

143.962

DESCRIPCIÓN

Título de la invención: COMPUESTOS DE PIPERIDINA SUSTITUIDO Y
SU USO

[Campo técnico]

[0001]

La presente invención se refiere a un compuesto de piperidina sustituida, en particular, a un compuesto de piperidina sustituida provista de una actividad agonista del receptor de orexina de tipo 2.

[0002]

(Antecedentes de la invención)

La orexina es un neuropéptido específicamente producido en neuronas particulares situadas escasamente en el hipotálamo lateral y en su área circundante, y consiste en dos subtipos, a saber la orexina A y la orexina B. Ambas orexinas, A y B, son ligandos endógenos de los receptores de orexina, que son receptores acoplados a proteína G principalmente presentes en el cerebro, y se conocen dos tipos de subtipos, tipo I y tipo II, para los receptores de orexina (Documento no patente 1).

[0003]

Ya que las neuronas productoras de orexina (neuronas de orexina) están situadas en la vecindad del centro de alimentación, y la administración intraventricular del péptido orexina tiene como resultado un incremento en la ingesta de alimentos, la orexina atrajo inicialmente la atención como un neuropéptido provisto de una regulación del comportamiento de alimentación. Sin embargo, después se informó que la causa de la narcolepsia de los perros es una variación genética del receptor de orexina de tipo 2 (documento no patente 2), y también atrajo atención el papel

de la orexina en el control del sueño y del insomnio.

[0004]

De los estudios en los que se utilizó un ratón transgénico provisto de neuronas de orexina desnaturalizadas y un ratón transgénico doble obtenido mediante el cruce de este ratón con ratón transgénico que sobreexpresa orexina, se aclaró que los síntomas similares a narcolepsia que aparecen por la degeneración de las neuronas de orexina desaparecen debido a la expresión sostenida de la orexina. De manera similar, cuando se administró péptido orexina por vía intraventricular a un ratón transgénico provisto de neuronas de orexina desnaturalizados, también se observó una mejoría en los síntomas similares a narcolepsia (documento no patente 3). Los estudios efectuados con ratones knockout de receptor de orexina de tipo 2 han sugerido que el receptor de orexina de tipo 2 es importante para mantener la excitación (documento no patente 4, documento no patente 5). Dichos antecedentes sugieren que los agonistas del receptor de orexina de tipo 2 son fármacos terapéuticos para narcolepsia o fármacos terapéuticos para otros trastornos del sueño que presenten un insomnio excesivo (documento no patente 6).

[0005]

Además, se sugiere que un agonista peptídico que de manera selectiva actúa sobre el receptor de un orexina de tipo 2 ocasiona una mejoría en la condición de obesidad debido a la carga dietaria de elevada grasa en los ratones (documento no patente 7).

Además, se sugiere que la administración intraventricular del péptido orexina abrevia el tiempo anestésico sistémico en la rata (documento no patente 8).

Además, se sugiere que los pacientes con el síndrome de apnea del sueño muestran bajos niveles de concentración de

orexina A en el plasma (documento no patente 9).

Además, se sugiere que la administración intraventricular del péptido orexina es causa de una mejoría en la retención de memoria en el ratón modelo de senescencia acelerada (SAMP8) con disfunción cognitiva (documento no patente 10).

Además, se sugiere que el agonista del receptor de orexina de tipo 2 será un fármaco terapéutico para la insuficiencia cardíaca (documento patente 1, documento no patente 11).

Además, se sugiere que el insomnio diurno de los pacientes de la enfermedad de Parkinson es causada por la inutilización del nervio de orexina (documento no patente 12).

Además, se sugiere que la orexina regula la formación de los huesos y la pérdida de material óseo, y que el agonista del receptor de orexina de tipo 2 será un fármaco terapéutico para enfermedades relacionadas con la pérdida de material óseo tal como la osteoporosis, artritis reumatoide y similares (documento patente 2).

Además, se sugiere que el agonista del receptor de la orexina es útil para la profilaxis o tratamiento de la sepsis, sepsis severa y shock séptico, ya que se redujo de manera significativa la mortalidad mediante la mera aplicación continua de orexina desde la periferia en el ratón de modelo de shock séptico (documento patente 3).

[0006]

Por ello, se prevé que un compuesto que tenga una actividad agonista del receptor orexina de tipo 2 será útil como un novedoso fármaco terapéutico para la narcolepsia, hipersomnia idiopática, hipersomnia, síndrome de apnea del sueño, trastornos de la conciencia tales como coma y similares, síndrome de narcolepsia acompañado por síntomas

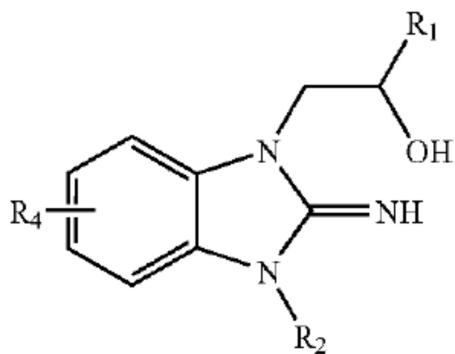
similares a narcolepsia, síndrome de hipersomnia acompañado por hipersomnia diurna (por ejemplo, la Enfermedad de Parkinson, el síndrome de Guillain-Barre y el síndrome de Kleine Levin), Alzheimer, obesidad, síndrome de la resistencia a la insulina, insuficiencia cardíaca, enfermedades relacionadas con la pérdida de material óseo, sepsis y similares, además, como antagonista anestésico, un fármaco profiláctico o terapéutico para efectos secundarios y complicaciones debidas a la anestesia.

[0007]

Algunos de tales compuestos han sido objeto de informes (documento patente 4, documento patente 5, documento patente 6, documento no patente 13).

Por ejemplo, estos compuestos incluyen un compuesto representado por la fórmula

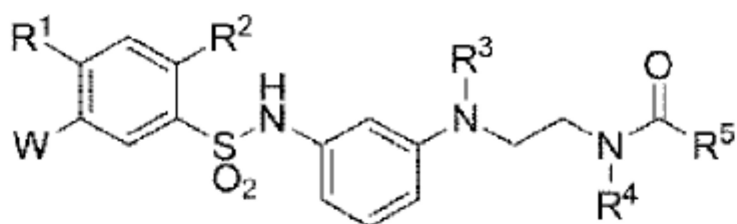
[0008]



[0009]

Además, por ejemplo, estos compuestos incluyen un compuesto representado por la fórmula

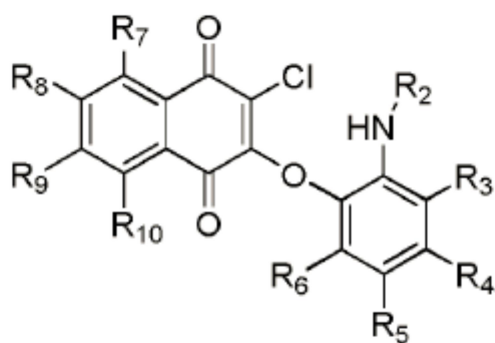
[0010]



[0011]

Además, por ejemplo, estos compuestos incluyen un compuesto representado por la fórmula

[0012]



(I)

[0013]

Sin embargo, se considera que estos compuestos no son satisfactorios en términos de actividad, farmacocinética o seguridad y el desarrollo de un compuesto que tiene una actividad agonista del receptor de orexina de tipo 2 aún se desea.

[Listado de documentos]

[Documentos de patente]

[0014]

documento de patente 1: WO 2015/073707 A1

documento de patente 2: WO 2015/048091 A1

documento de patente 3: WO 2015/147240 A1

documento de patente 4: US 8.258.163 B2

documento de patente 5: WO 2015/088000 A1

documento de patente 6: WO 2014/198880 A1

[Documentos no patente]

[0015]

documento no patente 1: Cell, Vol. 92, 573-585, 1998

documento no patente 2: Cell, Vol. 98, 365-376, 1999

documento no patente 3: Proc. Natl. Acad. Sci. USA, Vol. 101, 4649-4654, 2004

documento no patente 4: Cell. Vol. 98, 437-451, 1999

documento no patente 5: Neuron, Vol. 38, 715-730, 2003

documento no patente 6: CNS Drugs, Vol. 27, 83-90, 2013

documento no patente 7: Cell Metabolism, Vol. 9, 64-76, 2009

documento no patente 8: Neuroscience, Vol. 121, 855-863, 2003

documento no patente 9: Respiration, Vol. 71, 575-579, 2004

documento no patente 10: Peptides, Vol. 23, 1683-1688, 2002

documento no patente 11: Journal of the American College of Cardiology. Vol. 66, 2015, páginas 2522-2533

documento no patente 12: Brain, Vol. 130, 2007, páginas 1586-1595

documento no patente 13: Journal of Medicinal Chemistry. Vol. 58, páginas 7931-7937

[Síntesis de la invención]

[Problemas para resolver por la invención]

[0016]

La presente invención tiene por objeto proporcionar un compuesto sustituido de piperidina que tiene una actividad agonista del receptor de orexina de tipo 2.

[Medios de solución de los problemas]

[0017]

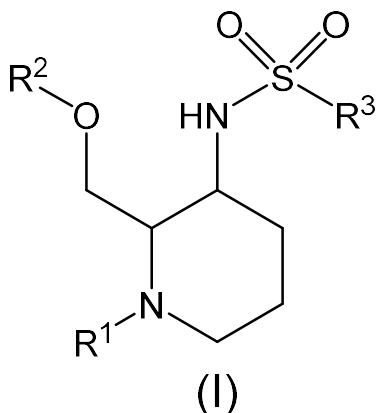
Los presentes inventores hallaron que un compuesto representado por la siguiente fórmula (I) o una de sus sales (a veces mencionado como compuesto (I) en la presente memoria

descriptiva) tiene una actividad agonista del receptor de orexina de tipo 2. Como resultado de otros estudios, completaron la presente invención.

[0018]

Por consiguiente, la presente invención se refiere a [1] un compuesto representado por la fórmula:

[0019]



[0020]

en donde

R¹ es un grupo acilo o un átomo de hidrógeno;

R² es un grupo cíclico saturado de 3 a 6 miembros opcionalmente sustituido; y

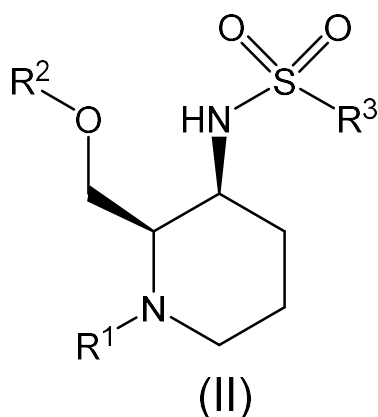
R³ es un grupo alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido, un grupo mono- o di-alquil C₁₋₆-amino o un grupo cicloalquilo C₃₋₆,

o una de sus sales;

[2] el compuesto de [1], en donde R³ es un grupo alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido o un grupo mono- o di-alquil C₁₋₆-amino o una de sus sales;

[3] el compuesto de [1] o [2], que está representado por la fórmula:

[0021]



[0022]

en donde R^1 , R^2 y R^3 son como se definen en [1] o una de sus sales;

[4] el compuesto de [1], [2] o [3], en donde R^1 es un grupo acilo o una de sus sales;

[5] el compuesto de [1], [2], [3] o [4], en donde R^2 es un grupo cicloalquilo C_{3-6} sustituido con un grupo fenilo opcionalmente sustituido o una de sus sales;

[6] el compuesto de [1], [2], [3], [4] o [5], en donde R^3 es un grupo alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido o una de sus sales;

[7] el compuesto de [1], [2] o [3], en donde R^1 es

(1) un átomo de hidrógeno,

(2) un grupo alquil C_{1-6} -carbonilo opcionalmente sustituido,

(3) un grupo cicloalquil C_{3-10} -carbonilo opcionalmente sustituido,

(4) un grupo alcoxi C_{1-6} -carbonilo opcionalmente sustituido,

(5) un grupo cicloalquil C_{3-10} -oxi-carbonilo opcionalmente sustituido,

(6) un grupo aril C_{6-14} -carbonilo opcionalmente sustituido,

(7) un grupo aril C_{6-14} -oxi-carbonilo opcionalmente sustituido,

(8) un grupo heterociclicarbonilo aromático de 5 a 14 miembros opcionalmente sustituido,

- (9) un grupo heterociclicilcarbonilo no aromático de 3 a 14 miembros opcionalmente sustituido,
- (10) un grupo mono- o di-alquil C₁₋₆-carbamoílo opcionalmente sustituido,
- (11) un grupo mono- o di-cicloalquil C₃₋₁₀-carbamoílo opcionalmente sustituido,
- (12) un grupo mono- o di-aril C₆₋₁₄-carbamoílo opcionalmente sustituido,
- (13) un grupo alquil C₁₋₆-sulfonilo opcionalmente sustituido,
- (14) un grupo cicloalquil C₃₋₁₀-sulfonilo opcionalmente sustituido,
- (15) un grupo aril C₆₋₁₄-sulfonilo opcionalmente sustituido,
- (16) un grupo heterociclicil-sulfonilo opcionalmente sustituido,
- (17) un grupo mono- o di-alquil C₁₋₆-sulfamoílo opcionalmente sustituido o
- (18) un grupo alquil C₁₋₆-carbonil-carbonilo opcionalmente sustituido;

R² es un grupo cicloalquilo C₃₋₆ o un grupo heterocíclico no aromático monocíclico saturado de 3 a 6 miembros, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de

- (1) deuterio,
- (2) un átomo de halógeno,
- (3) un grupo hidroxil,
- (4) un grupo alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido,
- (5) un grupo cicloalquilo C₃₋₁₀,
- (6) un grupo alcoxi C₁₋₆ opcionalmente sustituido,
- (7) un grupo arilo C₆₋₁₄ opcionalmente sustituido,
- (8) un grupo aril C₆₋₁₄-oxi,
- (9) un grupo tri-alquil C₁₋₆-sililoxi,
- (10) un grupo heterocíclico aromático de 5 a 14 miembros

opcionalmente sustituido y

(11) un grupo aril C₆₋₁₄-carbonilo opcionalmente sustituido; y

R³ es un grupo alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de un átomo de halógeno y un grupo arilo C₆₋₁₄ o un grupo mono- o di-alquil C₁₋₆-amino o una de sus sales;

[8] el compuesto de [1], [2] o [3], en donde R¹ es

(1) un átomo de hidrógeno,

(2) un grupo alquil C₁₋₆-carbonilo opcionalmente sustituido con 1 a 7 sustituyentes seleccionados de

(i) un átomo de halógeno, (ii) un grupo ciano, (iii) un grupo hidroxilo, (iv) un grupo cicloalquilo C₃₋₁₀, (v) un grupo alcoxi C₁₋₆, (vi) un grupo arilo C₆₋₁₄, (vii) un grupo aril C₆₋₁₄-oxi, (viii) un grupo pirazolilo, un grupo tiazolilo, un grupo pirimidinilo o un grupo piridazinilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con un grupo oxo, (ix) un grupo pirazoliloxi opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos alquilo C₁₋₆, (x) un grupo alquil C₁₋₆-carbonilo, (xi) un grupo alcoxi C₁₋₆-carbonilo, (xii) un grupo alquil C₁₋₆-carboniloxi, (xiii) un grupo alquil C₁₋₆-sulfonilo, (xiv) un grupo mono- o di-alquil C₁₋₆-amino, (xv) un grupo alquil C₁₋₆-carbonilamino y (xvi) un grupo (alquil C₁₋₆)(alquil C₁₋₆-carbonil)amino,

(3) un grupo cicloalquil C₃₋₁₀-carbonilo opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de un átomo de halógeno, un grupo ciano, un grupo hidroxilo, un grupo oxo y un grupo alquilo C₁₋₆,

(4) un grupo alcoxi C₁₋₆-carbonilo opcionalmente sustituido con 1 a 6 sustituyentes seleccionados de deuterio, un átomo de halógeno y un grupo arilo C₆₋₁₄,

(5) un grupo cicloalquil C₃₋₁₀-oxi-carbonilo opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de un grupo alquilo C₁₋₆,

- (6) un grupo aril C₆₋₁₄-carbonilo opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de un átomo de halógeno y un grupo arilo C₆₋₁₄,
- (7) un grupo aril C₆₋₁₄-oxi-carbonilo,
- (8) un grupo furilcarbonilo, un grupo tienilcarbonilo, un grupo pirazolilcarbonilo, un grupo isoxazolilcarbonilo o un grupo piridilcarbonilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de un grupo alquilo C₁₋₆,
- (9) un grupo azetidilcarbonilo, un grupo oxetanilcarbonilo, un grupo pirrolidinilcarbonilo, un grupo tetrahidrofuranilcarbonilo, un grupo tetrahidropiranilcarbonilo o un grupo morfolinilcarbonilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de un grupo oxo, un grupo alquil C₁₋₆-carbonilo, un grupo alcoxi C₁₋₆-carbonilo y un grupo alquil C₁₋₆-sulfonilo,
- (10) un grupo mono- o di-alquil C₁₋₆-carbamoílo opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de un átomo de halógeno, un grupo ciano, un grupo hidroxilo y un grupo alcoxi C₁₋₆,
- (11) un grupo mono- o di-cicloalquil C₃₋₁₀-carbamoílo,
- (12) un grupo mono- o di-aril C₆₋₁₄-carbamoílo,
- (13) un grupo alquil C₁₋₆-sulfonilo,
- (14) un grupo cicloalquil C₃₋₁₀-sulfonilo,
- (15) un grupo aril C₆₋₁₄-sulfonilo opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno,
- (16) un grupo tienilsulfonilo, un grupo pirazolilsulfonilo, un grupo imidazolilsulfonilo, un grupo piridilsulfonilo o un grupo dihidrocromenilsulfonilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de un grupo alquilo C₁₋₆,

(17) un grupo mono- o di-alquil C₁₋₆-sulfamoilo o

(18) un grupo alquil C₁₋₆-carbonil-carbonilo;

R² es un grupo cicloalquilo C₃₋₆, un grupo pirrolidinilo, un grupo piperidinilo o un grupo dioxanilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de

(1) deuterio,

(2) un átomo de halógeno,

(3) un grupo hidroxilo,

(4) un grupo alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de un átomo de halógeno y un grupo arilo C₆₋₁₄,

(5) un grupo cicloalquilo C₃₋₁₀,

(6) un grupo alcoxi C₁₋₆ opcionalmente sustituido con un grupo cicloalquilo C₃₋₁₀,

(7) un grupo arilo C₆₋₁₄ opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de un átomo de halógeno, un grupo ciano, un grupo alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno, un grupo alcoxi C₁₋₆ opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno y un grupo hidroxilo,

(8) un grupo aril C₆₋₁₄-oxi,

(9) un grupo tri-alquil C₁₋₆-sililoxi,

(10) un grupo pirazolilo, un grupo tiazolilo, un grupo piridilo, un grupo pirimidinilo, un grupo quinazolinilo, un grupo benzotiazolilo o un grupo isoquinolinilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de un átomo de halógeno, un grupo alquilo C₁₋₆ y un grupo alcoxi C₁₋₆ y

(11) un grupo aril C₆₋₁₄-carbonilo; y

R³ es un grupo alquilo C₁₋₆ o un grupo mono- o di-alquil C₁₋₆-amino o una de sus sales;

[9] el compuesto de [1], [2] o [3], en donde R¹ es

- (1) un átomo de hidrógeno,
- (2) un grupo alquil C₁₋₆-carbonilo opcionalmente sustituido con un grupo hidroxil,
- (3) un grupo ciclopropancarbonilo,
- (4) un grupo alcoxi C₁₋₆-carbonilo o
- (5) un grupo mono- o di-alquil C₁₋₆-carbamoilo;

R² es

(A) un grupo ciclohexilo opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de

(1) un grupo alquilo C₁₋₆ y

(2) un grupo fenilo opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de un átomo de halógeno, un grupo alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno y un grupo alcoxi C₁₋₆ o

(B) un grupo piperidinilo opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos pirimidinilo ; y

R³ es un grupo alquilo C₁₋₆ o un grupo di-alquil C₁₋₆-amino o una de sus sales;

[10] el compuesto de [1], [2] o [3], en donde R¹ es

- (1) un grupo alquil C₁₋₆-carbonilo opcionalmente sustituido con un grupo hidroxil,
- (2) un grupo alcoxi C₁₋₆-carbonilo o
- (3) un grupo mono- o di-alquil C₁₋₆-carbamoilo;

R² es un grupo ciclohexilo opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de

(1) un grupo alquilo C₁₋₆ y

(2) un grupo fenilo opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno; y

R³ es un grupo alquilo C₁₋₆ o una de sus sales;

[11] (2R,3S)-3-((metilsulfonil)amino)-2-(((cis-4-fenilciclohexil)oxi)metil)piperidin-1-carboxilato de metilo o una de sus sales;

[12] N-((2R,3S)-1-glicolol-2-(((cis-4-(2,3,6-trifluorofenil)ciclohexil)oxi)metil)piperidin-3-il)metansulfonamida o una de sus sales;

[13] (2R,3S)-N-etil-2-(((cis-4-isopropilciclohexil)oxi)metil)-3-((metilsulfonil)amino)piperidin-1-carboxamida o una de sus sales;

[14] un medicamento que comprende el compuesto de [1] - [13] o una de sus sales;

[15] el medicamento de [14], que es un agonista del receptor de orexina de tipo 2;

[16] el medicamento de [14], que es un agente preventivo o terapéutico para narcolepsia;

[17] el compuesto de [1] - [13] o una de sus sales para usar en la prevención o el tratamiento de narcolepsia;

[18] un método de activación de un receptor de orexina de tipo 2 en un mamífero, que comprende la administración de una cantidad efectiva del compuesto de [1] - [13] o una de sus sales al mamífero;

[19] un método para la prevención o el tratamiento de narcolepsia en un mamífero, que comprende la administración de una cantidad efectiva del compuesto de [1] - [13] o una de sus sales al mamífero; y

[20] uso del compuesto de [1] - [13] o una de sus sales para la producción de un agente preventivo o terapéutico para narcolepsia.

[Efecto de la invención]

[0023]

El compuesto de la presente invención tiene una actividad agonista del receptor de orexina de tipo 2 y es de utilidad como un agente preventivo o terapéutico para narcolepsia.

[Breve descripción de los dibujos]

[0024]

Fig. 1 es un diagrama de difracción de polvos por rayos X de los cristales obtenidos en el Ejemplo 5A.

[0025]

(Descripción detallada de la invención)

La definición de cada sustituyente usado en la presente memoria descriptiva se describe en detalle a continuación. A menos que se especifique otra cosa, cada sustituyente tiene la siguiente definición.

En la presente memoria descriptiva, los ejemplos del "átomo de halógeno" incluyen flúor, cloro, bromo y yodo.

En la presente memoria descriptiva, los ejemplos del "grupo alquilo C₁₋₆" incluyen metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, pentilo, isopentilo, neopentilo, 1-etilpropilo, hexilo, isohexilo, 1,1-dimetilbutilo, 2,2-dimetilbutilo, 3,3-dimetilbutilo y 2-etilbutilo.

En la presente memoria descriptiva, los ejemplos del "grupo alquilo C₁₋₆ halogenado en forma opcional" incluye un grupo alquilo C₁₋₆ que tiene en forma opcional 1 a 7, con preferencia de 1 a 5 átomos de halógeno. Los ejemplos específicos de los mismos incluyen metilo, clorometilo, difluorometilo, triclorometilo, trifluorometilo, etilo, 2-bromoetilo, 2,2,2-trifluoroetilo, tetrafluoroetilo, pentafluoroetilo, propilo, 2,2-difluoropropilo, 3,3,3-trifluoropropilo, isopropilo, butilo, 4,4,4-trifluorobutilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, pentilo, isopentilo, neopentilo, 5,5,5-trifluoropentilo, hexilo y 6,6,6-trifluorohexilo.

En la presente memoria descriptiva, los ejemplos del "grupo alqueno C₂₋₆" incluyen etenilo, 1-propenilo, 2-

propenilo, 2-metil-1-propenilo, 1-butenilo, 2-butenilo, 3-butenilo, 3-metil-2-butenilo, 1-pentenilo, 2-pentenilo, 3-pentenilo, 4-pentenilo, 4-metil-3-pentenilo, 1-hexenilo, 3-hexenilo y 5-hexenilo.

En la presente memoria descriptiva, los ejemplos del "grupo alquinilo C_{2-6} " incluyen etinilo, 1-propinilo, 2-propinilo, 1-butinilo, 2-butinilo, 3-butinilo, 1-pentinilo, 2-pentinilo, 3-pentinilo, 4-pentinilo, 1-hexinilo, 2-hexinilo, 3-hexinilo, 4-hexinilo, 5-hexinilo y 4-metil-2-pentinilo.

En la presente memoria descriptiva, los ejemplos del "grupo cicloalquilo C_{3-10} " incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo, biciclo[2.2.1]heptilo, biciclo[2.2.2]octilo, biciclo[3.2.1]octilo y adamantilo.

En la presente memoria descriptiva, los ejemplos del "grupo cicloalquilo C_{3-10} halogenado en forma opcional" incluye un grupo cicloalquilo C_{3-10} que tiene en forma opcional 1 a 7, con preferencia de 1 a 5 átomos de halógeno. Los ejemplos específicos de los mismos incluyen ciclopropilo, 2,2-difluorociclopropilo, 2,3-difluorociclopropilo, ciclobutilo, difluorociclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo y ciclooctilo.

En la presente memoria descriptiva, los ejemplos del "grupo cicloalquenilo C_{3-10} " incluyen ciclopropenilo, ciclobutenilo, ciclopentenilo, ciclohexenilo, cicloheptenilo y ciclooctenilo.

En la presente memoria descriptiva, los ejemplos del "grupo arilo C_{6-14} " incluyen fenilo, 1-naftilo, 2-naftilo, 1-antrilo, 2-antrilo y 9-antrilo.

En la presente memoria descriptiva, los ejemplos del "grupo aralquilo C_{7-16} " incluyen bencilo, fenetilo,

naftilmetilo y fenilpropilo.

[0026]

En la presente memoria descriptiva, los ejemplos del "grupo alcoxi C_{1-6} " incluyen metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi, isobutoxi, sec-butoxi, terc-butoxi, pentiloxi y hexiloxi.

En la presente memoria descriptiva, los ejemplos del "grupo alcoxi C_{1-6} halogenado en forma opcional" incluyen un grupo alcoxi C_{1-6} que tiene en forma opcional 1 a 7, con preferencia de 1 a 5 átomos de halógeno. Los ejemplos específicos del mismo incluyen metoxi, difluorometoxi, trifluorometoxi, etoxi, 2,2,2-trifluoroetoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi, 4,4,4-trifluorobutoxi, isobutoxi, sec-butoxi, pentiloxi y hexiloxi.

En la presente memoria descriptiva, los ejemplos del "grupo cicloalquiloxi C_{3-10} " incluyen ciclopropiloxi, ciclobutiloxi, ciclopentiloxi, ciclohexiloxi, cicloheptiloxi y ciclooctiloxi.

En la presente memoria descriptiva, los ejemplos del "grupo alquiltio C_{1-6} " incluyen metiltio, etiltio, propiltio, isopropiltio, butiltio, sec-butiltio, terc-butiltio, pentiltio y hexiltio.

En la presente memoria descriptiva, los ejemplos del "grupo alquiltio C_{1-6} halogenado en forma opcional" incluyen un grupo alquiltio de C_{1-6} que tiene en forma opcional 1 a 7, con preferencia de 1 a 5 átomos de halógeno. Los ejemplos específicos del mismo incluyen metiltio, difluorometiltio, trifluorometiltio, etiltio, propiltio, isopropiltio, butiltio, 4,4,4-trifluorobutiltio, pentiltio y hexiltio.

En la presente memoria descriptiva, los ejemplos del "grupo alquil-carbonilo C_{1-6} " incluyen acetilo, propanoilo, butanoilo, 2-metilpropanoilo, pentanoilo, 3-metilbutanoilo,

2-metilbutanoilo, 2,2-dimetilpropanoilo, hexanoilo y heptanoilo.

En la presente memoria descriptiva, los ejemplos del "grupo alquil C₁₋₆-carbonilo halogenado en forma opcional" incluyen un grupo alquil C₁₋₆-carbonilo que tiene en forma opcional de 1 a 7, con preferencia de 1 a 5 átomos de halógeno. Los ejemplos específicos de los mismos incluyen acetilo, cloroacetilo, trifluoroacetilo, tricloroacetilo, propanoilo, butanoilo, pentanoilo y hexanoilo.

En la presente memoria descriptiva, los ejemplos del "grupo alcoxi C₁₋₆-carbonilo" incluyen metoxycarbonilo, etoxycarbonilo, propoxycarbonilo, isopropoxycarbonilo, butoxycarbonilo, isobutoxycarbonilo, sec-butoxycarbonilo, terc-butoxycarbonilo, pentiloxycarbonilo y hexiloxycarbonilo.

En la presente memoria descriptiva, los ejemplos del "grupo aril C₆₋₁₄-carbonilo" incluyen benzoílo, 1-naftoilo y 2-naftoilo.

En la presente memoria descriptiva, los ejemplos del "grupo aralquil C₇₋₁₆-carbonilo" incluyen fenilacetilo y fenilpropionilo.

En la presente memoria descriptiva, los ejemplos del "grupo heterociclicarbonilo aromático de 5 a 14 miembros" incluyen nicotinoilo, isonicotinoilo, tenoilo y furoilo.

En la presente memoria descriptiva, los ejemplos del "grupo de heterociclicarbonilo no aromático de 3 a 14 miembros" incluyen morfolinilcarbonilo, piperidinilcarbonilo y pirrolidinilcarbonilo.

[0027]

En la presente memoria descriptiva, los ejemplos del "grupo mono- o di-alquil C₁₋₆-carbamoílo" incluyen metilcarbamoílo, etilcarbamoílo, dimetilcarbamoílo, dietilcarbamoílo y N-etil-N-metilcarbamoílo.

En la presente memoria descriptiva, los ejemplos del "grupo mono- o di-aralquil C₇₋₁₆-carbamoílo" incluyen bencilcarbamoílo y fenetilcarbamoílo.

En la presente memoria descriptiva, los ejemplos del "grupo alquilsulfonilo C₁₋₆" incluyen metilsulfonilo, etilsulfonilo, propilsulfonilo, isopropilsulfonilo, butilsulfonilo, sec-butilsulfonilo y terc-butilsulfonilo.

En la presente memoria descriptiva, los ejemplos del "grupo alquilsulfonilo C₁₋₆ halogenado en forma opcional" incluyen un grupo alquilsulfonilo C₁₋₆ que tiene en forma opcional 1 a 7, con preferencia de 1 a 5 átomos de halógeno. Los ejemplos específicos de los mismos incluyen metilsulfonilo, difluorometilsulfonilo, trifluorometilsulfonilo, etilsulfonilo, propilsulfonilo, isopropilsulfonilo, butilsulfonilo, 4,4,4-trifluorobutilsulfonilo, pentilsulfonilo y hexilsulfonilo.

En la presente memoria descriptiva, los ejemplos del "grupo arilsulfonilo C₆₋₁₄" incluyen fenilsulfonilo, 1-naftilsulfonilo y 2-naftilsulfonilo.

[0028]

En la presente memoria descriptiva, los ejemplos del "sustituyente" incluyen un átomo de halógeno, un grupo ciano, un grupo nitro, un grupo hidrocarburo sustituido en forma opcional, un grupo heterocíclico sustituido en forma opcional, un grupo acilo, un grupo amino sustituido en forma opcional, un grupo carbamoílo sustituido en forma opcional, un grupo tiocarbamoílo sustituido en forma opcional, un grupo sulfamoílo sustituido en forma opcional, un grupo hidroxilo sustituido en forma opcional, un grupo sulfanilo (SH) sustituido en forma opcional y un grupo sililo sustituido en forma opcional.

En la presente memoria descriptiva, los ejemplos del

"grupo hidrocarbonado" (que incluyen "grupo hidrocarbonado" de "grupo hidrocarburo sustituido en forma opcional") está compuesto por un grupo alquilo C_{1-6} , un grupo alqueno C_{2-6} , un grupo alquino C_{2-6} , un grupo cicloalquilo C_{3-10} , un grupo cicloalqueno C_{3-10} , un grupo arilo C_{6-14} y un grupo aralquilo C_{7-16} .

[0029]

En la presente memoria descriptiva, los ejemplos del "grupo hidrocarbonado sustituido en forma opcional" incluyen un grupo hidrocarbonado que en forma opcional tiene sustituyentes seleccionados del siguiente grupo de sustituyentes A.

[Grupo de sustituyentes A]

- (1) un átomo de halógeno,
- (2) un grupo nitro,
- (3) un grupo ciano,
- (4) un grupo oxo,
- (5) un grupo hidroxilo,
- (6) un grupo alcoxi C_{1-6} halogenado en forma opcional,
- (7) un grupo ariloxi C_{6-14} (por ejemplo, fenoxi, naftoxi),
- (8) un grupo aralquilo C_{7-16} (por ejemplo, benciloxi),
- (9) un grupo heterocicliloxi aromático de 5 a 14 miembros (por ejemplo, piridiloxi),
- (10) un grupo heterocicliloxi no aromático de 3 a 14 miembros (por ejemplo, morfoliniloxi, piperidiniloxi),
- (11) un grupo alquil C_{1-6} -carboniloxi (por ejemplo, acetoxi, propanoiloxi),
- (12) un grupo aril-carboniloxi C_{6-14} (por ejemplo, benzoíloxi, 1-naftoiloxi, 2-naftoiloxi),
- (13) un grupo alcoxi C_{1-6} carboniloxi (por ejemplo, metoxicarboniloxi, etoxicarboniloxi, propoxicarboniloxi, butoxicarboniloxi),

- (14) un grupo mono- o di-alquilo- C_{1-6} carbamoíloxi (por ejemplo, metilcarbamoíloxi, etilcarbamoíloxi, dimetilcarbamoíloxi, dietilcarbamoíloxi),
- (15) un grupo aril C_{6-14} -carbamoíloxi (por ejemplo, fenilcarbamoíloxi, naftilcarbamoíloxi),
- (16) un grupo heterociclicilcarboniloxi aromático de 5 a 14 miembros (por ejemplo, nicotinoiloxi),
- (17) un grupo heterociclicilcarboniloxi no aromático de 3 a 14 miembros (por ejemplo, morfolinilcarboniloxi, piperidinilcarboniloxi),
- (18) un grupo alquilsulfoniloxi C_{1-6} halogenado en forma opcional (por ejemplo, metilsulfoniloxi, trifluorometilsulfoniloxi),
- (19) un grupo arilsulfoniloxi C_{6-14} sustituido en forma opcional por un grupo alquilo C_{1-6} (por ejemplo, fenilsulfoniloxi, toluenosulfoniloxi),
- (20) un grupo alquiltio C_{1-6} halogenado en forma opcional,
- (21) un grupo heterocíclico aromático de 5 a 14 miembros,
- (22) un grupo heterocíclico no aromático de 3 a 14 miembros,
- (23) un grupo formilo,
- (24) un grupo carboxi,
- (25) un grupo alquil C_{1-6} -carbonilo halogenado en forma opcional,
- (26) un grupo aril C_{6-14} -carbonilo,
- (27) un grupo heterociclicilcarbonilo aromático de 5 a 14 miembros,
- (28) un grupo heterociclicilcarbonilo no aromático de 3 a 14 miembros,
- (29) un grupo alcoxi C_{1-6} -carbonilo,
- (30) un grupo ariloxi C_{6-14} -carbonilo (por ejemplo, feniloxicarbonilo, 1-naftiloxicarbonilo, 2-naftiloxicarbonilo),

- (31) un grupo aralquiloxi C₇₋₁₆-carbonilo (por ejemplo, benciloxicarbonilo, fenetiloxicarbonilo),
- (32) un grupo carbamoílo,
- (33) un grupo tiocarbamoílo,
- (34) un grupo mono- o di-alquil C₁₋₆-carbamoílo,
- (35) un grupo aril C₆₋₁₄-carbamoílo (por ejemplo, fenilcarbamoílo),
- (36) un grupo heterociclicilcarbamoílo aromático de 5 a 14 miembros (por ejemplo, piridilcarbamoílo, tienilcarbamoílo),
- (37) un grupo heterociclicilcarbamoílo no aromático de 3 a 14 miembros (por ejemplo, morfolinilcarbamoílo, piperidinilcarbamoílo),
- (38) un grupo alquilsulfonilo C₁₋₆ halogenado en forma opcional,
- (39) un grupo arilsulfonilo C₆₋₁₄,
- (40) un grupo heterociclicilsulfonilo aromático de 5 a 14 miembros (por ejemplo, piridilsulfonilo, tienilsulfonilo),
- (41) un grupo alquilsulfinilo C₁₋₆ halogenado en forma opcional,
- (42) un grupo arilsulfinilo C₆₋₁₄ (por ejemplo, fenilsulfinilo, 1-naftilsulfinilo, 2-naftilsulfinilo),
- (43) un grupo heterociclicilsulfinilo aromático de 5 a 14 miembros (por ejemplo, piridilsulfinilo, tienilsulfinilo),
- (44) un grupo amino,
- (45) un grupo mono- o di-alquilamino C₁₋₆ (por ejemplo, metilamino, etilamino, propilamino, isopropilamino, butilamino, dimetilamino, dietilamino, dipropilamino, dibutilamino, N-etil-N-metilamino),
- (46) un grupo mono- o di-arilamino C₆₋₁₄ (por ejemplo, fenilamino),
- (47) un grupo heterociclicilamino aromático de 5 a 14 miembros (por ejemplo, piridilamino),

- (48) un grupo aralquilamino C₇₋₁₆ (por ejemplo, bencilamino),
- (49) un grupo formilamino,
- (50) un grupo alquil C₁₋₆-carbonilamino (por ejemplo, acetilamino, propanoilamino, butanoilamino),
- (51) un grupo (alquil C₁₋₆)(alquil C₁₋₆-carbonilo)amino (por ejemplo, N-acetil-N-metilamino),
- (52) un grupo aril C₆₋₁₄-carbonilamino (por ejemplo, fenilcarbonilamino, naftilcarbonilamino),
- (53) un grupo alcoxi C₁₋₆-carbonilamino (por ejemplo, metoxycarbonilamino, etoxycarbonilamino, propoxycarbonilamino, butoxycarbonilamino, terc-butoxycarbonilamino),
- (54) un grupo aralquiloxi-carbonilamino C₇₋₁₆ (por ejemplo, benciloxicarbonilamino),
- (55) un grupo alquilsulfonilamino C₁₋₆ (por ejemplo, metilsulfonilamino, etilsulfonilamino),
- (56) un grupo arilsulfonilamino C₆₋₁₄ sustituido en forma opcional por un grupo alquilo C₁₋₆ (por ejemplo, fenilsulfonilamino, toluenosulfonilamino),
- (57) un grupo alquilo C₁₋₆ halogenado en forma opcional,
- (58) un grupo alquenilo C₂₋₆,
- (59) un grupo alquinilo C₂₋₆,
- (60) un grupo cicloalquilo C₃₋₁₀,
- (61) un grupo cicloalquenilo C₃₋₁₀ y
- (62) un grupo arilo C₆₋₁₄.

[0030]

El número de los sustituyentes mencionados con anterioridad en el "grupo hidrocarburo sustituido en forma opcional" es, por ejemplo, de 1 a 5, con preferencia de 1 a 3. Cuando el número de los sustituyentes es dos o más, los respectivos sustituyentes pueden ser iguales o diferentes.

En la presente memoria descriptiva, los ejemplos del

"grupo heterocíclico" (que incluyen el "grupo heterocíclico" del "grupo heterocíclico sustituido en forma opcional") incluyen (i) un grupo heterocíclico aromático, (ii) un grupo heterocíclico no aromático y (iii) un grupo heterocíclico puenteado de 7 a 10 miembros, que contiene cada uno, como un átomo constituyente del anillo, además de un átomo de carbono, de 1 a 4 heteroátomos seleccionados entre un átomo de nitrógeno, un átomo de azufre y un átomo de oxígeno.

[0031]

En la presente memoria descriptiva, los ejemplos del "grupo heterocíclico aromático" (que incluyen "grupo heterocíclico aromático de 5 a 14 miembros") incluyen un grupo heterocíclico aromático de 5 a 14 miembros (con preferencia de 5 a 10 miembros) que contiene, como un átomo constituyente del anillo, además de un átomo de carbono, de 1 a 4 heteroátomos seleccionados entre un átomo de nitrógeno, un átomo de azufre y un átomo de oxígeno.

Los ejemplos preferidos del "grupo heterocíclico aromático" incluyen grupos heterocíclicos aromáticos monocíclicos de 5 o 6 miembros tales como tienilo, furilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, piridilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, 1, 2,4-oxadiazolilo, 1,3,4-oxadiazolilo, 1,2,4-tiadiazolilo, 1,3,4-tiadiazolilo, triazolilo, tetrazolilo, triazinilo y similares; y

grupos heterocíclicos aromáticos policíclicos (con preferencia bi o tricíclico) condensados de 8 a 14 miembros, tales como benzotiofenilo, benzofuranilo, bencimidazolilo, benzoxazolilo, bencisoxazolilo, benzotiazolilo, bencisotiazolilo, benzotriazolilo, imidazopiridinilo, tienopiridinilo, furopiridinilo, pirrolopiridinilo, pirazolopiridinilo, oxazolopiridinilo, tiazolopiridinilo,

imidazopirazinilo, imidazopirimidinilo, tienopirimidinilo, furopirimidinilo, pirrolopirimidinilo, pirazolopirimidinilo, oxazolpirimidinilo, tiazolpirimidinilo, pirazolotriazinilo, nafto[2,3-b]tienilo, fenoxatiinilo, indolilo, isoindolilo, 1H-indazolilo, purinilo, isoquinolilo, quinolilo, ftalazinilo, naftiridinilo, quinoxalinilo, quinazolinilo, cinnolinilo, carbazolilo, β -carbolinilo, fenantridinilo, acridinilo, fenazinilo, fenotiazinilo, fenoxazinilo y similares.

[0032]

En la presente memoria descriptiva, los ejemplos del "grupo heterocíclico no aromático" (que incluyen "grupo heterocíclico no aromático de 3 a 14 miembros") incluyen un grupo heterocíclico no aromático de 3 a 14 miembros (con preferencia de 4 a 10 miembros) que contiene, como un átomo constituyente del anillo, además de un átomo de carbono, de 1 a 4 heteroátomos seleccionados entre un átomo de nitrógeno, un átomo de azufre y un átomo de oxígeno.

Los ejemplos preferidos del "grupo heterocíclico no aromático" incluyen grupos heterocíclicos no aromáticos monocíclico de 3 a 8 miembros tales como aziridinilo, oxiraniilo, tiiraniilo, azetidiniilo, oxetaniilo, tietaniilo, tetrahidrotienilo, tetrahidrofuranilo, pirroliniilo, pirrolidiniilo, imidazoliniilo, imidazolidiniilo, oxazoliniilo, oxazolidiniilo, pirazoliniilo, pirazolidiniilo, tiazoliniilo, tiazolidiniilo, tetrahidroisotiazolilo, tetrahidrooxazolilo, tetrahidroisooxazolilo, piperidiniilo, piperaziniilo, tetrahidropiridinilo, dihidropiridinilo, dihidrotiopiraniilo, tetrahidropirimidinilo, tetrahidropiridaziniilo, dihidropiraniilo, tetrahidropiraniilo, tetrahidrotiopiraniilo, morfoliniilo, tiomorfoliniilo, azepaniilo, diazepaniilo, azepiniilo, oxepaniilo, azocaniilo, diazocaniilo y similares; y

grupos heterocíclicos no aromáticos policíclicos (con preferencia bi- o tricíclicos) condensado de 9 a 14 miembros tales como dihidrobenzofuranilo, dihidrobencimidazolilo, dihidrobenzoxazolilo, dihidrobenzotiazolilo, dihidrobenzisotiazolilo, dihidronafto[2,3-b]tienilo, tetrahidroisoquinolilo, tetrahidroquinolilo, 4H-quinolizininilo, indolinilo, isoindolinilo, tetrahidrotieno[2,3-c]piridinilo, tetrahidrobenzazepinilo, tetrahidroquinoxalinilo, tetrahidro-fenantridinilo, hexahidrofenotiazininilo, hexahidrofenoxazinilo, tetrahidro-ftalazinilo, tetrahidro-naftiridinilo, tetrahidro-quinazolinilo, tetrahidro-cinnolinilo, tetrahidro-carbazolilo, tetrahidro-cannabinol- β -carbolinilo, tetrahidro-acridinilo, tetrahidro-fenazinilo, tetrahidro-tioxantenilo, octahidroisoquinolilo y similares.

[0033]

En la presente memoria descriptiva, los ejemplos preferidos del "grupo heterocíclico puenteado de 7 a 10 miembros" incluyen quinuclidinilo y 7-azabicciclo[2.2.1]heptanilo.

En la presente memoria descriptiva, los ejemplos del "grupo heterocíclico que contiene nitrógeno" incluye un "grupo heterocíclico" contiene por lo menos un átomo de nitrógeno como un átomo constituyente del anillo.

En la presente memoria descriptiva, los ejemplos del "grupo heterocíclico sustituido en forma opcional" incluyen un grupo heterocíclico que tiene en forma opcional sustituyentes seleccionados de entre el grupo de sustituyentes A mencionado.

El número de los sustituyentes en el "grupo heterocíclico sustituido en forma opcional" es, por ejemplo, 1 a 3. Cuando el número de los sustituyentes es dos o más,

los respectivos sustituyentes pueden ser iguales o diferentes.

[0034]

En la presente memoria descriptiva, los ejemplos del "grupo acilo" incluyen un grupo formilo, un grupo carboxi, un grupo carbamoilo, un grupo tiocarbamoilo, un grupo sulfino, un grupo sulfo, un grupo sulfamoilo y un grupo fosfono, cada uno en forma opcional tiene "1 ó 2 sustituyentes seleccionados de un grupo alquilo C_{1-6} , un grupo alquenilo C_{2-6} , un grupo cicloalquilo C_{3-10} , un grupo cicloalquenilo C_{3-10} , un grupo arilo C_{6-14} , un grupo aralquilo C_{7-16} , un grupo heterocíclico aromático de 5 a 14 miembros y un grupo heterocíclico no aromático de 3 a 14 miembros, cada uno de los cuales tiene en forma opcional de 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre un átomo de halógeno, un grupo alcoxi C_{1-6} halogenado en forma opcional, un grupo hidroxilo, un grupo nitro, un grupo ciano, un grupo amino y un grupo carbamoilo".

Los ejemplos del "grupo acilo" también incluyen un grupo hidrocarburo-sulfonilo, un grupo heterociclilsulfonilo, un grupo hidrocarburo-sulfinilo y un grupo heterociclilsulfinilo.

En la presente memoria, el grupo hidrocarburo-sulfonilo significa un grupo sulfonilo unido a un grupo hidrocarburo, el grupo heterociclilsulfonilo significa un grupo sulfonilo unido a un grupo heterocíclico, el grupo hidrocarburo-sulfinilo significa un grupo sulfinilo unido a un grupo hidrocarburo y el grupo heterociclilsulfinilo significa un grupo heterocíclico unido a un grupo sulfinilo.

Los ejemplos preferidos del "grupo acilo" incluyen un grupo formilo, un grupo carboxi, un grupo alquil C_{1-6} -carbonilo, un grupo alquenil C_{2-6} -carbonilo (por ejemplo,

crotonoilo), un grupo cicloalquil C₃₋₁₀-carbonilo (por ejemplo, ciclobutanocarbonilo, ciclopentanocarbonilo, ciclohexanocarbonilo, cicloheptanocarbonilo), un grupo cicloalquenil C₃₋₁₀-carbonilo (por ejemplo, 2-ciclohexenocarbonilo), un grupo aril C₆₋₁₄-carbonilo, un grupo aralquil C₇₋₁₆-carbonilo, un grupo heterociclicarbonilo aromático de 5 a 14 miembros, un grupo heterociclicarbonilo no aromático de 3 a 14 miembros, un alcoxi C₁₋₆-carbonilo, un grupo ariloxi C₆₋₁₄-carbonilo (por ejemplo, feniloxycarbonilo, naftiloxycarbonilo), un grupo aralquiloxi C₇₋₁₆-carbonilo (por ejemplo, benciloxycarbonilo, fenetiloxycarbonilo), un grupo carbamoilo, un grupo mono- o di-alquil C₁₋₆-carbamoilo, un grupo mono- o di-alquenil C₂₋₆-carbamoilo (por ejemplo, dialilcarbamoilo), un grupo mono- o di-cicloalquil C₃₋₁₀-carbamoilo (por ejemplo, ciclopropilcarbamoilo), un grupo mono- o di-aril C₆₋₁₄-carbamoilo (por ejemplo, fenilcarbamoilo), un grupo mono- o di-aralquil C₇₋₁₆-carbamoilo, un grupo heterociclicarbamoilo aromático de 5 a 14 miembros (por ejemplo, piridilcarbamoilo), un grupo tiocarbamoilo, un grupo mono- o di-alquil C₁₋₆-tiocarbamoilo (por ejemplo, metiltiocarbamoilo, N-etil-N-metiltiocarbamoilo), un grupo mono- o di-alquenil C₂₋₆-tiocarbamoilo (por ejemplo, dialiltiocarbamoilo), un grupo mono- o di-cicloalquil C₃₋₁₀-tiocarbamoilo (por ejemplo, ciclopropiltiocarbamoilo, ciclohexiltiocarbamoilo), un grupo mono- o di-aril C₆₋₁₄-tiocarbamoilo (por ejemplo, feniltiocarbamoilo), un grupo mono- o di-aralquil C₇₋₁₆-tiocarbamoilo (por ejemplo, benciltiocarbamoilo, fenetiltiocarbamoilo), un grupo heterocicliltiocarbamoilo aromático de 5 a 14 miembros (por ejemplo, piridiltiocarbamoilo), un grupo sulfinilo, un grupo alquilsulfinilo C₁₋₆ (por ejemplo, metilsulfinilo,

etilsulfinilo), un grupo sulfo, un grupo alquilsulfonilo C₁₋₆, un grupo arilsulfonilo C₆₋₁₄, un grupo fosfono y un grupo mono- o di-alquilfosfono C₁₋₆ (por ejemplo, dimetilfosfono, dietilfosfono, diisopropilfosfono, dibutilfosfono).

[0035]

En la presente memoria descriptiva, los ejemplos del "grupo amino sustituido en forma opcional" incluyen un grupo amino que tiene en forma opcional "1 ó 2 sustituyentes seleccionados de un grupo alquilo C₁₋₆, un grupo alquenilo C₂₋₆, un grupo cicloalquilo C₃₋₁₀, un grupo arilo C₆₋₁₄, un grupo aralquilo C₇₋₁₆, un grupo alquil C₁₋₆-carbonilo, un grupo aril C₆₋₁₄-carbonilo, un grupo aralquil C₇₋₁₆-carbonilo, un grupo heterociclicarbonilo aromático de 5 a 14 miembros, un grupo heterociclicarbonilo no aromático de 3 a 14 miembros, un grupo alcoxi C₁₋₆-carbonilo, un grupo heterocíclico aromático de 5 a 14 miembros, un grupo carbamoilo, un grupo mono- o di-alquil C₁₋₆-carbamoilo, un grupo mono- o di-aralquil C₇₋₁₆-carbamoilo, un grupo alquilsulfonilo C₁₋₆ y un grupo arilsulfonilo C₆₋₁₄, cada uno de los cuales tiene en forma opcional de 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre el "Grupo de sustituyentes A".

Los ejemplos preferidos del grupo amino sustituido en forma opcional incluyen un grupo amino, un grupo mono- o di-(alquil C₁₋₆ halogenado en forma opcional)amino (por ejemplo, metilamino, trifluorometilamino, dimetilamino, etilamino, dietilamino, propilamino, dibutilamino), un grupo mono- o di-alquenilamino C₂₋₆ (por ejemplo, dialilamino), un grupo mono- o di-cicloalquilamino C₃₋₁₀ (por ejemplo, ciclopropilamino, ciclohexilamino), un grupo mono- o di-arilamino C₆₋₁₄ (por ejemplo, fenilamino), un grupo mono- o di-aralquilamino C₇₋₁₆ (por ejemplo, bencilamino, dibencilamino), un grupo mono- o di-(alquil C₁₋₆ halogenado en forma opcional)carbonilamino

(por ejemplo, acetilamino, propionilamino), un grupo mono- o di-aril C₆₋₁₄-carbonilamino (por ejemplo, benzoilamino), un grupo mono- o di-aralquil C₇₋₁₆-carbonilamino (por ejemplo, bencilcarbonilamino), un grupo mono- o di-heterociclicarbonilamino aromático de 5 a 14 miembros (por ejemplo, nicotinoilamino, isonicotinoilamino), un grupo mono- o di-heterociclicarbonilamino no aromático de 3 a 14 miembros (por ejemplo, piperidinilcarbonilamino), un grupo mono- o di-alcoxi C₁₋₆-carbonilamino (por ejemplo, terc-butoxicarbonilamino), un grupo heterociclicarbonilamino aromático de 5 a 14 miembros (por ejemplo, piridilamino), un grupo carbamoilamino, un grupo (mono- o di-alquil C₁₋₆-carbamoilo) amino (por ejemplo, metilcarbamoilamino), un grupo (mono- o di-aralquil C₇₋₁₆-carbamoilo) amino (por ejemplo, bencilcarbamoilamino), un grupo alquilsulfonilamino C₁₋₆ (por ejemplo, metilsulfonilamino, etilsulfonilamino), un grupo arilsulfonilamino C₆₋₁₄ (por ejemplo, fenilsulfonilamino), un grupo (alquil C₁₋₆)(alquil C₁₋₆-carbonil)amino (por ejemplo, N-acetil-N-metilamino) y un grupo (alquil C₁₋₆)(aril C₆₋₁₄-carbonil)amino (por ejemplo, N-benzoil-N-metilamino).

[0036]

En la presente memoria descriptiva, los ejemplos del "grupo carbamoilo sustituido en forma opcional" incluyen un grupo carbamoilo que tiene en forma opcional "1 ó 2 sustituyentes seleccionados de un grupo alquilo C₁₋₆, un grupo alquenilo C₂₋₆, un grupo cicloalquilo C₃₋₁₀, un grupo arilo C₆₋₁₄, un grupo aralquilo C₇₋₁₆, un grupo alquil C₁₋₆-carbonilo, un grupo aril C₆₋₁₄-carbonilo, un grupo aralquil C₇₋₁₆-carbonilo, un grupo heterociclicarbonilo aromático de 5 a 14 miembros, un grupo heterociclicarbonilo no aromático de 3 a 14 miembros, un grupo alcoxi C₁₋₆-carbonilo, un grupo heterocíclico aromático de 5 a 14 miembros, un grupo

carbamoílo, un grupo mono- o di-alquil C₁₋₆-carbamoílo y un grupo mono- o di-aralquil C₇₋₁₆-carbamoílo, cada uno de los cuales tiene en forma opcional de 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre el "Grupo de sustituyentes A".

Los ejemplos preferidos del grupo carbamoílo sustituido en forma opcional incluyen un grupo carbamoílo, un grupo mono- o di-alquil C₁₋₆-carbamoílo, un grupo mono- o di-alquenil C₂₋₆-carbamoílo (por ejemplo, dialilcarbamoílo), un grupo mono- o di-cicloalquil C₃₋₁₀-carbamoílo (por ejemplo, ciclopropilcarbamoílo, ciclohexilcarbamoílo), un grupo mono- o di-aril C₆₋₁₄-carbamoílo (por ejemplo, fenilcarbamoílo), un grupo mono- o di-aralquil C₇₋₁₆-carbamoílo, un grupo mono- o di-alquil C₁₋₆-carbonil-carbamoílo (por ejemplo, acetilcarbamoílo, propionilcarbamoílo), un grupo mono- o di-aril C₆₋₁₄-carbonil-carbamoílo (por ejemplo, benzoilcarbamoílo) y un grupo heterociclicilcarbamoílo aromático de 5 a 14 miembros (por ejemplo, piridilcarbamoílo).

[0037]

En la presente memoria descriptiva, los ejemplos del "grupo tiocarbamoílo sustituido en forma opcional" incluyen un grupo tiocarbamoílo que tiene en forma opcional "1 ó 2 sustituyentes seleccionados de un grupo alquilo C₁₋₆, un grupo alquenilo C₂₋₆, un grupo cicloalquilo C₃₋₁₀, un grupo arilo C₆₋₁₄, un grupo aralquilo C₇₋₁₆, un grupo alquil C₁₋₆-carbonilo, un grupo aril C₆₋₁₄-carbonilo, un grupo aralquil C₇₋₁₆-carbonilo, un grupo heterociclicilcarbonilo aromático de 5 a 14 miembros, un grupo heterociclicilcarbonilo no aromático de 3 a 14 miembros, un grupo alcoxi C₁₋₆-carbonilo, un grupo heterocíclico aromático de 5 a 14 miembros, un grupo carbamoílo, un grupo mono- o di-alquil C₁₋₆-carbamoílo y un grupo mono- o di-aralquil C₇₋₁₆-carbamoílo, cada uno de los

cuales tiene en forma opcional de 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre el "Grupo de sustituyentes A".

Los ejemplos preferidos del grupo tiocarbamoílo sustituido en forma opcional incluyen un grupo tiocarbamoílo, un grupo mono- o di-alquil C₁₋₆-tiocarbamoílo (por ejemplo, metiltiocarbamoílo, etiltiocarbamoílo, dimetiltiocarbamoílo, dietiltiocarbamoílo, N-etil-N-metiltiocarbamoílo), un grupo mono- o di-alquenil C₂₋₆-tiocarbamoílo (por ejemplo, dialiltiocarbamoílo), un grupo mono- o di-cicloalquil C₃₋₁₀-tiocarbamoílo (por ejemplo, ciclopropiltiocarbamoílo, ciclohexiltiocarbamoílo), un grupo mono- o di-aril C₆₋₁₄-tiocarbamoílo (por ejemplo, feniltiocarbamoílo), un grupo mono- o di-aralquil C₇₋₁₆-tiocarbamoílo (por ejemplo, benciltiocarbamoílo, fenetiltiocarbamoílo), un grupo mono- o di-alquil C₁₋₆-carbonil-tiocarbamoílo (por ejemplo, acetiltiocarbamoílo, propioniltiocarbamoílo), un grupo mono- o di-aril C₆₋₁₄-carbonil-tiocarbamoílo (por ejemplo, benzoiltiocarbamoílo) y un grupo heterocicliltiocarbamoílo aromático de 5 a 14 miembros (por ejemplo, piridiltiocarbamoílo).

[0038]

En la presente memoria descriptiva, los ejemplos del "grupo sulfamoílo sustituido en forma opcional" incluyen un grupo sulfamoílo que en forma opcional tiene de "1 ó 2 sustituyentes seleccionados de un grupo alquilo C₁₋₆, un grupo alquenilo C₂₋₆, un grupo cicloalquilo C₃₋₁₀, un grupo arilo C₆₋₁₄, un grupo aralquilo C₇₋₁₆, un grupo alquil C₁₋₆-carbonilo, un grupo aril C₆₋₁₄-carbonilo, un grupo aralquil C₇₋₁₆-carbonilo, un grupo heterociclilcarbonilo aromático de 5 a 14 miembros, un grupo heterociclilcarbonilo no aromático de 3 a 14 miembros, un grupo alcoxi C₁₋₆-carbonilo, un grupo heterocíclico aromático de 5 a 14 miembros, un grupo

carbamoílo, un grupo mono- o di-alquil C₁₋₆-carbamoílo y un grupo mono- o di-aralquil C₇₋₁₆-carbamoílo, cada uno de los cuales tiene en forma opcional de 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre el "Grupo de sustituyentes A".

Los ejemplos preferidos del grupo sulfamoílo sustituido en forma opcional incluyen un grupo sulfamoílo, un grupo mono- o di-alquil C₁₋₆-sulfamoílo (por ejemplo, metilsulfamoílo, etilsulfamoílo, dimetilsulfamoílo, dietilsulfamoílo, N-etil-N-metilsulfamoílo), un grupo mono- o di-alquenil C₂₋₆-sulfamoílo (por ejemplo, dialilsulfamoílo), un grupo mono- o di-cicloalquil C₃₋₁₀-sulfamoílo (por ejemplo, ciclopropilsulfamoílo, ciclohexilsulfamoílo), un grupo mono- o di-aril C₆₋₁₄-sulfamoílo (por ejemplo, fenilsulfamoílo), un grupo mono- o di-aralquil C₇₋₁₆-sulfamoílo (por ejemplo, bencilsulfamoílo, fenetilsulfamoílo), un grupo mono- o di-alquil C₁₋₆-carbonil-sulfamoílo (por ejemplo, acetilsulfamoílo, propionilsulfamoílo), un grupo mono- o di-aril C₆₋₁₄-carbonil-sulfamoílo (por ejemplo, benzoilsulfamoílo) y un grupo heterociclilsulfamoílo aromático de 5 a 14 miembros (por ejemplo, piridilsulfamoílo).

[0039]

En la presente memoria descriptiva, los ejemplos del "grupo hidroxil sustituido en forma opcional" incluyen un grupo hidroxilo que en forma opcional tiene "un sustituyente seleccionado de un grupo alquilo C₁₋₆, un grupo alquenilo C₂₋₆, un grupo cicloalquilo C₃₋₁₀, un grupo arilo C₆₋₁₄, un grupo aralquilo C₇₋₁₆, un grupo alquil C₁₋₆-carbonilo, un grupo aril C₆₋₁₄-carbonilo, un grupo aralquil C₇₋₁₆-carbonilo, un grupo heterociclilcarbonilo aromático de 5 a 14 miembros, un grupo heterociclilcarbonilo no aromático de 3 a 14 miembros, un grupo alcoxi C₁₋₆-carbonilo, un grupo heterocíclico aromático

de 5 a 14 miembros, un grupo carbamoílo, un grupo mono- o di-aralquil C₁₋₆-carbamoílo, un grupo mono- o di-aralquil C₇₋₁₆-carbamoílo, un grupo alquilsulfonilo C₁₋₆ y un grupo arilsulfonilo C₆₋₁₄, cada uno de los cuales tiene en forma opcional de 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre el grupo de sustituyentes A".

Los ejemplos preferidos del grupo hidroxil sustituido en forma opcional incluyen un grupo hidroxil, un grupo alcoxi C₁₋₆, un grupo alquenoiloxi C₂₋₆ (por ejemplo, aliloxi, 2-buteniloxi, 2-penteniloxi, 3-hexeniloxi), un grupo cicloalquiloxi C₃₋₁₀ (por ejemplo, ciclohexiloxi), un grupo ariloxi C₆₋₁₄ (por ejemplo, fenoxi, naftiloxi), un grupo aralquiloxi C₇₋₁₆ (por ejemplo, benciloxi, fenetiloxi), un grupo alquil C₁₋₆-carboniloxi (por ejemplo, acetiloxi, propioniloxi, butiriloxi, isobutiriloxi, pivaloiloxi), un grupo aril C₆₋₁₄-carboniloxi (por ejemplo, benzoíloxi), un grupo aralquil C₇₋₁₆-carboniloxi (por ejemplo, bencilcarboniloxi), un grupo heterociclicarboniloxi aromático de 5 a 14 miembros (por ejemplo, nicotinoiloxi), un grupo heterociclicarboniloxi no aromático de 3 a 14 miembros (por ejemplo, piperidinilcarboniloxi), un alcoxi C₁₋₆-carboniloxi grupo (por ejemplo, terc-butoxicarboniloxi), un grupo heterocicliciloxi aromático de 5 a 14 miembros (por ejemplo, piridiloxi), un grupo carbamoíloxi, un grupo alquil C₁₋₆-carbamoíloxi (por ejemplo, metilcarbamoíloxi), un grupo aralquilo-carbamoíloxi C₇₋₁₆ (por ejemplo, bencilcarbamoíloxi), un grupo alquilsulfoniloxi C₁₋₆ (por ejemplo, metilsulfoniloxi, etilsulfoniloxi) y un grupo arilsulfoniloxi C₆₋₁₄ (por ejemplo, fenilsulfoniloxi).

[0040]

En la presente memoria descriptiva, los ejemplos del "grupo sulfanilo sustituido en forma opcional" incluyen un

grupo sulfanilo en forma opcional tiene "un sustituyente seleccionado de un grupo alquilo C_{1-6} , un grupo alquenilo C_{2-6} , un grupo cicloalquilo C_{3-10} , un grupo arilo C_{6-14} , un grupo aralquilo C_{7-16} , un grupo alquil C_{1-6} -carbonilo, un grupo aril C_{6-14} -carbonilo y un grupo heterocíclico aromático de 5 a 14 miembros, cada uno de los cuales tiene en forma opcional de 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre el grupo de sustituyentes A" y un grupo sulfanilo halogenado.

Los ejemplos preferidos del grupo sulfanilo sustituido en forma opcional incluyen un grupo sulfanilo (-SH), un grupo alquiltio C_{1-6} , un grupo alqueniltio C_{2-6} (por ejemplo, aliltio, 2-buteniltio, 2-penteniltio, 3-hexeniltio), un grupo cicloalquiltio C_{3-10} (por ejemplo, ciclohexiltio), un grupo ariltio C_{6-14} (por ejemplo, feniltio, naftiltio), un grupo aralquiltio C_{7-16} (por ejemplo, benciltio, fenetiltio), un grupo alquil- C_{1-6} -carboniltio (por ejemplo, acetiltio, propioniltio, butiriltio, isobutiriltio, pivaloiltio), un grupo aril C_{6-14} -carboniltio (por ejemplo, benzoiltio), un grupo heterocicliltio aromático de 5 a 14 miembros (por ejemplo, piridiltio) y un grupo tio halogenado (por ejemplo, pentafluorotio).

[0041]

En la presente memoria descriptiva, los ejemplos del "grupo sililo opcionalmente sustituido" incluyen un grupo sililo opcionalmente con "1 a 3 sustituyentes seleccionados de un grupo alquilo C_{1-6} , un grupo alquenilo C_{2-6} , un grupo cicloalquilo C_{3-10} , un grupo arilo C_{6-14} y un grupo aralquilo C_{7-16} , cada uno de los cuales tiene opcionalmente 1 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo de sustituyentes A".

Los ejemplos preferidos del grupo sililo opcionalmente sustituido incluyen un grupo tri-alquil C_{1-6} -sililo (por ejemplo, trimetilsililo, ter-butil(dimetil)sililo).

[0042]

En la presente memoria descriptiva, los ejemplos del "grupo cicloalquilo C₃₋₆" incluyen el "grupo cicloalquilo C₃₋₁₀" antes mencionado, en donde el número de carbonos es de 3 a 6.

[0043]

En la presente memoria descriptiva, los ejemplos del "grupo cíclico saturado de 3 a 6 miembros" incluyen el "grupo cicloalquilo C₃₋₁₀" antes mencionado, en donde el número de carbonos es de 3 a 6 (grupo cicloalquilo C₃₋₆), el "grupo heterocíclico no aromático monocíclico de 3 a 8 miembros" antes mencionado que tiene 3 a 6 miembros y es saturado (grupo heterocíclico no aromático monocíclico saturado de 3 a 6 miembros).

[0044]

En la presente memoria descriptiva, los ejemplos del "grupo mono- o di-alquil C₁₋₆-amino" antes mencionado incluyen un grupo amino mono- o di-sustituido con el "grupo alquilo C₁₋₆" antes mencionado. Cuando es un grupo di-alquil C₁₋₆-amino, dos grupos alquilo C₁₋₆ pueden ser iguales o diferentes (por ejemplo, N-etil-N-metilamino, etc.).

[0045]

La definición de cada símbolo en la fórmula (I) se describe más abajo en detalle.

R¹ es un grupo acilo o un átomo de hidrógeno.

Como el "grupo acilo" para R¹, se puede mencionar el "grupo acilo" antes mencionado.

[0046]

R¹ es, con preferencia, (1) un átomo de hidrógeno, (2) un grupo alquil C₁₋₆-carbonilo opcionalmente sustituido (por ejemplo, metilcarbonilo, etilcarbonilo, propilcarbonilo, isopropilcarbonilo, isobutilcarbonilo, ter-butilcarbonilo,

neopentilcarbonilo), (3) un grupo cicloalquil-carbonilo C_{3-10} opcionalmente sustituido (con preferencia, C_{3-6}) (por ejemplo, ciclopropancarbonilo, ciclobutancarbonilo, ciclopentancarbonilo, ciclohexancarbonilo), (4) un grupo alcoxi C_{1-6} -carbonilo opcionalmente sustituido (por ejemplo, metoxycarbonilo, etoxycarbonilo, isopropoxycarbonilo, terbutoxycarbonilo), (5) un grupo cicloalquil C_{3-10} -oxi-carbonilo opcionalmente sustituido (por ejemplo, ciclopropiloxycarbonilo), (6) un grupo aril C_{6-14} -carbonilo opcionalmente sustituido (por ejemplo, fenilcarbonilo), (7) un grupo aril C_{6-14} -oxi-carbonilo opcionalmente sustituido (por ejemplo, feniloxycarbonilo), (8) un grupo heterociclicarbonilo aromático de 5 a 14 miembros opcionalmente sustituido (por ejemplo, furilcarbonilo, tienilcarbonilo, pirazolilcarbonilo, isoxazolilcarbonilo, piridilcarbonilo), (9) un grupo heterociclicarbonilo no aromático de 3 a 14 miembros opcionalmente sustituido (por ejemplo, azetidilcarbonilo, oxetanilcarbonilo, pirrolidinilcarbonilo, tetrahidrofuranilcarbonilo, tetrahidropiranilcarbonilo, morfolinilcarbonilo), (10) un grupo mono- o di-alquil C_{1-6} -carbamoílo opcionalmente sustituido (por ejemplo, metilcarbamoílo, etilcarbamoílo, propilcarbamoílo, isopropilcarbamoílo, dimetilcarbamoílo), (11) un grupo mono- o di-cicloalquil C_{3-10} -carbamoílo opcionalmente sustituido (por ejemplo, ciclopropilcarbamoílo), (12) un grupo mono- o di-aril C_{6-14} -carbamoílo opcionalmente sustituido (por ejemplo, fenilcarbamoílo), (13) un grupo alquil C_{1-6} -sulfonilo opcionalmente sustituido (por ejemplo, metilsulfonilo), (14) un grupo cicloalquil C_{3-10} -sulfonilo opcionalmente sustituido (por ejemplo, ciclopropilsulfonilo), (15) un grupo aril C_{6-14} -sulfonilo opcionalmente sustituido (por ejemplo,

fenilsulfonilo), (16) un grupo heterociclicil-sulfonilo opcionalmente sustituido (por ejemplo, tienilsulfonilo, pirazolilsulfonilo, imidazolilsulfonilo, piridilsulfonilo, dihidrocromenilsulfonilo), (17) un grupo mono- o di-alquil C₁₋₆-sulfamoílo opcionalmente sustituido (por ejemplo, dimetilsulfamoílo) y (18) un grupo alquil C₁₋₆-carbonil-carbonilo opcionalmente sustituido (por ejemplo, metilcarbonilcarbonilo).

[0047]

R¹ es, con mayor preferencia, (1) un átomo de hidrógeno, (2) un grupo alquil C₁₋₆-carbonilo (por ejemplo, metilcarbonilo, etilcarbonilo, propilcarbonilo, isopropilcarbonilo, isobutilcarbonilo, ter-butilcarbonilo, neopentilcarbonilo) opcionalmente sustituido con 1 a 7 sustituyentes seleccionados de un átomo de halógeno (por ejemplo, átomo de flúor), un grupo ciano, un grupo hidroxilo, un grupo cicloalquilo C₃₋₁₀ (por ejemplo, ciclopropilo), un grupo alcoxi C₁₋₆ (por ejemplo, metoxi), un grupo arilo C₆₋₁₄ (por ejemplo, fenilo), un grupo aril C₆₋₁₄-oxi (por ejemplo, fenoxi), un grupo heterocíclico aromático de 5 a 14 miembros (por ejemplo, pirazolilo, tiazolilo, pirimidinilo, piridazinilo) opcionalmente sustituido con un grupo oxo, un grupo heterocicliciloxi aromático de 5 a 14 miembros (por ejemplo, pirazoliloxi) opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de un grupo alquilo C₁₋₆ (por ejemplo, metilo), un grupo alquil C₁₋₆-carbonilo (por ejemplo, metilcarbonilo), un grupo alcoxi C₁₋₆-carbonilo (por ejemplo, metoxicarbonilo), un grupo alquil C₁₋₆-carboniloxi (por ejemplo, metilcarboniloxi), un grupo alquil C₁₋₆-sulfonilo (por ejemplo, metilsulfonilo), un grupo mono- o di-alquil C₁₋₆-amino (por ejemplo, dimetilamino), un grupo alquil C₁₋₆-carbonilamino (por ejemplo, acetilamino) y un grupo (alquil

C₁₋₆) (alquil C₁₋₆-carbonil)amino (por ejemplo, N-acetil-N-metilamino), (3) un grupo cicloalquil C₃₋₁₀ (con preferencia, C₃₋₆)-carbonilo (por ejemplo, ciclopropancarbonilo, ciclobutancarbonilo, ciclopentancarbonilo, ciclohexancarbonilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de un átomo de halógeno (por ejemplo, átomo de flúor), un grupo ciano, un grupo hidroxilo, un grupo oxo y un grupo alquilo C₁₋₆ (por ejemplo, metilo), (4) un grupo alcoxi C₁₋₆-carbonilo (por ejemplo, metoxycarbonilo, etoxycarbonilo, isopropoxycarbonilo, terbutoxycarbonilo) opcionalmente sustituido con 1 a 6 sustituyentes seleccionados de deuterio, un átomo de halógeno (por ejemplo, átomo de flúor) y un grupo arilo C₆₋₁₄ (por ejemplo, fenilo), (5) un grupo cicloalquil C₃₋₁₀-oxi-carbonilo (por ejemplo, ciclopropiloxycarbonilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de un grupo alquilo C₁₋₆ (por ejemplo, metilo), (6) un grupo aril C₆₋₁₄-carbonilo (por ejemplo, fenilcarbonilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de un átomo de halógeno (por ejemplo, átomo de flúor, átomo de cloro) y un grupo arilo C₆₋₁₄ (por ejemplo, fenilo), (7) un grupo aril C₆₋₁₄-oxi-carbonilo (por ejemplo, feniloxycarbonilo), (8) un grupo heterociclilcarbonilo aromático de 5 a 14 miembros (por ejemplo, furilcarbonilo, tienilcarbonilo, pirazolilcarbonilo, isoxazolilcarbonilo, piridilcarbonilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de un grupo alquilo C₁₋₆ (por ejemplo, metilo), (9) un grupo heterociclilcarbonilo no aromático de 3 a 14 miembros (por ejemplo, azetidilcarbonilo, oxetanilcarbonilo, pirrolidinilcarbonilo, tetrahidrofuranilcarbonilo, tetrahidropiranilcarbonilo, morfolinilcarbonilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes

seleccionados de un grupo oxo, un grupo alquil C₁₋₆-carbonilo (por ejemplo, metilcarbonilo), un grupo alcoxi C₁₋₆-carbonilo (por ejemplo, ter-butoxicarbonilo) y un grupo alquil C₁₋₆-sulfonilo (por ejemplo, metilsulfonilo), (10) un grupo mono- o di-alquil C₁₋₆-carbamoílo (por ejemplo, metilcarbamoílo, etilcarbamoílo, propilcarbamoílo, isopropilcarbamoílo, dimetilcarbamoílo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de un átomo de halógeno (por ejemplo, átomo de flúor), un grupo ciano, un grupo hidroxilo y un grupo alcoxi C₁₋₆ (por ejemplo, metoxi), (11) un grupo mono- o di-cicloalquil C₃₋₁₀-carbamoílo (por ejemplo, ciclopropilcarbamoílo), (12) un grupo mono- o di-aril C₆₋₁₄-carbamoílo (por ejemplo, fenilcarbamoílo), (13) un grupo alquil C₁₋₆-sulfonilo (por ejemplo, metilsulfonilo), (14) un grupo cicloalquil C₃₋₁₀-sulfonilo (por ejemplo, ciclopropilsulfonilo), (15) un grupo aril C₆₋₁₄-sulfonilo (por ejemplo, fenilsulfonilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno (por ejemplo, átomo de cloro), (16) un grupo heterociclil-sulfonilo (por ejemplo, tienilsulfonilo, pirazolilsulfonilo, imidazolilsulfonilo, piridilsulfonilo, dihidrocromenilsulfonilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de un grupo alquilo C₁₋₆ (por ejemplo, metilo), (17) un grupo mono- o di-alquil C₁₋₆-sulfamoílo (por ejemplo, dimetilsulfamoílo) o (18) un grupo alquil C₁₋₆-carbonil-carbonilo (por ejemplo, metilcarbonilcarbonilo).

[0048]

En otra forma de realización de la presente invención, R¹ es, con preferencia, un grupo acilo.

En otra forma de realización más de la presente invención, R¹ es, con preferencia, un grupo alquil C₁₋₆-carbonilo opcionalmente sustituido con un grupo hidroxilo, un

grupo alcoxi C₁₋₆-carbonilo, un grupo cicloalquil C₃₋₆-carbonilo o un grupo mono- o di-alquil C₁₋₆-carbamoílo.

En otra forma de realización más de la presente invención, R¹ es, con preferencia, un átomo de hidrógeno.

En otra forma de realización de la presente invención, R¹ es, con preferencia, (1) un átomo de hidrógeno, (2) un grupo alquil C₁₋₆-carbonilo opcionalmente sustituido con un grupo hidroxil, (3) un grupo ciclopropancarbonilo, (4) un grupo alcoxi C₁₋₆-carbonilo o (5) un grupo mono- o di-alquil C₁₋₆-carbamoílo.

En otra forma de realización de la presente invención, R¹ es, con preferencia, (1) un grupo alquil C₁₋₆-carbonilo opcionalmente sustituido con un grupo hidroxil, (2) un grupo alcoxi C₁₋₆-carbonilo o (3) un grupo mono- o di-alquil C₁₋₆-carbamoílo.

En otra forma de realización de la presente invención, R¹ es, con preferencia, un grupo alcoxi C₁₋₆-carbonilo (con preferencia, metoxycarbonilo).

En otra forma de realización de la presente invención, R¹ es, con preferencia, un grupo alquil C₁₋₆-carbonilo opcionalmente sustituido con un grupo hidroxil.

En otra forma de realización de la presente invención, R¹ es, con preferencia, un grupo mono- o di-alquil C₁₋₆-carbamoílo.

[0049]

R² es un grupo cíclico saturado de 3 a 6 miembros opcionalmente sustituido.

Como el "grupo cíclico saturado de 3 a 6 miembros" del "grupo cíclico saturado de 3 a 6 miembros opcionalmente sustituido" para R², se pueden mencionar un grupo cicloalquilo C₃₋₆ (por ejemplo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo) o un grupo heterocíclico no aromático

monocíclico saturado de 3 a 6 miembros (por ejemplo, pirrolidinilo, piperidinilo, dioxanilo).

Como el sustituyente del "grupo cíclico saturado de 3 a 6 miembros opcionalmente sustituido" para R^2 , se puede mencionar el "sustituyente" antes mencionado y es preferible (1) deuterio, (2) un átomo de halógeno (por ejemplo, átomo de flúor), (3) un grupo hidroxilo, (4) un grupo alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido (por ejemplo, metilo, isopropilo), (5) un grupo cicloalquilo C_{3-10} (por ejemplo, ciclohexilo), (6) un grupo alcoxi C_{1-6} opcionalmente sustituido (por ejemplo, metoxi), (7) un grupo arilo C_{6-14} opcionalmente sustituido (por ejemplo, fenilo), (8) un grupo aril C_{6-14} -oxi (por ejemplo, fenoxi), (9) un grupo tri-alquil C_{1-6} -sililoxi (por ejemplo, ter-butil(dimetil)sililoxi), (10) un grupo heterocíclico aromático de 5 a 14 miembros opcionalmente sustituido (por ejemplo, pirazolilo, tiazolilo, piridilo, pirimidinilo, quinazolinilo, benzotiazolilo, isoquinolinilo) o (11) un grupo aril C_{6-14} -carbonilo opcionalmente sustituido (por ejemplo, benzoílo), es más preferible (1) deuterio, (2) un átomo de halógeno (por ejemplo, átomo de flúor), (3) un grupo hidroxilo, (4) un grupo alquilo C_{1-6} (por ejemplo, metilo, isopropilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de un átomo de halógeno (por ejemplo, átomo de flúor) y un grupo arilo C_{6-14} (por ejemplo, fenilo), (5) un grupo cicloalquilo C_{3-10} (por ejemplo, ciclohexilo), (6) un grupo alcoxi C_{1-6} (por ejemplo, metoxi) opcionalmente sustituido con un grupo cicloalquilo C_{3-10} (por ejemplo, ciclopropilo), (7) un grupo arilo C_{6-14} (por ejemplo, fenilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de un átomo de halógeno (por ejemplo, átomo de flúor, átomo de cloro), un grupo ciano, un grupo alquilo C_{1-6} (por ejemplo, metilo, etilo) opcionalmente sustituido con 1 a

3 átomos de halógeno (por ejemplo, átomo de flúor), un grupo alcoxi C₁₋₆ (por ejemplo, metoxi) opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno (por ejemplo, átomo de flúor) y un grupo hidroxilo, (8) un grupo aril C₆₋₁₄-oxi (por ejemplo, fenoxi), (9) un grupo tri-alquil C₁₋₆-sililoxi (por ejemplo, ter-butil(dimetil)sililoxi), (10) un grupo heterocíclico aromático de 5 a 14 miembros (por ejemplo, pirazolilo, tiazolilo, piridilo, pirimidinilo, quinazolinilo, benzotiazolilo, isoquinolinilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de un átomo de halógeno (por ejemplo, átomo de flúor, átomo de cloro), un grupo alquilo C₁₋₆ (por ejemplo, metilo) y un grupo alcoxi C₁₋₆ (por ejemplo, metoxi) o (11) un grupo aril C₆₋₁₄-carbonilo (por ejemplo, benzoílo).

[0050]

En la presente memoria descriptiva, cuando el "grupo cíclico saturado de 3 a 6 miembros opcionalmente sustituido" para R² tiene dos sustituyentes en un carbono que constituye el "grupo cíclico saturado de 3 a 6 miembros", incluye una forma de realización en donde dichos dos sustituyentes se unen entre sí para formar un sistema de anillos espiro (por ejemplo, 3H-espiro[2-benzofuran-1,1'-ciclohexan]-4'-ilo, 1,4-dioxaespiro[4,5]dec-8-ilo) junto con el "grupo cíclico saturado de 3 a 6 miembros".

[0051]

R² es, con preferencia, un grupo cicloalquilo C₃₋₆ (por ejemplo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo) o un grupo heterocíclico no aromático monocíclico saturado de 3 a 6 miembros (por ejemplo, pirrolidinilo, piperidinilo, dioxanilo), cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de (1) deuterio, (2) un átomo de halógeno (por ejemplo, átomo de

flúor), (3) un grupo hidroxilo, (4) un grupo alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido (por ejemplo, metilo, isopropilo), (5) un grupo cicloalquilo C_{3-10} (por ejemplo, ciclohexilo), (6) un grupo alcoxi C_{1-6} opcionalmente sustituido (por ejemplo, metoxi), (7) un grupo arilo C_{6-14} opcionalmente sustituido (por ejemplo, fenilo), (8) un grupo aril C_{6-14} -oxi (por ejemplo, fenoxi), (9) un grupo tri-alquil C_{1-6} -sililoxi (por ejemplo, ter-butil(dimetil)sililoxi), (10) un grupo heterocíclico aromático de 5 a 14 miembros opcionalmente sustituido (por ejemplo, pirazolilo, tiazolilo, piridilo, pirimidinilo, quinazolinilo, benzotiazolilo, isoquinolinilo) y (11) un grupo aril C_{6-14} -carbonilo opcionalmente sustituido (por ejemplo, benzoílo), con mayor preferencia, un grupo cicloalquilo C_{3-6} (por ejemplo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo) o un grupo heterocíclico no aromático monocíclico saturado de 3 a 6 miembros (por ejemplo, pirrolidinilo, piperidinilo, dioxanilo), cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de (1) deuterio, (2) un átomo de halógeno (por ejemplo, átomo de flúor), (3) un grupo hidroxilo, (4) un grupo alquilo C_{1-6} (por ejemplo, metilo, isopropilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de un átomo de halógeno (por ejemplo, átomo de flúor) y un grupo arilo C_{6-14} (por ejemplo, fenilo), (5) un grupo cicloalquilo C_{3-10} (por ejemplo, ciclohexilo), (6) un grupo alcoxi C_{1-6} (por ejemplo, metoxi) opcionalmente sustituido con un grupo cicloalquilo C_{3-10} (por ejemplo, ciclopropilo), (7) un grupo arilo C_{6-14} (por ejemplo, fenilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de un átomo de halógeno (por ejemplo, átomo de flúor, átomo de cloro), un grupo ciano, un grupo alquilo C_{1-6} (por ejemplo, metilo, etilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno (por ejemplo, átomo

de flúor), un grupo alcoxi C_{1-6} (por ejemplo, metoxi) opcionalmente sustituido 1 a 3 átomos de halógeno (por ejemplo, átomo de flúor) y un grupo hidroxilo, (8) un grupo aril C_{6-14} -oxi (por ejemplo, fenoxi), (9) un grupo tri-alquil C_{1-6} -sililoxi (por ejemplo, ter-butil(dimetil)sililoxi), (10) un grupo heterocíclico aromático de 5 a 14 miembros (por ejemplo, pirazolilo, tiazolilo, piridilo, pirimidinilo, quinazolinilo, benzotiazolilo, isoquinolinilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de un átomo de halógeno (por ejemplo, átomo de flúor, átomo de cloro), un grupo alquilo C_{1-6} (por ejemplo, metilo) y un grupo alcoxi C_{1-6} (por ejemplo, metoxi) y (11) un grupo aril C_{6-14} -carbonilo (por ejemplo, benzoílo).

[0052]

R^2 es, con mayor preferencia aún, (A) un grupo cicloalquilo C_{3-6} (por ejemplo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de (1) deuterio, (2) un átomo de halógeno (por ejemplo, átomo de flúor), (3) un grupo hidroxilo, (4) un grupo alquilo C_{1-6} (por ejemplo, metilo, isopropilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de un átomo de halógeno (por ejemplo, átomo de flúor) y un grupo arilo C_{6-14} (por ejemplo, fenilo), (5) un grupo cicloalquilo C_{3-10} (por ejemplo, ciclohexilo), (6) un grupo alcoxi C_{1-6} (por ejemplo, metoxi) opcionalmente sustituido con un grupo cicloalquilo C_{3-10} (por ejemplo, ciclopropilo), (7) un grupo arilo C_{6-14} (por ejemplo, fenilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de un átomo de halógeno (por ejemplo, átomo de flúor, átomo de cloro), un grupo ciano, un grupo alquilo C_{1-6} (por ejemplo, metilo, etilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno (por ejemplo, átomo de flúor), un grupo alcoxi C_{1-6} (por ejemplo, metoxi)

opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno (por ejemplo, átomo de flúor) y un grupo hidroxilo, (8) un grupo aril C₆₋₁₄-oxi (por ejemplo, fenoxi), (9) un grupo tri-alquil C₁₋₆-sililoxi (por ejemplo, ter-butil(dimetil)sililoxi), (10) un grupo heterocíclico aromático de 5 a 14 miembros (por ejemplo, pirazolilo, tiazolilo, piridilo, pirimidinilo, quinazolinilo, benzotiazolilo, isoquinolinilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de un átomo de halógeno, un grupo alquilo C₁₋₆ (por ejemplo, metilo) y un grupo alcoxi C₁₋₆ (por ejemplo, metoxi) y (11) un grupo aril C₆₋₁₄-carbonilo (por ejemplo, benzoílo) o (B) un grupo heterocíclico no aromático monocíclico saturado de 3 a 6 miembros (por ejemplo, pirrolidinilo, piperidinilo, dioxanilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de (1) un átomo de halógeno (por ejemplo, átomo de flúor), (2) un grupo alquilo C₁₋₆ (por ejemplo, metilo), (3) un grupo arilo C₆₋₁₄ (por ejemplo, fenilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de un átomo de halógeno (por ejemplo, átomo de flúor, átomo de cloro), un grupo alquilo C₁₋₆ (por ejemplo, metilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno (por ejemplo, átomo de flúor) y un grupo alcoxi C₁₋₆ (por ejemplo, metoxi) y (4) un grupo heterocíclico aromático de 5 a 14 miembros (por ejemplo, tiazolilo, piridilo, pirimidinilo, quinazolinilo, benzotiazolilo, isoquinolinilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de un átomo de halógeno (por ejemplo, átomo de flúor, átomo de cloro), un grupo alquilo C₁₋₆ (por ejemplo, metilo) y un grupo alcoxi C₁₋₆ (por ejemplo, metoxi).

[0053]

En otra forma de realización de la presente invención, R² es, con preferencia, un grupo cicloalquilo C₃₋₆ sustituido

con un grupo fenilo opcionalmente sustituido.

En otra forma de realización más de la presente invención, R^2 es, con preferencia, un grupo cicloalquilo C_{3-6} sustituido con un grupo fenilo opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de un átomo de halógeno, un grupo alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno y un grupo alcoxi C_{1-6} .

En otra forma de realización más de la presente invención, R^2 es, con preferencia, un grupo piperidinilo sustituido con un grupo pirimidinilo.

En otra forma de realización de la presente invención, R^2 es, con preferencia, un grupo cicloalquilo C_{3-6} , un grupo pirrolidinilo, un grupo piperidinilo o un grupo dioxanilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de (1) deuterio, (2) un átomo de halógeno, (3) un grupo hidroxilo, (4) un grupo alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de un átomo de halógeno y un grupo arilo C_{6-14} , (5) un grupo cicloalquilo C_{3-10} , (6) un grupo alcoxi C_{1-6} opcionalmente sustituido con un grupo cicloalquilo C_{3-10} , (7) un grupo arilo C_{6-14} opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de un átomo de halógeno, un grupo ciano, un grupo alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno, un grupo alcoxi C_{1-6} opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno y un grupo hidroxilo, (8) un grupo aril C_{6-14} -oxi, (9) un grupo tri-alquil C_{1-6} -sililoxi, (10) un grupo pirazolilo, un grupo tiazolilo, un grupo piridilo, un grupo pirimidinilo, un grupo quinazolinilo, un grupo benzotiazolilo o un grupo isoquinolinilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de un átomo de halógeno, un grupo alquilo C_{1-6} y un grupo alcoxi C_{1-6} y

(11) un grupo aril C₆₋₁₄-carbonilo.

En otra forma de realización de la presente invención, R² es, con preferencia, un grupo ciclobutilo, un grupo ciclopentilo, un grupo ciclohexilo, un grupo pirrolidinilo, un grupo piperidinilo o un grupo dioxanilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de (1) deuterio, (2) un átomo de halógeno, (3) un grupo hidroxilo, (4) un grupo alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de un átomo de halógeno y un grupo fenilo, (5) un grupo ciclohexilo, (6) un grupo alcoxi C₁₋₆ opcionalmente sustituido con un grupo ciclopropilo, (7) un grupo fenilo opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de un átomo de halógeno, un grupo ciano, un grupo alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno, un grupo alcoxi C₁₋₆ opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno y un grupo hidroxilo, (8) un grupo fenoxi, (9) un grupo tri-alquil C₁₋₆-sililoxi, (10) un grupo pirazolilo, un grupo tiazolilo, un grupo piridilo, un grupo pirimidinilo, un grupo quinazolinilo, un grupo benzotiazolilo o un grupo isoquinolinilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de un átomo de halógeno, un grupo alquilo C₁₋₆ y un grupo alcoxi C₁₋₆ y (11) un grupo benzoílo.

En otra forma de realización de la presente invención, R² es, con preferencia, (A) un grupo ciclohexilo opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de (1) un grupo alquilo C₁₋₆ y (2) un grupo fenilo opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de un átomo de halógeno, un grupo alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno y un grupo alcoxi C₁₋₆ o (B) un grupo piperidinilo opcionalmente

sustituido con 1 a 3 grupos pirimidinilo.

En otra forma de realización de la presente invención, R^2 es, con preferencia, un grupo ciclohexilo opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de (1) un grupo alquilo C_{1-6} y (2) un grupo fenilo opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno.

En otra forma de realización de la presente invención, R^2 es, con preferencia, un grupo ciclohexilo opcionalmente sustituido con un grupo fenilo.

En otra forma de realización de la presente invención, R^2 es, con preferencia, un grupo ciclohexilo opcionalmente sustituido con un grupo fenilo opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno.

En otra forma de realización de la presente invención, R^2 es, con preferencia, un grupo ciclohexilo opcionalmente sustituido con un grupo alquilo C_{1-6} .

[0054]

R^3 es un grupo alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido, un grupo mono- o di-alquil C_{1-6} -amino o un grupo cicloalquilo C_{3-6} ; con preferencia, un grupo alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido o un grupo mono- o di-alquil C_{1-6} -amino.

Como el sustituyente del "grupo alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido" para R^3 , se puede mencionar el "sustituyente" antes mencionado y es preferible un átomo de halógeno (por ejemplo, átomo de flúor) o un grupo arilo C_{6-14} (por ejemplo, fenilo).

R^3 es, con preferencia, un grupo alquilo C_{1-6} (por ejemplo, metilo, etilo, propilo, isopropilo, isobutilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de un átomo de halógeno (por ejemplo, átomo de flúor) y un grupo arilo C_{6-14} (por ejemplo, fenilo) o un grupo mono- o di-alquil C_{1-6} -amino (por ejemplo, etilamino,

dimetilamino), con mayor preferencia, un grupo alquilo C₁₋₆ (por ejemplo, metilo) o un grupo mono- o di-alquil C₁₋₆-amino (por ejemplo, dimetilamino).

[0055]

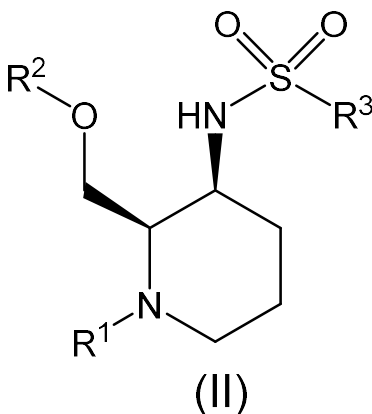
En otra forma de realización de la presente invención, R³ es, con preferencia, un grupo alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido.

En otra forma de realización de la presente invención, R³ es, con preferencia, un grupo alquilo C₁₋₆ o un grupo di-alquil C₁₋₆-amino, con mayor preferencia, un grupo alquilo C₁₋₆ (con preferencia, metilo).

[0056]

En una forma de realización preferible de la presente invención, el compuesto (I) está representado por la formula:

[0057]



[0058]

en donde R¹, R² y R³ son como se definieron con anterioridad.

[0059]

Como una forma de realización preferible de compuesto (I), se pueden mencionar los siguientes compuestos.

[Compuesto I-1]

El compuesto (I), en donde R¹ es (1) un átomo de hidrógeno, (2) un grupo alquil C₁₋₆-carbonilo opcionalmente sustituido (por ejemplo, metilcarbonilo, etilcarbonilo,

propilcarbonilo, isopropilcarbonilo, isobutilcarbonilo, ter-butylcarbonilo, neopentilcarbonilo), (3) un grupo cicloalquil-carbonilo C_{3-10} opcionalmente sustituido (con preferencia, C_{3-6}) (por ejemplo, ciclopropancarbonilo, ciclobutancarbonilo, ciclopentancarbonilo, ciclohexancarbonilo), (4) un grupo alcoxi C_{1-6} -carbonilo opcionalmente sustituido (por ejemplo, metoxycarbonilo, etoxycarbonilo, isopropoxycarbonilo, ter-butoxycarbonilo), (5) un grupo cicloalquil C_{3-10} -oxi-carbonilo opcionalmente sustituido (por ejemplo, ciclopropiloxycarbonilo), (6) un grupo aril C_{6-14} -carbonilo opcionalmente sustituido (por ejemplo, fenilcarbonilo), (7) un grupo aril C_{6-14} -oxi-carbonilo opcionalmente sustituido (por ejemplo, feniloxycarbonilo), (8) un grupo heterociclicarbonilo aromático de 5 a 14 miembros opcionalmente sustituido (por ejemplo, furilcarbonilo, tienilcarbonilo, pirazolilcarbonilo, isoxazolilcarbonilo, piridilcarbonilo), (9) un grupo heterociclicarbonilo no aromático de 3 a 14 miembros opcionalmente sustituido (por ejemplo, azetidilcarbonilo, oxetanilcarbonilo, pirrolidinilcarbonilo, tetrahidrofuranilcarbonilo, tetrahidropiranilcarbonilo, morfolinilcarbonilo), (10) un grupo mono- o di-alquil C_{1-6} -carbamoílo opcionalmente sustituido (por ejemplo, metilcarbamoílo, etilcarbamoílo, propilcarbamoílo, isopropilcarbamoílo, dimetilcarbamoílo), (11) un grupo mono- o di-cicloalquil C_{3-10} -carbamoílo opcionalmente sustituido (por ejemplo, ciclopropilcarbamoílo), (12) un grupo mono- o di-aril C_{6-14} -carbamoílo opcionalmente sustituido (por ejemplo, fenilcarbamoílo), (13) un grupo alquil C_{1-6} -sulfonilo opcionalmente sustituido (por ejemplo, metilsulfonilo), (14) un grupo cicloalquil C_{3-10} -sulfonilo opcionalmente sustituido (por ejemplo, ciclopropilsulfonilo), (15) un grupo aril C_{6-14} -

sulfonilo opcionalmente sustituido (por ejemplo, fenilsulfonilo), (16) un grupo heterociclil-sulfonilo opcionalmente sustituido (por ejemplo, tienilsulfonilo, pirazolilsulfonilo, imidazolilsulfonilo, piridilsulfonilo, dihidrocromenilsulfonilo), (17) un grupo mono- o di-alquil C₁₋₆-sulfamoílo opcionalmente sustituido (por ejemplo, dimetilsulfamoílo) o (18) un grupo alquil C₁₋₆-carbonil-carbonilo opcionalmente sustituido (por ejemplo, metilcarbonilcarbonilo);

R² es un grupo cicloalquilo C₃₋₆ (por ejemplo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo) o un grupo heterocíclico no aromático monocíclico saturado de 3 a 6 miembros (por ejemplo, pirrolidinilo, piperidinilo, dioxanilo), cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de (1) deuterio, (2) un átomo de halógeno (por ejemplo, átomo de flúor), (3) un grupo hidroxilo, (4) un grupo alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido (por ejemplo, metilo, isopropilo), (5) un grupo cicloalquilo C₃₋₁₀ (por ejemplo, ciclohexilo), (6) un grupo alcoxi C₁₋₆ opcionalmente sustituido (por ejemplo, metoxi), (7) un grupo arilo C₆₋₁₄ opcionalmente sustituido (por ejemplo, fenilo), (8) un grupo aril C₆₋₁₄-oxi (por ejemplo, fenoxi), (9) un grupo tri-alquil C₁₋₆ sililo (por ejemplo, ter-butil(dimetil)sililo) y (10) un grupo heterocíclico aromático de 5 a 14 miembros opcionalmente sustituido (por ejemplo, pirazolilo, tiazolilo, piridilo, pirimidinilo, quinazolinilo, benzotiazolilo, isoquinolinilo); y

R³ es un grupo alquilo C₁₋₆ (por ejemplo, metilo, etilo, propilo, isopropilo, isobutilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de un átomo de halógeno (por ejemplo, átomo de flúor) y un grupo arilo C₆₋₁₄ (por

ejemplo, fenilo) o un grupo mono- o di-alquil C₁₋₆-amino (por ejemplo, etilamino, dimetilamino).

[0060]

[Compuesto I-2]

El compuesto (I), en donde R¹ es (1) un átomo de hidrógeno, (2) un grupo alquil C₁₋₆-carbonilo (por ejemplo, metilcarbonilo, etilcarbonilo, propilcarbonilo, isopropilcarbonilo, isobutilcarbonilo, ter-butilcarbonilo, neopentilcarbonilo) opcionalmente sustituido con 1 a 7 sustituyentes seleccionados de un átomo de halógeno (por ejemplo, átomo de flúor), un grupo ciano, un grupo hidroxilo, un grupo cicloalquilo C₃₋₁₀ (por ejemplo, ciclopropilo), un grupo alcoxi C₁₋₆ (por ejemplo, metoxi), un grupo arilo C₆₋₁₄ (por ejemplo, fenilo), un grupo aril C₆₋₁₄-oxi (por ejemplo, fenoxi), un grupo heterocíclico aromático de 5 a 14 miembros (por ejemplo, pirazolilo, tiazolilo, pirimidinilo, piridazinilo) opcionalmente sustituido con un grupo oxo, un grupo heterociclioxi aromático de 5 a 14 miembros (por ejemplo, pirazoliloxi) opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de un grupo alquilo C₁₋₆ (por ejemplo, metilo), un grupo alquil C₁₋₆-carbonilo (por ejemplo, metilcarbonilo), un grupo alcoxi C₁₋₆-carbonilo (por ejemplo, metoxicarbonilo), un grupo alquil C₁₋₆-carboniloxi (por ejemplo, metilcarboniloxi), un grupo alquil C₁₋₆-sulfonilo (por ejemplo, metilsulfonilo), un grupo mono- o di-alquil C₁₋₆-amino (por ejemplo, dimetilamino), un grupo alquil C₁₋₆-carbonilamino (por ejemplo, acetilamino) y un grupo (alquil C₁₋₆)(alquil C₁₋₆-carbonil)amino (por ejemplo, N-acetil-N-metilamino), (3) un grupo cicloalquil C₃₋₁₀ (con preferencia, C₃₋₆)-carbonilo (por ejemplo, ciclopropancarbonilo, ciclobutancarbonilo, ciclopentancarbonilo, ciclohexancarbonilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3

sustituyentes seleccionados de un átomo de halógeno (por ejemplo, átomo de flúor), un grupo ciano, un grupo hidroxilo, un grupo oxo y un grupo alquilo C₁₋₆ (por ejemplo, metilo), (4) un grupo alcoxi C₁₋₆-carbonilo (por ejemplo, metoxycarbonilo, etoxycarbonilo, isopropoxycarbonilo, ter-butoxycarbonilo) opcionalmente sustituido con 1 a 6 sustituyentes seleccionados de deuterio, un átomo de halógeno (por ejemplo, átomo de flúor) y un grupo arilo C₆₋₁₄ (por ejemplo, fenilo), (5) un grupo cicloalquil C₃₋₁₀-oxi-carbonilo (por ejemplo, ciclopropiloxycarbonilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de un grupo alquilo C₁₋₆ (por ejemplo, metilo), (6) un grupo aril C₆₋₁₄-carbonilo (por ejemplo, fenilcarbonilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de un átomo de halógeno (por ejemplo, átomo de flúor, átomo de cloro) y un grupo arilo C₆₋₁₄ (por ejemplo, fenilo), (7) un grupo aril C₆₋₁₄-oxi-carbonilo (por ejemplo, feniloxycarbonilo), (8) un grupo heterociclilcarbonilo aromático de 5 a 14 miembros (por ejemplo, furilcarbonilo, tienilcarbonilo, pirazolilcarbonilo, isoxazolilcarbonilo, piridilcarbonilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de un grupo alquilo C₁₋₆ (por ejemplo, metilo), (9) un grupo heterociclilcarbonilo no aromático de 3 a 14 miembros (por ejemplo, azetidilcarbonilo, oxetanilcarbonilo, pirrolidinilcarbonilo, tetrahidrofuranilcarbonilo, tetrahidropiranilcarbonilo, morfolinilcarbonilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de un grupo oxo, un grupo alquil C₁₋₆-carbonilo (por ejemplo, metilcarbonilo), un grupo alcoxi C₁₋₆-carbonilo (por ejemplo, ter-butoxycarbonilo) y un grupo alquil C₁₋₆-sulfonilo (por ejemplo, metilsulfonilo), (10) un grupo mono- o di-alquil C₁₋₆-carbamoilo (por ejemplo, metilcarbamoilo,

etilcarbamoílo, propilcarbamoílo, isopropilcarbamoílo, dimetilcarbamoílo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de un átomo de halógeno (por ejemplo, átomo de flúor), un grupo ciano, un grupo hidroxilo y un grupo alcoxi C₁₋₆ (por ejemplo, metoxi), (11) un grupo mono- o di-cicloalquil C₃₋₁₀-carbamoílo (por ejemplo, ciclopropilcarbamoílo), (12) un grupo mono- o di-aril C₆₋₁₄-carbamoílo (por ejemplo, fenilcarbamoílo), (13) un grupo alquil C₁₋₆-sulfonilo (por ejemplo, metilsulfonilo), (14) un grupo cicloalquil C₃₋₁₀-sulfonilo (por ejemplo, ciclopropilsulfonilo), (15) un grupo aril C₆₋₁₄-sulfonilo (por ejemplo, fenilsulfonilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno (por ejemplo, átomo de cloro), (16) un grupo heterociclil-sulfonilo (por ejemplo, tienilsulfonilo, pirazolilsulfonilo, imidazolilsulfonilo, piridilsulfonilo, dihidrocromenilsulfonilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de un grupo alquilo C₁₋₆ (por ejemplo, metilo), (17) un grupo mono- o di-alquil C₁₋₆-sulfamoílo (por ejemplo, dimetilsulfamoílo) o (18) un grupo alquil C₁₋₆-carbonil-carbonilo (por ejemplo, metilcarbonilcarbonilo);

R² es un grupo cicloalquilo C₃₋₆ (por ejemplo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo) o un grupo heterocíclico no aromático monocíclico saturado de 3 a 6 miembros (por ejemplo, pirrolidinilo, piperidinilo, dioxanilo), cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de (1) deuterio, (2) un átomo de halógeno (por ejemplo, átomo de flúor), (3) un grupo hidroxilo, (4) un grupo alquilo C₁₋₆ (por ejemplo, metilo, isopropilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de un átomo de halógeno (por ejemplo, átomo de flúor) y un grupo arilo C₆₋₁₄ (por ejemplo,

fenilo), (5) un grupo cicloalquilo C_{3-10} (por ejemplo, ciclohexilo), (6) un grupo alcoxi C_{1-6} (por ejemplo, metoxi) opcionalmente sustituido con un grupo cicloalquilo C_{3-10} (por ejemplo, ciclopropilo), (7) un grupo arilo C_{6-14} (por ejemplo, fenilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de un átomo de halógeno (por ejemplo, átomo de flúor, átomo de cloro), un grupo ciano, un grupo alquilo C_{1-6} (por ejemplo, metilo, etilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno (por ejemplo, átomo de flúor) y un grupo alcoxi C_{1-6} (por ejemplo, metoxi) opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno (por ejemplo, átomo de flúor), (8) un grupo aril C_{6-14} -oxi (por ejemplo, fenoxi), (9) un grupo tri-alquil C_{1-6} sililo (por ejemplo, ter-butil(dimetil)sililo) y (10) un grupo heterocíclico aromático de 5 a 14 miembros (por ejemplo, pirazolilo, tiazolilo, piridilo, pirimidinilo, quinazolinilo, benzotiazolilo, isoquinolinilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de un átomo de halógeno (por ejemplo, átomo de flúor, átomo de cloro), grupo alquilo C_{1-6} (por ejemplo, metilo) y un grupo alcoxi C_{1-6} (por ejemplo, metoxi); y

R^3 es un grupo alquilo C_{1-6} (por ejemplo, metilo) o un grupo mono- o di-alquil C_{1-6} -amino (por ejemplo, dimetilamino).

[0061]

[Compuesto I-3]

El compuesto (I), en donde R^1 es (1) un grupo alquil C_{1-6} -carbonilo (por ejemplo, metilcarbonilo) opcionalmente sustituido con un grupo hidroxilo, (2) un grupo cicloalquil C_{3-6} -carbonilo (por ejemplo, ciclopropancarbonilo), (3) un grupo alcoxi C_{1-6} -carbonilo (por ejemplo, metoxycarbonilo, isopropoxycarbonilo) o (4) un grupo mono- o di-alquil C_{1-6} -carbamoilo (por ejemplo, etilcarbamoilo);

R^2 es (A) un grupo cicloalquilo C_{3-6} (por ejemplo, ciclohexilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de (1) un grupo alquilo C_{1-6} (por ejemplo, isopropilo) y (2) un grupo arilo C_{6-14} (por ejemplo, fenilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de un átomo de halógeno (por ejemplo, átomo de flúor), un grupo alquilo C_{1-6} (por ejemplo, metilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno (por ejemplo, átomo de flúor) y un grupo alcoxi C_{1-6} (por ejemplo, metoxi) o (B) un grupo heterocíclico no aromático monocíclico saturado de 3 a 6 miembros (por ejemplo, piperidinilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de un grupo heterocíclico aromático de 5 a 14 miembros (por ejemplo, pirimidinilo); y

R^3 es un grupo alquilo C_{1-6} (por ejemplo, metilo) o un grupo di-alquil C_{1-6} -amino (por ejemplo, dimetilamino).

[0062]

[Compuesto I-4]

El compuesto (I), que es el compuesto de [7] mencionado con anterioridad.

[0063]

[Compuesto I-5]

El compuesto (I), en donde R^1 es

(1) un átomo de hidrógeno,
(2) un grupo alquil C_{1-6} -carbonilo opcionalmente sustituido con 1 a 7 sustituyentes seleccionados de (i) un átomo de halógeno, (ii) un grupo ciano, (iii) un grupo hidroxilo, (iv) un grupo cicloalquilo C_{3-10} , (v) un grupo alcoxi C_{1-6} , (vi) un grupo arilo C_{6-14} , (vii) un grupo aril C_{6-14} -oxi, (viii) un grupo heterocíclico aromático de 5 a 14 miembros opcionalmente sustituido con un grupo oxo, (ix) un grupo heterocicliloxi aromático de 5 a 14 miembros opcionalmente

sustituido con 1 a 3 grupos alquilo C_{1-6} , (x) un grupo alquil C_{1-6} -carbonilo, (xi) un grupo alcoxi C_{1-6} -carbonilo, (xii) un grupo alquil C_{1-6} -carboniloxi, (xiii) un grupo alquil C_{1-6} -sulfonilo, (xiv) un grupo mono- o di-alquil C_{1-6} -amino, (xv) un grupo alquil C_{1-6} -carbonilamino y (xvi) un grupo (alquil C_{1-6}) (alquil C_{1-6} -carbonil)amino,

(3) un grupo cicloalquil C_{3-10} -carbonilo opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de un átomo de halógeno, un grupo ciano, un grupo hidroxilo, un grupo oxo y un grupo alquilo C_{1-6} ,

(4) un grupo alcoxi C_{1-6} -carbonilo opcionalmente sustituido con 1 a 6 sustituyentes seleccionados de deuterio, un átomo de halógeno y un grupo arilo C_{6-14} ,

(5) un grupo cicloalquil C_{3-10} -oxi-carbonilo opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de un grupo alquilo C_{1-6} ,

(6) un grupo aril C_{6-14} -carbonilo opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de un átomo de halógeno y un grupo arilo C_{6-14} ,

(7) un grupo aril C_{6-14} -oxi-carbonilo,

(8) un grupo heterociclicarbonilo aromático de 5 a 14 miembros opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de un grupo alquilo C_{1-6} ,

(9) un grupo heterociclicarbonilo no aromático de 3 a 14 miembros opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de un grupo oxo, un grupo alquil C_{1-6} -carbonilo, un grupo alcoxi C_{1-6} -carbonilo y un grupo alquil C_{1-6} -sulfonilo,

(10) un grupo mono- o di-alquil C_{1-6} -carbamoilo opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de un átomo de halógeno, un grupo ciano, un grupo hidroxilo y un grupo alcoxi C_{1-6} ,

- (11) un grupo mono- o di-cicloalquil C₃₋₁₀-carbamoílo,
- (12) un grupo mono- o di-aril C₆₋₁₄-carbamoílo,
- (13) un grupo alquil C₁₋₆-sulfonilo,
- (14) un grupo cicloalquil C₃₋₁₀-sulfonilo,
- (15) un grupo aril C₆₋₁₄-sulfonilo opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno,
- (16) un grupo heterociclílico-sulfonilo opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de un grupo alquilo C₁₋₆,
- (17) un grupo mono- o di-alquil C₁₋₆-sulfamoílo o
- (18) un grupo alquil C₁₋₆-carbonil-carbonilo;

R² es un grupo cicloalquilo C₃₋₆ o un grupo heterocíclico no aromático monocíclico saturado de 3 a 6 miembros, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de

- (1) deuterio,
- (2) un átomo de halógeno,
- (3) un grupo hidroxilo,
- (4) un grupo alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de un átomo de halógeno y un grupo arilo C₆₋₁₄,
- (5) un grupo cicloalquilo C₃₋₁₀,
- (6) un grupo alcoxi C₁₋₆ opcionalmente sustituido con un grupo cicloalquilo C₃₋₁₀,
- (7) un grupo arilo C₆₋₁₄ opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de un átomo de halógeno, un grupo ciano, un grupo alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno, un grupo alcoxi C₁₋₆ opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno y un grupo hidroxilo,
- (8) un grupo aril C₆₋₁₄-oxi,
- (9) un grupo tri-alquil C₁₋₆-sililoxi,
- (10) un grupo heterocíclico aromático de 5 a 14 miembros

opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de un átomo de halógeno, un grupo alquilo C₁₋₆ y un grupo alcoxi C₁₋₆ y

(11) un grupo aril C₆₋₁₄-carbonilo; y

R³ es un grupo alquilo C₁₋₆ o un grupo mono- o di-alquil C₁₋₆-amino.

[0064]

[Compuesto I-6]

El compuesto (I), que es el compuesto de [8] mencionado con anterioridad.

[0065]

[Compuesto I-7]

El compuesto (I), en donde R¹ es

(1) un átomo de hidrógeno,

(2) un grupo alquil C₁₋₆-carbonilo opcionalmente sustituido con 1 a 7 sustituyentes seleccionados de (i) un átomo de halógeno, (ii) un grupo ciano, (iii) un grupo hidroxilo, (iv) un grupo ciclopropilo, (v) un grupo alcoxi C₁₋₆, (vi) un grupo fenilo, (vii) un grupo fenoxi, (viii) un grupo pirazolilo, un grupo tiazolilo, un grupo pirimidinilo o un grupo piridazinilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con un grupo oxo, (ix) un grupo pirazoliloxi opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de un grupo alquilo C₁₋₆, (x) un grupo alquil C₁₋₆-carbonilo, (xi) un grupo alcoxi C₁₋₆-carbonilo, (xii) un grupo alquil C₁₋₆-carboniloxi, (xiii) un grupo alquil C₁₋₆-sulfonilo, (xiv) un grupo mono- o di-alquil C₁₋₆-amino, (xv) un grupo alquil C₁₋₆-carbonilamino y (xvi) un grupo (alquil C₁₋₆)(alquil C₁₋₆-carbonil)amino,

(3) un grupo ciclopropancarbonilo, un grupo ciclobutancarbonilo, un grupo ciclopentancarbonilo o un grupo ciclohexancarbonilo, cada uno de los cuales está

opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de un átomo de halógeno, un grupo ciano, un grupo hidroxilo, un grupo oxo y un grupo alquilo C₁₋₆,

(4) un grupo alcoxi C₁₋₆-carbonilo opcionalmente sustituido con 1 a 6 sustituyentes seleccionados de deuterio, un átomo de halógeno y un grupo fenilo,

(5) un grupo ciclopropiloxycarbonilo opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de un grupo alquilo C₁₋₆,

(6) un grupo fenilcarbonilo opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de un átomo de halógeno y un grupo fenilo,

(7) un grupo feniloxycarbonilo,

(8) un grupo furilcarbonilo, un grupo tienilcarbonilo, un grupo pirazolilcarbonilo, un grupo isoxazolilcarbonilo o un grupo piridilcarbonilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos alquilo C₁₋₆,

(9) un grupo azetidilcarbonilo, un grupo oxetanilcarbonilo, un grupo pirrolidinilcarbonilo, un grupo tetrahydrofuranilcarbonilo, un grupo tetrahydropyranilcarbonilo o un grupo morfolinilcarbonilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de un grupo oxo, un grupo alquil C₁₋₆-carbonilo, un grupo alcoxi C₁₋₆-carbonilo y un grupo alquil C₁₋₆-sulfonilo,

(10) un grupo mono- o di-alquil C₁₋₆-carbamoilo opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de un átomo de halógeno, un grupo ciano, un grupo hidroxilo y un grupo alcoxi C₁₋₆,

(11) un grupo ciclopropilcarbamoilo,

(12) un grupo fenilcarbamoilo,

(13) un grupo alquil C₁₋₆-sulfonilo,

- (14) un grupo ciclopropilsulfonilo,
- (15) un grupo fenilsulfonilo opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno,
- (16) un grupo tienilsulfonilo, un grupo pirazolilsulfonilo, un grupo imidazolilsulfonilo, un grupo piridilsulfonilo o un grupo dihidrocromenilsulfonilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos alquilo C₁₋₆,
- (17) un grupo dimetilsulfamóilo o
- (18) un grupo alquil C₁₋₆-carbonil-carbonilo;

R² es un grupo ciclobutilo, un grupo ciclopentilo, un grupo ciclohexilo, un grupo pirrolidinilo, un grupo piperidinilo o un grupo dioxanilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de

- (1) deuterio,
- (2) un átomo de halógeno,
- (3) un grupo hidroxilo,
- (4) un grupo alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de un átomo de halógeno y un grupo fenilo,
- (5) un grupo ciclohexilo,
- (6) un grupo alcoxi C₁₋₆ opcionalmente sustituido con un grupo ciclopropilo,
- (7) un grupo fenilo opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de un átomo de halógeno, un grupo ciano, un grupo alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno, un grupo alcoxi C₁₋₆ opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno y un grupo hidroxilo,
- (8) un grupo fenoxi,
- (9) un grupo tri-alquil C₁₋₆-sililoxi,
- (10) un grupo pirazolilo, un grupo tiazolilo, un grupo piridilo, un grupo pirimidinilo, un grupo quinazolinilo, un

grupo benzotiazolilo o un grupo isoquinolinilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de un átomo de halógeno, un grupo alquilo C₁₋₆ y un grupo alcoxi C₁₋₆ y

(11) un grupo benzoílo; y

R³ es un grupo alquilo C₁₋₆ o un grupo mono- o di-alquil C₁₋₆-amino.

[0066]

[Compuesto I-8]

El compuesto (I), que es el compuesto de [9] mencionado con anterioridad.

[0067]

[Compuesto I-9]

Compuesto (I), que es el compuesto de [10] mencionado con anterioridad.

[0068]

[Compuesto I-10]

El compuesto (I), en donde R¹ es un grupo alcoxi C₁₋₆-carbonilo;

R² es un grupo ciclohexilo opcionalmente sustituido con un grupo fenilo; y

R³ es un grupo alquilo C₁₋₆.

[0069]

[Compuesto I-11]

El compuesto (I), en donde R¹ es un grupo alquil C₁₋₆-carbonilo opcionalmente sustituido con un grupo hidroxil;

R² es un grupo ciclohexilo opcionalmente sustituido con un grupo fenilo opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno; y

R³ es un grupo alquilo C₁₋₆.

[0070]

[Compuesto I-12]

El compuesto (I), en donde R^1 es un grupo mono- o di-
alquil C_{1-6} -carbamoílo;

R^2 es un grupo ciclohexilo opcionalmente sustituido con
un grupo alquilo C_{1-6} ; y

R^3 es un grupo alquilo C_{1-6} .

[0071]

Los ejemplos específicos de compuesto (I) incluyen los
compuestos de los Ejemplos 1 - 372 mencionados más abajo, de
los cuales son preferibles

(2R,3S)-N-etil-2-(((cis-4-
isopropilciclohexil)oxi)metil)-3-
((metilsulfonyl)amino)piperidin-1-carboxamida (Ejemplo 2),

N-((2R,3S)-1-acetil-2-(((cis-4-
fenilciclohexil)oxi)metil)piperidin-3-il)metansulfonamida
(Ejemplo 4),

(2R,3S)-3-((metilsulfonyl)amino)-2-(((cis-4-
fenilciclohexil)oxi)metil)piperidin-1-carboxilato de metilo
(Ejemplo 5),

N-((2R,3S)-1-acetil-2-(((cis-4-(3,5-
difluorofenil)ciclohexil)oxi)metil)piperidin-3-
il)metansulfonamida (Ejemplo 8),

(2R,3S)-2-(((cis-4-(2,5-
difluorofenil)ciclohexil)oxi)metil)-3-
((metilsulfonyl)amino)piperidin-1-carboxilato de metilo
(Ejemplo 11),

N-((2R,3S)-1-acetil-2-(((cis-4-(2,6-
difluorofenil)ciclohexil)oxi)metil)piperidin-3-
il)metansulfonamida (Ejemplo 14),

N-((2R,3S)-1-(ciclopropilcarbonil)-2-(((cis-4-(3-
fluorofenil)ciclohexil)oxi)metil)piperidin-3-
il)metansulfonamida (Ejemplo 16),

N-((2R,3S)-1-acetil-2-(((cis-4-(2,3-

difluorofenil)ciclohexil)oxi)metil)piperidin-3-il)metansulfonamida (Ejemplo 19),

(2R,3S)-2-(((cis-4-(2,3-difluorofenil)ciclohexil)oxi)metil)-3-((metilsulfonil)amino)piperidin-1-carboxilato de metilo (Ejemplo 20),

N-((2R,3S)-1-acetil-2-(((cis-4-(2,3,6-trifluorofenil)ciclohexil)oxi)metil)piperidin-3-il)metansulfonamida (Ejemplo 22),

N-((2R,3S)-1-acetil-2-(((cis-4-(2-(trifluorometil)fenil)ciclohexil)oxi)metil)piperidin-3-il)metansulfonamida (Ejemplo 24),

N-((2R,3S)-2-(((cis-4-(2,3-difluorofenil)ciclohexil)oxi)metil)-1-glicoloil)piperidin-3-il)metansulfonamida (Ejemplo 25),

N-((2R,3S)-1-(ciclopropilcarbonil)-2-(((cis-4-(2-metoxifenil)ciclohexil)oxi)metil)piperidin-3-il)metansulfonamida (Ejemplo 28),

(2R,3S)-3-((dimetilsulfamoyl)amino)-2-((1-(pirimidin-2-il)piperidin-4-il)oxi)metil)piperidin-1-carboxilato de isopropilo (Ejemplo 29),

(2R,3S)-N-etil-3-((metilsulfonil)amino)-2-(((cis-4-fenilciclohexil)oxi)metil)piperidin-1-carboxamida (Ejemplo 30),

N-((2R,3S)-1-(ciclopropilcarbonil)-2-(((cis-4-fenilciclohexil)oxi)metil)piperidin-3-il)metansulfonamida (Ejemplo 31),

(2R,3S)-3-((metilsulfonil)amino)-2-(((cis-4-(2-(trifluorometil)fenil)ciclohexil)oxi)metil)piperidin-1-carboxilato de metilo (Ejemplo 32),

N-((2R,3S)-2-(((cis-4-(3,5-difluorofenil)ciclohexil)oxi)metil)piperidin-3-

il)metansulfonamida (Ejemplo 7),
 N-((2R,3S)-2-(((cis-4-(2,6-difluorofenil)ciclohexil)oxi)metil)piperidin-3-il)metansulfonamida (Ejemplo 13),
 N-(2-(((cis-4-(3-fluorofenil)ciclohexil)oxi)metil)piridin-3-il)metansulfonamida (Ejemplo 15) y
 N-((2R,3S)-1-glicoloil-2-(((cis-4-(2,3,6-trifluorofenil)ciclohexil)oxi)metil)piperidin-3-il)metansulfonamida (Ejemplo 340).
 [0072]

Como una sal de un compuesto representado por la fórmula (I), es preferible una sal farmacéuticamente aceptable, y los ejemplos de dicha sal incluyen una sal con base inorgánica, una sal con base inorgánica, una sal con ácido inorgánico, una sal con ácido orgánico, una sal con aminoácido básico o ácido, y similares.

Los ejemplos preferidos de la sal con base inorgánica incluyen sales de metales alcalinos tales como sal de sodio, sal de potasio y similares, sales de metales alcalinotérreos tales como sal de calcio, sal de magnesio y similares, sal de aluminio, sal de amonio y similares.

Los ejemplos preferidos de la sal con base orgánica incluyen sales con trimetilamina, trietilamina, piridina, picolina, etanolamina, dietanolamina, trietanolamina, trometamina[tris(hidroximetil)metilamina], ter-butilamina, ciclohexilamina, bencilamina, diciclohexilamina, N,N-dibenciletilendiamina y similares.

Los ejemplos preferidos de la sal con ácido inorgánico incluyen las sales con ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido nítrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico y similares.

Los ejemplos preferidos de la sal con ácido orgánico

incluyen sales con ácido fórmico, ácido acético, ácido trifluoracético, ácido ftálico, ácido fumárico, ácido oxálico, ácido tartárico, ácido maleico, ácido cítrico, ácido succínico, ácido málico, ácido metanosulfónico, ácido bencensulfónico, ácido p-toluensulfónico y similares.

Los ejemplos preferidos de la sal con aminoácido básico incluyen las sales con arginina, lisina, ornitina y similares.

Los ejemplos preferidos de la sal con aminoácido ácido incluyen las sales con ácido aspártico, ácido glutámico y similares.

[0073]

El compuesto (I) puede utilizarse como un profármaco. La expresión "profármaco del compuesto (I)" se refiere a un compuesto que es convertido en el compuesto (I) de la presente invención mediante una reacción debida a una enzima, un ácido gástrico, etc. bajo la condición fisiológica en el cuerpo viviente, es decir, un compuesto se convierte en el compuesto (I) de la presente invención por oxidación, reducción, hidrólisis, etc. de acuerdo con una enzima; un compuesto que se convierte en el compuesto (I) de la presente invención por hidrólisis etc., debido a ácido gástrico, etc.

Un profármaco del compuesto (I) puede ser un compuesto obtenido sometiendo un grupo amino en el compuesto (I) a una acilación, alquilación o fosforilación (por ejemplo, un compuesto obtenido sometiendo un grupo amino en el compuesto (I) a una eicosanoilación, alanilación, pentilaminocarbonilación, (5-metil-2-oxo-1,3-dioxolen-4-il)metoxycarbonilación, tetrahidrofuranilación, pirrolidilmetilación, pivaloiloximetilación y ter-butilación, etc.); un compuesto obtenido sometiendo un grupo hidroxilo en el compuesto (I) a una acilación, alquilación, fosforilación

o boración (por ejemplo, un compuesto obtenido sometiendo un grupo hidroxilo en el compuesto (I) a una acetilación, palmitoilación, propanoilación, pivaloilación, succinilación, fumarilación, alanilación, dimetilaminometilcarbonilación, etc.); un compuesto obtenido sometiendo un grupo carboxilo en el compuesto (I) a una esterificación o amidación (por ejemplo, un compuesto obtenido sometiendo un grupo carboxilo en el compuesto (I) a una etil esterificación, fenil esterificación, carboximetil esterificación, dimetilaminometil esterificación, pivaloiloiloximetil esterificación, etoxycarboniloietil esterificación, ftalidil esterificación, (5-metil-2-oxo-1,3-dioxolen-4-il)metil esterificación, ciclohexiloxycarboniletil esterificación y metilamidación, etc.) y similares. Cualquiera de estos compuestos puede producirse a partir del compuesto (I) mediante un método de por sí.

[0074]

Un profármaco para el compuesto (I) también puede ser uno que se convierte en el compuesto (I) bajo una condición fisiológica, tal como los que se describen en: IYAKUHIIN no KAIHATSU (Development of Pharmaceuticals), Vol. 7, Design of Molecules, p.163-198, Published by HIROKAWA SHOTEN (1990).

En la presente memoria descriptiva, un profármaco puede formar una sal, y como una sal de este tipo, pueden mencionarse los ejemplificados como una sal del compuesto representado por la fórmula (I).

El compuesto (I) puede estar etiquetado con un isótopo (por ejemplo, ^3H , ^{13}C , ^{14}C , ^{18}F , ^{35}S , ^{125}I) y similares.

El compuesto (I) etiquetado con un isótopo o sustituido por un isótopo, puede utilizarse, por ejemplo, como un trazador utilizado para PET ((Positron Emission Tomography, Tomografía por Emisión de Positrones), y es útil en el campo

de los diagnósticos médicos y similares.

Por otra parte, el compuesto (I) puede ser un hidrato o un no hidrato, o un no solvato (por ejemplo, anhídrido), o un solvato (por ejemplo, hidrato).

El término "compuesto (I)" también abarca una forma de conversión deuterio en donde el ^1H se convierte en $^2\text{H(D)}$.

Por otra parte, el compuesto (I) puede ser un cocrystal farmacéuticamente aceptable o sal cocrystal. La expresión "cocrystal o sal cocrystal" se refiere a una sustancia cristalina constituida con dos o más sólidos especiales a temperatura ambiente, cada una de los cuales tiene propiedades físicas diferentes (por ejemplo, estructura, punto de fusión, calor de fusión, higroscopicidad, solubilidad y estabilidad). El cocrystal o sal de cocrystal puede producirse mediante un método de cocrystalización de por sí conocido.

[0075]

El compuesto (I) o un profármaco del mismo (que en lo que sigue lleva a veces la designación abreviada de "el compuesto de la presente invención") presenta una baja toxicidad y puede utilizarse tal cual o en la forma de una composición farmacéutica (que también lleva la denominación de medicamento) mediante su mezclado con un vehículo farmacológicamente aceptable, etc., a mamíferos (por ejemplo, humanos, ratones, ratas, conejos, perros, gatos, bovinos, equinos, porcinos, monos) como un agente para la profilaxis o tratamiento de diversas enfermedades que se mencionan más abajo.

Como vehículos farmacéuticamente aceptables, pueden utilizarse diversas sustancias portadoras orgánicas o inorgánicas de uso convencional como materiales de preparación. Los mismos se incorporan como excipientes,

lubricantes, aglutinantes y desintegrantes para preparaciones sólidas; o solventes, agentes de solubilización, agentes de suspensión, agente de isotonicidad, tampones y agentes calmantes o tranquilizantes para preparaciones líquidas; y similares; y aditivos de preparación tales como agentes de conservación, agentes antioxidantes, agentes colorantes, agentes de endulzamiento y similares, que pueden añadirse en la medida de lo necesario.

[0076]

Los ejemplos preferidos de excipientes incluyen lactosa, sacarosa, D-manitol, D-sorbitol, almidón, almidón gelatinizado, dextrina, celulosa cristalina, hidroxipropilcelulosa de baja sustitución, carboxi, etilcelulosa de sodio, goma arábiga, pululano, ácido silícico anhidro liviano, silicato de aluminio sintético y metasilicato de magnesio aluminio.

Los ejemplos preferidos del lubricante incluyen estearato de magnesio, estearato de calcio, talco y sílice coloidal.

Los ejemplos preferidos del aglutinante incluyen almidón gelatinizado, sacarosa, gelatina, goma arábiga, metilcelulosa, carboximetilcelulosa, sodio carboximetilcelulosa, celulosa cristalina, sacarosa, D-manitol, trehalosa, dextrina, pululano, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa y polivinilpirrolidona.

Los ejemplos preferidos del desintegrante incluyen lactosa, sacarosa, almidón, carboximetilcelulosa, calcio carboximetilcelulosa, croscarmelosa sodio, sodio carboximetilalmidón, ácido silícico anhidro liviano e hidroxipropilcelulosa de baja sustitución.

Los ejemplos preferidos del solvente incluyen agua para

inyecciones, salmuera fisiológica, solución de Ringer, alcohol, propilenglicol, polietilenglicol, aceite de sésamo, aceite de maíz, aceite de oliva y de aceite de semillas de algodón.

Los ejemplos preferidos del agente de solubilización incluyen polietilenglicol, propilenglicol, D-manitol, trehalosa, benzoato de bencilo, etanol, trisaminometano, colesterol, trietanolamina, carbonato de sodio, citrato de sodio, salicilato de sodio y acetato de sodio.

Los ejemplos preferidos del agente de suspensión incluyen agentes tensioactivos tales esteariltrietaolamina, lauril sulfato de sodio, aminopropionato de laurilo, lecitina, cloruro de benzalconio, cloruro de benzetonio, glicerol monoestearato y similares; polímeros hidrófilos tales como poli(vinil alcohol), polivinilpirrolidona, carboximetilcelulosa sodio, metilcelulosa, hidroximetilcelulosa, hidroxietilcelulosa, hidroxipropilcelulosa y similares, polisorbatos; y polioxietileno aceite de castor hidrogenado.

Los ejemplos preferidos del aceite de isotonicidad incluyen cloruro de sodio, glicerol, D-manitol, D-sorbitol y glucosa.

Los ejemplos preferidos del tampón incluyen tampones fosfato, acetato, carbonato, citrato, etc.

Los ejemplos preferidos del agente calmante incluyen alcohol bencílico.

Los ejemplos preferidos del agente de conservación incluyen esterres de p-oxibenzoato, clorobutanol, alcohol bencílico, alcohol fenético, ácido deshidroacético y ácido sórbico.

Los ejemplos preferidos del agente antioxidante incluyen sales sulfito y sales ascorbato.

Los ejemplos preferidos del agente colorante incluyen colorantes de bitumen acuosos aptos para alimentos (por ejemplo, colorantes para alimentos tales como Food Color Red Nos. 2 y 3, Food Color Yellow Nos. 4 y 5, Food Color Blue Nos. 1 y 2 y colorantes similares para alimentos), tintes laca insolubles en agua (por ejemplo, sal de aluminio del colorante brea acuoso apto para alimentos), tintes naturales (por ejemplo, β -caroteno, clorofila, óxido de hierro rojo) y similares.

Los ejemplos preferidos del agente endulzante incluyen sacarina sodio, glicirrinato dipotásico, aspartamo y estevia.
[0077]

Los ejemplos de la forma de dosificación de la composición farmacéutica arriba mencionada incluyen preparaciones orales tales como comprimidos (lo que incluye comprimidos recubiertos con azúcar, comprimidos recubiertos con una película, comprimidos sublinguales, comprimidos de desintegración oral), cápsulas (lo que incluye cápsulas blandas, microcápsulas), gránulos, polvos, pastillas, jarabes, emulsiones, suspensiones, películas (por ejemplo, películas de desintegración oral) y similares; y agentes parenterales tal como para inyecciones (por ejemplo, inyección subcutánea, inyección intravenosa, inyección intramuscular, inyección intraperitoneal, infusión por goteo), preparaciones externas (por ejemplo, preparación dérmica, ungüento), supositorios (por ejemplo, supositorio rectal, supositorio vaginal), pellas, preparados nasales, preparados pulmonares (inhalantes), gotas oftálmicas y similares, que pueden administrarse de manera respectiva y segura por vía oral o parenteral (por ejemplo, administración tópica, rectal, intravenosa).

Estos preparados pueden ser un preparado de control de

la liberación (por ejemplo, una microcápsula de liberación sostenida), tal como un preparado de liberación inmediata, un preparado de liberación sostenida, y similares.

[0078]

La composición farmacéutica puede producirse de acuerdo con un método convencionalmente utilizado en el campo de las formulaciones farmacéuticas, por ejemplo, el método descrito en la Japanese Pharmacopoeia, y similares.

Si bien el contenido del compuesto de la presente invención en la composición farmacéutica de la presente invención varía en función de la forma de dosificación, la dosis de la presente invención y similares, es de por ejemplo 0,1 a 100 % en peso.

Si se produce un preparado oral, el recubrimiento puede aplicarse cuando sea necesario para los fines del enmascarado del sabor, solubilidad entérica o sustentabilidad.

[0079]

Los ejemplos de la base de recubrimiento utilizada para recubrir incluyen una base de recubrimiento de azúcar, una base de recubrimiento de película soluble en agua, una base de recubrimiento de película entérica, y una base de recubrimiento de película de liberación prolongada.

Como base de recubrimiento de azúcar, se utiliza sacarosa, y uno o más tipos seleccionados entre talco, carbonato de calcio precipitado, gelatina, goma arábiga, pululano, cera de carnauba y similares, pueden además utilizarse de manera combinada.

Los ejemplos de base de recubrimiento de película soluble en agua incluyen polímeros de celulosa tales como hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxietilcelulosa, metilhidroxietilcelulosa y similares; polímeros sintéticos tales como dietilaminoacetato de

polivinilacetal, copolímero de metacrilato de aminoalquilo E [Eudragit E (marca comercial)], polivinilpirrolidona y similares; y polisacáridos tales como pululano y similares.

Los ejemplos de base de recubrimiento de película entérica incluyen polímeros de celulosa tales como hidroxipropilmetilcelulosa ftalato, hidroxipropilmetilcelulosa acetato succinato, carboximetiletilcelulosa, celulosa acetato ftalato y similares; polímeros ácido acrílico tales como copolímero de ácido metacrílico L [Eudragit L (marca comercial)], copolímeros de ácido metacrílico LD [Eudragit L-30D-55 (marca comercial)], copolímero de ácido metacrílico S [Eudragit S (marca comercial)] y similares; y sustancias de presentación natural tales como goma laca y similares.

Los ejemplos de la de la base de recubrimiento de película de liberación prolongada incluyen polímeros de celulosa tales como etilcelulosa y similares; y polímeros de ácido acrílico tales como copolímero de metacrilato de aminoalquilo RS [Eudragit RS (marca comercial)], una suspensión de copolímero de acrilato de etilo-metacrilato de etilo[Eudragit NE (marca comercial)] y similares.

Pueden utilizarse dos o más tipos de las bases de recubrimiento arriba mencionados en una mezcla en una relación adecuada. Además, por ejemplo, También pueden utilizarse agentes protectores contra la luz tales óxido de titanio, óxido férrico rojo y similares, durante el recubrimiento.

[0080]

Ya que el compuesto de la presente invención presenta una baja toxicidad (por ejemplo, toxicidad aguda, toxicidad crónica, toxicidad genética, toxicidad reproductiva, cardiotoxicidad, carcinogenicidad) y menos efectos laterales,

se lo puede utilizar como un agente profiláctico terapéutico, o como agente de diagnóstico para diversas enfermedades en mamíferos (por ejemplo, humanos, bovinos, equinos, perros, gatos, monos, ratones, ratas).

[0081]

Se ha considerado que los receptores de orexina de tipo 2 intervienen en una amplia gama de funciones biológicas. Esto sugiere que este receptor desempeña un papel en diversos procesos patológicos en humanos o en otras especies. El compuesto de la presente invención es útil para tratar, prevenir, o producir una mejoría en el riesgo de uno o más de los siguientes síntomas o enfermedades de diversas enfermedades neurológicas y psiquiátricas asociadas con uno o más receptores de la orexina de tipo 2. Es decir, narcolepsia, hipersomnia idiopática, hipersomnia, síndrome de apnea del sueño, síndrome de narcolepsia acompañado por síntomas de tipo narcolepsia, síndrome de hipersomnia acompañado por hipersomnia diurna (por ejemplo, síndrome de Kleine Levin, depresión mayor con hipersomnia, demencia de cuerpo de Lewy, enfermedad de Parkinson, parálisis supranuclear progresiva, síndrome de Prader-Willi, síndrome de Mobius, síndrome de hipoventilación, enfermedad de tipo C de Niemann-Pick, confusión cerebral, infarto cerebral, tumor cerebral, distrofia muscular, esclerosis múltiple, encefalomiелitis diseminada aguda, síndrome de Guillain-Barre, encefalitis de Rasmussen, encefalitis de Wernicke, encefalitis límbica, encefalopatía de Hashimoto), coma, pérdida de conciencia, obesidad (por ejemplo, mastocitosis maligna, obesidad exógena, obesidad hiperinsulinar, obesidad hiperplásmica, adiposidad hipofiseal, obesidad hipoplásmica, obesidad hipotiroidea, obesidad hipotalámica, obesidad sintomática, obesidad infantil, obesidad del cuerpo superior,

obesidad alimentaria, obesidad hipogonadal, mastocitosis sistémica, obesidad simple, obesidad central), síndrome de resistencia a la insulina, Alzheimer, trastorno de la conciencia tal como coma y similares, efectos secundarios y complicaciones debidos a la anestesia, trastorno del sueño, problema del sueño, insomnio, sueño intermitente, mioclono nocturno, interrupción REM del sueño, descompensación horaria, síndrome de descompensación horaria, trastorno del sueño por trabajos alternados, trastorno del sueño, terror nocturno, depresión, depresión mayor, trastorno de sonambulismo, enuresis, trastornos del sueño, los trastornos que experimentan los pacientes de Alzheimer al atardecer, las enfermedades asociadas con el ritmo circadiano, fibromialgia, condición que surge de una declinación en la calidad del sueño, exceso de alimentación, trastornos de alimentación compulsivo obsesivo, enfermedad relacionada con la obesidad, hipertensión, diabetes, elevada concentración de insulina en el plasma y resistencia a la insulina, hiperlipidemia, hiperlipemia, cáncer de endometrio, cáncer de mama, cáncer de próstata, cáncer colorrectal, cáncer, osteoartritis, apnea obstructiva del sueño, colelitiasis, piedras vesiculares, enfermedad cardíaca, frecuencia cardíaca anormal, arritmia, infarto de miocardio, insuficiencia cardíaca congestiva, insuficiencia cardíaca, enfermedad de las coronarias, trastorno cardiovascular, muerte súbita, enfermedad policisticovariana, craneofaringioma, síndrome de Prader-Willi, síndrome de Froelich, deficiencia en hormona del crecimiento, estatura corta mutante normal, síndrome de Turner, niños que sufren de leucemia linfoblástica aguda, síndrome X, anormalidad de las hormonas reproductivas, fertilidad declinante, infertilidad, declinación de la función gonadal masculina, disfunción sexual y reproductiva

tal como el hirsutismo mujer hombre, defectos fetales debido a la obesidad de mujeres embarazadas, trastornos de la motilidad gastrointestinal tales como reflujo gastroesofágico relacionado con la obesidad, síndrome de hipoventilación de obesidad (síndrome Pickwick), enfermedades respiratorias tales como disnea, inflamación tal como inflamación sistémica del sistema vascular, arteriosclerosis, hipercolesterolemia, hiperuricemia, dolor de la parte baja de la espalda, enfermedad de la vesícula biliar, gota, cáncer de riñón, riesgo de resultados secundarios de la obesidad, tal como la disminución del riesgo de hipertrofia ventricular izquierda y derecha, migraña, dolor de cabeza, dolor neuropático, Enfermedad de Parkinson, psicosis, esquizofrenia, rubor facial, enfermedades del sistema genital/urinario, sudores nocturnos, enfermedades del sistema genital/urinario, enfermedades relacionados con la función sexual o con la fertilidad, trastorno distímico, trastorno bipolar, trastorno bipolar I, trastorno bipolar II, trastorno ciclotímico, trastorno de estrés agudo, agorafobia, trastorno generalizado de ansiedad, trastorno obsesivo, ataque de pánico, trastorno de pánico, trastorno de estrés postraumático, trastorno de la ansiedad por separación, fobia social, trastorno de ansiedad, trastornos neurológicos y psiquiátricos agudos tales como cirugía de bypass cardíaco y déficit cerebral postrasplante, accidente cerebrovascular, accidente isquémico, isquemia cerebral, trauma de la médula espinal, trauma de cabeza, hipoxia perinatal, paro cardíaco, lesión del nervio hipoglucémico, corea de Huntington, esclerosis amiotrófica lateral, esclerosis múltiple, daño ocular, retinopatía, deterioro cognitivo, espasmos musculares, epilepsia, trastornos asociados con la espasticidad muscular, delirio, trastorno amnésico, declinación cognitiva relacionada con la

edad, trastorno esquizoafectivo, trastorno alucinatorio, adicción a las drogas, disquinesia, síndrome de fatiga crónica, fatiga, síndrome de parkinsonismo inducido por medicación, síndrome de Jill-do La Tourette, corea, mioclono, tic, síndrome de las piernas inquietas, distonía, disquinesia, AHDHD (attention deficit hyperactivity disorder, trastorno de hiperactividad de déficit de atención), trastornos del comportamiento, incontinencia urinaria, síntomas de abstinencia, neuralgia del trigémino, pérdida de la audición, acufeno, lesión de los nervios, retinopatía, degeneración macular, vómitos, edema cerebral, dolor, dolor de los huesos, artralgia, dolor de dientes, cataplejía, y TBI (traumatic brain injury, lesión cerebral traumática).

[0082]

En particular, el compuesto de la presente invención es útil como un fármaco terapéutico o profiláctico para narcolepsia, hipersomnia idiopática, hipersomnia, síndrome de apnea del sueño, síndrome de narcolepsia acompañado por síntomas de tipo narcolepsia, síndrome de hipersomnia acompañado por hipersomnia diurna (por ejemplo, Enfermedad de Parkinson, síndrome de Guillain-Barre y síndrome de Kleine Levin), Alzheimer, obesidad, síndrome de la resistencia a la insulina, insuficiencia cardíaca, enfermedades relacionadas con la pérdida de masa ósea, sepsis, trastorno de la conciencia tal como coma y similares, efectos secundarios y complicaciones debidas a la anestesia, y similares, o antagonista de un anestésico.

[0083]

Si bien la dosis del compuesto de la presente invención varía en función del sujeto receptor de la administración, vía de administración, enfermedad apuntada, síntoma y similares, por ejemplo, cuando el compuesto de la presente

invención se administra oralmente o parenteralmente a un paciente adulto, su dosis es de ejemplo, aproximadamente 0,01 a 100 mg/kg de peso corporal por dosis, preferiblemente de 0,1 a 50 mg/kg de peso corporal por dosis y más preferiblemente de 0,5 a 20 mg/kg de peso corporal por dosis. Es deseable que esta cantidad se administre en de una a tres porciones por día.

[0084]

El compuesto de la presente invención se puede usar en combinación con otros fármacos (de ahora en más en presente, abreviado como fármaco concomitante).

Mediante la combinación del compuesto de la presente invención con un fármaco concomitante, puede lograrse un efecto superior, por ejemplo:

- (1) es posible reducir la dosis en comparación con la administración individual del compuesto de la presente invención o de un fármaco concomitante;
- (2) el fármaco a ser combinado con el compuesto de la presente invención puede seleccionarse de acuerdo con la condición del paciente (caso moderado, caso severo, y similares);
- (3) es posible prolongar el período de tratamiento mediante la selección de un fármaco concomitante que tiene un mecanismo de acción diferente del de los compuestos de la presente invención;
- (4) es posible diseñar un efecto de tratamiento prolongado mediante la selección de un fármaco comitente que tiene un mecanismo de acción diferente del aquel del compuesto de la presente invención;
- (5) pueden lograrse un efecto sinérgico mediante la utilización combinada del compuesto de la presente invención con un fármaco contaminante, y similares.

[0085]

En la presente memoria descriptiva, el compuesto de la presente invención con un fármaco concomitante utilizado de manera combinada, recibe la denominación de "agente combinado de la presente invención".

Cuando se utilice el agente combinado de la presente invención, el momento de la administración del compuesto de la presente invención y del fármaco concomitante no presenta restricciones, y el compuesto de la presente invención o una composición farmacéutica de él o el fármaco concomitante o la composición del mismo, pueden administrarse un a sujeto de administración de manera simultánea, o se pueden administrar en momentos diferentes. La dosificación del fármaco concomitante puede determinarse de acuerdo con la dosis clínicamente utilizada y puede seleccionarse en función del paciente, de la vía de administración, enfermedad, combinación y similares.

El modo de administración del agente combinado de la presente invención y el fármaco concomitante no presenta restricciones particulares, y puede ser suficiente que el compuesto de la presente invención y el fármaco concomitante sólo puedan ser combinados en administración. Los ejemplos de tal modo de administración incluyen lo siguiente:

(1) administración de un preparado individual obtenido mediante procesamiento combinado del compuesto de la presente invención con el fármaco concomitante; (2) administración simultánea de dos tipos de preparado del compuesto de la presente invención junto con el fármaco concomitante, que han sido producidos por separado, por la misma vía de administración; (3) administración de dos tipos de preparados del compuesto de la presente invención y del fármaco concomitante, que han sido producidos por separado, por la

misma vía de administración y de una manera escalonada; (4) administración simultánea de dos tipos de preparado del compuesto de la presente invención con el fármaco concomitante, que han sido producidos por separado, a través de diferentes vías de administración; (5) administración de dos tipos de preparados del compuesto de la presente invención con el fármaco concomitante, que han sido producidos por separado, por diferentes vías de administración y de una manera escalonada en el tiempo (por ejemplo, administración en el orden del compuesto en la presente invención y del fármaco concomitante, o inversamente), y similares.

La dosis del fármaco concomitante se puede determinar apropiadamente en base a la dosis empleada en situaciones clínicas. La relación de mezcla del compuesto de la presente invención y un fármaco concomitante se puede determinar apropiadamente según el sujeto de administración, la vía de administración, la enfermedad diana, el síntoma, la combinación, y similares.

Por ejemplo, el contenido del compuesto de la presente invención en el agente de combinación de la presente invención difiere en cuanto al preparado y usualmente es de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 100 % en peso, preferentemente de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 50 % en peso, más preferentemente de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 20 en peso, referido al preparado completo.

El contenido de forma concomitante en el agente combinado de la presente invención difiere en función de la forma del preparado y usualmente es de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 100 % en peso, con preferencia, de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 50 % en peso, más preferentemente de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 20 %

en peso, referido al peso total de la preparación.

El contenido de los aditivos tales como un portador y similares en el agente combinado de la presente invención difiere en función de la forma del preparado y usualmente es de aproximadamente 99,99 % en peso, preferentemente de aproximadamente 10 a aproximadamente 90 % en peso, referido al preparado.

Similares contenidos se pueden emplear incluso cuando el compuesto de la presente invención y un fármaco concomitante se formulan por separado en preparaciones.

[0086]

Los ejemplos del fármaco concomitante incluyen, pero sin limitación, los siguientes. Un fármaco terapéutico para narcolepsia (por ejemplo, metilfenidato, anfetamina, pemolina, fenelzina, protriptilina, oxibato de sodio, modafinilo, cafeína), fármaco antiobesidad (anfetamina, benzfetamina, bromocriptina, bupropiona, dietilpropiona, exenatida, fenfluramina, liotironina, liraglutida, mazindol, metanfetamina, octreotida, octreotida, orlistat, fendimetrazina, fendimetrazina, fenmetrazina, fentermina, Qnexa (marca registrada), fenilpropanolamina, pramlintida, propilhexedrina, leptina recombinante, sibutramina, topiramato, zimelidina, zonisamida, Lorcaserina, metformina), inhibidor de acetilcolina esterasa (por ejemplo, donepezilo, rivastigmina, galantamina, zanapezilo, idebenona, tacrina), agente antidemencia (por ejemplo, memantina), inhibidor de producción de proteína β amiloide, secreción, acumulación, agregación y/o deposición, inhibidor de β secretasa (por ejemplo,

6-(4-bifenilil)metoxi-2-[2-(N,N-dimetilamino)etil]tetralina,	6-(4-bifenilil)metoxi-2-(N,N-dimetilamino)metiltetralina,
6-(4-bifenilil)metoxi-2-(N,N-dipropilamino)metiltetralina,	2-(N,N-dimetilamino)metil-6-

(4'-metoxibifenil-4-il)metoxitetralina, 6-(4-bifenilil)metoxi-2-[2-(N,N-dietilamino)etil]tetralina, 2-[2-(N,N-dimetilamino)etil]-6-(4'-metilbifenil-4-il)metoxitetralina, 2-[2-(N,N-dimetilamino)etil]-6-(4'-metoxibifenil-4-il)metoxitetralina, 6-(2',4'-dimetoxibifenil-4-il)metoxi-2-[2-(N,N-dimetilamino)etil]tetralina, 6-[4-(1,3-benzodioxol-5-il)fenil]metoxi-2-[2-(N,N-dimetilamino)etil]tetralina, 6-(3',4'-dimetoxibifenil-4-il)metoxi-2-[2-(N,N-dimetilamino)etil]tetralina, una de sus formas ópticamente activas, una de sus sales y uno de sus hidratos, OM99-2 (WO01/00663)), inhibidor de γ secretasa, inhibidor de la agregación de proteína β amiloide (por ejemplo, PTI-00703, ALZHEMED (NC-531), PPI-368 (publicación nacional de la solicitud de patente internacional N.º 11-514333), PPI-558 (publicación nacional de la solicitud de patente internacional N.º 2001-500852), SKF-74652 (Biochem. J. (1999), 340(1), 283-289)), vacuna β amiloide, enzima degradante de la β amiloide, y similares, mejorador de la función cerebral (por ejemplo, aniracetam, nicergolina), fármaco terapéutico para enfermedad de Parkinson [(por ejemplo, agonista del receptor de dopamina (por ejemplo, L-DOPA, bromocriptina, pergolida, talipexol, pramipexol, cabergolina, amantadina), inhibidor de la enzima monoamina oxidasa (MAO) (por ejemplo, deprenilo, selegilina, remacemida, riluzol), agente anticolinérgico (por ejemplo, trihexifenidilo, biperideno), inhibidor de COMT (por ejemplo, entacapona)], fármaco terapéutico para esclerosis lateral amiotrófica (por ejemplo, riluzol, etc., factor neurotrófico), fármaco terapéutico para comportamiento anormal que acompaña el progreso de demencia, deambular, y similares (por ejemplo, fármaco sedante, ansiolítico), inhibidor de la apoptosis (por ejemplo, CPI-1189, IDN-6556,

CEP-1347), diferenciación neuronal, promotor de la regeneración (por ejemplo, leteprinim, xaliprodeno; SR-57746-A), SB-216763, Y-128, VX-853, prosaptida, 5,6-dimetoxi-2-[2,2,4,6,7-pentametil-3-(4-metilfenil)-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il]isoindolina, 5,6-dimetoxi-2-[3-(4-isopropilfenil)-2,2,4,6,7-pentametil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il]isoindolina, 6-[3-(4-isopropilfenil)-2,2,4,6,7-pentametil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il]-6,7-dihidro-5H-[1,3]dioxolo[4,5-f]isoindol y una forma ópticamente activa, su sal o hidrato), agentes antiinflamatorios no esteroides (meloxicam, tenoxicam, indometacina, ibuprofeno, celecoxib, rofecoxib, aspirina, indometacina, etc.), fármaco esteroide (dexametasona, hexestrol, acetato de cortisona, etc.), fármaco antirreumático modificador de la enfermedad (DMARDs), fármaco anticitoquina (por ejemplo, inhibidor de TNF, inhibidor de MAP quinasa), agente terapéutico para incontinencia, micción frecuente (por ejemplo, clorhidrato de flavoxato, clorhidrato de oxibutinina, clorhidrato de propiverina), inhibidor de fosfodiesterasa (por ejemplo, sildenafil(citrato)), agonista de dopamina (por ejemplo, apomorfina), fármacos antiarritmia (por ejemplo, mexiletina), hormona sexual o uno de sus derivados (por ejemplo, progesterona, estradiol, benzoato de estradiol), agente terapéutico para osteoporosis (por ejemplo, alfacalcidol, calcitriol, elcatonina, calcitonina de salmón, estriol, ipriflavona, pamidronate disódico, alendronato de sodio hidratado, incadronato disódico), hormona paratiroidea (PTH), antagonistas del receptor de calcio, fármaco terapéutico para insomnio (por ejemplo, medicamento de benzodiazepinas, medicamento no de benzodiazepinas, agonista de melatonina, antagonistas del receptor de orexina), fármaco terapéutico para esquizofrenia

(por ejemplo, agentes antipsicóticos típicos tales como haloperidol, y similares; agentes antipsicóticos atípicos tales como clozapina, olanzapina, risperidona, aripiprazol, y similares; medicamento que actúa sobre el receptor metabotrópico de glutamato o receptor de glutamato de tipo conjugado con el canal iónico; inhibidor de fosfodiesterasa), medicamento de benzodiazepinas (clordiazepóxido, diazepam, clorazepato de potasio, lorazepam, clonazepam, alprazolam, etc.), inhibidor del canal de calcio de tipo L (pregabalina, etc.), antidepresivo tricíclico o tetracíclico (clorhidrato de imipramina, clorhidrato de amitriptilina, clorhidrato de desipramina, clorhidrato de clomipramina, etc.), inhibidor selectivo de recaptación de serotonina (maleato de fluvoxamina, clorhidrato de fluoxetina, bromhidrato de citalopram, clorhidrato de sertralina, clorhidrato de paroxetina, oxalato de escitalopram, etc.), inhibidor de la recaptación de serotonina-noradrenalina (clorhidrato de venlafaxina, clorhidrato de duloxetina, clorhidrato de desvenlafaxina, etc.), inhibidor de la recaptación de noradrenalina (mesilato de reboxetina, etc.), mirtazapina, clorhidrato de trazodona, clorhidrato de nefazodona, clorhidrato de bupropiona, maleato de setiptilina, agonista de 5-HT_{1A}, (clorhidrato de buspirona, citrato de tandospirona, clorhidrato de osemotano, etc.), antagonista de 5-HT_{2A}, agonista inverso de 5-HT_{2A}, antagonista de 5-HT₃ (ciamemazina, etc.), inhibidor no selectivo β del corazón (clorhidrato de propranolol, clorhidrato de oxprenolol, etc.), antagonista de histamina H₁ (clorhidrato de hidroxizina, etc.), antagonista de CRF, otro fármaco ansiolítico (meprobamato, etc.), antagonista de taquiquinina (MK-869, saredutant, etc.), medicamento que actúa sobre el receptor metabotrópico de glutamato, antagonista de CCK, antagonista de β_3 adrenalina

(clorhidrato de amibegrona, etc.), inhibidor de GAT-1 (clorhidrato de tiagabina, etc.), inhibidor del canal de calcio de tipo N, inhibidor de anhidrasa carbónica II, agonista del resto de NMDA glicina, antagonista de NMDA (memantina, etc.), agonista del receptor periférico de benzodiazepina, antagonista de la vasopresina, antagonista de la vasopresina V1b, antagonista de la vasopresina V1a, inhibidor de la fosfodiesterasa, antagonista opioide, agonista opioide, uridina, agonista del receptor de ácido nicotínico, hormona tiroidea (T3, T4), TSH, TRH, inhibidor de MAO (sulfato de fenelzina, sulfato de tranilcipromina, moclobemida, etc.), inhibidor de COMT (entacapona, etc.), fármaco terapéutico para trastorno bipolar (carbonato de litio, valproato de sodio, lamotrigina, riluzol, felbamato, etc.), antagonista de cannabinoide CB1 (rimonabant, etc.), inhibidor de FAAH, inhibidor del canal de sodio, fármaco anti-ADHD (clorhidrato de metilfenidato, clorhidrato de metanfetamina, etc.), fármaco terapéutico para alcoholismo, fármaco terapéutico para autismo, fármaco terapéutico para síndrome de fatiga crónica, fármaco terapéutico para espasmo, fármaco terapéutico para síndrome de fibromialgia, fármaco terapéutico para cefalea, fármaco terapéutico para dejar de fumar, fármaco terapéutico para miastenia gravis, fármaco terapéutico para infarto cerebral, fármaco terapéutico para manía, fármaco terapéutico para hipersomnia, fármaco terapéutico para dolor, fármaco terapéutico para distimia, fármaco terapéutico para ataxia autonómica, fármaco terapéutico para disfunción sexual masculina y femenina, fármaco terapéutico para migraña, fármaco terapéutico para jugador patológico, fármaco terapéutico para síndrome de piernas inquietas, fármaco terapéutico para adicción a sustancias, fármaco terapéutico para síndrome relacionado con

el alcohol, fármaco terapéutico para síndrome de intestino irritable, fármaco terapéutico para ALS (riluzol, etc., factor neurotrófico, etc.), fármaco terapéutico para anormalidad lipídica tales como fármaco que reduce el colesterol (serie de estatinas (pravastatina sódica, atorvastatina, simvastatina, rosuvastatina, etc.), fibrato (clofibrato, etc.), inhibidor de escualeno sintetasa), fármaco terapéutico para comportamiento anormal o supresor de dromomanía debido a demencia (sedantes, fármaco ansiolítico, etc.), fármaco antiobesidad, fármaco terapéutico para diabetes, agente terapéutico para complicaciones diabéticas, fármaco terapéutico para hipertensión, fármaco terapéutico para hipotensión, agente diurético, quimioterapéutico, agente inmunoterapéutico, agente antitrombótico, agente anticáncer, y similares.

[0087]

Dos o más tipos del fármaco concomitante arriba mencionado pueden utilizarse en una mezcla en una relación adecuada.

Cuando el compuesto de la presente invención se aplica a cada una de las enfermedades arriba mencionadas, también puede utilizárselo en combinación con agentes biológicos (por ejemplo, fármaco anticuerpo, ácido nucleico o derivado de ácido nucleico, fármaco aptámero, preparación de vacuna), o se lo puede combinar con un método de terapia génica y similares y aplicárselo como una terapia combinada, o también se lo puede utilizar en combinación con un tratamiento en el campo psiquiátrico sin utilizar fármacos.

Los ejemplos de la preparación de anticuerpo y vacuna incluyen preparaciones de vacuna contra la angiotensina II, preparaciones de vacuna contra CETP, anticuerpo CETP, anticuerpo contra TNF α y otras citoquinas, preparación de

vacuna amiloide β , vacunas para diabetes de tipo 1 (por ejemplo, DIAPEP-277 de Peptor), anticuerpo anti-VIH y preparación de vacuna contra VIH, como también como anticuerpos o preparaciones de vacuna contra citoquinas, enzimas de tipo renina-angiotensina y sus productos, anticuerpos o preparaciones de vacuna contra enzimas o proteínas que intervienen en el metabolismo de los lípidos en la sangre, anticuerpos o vacunas relacionados con enzimas y proteínas que intervienen en la coloración de la sangre o en el sistema de la fibrinólisis, anticuerpos o preparaciones de vacuna contra las proteínas que intervienen en el metabolismo de los azúcares en la resistencia contra la insulina, y similares. Además, se la puede utilizar en combinación con agentes biológicos relacionados con factores de crecimiento tales como GH, IGF y similares.

Los ejemplos del método de terapia génica incluyen un método de tratamiento en el que se utiliza un gen relacionado con citoquinas, enzima de tipo renina-angiotensina y su producto, proteína G, receptor conjugado de proteína G y su enzima fosforilante, un método de tratamiento en el que se utiliza un cebo de ADN tal como un cebo NF κ B y similares, un método de tratamiento en el que se utiliza antisentido, un método de tratamiento en el que se utiliza un gen relacionado con una enzima o proteína que interviene en el metabolismo de los lípidos en la sangre (por ejemplo, un gen relacionado con el metabolismo, excreción y absorción de colesterol o triglicéridos o HDL-colesterol o fosfolípidos en la sangre), un método de tratamiento en el que se utiliza un gen relacionado con una enzima o proteína que interviene en una terapia de angiogénesis para la obstrucción vascular periférica y similares (por ejemplo, factores de crecimiento tales como HGF, VEGF etc.), un método de tratamiento en el

que se utiliza un gen relacionado con una proteína que interviene en el metabolismo de la glucosa y en la resistencia a la insulina, antisentido contra las citoquinas tales como TNF etc., y similares.

Los ejemplos del método de tratamiento en el campo psiquiátrico sin utilizar fármaco incluyen la terapia electroconvulsiva modificada, terapia de estimulación profunda del cerebro, terapia de estimulación magnética transcraneana repetitiva, sicoterapia que incluye terapia de comportamiento cognitivo y similares.

También se lo puede utilizar en combinación con diversos métodos para la regeneración de órganos tales como la regeneración cardíaca, regeneración renal, regeneración pancreática, revascularización y similares, terapias de trasplante de células en las que se utilizan células de médula ósea (células mononucleares derivadas de médula ósea, células mastocitos mielogénicas), u órganos artificiales que utilizan ingeniería de tejidos (por ejemplo, vasos sanguíneos artificiales, lámina de cardiomiocitos).

[0088]

El compuesto de la presente invención puede administrarse por vía oral, parenteral (por ejemplo, inyección o infusión intramuscular, intraperitoneal, intravenosa, intraarterial, intraventricular, intracisternal; inyección subcutánea; o implante), y por vía tópica tal como spray de inhalación, administración intratraqueal, nasal, vaginal, rectal, sublingual, subdérmica, transdérmica e instilación ocular, en una forma de dosificación unitaria adecuada, que contiene un vehículo no tóxico convencional farmacéuticamente aceptable, adyuvante y vehículo aceptable para cada vía de administración. Además del tratamiento de animales de sangre caliente tales como ratón, rata, caballo,

bovino, oveja, perro, gato, mono y similares, el compuesto de la presente invención es efectivo para ser utilizado en humanos.

[0089]

Una composición farmacéutica para la administración del compuesto de la presente invención puede administrarse de manera conveniente en una forma de dosis unitaria y se la puede preparar mediante cualquiera de los métodos bien conocidos en el campo farmacéutico. Todos los métodos incluyen una etapa de mezclar el ingrediente activo y uno o más vehículos que constituyen los componentes auxiliares. En términos generales, se prepara una composición farmacéutica mediante mezclado conjunto uniforme y completo del ingrediente activo con un vehículo líquido o con un vehículo sólido finamente dividido, o con ambos, después de lo cual se moldea el producto de manera de obtener una forma de dosificación deseable de acuerdo con necesidad. En una composición farmacéutica, el compuesto activo de interés está incluido en una cantidad suficiente para producir un efecto deseado sobre el proceso o sobre la condición de una enfermedad. Tal como se lo utiliza en la presente, el término "composición" tiene por objeto abarcar un producto que comprende cantidades especificadas de ingredientes especificados y la totalidad de los productos obtenidos directamente o indirectamente a partir de la combinación de las cantidades especificadas de los ingredientes especificados.

[0090]

Una composición farmacéutica para uso oral puede prepararse de acuerdo con cualquier método conocido en este campo relacionado con la producción de composiciones farmacéuticas, y tales composiciones pueden contener uno o

más agentes seleccionados del grupo consistente en agente de endulzamiento, agente saborizante, agente colorante y agente de conservación de manera de proveer una preparación que tiene una elevada calidad farmacéutica y un buen gusto. Un comprimido comprende un ingrediente activo mezclado con un excipiente no tóxico, farmacéuticamente aceptable, adecuado para la producción de comprimidos. Estos excipientes pueden ser por ejemplo diluyentes inertes tales como carbonato de calcio, carbonato de sodio, lactosa, fosfato de calcio, fosfato de sodio y similares; agentes de granulación y agentes de desintegración tales como almidón de maíz, ácido algínico y similares; aglutinantes tales como almidón, gelatina, acacia y similares; y agentes lubricantes tales como estearato de magnesio, ácido esteárico, talco y similares. Los comprimidos pueden estar sin recubrir o estar recubiertos para lo cual se utiliza una técnica conocida, para retardar la desintegración y absorción en el tracto gastrointestinal, con lo cual se provee una acción prolongada a lo largo de un período de tiempo más prolongado. También es posible proveer una composición para uso oral en forma de una cápsula de gelatina dura en la que el ingrediente activo está mezclado con un diluyente sólido inerte tal como carbonato de calcio, fosfato de calcio y caolín, o en forma de una cápsula de gelatina blanda en la que el ingrediente activo está mezclado con agua o con un medio aceitoso, tal como aceite de maní, parafina líquida y aceite de oliva. Una suspensión acuosa contiene un material activo en forma de una mezcla con excipientes adecuados para la producción de una suspensión acuosa. Es posible formular una suspensión aceitosa mediante la suspensión del ingrediente activo en un aceite adecuado. También puede adoptarse una emulsión de aceite en agua. Los polvos dispersarles y los gránulos adecuados para la

preparación de una suspensión acuosa mediante la adición de agua proveen un ingrediente activo en forma de una mezcla con un agente de dispersión o de humectación, un agente de suspensión, y uno o más agentes de conservación. La composición farmacéutica del compuesto de la presente puede estar en la forma de una suspensión acuosa o aceitosa, estéril e inyectable. El compuesto de la invención también puede administrarse en la forma de un supositorio para administración rectal. Para uso tópico, pueden emplearse cremas, ungüentos, jaleas, soluciones, suspensiones y similares que contengan el compuesto de la presente invención. El compuesto de la presente invención también puede formularse para su administración por inhalación. El compuesto de la presente invención también puede administrarse mediante un parche transdérmico de acuerdo con un método conocido en este campo.

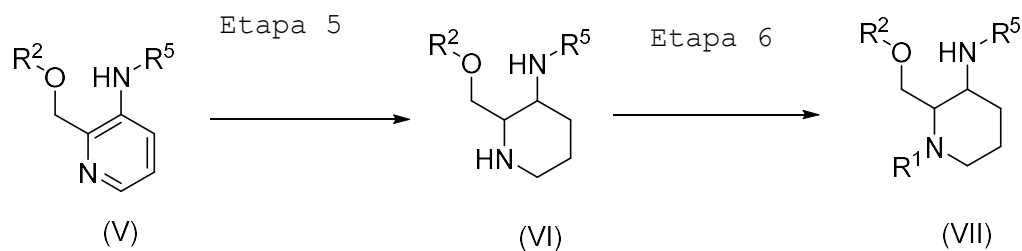
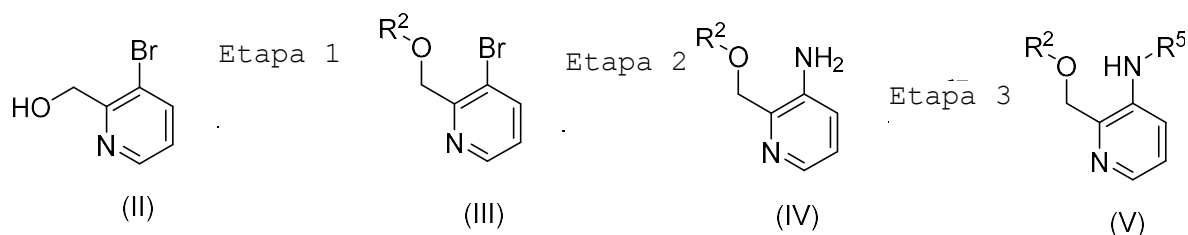
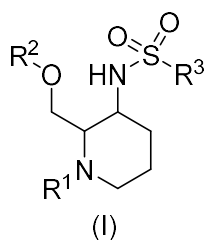
[0091]

Si bien se consideran diversos métodos para la producción del compuesto (I) de la presente invención o de una sal del mismo (que en lo que sigue, por razones de sencillez, se denomina como "compuesto (I)", en el siguiente Esquema 1 se muestra un ejemplo representativo de los mismos. En la explicación del siguiente método de producción, un compuesto y un producto de reacción del mismo que han de ser los materiales de partida pueden formar una sal que no influye de manera adversa sobre la reacción.

El compuesto (I) se produce, por ejemplo, por medio del método mostrado en el siguiente esquema 1.

(Esquema 1)

[0092]



[0093]

en donde R^5 es un grupo carbonilo o un grupo sulfonilo sustituido con R^3 y los otros símbolos son como se definieron con anterioridad.

Como compuesto (II) para ser un material de partida, por ejemplo, se pueden usar un compuesto conocido en comercio o un compuesto conocido per se o un compuesto producido por un método análogo a su método de producción (por ejemplo, Organic Letters 2008, V10(13), 2701-2704), y similares).

La Etapa 1 se puede llevar a cabo por un método conocido per se o un método análogo. Por ejemplo, la reacción de alquilación (por ejemplo, S.R. Sandler y W. Karo, Organic Functional Group Preparations I, 2nd ed., Academic Press, 1983, Chapter 13), y otros), y similares se pueden usar.

Para la etapa 2, por ejemplo, se puede usar un método conocido per se (por ejemplo, Journal of Organic Chemistry, 77(16), 6908-6916; 2012, y otros), y similares.

La Etapa 3 muestra la producción del compuesto (V) por reacción del compuesto (IV) con cloruro de sulfonilo, cloruro de acilo o isocianato en la presencia de una base.

Como la base, se usan bases orgánicas (por ejemplo, trietilamina, piridina, dietilisopropilamina, metóxido de sodio, etóxido de sodio, y similares), bases inorgánicas (por ejemplo, hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, carbonato de sodio, carbonato de potasio, hidrógeno-carbonato de sodio, hidrógeno-carbonato de potasio, carbonato de cesio, hidruro de sodio, metal sodio, y otros), y similares. La cantidad de la base para usar es en general de 1 a 10 moles, con preferencia, de 1 a 3 moles, por 1 mol de compuesto (IV). Como el tipo de base, es preferible una base orgánica y son preferibles trietilamina, piridina, dietilisopropilamina, y similares, en particular piridina.

[0094]

Esta reacción se puede llevar a cabo ventajosamente en un solvente. Como el solvente, se usan hidrocarburos (por ejemplo, pentano, hexano, ciclohexano, benceno, tolueno, y similares), éteres (por ejemplo, éter dietílico, tetrahidrofurano, dioxano, y similares), amidas (por ejemplo, N,N-dimetilformamida, triamida de ácido hexametilfosfórico, y similares), hidrocarburos halogenados (por ejemplo, diclorometano, cloroformo, y similares), sulfóxidos (por

ejemplo, dimetilsulfóxido, y similares), ureas (por ejemplo, 1,3-dimetil-3,4,5,6-tetrahidro-2(1H)-pirimidina), y similares. Cuando la base orgánica antes mencionada es un líquido (por ejemplo, trietilamina, piridina, dietilisopropilamina, y similares), también se puede usar como un solvente. Estos solventes se pueden usar solos o dos o más tipos de ellos se pueden mezclar y usar en una relación apropiada. La cantidad del solvente para usar es en general de 1 a 100 ml, con preferencia, de 5 a 20 ml, por 1 g del compuesto (IV). La temperatura de reacción es en general de -20 °C al punto de ebullición del solvente para usar para la reacción, con preferencia, de 0 °C a 60 °C. Mientras que el tiempo de reacción varía según el tipo y la cantidad de la base por usar, y similares, es de 10 min a 3 días, con preferencia, de 1 hr a 24 hr.

[0095]

La Etapa 4 se puede llevar a cabo de acuerdo con, por ejemplo, un método conocido per se (por ejemplo, Organic Letters 2011, V13(10), 2564-2567), y similares).

La Etapa 5 se puede llevar a cabo de acuerdo con, por ejemplo, un método conocido per se (por ejemplo, WO 2011119541 A1, y similares).

La Etapa 6 se puede llevar a cabo de acuerdo con un método conocido per se (por ejemplo, S.R. Sandler y W. Karo, Organic Functional Group Preparations II, 2nd ed., Academic Press, 1989, Chapter 6), y similares).

[0096]

En el compuesto (VII) así obtenido, un grupo funcional intramolecular también se puede convertir en un grupo funcional objeto por una combinación de reacciones químicas conocidas per se. Los ejemplos de la reacción química incluyen reacción de oxidación, reacción de reducción,

reacción de alquilación, reacción de acilación, reacción de ureación, reacción de hidrólisis, reacción de aminación, reacción de esterificación, reacción de acoplamiento de arilo, reacción de desprotección, y similares.

[0097]

En el método de producción antes mencionado, cuando un compuesto de partida tiene un grupo amino, un grupo carboxilo, un grupo hidroxilo, un grupo carbonilo o un grupo mercapto como un sustituyente, se puede introducir un grupo protector usado en general en la química de los péptidos en estos grupos y el compuesto objeto se puede obtener por remoción del grupo protector de ser necesario después de la reacción.

[0098]

Los ejemplos del grupo protector amino incluyen grupo formilo, grupo alquil C_{1-6} -carbonilo, grupo alcoxi C_{1-6} -carbonilo, grupo benzoílo, grupo aralquil C_{7-10} -carbonilo (por ejemplo, bencilcarbonilo), grupo aralquil C_{7-14} -oxi-carbonilo (por ejemplo, benciloxicarbonilo, 9-fluorenilmetoxicarbonilo), grupo tritilo, grupo ftaloílo, grupo N,N-dimetilaminometileno, grupo sililo sustituido (por ejemplo, trimetilsililo, trietilsililo, dimetilfenilsililo, ter-butildimetilsililo, ter-butildietilsililo), grupo alqueno C_{2-6} (por ejemplo, 1-alilo), y similares. Estos grupos pueden estar sustituidos con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de un átomo de halógeno, un grupo alcoxi C_{1-6} y un grupo nitro.

[0099]

Los ejemplos del grupo protector carboxilo incluyen grupo alquilo C_{1-6} , grupo aralquilo C_{7-10} (por ejemplo, bencilo), grupo fenilo, grupo tritilo, grupo sililo sustituido (por ejemplo, trimetilsililo, trietilsililo,

dimetilfenilsililo, ter-butildimetilsililo, ter-butildietilsililo), grupo alquenilo C₂₋₆ (por ejemplo, 1-alilo), y similares. Estos grupos pueden estar sustituidos con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de un átomo de halógeno, un grupo alcoxi C₁₋₆ y un grupo nitro.

[0100]

Los ejemplos del grupo protector hidroxilo incluyen grupo alquilo C₁₋₆, grupo fenilo, grupo tritilo, grupo aralquilo C₇₋₁₀ (por ejemplo, bencilo), grupo formilo, grupo alquil C₁₋₆-carbonilo, grupo benzoílo, grupo aralquil C₇₋₁₀-carbonilo (por ejemplo, bencilcarbonilo), grupo 2-tetrahidropiraniilo, grupo 2-tetrahidrofuraniilo, grupo sililo sustituido (por ejemplo, trimetilsililo, trietilsililo, dimetilfenilsililo, ter-butildimetilsililo, ter-butildietilsililo), grupo alquenilo C₂₋₆ (por ejemplo, 1-alilo), y similares. Estos grupos pueden estar sustituidos con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de un átomo de halógeno, un grupo alquilo C₁₋₆, un grupo alcoxi C₁₋₆ y un grupo nitro.

[0101]

Los ejemplos del grupo protector carbonilo incluyen acetal cíclico (por ejemplo, 1,3-dioxano), acetal no cíclico (por ejemplo, di-alquil C₁₋₆-acetal), y similares.

[0102]

Los ejemplos del grupo protector mercapto incluyen grupo alquilo C₁₋₆, grupo fenilo, grupo tritilo, grupo aralquilo C₇₋₁₀ (por ejemplo, bencilo), grupo alquil C₁₋₆-carbonilo, grupo benzoílo, grupo aralquil C₇₋₁₀-carbonilo (por ejemplo, bencilcarbonilo), grupo alcoxi C₁₋₆-carbonilo, grupo aril C₆₋₁₄-oxi-carbonilo (por ejemplo, feniloxycarbonilo), grupo aralquil C₇₋₁₄-oxi-carbonilo (por ejemplo, benciloxycarbonilo, 9-fluorenilmetoxycarbonilo), grupo 2-tetrahidropiraniilo, grupo alquil C₁₋₆-amino-carbonilo (por ejemplo,

metilaminocarbonilo, etilaminocarbonilo), y similares. Estos grupos pueden estar sustituidos con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de un átomo de halógeno, un grupo alquilo C₁₋₆, un grupo alcoxi C₁₋₆ y un grupo nitro.

Los grupos protectores antes mencionados se pueden remover por medio de una reacción de desprotección conocida per se.

[0103]

El compuesto (I) obtenido por el método de producción antes mencionado se puede aislar y purificar por un medio conocido, tales como extracción de solvente, conversión de líquido, transferencia de fase, cristalización, recristalización, cromatografía, y similares.

Cuando el compuesto (I) contiene un isómero óptico, estereoisómero, regioisómero y rotámero, estos compuestos también están incluidos en el compuesto (I) y cada uno se puede obtener como un producto simple por un método de síntesis o un método de separación conocido per se. Por ejemplo, cuando existe un isómero óptico en el compuesto (I), un isómero óptico resuelto del compuesto también está comprendido en el compuesto (I).

Aquí, un isómero óptico se puede producir por un método conocido per se.

El compuesto (I) puede ser un cristal.

Un cristal de compuesto (I) (de ahora en adelante, abreviado como el cristal de la presente invención) se puede producir por cristalización del compuesto (I), por aplicación de un método de cristalización conocido per se.

[0104]

El cristal de la presente invención es superior en las propiedades fisicoquímicas (por ejemplo, punto de fusión, solubilidad, estabilidad) y propiedades biológicas (por

ejemplo, farmacocinética (absorbabilidad, distribución, metabolismo, excreción), expresión de la eficacia) y es extremadamente útil como un medicamento.

[Ejemplo]

[0105]

La presente invención se explica en detalle a continuación haciendo referencia a los Ejemplos, Ejemplos Experimentales y Ejemplos de formulación. Sin embargo, los ejemplos no limitan la presente invención y la presente invención se puede modificar dentro del alcance de la presente invención.

La "temperatura ambiente" en los siguientes Ejemplos es en general de aproximadamente 10 °C a aproximadamente 35 °C. La relación para un solvente mixto es, a menos que se especifique otra cosa, una relación de mezcla en volumen y % significa % en peso, a menos que se especifique otra cosa.

La elución por cromatografía en columna en los Ejemplos se realizó bajo la observación por TLC (cromatografía de capa fina) a menos que se especifique otra cosa. En la observación por TLC, 60 F₂₅₄ fabricado por Merck se usó como una placa de TLC, el solvente usado como un solvente de elución en cromatografía en columna se usó como un eluyente y se usó detector UV para la detección. En la cromatografía en columna de gel de sílice, la indicación de NH significa el uso de gel de sílice ligado a aminopropilsilano y la indicación de diol significa el uso de gel de sílice ligado a 3-(2,3-dihidroxipropoxi)propilsilano. En HPLC preparativa (cromatografía líquida de alto rendimiento), la indicación de C₁₈ significa el uso de gel de sílice ligado a octadecilo. La relación de solventes de elución es, a menos que se especifique otra cosa, una relación de mezcla en volumen.

En los siguientes Ejemplos, se usan las siguientes

abreviaturas.

THF: tetrahidrofurano, DMSO: dimetilsulfóxido, DME: 1,2-dimetoxietano, IPE: éter isopropílico, PdCl₂(dppf): dicloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno-paladio (II), NMP: 1-metil-2-pirrolidona, MPa: megapascal, psi: psi, CDCl₃: deuterocloroformo, DMSO-d₆: deuterodimetilsulfóxido

¹H RMN (resonancia magnética nuclear protónica) se midió por la transformada de Fourier RMN. Para el análisis de ¹H RMN, se usaron el software ACD/SpecManager (marca registrada), y similares. Los picos muy suaves de los protones de grupo hidroxilo, grupo amino, y similares no se describen a veces.

MS (espectro de masa) se midió por LC/MS (cromatógrafo líquido-espectrómetro de masa). Como el método de ionización, se usó método de ESI (ionización por electronebulización) o método de APCI (ionización química a presión atmosférica). Los datos indican aquellos hallados. Si bien se observa en general el pico iónico molecular, a veces se observa un ion de fragmento. En el caso de una sal, se observa en general un pico iónico molecular o un pico iónico de fragmento de forma libre. Los picos por difracción de polvos por rayos X en los Ejemplos implican picos medidos a temperatura ambiente por uso de Ultima IV (Rigaku Corporation, Japón) usando radiación Cu K α como una fuente de radiación. Las condiciones de medición son las siguientes.

Presión eléctrica / corriente eléctrica: 40 kV/50 mA

Velocidad de barrido: 6 grados/min

Rango de barrido de 2 Theta: 2-35 grados

La cristalinidad por difracción de polvos por rayos X en los Ejemplos se calculó por el método de Herman.

[0106]

Ejemplo 1

N-(cis-2-(((cis-4-isopropilciclohexil)oxi)metil)piperidin-3-il)metansulfonamida

A) 3-bromo-2-(((cis-4-isopropilciclohexil)oxi)metil)piridina

A una suspensión de 60% de hidruro de sodio (7,00 g) en THF (80 ml) se añadió cis-4-isopropilciclohexanol (19,91 g) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche, 3-bromo-2-(bromometil)piridina (17,56 g) se añadió a la mezcla de reacción y la mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente. A la mezcla se añadió solución acuosa saturada de cloruro de amonio y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y el solvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice NH (acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto del título (17,30 g).

MS, experimental: 312,2, 314,2.

[0107]

B) N-(2-(((cis-4-isopropilciclohexil)oxi)metil)piridin-3-il)metansulfonamida

Una mezcla de 3-bromo-2-(((cis-4-isopropilciclohexil)oxi)metil)piridina (3,0 g), metansulfonamida (1,097 g), di-ter-butil(2',4',6'-triisopropilbifenil-2-il)fosfina (0,408 g), tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0) (0,440 g), carbonato de cesio (4,70 g) y THF (40 ml) se agitó con calentamiento bajo radiación de microondas a 120 °C durante 20 min. La mezcla de reacción se filtró a través de celite y el filtrado se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y el solvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice

(acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto del título (2,310 g).

MS, experimental: 327,3.

[0108]

C) N-(cis-2-(((cis-4-isopropilciclohexil)oxi)metil)piperidin-3-il)metansulfonamida

Una mezcla de N-(2-(((cis-4-isopropilciclohexil)oxi)metil)piridin-3-il)metansulfonamida (2,285 g), óxido de platino (0,079 g), metanol (15 ml) y ácido acético (15 ml) se agitó durante la noche bajo una atmósfera de hidrógeno de 0,6 MPa a 50 °C. La mezcla se filtró y el filtrado se neutralizó con solución acuosa saturada de hidrógeno-carbonato de sodio a 0 °C y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y el solvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice NH (acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto del título (1,630 g).

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 0,78-0,90 (6H, m), 0,96-1,15 (1H, m), 1,20-1,48 (8H, m), 1,48-1,77 (9H, m), 1,79-1,90 (2H, m), 1,91-2,03 (1H, m), 2,67 (1H, td, J = 11,8, 2,8Hz), 2,86 (1H, ddd, J = 7,9, 4,5, 1,9Hz), 3,04 (1H, dt, J = 11,4, 2,4Hz), 3,33 (1H, dd, J = 9,4, 7,9Hz), 3,46 (2H, dd, J = 9,4, 4,5Hz), 3,59 (1H, brs), 5,36 (1H, d, J = 8,3Hz).

[0109]

Ejemplo 2

(2R,3S)-N-etil-2-(((cis-4-isopropilciclohexil)oxi)metil)-3-((metilsulfonil)amino)piperidin-1-carboxamida

A una solución de ácido (2S,3S)-2,3-bis((4-metilbenzoil)oxi)succínico (579 mg) en etanol (4 ml) se añadió una solución de N-(cis-2-(((cis-4-isopropilciclohexil)oxi)metil)piperidin-3-il)metansulfonamida

(498 mg) en etanol (4 ml) a temperatura ambiente y la solución se dejó reposar durante la noche. El sólido resultante se recolectó por filtración y se lavó con acetonitrilo para dar un sólido (270 mg). A una solución del sólido obtenido (100 mg) y trietilamina (0,078 ml) en THF (2 ml) se añadió etilisocianato (14,83 mg) a 0 °C y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. A la mezcla de reacción se añadió agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y el solvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto del título (54 mg).

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 0,86 (6H, d, $J = 6,8\text{Hz}$), 1,20-1,25 (1H, m), 1,34-1,53 (5H, m), 1,56-1,71 (8H, m), 1,71-1,81 (1H, m), 1,89 (2H, d, $J = 13,4\text{Hz}$), 2,82 (1H, td, $J = 12,7, 2,7\text{Hz}$), 3,00 (3H, s), 3,25 (2H, qd, $J = 7,2, 5,4\text{Hz}$), 3,48-3,61 (3H, m), 3,66-3,79 (1H, m), 3,87 (1H, dd, $J = 9,3, 7,8\text{Hz}$), 4,44-4,56 (1H, m), 4,66 (1H, t, $J = 4,9\text{Hz}$), 5,73 (1H, d, $J = 7,7\text{Hz}$).

[0110]

Ejemplo 3

N-((2R,3S)-2-(((cis-4-fenilciclohexil)oxi)metil)piperidin-3-il)metansulfonamida

A) 3-bromo-2-(((cis-4-fenilciclohexil)oxi)metil)piridina

A una solución de cis-4-fenilciclohexanol (50,8 g) en THF (300 ml) se añadió 60% de hidruro de sodio (17,29 g) a 0 °C y la mezcla se agitó durante 30 min. A la mezcla de reacción se añadió 3-bromo-2-(bromometil)piridina (72,3 g) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Solución acuosa saturada de cloruro de amonio se añadió y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó

con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y el solvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto del título (84,43 g).

MS, experimental: 346,0, 348,0.

[0111]

B) N-(2-(((cis-4-fenilciclohexil)oxi)metil)piridin-3-il)metansulfonamida

A una mezcla de 3-bromo-2-(((cis-4-fenilciclohexil)oxi)metil)piridina (38 g) en DME (450 ml) se añadieron di-ter-butil(2',4',6'-triisopropilbifenil-2-il)fosfina (9,32 g), tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0) (10,05 g), carbonato de cesio (53,6 g) y metansulfonamida (12,53 g) a temperatura ambiente y la mezcla de reacción se agitó bajo una atmósfera de nitrógeno a 100 °C durante 5 hr. Se añadió agua a la mezcla de reacción a temperatura ambiente y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y el solvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para dar un sólido anaranjado pálido, que se recristalizó en acetato de etilo/hexano para dar el compuesto del título (17,19 g).

MS, experimental: 361,2.

[0112]

C) N-((2R,3S)-2-(((cis-4-fenilciclohexil)oxi)metil)piperidin-3-il)metansulfonamida

Una mezcla de N-(2-(((cis-4-fenilciclohexil)oxi)metil)piridin-3-il)metansulfonamida (6,48 g), 5% de rodio/carbono (7,40 g) y solución de etanol/ácido acético (9:1) (222,22 ml) se agitó bajo una atmósfera de

hidrógeno durante 23,5 hr. La mezcla de reacción se filtró a través de celite y el solvente se evaporó a presión reducida. El residuo se diluyó con acetato de etilo, se lavó sucesivamente con solución acuosa saturada de hidrógeno-carbonato de sodio y salmuera saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y el solvente se evaporó a presión reducida. A una solución del residuo obtenido (6,80 g) en acetato de etilo (48 ml) se añadió una solución de ácido (+)-mandélico (2,82 g) en acetato de etilo (20 ml) a 60 °C y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 1 hr. El cristal de semilla se añadió a la mezcla de reacción a 50 °C y la mezcla se enfrió gradualmente hasta temperatura ambiente y se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La sal se recolectó por filtración y se lavó con un solvente mixto de acetato de etilo/IPE (2:3). El sólido se recrystalizó en un solvente mixto de acetato de etilo/acetonitrilo (1:1). El cristal obtenido se disolvió en acetato de etilo-solución acuosa al 10% de carbonato de potasio y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y el solvente se evaporó a presión reducida para dar el compuesto del título (1,09 g).

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 1,47-1,86 (10H, m), 1,92-2,08 (3H, m), 2,53 (1H, tt, J = 11,4, 3,7Hz), 2,69 (1H, td, J = 11,6, 2,8Hz), 2,86-2,94 (1H, m), 2,98 (3H, s), 3,02-3,12 (1H, m), 3,32-3,42 (1H, m), 3,51 (1H, dd, J = 9,3, 4,4Hz), 3,57-3,68 (2H, m), 5,38 (1H, d, J = 7,2Hz), 7,13-7,37 (5H, m).

[0113]

Ejemplo 4

N-((2R,3S)-1-acetil-2-(((cis-4-fenilciclohexil)oxi)metil)piperidin-3-il)metansulfonamida

Una mezcla de reacción de N-((2R,3S)-2-(((cis-4-

fenilciclohexil)oxi)metil)piperidin-3-il)metansulfonamida (220 mg), piridina (4 ml) y anhídrido acético (1 ml) se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por NH cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto del título (249 mg).

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 1,48-2,65 (15H, m), 2,94-3,16 (4H, m), 3,43-5,20 (7H, m), 5,31-6,22 (1H, m), 7,13-7,36 (5H, m).

[0114]

Ejemplo 5

(2R,3S)-3-((metilsulfonil)amino)-2-(((cis-4-fenilciclohexil)oxi)metil)piperidin-1-carboxilato de metilo

A una mezcla de reacción de N-((2R,3S)-2-(((cis-4-fenilciclohexil)oxi)metil)piperidin-3-il)metansulfonamida (58 mg), trietilamina (0,044 ml) en THF (3 ml) se añadió cloroformiato de metilo (0,024 ml) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante la noche bajo una atmósfera seca en tubo de cloruro de calcio. A la mezcla de reacción se añadió agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y el solvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto del título (64 mg).

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 1,48-1,58 (2H, m), 1,59-1,67 (2H, m), 1,68-1,89 (6H, m), 2,01-2,12 (3H, m), 2,47-2,61 (1H, m), 2,73-2,88 (1H, m), 2,99 (3H, s), 3,53-3,63 (2H, m), 3,64-3,69 (1H, m), 3,70-3,77 (3H, m), 4,00-4,10 (1H, m), 4,48-4,73 (1H, m), 6,00 (1H, brs), 7,14-7,26 (3H, m), 7,27-7,35 (2H, m).

[0115]

Ejemplo 5A

(2R,3S)-3-((metilsulfonil)amino)-2-(((cis-4-

fenilciclohexil)oxi)metil)piperidin-1-carboxilato de metilo

A una solución de N-((2R,3S)-2-(((cis-4-fenilciclohexil)oxi)metil)piperidin-3-il)metansulfonamida

(1,09 g) en THF (25 ml) se añadieron cloroformiato de metilo (337 mg) y trietilamina (0,622 ml) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante el fin de semana. Solución acuosa saturada de cloruro de amonio se añadió y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y el solvente se evaporó a presión reducida. El residuo se disolvió en etanol caliente (3 ml) y la solución se agitó a temperatura ambiente durante 10 min. Después de que los cristales comenzaron a precipitarse, se añadió agua (3 ml) a la solución y luego se agitó durante la noche. Los cristales se recolectaron por filtración para dar cristales del compuesto del título (1,023 g).

Se generaron patrones de difracción de polvos por rayos X de los cristales obtenidos usando Ultima IV con radiación Cu K α .

El cristal obtenido mostró un patrón de difracción de polvos por rayos X que tiene picos característicos en un ángulo de difracción (2 θ) de 8,8°, 11,0°, 13,4°, 15,3°, 17,6°, 19,2°, 20,4° y 23,4°.

[0116]

Ejemplo 6

Acetato de N-(cis-2-(((cis-4-(3,5-difluorofenil)ciclohexil)oxi)metil)piperidin-3-il)metansulfonamida

A) 3-bromo-2-(((cis-4-(3,5-difluorofenil)ciclohexil)oxi)metil)piridina

Una solución de cis-4-(3,5-difluorofenil)ciclohexanol

(1,91 g) en THF (40 ml) se enfrió hasta 0 °C, se añadió 60% de hidruro de sodio (0,720 g) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente bajo una atmósfera seca en tubo de cloruro de calcio durante 2 hr. A la mezcla de reacción se añadió 3-bromo-2-(bromometil)piridina (2,416 g) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min y a 70 °C durante 3 hr. A la mezcla se añadió agua a temperatura ambiente y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y el solvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto del título (3,33 g).

MS, experimental: 382,0, 384,0.

[0117]

B) N-(2-(((cis-4-(3,5-difluorofenil)ciclohexil)oxi)metil)piridin-3-il)metansulfonamida

Una mezcla de 3-bromo-2-(((cis-4-(3,5-difluorofenil)ciclohexil)oxi)metil)piridina (3,3 g), metansulfonamida (0,985 g), di-ter-butil(2',4',6'-triisopropilbifenil-2-il)fosfina (0,440 g), tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0) (0,395 g), carbonato de cesio (4,22 g) y DME (40 ml) se calentó a reflujo a 95 °C bajo una atmósfera de nitrógeno durante 6 hr. A la mezcla de reacción se añadió agua a temperatura ambiente y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y el solvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto del título (3,20 g).

MS, experimental: 397,2.

[0118]

C) Acetato de N-(cis-2-(((cis-4-(3,5-difluorofenil)ciclohexil)oxi)metil)piperidin-3-il)metansulfonamida

Una mezcla de N-(2-(((cis-4-(3,5-difluorofenil)ciclohexil)oxi)metil)piridin-3-il)metansulfonamida (1,95 g), 5% de rodio/carbono (2,025 g), etanol (45 ml) y ácido acético (5,0 ml) se agitó a temperatura ambiente bajo una atmósfera de hidrógeno durante 6 hr. La mezcla se filtró, se añadió tolueno al filtrado y la mezcla se concentró a presión reducida. El residuo se lavó con IPE para dar el compuesto del título (1,5045 g).

MS, experimental: 403,2.

[0119]

Ejemplo 7

N-((2R,3S)-2-(((cis-4-(3,5-difluorofenil)ciclohexil)oxi)metil)piperidin-3-il)metansulfonamida

N-(cis-2-(((cis-4-(3,5-difluorofenil)ciclohexil)oxi)metil)piperidin-3-il)metansulfonamida acetato (1,15 g) se disolvió en acetato de etilo y la mezcla se alcalinizó con 1 mol/l de solución acuosa de hidróxido de sodio. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y el solvente se evaporó a presión reducida. Del residuo (0,976 g) se separaron 295,5 mg por HPLC (columna: CHIRALPAK AD (LF001), 50 mmID×500 mmL, fabricado por Daicel Corporation, fase móvil: hexano/2-propanol/dietilamina = 700/300/1) y una fracción que tiene un tiempo de retención más corto se obtuvo como el compuesto del título (0,143 g).

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 1,45-1,59 (3H, m), 1,60-1,77 (6H, m), 1,81-1,89 (1H, m), 1,89-2,04 (2H, m), 2,52 (1H, tt, J =

11,1, 4,0Hz), 2,64-2,76 (1H, m), 2,90 (1H, ddd, J = 8,1, 4,4, 1,9Hz), 2,94-3,01 (3H, m), 3,07 (1H, dt, J = 11,5, 2,4Hz), 3,30-3,42 (1H, m), 3,46-3,55 (1H, m), 3,56-3,67 (2H, m), 3,71-3,79 (1H, m), 5,35 (1H, d, J = 8,0Hz), 6,61 (1H, tt, J = 8,9, 2,3Hz), 6,69-6,79 (2H, m).

[0120]

Ejemplo 8

N-((2R,3S)-1-acetil-2-(((cis-4-(3,5-difluorofenil)ciclohexil)oxi)metil)piperidin-3-il)metansulfonamida

A una solución de N-((2R,3S)-2-(((cis-4-(3,5-difluorofenil)ciclohexil)oxi)metil)piperidin-3-il)metansulfonamida (200 mg) y trietilamina (0,138 ml) en THF (5 ml) se añadió cloruro de acetilo (0,068 ml) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó bajo una atmósfera seca en tubo de cloruro de calcio durante 30 min. A la mezcla se añadió agua a temperatura ambiente y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y el solvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto del título (218 mg).

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 1,52 (1H, brs), 1,58-1,88 (7H, m), 1,97-2,25 (6H, m), 2,44-2,66 (1H, m), 2,92-3,14 (4H, m), 3,39-3,75 (4,5H, m), 3,84-4,08 (1H, m), 4,38 (0,5H, brs), 5,11 (1H, brs), 5,24-6,18 (1H, m), 6,62 (1H, tt, J = 9,0, 2,3Hz), 6,76 (2H, d, J = 6,8Hz).

[0121]

Ejemplo 9

N-(cis-2-(((cis-4-(2,5-difluorofenil)ciclohexil)oxi)metil)piperidin-3-il)metansulfonamida

A) 8-(2,5-difluorofenil)-1,4-dioxaespiro[4,5]dec-7-eno

A una solución mixta de ácido (2,5-difluorofenil)borónico (4,11 g), trifluorometansulfonato de 1,4-dioxaespiro[4,5]dec-7-en-8-ilo (5 g), carbonato de sodio (7,35 g) y cloruro de litio (0,037 g) en DME (60 ml)-agua (15,00 ml) se añadió tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0) (1,002 g) a temperatura ambiente. La mezcla se calentó a reflujo a 100 °C bajo una atmósfera de nitrógeno durante la noche. A la mezcla se añadió agua a temperatura ambiente y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con solución acuosa saturada de hidrógeno-carbonato de sodio y salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y el solvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto del título (3,582 g).

MS, experimental: 253,0.

[0122]

B) 8-(2,5-difluorofenil)-1,4-dioxaespiro[4,5]decano

A una solución de 8-(2,5-difluorofenil)-1,4-dioxaespiro[4,5]dec-7-eno (800 mg) en etanol (15 ml) se añadió 10% de paladio/carbón (337 mg) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente bajo una atmósfera de hidrógeno durante 1 hr. La mezcla se filtró y el solvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto del título (754 mg).

MS, experimental: 255,0.

[0123]

C) 4-(2,5-difluorofenil)ciclohexanona

A una solución de 8-(2,5-difluorofenil)-1,4-dioxaespiro[4,5]decano (4,15 g) en acetona (30 ml) se añadió

2 mol/l de ácido clorhídrico (30 ml) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a 60 °C durante 2 hr. La mezcla de reacción se dividió por adición de acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con solución acuosa saturada de hidrógeno-carbonato de sodio y salmuera saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y el solvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto del título (3,32 g).

MS, experimental: 211,0.

[0124]

D) cis-4-(2,5-difluorofenil)ciclohexanol

A una solución de 4-(2,5-difluorofenil)ciclohexanona (3,32 g) en THF (150 ml) se añadió tri-(sec-butil)borhidruro de litio solución 1 mol/l de THF (46,0 ml) a -78 °C. La mezcla se agitó a 0 °C durante 3 hr. A la mezcla se añadió gota a gota 30% de peróxido de hidrógeno acuoso a 0 °C y la mezcla se agitó durante 5 min. A la mezcla de reacción se añadieron acetona (22 ml), agua (52 ml), 30% de peróxido de hidrógeno acuoso (22 ml) en este orden y la mezcla se agitó durante 5 min y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y el solvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto del título (2,85 g).

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 1,31 (1H, d, $J = 2,3\text{Hz}$), 1,64-1,99 (8H, m), 2,75-2,98 (1H, m), 4,07-4,23 (1H, m), 6,74-7,06 (3H, m).

[0125]

E) 3-bromo-2-(((cis-4-(2,5-difluorofenil)ciclohexil)oxi)metil)piridina

Una solución de cis-4-(2,5-difluorofenil)ciclohexanol (2,85 g) en THF (60 ml) se enfrió hasta 0 °C, se añadió 60% de hidruro de sodio (1,074 g) y la mezcla se agitó bajo una atmósfera seca en tubo de cloruro de calcio a temperatura ambiente durante 2 hr. A la mezcla de reacción se añadió 3-bromo-2-(clorometil)piridina (3,60 g) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min y a 70 °C durante 3 hr. Se añadió agua a la mezcla a temperatura ambiente y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y el solvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto del título (4,33 g).

MS, experimental: 382,0, 383,9.

[0126]

F) N-(2-(((cis-4-(2,5-difluorofenil)ciclohexil)oxi)metil)piridin-3-il)metansulfonamida

A una solución mixta de 3-bromo-2-(((cis-4-(2,5-difluorofenil)ciclohexil)oxi)metil)piridina (4,33 g), metansulfonamida (1,293 g), di-ter-butil(2',4',6'-triisopropilbifenil-2-il)fosfina (0,962 g) y carbonato de cesio (5,54 g) en DME (65 ml) se añadió tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0) (1,037 g) a temperatura ambiente. La mezcla se calentó a reflujo a 100 °C bajo una atmósfera de nitrógeno durante 6 hr. Se añadió agua a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y el solvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para

dar el compuesto del título (3,95 g).

MS, experimental: 397,1.

[0127]

G) CC1(CCN(C1)C2=CC=C(C=C2)OC3CCCCC3)C4=CC=C(C=C4)N5CCCCC5
N-(cis-2-(((cis-4-(2,5-difluorofenil)ciclohexil)oxi)metil)piperidin-3-il)metansulfonamida

A una solución mixta de N-(2-(((cis-4-(2,5-difluorofenil)ciclohexil)oxi)metil)piridin-3-il)metansulfonamida (3,76 g) en etanol (99 ml) y ácido acético (11,00 ml) se añadió 5% de rodio/carbono (3,90 g) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente bajo una atmósfera de hidrógeno durante 11 hr. La solución mixta se filtró y el solvente se evaporó a presión reducida. Después de lavar con IPE-metanol, el residuo se suspendió en solución acuosa saturada de hidrógeno-carbonato de sodio y la suspensión se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y el solvente se evaporó a presión reducida para dar el compuesto del título (2,015 g).

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 1,44-1,65 (7H, m), 1,69-1,82 (3H, m), 2,02 (3H, d, $J = 13,3\text{Hz}$), 2,59-2,75 (1H, m), 2,80-2,94 (2H, m), 2,96-3,00 (3H, m), 3,08 (1H, dt, $J = 11,5, 2,4\text{Hz}$), 3,31-3,42 (1H, m), 3,51 (1H, dd, $J = 9,3, 4,4\text{Hz}$), 3,62 (2H, d, $J = 2,7\text{Hz}$), 5,37 (1H, d, $J = 6,1\text{Hz}$), 6,73-6,87 (1H, m), 6,89-7,02 (2H, m).

[0128]

Ejemplo 10

N-((2R,3S)-2-(((cis-4-(2,5-difluorofenil)ciclohexil)oxi)metil)piperidin-3-il)metansulfonamida

N-(cis-2-(((cis-4-(2,5-difluorofenil)ciclohexil)oxi)metil)piperidin-3-

il)metansulfonamida se separaron por HPLC (columna: CHIRALPAK AD(LF001), 50 mmID×500 mmL, fabricado por Daicel Corporation, fase móvil: hexano/2-propanol/dietilamina = 700/300/1) y una fracción que tiene un tiempo de retención más corto se obtuvo como el compuesto del título (0,718 g).

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 1,48-1,65 (6H, m), 1,70-1,83 (4H, m), 1,93-2,12 (3H, m), 2,70 (1H, td, J = 11,6, 2,8Hz), 2,80-2,95 (2H, m), 2,98 (3H, s), 3,09 (1H, dt, J = 11,5, 2,2Hz), 3,30-3,43 (1H, m), 3,48-3,55 (1H, m), 3,59-3,70 (2H, m), 5,30-5,60 (1H, m), 6,76-6,87 (1H, m), 6,88-7,04 (2H, m).

[0129]

Ejemplo 11

(2R,3S)-2-(((cis-4-(2,5-difluorofenil)ciclohexil)oxi)metil)-3-((metilsulfonil)amino)piperidin-1-carboxilato de metilo

A una solución de N-((2R,3S)-2-(((cis-4-(2,5-difluorofenil)ciclohexil)oxi)metil)piperidin-3-il)metansulfonamida (300 mg) y trietilamina (0,207 ml) en THF (5 ml) se añadió cloroformiato de metilo (0,115 ml) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante 1 hr. Se añadió agua a la mezcla a temperatura ambiente y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y el solvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto del título (329 mg).

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 1,50-1,56 (1H, m), 1,59-1,91 (8H, m), 2,03 (1H, brs), 2,08 (2H, brs), 2,70-2,95 (2H, m), 3,01 (3H, s), 3,53-3,71 (3H, m), 3,73 (3H, s), 3,84-4,08 (2H, m), 4,63 (1H, brs), 5,96 (1H, brs), 6,77-6,88 (1H, m), 6,89-7,06 (2H, m).

[0130]

Ejemplo 12

N-(cis-2-(((cis-4-(2,6-difluorofenil)ciclohexil)oxi)metil)piperidin-3-il)metansulfonamida

A) cis-4-(2,6-difluorofenil)ciclohexanol

A una solución de 4-(2,6-difluorofenil)ciclohexanona (2,71 g) en THF (120 ml) se añadió 1 mol/l de solución en THF de tri(sec-butil)borhidruro de litio (37,0 ml) a -78 °C. La mezcla se calentó hasta 0 °C durante 3 hr. A la mezcla se añadieron gota a gota acetona, agua y 30% de peróxido de hidrógeno acuoso a 0 °C y la mezcla se agitó durante 5 min y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y el solvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto del título (2,69 g).

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 1,40 (1H, d, J = 4,5Hz), 1,56-1,74 (4H, m), 1,84-2,01 (2H, m), 2,25 (2H, d, J = 14,0Hz), 3,02 (1H, tt, J = 12,6, 3,3Hz), 4,13 (1H, brs), 6,73-6,92 (2H, m), 7,01-7,20 (1H, m).

[0131]

B) 3-bromo-2-(((cis-4-(2,6-difluorofenil)ciclohexil)oxi)metil)piridina

Una solución de cis-4-(2,6-difluorofenil)ciclohexanol (2,69 g) en THF (60 ml) se enfrió hasta 0 °C, se añadió 60% de hidruro de sodio (1,014 g) y la mezcla se agitó bajo una atmósfera seca en tubo de cloruro de calcio durante 2 hr. A la mezcla de reacción se añadió 3-bromo-2-(clorometil)piridina (3,40 g) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min y a 70 °C durante la noche. Se añadió agua a la mezcla a temperatura ambiente y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se

lavó con agua y salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y el solvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto del título (3,96 g).

MS, experimental: 382,0, 384,0.

[0132]

C) N-(2-(((cis-4-(2,6-difluorofenil)ciclohexil)oxi)metil)piridin-3-il)metansulfonamida

Una mezcla de 3-bromo-2-(((cis-4-(2,6-difluorofenil)ciclohexil)oxi)metil)piridina (3,96 g), metansulfonamida (1,183 g), di-ter-butil(2',4',6'-triisopropilbifenil-2-il)fosfina (0,880 g), tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0) (0,949 g), carbonato de cesio (5,06 g) y DME (60 ml) se calentó a reflujo a 100 °C bajo una atmósfera de nitrógeno durante 6 hr. Se añadió agua a la mezcla de reacción a temperatura ambiente y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y el solvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto del título (3,76 g).

MS, experimental: 397,1.

[0133]

D) N-(cis-2-(((cis-4-(2,6-difluorofenil)ciclohexil)oxi)metil)piperidin-3-il)metansulfonamida

Una mezcla de N-(2-(((cis-4-(2,6-difluorofenil)ciclohexil)oxi)metil)piridin-3-il)metansulfonamida (3,76 g), 5% de rodio/carbono (3,90 g), etanol (99 ml) y ácido acético (11,0 ml) se agitó a

temperatura ambiente bajo una atmósfera de hidrógeno durante 9 hr. La mezcla se filtró y el solvente se evaporó a presión reducida. El residuo se lavó con IPE. El sólido obtenido se disolvió en solución acuosa saturada de hidrógeno-carbonato de sodio y luego se neutralizó y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y el solvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice NH (acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto del título (1,84 g).

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 1,40-1,80 (8H, m), 1,92-2,22 (5H, m), 2,71 (1H, td, $J = 11,7, 2,6\text{Hz}$), 2,89-3,13 (6H, m), 3,35-3,44 (1H, m), 3,45-3,53 (1H, m), 3,63 (2H, brs), 5,40 (1H, brs), 6,69-6,94 (2H, m), 7,01-7,22 (1H, m).

[0134]

Ejemplo 13

N-((2R,3S)-2-(((cis-4-(2,6-difluorofenil)ciclohexil)oxi)metil)piperidin-3-il)metansulfonamida

N-(cis-2-(((cis-4-(2,6-difluorofenil)ciclohexil)oxi)metil)piperidin-3-il)metansulfonamida (1800 mg) se separaron por HPLC (columna: CHIRALPAK AD(LF001), 50 mmID×500 mmL, fabricado por Daicel Corporation, fase móvil: hexano/2-propanol/dietilamina = 800/200/1) y una fracción que tiene un tiempo de retención más corto se obtuvo como el compuesto del título (593,2 mg).

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 1,51 (4H, dd, $J = 9,8, 4,2\text{Hz}$), 1,65-1,82 (4H, m), 1,93-2,28 (5H, m), 2,71 (1H, td, $J = 11,6, 2,8\text{Hz}$), 2,85-3,13 (6H, m), 3,31-3,44 (1H, m), 3,44-3,51 (1H, m), 3,63 (2H, brs), 5,40 (1H, brs), 6,70-6,94 (2H, m), 7,10 (1H, tt, $J = 8,3, 6,4\text{Hz}$).

[0135]

Ejemplo 14

N-((2R,3S)-1-acetil-2-(((cis-4-(2,6-difluorofenil)ciclohexil)oxi)metil)piperidin-3-il)metansulfonamida

A una solución de N-((2R,3S)-2-(((cis-4-(2,6-difluorofenil)ciclohexil)oxi)metil)piperidin-3-il)metansulfonamida (51,9 mg) en piridina (2,0 ml) se añadió anhídrido acético (0,036 ml) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó bajo una atmósfera seca en tubo de cloruro de calcio durante 30 min. Se añadió tolueno a la mezcla y el solvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto del título (53,1 mg).

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 1,56-1,65 (3H, m), 1,68-2,24 (11H, m), 2,60-3,35 (5H, m), 3,44-3,81 (4H, m), 3,82-3,95 (1H, m), 4,26-4,66 (1H, m), 4,98-5,47 (1H, m), 5,72 (1H, d, $J = 8,3\text{Hz}$), 6,82 (2H, t, $J = 8,5\text{Hz}$), 7,11 (1H, tt, $J = 8,3, 6,3\text{Hz}$).

[0136]

Ejemplo 15

N-(2-(((cis-4-(3-fluorofenil)ciclohexil)oxi)metil)piridin-3-il)metansulfonamida

A) 8-(3-fluorofenil)-1,4-dioxaespiro[4,5]dec-7-eno

A una solución mixta de ácido (3-fluorofenil)borónico (7,28 g), trifluorometansulfonato de 1,4-dioxaespiro[4,5]dec-7-en-8-ilo (10 g), carbonato de sodio (7,35 g) y cloruro de litio (0,147 g) en DME (150 ml)-agua (30,0 ml) se añadió tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0) (2,005 g) a temperatura ambiente. La mezcla se calentó a reflujo a 100 °C bajo una atmósfera de nitrógeno durante 3 hr. Se añadió agua a la mezcla a temperatura ambiente y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera

saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y el solvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto del título (5,13 g).

MS, experimental: 235,0.

[0137]

B) 8-(3-fluorofenil)-1,4-dioxaspiro[4,5]decano

A una solución de 8-(3-fluorofenil)-1,4-dioxaspiro[4,5]dec-7-eno (2,40 g) en etanol (30 ml) se añadió 10% de paladio/carbón (1,090 g) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente bajo una atmósfera de hidrógeno durante 2 hr. La solución mixta se filtró y el solvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto del título (1,900 g).

MS, experimental: 237,0.

[0138]

C) 4-(3-fluorofenil)ciclohexanona

A una solución de 8-(3-fluorofenil)-1,4-dioxaspiro[4,5]dec-7-eno (3,96 g) en acetona (30 ml) se añadió 6 mol/l de ácido clorhídrico (3 ml) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El solvente se evaporó a presión reducida. A la mezcla se añadió salmuera saturada y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y el solvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto del título (3,01 g).

MS, experimental: 193,1.

[0139]

D) cis-4-(3-fluorofenil)ciclohexanol

A 4-(3-fluorofenil)ciclohexanona (380 mg) en THF (15 ml) se añadió 1 mol/l de solución en THF de tri(sec-butil)borhidruro de litio (3,95 ml) a -78 °C. La mezcla se agitó a 0 °C durante 2 hr. A la mezcla de reacción se añadió solución acuosa saturada de cloruro de amonio y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y el solvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto del título (325 mg).

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 1,31 (1H, s), 1,60-1,76 (4H, m), 1,77-1,98 (4H, m), 2,45-2,62 (1H, m), 4,10-4,18 (1H, m), 6,82-6,97 (2H, m), 7,01 (1H, d, $J = 7,6\text{Hz}$), 7,18-7,26 (1H, m).

[0140]

E) 3-bromo-2-(((cis-4-(3-fluorofenil)ciclohexil)oxi)metil)piridina

Una solución de cis-4-(3-fluorofenil)ciclohexanol (1,0 g) en THF (20 ml) se enfrió hasta 0 °C, 60% de hidruro de sodio (0,412 g) se añadió y la mezcla se agitó bajo una atmósfera seca en tubo de cloruro de calcio durante 1 hr. A la mezcla de reacción se añadió 3-bromo-2-(clorometil)piridina (1,382 g) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 hr y a 70 °C durante 2,5 hr. A la mezcla se añadió solución acuosa saturada de cloruro de amonio a temperatura ambiente y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y el solvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (acetato de

etilo/hexano) para dar el compuesto del título (1,580 g).

MS, experimental: 363,9, 365,9.

[0141]

F) N-(2-(((cis-4-(3-fluorofenil)ciclohexil)oxi)metil)piridin-3-il)metansulfonamida

A una solución de 3-bromo-2-(((cis-4-(3-fluorofenil)ciclohexil)oxi)metil)piridina (1,15 g), metansulfonamida (0,601 g), di-ter-butil(2',4',6'-triisopropilbifenil-2-il)fosfina (0,134 g) y carbonato de cesio (2,057 g) en DME (20 ml) se añadió tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0) (0,289 g) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó bajo radiación de microondas a 120 °C durante 2 hr. La mezcla de reacción se filtró a través de celite y el filtrado se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y el solvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto del título (1,100 g).

MS, experimental: 379,0.

[0142]

G) N-((2R,3S)-2-(((cis-4-(3-fluorofenil)ciclohexil)oxi)metil)piperidin-3-il)metansulfonamida

A una solución mixta de una solución de N-(2-(((cis-4-(3-fluorofenil)ciclohexil)oxi)metil)piridin-3-il)metansulfonamida (2,82 g) en etanol (40 ml) y ácido acético (2,105 ml) se añadió 5% de rodio/carbono (3,07 g) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente bajo una atmósfera de hidrógeno durante la noche. La solución mixta se filtró y el solvente se evaporó a presión reducida. El residuo se disolvió en solución acuosa saturada de hidrógeno-carbonato de sodio, se extrajo con acetato de

etilo y el solvente se evaporó a presión reducida. El residuo se separaron por HPLC (columna: CHIRALPAK AD(AF003), 50 mmID×500 mmL, fabricada por Daicel Corporation, fase móvil: hexano/2-propanol/dietilamina = 650/350/1) y una fracción que tiene un tiempo de retención más corto se obtuvo como el compuesto del título (1,040 g).

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 1,50-1,76 (10H, m), 1,92-2,07 (3H, m), 2,54 (1H, tt, $J = 11,4, 4,0\text{Hz}$), 2,69 (1H, td, $J = 11,7, 2,7\text{Hz}$), 2,90 (1H, ddd, $J = 8,0, 4,3, 2,1\text{Hz}$), 2,97 (3H, s), 3,07 (1H, dt, $J = 11,5, 2,4\text{Hz}$), 3,29-3,42 (1H, m), 3,49-3,54 (1H, m), 3,49-3,54 (1H, m), 3,56-3,66 (2H, m), 5,38 (1H, d, $J = 7,6\text{Hz}$), 6,82-6,95 (2H, m), 6,99 (1H, d, $J = 7,6\text{Hz}$), 7,18-7,26 (1H, m).

[0143]

Ejemplo 16

N-((2R,3S)-1-(ciclopropilcarbonil)-2-(((cis-4-(3-fluorofenil)ciclohexil)oxi)metil)piperidin-3-il)metansulfonamida

A una solución de N-((2R,3S)-2-(((cis-4-(3-fluorofenil)ciclohexil)oxi)metil)piperidin-3-il)metansulfonamida (60 mg), trietilamina (0,043 ml) en THF (4 ml) se añadió cloruro de ciclopropancarbonilo (0,028 ml) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante 1 hr. Se añadió agua a la mezcla a temperatura ambiente y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y el solvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto del título (59,3 mg).

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 0,80 (2H, dd, $J = 7,8, 3,6\text{Hz}$), 0,92-1,05 (2H, m), 1,52 (1H, d, $J = 2,3\text{Hz}$), 1,59-2,25 (12H, m), 2,54 (1H, dt, $J = 15,0, 7,7\text{Hz}$), 2,92-3,20 (4H, m), 3,43-3,73

(3H, m), 4,00 (1H, t, J = 9,1Hz), 4,50 (1H, brs), 4,65-5,23 (1H, m), 5,42-6,37 (1H, m), 6,81-6,97 (2H, m), 7,01 (1H, d, J = 7,6Hz), 7,19-7,26 (1H, m).

[0144]

Ejemplo 17

N-(cis-2-(((cis-4-(2,3-difluorofenil)ciclohexil)oxi)metil)piperidin-3-il)metansulfonamida

A) 8-(2,3-difluorofenil)-1,4-dioxaespiro[4,5]dec-7-eno

A una solución de trifluorometansulfonato de 1,4-dioxaespiro[4,5]dec-7-en-8-ilo (20,0 g) en DME/agua (4:1) (250 ml) se añadieron ácido 2,3-difluorofenilborónico (16,45 g), cloruro de litio (1,0 g) y carbonato de sodio (29,8 g). Tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0) (6,42 g) se añadió y la mezcla de reacción se agitó con calentamiento a reflujo durante 16 hr. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y se filtró por celite. El filtrado se lavó sucesivamente con agua y salmuera saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y el solvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto del título (11,0 g).

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 1,80 (2H, t, J = 6,4Hz), 2,38 (2H, s), 2,50 (2H, brs), 3,93 (4H, s), 5,88 (1H, s), 7,12-7,19 (1H, m), 7,25-7,34 (1H, m), 7,41 (1H, t, J = 7,6Hz).

[0145]

B) 8-(2,3-difluorofenil)-1,4-dioxaespiro[4,5]decano

Una solución de 8-(2,3-difluorofenil)-1,4-dioxaespiro[4,5]dec-7-eno (10,0 g) en etanol (500 ml) se desaireó con una corriente de argón durante 15 min y se añadió 10% de paladio/carbón (1 g). La mezcla de reacción se agitó bajo una atmósfera de hidrógeno a presión normal a

temperatura ambiente durante 2 hr. La mezcla de reacción se filtró a través de celite y el residuo se lavó con etanol. El filtrado se concentró a presión reducida para dar el compuesto del título (8,0 g).

^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 1,61-1,78 (8H, m), 2,90-2,93 (1H, m), 3,89 (4H, s), 7,11-7,18 (1H, m), 7,21 (1H, m), 7,40 (1H, t, $J = 8,1\text{Hz}$).

[0146]

C) 4-(2,3-difluorofenil)ciclohexanona

A una solución de 8-(2,3-difluorofenil)-1,4-dioxaspiro[4,5]decano (8,0 g) en THF/agua (1:1) (100 ml) se añadió ácido sulfúrico concentrado (6,4 ml) a 0 °C y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 hr. A la mezcla de reacción se añadió solución acuosa de carbonato de sodio a 0 °C y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó sucesivamente con agua y salmuera saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y el solvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto del título (6,0 g).

^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 1,87-1,98 (2H, m), 2,03-2,07 (2H, m), 2,26-2,29 (2H, m), 2,59-2,67 (2H, m), 3,35-3,44 (1H, m), 7,14-7,22 (1H, m), 7,25-7,31 (1H, m), 7,41 (1H, t, $J = 7,7\text{Hz}$).

[0147]

D) cis-4-(2,3-difluorofenil)ciclohexanol

A una solución de 4-(2,3-difluorofenil)ciclohexanona (3,0 g) en THF (20 ml) se añadió 1 mol/l de solución en THF de tri(sec-butil)borhidruro de litio (21,43 ml) a -78 °C y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 30 min. La mezcla de reacción se calentó gradualmente hasta 0 °C y se agitó a 0 °C durante 2 hr. A la mezcla de reacción se

añadieron sucesivamente gota a gota a 0 °C agua y 1 mol/l de solución acuosa de hidróxido de sodio y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó sucesivamente con agua y salmuera saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y el solvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto del título (1,3 g).

^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 1,49-1,59 (4H, m), 1,73-1,77 (2H, m), 1,82-1,91 (2H, m), 2,80-2,86 (1H, m), 3,90-3,91 (1H, m), 4,38-4,39 (1H, m), 7,12-7,26 (3H, m).

[0148]

E) 3-bromo-2-(((cis-4-(2,3-difluorofenil)ciclohexil)oxi)metil)piridina

A una solución de cis-4-(2,3-difluorofenil)ciclohexanol (1,3 g) en THF (5 ml) se añadió 60% de hidruro de sodio (610 mg) a 0 °C y la mezcla se agitó con calentamiento a reflujo durante 2 hr. A la mezcla de reacción se añadió lentamente una solución de 3-bromo-2-(bromometil)piridina (2,31 g) en THF (5 ml) a temperatura ambiente y la mezcla de reacción se agitó con calentamiento a reflujo durante 4 hr. A la mezcla de reacción se añadió agua y la mezcla se neutralizó con 1 mol/l de ácido clorhídrico y se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó sucesivamente con agua y salmuera saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y el solvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto del título (810 mg).

^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 1,52-1,60 (4H, m), 1,75-1,85 (2H, m), 2,00-2,03 (2H, m), 2,86-2,92 (1H, m), 3,78 (1H, s), 4,60 (2H, s), 7,10-7,20 (2H, m), 7,22-7,26 (1H, m), 7,32-7,35 (1H,

m), 8,10 (1H, dd, J = 8,1, 1,1Hz), 8,55 (1H, dd, J = 4,5, 1,2Hz).

[0149]

F) N-(2-(((cis-4-(2,3-difluorofenil)ciclohexil)oxi)metil)piridin-3-il)metansulfonamida

A una solución de 3-bromo-2-(((cis-4-(2,3-difluorofenil)ciclohexil)oxi)metil)piridina (800 mg) en dioxano (5 ml) se añadieron metansulfonamida (345 mg) y carbonato de cesio (1,02 g). La mezcla de reacción se aireó con una corriente de argón durante 20 min, se añadieron di-ter-butyl(2',4',6'-triisopropilbifenil-2-il)fosfina (178 mg) y tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0)(192 mg) y la mezcla se selló y se agitó bajo una atmósfera de argón a 120 °C durante 4 hr. La mezcla de reacción se filtró a través de celite y el residuo se lavó con acetato de etilo. El filtrado se lavó sucesivamente con agua y salmuera saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y el solvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto del título (620 mg).

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 1,53-1,61 (4H, m), 1,70-1,76 (2H, m), 1,99-2,05 (2H, m), 2,87-2,93 (1H, m), 3,10 (3H, s), 3,79 (1H, brs), 4,75 (2H, s), 7,10-7,15 (2H, m), 7,22-7,24 (1H, m), 7,37-7,41 (1H, m), 7,79 (1H, d, J = 8,0Hz), 8,37-8,38 (1H, m), 9,11 (1H, brs).

[0150]

G) N-(cis-2-(((cis-4-(2,3-difluorofenil)ciclohexil)oxi)metil)piperidin-3-il)metansulfonamida

A una solución de N-(2-(((cis-4-(2,3-difluorofenil)ciclohexil)oxi)metil)piridin-3-

il)metansulfonamida (600 mg) en metanol/ácido acético (10:1) (66 ml) se añadió óxido de platino (60 mg). La mezcla de reacción se agitó bajo una atmósfera de hidrógeno de 40 psi durante 16 hr a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se filtró a través de celite y el residuo se lavó con metanol. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo se disolvió en acetato de etilo y la mezcla se lavó sucesivamente con solución acuosa saturada de hidrógeno-carbonato de sodio y salmuera saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y el solvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por NH cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto del título (400 mg).

[0151]

^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 1,35-1,38 (1H, m), 1,50-1,56 (5H, m), 1,68-1,98 (7H, m), 2,54-2,57 (1H, m), 2,84-2,90 (3H, m), 2,93 (3H, s), 3,36-3,40 (2H, m), 3,51 (1H, brs), 3,59 (1H, brs), 6,72 (1H, brs), 7,11-7,18 (2H, m), 7,19-7,26 (1H, m).

[0152]

Ejemplo 18

N-((2R,3S)-2-(((cis-4-(2,3-difluorofenil)ciclohexil)oxi)metil)piperidin-3-il)metansulfonamida

N-(cis-2-(((cis-4-(2,3-difluorofenil)ciclohexil)oxi)metil)piperidin-3-il)metansulfonamida (3,5 g) se separaron por HPLC (columna: CHIRALPAK AD(LF001), 50 mmID×500 mmL, fabricado por Daicel Corporation, fase móvil: hexano/2-propanol/dietilamina = 700/100/1) y una fracción que tiene un tiempo de retención más corto se obtuvo como el compuesto del título (1,57 g).

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 1,48-1,64 (6H, m), 1,70-1,86 (3H, m), 2,69 (1H, td, $J = 11,7, 2,7\text{Hz}$), 2,85-1,96 (2H, m), 2,97-

3,00 (3H, m), 3,07 (1H, dt, J = 11,5, 2,4Hz), 3,28-3,56 (3H, m), 3,63 (2H, d, J = 2,7Hz), 5,38 (1H, dt, J = 8,3Hz), 6,90-7,06 (3H, m).

[0153]

Ejemplo 19

N-((2R,3S)-1-acetil-2-(((cis-4-(2,3-difluorofenil)ciclohexil)oxi)metil)piperidin-3-il)metansulfonamida

A una solución de N-((2R,3S)-2-(((cis-4-(2,3-difluorofenil)ciclohexil)oxi)metil)piperidin-3-il)metansulfonamida (300 mg) en THF (15 ml) se añadieron cloruro de acetilo (0,079 ml) y trietilamina (0,208 ml) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 4 hr. A la mezcla de reacción se añadió solución acuosa saturada de cloruro de amonio y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó sucesivamente con solución acuosa saturada de cloruro de amonio y salmuera saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y el solvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto del título (315 mg).

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 1,59-1,90 (8H, m), 1,95-2,24 (6H, m), 2,79-4,43 (10H, m), 4,48-6,25 (2H, m), 6,87-7,16 (3H, m).

[0154]

Ejemplo 20

(2R,3S)-2-(((cis-4-(2,3-difluorofenil)ciclohexil)oxi)metil)-3-((metilsulfonil)amino)piperidin-1-carboxilato de metilo

A una solución de N-((2R,3S)-2-(((cis-4-(2,3-difluorofenil)ciclohexil)oxi)metil)piperidin-3-il)metansulfonamida (50 mg) en THF (5 ml) se añadieron cloroformiato de metilo (18 mg) y trietilamina (38 mg) a

temperatura ambiente y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante la noche. A la mezcla de reacción se añadió solución acuosa saturada de cloruro de amonio y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y el solvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto del título (52 mg).

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 1,51-2,12 (12H, m), 2,74-2,86 (1H, m), 2,87-2,98 (1H, m), 3,00 (3H, s), 3,54-3,65 (2H, m), 3,68 (1H, t, $J = 2,5\text{Hz}$), 3,72 (3H, s), 3,90-4,07 (2H, m), 4,64 (1H, brs), 6,02 (1H, brs), 6,86-7,16 (3H, m).

[0155]

Ejemplo 21

N-((2R,3S)-2-(((cis-4-(2,3,6-trifluorofenil)ciclohexil)oxi)metil)piperidin-3-il)metansulfonamida

A) 8-(2,3,6-trifluorofenil)-1,4-dioxaespiro[4,5]dec-7-eno

A una solución mixta de 8-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,4-dioxaespiro[4,5]dec-7-eno (1 g), 2-bromo-1,3,4-trifluorobenceno (1,189 g) y hidrógeno-carbonato de sodio (0,631 g) en DME (15 ml)-agua (3,00 ml) se añadió $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ (0,275 g) a temperatura ambiente. La mezcla se calentó a reflujo a 100 °C bajo una atmósfera de nitrógeno durante la noche. La mezcla se filtró a través de celite y el filtrado se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y el solvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto del título (0,970 g).

MS, experimental: 271,0.

[0156]

B) 8-(2,3,6-trifluorofenil)-1,4-dioxaspiro[4,5]decano

A una solución de 8-(2,3,6-trifluorofenil)-1,4-dioxaspiro[4,5]dec-7-eno (6,94 g) en etanol (60 ml) se añadió 10% de paladio/carbón (2,73 g) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente bajo una atmósfera de hidrógeno durante 7 hr. La solución mixta se filtró y el solvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto del título (4,23 g).

MS, experimental: 273,0.

[0157]

C) 4-(2,3,6-trifluorofenil)ciclohexanona

A una solución mixta de 8-(2,3,6-trifluorofenil)-1,4-dioxaspiro[4,5]decano (6,49 g) en acetona (100 ml) y agua (20 ml) se añadió 6 mol/l de ácido clorhídrico (7,95 ml) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a 70 °C durante 1 hr. El solvente se evaporó a presión reducida, salmuera saturada se añadió a la mezcla y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y el solvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto del título (5,24 g).

MS, experimental: 229,1.

[0158]

D) cis-4-(2,3,6-trifluorofenil)ciclohexanol

A una solución de 4-(2,3,6-trifluorofenil)ciclohexanona (3,98 g) en THF (50 ml) se añadió 1 mol/l de solución en THF de tri(sec-butil)borhidruro de litio (22,67 ml) a -78 °C. La mezcla se agitó a -78 °C bajo una atmósfera de nitrógeno

durante 1 hr. A la mezcla se añadió gota a gota 30% de peróxido de hidrógeno acuoso a -78 °C y la mezcla se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó durante 5 min. A la mezcla de reacción se añadió agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con solución acuosa saturada de cloruro de amonio, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y el solvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto del título (3,66 g).

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 1,39 (1H, d, J = 3,0Hz), 1,54 (1H, d, J = 2,7Hz), 1,58-1,74 (3H, m), 1,84-1,98 (2H, m), 2,15-2,37 (2H, m), 3,02 (1H, tt, J = 12,6, 3,3Hz), 4,11-4,19 (1H, m), 6,76 (1H, tdd, J = 9,5, 4,2, 2,3Hz), 6,95 (1H, qd, J = 9,1, 4,9Hz).

[0159]

E) 3-bromo-2-(((cis-4-(2,3,6-trifluorofenil)ciclohexil)oxi)metil)piridina

Una solución de cis-4-(2,3,6-trifluorofenil)ciclohexanol (3,66 g) en THF (100 ml) se enfrió hasta 0 °C, 60% de hidruro de sodio (1,272 g) se añadió y la mezcla se agitó bajo una atmósfera seca en tubo de cloruro de calcio a temperatura ambiente durante 10 min. A la mezcla de reacción se añadió 3-bromo-2-(clorometil)piridina (4,92 g) y la mezcla se agitó a 70 °C durante 3 hr. Se añadió agua a la mezcla a temperatura ambiente y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y el solvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto del título (3,73 g).

MS, experimental: 401,0, 403,0.

[0160]

F) N-(2-(((cis-4-(2,3,6-trifluorofenil)ciclohexil)oxi)metil)piridin-3-il)metansulfonamida

A una solución mixta de 3-bromo-2-(((cis-4-(2,3,6-trifluorofenil)ciclohexil)oxi)metil)piridina (4,0 g), metansulfonamida (1,901 g), di-ter-butyl(2',4',6'-triisopropilbifenil-2-il)fosfina (0,424 g) y carbonato de cesio (6,51 g) en DME (100 ml) se añadió tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0) (0,915 g) a temperatura ambiente. La mezcla se calentó a reflujo a 100 °C bajo una atmósfera de nitrógeno durante la noche. La mezcla de reacción se filtró a través de celite y el filtrado se lavó con agua y salmuera saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y el solvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto del título (3,97 g).

MS, experimental: 415,2.

[0161]

G) N-((2R,3S)-2-(((cis-4-(2,3,6-trifluorofenil)ciclohexil)oxi)metil)piperidin-3-il)metansulfonamida

A una solución mixta de N-(2-(((cis-4-(2,3,6-trifluorofenil)ciclohexil)oxi)metil)piridin-3-il)metansulfonamida (3,95 g) en etanol (100 ml) y ácido acético (11,11 ml) se añadió 5% de rodio/carbono (3,92 g) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente bajo una atmósfera de hidrógeno durante 6 hr. La solución mixta se filtró y el solvente se evaporó a presión reducida. El residuo se disolvió en acetato de etilo-hexano y el precipitado resultante se recolectó por filtración. El

precipitado obtenido se disolvió en solución acuosa saturada de hidrógeno-carbonato de sodio y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y el solvente se evaporó a presión reducida. El residuo se separaron por HPLC (columna: CHIRALPAK AD(AF003), 50 mmID×500 mmL, fabricada por Daicel Corporation, fase móvil: hexano/2-propanol/dietilamina = 700/300/1) y una fracción que tiene un tiempo de retención más corto se obtuvo como el compuesto del título (1,02 g).

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 1,39-1,85 (12H, m), 1,89-2,04 (2H, m), 2,06-2,24 (2H, m), 2,70 (1H, td, $J = 11,7, 2,7\text{Hz}$), 2,92 (1H, ddd, $J = 8,2, 4,4, 2,1\text{Hz}$), 3,00-3,14 (2H, m), 3,33-3,43 (1H, m), 3,45-3,55 (1H, m), 3,63 (2H, d, $J = 2,3\text{Hz}$), 5,37 (1H, brs), 6,68-6,80 (1H, m), 6,94 (1H, qd, $J = 9,1, 4,9\text{Hz}$).

[0162]

Ejemplo 22

N-((2R,3S)-1-acetil-2-(((cis-4-(2,3,6-trifluorofenil)ciclohexil)oxi)metil)piperidin-3-il)metansulfonamida

A una solución de N-((2R,3S)-2-(((cis-4-(2,3,6-trifluorofenil)ciclohexil)oxi)metil)piperidin-3-il)metansulfonamida (900 mg) y trietilamina (0,893 ml) en THF (15 ml) se añadió cloruro de acetilo (0,303 ml) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante 1 hr. Se añadió agua a la mezcla a temperatura ambiente y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y el solvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto del título (920 mg).

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 1,45-1,57 (3H, m), 1,58-1,69 (3H,

m), 1,74-2,10 (6H, m), 2,18 (2H, s), 2,97-3,06 (4H, m), 3,06-3,30 (1H, m), 3,51-3,79 (4H, m), 3,81-3,96 (1H, m), 4,24-4,64 (1H, m), 4,98-5,28 (1H, m), 5,67 (1H, d, J = 8,7Hz), 6,68-6,82 (1H, m), 6,88-7,03 (1H, m).

[0163]

Ejemplo 23

N-((2R,3S)-2-(((cis-4-(2-(trifluorometil)fenil)ciclohexil)oxi)metil)piperidin-3-il)metansulfonamida

A) cis-4-(2-(trifluorometil)fenil)ciclohexanol

A una solución de 4-(2-(trifluorometil)fenil)ciclohexanona (2,56 g) en THF (50 ml) se añadió gota a gota durante 4 min a -78 °C 1 mol/l de solución en THF de tri(sec-butil)borhidruro de litio (13,74 ml). La mezcla se agitó a -78 °C durante 2 hr y a 0 °C durante la noche. A la mezcla se añadieron gota a gota acetona, agua y 30% de peróxido de hidrógeno acuoso a 0 °C y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hr y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y el solvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto del título (2,13 g).

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 1,31 (1H, d, J = 2,3Hz), 1,58-1,79 (4H, m), 1,83-2,01 (4H, m), 2,95 (1H, t, J = 11,2Hz), 4,14-4,25 (1H, m), 7,22-7,31 (1H, m), 7,46-7,65 (3H, m).

[0164]

B) 3-bromo-2-(((cis-4-(2-(trifluorometil)fenil)ciclohexil)oxi)metil)piridina

A una solución de cis-4-(2-(trifluorometil)fenil)ciclohexanol (9,36 g) en THF (150 ml)

se añadió a 0 °C hexametildisilazida de potasio 1,0 mol/l de solución de éter ter-butilmetílico (57,5 ml) y la mezcla se agitó durante 30 min. A la mezcla de reacción se añadió 3-bromo-2-(bromometil)piridina (19,26 g) y la mezcla se agitó bajo una atmósfera seca en tubo de cloruro de calcio a 60 °C durante 5 hr, carbonato de potasio (15,89 g) y ácido 2-mercaptoacético (5,32 ml) se añadieron a temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante la noche. Se añadió agua a la mezcla a temperatura ambiente y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con 1 mol/l de solución acuosa de hidróxido de sodio y salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y el solvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice NH y cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto del título (3,87 g).

MS, experimental: 414,1, 416,1.

[0165]

C) N-(2-(((cis-4-(2-(trifluorometil)fenil)ciclohexil)oxi)metil)piridin-3-il)metansulfonamida

A una solución de 3-bromo-2-(((cis-4-(2-(trifluorometil)fenil)ciclohexil)oxi)metil)piridina (3,87 g) en DME (25 ml) se añadieron metansulfonamida (1,066 g), di-ter-butyl(2',4',6'-triisopropilbifenil-2-il)fosfina (0,159 g), tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0) (0,171 g) y carbonato de cesio (4,57 g) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a 80 °C bajo una atmósfera de nitrógeno durante la noche. Se añadió agua a la mezcla de reacción a temperatura ambiente y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y el solvente se evaporó a presión

reducida. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto del título (3,85 g).

MS, experimental: 429,2.

[0166]

D) CC1(CCN(C1)COC2(CCC3(CCC(C3)C2)C4=CC=C(C=C4)C(F)(F)F)C5=CC=CC=C5)C6=CC=CC=C6
N-((2R,3S)-2-(((cis-4-(2-(trifluorometil)fenil)ciclohexil)oxi)metil)piperidin-3-il)metansulfonamida

Una mezcla de N-(2-(((cis-4-(2-(trifluorometil)fenil)ciclohexil)oxi)metil)piridin-3-il)metansulfonamida (0,93 g), 5% de rodio/carbono (0,893 g), etanol (27 ml) y ácido acético (3,00 ml) se agitó a temperatura ambiente bajo una atmósfera de hidrógeno durante 11 hr. La mezcla se filtró y el solvente se evaporó a presión reducida. El residuo se disolvió en acetato de etilo, la capa orgánica se lavó con 1 mol/l de solución acuosa de hidróxido de sodio y salmuera saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y el solvente se evaporó a presión reducida. El residuo se lavó con IPE y se recristalizó en etanol/hexano para dar un sólido blanco (361 mg). El licor madre se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice NH (acetato de etilo/hexano) para dar un sólido blanco (208 mg). Los sólidos blancos obtenidos (361 mg y 208 mg) se combinaron y se separaron por HPLC (columna: CHIRALPAK AD(LF001), 50 mmID×500 mmL, fabricado por Daicel Corporation, fase móvil: hexano/2-propanol/dietilamina = 900/100/1) y una fracción que tiene un tiempo de retención más corto se obtuvo como el compuesto del título (0,257 g).

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 1,51 (2H, brs), 1,57–1,88 (8H, m), 2,03 (3H, d, $J = 13,0\text{Hz}$), 2,71 (1H, td, $J = 12,0, 2,8\text{Hz}$), 2,86–2,96 (2H, m), 2,99 (3H, s), 3,09 (1H, d, $J = 11,0\text{Hz}$),

3,39 (1H, dd, J = 9,3, 7,8Hz), 3,54 (1H, dd, J = 9,5, 4,5Hz), 3,60-3,69 (2H, m), 5,35 (1H, d, J = 7,6Hz), 7,27-7,33 (1H, m), 7,43-7,54 (2H, m), 7,61 (1H, s).

[0167]

Ejemplo 24

N-((2R,3S)-1-acetil-2-(((cis-4-(2-(trifluorometil)fenil)ciclohexil)oxi)metil)piperidin-3-il)metansulfonamida

A una solución de N-((2R,3S)-2-(((cis-4-(2-(trifluorometil)fenil)ciclohexil)oxi)metil)piperidin-3-il)metansulfonamida (97,2 mg) y trietilamina (0,094 ml) en THF (5 ml) se añadió anhídrido acético (0,042 ml) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó bajo una atmósfera seca en tubo de cloruro de calcio durante la noche. Se añadió agua a la mezcla a temperatura ambiente y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y el solvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice y NH cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto del título (87,8 mg).

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 1,48-2,31(14H, m), 2,50-3,22 (5H, m), 3,31-3,79 (3H, m), 3,84-4,06 (1H, m), 4,30-4,65 (1H, m), 5,17 (1H, dt, J = 9,0, 4,4Hz), 5,63 (1H, brs), 6,31 (1H, d, J = 7,6Hz), 7,20-7,29 (1H, m), 7,47-7,64 (3H, m).

[0168]

Ejemplo 25

N-((2R,3S)-2-(((cis-4-(2,3-difluorofenil)ciclohexil)oxi)metil)-1-glicololipiperidin-3-il)metansulfonamida

A una solución de N-((2R,3S)-2-(((cis-4-(2,3-difluorofenil)ciclohexil)oxi)metil)piperidin-3-

il)metansulfonamida (100,2 mg) en piridina (2 ml) se añadió 2-cloro-2-oxoacetato de etilo (51 mg) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó bajo una atmósfera seca en tubo de cloruro de calcio a la misma temperatura durante la noche. A la mezcla de reacción se añadió 1 mol/l de ácido clorhídrico a temperatura ambiente y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó sucesivamente con solución acuosa saturada de hidrógeno-carbonato de sodio y salmuera saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y el solvente se evaporó a presión reducida. El residuo se disolvió en metanol (2 ml), 1 mol/l de solución acuosa de hidróxido de sodio (1,25 ml) se añadió a 0 °C y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hr. A la mezcla de reacción se añadió agua a temperatura ambiente y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y el solvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto del título (104 mg).

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 1,58-2,23 (11H, m), 2,70-3,00 (2H, m), 3,01 (3H, s), 3,05-3,37 (1H, m), 3,44-4,00 (5H, m), 4,01-4,62 (3H, m), 4,79-5,29 (1H, m), 5,89 (1H, d, J = 7,95Hz), 6,81-7,15 (3H, m).

[0169]

Ejemplo 26

N-(cis-2-(((cis-4-(2-metoxifenil)ciclohexil)oxi)metil)piperidin-3-il)metansulfonamida

A) 8-(2-metoxifenil)-1,4-dioxaespiro[4,5]dec-7-eno

A una solución mixta de trifluorometansulfonato de 1,4-dioxaespiro[4,5]dec-7-en-8-ilo (3,00 g), ácido (2-metoxifenil)borónico (2,37 g), carbonato de sodio (4,41 g) y

cloruro de litio (22 mg) en DME (40 ml)/agua (10 ml) se añadió tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0) (601 mg) y la mezcla se agitó bajo una atmósfera de nitrógeno a 90 °C durante 2 hr. A la mezcla de reacción se añadió agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica obtenida se lavó sucesivamente con solución acuosa saturada de hidrógeno-carbonato de sodio y salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y el solvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto del título (1,60 g).

MS, experimental: 247,1.

[0170]

B) 4-(2-metoxifenil)ciclohexanona

A una solución de 8-(2-metoxifenil)-1,4-dioxaspiro[4,5]dec-7-eno (1,60 g) en etanol (25 ml) se añadió 10% de paladio/carbón (346 mg) y la mezcla se agitó bajo una atmósfera de hidrógeno (presión normal) a temperatura ambiente durante 2 hr. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida. A una solución del residuo en acetona (15 ml) se añadió 2 mol/l de ácido clorhídrico (15 ml) y la mezcla se agitó a 60 °C durante 2 hr. La mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica obtenida se lavó sucesivamente con solución acuosa saturada de hidrógeno-carbonato de sodio y salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y el solvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto del título (1,02 g).

MS, experimental: 205,1.

[0171]

C) cis-4-(2-metoxifenil)ciclohexanol

Bajo una atmósfera de nitrógeno, a una solución de 4-(2-metoxifenil)ciclohexanona (1,00 g) en THF (20 ml) se añadió gota a gota 1 mol/l de solución en THF de tri(sec-butil)borhidruro de litio (6,4 ml) a 0 °C y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 1 hr. A la mezcla de reacción se añadieron sucesivamente agua y 30% de peróxido de hidrógeno acuoso a 0 °C y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 5 min y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica obtenida se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y el solvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto del título (893 mg).

¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1,36-1,59 (4H, m), 1,66-1,87 (4H, m), 2,80-2,95 (1H, m), 3,76 (3H, s), 3,86-3,94 (1H, m), 4,22-4,39 (1H, m), 6,76-7,00 (2H, m), 7,04-7,27 (2H, m).

[0172]

D) 3-bromo-2-(((cis-4-(2-metoxifenil)ciclohexil)oxi)metil)piridina

A una solución de cis-4-(2-metoxifenil)ciclohexanol (889 mg) en THF (20 ml) se añadió 60% de hidruro de sodio (345 mg) a 0 °C y la mezcla se agitó a bajo una atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente durante 2 hr. A la mezcla de reacción se añadió 3-bromo-2-(clorometil)piridina (1,16 g) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 hr y a 70 °C durante 3 hr. A la mezcla de reacción se añadió agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica obtenida se lavó sucesivamente con agua y salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y el solvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de

etilo/hexano) para dar el compuesto del título (743 mg).

MS, experimental: 376,0, 378,0.

[0173]

E) N-(2-(((cis-4-(2-metoxifenil)ciclohexil)oxi)metil)piridin-3-il)metansulfonamida

Una mezcla de 3-bromo-2-(((cis-4-(2-metoxifenil)ciclohexil)oxi)metil)piridina (740 mg), metansulfonamida (224 mg), di-ter-butil(2',4',6'-triisopropilbifenil-2-il)fosfina (100 mg), tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0) (90 mg), carbonato de cesio (961 mg) y DME (10 ml) se calentó a reflujo bajo una atmósfera de nitrógeno durante 6 hr. A la mezcla de reacción se añadió agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica obtenida se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y el solvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto del título (723 mg).

MS, experimental: 391,2.

[0174]

F) N-(cis-2-(((cis-4-(2-metoxifenil)ciclohexil)oxi)metil)piperidin-3-il)metansulfonamida

A una solución mixta de N-(2-(((cis-4-(2-metoxifenil)ciclohexil)oxi)metil)piridin-3-il)metansulfonamida (669 mg) en etanol (9 ml)/ácido acético (1 ml) se añadió 5% de rodio/carbono (705 mg) y la mezcla se agitó bajo una atmósfera de hidrógeno (presión normal) a temperatura ambiente durante 20 hr. Rodio/carbono se filtró off, se añadió tolueno y el solvente se evaporó a presión reducida. El residuo se lavó con éter diisopropílico y el sólido obtenido se disolvió en acetato de etilo. Solución

acuosa saturada de hidrógeno-carbonato de sodio se añadió y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron sucesivamente con agua y salmuera saturada, se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro y el solvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por NH cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto del título (123 mg).

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 1,48-1,89 (9H, m), 1,94-2,11 (4H, m), 2,59-2,76 (1H, m), 2,84-3,15 (6H, m), 3,28-3,43 (1H, m), 3,45-3,54 (1H, m), 3,56-3,69 (2H, m), 3,82 (3H, s), 5,27-5,54 (1H, m), 6,81-6,88 (1H, m), 6,89-6,98 (1H, m), 7,09-7,24 (2H, m).

[0175]

Ejemplo 27

N-((2R,3S)-2-(((cis-4-(2-metoxifenil)ciclohexil)oxi)metil)piperidin-3-il)metansulfonamida

N-(cis-2-(((cis-4-(2-metoxifenil)ciclohexil)oxi)metil)piperidin-3-il)metansulfonamida (2,0 g) se separaron por HPLC (columna: CHIRALPAK AD(AF003), 50 mmID×500 mmL, fabricada por Daicel Corporation, fase móvil: hexano/2-propanol/dietilamina = 700/300/1) y una fracción que tiene un tiempo de retención más corto se obtuvo como el compuesto del título (783 mg).

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 1,45-1,83 (9H, m), 1,90-2,10 (4H, m), 2,62-2,76 (1H, m), 2,86-3,13 (6H, m), 3,32-3,42 (1H, m), 3,46-3,55 (1H, m), 3,56-3,68 (2H, m), 3,82 (3H, s), 5,30-5,51 (1H, m), 6,82-6,88 (1H, m), 6,88-6,97 (1H, m), 7,10-7,24 (2H, m).

[0176]

Ejemplo 28

N-((2R,3S)-1-(ciclopropilcarbonil)-2-(((cis-4-(2-metoxifenil)ciclohexil)oxi)metil)piperidin-3-il)metansulfonamida

A una solución de N-((2R,3S)-2-(((cis-4-(2-metoxifenil)ciclohexil)oxi)metil)piperidin-3-il)metansulfonamida (200 mg) y trietilamina (102 mg) en THF (5 ml) se añadió cloruro de ciclopropancarbonilo (79 mg) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 30 min. A la mezcla de reacción se añadió agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y el solvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto del título (227 mg).

¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 0,57-0,87 (4H, m), 1,31-1,81 (10H, m), 1,83-2,07 (3H, m), 2,56-3,07 (4H, m), 3,10-3,88 (8H, m), 3,99-5,01 (2H, m), 6,80-7,39 (5H, m).

[0177]

Ejemplo 29

cis-3-((dimetilsulfamoil)amino)-2-(((1-(pirimidin-2-il)piperidin-4-il)oxi)metil)piperidin-1-carboxilato de isopropilo

A) 4-((3-bromopiridin-2-il)metoxi)piperidin-1-carboxilato de ter-butilo

Una solución de 4-hidroxipiperidin-1-carboxilato de ter-butilo (9,63 g) en THF (100 ml) se enfrió hasta 0 °C, 60% de hidruro de sodio (3,19 g) se añadió y la mezcla se agitó durante 20 min. A la mezcla de reacción se añadió una solución de 3-bromo-2-(bromometil)piridina (10,00 g) en THF (100 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente bajo una atmósfera de argón durante la noche. A la mezcla se añadió

agua a 0 °C y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y el solvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto del título (13,12 g).

MS, experimental: 371,1, 373,1.

[0178]

B) 4-((3-((dimetilsulfamoil)amino)piridin-2-il)metoxi)piperidin-1-carboxilato de ter-butilo

A una solución mixta de 4-((3-bromopiridin-2-il)metoxi)piperidin-1-carboxilato de ter-butilo (5 g), diamida de ácido N,N-dimetilsulfúrico (2,007 g), di-ter-butyl(2',4',6'-triisopropilbifenil-2-il)fosfina (0,686 g) y carbonato de cesio (6,58 g) en DME (50 ml) se añadió tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0) (0,617 g) a temperatura ambiente. La mezcla se calentó a reflujo a 100 °C bajo una atmósfera de argón durante 20 hr. La mezcla de reacción se neutralizó con 1 mol/l de ácido clorhídrico y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada y el solvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (acetato de etilo/hexano, metanol/acetato de etilo) y cromatografía en gel de sílice NH (acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto del título (4,10 g).

MS, experimental: 415,2.

[0179]

C) 4-((cis-3-((dimetilsulfamoil)amino)piperidin-2-il)metoxi)piperidin-1-carboxilato de ter-butilo

A una solución mixta de 4-((3-((dimetilsulfamoil)amino)piridin-2-il)metoxi)piperidin-1-carboxilato de ter-butilo (4,00 g) en etanol (100 ml) y ácido

acético (10,00 ml) se añadió 5% de rodio/carbono (3,97 g) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente bajo una atmósfera de hidrógeno durante la noche. La solución mixta se filtró y el solvente se evaporó a presión reducida. Al residuo se añadieron acetato de etilo y hexano y el sólido precipitado se recolectó por filtración. El sólido obtenido se disolvió en solución acuosa saturada de hidrógeno-carbonato de sodio y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y el solvente se evaporó a presión reducida para dar el compuesto del título (1,870 g).

MS, experimental: 421,2.

[0180]

D) cis-2-(((1-(ter-butoxicarbonil)piperidin-4-il)oxi)metil)-3-((dimetilsulfamoil)amino)piperidin-1-carboxilato de isopropilo

A una solución de 4-((cis-3-((dimetilsulfamoil)amino)piperidin-2-il)metoxi)piperidin-1-carboxilato de ter-butilo (100 mg) y N,N-diisopropiletilamina (0,164 ml) en THF (3 ml) se añadió cloroformiato de isopropilo (29,1 mg) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante 2 días. Se añadió agua a la mezcla a temperatura ambiente y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y el solvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto del título (120 mg).

MS, experimental: 407,2.

[0181]

E) clorhidrato de cis-3-((dimetilsulfamoil)amino)-2-((piperidin-4-iloxi)metil)piperidin-1-carboxilato de

isopropilo

A cis-2-(((1-(ter-butoxicarbonil)piperidin-4-il)oxi)metil)-3-((dimetilsulfamoil)amino)piperidin-1-carboxilato de isopropilo (120 mg) se añadió 4 mol/l de solución de cloruro de hidrógeno-acetato de etilo (5 ml) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante 2 hr. El solvente en la mezcla se evaporó a presión reducida para dar el compuesto del título (106 mg).

MS, experimental: 407,2.

[0182]

F) cis-3-((dimetilsulfamoil)amino)-2-(((1-(pirimidin-2-il)piperidin-4-il)oxi)metil)piperidin-1-carboxilato de isopropilo

A una solución de clorhidrato de cis-3-((dimetilsulfamoil)amino)-2-((piperidin-4-iloxi)metil)piperidin-1-carboxilato de isopropilo (106 mg) y carbonato de cesio (235 mg) en NMP (2 ml) se añadió 2-cloropirimidina (41,2 mg) y la mezcla se agitó a 90 °C durante 2 hr. Se añadió agua a la mezcla a temperatura ambiente y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y el solvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto del título (89 mg).

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 1,24 (3H, s), 1,26 (3H, s), 1,42-1,58 (2H, m), 1,60-1,66 (1H, m), 1,67-1,79 (2H, m), 1,88-2,00 (2H, m), 2,00-2,11 (1H, m), 2,69-2,78 (1H, m), 2,80 (6H, s), 3,35-3,54 (3H, m), 3,62 (1H, tt, J = 8,2, 3,9Hz), 3,70 (1H, dd, J = 9,7, 4,4Hz), 3,96 (2H, dd, J = 9,8, 8,3Hz), 4,26 (2H, dt, J = 13,3, 5,1Hz), 4,46-4,69 (1H, m), 4,93 (1H, spt, J = 6,2Hz), 5,51 (1H, d, J = 8,0Hz), 6,47 (1H, t, J = 4,7Hz),

8,29 (2H, d, J = 4,5Hz).

[0183]

Ejemplo 30

(2R,3S)-N-etil-3-((metilsulfonil)amino)-2-(((cis-4-fenilciclohexil)oxi)metil)piperidin-1-carboxamida

A una solución de N-[cis-2-(4-fenil-ciclohexiloximetil)-piperidin-3-il]-metansulfonamida (280 mg), trietilamina (0,319 ml) en THF (2 ml) se añadió etilisocianato (81 mg) a 0 °C y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. A la mezcla de reacción se añadió agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y el solvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano). El compuesto obtenido se separaron por HPLC (columna: CHIRALPAK IC(ME001), 50 mmID×500 mmL, fabricada por Daicel Corporation, fase móvil: hexano/2-propanol =200/800) y una fracción con un tiempo de retención más largo se obtuvo como el compuesto del título (153 mg).

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 1,14 (3H, t, J = 7,2Hz), 1,56-1,80(9H, m), 1,98-2,10 (3H, m), 2,45-2,59 (1H, m), 2,84 (1H, qd, J = 12,7, 2,8Hz), 3,01 (3H, s), 3,26 (2H, qd, J = 7,2, 5,3Hz), 3,52-3,81 (4H, m), 3,93 (1H, dd, J = 9,2, 7,7Hz), 4,48-4,59 (1H, m), 4,70 (1H, t, J = 5,1Hz), 5,74 (1H, d, J = 7,7Hz), 7,14-7,35 (5H, m).

[0184]

Ejemplo 31

N-((2R,3S)-1-(ciclopropilcarbonil)-2-(((cis-4-fenilciclohexil)oxi)metil)piperidin-3-il)metansulfonamida

A una solución de N-((2R,3S)-2-(((cis-4-fenilciclohexil)oxi)metil)piperidin-3-il)metansulfonamida (58 mg), trietilamina (0,044 ml) en THF (3 ml) se añadió cloruro

de ciclopropancarbonilo (0,022 ml) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó bajo una atmósfera seca en tubo de cloruro de calcio durante la noche. A la mezcla de reacción se añadió agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y el solvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto del título (62 mg).

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 0,74-0,85 (2H, m), 0,94-1,05 (2H, m), 1,58-1,88 (10H, m), 2,01-2,23 (3H, m), 2,45-2,63 (1H, m), 2,92-3,18 (4H, m), 3,41-3,77 (3H, m), 3,89-4,60 (2H, m), 4,69-5,23 (1H, m), 5,46-6,39 (1H, m), 7,13-7,25 (3H, m), 7,27-7,34 (2H, m).

[0185]

Ejemplo 32

(2R,3S)-3-((metilsulfonil)amino)-2-(((cis-4-(2-(trifluorometil)fenil)ciclohexil)oxi)metil)piperidin-1-carboxilato de metilo

A una solución de N-((2R,3S)-2-(((cis-4-(2-(trifluorometil)fenil)ciclohexil)oxi)metil)piperidin-3-il)metansulfonamida (51,2 mg) y trietilamina (0,049 ml) en THF (2 ml) se añadió cloroformiato de metilo (0,018 ml) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó bajo una atmósfera seca en tubo de cloruro de calcio durante la noche. Se añadió agua a la mezcla a temperatura ambiente y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y el solvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto del título (56,3 mg).

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 1,55-1,89 (9H, m), 1,97-2,19 (3H, m), 2,80 (1H, td, $J = 13,3, 3,0\text{Hz}$), 2,88-3,10 (4H, m), 3,44-3,71 (3H, m), 3,72-3,78 (3H, m), 4,02 (2H, t, $J = 9,1\text{Hz}$), 4,67 (1H, brs), 6,15 (1H, brs), 7,19-7,31 (1H, m), 7,47-7,67 (3H, m).

[0186]

Ejemplo 340

N-((2R,3S)-1-glicolol-2-(((cis-4-(2,3,6-trifluorofenil)ciclohexil)oxi)metil)piperidin-3-il)metansulfonamida

A una mezcla de N-((2R,3S)-2-(((cis-4-(2,3,6-trifluorofenil)ciclohexil)oxi)metil)piperidin-3-il)metansulfonamida (100,8 mg) y piridina (2,0 ml) se añadió 2-cloro-2-oxoacetato de etilo (49,1 mg) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. A la mezcla se añadió 1 mol/l de ácido clorhídrico a temperatura ambiente y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se separó, se lavó con solución acuosa saturada de hidrógeno-carbonato de sodio y salmuera saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida. A una mezcla del residuo y metanol (2,0 ml) se añadió 1 mol/l de solución acuosa de hidróxido de sodio a 0 °C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hr. Se añadió agua a la mezcla a temperatura ambiente y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto del título (108,1 mg).

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 1,48-1,68 (6H, m), 1,85-2,19 (6H, m), 2,75-3,12 (4H, m), 3,13-3,89 (6H, m), 3,93-4,66 (3H, m),

4,87-5,16 (1H, m), 5,40 (1H, d, $J = 8,7\text{Hz}$), 6,66-6,83 (1H, m), 6,96 (1H, qd, $J = 9,1, 4,9\text{Hz}$).

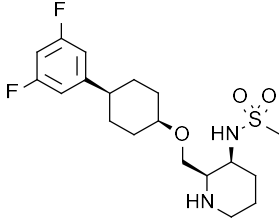
[0187]

Los compuestos de los Ejemplos 33-339 y 341-372 se produjeron de acuerdo con los métodos de producción antes mencionados, un método mostrado en los Ejemplos o un método análogo. Los compuestos de ejemplo producidos se muestran en las siguientes tablas. En las tablas, MS muestra los valores medidos.

[0188]

[Tabla 1-1]

Ej. N.º	Nombre IUPAC	Estructura	MS
1	N-(cis-2-(((cis-4-isopropilciclohexil)oxi)metil)piperidin-3-il)metansulfonamida		333,2
2	(2R,3S)-N-etil-2-(((cis-4-isopropilciclohexil)oxi)metil)-3-((metilsulfonil)amino)-piperidin-1-carboxamida		404,2
3	N-((2R,3S)-2-(((cis-4-fenilciclohexil)oxi)metil)-piperidin-3-il)metansulfonamida		367,1
4	N-((2R,3S)-1-acetil-2-(((cis-4-fenilciclohexil)oxi)metil)-piperidin-3-il)metansulfonamida		409,2
5	(2R,3S)-3-((metilsulfonil)amino)-2-(((cis-4-fenilciclohexil)oxi)metil)piperidin-1-carboxilato de metilo		425,1

6	acetato de N-(cis-2-(((cis-4-(3,5-difluorofenil)ciclohexil)oximetil)piperidin-3-il)metansulfonamida		403,2
---	---	--	-------

[0189]

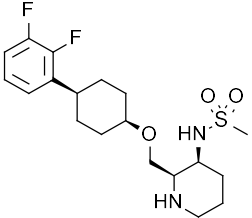
[Tabla 1-2]

Ej. N.º	Nombre IUPAC	Estructura	MS
7	N-((2R,3S)-2-(((cis-4-(3,5-difluorofenil)ciclohexil)oxi)-metil)piperidin-3-il)metansulfonamida		403, 2
8	N-((2R,3S)-1-acetil-2-(((cis-4-(3,5-difluorofenil)ciclohexil)oxi)-metil)piperidin-3-il)metansulfonamida		445, 3
9	N-(cis-2-(((cis-4-(2,5-difluorofenil)ciclohexil)oxi)-metil)piperidin-3-il)metansulfonamida		403, 2
10	N-((2R,3S)-2-(((cis-4-(2,5-difluorofenil)ciclohexil)oxi)-metil)piperidin-3-il)metansulfonamida		403, 2
11	(2R,3S)-2-(((cis-4-(2,5-difluorofenil)ciclohexil)oxi)metil)-3-((metilsulfonil)amino)piperidin-1-carboxilato de metilo		461, 2
12	N-(cis-2-(((cis-4-(2,6-difluorofenil)ciclohexil)oxi)-metil)piperidin-3-il)metansulfonamida		403, 2

[0190]

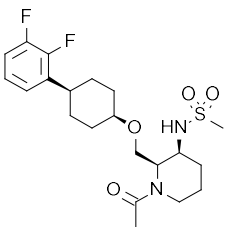
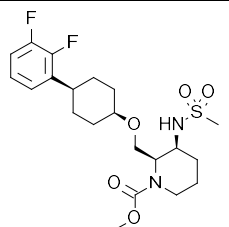
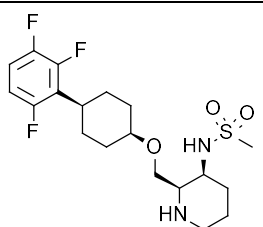
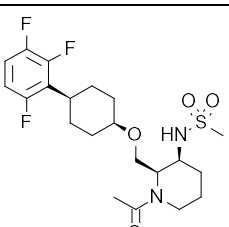
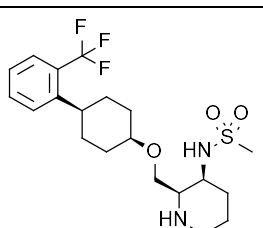
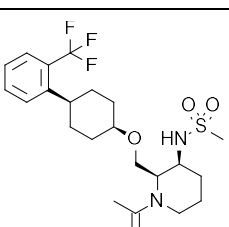
[Tabla 1-3]

Ej. N.º	Nombre IUPAC	Estructura	MS
13	N-((2R,3S)-2-(((cis-4-(2,6-difluorofenil)ciclohexil)oxi)-metil)piperidin-3-il)metansulfonamida		403,2
14	N-((2R,3S)-1-acetil-2-(((cis-4-(2,6-difluorofenil)ciclohexil)oxi)-metil)piperidin-3-il)metansulfonamida		445,2
15	N-((2R,3S)-2-(((cis-4-(3-fluorofenil)ciclohexil)oxi)-metil)piperidin-3-il)metansulfonamida		385,1
16	N-((2R,3S)-1-(ciclopropilcarbonil)-2-(((cis-4-(3-fluorofenil)ciclohexil)oxi)-metil)piperidin-3-il)metansulfonamida		453,2
17	N-(cis-2-(((cis-4-(2,3-difluorofenil)ciclohexil)oxi)-metil)piperidin-3-il)metansulfonamida		403,1

18	N-((2R,3S)-2-(((cis-4-(2,3-difluorofenil)ciclohexil)oxi)-metil)piperidin-3-il)metansulfonamida		403, 2
----	--	---	--------

[0191]

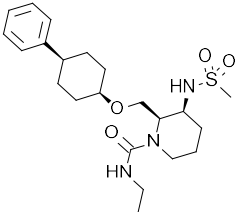
[Tabla 1-4]

Ej. N.º	Nombre IUPAC	Estructura	MS
19	N-((2R,3S)-1-acetil-2-(((cis-4-(2,3-difluorofenil)ciclohexil)oxi)metil)piperidin-3-il)metansulfonamida		445, 2
20	(2R,3S)-2-(((cis-4-(2,3-difluorofenil)ciclohexil)oxi)metil)-3-((metilsulfonil)amino)piperidin-1-carboxilato de metilo		459, 2
21	N-((2R,3S)-2-(((cis-4-(2,3,6-trifluorofenil)ciclohexil)oxi)metil)piperidin-3-il)metansulfonamida		421, 1
22	N-((2R,3S)-1-acetil-2-(((cis-4-(2,3,6-trifluorofenil)ciclohexil)oxi)metil)piperidin-3-il)metansulfonamida		463, 2
23	N-((2R,3S)-2-(((cis-4-(2-(trifluorometil)fenil)-ciclohexil)oxi)metil)piperidin-3-il)metansulfonamida		435, 1
24	N-((2R,3S)-1-acetil-2-(((cis-4-(2-(trifluorometil)fenil)-ciclohexil)oxi)metil)piperidin-3-il)metansulfonamida		477, 2

[0192]

[Tabla 1-5]

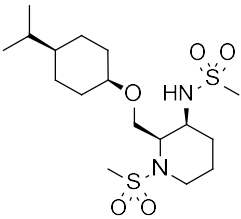
Ej. N.º	Nombre IUPAC	Estructura	MS
25	N-((2R,3S)-2-(((cis-4-(2,3-difluorofenil)ciclohexil)oxi)-metil)-1-glicoloilpiperidin-3-il)metansulfonamida		461, 2
26	N-(cis-2-(((cis-4-(2-metoxifenil)ciclohexil)oxi)-metil)piperidin-3-il)metansulfonamida		397, 2
27	N-((2R,3S)-2-(((cis-4-(2-metoxifenil)ciclohexil)oxi)-metil)piperidin-3-il)metansulfonamida		397, 2
28	N-((2R,3S)-1-(ciclopropilcarbonil)-2-(((cis-4-(2-metoxifenil)ciclohexil)oxi)-metil)piperidin-3-il)metansulfonamida de isopropilo		465, 2
29	cis-3-((dimetilsulfamoil)amino)-2-(((1-(pirimidin-2-il)piperidin-4-il)oxi)metil)piperidin-1-carboxilato		485, 2

30	(2R,3S)-N-etil-3- ((metilsulfonil) amino)-2- (((cis-4- fenilciclohexil) oxi) metil)- piperidin-1-carboxamida		438, 3
----	--	---	--------

[0193]

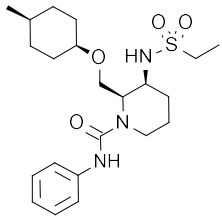
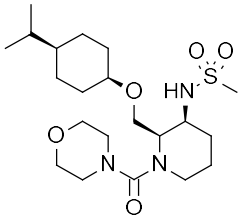
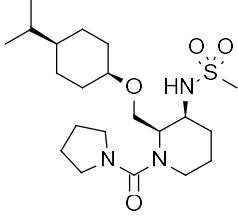
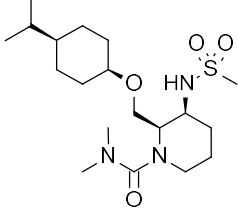
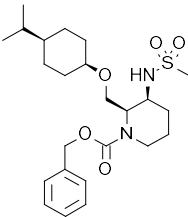
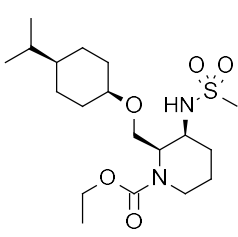
[Tabla 1-6]

Ej. N.º	Nombre IUPAC	Estructura	MS
31	N-((2R,3S)-1-(ciclopropilcarbonil)-2-(((cis-4-fenilciclohexil)oxi)metil)-piperidin-3-il)metansulfonamida		435, 2
32	(2R,3S)-3-((metilsulfonil)amino)-2-(((cis-4-(2-(trifluorometil)fenil)ciclohexil)oxi)metil)piperidin-1-carboxilato de metilo		493, 2
33	N-((2R,3S)-1-acetil-2-(((cis-4-isopropilciclohexil)oxi)metil)piperidin-3-il)etansulfonamida		389, 2
34	N-(cis-1-benzoil-2-(((cis-4-metilciclohexil)oxi)metil)-piperidin-3-il)etansulfonamida		423, 2
35	N-(cis-1-butiril-2-(((cis-4-isopropilciclohexil)oxi)metil)piperidin-3-il)metansulfonamida		403, 2

36	N-(cis-2-(((cis-4-isopropilciclohexil)oxi)metil)-1-(metilsulfonil)piperidin-3-il)metansulfonamida		409, 2
----	---	---	--------

[0194]

[Tabla 1-7]

Ej. N.º	Nombre IUPAC	Estructura	MS
37	cis-3-((etilsulfonil) amino)-2-(((cis-4-metilciclohexil) oxi) metil)-N-fenilpiperidin-1-carboxamida		438, 1
38	N-(cis-2-(((cis-4-isopropilciclohexil) oxi) metil)-1-(morfolin-4-ilcarbonil)piperidin-3-il)metansulfonamida		446, 2
39	N-(cis-2-(((cis-4-isopropilciclohexil) oxi) metil)-1-(pirrolidin-1-ilcarbonil)piperidin-3-il)metansulfonamida		430, 2
40	cis-2-(((cis-4-isopropilciclohexil) oxi) metil)-N,N-dimetil-3-((metilsulfonil) amino)piperidin-1-carboxamida de bencilo		404, 2
41	cis-2-(((cis-4-isopropilciclohexil) oxi) metil)-3-((metilsulfonil) amino)piperidin-1-carboxilato		465, 1
42	cis-2-(((cis-4-isopropilciclohexil) oxi) metil)-3-((metilsulfonil) amino)piperidin-1-carboxilato de etilo		403, 2

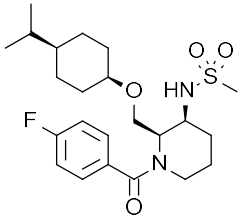
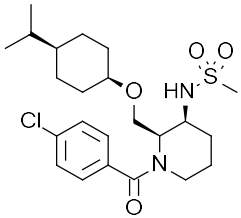
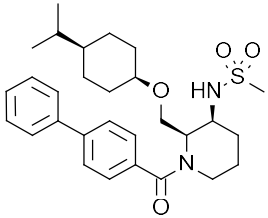
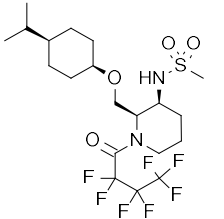
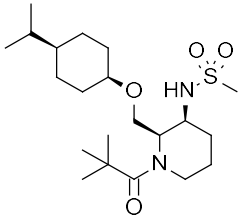
[0195]

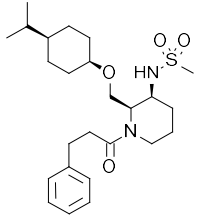
[Tabla 1-8]

Ej. N.º	Nombre IUPAC	Estructura	MS
43	cis-2-(((cis-4-isopropilciclohexil)oxi)metil)-3-((metilsulfonil)amino)piperidin-1-carboxilato de fenilo		453, 2
44	N-(cis-2-(((cis-4-isopropilciclohexil)oxi)metil)-1-(fenoxiacetil)piperidin-3-il)metansulfonamida		467, 2
45	N-(cis-2-(((cis-4-isopropilciclohexil)oxi)metil)-1-(metoxiacetil)piperidin-3-il)metansulfonamida		405, 2
46	N-(cis-1-(2-furoil)-2-(((cis-4-isopropilciclohexil)oxi)metil)piperidin-3-il)metansulfonamida		427, 2
47	2-(cis-2-(((cis-4-isopropilciclohexil)oxi)metil)-3-((metilsulfonil)amino)piperidin-1-il)-2-oxoacetato de etilo		431, 1
48	N-(cis-2-(((cis-4-isopropilciclohexil)oxi)metil)-1-(1,2-oxazol-5-ilcarbonyl)piperidin-3-il)metansulfonamida		426, 2

[0196]

[Tabla 1-9]

Ej. N.º	Nombre IUPAC	Estructura	MS
49	N-(cis-1-(4-fluorobenzoil)-2-(((cis-4-isopropilciclohexil)oxi)metil)piperidin-3-il)metansulfonamida		453,1
50	N-(cis-1-(4-clorobenzoil)-2-(((cis-4-isopropilciclohexil)oxi)metil)piperidin-3-il)metansulfonamida		469,1
51	N-(cis-1-(bifenil-4-ilcarbonil)-2-(((cis-4-isopropilciclohexil)oxi)metil)piperidin-3-il)metansulfonamida		513,2
52	N-(cis-1-(2,2,3,3,4,4,4-heptafluorobutanoil)-2-(((cis-4-isopropilciclohexil)oxi)metil)piperidin-3-il)metansulfonamida		527,1
53	N-(cis-1-(2,2-dimetilpropanoil)-2-(((cis-4-isopropilciclohexil)oxi)metil)piperidin-3-il)metansulfonamida		415,1

54	N-(cis-2-(((cis-4-isopropilciclohexil)oxi)metil)-1-(3-fenilpropanoil)piperidin-3-il)metansulfonamida		465, 2
----	--	---	--------

[0197]

[Tabla 1-10]

Ej. N.º	Nombre IUPAC	Estructura	MS
55	4-(cis-2-(((cis-4-isopropilciclohexil)oxi)metil)-3-((metilsulfonil)amino)piperidin-1-il)-4-oxobutanoato de metilo		447, 2
56	N-(cis-2-(((cis-4-isopropilciclohexil)oxi)metil)-1-(2-tienilcarbonil)piperidin-3-il)metansulfonamida		441, 1
57	N-(cis-2-(((cis-4-isopropilciclohexil)oxi)metil)-1-(piridin-3-ilcarbonil)piperidin-3-il)metansulfonamida		438, 2
58	N-(cis-1-isonicotinoil-2-(((cis-4-isopropilciclohexil)oxi)metil)piperidin-3-il)metansulfonamida		438, 1
59	N-(cis-2-(((cis-4-isopropilciclohexil)oxi)metil)-1-((1-metil-1H-pirazol-4-il)carbonil)piperidin-3-il)metansulfonamida		441, 3
60	N-(cis-2-(((cis-4-isopropilciclohexil)oxi)metil)-1-(tetrahidro-2H-piran-4-ilcarbonil)piperidin-3-il)metansulfonamida		445, 3

[0198]

[Tabla 1-11]

Ej. N.º	Nombre IUPAC	Estructura	MS
61	cis-2-(((cis-4-isopropilciclohexil)oxi)metil)-N,N-dimetil-3-((metilsulfonyl)amino)piperidin-1-sulfonamida		438, 1
62	N-(cis-1-(ciclopropilsulfonyl)-2-(((cis-4-isopropilciclohexil)oxi)metil)piperidin-3-il)metansulfonamida		435, 1
63	N-(cis-2-(((cis-4-isopropilciclohexil)oxi)metil)-1-(2-tienilsulfonyl)piperidin-3-il)metansulfonamida		477
64	N-(cis-1-((4-clorofenil)sulfonyl)-2-(((cis-4-isopropilciclohexil)oxi)metil)piperidin-3-il)metansulfonamida		505, 1
65	N-(cis-1-((1,2-dimetil-1H-imidazol-4-il)sulfonyl)-2-(((cis-4-isopropilciclohexil)oxi)metil)piperidin-3-il)metansulfonamida		491, 2
66	N-(cis-2-(((cis-4-isopropilciclohexil)oxi)metil)-1-(piridin-3-ilsulfonyl)piperidin-3-il)metansulfonamida		474, 2

[0199]

[Tabla 1-12]

Ej. N.º	Nombre IUPAC	Estructura	MS
67	N-(cis-2-(((cis-4-isopropilciclohexil)oxi)metil)-1-((1-metil-1H-pirazol-4-il)sulfonil)piperidin-3-il)metansulfonamida		475,1
68	N-(cis-1-(3,4-dihidro-2H-cromen-6-ilsulfonil)-2-(((cis-4-isopropilciclohexil)oxi)metil)piperidin-3-il)metansulfonamida		527,2
69	N-((2R,3S)-2-(((cis-4-isopropilciclohexil)oxi)metil)piperidin-3-il)metansulfonamida ((2S,3S)-2,3-bis((4-metilbenzoil)oxi)succinato		333,1
70	N-((2R,3S)-1-acetil-2-(((cis-4-isopropilciclohexil)oxi)metil)piperidin-3-il)metansulfonamida		375,1
71	N-(cis-1-acetil-2-(((1s,4s)-1,1'-bi(ciclohexil)-4-iloxi)metil)piperidin-3-il)metansulfonamida		415,1
72	N-(cis-1-(3-hidroxipropanoil)-2-(((cis-4-isopropilciclohexil)oxi)metil)piperidin-3-il)metansulfonamida		405,2

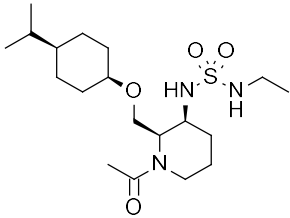
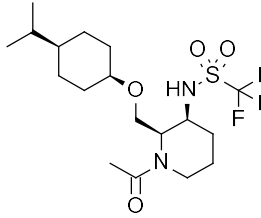
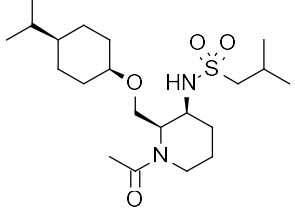
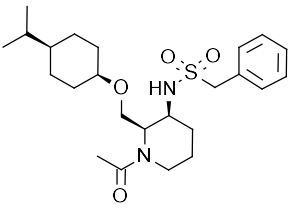
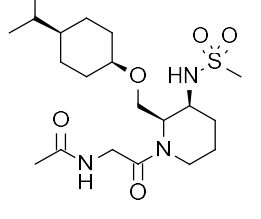
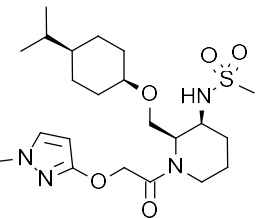
[0200]

[Tabla 1-13]

Ej. N.º	Nombre IUPAC	Estructura	MS
73	N-(cis-1-(3-hidroxi-3-metilbutanoil)-2-(((cis-4-isopropilciclohexil)oxi)metil)piperidin-3-il)metansulfonamida		433,1
74	N-(cis-2-(((cis-4-isopropilciclohexil)oxi)metil)-1-(3-(metilsulfonyl)propanoil)piperidin-3-il)metansulfonamida		467,2
75	N-(cis-2-(((cis-4-isopropilciclohexil)oxi)metil)-1-(4-oxopentanoil)piperidin-3-il)metansulfonamida		429,1
76	N-(cis-1-acetil-2-(((cis-4-isopropilciclohexil)oxi)metil)piperidin-3-il)propan-2-sulfonamida		403,1
77	N-(cis-1-acetil-2-(((cis-4-isopropilciclohexil)oxi)metil)piperidin-3-il)propan-1-sulfonamida		403,2
78	diamina N'-(cis-1-acetil-2-(((cis-4-isopropilciclohexil)oxi)metil)piperidin-3-il)-N,N-dimetilsulfúrica		404,2

[0201]

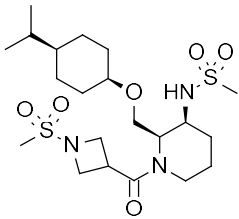
[Tabla 1-14]

Ej. N.º	Nombre IUPAC	Estructura	MS
79	diamina N-(cis-1-acetil-2-(((cis-4-isopropilciclohexil)oxi)metil)piperidin-3-il)-N'-etilsulfúrica		404, 2
80	N-(cis-1-acetil-2-(((cis-4-isopropilciclohexil)oxi)metil)piperidin-3-il)-1,1,1-trifluorometansulfonamida		429, 2
81	N-(cis-1-acetil-2-(((cis-4-isopropilciclohexil)oxi)metil)piperidin-3-il)-2-metilpropane-1-sulfonamida		417, 2
82	N-(cis-1-acetil-2-(((cis-4-isopropilciclohexil)oxi)metil)piperidin-3-il)-1-fenilmetansulfonamida		451, 2
83	N-(2-(cis-2-(((cis-4-isopropilciclohexil)oxi)metil)-3-((metilsulfonil)amino)piperidin-1-il)-2-oxoetil)acetamida		432, 1
84	N-((2R, 3S)-2-(((cis-4-isopropilciclohexil)oxi)metil)-1-(((1-metil-1H-pirazol-3-il)oxi)acetil)piperidin-3-il)metansulfonamida		471, 2

[0202]

[Tabla 1-15]

Ej. N.º	Nombre IUPAC	Estructura	MS
85	N-(cis-1-(N,N-dimetil-beta-alanil)-2-(((cis-4-isopropilciclohexil)oxi)metil)piperidin-3-il)metansulfonamida		430, 2
86	3-(((cis-2-(((cis-4-isopropilciclohexil)oxi)metil)-3-((metilsulfonil)amino)piperidin-1-il)carbonil)azetidin-1-carboxilato de ter-butilo		514, 1
87	N-(cis-2-(((cis-4-isopropilciclohexil)oxi)metil)-1-(5-oxoprolil)piperidin-3-il)metansulfonamida		444, 2
88	N-(cis-1-(azetidin-3-ilcarbonil)-2-(((cis-4-isopropilciclohexil)oxi)metil)piperidin-3-il)metansulfonamida		416, 2
89	N-(cis-1-((1-acetilazetidin-3-il)carbonil)-2-(((cis-4-isopropilciclohexil)oxi)metil)piperidin-3-il)metansulfonamida		458, 2

90	N-(cis-2-((cis-4-isopropilciclohexil)oxi)metil)-1-((1-(metilsulfonil)azetidin-3-il)carbonil)piperidin-3-il)metansulfonamida		494, 2
----	---	---	--------

[0203]

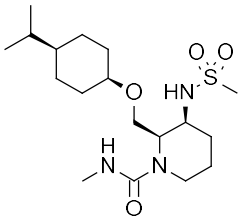
[Tabla 1-16]

Ej. N.º	Nombre IUPAC	Estructura	MS
91	N-((2R,3S)-2-(((cis-4-isopropilciclohexil)oxi)metil)-1-((3-oxociclobutil)carbonil)piperidin-3-il)metansulfonamida		427, 1
92	N-((2R,3S)-1-((3-hidroxiciclobutil)carbonil)-2-(((cis-4-isopropilciclohexil)oxi)metil)piperidin-3-il)metansulfonamida		431, 2
93	N-(cis-2-(((cis-4-isopropilciclohexil)oxi)metil)-1-((6-oxopirimidin-1(6H)-il)acetil)piperidin-3-il)metansulfonamida		467
94	N-(cis-2-(((cis-4-isopropilciclohexil)oxi)metil)-1-((4-oxopiridazin-1(4H)-il)acetil)piperidin-3-il)metansulfonamida		469, 2
95	N-(cis-1-acetil-2-(((cis-4-(2-fluoropropan-2-il)ciclohexil)oxi)metil)piperidin-3-il)metansulfonamida		391
96	cis-2-(((cis-4-isopropilciclohexil)oxi)metil)-N-(2-metoxietil)-3-((metilsulfonil)amino)piperidin-1-carboxamida		434, 2

[0204]

[Tabla 1-17]

Ej. N.º	Nombre IUPAC	Estructura	MS
97	cis-N-(2-hidroxietil)-2- (((cis-4- isopropilciclohexil)oxi)metil)- 3- ((metilsulfonil) amino)piperidi n-1-carboxamida		420, 2
98	cis-2-(((cis-4- isopropilciclohexil)oxi)metil)- 3-(((metilsulfonil) amino)-N- (2,2,2- trifluoroetil)piperidin-1- carboxamida		456
99	cis-N-ciclopropil-2-(((cis-4- isopropilciclohexil)oxi)metil)- 3- ((metilsulfonil) amino)piperidi n-1-carboxamida		416, 2
100	cis-2-(((cis-4- isopropilciclohexil)oxi)metil)- 3-(((metilsulfonil) amino)-N- propilpiperidin-1-carboxamida		418, 2
101	cis-N-isopropil-2-(((cis-4- isopropilciclohexil)oxi)metil)- 3- ((metilsulfonil) amino)piperidi n-1-carboxamida		418, 2

102	(2R,3S)-2-(((cis-4-isopropilciclohexil)oxi)metil)-N-metil-3-((metilsulfonil)amino)piperidin-1-carboxamida		390,2
-----	---	---	-------

[0205]

[Tabla 1-18]

Ej. N.º	Nombre IUPAC	Estructura	MS
103	N-(cis-1-acetil-2-(((cis-4-isopropil(1,2,3,4,5,6-d6)ciclohexil)oxi)metil)-piperidin-3-il)metansulfonamida		381, 2
104	cis-N-etil-2-(((cis-4-isopropil(1,2,3,4,5,6-d6)ciclohexil)oxi)metil)-3-((metilsulfonil)amino)piperidin-1-carboxamida		410, 3
105	cis-2-(((4-((terbutil(dimetil)silil)oxi)-ciclohexil)oxi)metil)-N-etil-3-((metilsulfonil)amino)piperidin-1-carboxamida		492, 3
106	N-(cis-1-acetil-2-(((cis-4-(trifluorometil)ciclohexil)oxi)metil)piperidin-3-il)metansulfonamida		400, 9
107	cis-N-etil-3-((metilsulfonil)amino)-2-(((cis-4-(trifluorometil)ciclohexil)oxi)metil)piperidin-1-carboxamida		430
108	cis-2-(((4,4-difluorociclohexil)oxi)metil)-N-etil-3-((metilsulfonil)amino)piperidin-1-carboxamida		398, 1

[0206]

[Tabla 1-19]

Ej. N.º	Nombre IUPAC	Estructura	MS
109	diamida N,N-dimetil-N'-(cis-2-(((cis-4-fenilciclohexil)oxi)metil)-piperidin-3-il)sulfúrica		396, 2
110	N-(cis-2-(((cis-4-(4-fluorofenil)ciclohexil)oxi)-metil)piperidin-3-il)metansulfonamida		385
111	diamida N'-(cis-1-acetil-2-(((cis-4-fenilciclohexil)oxi)metil)-piperidin-3-il)-N,N-dimetilsulfúrica		438, 1
112	N-(cis-1-acetil-2-(((cis-4-(4-fluorofenil)ciclohexil)oxi)-metil)piperidin-3-il)metansulfonamida		427, 1
113	cis-N-etil-3-((metilsulfonil)amino)-2-(((cis-3-fenilciclobutil)oxi)metil)-piperidin-1-carboxamida		410, 1
114	N-(cis-1-acetil-2-(((cis-3-fenilciclobutil)oxi)metil)-piperidin-3-il)metansulfonamida		381

[0207]

[Tabla 1-20]

Ej. N.º	Nombre IUPAC	Estructura	MS
115	N-(cis-2-(((cis-4-(2-fluorofenil)ciclohexil)oxi)-metil)piperidin-3-il)metansulfonamida		385
116	N-(cis-1-acetil-2-(((1-(piridin-2-il)piperidin-4-il)oxi)metil)piperidin-3-il)metansulfonamida		411, 1
117	cis-N-etil-2-(((cis-4-(2-fluorofenil)ciclohexil)oxi)-metil)-3-((metilsulfonil)amino)piperidin-1-carboxamida		456, 1
118	cis-N-etil-3-((metilsulfonil)amino)-2-(((1-(pirimidin-2-il)piperidin-4-il)oxi)metil)piperidin-1-carboxamida		441, 1
119	N-(cis-1-(metoxiacetil)-2-(((cis-4-fenilciclohexil)oxi)metil)-piperidin-3-il)metansulfonamida		439, 1
120	N-(cis-1-(oxetan-3-ilcarbonil)-2-(((cis-4-fenilciclohexil)oxi)metil)-piperidin-3-il)metansulfonamida		451

[0208]

[Tabla 1-21]

Ej. N.º	Nombre IUPAC	Estructura	MS
121	N-(cis-2-(((cis-4-fenilciclohexil)oxi)metil)-1-(tetrahidro-2H-piran-4-ilcarbonil)piperidin-3-il)metansulfonamida		479,1
122	N-(cis-2-(((cis-4-metilciclohexil)oxi)metil)-piperidin-3-il)metansulfonamida		305,1
123	cis-N-etil-3-((metilsulfonil)amino)-2-(((1-fenilpiperidin-4-il)oxi)metil)piperidin-1-carboxamida		439,1
124	N-(cis-2-(((cis-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)ciclohexil)oxi)metil)piperidin-3-il)metansulfonamida		371,1
125	N-(cis-1-acetil-2-(((4-metoxiciclohexil)oxi)metil)-piperidin-3-il)metansulfonamida		363,1
126	cis-N-etil-2-(((4-metoxiciclohexil)oxi)metil)-3-((metilsulfonil)amino)piperidin-1-carboxamida		392,1

[0209]

[Tabla 1-22]

Ej. N.º	Nombre IUPAC	Estructura	MS
127	N-(cis-1-acetil-2-(((4-(1H-pirazol-1-il)ciclohexil)oxi)metil)piperidin-3-il)metansulfonamida		399
128	N-(cis-1-acetil-2-(((cis-4-metilciclohexil)oxi)metil)-piperidin-3-il)metansulfonamida		347,1
129	cis-N-etil-2-(((cis-4-metilciclohexil)oxi)metil)-3-((metilsulfonyl)amino)piperidin-1-carboxamida		376,1
130	cis-N-etil-3-((metilsulfonyl)amino)-2-(((trans-3-fenilciclobutil)oxi)metil)-piperidin-1-carboxamida		410,1
131	N-(cis-1-acetil-2-(((trans-3-fenilciclobutil)oxi)metil)-piperidin-3-il)metansulfonamida		381,1
132	N-(cis-1-acetil-2-(((cis-2-fenil-1,3-dioxan-5-il)oxi)metil)piperidin-3-il)metansulfonamida		413,1

[0210]

[Tabla 1-23]

Ej. N.º	Nombre IUPAC	Estructura	MS
133	N-(cis-1-(N,N-dimetilglicil)-2-(((cis-4-fenilciclohexil)oxi)metil)-piperidin-3-il)metansulfonamida		452, 2
134	N-(cis-1-acetil-2-(((cis-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)ciclohexil)oxi)metil)piperidin-3-il)metansulfonamida		413, 1
135	N-(cis-2-(((cis-4-(3,4-difluorofenil)ciclohexil)oxi)-metil)piperidin-3-il)metansulfonamida		403, 2
136	cis-2-(((cis-4-(2,3-difluorofenil)ciclohexil)oxi)-metil)-N-etil-3-((metilsulfonyl)amino)piperidin-1-carboxamida		474, 1
137	cis-N-etil-2-(((cis-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)ciclohexil)oxi)metil)-3-((metilsulfonyl)amino)piperidin-1-carboxamida		442, 1
138	N-(cis-2-(((cis-4-fenilciclohexil)oxi)metil)-1-(1H-pirazol-1-il)acetil)piperidin-3-il)metansulfonamida		475, 1

[0211]

[Tabla 1-24]

Ej. N.º	Nombre IUPAC	Estructura	MS
139	N-(cis-1-(difluoroacetil)-2-(((cis-4-fenilciclohexil)oxi)metil)-piperidin-3-il)metansulfonamida		443, 2
140	cis-N-etil-3-((metilsulfonil)amino)-2-(((cis-2-fenil-1,3-dioxan-5-il)oxi)metil)piperidin-1-carboxamida		442, 1
141	N-(cis-1-acetil-2-(((cis-4-difluorofenil)ciclohexil)oxi)-metil)piperidin-3-il)metansulfonamida		445, 1
142	N-(cis-2-(((cis-4-(2,4-difluorofenil)ciclohexil)oxi)-metil)piperidin-3-il)metansulfonamida		403
143	N-(cis-2-(((cis-4-(1-metil-1H-pirazol-3-il)ciclohexil)oxi)metil)piperidin-3-il)metansulfonamida		369
144	cis-2-(((cis-4-(3,4-difluorofenil)ciclohexil)oxi)-metil)-N-etil-3-((metilsulfonil)amino)piperidin-1-carboxamida		474, 1

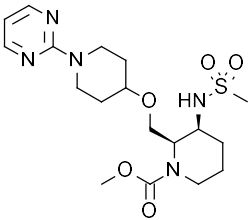
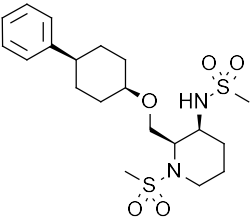
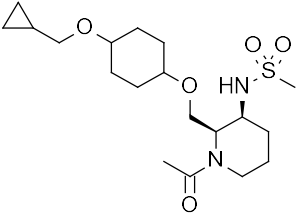
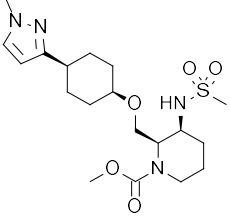
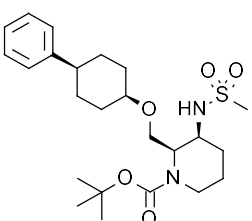
[0212]

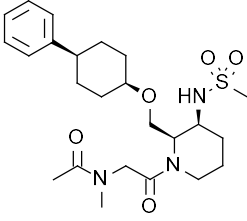
[Tabla 1-25]

Ej. N.º	Nombre IUPAC	Estructura	MS
145	N-(cis-1-acetil-2-(((cis-4-(2,4-difluorofenil)ciclohexil)oxi)-metil)piperidin-3-il)metansulfonamida		445, 2
146	cis-2-(((cis-4-(2,4-difluorofenil)ciclohexil)oxi)-metil)-N-etil-3-((metilsulfonil)amino)piperidin-1-carboxamida		474, 1
147	N-((2R,3S)-1-acetil-2-(((cis-4-(3-fluorofenil)ciclohexil)oxi)-metil)piperidin-3-il)metansulfonamida		427, 2
148	(2R,3S)-N-etil-2-(((cis-4-(3-fluorofenil)ciclohexil)oxi)-metil)-3-((metilsulfonil)amino)piperidin-1-carboxamida		456
149	N-(cis-2-(((cis-4-fenilciclohexil)oxi)metil)-1-((3S)-tetrahidrofuran-3-ilcarbonyl)piperidin-3-il)metansulfonamida		465, 1
150	N-(cis-2-(((cis-4-fenilciclohexil)oxi)metil)-1-((3R)-tetrahidrofuran-3-ilcarbonyl)piperidin-3-il)metansulfonamida		465, 1

[0213]

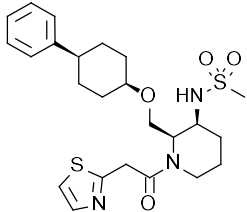
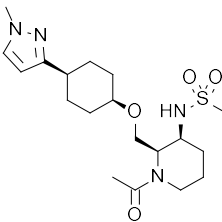
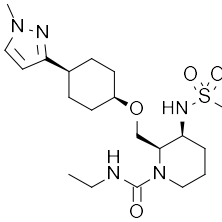
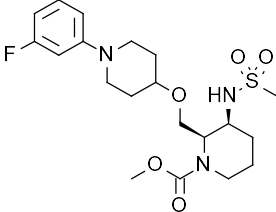
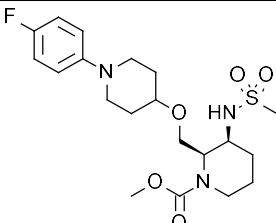
[Tabla 1-26]

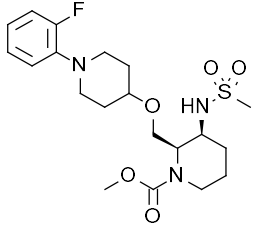
Ej. N.º	Nombre IUPAC	Estructura	MS
151	cis-3-((metilsulfonil)amino)-2-(((1-(pirimidin-2-il)piperidin-4-il)oxi)metil)piperidin-1-carboxilato de metilo		428,1
152	N-(cis-1-(metilsulfonil)-2-(((cis-4-fenilciclohexil)oxi)metil)-piperidin-3-il)metansulfonamida		443,1
153	N-(cis-1-acetil-2-(((4-(ciclopropilmetoxi)ciclohexil)oxi)metil)piperidin-3-il)metansulfonamida		403,2
154	cis-2-(((cis-4-(1-metil-1H-pirazol-3-il)ciclohexil)oxi)metil)-3-((metilsulfonil)amino)piperidin-1-carboxilato de metilo		429,3
155	cis-3-((metilsulfonil)amino)-2-(((cis-4-fenilciclohexil)oxi)metil)-piperidin-1-carboxilato de ter-butilo		465,2

156	N-metil-N-(2-(cis-3- ((metilsulfonil)amino)-2- ((cis-4- fenilciclohexil)oxi)metil)- piperidin-1-il)-2- oxoetil)acetamida		480,3
-----	---	---	-------

[0214]

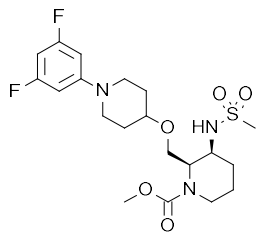
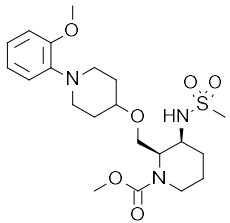
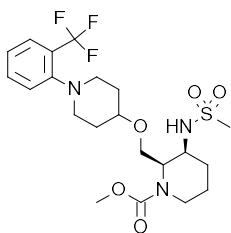
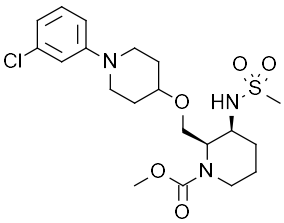
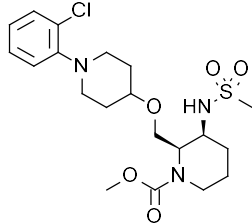
[Tabla 1-27]

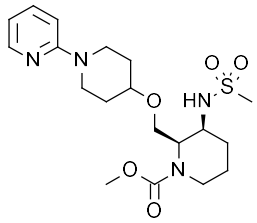
Ej. N.º	Nombre IUPAC	Estructura	MS
157	N-(cis-2-(((cis-4-fenilciclohexil)oxi)metil)-1-(1,3-tiazol-2-il)acetil)piperidin-3-il)metansulfonamida		492, 2
158	N-(cis-1-acetil-2-(((cis-4-(1-metil-1H-pirazol-3-il)ciclohexil)oxi)metil)piperidin-3-il)metansulfonamida		413, 2
159	cis-N-etil-2-(((cis-4-(1-metil-1H-pirazol-3-il)ciclohexil)oxi)metil)-3-((metilsulfonil)amino)piperidin-1-carboxamida		442, 2
160	cis-2-(((1-(3-fluorofenil)piperidin-4-il)oxi)metil)-3-((metilsulfonil)amino)piperidin-1-carboxilato de metilo		444, 2
161	cis-2-(((1-(4-fluorofenil)piperidin-4-il)oxi)metil)-3-((metilsulfonil)amino)piperidin-1-carboxilato de metilo		444, 2

162	cis-2-(((1-(2-fluorofenil)piperidin-4-il)oxi)metil)-3-((metilsulfonil)amino)piperidin-1-carboxilato de metilo		444, 2
-----	--	--	--------

[0215]

[Tabla 1-28]

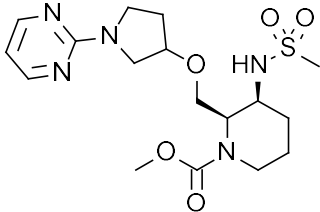
Ej. N.º	Nombre IUPAC	Estructura	MS
163	cis-2-(((1-(3,5-difluorofenil)piperidin-4-il)oxi)metil)-3-((metilsulfonil)amino)piperidin-1-carboxilato de metilo		462, 2
164	cis-2-(((1-(2-metoxifenil)piperidin-4-il)oxi)metil)-3-((metilsulfonil)amino)piperidin-1-carboxilato de metilo		456, 1
165	cis-3-((metilsulfonil)amino)-2-(((1-(2-(trifluorometil)fenil)piperidin-4-il)oxi)metil)piperidin-1-carboxilato de metilo		494, 2
166	cis-2-(((1-(3-clorofenil)piperidin-4-il)oxi)metil)-3-((metilsulfonil)amino)piperidin-1-carboxilato de metilo		460, 3
167	cis-2-(((1-(2-clorofenil)piperidin-4-il)oxi)metil)-3-((metilsulfonil)amino)piperidin-1-carboxilato de metilo		460, 2
168	cis-3-((metilsulfonil)amino)-2-(((1-(piridin-2-		427, 2

	il)piperidin-4- il)oxi)metil)piperidin-1- carboxilato de metilo	 The chemical structure shows a central piperidine ring (Ring A) with a pyridine ring attached to its 4-position via a nitrogen atom. The 1-position of Ring A is connected to an oxygen atom, which is part of a carbamate group. This carbamate group is further connected to another piperidine ring (Ring B) at its 2-position. The nitrogen of Ring B is substituted with a methoxycarbonyl group (-COOCH₃). The nitrogen of Ring A is substituted with a methylsulfonyl group (-SO₂CH₃).	
--	--	--	--

[0216]

[Tabla 1-29]

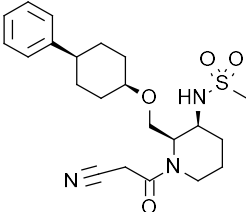
Ej. N.º	Nombre IUPAC	Estructura	MS
169	cis-3-((metilsulfonil)amino)-2-(((1-(1,3-tiazol-2-il)piperidin-4-il)oxi)metil)piperidin-1-carboxilato de metilo		433, 1
170	cis-3-((metilsulfonil)amino)-2-(((1-(1,3-tiazol-4-il)piperidin-4-il)oxi)metil)piperidin-1-carboxilato de metilo		433, 1
171	cis-2-(((1-(4-metilpirimidin-2-il)piperidin-4-il)oxi)metil)-3-((metilsulfonil)amino)piperidin-1-carboxilato de metilo clorhidrato		442, 2
172	cis-2-(((1-(5-metilpirimidin-2-il)piperidin-4-il)oxi)metil)-3-((metilsulfonil)amino)piperidin-1-carboxilato de metilo clorhidrato		442, 2
173	cis-2-(((1-(4-metoxipirimidin-2-il)piperidin-4-il)oxi)metil)-3-((metilsulfonil)amino)piperidin-1-carboxilato de metilo clorhidrato		458, 2
174	cis-3-((metilsulfonil)amino)-2-(((1-(pirimidin-2-		414, 2

	il)pirrolidin-3- il)oxi)metil)piperidin-1- carboxilato de metilo		
--	--	--	--

[0217]

[Tabla 1-30]

Ej. N.º	Nombre IUPAC	Estructura	MS
175	N-(cis-1-acetil-2-(((4-(difluorometil)ciclohexil)oxi)metil)piperidin-3-il)metansulfonamida		383,1
176	N-(cis-1-((1-hidroxiciclopropil)carbonil)-2-(((cis-4-fenilciclohexil)oxi)metil)-piperidin-3-il)metansulfonamida		451,1
177	N-(cis-2-(((cis-4-fenilciclohexil)oxi)metil)-1-piruvoilpiperidin-3-il)metansulfonamida		435,1
178	cis-2-(((4-metil-1-(pirimidin-2-il)piperidin-4-il)oxi)metil)-3-((metilsulfonil)amino)piperidin-1-carboxilato de metilo clorhidrato		442,2
179	cis-N-(cianometil)-3-((metilsulfonil)amino)-2-(((cis-4-fenilciclohexil)oxi)metil)-piperidin-1-carboxamida		447,1
180	N-((2R,3S)-1-(cianoacetil)-2-(((cis-4-		432,1

	fenilciclohexil)oxi)metil)- piperidin-3- il)metansulfonamida		
--	--	--	--

[0218]

[Tabla 1-31]

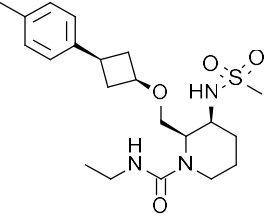
Ej. N.º	Nombre IUPAC	Estructura	MS
181	N-((2R,3S)-1-((metilsulfonil)acetil)-2-(((cis-4-fenilciclohexil)oxi)metil)-piperidin-3-il)metansulfonamida		485,1
182	N-((2R,3S)-2-(((cis-4-fenilciclohexil)oxi)metil)-1-propionilpiperidin-3-il)metansulfonamida		423,2
183	N-((2R,3S)-1-(((2R)-5-oxotetrahydrofuran-2-il)carbonil)-2-(((cis-4-fenilciclohexil)oxi)metil)-piperidin-3-il)metansulfonamida		479,2
184	N-((2R,3S)-1-(((2S)-5-oxotetrahydrofuran-2-il)carbonil)-2-(((cis-4-fenilciclohexil)oxi)metil)-piperidin-3-il)metansulfonamida		479,2
185	N-((2R,3S)-1-glicololil-2-(((cis-4-fenilciclohexil)oxi)metil)-piperidin-3-il)metansulfonamida		425,1
186	cis-2-(((1-(2,6-diclorofenil)piperidin-4-		494

	il)oxi)metil)-3- ((metilsulfonil)amino)piperidi n-1-carboxilato de metilo		
--	--	--	--

[0219]

[Tabla 1-32]

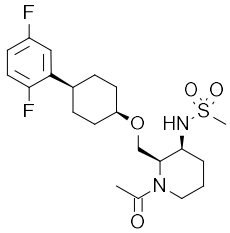
Ej. N.º	Nombre IUPAC	Estructura	MS
187	N-((2R,3S)-1-((1-cianociclopropil)carbonil)-2-(((cis-4-fenilciclohexil)oxi)metil)-piperidin-3-il)metansulfonamida		460, 3
188	N-((2R,3S)-1-((2S)-2-hidroxiopropanoil)-2-(((cis-4-fenilciclohexil)oxi)metil)-piperidin-3-il)metansulfonamida		439, 2
189	N-(cis-1-(2-hidroxi-2-metilpropanoil)-2-(((cis-4-fenilciclohexil)oxi)metil)-piperidin-3-il)metansulfonamida		453, 2
190	cis-2-(((1-(3-cloropiridin-2-il)piperidin-4-il)oxi)metil)-3-((metilsulfonyl)amino)piperidin-1-carboxilato de metilo		461, 2
191	d3(2R,3S)-3-((metilsulfonyl)amino)-2-(((cis-4-fenilciclohexil)oxi)metil)-piperidin-1-carboxilato de metilo		428, 3
192	cis-N-etil-2-(((cis-3-(4-metilfenil)ciclobutil)oxi)-		424, 2

	metil)-3- ((metilsulfonil) amino)piperid in-1-carboxamida	 The chemical structure shows a piperidine ring with an ethyl group on the nitrogen at position 4 and a carboxamide group at position 1. At position 3, there is a methanesulfonyl group (represented as HN-S(=O)(=O)-CH₃) and a side chain consisting of a methylene group connected to an oxygen atom, which is further connected to a 4-methylphenyl group via a quaternary carbon atom.	
--	--	---	--

[0220]

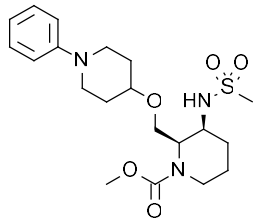
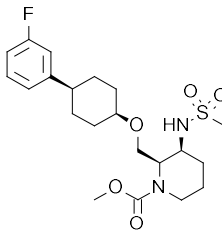
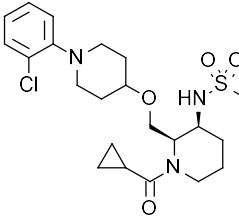
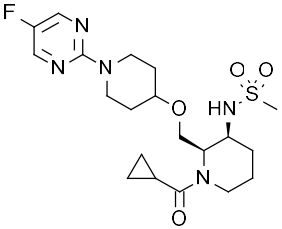
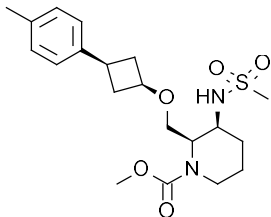
[Tabla 1-33]

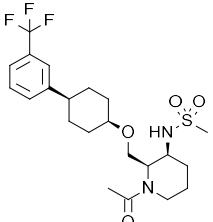
Ej. N.º	Nombre IUPAC	Estructura	MS
193	N-(cis-1-(ciclopropilcarbonil)-2-(((cis-3-fenilciclobutil)oxi)metil)-piperidin-3-il)metansulfonamida		407, 2
194	cis-3-((metilsulfonil)amino)-2-(((cis-3-fenilciclobutil)oxi)metil)-piperidin-1-carboxilato de metilo		395, 1
195	cis-N-etil-2-(((1-(2-fluorofenil)piperidin-4-il)oxi)metil)-3-((metilsulfonil)amino)piperidin-1-carboxamida		457, 2
196	N-(cis-1-(ciclopropilcarbonil)-2-(((1-(pirimidin-2-il)piperidin-4-il)oxi)metil)piperidin-3-il)metansulfonamida		438, 2
197	N-(cis-1-(ciclopropilcarbonil)-2-(((cis-4-metilciclohexil)oxi)metil)-piperidin-3-il)metansulfonamida		371, 2
198	N-(cis-1-acetil-2-(((cis-4-(2,5-		445, 3

	difluorofenil)ciclohexil)oxi)- metil)piperidin-3- il)metansulfonamida		
--	--	---	--

[0221]

[Tabla 1-34]

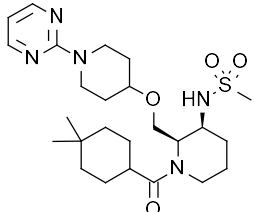
Ej. N.º	Nombre IUPAC	Estructura	MS
199	cis-3-((metilsulfonil)amino)-2-(((1-fenilpiperidin-4-il)oxi)metil)piperidin-1-carboxilato de metilo		426, 2
200	(2R, 3S)-2-(((cis-4-(3-fluorofenil)ciclohexil)oxi)-metil)-3-((metilsulfonil)amino)piperidin-1-carboxilato de metilo		441
201	N-(cis-2-(((1-(2-clorofenil)piperidin-4-il)oxi)metil)-1-(ciclopropilcarbonil)piperidin-3-il)metansulfonamida		470, 3
202	N-(cis-1-(ciclopropilcarbonil)-2-(((1-(5-fluoropirimidin-2-il)piperidin-4-il)oxi)metil)piperidin-3-il)metansulfonamida		456, 2
203	cis-2-(((cis-3-(4-metilfenil)ciclobutil)oxi)-metil)-3-((metilsulfonil)amino)piperidin-1-carboxilato de metilo		409, 1
204	N-(cis-1-acetil-2-(((cis-4-(3-(trifluorometil)fenil)-		477, 2

	ciclohexil) oxi) metil) piperidin -3-il) metansulfonamida		
--	--	--	--

[0222]

[Tabla 1-35]

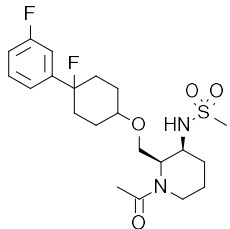
Ej. N.º	Nombre IUPAC	Estructura	MS
205	N-(cis-2-(((cis-4-(3-(trifluorometil)fenil)-ciclohexil)oxi)metil)piperidin-3-il)metansulfonamida		435, 2
206	N-(cis-1-acetil-2-(((cis-3-(4-metilfenil)ciclobutil)oxi)-metil)piperidin-3-il)metansulfonamida		395, 3
207	cis-N-etil-3-((metilsulfonil)amino)-2-(((cis-4-(3-(trifluorometil)fenil)-ciclohexil)oxi)metil)piperidin-1-carboxamida		506, 2
208	N-(cis-1-(ciclohexilcarbonil)-2-(((1-(pirimidin-2-il)piperidin-4-il)oxi)metil)piperidin-3-il)metansulfonamida		480, 3
209	N-(cis-2-(((1-(2-cloro-3-fluorofenil)piperidin-4-il)oxi)metil)-1-(ciclopropilcarbonil)piperidin-3-il)metansulfonamida		488, 1
210	N-(cis-1-((4,4-dimetilciclohexil)carbonil)-		508, 3

	2-(((1-(pirimidin-2-il)piperidin-4-il)oxi)metil)piperidin-3-il)metansulfonamida		
--	--	--	--

[0223]

[Tabla 1-36]

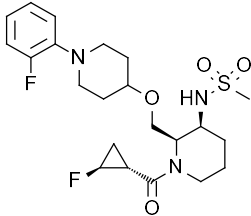
Ej. N.º	Nombre IUPAC	Estructura	MS
211	N-(cis-1-(ciclopropilcarbonil)-2-(((3,3-difluoro-1-(pirimidin-2-il)piperidin-4-il)oxi)metil)piperidin-3-il)metansulfonamida		474, 2
212	N-(cis-2-(((1-(2-cloro-5-fluorofenil)piperidin-4-il)oxi)metil)-1-(ciclopropilcarbonil)piperidin-3-il)metansulfonamida		488, 1
213	N-((2R, 3S)-1-(ciclopropilcarbonil)-2-(((cis-4-(2,6-difluorofenil)ciclohexil)oxi)-metil)piperidin-3-il)metansulfonamida		471, 2
214	N-((2R, 3S)-1-(ciclopropilcarbonil)-2-(((cis-4-(2,5-difluorofenil)ciclohexil)oxi)metil)piperidin-3-il)metansulfonamida		471, 2
215	(2R, 3S)-2-(((cis-4-(2,6-difluorofenil)ciclohexil)oxi)-metil)-3-((metilsulfonil)amino)piperidin-1-carboxilato de metilo		461, 3
216	N-(cis-1-acetil-2-(((4-fluoro-4-(3-		445, 2

	fluorofenil)ciclohexil)oxi)- metil)piperidin-3- il)metansulfonamida		
--	--	--	--

[0224]

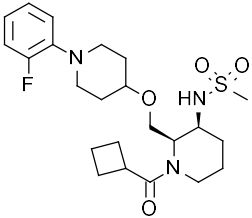
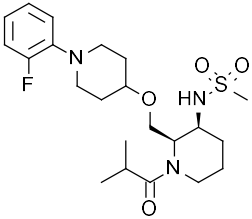
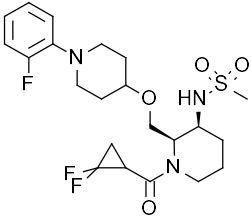
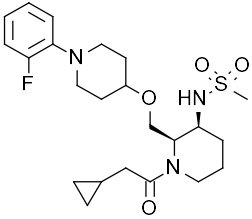
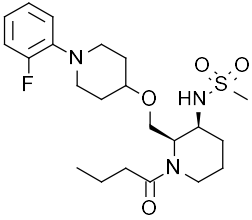
[Tabla 1-37]

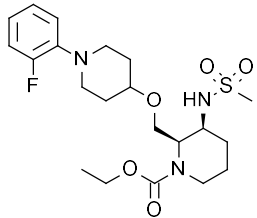
Ej. N.º	Nombre IUPAC	Estructura	MS
217	N-((2R,3S)-1-acetil-2-(((cis-4-(2,5-difluorofenil)ciclohexil)oxi)metil)piperidin-3-il)metansulfonamida		445, 2
218	N-(cis-2-(((1-(2-fluorofenil)piperidin-4-il)oxi)metil)-1-glicololipiperidin-3-il)metansulfonamida		444, 2
219	N-(cis-2-(((1-(2-fluorofenil)piperidin-4-il)oxi)metil)-1-propionilpiperidin-3-il)metansulfonamida		442, 2
220	N-(cis-1-(((1-(2-fluorociclopropil)carbonil)-2-(((1-(2-fluorofenil)piperidin-4-il)oxi)metil)piperidin-3-il)metansulfonamida		472, 2
221	N-(cis-1-(((1S,2S)-2-fluorociclopropil)carbonil)-2-(((1-(2-fluorofenil)piperidin-4-il)oxi)metil)piperidin-3-il)metansulfonamida		472, 2
222	N-(cis-1-(((1R,2S)-2-fluorociclopropil)carbonil)-		472, 2

	2-(((1-(2-fluorofenil)piperidin-4-il)oxi)metil)piperidin-3-il)metansulfonamida		
--	--	--	--

[0225]

[Tabla 1-38]

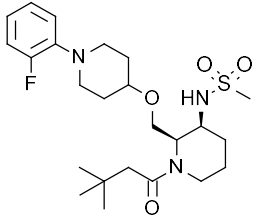
Ej. N.º	Nombre IUPAC	Estructura	MS
223	N-(cis-1-(ciclobutilcarbonil)-2-(((1-(2-fluorofenil)piperidin-4-il)oxi)metil)piperidin-3-il)metansulfonamida		468, 2
224	N-(cis-2-(((1-(2-fluorofenil)piperidin-4-il)oxi)metil)-1-isobutirilpiperidin-3-il)metansulfonamida		456, 3
225	N-(cis-1-((2,2-difluorociclopropil)carbonil)-2-(((1-(2-fluorofenil)piperidin-4-il)oxi)metil)piperidin-3-il)metansulfonamida		490, 2
226	N-(cis-1-(ciclopropilacetil)-2-(((1-(2-fluorofenil)piperidin-4-il)oxi)metil)piperidin-3-il)metansulfonamida		468, 2
227	N-(cis-1-butiril-2-(((1-(2-fluorofenil)piperidin-4-il)oxi)metil)piperidin-3-il)metansulfonamida		456, 2
228	cis-2-(((1-(2-fluorofenil)piperidin-4-		458, 2

	il)oxi)metil)-3- ((metilsulfonil)amino)piperidi n-1-carboxilato de etilo	 The chemical structure shows a piperidine ring with a methylsulfonate group (-SO₂CH₃) at position 3 and a 2-((2-((2-ethoxy-1H-pyridin-1-yl)methyl)oxy)-2-fluorophenyl) group at position 1. The piperidine ring is connected to a methylene group, which is connected to a nitrogen atom that is part of a 2-ethoxy-1H-pyridine ring. The piperidine ring is also connected to a methylene group, which is connected to an oxygen atom that is part of a 2-fluorophenyl ring.	
--	---	---	--

[0226]

[Tabla 1-39]

Ej. N.º	Nombre IUPAC	Estructura	MS
229	N-(cis-1-(ciclopentilcarbonyl)-2-(((1-(2-fluorofenil)piperidin-4-il)oxi)metil)piperidin-3-il)metansulfonamida		482, 2
230	N-(cis-2-(((1-(2-fluorofenil)piperidin-4-il)oxi)metil)-1-(3-metilbutanoil)piperidin-3-il)metansulfonamida		470, 2
231	N-(cis-2-(((1-(2-fluorofenil)piperidin-4-il)oxi)metil)-1-(tetrahidro-2H-piran-4-ilcarbonyl)piperidin-3-il)metansulfonamida		498, 2
232	N-(cis-2-(((1-(2-fluorofenil)piperidin-4-il)oxi)metil)-1-(3-hidroxipropanoil)piperidin-3-il)metansulfonamida		458, 2
233	N-(cis-2-(((1-(2-fluorofenil)piperidin-4-il)oxi)metil)-1-(3-oxociclobutil)carbonyl)piperidin-3-il)metansulfonamida		482, 2
234	N-(cis-1-(3,3-dimetilbutanoil)-2-(((1-(2-		484, 3

	fluorofenil)piperidin-4-il)oxi)metil)piperidin-3-il)metansulfonamida		
--	---	--	--

[0227]

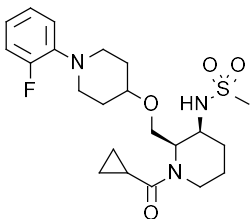
[Tabla 1-40]

Ej. N.º	Nombre IUPAC	Estructura	MS
235	N-(cis-2-(((1-(2-fluorofenil)piperidin-4-il)oxi)metil)-1-(oxetan-3-il)carbonil)piperidin-3-il)metansulfonamida		470, 2
236	N-(cis-1-(ciclohexilcarbonil)-2-(((1-(2-fluorofenil)piperidin-4-il)oxi)metil)piperidin-3-il)metansulfonamida		496, 3
237	cis-2-(((1-(2-fluorofenil)piperidin-4-il)oxi)metil)-3-((metilsulfonil)amino)piperidin-1-carboxilato de isopropilo		472, 2
238	N-(cis-1-((4,4-difluorociclohexil)carbonil)-2-(((1-(2-fluorofenil)piperidin-4-il)oxi)metil)piperidin-3-il)metansulfonamida		532, 3
239	N-((2R,3S)-2-(((cis-4-(2,3,5-trifluorofenil)ciclohexil)oxi)metil)piperidin-3-il)metansulfonamida		421, 2
240	N-((2R,3S)-1-acetil-2-(((cis-4-(2-		427, 1

[0228]

[Tabla 1-41]

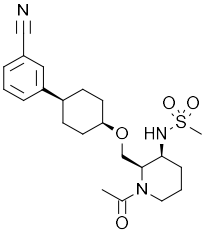
Ej. N.º	Nombre IUPAC	Estructura	MS
241	(2R,3S)-2-(((cis-4-(3,5-difluorofenil)ciclohexil)oxi)-metil)-3-((metilsulfonil)amino)piperidin-1-carboxilato de metilo		459,1
242	N-((2R,3S)-1-(ciclopropilcarbonil)-2-(((cis-4-(3,5-difluorofenil)ciclohexil)oxi)-metil)piperidin-3-il)metansulfonamida		469,1
243	N-((2R,3S)-1-acetil-2-(((cis-4-(2,3,5-trifluorofenil)ciclohexil)oxi)-metil)piperidin-3-il)metansulfonamida		463,1
244	(2R,3S)-3-((metilsulfonil)amino)-2-(((cis-4-(2,3,5-trifluorofenil)ciclohexil)oxi)-metil)piperidin-1-carboxilato de metilo		477,1
245	N-((2R,3S)-1-(ciclopropilcarbonil)-2-(((cis-4-(2,3,5-trifluorofenil)ciclohexil)oxi)-metil)piperidin-3-il)metansulfonamida		489,1
246	N-((2R,3S)-1-(ciclopropilcarbonil)-2-(((1-		454,2

	(2-fluorofenil)piperidin-4-il)oxi)metil)piperidin-3-il)metansulfonamida	 The chemical structure shows a central ether linkage between two piperidine rings. The left piperidine ring is substituted with a 2-fluorophenyl group at the nitrogen atom and an oxygen atom at the 4-position. The right piperidine ring is substituted with a methylsulfonamido group (HN-SO₂-CH₃) at the nitrogen atom and a (cyclopropylcarbamoyl) group (C(=O)-CH₂-cyclopropyl) at the 3-position.	
--	---	--	--

[0229]

[Tabla 1-42]

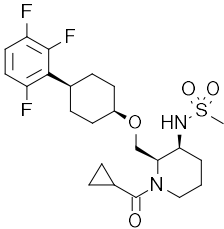
Ej. N.º	Nombre IUPAC	Estructura	MS
247	N-(cis-1-(ciclopropilcarbonil)-2-(((1-fenilpiperidin-4-il)oxi)metil)piperidin-3-il)metansulfonamida		436, 2
248	cis-N-etil-3-((metilsulfonyl)amino)-2-(((cis-3-(4-(trifluorometil)fenil)-ciclobutil)oxi)metil)piperidin-1-carboxamida		478, 2
249	cis-N-etil-3-((metilsulfonyl)amino)-2-(((cis-4-(2-(trifluorometil)fenil)-ciclohexil)oxi)metil)piperidin-1-carboxamida		506, 2
250	N-((2R,3S)-1-(ciclopropilcarbonil)-2-(((cis-4-(2,3-difluorofenil)ciclohexil)oxi)-metil)piperidin-3-il)metansulfonamida		471, 2
251	N-(cis-1-(ciclopropilcarbonil)-2-(((4-(piridin-2-il)ciclohexil)oxi)metil)piperidin-3-il)metansulfonamida		436, 2
252	N-(cis-1-acetil-2-(((cis-4-(3-cianofenil)ciclohexil)oxi)meti		434, 1

	1)piperidin-3- il)metansulfonamida	 The chemical structure shows a piperidine ring with a carbonyl group at position 2 and a methyl group on the nitrogen at position 1. At position 4, there is an ether linkage to a cyclohexane ring. The cyclohexane ring is further substituted with a 4-cyanophenyl group at the para position.	
--	---	---	--

[0230]

[Tabla 1-43]

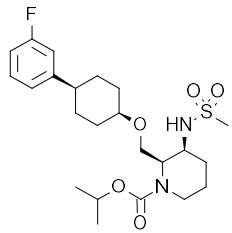
Ej. N.º	Nombre IUPAC	Estructura	MS
253	N-(cis-2-(((cis-4-(3-cianofenil)ciclohexil)oxi)metil)piperidin-3-il)metansulfonamida		392, 2
254	cis-2-(((cis-4-(3-cianofenil)ciclohexil)oxi)metil)-N-etil-3-((metilsulfonil)amino)piperidin-1-carboxamida		463, 2
255	cis-3-((metilsulfonil)amino)-2-(((1-(pirimidin-2-il)piperidin-4-il)oxi)metil)piperidin-1-carboxilato de isopropilo		456, 2
256	cis-3-((metilsulfonil)amino)-2-(((1-(quinazolin-2-il)piperidin-4-il)oxi)metil)piperidin-1-carboxilato de isopropilo		506, 2
257	(2R,3S)-3-((metilsulfonil)amino)-2-(((cis-4-(2,3,6-trifluorofenil)ciclohexil)oxi)metil)piperidin-1-carboxilato de metilo		477, 1
258	N-((2R,3S)-1-(ciclopropilcarbonil)-2-		489, 1

	(((cis-4-(2,3,6-trifluorofenil)ciclohexil)oxi)metil)piperidin-3-il)metansulfonamida		
--	---	--	--

[0231]

[Tabla 1-44]

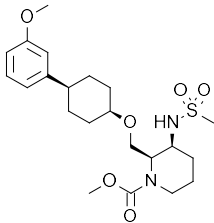
Ej. N.º	Nombre IUPAC	Estructura	MS
259	cis-2-(((1-(1,3-benzotiazol-2-il)piperidin-4-il)oxi)metil)-3-((metilsulfonil)amino)piperidin-1-carboxilato de isopropilo		511, 2
260	N-((2R, 3S)-2-(((cis-4-(2-fluorofenil)ciclohexil)oxi)-metil)piperidin-3-il)metansulfonamida		385, 1
261	cis-2-(((1-(isoquinolin-1-il)piperidin-4-il)oxi)metil)-3-((metilsulfonil)amino)piperidin-1-carboxilato de isopropilo		505, 2
262	N-(cis-2-(((cis-4-(2-cianofenil)ciclohexil)oxi)metil)piperidin-3-il)metansulfonamida		392, 2
263	cis-2-(((cis-4-(2-cianofenil)ciclohexil)oxi)metil)-N-etil-3-((metilsulfonil)amino)piperidin-1-carboxamida		463, 1
264	(2R, 3S)-2-(((cis-4-(3-fluorofenil)ciclohexil)oxi)-		471, 2

	metil)-3- ((metilsulfonil)amino)piperid in-1-carboxilato isopropilo de		
--	--	--	--

[0232]

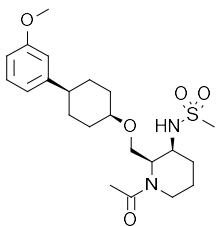
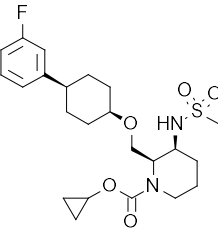
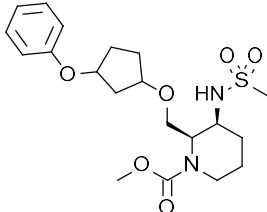
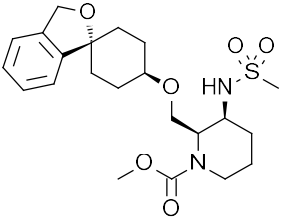
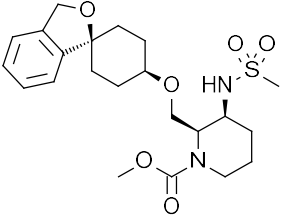
[Tabla 1-45]

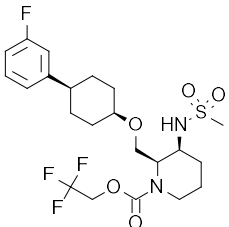
Ej. N.º	Nombre IUPAC	Estructura	MS
265	cis-2-(((cis-4-(2-cianofenil)ciclohexil)oxi)metil)-3-((metilsulfonil)amino)piperidin-1-carboxilato de metilo		450, 1
266	cis-2-(((cis-3-bencilciclobutil)oxi)metil)-N-etil-3-((metilsulfonil)amino)piperidin-1-carboxamida		424, 2
267	(2R,3S)-2-(((cis-4-(2-fluorofenil)ciclohexil)oxi)-metil)-3-((metilsulfonil)amino)piperidin-1-carboxilato de metilo		443, 3
268	N-((2R,3S)-1-(ciclopropilcarbonyl)-2-(((cis-4-(2-fluorofenil)ciclohexil)oxi)-metil)piperidin-3-il)metansulfonamida		453, 2
269	N-(cis-2-(((cis-4-(3-metoxifenil)ciclohexil)oxi)-metil)piperidin-3-il)metansulfonamida		397, 2
270	cis-2-(((cis-4-(3-metoxifenil)ciclohexil)oxi)-		455, 2

	metil)-3- ((metilsulfonil)amino)piperidi n-1-carboxilato de metilo		
--	---	--	--

[0233]

[Tabla 1-46]

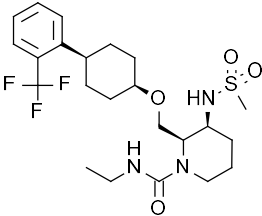
Ej. N.º	Nombre IUPAC	Estructura	MS
271	N-(cis-1-acetil-2-(((cis-4-(3-metoxifenil)ciclohexil)oxi)-metil)piperidin-3-il)metansulfonamida		439, 2
272	(2R, 3S)-2-(((cis-4-(3-fluorofenil)ciclohexil)oxi)-metil)-3-((metilsulfonil)amino)piperidin-1-carboxilato de ciclopropilo		469, 2
273	cis-3-((metilsulfonil)amino)-2-(((3-fenoxiciclopentil)oxi)metil)-piperidin-1-carboxilato de metilo		427, 1
274	cis-3-((metilsulfonil)amino)-2-(((1r, 4' r)-3H-espiro[2-benzofuran-1, 1'-ciclohexan]-4'-iloxi)metil)piperidin-1-carboxilato de metilo		453, 1
275	cis-3-((metilsulfonil)amino)-2-(((1s, 4' s)-3H-espiro[2-benzofuran-1, 1'-ciclohexan]-4'-iloxi)metil)piperidin-1-carboxilato de metilo		453, 1
276	(2R, 3S)-2-(((cis-4-(3-fluorofenil)ciclohexil)oxi)-		509, 2

	metil)-3- ((metilsulfonil)amino)piperid in-1-carboxilato de 2,2,2- trifluoroetilo		
--	---	--	--

[0234]

[Tabla 1-47]

Ej. N.º	Nombre IUPAC	Estructura	MS
277	(2R,3S)-2-(((cis-4-(2-metoxifenil)ciclohexil)oxi)-metil)-3-((metilsulfonil)amino)piperidin-1-carboxilato de metilo		455, 2
278	N-(cis-1-acetil-2-(((cis-4-(2-cianofenil)ciclohexil)oxi)metil)piperidin-3-il)metansulfonamida		434, 1
279	N-(cis-1-(ciclopropilcarbonil)-2-(((cis-4-fenilciclohexil)oxi)metil)-piperidin-3-il)etansulfonamida		449, 2
280	cis-3-((metilsulfonil)amino)-2-(((trans-3-fenoxiciclobutil)oxi)metil)-piperidin-1-carboxilato de metilo		411, 1
281	cis-N-etil-3-((metilsulfonil)amino)-2-(((trans-3-fenoxiciclobutil)oxi)metil)-piperidin-1-carboxamida		426, 1
282	(2R,3S)-N-etil-3-((metilsulfonil)amino)-2-		506, 2

	(((cis-4-(2-(trifluorometil)fenil)-ciclohexil)oxi)metil)piperidin-1-carboxamida		
--	---	--	--

[0235]

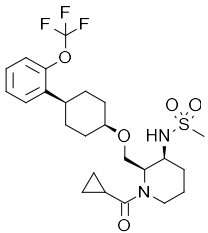
[Tabla 1-48]

Ej. N.º	Nombre IUPAC	Estructura	MS
283	N-((2R,3S)-1-glicoloil-2- (((cis-4-(2- (trifluorometil)fenil)- ciclohexil)oxi)metil)piperidi n-3-il)metansulfonamida		493, 2
284	cis-3-((metilsulfonil)amino)- 2-(((1-(pirimidin-2- il)piperidin-4- il)oxi)metil)piperidin-1- carboxilato de 1- metilciclopropilo		468, 2
285	cis-2-(((trans-3- bencilciclobutil)oxi)metil)- N-etil-3- (metilsulfonil)amino)piperid in-1-carboxamida		424, 2
286	cis-3-((metilsulfonil)amino)- 2-(((1-(pirimidin-2- il)piperidin-4- il)oxi)metil)piperidin-1- carboxilato de 2,2,2- trifluoroetilo		496, 1
287	cis-3-((metilsulfonil)amino)- 2-(((1-(pirimidin-2- il)piperidin-4- il)oxi)metil)piperidin-1- carboxilato de ciclopropilo		454, 2
288	cis-2-(((1-(2- fluorofenil)piperidin-4-		512, 2

[0236]

[Tabla 1-49]

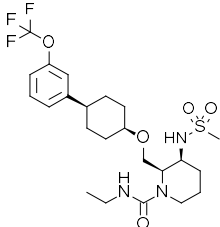
Ej. N.º	Nombre IUPAC	Estructura	MS
289	cis-3-((metilsulfonil)amino)-2-(((1-fenilpiperidin-4-il)oxi)metil)piperidin-1-carboxilato de 2,2,2-trifluoroetilo		494, 2
290	cis-2-(((1-(2-fluorofenil)piperidin-4-il)oxi)metil)-3-((metilsulfonil)amino)piperidin-1-carboxilato de ciclopropilo		470, 2
291	N-((2R,3S)-1-acetil-2-(((cis-4-(2-metoxifenil)ciclohexil)oxi)-metil)piperidin-3-il)metansulfonamida		439, 2
292	N-(cis-2-(((cis-4-(2-(trifluorometoxi)fenil)-ciclohexil)oxi)metil)piperidin-3-il)metansulfonamida		451, 1
293	N-(cis-1-acetil-2-(((cis-4-(2-(trifluorometoxi)fenil)-ciclohexil)oxi)metil)piperidin-3-il)metansulfonamida		493, 2
294	N-(cis-1-(ciclopropilcarbonil)-2-		519, 2

	(((cis-4-(2-(trifluoromethoxy)phenyl)-cyclohexyl)oxy)methyl)piperidin-3-yl)methanesulfonamide		
--	---	--	--

[0237]

[Tabla 1-50]

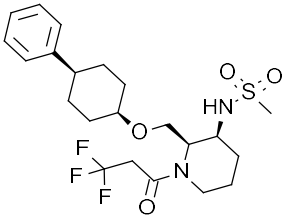
Ej. N.º	Nombre IUPAC	Estructura	MS
295	cis-N-etil-3- ((metilsulfonil) amino) -2- (((cis-4- (2- (trifluorometoxi) fenil) - ciclohexil) oxi) metil) piperidin -1-carboxamida		522, 2
296	N- (cis-2- (((cis-4- (3- (trifluorometoxi) fenil) - ciclohexil) oxi) metil) piperidin -3-il) metansulfonamida		451, 1
297	N- (cis-1-acetil-2- (((cis-4- (3- (trifluorometoxi) fenil) ciclohe xil) oxi) metil) piperidin-3- il) metansulfonamida		493, 2
298	cis-3- ((metilsulfonil) amino) - 2- (((cis-4- (3- (trifluorometoxi) fenil) - ciclohexil) oxi) metil) piperidin -1-carboxilato de metilo		507, 2
299	N- (cis-1- (ciclopropilcarbonyl) -2- (((cis-4- (3- (trifluorometoxi) fenil) - ciclohexil) oxi) metil) piperidin -3-il) metansulfonamida		519, 1
300	cis-N-etil-3- ((metilsulfonil) amino) -2-		522, 2

	(((cis-4-(3-(trifluoromethoxy)phenyl)-cyclohexyl)oxy)methyl)piperidin-1-carboxamide		
--	---	--	--

[0238]

[Tabla 1-51]

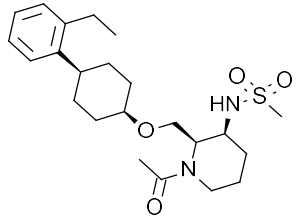
Ej. N.º	Nombre IUPAC	Estructura	MS
301	cis-3-((etilsulfonil) amino)-2- (((cis-4- fenilciclohexil)oxi)metil)- piperidin-1-carboxilato de metilo		439, 2
302	cis-3-((metilsulfonil) amino)- 2-(((3- fenoxiciclopentil)oxi)metil)- piperidin-1-carboxilato de metilo		427, 2
303	(2R, 3S)-3- ((metilsulfonil) amino)-2- (((cis-4- fenilciclohexil)oxi)metil)- piperidin-1-carboxilato de etilo		439, 2
304	N-((2R, 3S)-1- (ciclopropilcarbonil)-2- (((cis-4-(3- metoxifenil)ciclohexil)oxi)- metil)piperidin-3- il)metansulfonamida		465, 2
305	(2R, 3S)-3- ((metilsulfonil) amino)-2-(((1- (pirimidin-2-il)piperidin-4- il)oxi)metil)piperidin-1- carboxilato de 2,2,2- trifluoroetilo		496, 2
306	N-((2R, 3S)-2-(((cis-4- fenilciclohexil)oxi)metil)-1-		477, 2

	(3,3,3-trifluoropropanoil)piperidin-3-il)metansulfonamida		
--	--	--	--

[0239]

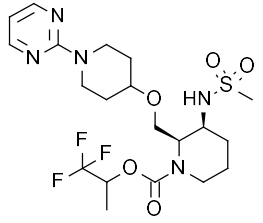
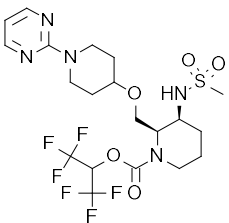
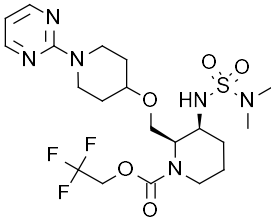
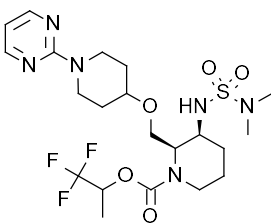
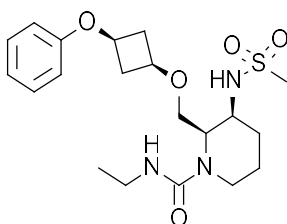
[Tabla 1-52]

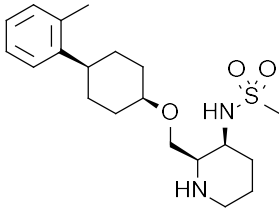
Ej. N.º	Nombre IUPAC	Estructura	MS
307	cis-3-((metilsulfonil)amino)-2-(((cis-3-fenilciclobutil)oxi)metil)-piperidin-1-carboxilato de isopropilo		425, 2
308	N-(cis-1-(ciclopropilacetil)-2-(((cis-3-fenilciclobutil)oxi)metil)-piperidin-3-il)metansulfonamida		421, 2
309	(2R,3S)-3-((dimetilsulfamoil)amino)-2-(((cis-4-fenilciclohexil)oxi)metil)-piperidin-1-carboxilato de metilo		454, 2
310	diamida N'-(2R,3S)-1-(ciclopropilcarbonil)-2-(((cis-4-fenilciclohexil)oxi)metil)-piperidin-3-il)-N,N-dimetilsulfúrica		464, 2
311	N-(cis-2-(((cis-4-(2-etilfenil)ciclohexil)oxi)metil)piperidin-3-il)metansulfonamida		395, 3
312	N-(2R,3S)-1-acetil-2-(((cis-4-(2-		437, 2

	etilfenil)ciclohexil)oxi)metil)piperidin-3-il)metansulfonamida		
--	--	--	--

[0240]

[Tabla 1-53]

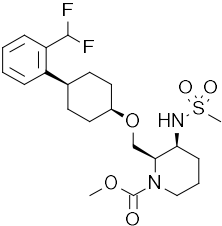
Ej. N.º	Nombre IUPAC	Estructura	MS
313	cis-3- ((metilsulfonil) amino)-2- (((1-(pirimidin-2- il)piperidin-4- il)oxi)metil)piperidin-1- carboxilato de 1,1,1- trifluoropropan-2-ilo		510,1
314	cis-3-((metilsulfonil) amino)- 2-(((1-(pirimidin-2- il)piperidin-4- il)oxi)metil)piperidin-1- carboxilato de 1,1,1,3,3,3- hexafluoropropan-2-ilo		564,1
315	cis-3- ((dimetilsulfamoil) amino)-2- (((1-(pirimidin-2- il)piperidin-4- il)oxi)metil)piperidin-1- carboxilato de 2,2,2- trifluoroetilo		525,2
316	cis-3- ((dimetilsulfamoil) amino)-2- (((1-(pirimidin-2- il)piperidin-4- il)oxi)metil)piperidin-1- carboxilato de 1,1,1- trifluoropropan-2-ilo		539,2
317	cis-N-etil-3- ((metilsulfonil) amino)-2- (((cis-3- fenoxiciclobutil)oxi)metil)- piperidin-1-carboxamida		426,1
318	N-((2R,3S)-2-(((cis-4-(2- metilfenil)ciclohexil)oxi)-		381,2

	metil)piperidin-3-il)metansulfonamida		
--	---------------------------------------	--	--

[0241]

[Tabla 1-54]

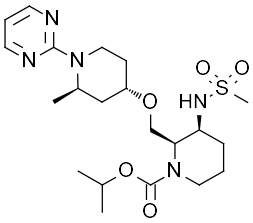
Ej. N.º	Nombre IUPAC	Estructura	MS
319	N-((2R,3S)-1-acetil-2-(((cis-4-(2-metilfenil)ciclohexil)oxi)-metil)piperidin-3-il)metansulfonamida		423, 2
320	N-((2R,3S)-2-(((cis-4-(2-(difluorometil)fenil)ciclohexil)oxi)metil)piperidin-3-il)metansulfonamida		417, 1
321	N-(cis-1-acetil-2-(((cis-4-(2,6-dimetilfenil)ciclohexil)oxi)-metil)piperidin-3-il)metansulfonamida		437, 2
322	cis-2-(((cis-4-(2-(difluorometil)fenil)ciclohexil)oxi)metil)-3-((metilsulfonyl)amino)piperidin-1-carboxilato de metilo		473, 1
323	N-((2R,3S)-1-acetil-2-(((cis-4-(2-(difluorometil)fenil)ciclohexil)oxi)metil)piperidin-3-il)metansulfonamida		459, 2
324	(2R,3S)-2-(((cis-4-(2-(difluorometil)fenil)ciclohexil)oxi)metil)-3-((metilsulfonyl)amino)piperidin-1-carboxilato de metilo		473, 1

	1)oxi)metil)-3- ((metilsulfonil)amino)piperidi n-1-carboxilato de metilo	 The chemical structure shows a piperidine ring with a methoxy group at position 1, an N-methylsulfonamido group at position 3, and a (2,2-difluorophenyl)methoxy group at position 4. The piperidine ring is connected to a methylene group, which is further connected to the oxygen of the ether linkage to the 2,2-difluorophenyl group.	
--	---	---	--

[0242]

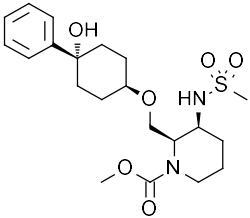
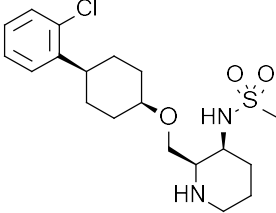
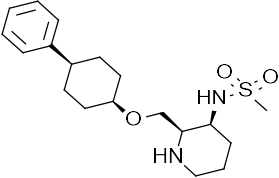
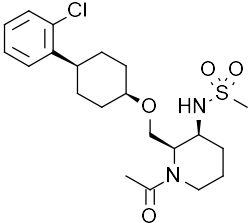
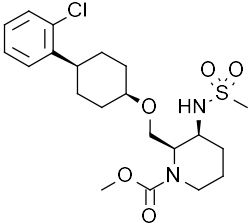
[Tabla 1-55]

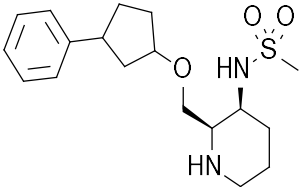
Ej. N.º	Nombre IUPAC	Estructura	MS
325	N-(cis-2-(((4-(3,5-difluorofenil)-4-fluorociclohexil)oxi)metil)-piperidin-3-il)metansulfonamida		421, 2
326	N-(cis-2-(((cis-4-(pirimidin-2-il)ciclohexil)oxi)metil)piperidin-3-il)metansulfonamida		369, 1
327	N-(cis-1-(ciclopropilcarbonil)-2-(((4-(3,5-difluorofenil)-4-fluorociclohexil)oxi)metil)-piperidin-3-il)metansulfonamida		489, 2
328	N-(cis-1-(ciclopropilcarbonil)-2-(((cis-4-(pirimidin-2-il)ciclohexil)oxi)metil)piperidin-3-il)metansulfonamida		437, 2
329	cis-2-(((cis-2-metil-1-(pirimidin-2-il)piperidin-4-il)oxi)metil)-3-((metilsulfonil)amino)piperidin-1-carboxilato de isopropilo		470, 2
330	cis-2-(((trans-2-metil-1-(pirimidin-2-il)piperidin-4-il)		470, 2

	il)oxi)metil)-3- ((metilsulfonil)amino)piperidi n-1-carboxilato de isopropilo		
--	--	--	--

[0243]

[Tabla 1-56]

Ej. N.º	Nombre IUPAC	Estructura	MS
331	cis-2-(((trans-4-hidroxi-4-fenilciclohexil)oxi)metil)-3-((metilsulfonil)amino)piperidin-1-carboxilato de metilo		439,1
332	N-(cis-2-(((cis-4-(2-clorofenil)ciclohexil)oxi)-metil)piperidin-3-il)metansulfonamida		401,1
333	(s)-mandelato de N-((2R,3S)-2-(((cis-4-fenilciclohexil)oxi)metil)-piperidin-3-il)metansulfonamida		367,2
334	N-(cis-1-acetil-2-(((cis-4-(2-clorofenil)ciclohexil)oxi)-metil)piperidin-3-il)metansulfonamida		443,2
335	cis-2-(((cis-4-(2-clorofenil)ciclohexil)oxi)-metil)-3-((metilsulfonil)amino)piperidin-1-carboxilato de metilo		459,2
336	N-(cis-2-(((3-fenilciclopentil)oxi)metil)-		353,2

	piperidin-3-il)metansulfonamida		
--	--	--	--

[0244]

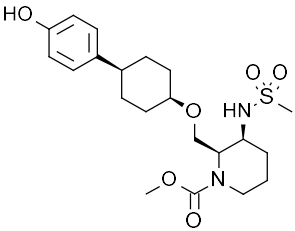
[Tabla 1-57]

Ej. N.º	Nombre IUPAC	Estructura	MS
337	N-(cis-1-acetil-2-(((3-fenilciclopentil)oxi)metil)-piperidin-3-il)metansulfonamida		395, 3
338	cis-3-((metilsulfonil)amino)-2-(((3-fenilciclopentil)oxi)metil)-piperidin-1-carboxilato de metilo		411, 2
339	cis-N-etil-3-((metilsulfonil)amino)-2-(((3-fenilciclopentil)oxi)metil)-piperidin-1-carboxamida		424, 1
340	N-((2R,3S)-1-glicoloil-2-(((cis-4-(2,3,6-trifluorofenil)ciclohexil)oxi)metil)piperidin-3-il)metansulfonamida		479, 2
341	cis-2-(((trans-3-fluoro-1-(pirimidin-2-il)piperidin-4-il)oxi)metil)-3-((metilsulfonil)amino)piperidin-1-carboxilato de isopropilo		474, 2
342	cis-2-(((cis-3-fluoro-1-(pirimidin-2-il)piperidin-4-il)oxi)metil)-3-((metilsulfonil)amino)piperidin-1-carboxilato de isopropilo		474, 2

[0245]

[Tabla 1-58]

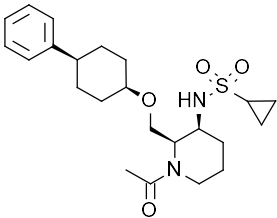
Ej. N.º	Nombre IUPAC	Estructura	MS
343	cis-2-(((cis-4-(3-hidroxifenil)ciclohexil)oxi)-metil)-3-((metilsulfonil)amino)piperidin-1-carboxilato de metilo		441, 2
344	cis-2-(((cis-4-(4-metoxifenil)ciclohexil)oxi)-metil)-3-((metilsulfonil)amino)piperidin-1-carboxilato de metilo		455, 2
345	cis-2-(((cis-4-(4-hidroxifenil)ciclohexil)oxi)-metil)-3-((metilsulfonil)amino)piperidin-1-carboxilato de metilo		439, 0
346	cis-2-(((4-hidroxi-4-(2-metoxifenil)ciclohexil)oxi)-metil)-3-((metilsulfonil)amino)piperidin-1-carboxilato de metilo		469, 1
347	cis-2-(((cis-4-(2-hidroxifenil)ciclohexil)oxi)-metil)-3-((metilsulfonil)amino)piperidin-1-carboxilato de metilo		439, 2
348	(2R, 3S)-2-(((cis-4-(4-hidroxifenil)ciclohexil)oxi)-		439, 1

	metil)-3- ((metilsulfonil) amino)piperidi n-1-carboxilato de metilo		
--	--	--	--

[0246]

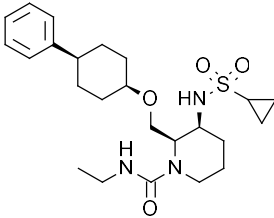
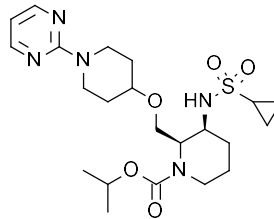
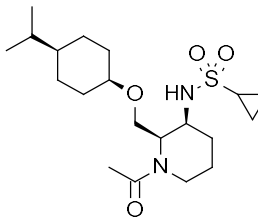
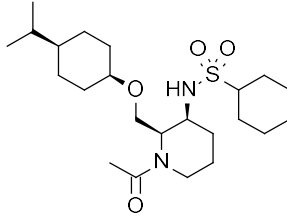
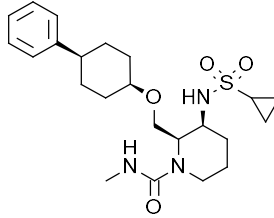
[Tabla 1-59]

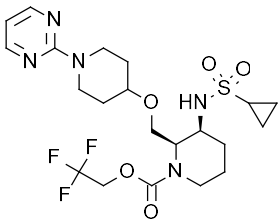
Ej. N.º	Nombre IUPAC	Estructura	MS
349	cis-2-((1,4-dioxaspiro[4,5]dec-8-iloxi)metil)-3-((metilsulfonil)amino)piperidin-1-carboxilato de metilo		405,1
350	cis-N-etil-3-((metilsulfonil)amino)-2-(((1S,2S)-2-fenoxiciclopentil)oxi)metil)-piperidin-1-carboxamida		438,0
351	cis-2-(((3S)-1-benzoilpirrolidin-3-il)oxi)metil)-N-etil-3-((metilsulfonil)amino)piperidin-1-carboxamida		453,3
352	cis-2-(((3R)-1-benzoilpirrolidin-3-il)oxi)metil)-N-etil-3-((metilsulfonil)amino)piperidin-1-carboxamida		451,0
353	N-(cis-2-(((cis-4-fenilciclohexil)oxi)metil)-piperidin-3-il)ciclopropanesulfonamida		393,2
354	N-(cis-1-acetil-2-(((cis-4-fenilciclohexil)oxi)metil)-		435,1

	piperidin-3-il)ciclopropanesulfonamida		
--	---	--	--

[0247]

[Tabla 1-60]

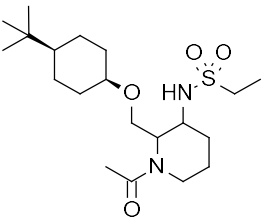
Ej. N.º	Nombre IUPAC	Estructura	MS
355	cis-3- ((ciclopropilsulfonil)amino)- N-etil-2-(((cis-4- fenilciclohexil)oxi)metil)- piperidin-1-carboxamida		464, 1
356	cis-3- ((ciclopropilsulfonil)amino)- 2-(((1-(pirimidin-2- il)piperidin-4- il)oxi)metil)piperidin-1- carboxilato de isopropilo		482, 2
357	N-(cis-1-acetil-2-(((cis-4- isopropilciclohexil)oxi)metil) piperidin-3- il)ciclopropanesulfonamida		401, 1
358	N-(cis-1-acetil-2-(((cis-4- isopropilciclohexil)oxi)metil) piperidin-3- il)ciclohexanosulfonamida		443, 2
359	cis-3- ((ciclopropilsulfonil)amino)- N-metil-2-(((cis-4- fenilciclohexil)oxi)metil)- piperidin-1-carboxamida		450, 1
360	cis-3- ((ciclopropilsulfonil)amino)- 2-(((1-(pirimidin-2-		522, 2

	il)piperidin-4- il)oxi)metil)piperidin-1- carboxilato de 2,2,2- trifluoroetilo	 The chemical structure is a complex molecule featuring two piperidine rings. The first piperidine ring is substituted at the 4-position with a 2,2,2-trifluoroethoxy group (-OCH2CF3) and at the 1-position with a (4-(2,2,2-trifluoroethoxy)piperidin-1-yl)methyl group (-CH2-piperidine-4-yl). The second piperidine ring is substituted at the 4-position with a (4-(2,2,2-trifluoroethoxy)piperidin-1-yl)methyl group and at the 1-position with a 2,2,2-trifluoroethylcarbamate group (-NHCOOCH2CF3).	
--	---	--	--

[0248]

[Tabla 1-61]

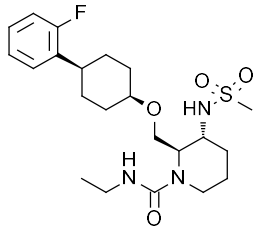
Ej. N.º	Nombre IUPAC	Estructura	MS
361	cis-3- ((ciclopropilsulfonil) amino)- 2-(((1-(pirimidin-2- il)piperidin-4- il)oxi)metil)piperidin-1- carboxilato de 1,1,1,3,3,3- hexafluoropropan-2-ilo		590, 2
362	cis-3- ((ciclopropilsulfonil) amino)- 2-(((1-(pirimidin-2- il)piperidin-4- il)oxi)metil)piperidin-1- carboxilato de 1,1,1- trifluoropropan-2-ilo		536, 3
363	N-(1-acetil-2-(((cis-4- isopropilciclohexil)oxi)metil) (2,3,4,5,6-d5)piperidin-3- il)metansulfonamida		380, 2
364	3-((etilsulfonil) amino)-2- (((cis-4- isopropilciclohexil)oxi)metil) piperidin-1-carboxilato de etilo		417, 2
365	3-((etilsulfonil) amino)-2- (((cis-4- metilciclohexil)oxi)metil)- piperidin-1-carboxilato de etilo		391, 2
366	N-(1-acetil-2-(((cis-4-ter- butilciclohexil)oxi)metil)- piperidin-3-il)etansulfonamida		403, 1

		 <chem>CC1(C)CCCC(C1)OCC2CCN(C2)C(=O)N3CCCCC3NS(=O)(=O)CC</chem>	
--	--	--	--

[0249]

[Tabla 1-62]

Ej. N.º	Nombre IUPAC	Estructura	MS
367	N-(2-(((cis-4-isopropilciclohexil)oxi)metil)-1-(tetrahidrofuran-3-ilcarbonil)piperidin-3-il)metansulfonamida		431, 2
368	N-(2-(((cis-4-isopropilciclohexil)oxi)metil)-1-(oxetan-3-ilcarbonil)piperidin-3-il)metansulfonamida		417, 1
369	N-etil-2-(((cis-4-isopropilciclohexil)oxi)metil)-3-((metilsulfonil)amino)piperidin-1-carboxamida		404, 2
370	N-etil-3-((metilsulfonil)amino)-2-(((cis-4-fenilciclohexil)oxi)metil)-piperidin-1-carboxamida		438, 2
371	trans-N-etil-2-(((cis-4-(3-fluorofenil)ciclohexil)oxi)-metil)-3-((metilsulfonil)amino)piperidin-1-carboxamida		456, 0
372	trans-N-etil-2-(((cis-4-(2-fluorofenil)ciclohexil)oxi)-		456, 1

	metil)-3- ((metilsulfonil) amino)piperid in-1-carboxamida		
--	--	--	--

[0250]

Ejemplo experimental 1: Obtención de una célula que de manera estable expresa el receptor de orexina humana de tipo 2

Para obtener un clon de célula que de manera estable expresa el receptor de orexina humana de tipo 2, se insertó cADN de receptor de orexina humana de tipo 2 cDNA en pcDNA3. Se clonó vector plásmido 1(+) (Invitrogen), y un ADN de plásmido para la expresión del receptor de orexina humana de tipo 2 (pcDNA3.1(+)/hOX2R. Se introdujo ADN de plásmido en células CHO-dhfr mediante un método de electroporación, y se obtuvieron células clonadas que expresan el receptor de orexina humana de tipo 2 mediante el método dilución limitante utilizándose la resistencia al fármaco G418 como un marcador de selección.

[0251]

Ejemplo experimental 2-1: Medición de la actividad del agonista del receptor de orexina de tipo 2

Unas células dhfr de CHO (Chinese hamster ovary, ovario de hámster chino) CHO) que expresan el receptor de orexina humana de tipo 2 (hOX2R) fueron sembradas en cada cavidad de una placa de fondo transparente Black (384 cavidades) (Becton, Dickinson and Company) en 10.000 células, y se cultivaron durante 16 horas en un medio MEM-alfa (Nikken-Bio Co., Ltd.) que contenía 100 U/ml de penicilina, 100 µg/ml de estreptomicina, 0,5 g/ml de G418 (todos ellos provistos por Invitrogen), y suero de ternero fetal al 10% (Thermo), bajo

las condiciones de 37 °C, 5% CO₂. Después de la remoción del medio, se añadieron 30 µL de tampón de ensayo 1 (albúmina de suero bovino al 0,1% (Wako Pure Chemical Industries, Ltd.), 1,25 mM de probenecida, 10% de B2-Quencher, 2,5 µg/mL de Fluo-4AM, 10 mM HEPES (DOJINDO)), y las células fueron sometidas a incubación durante 60 minutos bajo las condiciones de 37 °C, 5% CO₂. Se disolvió un compuesto de ensayo en dimetilsulfóxido a 10 mM, y a continuación se diluyó con tampón de ensayo 2 (20 mM de HEPES, solución salina equilibrada de Hanks (Invitrogen), albúmina de suero bovino al 0,1%). Para la reacción, se añadió una solución de compuesto de ensayo (10 µL) utilizando el instrumento Fluorescent Imaging Plate Reader TETRA (FLIPR TETRA; fabricado por Molecular Devices), un valor de fluorescencia (longitud de onda de excitación: 488 nm, longitud de onda de medición: 570 nm) de cada cavidad fue medida una vez cada segundo durante 1 min, y se determinó la actividad del agonista utilizando el área del valor de la fluorescencia como un indicador de la concentración intracelular de Ca²⁺. Se calculó la actividad agonista del compuesto de ensayo suponiendo que el valor de la fluorescencia de la cavidad a la que se había añadido solamente el tampón de solución era de 0% y que el valor de la fluorescencia de la cavidad a la que se había añadido 10 nM de tampón orexina B (PEPTIDE INSTITUTE, INC.) era del 100%. Los valores de actividad agonista EC₅₀ y Emax de cada compuesto se muestran en lo que sigue. Tal como se lo utiliza en la presente, Emax indica el valor con una concentración de 30 uM cuando la orexina B se convierte en un agonista completo (máximo valor de la actividad agonista: 100%). Como es evidente en los resultados, el compuesto de la presente invención Demostró tener una actividad agonista sobre hOX2R.

[0252]

[Tabla 2-1]

Ej. N.º	EC ₅₀ (nM)	E _{max} (%)
2	1.9	99
3	540	96
4	44	106
5	2.2	98
7	250	100
8	5.6	96
10	220	113
11	2.0	114
13	130	115
14	6.6	105
15	280	105
16	0.84	99
18	520	96
19	12	102
20	3.4	100
21	200	108
22	5.3	98
23	1200	90
24	21	102
25	7.9	94
27	310	108
28	2.7	96
29	17	104
30	0.11	113
31	0.66	95
32	15	102
33	68	98
35	93	99
36	880	74
37	880	97
39	940	93
40	720	91
42	210	97
43	1100	93
44	1300	96
45	330	100
47	60	101
53	980	96
54	4100	88
55	140	97
60	140	101
62	2300	93

Ej. N.º	EC ₅₀ (nM)	E _{max} (%)
65	1300	95
66	3800	87
67	910	93
70	97	98
71	4300	83
72	89	96
73	560	92
74	750	89
75	220	88
76	300	103
77	1000	91
78	63	91
79	330	85
80	660	98
84	840	98
87	4900	82
90	2800	74
91	39	89
92	370	92
93	2300	84
95	4300	89
96	26	95
97	4.5	108
98	2.9	107
99	13	112
100	2.2	112
101	2.3	115
102	1.2	101
103	170	98
104	2.2	100
106	4800	89
107	120	75
109	480	102
111	13	97
112	420	94
113	59	93
114	3500	79
115	770	97
117	0.12	91
118	4.6	105
119	30	107
120	61	96

[0253]

[Tabla 2-2]

Еј . N. °	EC ₅₀ (nM)	E _{max} (%)
121	8.8	111
123	390	120
126	2600	85
128	2400	88
129	39	96
130	460	96
133	1000	97
136	0.22	102
137	240	101
138	22	94
139	31	103
140	390	92
141	460	95
142	4000	96
143	590	96
144	1.0	104
145	810	106
146	2.5	100
147	10	100
148	0.053	103
149	25	100
150	30	99
151	490	107
152	290	96
154	2400	94
155	1700	95
156	350	95
157	140	91
158	1600	83
159	140	96
165	3800	80
167	2400	83
176	45	98
177	190	96
179	0.31	100
180	17	106
181	240	89
182	2.3	92
183	40	94
184	9.3	93
185	21	98
186	3300	86

Еј . N. °	EC ₅₀ (nM)	E _{max} (%)
187	370	93
188	23	97
189	78	88
191	2.9	107
192	150	108
193	300	88
194	2400	81
195	250	102
196	30	104
197	100	90
198	56	92
200	2.2	95
201	2000	92
202	19	97
204	710	102
207	26	110
208	940	93
209	1900	89
210	3600	86
211	1100	94
212	2200	89
213	0.44	102
214	1.5	105
215	2.5	105
216	210	105
217	13	110
219	3000	91
221	1600	96
222	2100	102
223	1100	110
224	1700	90
225	1000	98
226	2200	86
227	2400	102
228	2100	89
229	1500	85
230	2600	80
233	5000	83
236	1800	86
237	490	90
238	2100	91
239	280	102

[0254]

[Tabla 2-3]

Ej. N.º	EC ₅₀ (nM)	E _{max} (%)
240	24	107
241	1.2	97
242	0.88	99
243	17	97
244	2.6	97
245	2.0	97
246	730	113
247	960	102
249	0.61	99
250	1.7	105
251	240	98
252	2900	93
254	88	105
255	8.1	102
257	2.6	97
258	0.72	101
260	550	99
262	2500	94
263	57	88
264	21	91
265	2300	94
266	3700	95
267	3.4	94
268	1.5	103
269	3000	95
270	80	102
271	650	104
272	28	96
274	260	118
275	3100	87
276	110	95
277	2.9	95
279	5.2	97
281	3300	81
282	0.55	93
283	8.9	95
284	260	95
286	130	93
287	150	99
290	3300	79
291	26	98
293	540	78

Ej. N.º	EC ₅₀ (nM)	E _{max} (%)
294	130	95
295	4.2	93
297	2100	76
298	280	92
299	95	90
300	9.7	94
301	21	105
303	15	102
304	23	105
305	53	106
306	13	101
307	1600	98
308	590	109
309	3.1	106
310	2.2	101
311	3200	98
312	32	98
313	270	95
315	170	103
316	330	91
318	1100	99
319	29	106
320	2000	74
321	2200	37
322	25	71
323	96	95
324	8.0	95
325	5000	75
327	2600	86
328	7100	72
329	22	93
331	1500	98
332	610	93
333	340	87
334	27	93
335	6.1	101
337	2400	88
338	490	83
339	11	101
340	2.5	109
341	13	103
342	30	104

[0255]

Ejemplo experimental 2-2: Medición de la actividad agonista del receptor de orexina de tipo 2

Unas células de CHO que de manera forzosa expresaban el receptor de OX2 humano fueron sembradas en cada cavidad de una placa de fondo transparente black (BD Falcon) a razón de 7.500 células/cavidad, y se cultivó durante un día en una incubadora bajo CO₂ al 5% a 37 °C. Después de la remoción del medio de la placa de células, se añadió tampón de ensayo A que contenía un indicador de calcio (HBSS (Life Technologies), 20 mM de HEPES (Life Technologies), 0,1% BSA (Wako Pure Chemical Industries, Ltd.), 2.5 µg/mL Fluo-4 AM (DOJINDO Chemical), 0,08% Pluronic F127 (DOJINDO Chemical), 1,25 mM de probenecida (DOJINDO Chemical)), a razón de 30 µL/cavidad. La placas se dejaron en reposo durante 30 minutos en una incubadora (CO₂ al 5%, 37 °C), y además se dejaron en reposo a temperatura ambiente durante 30 min. Se añadió un compuesto de ensayo preparado de diluyente con tampón de ensayo B (HBSS, 20 mM HEPES, 0,1 % BSA) a razón de 10 µL/cavidad, y se midió el valor de la fluorescencia mediante FDSSµCELL (Hamamatsu Photonics K.K.) cada segundo durante 1 min, y a continuación cada dos segundos durante 1 min 40 sec. Se calculó la actividad (%) del compuesto de ensayo suponiendo que la variación en el valor de la fluorescencia cuando se añadió DMSO el lugar del compuesto de ensayo era una inhibición del 0%, y que la variación en el valor de la fluorescencia cuando se añadió OX-A con una concentración final de 10 nM representaba una inhibición del 100%.

[0256]

[Tabla 2-4]

Ej. N.º	EC₅₀ (nM)	E_{max} (%)
343	150	109
344	290	109
345	21	105
347	260	94
348	9.5	92
350	1600	116
353	1300	100
354	51	104
355	0.44	108
356	21	98
357	84	101
359	1.1	97
360	210	98
362	390	95

[0257]

Ejemplo experimental 3: Medición de la actividad locomotora en ratones

El incremento de la actividad locomotora es uno de los índices de acción de excitación junto con un incremento en el tiempo de desvelo, incremento de la temperatura corporal, refuerzo de los parámetros del sistema cardiovascular, y similares. En este ejemplo experimental, la acción de excitación efectiva para el tratamiento de la narcolepsia se evaluó midiendo la actividad locomotora de ratones. Se utilizaron ratones C57BL/6J macho (de 6 a 10 semanas de edad, Japan CLEA) para la medición de la actividad motora (a razón de 8 ratones por cada grupo), se irradiaron rayos infrarrojos desde la parte superior de la jaula, y se utilizó un dispositivo medidor de la actividad locomotora (MDC system - Neurosciences Idea) capaz de cuantificar el número de veces que los ratones pasan a través de los rayos irradiados. Más específicamente, los ratones fueron colocados en la jaula del dispositivo y aclimatados durante 4 horas o más, y se administró un compuesto de ensayo por vía intraperitoneal

(dosis: 30 mg/kg de peso corporal). Se midió la actividad locomotora durante dos horas después de la administración. En el grupo de compuestos de ensayo, una solución obtenida disolviendo el compuesto de ensayo en un solvente (composición: 10% DMSO, 10% Cremophor EL (marca comercial), 20% polietilenglicol 400 (20% PEG400, 60% H₂O)) fue administrada a los ratones. Por otra parte, en el grupo de control, solamente el solvente anteriormente mencionado que no contenía el compuesto de ensayo fue administrado a ratones.

Los resultados se muestran en la siguiente Tabla 3.

[0258]

Tabla 3

Compuesto de ensayo	Grupo de control	Ejemplo 2	Ejemplo 5	Ejemplo 340
Actividad locomotora (cantidad de veces) (media $\pm$ S.E.M., n=8)	372,00 $\pm$ 24,23	817,00 $\pm$ 67,88	1175,25 $\pm$ 61,97	979,25 $\pm$ 109,96

[0259]

Como es evidente en la Tabla 3, el compuesto de la presente invención reforzó la actividad locomotora de los ratones.

Es decir, el compuesto de la presente invención tiene un efecto de despertar y demostró ser efectivo para el tratamiento de la narcolepsia.

[0260]

Ejemplo de formulación 1 (producción de cápsula)

1) compuesto del Ejemplo 1 30 mg

2) celulosa cristalina	10 mg
3) lactosa	19 mg
4) estearato de magnesio	1 mg
total	60 mg

1), 2), 3) y 4) se mezclan y se envasan en una cápsula de gelatina.

[0261]

Ejemplo de formulación 2 (producción de comprimido)

1) compuesto del Ejemplo 1	30 g
2) lactosa	50 g
3) almidón de maíz	15 g
4) carboximetilcelulosa de calcio	44 g
5) estearato de magnesio	1 g
1000 comprimidos	140 g en total

La cantidad total de 1), 2), 3) y 30 g de 4) se amasan con agua, se secan al vacío y se tamizan. El polvo tamizado se mezcla con 14 g de 4) y 1 g de 5) y la mezcla se punzona por medio de una máquina tableteadora. De esta forma, se obtienen 1000 comprimidos que contienen 30 mg del compuesto del Ejemplo 1 por comprimido.

[Aplicabilidad industrial]

[0262]

El compuesto de la presente invención tiene una actividad agonista del receptor de orexina de tipo 2 y es de utilidad como un agente preventivo o terapéutico para narcolepsia.

[0263]

Esta solicitud se basa en la solicitud de patente N.º 2016-019834 presentada en Japón, cuyos contenidos se incluyen por completo en la presente.