración. El pH de las preparaciones de compuesto estará típicamente entre 3 y 11, más preferiblemente de 5 a 9 y lo más preferido de 7 a 8. Se entenderá que el uso de ciertos excipientes, vehículos o estabilizantes anteriores producirá la formación de sales farmacéuticas.

La dosis terapéutica de los compuestos de la presente invención puede variar de acuerdo con, por ejemplo, el uso particular para el cual se hace el tratamiento, la manera de administración del compuesto, la salud y condición del paciente, y el juicio del médico tratante. La proporción o concentración de un compuesto de la invención en una composición farmacéutica puede variar dependiendo de un número de factores

incluyendo la dosis, características químicas (e.g., hidrofobicidad), y la ruta de administración. Por ejemplo, los compuestos de la invención pueden proveerse en una solución amortiguadora fisiológica acuosa que contiene aproximadamente 0.1 a aproximadamente 10% p/v del compuesto para administración parenteral. Algunos rangos de dosis típicos son de aproximadamente 1 µg/kg a aproximadamente 1 g/kg de peso corporal por día. En algunas realizaciones, el rango de dosis es de aproximadamente 0.01 mg/kg a aproximadamente 100 mg/kg de peso corporal por día. Probablemente la dosis dependerá de variables tales como el tipo y grado de progresión de la enfermedad o trastorno, el estado de salud general del paciente particular, la eficacia biológica relativa del compuesto seleccionado, la formulación del excipiente, y su ruta de administración. Las dosis efectivas pueden ser extrapoladas a partir de curvas de respuesta a la dosis derivadas de sistemas de prueba *in vitro* o de modelos de animales.

15

Los compuestos de la invención también pueden ser formulados en combinación con uno o más ingredientes activos adicionales que pueden incluir cualquier agente farmacéutico tales como agentes anti-virales, anticuerpos, inmuno supresores, agentes anti-inflamatorios y similares. Agentes ejemplo que pueden ser co-administrados (e.g., simultáneamente, separadamente, o secuencialmente) incluyen insulina y análogos de insulina; secretagogos de insulina incluyendo sulfonilúreas (e.g., glibenclamida o glipizida), reguladores de glucosa prandial (e.g., repaglinida o nateglinida), agonistas del péptido 1 del tipo glucagón (agonista de GLP1) (e.g., exenatida o liraglutida) e inhibidores de dipeptidilpeptidasa IV (inhibidores de DPP-IV); agentes sensibilizantes de insulina incluyendo agonistas de PPAR γ (e.g., pioglitazona o rosiglitazona); agentes que suprimen la producción de glucosa hepática (e.g., metformina); agentes diseñados para reducir la absorción de glucosa del intestino (e.g., acarbosa); agentes diseñados para tratar las complicaciones de la hiperglucemia prolongada (e.g., inhibidores de aldosa reductasa); agentes anti-diabéticos incluyendo inhibidores de fosfotirosina fosfatasa, inhibidores de glucosa 6-fosfatasa, antagonistas del receptor de glucagones, activadores de glucocinasa, inhibidores de glicógeno fosforilasa, inhibidores de fructosa 1,6-bisfosfatasa, inhibidores de glutamina:fructosa-6-fosfato amidotransferasa; agentes anti-obesidad (e.g., sibutramina u orlistat); agentes anti-dislipidemia incluyendo inhibidores de HMG-CoA

30

35

reductasa (e.g., estatinas como pravastatina), agonistas de PPAR γ (e.g., fibratos como gemfibrozil), secuestrantes del ácido biliar (e.g., cloestiramina), inhibidores de la absorción de colesterol (e.g., estanoles de planta o inhibidores sintéticos), inhibidores de la absorción de ácido biliar ileo (IBATI),
 5 inhibidores de la proteína de transferencia de éster de colesterol, ácido nicotínico y análogos de los mismos (e.g., niacina); agentes antihipertensivo incluyendo bloqueadores β (e.g., atenolol o inderal), inhibidores de ACE (e.g., lisinopril), antagonistas de calcio (e.g., nifedipina), antagonistas del receptor de angiotensina (e.g., candesartan), antagonistas α , agentes
 10 diuréticos (e.g., furosemida o benztiazida); moduladores de la hemóstasis incluyendo antitrombóticos, activadores de fibrinólisis, antagonistas de trombina, inhibidores del factor Xa, inhibidores del factor VIIa, agentes antiplaqueta (e.g., aspirina o clopidogrel), anticoagulantes (e.g., heparina, hirudina, análogos de los mismos), y warfarina; y agentes anti-inflamatorios
 15 incluyendo fármacos anti-inflamatorios no-esteroidales (e.g., aspirina) y fármacos anti-inflamatorios esteroidales (e.g., cortisona).

Compuestos Marcados y Métodos de Ensayo

□

20 Otro aspecto de la presente invención se relaciona con compuestos radio-marcados de la invención que serían útiles no solo en la radio-representación sino que también en ensayos, *in vitro* e *in vivo*, para localizar y cuantificar la enzima en muestras de tejido, incluyendo humano, y para identificar ligandos mediante la inhibición del enlace de un compuesto radio-
 25 marcado. En consecuencia, la presente invención incluye ensayos de enzima que contienen tales compuestos radio-marcados.

La presente invención incluye además compuestos marcados isotópicamente de la invención. Un compuesto marcado "isotópicamente" o
 30 "radio-marcado" es un compuesto de la invención en donde uno o más átomos son reemplazados o sustituidos por un átomo que tiene una masa atómica o número de masa diferente a la masa atómica o número de masa encontrado típicamente en la naturaleza (i.e., que se encuentra naturalmente). Radionúclidos adecuados que pueden ser incorporados en
 35 los compuestos de la presente invención incluyen, pero no se limitan a ^2H (también escrito como D para deuterio), ^3H (también escrito como T para

tricio), ^{11}C , ^{13}C , ^{14}C , ^{13}N , ^{15}N , ^{15}O , ^{17}O , ^{18}O , ^{18}F , ^{35}S , ^{36}Cl , ^{82}Br , ^{75}Br , ^{76}Br , ^{77}Br , ^{123}I , ^{124}I , ^{125}I y ^{131}I . El radionúclido que está incorporado en los compuestos radio-marcados presentes dependerá de la aplicación específica del compuesto radio-marcado. Por ejemplo, para el marcado del receptor *in vitro* y los ensayos de competición, los compuestos que incorporan ^3H , ^{14}C , ^{82}Br , ^{125}I , ^{131}I , ^{35}S o serán generalmente más útiles. Para aplicaciones de radio-representación ^{11}C , ^{18}F , ^{125}I , ^{123}I , ^{124}I , ^{131}I , ^{75}Br , ^{76}Br o ^{77}Br serán generalmente más útiles.

10 Se entenderá que un compuesto "radio-marcado" o "compuesto marcado" es un compuesto que tiene incorporado al menos un radionúclido. En algunas realizaciones el radionúclido se selecciona del grupo que consiste de ^3H , ^{14}C , ^{125}I , ^{35}S y ^{82}Br .

15 Los métodos sintéticos para incorporar radio-isótopos en compuestos orgánicos son aplicables a los compuestos de la invención y son bien conocidos en la técnica.

Un compuesto radio-marcado de la invención se puede usar en un
20 ensayo de selección para identificar/evaluar los compuestos. En términos generales, un compuesto nuevo sintetizado o identificado (i.e., compuesto de prueba) puede ser evaluado para su habilidad de reducir el enlace del compuesto radio-marcado de la invención a la enzima. En consecuencia, la habilidad de un compuesto de prueba para competir con el compuesto radio-
25 marcado para enlace a la enzima se correlaciona directamente con su afinidad de enlace.

30

Kits

La presente invención también incluye kits farmacéuticos útiles, por ejemplo, en el tratamiento o prevención de enfermedades o trastornos
35 asociados con 11 β HSD1, obesidad, diabetes y otras enfermedades referidas aquí, que incluyen uno o más contenedores que contiene una composición

farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la invención. Tales kits pueden incluir además, si se desea, uno o más de los diferentes componentes de kit farmacéutico, tales como, por ejemplo, contenedores con uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables, contenedores adicionales, etc., como será fácilmente obvio para los expertos en la técnica. También se pueden incluir en el kit instrucciones, ya sea insertos o como etiquetas, indicando las cantidades de los componentes a ser administrados, indicaciones para administración, y/o indicaciones para mezclar los componentes.

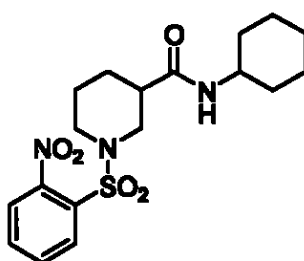
10

La invención se describirá en mayor detalle a manera de ejemplos específicos. Los siguientes ejemplos se ofrecen para propósitos ilustrativos, y no pretenden limitar la invención de ninguna manera. Los expertos en la técnica reconocerán fácilmente una variedad de parámetros no críticos que pueden ser cambiados o modificados para producir esencialmente los mismos resultados. Se encontró que los compuestos de la sección de ejemplos son inhibidores o antagonistas de 11 β HSD1 o MR de acuerdo con uno o más de los ensayos proporcionados aquí.

15

20 EJEMPLOS

Ejemplo 1



25

N-ciclohexil-1-[(2-nitrofenil)sulfonil]piperidin-3-carboxamida

Paso 1.

30

A una solución de ácido 1-(ter-butoxicarbonil)piperidin-3-carboxílico (69 mg, 0.3 mmol), ciclohexanamina (30 mg, 0.3) y BOP (140 mg) en 1.0 mL de cloruro de metileno se le agregó 68.5 μ L de NN-diisopropiletilamina. La

mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche y se purificó directamente con Combi-Flash, se eluyó con EtOAc/Hexano para producir 70 mg del producto deseado.

5 Paso 2.

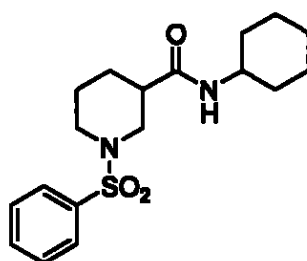
A una solución de ter-butil 3-(ciclohexilcarbamoil)piperidin-1-carboxilato (70mg) en 4.5 mL cloruro de metileno y 0.5 mL de agua se agregaron 5 mL de TFA. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente por 50 min, y luego se concentró bajo presión reducida para dar un residuo.

Paso 3.

A una solución de cloruro de 2-nitrobenceno-1-sulfonilo (12.3 mg) y N-ciclohexilpiperidin-3-carboxamida (sal de TFA, 18 mg) del Paso 2 en 0.2 mL de acetonitrilo se le agregó trietilamina (19.3 μ L). La mezcla de reacción se agitó a TA por 2 horas y se purificó directamente mediante HPLC para dar 13.2 mg del producto deseado. LCMS: m/z 396.1 (M+H)⁺; 813.3 (2M+Na)⁺.

20

Ejemplo 2

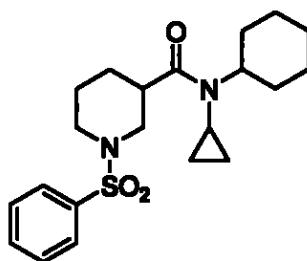


N-ciclohexil-1-(fenilsulfonil)piperidin-3-carboxamida

25

Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a los descritos en el Ejemplo 1. LCMS: m/z 351.1 (M+H)⁺; 373.0 (M+Na)⁺; 723.2 (2M+Na)⁺.

30

Ejemplo 3**N-ciclohexil-N-ciclopropil-1-(fenilsulfonil)piperidin-3-carboxamida**

5

Paso 1.

A una solución de bencil piperidin-3-carboxilato (TFA salt, 1.5 g) y carbonato de potasio (2.2 g) en 10 mL de acetonitrilo se le agregó 0.409 mL de cloruro de bencenosulfonilo. La mezcla de reacción se agitó a ta por 2 horas. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y se lavó con agua, salumera y se secó sobre Na₂SO₄. Después de la filtración, el filtrado fue concentrado para dar un residuo.

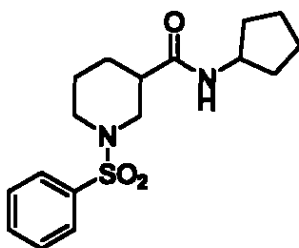
15 **Paso 2.**

El residuo del Paso 1 fue hidrogenado usando Pd/C como el catalizador.

20 **Paso 3.**

A una solución de ácido 1-(fenilsulfonil)piperidin-3-carboxílico (20 mg), N-ciclopropilciclohexanamina (10 mg) y hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxitris(dimetilamino)-fosfonio (36 mg) en DMF (200 µL) se le agregó N,N-diisopropiletilamina (26 µL). La solución resultante se agitó a t.a. por 2 horas y se purificó directamente con HPLC prep. LCMS m/z 391.1 (M+H)⁺; 803.2 (2M+Na)⁺.

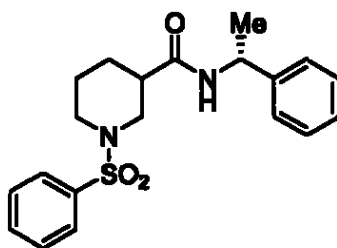
30

Ejemplo 4**N-ciclopentil-1-(fenilsulfonil)piperidin-3-carboxamida**

5

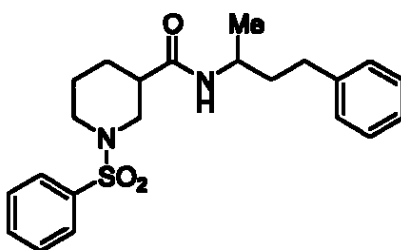
Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a los descritos en el Ejemplo 1. LCMS: m/z 337.1 (M+H)⁺; 359.0 (M+Na)⁺; 695.2 (2M+Na)⁺.

10

Ejemplo 5**N-[(1R)-1-feniletíl]-1-(fenilsulfonil)piperidin-3-carboxamida**

15

Este compuesto se preparó usando los procedimientos análogos a los descritos en el Ejemplo 1. LCMS: m/z 373.1 (M+H)⁺; 395.0 (M+Na)⁺; 767.5 (2M+Na)⁺.

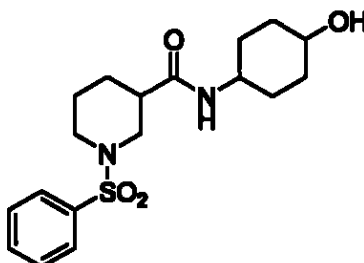
Ejemplo 6

20

N-(1-metil-3-fenilpropil)-1-(fenilsulfonil)piperidin-3-carboxamida

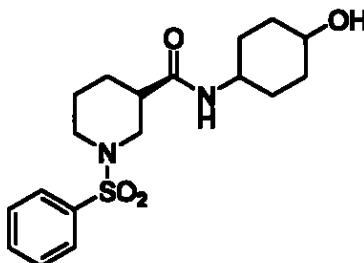
Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a los descritos en el Ejemplo 1. LCMS: m/z 401.0 (M+H)⁺; 423.1 (M+Na)⁺.

25

Ejemplo 7**5 N-(4-hidroxiciclohexil)-1-(fenilsulfonil)piperidin-3-carboxamida**

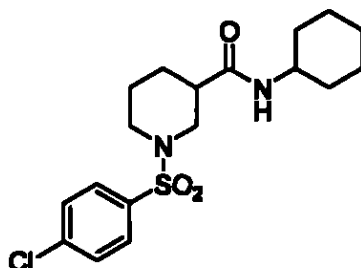
Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a los descritos en el Ejemplo 1. LCMS: m/z 367.0 (M+H)⁺; 755.0 (2M+Na)⁺.

10

Ejemplo 8**(3R)-N-(4-hidroxiciclohexil)-1-(fenilsulfonil)piperidin-3-carboxamida**

15

Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a los descritos en el Ejemplo 1. LCMS: m/z 367.1 (M+H)⁺; 755.2 (M+Na)⁺.

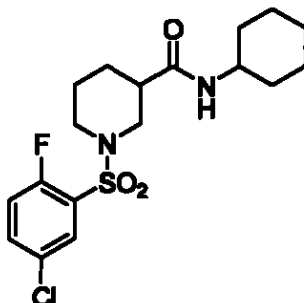
Ejemplo 9

20

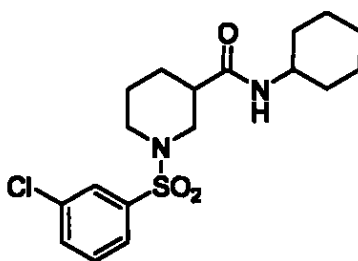
1-[(4-clorofenil)sulfonil]-N-ciclohexilpiperidin-3-carboxamida

Este compuesto se preparó con procedimientos análogos a los descritos en el Ejemplo 1. LCMS: 385.1 (M+H)+; 387.1 (M+Na)+; 791.2 (2M+Na)+

5

Ejemplo 10**1-[(5-cloro-2-fluorofenil)sulfonil]-N-ciclohexilpiperidin-3-carboxamida**

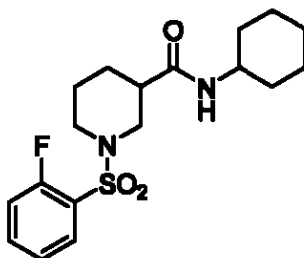
10 Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a los descritos en el Ejemplo 1. LCMS: m/z 403.1 (M+H)+; 425.1 (M+Na)+; 827.2 (2M+Na)+.

Ejemplo 11

15

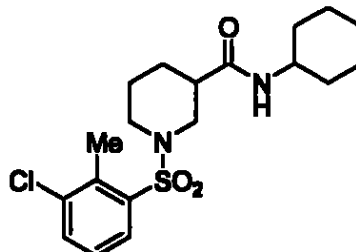
1-[(3-clorofenil)sulfonil]-N-ciclohexilpiperidin-3-carboxamida

20 Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a los descritos en el Ejemplo 1. LCMS: m/z 385.1 (M+H)+; 791.2 (2M+Na)+.

Ejemplo 12

N-ciclohexil-1-[(2-fluorofenil)sulfonil]piperidin-3-carboxamida

Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a los
5 descritos en el Ejemplo 1. LCMS: m/z 369.1 (M+H)⁺; 391.1 (M+Na)⁺; 759.2
(2M+Na)⁺.

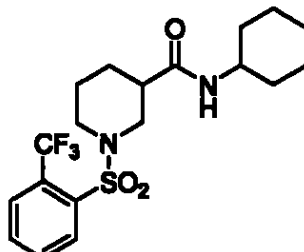
Ejemplo 13

10

1-[(3-cloro-2-metilfenil)sulfonil]-N-ciclohexilpiperidin-3-carboxamida

Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a los
descritos en el Ejemplo 1. LCMS: m/z 399.1 (M+H)⁺; 819.2 (2M+Na)⁺.

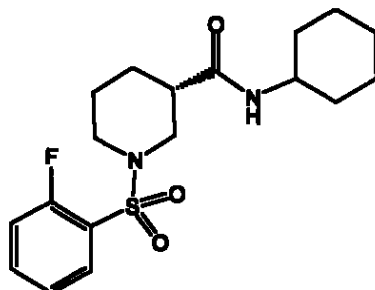
15

Ejemplo 14**N-ciclohexil-1-[(2-(trifluorometil)fenil)sulfonil]piperidin-3-carboxamida**

20

Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a los
descritos en el Ejemplo 1. LCMS: m/z 419.1 (M+H)⁺; 441.1(M+Na)⁺; 859.3
(2M+Na)⁺.

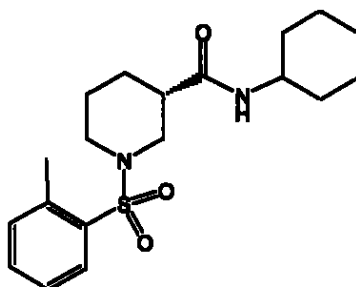
25

Ejemplo 15**(3S)-N-ciclohexil-1-[(2-fluorofenil)sulfonil]piperidin-3-carboxamida**

5

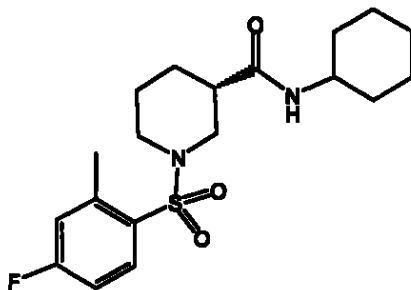
Este compuesto se preparó de acuerdo con los procedimientos descritos en el Ejemplo 1 partiendo de ácido (3S)-1-(ter-butoxicarbonil)piperidin-3-carboxílico. LCMS: m/z 369.1 (M+H)+

10

Ejemplo 16**(3S)-N-ciclohexil-1-[(2-metilfenil)sulfonil]piperidin-3-carboxamida**

15

Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a los descritos en el Ejemplo 15. LCMS: m/z 365.1 (M+H)+

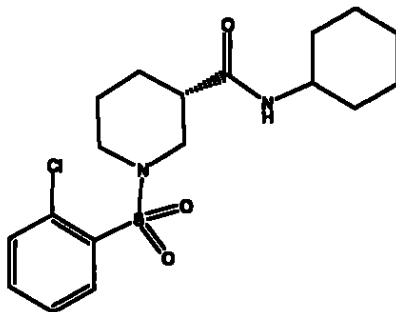
Ejemplo 17

20

(3S)-N-ciclohexil-1-[(4-fluoro-2-metilfenil)sulfonil]piperidin-3-carboxamida

Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a los descritos en el Ejemplo 15. LCMS: m/z 383.1 (M+H)⁺

Ejemplo 18



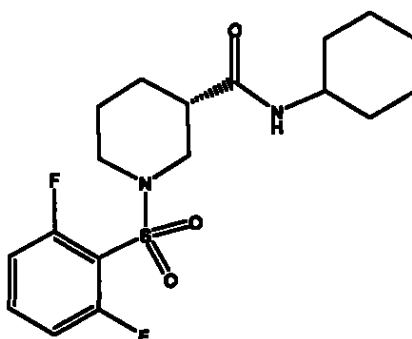
5

(3S)-1-[(2-clorofenil)sulfonyl]-N-ciclohexilpiperidin-3-carboxamida

Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a los descritos en el Ejemplo 15. LCMS: m/z 385.1 (M+H)⁺

10

Ejemplo 19

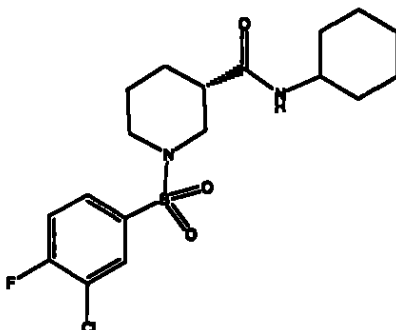


(3S)-N-ciclohexil-1-[(2,6-difluorofenil)sulfonyl]piperidin-3-carboxamida

15

Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a los descritos en el Ejemplo 15. LCMS: m/z 387.1 (M+H)⁺

Ejemplo 20

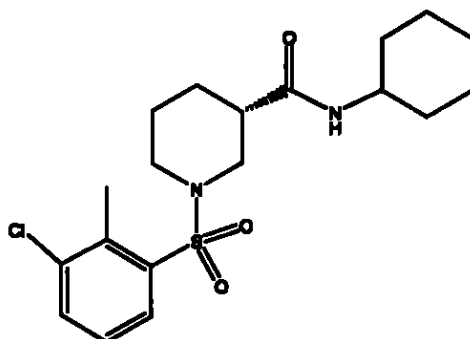


20

(3S)-1-[(3-cloro-4-flu rofenil)sulfonil]-N-ciclohexilpiperidin-3-carboxamida

Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a los descritos en el Ejemplo 15. LCMS: m/z 403.1 (M+H)+

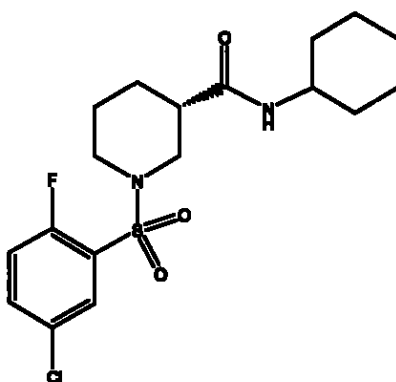
Ejemplo 21



(3S)-1-[(3-cloro-2-metilfenil)sulfonil]-N-ciclohexilpiperidin-3-carboxamida

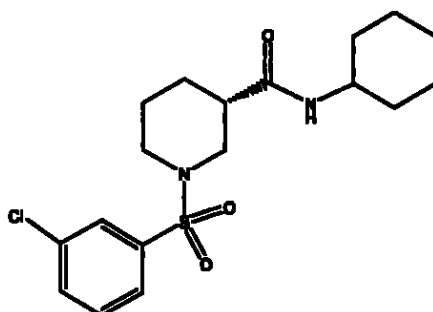
Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a los descritos en el Ejemplo 15. LCMS: m/z 399.1 (M+H)+

Ejemplo 22



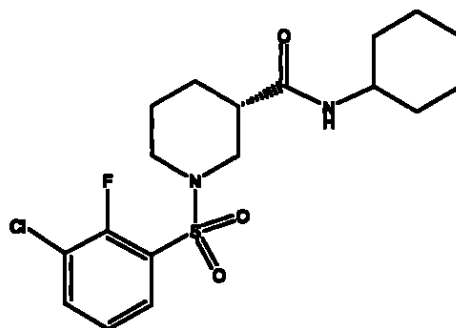
(3S)-1-[(5-cloro-2-fluorofenil)sulfonil]-N-ciclohexilpiperidin-3-carboxamida

Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a los descritos en el Ejemplo 15. LCMS: m/z 403.1 (M+H)+

Ejemplo 23**(3S)-1-[(3-clorofenil)sulfonil]-N-ciclohexilpiperidin-3-carboxamida**

5

Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a los descritos en el Ejemplo 15. LCMS: m/z 385.1 (M+H)+

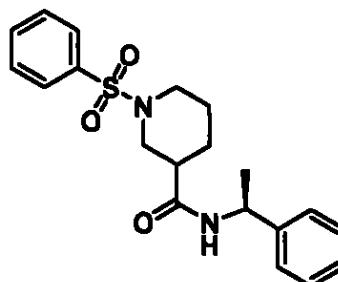
Ejemplo 24

10

(3S)-1-[(3-cloro-2-fluorofenil)sulfonil]-N-ciclohexilpiperidin-3-carboxamida

15

Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a los descritos en el Ejemplo 15. LCMS: m/z 403.1 (M+H)+.

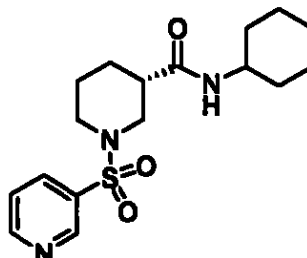
Ejemplo 25

20

N-[(1S)-1-feniletil]-1-(fenilsulfonil)piperidin-3-carboxamida

Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a los descritos en el Ejemplo 1. LCMS: m/z 373.0 (M+H)⁺; 395.0 (M+Na)⁺.

Ejemplo 27



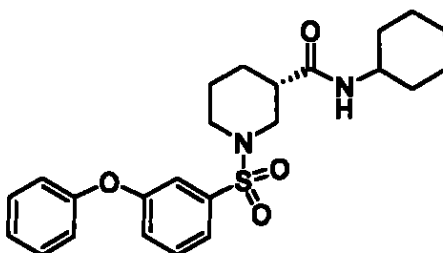
5

(3S)-N-ciclohexil-1-(piridin-3-ilsulfonil)piperidin-3-carboxamida

Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a los descritos en el Ejemplo 15. LCMS: m/z 352.1 (M+H)⁺; 725.3 (2M+Na).

10

Ejemplo 28

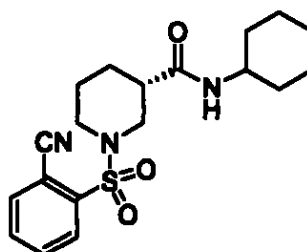


15 (3S)-N-ciclohexil-1-[(3-fenoxifenil)sulfonil]piperidin-3-carboxamida

Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a los descritos en el Ejemplo 15. LCMS: m/z 443.2 (M+H)⁺.

20

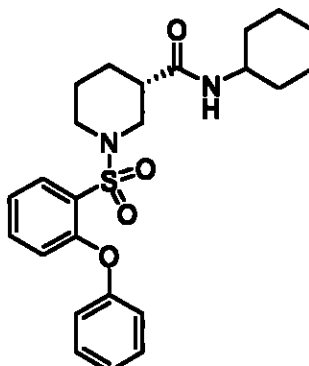
Ejemplo 29



(3S)-1-[(2-clanofenil)sulfonil]-N-ciclohexilpiperidin-3-carboxamida

Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a los descritos en el Ejemplo 15. LCMS: m/z 376.1 (M+H)⁺; 773.2 (2M+Na)⁺.

Ejemplo 30



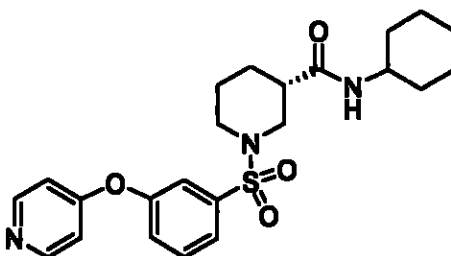
5

(3S)-N-ciclohexil-1-[(2-fenoxifenil)sulfonil]piperidin-3-carboxamida

Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a los descritos en el Ejemplo 15. LCMS: m/z 443.2 (M+H)⁺.

10

Ejemplo 31



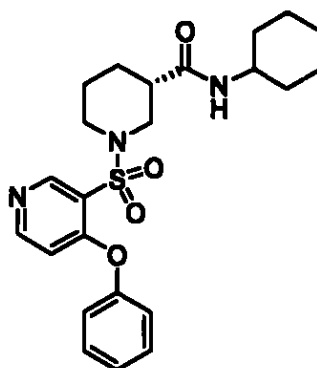
Trifluoroacetato de (3S)-N-ciclohexil-1-[(3-(piridin-4-iloxi)fenil)sulfonil]piperidin-3-carboxamida

15

Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a los descritos en el Ejemplo 15. LCMS: m/z 444.1 (M+H)⁺; 466.1 (M+Na)⁺.

20

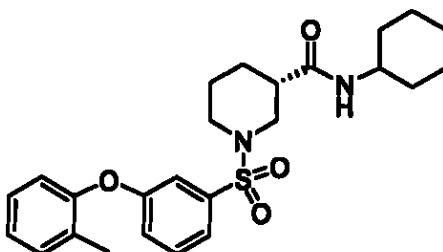
25

Ejemplo 32

Trifluoroacetato de (3S)-N-ciclohexil-1-[(4-fenoxipiridin-3-
5 II)sulfonyl]piperidin-3-carboxamida

Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a los descritos en el Ejemplo 15. LCMS: m/z 444.1 (M+H)+.

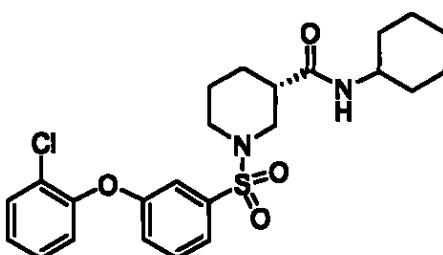
10

Ejemplo 33

(3S)-N-ciclohexil-1-[[3-(2-metilfenoxi)fenil]sulfonyl]piperidin-3-
carboxamida

15

Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a los descritos en el Ejemplo 15. LCMS: m/z 457.1 (M+H)+.

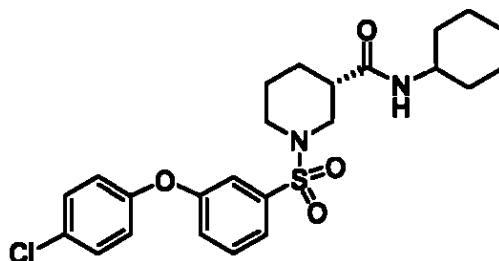
Ejemplo 34

20

(3S)-1-[[3-(2-clorofenoxi)fenil]sulfonyl]-N-clcl hexilpiperidin-3-
carboxamida

Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a los descritos en el Ejemplo 15. LCMS: m/z 477.1 (M+H)+.

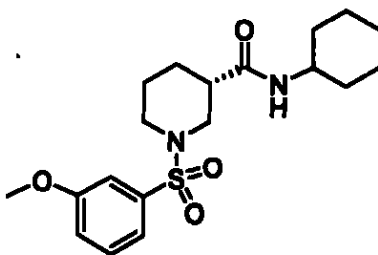
5

Ejemplo 35

(3S)-1-([3-(4-clorofenoxi)fenil]sulfonil)-N-ciclohexilpiperidin-3-carboxamida

10

Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a los descritos en el Ejemplo 15. LCMS: m/z 477.1 (M+H)+.

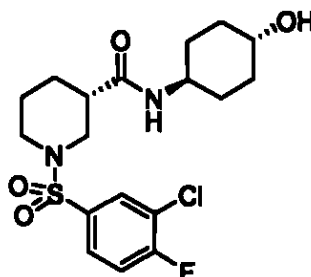
Ejemplo 36

15

(3S)-N-ciclohexil-1-([3-metoxifenil]sulfonil)piperidin-3-carboxamida

Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a los descritos en el Ejemplo 15. LCMS: m/z 381.1 (M+H)+; 783.3 (2M+Na)+.

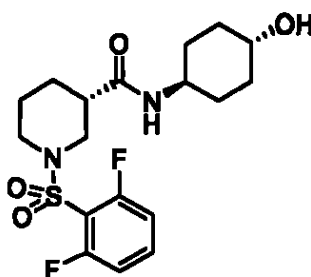
20

Ejemplo 37

(3S)-1-[(3-cloro-4-fluorofenil)sulfonil]-N-(trans-4-hidroxiciclohexil)piperidin-3-carboxamida

Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a los descritos en el Ejemplo 15. LCMS: m/z 419.0 (M+H)⁺; 441.1 (M+Na)⁺.

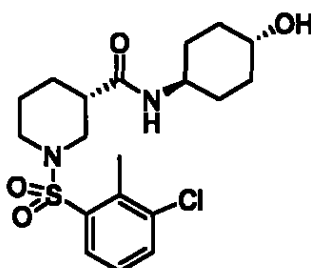
Ejemplo 38



(3S)-1-[(2,6-difluorofenil)sulfonil]-N-(trans-4-hidroxiciclohexil)piperidin-3-carboxamida

Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a los descritos en el Ejemplo 15. LCMS: m/z 403.1 (M+H)⁺; 425.1 (M+Na)⁺; 827.2 (2M+Na)⁺.

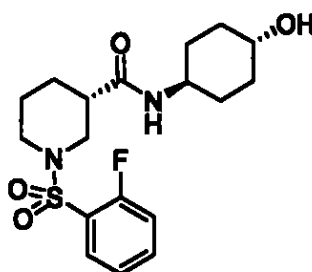
Ejemplo 39



(3S)-1-[(3-cloro-2-metilfenil)sulfonil]-N-(trans-4-hidroxiciclohexil)piperidin-3-carboxamida

Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a los descritos en el Ejemplo 15. LCMS: m/z 415.0(M+H)⁺; 851.2 (2M+Na)⁺.

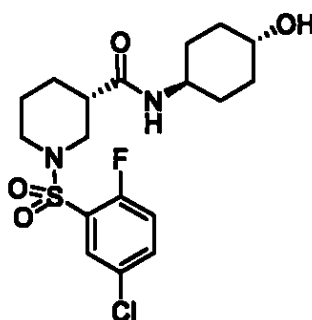
25

Ejemplo 40

5 **(3S)-1-[(2-fluorofenil)sulfonyl]-N-(trans-4-hidroxiciclohexil)piperidin-3-carboxamida**

Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a los descritos en el Ejemplo 15. LCMS: m/z 385.1 (M+H)⁺; 791.3 (2M+Na)⁺.

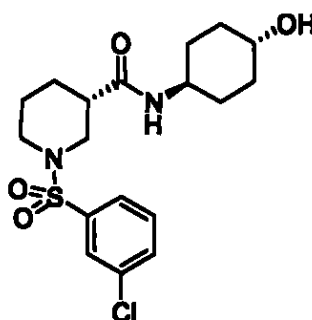
10

Ejemplo 41

15 **(3S)-1-[(5-cloro-2-fluorofenil)sulfonyl]-N-(trans-4-hidroxiciclohexil)piperidin-3-carboxamida**

Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a los descritos en el Ejemplo 15. LCMS: m/z 419.1 (M+H)⁺; 859.2 (2M+Na)⁺.

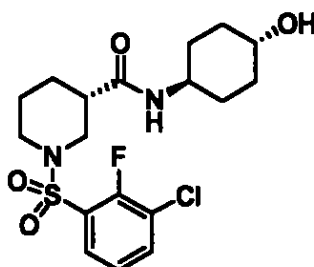
20

Ejemplo 42

(3S)-1-[(3-clorofenil)sulfonyl]-N-(trans-4-hidroxiciclohexil)piperidin-3-carboxamida

Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a los descritos en el Ejemplo 15. LCMS: m/z 401.0 (M+H)⁺; 823.2 (2M+Na)⁺.

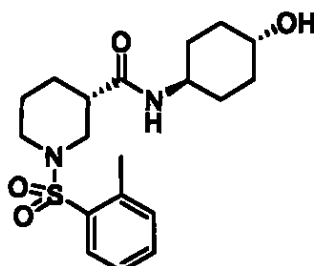
5

Ejemplo 43

(3S)-1-[(3-cloro-2-fluorofenil)sulfonyl]-N-(trans-4-hidroxíciclohexil)piperidin-3-carboxamida

10

Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a los descritos en el Ejemplo 15. LCMS: m/z 419.1 (M+H)⁺.

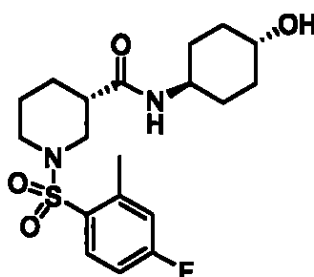
Ejemplo 44

15

(3S)-N-(trans-4-hidroxíciclohexil)-1-[(2-metilfenil)sulfonyl]piperidin-3-carboxamida

20

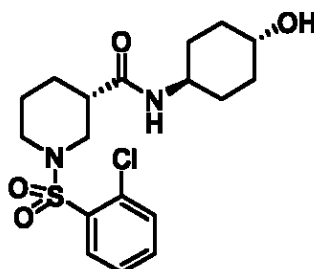
Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a los descritos en el Ejemplo 15. LCMS: m/z 381.1 (M+H)⁺; 783.3 (2M+Na)⁺.

Ejemplo 45

(3S)-1-[(4-fluoro-2-metilfenil)sulfonil]-N-(trans-4-hidroxiciclohexil)piperidin-3-carboxamida

- 5 Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a los descritos en el Ejemplo 15. LCMS: m/z 399.1 (M+H)⁺; 819.3 (2M+Na)⁺.

Ejemplo 46

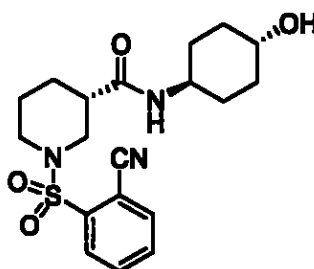


10

(3S)-1-[(2-clorofenil)sulfonil]-N-(trans-4-hidroxiciclohexil)piperidin-3-carboxamida

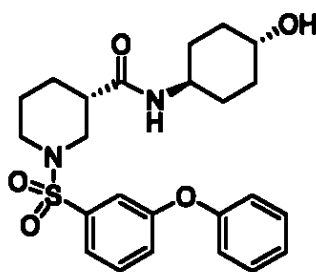
- 15 Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a los descritos en el Ejemplo 15. LCMS: m/z 401.0 (M+H)⁺; 823.2 (2M+Na)⁺.

Ejemplo 47



- 20 **(3S)-1-[(2-cianofenil)sulfonil]-N-(trans-4-hidroxiciclohexil)piperidin-3-carboxamida**

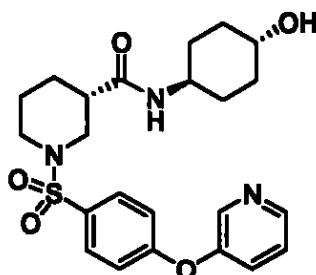
- 25 Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a los descritos en el Ejemplo 15. LCMS: m/z 392.1 (M+H)⁺; 414.0 (M+Na)⁺.

Ejemplo 48

(3S)-N-(trans-4-hidroxiciclohexil)-1-[(3-fenoxifenil)sulfonil]piperidin-3-carboxamida

Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a los descritos en el Ejemplo 15. LCMS: m/z 459.1 (M+H)+.

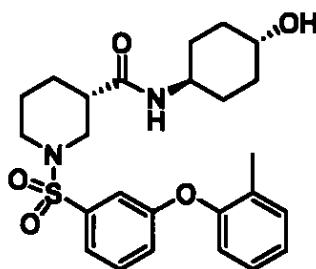
10

Ejemplo 49

(3S)-N-(trans-4-hidroxiciclohexil)-1-[[4-(píridin-3-iloxi)fenil]sulfonil]piperidin-3-carboxamida

15

Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a los descritos en el Ejemplo 15. LCMS: m/z 460.1 (M+H)+.

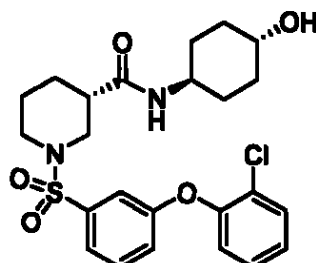
Ejemplo 50

20

(3S)-N-(trans-4-hidroxiciclohexil)-1-[[3-(2-metilfenoxi)fenil]sulfonil]piperidin-3-carboxamida

Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a los descritos en el Ejemplo 15. LCMS: m/z 473.2 (M+H)+.

Ejemplo 51

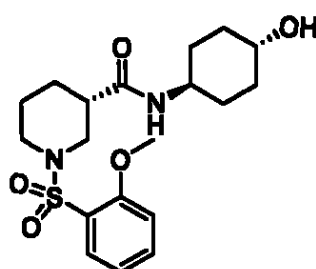


5

(3S)-1-([3-(2-clorofenoxi)fenil]sulfonyl)-N-(trans-4-hidroxiciclohexil)-piperidin-3-carboxamida

10 Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a los descritos en el Ejemplo 15. LCMS: m/z 493.1 (M+H)+.

Ejemplo 52

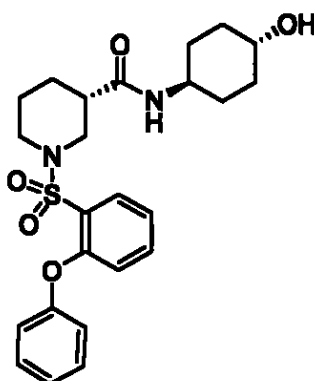


15

(3S)-N-(trans-4-hidroxiciclohexil)-1-[(2-metoxifenil)sulfonyl]piperidin-3-carboxamida

20 Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a los descritos en el Ejemplo 15. LCMS: m/z 397.2 (M+H)+; 815.3 (2M+Na)+.

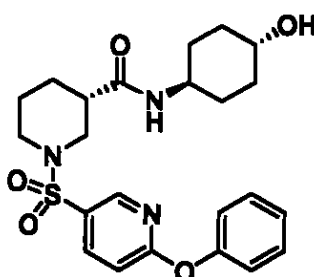
25

Ejemplo 53

(3S)-N-(trans-4-hidroxiciclohexil)-1-[(2-fenoxifenil)sulfonyl]piperidin-3-
carboxamida

Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a los descritos en el Ejemplo 15. LCMS: m/z 459.1 (M+H)+.

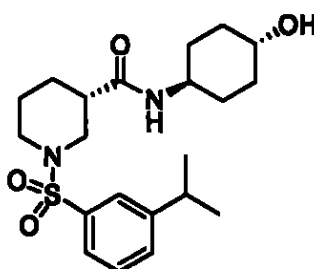
10

Ejemplo 54

(3S)-N-(trans-4-hidroxiciclohexil)-1-[(6-fenoxipiridin-3-
il)sulfonyl]piperidin-3-carboxamida

15

Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a los descritos en el Ejemplo 15. LCMS: m/z 460.1 (M+H)+.

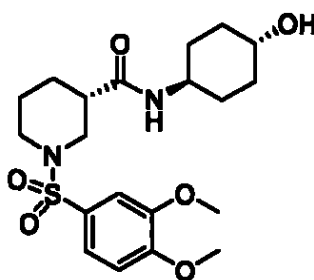
Ejemplo 55

20

(3S)-N-(trans-4-hidroxiciclohexil)-1-[(3-isopropilfenil)sulfonil]piperidin-3-carboxamida

Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a los descritos en el Ejemplo 15. LCMS: m/z 409.2 (M+H)⁺; 839.4 (2M+Na)⁺.

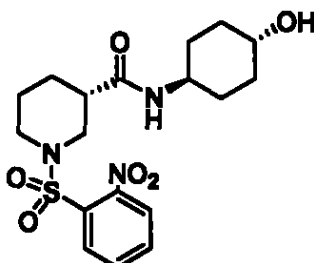
Ejemplo 56



(3S)-1-[(3,4-dimetoxifenil)sulfonil]-N-(trans-4-hidroxiciclohexil)piperidin-3-carboxamida

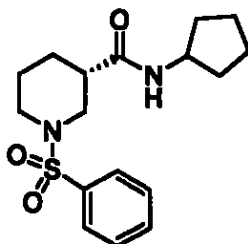
Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a los descritos en el Ejemplo 15. LCMS: m/z 427.1 (M+H)⁺.

Ejemplo 57



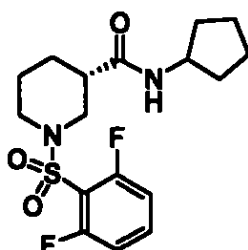
(3S)-N-(trans-4-hidroxiciclohexil)-1-[(2-nitrofenil)sulfonil]piperidin-3-carboxamida

Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a los descritos en el Ejemplo 15. LCMS: m/z 412.1 (M+H)⁺; 845.2 (2M+Na)⁺.

Ejemplo 58**(3S)-N-ciclopentil-1-(fenilsulfonil)piperidin-3-carboxamida**

5

Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a los descritos en el Ejemplo 15. LCMS: m/z 337.1 (M+H)+.

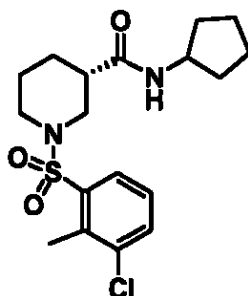
Ejemplo 59

10

(3S)-N-ciclopentil-1-[(2,6-difluorofenil)sulfonil]piperidin-3-carboxamida

Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a los descritos en el Ejemplo 15. LCMS: m/z 373.1 (M+H)+.

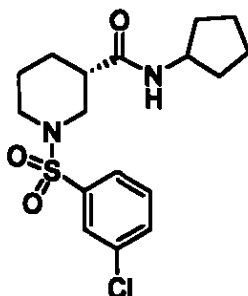
15

Ejemplo 60

20

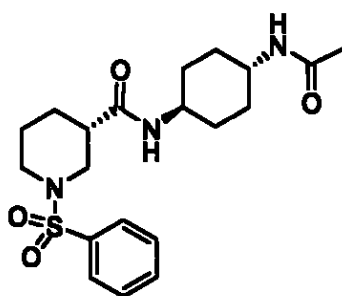
(3S)-1-[(3-cloro-2-metilfenil)sulfonil]-N-ciclopentilpiperidin-3-carboxamida

Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a los descritos en el Ejemplo 15. LCMS: m/z 385.1 (M+H)+.

Ejemplo 61**5 (3S)-1-[(3-clorofenil)sulfonyl]-N-ciclopentilpiperidin-3-carboxamida**

Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a los descritos en el Ejemplo 15. LCMS: m/z 371.1 ($M+H$)⁺; 763.1 ($2M+Na$)⁺.

10

Ejemplo 62**(3S)-N-[trans-4-(acetilamino)ciclohexil]-1-(fenilsulfonyl)piperidin-3-carboxamida**

15

Paso 1.

A temperatura ambiente, a una solución de trans-ciclohexan-1,4-diamina (0.0261 g, 0.23 mmol) en acetonitrilo (0.2 mL), se le agregó lentamente una solución de cloruro de acetilo (16.4 μ L, 0.23 mmol) en acetonitrilo (0.3 mL), seguido por diisopropiletilamina. La mezcla se agitó a ta. por 30 min.

20

Paso 2.

25

A la mezcla anterior se le agregó lentamente una mezcla de ácido (3S)-1-(tert-butoxicarbonil)piperidin-3-carboxílico (50 mg, 0.22 mmol), y hexafluorofostato de benzotriazol-1-ilxitis(dimetilamino)fosfonio (101 mg,

0.23 mmol) en acetonitrilo (0.5 mL) con agitación de t.a., seguida por diisopropiletilamina (55 μ L). Después de agitación por 2 horas a t.a., la mezcla de reacción fue concentrada. El residuo se usó en el siguiente paso.

5 **Paso 3.**

El residuo del Paso 2 en solución de HCl 4N en dioxano (1.5 mL) se agitó a t.a. por 1 hora. Después de la remoción del solvente, el residuo se usó en el siguiente paso.

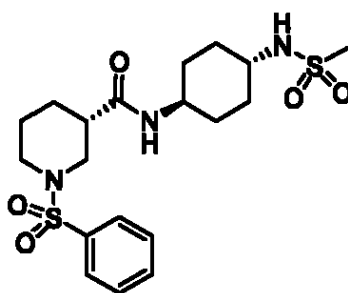
10

Paso 4.

Una mezcla del residuo anterior del Paso 3, K_2CO_3 (90 mg, 0.65 mmol), y cloruro de bencenosulfonilo (41.7 μ L, 0.33 mmol) en acetonitrilo (0.3 mL) se agitó a t.a. durante la noche. Se obtuvieron 5.1 mg (5.7 %) del producto final después de la purificación con HPLC prep. LCMS: m/z 408.1 (M+H)⁺.

20

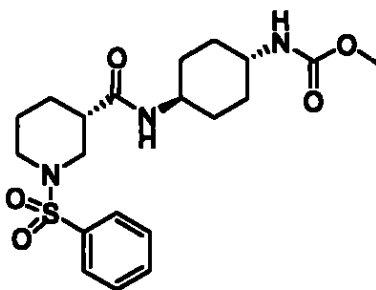
Ejemplo 63



(3S)-N-{trans-4-[(metilsulfonil)amino]ciclohexil}-1-(fenilsulfonil)piperidin-3-carboxamida

25 Este compuesto se preparó de acuerdo con procedimientos análogos al Ejemplo 63. LCMS: m/z 444.1 (M+H)⁺; 466.0 (M+Na)⁺.

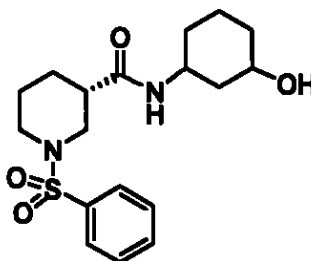
30

Ejemplo 64

**Metil [trans-4-({[(3S)-1-(fenilsulfonil)]piperidin-3-
5 II]carbonil}amino)ciclohexil]carbamato**

Este compuesto se preparó de acuerdo con procedimientos análogos al Ejemplo 63. LCMS: m/z 424.1 ($M+H$)⁺; 446.1 ($M+Na$)⁺.

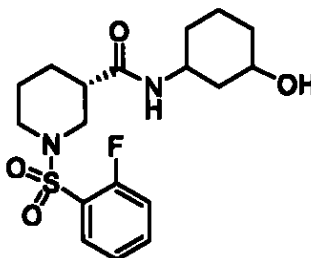
10

Ejemplo 65

(3S)-N-(3-hidroxiciclohexil)-1-(fenilsulfonil)piperidin-3-carboxamida

15 Este compuesto se preparó de acuerdo con procedimientos análogos al Ejemplo 15.

LCMS: m/z 367.1 ($M+H$)⁺; 755.3 ($2M+Na$)⁺.

Ejemplo 66

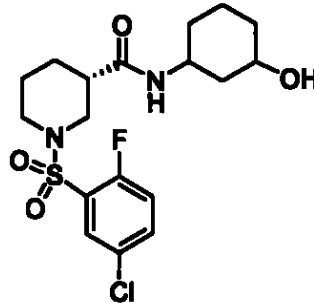
20

(3S)-1-[(2-fluorofenil)sulfonil]-N-(3-hidroxiciclohexil)piperidin-3-carboxamida

Este compuesto se preparó de acuerdo con procedimientos análogos al Ejemplo 15.

LCMS: m/z 385.1 (M+H)⁺; 791.2 (2M+Na)⁺.

5

Ejemplo 67

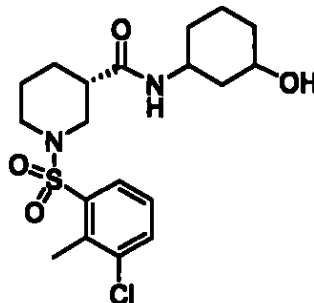
(3S)-1-[(5-cloro-2-fluorofenil)sulfonil]-N-(3-hidroxiciclohexil)piperidin-3-carboxamida

10

Este compuesto se preparó de acuerdo con procedimientos análogos al Ejemplo 15.

LCMS: m/z 419.0 (M+H)⁺; 859.0 (2M+Na)⁺.

15

Ejemplo 68

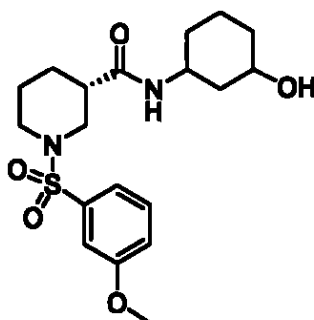
(3S)-1-[(3-cloro-2-metilfenil)sulfonil]-N-(3-hidroxiciclohexil)piperidin-3-carboxamida

20

Este compuesto se preparó de acuerdo con procedimientos análogos al Ejemplo 15.

LCMS: m/z 415.1 (M+H)⁺; 437.0 (M+Na)⁺.

25

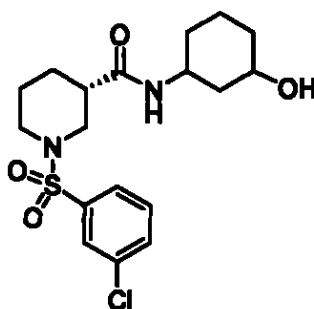
Ejemplo 69

(3S)-N-(3-hidroxiciclohexil)-1-[(3-metoxifenil)sulfonyl]piperidin-3-
5 carboxamida

Este compuesto se preparó de acuerdo con procedimientos análogos al Ejemplo 15.

LCMS: m/z 397.1 (M+H)⁺; 815.3 (2M+Na)⁺.

10

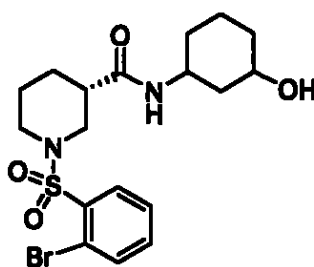
Ejemplo 70

(3S)-1-[(3-clorofenil)sulfonyl]-N-(3-hidroxiciclohexil)piperidin-3-
15 carboxamida

Este compuesto se preparó de acuerdo con procedimientos análogos al Ejemplo 15.

LCMS: m/z 401.0 (M+H)⁺; 823.0 (2M+Na)⁺.

20

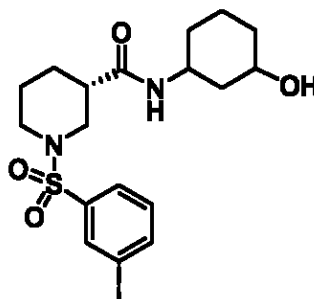
Ejemplo 71

(3S)-1-[(2-bromofenil)sulfonyl]-N-(3-hidroxlciclohexil)piperidin-3-carboxamida

Este compuesto se preparó de acuerdo con procedimientos análogos al Ejemplo 15.

LCMS: m/z 445.0 (M+H)+.

Ejemplo 72



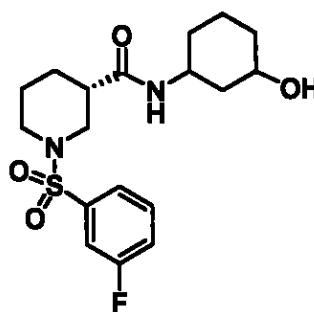
10

(3S)-N-(3-hidroxlciclohexil)-1-[(3-metilfenil)sulfonyl]piperidin-3-carboxamida

Este compuesto se preparó de acuerdo con procedimientos análogos al Ejemplo 15.

LCMS: m/z 381.1 (M+H)+; 783.2 (2M+Na)+.

Ejemplo 73



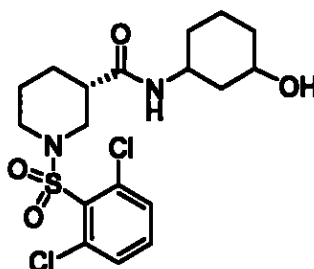
20

(3S)-1-[(3-fluorofenil)sulfonyl]-N-(3-hidroxlciclohexil)piperidin-3-carboxamida

Este compuesto se preparó de acuerdo con procedimientos análogos al Ejemplo 15.

LCMS: m/z 385.1 (M+H)+; 791.2 (2M+Na)+.

25

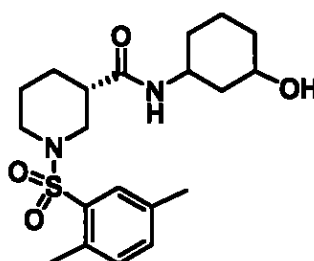
Ejempl 74

5 **(3S)-1-[(2,6-diclorofenil)sulfonil]-N-(3-hidroxiciclohexil)piperidin-3-carboxamida**

Este compuesto se preparó de acuerdo con procedimientos análogos al Ejemplo 15.

LCMS: m/z 435.0 (M+H)+.

10

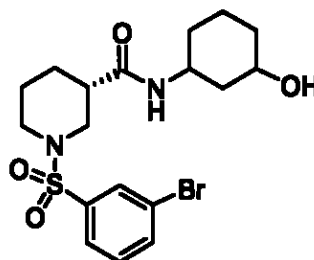
Ejemplo 75

15 **(3S)-1-[(2,5-dimetilfenil)sulfonil]-N-(3-hidroxiciclohexil)piperidin-3-carboxamida**

Este compuesto se preparó de acuerdo con procedimientos análogos al Ejemplo 15.

LCMS: m/z 395.1 (M+H)+; 811.2 (2M+Na)+.

20

Ejemplo 76

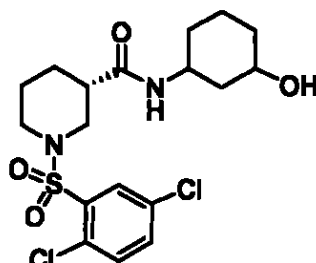
25 **(3S)-1-[(3-bromofenil)sulfonil]-N-(3-hidroxiciclohexil)piperidin-3-carboxamida**

Este compuesto se preparó de acuerdo con procedimientos análogos al Ejemplo 15.

LCMS: m/z 445.0 (M+H)+.

5

Ejemplo 77



(3S)-1-[(2,5-diclorofenil)sulfonil]-N-(3-hidroxiciclohexil)piperidin-3-carboxamida

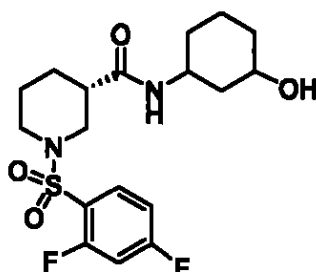
10

Este compuesto se preparó de acuerdo con procedimientos análogos al Ejemplo 1.

LCMS: m/z 435.0 (M+H)+; 893.0 (2M+Na)+.

15

Ejemplo 78



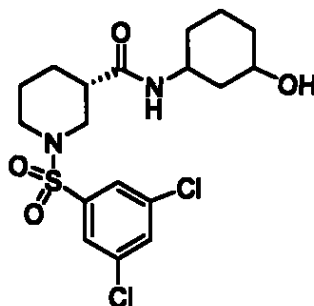
(3S)-1-[(2,4-difluorofenil)sulfonil]-N-(3-hidroxiciclohexil)piperidin-3-carboxamida

20

Este compuesto se preparó de acuerdo con procedimientos análogos al Ejemplo 15.

LCMS: m/z 403.1 (M+H)+; 827.2 (2M+Na)+.

25

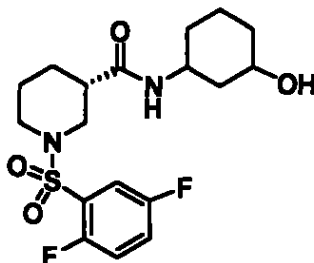
Ejemplo 79

5 **(3S)-1-[(3,5-diclorofenil)sulfonil]-N-(3-hidroxiciclohexil)piperidin-3-carboxamida**

Este compuesto se preparó de acuerdo con procedimientos análogos al Ejemplo 15.

LCMS: m/z 435.0 (M+H)⁺; 893.0 (2M+Na)⁺.

10

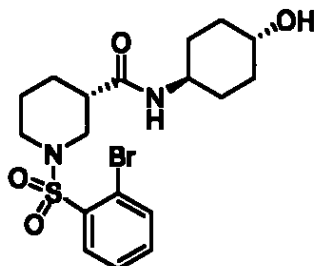
Ejemplo 80

15 **(3S)-1-[(2,5-difluorofenil)sulfonil]-N-(3-hidroxiciclohexil)piperidin-3-carboxamida**

Este compuesto se preparó de acuerdo con procedimientos análogos al Ejemplo 15.

LCMS: m/z 403.1 (M+H)⁺; 827.2 (2M+Na)⁺.

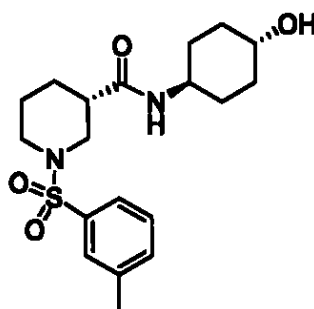
20

Ejemplo 81

(3S)-1-[(2-bromofenil)sulfonil]-N-(trans-4-hidroxiciclohexil)piperidin-3-carboxamida

Este compuesto se preparó de acuerdo con procedimientos análogos al Ejemplo 15. LCMS: m/z 445.0 (M+H)+.

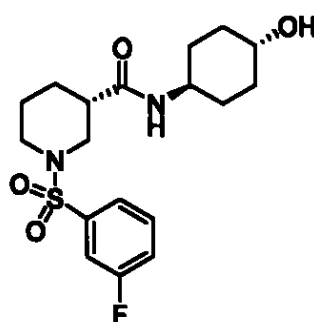
Ejemplo 82



(3S)-N-(trans-4-hidroxiciclohexil)-1-[(3-metilfenil)sulfonil]piperidin-3-carboxamida

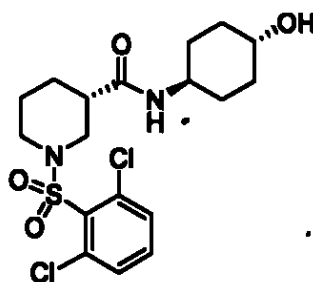
Este compuesto se preparó de acuerdo con procedimientos análogos al Ejemplo 15. LCMS: m/z 381.1 (M+H)+; 783.3 (2M+Na)+.

Ejemplo 83



(3S)-1-[(3-fluorofenil)sulfonil]-N-(trans-4-hidroxiciclohexil)piperidin-3-carboxamida

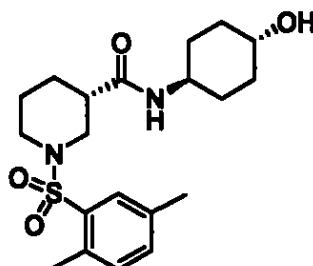
Este compuesto se preparó de acuerdo con procedimientos análogos al Ejemplo 15. LCMS: m/z 385.1 (M+H)+; 791.2 (2M+Na)+.

Ejemplo 84

5 **(3S)-1-[(2,6-diclorofenil)sulfonil]-N-(trans-4-hidroxiciclohexil)piperidin-3-carboxamida**

Este compuesto se preparó de acuerdo con procedimientos análogos al Ejemplo 15. LCMS: m/z 435.1 ($M+H$)⁺.

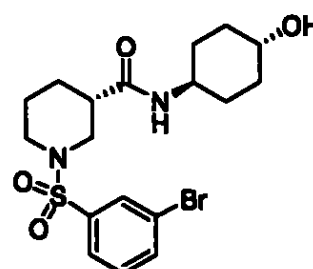
10

Ejemplo 85

15 **(3S)-1-[(2,5-dimetilfenil)sulfonil]-N-(trans-4-hidroxiciclohexil)piperidin-3-carboxamida**

Este compuesto se preparó de acuerdo con procedimientos análogos al Ejemplo 15. LCMS: m/z 395.1 ($M+H$)⁺; 811.3 ($2M+Na$)⁺.

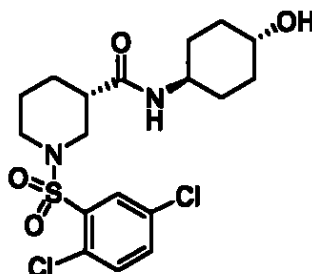
20

Ejemplo 86

(3S)-1-[(3-bromofenil)sulfonil]-N-(trans-4-hidroxiciclohexil)piperidin-3-carboxamida

Este compuesto se preparó de acuerdo con procedimientos análogos al Ejemplo 15. LCMS: m/z 445.0 (M+H)+.

Ejemplo 87

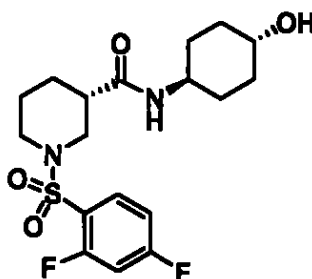


5

(3S)-1-[(2,5-diclorofenil)sulfonyl]-N-(trans-4-hidroxiciclohexil)piperidin-3-carboxamida

10 Este compuesto se preparó de acuerdo con procedimientos análogos al Ejemplo 15. LCMS: m/z 435.0 (M+H)+.

Ejemplo 88

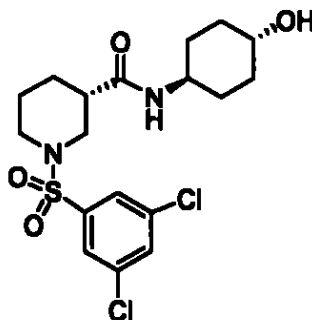


15

(3S)-1-[(2,4-difluorofenil)sulfonyl]-N-(trans-4-hidroxiciclohexil)piperidin-3-carboxamida

20 Este compuesto se preparó de acuerdo con procedimientos análogos al Ejemplo 15. LCMS: m/z 403.1 (M+H)+; 827.2 (2M+Na)+.

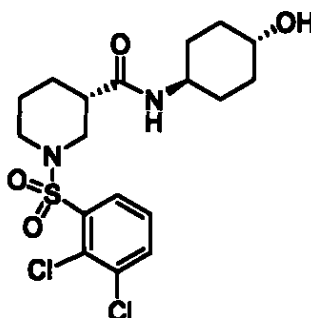
Ejemplo 89



(3S)-1-[(3,5-diclorofenil)sulfonil]-N-(trans-4-hidroxiciclohexil)piperidin-3-carboxamida

- 5 Este compuesto se preparó de acuerdo con procedimientos análogos al Ejemplo 15. LCMS: m/z 435.0 (M+H)+.

Ejemplo 90

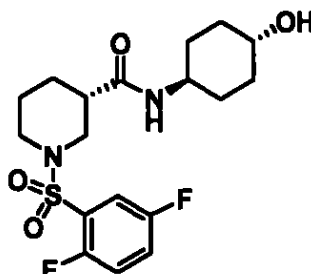


10

(3S)-1-[(2,3-diclorofenil)sulfonil]-N-(trans-4-hidroxiciclohexil)piperidin-3-carboxamida

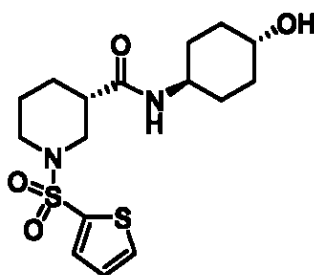
- 15 Este compuesto se preparó usando los procedimientos similares descritos en el Ejemplo 15. LCMS: m/z 435.0 (M+H)+.

Ejemplo 91



- 20 **(3S)-1-[(2,5-difluorofenil)sulfonil]-N-(trans-4-hidroxiciclohexil)piperidin-3-carboxamida**

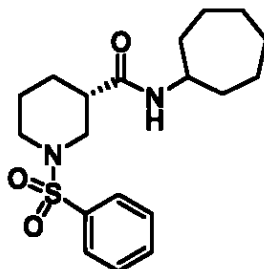
- 25 Este compuesto se preparó de acuerdo con procedimientos análogos al Ejemplo 15. LCMS: m/z 403.1 (M+H)+; 827.2 (2M+Na)+.

Ejemplo 92

(3S)-N-(trans-4-hidroxiciclohexil)-1-(2-tienilsulfonil)piperidin-3-carboxamida

Este compuesto se preparó de acuerdo con procedimientos análogos al Ejemplo 15. LCMS: m/z 373.1 (M+H)⁺; 767.2 (2M+Na)⁺.

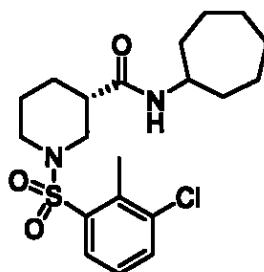
10

Ejemplo 93

(3S)-N-cicloheptil-1-(fenilsulfonil)piperidin-3-carboxamida

15

Este compuesto se preparó de acuerdo con procedimientos análogos al Ejemplo 15. LCMS: m/z 365.1 (M+H)⁺; 751.3 (2M+Na)⁺.

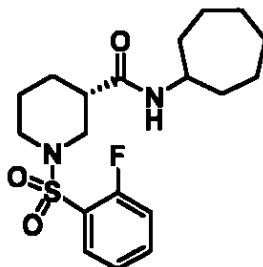
Ejemplo 94

20

(3S)-1-[(3-cloro-2-metilfenil)sulfonil]-N-cicloheptilpiperidin-3-carboxamida

Este compuesto se preparó de acuerdo con procedimientos análogos al Ejemplo 15. LCMS: m/z 413.1 (M+H)⁺; 847.2 (2M+Na)⁺.

Ejemplo 95



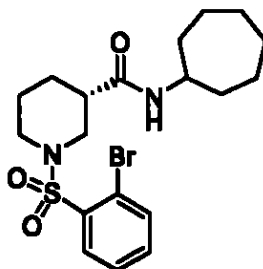
5

(3S)-N-cicloheptil-1-[(2-fluorofenil)sulfonyl]piperidin-3-carboxamida

Este compuesto se preparó de acuerdo con procedimientos análogos al Ejemplo 15. LCMS: m/z 383.1 (M+H)⁺; 787.3 (2M+Na)⁺.

10

Ejemplo 96

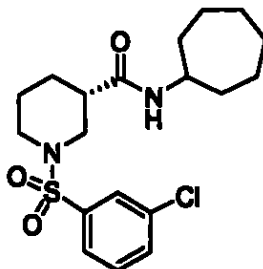


15 (3S)-1-[(2-bromofenil)sulfonyl]-N-cicloheptilpiperidin-3-carboxamida

Este compuesto se preparó de acuerdo con procedimientos análogos al Ejemplo 15. LCMS: m/z 443.1 (M+H)⁺.

20

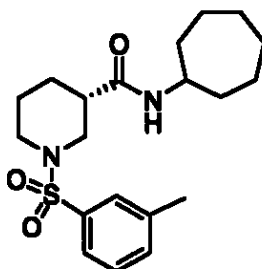
Ejemplo 97



(3S)-1-[(3-clorofenil)sulfonyl]-N-cicloheptilpiperidin-3-carboxamida

Este compuesto se preparó de acuerdo con procedimientos análogos al Ejemplo 15. LCMS: m/z 399.1 (M+H)⁺; 819.3 (2M+Na)⁺.

Ejemplo 98



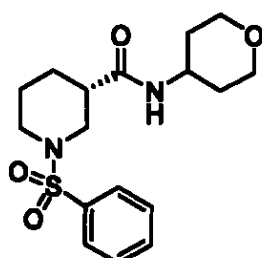
5

(3S)-N-cicloheptil-1-[(3-metilfenil)sulfonil]piperidin-3-carboxamida

Este compuesto se preparó de acuerdo con procedimientos análogos al Ejemplo 15. LCMS: m/z 379.1 (M+H)⁺; 779.3 (2M+Na)⁺.

10

Ejemplo 99

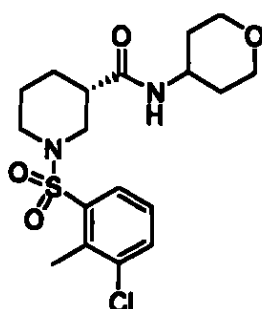


15 **(3S)-1-(fenilsulfonil)-N-(tetrahidro-2H-piran-4-il)piperidin-3-carboxamida**

Este compuesto se preparó de acuerdo con procedimientos análogos al Ejemplo 15. LCMS: m/z 353.1 (M+H)⁺; 727.2 (2M+Na)⁺.

20

Ejemplo 100

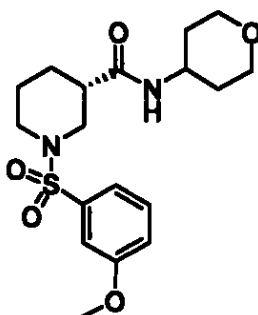


(3S)-1-[(3-cloro-2-metilfenil)sulfonil]-N-(tetrahidro-2H-piran-4-il)piperidin-3-carboxamida

Este compuesto se preparó de acuerdo con procedimientos análogos al Ejemplo 15. LCMS: m/z 401.1 (M+H)⁺; 423.0 (M+Na)⁺.

5

Ejemplo 101

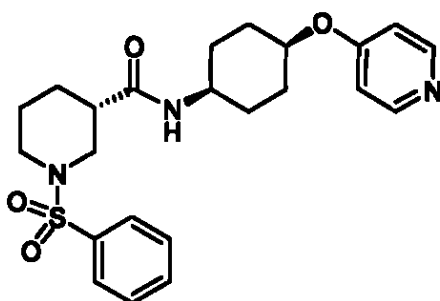


(3S)-1-[(3-metoxifenil)sulfonil]-N-(tetrahidro-2H-piran-4-Il)piperidin-3-carboxamida

10

Este compuesto se preparó de acuerdo con procedimientos análogos al Ejemplo 15. LCMS: m/z 383.1 (M+H)⁺; 787.3 (M+Na)⁺.

Ejemplo 102

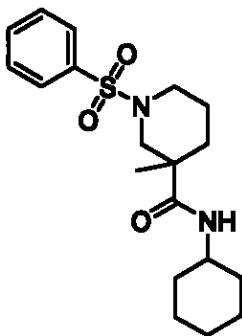


15

(3S)-1-(fenilsulfonil)-N-[4-(piridin-4-Il)ciclohexil]piperidin-3-carboxamida

20 Bajo una atmósfera de nitrógeno, a una mezcla de (3S)-N-(trans-4-hidroxíciclohexil)-1-(fenilsulfonil)piperidin-3-carboxamida (25 mg, 0.068 mmol), 4-piridinol (9.7 mg, 0.10 mmol), y trifenilfosfina (26.8 mg, 0.10 mmol) en tetrahidrofurano (0.5 mL) se le agregó una solución de dietil azodicarboxilato (16 µL, 0.10 mmol) en tetrahidrofurano (0.1 mL). La mezcla
25 se agitó a t.a. durante la noche. El producto fue purificado mediante HPLC prep. Se obtuvieron 1.9 mg de producto, rendimiento: 6.3 %. LCMS: m/z 444.2 (M+H)⁺; 887.2 (2M+Na)⁺.

Ejemplo 103



5 N-ciclohexil-3-metil-1-(fenilsulfonil)piperidin-3-carboxamida

Paso 1.

Una mezcla de etil piperidin-3-carboxilato (1.00 g, 6.36 mmol), cloruro
 10 de bencenosulfonilo (0.812 mL, 6.36 mmol), y trietilamina (2.66 mL, 19.1
 mmol) en cloruro de metileno (10.0 mL) se agitó a t.a. por 2 horas. La mezcla
 fue neutralizada con agua, luego se extrajo con acetato de etilo. El extracto
 fue lavado con solución de HCl 1N, agua, solución saturada de bicarbonato
 de sodio, agua, y salumera, sucesivamente. Luego, el extracto fue secado
 15 sobre sulfato de sodio (anhidro). Después de filtración, el filtrado fue
 concentrado para dar 1.79 g (94%) de etil 1-(fenilsulfonil)piperidin-3-
 carboxilato.

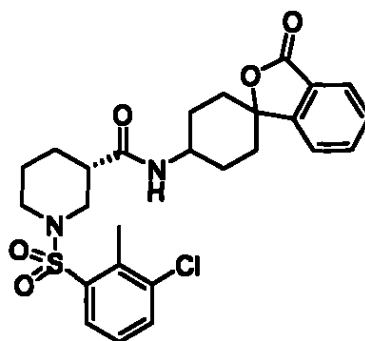
Paso 2.

20

A t.a., a la solución de etil 1-(fenilsulfonil)piperidin-3-carboxilato (0.50
 g, 2.0 mmol) en tetrahidrofurano (5.0 mL), se le agregó lentamente 1.0 M de
 hexametildisilazida de litio en hexano (2.5 mL, 2.5 mmol) con agitación.
 Después de agitación por 30 min, a la mezcla se le agregó yoduro de metilo
 25 (157 μ L, 2.5 mmol). La mezcla se agitó a t.a. durante la noche y fue
 neutralizada con 10% de ácido cítrico, luego se extrajo con acetato de etilo.
 El extracto fue lavado con agua, solución saturada de bicarbonato de sodio,
 agua, y salumera, sucesivamente. El extracto fue entonces secado sobre
 sulfato de sodio (anhidro). Después de la filtración, el filtrado fue
 30 concentrado para dar 200 mg (40%) de etil 3-metil-1-(fenilsulfonil)piperidin-3-
 carboxilato.

Paso 3.

A t.a., a una solución de ciclohexanamina (19.1 mg, 0.19 mmol) en cloruro de metileno (0.1 mL) se le agregó 2.0 M de trimetilaluminio en tolueno (96 μ L, 0.19 mmol). Después de agitación por 30 min, a la solución se le agregó una solución de etil 3-metil-1-(fenilsulfonyl)piperidin-3-carboxilato (35 mg, 0.11 mmol) en cloruro de metileno (0.1 mL). La mezcla se agitó a t.a. por 10 min, luego, a 40 °C durante la noche. Después de enfriamiento hasta t.a., la mezcla fue purificada con combi-flash. El producto fue purificado con HPLC prep. Se obtuvieron 1.3 mg de producto final. Rendimiento: 3.2%. LCMS: m/z 365.1 (M+H)⁺; 751.3 (2M+Na)⁺.

Ejemplo 104

(3S)-1-[(3-cloro-2-metilfenil)sulfonyl]-N-(3-oxo-3H-espiro[2-benzofuran-1,1'-ciclohexan]-4'-yl)piperidin-3-carboxamida

Paso 1.

Bajo atmósfera de nitrógeno, una solución de 1.0 M de dibutilmagnesio en heptano (2.6 mL, 2.6 mmol) se agregó lentamente a una solución de ácido 2-bromobenzoico (1.0 g, 4.97 mmol) en tetrahidrofurano (10 mL) que fue enfriada por debajo de -15 °C con agitación. Luego, a la mezcla se le agregó una solución de 1.60 M de n-butilitil en hexano (3.40 mL, 5.44 mmol) por debajo de los -15 °C durante 20 min bajo agitación efectiva. Después de agitación por debajo de -15 °C por 1 hora, se adicionó una solución de 1,4-ciclohexanodiona mono-etilen cetil (0.932 g, 5.97 mmol) en tetrahidrofurano (3 mL) a la mezcla de reacción a -15 °C. Después de agitación por 1 hora a -15°C, la mezcla de reacción fue neutralizada con

solución de HCl 2N (10 mL). La mezcla resultante se agitó a t.a. durante la noche, luego se extrajo con acetato de etilo. El extracto fue lavado con 10% de ácido cítrico, agua, solución saturada de bicarbonato de sodio, agua, y salumera, sucesivamente. Después de secar sobre sulfato de sodio anhidro, el sólido fue filtrado. El filtrado fue concentrado. El residuo resultante fue calentado a reflujo en acetona (5 mL) y solución de HCl 3N (6 mL) por 4 horas. Después de enfriamiento, fue concentrado. El producto fue recuperado en acetato de etilo. La solución orgánica fue lavada con agua, solución de HCl 1N, agua, bicarbonato de sodio saturado, agua, salumera; secada sobre sulfato de sodio anhidro. Después de la filtración, el filtrado fue concentrado. El residuo resultante fue purificado con columna instantánea. Se obtuvieron 0.486 g (rendimiento: 45%) de 3H,4'H-espiro[2-benzofuran-1,1'-ciclohexan]-3,4'-diona.

15

Paso 2.

A una solución de 3H,4'H-espiro[2-benzofuran-1,1'-ciclohexan]-3,4'-diona (100 mg, 0.46 mmol) en metanol (1 mL) se le agregó borohidruro de sodio (35 mg, 0.92 mmol) con agitación. La mezcla se agitó a t.a por 2 horas, luego se neutralizó con agua. Entonces, la mezcla fue concentrada y se extrajo con acetato de etilo. El extracto fue lavado con 10% de ácido cítrico, agua, y salumera, sucesivamente; luego se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Después de la filtración el filtrado fue concentrado para dar 101 mg de 4'-hidroxi-3H-espiro[2-benzofuran-1,1'-ciclohexan]-3-ona (rendimiento: 99%).

25

Paso 3.

A t.a. a la mezcla de 4'-hidroxi-3H-espiro[2-benzofuran-1,1'-ciclohexan]-3-ona (100 mg, 0.46 mmol), trietilamina (192 μ L, 1.37 mmol) en cloruro de metileno (2 mL) se le agregó cloruro de metanosulfonilo (42.6 μ L, 0.55 mmol) con agitación. La mezcla se agitó a t.a. durante la noche, entonces se neutralizó con agua y se extrajo con acetato de etilo. El extracto fue lavado con agua, luego salumera una vez; y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Después de la remoción del sólido, la solución fue

35

concentrada para dar 120 mg de metanosulfonato de 3-oxo-3H-espiro[2-benzofuran-1,1'-ciclohexan]-4'-ilo (rendimiento: 88%).

Paso 4.

5

Una mezcla de metanosulfonato de 3-oxo-3H-espiro[2-benzofuran-1,1'-ciclohexan]-4'-ilo (120 mg, 0.40 mmol), azida de sodio (263 mg, 4.05 mmol) en DMF (2.0 mL) se mantuvo a 80 °C durante la noche. Después de enfriamiento, fue neutralizada con solución saturada de NH₄Cl, luego se
10 extrajo con acetato de etilo. El extracto fue lavado con agua dos veces, salumera una vez, se se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Después de filtración, el filtrado fue concentrado para dar 90 mg de 4'-azido-3H-espiro[2-benzofuran-1,1'-ciclohexan]-3-ona (rendimiento: 91%).

15 **Paso 5.**

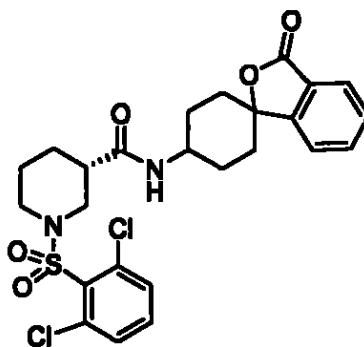
Una mezcla de 4'-azido-3H-espiro[2-benzofuran-1,1'-ciclohexan]-3-ona (90 mg, 0.36 mmol) en metanol (5 mL) con paladio sobre carbón al 10% (30 mg) se agitó bajo atmósfera de hidrógeno (balón) por 1 hora. Después
20 de filtration, la solución fue concentrada para dar 88 mg de 4'-amino-3H-espiro[2-benzofuran-1,1'-ciclohexan]-3-ona (rendimiento: 90%).

Paso 6.

25 Una mezcla de 4'-amino-3H-espiro[2-benzofuran-1,1'-ciclohexan]-3-ona (11 mg, 0.03 mmol), cloruro de 3-cloro-2-metilbencenosulfonilo (6.8 mg, 0.03 mmol), y trietilamina (10.5 µL, 0.075 mmol) en acetonitrilo (0.2 mL) se agitó a t.a. por 2 horas. La mezcla fue purificada mediante columna instantánea para producir 10.2 mg del producto final. Rendimiento: 65%.

30 LCMS: 517.0 (M+H)⁺; 539.1 (M+Na)⁺.

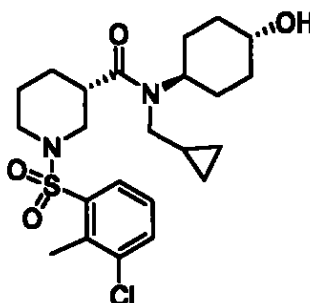
35

Ejemplo 105

**(3S)-1-[(2,6-diclorofenil)sulfonil]-N-(3-oxo-3H-espiro[2-benzofuran-1,1'-
5 ciclohexan]-4'-il)piperidin-3-carboxamida**

Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a los del
Ejemplo 105. LCMS: m/z 537.0 (M+H)⁺; 559.0 (M+Na)⁺.

10

Ejemplo 106

**(3S)-1-[(3-cloro-2-metilfenil)sulfonil]-N-(ciclopropilmetil)-N-(trans-4-
hidroxiciclohexil)piperidin-3-carboxamida**

15

Paso 1.

Después de agitación por 20 min, a una suspensión de clorhidrato de
trans-4-aminociclohexanol (1.0 g, 6.6 mmol), y trietilamina (1.84 mL, 13.2
20 mmol) en 1,2-dicloroetano (10 mL) se le agregó lentamente
ciclopropanocarboxaldehído (0.49 mL, 6.6 mmol) con agitación vigorosa.
Después de agitación por otros 30 min, a la mezcla se le agregó
triacetoxiborohidruro de sodio (2.8 g, 13.2 mmol). La mezcla se agitó a t.a
durante la noche, luego fue neutralizada con agua, y se extrajo con acetato
25 de etilo. El extracto fue lavado con agua.

Paso 2.

Al extracto se le agregó hidróxido de sodio (0.79 g, 20 mmol), seguido por 1 eq. de di-ter-butildicarbonato (1.44 g, 6.6 mmol). La mezcla se agitó a t.a. por un fin de semana, luego se acidificó hasta pH de aproximadamente 7 con solución de HCl 1N. El producto se extrajo con acetato de etilo. La solución orgánica fue lavada con solución de HCl 1N, agua, y salumera, sucesivamente. Luego, el extracto fue secado sobre sulfato de sodio anhidro. Después de filtration, el filtrado fue concentrado para dar 0.857 g de ter-butil (ciclopropilmetil)(trans-4-hidrox ciclohexil)carbamato (rendimiento: 48%, 2-paso).

Paso 3.

Una mezcla de ter-butil (ciclopropilmetil)(trans-4-hidrox ciclohexil)carbamato (0.857g, 3.2 mmol) en una solución de cloruro de metileno (6 mL) y cloruro de hidrógeno 4.0 M en 1,4-dioxano (3 mL) se agitó a t.a. 2 horas. La concentración produjo 0.658 g de clorhidrato de trans-4-[(ciclopropilmetil)amino]ciclohexanol (100%).

Paso 4.

Una mezcla de clorhidrato de trans-4-[(ciclopropilmetil)amino]ciclohexanol (90 mg, 0.44 mmol), ácido (3S)-1-(ter-butoxicarbonil)piperidin-3-carboxílico (100 mg, 0.44 mmol), hexafluorofosfato de benzotriazol-1-ilxiltris(dimetilamino)fosfonio (193 mg, 0.44 mmol), y N,N-diisopropiletilamina (190 µL, 1.09 mmol) en cloruro de metileno (1.5 mL) se agitó a t.a. durante la noche. La mezcla fue neutralizada con ácido cítrico al 10%, se extrajo con acetato de etilo. El extracto fue lavado con solución de ácido cítrico al 10%, agua, y salumera sucesivamente; luego se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Después de filtration, el filtrado fue concentrado.

Paso 5.

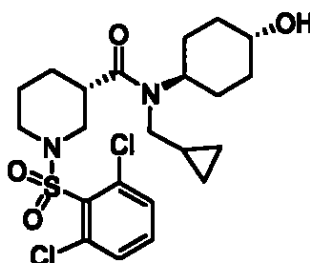
Una mezcla del concentrado anterior en cloruro de metileno (3.0 mL) y cloruro de hidrógeno 4.0 M en 1,4-dioxano (6 mL) se agitó a t.a. por 3 horas.

Luego, la mezcla fue concentrada para dar 0.34 g de clorhidrato de (3S)-N-(ciclopropilmetil)-N-(trans-4-hidrox ciclohexil)piperidin-3-carboxamida (98%, 2 paso, crudo).

5 Paso 6.

Una mezcla de clorhidrato de (3S)-N-(ciclopropilmetil)-N-(trans-4-hidrox ciclohexil)piperidin-3-carboxamida (10 mg, 0.03 mmol), cloruro de 3-cloro-2-metilbencenosulfonilo (7.1 mg, 0.03 mmol), trietilamina (11 μ L, 0.08 mmol) en acetonitrilo (0.2 mL) se agitó a t.a. por 1 hora, luego se purificó con columna instantánea. Se obtuvieron 5.1 mg (rendimiento: 34%) del producto final. LCMS: m/z 468.9 (M+H)+.

Ejemplo 107

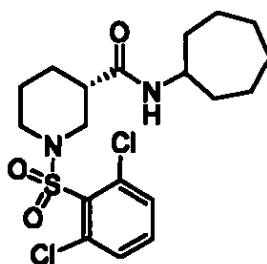


15

(3S)-N-(ciclopropilmetil)-1-[(2,6-diclorofenil)sulfonil]-N-(trans-4-hidrox ciclohexil)piperidin-3-carboxamida

20 Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a los del Ejemplo 107. LCMS: m/z 468.9 (M+H)+.

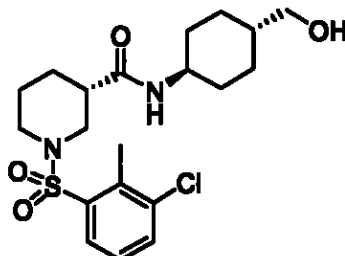
Ejemplo 108



25

(3S)-N-Cicloheptil-1-[(2,6-diclorofenil)sulfonil]piperidin-3-carboxamida

Este compuesto se preparó usando los procedimientos similares descritos en el Ejemplo 1. LCMS: m/z 433.1 (M+H)+; 889.2 (2M+Na)+.

Ejemplo 109

5 (3S)-1-[(3-cloro-2-metilfenil)sulfonil]-N-[trans-4-(hidroximetil)ciclohexil]piperidin-3-carboxamida

Paso 1.

10 Una mezcla de ter-butil [trans-4-(hidroximetil)ciclohexil]carbamato (0.2 mg, 0.87 mmol) en cloruro de metileno (1 mL) y 4.0 M de cloruro de hidrógeno en 1,4-dioxano (1 mL) se agitó a t.a. por 2 horas. La mezcla fue entonces concentrada para dar el producto cuantitativo: clorhidrato de (trans-4-aminociclohexil)metanol.

15

Paso 2.

Una mezcla de clorhidrato de (trans-4-aminociclohexil)metanol (0.144 g, 0.87 mmol), ácido (3S)-1-(ter-butoxicarbonil)piperidin-3-carboxílico (0.219 g, 0.96 mmol), hexafluorofosfato de benzotriazol-1-ilxitis(dimetilamino)fosfonio (0.423 g, 0.96 mmol), y N,N-diisopropiletilamina (0.38 mL, 2.17 mmol) en DMF (3 mL) se agitó a t.a. durante la noche. La mezcla fue neutralizada con ácido cítrico al 10%, luego se extrajo con acetato de etilo. El extracto fue lavado con ácido cítrico al 10% dos veces, y
25 agua y salumera una vez. Luego, el extracto fue secado sobre sulfato de sodio anhidro. Después de filtration, el filtrado fue concentrado y el residuo resultante fue purificado mediante columna instantánea.

Paso 3.

30

El intermediario anterior del Paso 2 se disolvió en cloruro de metileno (3.0 mL) y se combinó con 4.0 M de cloruro de hidrógeno en 1,4-dioxano (6 mL). La mezcla se agitó a t.a. por 2 horas. Después de concentration, se

obtuvieron 0.42 g (rendimiento: 55%) de clorhidrato de (3S)-N-[trans-4-(hidroximetil)ciclohexil] piperidin-3-carboxamida.

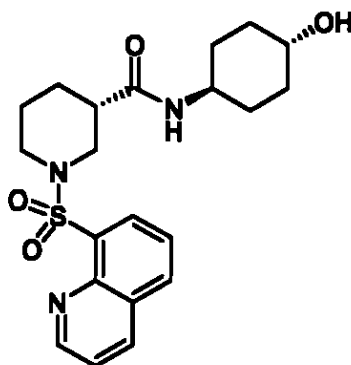
Paso 4.

5

Una mezcla de clorhidrato de (3S)-N-[trans-4-(hidroximetil)ciclohexil]piperidin-3-carboxamida (170 mg, 0.61 mmol), cloruro de 3-cloro-2-metilbencenosulfonilo (138 mg, 0.61 mmol), y trietilamina (0.21 mL, 1.54 mmol) en acetonitrilo (3 mL) se agitó a t.a. por 2 horas. Después de la remoción del solvente, el residuo fue cargado en una columna instantánea con cloruro de metileno y se eluyó con acetato de etilo-hexano. Se obtuvieron 110 mg del producto final. (Rendimiento: 41%). LCMS: m/z 429.0 (M+H)⁺; 879.2 (2M+Na)⁺.

15

Ejemplo 110

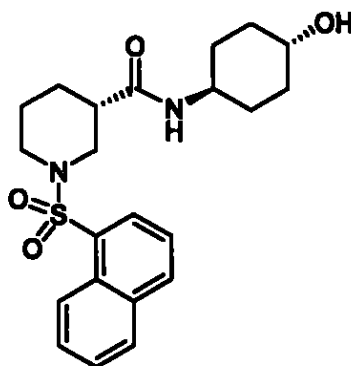


(3R)-N-(trans-4-hidroxiciclohexil)-1-(quinolin-8-ilsulfonil)piperidin-3-carboxamida

20

Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a los del Ejemplo 15. LCMS: m/z 418.1 (M+H)⁺; 440.0 (M+Na)⁺; 857.2 (2M+Na)⁺.

Ejemplo 111

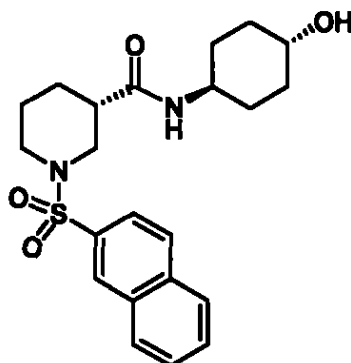


25

(3S)-N-(trans-4-hidroxiciclohexil)-1-(1-naftilsulfonil)piperidin-3-carboxamida

5 Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a los del Ejemplo 15. LCMS: m/z 417.1 (M+H)⁺; 855.2 (2M+Na)⁺.

Ejemplo 112

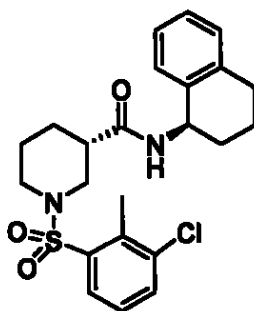


10

(3S)-N-(trans-4-hidroxiciclohexil)-1-(2-naftilsulfonil)piperidin-3-carboxamida

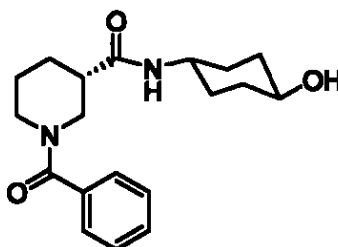
15 Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a los del Ejemplo 15. LCMS: m/z 417.1 (M+H)⁺; 439.1 (M+Na)⁺; 855.3 (2M+Na)⁺.

Ejemplo 113



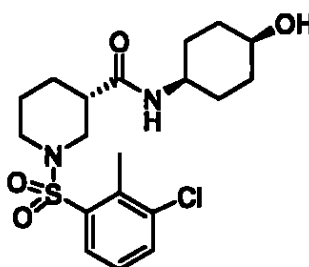
20 **(3S)-1-[(3-cloro-2-metilfenil)sulfonil]-N-[(1R)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]piperidin-3-carboxamida**

25 Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a los del Ejemplo 15. LCMS: m/z 447.1 (M+H)⁺; 469.0 (M+Na)⁺.

Ejempl 115**(3S)-1-benzoyl-N-(4-hidroxiciclohexil)piperidin-3-carboxamida**

5

Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a los del Ejemplo 1. LCMS: m/z 331.1 ($M+H$)⁺; 353.0 ($M+Na$)⁺.

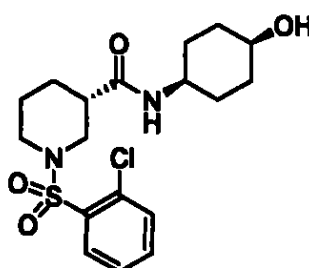
Ejemplo 116

10

(3S)-1-[(3-cloro-2-metilfenil)sulfonil]-N-(cis-4-hidroxiciclohexil)piperidin-3-carboxamida

15

Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a los del Ejemplo 15. LCMS: m/z 415.2 ($M+H$)⁺; 851.2 ($2M+Na$)⁺.

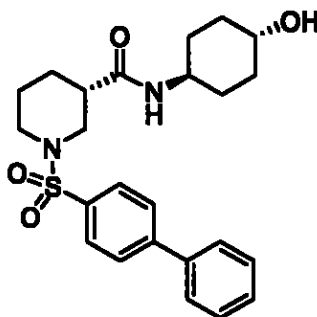
Ejemplo 117

20

(3S)-1-[(2-clorofenil)sulfonil]-N-(cis-4-hidroxiciclohexil)piperidin-3-carboxamida

Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a los del Ejemplo 15. LCMS: m/z 401.1 ($M+H$)⁺; 823.3 ($2M+Na$)⁺.

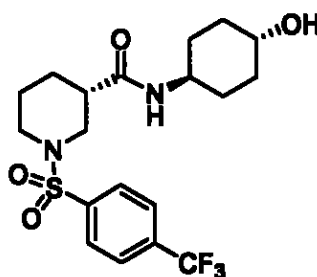
25

Ejemplo 118

5 **(3S)-1-(bifenil-4-ylsulfonyl)-N-(trans-4-hidroxiciclohexil)piperidin-3-carboxamida**

Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a los del Ejemplo 15. LCMS: m/z 443.2 (M+H)+.

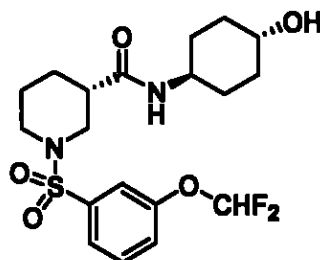
10

Ejemplo 119

15 **(3S)-N-(trans-4-hidroxiciclohexil)-1-[[4-(trifluorometil)fenil]sulfonyl]piperidin-3-carboxamida**

Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a los del Ejemplo 15. LCMS: m/z 435.1 (M+H)+; 891.3 (2M+Na)+.

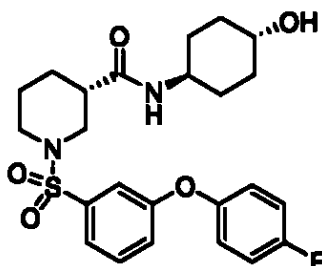
20

Ejemplo 120

(3S)-1-([3-(difluorometoxi)fenil]sulfonil)-N-(trans-4-hidroxiciclohexil) piperidin-3-carboxamida

Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a los del
 5 Ejemplo 15. LCMS: m/z 433.0 (M+H)⁺; 887.2 (2M+Na)⁺.

Ejemplo 121

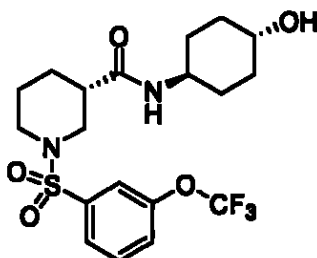


10 **(3S)-1-([3-(4-fluorofenoxi)fenil]sulfonil)-N-(trans-4-hidroxiciclohexil) piperidin-3-carboxamida**

Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a los del
 Ejemplo 15. LCMS: m/z 477.1 (M+H)⁺.

15

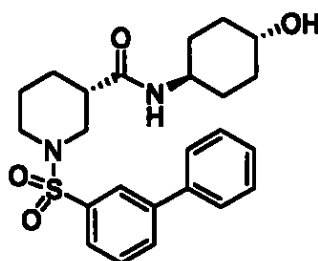
Ejemplo 122



20 **(3S)-N-(trans-4-hidroxiciclohexil)-1-([3-(trifluorometoxi)fenil]sulfonil)-piperidin-3-carboxamida**

Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a los del
 Ejemplo 15. LCMS: m/z 451.0 (M+H)⁺.

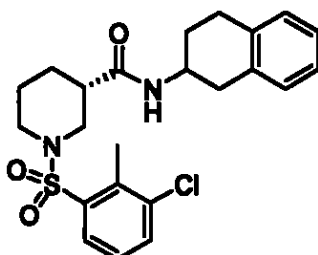
25

Ejemplo 123

(3S)-1-[(bifenil-3-ilsulfonil)]-N-(trans-4-hidroxiciclohexil)piperidin-3-carboxamida

Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a los del Ejemplo 15. LCMS: m/z 443.2 (M+H)+.

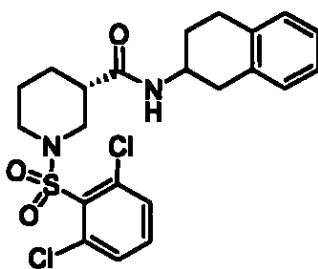
10

Ejemplo 124

(3S)-1-[(3-cloro-2-metilfenil)sulfonil]-N-(1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il)piperidin-3-carboxamida

15

Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a los del Ejemplo 15. LCMS: m/z 447.0 (M+H)+; 469.0 (M+Na)+.

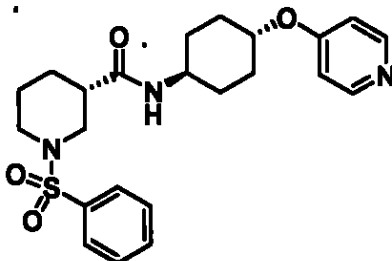
Ejemplo 125

20

(3S)-1-[(2,6-diclorofenil)sulfonil]-N-(1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-yl)piperidin-3-carboxamida

Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a los del Ejemplo 15. LCMS: m/z 467.0 (M+H)+.

Ejemplo 126



5

(3S)-1-(benzenesulfonyl)-N-[trans-4-(pyridin-4-yl)cyclohexyl]piperidin-3-carboxamida

10 Paso 1.

A 0 °C, a una mezcla de ter-butil (cis-4-hidroxiciclohexil)carbamato (100 mg, 0.5 mmol), 4-piridinol (106 mg, 1.11 mmol), y trifenilfosfina (292 mg, 1.11 mmol) en tetrahidrofurano (2 mL) se le agregó dietil azodicarboxilato (176 µL, 1.11 mmol) con agitación. La mezcla se agitó a t.a. durante la noche, luego se neutralizó con solución saturada de NH₄Cl, y se extrajo con acetato de etilo. El extracto fue lavado con agua dos veces, salumera una vez. Luego, el extracto fue secado sobre Na₂SO₄. Después de filtration, el filtrado fue concentrado para dar ter-butil [trans-4-(piridn-4-iloxi)ciclohexil]carbamato.

20

Paso 2.

Una mezcla de ter-butil [trans-4-(piridn-4-iloxi)ciclohexil]carbamato en una solución de cloruro de metileno (1 mL) y 4.0 M de cloruro de hidrógeno en 1,4-dioxano (2 mL) se agitó a t.a. por 2 horas. La mezcla fue concentrada para dar 45% de diclorhidrato de trans-4-(piridn-4-iloxi)ciclohexanamina (2-paso).

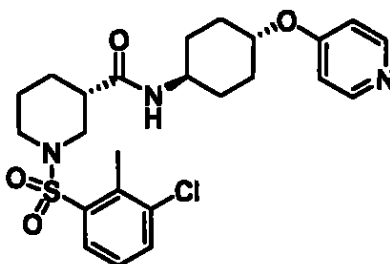
30

Paso 3.

Una mezcla de diclorhidrato de trans-4-(piridin-4-iloxi)ciclohexanamina (70 mg, 0.3 mmol), diclorhidrato de trans-4-(piridin-4-iloxi)ciclohexanamina (180 mg, 45%, 0.3 mmol), hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxitris(dimetilamino)fosfonio (142 mg, 0.32 mmol), y N,N-diisopropiletilamina (186 μ L, 1.07 mmol) en cloruro de metileno (1.5 mL) se agitó a t.a. durante la noche. La mezcla fue neutralizada con agua, luego se extrajo con acetato de etilo. El extracto fue lavado con solución saturada de bicarbonato de sodio dos veces, agua, y salmuera una vez. Entonces, el extracto fue secado sobre Na₂SO₄. Después de la filtración, el filtrado fue concentrado.

Paso 4.

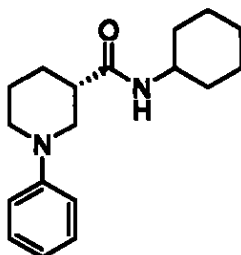
Una mezcla de diclorhidrato de (3S)-N-[trans-4-(piridin-4-iloxi)ciclohexil]piperidin-3-carboxamida (28 mg, pureza: 40%, 0.03 mmol), cloruro de bencenosulfonilo (6.3 mg, 0.036 mmol), trietilamina (16 μ L, 0.12 mmol) en acetonitrilo (1 mL) se agitó a t.a. durante la noche. La mezcla fue purificada con HPLC prep. Se obtuvieron 5.9 mg (45%) del producto final. LCMS: m/z 444.1 (M+H)⁺; 466.1 (M+Na)⁺.

Ejemplo 127

(3S)-1-[(3-cloro-2-metilfenil)sulfonil]-N-[trans-4-(piridin-4-iloxi)ciclohexil]piperidin-3-carboxamida

Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a los del Ejemplo 126. LCMS: m/z 492.1 (M+H)⁺.

Ejemplo 128



(3S)-N-ciclohexil-1-fenilpiperidin-3-carboxamida

5

Paso 1. Trifluoroacetato de (3S)-N-ciclohexilpiperidin-3-carboxamida

Este compuesto se preparó usando un procedimiento que era análogo al usado para la síntesis del Ejemplo 1, pasos 1-2.

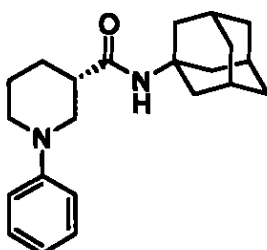
10

Paso 2. (3S)-N-ciclohexil-1-fenilpiperidin-3-carboxamida

Una mezcla de bromobenceno (13 μ L, 0.00012 mol), trifluoroacetato de (3S)-N-ciclohexilpiperidin-3-carboxamida (40 mg, 0.0001 mol), *ter*-butóxido de sodio (28 mg, 0.00030 mol), acetato de paladio (0.8 mg, 0.000004 mol) y 2-(di-*ter*-butilfosfino)bifenilo (1 mg, 0.000004 mol) se sometió al vacío y se cargó con nitrógeno. A la mezcla se le agregó 1,4-dioxano (1 mL, 0.01 mol) y la mezcla resultante se sometió a reflujo durante la noche. Después de enfriamiento de la mezcla hasta temperatura ambiente, los inorgánicos fueron filtrados y el filtrado se ajustó con TFA hasta pH = 7.0. El producto crudo fue cromatografiado mediante combiflash (acetato de etilo en hexanos: 60%) para producir el producto deseado. LCMS: m/z 287.3 (M+H)+.

25

Ejemplo 129



(3S)-N-1-adamantil-1-fenilpiperidin-3-carboxamida

Paso 1. Clorhidrato del ácido (3S)-piperidin-3-carboxílico

Una mezcla de ácido (3S)-1-(ter-butoxicarbonil)piperidin-3-carboxílico (4.0 g, 0.017 mol) en cloruro de metileno (10 mL, 0.2 mol) y 4.0 M de cloruro de hidrógeno en 1,4-dioxano (30 mL) se agitó a ta por 2 horas. Los volátiles fueron removidos al vacío para producir el producto deseado en rendimiento cuantitativo. El producto crudo se usó en el siguiente paso sin purificación adicional. LCMS: m/z 166.2 (M+H)+.

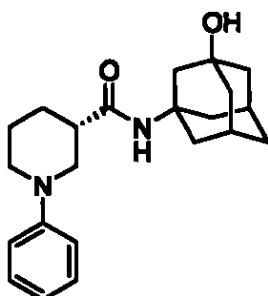
10 Paso 2 Ácido (3S)-1-fenilpiperidin-3-carboxílico

Una mezcla de bromobenceno (0.82 mL, 0.0078 mol), clorhidrato de ácido (3S)-piperidin-3-carboxílico (6.5 mmol, 0.0065 mol), *ter*-butóxido de sodio (1.2 g, 0.013 mol), acetato de paladio (40 mg, 0.0002 mol) y 2-(di-*ter*-butilfosfino)bifenilo (60 mg, 0.0002 mol) fue desgasificada al vacío y se cargó con nitrógeno. A la mezcla se le agregó 1,4-dioxano (20 mL, 0.2 mol) y la mezcla resultante se sometió a reflujo durante la noche. Después de enfriamiento de la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente, la mezcla fue filtrada y el filtrado se ajustó con TFA hasta pH = 3.0 y se extrajo con EtOAc. El producto crudo se usó en el siguiente paso sin purificación adicional.

Paso 3. (3S)-N-1-adamantil-1-fenilpiperidin-3-carboxamida

Se agregó 4-metilmorfolina (43 μ L, 0.00039 mol) a una mezcla de ácido (3S)-1-fenilpiperidin-3-carboxílico (20 mg, 0.0001 mol), triciclo[3.3.1.1^{3,7}]decan-1-amina (18 mg, 0.00012 mol), hexafluorofosfato de (benzotriazol-1-iloxi)tripirrolidinofosfonio (53.2 mg, 0.000102 mol) o hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxitris(dimetilamino)fosfonio (45.2 mg, 0.000102 mol) en N,N-dimetilformamida (0.5 mL, 0.006 mol). La mezcla de reacción se agitó a ta por 2 hrs y la mezcla de reacción cruda fue purificada mediante LCMS prep para dar el producto deseado. LCMS: m/z 339.3 (M+H)+.

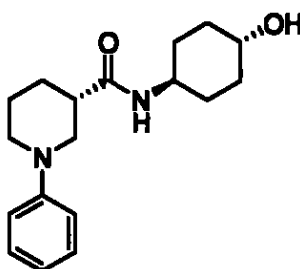
35

Ejemplo 130**(3S)-N-(3-Hidroxi-1-adamantil)-1-fenilpiperidin-3-carboxamida**

5

Este compuesto se preparó usando un procedimiento que era análogo al usado para la síntesis del Ejemplo 129, pasos 1-3. LCMS: m/z 355.3 (M+H)+.

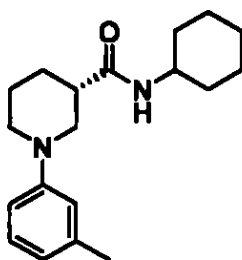
10

Ejemplo 131**(3S)-N-(trans-4-hidroxiciclohexil)-1-fenilpiperidin-3-carboxamida**

15

Este compuesto se preparó usando un procedimiento que era análogo al usado para la síntesis del Ejemplo 129, pasos 1-3. LCMS: m/z 303.3 (M+H)+.

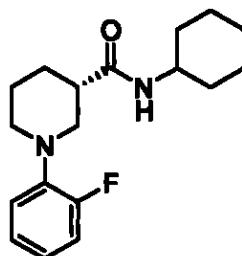
20

Ejemplo 132**(3S)-N-ciclohexil-1-(3-metilfenil)piperidin-3-carboxamida**

Este compuesto se preparó usando un procedimiento que era análogo al usado para la síntesis del Ejemplo 128, pasos 1 y 2. LCMS: m/z 301.3 (M+H)+.

5

Ejemplo 133

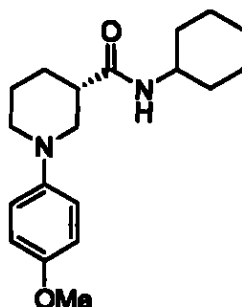


(3S)-N-ciclohexil-1-(2-fluorofenil)piperidin-3-carboxamida

Este compuesto se preparó usando un procedimiento que era análogo al usado para la síntesis del Ejemplo 128, pasos 1 y 2. LCMS: m/z 305.3 (M+H)+.

10

Ejemplo 134



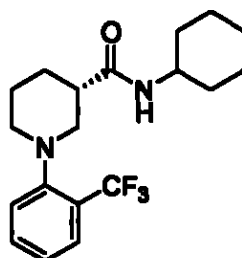
15

(3S)-N-ciclohexil-1-(4-metoxifenil)piperidin-3-carboxamida

Este compuesto se preparó usando un procedimiento que era análogo al usado para la síntesis del Ejemplo 128, pasos 1 y 2. LCMS: m/z 317.3 (M+H)+.

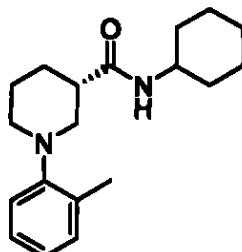
20

Ejemplo 135



(3S)-N-ciclohexil-1-[2-(trifluorometil)fenil]piperidin-3-carboxamida

Este compuesto se preparó usando un procedimiento que era análogo al usado para la síntesis del Ejemplo 128, pasos 1 y 2. LCMS: m/z 355.3 (M+H)⁺.

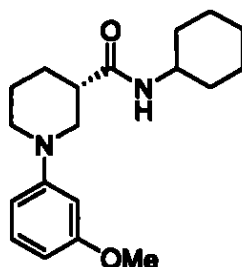
Ejemplo 136

10

(3S)-N-ciclohexil-1-(2-metilfenil)piperidin-3-carboxamida

Este compuesto se preparó usando un procedimiento que era análogo al usado para la síntesis del Ejemplo 128, pasos 1 y 2. LCMS: m/z 301.3 (M+H)⁺.

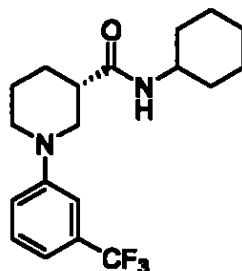
15

Ejemplo 137**(3S)-N-ciclohexil-1-(3-metoxifenil)piperidin-3-carboxamida**

20

Este compuesto se preparó usando un procedimiento que era análogo al usado para la síntesis del Ejemplo 128, pasos 1 y 2. LCMS: m/z 317.2 (M+H)⁺.

25

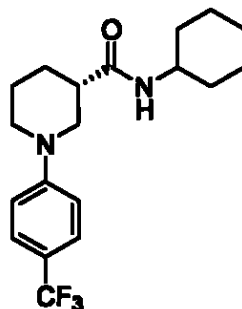
Ejemplo 138

(3S)-N-ciclohexil-1-[3-(trifluorometil)fenil]piperidin-3-carboxamida

5

Este compuesto se preparó usando un procedimiento que era análogo al usado para la síntesis del Ejemplo 128, pasos 1 y 2. LCMS: m/z 355.2 (M+H)+.

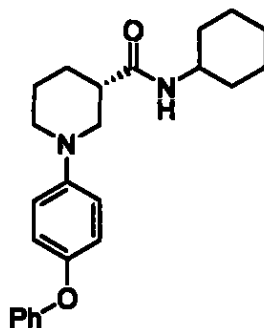
10

Ejemplo 139

(3S)-N-ciclohexil-1-[4-(trifluorometil)fenil]piperidin-3-carboxamida

15

Este compuesto se preparó usando un procedimiento que era análogo al usado para la síntesis de Ejemplo 128, pasos 1 y 2. LCMS: m/z 355.2 (M+H)+.

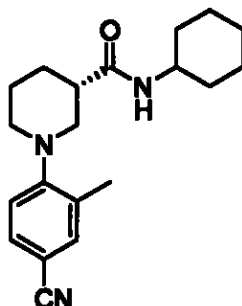
Ejemplo 140

20

(3S)-N-ciclohexil-1-(4-fenoxifenil)piperidin-3-carboxamida

Este compuesto se preparó usando un procedimiento que era análogo al usado para la síntesis del Ejemplo 128, pasos 1 y 2. LCMS: m/z 379.3 (M+H)+.

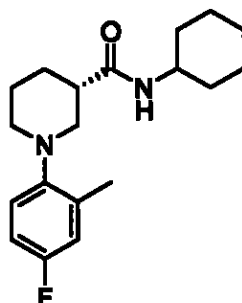
5

Ejemplo 141**(3S)-1-(4-ciano-2-metilfenil)-N-ciclohexilpiperidin-3-carboxamida**

10

Este compuesto se preparó usando un procedimiento que era análogo al usado para la síntesis del Ejemplo 128, pasos 1 y 2. LCMS: m/z 326.3 (M+H)+.

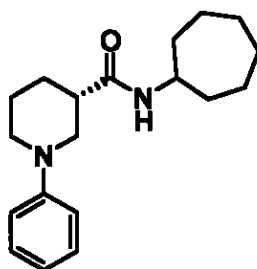
15

Ejemplo 142**(3S)-N-ciclohexil-1-(4-fluoro-2-metilfenil)piperidin-3-carboxamida**

20

Este compuesto se preparó usando un procedimiento que era análogo al usado para la síntesis del Ejemplo 128, pasos 1 y 2. LCMS: m/z 319.2 (M+H)+.

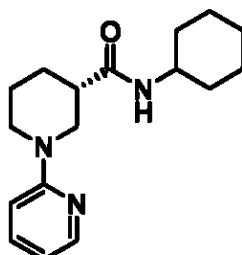
25

Ejemplo 143**(3S)-N-cicloheptil-1-fenilpiperidin-3-carboxamida**

5

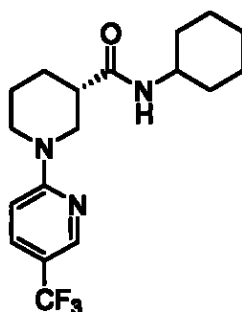
Este compuesto se preparó usando un procedimiento que era análogo al usado para la síntesis del Ejemplo 129, pasos 1-3. LCMS: m/z 301.2 (M+H)+.

10

Ejemplo 144**(3S)-N-ciclohexil-1-piridin-2-ilpiperidin-3-carboxamida**

15

Este compuesto se preparó usando un procedimiento que era análogo al usado para la síntesis del Ejemplo 128, pasos 1 y 2. LCMS: m/z 388.3 (M+H)+.

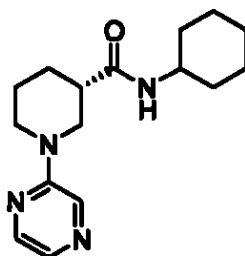
Ejemplo 145

20

(3S)-N-ciclohexil-1-[5-(trifluorometil)piridin-2-il]piperidin-3-carboxamida

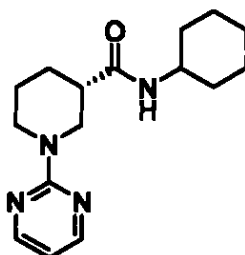
Este compuesto se preparó usando un procedimiento que era análogo al usado para la síntesis del Ejemplo 128, pasos 1 y 2. LCMS: m/z 356.3 (M+H)+.

5

Ejemplo 146

(3S)-N-ciclohexil-1-pirazin-2-ilpiperidin-3-carboxamida

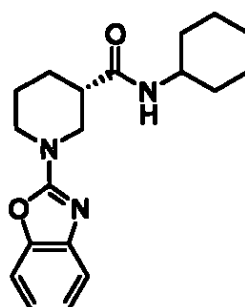
10 Este compuesto se preparó usando un procedimiento que era análogo al usado para la síntesis del Ejemplo 128, pasos 1 y 2. LCMS: m/z 289.2 (M+H)+.

Ejemplo 147

15

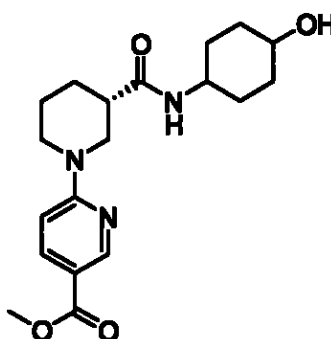
(3S)-N-ciclohexil-1-pirimidin-2-ilpiperidin-3-carboxamida

20 Este compuesto se preparó usando un procedimiento que era análogo al usado para la síntesis del Ejemplo 128, pasos 1 y 2. LCMS: m/z 289.2 (M+H)+.

Ejemplo 148

(3S)-1-(1,3-benzoxazol-2-yl)-N-ciclohexilpiperidin-3-carboxamida

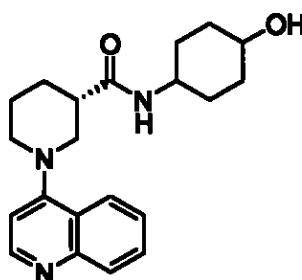
Este compuesto se preparó usando un procedimiento que era análogo
 5 al usado para la síntesis del Ejemplo 128, pasos 1 y 2. LCMS: m/z 328.2
 (M+H)⁺.

Ejemplo 149

10

Metil 6-((3S)-3-[[4-hidroxiciclohexil]amino]carbonil)piperidin-1-ol)nicotinato

Una mezcla de clorhidrato de (3S)-N-(4-hidroxiciclohexil)piperidin-3-
 carboxamida (19.7 mg, 0.0000750 mol, preparado usando un procedimiento
 15 que era análogo al descrito para la síntesis del Ejemplo 1, pasos 1 y 2), metil
 6-cloronicotinato (15.4 mg, 0.0000900 mol) y N,N-diisopropiletilamina (37.5
 µL, 0.000216 mol) en N,N-dimetilformamida (0.75 mL, 0.0097 mol) se irradió
 bajo microondas a 200 °C por 15 min. La mezcla se ajustó con TFA hasta
 pH = 2.0 y se diluyó con metanol (0.8 mL). La solución resultante fue
 20 purificada mediante HPLC prep. para dar el producto deseado. LCMS: m/z
 362.2 (M+H)⁺.

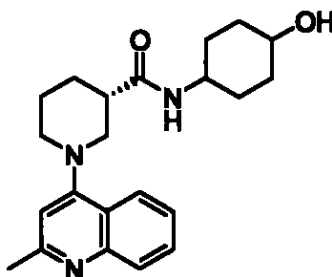
Ejemplo 150

25

(3S)-N-(4-hidroxiciclohexil)-1-quinolin-4-ylpiperidin-3-carboxamida

Este compuesto se preparó usando un procedimiento que era análogo al descrito para la síntesis del Ejemplo 149. LCMS: m/z 354.2 (M+H)⁺.

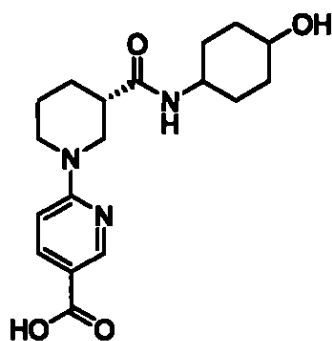
5

Ejemplo 151

(3S)-N-(4-hidroxiciclohexil)-1-(2-metilquinolin-4-yl)piperidin-3-carboxamida

10

Este compuesto se preparó usando un procedimiento que era análogo al descrito para la síntesis del Ejemplo 149. LCMS: m/z 368.2 (M+H)⁺.

Ejemplo 152

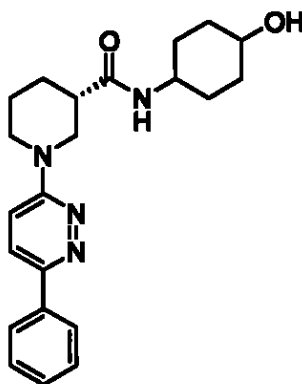
15

Ácido 6-((3S)-3-(((4-hidroxiciclohexil)amino)carbonil)piperidin-1-yl)nicotínico

20

Este compuesto se preparó usando un procedimiento que era análogo al descrito para la síntesis del Ejemplo 149. LCMS: m/z 348.2 (M+H)⁺.

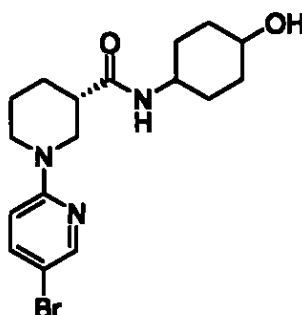
25

Ejemplo 153

(3S)-N-(4-hidroxiciclohexil)-1-(6-fenilpiridazin-3-il)piperidin-3-carboxamida

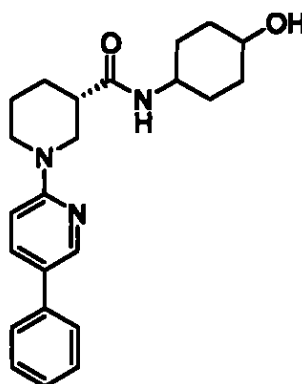
Este compuesto se preparó usando un procedimiento que era análogo al descrito para la síntesis del Ejemplo 149. LCMS: m/z 381.2 (M+H)⁺.

10

Ejemplo 154

(3S)-1-(5-bromopiridin-2-il)-N-(4-hidroxiciclohexil)piperidin-3-carboxamida

Este compuesto se preparó usando un procedimiento que era análogo al descrito para la síntesis del Ejemplo 149. LCMS: m/z 382.1/384.2 (M+H)⁺.

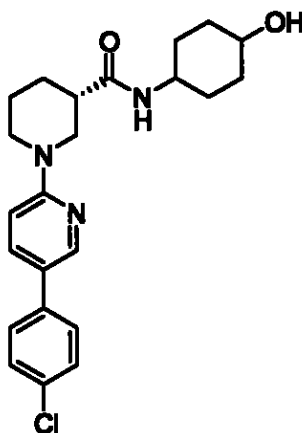
Ejemplo 155

(3S)-N-(4-hidroxiciclohexil)-1-(5-fenilpiridin-2-il)piperidin-3-carboxamida

Se agregó carbonato de sodio (21.2 mg, 0.000200 mol) en agua (0.10 mL) a una mezcla de (3S)-1-(5-bromopiridin-2-il)-N-(4-hidroxiciclohexil)piperidin-3-carboxamida (38.2 mg, 0.000100 mol, preparada como el Ejemplo 154), ácido fenilborónico (14.6 mg, 0.000120 mol) y tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (3.5 mg, 0.000030 mol) en tolueno (200.0 μ L, 0.001878 mol) y etanol (100.0 μ L, 0.001713 mol). La mezcla resultante fue irradiada con microondas a 150 °C por 20 min. Se agregó acetato de etilo (5 mL) y la mezcla se lavó con agua y salmuera. La capa orgánica fue secada sobre Na_2SO_4 , filtrada, y concentrada bajo presión reducida. El residuo se disolvió en DMF y se purificó mediante HPLC prep. para dar el producto deseado. LCMS: m/z 380.2 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

15

Ejemplo 156

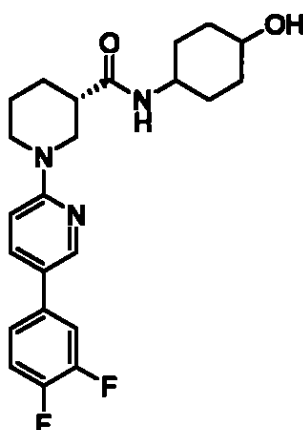


(3S)-1-[5-(4-clorofenil)piridin-2-il]-N-(4-hidroxiciclohexil)piperidin-3-carboxamida

20

Este compuesto se preparó usando un procedimiento que era análogo al descrito para la síntesis del Ejemplo 155. LCMS: m/z 414.2/416.2 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

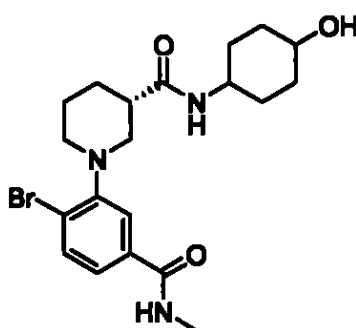
25

Ejemplo 157

5 **(3S)-1-[5-(3,4-difluorofenil)piridin-2-il]-N-(4-hidroxiciclohexil)piperidin-3-carboxamida**

Este compuesto se preparó usando un procedimiento que era análogo al descrito para la síntesis del Ejemplo 155. LCMS: m/z 416.2 (M+H)⁺.

10

Ejemplo 158

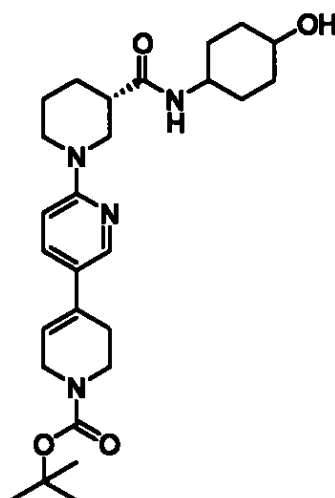
15

(3S)-1-[2-bromo-5-[(metilamino)carbonil]fenil]-N-(4-hidroxiciclohexil)piperidin-3-carboxamida

Este compuesto se preparó usando un procedimiento que era análogo al descrito para la síntesis del Ejemplo 128. LCMS: m/z 439.1 (M+H)⁺.

20

Ejemplo 159

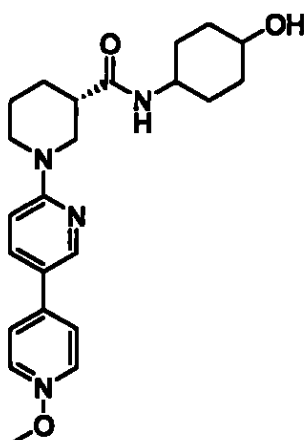


5 **ter-butyl 6-((3S)-3-(((4-hidroxiciclohexil)amino)carbonil)piperidin-1-il)-3',6'-diidro-3,4'-bipiridin-1'(2'H)-carboxilato**

Este compuesto se preparó usando un procedimiento que era análogo al descrito para la síntesis del Ejemplo 128. LCMS: m/z 485.3 (M+H)⁺.

10

Ejemplo 160

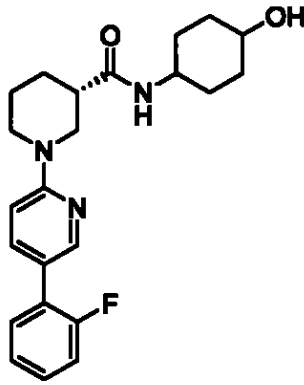


15

(3S)-N-(4-hidroxiciclohexil)-1-[5-(4-metoxifenil)piridin-2-il]piperidin-3-carboxamida

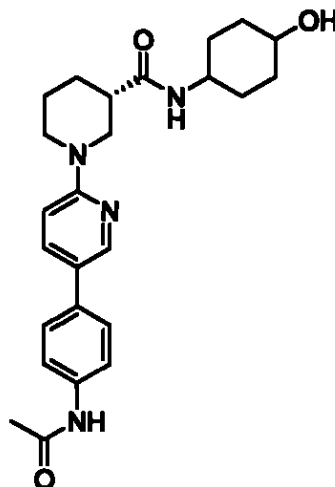
Este compuesto se preparó usando un procedimiento que era análogo al descrito para la síntesis del Ejemplo 128. LCMS: m/z 410.2 (M+H)⁺.

20

Ejemplo 161

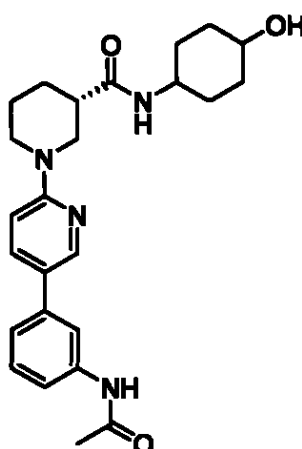
(3S)-1-[5-(2-fluorophenyl)piridin-2-il]-N-(4-hidroxiciclohexil)piperidin-3-carboxamida

Este compuesto se preparó usando un procedimiento que era análogo al descrito para la síntesis del Ejemplo 128. LCMS: m/z 398.2 (M+H)⁺.

Ejemplo 162

(3S)-1-[5-[4-(acetilamino)fenil]piridin-2-il]-N-(4-hidroxiciclohexil)piperidin-3-carboxamida

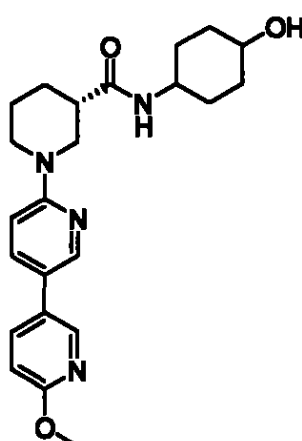
Este compuesto se preparó usando un procedimiento que era análogo al descrito para la síntesis del Ejemplo 128. LCMS: m/z 437.2 (M+H)⁺.

Ejemplo 163

(3S)-1-{5-[3-(acetilamino)fenil]piridin-2-il}-N-(4-
5 hidroxiciclohexil)piperidin-3-carboxamida

Este compuesto se preparó usando un procedimiento que era análogo al descrito para la síntesis del Ejemplo 128. LCMS: m/z 437.2 (M+H)⁺.

10

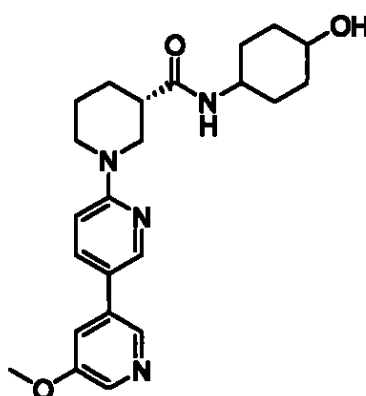
Ejemplo 164

(3S)-N-(4-hidroxiciclohexil)-1-(6'-metoxi-3,3'-bipiridin-6-il)piperidin-3-
carboxamida

15

Este compuesto se preparó usando un procedimiento que era análogo al descrito para la síntesis del Ejemplo 128. LCMS: m/z 411.2 (M+H)⁺.

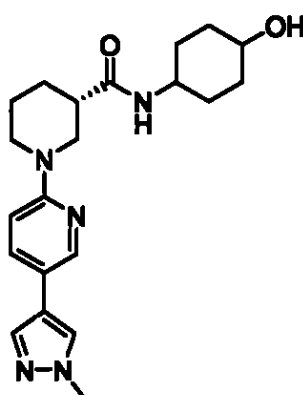
20

Ejemplo 165

5 **(3S)-N-(4-hidroxiciclohexil)-1-(5'-metoxi-3,3'-bipiridin-6-Il)piperidin-3-carboxamida**

Este compuesto se preparó usando un procedimiento que era análogo al descrito para la síntesis del Ejemplo 128. LCMS: m/z 411.2 (M+H)⁺.

10

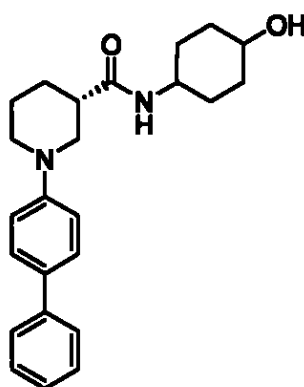
Ejemplo 166

15

(3S)-N-(4-hidroxiciclohexil)-1-[5-(1-metil-1H-pirazol-4-Il)piridin-2-Il]piperidin-3-carboxamida

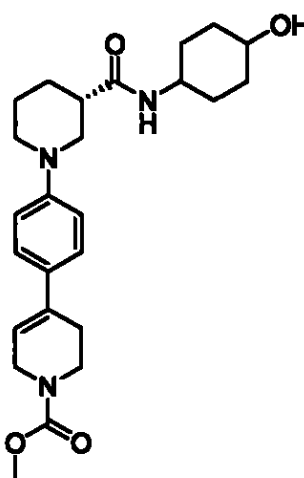
Este compuesto se preparó usando un procedimiento que era análogo al descrito para la síntesis del Ejemplo 128. LCMS: m/z 384.2 (M+H)⁺.

20

Ejemplo 167**(3S)-1-bifenil-4-yl-N-(4-hidroxiciclohexil)piperidin-3-carboxamida**

5

Este compuesto se preparó usando un procedimiento que era análogo al descrito para la síntesis del Ejemplo 128. LCMS: m/z 379.2 ($M+H$)⁺.

Ejemplo 168

10

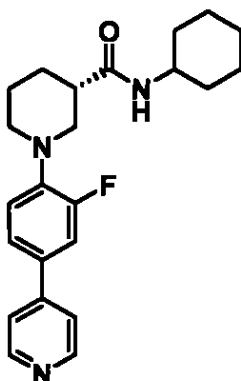
Metil 4-[4-((3S)-3-[[4-hidroxiciclohexil]amino]carbonil)piperidin-1-yl]fenil]-3,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato

15

Este compuesto se preparó usando un procedimiento que era análogo al descrito para la síntesis del Ejemplo 128. LCMS: m/z 442.2 ($M+H$)⁺.

20

Ejemplo 169

**(3S)-N-ciclohexil-1-(2-fluoro-4-piridin-4-ilfenil)piperidin-3-carboxamida**

5

Paso 1. 4-(4-Bromo-3-fluorofenil)piridina

Se agregó carbonato de sodio (0.86 g, 0.0081 mol) en agua (3.0 mL, 0.17 mol) a una mezcla de ácido 4-piridinilborónico (0.5 g, 0.004 mol), 1-bromo-2-fluoro-4-yodobenceno (1.5 g, 0.0049 mol), y tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (0.02 g, 0.00002 mol) en tolueno (6.0 mL, 0.056 mol) y etanol (3.0 mL, 0.051 mol). La mezcla resultante fue irradiada mediante microondas a 120°C por 30 min. La mezcla de reacción se extrajo con EtOAc y las capas orgánicas combinadas fueron secadas sobre Na₂SO₄, filtradas, y concentradas al vacío. El residuo fue purificado mediante CombiFlash (EtOAc en hexanos: 40%) para producir el producto deseado.

15

Paso 2. Etil (3S)-1-(2-fluoro-4-piridin-4-ilfenil)piperidin-3-carboxilato

20

Una mezcla de 4-(4-bromo-3-fluorofenil)piridina (190 mg, 0.00075 mol), clorhidrato de etil (3S)-piperidin-3-carboxilato (180 mg, 0.00090 mol), *ter*-butoxido de sodio (140 mg, 0.0015 mol), acetato de paladio (5 mg, 0.00002 mol) y 2-(di-*ter*-butilfosfino)bifenilo (7 mg, 0.00002 mol), fue evacuada y cargada con nitrógeno y 1,4-dioxano (5 mL, 0.06 mol). La mezcla resultante se sometió a reflujo durante la noche. Después de enfriamiento hasta temperatura ambiente, la mezcla fue filtrada y el filtrado se ajustó con TFA hasta pH = 7.0 y se purificó mediante CombiFlash (acetato de etilo en hexanos: 60%) para producir el producto deseado.

25

LCMS: m/z 329.2 (M+H)⁺.

30

Paso 3. Ácido (3S)-1-(2-fluoro-4-piridin-4-ilfenil)piperidin-3-carboxílico

Se agregó hidróxido de litio, monohidrato (0.013 g, 0.00030 mol) a etil
 5 (3S)-1-(2-fluoro-4-piridin-4-ilfenil)piperidin-3-carboxilato (0.050 g, 0.00015
 mol) en metanol (0.5 mL, 0.01 mol), tetrahidrofurano (0.5 mL, 0.006 mol) y
 agua (0.5 mL, 0.03 mol). La mezcla fue irradiada bajo microondas a 100 °C
 por 30 min. La mezcla de reacción fue diluida con agua y ajustada hasta pH
 = 5 agregando HCl 1N. Los volátiles fueron removidos al vacío para producir
 10 el producto deseado y LiCl, que se usó como una mezcla en el siguiente
 paso.

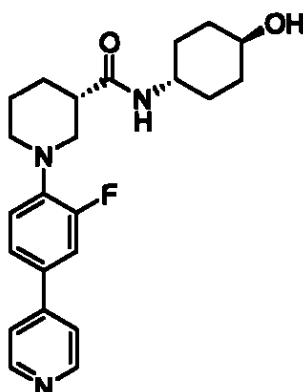
Paso 4. (3S)-N-ciclohexil-1-(2-fluoro-4-piridin-4-ilfenil)piperidin-3-carboxamida

15

El compuesto del título se preparó usando un procedimiento que era
 análogo al descrito para la síntesis del Ejemplo 129, paso 3. LCMS: m/z
 382.2 (M+H)⁺.

20

Ejemplo 170

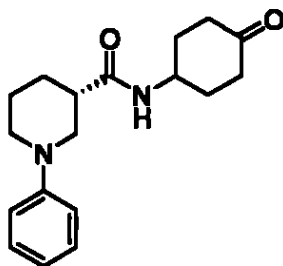


(3S)-1-(2-fluoro-4-piridin-4-ilfenil)-N-(trans-4-hidroxiciclohexil)piperidin-3-carboxamida

25

Este compuesto se preparó usando un procedimiento que era análogo
 al descrito para la síntesis del Ejemplo 169, pasos 1-4. LCMS: m/z 398.2
 (M+H)⁺.

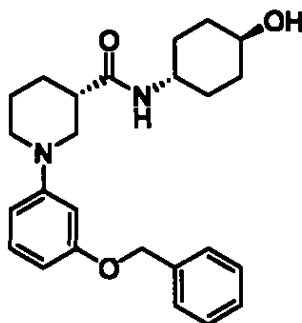
30

Ejemplo 171**(3S)-N-(4-oxociclohexil)-1-fenilpiperidin-3-carboxamida**

5

Una solución de clorhidrato de etil (3S)-piperidin-3-carboxilato (0.1 g, 0.0005 mol), bromobenceno (0.16 g, 0.0010 mol) y *ter*-butóxido de potasio (0.12 g, 0.0010 mol) en sulfóxido de dimetilo (4 mL, 0.06 mol) se calentó a 200 °C por 10 min. bajo irradiación de microondas. El ácido (3S)-1-fenilpiperidin-3-carboxílico crudo fue sometido a acoplamiento mediado por BOP usando un procedimiento que era análogo al descrito para la síntesis del Ejemplo 129, paso 3. LCMS: m/z 301.2 (M+H)⁺.

10

Ejemplo 172

15

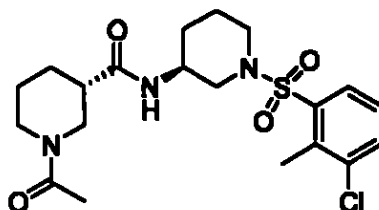
(3S)-1-[3-(benziloxy)fenil]-N-(*trans*-4-hidroxiciclohexil)piperidin-3-carboxamida

Este compuesto se preparó usando un procedimiento que era análogo al descrito para la síntesis del Ejemplo 128, pasos 1 y 2. LCMS: m/z 409.2 (M+H)⁺.

20

25

Ejemplo 173



(3S)-1-acetil-N-(3S)-1-[(3-cloro-2-metilfenil)sulfonil]piperidin-3-ilpiperidin-3-carboxamida

Paso 1. *ter-butil* **{{(3S)-1-[(3-cloro-2-metilfenil)sulfonil]piperidin-3-il}carbamato**

Una solución de cloruro de 3-cloro-2-metilbencenosulfonilo (0.75 g, 0.0033 mol) en 5 mL de acetonitrilo se agregó a una solución de *ter*-butil (3S)-piperidin-3-ilcarbamato (0.67 g, 0.0033 mol) en 5 mL de acetonitrilo a 0 °C. Después de agitación a *ta* por 1.5 h, la mezcla de reacción fue filtrada y concentrada para producir el producto deseado, que se usó en el siguiente paso sin purificación adicional.

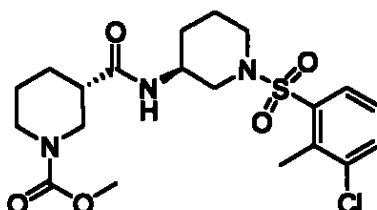
Paso 2. *ter-butil* **((3S)-3-(((3S)-1-[(3-cloro-2-metilfenil)sulfonil]piperidin-3-il)amino) carbonil]piperidin-1-carboxilato**

ter-butil **{{(3S)-1-[(3-cloro-2-metilfenil)sulfonil]piperidin-3-il}carbamato** (58.34 mg, 0.0001500 mol) se trató con 4.0 M de cloruro de hidrógeno en 1,4-dioxano (1.0 mL) a *ta* por 30 min. El solvente fue evaporado bajo presión reducida y el residuo se disolvió en DMF (1.0 mL) y a este se le agregó hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxitris(dimetilamino)fosfonio (69.6 mg, 0.000157 mol), 4-metilmorfolina (100.0 µL, 0.0009096 mol), y ácido (3S)-1-(*ter*-butoxicarbonil)piperidin-3-carboxílico (34.4 mg, 0.000150 mol) a *ta*. Después de agitación por 1 h, la mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (5 mL) y se lavó con NaHCO₃ (7.5%, 3 x 2 mL) y salumera (3 x 20 mL). La capa orgánica fue secada sobre Na₂SO₄, filtrada, y concentrada bajo presión reducida para dar el producto deseado que se usó directamente en el siguiente paso sin purificación adicional.

Paso 3. (3S)-1-acetil-N-((3S)-1-((3-cloro-2-metilfenil)sulfonil)piperidin-3-il)piperidin-3-carboxamida

ter-butil (3S)-3-(((3S)-1-((3-cloro-2-metilfenil)sulfonil)piperidin-3-ilamino)-carbonil)-piperidin-1-carboxilato (10.0 mg, 200 μ mol) se trató con 4.0 M de cloruro de hidrógeno en 1,4-dioxano (0.5 mL) a ta por 1 h. Los volátiles fueron removidos al vacío y el residuo se disolvió en acetonitrilo (0.8 mL) y se trató con diisopropiletilamina (20.0 μ L) y cloruro de acetilo (5.0 μ L). La mezcla de reacción cruda se diluyó con MeOH (1.3 mL) y se ajustó hasta yb pH de 2 usando TFA, y se purificó mediante HPLC prep para dar el producto deseado. LCMS: (M+H)⁺ = 442.1/444.1.

Ejemplo 174



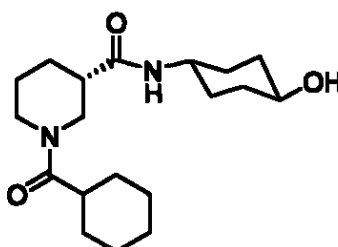
15

Metil (3S)-3-(((3S)-1-((3-cloro-2-metilfenil)sulfonil)piperidin-3-ilamino)carbonil)piperidin-1-carboxilato

Este compuesto se preparó usando un procedimiento que era análogo al descrito para la síntesis del Ejemplo 173. LCMS: (M + H)⁺ = 458.1/460.1.

20

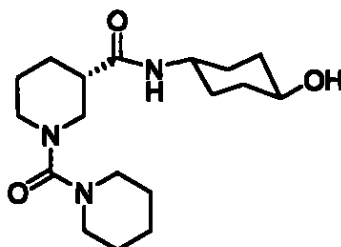
Ejemplo 175



(3S)-1-(ciclohexilcarbonil)-N-(4-hidroxiciclohexil)piperidin-3-carboxamida

Este compuesto se preparó usando un procedimiento que era análogo al descrito para la síntesis del Ejemplo 1. LCMS: (M + H)⁺ = 337.2; (M + Na)⁺ = 359.2.

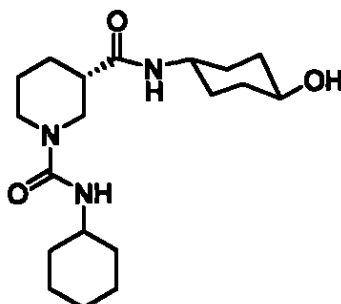
30

Ejemplo 176

5 **(3S)-N-(4-hidroxiciclohexil)-1-(piperidin-1-ilcarbonyl)piperidin-3-carboxamida**

Este compuesto se preparó usando un procedimiento que era análogo al descrito para la síntesis del Ejemplo 1. LCMS: (M + H)⁺ = 338.1; (M + Na)⁺ = 360.1.

10

Ejemplo 177

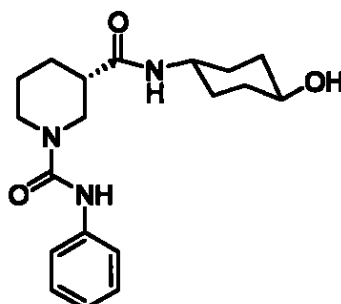
15 **(3S)-N(1)-ciclohexil-N(3)-(4-hidroxiciclohexil)piperidin-1,3-dicarboxamida**

Este compuesto se preparó usando un procedimiento que era análogo al descrito para la síntesis del Ejemplo 1 partiendo de ciclohexilisocianato y (3S)-N-(4-hidroxiciclohexil)piperidin-3-carboxamida. LCMS: (M + H)⁺ = 352.2; (M + Na)⁺ = 374.2.

20

25

Ejemplo 178

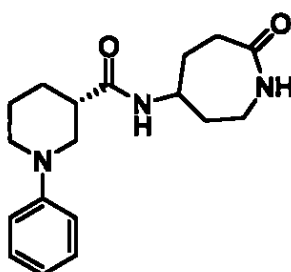
**(3S)-N(3)-(4-hidroxiciclohexil)-N(1)-fenilpiperidin-1,3-dicarboxamida**

5

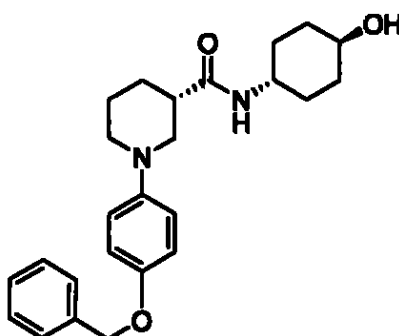
Este compuesto se preparó usando un procedimiento que era análogo al descrito para la síntesis del Ejemplo 177. LCMS: $(M + H)^+ = 346.1$; $(M + Na)^+ = 368.1$.

10

Ejemplo 179

**(3S)-N-(7-oxoazepan-4-yl)-1-fenilpiperidin-3-carboxamida**

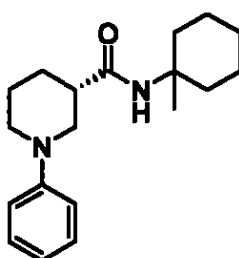
15 A una solución de (3S)-N-(4-oxociclohexil)-1-fenilpiperidin-3-carboxamida (10 mg, 0.00003 mol, preparada como el Ejemplo 171) en HCl acuoso concentrado (0.5mL), se le agregó azida de sodio (2.27 mg, 0.0000350 mol) en pequeñas porciones durante 3 minutos con agitación lenta. La temperatura aumentó lentamente hasta 50 °C. La temperatura de
20 reacción se mantuvo a 50 °C por 8.5 h y luego se vertió en 50 g de hielo triturado y agua. La solución fue basificada con NaOH al 50% frío y la solución resultante se extrajo con EtOAc(x3). Los extractos de EtOAc fueron combinados, secados sobre MgSO₄, filtrados y evaporados para producir el producto crudo, que fue purificado mediante HPLC prep. LCMS: $(M + H)^+ =$
25 316.2.

Ejemplo 180**(3S)-1-[4-(benziloxi)fenil]-N-(4-hidroxiciclohexil)piperidin-3-carboxamida**

5

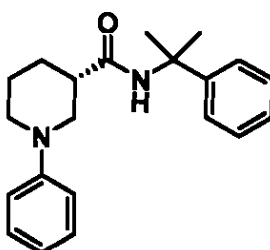
Este compuesto se preparó usando un procedimiento que era análogo al descrito para la síntesis del Ejemplo 128, pasos 1 y 2. LCMS: m/z 409.2 (M+H)⁺.

10

Ejemplo 181**(3S)-N-(1-metilciclohexil)-1-fenilpiperidin-3-carboxamida**

15

Este compuesto se preparó usando un procedimiento que era análogo al descrito para la síntesis del Ejemplo 128, pasos 1 y 2. LCMS: m/z 301.1 (M+H)⁺.

Ejemplo 182

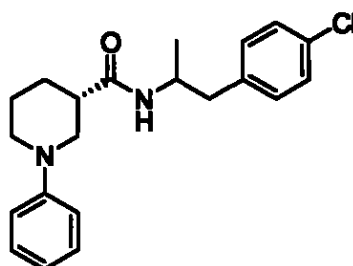
20

(3S)-N-(1-metil-1-feniletil)-1-fenilpiperidin-3-carboxamida

Este compuesto se preparó usando un procedimiento que era análogo al descrito para la síntesis del Ejemplo 128, pasos 1 y 2. LCMS: m/z 323.2 (M+H)⁺.

5

Ejemplo 183



(3S)-N-[2-(4-clorofenil)-1-metiletil]-1-fenilpiperidin-3-carboxamida

Este compuesto se preparó usando un procedimiento que era análogo al descrito para la síntesis del Ejemplo 128, pasos 1 y 2. LCMS: m/z 357.2/ 359.2 (M+H)⁺.

Ejemplo A

15 Ensayo enzimático de 11 β HSD1

Todos los ensayos *in vitro* se realizaron con lisados clarificados como la fuente de la actividad de 11 β HSD1. Transfectantes temporales de HEK-293 que expresan una versión marcada con epítipo de 11 β HSD1 humana de longitud total, fueron recolectados por centrifugación. Aproximadamente 2 x 10⁷ células fueron resuspendidas en 40 mL de amortiguador de lisis (Tris-HCl 25 mM, pH 7.5, NaCl 0.1M, MgCl₂ 1 mM y sacarosa 250mM) y se lisaron en un microfluidizador. Los lisados fueron clarificados mediante centrifugación y los sobrenadantes fueron alicuotados y congelados.

25

La inhibición de 11 β HSD1 por los compuestos de prueba se evaluó *in vitro* mediante un Ensayo de Proximidad por Centelleo (SPA). Los compuestos de prueba secos se disolvieron a 5 mM en DMSO. Estos fueron diluidos en DMSO a concentraciones adecuadas para el ensayo SPA. 0.8 μ L de 2 veces de diluciones seriales de los compuestos fueron salpicados sobre placas de 384 agujeros en DMSO de forma que se cubrieron 3 logs de concentración de compuesto. Se agregaron 20 μ L de lisados clarificados a

30

cada agujero. Las reacciones fueron iniciadas mediante la adición de 20 μ L de mezcla sustrato-cofactor en amortiguador de prueba (Tris-HCl 25 mM, pH 7.5, NaCl 0.1M, $MgCl_2$ 1 mM) hasta concentraciones finales de NADPH 400 μ M, 25 nM ^3H -cortisona y 0.007% de Triton X-100. Las placas fueron incubadas a 37 °C por una hora. Las reacciones fueron neutralizadas por la adición de 40 μ L de perlas SPA recubiertas con anti-ratón que habían sido preincubadas con carbenoxolona 10 μ M y un anticuerpo monoclonal específico de cortisol. Las placas neutralizadas fueron incubadas por un mínimo de 30 minutos a TA antes de la lectura en un contador de cintilación Topcount. Los controles sin lisado, lisado inhibido, y sin mAb se corrieron rutinariamente. Aproximadamente 30% de cortisona de entrada fue reducida por 11 β HSD1 en la reacción no inhibida bajo estas condiciones.

Los compuestos de prueba que tienen un valor IC_{50} de menos de aproximadamente 20 μ M de acuerdo con este ensayo se consideraron activos.

Ejemplo B

Ensayos basados en células para la actividad de HSD

20

Células mononucleares de sangre periférica (PBMCs) fueron aisladas de voluntarios humanos normales mediante centrifugación de densidad de Ficoll. Las células fueron colocadas en placa a 4×10^5 células/agujero en 200 μ L de medio de AIM V (Gibco-BRL) en placas de 96 agujeros. Las células fueron estimuladas durante la noche con 50 ng/mL de IL-4 humano recombinante (R&D Systems). La mañana siguiente, se agregó cortisona 200 nM (Sigma) en la presencia o ausencia de varias concentraciones del compuesto. Las células fueron incubadas por 48 horas y luego los sobrenadantes fueron recolectados. La conversión de cortisona a cortisol se determinó mediante una ELISA disponible comercialmente (Assay Design).

30

Los compuestos de prueba que tienen un valor IC_{50} de menos de aproximadamente 20 μ M de acuerdo con este ensayo se consideraron activos.

35

Ejemplo C

Ensayo celular para evaluar el antagonismo de MR

Los ensayos para el antagonismo de MR se realizaron esencialmente como se describió (Jausons-Loffreda et al. J Biolumin y Chemilumin, 1994, 9: 217-221). Brevemente, células HEK293/MSR (Invitrogen Corp.) fueron co-transfectadas con tres plásmidos: 1) uno diseñado para expresar una proteína de fusión del dominio de enlace a ADN GAL4 y el dominio de enlace de ligando al receptor mineralocorticoide, 2) uno que contiene la secuencia de activación ascendente de GAL4 posicionada aguas arriba de un gen reportero de luciferasa de luciémaga (pFR-LUC, Stratagene, Inc.), y 3) uno que contiene el gen reportero de luciferasa Renilla clonado aguas abajo de un promotor de timidina quinasa (Promega). Las transfecciones fueron realizadas usando el reactivo FuGENE6 (Roche). Las células transfectadas están listas para uso en ensayos posteriores 24 horas post-transfección.

Con el fin de evaluar la habilidad de un compuesto para antagonizar el MR, los compuestos de prueba se diluyeron en medio de cultivo celular (E-MEM, 10% de FBS despojado de carbón, L-glutamina 2 mM) suplementado con aldosterona 1 nM y se aplicaron a las células transfectadas por 16-18 horas. Después de la incubación de las células con el compuesto de prueba y aldosterona, se determinó la actividad de la luciferasa de luciémaga (indicativa de agonismo de MR por la aldosterona) y luciferasa Renilla (control de normalización) usando el Sistema de Ensayo de Luciferasa Dual-Glo (Promega). El antagonismo del receptor mineralocorticoide se determinó monitoreando la habilidad de un compuesto de prueba para atenuar la actividad de luciferasa de luciémaga inducida por aldosterona.

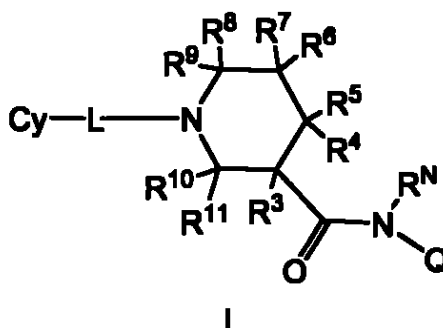
Los compuestos que tienen un IC_{50} de 100 μ M o menos se consideraron.

Varias modificaciones de la invención, además de las descritas aquí, serán obvias para los expertos en la técnica a partir de la descripción anterior. Se pretende que tales modificaciones también estén dentro del

alcance de las reivindicaciones adjuntas. Cada referencia, incluyendo todas las patentes, solicitudes de patente, y publicaciones, citadas en la presente solicitud están incorporadas aquí para referencia en su totalidad.

Reivindicaciones:

1. Un compuesto de Formula I:



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

Cy es arilo, heteroarilo, cicloalquilo, o heterocicloalquilo, cada uno opcionalmente sustituido por 1, 2, 3, 4 o 5 $-W-X-Y-Z$;

L está ausente, es SO_2 , $C(O)$, $C(O)O$ o $C(O)NR^a$;

Q es cicloalquilo o heterocicloalquilo, cada uno opcionalmente sustituido por 1, 2, 3, 4 o 5 $-W'-X'-Y'-Z'$;

o Q es $-(CR^{1a}R^{1b})_m-A$;

A es arilo, heteroarilo, cicloalquilo o heterocicloalquilo, cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 o 5 $-W'-X'-Y'-Z'$;

R^{1a} y R^{1b} son cada uno, independientemente H, halo, OH, alquilo C_{1-4} , haloalquilo C_{1-4} , hidroxialquilo C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} , haloalcoxi C_{1-4} , o hidroxialcoxi C_{1-4} ,

en donde al menos uno de R^{1a} y R^{1b} es diferente de H;

m es 1, 2, 3 o 4;

R^N es H, alquilo C_{1-6} , arilo, heteroarilo, cicloalquilo C_{3-7} , heterocicloalquilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, (cicloalquil C_{3-7})alquilo o heterocicloalquilalquilo;

R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 , R^{10} y R^{11} son cada uno, independientemente, H, $OC(O)R^a$, $OC(O)OR^b$, $C(O)OR^b$, $OC(O)NR^cR^d$, NR^cR^d , $NR^cC(O)R^a$, $NR^cC(O)OR^b$, $S(O)R^a$, $S(O)NR^cR^d$, $S(O)_2R^a$, $S(O)_2NR^cR^d$, OR^b , SR^b , alquilo C_{1-10} , haloalquilo C_{1-10} , alquenilo C_{2-10} , alquinilo C_{2-10} , arilo, cicloalquilo, heteroarilo, heterocicloalquilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, cicloalquilalquilo o heterocicloalquilalquilo, en donde dicho alquilo C_{1-10} , haloalquilo C_{1-10} , alquenilo C_{2-10} , alquinilo C_{2-10} , arilo, cicloalquilo, heteroarilo, heterocicloalquilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, cicloalquilalquilo o heterocicloalquilalquilo está opcionalmente sustituido por R^{14} ;

o R^4 y R^5 junto con el átomo de carbono al cual están unidos forman un grupo cicloalquilo o heterocicloalquilo de 3-14 miembros que está opcionalmente sustituido por R^{14} ;

o R^6 y R^7 junto con el átomo de carbono al cual están unidos forman un grupo cicloalquilo o heterocicloalquilo de 3-14 miembros que está opcionalmente sustituido por R^{14} ;

o R^8 y R^9 junto con el átomo de carbono al cual están unidos forman un grupo cicloalquilo o heterocicloalquilo de 3-14 miembros que está opcionalmente sustituido por R^{14} ;

o R^{10} y R^{11} junto con el átomo de carbono al cual están unidos forman un grupo cicloalquilo o heterocicloalquilo de 3-14 miembros que está opcionalmente sustituido por R^{14} ;

o R^4 y R^6 junto con el átomo de carbono al cual están unidos forman un grupo cicloalquilo fusionado de 3-7 miembros o grupo heterocicloalquilo fusionado de 3-7 miembros que está opcionalmente sustituido por R^{14} ;

o R^6 y R^8 junto con el átomo de carbono al cual están unidos forman un grupo cicloalquilo fusionado de 3-7 miembros o grupo heterocicloalquilo fusionado de 3-7 miembros que está opcionalmente sustituido por R^{14} ;

o R^4 y R^9 juntos forman un puente de alquileo C_{1-3} que está opcionalmente sustituido por R^{14} ;

o R^4 y R^{10} juntos forman un puente de alquileo C_{1-3} que está opcionalmente sustituido por R^{14} ;

o R^3 y R^7 juntos forman un puente de alquileo C_{1-3} que está opcionalmente sustituido por R^{14} ;

o R^3 y R^9 juntos forman un puente de alquileo C_{1-3} que está opcionalmente sustituido por R^{14} ;

o R^6 y R^{10} juntos forman un puente de alquileo C_{1-3} que está opcionalmente sustituido por R^{14} ;

o R^9 y R^{10} juntos forman un puente de alquileo C_{1-3} que está opcionalmente sustituido por R^{14} ;

R^{14} es halo, alquilo C_{1-4} , haloalquilo C_{1-4} , arilo, cicloalquilo, heteroarilo, heterocicloalquilo, CN, NO_2 , OR^a , SR^a , $C(O)R^b$, $C(O)NR^cR^d$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^b$, $OC(O)NR^cR^d$, NR^cR^d , $NR^cC(O)R^d$, $NR^cC(O)OR^a$, $S(O)R^b$, $S(O)NR^cR^d$, $S(O)_2R^b$, o $S(O)_2NR^cR^d$;

W , W' y W'' son cada uno, independientemente, ausente, alquilenilo C_{1-6} , alquenilenilo C_{2-6} , alquinilenilo C_{2-6} , O, S, NR^e , CO, COO, $CONR^e$, SO, SO_2 , $SONR^e$, o NR^eCONR^f , en donde dicho alquilenilo C_{1-6} , alquinilenilo C_{2-6} están cada uno opcionalmente sustituido por 1, 2 o 3 halo, OH, alcoxi C_{1-4} , haloalcoxi C_{1-4} , amino, alquilamino C_{1-4} o dialquilamino C_{2-6} ;

X , X' y X'' son cada uno, independientemente, ausente, alquilenilo C_{1-6} , alquenilenilo C_{2-6} , alquinilenilo C_{2-6} , arilo, cicloalquilo, heteroarilo, o heterocicloalquilo, en donde dichos alquilenilo C_{1-6} , alquenilenilo C_{2-6} , alquinilenilo C_{2-6} , cicloalquilo, heteroarilo o heterocicloalquilo están opcionalmente sustituidos por uno o más halo, CN, NO_2 , OH, alcoxi C_{1-4} , haloalcoxi C_{1-4} , amino, alquilamino C_{1-4} o dialquilamino C_{2-6} ;

Y , Y' y Y'' son cada uno, independientemente, ausente, alquilenilo C_{1-6} , alquenilenilo C_{2-6} , alquinilenilo C_{2-6} , O, S, NR^e , CO, COO, $CONR^e$, SO, SO_2 , $SONR^e$, o NR^eCONR^f , en donde dicho alquilenilo C_{1-6} , alquenilenilo

C_{2-6} , alquilenilo C_{2-6} están cada uno opcionalmente sustituidos por 1, 2 o 3 halo, OH, alcoxi C_{1-4} , haloalcoxi C_{1-4} , amino, alquilamino C_{1-4} o dialquilamino C_{2-6} ;

Z, Z' y Z'' son cada uno, independientemente, H, halo, CN, NO₂, OH, alcoxi C_{1-4} , haloalcoxi C_{1-4} , amino, alquilamino C_{1-4} , dialquilamino C_{2-6} , alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , arilo, cicloalquilo, heteroarilo o heterocicloalquilo, en donde dicho alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , arilo, cicloalquilo, heteroarilo o heterocicloalquilo está opcionalmente sustituido por 1, 2 o 3 halo, alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , haloalquilo C_{1-4} , arilo, cicloalquilo, heteroarilo, heterocicloalquilo, CN, NO₂, OR^a, SR^a, C(O)R^b, C(O)NR^cR^d, C(O)OR^a, OC(O)R^b, OC(O)NR^cR^d, NR^cR^d, NR^cC(O)R^d, NR^cC(O)OR^a, S(O)R^b, S(O)NR^cR^d, S(O)₂R^b, o S(O)₂NR^cR^d;

en donde dos -W-X-Y-Z unidos al mismo átomo opcionalmente forman un grupo cicloalquilo o heterocicloalquilo de 3-14 miembros cada uno opcionalmente sustituido por 1, 2 o 3 -W''-X''-Y''-Z'';

en donde dos -W'-X'-Y'-Z' unidos al mismo átomo opcionalmente forman un grupo cicloalquilo o heterocicloalquilo de 3-14 miembros opcionalmente sustituido por 1, 2 o 3 -W''-X''-Y''-Z'';

en donde -W-X-Y-Z es diferente de H;

en donde -W'-X'-Y'-Z' es diferente de H;

en donde -W''-X''-Y''-Z'' es diferente de H;

R^a y R^{a'} son cada uno, independientemente, H, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , arilo, cicloalquilo, heteroarilo o heterocicloalquilo; el heterocicloalquilo, heterocicloalquilalquilo están opcionalmente sustituidos con H, OH, amino, halo, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, cicloalquilo o heterocicloalquilo;

R^b y R^{b'} son cada uno, independientemente, H, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , arilo, cicloalquilo, heteroarilo, heterocicloalquilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, cicloalquilalquilo o heterocicloalquilalquilo, en donde dicho alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} ,

alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, arilo, cicloalquilo, heteroarilo, heterocicloalquilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, cicloalquilalquilo o heterocicloalquilalquilo está opcionalmente sustituido con H, OH, amino, halo, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, cicloalquilo o heterocicloalquilo;

R^c y R^d son cada uno, independientemente, H, alquilo C₁₋₁₀, haloalquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, arilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, cicloalquilalquilo o heterocicloalquilalquilo, en donde dicho alquilo C₁₋₁₀, haloalquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, arilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, cicloalquilalquilo o heterocicloalquilalquilo está opcionalmente sustituido con H, OH, amino, halo, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, cicloalquilo o heterocicloalquilo;

o R^c y R^d junto con el átomo de N al cual están unidos forman un grupo heterocicloalquilo de 4, 5, 6 o 7 miembros;

R^e y R^f son cada uno, independientemente, H, alquilo C₁₋₁₀, haloalquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, arilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, cicloalquilalquilo o heterocicloalquilalquilo, en donde dicho alquilo C₁₋₁₀, haloalquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, arilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, cicloalquilalquilo o heterocicloalquilalquilo está opcionalmente sustituido con H, OH, amino, halo, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, cicloalquilo o heterocicloalquilo;

o R^e y R^f junto con el átomo de N al cual están unidos forman un grupo heterocicloalquilo de 4, 5, 6 o 7 miembros;

R^g y R^h son cada uno, independientemente, H, alquilo C₁₋₁₀, haloalquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, arilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, cicloalquilalquilo o heterocicloalquilalquilo, en donde dicho alquilo C₁₋₁₀, haloalquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, arilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo,

arilalquilo, heteroarilalquilo, cicloalquilalquilo o heterocicloalquilalquilo está opcionalmente sustituido con H, OH, amino, halo, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, cicloalquilo o heterocicloalquilo;

o R⁹ y R¹ junto con el átomo de N al cual están unidos forman un grupo heterocicloalquilo de 4, 5, 6 o 7 miembros; y

R⁹ es H, alquilo C₁₋₆, arilo, heteroarilo, cicloalquilo C₃₋₇, heterocicloalquilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, (cicloalquilo C₃₋₇)alquilo o heterocicloalquilalquilo;

con las condiciones:

a) cuando Q es cicloalquilo C₃₋₆ no sustituido; adamantilo; 1,2,3,4-tetrahidro-1-naftalenilo; biciclo[2.2.1]hept-2-ilo; 2-metilciclohexilo; o 1-etilnilciclohexilo; al menos uno de R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹, R¹⁰ y R¹¹ es diferente de H; y

b) cuando cada uno de R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹, R¹⁰ y R¹¹ es H, entonces Q es diferente de tetrahidrotienilo, S-oxo-tetrahidrotienilo, S,S-dioxo-tetrahidrotienilo, 2,2,6,6-tetrametil-4-piperidinilo, pirrolidin-3-ilo N-sustituido, piperidin-4-ilo N-sustituido, o tetrahidropiran-2-ilo 3,4,5,6-tetra-sustituido.

2. El compuesto de la reivindicación 1 en donde Cy es arilo o heteroarilo, cada uno opcionalmente sustituido por 1, 2, 3, 4 o 5 -W-X-Y-Z.
3. El compuesto de la reivindicación 1 en donde Cy es arilo o heteroarilo, cada uno opcionalmente sustituido por 1, 2, 3, 4 o 5 -W-X-Y-Z, en donde W es O o está ausente, X está ausente, y Y está ausente.
4. El compuesto de la reivindicación 1 en donde Cy es fenilo, naftilo, piridilo, pirimidinilo, quinolinilo, benzoxazolilo, piridazinilo, pirazinilo, triazinilo, furanilo o tienilo, cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 o 5 -W-X-Y-Z.
5. El compuesto de la reivindicación 1 en donde Cy es fenilo, naftilo, piridilo, pirimidinilo, quinolinilo, benzoxazolilo, piridazinilo, pirazinilo, triazinilo, furanilo o tienilo, cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2, o 3 halo, CN, alcoxi C₁₋₄, haloalcoxi C₁₋₄, alquilo C₁₋₆ o arilo, en donde dicho alquilo C₁₋₆ o arilo está opcionalmente sustituido por 1, 2 o 3 halo, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₄, CN, NO₂, OR^a, o SR^a.
6. El compuesto de la reivindicación 1 en donde Q es cicloalquilo o heterocicloalquilo, cada uno sustituido con 1, 2, 3, 4 o 5 -W'-X'-Y'-Z'.
7. El compuesto de la reivindicación 1 en donde Q es cicloalquilo o heterocicloalquilo, cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 o 5 OH, alcoxi C₁₋₄, NR^aCOO(alquilo C₁₋₄), NR^aCO(alquilo C₁₋₄), NR^aSO₂(alquilo C₁₋₄), arilo, heteroarilo, -O-arilo, -O-heteroarilo, o -(alquilo C₁₋₄)-OH.
8. El compuesto de la reivindicación 1 en donde Q es cicloalquilo o heterocicloalquilo, cada uno sustituido con al menos dos -W'-X'-Y'-Z', en donde dos de dichos al menos dos -W'-X'-Y'-Z' están unidos al mismo átomo y junto con el átomo al cual están unidos, forman un grupo cicloalquilo o heterocicloalquilo de 3-14 miembros, cada uno opcionalmente sustituido por 1, 2 o 3 -W''-X''-Y''-Z''.
9. El compuesto de la reivindicación 1 en donde Q es cicloalquilo o heterocicloalquilo, cada uno sustituido con al menos dos -W'-X'-Y'-Z', en donde dos de dichos al menos dos -W'-X'-Y'-Z' están unidos al mismo

átomo y junto con el átomo al cual están unidos forman un grupo heterocicloalquilo de 3-14 miembros opcionalmente sustituido por 1, 2 o 3 –W''-X''-Y''-Z''.

10. El compuesto de la reivindicación 1 en donde Q es ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, indanilo, o 1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-ilo, cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 o 5 –W'-X'-Y'-Z'.

11. El compuesto de la reivindicación 1 en donde Q es un grupo heterocicloalquilo de 3-14 miembros que comprende al menos un átomo de O formador de anillo, en donde dicho grupo heterocicloalquilo de 3-14 miembros está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 o 5 –W'-X'-Y'-Z'.

12. El compuesto de la reivindicación 1 en donde Q es ciclohexilo sustituido en la posición 4 con al menos un –W'-X'-Y'-Z'.

13. El compuesto de la reivindicación 1 en donde Q es ciclohexilo sustituido en la posición 4 con al menos un –OH.

14. El compuesto de la reivindicación 1 en donde L es SO₂.

15. El compuesto de la reivindicación 1 en donde L está ausente.

16. El compuesto de la reivindicación 1 en donde L es C(O), C(O)O o C(O)NR^a.

17. El compuesto de la reivindicación 1 en donde R^N es H, alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₇, o (cicloalquil C₃₋₇)alquilo.

18. El compuesto de la reivindicación 1 en donde R^N es H.

19. El compuesto de la reivindicación 1 en donde R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹, R¹⁰ y R¹¹ son cada uno, independientemente, H, OC(O)R^a, OC(O)OR^b, C(O)OR^b, OC(O)NR^cR^d, NR^cR^d, NR^cC(O)R^a, NR^cC(O)OR^b, S(O)R^a, S(O)NR^cR^d, S(O)₂R^a, S(O)₂NR^cR^d, OR^b, SR^b, alquilo C₁₋₁₀, haloalquilo C₁₋₁₀, alquenilo C₂₋₁₀, alquinilo

C₂₋₁₀, arilo, cicloalquilo, heteroarilo, heterocicloalquilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, cicloalquilalquilo o heterocicloalquilalquilo.

20. El compuesto de la reivindicación 1 en donde R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹, R¹⁰ y R¹¹ son cada uno, independientemente, H, alquilo C₁₋₁₀ o haloalquilo C₁₋₁₀.

21. El compuesto de la reivindicación 1 en donde R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹, R¹⁰ y R¹¹ son cada uno H.

22. El compuesto de la reivindicación 1 en donde R³ es alquilo C₁₋₁₀.

23. Un compuesto seleccionado de:

N-ciclohexil-1-[(2-nitrofenil)sulfonil]piperidin-3-carboxamida;

N-ciclohexil-N-ciclopropil-1-(fenilsulfonil)piperidin-3-carboxamida;

N-[(1R)-1-feniletil]-1-(fenilsulfonil)piperidin-3-carboxamida;

N-(1-metil-3-fenilpropil)-1-(fenilsulfonil)piperidin-3-carboxamida;

N-(4-hidroxiciclohexil)-1-(fenilsulfonil)piperidin-3-carboxamida;

(3R)-N-(4-hidroxiciclohexil)-1-(fenilsulfonil)piperidin-3-carboxamida;

1-[(4-clorofenil)sulfonil]-N-ciclohexilpiperidin-3-carboxamida;

1-[(5-cloro-2-fluorofenil)sulfonil]-N-ciclohexilpiperidin-3-carboxamida;

1-[(3-clorofenil)sulfonil]-N-ciclohexilpiperidin-3-carboxamida;

N-ciclohexil-1-[(2-fluorofenil)sulfonil]piperidin-3-carboxamida;

1-[(3-cloro-2-metilfenil)sulfonil]-N-ciclohexilpiperidin-3-carboxamida;

N-ciclohexil-1-[[2-(trifluorometil)fenil]sulfonil]piperidin-3-carboxamida;

(3S)-N-ciclohexil-1-[(2-fluorofenil)sulfonil]piperidin-3-carboxamida;

(3S)-N-ciclohexil-1-[(2-metilfenil)sulfonil]piperidin-3-carboxamida;

(3S)-N-ciclohexil-1-[(4-fluoro-2-metilfenil)sulfonil]piperidin-3-

carboxamida;

(3S)-1-[(2-clorofenil)sulfonil]-N-ciclohexilpiperidin-3-carboxamida;

(3S)-N-ciclohexil-1-[(2,6-difluorofenil)sulfonil]piperidin-3-carboxamida;

(3S)-1-[(3-cloro-4-fluorofenil)sulfonil]-N-ciclohexilpiperidin-3-

carboxamida;

(3S)-1-[(3-cloro-2-metilfenil)sulfonil]-N-ciclohexilpiperidin-3-

carboxamida;

(3S)-1-[(5-cloro-2-fluorofenil)sulfonil]-N-ciclohexilpiperidin-3-carboxamida;
 (3S)-1-[(3-clorofenil)sulfonil]-N-ciclohexilpiperidin-3-carboxamida;
 (3S)-1-[(3-cloro-2-fluorofenil)sulfonil]-N-ciclohexilpiperidin-3-carboxamida;
 N-[(1S)-1-feniletil]-1-(fenilsulfonil)piperidin-3-carboxamida;
 (3S)-N-ciclohexil-1-(piridin-3-ilsulfonil)piperidin-3-carboxamida;
 (3S)-N-ciclohexil-1-[(3-fenoxifenil)sulfonil]piperidin-3-carboxamida;
 (3S)-1-[(2-cianofenil)sulfonil]-N-ciclohexilpiperidin-3-carboxamida;
 (3S)-N-ciclohexil-1-[(2-fenoxifenil)sulfonil]piperidin-3-carboxamida;
 Trifluoroacetato de (3S)-N-ciclohexil-1-[[3-(piridin-4-iloxi)fenil]sulfonil]piperidin-3-carboxamida;
 Trifluoroacetato de (3S)-N-ciclohexil-1-[[4-fenoxipiridin-3-il]sulfonil]piperidin-3-carboxamida;
 (3S)-N-ciclohexil-1-[[3-(2-metilfenoxi)fenil]sulfonil]piperidin-3-carboxamida;
 (3S)-1-[[3-(2-clorofenoxi)fenil]sulfonil]-N-ciclohexilpiperidin-3-carboxamida;
 (3S)-1-[[3-(4-clorofenoxi)fenil]sulfonil]-N-ciclohexilpiperidin-3-carboxamida;
 (3S)-N-ciclohexil-1-[(3-metoxifenil)sulfonil]piperidin-3-carboxamida;
 (3S)-1-[(3-cloro-4-fluorofenil)sulfonil]-N-(trans-4-hidroxiciclohexil)piperidin-3-carboxamida;
 (3S)-1-[(2,6-difluorofenil)sulfonil]-N-(trans-4-hidroxiciclohexil)piperidin-3-carboxamida;
 (3S)-1-[(3-cloro-2-metilfenil)sulfonil]-N-(trans-4-hidroxiciclohexil)piperidin-3-carboxamida;
 (3S)-1-[(2-fluorofenil)sulfonil]-N-(trans-4-hidroxiciclohexil)piperidin-3-carboxamida;
 (3S)-1-[(5-cloro-2-fluorofenil)sulfonil]-N-(trans-4-hidroxiciclohexil)piperidin-3-carboxamida;
 (3S)-1-[(3-clorofenil)sulfonil]-N-(trans-4-hidroxiciclohexil)piperidin-3-carboxamida;
 (3S)-1-[(3-cloro-2-fluorofenil)sulfonil]-N-(trans-4-hidroxiciclohexil)piperidin-3-carboxamida;
 (3S)-N-(trans-4-hidroxiciclohexil)-1-[(2-metilfenil)sulfonil]piperidin-3-carboxamida;

(3S)-1-[(4-fluoro-2-metilfenil)sulfonil]-N-(trans-4-hidroxiciclohexil)piperidin-3-carboxamida;

(3S)-1-[(2-clorofenil)sulfonil]-N-(trans-4-hidroxiciclohexil)piperidin-3-carboxamida;

(3S)-1-[(2-cianofenil)sulfonil]-N-(trans-4-hidroxiciclohexil)piperidin-3-carboxamida;

(3S)-N-(trans-4-hidroxiciclohexil)-1-[(3-fenoxifenil)sulfonil]piperidin-3-carboxamida;

(3S)-N-(trans-4-hidroxiciclohexil)-1-[4-(piridin-3-iloxi)-fenil]-sulfonil]-piperidin-3-carboxamida;

(3S)-N-(trans-4-hidroxiciclohexil)-1-[3-(2-metilfenoxi)-fenil]sulfonil]-piperidin-3-carboxamida;

(3S)-1-[3-(2-clorofenoxi)-fenil]sulfonil]-N-(trans-4-hidroxiciclohexil)-piperidin-3-carboxamida;

(3S)-N-(trans-4-hidroxiciclohexil)-1-[(2-metoxifenil)sulfonil]piperidin-3-carboxamida;

(3S)-N-(trans-4-hidroxiciclohexil)-1-[(2-fenoxifenil)sulfonil]piperidin-3-carboxamida;

(3S)-N-(trans-4-hidroxiciclohexil)-1-[(6-fenoxipiridin-3-il)sulfonil]piperidin-3-carboxamida;

(3S)-N-(trans-4-hidroxiciclohexil)-1-[(3-isopropilfenil)sulfonil]piperidin-3-carboxamida;

(3S)-1-[(3,4-dimetoxifenil)sulfonil]-N-(trans-4-hidroxiciclohexil)piperidin-3-carboxamida;

(3S)-N-(trans-4-hidroxiciclohexil)-1-[(2-nitrofenil)sulfonil]piperidin-3-carboxamida;

(3S)-N-ciclopentil-1-[(2,6-difluorofenil)sulfonil]piperidin-3-carboxamida;

(3S)-1-[(3-cloro-2-metilfenil)sulfonil]-N-ciclopentilpiperidin-3-carboxamida;

(3S)-1-[(3-clorofenil)sulfonil]-N-ciclopentilpiperidin-3-carboxamida;

(3S)-N-[trans-4-(acetilamino)ciclohexil]-1-(fenilsulfonil)piperidin-3-carboxamida;

(3S)-N-[trans-4-[(metilsulfonil)amino]ciclohexil]-1-(fenilsulfonil)piperidin-3-carboxamida;

Metil [trans-4-([(3S)-1-(fenilsulfonil)piperidin-3-il]carbonil)amino]ciclohexil] carbamato;

(3S)-N-(3-hidroxiciclohexil)-1-(fenilsulfonil)piperidin-3-carboxamida;
 (3S)-1-[(2-fluorofenil)sulfonil]-N-(3-hidroxiciclohexil)piperidin-3-carboxamida;
 (3S)-1-[(5-cloro-2-fluorofenil)sulfonil]-N-(3-hidroxiciclohexil)piperidin-3-carboxamida;
 (3S)-1-[(3-cloro-2-metilfenil)sulfonil]-N-(3-hidroxiciclohexil)piperidin-3-carboxamida;
 (3S)-N-(3-hidroxiciclohexil)-1-[(3-metoxifenil)sulfonil]piperidin-3-carboxamida;
 (3S)-1-[(3-clorofenil)sulfonil]-N-(3-hidroxiciclohexil)piperidin-3-carboxamida;
 (3S)-1-[(2-bromofenil)sulfonil]-N-(3-hidroxiciclohexil)piperidin-3-carboxamida;
 (3S)-N-(3-hidroxiciclohexil)-1-[(3-metilfenil)sulfonil]piperidin-3-carboxamida;
 (3S)-1-[(3-fluorofenil)sulfonil]-N-(3-hidroxiciclohexil)piperidin-3-carboxamida;
 (3S)-1-[(2,6-diclorofenil)sulfonil]-N-(3-hidroxiciclohexil)piperidin-3-carboxamida;
 (3S)-1-[(2,5-dimetilfenil)sulfonil]-N-(3-hidroxiciclohexil)piperidin-3-carboxamida;
 (3S)-1-[(3-bromofenil)sulfonil]-N-(3-hidroxiciclohexil)piperidin-3-carboxamida;
 (3S)-1-[(2,5-diclorofenil)sulfonil]-N-(3-hidroxiciclohexil)piperidin-3-carboxamida;
 (3S)-1-[(2,4-difluorofenil)sulfonil]-N-(3-hidroxiciclohexil)piperidin-3-carboxamida;
 (3S)-1-[(3,5-diclorofenil)sulfonil]-N-(3-hidroxiciclohexil)piperidin-3-carboxamida;
 (3S)-1-[(2,5-difluorofenil)sulfonil]-N-(3-hidroxiciclohexil)piperidin-3-carboxamida;
 (3S)-1-[(2-bromofenil)sulfonil]-N-(trans-4-hidroxiciclohexil)piperidin-3-carboxamida;
 (3S)-N-(trans-4-hidroxiciclohexil)-1-[(3-metilfenil)sulfonil]piperidin-3-carboxamida;
 (3S)-1-[(3-fluorofenil)sulfonil]-N-(trans-4-hidroxiciclohexil)piperidin-3-carboxamida;

(3S)-1-[(2,6-diclorofenil)sulfonil]-N-(trans-4-hidroxiciclohexil)piperidin-3-carboxamida;
 (3S)-1-[(2,5-dimetilfenil)sulfonil]-N-(trans-4-hidroxiciclohexil)piperidin-3-carboxamida;
 (3S)-1-[(3-bromofenil)sulfonil]-N-(trans-4-hidroxiciclohexil)piperidin-3-carboxamida;
 (3S)-1-[(2,5-diclorofenil)sulfonil]-N-(trans-4-hidroxiciclohexil)piperidin-3-carboxamida;
 (3S)-1-[(2,4-difluorofenil)sulfonil]-N-(trans-4-hidroxiciclohexil)piperidin-3-carboxamida;
 (3S)-1-[(3,5-diclorofenil)sulfonil]-N-(trans-4-hidroxiciclohexil)piperidin-3-carboxamida;
 (3S)-1-[(2,3-diclorofenil)sulfonil]-N-(trans-4-hidroxiciclohexil)piperidin-3-carboxamida;
 (3S)-1-[(2,5-difluorofenil)sulfonil]-N-(trans-4-hidroxiciclohexil)piperidin-3-carboxamida;
 (3S)-N-(trans-4-hidroxiciclohexil)-1-(2-thienilsulfonil)piperidin-3-carboxamida;
 (3S)-1-[(3-cloro-2-metilfenil)sulfonil]-N-cicloheptilpiperidin-3-carboxamida;
 (3S)-N-cicloheptil-1-[(2-fluorofenil)sulfonil]piperidin-3-carboxamida;
 (3S)-1-[(2-bromofenil)sulfonil]-N-cicloheptilpiperidin-3-carboxamida;
 (3S)-1-[(3-clorofenil)sulfonil]-N-cicloheptilpiperidin-3-carboxamida;
 (3S)-N-cicloheptil-1-[(3-metilfenil)sulfonil]piperidin-3-carboxamida;
 (3S)-1-(fenilsulfonil)-N-(tetrahidro-2H-piran-4-il)piperidin-3-carboxamida;
 (3S)-1-[(3-cloro-2-metilfenil)sulfonil]-N-(tetrahidro-2H-piran-4-il)piperidin-3-carboxamida;
 (3S)-1-[(3-metoxifenil)sulfonil]-N-(tetrahidro-2H-piran-4-il)piperidin-3-carboxamida;
 (3S)-1-(fenilsulfonil)-N-[4-(piridin-4-iloxi)ciclohexil]piperidin-3-carboxamida;
 N-ciclohexil-3-metil-1-(fenilsulfonil)piperidin-3-carboxamida;
 (3S)-1-[(3-cloro-2-metilfenil)sulfonil]-N-(3-oxo-3H-espiro[2-benzofuran-1,1'-ciclohexan]-4'-il)piperidin-3-carboxamida;
 (3S)-1-[(2,6-diclorofenil)sulfonil]-N-(3-oxo-3H-espiro[2-benzofuran-1,1'-ciclohexan]-4'-il)piperidin-3-carboxamida;

(3S)-1-[(3-cloro-2-metilfenil)sulfonil]-N-(ciclopropilmetil)-N-(trans-4-hidroxiciclohexil)piperidin-3-carboxamida;

(3S)-N-(ciclopropilmetil)-1-[(2,6-diclorofenil)sulfonil]-N-(trans-4-hidroxiciclohexil)piperidin-3-carboxamida;

(3S)-N-cicloheptil-1-[(2,6-diclorofenil)sulfonil]piperidin-3-carboxamida;

(3S)-1-[(3-cloro-2-metilfenil)sulfonil]-N-[trans-4-(hidroximetil)ciclohexil]piperidin-3-carboxamida;

(3R)-N-(trans-4-hidroxiciclohexil)-1-(quinolin-8-il)sulfonil]piperidin-3-carboxamida;

(3S)-N-(trans-4-hidroxiciclohexil)-1-(1-naftilsulfonil)piperidin-3-carboxamida;

(3S)-N-(trans-4-hidroxiciclohexil)-1-(2-naftilsulfonil)piperidin-3-carboxamida;

(3S)-1-[(3-cloro-2-metilfenil)sulfonil]-N-[(1R)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]piperidin-3-carboxamida;

(3S)-1-benzoil-N-(4-hidroxiciclohexil)piperidin-3-carboxamida;

(3S)-1-[(3-cloro-2-metilfenil)sulfonil]-N-(cis-4-hidroxiciclohexil)piperidin-3-carboxamida;

(3S)-1-[(2-clorofenil)sulfonil]-N-(cis-4-hidroxiciclohexil)piperidin-3-carboxamida;

(3S)-1-(bifenil-4-il)sulfonil]-N-(trans-4-hidroxiciclohexil)piperidin-3-carboxamida;

(3S)-N-(trans-4-hidroxiciclohexil)-1-[4-(trifluorometil)fenil]sulfonil]piperidin-3-carboxamida;

(3S)-1-[3-(difluorometoxi)fenil]sulfonil]-N-(trans-4-hidroxiciclohexil)piperidin-3-carboxamida;

(3S)-1-[3-(4-fluorofenoxi)fenil]sulfonil]-N-(trans-4-hidroxiciclohexil)piperidin-3-carboxamida;

(3S)-N-(trans-4-hidroxiciclohexil)-1-[3-(trifluorometoxi)fenil]sulfonil]piperidin-3-carboxamida;

(3S)-1-(bifenil-3-il)sulfonil]-N-(trans-4-hidroxiciclohexil)piperidin-3-carboxamida;

(3S)-1-[(3-cloro-2-metilfenil)sulfonil]-N-(1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il)piperidin-3-carboxamida;

(3S)-1-[(2,6-diclorofenil)sulfonil]-N-(1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il)piperidin-3-carboxamida;

(3S)-1-(fenilsulfonil)-N-[trans-4-(piridin-4-iloxi)ciclohexil]piperidin-3-carboxamida;

(3S)-1-[(3-cloro-2-metilfenil)sulfonil]-N-[trans-4-(piridin-4-iloxi)ciclohexil] piperidin-3-carboxamida;

(3S)-N-ciclohexil-1-fenilpiperidin-3-carboxamida;

(3S)-N-1-adamantil-1-fenilpiperidin-3-carboxamida;

(3S)-N-(3-hidroxi-1-adamantil)-1-fenilpiperidin-3-carboxamida;

(3S)-N-(trans-4-hidroxiciclohexil)-1-fenilpiperidin-3-carboxamida;

(3S)-N-ciclohexil-1-(3-metilfenil)piperidin-3-carboxamida;

(3S)-N-ciclohexil-1-(2-fluorofenil)piperidin-3-carboxamida;

(3S)-N-ciclohexil-1-(4-metoxifenil)piperidin-3-carboxamida;

(3S)-N-ciclohexil-1-[2-(trifluorometil)fenil]piperidin-3-carboxamida;

(3S)-N-ciclohexil-1-(2-metilfenil)piperidin-3-carboxamida;

(3S)-N-ciclohexil-1-(3-metoxifenil)piperidin-3-carboxamida;

(3S)-N-ciclohexil-1-[3-(trifluorometil)fenil]piperidin-3-carboxamida;

(3S)-N-ciclohexil-1-[4-(trifluorometil)fenil]piperidin-3-carboxamida;

(3S)-N-ciclohexil-1-(4-fenoxifenil)piperidin-3-carboxamida;

(3S)-1-(4-ciano-2-metilfenil)-N-ciclohexilpiperidin-3-carboxamida;

(3S)-N-ciclohexil-1-(4-fluoro-2-metilfenil)piperidin-3-carboxamida;

(3S)-N-cicloheptil-1-fenilpiperidin-3-carboxamida;

(3S)-N-ciclohexil-1-piridin-2-ilpiperidin-3-carboxamida;

(3S)-N-ciclohexil-1-[5-(trifluorometil)piridin-2-il]piperidin-3-carboxamida;

(3S)-N-ciclohexil-1-pirazin-2-ilpiperidin-3-carboxamida;

(3S)-1-(1,3-benzoxazol-2-il)-N-ciclohexilpiperidin-3-carboxamida;

metil 6-((3S)-3-[[4-(4-hidroxiciclohexil)amino]carbonil]piperidin-1-il)nicotinato;

(3S)-N-(4-hidroxiciclohexil)-1-quinolin-4-ilpiperidin-3-carboxamida;

(3S)-N-(4-hidroxiciclohexil)-1-(2-metilquinolin-4-il)piperidin-3-carboxamida;

Ácido 6-((3S)-3-[[4-(4-hidroxiciclohexil)amino]carbonil]piperidin-1-il)nicotínico;

(3S)-N-(4-hidroxiciclohexil)-1-(6-fenilpyridazin-3-il)piperidin-3-carboxamida;

(3S)-1-(5-bromopiridin-2-il)-N-(4-hidroxiciclohexil)piperidin-3-carboxamida;

(3S)-N-(4-hidroxiciclohexil)-1-(5-fenilpiridin-2-il)piperidin-3-carboxamida;

(3S)-1-[5-(4-clorofenil)piridin-2-il]-N-(4-hidroxiciclohexil)piperidin-3-carboxamida;

(3S)-1-[5-(3,4-difluorofenil)piridin-2-il]-N-(4-hidroxiciclohexil)piperidin-3-carboxamida;

(3S)-1-[2-bromo-5-[(metilamino)carbonil]fenil]-N-(4-hidroxiciclohexil)piperidin-3-carboxamida;

ter-butil 6-((3S)-3-[[4-hidroxiciclohexil]amino]carbonil)piperidin-1-il)-3',6'-dihidro-3,4'-bipiridin-1'(2'H)-carboxilato;

(3S)-N-(4-hidroxiciclohexil)-1-[5-(4-metoxifenil)piridin-2-il]piperidin-3-carboxamida;

(3S)-1-[5-(2-fluorofenil)piridin-2-il]-N-(4-hidroxiciclohexil)piperidin-3-carboxamida;

(3S)-1-[5-[4-(acetilamino)fenil]piridin-2-il]-N-(4-hidroxiciclohexil)piperidin-3-carboxamida;

(3S)-1-[5-[3-(acetilamino)fenil]piridin-2-il]-N-(4-hidroxiciclohexil)piperidin-3-carboxamida;

(3S)-N-(4-hidroxiciclohexil)-1-(6'-metoxi-3,3'-bipiridin-6-il)piperidin-3-carboxamida;

(3S)-N-(4-hidroxiciclohexil)-1-(5'-metoxi-3,3'-bipiridin-6-il)piperidin-3-carboxamida;

(3S)-N-(4-hidroxiciclohexil)-1-[5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-il]piperidin-3-carboxamida;

(3S)-1-bifenil-4-il-N-(4-hidroxiciclohexil)piperidin-3-carboxamida;

metil 4-[4-((3S)-3-[[4-hidroxiciclohexil]amino]carbonil)piperidin-1-il]fenil]-3,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato, o sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

(3S)-N-ciclohexil-1-(2-fluoro-4-piridin-4-ilfenil)piperidin-3-carboxamida;

(3S)-1-(2-fluoro-4-piridin-4-ilfenil)-N-(trans-4-hidroxiciclohexil)piperidin-3-carboxamida;

(3S)-N-(4-oxociclohexil)-1-fenilpiperidin-3-carboxamida;

(3S)-1-[3-(benziloxi)fenil]-N-(trans-4-hidroxiciclohexil)piperidin-3-carboxamida;

(3S)-1-acetil-N-(3S)-1-[(3-cloro-2-metilfenil)sulfonil]piperidin-3-ilpiperidin-3-carboxamida;

metil (3S)-3-[[[(3S)-1-[(3-cloro-2-metilfenil)sulfonil]piperidin-3-ilamino)carbonil]piperidin-1-carboxilato;

(3S)-1-(ciclohexilcarbonil)-N-(4-hidroxiciclohexil)piperidin-3-carboxamida;

(3S)-N-(4-hidroxiciclohexil)-1-(piperidin-1-ilcarbonil)piperidin-3-carboxamida;

(3S)-N(1)-ciclohexil-N(3)-(4-hidroxiciclohexil)piperidin-1,3-dicarboxamida;

(3S)-N(3)-(4-hidroxiciclohexil)-N(1)-fenilpiperidin-1,3-dicarboxamida;

(3S)-N-(7-oxoazepan-4-il)-1-fenilpiperidin-3-carboxamida;

(3S)-1-[4-(benziloxi)fenil]-N-(4-hidroxiciclohexil)piperidin-3-carboxamida;

(3S)-N-(1-metilciclohexil)-1-fenilpiperidin-3-carboxamida;

(3S)-N-(1-metil-1-feniletil)-1-fenilpiperidin-3-carboxamida; y

(3S)-N-[2-(4-clorofenil)-1-metiletil]-1-fenilpiperidin-3-carboxamida, o
sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

24. Una composición que comprende un compuesto de la reivindicación 1 o 23 y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

REQUISITOS MINIMOS PARA ADMISION A TRAMITE
PCT

PATENTE DE INVENCION [x]

MODELO DE UTILIDAD []

- ◆ Indicación de que se solicita la concesión de una patente [x] 1
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud [x] 1
- ◆ Descripción de la invención [x] 89
- ◆ Dibujos de ser estos pertinentes []
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas [x] 2

COMPLETA [x]

INCOMPLETA []

DISEÑO INDUSTRIAL []

- ◆ Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial []
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud []
- ◆ Representación gráfica y fotográfica del Diseño Industrial o muestra del material que incorpora el diseño []
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas []

COMPLETA []

INCOMPLETA []

ESQUEMA DE TRAZADO []

- ◆ Indicación de que se solicita el registro de un Esquema de Trazado []
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud []
- ◆ Representación gráfica del esquema trazado []
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas []

COMPLETA []

INCOMPLETA []

Firma Responsable

Fecha _____

Carrera 13 No. 27-00 Piso 5, 7 y 10
Conmutador: 3 82 08 40
Fax: 350 52 20
E-mail: info@sic.gov.co
www.sic.gov.co
Bogotá, D.C., Colombia

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Bogotá,
2020

Doctor(a)
LLOREDA RICAURTE ALICIA

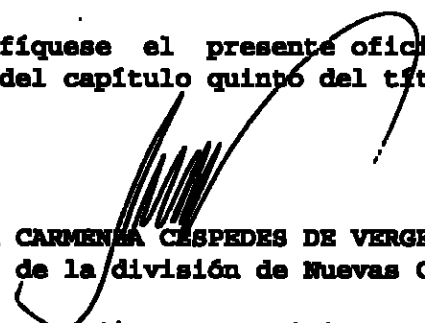
REFERENCIA	Radicación No.	06 128791
	Solicitud internacional	PCT/US2005/022307
	Fecha inicio fase nacional	24/01/2007
	Trámite	11
	Evento	379
	Actuación	430
	Oficio No.	875

Como resultado del examen de forma, realizado con fundamento en el artículo 38 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, artículo 27 del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), regla 51 bis del Reglamento y Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se le comunica que:

1. Si fuere el caso, el solicitante debe adjuntar la traducción de los anexos del reporte de examen preliminar internacional (Art. 36.2.b) del tratado PCT.
2. La solicitud no contiene la copia del documento en que consta la cesión del derecho a la patente del inventor al solicitante o a su causante. (Art. 26-k) Decisión 486.
3. La solicitud no contiene el poder debidamente otorgado, con el lleno de los requisitos exigidos por los artículos 63 y subsiguientes del Código de Procedimiento Civil. Adicionalmente, deberá presentar el documento que acredita la existencia y representación legal de la sociedad solicitante, cuando ésta fuere persona jurídica.

En cumplimiento de lo dispuesto por el artículo 39 de la Decisión 486, se le requiere para que dentro del término de dos meses siguientes a la fecha de notificación del presente oficio, complete los requisitos anteriormente enunciados. En caso de no dar cumplimiento al presente requerimiento, la solicitud se considerará abandonada y perderá su prelación.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Única No.10 de 2001.


ALIX CARMEN CESPEDES DE VERGEL
Jefe de la división de Nuevas Creaciones

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha 26 ENE 2007
adpa10