DESCRIPCIÓN

Título de la invención: COMPUESTO HETEROCÍCLICO Y SU USO

Campo técnico

[0001]

La presente invención se refiere a un compuesto heterocíclico, en particular, un compuesto heterocíclico que tiene 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 prevención 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).

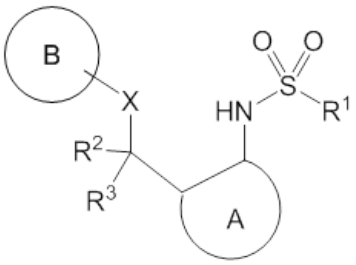
[0006]

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.

[0006]

Como derivados de sulfonamida, se ha informado un compuesto representado por la fórmula

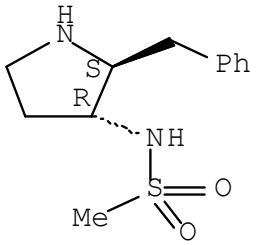
[0007]



[0008]

en donde cada símbolo es como se describe en el documento (Documento de patente 4), un compuesto representado por la fórmula

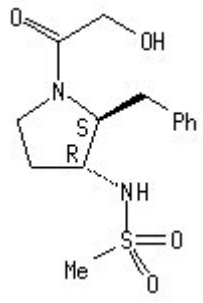
[0009]



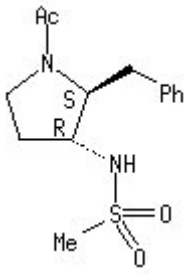
[0010]

(RN 1422063–50–0). El último compuesto es una forma ópticamente activa de "N–(2–bencilpirrolidin–3–il)metansulfonamida" que se excluye del compuesto (I) de la presente invención. Adicionalmente, se informan compuestos representados por la fórmula

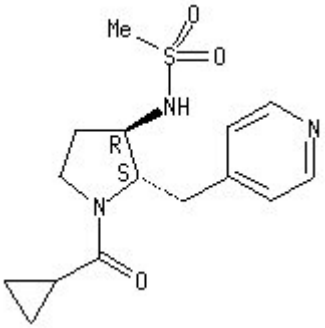
[0011]



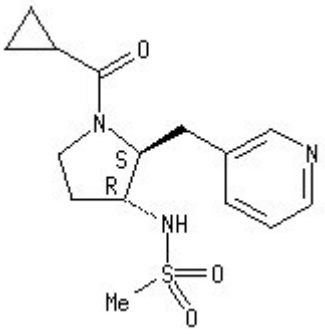
(RN 2184459–04–7),



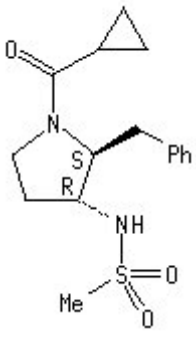
(RN 2183943–14–6),



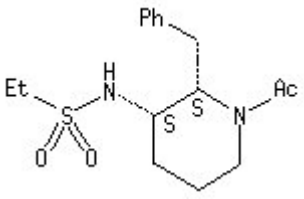
(RN 2183690–03–9),



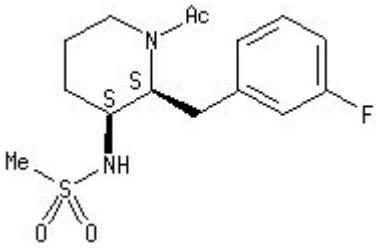
(RN 2181901–07–3),



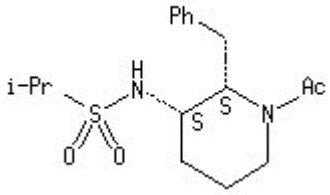
(RN 2181757–12–8),



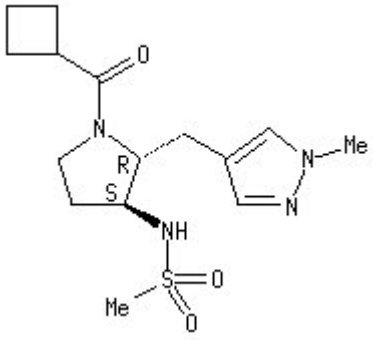
(RN 2127049–50–5),



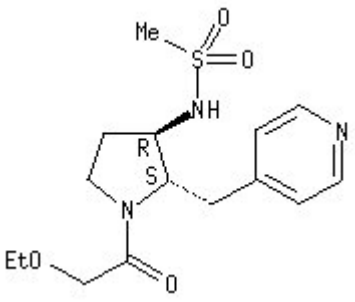
(RN 2125476–16–4),



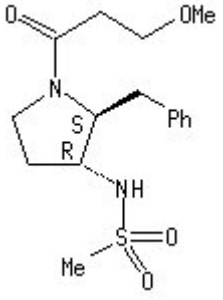
(RN 2125419–42–1),



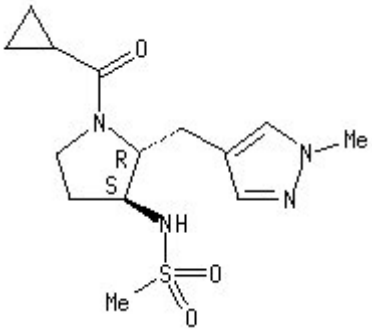
(RN 2185568–62–9),



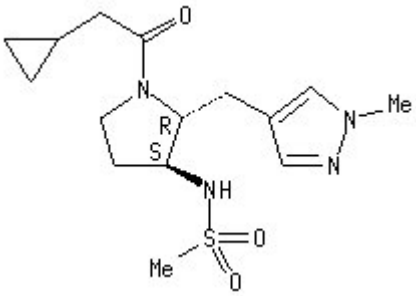
(RN 2185454–60–6),



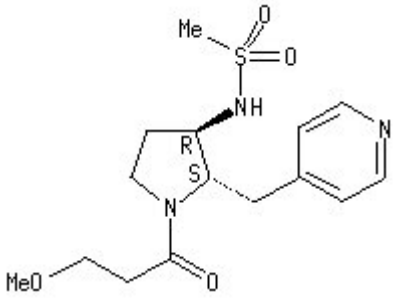
(RN 2185393–75–1),



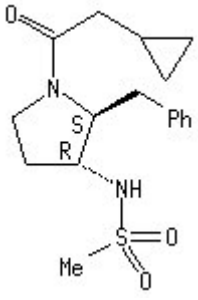
(RN 2185369–35–9),



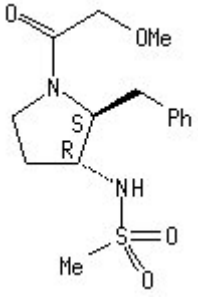
(RN 2185279–48–3),



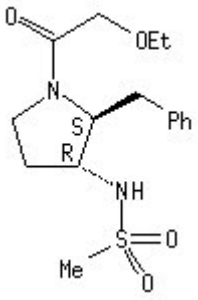
(RN 2184868–49–1),



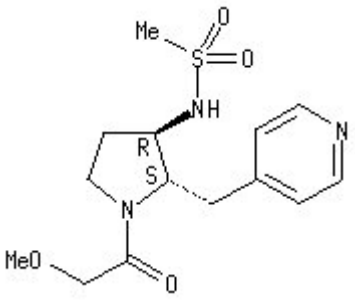
(RN 2183649–49–0),



(RN 2183429–76–5),



(RN 2182680–51–7),



(RN 2180637–97–0)

[0012]

Además, como compuestos que tienen una actividad agonista del receptor de orexina de tipo 2, se han informado los siguientes compuestos.

Un compuesto representado por la fórmula

[0013]

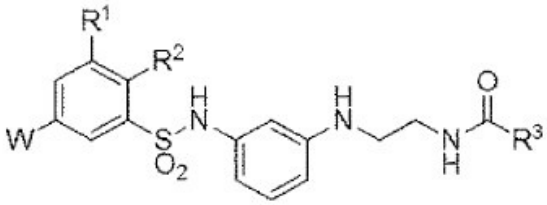


[0014]

en donde cada símbolo es como se describe en el documento (Documento de patente 5).

Un compuesto representado por la fórmula

[0015]



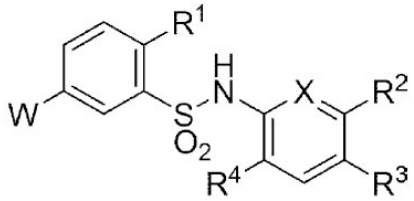
(I)

[0016]

en donde cada símbolo es como se describe en el documento (Documento de patente 6).

Un compuesto representado por la fórmula

[0017]



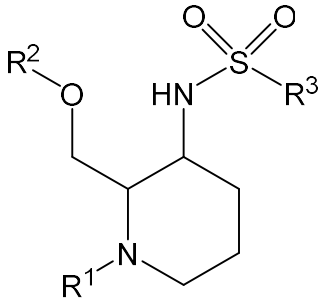
(I)

[0018]

en donde cada símbolo es como se describe en el documento (Documento de patente 7).

Un compuesto representado por la fórmula

[0019]



[0020]

en donde cada símbolo es como se describe en el documento (Documento de patente 8).

[0021]

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

Documento de patente

[0022]

[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] WO 2012/137982 A9

[Documento de patente 5] WO 2015/088000 A1

[Documento de patente 6] WO 2016/133160 A1

[Documento de patente 7] WO 2016/199906 A1

[Documento de patente 8] WO 2017/135306 A1

Documento no patente

[0023]

[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

Síntesis de la invención

Problemas para resolver por la invención

[0024]

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

Medios de solución de los problemas

[0025]

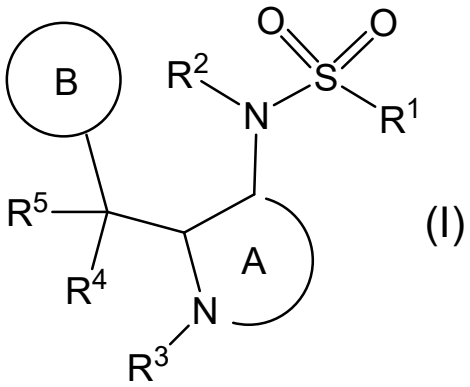
Los presentes inventores hallaron que un compuesto representado por la siguiente fórmula (I) o una de sus sales (a veces mencionado como compuesto (I) en la presente memoria descriptiva) tiene una actividad agonista del receptor de orexina de tipo 2. Como resultado de otros estudios, completaron la presente invención.

[0026]

Por consiguiente, la presente invención proporciona lo siguiente.

[1] Un compuesto representado por la fórmula:

[0027]



(I)

[0028]

en donde

R^1 es un sustituyente;

R^2, R^3, R^4 y R^5 son cada uno, de modo independiente, un átomo de hidrógeno o un sustituyente;

anillo A es un heterociclo saturado monocíclico que contiene nitrógeno de 4 a 7 miembros también opcionalmente sustituido; y

anillo B es un anillo también opcionalmente sustituido,

o una de sus sales,

siempre que se excluya N–(2–bencilpirrolidin–3–il)metansulfonamida.

[0029]

[2] El compuesto o sal del punto [1] antes mencionado, en donde el anillo B es un anillo además sustituido con

(a) un grupo arilo $C_{6–14}$ opcionalmente sustituido,

(b) un grupo aril $C_{6–14}$–oxi opcionalmente sustituido,

(c) un grupo aralquilo $C_{7–16}$ opcionalmente sustituido,

(d) un grupo cicloalquilo $C_{3–10}$ opcionalmente sustituido,

(e) un grupo cicloalquenilo $C_{3–10}$ opcionalmente sustituido,

(f) un grupo cicloalcoxi $C_{3–10}$ opcionalmente sustituido,

(g) un grupo heterocíclico de 5 a 14 miembros aromático opcionalmente sustituido o

(h) un grupo heterocíclico de 3 a 14 miembros no aromático opcionalmente sustituido y

que opcionalmente tienen sustituyentes adicionales.

[0030]

[3] El compuesto o sal del punto [1] antes mencionado, en donde

R^1 es

(1) un grupo alquilo $C_{1–6}$ opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de

(a) un átomo de halógeno,

(b) un grupo ciano,

(c) un grupo hidroxi, y

(d) un grupo alcoxi $C_{1–6}$,

(2) un grupo alquenilo $C_{2–6,}$

(3) un grupo cicloalquilo $C_{3–10}$ opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno,

(4) un grupo mono– o di–alquil $C_{1–6}$–amino, o

(5) un grupo heterocíclico no aromático de 3 a 14 miembros;

R^2 es un átomo de hidrógeno;

R^3 es

(1) un átomo de hidrógeno,

(2) un grupo alcoxi $C_{1–6}$–carbonilo opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de

(a) un átomo de halógeno,

(b) un grupo alcoxi $C_{1–6}$,

(c) un grupo cicloalquilo $C_{3–10}$ opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de

(i) un átomo de halógeno, y

(ii) un grupo alquilo $C_{1–6}$, y

(d) un grupo heterocíclico no aromático de 3 a 14 miembros,

(3) un grupo alquil $C_{1–6}$–carbonilo opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de

(a) un átomo de halógeno,

(b) un grupo cicloalquilo $C_{3–10}$,

(c) un grupo hidroxi, y

(d) un grupo alcoxi $C_{1–6}$,

(4) un grupo mono– o di–alquil $C_{1–6}$–carbamoílo,

(5) un grupo N–alquil $C_{1–6}$–N–alcoxi $C_{1–6}$–carbamoílo,

(6) un grupo cicloalquil $C_{3–10}$–carbonilo (el cicloalquilo $C_{3–10}$ en el grupo cicloalquil $C_{3–10}$–carbonilo puede ser un grupo de anillo en puente) opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de

(a) un átomo de halógeno,

(b) un grupo alquilo $C_{1–6}$ opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de

(i) un átomo de halógeno y

(ii) un grupo hidroxi,

(c) un grupo hidroxi,

(d) un grupo alcoxi $C_{1–6}$, y

(e) un grupo ciano,

(7) un grupo cicloalcoxi $C_{3–10}$–carbonilo opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de

(a) un átomo de halógeno, y

(b) un grupo alquilo $C_{1–6}$,

(8) un grupo heterociclilcarbonilo no aromático de 3 a 14 miembros (el heterociclo no aromático en el grupo heterociclilcarbonilo no aromático puede ser un anillo espiro) opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de

(a) un átomo de halógeno, y

(b) un grupo alquilo $C_{1–6}$,

(9) un grupo heterocicliloxicarbonilo no aromático de 3 a 14 miembros,

(10) un grupo aril $C_{6–14}$–oxicarbonilo,

(11) un grupo aralquil $C_{7–16}$–oxi–carbonilo,

(12) un grupo heterocíclico aromático de 5 a 14 miembros opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de

(i) un átomo de halógeno y

(ii) un grupo alquilo $C_{1–6}$,

(13) un grupo heterociclilcarbonilo aromático de 5 a 14 miembros opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos alquilo $C_{1–6}$ o

(14) un grupo tri–alquil $C_{1–6}$–hidrazino–carbonilo;

R^4 y R^5 son cada uno, de modo independiente, un átomo de hidrógeno o un átomo de halógeno;

anillo A es

(1) un anillo pirrolidina,

(2) un anillo piperidina, o

(3) un anillo azetidina y

anillo B es

(1) un anillo hidrocarbonado $C_{6–14}$ aromático también opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de

(a) un átomo de halógeno,

(b) un grupo alquilo $C_{1–6}$ opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno,

(c) un grupo alquenilo $C_{2–6,}$

(d) un grupo mono– o di–alquil $C_{1–6}$–amino,

(e) un grupo tri–alquil $C_{1–6}$–sililoxi,

(f) un grupo arilo $C_{6–14}$ opcionalmente sustituido con 1 a 4 sustituyentes seleccionados de

(i) un átomo de halógeno,

(ii) un grupo alquilo $C_{1–6}$ opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno, y

(iii) un grupo alcoxi $C_{1–6}$,

(g) un grupo aril $C_{6–14}$–oxi,

(h) un grupo aralquilo $C_{7–16}$ opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos alquilo $C_{1–6}$,

(i) un grupo cicloalquilo $C_{3–10}$,

(j) un grupo cicloalquenilo $C_{3–10}$,

(k) un grupo cicloalcoxi $C_{3–10}$,

(l) un grupo heterocíclico aromático de 5 a 14 miembros opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos alquilo $C_{1–6}$, y

(m) un grupo heterocíclico no aromático de 3 a 14 miembros,

(2) un heterociclo aromático de 5 a 14 miembros también opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de

(a) un grupo arilo $C_{6–14}$ opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno,

(b) un grupo alquilo $C_{1–6}$, y

(c) un grupo alquenilo $C_{2–6,}$ o

(3) un heterociclo no aromático de 3 a 14 miembros también opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de

(a) un grupo arilo $C_{6–14}$, y

(b) un grupo heterocíclico aromático de 5 a 14 miembros.

[0031]

[4] El compuesto o sal del punto [1] antes mencionado, en donde

R^1 es

(1) un grupo alquilo $C_{1–6}$ opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de

(a) un átomo de halógeno, y

(b) un grupo alcoxi $C_{1–6}$,

(2) un grupo cicloalquilo $C_{3–6}$ opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno, o

(3) un grupo mono– o di–alquil $C_{1–6}$–amino;

R^2 es un átomo de hidrógeno;

R^3 es

(1) un grupo alcoxi $C_{1–6}$–carbonilo,

(2) un grupo alquil $C_{1–6}$–carbonilo opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos hidroxi,

(3) un grupo mono– o di–alquil $C_{1–6}$–carbamoílo,

(4) un grupo N–alquil $C_{1–6}$–N–alcoxi $C_{1–6}$–carbamoílo,

(5) un grupo cicloalquil $C_{3–6}$–carbonilo (el cicloalquilo $C_{3–6}$ en el grupo cicloalquil $C_{3–6}$–carbonilo puede ser un grupo de anillo en puente) opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de

(a) un átomo de halógeno,

(b) un grupo alquilo $C_{1–6}$ opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno,

(c) un grupo hidroxi,

(d) un grupo alcoxi $C_{1–6}$, y

(e) un grupo ciano,

(6) un grupo oxetanilcarbonilo,

(7) un grupo azetidinilcarbonilo opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de

(a) un átomo de halógeno, y

(b) un grupo alquilo $C_{1–6}$, o

(8) un grupo 5–azaespiro[2,3]hexilcarbonilo;

R^4 y R^5 son ambos átomos de hidrógeno;

anillo A es

(1) un anillo pirrolidina, o

(2) un anillo piperidina; y

anillo B es

(1) un anillo benceno

además sustituido con un grupo fenilo opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de

(i) un átomo de halógeno, y

(ii) un grupo alquilo $C_{1–6}$ y

también opcionalmente sustituido con un átomo de halógeno,

(2) un anillo piridina además sustituido con un grupo fenilo opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno,

(3) un anillo tiazol además sustituido con un grupo fenilo opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno, o

(4) un anillo piperidina además sustituido con un grupo fenilo.

[0032]

[5] El compuesto o sal del punto [1] antes mencionado, en donde

R^1 es

(1) un grupo alquilo $C_{1–6}$,

(2) un grupo cicloalquilo $C_{3–6}$ opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno, o

(3) un grupo mono– o di–alquil $C_{1–6}$–amino;

R^2 es un átomo de hidrógeno;

R^3 es

(1) un grupo alquil $C_{1–6}$–carbonilo opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos hidroxi,

(2) un grupo mono– o di–alquil $C_{1–6}$–carbamoílo,

(3) un grupo N–alquil $C_{1–6}$–N–alcoxi $C_{1–6}$–carbamoílo o

(4) un grupo azetidinilcarbonilo;

R^4 y R^5 son ambos átomos de hidrógeno;

anillo A es un anillo pirrolidina; y

anillo B es un anillo benceno

además sustituido con un grupo fenilo opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno y

también opcionalmente sustituido con un átomo de halógeno.

[0033]

[6] N–((2S,3S)–2–((2,3'–difluorobifenil–3–il)metil)–1–(2–hidroxi–2–metilpropanoil)pirrolidin–3–il)etansulfonamida o una de sus sales.

[7] N–((2S,3S)–1–(2–hidroxi–2–metilpropanoil)–2–((2,3',5'–trifluorobifenil–3–il)metil)pirrolidin–3–il)metansulfonamida o una de sus sales.

[8] N–((2S,3S)–1–(2–hidroxi–2–metilpropanoil)–2–((2,3',5'–trifluorobifenil–3–il)metil)pirrolidin–3–il)etansulfonamida o una de sus sales.

[0034]

[9] Un compuesto seleccionado de

(1) N–((2S,3S)–1–(azetidin–1–ilcarbonil)–2–((2,3'–difluorobifenil–3–il)metil)pirrolidin–3–il)metansulfonamida,

(2) N–((2S,3S)–1–(azetidin–1–ilcarbonil)–2–((3',5'–difluorobifenil–3–il)metil)pirrolidin–3–il)etansulfonamida,

(3) N–((2S,3S)–1–(azetidin–1–ilcarbonil)–2–(bifenil–3–ilmetil)pirrolidin–3–il)etansulfonamida,

(4) N–((2S,3S)–1–(azetidin–1–ilcarbonil)–2–((2,3'–difluorobifenil–3–il)metil)pirrolidin–3–il)etansulfonamida,

(5) (2S,3S)–2–((2,3'–difluorobifenil–3–il)metil)–3–((etilsulfonil)amino)–N,N–dimetilpirrolidin–1–carboxamida,

(6) (2S,3S)–2–((2,3'–difluorobifenil–3–il)metil)–3–((dimetilsulfamoil)amino)–N,N–dimetilpirrolidin–1–carboxamida,

(7) (2S,3S)–3–((etilsulfonil)amino)–N,N–dimetil–2–((2,3',5'–trifluorobifenil–3–il)metil)pirrolidin–1–carboxamida,

(8) (2S,3S)–2–(bifenil–3–ilmetil)–3–((etilsulfonil)amino)–N–metoxi–N–metilpirrolidin–1–carboxamida,

(9) N–[(2S,3S)–2–[(2,3'–difluoro[1,1'–bifenil]–3–il)metil]–1–(2–hidroxi–2–metilpropanoil)pirrolidin–3–il]–1–fluorociclopropan–1–sulfonamida,

(10) N–{(2S,3S)–1–(azetidin–1–carbonil)–2–[(2–fluoro[1,1'–bifenil]–3–il)metil]pirrolidin–3–il}etansulfonamida,

(11) (2S,3S)–3–[(etansulfonil)amino]–2–[(3'–fluoro[1,1'–bifenil]–3–il)metil]–N–metoxi–N–metilpirrolidin–1–carboxamida,

(12) (2S,3S)–3–[(dimetilsulfamoil)amino]–2–[(2–fluoro[1,1'–bifenil]–3–il)metil]–N,N–dimetilpirrolidin–1–carboxamida,

(13) (2S,3S)–3–[(dimetilsulfamoil)amino]–N,N–dimetil–2–[(2,3',5'–trifluoro[1,1'–bifenil]–3–il)metil]pirrolidin–1–carboxamida y

(14) (2S,3S)–2–[(3',5'–difluoro[1,1'–bifenil]–3–il)metil]–3–[(etansulfonil)amino]–N–metoxi–N–metilpirrolidin–1–carboxamida

o una de sus sales.

[0035]

[10] Un medicamento que comprende el compuesto o sal de los puntos [1]–[9] antes mencionados.

[11] El medicamento del punto [10] antes mencionado, que es un agonista de receptor de orexina de tipo 2.

[12] El medicamento del punto [10] antes mencionado, que es un agente para la prevención o el tratamiento de narcolepsia.

[13] El compuesto o sal de los puntos [1]–[9] antes mencionados para usar en la prevención o el tratamiento de narcolepsia.

[0036]

[14] Un método de activación de un receptor de orexina de tipo 2 en un mamífero, que comprende la administración de una cantidad eficaz del compuesto o sal de los puntos [1]–[9] antes mencionados al mamífero.

[15] Un método para la prevención o el tratamiento de narcolepsia en un mamífero, que comprende la administración de una cantidad eficaz del compuesto o sal de los puntos [1]–[9] antes mencionados al mamífero.

[16] Uso del compuesto o sal de los puntos [1]–[9] antes mencionados para la producción de un agente para la prevención o el tratamiento de narcolepsia.

Efecto de la invención

[0037]

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

[0038]

(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 $C_{1–6}$" 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 $C_{1–6}$ halogenado en forma opcional" incluye un grupo alquilo $C_{1–6}$ 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 alquenilo $C_{2–6}$" 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.

[0039]

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, propanoílo, butanoílo, 2–metilpropanoílo, pentanoílo, 3–metilbutanoílo, 2–metilbutanoílo, 2,2–dimetilpropanoílo, hexanoilo y heptanoilo.

En la presente memoria descriptiva, los ejemplos del "grupo alquil $C_{1–6}$–carbonilo halogenado en forma opcional" incluyen un grupo alquil $C_{1–6}$–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, propanoílo, butanoílo, pentanoilo y hexanoilo.

En la presente memoria descriptiva, los ejemplos del "grupo alcoxi C_{1-6}–carbonilo" incluyen metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, propoxicarbonilo, isopropoxicarbonilo, butoxicarbonilo, isobutoxicarbonilo, sec–butoxicarbonilo, terc–butoxicarbonilo, pentiloxicarbonilo y hexiloxicarbonilo.

En la presente memoria descriptiva, los ejemplos del "grupo aril C_{6-14}–carbonilo" incluyen benzoílo, 1–naftoilo y 2–naftoilo.

En la presente memoria descriptiva, los ejemplos del "grupo aralquil C_{7-16}–carbonilo" incluyen fenilacetilo y fenilpropionilo.

En la presente memoria descriptiva, los ejemplos del "grupo heterociclilcarbonilo aromático de 5 a 14 miembros" incluyen nicotinoílo, isonicotinoílo, tenoilo y furoilo.

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

[0040]

En la presente memoria descriptiva, los ejemplos del "grupo mono– o di–alquil C_{1-6}–carbamoílo" incluyen metilcarbamoílo, etilcarbamoílo, dimetilcarbamoílo, dietilcarbamoílo y N–etil–N–metilcarbamoílo.

En la presente memoria descriptiva, los ejemplos del "grupo mono– o di–aralquil C_{7-16}–carbamoílo" incluyen bencilcarbamoílo y fenetilcarbamoílo.

En la presente memoria descriptiva, los ejemplos del "grupo alquilsulfonilo C_{1-6}" incluyen metilsulfonilo, etilsulfonilo, propilsulfonilo, isopropilsulfonilo, butilsulfonilo, sec–butilsulfonilo y terc–butilsulfonilo.

En la presente memoria descriptiva, los ejemplos del "grupo alquilsulfonilo C_{1-6} halogenado en forma opcional" incluyen un grupo alquilsulfonilo C_{1-6} 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 $C_{6–14}$" incluyen fenilsulfonilo, 1–naftilsulfonilo y 2–naftilsulfonilo.

[0041]

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 hidroxi 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 alquenilo $C_{2–6,}$ un grupo alquinilo $C_{2–6,}$ un grupo cicloalquilo $C_{3–10}$, un grupo cicloalquenilo $C_{3–10}$, un grupo arilo $C_{6–14}$ y un grupo aralquilo $C_{7–16}$.

[0042]

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 hidroxi,

(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 aralquiloxi $C_{7–16}$ (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 heterociclilcarboniloxi aromático de 5 a 14 miembros (por ejemplo, nicotinoiloxi),

(17) un grupo heterociclilcarboniloxi 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 heterociclilcarbonilo aromático de 5 a 14 miembros,

(28) un grupo heterociclilcarbonilo 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 $C_{7–16}$–carbonilo (por ejemplo, benciloxicarbonilo, fenetiloxicarbonilo),

(32) un grupo carbamoílo,

(33) un grupo tiocarbamoílo,

(34) un grupo mono– o di–alquil $C_{1–6}$–carbamoílo,

(35) un grupo aril $C_{6–14}$–carbamoílo (por ejemplo, fenilcarbamoílo),

(36) un grupo heterociclilcarbamoílo aromático de 5 a 14 miembros (por ejemplo, piridilcarbamoílo, tienilcarbamoílo),

(37) un grupo heterociclilcarbamoílo no aromático de 3 a 14 miembros (por ejemplo, morfolinilcarbamoílo, piperidinilcarbamoílo),

(38) un grupo alquilsulfonilo $C_{1–6}$ halogenado en forma opcional,

(39) un grupo arilsulfonilo $C_{6–14}$,

(40) un grupo heterociclilsulfonilo aromático de 5 a 14 miembros (por ejemplo, piridilsulfonilo, tienilsulfonilo),

(41) un grupo alquilsulfinilo $C_{1–6}$ halogenado en forma opcional,

(42) un grupo arilsulfinilo $C_{6–14}$ (por ejemplo, fenilsulfinilo, 1–naftilsulfinilo, 2–naftilsulfinilo),

(43) un grupo heterociclilsulfinilo aromático de 5 a 14 miembros (por ejemplo, piridilsulfinilo, tienilsulfinilo),

(44) un grupo amino,

(45) un grupo mono– o di–alquilamino $C_{1–6}$ (por ejemplo, metilamino, etilamino, propilamino, isopropilamino, butilamino, dimetilamino, dietilamino, dipropilamino, dibutilamino, N–etil–N–metilamino),

(46) un grupo mono– o di–arilamino $C_{6–14}$ (por ejemplo, fenilamino),

(47) un grupo heterociclilamino aromático de 5 a 14 miembros (por ejemplo, piridilamino),

(48) un grupo aralquilamino $C_{7–16}$ (por ejemplo, bencilamino),

(49) un grupo formilamino,

(50) un grupo alquil $C_{1–6}$–carbonilamino (por ejemplo, acetilamino, propanoilamino, butanoilamino),

(51) un grupo (alquil $C_{1–6}$)(alquil $C_{1–6}$–carbonilo)amino (por ejemplo, N–acetil–N–metilamino),

(52) un grupo aril $C_{6–14}$–carbonilamino (por ejemplo, fenilcarbonilamino, naftilcarbonilamino),

(53) un grupo alcoxi $C_{1–6}$–carbonilamino (por ejemplo, metoxicarbonilamino, etoxicarbonilamino, propoxicarbonilamino, butoxicarbonilamino, terc–butoxicarbonilamino),

(54) un grupo aralquiloxi–carbonilamino $C_{7–16}$ (por ejemplo, benciloxicarbonilamino),

(55) un grupo alquilsulfonilamino $C_{1–6}$ (por ejemplo, metilsulfonilamino, etilsulfonilamino),

(56) un grupo arilsulfonilamino $C_{6–14}$ sustituido en forma opcional por un grupo alquilo $C_{1–6}$ (por ejemplo, fenilsulfonilamino, toluenosulfonilamino),

(57) un grupo alquilo $C_{1–6}$ halogenado en forma opcional,

(58) un grupo alquenilo $C_{2–6,}$

(59) un grupo alquinilo $C_{2–6,}$

(60) un grupo cicloalquilo $C_{3–10}$,

(61) un grupo cicloalquenilo $C_{3–10}$ y

(62) un grupo arilo $C_{6–10}$.

[0043]

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.

[0044]

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 ó 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.

[0045]

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, oxiranilo, tiiranilo, azetidinilo, oxetanilo, tietanilo, tetrahidrotienilo, tetrahidrofuranilo, pirrolinilo, pirrolidinilo, imidazolinilo, imidazolidinilo, oxazolinilo, oxazolidinilo, pirazolinilo, pirazolidinilo, tiazolinilo, tiazolidinilo, tetrahidroisotiazolilo, tetrahidrooxazolilo, tetrahidroisooxazolilo, piperidinilo, piperazinilo, tetrahidropiridinilo, dihidropiridinilo, dihidrotiopiranilo, tetrahidropirimidinilo, tetrahidropiridazinilo, dihidropiranilo, tetrahidropiranilo, tetrahidrotiopiranilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, azepanilo, diazepanilo, azepinilo, oxepanilo, azocanilo, diazocanilo, 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–quinolizinilo, indolinilo,

isoindolinilo, tetrahidrotieno[2,3–c]piridinilo, tetrahidrobenzazepinilo, tetrahidroquinoxalinilo, tetrahidro–fenantridinilo, hexahidrofenotiazinilo, hexahidrofenoxazinilo, tetrahidro–ftalazinilo, tetrahidro–naftiridinilo, tetrahidro–quinazolinilo, tetrahidro–cinnolinilo, tetrahidro–carbazolilo, tetrahidro–cannabinol–β–carbolinilo, tetrahidro–acridinilo, tetrahidro–fenazinilo, tetrahidro–tioxantenilo, octahidroisoquinolilo, y similares.

[0046]

En la presente memoria descriptiva, los ejemplos preferidos del "grupo heterocíclico puenteado de 7 a 10 miembros" incluyen quinuclidinilo y 7–azabiciclo[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.

[0047]

En la presente memoria descriptiva, los ejemplos del "grupo acilo" incluyen un grupo formilo, un grupo carboxi, un grupo carbamoílo, un grupo tiocarbamoílo, un grupo sulfino, un grupo sulfo, un grupo sulfamoílo 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 hidroxi, un grupo nitro, un grupo ciano, un grupo amino y un grupo carbamoílo “.

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 $C_{3–10}$–carbonilo (por ejemplo, ciclobutanocarbonilo, ciclopentanocarbonilo, ciclohexanocarbonilo, cicloheptanocarbonilo), un grupo cicloalquenil $C_{3–10}$–carbonilo (por ejemplo, 2–ciclohexenocarbonilo), un grupo aril $C_{6–14}$–carbonilo, un grupo aralquil $C_{7–16}$–carbonilo, un grupo heterociclilcarbonilo aromático de 5 a 14 miembros, un grupo heterociclilcarbonilo no aromático de 3 a 14 miembros, un alcoxi $C_{1–6}$–carbonilo, un grupo ariloxi $C_{6–14}$–carbonilo (por ejemplo, feniloxicarbonilo, naftiloxicarbonilo), un grupo aralquiloxi $C_{7–16}$–carbonilo (por ejemplo, benciloxicarbonilo, fenetiloxicarbonilo), un grupo carbamoílo, un grupo mono– o di–alquil $C_{1–6}$–carbamoílo, un grupo mono– o di–alquenil $C_{2–6}$–carbamoílo (por ejemplo, dialilcarbamoílo), un grupo mono– o di–cicloalquil $C_{3–10}$–carbamoílo (por ejemplo, ciclopropilcarbamoílo), un grupo mono– o di–aril $C_{6–14}$–carbamoílo (por ejemplo, fenilcarbamoílo), un grupo mono– o di–aralquil $C_{7–16}$–carbamoílo, un grupo heterociclilcarbamoílo aromático de 5 a 14 miembros (por ejemplo, piridilcarbamoílo), un grupo tiocarbamoílo, un grupo mono– o di–alquil $C_{1–6}$–tiocarbamoílo (por ejemplo, metiltiocarbamoílo, N–etil–N–metiltiocarbamoílo), un

grupo mono– o di–alquenil $C_{2–6}$–tiocarbamoílo (por ejemplo, dialiltiocarbamoílo), un grupo mono– o di–cicloalquil $C_{3–10}$–tiocarbamoílo (por ejemplo, ciclopropiltiocarbamoílo, ciclohexiltiocarbamoílo), un grupo mono– o di–aril $C_{6–14}$–tiocarbamoílo (por ejemplo, feniltiocarbamoílo), un grupo mono– o di–aralquil $C_{7–16}$–tiocarbamoílo (por ejemplo, benciltiocarbamoílo, fenetiltiocarbamoílo), un grupo heterocicliltiocarbamoílo aromático de 5 a 14 miembros (por ejemplo, piridiltiocarbamoílo), un grupo sulfino, un grupo alquilsulfinilo $C_{1–6}$ (por ejemplo, metilsulfinilo, etilsulfinilo), un grupo sulfo, un grupo alquilsulfonilo $C_{1–6}$, un grupo arilsulfonilo $C_{6–14}$, un grupo fosfono y un grupo mono– o di–alquilfosfono $C_{1–6}$ (por ejemplo, dimetilfosfono, dietilfosfono, diisopropilfosfono, dibutilfosfono).

[0048]

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 $C_{1–6}$, 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, un grupo aralquil $C_{7–16}$–carbonilo, un grupo heterociclilcarbonilo aromático de 5 a 14 miembros, un grupo heterociclilcarbonilo no aromático de 3 a 14 miembros, un grupo alcoxi $C_{1–6}$–carbonilo, un grupo heterocíclico aromático de 5 a 14 miembros, un grupo carbamoílo, un grupo mono– o di–alquil $C_{1–6}$–carbamoílo, un grupo mono– o di–aralquil $C_{7–16}$–carbamoílo, un grupo alquilsulfonilo $C_{1–6}$ y un grupo arilsulfonilo $C_{6–14}$, 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 $C_{1–6}$ halogenado en forma opcional)amino (por ejemplo, metilamino, trifluorometilamino, dimetilamino, etilamino, dietilamino, propilamino, dibutilamino), un grupo mono– o di–alquenilamino $C_{2–6}$ (por ejemplo, dialilamino), un grupo mono– o di–cicloalquilamino $C_{3–10}$ (por ejemplo, ciclopropilamino,

ciclohexilamino), un grupo mono– o di–arilamino $C_{6–14}$ (por ejemplo, fenilamino), un grupo mono– o di–aralquilamino $C_{7–16}$ (por ejemplo, bencilamino, dibencilamino), un grupo mono– o di–(alquil $C_{1–6}$ halogenado en forma opcional)carbonilamino (por ejemplo, acetilamino, propionilamino), un grupo mono– o di–aril $C_{6–14}$–carbonilamino (por ejemplo, benzoilamino), un grupo mono– o di–aralquil $C_{7–16}$–carbonilamino (por ejemplo, bencilcarbonilamino), un grupo mono– o di–heterociclilcarbonilamino aromático de 5 a 14 miembros (por ejemplo, nicotinoilamino, isonicotinoilamino), un grupo mono– o di–heterociclilcarbonilamino no aromático de 3 a 14 miembros (por ejemplo, piperidinilcarbonilamino), un grupo mono– o di–alcoxi $C_{1–6}$–carbonilamino (por ejemplo, terc–butoxicarbonilamino), un grupo heterociclilamino aromático de 5 a 14 miembros (por ejemplo, piridilamino), un grupo carbamoilamino, un grupo (mono– o di–alquil $C_{1–6}$–carbamoílo) amino (por ejemplo, metilcarbamoilamino), un grupo (mono– o di–aralquil $C_{7–16}$–carbamoílo)amino (por ejemplo, bencilcarbamoilamino), un grupo alquilsulfonilamino $C_{1–6}$ (por ejemplo, metilsulfonilamino, etilsulfonilamino), un grupo arilsulfonilamino $C_{6–14}$ (por ejemplo, fenilsulfonilamino), un grupo (alquil $C_{1–6}$)(alquil $C_{1–6}$–carbonil)amino (por ejemplo, N–acetil–N–metilamino) y un grupo (alquil $C_{1–6}$)(aril $C_{6–14}$–carbonil)amino (por ejemplo, N–benzoil–N–metilamino).

[0049]

En la presente memoria descriptiva, los ejemplos del “grupo carbamoílo sustituido en forma opcional” incluyen un grupo carbamoílo que tiene en forma opcional “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 arilo $C_{6–14}$, un grupo aralquilo $C_{7–16}$, un grupo alquil $C_{1–6}$–carbonilo, un grupo aril $C_{6–14}$–carbonilo, un grupo aralquil $C_{7–16}$–carbonilo, un grupo heterociclilcarbonilo aromático de 5 a 14 miembros, un grupo heterociclilcarbonilo no aromático de 3 a 14 miembros, un grupo alcoxi $C_{1–6}$–carbonilo, un grupo heterocíclico aromático de 5 a 14 miembros, un grupo carbamoílo, un grupo mono– o di–alquil $C_{1–6}$–carbamoílo y un grupo mono– o di–aralquil $C_{7–16}$–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 $C_{1–6}$–carbamoílo, un grupo mono– o di–alquenil $C_{2–6}$–carbamoílo (por ejemplo, dialilcarbamoílo), un grupo mono– o di–cicloalquil $C_{3–10}$–carbamoílo (por ejemplo, ciclopropilcarbamoílo, ciclohexilcarbamoílo), un grupo mono– o di–aril $C_{6–14}$–carbamoílo (por ejemplo, fenilcarbamoílo), un grupo mono– o di–aralquil $C_{7–16}$–carbamoílo, un grupo mono– o di–alquil $C_{1–6}$–carbonil–carbamoílo (por ejemplo, acetilcarbamoílo, propionilcarbamoílo), un grupo mono– o di–aril $C_{6–14}$–carbonil–carbamoílo (por ejemplo, benzoilcarbamoílo) y un grupo heterociclilcarbamoílo aromático de 5 a 14 miembros (por ejemplo, piridilcarbamoílo).

[0050]

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 $C_{1–6}$, 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, un grupo aralquil $C_{7–16}$–carbonilo, un grupo heterociclilcarbonilo aromático de 5 a 14 miembros, un grupo heterociclilcarbonilo no aromático de 3 a 14 miembros, un grupo alcoxi $C_{1–6}$–carbonilo, un grupo heterocíclico aromático de 5 a 14 miembros, un grupo carbamoílo, un grupo mono– o di–alquil $C_{1–6}$–carbamoílo y un grupo mono– o di–aralquil $C_{7–16}$–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 $C_{1–6}$–tiocarbamoílo (por ejemplo, metiltiocarbamoílo, etiltiocarbamoílo, dimetiltiocarbamoílo, dietiltiocarbamoílo, N–etil–N–metiltiocarbamoílo), un grupo mono– o di–alquenil $C_{2–6}$–tiocarbamoílo (por

ejemplo, dialiltiocarbamoílo), un grupo mono– o di–cicloalquil $C_{3–10}$–tiocarbamoílo (por ejemplo, ciclopropiltiocarbamoílo, ciclohexiltiocarbamoílo), un grupo mono– o di–aril $C_{6–14}$–tiocarbamoílo (por ejemplo, feniltiocarbamoílo), un grupo mono– o di–aralquil $C_{7–16}$–tiocarbamoílo (por ejemplo, benciltiocarbamoílo, fenetiltiocarbamoílo), un grupo mono– o di–alquil $C_{1–6}$–carbonil–tiocarbamoílo (por ejemplo, acetiltiocarbamoílo, propioniltiocarbamoílo), un grupo mono– o di–aril $C_{6–14}$–carbonil–tiocarbamoílo (por ejemplo, benzoiltiocarbamoílo) y un grupo heterociclíltiocarbamoílo aromático de 5 a 14 miembros (por ejemplo, piridiltiocarbamoílo).

[0051]

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 $C_{1–6}$, 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, un grupo aralquil $C_{7–16}$–carbonilo, un grupo heterociclilcarbonilo aromático de 5 a 14 miembros, un grupo heterociclilcarbonilo no aromático de 3 a 14 miembros, un grupo alcoxi $C_{1–6}$–carbonilo, un grupo heterocíclico aromático de 5 a 14 miembros, un grupo carbamoílo, un grupo mono– o di–alquil $C_{1–6}$–carbamoílo y un grupo mono– o di–aralquil $C_{7–16}$–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 $C_{1–6}$–sulfamoílo (por ejemplo, metilsulfamoílo, etilsulfamoílo, dimetilsulfamoílo, dietilsulfamoílo, N–etil–N–metilsulfamoílo), un grupo mono– o di–alquenil $C_{2–6}$–sulfamoílo (por ejemplo, dialilsulfamoílo), un grupo mono– o di–cicloalquil $C_{3–10}$–sulfamoílo (por ejemplo, ciclopropilsulfamoílo, ciclohexilsulfamoílo), un grupo mono– o di–aril $C_{6–14}$–sulfamoílo (por ejemplo, fenilsulfamoílo), un grupo mono– o di–aralquil $C_{7–16}$–sulfamoílo (por ejemplo,

bencilsulfamoílo, fenetilsulfamoílo), un grupo mono– o di–alquil $C_{1–6}$–carbonil–sulfamoílo (por ejemplo, acetilsulfamoílo, propionilsulfamoílo), un grupo mono– o di–aril $C_{6–14}$–carbonil–sulfamoílo (por ejemplo, benzoilsulfamoílo) y un grupo heterociclilsulfamoílo aromático de 5 a 14 miembros (por ejemplo, piridilsulfamoílo).

[0052]

En la presente memoria descriptiva, los ejemplos del "grupo hidroxi sustituido en forma opcional" incluyen un grupo hidroxi que 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, un grupo aralquil $C_{7–16}$–carbonilo, un grupo heterociclilcarbonilo aromático de 5 a 14 miembros, un grupo heterociclilcarbonilo no aromático de 3 a 14 miembros, un grupo alcoxi $C_{1–6}$–carbonilo, un grupo heterocíclico aromático de 5 a 14 miembros, un grupo carbamoílo, un grupo mono– o di–alquil $C_{1–6}$–carbamoílo, un grupo mono– o di–aralquil $C_{7–16}$–carbamoílo, un grupo alquilsulfonilo $C_{1–6}$ y un grupo arilsulfonilo $C_{6–14}$, 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 hidroxi sustituido en forma opcional incluyen un grupo hidroxi, un grupo alcoxi $C_{1–6}$, un grupo alqueniloxi $C_{2–6}$ (por ejemplo, aliloxi, 2–buteniloxi, 2–penteniloxi, 3–hexeniloxi), un grupo cicloalquiloxi $C_{3–10}$ (por ejemplo, ciclohexiloxi), un grupo ariloxi $C_{6–14}$ (por ejemplo, fenoxi, naftiloxi), un grupo aralquiloxi $C_{7–16}$ (por ejemplo, benciloxi, fenetiloxi), un grupo alquil $C_{1–6}$–carboniloxi (por ejemplo, acetiloxi, propioniloxi, butiriloxi, isobutiriloxi, pivaloíloxi), un grupo aril $C_{6–14}$–carboniloxi (por ejemplo, benzoíloxi), un grupo aralquil $C_{7–16}$–carboniloxi (por ejemplo, bencilcarboniloxi), un grupo heterociclilcarboniloxi aromático de 5 a 14 miembros (por ejemplo, nicotinoiloxi), un grupo heterociclilcarboniloxi no aromático de 3 a 14 miembros (por ejemplo, piperidinilcarboniloxi), un alcoxi $C_{1–6}$–carboniloxi grupo (por ejemplo, terc–butoxicarboniloxi), un grupo heterocicliloxi aromático de 5 a 14 miembros (por ejemplo,

piridiloxi), un grupo carbamoíloxi, un grupo alquil $C_{1–6}$–carbamoíloxi (por ejemplo, metilcarbamoíloxi), un grupo aralquilo–carbamoíloxi $C_{7–16}$ (por ejemplo, bencilcarbamoíloxi), un grupo alquilsulfoniloxi $C_{1–6}$ (por ejemplo, metilsulfoniloxi, etilsulfoniloxi) y un grupo arilsulfoniloxi $C_{6–14}$ (por ejemplo, fenilsulfoniloxi).

[0053]

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 heterociclitio aromático de 5 a 14 miembros (por ejemplo, piridiltio) y un grupo tio halogenado (por ejemplo, pentafluorotio).

[0054]

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).

[0055]

En la presente memoria descriptiva, los ejemplos del "anillo hidrocarbonado" incluyen un anillo hidrocarbonado aromático $C_{6–14}$, cicloalcano $C_{3–10}$ y cicloalqueno $C_{3–10}$.

En la presente memoria descriptiva, los ejemplos del "anillo hidrocarbonado aromático $C_{6–14}$" incluyen benceno y naftaleno.

En la presente memoria descriptiva, los ejemplos del "cicloalcano $C_{3–10}$" incluyen ciclopropano, ciclobutano, ciclopentano, ciclohexano, cicloheptano y ciclooctano.

En la presente memoria descriptiva, los ejemplos del "cicloalqueno $C_{3–10}$" incluyen ciclopropeno, ciclobuteno, ciclopenteno, ciclohexeno, ciclohepteno y cicloocteno.

En la presente memoria descriptiva, los ejemplos del "heterociclo" incluyen un heterociclo aromático y un heterociclo no aromático, donde cada uno contiene, como átomo constituyente del anillo además de átomo de carbono, 1 a 4 heteroátomos seleccionados de un átomo de nitrógeno, un átomo de azufre y un átomo de oxígeno.

[0056]

En la presente memoria descriptiva, los ejemplos del "heterociclo aromático" incluyen un heterociclo aromático de 5 a 14 miembros (preferentemente de 5 a 10 miembros) que contiene, como átomo constituyente del anillo además de átomo de carbono, 1 a 4 heteroátomos seleccionados de un átomo de nitrógeno, un átomo de azufre y un átomo de oxígeno. Los ejemplos preferidos del "heterociclo aromático" incluyen heterociclos aromáticos monocíclicos de 5 ó 6 miembros tales como tiofeno, furano, pirrol, imidazol, pirazol, tiazol, isotiazol, oxazol, isoxazol, piridina, pirazina, pirimidina, piridazina, 1,2,4–oxadiazol, 1,3,4–oxadiazol, 1,2,4–tiadiazol, 1,3,4–tiadiazol, triazol, tetrazol, triazina, y similares; y

heterociclos aromáticos policíclicos fusionados de 8 a 14 miembros (con preferencia, bi– o tricíclicos) tales como benzotiofeno, benzofurano, bencimidazol, benzoxazol, benzisoxazol,

benzotiazol, benzisotiazol, benzotriazol, imidazopiridina, tienopiridina, furopiridina, pirrolopiridina, pirazolopiridina, oxazolopiridina, tiazolopiridina, imidazopirazina, imidazopirimidina, tienopirimidina, furopirimidina, pirrolopirimidina, pirazolopirimidina, oxazolopirimidina, tiazolopirimidina, pirazolopirimidina, pirazolotriazina, nafto[2,3–b]tiofeno, fenoxatiína, indol, isoindol, 1H–indazol, purina, isoquinolina, quinolina, ftalazina, naftiridina, quinoxalina, quinazolina, cinnolina, carbazol, β–carbolina, fenantridina, acridina, fenazina, fenotiazina, fenoxatiína, y similares.

[0057]

En la presente memoria descriptiva, los ejemplos del "heterociclo no aromático" incluyen un heterociclo no aromático de 3 a 14 miembros (con preferencia, de 4 a 10 miembros) que contiene, como átomo constituyente del anillo además de átomo de carbono, 1 a 4 heteroátomos seleccionados de un átomo de nitrógeno, un átomo de azufre y un átomo de oxígeno. Los ejemplos preferidos del "heterociclo no aromático" incluyen heterociclos no aromáticos monocíclicos de 3 a 8 miembros tales como aziridina, oxirano, tiirano, azetidina, oxetano, tietano, tetrahidrotiofeno, tetrahidrofurano, pirrolina, pirrolidina, imidazolina, imidazolidina, oxazolina, oxazolidina, pirazolina, pirazolidina, tiazolina, tiazolidina, tetrahidroisotiazol, tetrahidrooxazol, tetrahidroisoxazol, piperidina, piperazina, tetrahidropiridina, dihidropiridina, dihidrotiopirano, tetrahidropirimidina, tetrahidropiridazina, dihidropirano, tetrahidropirano, tetrahidrotiopirano, morfolina, tiomorfolina, azepano, diazepano, azepina, azocano, diazocano, oxepano, y similares; y heterociclos no aromáticos policíclicos fusionados de 9 a 14 miembros (con preferencia, bi– o tricíclicos) tales como dihidrobenzofurano, dihidrobenzoimidazol, dihidrobenzooxazol, dihidrobenzotiazol, dihidrobenzoisotiazol, dihidronafto[2,3–b]tiofeno, tetrahidroisoquinolina, tetrahidroquinolina, 4H–quinolizina, indolina, isoindolina, tetrahidrotieno[2,3–c]piridina, tetrahidrobenzoazepina, tetrahidroquinoxalina, tetrahidrofenantridina, hexahidrofenotiazina, hexahidrofenoxazina, tetrahidroftalazina, tetrahidronaftiridina, tetrahidroquinazolina, tetrahidrocinnolina,

tetrahidrocarbazol, tetrahidro–β–carbolina, tetrahidroacridina, tetrahidrofenazina, tetrahidrotioxanteno, octahidroisoquinolina, y similares.

En la presente memoria descriptiva, los ejemplos del "heterociclo que contiene nitrógeno" incluyen un "heterociclo" que contiene al menos un átomo nitrógeno como un átomo constituyente del anillo, de entre el "heterociclo".

[0058]

En la presente memoria descriptiva, los ejemplos del "heterociclo saturado monocíclico que contiene nitrógeno de 4 a 7 miembros" incluyen un heterociclo saturado de 4 a 7 miembros que contiene al menos un átomo de nitrógeno como un átomo constituyente del anillo, de entre el "heterociclo no aromático monocíclico de 3 a 8 miembros".

En la presente memoria descriptiva, los ejemplos del "anillo" incluyen un "anillo hidrocarbonado" y un "heterociclo".

[0059]

La definición de cada símbolo en la fórmula (I) se explica en detalle a continuación.

R^1 es un sustituyente.

R^1 es preferentemente

(1) un grupo alquilo $C_{1–6}$ opcionalmente sustituido (por ejemplo, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo),

(2) un grupo alquenilo $C_{2–6}$ opcionalmente sustituido (por ejemplo, vinilo, alilo),

(3) un grupo cicloalquilo $C_{3–10}$ opcionalmente sustituido (por ejemplo, ciclopropilo),

(4) un grupo mono– o di–alquil $C_{1–6}$–amino opcionalmente sustituido (por ejemplo, dimetilamino), o

(5) un grupo heterocíclico de 3 a 14 miembros no aromático opcionalmente sustituido (con preferencia, un grupo heterocíclico no aromático monocíclico de 3 a 8 miembros (por ejemplo, oxetanilo)).

Los ejemplos del sustituyente del “grupo alquilo $C_{1–6}$ opcionalmente sustituido”, “grupo alquenilo $C_{2–6}$ opcionalmente sustituido”, “grupo cicloalquilo $C_{3–10}$ opcionalmente sustituido”, “grupo mono– o di–alquil $C_{1–6}$–amino opcionalmente sustituido” y “grupo heterocíclico no aromático de 3 a 14 miembros opcionalmente sustituido” antes mencionados incluyen sustituyentes seleccionados del grupo de sustituyentes A. La cantidad de los es, con preferencia, de 1 a 3. Cuando la cantidad de los sustituyentes es de 2 o más, los respectivos sustituyentes pueden ser iguales o diferentes.

[0060]

R^1 es, con mayor preferencia,

(1) un grupo alquilo $C_{1–6}$ (por ejemplo, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de

(a) un átomo de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor, un átomo de cloro),

(b) un grupo ciano,

(c) un grupo hidroxi, y

(d) un grupo alcoxi $C_{1–6}$ (por ejemplo, metoxi),

(2) un grupo alquenilo $C_{2–6}$ (por ejemplo, vinilo, alilo),

(3) un grupo cicloalquilo $C_{3–10}$ (por ejemplo, ciclopropilo),

(4) un grupo mono– o di–alquil $C_{1–6}$–amino (por ejemplo, dimetilamino), o

(5) un grupo heterocíclico no aromático de 3 a 14 miembros (con preferencia, un grupo heterocíclico no aromático monocíclico de 3 a 8 miembros (por ejemplo, oxetanilo)).

[0061]

R^1 es, con mayor preferencia,

(1) un grupo alquilo $C_{1–6}$ (por ejemplo, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de

(a) un átomo de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor, un átomo de cloro),

(b) un grupo ciano,

(c) un grupo hidroxi, y

(d) un grupo alcoxi $C_{1–6}$ (por ejemplo, metoxi),

(2) un grupo alquenilo $C_{2–6}$ (por ejemplo, vinilo, alilo),

(3) un grupo cicloalquilo $C_{3–6}$ (por ejemplo, ciclopropilo),

(4) un grupo mono– o di–alquil $C_{1–6}$–amino (por ejemplo, dimetilamino), o

(5) un grupo oxetanilo.

[0062]

R^1 es, con mayor preferencia aún,

(1) un grupo alquilo $C_{1–6}$ (por ejemplo, metilo, etilo, propilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de

(a) un átomo de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor, un átomo de cloro), y

(b) un grupo alcoxi $C_{1–6}$ (por ejemplo, metoxi),

(2) un grupo cicloalquilo $C_{3–6}$ (por ejemplo, ciclopropilo), o

(3) un grupo mono– o di–alquil $C_{1–6}$–amino (por ejemplo, dimetilamino).

[0063]

R^1 es, con preferencia particular,

(1) un grupo alquilo $C_{1–6}$ (por ejemplo, metilo, etilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de

(a) un átomo de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor), y

(b) un grupo alcoxi $C_{1–6}$ (por ejemplo, metoxi), o

(2) un grupo cicloalquilo $C_{3–6}$ (por ejemplo, ciclopropilo).

[0064]

Como otra forma de realización, R^1 es, con mayor preferencia,

(1) un grupo alquilo $C_{1–6}$ (por ejemplo, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de

(a) un átomo de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor, un átomo de cloro),

(b) un grupo ciano,

(c) un grupo hidroxi, y

(d) un grupo alcoxi $C_{1–6}$ (por ejemplo, metoxi),

(2) un grupo alquenilo $C_{2–6}$ (por ejemplo, vinilo, alilo),

(3) un grupo cicloalquilo $C_{3–10}$ (por ejemplo, ciclopropilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor),

(4) un grupo mono– o di–alquil $C_{1–6}$–amino (por ejemplo, dimetilamino), o

(5) un grupo heterocíclico no aromático de 3 a 14 miembros (con preferencia, un grupo heterocíclico no aromático monocíclico de 3 a 8 miembros (por ejemplo, oxetanilo)).

[0065]

En esta forma de realización, R^1 es, con mayor preferencia,

(1) un grupo alquilo $C_{1–6}$ (por ejemplo, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de

(a) un átomo de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor, un átomo de cloro),

(b) un grupo ciano,

(c) un grupo hidroxi, y

(d) un grupo alcoxi $C_{1–6}$ (por ejemplo, metoxi),

(2) un grupo alquenilo $C_{2–6}$ (por ejemplo, vinilo, alilo),

(3) un grupo cicloalquilo $C_{3–6}$ (por ejemplo, ciclopropilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor),

(4) un grupo mono– o di–alquil $C_{1–6}$–amino (por ejemplo, dimetilamino), o

(5) un grupo oxetanilo.

[0066]

En esta forma de realización, R^1 es, con mayor preferencia aún,

(1) un grupo alquilo $C_{1–6}$ (por ejemplo, metilo, etilo, propilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de

(a) un átomo de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor, un átomo de cloro), y

(b) un grupo alcoxi $C_{1–6}$ (por ejemplo, metoxi),

(2) un grupo cicloalquilo $C_{3–6}$ (por ejemplo, ciclopropilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor), o

(3) un grupo mono– o di–alquil $C_{1–6}$–amino (por ejemplo, dimetilamino).

[0067]

En esta forma de realización, R^1 es, con mayor preferencia aún,

(1) un grupo alquilo $C_{1–6}$ (por ejemplo, metilo, etilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de

(a) un átomo de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor), y

(b) un grupo alcoxi $C_{1–6}$ (por ejemplo, metoxi),

(2) un grupo cicloalquilo $C_{3–6}$ (por ejemplo, ciclopropilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor), o

(3) un grupo mono– o di–alquil $C_{1–6}$–amino (por ejemplo, dimetilamino).

[0068]

En esta forma de realización, R^1 es, con preferencia particular,

(1) un grupo alquilo $C_{1–6}$ (por ejemplo, metilo, etilo),

(2) un grupo cicloalquilo $C_{3–6}$ (por ejemplo, ciclopropilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor), o

(3) un grupo mono– o di–alquil $C_{1–6}$–amino (por ejemplo, dimetilamino).

O bien R^1 es, con preferencia particular, un grupo alquilo $C_{1–6}$ (por ejemplo, metilo, etilo).

[0069]

R^2, R^3, R^4 y R^5 son cada uno, de modo independiente, un átomo de hidrógeno o un sustituyente.

[0070]

R^2 es, con preferencia, un átomo de hidrógeno.

[0071]

R^3 es, con preferencia, un átomo de hidrógeno o un grupo acilo.

[0072]

R^3 es, con mayor preferencia

(1) un átomo de hidrógeno,

(2) un grupo alcoxi C_{1-6}–carbonilo opcionalmente sustituido (por ejemplo, metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, propoxicarbonilo, isopropoxicarbonilo, butoxicarbonilo, isobutoxicarbonilo, sec–butoxicarbonilo, ter–butoxicarbonilo, 1,2–dimetilpropoxicarbonilo),

(3) un grupo alquil C_{1-6}–carbonilo opcionalmente sustituido (por ejemplo, acetilo, propanoílo, 2–metilpropanoílo, butanoílo, 2–metilbutanoílo, 3–metilbutanoílo, pivaloílo),

(4) un grupo mono– o di–alquil C_{1-6}–carbamoílo opcionalmente sustituido (por ejemplo, dimetilcarbamoílo, etilcarbamoílo, N–etil–N–metilcarbamoílo),

(5) un grupo cicloalquil C_{3-10}–carbonilo opcionalmente sustituido (el cicloalquilo C_{3-10} en el grupo cicloalquil C_{3-10}–carbonilo puede ser un grupo de anillo en puente, por ejemplo, ciclopropilcarbonilo, ciclobutilcarbonilo, ciclopentilcarbonilo, biciclo[1,1,1]pentilcarbonilo),

(6) un grupo cicloalcoxi C_{3-10}–carbonilo opcionalmente sustituido (por ejemplo, ciclopropoxicarbonilo, ciclobutiloxicarbonilo, ciclopentiloxicarbonilo, ciclohexiloxicarbonilo),

(7) un grupo heterociclilcarbonilo no aromático de 3 a 14 miembros opcionalmente sustituido (con preferencia, un grupo heterociclilcarbonilo no aromático monocíclico de 3 a 8 miembros (el heterociclo no aromático en el grupo heterociclilcarbonilo no aromático puede ser un anillo espiro, por ejemplo, oxetanilcarbonilo, azetidinilcarbonilo, 5–azaespiro[2,3]hexilcarbonilo)),

(8) un grupo heterocicliloxicarbonilo no aromático de 3 a 14 miembros opcionalmente sustituido (con preferencia, un grupo heterocicliloxicarbonilo no aromático monocíclico de 3 a 8 miembros (por ejemplo, oxetaniloxicarbonilo, tetrahidrofuriloxicarbonilo, tetrahidropiraniloxicarbonilo)),

(9) un grupo aril $C_{6–14}$–oxi–carbonilo opcionalmente sustituido (por ejemplo, fenoxicarbonilo), o

(10) un grupo aralquil $C_{7–16}$–oxi–carbonilo opcionalmente sustituido (por ejemplo, benciloxicarbonilo).

Los ejemplos del sustituyente del "grupo alcoxi $C_{1–6}$–carbonilo opcionalmente sustituido", "grupo alquil $C_{1–6}$–carbonilo opcionalmente sustituido", "grupo mono– o di–alquil $C_{1–6}$–carbamoílo opcionalmente sustituido", "grupo cicloalquil $C_{3–10}$–carbonilo opcionalmente sustituido", "grupo cicloalcoxi $C_{3–10}$–carbonilo opcionalmente sustituido", "grupo heterociclilcarbonilo no aromático de 3 a 14 miembros opcionalmente sustituido", "grupo heterocicliloxicarbonilo no aromático de 3 a 14 miembros opcionalmente sustituido", "grupo aril $C_{6–14}$–oxi–carbonilo opcionalmente sustituido" y "grupo aralquil $C_{7–16}$–oxi–carbonilo opcionalmente sustituido" antes mencionados incluyen cada uno el "sustituyente" antes mencionado. La cantidad de los sustituyentes es, con preferencia, 1 a 3. Cuando la cantidad de los sustituyentes es de 2 o más, los respectivos sustituyentes pueden ser iguales o diferentes.

[0073]

R^3 es, con mayor preferencia,

(1) un átomo de hidrógeno,

(2) un grupo alcoxi $C_{1–6}$–carbonilo (por ejemplo, metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, propoxicarbonilo, isopropoxicarbonilo, butoxicarbonilo, isobutoxicarbonilo, sec–butoxicarbonilo, ter–butoxicarbonilo, 1,2–dimetilpropoxicarbonilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de

(a) un átomo de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor),

(b) un grupo alcoxi $C_{1–6}$ (por ejemplo, metoxi),

(c) un grupo cicloalquilo $C_{3–10}$ (por ejemplo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de

(i) un átomo de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor), y

(ii) un grupo alquilo $C_{1–6}$ (por ejemplo, metilo), y

(d) un grupo heterocíclico no aromático de 3 a 14 miembros (con preferencia, un grupo heterocíclico no aromático monocíclico de 3 a 8 miembros (por ejemplo, oxetanilo, tetrahidrofurilo)),

(3) un grupo alquil $C_{1–6}$–carbonilo (por ejemplo, acetilo, propanoílo, 2–metilpropanoílo, butanoílo, 2–metilbutanoílo, 3–metilbutanoílo, pivaloílo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de

(a) un átomo de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor), y

(b) un grupo cicloalquilo $C_{3–10}$ (por ejemplo, ciclopropilo),

(4) un grupo mono– o di–alquil $C_{1–6}$–carbamoílo (por ejemplo, dimetilcarbamoílo, etilcarbamoílo, N–etil–N–metilcarbamoílo),

(5) un grupo cicloalquil $C_{3–10}$–carbonilo (el cicloalquilo $C_{3–10}$ en el grupo cicloalquil $C_{3–10}$–carbonilo puede ser un grupo de anillo en puente, por ejemplo, ciclopropilcarbonilo, ciclobutilcarbonilo, ciclopentilcarbonilo, biciclo[1,1,1]pentilcarbonilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de

(a) un átomo de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor),

(b) un grupo alquilo $C_{1–6}$ (por ejemplo, metilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor),

(c) un grupo hidroxi,

(d) un grupo alcoxi $C_{1–6}$ (por ejemplo, metoxi), y

(e) un grupo ciano,

(6) un grupo cicloalcoxi $C_{3–10}$–carbonilo (por ejemplo, ciclopropoxicarbonilo, ciclobutiloxicarbonilo, ciclopentiloxicarbonilo, ciclohexiloxicarbonilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de

(a) un átomo de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor), y

(b) un grupo alquilo $C_{1–6}$ (por ejemplo, metilo),

(7) un grupo heterociclilcarbonilo no aromático de 3 a 14 miembros (con preferencia, un grupo heterociclilcarbonilo no aromático monocíclico de 3 a 8 miembros (el heterociclo no aromático en el grupo heterociclilcarbonilo no aromático puede ser un anillo espiro, por ejemplo, oxetanilcarbonilo, azetidinilcarbonilo, 5–azaespiro[2,3]hexilcarbonilo)) opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de

(a) un átomo de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor), y

(b) un grupo alquilo $C_{1–6}$ (por ejemplo, metilo),

(8) un grupo heterocicliloxicarbonilo no aromático de 3 a 14 miembros (con preferencia, un grupo heterocicliloxicarbonilo no aromático monocíclico de 3 a 8 miembros (por ejemplo, oxetaniloxicarbonilo, tetrahidrofuriloxicarbonilo, tetrahidropiraniloxicarbonilo)),

(9) un grupo aril $C_{6–14}$–oxicarbonilo (por ejemplo, fenoxicarbonilo), o

(10) un grupo aralquil $C_{7–16}$–oxi–carbonilo (por ejemplo, benciloxicarbonilo).

[0074]

R^3 es, con mayor preferencia aún,

(1) un átomo de hidrógeno,

(2) un grupo alcoxi $C_{1–6}$–carbonilo (por ejemplo, metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, propoxicarbonilo, isopropoxicarbonilo, butoxicarbonilo, isobutoxicarbonilo, sec–butoxicarbonilo, ter–butoxicarbonilo, 1,2–dimetilpropoxicarbonilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de

(a) un átomo de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor),

(b) un grupo alcoxi $C_{1–6}$ (por ejemplo, metoxi),

(c) un grupo cicloalquilo $C_{3–6}$ (por ejemplo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de

(i) un átomo de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor), y

(ii) un grupo alquilo $C_{1–6}$ (por ejemplo, metilo),

(d) un grupo oxetanilo, y

(e) un grupo tetrahidrofurilo,

(3) un grupo alquil $C_{1–6}$–carbonilo (por ejemplo, acetilo, propanoílo, 2–metilpropanoílo, butanoílo, 2–metilbutanoílo, 3–metilbutanoílo, pivaloílo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de

(a) un átomo de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor), y

(b) un grupo cicloalquilo $C_{3–6}$ (por ejemplo, ciclopropilo),

(4) un grupo mono– o di–alquil $C_{1–6}$–carbamoílo (por ejemplo, dimetilcarbamoílo, etilcarbamoílo, N–etil–N–metilcarbamoílo),

(5) un grupo cicloalquil $C_{3–6}$–carbonilo (el cicloalquilo $C_{3–6}$ en el grupo cicloalquil $C_{3–6}$–carbonilo puede ser un grupo de anillo en puente, por ejemplo, ciclopropilcarbonilo, ciclobutilcarbonilo, ciclopentilcarbonilo, biciclo[1,1,1]pentilcarbonilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de

(a) un átomo de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor),

(b) un grupo alquilo $C_{1–6}$ (por ejemplo, metilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor),

(c) un grupo hidroxi,

(d) un grupo alcoxi $C_{1–6}$ (por ejemplo, metoxi), y

(e) un grupo ciano,

(6) un grupo cicloalcoxi $C_{3–6}$–carbonilo (por ejemplo, ciclopropoxicarbonilo, ciclobutiloxicarbonilo, ciclopentiloxicarbonilo, ciclohexiloxicarbonilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de

(a) un átomo de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor), y

(b) un grupo alquilo $C_{1–6}$ (por ejemplo, metilo),

(7) un grupo oxetanilcarbonilo,

(8) un grupo azetidinilcarbonilo opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de

(a) un átomo de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor), y

(b) un grupo alquilo $C_{1–6}$ (por ejemplo, metilo),

(9) un grupo 5–azaespiro[2,3]hexilcarbonilo,

(10) un grupo oxetaniloxicarbonilo,

(11) un grupo tetrahidrofuriloxicarbonilo,

(12) un grupo tetrahidropiraniloxicarbonilo,

(13) un grupo fenoxicarbonilo o

(14) un grupo benciloxicarbonilo.

[0075]

R^3 es, con mayor preferencia aún,

(1) un grupo alcoxi $C_{1–6}$–carbonilo (por ejemplo, metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, isopropoxicarbonilo),

(2) un grupo alquil $C_{1–6}$–carbonilo (por ejemplo, acetilo, 2–metilpropanoílo, pivaloílo),

(3) un grupo mono– o di–alquil $C_{1–6}$–carbamoílo (por ejemplo, dimetilcarbamoílo, etilcarbamoílo),

(4) un grupo cicloalquil $C_{3–6}$–carbonilo (el cicloalquilo $C_{3–6}$ en el grupo cicloalquil $C_{3–6}$–carbonilo puede ser un grupo de anillo en puente, por ejemplo, ciclopropilcarbonilo, ciclobutilcarbonilo, biciclo[1,1,1]pentilcarbonilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de

(a) un átomo de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor),

(b) un grupo alquilo $C_{1–6}$ (por ejemplo, metilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor),

(c) un grupo hidroxi,

(d) un grupo alcoxi $C_{1–6}$ (por ejemplo, metoxi), y

(e) un grupo ciano,

(5) un grupo cicloalcoxi $C_{3–6}$–carbonilo (por ejemplo, ciclopropoxicarbonilo),

(6) un grupo fenoxicarbonilo,

(7) un grupo oxetanilcarbonilo,

(8) un grupo azetidinilcarbonilo opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de

(a) un átomo de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor), y

(b) un grupo alquilo $C_{1–6}$ (por ejemplo, metilo), o

(9) un grupo 5–azaespiro[2,3]hexilcarbonilo.

[0076]

R^3 es, con preferencia particular,

(1) un grupo alcoxi $C_{1–6}$–carbonilo (por ejemplo, etoxicarbonilo, isopropoxicarbonilo),

(2) un grupo alquil $C_{1–6}$–carbonilo (por ejemplo, 2–metilpropanoílo, pivaloílo),

(3) un grupo cicloalquil $C_{3–6}$–carbonilo (el cicloalquilo $C_{3–6}$ en el grupo cicloalquil $C_{3–6}$–carbonilo puede ser un grupo de anillo en puente, por ejemplo, ciclopropilcarbonilo, ciclobutilcarbonilo, biciclo[1,1,1]pentilcarbonilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de

(a) un átomo de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor),

(b) un grupo alquilo $C_{1–6}$ (por ejemplo, metilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor),

(c) un grupo hidroxi,

(d) un grupo alcoxi $C_{1–6}$ (por ejemplo, metoxi), y

(e) un grupo ciano,

(4) un grupo oxetanilcarbonilo,

(5) un grupo azetidinilcarbonilo opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de

(a) un átomo de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor), y

(b) un grupo alquilo $C_{1–6}$ (por ejemplo, metilo), o

(6) un grupo 5–azaespiro[2,3]hexilcarbonilo.

[0077]

Como otra forma de realización, R^3 es, con mayor preferencia

(1) un átomo de hidrógeno,

(2) un grupo alcoxi $C_{1–6}$–carbonilo opcionalmente sustituido (por ejemplo, metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, propoxicarbonilo, isopropoxicarbonilo, butoxicarbonilo, isobutoxicarbonilo, sec–butoxicarbonilo, ter–butoxicarbonilo, 1,2–dimetilpropoxicarbonilo),

(3) un grupo alquil $C_{1–6}$–carbonilo opcionalmente sustituido (por ejemplo, acetilo, propanoílo, 2–metilpropanoílo, butanoílo, 2–metilbutanoílo, 3–metilbutanoílo, pivaloílo),

(4) un grupo mono– o di–alquil $C_{1–6}$–carbamoílo opcionalmente sustituido (por ejemplo, dimetilcarbamoílo, etilcarbamoílo, N–etil–N–metilcarbamoílo, N–isopropil–N–metilcarbamoílo),

(5) un grupo N–alquil $C_{1–6}$–N–alcoxi $C_{1–6}$–carbamoílo opcionalmente sustituido (por ejemplo, N–metoxi–N–metilcarbamoílo),

(6) un grupo cicloalquil $C_{3–10}$–carbonilo opcionalmente sustituido (el cicloalquilo $C_{3–10}$ en el grupo cicloalquil $C_{3–10}$–carbonilo puede ser un grupo de anillo en puente, por ejemplo, ciclopropilcarbonilo, ciclobutilcarbonilo, ciclopentilcarbonilo, biciclo[1,1,1]pentilcarbonilo),

(7) un grupo cicloalcoxi $C_{3–10}$–carbonilo opcionalmente sustituido (por ejemplo, ciclopropoxicarbonilo, ciclobutiloxicarbonilo, ciclopentiloxicarbonilo, ciclohexiloxicarbonilo),

(8) un grupo heterociclilcarbonilo no aromático de 3 a 14 miembros opcionalmente sustituido (con preferencia, un grupo heterociclilcarbonilo no aromático monocíclico de 3 a 8 miembros (el heterociclo no aromático en el grupo heterociclilcarbonilo no aromático puede ser un anillo espiro, por ejemplo, oxetanilcarbonilo, azetidinilcarbonilo, 5–azaespiro[2,3]hexilcarbonilo)),

(9) un grupo heterocicliloxicarbonilo no aromático de 3 a 14 miembros opcionalmente sustituido (con preferencia, un grupo heterocicliloxicarbonilo no aromático monocíclico de

3 a 8 miembros (por ejemplo, oxetaniloxicarbonilo, tetrahidrofuriloxicarbonilo, tetrahidropiraniloxicarbonilo)),

(10) un grupo aril $C_{6–14}$–oxi–carbonilo opcionalmente sustituido (por ejemplo, fenoxicarbonilo), o

(11) un grupo aralquil $C_{7–16}$–oxi–carbonilo opcionalmente sustituido (por ejemplo, benciloxicarbonilo).

Los ejemplos del sustituyente del "grupo alcoxi $C_{1–6}$–carbonilo opcionalmente sustituido", "grupo alquil $C_{1–6}$–carbonilo opcionalmente sustituido", "grupo mono– o di–alquil $C_{1–6}$–carbamoílo opcionalmente sustituido", "grupo N–alquil $C_{1–6}$–N–alcoxi $C_{1–6}$–carbamoílo opcionalmente sustituido", "grupo cicloalquil $C_{3–10}$–carbonilo opcionalmente sustituido", "grupo cicloalcoxi $C_{3–10}$–carbonilo opcionalmente sustituido", "grupo heterociclilcarbonilo no aromático de 3 a 14 miembros opcionalmente sustituido", "grupo heterocicliloxicarbonilo no aromático de 3 a 14 miembros opcionalmente sustituido", "grupo aril $C_{6–14}$–oxi–carbonilo opcionalmente sustituido" y "grupo aralquil $C_{7–16}$–oxi–carbonilo opcionalmente sustituido" antes mencionados incluyen cada uno el "sustituyente" antes mencionado. La cantidad de los sustituyentes es, con preferencia, 1 a 3. Cuando la cantidad de los sustituyentes es de 2 o más, los respectivos sustituyentes pueden ser iguales o diferentes.

[0078]

En esta forma de realización, R^3 es, con mayor preferencia,

(1) un átomo de hidrógeno,

(2) un grupo alcoxi $C_{1–6}$–carbonilo (por ejemplo, metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, propoxicarbonilo, isopropoxicarbonilo, butoxicarbonilo, isobutoxicarbonilo, sec–butoxicarbonilo, ter–butoxicarbonilo, 1,2–dimetilpropoxicarbonilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de

(a) un átomo de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor),

(b) un grupo alcoxi $C_{1–6}$ (por ejemplo, metoxi),

(c) un grupo cicloalquilo $C_{3–10}$ (por ejemplo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de

(i) un átomo de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor), y

(ii) un grupo alquilo $C_{1–6}$ (por ejemplo, metilo), y

(d) un grupo heterocíclico no aromático de 3 a 14 miembros (con preferencia, un grupo heterocíclico no aromático monocíclico de 3 a 8 miembros (por ejemplo, oxetanilo, tetrahidrofurilo)),

(3) un grupo alquil $C_{1–6}$–carbonilo (por ejemplo, acetilo, propanoílo, 2–metilpropanoílo, butanoílo, 2–metilbutanoílo, 3–metilbutanoílo, pivaloílo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de

(a) un átomo de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor),

(b) un grupo cicloalquilo $C_{3–10}$ (por ejemplo, ciclopropilo),

(c) un grupo hidroxi, y

(d) un grupo alcoxi $C_{1–6}$ (por ejemplo, metoxi),

(4) un grupo mono– o di–alquil $C_{1–6}$–carbamoílo (por ejemplo, dimetilcarbamoílo, etilcarbamoílo, N–etil–N–metilcarbamoílo, N–isopropil–N–metilcarbamoílo),

(5) un grupo N–alquil $C_{1–6}$–N–alcoxi $C_{1–6}$–carbamoílo (por ejemplo, N–metoxi–N–metilcarbamoílo),

(6) un grupo cicloalquil $C_{3–10}$–carbonilo (el cicloalquilo $C_{3–10}$ en el grupo cicloalquil $C_{3–10}$–carbonilo puede ser un grupo de anillo en puente, por ejemplo, ciclopropilcarbonilo, ciclobutilcarbonilo, ciclopentilcarbonilo, biciclo[1,1,1]pentilcarbonilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de

(a) un átomo de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor),

(b) un grupo alquilo $C_{1–6}$ (por ejemplo, metilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor),

(c) un grupo hidroxi,

(d) un grupo alcoxi $C_{1–6}$ (por ejemplo, metoxi), y

(e) un grupo ciano,

(7) un grupo cicloalcoxi $C_{3–10}$–carbonilo (por ejemplo, ciclopropoxicarbonilo, ciclobutiloxicarbonilo, ciclopentiloxicarbonilo, ciclohexiloxicarbonilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de

(a) un átomo de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor), y

(b) un grupo alquilo $C_{1–6}$ (por ejemplo, metilo),

(8) un grupo heterociclilcarbonilo no aromático de 3 a 14 miembros (con preferencia, un grupo heterociclilcarbonilo no aromático monocíclico de 3 a 8 miembros (el heterociclo no aromático en el grupo heterociclilcarbonilo no aromático puede ser un anillo espiro, por ejemplo, oxetanilcarbonilo, azetidinilcarbonilo, 5–azaespiro[2,3]hexilcarbonilo)) opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de

(a) un átomo de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor), y

(b) un grupo alquilo $C_{1–6}$ (por ejemplo, metilo),

(9) un grupo heterocicliloxicarbonilo no aromático de 3 a 14 miembros (con preferencia, un grupo heterocicliloxicarbonilo no aromático monocíclico de 3 a 8 miembros (por ejemplo, oxetaniloxicarbonilo, tetrahidrofuriloxicarbonilo, tetrahidropiraniloxicarbonilo)),

(10) un grupo aril $C_{6–14}$–oxicarbonilo (por ejemplo, fenoxicarbonilo), o

(11) un grupo aralquil $C_{7–16}$–oxi–carbonilo (por ejemplo, benciloxicarbonilo).

[0079]

En esta forma de realización, R^3 es, con mayor preferencia aún,

(1) un átomo de hidrógeno,

(2) un grupo alcoxi $C_{1–6}$–carbonilo (por ejemplo, metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, propoxicarbonilo, isopropoxicarbonilo, butoxicarbonilo, isobutoxicarbonilo, sec–butoxicarbonilo, ter–butoxicarbonilo, 1,2–dimetilpropoxicarbonilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de

(a) un átomo de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor),

(b) un grupo alcoxi $C_{1–6}$ (por ejemplo, metoxi),

(c) un grupo cicloalquilo $C_{3–6}$ (por ejemplo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de

(i) un átomo de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor), y

(ii) un grupo alquilo $C_{1–6}$ (por ejemplo, metilo),

(d) un grupo oxetanilo, y

(e) un grupo tetrahidrofurilo,

(3) un grupo alquil $C_{1–6}$–carbonilo (por ejemplo, acetilo, propanoílo, 2–metilpropanoílo, butanoílo, 2–metilbutanoílo, 3–metilbutanoílo, pivaloílo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de

(a) un átomo de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor),

(b) un grupo cicloalquilo $C_{3–6}$ (por ejemplo, ciclopropilo),

(c) un grupo hidroxi, y

(d) un grupo alcoxi $C_{1–6}$ (por ejemplo, metoxi),

(4) un grupo mono– o di–alquil $C_{1–6}$–carbamoílo (por ejemplo, dimetilcarbamoílo, etilcarbamoílo, N–etil–N–metilcarbamoílo, N–isopropil–N–metilcarbamoílo),

(5) un grupo N–alquil $C_{1–6}$–N–alcoxi $C_{1–6}$–carbamoílo (por ejemplo, N–metoxi–N–metilcarbamoílo),

(6) un grupo cicloalquil $C_{3–6}$–carbonilo (el cicloalquilo $C_{3–6}$ en el grupo cicloalquil $C_{3–6}$–carbonilo puede ser un grupo de anillo en puente, por ejemplo, ciclopropilcarbonilo, ciclobutilcarbonilo, ciclopentilcarbonilo, biciclo[1,1,1]pentilcarbonilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de

(a) un átomo de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor),

(b) un grupo alquilo $C_{1–6}$ (por ejemplo, metilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor),

(c) un grupo hidroxi,

(d) un grupo alcoxi $C_{1–6}$ (por ejemplo, metoxi), y

(e) un grupo ciano,

(7) un grupo cicloalcoxi $C_{3–6}$–carbonilo (por ejemplo, ciclopropoxicarbonilo, ciclobutiloxicarbonilo, ciclopentiloxicarbonilo, ciclohexiloxicarbonilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de

(a) un átomo de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor), y

(b) un grupo alquilo $C_{1–6}$ (por ejemplo, metilo),

(8) un grupo oxetanilcarbonilo,

(9) un grupo azetidinilcarbonilo opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de

(a) un átomo de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor), y

(b) un grupo alquilo $C_{1–6}$ (por ejemplo, metilo),

(10) un grupo 5–azaespiro[2,3]hexilcarbonilo,

(11) un grupo oxetaniloxicarbonilo,

(12) un grupo tetrahidrofuriloxicarbonilo,

(13) un grupo tetrahidropiraniloxicarbonilo,

(14) un grupo fenoxicarbonilo o

(15) un grupo benciloxicarbonilo.

[0080]

En esta forma de realización, R^3 es, con mayor preferencia aún,

(1) un grupo alcoxi $C_{1–6}$–carbonilo (por ejemplo, metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, isopropoxicarbonilo),

(2) un grupo alquil $C_{1–6}$–carbonilo (por ejemplo, acetilo, 2–metilpropanoílo, pivaloílo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos hidroxi,

(3) un grupo mono– o di–alquil $C_{1–6}$–carbamoílo (por ejemplo, dimetilcarbamoílo, etilcarbamoílo),

(4) un grupo cicloalquil $C_{3–6}$–carbonilo (el cicloalquilo $C_{3–6}$ en el grupo cicloalquil $C_{3–6}$–carbonilo puede ser un grupo de anillo en puente, por ejemplo, ciclopropilcarbonilo,

ciclobutilcarbonilo, biciclo[1,1,1]pentilcarbonilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de

(a) un átomo de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor),

(b) un grupo alquilo $C_{1–6}$ (por ejemplo, metilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor),

(c) un grupo hidroxi,

(d) un grupo alcoxi $C_{1–6}$ (por ejemplo, metoxi), y

(e) un grupo ciano,

(5) un grupo cicloalcoxi $C_{3–6}$–carbonilo (por ejemplo, ciclopropoxicarbonilo),

(6) un grupo fenoxicarbonilo,

(7) un grupo oxetanilcarbonilo,

(8) un grupo azetidinilcarbonilo opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de

(a) un átomo de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor), y

(b) un grupo alquilo $C_{1–6}$ (por ejemplo, metilo), o

(9) un grupo 5–azaespiro[2,3]hexilcarbonilo.

[0081]

En esta forma de realización, R^3 es, con preferencia particular,

(1) un grupo alcoxi $C_{1–6}$–carbonilo (por ejemplo, etoxicarbonilo, isopropoxicarbonilo),

(2) un grupo alquil $C_{1–6}$–carbonilo (por ejemplo, 2–metilpropanoílo, pivaloílo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos hidroxi,

(3) un grupo mono– o di–alquil $C_{1–6}$–carbamoílo (por ejemplo, dimetilcarbamoílo),

(4) un grupo cicloalquil $C_{3–6}$–carbonilo (el cicloalquilo $C_{3–6}$ en el grupo cicloalquil $C_{3–6}$–carbonilo puede ser un grupo de anillo en puente, por ejemplo, ciclopropilcarbonilo, ciclobutilcarbonilo, biciclo[1,1,1]pentilcarbonilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de

(a) un átomo de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor),

(b) un grupo alquilo $C_{1–6}$ (por ejemplo, metilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor),

(c) un grupo hidroxi,

(d) un grupo alcoxi $C_{1–6}$ (por ejemplo, metoxi), y

(e) un grupo ciano,

(5) un grupo oxetanilcarbonilo,

(6) un grupo azetidinilcarbonilo opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de

(a) un átomo de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor), y

(b) un grupo alquilo $C_{1–6}$ (por ejemplo, metilo), o

(7) un grupo 5–azaespiro[2,3]hexilcarbonilo.

[0082]

Como otra forma de realización, R^3 es, con mayor preferencia

(1) un átomo de hidrógeno,

(2) un grupo alcoxi $C_{1–6}$–carbonilo opcionalmente sustituido (por ejemplo, metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, propoxicarbonilo, isopropoxicarbonilo, butoxicarbonilo, isobutoxicarbonilo, sec–butoxicarbonilo, ter–butoxicarbonilo, 1,2–dimetilpropoxicarbonilo),

(3) un grupo alquil $C_{1–6}$–carbonilo opcionalmente sustituido (por ejemplo, acetilo, propanoílo, 2–metilpropanoílo, butanoílo, 2–metilbutanoílo, 3–metilbutanoílo, pivaloílo),

(4) un grupo mono– o di–alquil $C_{1–6}$–carbamoílo opcionalmente sustituido (por ejemplo, dimetilcarbamoílo, etilcarbamoílo, N–etil–N–metilcarbamoílo, N–isopropil–N–metilcarbamoílo),

(5) un grupo N–alquil $C_{1–6}$–N–alcoxi $C_{1–6}$–carbamoílo opcionalmente sustituido (por ejemplo, N–metoxi–N–metilcarbamoílo),

(6) un grupo cicloalquil $C_{3–10}$–carbonilo opcionalmente sustituido (el cicloalquilo $C_{3–10}$ en el grupo cicloalquil $C_{3–10}$–carbonilo puede ser un grupo de anillo en puente, por ejemplo,

ciclopropilcarbonilo, ciclobutilcarbonilo, ciclopentilcarbonilo, biciclo[1,1,1]pentilcarbonilo),

(7) un grupo cicloalcoxi C_{3-10}–carbonilo opcionalmente sustituido (por ejemplo, ciclopropoxicarbonilo, ciclobutiloxicarbonilo, ciclopentiloxicarbonilo, ciclohexiloxicarbonilo),

(8) un grupo heterociclilcarbonilo no aromático de 3 a 14 miembros opcionalmente sustituido (con preferencia, un grupo heterociclilcarbonilo no aromático monocíclico de 3 a 8 miembros (el heterociclo no aromático en el grupo heterociclilcarbonilo no aromático puede ser un anillo espiro, por ejemplo, oxetanilcarbonilo, azetidinilcarbonilo, 5–azaespiro[2,3]hexilcarbonilo, isoxazolidinilcarbonilo)),

(9) un grupo heterocicliloxicarbonilo no aromático de 3 a 14 miembros opcionalmente sustituido (con preferencia, un grupo heterocicliloxicarbonilo no aromático monocíclico de 3 a 8 miembros (por ejemplo, oxetaniloxicarbonilo, tetrahidrofuriloxicarbonilo, tetrahidropiraniloxicarbonilo)),

(10) un grupo aril C_{6-14}–oxi–carbonilo opcionalmente sustituido (por ejemplo, fenoxicarbonilo),

(11) un grupo aralquil C_{7-16}–oxi–carbonilo opcionalmente sustituido (por ejemplo, benciloxicarbonilo),

(12) un grupo heterocíclico aromático de 5 a 14 miembros opcionalmente sustituido (con preferencia, un grupo heterocíclico aromático monocíclico de 5 a 6 miembros (por ejemplo, imidazolilo, piridazinilo)),

(13) un grupo heterociclilcarbonilo aromático de 5 a 14 miembros opcionalmente sustituido (con preferencia, un grupo heterociclilcarbonilo aromático monocíclico de 5 a 6 miembros (por ejemplo, pirazolilcarbonilo, furilcarbonilo)) o

(14) un grupo tri–alquil C_{1-6}–hidrazino–carbonilo opcionalmente sustituido (por ejemplo, trimetilhidrazinocarbonilo).

Los ejemplos del sustituyente del "grupo alcoxi $C_{1–6}$–carbonilo opcionalmente sustituido", "grupo alquil $C_{1–6}$–carbonilo opcionalmente sustituido", "grupo mono– o di–alquil $C_{1–6}$–carbamoílo opcionalmente sustituido", "grupo N–alquil $C_{1–6}$–N–alcoxi $C_{1–6}$–carbamoílo opcionalmente sustituido", "grupo cicloalquil $C_{3–10}$–carbonilo opcionalmente sustituido", "grupo cicloalcoxi $C_{3–10}$–carbonilo opcionalmente sustituido", "grupo heterociclilcarbonilo no aromático de 3 a 14 miembros opcionalmente sustituido", "grupo heterocicliloxicarbonilo no aromático de 3 a 14 miembros opcionalmente sustituido", "grupo aril $C_{6–14}$–oxi–carbonilo opcionalmente sustituido", "grupo aralquil $C_{7–16}$–oxi–carbonilo opcionalmente sustituido", "grupo heterocíclico aromático de 5 a 14 miembros opcionalmente sustituido", "grupo heterociclilcarbonilo aromático de 5 a 14 miembros opcionalmente sustituido" y "grupo tri–alquil $C_{1–6}$–hidrazino–carbonilo" antes mencionados incluyen cada uno el "sustituyente" antes mencionado. La cantidad de los sustituyentes es, con preferencia, 1 a 3. Cuando la cantidad de los sustituyentes es de 2 o más, los respectivos sustituyentes pueden ser iguales o diferentes.

[0083]

En esta forma de realización, R^3 es, con mayor preferencia,

(1) un átomo de hidrógeno,

(2) un grupo alcoxi $C_{1–6}$–carbonilo (por ejemplo, metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, propoxicarbonilo, isopropoxicarbonilo, butoxicarbonilo, isobutoxicarbonilo, sec–butoxicarbonilo, ter–butoxicarbonilo, 1,2–dimetilpropoxicarbonilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de

(a) un átomo de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor),

(b) un grupo alcoxi $C_{1–6}$ (por ejemplo, metoxi),

(c) un grupo cicloalquilo $C_{3–10}$ (por ejemplo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de

(i) un átomo de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor), y

(ii) un grupo alquilo $C_{1–6}$ (por ejemplo, metilo), y

(d) un grupo heterocíclico no aromático de 3 a 14 miembros (con preferencia, un grupo heterocíclico no aromático monocíclico de 3 a 8 miembros (por ejemplo, oxetanilo, tetrahidrofurilo)),

(3) un grupo alquil $C_{1–6}$–carbonilo (por ejemplo, acetilo, propanoílo, 2–metilpropanoílo, butanoílo, 2–metilbutanoílo, 3–metilbutanoílo, pivaloílo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de

(a) un átomo de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor),

(b) un grupo cicloalquilo $C_{3–10}$ (por ejemplo, ciclopropilo),

(c) un grupo hidroxi, y

(d) un grupo alcoxi $C_{1–6}$ (por ejemplo, metoxi),

(4) un grupo mono– o di–alquil $C_{1–6}$–carbamoílo (por ejemplo, dimetilcarbamoílo, etilcarbamoílo, N–etil–N–metilcarbamoílo, N–isopropil–N–metilcarbamoílo),

(5) un grupo N–alquil $C_{1–6}$–N–alcoxi $C_{1–6}$–carbamoílo (por ejemplo, N–metoxi–N–metilcarbamoílo),

(6) un grupo cicloalquil $C_{3–10}$–carbonilo (el cicloalquilo $C_{3–10}$ en el grupo cicloalquil $C_{3–10}$–carbonilo puede ser un grupo de anillo en puente, por ejemplo, ciclopropilcarbonilo, ciclobutilcarbonilo, ciclopentilcarbonilo, biciclo[1,1,1]pentilcarbonilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de

(a) un átomo de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor),

(b) un grupo alquilo $C_{1–6}$ (por ejemplo, metilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de

(i) un átomo de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor) y

(ii) un grupo hidroxi,

(c) un grupo hidroxi,

(d) un grupo alcoxi $C_{1–6}$ (por ejemplo, metoxi), y

(e) un grupo ciano,

(7) un grupo cicloalcoxi $C_{3–10}$–carbonilo (por ejemplo, ciclopropoxicarbonilo, ciclobutiloxicarbonilo, ciclopentiloxicarbonilo, ciclohexiloxicarbonilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de

(a) un átomo de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor), y

(b) un grupo alquilo $C_{1–6}$ (por ejemplo, metilo),

(8) un grupo heterociclilcarbonilo no aromático de 3 a 14 miembros (con preferencia, un grupo heterociclilcarbonilo no aromático monocíclico de 3 a 8 miembros (el heterociclo no aromático en el grupo heterociclilcarbonilo no aromático puede ser un anillo espiro, por ejemplo, oxetanilcarbonilo, azetidinilcarbonilo, 5–azaespiro[2,3]hexilcarbonilo, isoxazolidinilcarbonilo)) opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de

(a) un átomo de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor), y

(b) un grupo alquilo $C_{1–6}$ (por ejemplo, metilo),

(9) un grupo heterocicliloxicarbonilo no aromático de 3 a 14 miembros (con preferencia, un grupo heterocicliloxicarbonilo no aromático monocíclico de 3 a 8 miembros (por ejemplo, oxetaniloxicarbonilo, tetrahidrofuriloxicarbonilo, tetrahidropiraniloxicarbonilo)),

(10) un grupo aril $C_{6–14}$–oxicarbonilo (por ejemplo, fenoxicarbonilo),

(11) un grupo aralquil $C_{7–16}$–oxi–carbonilo (por ejemplo, benciloxicarbonilo),

(12) un grupo heterocíclico aromático de 5 a 14 miembros (con preferencia, un grupo heterocíclico aromático monocíclico de 5 a 6 miembros (por ejemplo, imidazolilo, piridazinilo)) opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de

(i) un átomo de halógeno (por ejemplo, un átomo de cloro) y

(ii) un grupo alquilo $C_{1–6}$ (por ejemplo, metilo, etilo),

(13) un grupo heterociclilcarbonilo aromático de 5 a 14 miembros (con preferencia, un grupo heterociclilcarbonilo aromático monocíclico de 5 a 6 miembros (por ejemplo, pirazolilcarbonilo, furilcarbonilo)) opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos alquilo $C_{1–6}$ (por ejemplo, metilo) o

(14) un grupo tri–alquil $C_{1–6}$–hidrazino–carbonilo (por ejemplo, trimetilhidrazinocarbonilo).

[0084]

En esta forma de realización, R^3 es, con mayor preferencia aún,

(1) un átomo de hidrógeno,

(2) un grupo alcoxi $C_{1–6}$–carbonilo (por ejemplo, metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, propoxicarbonilo, isopropoxicarbonilo, butoxicarbonilo, isobutoxicarbonilo, sec–butoxicarbonilo, ter–butoxicarbonilo, 1,2–dimetilpropoxicarbonilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de

(a) un átomo de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor),

(b) un grupo alcoxi $C_{1–6}$ (por ejemplo, metoxi),

(c) un grupo cicloalquilo $C_{3–6}$ (por ejemplo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de

(i) un átomo de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor), y

(ii) un grupo alquilo $C_{1–6}$ (por ejemplo, metilo),

(d) un grupo oxetanilo, y

(e) un grupo tetrahidrofurilo,

(3) un grupo alquil $C_{1–6}$–carbonilo (por ejemplo, acetilo, propanoílo, 2–metilpropanoílo, butanoílo, 2–metilbutanoílo, 3–metilbutanoílo, pivaloílo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de

(a) un átomo de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor),

(b) un grupo cicloalquilo $C_{3–6}$ (por ejemplo, ciclopropilo),

(c) un grupo hidroxi, y

(d) un grupo alcoxi $C_{1–6}$ (por ejemplo, metoxi),

(4) un grupo mono– o di–alquil $C_{1–6}$–carbamoílo (por ejemplo, dimetilcarbamoílo, etilcarbamoílo, N–etil–N–metilcarbamoílo, N–isopropil–N–metilcarbamoílo),

(5) un grupo N–alquil $C_{1–6}$–N–alcoxi $C_{1–6}$–carbamoílo (por ejemplo, N–metoxi–N–metilcarbamoílo),

(6) un grupo cicloalquil $C_{3–6}$–carbonilo (el cicloalquilo $C_{3–6}$ en el grupo cicloalquil $C_{3–6}$–carbonilo puede ser un grupo de anillo en puente, por ejemplo, ciclopropilcarbonilo, ciclobutilcarbonilo, ciclopentilcarbonilo, biciclo[1,1,1]pentilcarbonilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de

(a) un átomo de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor),

(b) un grupo alquilo $C_{1–6}$ (por ejemplo, metilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de

(i) un átomo de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor) y

(ii) un grupo hidroxi,

(c) un grupo hidroxi,

(d) un grupo alcoxi $C_{1–6}$ (por ejemplo, metoxi), y

(e) un grupo ciano,

(7) un grupo cicloalcoxi $C_{3–6}$–carbonilo (por ejemplo, ciclopropoxicarbonilo, ciclobutiloxicarbonilo, ciclopentiloxicarbonilo, ciclohexiloxicarbonilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de

(a) un átomo de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor), y

(b) un grupo alquilo $C_{1–6}$ (por ejemplo, metilo),

(8) un grupo oxetanilcarbonilo,

(9) un grupo azetidinilcarbonilo opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de

(a) un átomo de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor), y

(b) un grupo alquilo $C_{1–6}$ (por ejemplo, metilo),

(10) un grupo 5–azaespiro[2,3]hexilcarbonilo,

(11) un grupo oxetaniloxicarbonilo,

(12) un grupo tetrahidrofuriloxicarbonilo,

(13) un grupo tetrahidropiraniloxicarbonilo,

(14) un grupo fenoxicarbonilo,

(15) un grupo benciloxicarbonilo,

(16) un grupo isoxazolidinilcarbonilo,

(17) un grupo pirazolilcarbonilo opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos alquilo $C_{1–6}$ (por ejemplo, metilo),

(18) un grupo furilcarbonilo,

(19) un grupo imidazolilo opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos alquilo $C_{1–6}$ (por ejemplo, metilo, etilo),

(20) un grupo piridazinilo opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de

(i) un átomo de halógeno (por ejemplo, un átomo de cloro) y

(ii) un grupo alquilo $C_{1–6}$ (por ejemplo, metilo) o

(21) un grupo tri–alquil $C_{1–6}$–hidrazino–carbonilo (por ejemplo, trimetilhidrazinocarbonilo).

[0085]

En esta forma de realización, R^3 es, con mayor preferencia aún,

(1) un grupo alcoxi $C_{1–6}$–carbonilo (por ejemplo, metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, isopropoxicarbonilo),

(2) un grupo alquil $C_{1–6}$–carbonilo (por ejemplo, acetilo, 2–metilpropanoílo, pivaloílo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos hidroxi,

(3) un grupo mono– o di–alquil $C_{1–6}$–carbamoílo (por ejemplo, dimetilcarbamoílo, etilcarbamoílo),

(4) un grupo N–alquil $C_{1–6}$–N–alcoxi $C_{1–6}$–carbamoílo (por ejemplo, N–metoxi–N–metilcarbamoílo),

(5) un grupo cicloalquil $C_{3–6}$–carbonilo (el cicloalquilo $C_{3–6}$ en el grupo cicloalquil $C_{3–6}$–carbonilo puede ser un grupo de anillo en puente, por ejemplo, ciclopropilcarbonilo,

ciclobutilcarbonilo, biciclo[1,1,1]pentilcarbonilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de

(a) un átomo de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor),

(b) un grupo alquilo $C_{1–6}$ (por ejemplo, metilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor),

(c) un grupo hidroxi,

(d) un grupo alcoxi $C_{1–6}$ (por ejemplo, metoxi), y

(e) un grupo ciano,

(6) un grupo cicloalcoxi $C_{3–6}$–carbonilo (por ejemplo, ciclopropoxicarbonilo),

(7) un grupo fenoxicarbonilo,

(8) un grupo oxetanilcarbonilo,

(9) un grupo azetidinilcarbonilo opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de

(a) un átomo de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor), y

(b) un grupo alquilo $C_{1–6}$ (por ejemplo, metilo), o

(10) un grupo 5–azaespiro[2,3]hexilcarbonilo.

[0086]

En esta forma de realización, R^3 es, con mayor preferencia aún,

(1) un grupo alcoxi $C_{1–6}$–carbonilo (por ejemplo, etoxicarbonilo, isopropoxicarbonilo),

(2) un grupo alquil $C_{1–6}$–carbonilo (por ejemplo, 2–metilpropanoílo, pivaloílo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos hidroxi,

(3) un grupo mono– o di–alquil $C_{1–6}$–carbamoílo (por ejemplo, dimetilcarbamoílo),

(4) un grupo N–alquil $C_{1–6}$–N–alcoxi $C_{1–6}$–carbamoílo (por ejemplo, N–metoxi–N–metilcarbamoílo),

(5) un grupo cicloalquil $C_{3–6}$–carbonilo (el cicloalquilo $C_{3–6}$ en el grupo cicloalquil $C_{3–6}$–carbonilo puede ser un grupo de anillo en puente, por ejemplo, ciclopropilcarbonilo,

ciclobutilcarbonilo, biciclo[1,1,1]pentilcarbonilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de

(a) un átomo de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor),

(b) un grupo alquilo $C_{1–6}$ (por ejemplo, metilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor),

(c) un grupo hidroxi,

(d) un grupo alcoxi $C_{1–6}$ (por ejemplo, metoxi), y

(e) un grupo ciano,

(6) un grupo oxetanilcarbonilo,

(7) un grupo azetidinilcarbonilo opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de

(a) un átomo de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor), y

(b) un grupo alquilo $C_{1–6}$ (por ejemplo, metilo), o

(8) un grupo 5–azaespiro[2,3]hexilcarbonilo.

[0087]

En esta forma de realización, R^3 es, con preferencia particular,

(1) un grupo alquil $C_{1–6}$–carbonilo (por ejemplo, 2–metilpropanoilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos hidroxi,

(2) un grupo mono– o di–alquil $C_{1–6}$–carbamoílo (por ejemplo, dimetilcarbamoílo),

(3) un grupo N–alquil $C_{1–6}$–N–alcoxi $C_{1–6}$–carbamoílo (por ejemplo, N–metoxi–N–metilcarbamoilo) o

(4) un grupo azetidinilcarbonilo.

O bien, R^3 es, con preferencia particular, un grupo alquil $C_{1–6}$–carbonilo (por ejemplo, 2–metilpropanoílo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos hidroxi.

[0088]

R^4 y R^5 son cada uno con preferencia, de modo independiente, un átomo de hidrógeno o un átomo de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor).

R^4 y R^5 son, con preferencia particular, ambos átomos de hidrógeno.

[0089]

El anillo A es un heterociclo saturado monocíclico que contiene nitrógeno de 4 a 7 miembros también opcionalmente sustituido.

El anillo A opcionalmente tiene sustituyentes, además de R^3, $–NR^2SO_2R^1$ y $–CR^4R^5–$anillo B en la fórmula (I). Los ejemplos del sustituyente incluyen el "sustituyente" antes mencionado. La cantidad de los sustituyentes es, con preferencia, 1 a 3. Cuando la cantidad de los sustituyentes es de 2 o más, los respectivos sustituyentes pueden ser iguales o diferentes.

[0090]

El anillo A es preferentemente

(1) un anillo pirrolidina también opcionalmente sustituido,

(2) un anillo piperidina también opcionalmente sustituido, o

(3) un anillo azetidina también opcionalmente sustituido.

[0091]

El anillo A es, con mayor preferencia,

(1) un anillo pirrolidina,

(2) un anillo piperidina, o

(3) un anillo azetidina.

[0092]

El anillo A es, con mayor preferencia aún,

(1) un anillo pirrolidina, o

(2) un anillo piperidina.

[0093]

El anillo B es un anillo también opcionalmente sustituido.

El anillo B opcionalmente tiene sustituyentes, además de $–CR^4R^5–$anillo A en la fórmula (I). Los ejemplos del sustituyente incluyen el "sustituyente" antes mencionado. La

cantidad de los sustituyentes es, con preferencia, 1 a 3. Cuando la cantidad de los sustituyentes es de 2 o más, los respectivos sustituyentes pueden ser iguales o diferentes.

[0094]

El anillo B es, con preferencia,

(1) un anillo hidrocarbonado $C_{6–14}$ aromático también opcionalmente sustituido (por ejemplo, benceno, naftaleno),

(2) un heterociclo aromático de 5 a 14 miembros opcionalmente sustituido (con preferencia, un heterociclo aromático monocíclico de 5 a 6 miembros (por ejemplo, piridina, pirazol, tiazol, oxazol)) o

(3) un heterociclo no aromático de 3 a 14 miembros también opcionalmente sustituido (con preferencia, un heterociclo no aromático monocíclico de 3 a 8 miembros (por ejemplo, pirrolidina, piperidina), un heterociclo no aromático policíclico fusionado de 9 a 14 miembros (con preferencia, bi– o tricíclico) (por ejemplo, dibenzofurano)).

[0095]

El anillo B es, con mayor preferencia,

(1) un anillo hidrocarbonado $C_{6–14}$ aromático (por ejemplo, benceno, naftaleno) también opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de

(a) un átomo de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor, un átomo de cloro, un átomo de bromo, un átomo de yodo),

(b) un grupo alquilo $C_{1–6}$ (por ejemplo, metilo, isopropilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor),

(c) un grupo alquenilo $C_{2–6}$ (por ejemplo, vinilo, propen–2–ilo),

(d) un grupo mono– o di–alquil $C_{1–6}$–amino (por ejemplo, dimetilamino),

(e) un grupo tri–alquil $C_{1–6}$–sililoxi (por ejemplo, triisopropilsililoxi),

(f) un grupo arilo $C_{6–14}$ (por ejemplo, fenilo) opcionalmente sustituido con 1 a 4 sustituyentes seleccionados de

(i) un átomo de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor, un átomo de cloro),

(ii) un grupo alquilo $C_{1–6}$ (por ejemplo, metilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor), y

(iii) un grupo alcoxi $C_{1–6}$ (por ejemplo, metoxi),

(g) un grupo aril $C_{6–14}$–oxi (por ejemplo, fenoxi),

(h) un grupo aralquilo $C_{7–16}$ (por ejemplo, bencilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos alquilo $C_{1–6}$ (por ejemplo, metilo),

(i) un grupo cicloalquilo $C_{3–10}$ (por ejemplo, ciclopropilo, ciclobutilo),

(j) un grupo cicloalquenilo $C_{3–10}$ (por ejemplo, ciclopenten–1–ilo, ciclohexen–1–ilo),

(k) un grupo cicloalcoxi $C_{3–10}$ (por ejemplo, ciclohexiloxi),

(l) un grupo heterocíclico aromático de 5 a 14 miembros (con preferencia, un grupo heterocíclico aromático monocíclico de 5 a 6 miembros (por ejemplo, piridilo, tienilo, pirazolilo, pirimidinilo), un grupo heterocíclico aromático policíclico fusionado de 8 a 14 miembros (con preferencia, bi– o tricíclico) (por ejemplo, indazolilo)) opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos alquilo $C_{1–6}$ (por ejemplo, metilo), y

(m) un grupo heterocíclico no aromático de 3 a 14 miembros (con preferencia, un grupo heterocíclico no aromático monocíclico de 3 a 8 miembros (por ejemplo, pirrolidinilo), un grupo heterocíclico no aromático policíclico fusionado de 9 a 14 miembros (con preferencia, bi– o tricíclico) (por ejemplo, dihidroindolilo)),

(2) un heterociclo aromático de 5 a 14 miembros (con preferencia, un heterociclo aromático monocíclico de 5 a 6 miembros (por ejemplo, piridina, pirazol, tiazol, oxazol)) también opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de

(a) un grupo arilo $C_{6–14}$ (por ejemplo, fenilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor),

(b) un grupo alquilo $C_{1–6}$ (por ejemplo, metilo, isopropilo), y

(c) un grupo alquenilo $C_{2–6}$ (por ejemplo, propen–2–ilo), o

(3) un heterociclo no aromático de 3 a 14 miembros (con preferencia, un heterociclo no aromático monocíclico de 3 a 8 miembros (por ejemplo, pirrolidina, piperidina), un

heterociclo no aromático policíclico fusionado de 9 a 14 miembros (con preferencia, bi– o tricíclico) (por ejemplo, dibenzofurano)) también opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de

(a) un grupo arilo $C_{6–14}$ (por ejemplo, fenilo), y

(b) un grupo heterocíclico aromático de 5 a 14 miembros (con preferencia, un grupo heterocíclico aromático monocíclico de 5 a 6 miembros (por ejemplo, pirimidinilo)).

[0096]

El anillo B también es, con mayor preferencia,

(1) un anillo benceno también opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de

(a) un átomo de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor, un átomo de cloro, un átomo de bromo, un átomo de yodo),

(b) un grupo alquilo $C_{1–6}$ (por ejemplo, metilo, isopropilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor),

(c) un grupo alquenilo $C_{2–6}$ (por ejemplo, vinilo, propen–2–ilo),

(d) un grupo mono– o di–alquil $C_{1–6}$–amino (por ejemplo, dimetilamino),

(e) un grupo tri–alquil $C_{1–6}$–sililoxi (por ejemplo, triisopropilsililoxi),

(f) un grupo arilo $C_{6–14}$ (por ejemplo, fenilo) opcionalmente sustituido con 1 a 4 sustituyentes seleccionados de

(i) un átomo de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor, un átomo de cloro),

(ii) un grupo alquilo $C_{1–6}$ (por ejemplo, metilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor), y

(iii) un grupo alcoxi $C_{1–6}$ (por ejemplo, metoxi),

(g) un grupo aril $C_{6–14}$–oxi (por ejemplo, fenoxi),

(h) un grupo aralquilo $C_{7–16}$ (por ejemplo, bencilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos alquilo $C_{1–6}$ (por ejemplo, metilo),

(i) un grupo cicloalquilo $C_{3–10}$ (por ejemplo, ciclopropilo, ciclobutilo),

(j) un grupo cicloalquenilo $C_{3–10}$ (por ejemplo, ciclopenten–1–ilo, ciclohexen–1–ilo),

(k) un grupo cicloalcoxi $C_{3–10}$ (por ejemplo, ciclohexiloxi),

(l) un grupo heterocíclico aromático de 5 a 14 miembros (con preferencia, un grupo heterocíclico aromático monocíclico de 5 a 6 miembros (por ejemplo, piridilo, tienilo, pirazolilo, pirimidinilo), un grupo heterocíclico aromático policíclico fusionado de 8 a 14 miembros (con preferencia, bi– o tricíclico) (por ejemplo, indazolilo)) opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos alquilo $C_{1–6}$ (por ejemplo, metilo), y

(m) un grupo heterocíclico no aromático de 3 a 14 miembros (con preferencia, un grupo heterocíclico no aromático monocíclico de 3 a 8 miembros (por ejemplo, pirrolidinilo), un grupo heterocíclico no aromático policíclico fusionado de 9 a 14 miembros (con preferencia, bi– o tricíclico) (por ejemplo, dihidroindolilo)),

(2) un anillo naftaleno,

(3) un anillo piridina también opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de

(a) un grupo arilo $C_{6–14}$ (por ejemplo, fenilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor),

(b) un grupo alquilo $C_{1–6}$ (por ejemplo, isopropilo), y

(c) un grupo alquenilo $C_{2–6}$ (por ejemplo, propen–2–ilo),

(4) un anillo pirazol también opcionalmente sustituido con 1 ó 2 (por ejemplo, fenilo),

(5) un anillo tiazol también opcionalmente sustituido con 1 ó 2 sustituyentes seleccionados de

(a) un grupo arilo $C_{6–14}$ (por ejemplo, fenilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor), y

(b) un grupo alquilo $C_{1–6}$ (por ejemplo, metilo),

(6) un anillo oxazol también opcionalmente sustituido con 1 ó 2 grupos arilo $C_{6–14}$ (por ejemplo, fenilo),

(7) un anillo pirrolidina también opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos arilo $C_{6–14}$ (por ejemplo, fenilo),

(8) un anillo piperidina también opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de

(a) un grupo arilo $C_{6–14}$ (por ejemplo, fenilo), y

(b) un grupo heterocíclico aromático de 5 a 14 miembros (con preferencia, un grupo heterocíclico aromático monocíclico de 5 a 6 miembros (por ejemplo, pirimidinilo)), o

(9) un anillo dibenzofurano.

[0097]

El anillo B es, con mayor preferencia aún,

(1) un anillo benceno también opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de

(a) un átomo de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor, un átomo de cloro, un átomo de bromo, un átomo de yodo),

(b) un grupo alquilo $C_{1–6}$ (por ejemplo, metilo, isopropilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor),

(c) un grupo alquenilo $C_{2–6}$ (por ejemplo, vinilo, propen–2–ilo),

(d) un grupo mono– o di–alquil $C_{1–6}$–amino (por ejemplo, dimetilamino),

(e) un grupo tri–alquil $C_{1–6}$–sililoxi (por ejemplo, triisopropilsililoxi),

(f) un grupo fenilo opcionalmente sustituido con 1 a 4 sustituyentes seleccionados de

(i) un átomo de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor, un átomo de cloro),

(ii) un grupo alquilo $C_{1–6}$ (por ejemplo, metilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor), y

(iii) un grupo alcoxi $C_{1–6}$ (por ejemplo, metoxi),

(g) un grupo fenoxi,

(h) un grupo bencilo opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos alquilo $C_{1–6}$ (por ejemplo, metilo),

(i) un grupo cicloalquilo $C_{3–6}$ (por ejemplo, ciclopropilo, ciclobutilo),

(j) un grupo cicloalquenilo $C_{3–6}$ (por ejemplo, ciclopenten–1–ilo, ciclohexen–1–ilo),

(k) un grupo cicloalcoxi $C_{3–6}$ (por ejemplo, ciclohexiloxi),

(l) un grupo piridilo,

(m) un grupo tienilo,

(n) un grupo pirimidinilo,

(o) un grupo pirazolilo opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos alquilo $C_{1–6}$ (por ejemplo, metilo),

(p) un grupo indazolilo opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos alquilo $C_{1–6}$ (por ejemplo, metilo),

(q) un grupo pirrolidinilo, y

(r) un grupo dihidroindolilo,

(2) un anillo naftaleno,

(3) un anillo piridina también opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de

(a) un grupo fenilo opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor),

(b) un grupo alquilo $C_{1–6}$ (por ejemplo, isopropilo), y

(c) un grupo alquenilo $C_{2–6}$ (por ejemplo, propen–2–ilo),

(4) un anillo pirazol también opcionalmente sustituido con 1 ó 2 grupos fenilo,

(5) un anillo tiazol también opcionalmente sustituido con 1 ó 2 sustituyentes seleccionados de

(a) un grupo fenilo opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor), y

(b) un grupo alquilo $C_{1–6}$ (por ejemplo, metilo),

(6) un anillo oxazol también opcionalmente sustituido con 1 ó 2 grupos fenilo,

(7) un anillo pirrolidina también opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos fenilo,

(8) un anillo piperidina también opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de

(a) un grupo fenilo, y

(b) un grupo pirimidinilo, o

(9) un anillo dibenzofurano.

[0098]

El anillo B es, con mayor preferencia aún,

(1) un anillo benceno además sustituido con 1 ó 2 sustituyentes seleccionados de

(a) un átomo de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor),

(b) un grupo alquenilo C_{2-6} (por ejemplo, propen–2–ilo),

(c) un grupo tri–alquil C_{1-6}–sililoxi (por ejemplo, triisopropilsililoxi),

(d) un grupo fenilo opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de

(i) un átomo de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor, un átomo de cloro), y

(ii) un grupo alquilo C_{1-6} (por ejemplo, metilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor),

(e) un grupo fenoxi,

(f) un grupo bencilo opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos alquilo C_{1-6} (por ejemplo, metilo),

(g) un grupo cicloalquilo C_{3-6} (por ejemplo, ciclobutilo),

(h) un grupo cicloalcoxi C_{3-6} (por ejemplo, ciclohexiloxi),

(i) un grupo tienilo,

(j) un grupo indazolilo opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos alquilo C_{1-6} (por ejemplo, metilo), y

(k) un grupo pirrolidinilo,

(2) un anillo piridina además sustituido con un sustituyente seleccionado de

(a) un grupo fenilo opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor), y

(b) un grupo alquenilo $C_{2–6}$ (por ejemplo, propen–2–ilo),

(3) un anillo pirazol además sustituido con un grupo fenilo,

(4) un anillo tiazol además sustituido con un grupo fenilo opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor),

(5) un anillo piperidina además sustituido con un grupo fenilo, o

(6) un anillo dibenzofurano.

[0099]

El anillo B es, con preferencia particular,

(1) un anillo benceno además sustituido con 1 ó 2 sustituyentes seleccionados de

(a) un átomo de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor), y

(b) un grupo fenilo opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de

(i) un átomo de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor, un átomo de cloro), y

(ii) un grupo alquilo $C_{1–6}$ (por ejemplo, metilo),

(2) un anillo piridina además sustituido con un grupo fenilo opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor),

(3) un anillo tiazol además sustituido con un grupo fenilo opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor), o

(4) un anillo piperidina además sustituido con un grupo fenilo.

[0100]

Como otra forma de realización, el anillo B es, con preferencia,

(1) un anillo hidrocarbonado $C_{6–14}$ aromático también opcionalmente sustituido (por ejemplo, benceno, naftaleno),

(2) un heterociclo aromático de 5 a 14 miembros opcionalmente sustituido (con preferencia, un heterociclo aromático monocíclico de 5 a 6 miembros (por ejemplo, piridina, pirazol, tiazol, oxazol), un heterociclo aromático policíclico fusionado de 8 a 14 miembros (con preferencia, bi– o tricíclico) (por ejemplo, benzofurano)), o

(3) un heterociclo no aromático de 3 a 14 miembros también opcionalmente sustituido (con preferencia, un heterociclo no aromático monocíclico de 3 a 8 miembros (por ejemplo, pirrolidina, piperidina), un heterociclo no aromático policíclico fusionado de 9 a 14 miembros (con preferencia, bi– o tricíclico) (por ejemplo, dibenzofurano)).

[0101]

En esta forma de realización, el anillo B es, con mayor preferencia,

(1) un anillo hidrocarbonado $C_{6–14}$ aromático (por ejemplo, benceno, naftaleno) también opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de

(a) un átomo de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor, un átomo de cloro, un átomo de bromo, un átomo de yodo),

(b) un grupo alquilo $C_{1–6}$ (por ejemplo, metilo, isopropilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor),

(c) un grupo alquenilo $C_{2–6}$ (por ejemplo, vinilo, propen–2–ilo),

(d) un grupo mono– o di–alquil $C_{1–6}$–amino (por ejemplo, dimetilamino),

(e) un grupo tri–alquil $C_{1–6}$–sililoxi (por ejemplo, triisopropilsililoxi),

(f) un grupo arilo $C_{6–14}$ (por ejemplo, fenilo) opcionalmente sustituido con 1 a 4 sustituyentes seleccionados de

(i) un átomo de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor, un átomo de cloro),

(ii) un grupo alquilo $C_{1–6}$ (por ejemplo, metilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor), y

(iii) un grupo alcoxi $C_{1–6}$ (por ejemplo, metoxi),

(g) un grupo aril $C_{6–14}$–oxi (por ejemplo, fenoxi),

(h) un grupo aralquilo $C_{7–16}$ (por ejemplo, bencilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos alquilo $C_{1–6}$ (por ejemplo, metilo),

(i) un grupo cicloalquilo $C_{3–10}$ (por ejemplo, ciclopropilo, ciclobutilo),

(j) un grupo cicloalquenilo $C_{3–10}$ (por ejemplo, ciclopenten–1–ilo, ciclohexen–1–ilo),

(k) un grupo cicloalcoxi $C_{3–10}$ (por ejemplo, ciclohexiloxi),

(l) un grupo heterocíclico aromático de 5 a 14 miembros (con preferencia, un grupo heterocíclico aromático monocíclico de 5 a 6 miembros (por ejemplo, piridilo, tienilo, pirazolilo, pirimidinilo), un grupo heterocíclico aromático policíclico fusionado de 8 a 14 miembros (con preferencia, bi– o tricíclico) (por ejemplo, indazolilo)) opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos alquilo $C_{1–6}$ (por ejemplo, metilo), y

(m) un grupo heterocíclico no aromático de 3 a 14 miembros (con preferencia, un grupo heterocíclico no aromático monocíclico de 3 a 8 miembros (por ejemplo, pirrolidinilo), un grupo heterocíclico no aromático policíclico fusionado de 9 a 14 miembros (con preferencia, bi– o tricíclico) (por ejemplo, dihidroindolilo)),

(2) un heterociclo aromático de 5 a 14 miembros (con preferencia, un heterociclo aromático monocíclico de 5 a 6 miembros (por ejemplo, piridina, pirazol, tiazol, oxazol), un heterociclo aromático policíclico fusionado de 8 a 14 miembros (con preferencia, bi– o tricíclico) (por ejemplo, benzofurano)) también opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de

(a) un grupo arilo $C_{6–14}$ (por ejemplo, fenilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor),

(b) un grupo alquilo $C_{1–6}$ (por ejemplo, metilo, isopropilo), y

(c) un grupo alquenilo $C_{2–6}$ (por ejemplo, propen–2–ilo), o

(3) un heterociclo no aromático de 3 a 14 miembros (con preferencia, un heterociclo no aromático monocíclico de 3 a 8 miembros (por ejemplo, pirrolidina, piperidina), un heterociclo no aromático policíclico fusionado de 9 a 14 miembros (con preferencia, bi– o tricíclico) (por ejemplo, dibenzofurano)) también opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de

(a) un grupo arilo $C_{6–14}$ (por ejemplo, fenilo), y

(b) un grupo heterocíclico aromático de 5 a 14 miembros (con preferencia, un grupo heterocíclico aromático monocíclico de 5 a 6 miembros (por ejemplo, pirimidinilo)).

[0102]

En esta forma de realización, el anillo B también es, con mayor preferencia,

(1) un anillo benceno también opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de

(a) un átomo de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor, un átomo de cloro, un átomo de bromo, un átomo de yodo),

(b) un grupo alquilo $C_{1–6}$ (por ejemplo, metilo, isopropilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor),

(c) un grupo alquenilo $C_{2–6}$ (por ejemplo, vinilo, propen–2–ilo),

(d) un grupo mono– o di–alquil $C_{1–6}$–amino (por ejemplo, dimetilamino),

(e) un grupo tri–alquil $C_{1–6}$–sililoxi (por ejemplo, triisopropilsililoxi),

(f) un grupo arilo $C_{6–14}$ (por ejemplo, fenilo) opcionalmente sustituido con 1 a 4 sustituyentes seleccionados de

(i) un átomo de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor, un átomo de cloro),

(ii) un grupo alquilo $C_{1–6}$ (por ejemplo, metilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor), y

(iii) un grupo alcoxi $C_{1–6}$ (por ejemplo, metoxi),

(g) un grupo aril $C_{6–14}$–oxi (por ejemplo, fenoxi),

(h) un grupo aralquilo $C_{7–16}$ (por ejemplo, bencilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos alquilo $C_{1–6}$ (por ejemplo, metilo),

(i) un grupo cicloalquilo $C_{3–10}$ (por ejemplo, ciclopropilo, ciclobutilo),

(j) un grupo cicloalquenilo $C_{3–10}$ (por ejemplo, ciclopenten–1–ilo, ciclohexen–1–ilo),

(k) un grupo cicloalcoxi $C_{3–10}$ (por ejemplo, ciclohexiloxi),

(l) un grupo heterocíclico aromático de 5 a 14 miembros (con preferencia, un grupo heterocíclico aromático monocíclico de 5 a 6 miembros (por ejemplo, piridilo, tienilo, pirazolilo, pirimidinilo), un grupo heterocíclico aromático policíclico fusionado de 8 a 14 miembros (con preferencia, bi– o tricíclico) (por ejemplo, indazolilo)) opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos alquilo $C_{1–6}$ (por ejemplo, metilo), y

(m) un grupo heterocíclico no aromático de 3 a 14 miembros (con preferencia, un grupo heterocíclico no aromático monocíclico de 3 a 8 miembros (por ejemplo, pirrolidinilo), un grupo heterocíclico no aromático policíclico fusionado de 9 a 14 miembros (con preferencia, bi– o tricíclico) (por ejemplo, dihidroindolilo)),

(2) un anillo naftaleno,

(3) un anillo piridina también opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de

(a) un grupo arilo $C_{6–14}$ (por ejemplo, fenilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor),

(b) un grupo alquilo $C_{1–6}$ (por ejemplo, isopropilo), y

(c) un grupo alquenilo $C_{2–6}$ (por ejemplo, propen–2–ilo),

(4) un anillo pirazol también opcionalmente sustituido con 1 ó 2 grupos arilo $C_{6–14}$ (por ejemplo, fenilo),

(5) un anillo tiazol también opcionalmente sustituido con 1 ó 2 sustituyentes seleccionados de

(a) un grupo arilo $C_{6–14}$ (por ejemplo, fenilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor), y

(b) un grupo alquilo $C_{1–6}$ (por ejemplo, metilo),

(6) un anillo oxazol también opcionalmente sustituido con 1 ó 2 grupos arilo $C_{6–14}$ (por ejemplo, fenilo),

(7) un anillo pirrolidina también opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos arilo $C_{6–14}$ (por ejemplo, fenilo),

(8) un anillo piperidina también opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de

(a) un grupo arilo $C_{6–14}$ (por ejemplo, fenilo), y

(b) un grupo heterocíclico aromático de 5 a 14 miembros (con preferencia, un grupo heterocíclico aromático monocíclico de 5 a 6 miembros (por ejemplo, pirimidinilo)),

(9) un anillo dibenzofurano, o

(10) un anillo benzofurano también opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos alquilo $C_{1–6}$ (por ejemplo, isopropilo).

[0103]

En esta forma de realización, el anillo B es, con mayor preferencia aún,

(1) un anillo benceno también opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de

(a) un átomo de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor, un átomo de cloro, un átomo de bromo, un átomo de yodo),

(b) un grupo alquilo $C_{1–6}$ (por ejemplo, metilo, isopropilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor),

(c) un grupo alquenilo $C_{2–6}$ (por ejemplo, vinilo, propen–2–ilo),

(d) un grupo mono– o di–alquil $C_{1–6}$–amino (por ejemplo, dimetilamino),

(e) un grupo tri–alquil $C_{1–6}$–sililoxi (por ejemplo, triisopropilsililoxi),

(f) un grupo fenilo opcionalmente sustituido con 1 a 4 sustituyentes seleccionados de

(i) un átomo de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor, un átomo de cloro),

(ii) un grupo alquilo $C_{1–6}$ (por ejemplo, metilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor), y

(iii) un grupo alcoxi $C_{1–6}$ (por ejemplo, metoxi),

(g) un grupo fenoxi,

(h) un grupo bencilo opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos alquilo $C_{1–6}$ (por ejemplo, metilo),

(i) un grupo cicloalquilo $C_{3–6}$ (por ejemplo, ciclopropilo, ciclobutilo),

(j) un grupo cicloalquenilo $C_{3–6}$ (por ejemplo, ciclopenten–1–ilo, ciclohexen–1–ilo),

(k) un grupo cicloalcoxi $C_{3–6}$ (por ejemplo, ciclohexiloxi),

(l) un grupo piridilo,

(m) un grupo tienilo,

(n) un grupo pirimidinilo,

(o) un grupo pirazolilo opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos alquilo $C_{1–6}$ (por ejemplo, metilo),

(p) un grupo indazolilo opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos alquilo $C_{1–6}$ (por ejemplo, metilo),

(q) un grupo pirrolidinilo, y

(r) un grupo dihidroindolilo,

(2) un anillo naftaleno,

(3) un anillo piridina también opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de

(a) un grupo fenilo opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor),

(b) un grupo alquilo $C_{1–6}$ (por ejemplo, isopropilo), y

(c) un grupo alquenilo $C_{2–6}$ (por ejemplo, propen–2–ilo),

(4) un anillo pirazol también opcionalmente sustituido con 1 ó 2 grupos fenilo,

(5) un anillo tiazol también opcionalmente sustituido con 1 ó 2 sustituyentes seleccionados de

(a) un grupo fenilo opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor), y

(b) un grupo alquilo $C_{1–6}$ (por ejemplo, metilo),

(6) un anillo oxazol también opcionalmente sustituido con 1 ó 2 grupos fenilo,

(7) un anillo pirrolidina también opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos fenilo,

(8) un anillo piperidina también opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de

(a) un grupo fenilo, y

(b) un grupo pirimidinilo,

(9) un anillo dibenzofurano, o

(10) un anillo benzofurano también opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos alquilo $C_{1–6}$ (por ejemplo, isopropilo).

[0104]

En esta forma de realización, el anillo B es, con mayor preferencia aún,

(1) un anillo benceno además sustituido con 1 ó 2 sustituyentes seleccionados de

(a) un átomo de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor),

(b) un grupo alquenilo $C_{2–6}$ (por ejemplo, propen–2–ilo),

(c) un grupo tri–alquil $C_{1–6}$–sililoxi (por ejemplo, triisopropilsililoxi),

(d) un grupo fenilo opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de

(i) un átomo de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor, un átomo de cloro), y

(ii) un grupo alquilo $C_{1–6}$ (por ejemplo, metilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor),

(e) un grupo fenoxi,

(f) un grupo bencilo opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos alquilo $C_{1–6}$ (por ejemplo, metilo),

(g) un grupo cicloalquilo $C_{3–6}$ (por ejemplo, ciclobutilo),

(h) un grupo cicloalcoxi $C_{3–6}$ (por ejemplo, ciclohexiloxi),

(i) un grupo tienilo,

(j) un grupo indazolilo opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos alquilo $C_{1–6}$ (por ejemplo, metilo), y

(k) un grupo pirrolidinilo,

(2) un anillo piridina además sustituido con un sustituyente seleccionado de

(a) un grupo fenilo opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor), y

(b) un grupo alquenilo $C_{2–6}$ (por ejemplo, propen–2–ilo),

(3) un anillo pirazol además sustituido con un grupo fenilo,

(4) un anillo tiazol además sustituido con un grupo fenilo opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor),

(5) un anillo piperidina además sustituido con un grupo fenilo, o

(6) un anillo dibenzofurano.

[0105]

Como otra forma de realización, el anillo B es con preferencia, un anillo además sustituido con

(a) un grupo arilo $C_{6–14}$ opcionalmente sustituido,

(b) un grupo aril $C_{6–14}$–oxi opcionalmente sustituido,

(c) un grupo aralquilo $C_{7–16}$ opcionalmente sustituido,

(d) un grupo cicloalquilo $C_{3–10}$ opcionalmente sustituido,

(e) un grupo cicloalquenilo $C_{3–10}$ opcionalmente sustituido,

(f) un grupo cicloalcoxi $C_{3–10}$ opcionalmente sustituido,

(g) un grupo heterocíclico de 5 a 14 miembros aromático opcionalmente sustituido o

(h) un grupo heterocíclico de 3 a 14 miembros no aromático opcionalmente sustituido y

que opcionalmente tienen sustituyentes adicionales.

[0106]

En esta forma de realización, el anillo B es, con mayor preferencia,

(1) un anillo hidrocarbonado $C_{6–14}$ aromático (por ejemplo, benceno) además sustituido con

(a) un grupo arilo $C_{6–14}$ opcionalmente sustituido (por ejemplo, fenilo),

(b) un grupo aril $C_{6–14}$–oxi opcionalmente sustituido (por ejemplo, fenoxi),

(c) un grupo aralquilo $C_{7–16}$ opcionalmente sustituido (por ejemplo, bencilo),

(d) un grupo cicloalquilo $C_{3–10}$ opcionalmente sustituido (por ejemplo, ciclopropilo, ciclobutilo),

(e) un grupo cicloalquenilo $C_{3–10}$ opcionalmente sustituido (por ejemplo, ciclopenten–1–ilo, ciclohexen–1–ilo),

(f) un grupo cicloalcoxi $C_{3–10}$ opcionalmente sustituido (por ejemplo, ciclohexiloxi),

(g) un grupo heterocíclico aromático de 5 a 14 miembros opcionalmente sustituido (con preferencia, un grupo heterocíclico aromático monocíclico de 5 a 6 miembros (por ejemplo, piridilo, tienilo, pirazolilo, pirimidinilo), un grupo heterocíclico aromático policíclico fusionado de 8 a 14 miembros (con preferencia, bi– o tricíclico) (por ejemplo, indazolilo)), o

(h) un grupo heterocíclico de 3 a 14 miembros no aromático opcionalmente sustituido (con preferencia, un grupo heterocíclico no aromático monocíclico de 3 a 8 miembros (por ejemplo, pirrolidinilo), un grupo heterocíclico no aromático policíclico fusionado de 9 a 14 miembros (con preferencia, bi– o tricíclico) (por ejemplo, dihidroindolilo)), y

que opcionalmente tienen sustituyentes adicionales,

(2) un heterociclo aromático de 5 a 14 miembros (con preferencia, un heterociclo aromático monocíclico de 5 a 6 miembros (por ejemplo, piridina, pirazol, tiazol, oxazol)) además sustituido con un grupo arilo $C_{6–14}$ opcionalmente sustituido (por ejemplo, fenilo) y

que opcionalmente tienen sustituyentes adicionales, o

(3) un heterociclo no aromático de 3 a 14 miembros (con preferencia, un heterociclo no aromático monocíclico de 3 a 8 miembros (por ejemplo, pirrolidina, piperidina)) además sustituido con

(a) un grupo arilo $C_{6–14}$ opcionalmente sustituido (por ejemplo, fenilo), o

(b) un grupo heterocíclico aromático de 5 a 14 miembros opcionalmente sustituido (con preferencia, un grupo heterocíclico aromático monocíclico de 5 a 6 miembros (por ejemplo, pirimidinilo)).

[0107]

En esta forma de realización, el anillo B también es, con mayor preferencia,

(1) un anillo hidrocarbonado $C_{6–14}$ aromático (por ejemplo, benceno)

también sustituido con

(a) un grupo arilo $C_{6–14}$ (por ejemplo, fenilo) opcionalmente sustituido con 1 a 4 sustituyentes seleccionados de

(i) un átomo de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor, un átomo de cloro),

(ii) un grupo alquilo $C_{1–6}$ (por ejemplo, metilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor), y

(iii) un grupo alcoxi $C_{1–6}$ (por ejemplo, metoxi),

(b) un grupo aril $C_{6–14}$–oxi (por ejemplo, fenoxi),

(c) un grupo aralquilo $C_{7–16}$ (por ejemplo, bencilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos alquilo $C_{1–6}$ (por ejemplo, metilo),

(d) un grupo cicloalquilo $C_{3–10}$ (por ejemplo, ciclopropilo, ciclobutilo),

(e) un grupo cicloalquenilo $C_{3–10}$ (por ejemplo, ciclopenten–1–ilo, ciclohexen–1–ilo),

(f) un grupo cicloalcoxi $C_{3–10}$ (por ejemplo, ciclohexiloxi),

(g) un grupo heterocíclico aromático de 5 a 14 miembros (con preferencia, un grupo heterocíclico aromático monocíclico de 5 a 6 miembros (por ejemplo, piridilo, tienilo, pirazolilo, pirimidinilo), un grupo heterocíclico aromático policíclico fusionado de 8 a 14 miembros (con preferencia, bi– o tricíclico) (por ejemplo, indazolilo)) opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos alquilo $C_{1–6}$ (por ejemplo, metilo), o

(h) un grupo heterocíclico no aromático de 3 a 14 miembros (con preferencia, un grupo heterocíclico no aromático monocíclico de 3 a 8 miembros (por ejemplo, pirrolidinilo), un grupo heterocíclico no aromático policíclico fusionado de 9 a 14 miembros (con preferencia, bi– o tricíclico) (por ejemplo, dihidroindolilo)) y

también opcionalmente sustituido con 1 ó 2 sustituyentes seleccionados de

(i) un átomo de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor) y

(j) un grupo alquilo $C_{1–6}$ (por ejemplo, metilo),

(2) un heterociclo aromático de 5 a 14 miembros (con preferencia, un heterociclo aromático monocíclico de 5 a 6 miembros (por ejemplo, piridina, pirazol, tiazol, oxazol)) además sustituido con un grupo arilo $C_{6–14}$ (por ejemplo, fenilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor) y
también opcionalmente sustituido con 1 ó 2 grupos alquilo $C_{1–6}$ (por ejemplo, metilo), o
(3) un heterociclo no aromático de 3 a 14 miembros (con preferencia, un heterociclo no aromático monocíclico de 3 a 8 miembros (por ejemplo, pirrolidina, piperidina)) además sustituido con

(a) un grupo arilo $C_{6–14}$ (por ejemplo, fenilo), o

(b) un grupo heterocíclico aromático de 5 a 14 miembros (con preferencia, un grupo heterocíclico aromático monocíclico de 5 a 6 miembros (por ejemplo, pirimidinilo)).

[0108]

En esta forma de realización, el anillo B es, con mayor preferencia aún,
(1) un anillo benceno
también sustituido con

(a) un grupo arilo $C_{6–14}$ (por ejemplo, fenilo) opcionalmente sustituido con 1 a 4 sustituyentes seleccionados de

(i) un átomo de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor, un átomo de cloro),

(ii) un grupo alquilo $C_{1–6}$ (por ejemplo, metilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor), y

(iii) un grupo alcoxi $C_{1–6}$ (por ejemplo, metoxi),

(b) un grupo aril $C_{6–14}$–oxi (por ejemplo, fenoxi),

(c) un grupo aralquilo $C_{7–16}$ (por ejemplo, bencilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos alquilo $C_{1–6}$ (por ejemplo, metilo),

(d) un grupo cicloalquilo $C_{3–10}$ (por ejemplo, ciclopropilo, ciclobutilo),

(e) un grupo cicloalquenilo $C_{3–10}$ (por ejemplo, ciclopenten–1–ilo, ciclohexen–1–ilo),

(f) un grupo cicloalcoxi $C_{3–10}$ (por ejemplo, ciclohexiloxi),

(g) un grupo heterocíclico aromático de 5 a 14 miembros (con preferencia, un grupo heterocíclico aromático monocíclico de 5 a 6 miembros (por ejemplo, piridilo, tienilo, pirazolilo, pirimidinilo), un grupo heterocíclico aromático policíclico fusionado de 8 a 14 miembros (con preferencia, bi– o tricíclico) (por ejemplo, indazolilo)) opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos alquilo $C_{1–6}$ (por ejemplo, metilo) o

(h) un grupo heterocíclico no aromático de 3 a 14 miembros (con preferencia, un grupo heterocíclico no aromático monocíclico de 3 a 8 miembros (por ejemplo, pirrolidinilo), un grupo heterocíclico no aromático policíclico fusionado de 9 a 14 miembros (con preferencia, bi– o tricíclico) (por ejemplo, dihidroindolilo)) y

también opcionalmente sustituido con 1 ó 2 sustituyentes seleccionados de

(i) un átomo de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor) y

(j) un grupo alquilo $C_{1–6}$ (por ejemplo, metilo),

(2) un anillo piridina además sustituido con un grupo arilo $C_{6–14}$ (por ejemplo, fenilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor),

(3) un anillo pirazol además sustituido con un grupo arilo $C_{6–14}$ (por ejemplo, fenilo),

(4) un anillo tiazol

además sustituido con un grupo arilo $C_{6–14}$ (por ejemplo, fenilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor), y

también opcionalmente sustituido con un grupo alquilo $C_{1–6}$ (por ejemplo, metilo),

(5) un anillo oxazol además sustituido con un grupo arilo $C_{6–14}$ (por ejemplo, fenilo),

(6) un anillo pirrolidina además sustituido con un grupo arilo $C_{6–14}$ (por ejemplo, fenilo), o

(7) un anillo piperidina también sustituido con

(a) un grupo arilo $C_{6–14}$ (por ejemplo, fenilo), y

(b) un grupo heterocíclico aromático de 5 a 14 miembros (con preferencia, un grupo heterocíclico aromático monocíclico de 5 a 6 miembros (por ejemplo, pirimidinilo)).

[0109]

En esta forma de realización, el anillo B es, con mayor preferencia aún,

(1) un anillo benceno

además sustituido con

(a) un grupo fenilo opcionalmente sustituido con 1 a 4 sustituyentes seleccionados de

(i) un átomo de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor, un átomo de cloro),

(ii) un grupo alquilo $C_{1–6}$ (por ejemplo, metilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor), y

(iii) un grupo alcoxi $C_{1–6}$ (por ejemplo, metoxi),

(b) un grupo fenoxi,

(c) un grupo bencilo opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos alquilo $C_{1–6}$ (por ejemplo, metilo),

(d) un grupo cicloalquilo $C_{3–6}$ (por ejemplo, ciclopropilo, ciclobutilo),

(e) un grupo cicloalquenilo $C_{3–6}$ (por ejemplo, ciclopenten–1–ilo, ciclohexen–1–ilo),

(f) un grupo cicloalcoxi $C_{3–6}$ (por ejemplo, ciclohexiloxi),

(g) un grupo piridilo,

(h) un grupo tienilo,

(i) un grupo pirimidinilo,

(j) un grupo pirazolilo opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos alquilo $C_{1–6}$ (por ejemplo, metilo),

(k) un grupo indazolilo opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos alquilo $C_{1–6}$ (por ejemplo, metilo),

(l) un grupo pirrolidinilo o

(m) un grupo dihidroindolilo y

también opcionalmente sustituido con 1 ó 2 sustituyentes seleccionados de

(o) un átomo de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor) y

(p) un grupo alquilo $C_{1–6}$ (por ejemplo, metilo),

(2) un anillo piridina además sustituido con un grupo fenilo opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor),

(3) un anillo pirazol además sustituido con un grupo fenilo,

(4) un anillo tiazol

además sustituido con un grupo fenilo opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor), y

también opcionalmente sustituido con un grupo alquilo $C_{1–6}$ (por ejemplo, metilo),

(5) un anillo oxazol además sustituido con un grupo fenilo,

(6) un anillo pirrolidina además sustituido con un grupo fenilo, o

(7) un anillo piperidina además sustituido con

(a) un grupo fenilo, o

(b) un grupo pirimidinilo.

[0110]

En esta forma de realización, el anillo B es, con mayor preferencia aún,

(1) un anillo benceno

además sustituido con

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

(i) un átomo de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor, un átomo de cloro), y

(ii) un grupo alquilo $C_{1–6}$ (por ejemplo, metilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor),

(b) un grupo fenoxi,

(c) un grupo bencilo opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos alquilo $C_{1–6}$ (por ejemplo, metilo),

(d) un grupo cicloalquilo $C_{3–6}$ (por ejemplo, ciclobutilo),

(e) un grupo cicloalcoxi $C_{3–6}$ (por ejemplo, ciclohexiloxi),

(f) un grupo tienilo,

(g) un grupo indazolilo opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos alquilo $C_{1–6}$ (por ejemplo, metilo), o

(h) un grupo pirrolidinilo y

también opcionalmente sustituido con un átomo de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor),

(2) un anillo piridina además sustituido con un grupo fenilo opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor),

(3) un anillo pirazol además sustituido con un grupo fenilo,

(4) un anillo tiazol además sustituido con un grupo fenilo opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor), o

(5) un anillo piperidina además sustituido con un grupo fenilo.

[0111]

En esta forma de realización, el anillo B es, con preferencia particular,

(1) un anillo benceno

además sustituido con un grupo fenilo opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de

(i) un átomo de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor, un átomo de cloro), y

(ii) un grupo alquilo $C_{1–6}$ (por ejemplo, metilo) y

también opcionalmente sustituido con un átomo de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor),

(2) un anillo piridina además sustituido con un grupo fenilo opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor),

(3) un anillo tiazol además sustituido con un grupo fenilo opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor), o

(4) un anillo piperidina además sustituido con un grupo fenilo.

[0112]

En esta forma de realización, el anillo B es, con máxima preferencia, un anillo benceno

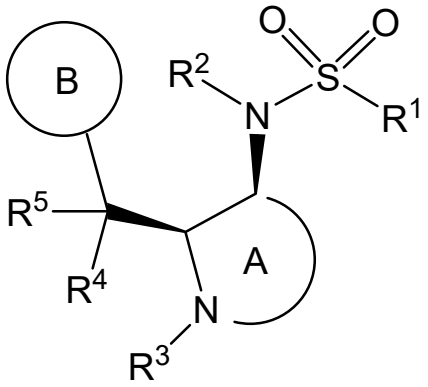
además sustituido con un grupo fenilo opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor) y

también opcionalmente sustituido con un átomo de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor).

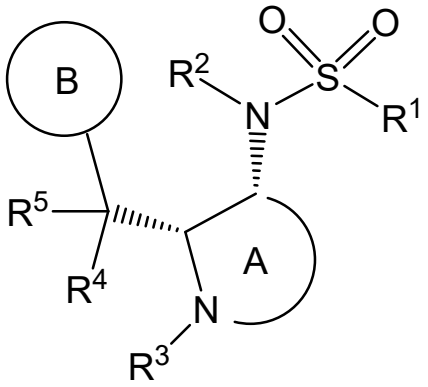
[0113]

Respecto del anillo A del compuesto (I), la configuración a base del átomo de carbono al que está unido $–NR^2SO_2R^1$ y el átomo de carbono al que $–CR^4R^5$–anillo B está unido (por ejemplo, cuando el anillo A es un anillo pirrolidina o un anillo piperidina, la configuración a base de las posiciones 2 y 3) es, con preferencia, la forma cis. Es decir, el compuesto (I) está representado, con preferencia, por la fórmula (IA) o (IB):

[0114]



(IA)



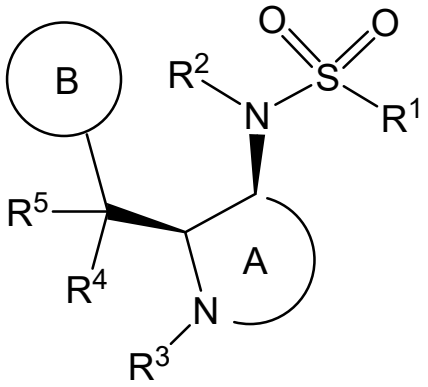
(IB)

[0115]

en donde cada símbolo es como se definió con anterioridad,

con mayor preferencia, representado por la fórmula (IA):

[0116]



(IA)

[0117]

en donde cada símbolo es como se definió con anterioridad.

[0118]

Los ejemplos preferidos del compuesto (I) incluyen los siguientes compuestos. Estos compuestos están representados, con preferencia, por la fórmula (IA) o (IB) anterior, con mayor preferencia, representado por la fórmula (IA).

[Compuesto A–1]

Compuesto (I), en donde

R^1 es

(1) un grupo alquilo $C_{1–6}$ opcionalmente sustituido (por ejemplo, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo),

(2) un grupo alquenilo $C_{2–6}$ opcionalmente sustituido (por ejemplo, vinilo, alilo),

(3) un grupo cicloalquilo $C_{3–10}$ opcionalmente sustituido (por ejemplo, ciclopropilo),

(4) un grupo mono– o di–alquil $C_{1–6}$–amino opcionalmente sustituido (por ejemplo, dimetilamino), o

(5) un grupo heterocíclico de 3 a 14 miembros no aromático opcionalmente sustituido (con preferencia, un grupo heterocíclico no aromático monocíclico de 3 a 8 miembros (por ejemplo, oxetanilo));

R^2 es un átomo de hidrógeno;

R^3 es

(1) un átomo de hidrógeno,

(2) un grupo alcoxi $C_{1–6}$–carbonilo opcionalmente sustituido (por ejemplo, metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, propoxicarbonilo, isopropoxicarbonilo, butoxicarbonilo, isobutoxicarbonilo, sec–butoxicarbonilo, ter–butoxicarbonilo, 1,2–dimetilpropoxicarbonilo),

(3) un grupo alquil $C_{1–6}$–carbonilo opcionalmente sustituido (por ejemplo, acetilo, propanoílo, 2–metilpropanoílo, butanoílo, 2–metilbutanoílo, 3–metilbutanoílo, pivaloílo),

(4) un grupo mono– o di–alquil $C_{1–6}$–carbamoílo opcionalmente sustituido (por ejemplo, dimetilcarbamoílo, etilcarbamoílo, N–etil–N–metilcarbamoílo),

(5) un grupo cicloalquil $C_{3–10}$–carbonilo opcionalmente sustituido (el cicloalquilo $C_{3–10}$ en el grupo cicloalquil $C_{3–10}$–carbonilo puede ser un grupo de anillo en puente, por ejemplo, ciclopropilcarbonilo, ciclobutilcarbonilo, ciclopentilcarbonilo, biciclo[1,1,1]pentilcarbonilo),

(6) un grupo cicloalcoxi $C_{3–10}$–carbonilo opcionalmente sustituido (por ejemplo, ciclopropoxicarbonilo, ciclobutiloxicarbonilo, ciclopentiloxicarbonilo, ciclohexiloxicarbonilo),

(7) un grupo heterociclilcarbonilo no aromático de 3 a 14 miembros opcionalmente sustituido (con preferencia, un grupo heterociclilcarbonilo no aromático monocíclico de 3 a 8 miembros (el heterociclo no aromático en el grupo heterociclilcarbonilo no aromático puede ser un anillo espiro, por ejemplo, oxetanilcarbonilo, azetidinilcarbonilo, 5–azaespiro[2,3]hexilcarbonilo)),

(8) un grupo heterocicliloxicarbonilo no aromático de 3 a 14 miembros opcionalmente sustituido (con preferencia, un grupo heterocicliloxicarbonilo no aromático monocíclico de 3 a 8 miembros (por ejemplo, oxetaniloxicarbonilo, tetrahidrofuriloxicarbonilo, tetrahidropiraniloxicarbonilo)),

(9) un grupo aril $C_{6–14}$–oxi–carbonilo opcionalmente sustituido (por ejemplo, fenoxicarbonilo), o

(10) un grupo aralquil $C_{7–16}$–oxi–carbonilo opcionalmente sustituido (por ejemplo, benciloxicarbonilo);

R^4 y R^5 son cada uno, de modo independiente, un átomo de hidrógeno o un átomo de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor);

el anillo A es

(1) un anillo pirrolidina también opcionalmente sustituido,

(2) un anillo piperidina también opcionalmente sustituido, o

(3) un anillo azetidina también opcionalmente sustituido; y

el anillo B es

(1) un anillo hidrocarbonado $C_{6–14}$ aromático también opcionalmente sustituido (por ejemplo, benceno, naftaleno),

(2) un heterociclo aromático de 5 a 14 miembros opcionalmente sustituido (con preferencia, un heterociclo aromático monocíclico de 5 a 6 miembros (por ejemplo, piridina, pirazol, tiazol, oxazol)) o

(3) un heterociclo no aromático de 3 a 14 miembros también opcionalmente sustituido (con preferencia, un heterociclo no aromático monocíclico de 3 a 8 miembros (por ejemplo, pirrolidina, piperidina), un heterociclo no aromático policíclico fusionado de 9 a 14 miembros (con preferencia, bi– o tricíclico) (por ejemplo, dibenzofurano)).

[0119]

[Compuesto B–1]

Compuesto (I), en donde

R^1 es

(1) un grupo alquilo $C_{1–6}$ (por ejemplo, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de

(a) un átomo de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor, un átomo de cloro),

(b) un grupo ciano,

(c) un grupo hidroxi, y

(d) un grupo alcoxi $C_{1–6}$ (por ejemplo, metoxi),

(2) un grupo alquenilo $C_{2–6}$ (por ejemplo, vinilo, alilo),

(3) un grupo cicloalquilo $C_{3–10}$ (por ejemplo, ciclopropilo),

(4) un grupo mono– o di–alquil $C_{1–6}$–amino (por ejemplo, dimetilamino), o

(5) un grupo heterocíclico no aromático de 3 a 14 miembros (con preferencia, un grupo heterocíclico no aromático monocíclico de 3 a 8 miembros (por ejemplo, oxetanilo));

R^2 es un átomo de hidrógeno;

R^3 es

(1) un átomo de hidrógeno,

(2) un grupo alcoxi $C_{1–6}$–carbonilo (por ejemplo, metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, propoxicarbonilo, isopropoxicarbonilo, butoxicarbonilo, isobutoxicarbonilo, sec–butoxicarbonilo, ter–butoxicarbonilo, 1,2–dimetilpropoxicarbonilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de

(a) un átomo de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor),

(b) un grupo alcoxi $C_{1–6}$ (por ejemplo, metoxi),

(c) un grupo cicloalquilo $C_{3–10}$ (por ejemplo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de

(i) un átomo de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor), y

(ii) un grupo alquilo $C_{1–6}$ (por ejemplo, metilo), y

(d) un grupo heterocíclico no aromático de 3 a 14 miembros (con preferencia, un grupo heterocíclico no aromático monocíclico de 3 a 8 miembros (por ejemplo, oxetanilo, tetrahidrofurilo)),

(3) un grupo alquil $C_{1–6}$–carbonilo (por ejemplo, acetilo, propanoílo, 2–metilpropanoílo, butanoílo, 2–metilbutanoílo, 3–metilbutanoílo, pivaloílo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de

(a) un átomo de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor), y

(b) un grupo cicloalquilo $C_{3–10}$ (por ejemplo, ciclopropilo),

(4) un grupo mono– o di–alquil $C_{1–6}$–carbamoílo (por ejemplo, dimetilcarbamoílo, etilcarbamoílo, N–etil–N–metilcarbamoílo),

(5) un grupo cicloalquil $C_{3–10}$–carbonilo (el cicloalquilo $C_{3–10}$ en el grupo cicloalquil $C_{3–10}$–carbonilo puede ser un grupo de anillo en puente, por ejemplo, ciclopropilcarbonilo, ciclobutilcarbonilo, ciclopentilcarbonilo, biciclo[1,1,1]pentilcarbonilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de

(a) un átomo de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor),

(b) un grupo alquilo $C_{1–6}$ (por ejemplo, metilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor),

(c) un grupo hidroxi,

(d) un grupo alcoxi $C_{1–6}$ (por ejemplo, metoxi), y

(e) un grupo ciano,

(6) un grupo cicloalcoxi $C_{3–10}$–carbonilo (por ejemplo, ciclopropoxicarbonilo, ciclobutiloxicarbonilo, ciclopentiloxicarbonilo, ciclohexiloxicarbonilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de

(a) un átomo de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor), y

(b) un grupo alquilo $C_{1–6}$ (por ejemplo, metilo),

(7) un grupo heterociclilcarbonilo no aromático de 3 a 14 miembros (con preferencia, un grupo heterociclilcarbonilo no aromático monocíclico de 3 a 8 miembros (el heterociclo no aromático en el grupo heterociclilcarbonilo no aromático puede ser un anillo espiro, por ejemplo, oxetanilcarbonilo, azetidinilcarbonilo, 5–azaespiro[2,3]hexilcarbonilo)) opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de

(a) un átomo de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor), y

(b) un grupo alquilo $C_{1–6}$ (por ejemplo, metilo),

(8) un grupo heterocicliloxicarbonilo no aromático de 3 a 14 miembros (con preferencia, un grupo heterocicliloxicarbonilo no aromático monocíclico de 3 a 8 miembros (por ejemplo, oxetaniloxicarbonilo, tetrahidrofuriloxicarbonilo, tetrahidropiraniloxicarbonilo)),

(9) un grupo aril $C_{6–14}$–oxicarbonilo (por ejemplo, fenoxicarbonilo), o

(10) un grupo aralquil $C_{7–16}$–oxi–carbonilo (por ejemplo, benciloxicarbonilo);

R^4 y R^5 son cada uno, de modo independiente, un átomo de hidrógeno o un átomo de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor);

anillo A es

(1) un anillo pirrolidina,

(2) un anillo piperidina, o

(3) un anillo azetidina y

anillo B es

(1) un anillo hidrocarbonado $C_{6–14}$ aromático (por ejemplo, benceno, naftaleno) también opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de

(a) un átomo de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor, un átomo de cloro, un átomo de bromo, un átomo de yodo),

(b) un grupo alquilo $C_{1–6}$ (por ejemplo, metilo, isopropilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor),

(c) un grupo alquenilo $C_{2–6}$ (por ejemplo, vinilo, propen–2–ilo),

(d) un grupo mono– o di–alquil $C_{1–6}$–amino (por ejemplo, dimetilamino),

(e) un grupo tri–alquil $C_{1–6}$–sililoxi (por ejemplo, triisopropilsililoxi),

(f) un grupo arilo $C_{6–14}$ (por ejemplo, fenilo) opcionalmente sustituido con 1 a 4 sustituyentes seleccionados de

(i) un átomo de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor, un átomo de cloro),

(ii) un grupo alquilo $C_{1–6}$ (por ejemplo, metilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor), y

(iii) un grupo alcoxi $C_{1–6}$ (por ejemplo, metoxi),

(g) un grupo aril $C_{6–14}$–oxi (por ejemplo, fenoxi),

(h) un grupo aralquilo $C_{7–16}$ (por ejemplo, bencilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos alquilo $C_{1–6}$ (por ejemplo, metilo),

(i) un grupo cicloalquilo $C_{3–10}$ (por ejemplo, ciclopropilo, ciclobutilo),

(j) un grupo cicloalquenilo $C_{3–10}$ (por ejemplo, ciclopenten–1–ilo, ciclohexen–1–ilo),

(k) un grupo cicloalcoxi $C_{3–10}$ (por ejemplo, ciclohexiloxi),

(l) un grupo heterocíclico aromático de 5 a 14 miembros (con preferencia, un grupo heterocíclico aromático monocíclico de 5 a 6 miembros (por ejemplo, piridilo, tienilo, pirazolilo, pirimidinilo), un grupo heterocíclico aromático policíclico fusionado de 8 a

14 miembros (con preferencia, bi– o tricíclico) (por ejemplo, indazolilo)) opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos alquilo $C_{1–6}$ (por ejemplo, metilo), y

(m) un grupo heterocíclico no aromático de 3 a 14 miembros (con preferencia, un grupo heterocíclico no aromático monocíclico de 3 a 8 miembros (por ejemplo, pirrolidinilo), un grupo heterocíclico no aromático policíclico fusionado de 9 a 14 miembros (con preferencia, bi– o tricíclico) (por ejemplo, dihidroindolilo)),

(2) un heterociclo aromático de 5 a 14 miembros (con preferencia, un heterociclo aromático monocíclico de 5 a 6 miembros (por ejemplo, piridina, pirazol, tiazol, oxazol)) también opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de

(a) un grupo arilo $C_{6–14}$ (por ejemplo, fenilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor),

(b) un grupo alquilo $C_{1–6}$ (por ejemplo, metilo, isopropilo), y

(c) un grupo alquenilo $C_{2–6}$ (por ejemplo, propen–2–ilo), o

(3) un heterociclo no aromático de 3 a 14 miembros (con preferencia, un heterociclo no aromático monocíclico de 3 a 8 miembros (por ejemplo, pirrolidina, piperidina), un heterociclo no aromático policíclico fusionado de 9 a 14 miembros (con preferencia, bi– o tricíclico) (por ejemplo, dibenzofurano)) también opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de

(a) un grupo arilo $C_{6–14}$ (por ejemplo, fenilo), y

(b) un grupo heterocíclico aromático de 5 a 14 miembros (con preferencia, un grupo heterocíclico aromático monocíclico de 5 a 6 miembros (por ejemplo, pirimidinilo)).

[0120]

[Compuesto C–1]

El Compuesto B–1 antes mencionado, en donde

el anillo B es

(1) un anillo benceno también opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de

(a) un átomo de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor, un átomo de cloro, un átomo de bromo, un átomo de yodo),

(b) un grupo alquilo $C_{1–6}$ (por ejemplo, metilo, isopropilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor),

(c) un grupo alquenilo $C_{2–6}$ (por ejemplo, vinilo, propen–2–ilo),

(d) un grupo mono– o di–alquil $C_{1–6}$–amino (por ejemplo, dimetilamino),

(e) un grupo tri–alquil $C_{1–6}$–sililoxi (por ejemplo, triisopropilsililoxi),

(f) un grupo arilo $C_{6–14}$ (por ejemplo, fenilo) opcionalmente sustituido con 1 a 4 sustituyentes seleccionados de

(i) un átomo de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor, un átomo de cloro),

(ii) un grupo alquilo $C_{1–6}$ (por ejemplo, metilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor), y

(iii) un grupo alcoxi $C_{1–6}$ (por ejemplo, metoxi),

(g) un grupo aril $C_{6–14}$–oxi (por ejemplo, fenoxi),

(h) un grupo aralquilo $C_{7–16}$ (por ejemplo, bencilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos alquilo $C_{1–6}$ (por ejemplo, metilo),

(i) un grupo cicloalquilo $C_{3–10}$ (por ejemplo, ciclopropilo, ciclobutilo),

(j) un grupo cicloalquenilo $C_{3–10}$ (por ejemplo, ciclopenten–1–ilo, ciclohexen–1–ilo),

(k) un grupo cicloalcoxi $C_{3–10}$ (por ejemplo, ciclohexiloxi),

(l) un grupo heterocíclico aromático de 5 a 14 miembros (con preferencia, un grupo heterocíclico aromático monocíclico de 5 a 6 miembros (por ejemplo, piridilo, tienilo, pirazolilo, pirimidinilo), un grupo heterocíclico aromático policíclico fusionado de 8 a 14 miembros (con preferencia, bi– o tricíclico) (por ejemplo, indazolilo)) opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos alquilo $C_{1–6}$ (por ejemplo, metilo), y

(m) un grupo heterocíclico no aromático de 3 a 14 miembros (con preferencia, un grupo heterocíclico no aromático monocíclico de 3 a 8 miembros (por ejemplo,

pirrolidinilo), un grupo heterocíclico no aromático policíclico fusionado de 9 a 14 miembros (con preferencia, bi– o tricíclico) (por ejemplo, dihidroindolilo)),

(2) un anillo naftaleno,

(3) un anillo piridina también opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de

(a) un grupo arilo $C_{6–14}$ (por ejemplo, fenilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor),

(b) un grupo alquilo $C_{1–6}$ (por ejemplo, isopropilo), y

(c) un grupo alquenilo $C_{2–6}$ (por ejemplo, propen–2–ilo),

(4) un anillo pirazol también opcionalmente sustituido con 1 ó 2 grupos arilo $C_{6–14}$ (por ejemplo, fenilo),

(5) un anillo tiazol también opcionalmente sustituido con 1 ó 2 sustituyentes seleccionados de

(a) un grupo arilo $C_{6–14}$ (por ejemplo, fenilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor), y

(b) un grupo alquilo $C_{1–6}$ (por ejemplo, metilo),

(6) un anillo oxazol también opcionalmente sustituido con 1 ó 2 grupos arilo $C_{6–14}$ (por ejemplo, fenilo),

(7) un anillo pirrolidina también opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos arilo $C_{6–14}$ (por ejemplo, fenilo),

(8) un anillo piperidina también opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de

(a) un grupo arilo $C_{6–14}$ (por ejemplo, fenilo), y

(b) un grupo heterocíclico aromático de 5 a 14 miembros (con preferencia, un grupo heterocíclico aromático monocíclico de 5 a 6 miembros (por ejemplo, pirimidinilo)), o

(9) un anillo dibenzofurano.

[0121]

[Compuesto D–1]

Compuesto (I), en donde

R^1 es

(1) un grupo alquilo $C_{1–6}$ (por ejemplo, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de

(a) un átomo de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor, un átomo de cloro),

(b) un grupo ciano,

(c) un grupo hidroxi, y

(d) un grupo alcoxi $C_{1–6}$ (por ejemplo, metoxi),

(2) un grupo alquenilo $C_{2–6}$ (por ejemplo, vinilo, alilo),

(3) un grupo cicloalquilo $C_{3–6}$ (por ejemplo, ciclopropilo),

(4) un grupo mono– o di–alquil $C_{1–6}$–amino (por ejemplo, dimetilamino), o

(5) un grupo oxetanilo;

R^2 es un átomo de hidrógeno;

R^3 es

(1) un átomo de hidrógeno,

(2) un grupo alcoxi $C_{1–6}$–carbonilo (por ejemplo, metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, propoxicarbonilo, isopropoxicarbonilo, butoxicarbonilo, isobutoxicarbonilo, sec–butoxicarbonilo, ter–butoxicarbonilo, 1,2–dimetilpropoxicarbonilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de

(a) un átomo de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor),

(b) un grupo alcoxi $C_{1–6}$ (por ejemplo, metoxi),

(c) un grupo cicloalquilo $C_{3–6}$ (por ejemplo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de

(i) un átomo de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor), y

(ii) un grupo alquilo $C_{1–6}$ (por ejemplo, metilo),

(d) un grupo oxetanilo, y

(e) un grupo tetrahidrofurilo,

(3) un grupo alquil $C_{1–6}$–carbonilo (por ejemplo, acetilo, propanoílo, 2–metilpropanoílo, butanoílo, 2–metilbutanoílo, 3–metilbutanoílo, pivaloílo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de

(a) un átomo de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor), y

(b) un grupo cicloalquilo $C_{3–6}$ (por ejemplo, ciclopropilo),

(4) un grupo mono– o di–alquil $C_{1–6}$–carbamoílo (por ejemplo, dimetilcarbamoílo, etilcarbamoílo, N–etil–N–metilcarbamoílo),

(5) un grupo cicloalquil $C_{3–6}$–carbonilo (el cicloalquilo $C_{3–6}$ en el grupo cicloalquil $C_{3–6}$–carbonilo puede ser un grupo de anillo en puente, por ejemplo, ciclopropilcarbonilo, ciclobutilcarbonilo, ciclopentilcarbonilo, biciclo[1,1,1]pentilcarbonilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de

(a) un átomo de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor),

(b) un grupo alquilo $C_{1–6}$ (por ejemplo, metilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor),

(c) un grupo hidroxi,

(d) un grupo alcoxi $C_{1–6}$ (por ejemplo, metoxi), y

(e) un grupo ciano,

(6) un grupo cicloalcoxi $C_{3–6}$–carbonilo (por ejemplo, ciclopropoxicarbonilo, ciclobutiloxicarbonilo, ciclopentiloxicarbonilo, ciclohexiloxicarbonilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de

(a) un átomo de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor), y

(b) un grupo alquilo $C_{1–6}$ (por ejemplo, metilo),

(7) un grupo oxetanilcarbonilo,

(8) un grupo azetidinilcarbonilo opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de

(a) un átomo de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor), y

(b) un grupo alquilo $C_{1–6}$ (por ejemplo, metilo),

(9) un grupo 5–azaespiro[2,3]hexilcarbonilo,

(10) un grupo oxetaniloxicarbonilo,

(11) un grupo tetrahidrofuriloxicarbonilo,

(12) un grupo tetrahidropiraniloxicarbonilo,

(13) un grupo fenoxicarbonilo o

(14) un grupo benciloxicarbonilo;

R^4 y R^5 son cada uno, de modo independiente, un átomo de hidrógeno o un átomo de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor);

el anillo A es

(1) un anillo pirrolidina,

(2) un anillo piperidina, o

(3) un anillo azetidina y

el anillo B es

(1) un anillo benceno también opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de

(a) un átomo de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor, un átomo de cloro, un átomo de bromo, un átomo de yodo),

(b) un grupo alquilo $C_{1–6}$ (por ejemplo, metilo, isopropilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor),

(c) un grupo alquenilo $C_{2–6}$ (por ejemplo, vinilo, propen–2–ilo),

(d) un grupo mono– o di–alquil $C_{1–6}$–amino (por ejemplo, dimetilamino),

(e) un grupo tri–alquil $C_{1–6}$–sililoxi (por ejemplo, triisopropilsililoxi),

(f) un grupo fenilo opcionalmente sustituido con 1 a 4 sustituyentes seleccionados de

(i) un átomo de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor, un átomo de cloro),

(ii) un grupo alquilo $C_{1–6}$ (por ejemplo, metilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor), y

(iii) un grupo alcoxi $C_{1–6}$ (por ejemplo, metoxi),

(g) un grupo fenoxi,

(h) un grupo bencilo opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos alquilo $C_{1–6}$ (por ejemplo, metilo),

(i) un grupo cicloalquilo $C_{3–6}$ (por ejemplo, ciclopropilo, ciclobutilo),

(j) un grupo cicloalquenilo $C_{3–6}$ (por ejemplo, ciclopenten–1–ilo, ciclohexen–1–ilo),

(k) un grupo cicloalcoxi $C_{3–6}$ (por ejemplo, ciclohexiloxi),

(l) un grupo piridilo,

(m) un grupo tienilo,

(n) un grupo pirimidinilo,

(o) un grupo pirazolilo opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos alquilo $C_{1–6}$ (por ejemplo, metilo),

(p) un grupo indazolilo opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos alquilo $C_{1–6}$ (por ejemplo, metilo),

(q) un grupo pirrolidinilo, y

(r) un grupo dihidroindolilo,

(2) un anillo naftaleno,

(3) un anillo piridina también opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de

(a) un grupo fenilo opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor),

(b) un grupo alquilo $C_{1–6}$ (por ejemplo, isopropilo), y

(c) un grupo alquenilo $C_{2–6}$ (por ejemplo, propen–2–ilo),

(4) un anillo pirazol también opcionalmente sustituido con 1 ó 2 grupos fenilo,

(5) un anillo tiazol también opcionalmente sustituido con 1 ó 2 sustituyentes seleccionados de

(a) un grupo fenilo opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor), y

(b) un grupo alquilo $C_{1–6}$ (por ejemplo, metilo),

(6) un anillo oxazol también opcionalmente sustituido con 1 ó 2 grupos fenilo,

(7) un anillo pirrolidina también opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos fenilo,

(8) un anillo piperidina también opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de

(a) un grupo fenilo, y

(b) un grupo pirimidinilo, o

(9) un anillo dibenzofurano.

[0122]

[Compuesto E–1]

Compuesto (I), en donde

R^1 es

(1) un grupo alquilo $C_{1–6}$ (por ejemplo, metilo, etilo, propilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de

(a) un átomo de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor, un átomo de cloro), y

(b) un grupo alcoxi $C_{1–6}$ (por ejemplo, metoxi),

(2) un grupo cicloalquilo $C_{3–6}$ (por ejemplo, ciclopropilo), o

(3) un grupo mono– o di–alquil $C_{1–6}$–amino (por ejemplo, dimetilamino);

R^2 es un átomo de hidrógeno;

R^3 es

(1) un grupo alcoxi $C_{1–6}$–carbonilo (por ejemplo, metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, isopropoxicarbonilo),

(2) un grupo alquil $C_{1–6}$–carbonilo (por ejemplo, acetilo, 2–metilpropanoílo, pivaloílo),

(3) un grupo mono– o di–alquil $C_{1–6}$–carbamoílo (por ejemplo, dimetilcarbamoílo, etilcarbamoílo),

(4) un grupo cicloalquil C_{3-6}–carbonilo (el cicloalquilo C_{3-6} en el grupo cicloalquil C_{3-6}–carbonilo puede ser un grupo de anillo en puente, por ejemplo, ciclopropilcarbonilo, ciclobutilcarbonilo, biciclo[1,1,1]pentilcarbonilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de

(a) un átomo de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor),

(b) un grupo alquilo C_{1-6} (por ejemplo, metilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor),

(c) un grupo hidroxi,

(d) un grupo alcoxi C_{1-6} (por ejemplo, metoxi), y

(e) un grupo ciano,

(5) un grupo cicloalcoxi C_{3-6}–carbonilo (por ejemplo, ciclopropoxicarbonilo),

(6) un grupo fenoxicarbonilo,

(7) un grupo oxetanilcarbonilo,

(8) un grupo azetidinilcarbonilo opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de

(a) un átomo de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor), y

(b) un grupo alquilo C_{1-6} (por ejemplo, metilo), o

(9) un grupo 5–azaespiro[2,3]hexilcarbonilo;

R^4 y R^5 son ambos átomos de hidrógeno;

el anillo A es

(1) un anillo pirrolidina, o

(2) un anillo piperidina; y

el anillo B es

(1) un anillo benceno además sustituido con 1 ó 2 sustituyentes seleccionados de

(a) un átomo de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor),

(b) un grupo alquenilo C_{2-6} (por ejemplo, propen–2–ilo),

(c) un grupo tri–alquil C_{1-6}–sililoxi (por ejemplo, triisopropilsililoxi),

(d) un grupo fenilo opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de

(i) un átomo de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor), y

(ii) un grupo alquilo $C_{1–6}$ (por ejemplo, metilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor),

(e) un grupo fenoxi,

(f) un grupo bencilo opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos alquilo $C_{1–6}$ (por ejemplo, metilo),

(g) un grupo cicloalquilo $C_{3–6}$ (por ejemplo, ciclobutilo),

(h) un grupo cicloalcoxi $C_{3–6}$ (por ejemplo, ciclohexiloxi),

(i) un grupo tienilo,

(j) un grupo indazolilo opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos alquilo $C_{1–6}$ (por ejemplo, metilo), y

(k) un grupo pirrolidinilo,

(2) un anillo piridina además sustituido con un sustituyente seleccionado de

(a) un grupo fenilo opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor), y

(b) un grupo alquenilo $C_{2–6}$ (por ejemplo, propen–2–ilo),

(3) un anillo pirazol además sustituido con un grupo fenilo,

(4) un anillo tiazol además sustituido con un grupo fenilo opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor),

(5) un anillo piperidina además sustituido con un grupo fenilo, o

(6) un anillo dibenzofurano.

[0123]

[Compuesto F–1]

Compuesto (I), en donde

R^1 es

(1) un grupo alquilo $C_{1–6}$ (por ejemplo, metilo, etilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de

(a) un átomo de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor), y

(b) un grupo alcoxi $C_{1–6}$ (por ejemplo, metoxi), o

(2) un grupo cicloalquilo $C_{3–6}$ (por ejemplo, ciclopropilo);

R^2 es un átomo de hidrógeno;

R^3 es

(1) un grupo alcoxi $C_{1–6}$–carbonilo (por ejemplo, etoxicarbonilo, isopropoxicarbonilo),

(2) un grupo alquil $C_{1–6}$–carbonilo (por ejemplo, 2–metilpropanoílo, pivaloílo),

(3) un grupo cicloalquil $C_{3–6}$–carbonilo (el cicloalquilo $C_{3–6}$ en el grupo cicloalquil $C_{3–6}$–carbonilo puede ser un grupo de anillo en puente, por ejemplo, ciclopropilcarbonilo, ciclobutilcarbonilo, biciclo[1,1,1]pentilcarbonilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de

(a) un átomo de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor),

(b) un grupo alquilo $C_{1–6}$ (por ejemplo, metilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor),

(c) un grupo hidroxi,

(d) un grupo alcoxi $C_{1–6}$ (por ejemplo, metoxi), y

(e) un grupo ciano,

(4) un grupo oxetanilcarbonilo,

(5) un grupo azetidinilcarbonilo opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de

(a) un átomo de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor), y

(b) un grupo alquilo $C_{1–6}$ (por ejemplo, metilo), o

(6) un grupo 5–azaespiro[2,3]hexilcarbonilo;

R^4 y R^5 son ambos átomos de hidrógeno;

anillo A es

(1) un anillo pirrolidina, o

(2) un anillo piperidina; y

anillo B es

(1) un anillo benceno además sustituido con 1 ó 2 sustituyentes seleccionados de

(a) un átomo de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor), y

(b) un grupo fenilo opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de

(i) un átomo de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor), y

(ii) un grupo alquilo $C_{1–6}$ (por ejemplo, metilo),

(2) un anillo piridina además sustituido con un grupo fenilo opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor),

(3) un anillo tiazol además sustituido con un grupo fenilo opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor), o

(4) un anillo piperidina además sustituido con un grupo fenilo.

[0124]

[Compuesto A–2]

Compuesto (I), en donde

R^1 es

(1) un grupo alquilo $C_{1–6}$ opcionalmente sustituido (por ejemplo, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo),

(2) un grupo alquenilo $C_{2–6}$ opcionalmente sustituido (por ejemplo, vinilo, alilo),

(3) un grupo cicloalquilo $C_{3–10}$ opcionalmente sustituido (por ejemplo, ciclopropilo),

(4) un grupo mono– o di–alquil $C_{1–6}$–amino opcionalmente sustituido (por ejemplo, dimetilamino), o

(5) un grupo heterocíclico de 3 a 14 miembros no aromático opcionalmente sustituido (con preferencia, un grupo heterocíclico no aromático monocíclico de 3 a 8 miembros (por ejemplo, oxetanilo));

R^2 es un átomo de hidrógeno;

R^3 es

(1) un átomo de hidrógeno,

(2) un grupo alcoxi $C_{1–6}$–carbonilo opcionalmente sustituido (por ejemplo, metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, propoxicarbonilo, isopropoxicarbonilo, butoxicarbonilo, isobutoxicarbonilo, sec–butoxicarbonilo, ter–butoxicarbonilo, 1,2–dimetilpropoxicarbonilo),

(3) un grupo alquil $C_{1–6}$–carbonilo opcionalmente sustituido (por ejemplo, acetilo, propanoílo, 2–metilpropanoílo, butanoílo, 2–metilbutanoílo, 3–metilbutanoílo, pivaloílo),

(4) un grupo mono– o di–alquil $C_{1–6}$–carbamoílo opcionalmente sustituido (por ejemplo, dimetilcarbamoílo, etilcarbamoílo, N–etil–N–metilcarbamoílo, N–isopropil–N–metilcarbamoílo),

(5) un grupo N–alquil $C_{1–6}$–N–alcoxi $C_{1–6}$–carbamoílo opcionalmente sustituido (por ejemplo, N–metoxi–N–metilcarbamoílo),

(6) un grupo cicloalquil $C_{3–10}$–carbonilo opcionalmente sustituido (el cicloalquilo $C_{3–10}$ en el grupo cicloalquil $C_{3–10}$–carbonilo puede ser un grupo de anillo en puente, por ejemplo, ciclopropilcarbonilo, ciclobutilcarbonilo, ciclopentilcarbonilo, biciclo[1,1,1]pentilcarbonilo),

(7) un grupo cicloalcoxi $C_{3–10}$–carbonilo opcionalmente sustituido (por ejemplo, ciclopropoxicarbonilo, ciclobutiloxicarbonilo, ciclopentiloxicarbonilo, ciclohexiloxicarbonilo),

(8) un grupo heterociclilcarbonilo no aromático de 3 a 14 miembros opcionalmente sustituido (con preferencia, un grupo heterociclilcarbonilo no aromático monocíclico de 3 a 8 miembros (el heterociclo no aromático en el grupo heterociclilcarbonilo no aromático puede ser un anillo espiro, por ejemplo, oxetanilcarbonilo, azetidinilcarbonilo, 5–azaespiro[2,3]hexilcarbonilo)),

(9) un grupo heterocicliloxicarbonilo no aromático de 3 a 14 miembros opcionalmente sustituido (con preferencia, un grupo heterocicliloxicarbonilo no aromático monocíclico de

3 a 8 miembros (por ejemplo, oxetaniloxicarbonilo, tetrahidrofuriloxicarbonilo, tetrahidropiraniloxicarbonilo)),

(10) un grupo aril $C_{6–14}$–oxi–carbonilo opcionalmente sustituido (por ejemplo, fenoxicarbonilo), o

(11) un grupo aralquil $C_{7–16}$–oxi–carbonilo opcionalmente sustituido (por ejemplo, benciloxicarbonilo);

R^4 y R^5 son cada uno, de modo independiente, un átomo de hidrógeno o un átomo de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor);

el anillo A es

(1) un anillo pirrolidina también opcionalmente sustituido,

(2) un anillo piperidina también opcionalmente sustituido, o

(3) un anillo azetidina también opcionalmente sustituido; y

el anillo B es

(1) un anillo hidrocarbonado $C_{6–14}$ aromático también opcionalmente sustituido (por ejemplo, benceno, naftaleno),

(2) un heterociclo aromático de 5 a 14 miembros opcionalmente sustituido (con preferencia, un heterociclo aromático monocíclico de 5 a 6 miembros (por ejemplo, piridina, pirazol, tiazol, oxazol)) o

(3) un heterociclo no aromático de 3 a 14 miembros también opcionalmente sustituido (con preferencia, un heterociclo no aromático monocíclico de 3 a 8 miembros (por ejemplo, pirrolidina, piperidina), un heterociclo no aromático policíclico fusionado de 9 a 14 miembros (con preferencia, bi– o tricíclico) (por ejemplo, dibenzofurano)).

[0125]

[Compuesto B–2]

Compuesto (I), en donde

R^1 es

(1) un grupo alquilo $C_{1–6}$ (por ejemplo, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de

(a) un átomo de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor, un átomo de cloro),

(b) un grupo ciano,

(c) un grupo hidroxi, y

(d) un grupo alcoxi $C_{1–6}$ (por ejemplo, metoxi),

(2) un grupo alquenilo $C_{2–6}$ (por ejemplo, vinilo, alilo),

(3) un grupo cicloalquilo $C_{3–10}$ (por ejemplo, ciclopropilo),

(4) un grupo mono– o di–alquil $C_{1–6}$–amino (por ejemplo, dimetilamino), o

(5) un grupo heterocíclico no aromático de 3 a 14 miembros (con preferencia, un grupo heterocíclico no aromático monocíclico de 3 a 8 miembros (por ejemplo, oxetanilo));

R^2 es un átomo de hidrógeno;

R^3 es

(1) un átomo de hidrógeno,

(2) un grupo alcoxi $C_{1–6}$–carbonilo (por ejemplo, metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, propoxicarbonilo, isopropoxicarbonilo, butoxicarbonilo, isobutoxicarbonilo, sec–butoxicarbonilo, ter–butoxicarbonilo, 1,2–dimetilpropoxicarbonilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de

(a) un átomo de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor),

(b) un grupo alcoxi $C_{1–6}$ (por ejemplo, metoxi),

(c) un grupo cicloalquilo $C_{3–10}$ (por ejemplo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de

(i) un átomo de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor), y

(ii) un grupo alquilo $C_{1–6}$ (por ejemplo, metilo), y

(d) un grupo heterocíclico no aromático de 3 a 14 miembros (con preferencia, un grupo heterocíclico no aromático monocíclico de 3 a 8 miembros (por ejemplo, oxetanilo, tetrahidrofurilo)),

(3) un grupo alquil $C_{1–6}$–carbonilo (por ejemplo, acetilo, propanoílo, 2–metilpropanoílo, butanoílo, 2–metilbutanoílo, 3–metilbutanoílo, pivaloílo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de

(a) un átomo de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor),

(b) un grupo cicloalquilo $C_{3–10}$ (por ejemplo, ciclopropilo),

(c) un grupo hidroxi, y

(d) un grupo alcoxi $C_{1–6}$ (por ejemplo, metoxi),

(4) un grupo mono– o di–alquil $C_{1–6}$–carbamoílo (por ejemplo, dimetilcarbamoílo, etilcarbamoílo, N–etil–N–metilcarbamoílo, N–isopropil–N–metilcarbamoílo),

(5) un grupo N–alquil $C_{1–6}$–N–alcoxi $C_{1–6}$–carbamoílo (por ejemplo, N–metoxi–N–metilcarbamoílo),

(6) un grupo cicloalquil $C_{3–10}$–carbonilo (el cicloalquilo $C_{3–10}$ en el grupo cicloalquil $C_{3–10}$–carbonilo puede ser un grupo de anillo en puente, por ejemplo, ciclopropilcarbonilo, ciclobutilcarbonilo, ciclopentilcarbonilo, biciclo[1,1,1]pentilcarbonilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de

(a) un átomo de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor),

(b) un grupo alquilo $C_{1–6}$ (por ejemplo, metilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor),

(c) un grupo hidroxi,

(d) un grupo alcoxi $C_{1–6}$ (por ejemplo, metoxi), y

(e) un grupo ciano,

(7) un grupo cicloalcoxi $C_{3–10}$–carbonilo (por ejemplo, ciclopropoxicarbonilo, ciclobutiloxicarbonilo, ciclopentiloxicarbonilo, ciclohexiloxicarbonilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de

(a) un átomo de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor), y

(b) un grupo alquilo $C_{1–6}$ (por ejemplo, metilo),

(8) un grupo heterociclilcarbonilo no aromático de 3 a 14 miembros (con preferencia, un grupo heterociclilcarbonilo no aromático monocíclico de 3 a 8 miembros (el heterociclo no aromático en el grupo heterociclilcarbonilo no aromático puede ser un anillo espiro, por ejemplo, oxetanilcarbonilo, azetidinilcarbonilo, 5–azaespiro[2,3]hexilcarbonilo)) opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de

(a) un átomo de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor), y

(b) un grupo alquilo $C_{1–6}$ (por ejemplo, metilo),

(9) un grupo heterocicliloxicarbonilo no aromático de 3 a 14 miembros (con preferencia, un grupo heterocicliloxicarbonilo no aromático monocíclico de 3 a 8 miembros (por ejemplo, oxetaniloxicarbonilo, tetrahidrofuriloxicarbonilo, tetrahidropiraniloxicarbonilo)),

(10) un grupo aril $C_{6–14}$–oxicarbonilo (por ejemplo, fenoxicarbonilo), o

(11) un grupo aralquil $C_{7–16}$–oxi–carbonilo (por ejemplo, benciloxicarbonilo);

R^4 y R^5 son cada uno, de modo independiente, un átomo de hidrógeno o un átomo de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor);

el anillo A es

(1) un anillo pirrolidina,

(2) un anillo piperidina, o

(3) un anillo azetidina y

el anillo B es

(1) un anillo hidrocarbonado $C_{6–14}$ aromático (por ejemplo, benceno, naftaleno) también opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de

(a) un átomo de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor, un átomo de cloro, un átomo de bromo, un átomo de yodo),

(b) un grupo alquilo $C_{1–6}$ (por ejemplo, metilo, isopropilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor),

(c) un grupo alquenilo $C_{2–6}$ (por ejemplo, vinilo, propen–2–ilo),

(d) un grupo mono– o di–alquil $C_{1–6}$–amino (por ejemplo, dimetilamino),

(e) un grupo tri–alquil $C_{1–6}$–sililoxi (por ejemplo, triisopropilsililoxi),

(f) un grupo arilo $C_{6–14}$ (por ejemplo, fenilo) opcionalmente sustituido con 1 a 4 sustituyentes seleccionados de

(i) un átomo de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor, un átomo de cloro),

(ii) un grupo alquilo $C_{1–6}$ (por ejemplo, metilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor), y

(iii) un grupo alcoxi $C_{1–6}$ (por ejemplo, metoxi),

(g) un grupo aril $C_{6–14}$–oxi (por ejemplo, fenoxi),

(h) un grupo aralquilo $C_{7–16}$ (por ejemplo, bencilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos alquilo $C_{1–6}$ (por ejemplo, metilo),

(i) un grupo cicloalquilo $C_{3–10}$ (por ejemplo, ciclopropilo, ciclobutilo),

(j) un grupo cicloalquenilo $C_{3–10}$ (por ejemplo, ciclopenten–1–ilo, ciclohexen–1–ilo),

(k) un grupo cicloalcoxi $C_{3–10}$ (por ejemplo, ciclohexiloxi),

(l) un grupo heterocíclico aromático de 5 a 14 miembros (con preferencia, un grupo heterocíclico aromático monocíclico de 5 a 6 miembros (por ejemplo, piridilo, tienilo, pirazolilo, pirimidinilo), un grupo heterocíclico aromático policíclico fusionado de 8 a 14 miembros (con preferencia, bi– o tricíclico) (por ejemplo, indazolilo)) opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos alquilo $C_{1–6}$ (por ejemplo, metilo), y

(m) un grupo heterocíclico no aromático de 3 a 14 miembros (con preferencia, un grupo heterocíclico no aromático monocíclico de 3 a 8 miembros (por ejemplo, pirrolidinilo), un grupo heterocíclico no aromático policíclico fusionado de 9 a 14 miembros (con preferencia, bi– o tricíclico) (por ejemplo, dihidroindolilo)),

(2) un heterociclo aromático de 5 a 14 miembros (con preferencia, un heterociclo aromático monocíclico de 5 a 6 miembros (por ejemplo, piridina, pirazol, tiazol, oxazol)) también opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de

(a) un grupo arilo $C_{6–14}$ (por ejemplo, fenilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor),

(b) un grupo alquilo $C_{1–6}$ (por ejemplo, metilo, isopropilo), y

(c) un grupo alquenilo $C_{2–6}$ (por ejemplo, propen–2–ilo), o

(3) un heterociclo no aromático de 3 a 14 miembros (con preferencia, un heterociclo no aromático monocíclico de 3 a 8 miembros (por ejemplo, pirrolidina, piperidina), un heterociclo no aromático policíclico fusionado de 9 a 14 miembros (con preferencia, bi– o tricíclico) (por ejemplo, dibenzofurano)) también opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de

(a) un grupo arilo $C_{6–14}$ (por ejemplo, fenilo), y

(b) un grupo heterocíclico aromático de 5 a 14 miembros (con preferencia, un grupo heterocíclico aromático monocíclico de 5 a 6 miembros (por ejemplo, pirimidinilo)).

[0126]

[Compuesto C–2]

El Compuesto B–2 antes mencionado, en donde

el anillo B es

(1) un anillo benceno también opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de

(a) un átomo de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor, un átomo de cloro, un átomo de bromo, un átomo de yodo),

(b) un grupo alquilo $C_{1–6}$ (por ejemplo, metilo, isopropilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor),

(c) un grupo alquenilo $C_{2–6}$ (por ejemplo, vinilo, propen–2–ilo),

(d) un grupo mono– o di–alquil $C_{1–6}$–amino (por ejemplo, dimetilamino),

(e) un grupo tri–alquil $C_{1–6}$–sililoxi (por ejemplo, triisopropilsililoxi),

(f) un grupo arilo $C_{6–14}$ (por ejemplo, fenilo) opcionalmente sustituido con 1 a 4 sustituyentes seleccionados de

(i) un átomo de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor, un átomo de cloro),

(ii) un grupo alquilo $C_{1–6}$ (por ejemplo, metilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor), y

(iii) un grupo alcoxi $C_{1–6}$ (por ejemplo, metoxi),

(g) un grupo aril $C_{6–14}$–oxi (por ejemplo, fenoxi),

(h) un grupo aralquilo $C_{7–16}$ (por ejemplo, bencilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos alquilo $C_{1–6}$ (por ejemplo, metilo),

(i) un grupo cicloalquilo $C_{3–10}$ (por ejemplo, ciclopropilo, ciclobutilo),

(j) un grupo cicloalquenilo $C_{3–10}$ (por ejemplo, ciclopenten–1–ilo, ciclohexen–1–ilo),

(k) un grupo cicloalcoxi $C_{3–10}$ (por ejemplo, ciclohexiloxi),

(l) un grupo heterocíclico aromático de 5 a 14 miembros (con preferencia, un grupo heterocíclico aromático monocíclico de 5 a 6 miembros (por ejemplo, piridilo, tienilo, pirazolilo, pirimidinilo), un grupo heterocíclico aromático policíclico fusionado de 8 a 14 miembros (con preferencia, bi– o tricíclico) (por ejemplo, indazolilo)) opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos alquilo $C_{1–6}$ (por ejemplo, metilo), y

(m) un grupo heterocíclico no aromático de 3 a 14 miembros (con preferencia, un grupo heterocíclico no aromático monocíclico de 3 a 8 miembros (por ejemplo, pirrolidinilo), un grupo heterocíclico no aromático policíclico fusionado de 9 a 14 miembros (con preferencia, bi– o tricíclico) (por ejemplo, dihidroindolilo)),

(2) un anillo naftaleno,

(3) un anillo piridina también opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de

(a) un grupo arilo $C_{6–14}$ (por ejemplo, fenilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor),

(b) un grupo alquilo $C_{1–6}$ (por ejemplo, isopropilo), y

(c) un grupo alquenilo $C_{2–6}$ (por ejemplo, propen–2–ilo),

(4) un anillo pirazol también opcionalmente sustituido con 1 ó 2 grupos arilo $C_{6–14}$ (por ejemplo, fenilo),

(5) un anillo tiazol también opcionalmente sustituido con 1 ó 2 sustituyentes seleccionados de

(a) un grupo arilo $C_{6–14}$ (por ejemplo, fenilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor), y

(b) un grupo alquilo $C_{1–6}$ (por ejemplo, metilo),

(6) un anillo oxazol también opcionalmente sustituido con 1 ó 2 grupos arilo $C_{6–14}$ (por ejemplo, fenilo),

(7) un anillo pirrolidina también opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos arilo $C_{6–14}$ (por ejemplo, fenilo),

(8) un anillo piperidina también opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de

(a) un grupo arilo $C_{6–14}$ (por ejemplo, fenilo), y

(b) un grupo heterocíclico aromático de 5 a 14 miembros (con preferencia, un grupo heterocíclico aromático monocíclico de 5 a 6 miembros (por ejemplo, pirimidinilo)), o

(9) un anillo dibenzofurano.

[0127]

[Compuesto D–2]

Compuesto (I), en donde

R^1 es

(1) un grupo alquilo $C_{1–6}$ (por ejemplo, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de

(a) un átomo de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor, un átomo de cloro),

(b) un grupo ciano,

(c) un grupo hidroxi, y

(d) un grupo alcoxi $C_{1–6}$ (por ejemplo, metoxi),

(2) un grupo alquenilo $C_{2–6}$ (por ejemplo, vinilo, alilo),

(3) un grupo cicloalquilo $C_{3–6}$ (por ejemplo, ciclopropilo),

(4) un grupo mono– o di–alquil $C_{1–6}$–amino (por ejemplo, dimetilamino), o

(5) un grupo oxetanilo;

R^2 es un átomo de hidrógeno;

R^3 es

(1) un átomo de hidrógeno,

(2) un grupo alcoxi $C_{1–6}$–carbonilo (por ejemplo, metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, propoxicarbonilo, isopropoxicarbonilo, butoxicarbonilo, isobutoxicarbonilo, sec–butoxicarbonilo, ter–butoxicarbonilo, 1,2–dimetilpropoxicarbonilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de

(a) un átomo de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor),

(b) un grupo alcoxi $C_{1–6}$ (por ejemplo, metoxi),

(c) un grupo cicloalquilo $C_{3–6}$ (por ejemplo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de

(i) un átomo de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor), y

(ii) un grupo alquilo $C_{1–6}$ (por ejemplo, metilo),

(d) un grupo oxetanilo, y

(e) un grupo tetrahidrofurilo,

(3) un grupo alquil $C_{1–6}$–carbonilo (por ejemplo, acetilo, propanoílo, 2–metilpropanoílo, butanoílo, 2–metilbutanoílo, 3–metilbutanoílo, pivaloílo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de

(a) un átomo de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor),

(b) un grupo cicloalquilo $C_{3–6}$ (por ejemplo, ciclopropilo),

(c) un grupo hidroxi, y

(d) un grupo alcoxi $C_{1–6}$ (por ejemplo, metoxi),

(4) un grupo mono– o di–alquil $C_{1–6}$–carbamoílo (por ejemplo, dimetilcarbamoílo, etilcarbamoílo, N–etil–N–metilcarbamoílo, N–isopropil–N–metilcarbamoílo),

(5) un grupo N–alquil $C_{1–6}$–N–alcoxi $C_{1–6}$–carbamoílo (por ejemplo, N–metoxi–N–metilcarbamoílo),

(6) un grupo cicloalquil $C_{3–6}$–carbonilo (el cicloalquilo $C_{3–6}$ en el grupo cicloalquil $C_{3–6}$–carbonilo puede ser un grupo de anillo en puente, por ejemplo, ciclopropilcarbonilo, ciclobutilcarbonilo, ciclopentilcarbonilo, biciclo[1,1,1]pentilcarbonilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de

(a) un átomo de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor),

(b) un grupo alquilo $C_{1–6}$ (por ejemplo, metilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor),

(c) un grupo hidroxi,

(d) un grupo alcoxi $C_{1–6}$ (por ejemplo, metoxi), y

(e) un grupo ciano,

(7) un grupo cicloalcoxi $C_{3–6}$–carbonilo (por ejemplo, ciclopropoxicarbonilo, ciclobutiloxicarbonilo, ciclopentiloxicarbonilo, ciclohexiloxicarbonilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de

(a) un átomo de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor), y

(b) un grupo alquilo $C_{1–6}$ (por ejemplo, metilo),

(8) un grupo oxetanilcarbonilo,

(9) un grupo azetidinilcarbonilo opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de

(a) un átomo de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor), y

(b) un grupo alquilo $C_{1–6}$ (por ejemplo, metilo),

(10) un grupo 5–azaespiro[2,3]hexilcarbonilo,

(11) un grupo oxetaniloxicarbonilo,

(12) un grupo tetrahidrofuriloxicarbonilo,

(13) un grupo tetrahidropiraniloxicarbonilo,

(14) un grupo fenoxicarbonilo o

(15) un grupo benciloxicarbonilo;

R^4 y R^5 son cada uno, de modo independiente, un átomo de hidrógeno o un átomo de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor);

el anillo A es

(1) un anillo pirrolidina,

(2) un anillo piperidina, o

(3) un anillo azetidina y

el anillo B es

(1) un anillo benceno también opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de

(a) un átomo de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor, un átomo de cloro, un átomo de bromo, un átomo de yodo),

(b) un grupo alquilo $C_{1–6}$ (por ejemplo, metilo, isopropilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor),

(c) un grupo alquenilo $C_{2–6}$ (por ejemplo, vinilo, propen–2–ilo),

(d) un grupo mono– o di–alquil $C_{1–6}$–amino (por ejemplo, dimetilamino),

(e) un grupo tri–alquil $C_{1–6}$–sililoxi (por ejemplo, triisopropilsililoxi),

(f) un grupo fenilo opcionalmente sustituido con 1 a 4 sustituyentes seleccionados de

(i) un átomo de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor, un átomo de cloro),

(ii) un grupo alquilo $C_{1–6}$ (por ejemplo, metilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor), y

(iii) un grupo alcoxi $C_{1–6}$ (por ejemplo, metoxi),

(g) un grupo fenoxi,

(h) un grupo bencilo opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos alquilo $C_{1–6}$ (por ejemplo, metilo),

(i) un grupo cicloalquilo $C_{3–6}$ (por ejemplo, ciclopropilo, ciclobutilo),

(j) un grupo cicloalquenilo $C_{3–6}$ (por ejemplo, ciclopenten–1–ilo, ciclohexen–1–ilo),

(k) un grupo cicloalcoxi $C_{3–6}$ (por ejemplo, ciclohexiloxi),

(l) un grupo piridilo,

(m) un grupo tienilo,

(n) un grupo pirimidinilo,

(o) un grupo pirazolilo opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos alquilo $C_{1–6}$ (por ejemplo, metilo),

(p) un grupo indazolilo opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos alquilo $C_{1–6}$ (por ejemplo, metilo),

(q) un grupo pirrolidinilo, y

(r) un grupo dihidroindolilo,

(2) un anillo naftaleno,

(3) un anillo piridina también opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de

(a) un grupo fenilo opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor),

(b) un grupo alquilo $C_{1–6}$ (por ejemplo, isopropilo), y

(c) un grupo alquenilo $C_{2–6}$ (por ejemplo, propen–2–ilo),

(4) un anillo pirazol también opcionalmente sustituido con 1 ó 2 grupos fenilo,

(5) un anillo tiazol también opcionalmente sustituido con 1 ó 2 sustituyentes seleccionados de

(a) un grupo fenilo opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor), y

(b) un grupo alquilo $C_{1–6}$ (por ejemplo, metilo),

(6) un anillo oxazol también opcionalmente sustituido con 1 ó 2 grupos fenilo,

(7) un anillo pirrolidina también opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos fenilo,

(8) un anillo piperidina también opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de

(a) un grupo fenilo, y

(b) un grupo pirimidinilo, o

(9) un anillo dibenzofurano.

[0128]

[Compuesto E–2]

Compuesto (I), en donde

R^1 es

(1) un grupo alquilo $C_{1–6}$ (por ejemplo, metilo, etilo, propilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de

(a) un átomo de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor, un átomo de cloro), y

(b) un grupo alcoxi $C_{1–6}$ (por ejemplo, metoxi),

(2) un grupo cicloalquilo $C_{3–6}$ (por ejemplo, ciclopropilo), o

(3) un grupo mono– o di–alquil $C_{1–6}$–amino (por ejemplo, dimetilamino);

R^2 es un átomo de hidrógeno;

R^3 es

(1) un grupo alcoxi $C_{1–6}$–carbonilo (por ejemplo, metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, isopropoxicarbonilo),

(2) un grupo alquil $C_{1–6}$–carbonilo (por ejemplo, acetilo, 2–metilpropanoílo, pivaloílo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos hidroxi,

(3) un grupo mono– o di–alquil $C_{1–6}$–carbamoílo (por ejemplo, dimetilcarbamoílo, etilcarbamoílo),

(4) un grupo cicloalquil $C_{3–6}$–carbonilo (el cicloalquilo $C_{3–6}$ en el grupo cicloalquil $C_{3–6}$–carbonilo puede ser un grupo de anillo en puente, por ejemplo, ciclopropilcarbonilo, ciclobutilcarbonilo, biciclo[1,1,1]pentilcarbonilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de

(a) un átomo de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor),

(b) un grupo alquilo $C_{1–6}$ (por ejemplo, metilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor),

(c) un grupo hidroxi,

(d) un grupo alcoxi $C_{1–6}$ (por ejemplo, metoxi), y

(e) un grupo ciano,

(5) un grupo cicloalcoxi $C_{3–6}$–carbonilo (por ejemplo, ciclopropoxicarbonilo),

(6) un grupo fenoxicarbonilo,

(7) un grupo oxetanilcarbonilo,

(8) un grupo azetidinilcarbonilo opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de

(a) un átomo de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor), y

(b) un grupo alquilo $C_{1–6}$ (por ejemplo, metilo), o

(9) un grupo 5–azaespiro[2,3]hexilcarbonilo;

R^4 y R^5 son ambos átomos de hidrógeno;

el anillo A es

(1) un anillo pirrolidina, o

(2) un anillo piperidina; y

el anillo B es

(1) un anillo benceno además sustituido con 1 ó 2 sustituyentes seleccionados de

(a) un átomo de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor),

(b) un grupo alquenilo $C_{2–6}$ (por ejemplo, propen–2–ilo),

(c) un grupo tri–alquil $C_{1–6}$–sililoxi (por ejemplo, triisopropilsililoxi),

(d) un grupo fenilo opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de

(i) un átomo de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor, un átomo de cloro), y

(ii) un grupo alquilo $C_{1–6}$ (por ejemplo, metilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor),

(e) un grupo fenoxi,

(f) un grupo bencilo opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos alquilo $C_{1–6}$ (por ejemplo, metilo),

(g) un grupo cicloalquilo $C_{3–6}$ (por ejemplo, ciclobutilo),

(h) un grupo cicloalcoxi $C_{3–6}$ (por ejemplo, ciclohexiloxi),

(i) un grupo tienilo,

(j) un grupo indazolilo opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos alquilo $C_{1–6}$ (por ejemplo, metilo), y

(k) un grupo pirrolidinilo,

(2) un anillo piridina además sustituido con un sustituyente seleccionado de

(a) un grupo fenilo opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor), y

(b) un grupo alquenilo $C_{2–6}$ (por ejemplo, propen–2–ilo),

(3) un anillo pirazol además sustituido con un grupo fenilo,

(4) un anillo tiazol además sustituido con un grupo fenilo opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor),

(5) un anillo piperidina además sustituido con un grupo fenilo, o

(6) un anillo dibenzofurano.

[0129]

[Compuesto F–2]

Compuesto (I), en donde

R^1 es

(1) un grupo alquilo $C_{1–6}$ (por ejemplo, metilo, etilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de

(a) un átomo de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor), y

(b) un grupo alcoxi $C_{1–6}$ (por ejemplo, metoxi), o

(2) un grupo cicloalquilo $C_{3–6}$ (por ejemplo, ciclopropilo);

R^2 es un átomo de hidrógeno;

R^3 es

(1) un grupo alcoxi $C_{1–6}$–carbonilo (por ejemplo, etoxicarbonilo, isopropoxicarbonilo),

(2) un grupo alquil $C_{1–6}$–carbonilo (por ejemplo, 2–metilpropanoílo, pivaloílo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos hidroxi,

(3) un grupo mono– o di–alquil $C_{1–6}$–carbamoílo (por ejemplo, dimetilcarbamoílo),

(4) un grupo cicloalquil $C_{3–6}$–carbonilo (el cicloalquilo $C_{3–6}$ en el grupo cicloalquil $C_{3–6}$–carbonilo puede ser un grupo de anillo en puente, por ejemplo, ciclopropilcarbonilo, ciclobutilcarbonilo, biciclo[1,1,1]pentilcarbonilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de

(a) un átomo de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor),

(b) un grupo alquilo $C_{1–6}$ (por ejemplo, metilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor),

(c) un grupo hidroxi,

(d) un grupo alcoxi $C_{1–6}$ (por ejemplo, metoxi), y

(e) un grupo ciano,

(5) un grupo oxetanilcarbonilo,

(6) un grupo azetidinilcarbonilo opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de

(a) un átomo de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor), y

(b) un grupo alquilo $C_{1–6}$ (por ejemplo, metilo), o

(7) un grupo 5–azaespiro[2,3]hexilcarbonilo;

R^4 y R^5 son ambos átomos de hidrógeno;

anillo A es

(1) un anillo pirrolidina, o

(2) un anillo piperidina; y

anillo B es

(1) un anillo benceno además sustituido con 1 ó 2 sustituyentes seleccionados de

(a) un átomo de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor), y

(b) un grupo fenilo opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de

(i) un átomo de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor, un átomo de cloro), y

(ii) un grupo alquilo $C_{1–6}$ (por ejemplo, metilo),

(2) un anillo piridina además sustituido con un grupo fenilo opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor),

(3) un anillo tiazol además sustituido con un grupo fenilo opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor), o

(4) un anillo piperidina además sustituido con un grupo fenilo.

[0130]

[Compuesto A–3]

Compuesto (I), en donde

R^1 es

(1) un grupo alquilo $C_{1–6}$ opcionalmente sustituido (por ejemplo, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo),

(2) un grupo alquenilo $C_{2–6}$ opcionalmente sustituido (por ejemplo, vinilo, alilo),

(3) un grupo cicloalquilo $C_{3–10}$ opcionalmente sustituido (por ejemplo, ciclopropilo),

(4) un grupo mono– o di–alquil $C_{1–6}$–amino opcionalmente sustituido (por ejemplo, dimetilamino), o

(5) un grupo heterocíclico de 3 a 14 miembros no aromático opcionalmente sustituido (con preferencia, un grupo heterocíclico no aromático monocíclico de 3 a 8 miembros (por ejemplo, oxetanilo));

R^2 es un átomo de hidrógeno;

R^3 es

(1) un átomo de hidrógeno,

(2) un grupo alcoxi $C_{1–6}$–carbonilo opcionalmente sustituido (por ejemplo, metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, propoxicarbonilo, isopropoxicarbonilo, butoxicarbonilo,

isobutoxicarbonilo, sec–butoxicarbonilo, ter–butoxicarbonilo, 1,2–dimetilpropoxicarbonilo),

(3) un grupo alquil C_{1-6}–carbonilo opcionalmente sustituido (por ejemplo, acetilo, propanoílo, 2–metilpropanoílo, butanoílo, 2–metilbutanoílo, 3–metilbutanoílo, pivaloílo),

(4) un grupo mono– o di–alquil C_{1-6}–carbamoílo opcionalmente sustituido (por ejemplo, dimetilcarbamoílo, etilcarbamoílo, N–etil–N–metilcarbamoílo, N–isopropil–N–metilcarbamoílo),

(5) un grupo N–alquil C_{1-6}–N–alcoxi C_{1-6}–carbamoílo opcionalmente sustituido (por ejemplo, N–metoxi–N–metilcarbamoílo),

(6) un grupo cicloalquil C_{3-10}–carbonilo opcionalmente sustituido (el cicloalquilo C_{3-10} en el grupo cicloalquil C_{3-10}–carbonilo puede ser un grupo de anillo en puente, por ejemplo, ciclopropilcarbonilo, ciclobutilcarbonilo, ciclopentilcarbonilo, biciclo[1,1,1]pentilcarbonilo),

(7) un grupo cicloalcoxi C_{3-10}–carbonilo opcionalmente sustituido (por ejemplo, ciclopropoxicarbonilo, ciclobutiloxicarbonilo, ciclopentiloxicarbonilo, ciclohexiloxicarbonilo),

(8) un grupo heterociclilcarbonilo no aromático de 3 a 14 miembros opcionalmente sustituido (con preferencia, un grupo heterociclilcarbonilo no aromático monocíclico de 3 a 8 miembros (el heterociclo no aromático en el grupo heterociclilcarbonilo no aromático puede ser un anillo espiro, por ejemplo, oxetanilcarbonilo, azetidinilcarbonilo, 5–azaespiro[2,3]hexilcarbonilo, isoxazolidinilcarbonilo)),

(9) un grupo heterocicliloxicarbonilo no aromático de 3 a 14 miembros opcionalmente sustituido (con preferencia, un grupo heterocicliloxicarbonilo no aromático monocíclico de 3 a 8 miembros (por ejemplo, oxetaniloxicarbonilo, tetrahidrofuriloxicarbonilo, tetrahidropiraniloxicarbonilo)),

(10) un grupo aril C_{6-14}–oxi–carbonilo opcionalmente sustituido (por ejemplo, fenoxicarbonilo),

(11) un grupo aralquil C_{7-16}–oxi–carbonilo opcionalmente sustituido (por ejemplo, benciloxicarbonilo),

(12) un grupo heterocíclico aromático de 5 a 14 miembros opcionalmente sustituido (con preferencia, un grupo heterocíclico aromático monocíclico de 5 a 6 miembros (por ejemplo, imidazolilo, piridazinilo)),

(13) un grupo heterociclilcarbonilo aromático de 5 a 14 miembros opcionalmente sustituido (con preferencia, un grupo heterociclilcarbonilo aromático monocíclico de 5 a 6 miembros (por ejemplo, pirazolilcarbonilo, furilcarbonilo)) o

(14) un grupo tri–alquil C_{1-6}–hidrazino–carbonilo opcionalmente sustituido (por ejemplo, trimetilhidrazinocarbonilo);

R^4 y R^5 son cada uno, de modo independiente, un átomo de hidrógeno o un átomo de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor);

anillo A es

(1) un anillo pirrolidina también opcionalmente sustituido,

(2) un anillo piperidina también opcionalmente sustituido, o

(3) un anillo azetidina también opcionalmente sustituido; y

anillo B es

(1) un anillo hidrocarbonado C_{6-14} aromático también opcionalmente sustituido (por ejemplo, benceno, naftaleno),

(2) un heterociclo aromático de 5 a 14 miembros opcionalmente sustituido (con preferencia, un heterociclo aromático monocíclico de 5 a 6 miembros (por ejemplo, piridina, pirazol, tiazol, oxazol), un heterociclo aromático policíclico fusionado de 8 a 14 miembros (con preferencia, bi– o tricíclico) (por ejemplo, benzofurano)), o

(3) un heterociclo no aromático de 3 a 14 miembros también opcionalmente sustituido (con preferencia, un heterociclo no aromático monocíclico de 3 a 8 miembros (por ejemplo, pirrolidina, piperidina), un heterociclo no aromático policíclico fusionado de 9 a 14 miembros (con preferencia, bi– o tricíclico) (por ejemplo, dibenzofurano)).

[0131]

[Compuesto Aa–3]

El Compuesto A–3 antes mencionado, en donde

el anillo B es

(1) un anillo hidrocarbonado $C_{6–14}$ aromático (por ejemplo, benceno)

además sustituido con

(a) un grupo arilo $C_{6–14}$ opcionalmente sustituido (por ejemplo, fenilo),

(b) un grupo aril $C_{6–14}$–oxi opcionalmente sustituido (por ejemplo, fenoxi),

(c) un grupo aralquilo $C_{7–16}$ opcionalmente sustituido (por ejemplo, bencilo),

(d) un grupo cicloalquilo $C_{3–10}$ opcionalmente sustituido (por ejemplo, ciclopropilo, ciclobutilo),

(e) un grupo cicloalquenilo $C_{3–10}$ opcionalmente sustituido (por ejemplo, ciclopenten–1–ilo, ciclohexen–1–ilo),

(f) un grupo cicloalcoxi $C_{3–10}$ opcionalmente sustituido (por ejemplo, ciclohexiloxi),

(g) un grupo heterocíclico aromático de 5 a 14 miembros opcionalmente sustituido (con preferencia, un grupo heterocíclico aromático monocíclico de 5 a 6 miembros (por ejemplo, piridilo, tienilo, pirazolilo, pirimidinilo), un grupo heterocíclico aromático policíclico fusionado de 8 a 14 miembros (con preferencia, bi– o tricíclico) (por ejemplo, indazolilo)), o

(h) un grupo heterocíclico de 3 a 14 miembros no aromático opcionalmente sustituido (con preferencia, un grupo heterocíclico no aromático monocíclico de 3 a 8 miembros (por ejemplo, pirrolidinilo), un grupo heterocíclico no aromático policíclico fusionado de 9 a 14 miembros (con preferencia, bi– o tricíclico) (por ejemplo, dihidroindolilo)), y

que opcionalmente tienen sustituyentes adicionales,

(2) un heterociclo aromático de 5 a 14 miembros (con preferencia, un heterociclo aromático monocíclico de 5 a 6 miembros (por ejemplo, piridina, pirazol, tiazol, oxazol))

además sustituido con un grupo arilo $C_{6–14}$ opcionalmente sustituido (por ejemplo, fenilo) y

que opcionalmente tienen sustituyentes adicionales, o

(3) un heterociclo no aromático de 3 a 14 miembros (con preferencia, un heterociclo no aromático monocíclico de 3 a 8 miembros (por ejemplo, pirrolidina, piperidina)) además sustituido con

(a) un grupo arilo $C_{6–14}$ opcionalmente sustituido (por ejemplo, fenilo), o

(b) un grupo heterocíclico aromático de 5 a 14 miembros opcionalmente sustituido (con preferencia, un grupo heterocíclico aromático monocíclico de 5 a 6 miembros (por ejemplo, pirimidinilo)).

[0132]

[Compuesto B–3]

Compuesto (I), en donde

R^1 es

(1) un grupo alquilo $C_{1–6}$ (por ejemplo, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de

(a) un átomo de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor, un átomo de cloro),

(b) un grupo ciano,

(c) un grupo hidroxi, y

(d) un grupo alcoxi $C_{1–6}$ (por ejemplo, metoxi),

(2) un grupo alquenilo $C_{2–6}$ (por ejemplo, vinilo, alilo),

(3) un grupo cicloalquilo $C_{3–10}$ (por ejemplo, ciclopropilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor),

(4) un grupo mono– o di–alquil $C_{1–6}$–amino (por ejemplo, dimetilamino), o

(5) un grupo heterocíclico no aromático de 3 a 14 miembros (con preferencia, un grupo heterocíclico no aromático monocíclico de 3 a 8 miembros (por ejemplo, oxetanilo));

R^2 es un átomo de hidrógeno;

R^3 es

(1) un átomo de hidrógeno,

(2) un grupo alcoxi $C_{1–6}$–carbonilo (por ejemplo, metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, propoxicarbonilo, isopropoxicarbonilo, butoxicarbonilo, isobutoxicarbonilo, sec–butoxicarbonilo, ter–butoxicarbonilo, 1,2–dimetilpropoxicarbonilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de

(a) un átomo de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor),

(b) un grupo alcoxi $C_{1–6}$ (por ejemplo, metoxi),

(c) un grupo cicloalquilo $C_{3–10}$ (por ejemplo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de

(i) un átomo de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor), y

(ii) un grupo alquilo $C_{1–6}$ (por ejemplo, metilo), y

(d) un grupo heterocíclico no aromático de 3 a 14 miembros (con preferencia, un grupo heterocíclico no aromático monocíclico de 3 a 8 miembros (por ejemplo, oxetanilo, tetrahidrofurilo)),

(3) un grupo alquil $C_{1–6}$–carbonilo (por ejemplo, acetilo, propanoílo, 2–metilpropanoílo, butanoílo, 2–metilbutanoílo, 3–metilbutanoílo, pivaloílo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de

(a) un átomo de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor),

(b) un grupo cicloalquilo $C_{3–10}$ (por ejemplo, ciclopropilo),

(c) un grupo hidroxi, y

(d) un grupo alcoxi $C_{1–6}$ (por ejemplo, metoxi),

(4) un grupo mono– o di–alquil $C_{1–6}$–carbamoílo (por ejemplo, dimetilcarbamoílo, etilcarbamoílo, N–etil–N–metilcarbamoílo, N–isopropil–N–metilcarbamoílo),

(5) un grupo N–alquil $C_{1–6}$–N–alcoxi $C_{1–6}$–carbamoílo (por ejemplo, N–metoxi–N–metilcarbamoílo),

(6) un grupo cicloalquil $C_{3–10}$–carbonilo (el cicloalquilo $C_{3–10}$ en el grupo cicloalquil $C_{3–10}$–carbonilo puede ser un grupo de anillo en puente, por ejemplo, ciclopropilcarbonilo, ciclobutilcarbonilo, ciclopentilcarbonilo, biciclo[1,1,1]pentilcarbonilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de

(a) un átomo de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor),

(b) un grupo alquilo $C_{1–6}$ (por ejemplo, metilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de

(i) un átomo de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor) y

(ii) un grupo hidroxi,

(c) un grupo hidroxi,

(d) un grupo alcoxi $C_{1–6}$ (por ejemplo, metoxi), y

(e) un grupo ciano,

(7) un grupo cicloalcoxi $C_{3–10}$–carbonilo (por ejemplo, ciclopropoxicarbonilo, ciclobutiloxicarbonilo, ciclopentiloxicarbonilo, ciclohexiloxicarbonilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de

(a) un átomo de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor), y

(b) un grupo alquilo $C_{1–6}$ (por ejemplo, metilo),

(8) un grupo heterociclilcarbonilo no aromático de 3 a 14 miembros (con preferencia, un grupo heterociclilcarbonilo no aromático monocíclico de 3 a 8 miembros (el heterociclo no aromático en el grupo heterociclilcarbonilo no aromático puede ser un anillo espiro, por ejemplo, oxetanilcarbonilo, azetidinilcarbonilo, 5–azaespiro[2,3]hexilcarbonilo, isoxazolidinilcarbonilo)) opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de

(a) un átomo de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor), y

(b) un grupo alquilo $C_{1–6}$ (por ejemplo, metilo),

(9) un grupo heterocicliloxicarbonilo no aromático de 3 a 14 miembros (con preferencia, un grupo heterocicliloxicarbonilo no aromático monocíclico de 3 a 8 miembros (por ejemplo, oxetaniloxicarbonilo, tetrahidrofuriloxicarbonilo, tetrahidropiraniloxicarbonilo)),

(10) un grupo aril C_{6-14}–oxicarbonilo (por ejemplo, fenoxicarbonilo),

(11) un grupo aralquil C_{7-16}–oxi–carbonilo (por ejemplo, benciloxicarbonilo),

(12) un grupo heterocíclico aromático de 5 a 14 miembros (con preferencia, un grupo heterocíclico aromático monocíclico de 5 a 6 miembros (por ejemplo, imidazolilo, piridazinilo)) opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de

(i) un átomo de halógeno (por ejemplo, un átomo de cloro) y

(ii) un grupo alquilo C_{1-6} (por ejemplo, metilo, etilo),

(13) un grupo heterociclilcarbonilo aromático de 5 a 14 miembros (con preferencia, un grupo heterociclilcarbonilo aromático monocíclico de 5 a 6 miembros (por ejemplo, pirazolilcarbonilo, furilcarbonilo)) opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos alquilo C_{1-6} (por ejemplo, metilo) o

(14) un grupo tri–alquil C_{1-6}–hidrazino–carbonilo (por ejemplo, trimetilhidrazinocarbonilo);

R^4 y R^5 son cada uno, de modo independiente, un átomo de hidrógeno o un átomo de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor);

el anillo A es

(1) un anillo pirrolidina,

(2) un anillo piperidina, o

(3) un anillo azetidina y

el anillo B es

(1) un anillo hidrocarbonado C_{6-14} aromático (por ejemplo, benceno, naftaleno) también opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de

(a) un átomo de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor, un átomo de cloro, un átomo de bromo, un átomo de yodo),

(b) un grupo alquilo $C_{1–6}$ (por ejemplo, metilo, isopropilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor),

(c) un grupo alquenilo $C_{2–6}$ (por ejemplo, vinilo, propen–2–ilo),

(d) un grupo mono– o di–alquil $C_{1–6}$–amino (por ejemplo, dimetilamino),

(e) un grupo tri–alquil $C_{1–6}$–sililoxi (por ejemplo, triisopropilsililoxi),

(f) un grupo arilo $C_{6–14}$ (por ejemplo, fenilo) opcionalmente sustituido con 1 a 4 sustituyentes seleccionados de

(i) un átomo de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor, un átomo de cloro),

(ii) un grupo alquilo $C_{1–6}$ (por ejemplo, metilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor), y

(iii) un grupo alcoxi $C_{1–6}$ (por ejemplo, metoxi),

(g) un grupo aril $C_{6–14}$–oxi (por ejemplo, fenoxi),

(h) un grupo aralquilo $C_{7–16}$ (por ejemplo, bencilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos alquilo $C_{1–6}$ (por ejemplo, metilo),

(i) un grupo cicloalquilo $C_{3–10}$ (por ejemplo, ciclopropilo, ciclobutilo),

(j) un grupo cicloalquenilo $C_{3–10}$ (por ejemplo, ciclopenten–1–ilo, ciclohexen–1–ilo),

(k) un grupo cicloalcoxi $C_{3–10}$ (por ejemplo, ciclohexiloxi),

(l) un grupo heterocíclico aromático de 5 a 14 miembros (con preferencia, un grupo heterocíclico aromático monocíclico de 5 a 6 miembros (por ejemplo, piridilo, tienilo, pirazolilo, pirimidinilo), un grupo heterocíclico aromático policíclico fusionado de 8 a 14 miembros (con preferencia, bi– o tricíclico) (por ejemplo, indazolilo)) opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos alquilo $C_{1–6}$ (por ejemplo, metilo), y

(m) un grupo heterocíclico no aromático de 3 a 14 miembros (con preferencia, un grupo heterocíclico no aromático monocíclico de 3 a 8 miembros (por ejemplo, pirrolidinilo), un grupo heterocíclico no aromático policíclico fusionado de 9 a 14 miembros (con preferencia, bi– o tricíclico) (por ejemplo, dihidroindolilo)),

(2) un heterociclo aromático de 5 a 14 miembros (con preferencia, un heterociclo aromático monocíclico de 5 a 6 miembros (por ejemplo, piridina, pirazol, tiazol, oxazol), un heterociclo aromático policíclico fusionado de 8 a 14 miembros (con preferencia, bi– o tricíclico) (por ejemplo, benzofurano)) también opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de

(a) un grupo arilo $C_{6–14}$ (por ejemplo, fenilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor),

(b) un grupo alquilo $C_{1–6}$ (por ejemplo, metilo, isopropilo), y

(c) un grupo alquenilo $C_{2–6}$ (por ejemplo, propen–2–ilo), o

(3) un heterociclo no aromático de 3 a 14 miembros (con preferencia, un heterociclo no aromático monocíclico de 3 a 8 miembros (por ejemplo, pirrolidina, piperidina), un heterociclo no aromático policíclico fusionado de 9 a 14 miembros (con preferencia, bi– o tricíclico) (por ejemplo, dibenzofurano)) también opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de

(a) un grupo arilo $C_{6–14}$ (por ejemplo, fenilo), y

(b) un grupo heterocíclico aromático de 5 a 14 miembros (con preferencia, un grupo heterocíclico aromático monocíclico de 5 a 6 miembros (por ejemplo, pirimidinilo)).

[0133]

[Compuesto Ba–3]

El Compuesto B–3 antes mencionado, en donde

el anillo B es

(1) un anillo hidrocarbonado $C_{6–14}$ aromático (por ejemplo, benceno)

también sustituido con

(a) un grupo arilo $C_{6–14}$ (por ejemplo, fenilo) opcionalmente sustituido con 1 a 4 sustituyentes seleccionados de

(i) un átomo de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor, un átomo de cloro),

(ii) un grupo alquilo $C_{1–6}$ (por ejemplo, metilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor), y

(iii) un grupo alcoxi $C_{1–6}$ (por ejemplo, metoxi),

(b) un grupo aril $C_{6–14}$–oxi (por ejemplo, fenoxi),

(c) un grupo aralquilo $C_{7–16}$ (por ejemplo, bencilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos alquilo $C_{1–6}$ (por ejemplo, metilo),

(d) un grupo cicloalquilo $C_{3–10}$ (por ejemplo, ciclopropilo, ciclobutilo),

(e) un grupo cicloalquenilo $C_{3–10}$ (por ejemplo, ciclopenten–1–ilo, ciclohexen–1–ilo),

(f) un grupo cicloalcoxi $C_{3–10}$ (por ejemplo, ciclohexiloxi),

(g) un grupo heterocíclico aromático de 5 a 14 miembros (con preferencia, un grupo heterocíclico aromático monocíclico de 5 a 6 miembros (por ejemplo, piridilo, tienilo, pirazolilo, pirimidinilo), un grupo heterocíclico aromático policíclico fusionado de 8 a 14 miembros (con preferencia, bi– o tricíclico) (por ejemplo, indazolilo)) opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos alquilo $C_{1–6}$ (por ejemplo, metilo), o

(h) un grupo heterocíclico no aromático de 3 a 14 miembros (con preferencia, un grupo heterocíclico no aromático monocíclico de 3 a 8 miembros (por ejemplo, pirrolidinilo), un grupo heterocíclico no aromático policíclico fusionado de 9 a 14 miembros (con preferencia, bi– o tricíclico) (por ejemplo, dihidroindolilo)) y

también opcionalmente sustituido con 1 ó 2 sustituyentes seleccionados de

(i) un átomo de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor) y

(j) un grupo alquilo $C_{1–6}$ (por ejemplo, metilo),

(2) un heterociclo aromático de 5 a 14 miembros (con preferencia, un heterociclo aromático monocíclico de 5 a 6 miembros (por ejemplo, piridina, pirazol, tiazol, oxazol)) además sustituido con un grupo arilo $C_{6–14}$ (por ejemplo, fenilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor) y

también opcionalmente sustituido con 1 ó 2 grupos alquilo $C_{1–6}$ (por ejemplo, metilo), o

(3) un heterociclo no aromático de 3 a 14 miembros (con preferencia, un heterociclo no aromático monocíclico de 3 a 8 miembros (por ejemplo, pirrolidina, piperidina)) además sustituido con

(a) un grupo arilo $C_{6–14}$ (por ejemplo, fenilo), o

(b) un grupo heterocíclico aromático de 5 a 14 miembros (con preferencia, un grupo heterocíclico aromático monocíclico de 5 a 6 miembros (por ejemplo, pirimidinilo)).

[0134]

[Compuesto C–3]

El Compuesto B–3 antes mencionado, en donde

el anillo B es

(1) un anillo benceno también opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de

(a) un átomo de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor, un átomo de cloro, un átomo de bromo, un átomo de yodo),

(b) un grupo alquilo $C_{1–6}$ (por ejemplo, metilo, isopropilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor),

(c) un grupo alquenilo $C_{2–6}$ (por ejemplo, vinilo, propen–2–ilo),

(d) un grupo mono– o di–alquil $C_{1–6}$–amino (por ejemplo, dimetilamino),

(e) un grupo tri–alquil $C_{1–6}$–sililoxi (por ejemplo, triisopropilsililoxi),

(f) un grupo arilo $C_{6–14}$ (por ejemplo, fenilo) opcionalmente sustituido con 1 a 4 sustituyentes seleccionados de

(i) un átomo de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor, un átomo de cloro),

(ii) un grupo alquilo $C_{1–6}$ (por ejemplo, metilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor), y

(iii) un grupo alcoxi $C_{1–6}$ (por ejemplo, metoxi),

(g) un grupo aril $C_{6–14}$–oxi (por ejemplo, fenoxi),

(h) un grupo aralquilo $C_{7–16}$ (por ejemplo, bencilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos alquilo $C_{1–6}$ (por ejemplo, metilo),

(i) un grupo cicloalquilo $C_{3–10}$ (por ejemplo, ciclopropilo, ciclobutilo),

(j) un grupo cicloalquenilo $C_{3–10}$ (por ejemplo, ciclopenten–1–ilo, ciclohexen–1–ilo),

(k) un grupo cicloalcoxi $C_{3–10}$ (por ejemplo, ciclohexiloxi),

(l) un grupo heterocíclico aromático de 5 a 14 miembros (con preferencia, un grupo heterocíclico aromático monocíclico de 5 a 6 miembros (por ejemplo, piridilo, tienilo, pirazolilo, pirimidinilo), un grupo heterocíclico aromático policíclico fusionado de 8 a 14 miembros (con preferencia, bi– o tricíclico) (por ejemplo, indazolilo)) opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos alquilo $C_{1–6}$ (por ejemplo, metilo), y

(m) un grupo heterocíclico no aromático de 3 a 14 miembros (con preferencia, un grupo heterocíclico no aromático monocíclico de 3 a 8 miembros (por ejemplo, pirrolidinilo), un grupo heterocíclico no aromático policíclico fusionado de 9 a 14 miembros (con preferencia, bi– o tricíclico) (por ejemplo, dihidroindolilo)),

(2) un anillo naftaleno,

(3) un anillo piridina también opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de

(a) un grupo arilo $C_{6–14}$ (por ejemplo, fenilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor),

(b) un grupo alquilo $C_{1–6}$ (por ejemplo, isopropilo), y

(c) un grupo alquenilo $C_{2–6}$ (por ejemplo, propen–2–ilo),

(4) un anillo pirazol también opcionalmente sustituido con 1 ó 2 grupos arilo $C_{6–14}$ (por ejemplo, fenilo),

(5) un anillo tiazol también opcionalmente sustituido con 1 ó 2 sustituyentes seleccionados de

(a) un grupo arilo $C_{6–14}$ (por ejemplo, fenilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor), y

(b) un grupo alquilo $C_{1–6}$ (por ejemplo, metilo),

(6) un anillo oxazol también opcionalmente sustituido con 1 ó 2 grupos arilo $C_{6–14}$ (por ejemplo, fenilo),

(7) un anillo pirrolidina también opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos arilo $C_{6–14}$ (por ejemplo, fenilo),

(8) un anillo piperidina también opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de

(a) un grupo arilo $C_{6–14}$ (por ejemplo, fenilo), y

(b) un grupo heterocíclico aromático de 5 a 14 miembros (con preferencia, un grupo heterocíclico aromático monocíclico de 5 a 6 miembros (por ejemplo, pirimidinilo)),

(9) un anillo dibenzofurano, o

(10) un anillo benzofurano también opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos alquilo $C_{1–6}$ (por ejemplo, isopropilo).

[0135]

[Compuesto Ca–3]

El Compuesto B–3 antes mencionado, en donde

el anillo B es

(1) un anillo benceno

también sustituido con

(a) un grupo arilo $C_{6–14}$ (por ejemplo, fenilo) opcionalmente sustituido con 1 a 4 sustituyentes seleccionados de

(i) un átomo de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor, un átomo de cloro),

(ii) un grupo alquilo $C_{1–6}$ (por ejemplo, metilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor), y

(iii) un grupo alcoxi $C_{1–6}$ (por ejemplo, metoxi),

(b) un grupo aril $C_{6–14}$–oxi (por ejemplo, fenoxi),

(c) un grupo aralquilo $C_{7–16}$ (por ejemplo, bencilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos alquilo $C_{1–6}$ (por ejemplo, metilo),

(d) un grupo cicloalquilo $C_{3–10}$ (por ejemplo, ciclopropilo, ciclobutilo),

(e) un grupo cicloalquenilo $C_{3–10}$ (por ejemplo, ciclopenten–1–ilo, ciclohexen–1–ilo),

(f) un grupo cicloalcoxi $C_{3–10}$ (por ejemplo, ciclohexiloxi),

(g) un grupo heterocíclico aromático de 5 a 14 miembros (con preferencia, un grupo heterocíclico aromático monocíclico de 5 a 6 miembros (por ejemplo, piridilo, tienilo, pirazolilo, pirimidinilo), un grupo heterocíclico aromático policíclico fusionado de 8 a 14 miembros (con preferencia, bi– o tricíclico) (por ejemplo, indazolilo)) opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos alquilo $C_{1–6}$ (por ejemplo, metilo) o

(h) un grupo heterocíclico no aromático de 3 a 14 miembros (con preferencia, un grupo heterocíclico no aromático monocíclico de 3 a 8 miembros (por ejemplo, pirrolidinilo), un grupo heterocíclico no aromático policíclico fusionado de 9 a 14 miembros (con preferencia, bi– o tricíclico) (por ejemplo, dihidroindolilo)) y

también opcionalmente sustituido con 1 ó 2 sustituyentes seleccionados de

(i) un átomo de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor) y

(j) un grupo alquilo $C_{1–6}$ (por ejemplo, metilo),

(2) un anillo piridina además sustituido con un grupo arilo $C_{6–14}$ (por ejemplo, fenilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor),

(3) un anillo pirazol además sustituido con un grupo arilo $C_{6–14}$ (por ejemplo, fenilo),

(4) un anillo tiazol

además sustituido con un grupo arilo $C_{6–14}$ (por ejemplo, fenilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor), y

también opcionalmente sustituido con un grupo alquilo $C_{1–6}$ (por ejemplo, metilo),

(5) un anillo oxazol además sustituido con un grupo arilo $C_{6–14}$ (por ejemplo, fenilo),

(6) un anillo pirrolidina además sustituido con un grupo arilo $C_{6–14}$ (por ejemplo, fenilo), o

(7) un anillo piperidina también sustituido con

(a) un grupo arilo $C_{6–14}$ (por ejemplo, fenilo), y

(b) un grupo heterocíclico aromático de 5 a 14 miembros (con preferencia, un grupo heterocíclico aromático monocíclico de 5 a 6 miembros (por ejemplo, pirimidinilo)).

[0136]

[Compuesto D–3]

Compuesto (I), en donde

R^1 es

(1) un grupo alquilo $C_{1–6}$ (por ejemplo, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de

(a) un átomo de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor, un átomo de cloro),

(b) un grupo ciano,

(c) un grupo hidroxi, y

(d) un grupo alcoxi $C_{1–6}$ (por ejemplo, metoxi),

(2) un grupo alquenilo $C_{2–6}$ (por ejemplo, vinilo, alilo),

(3) un grupo cicloalquilo $C_{3–6}$ (por ejemplo, ciclopropilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor),

(4) un grupo mono– o di–alquil $C_{1–6}$–amino (por ejemplo, dimetilamino), o

(5) un grupo oxetanilo;

R^2 es un átomo de hidrógeno;

R^3 es

(1) un átomo de hidrógeno,

(2) un grupo alcoxi $C_{1–6}$–carbonilo (por ejemplo, metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, propoxicarbonilo, isopropoxicarbonilo, butoxicarbonilo, isobutoxicarbonilo, sec–butoxicarbonilo, ter–butoxicarbonilo, 1,2–dimetilpropoxicarbonilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de

(a) un átomo de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor),

(b) un grupo alcoxi $C_{1–6}$ (por ejemplo, metoxi),

(c) un grupo cicloalquilo $C_{3–6}$ (por ejemplo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de

(i) un átomo de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor), y

(ii) un grupo alquilo $C_{1–6}$ (por ejemplo, metilo),

(d) un grupo oxetanilo, y

(e) un grupo tetrahidrofurilo,

(3) un grupo alquil $C_{1–6}$–carbonilo (por ejemplo, acetilo, propanoílo, 2–metilpropanoílo, butanoílo, 2–metilbutanoílo, 3–metilbutanoílo, pivaloílo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de

(a) un átomo de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor),

(b) un grupo cicloalquilo $C_{3–6}$ (por ejemplo, ciclopropilo),

(c) un grupo hidroxi, y

(d) un grupo alcoxi $C_{1–6}$ (por ejemplo, metoxi),

(4) un grupo mono– o di–alquil $C_{1–6}$–carbamoílo (por ejemplo, dimetilcarbamoílo, etilcarbamoílo, N–etil–N–metilcarbamoílo, N–isopropil–N–metilcarbamoílo),

(5) un grupo N–alquil $C_{1–6}$–N–alcoxi $C_{1–6}$–carbamoílo (por ejemplo, N–metoxi–N–metilcarbamoílo),

(6) un grupo cicloalquil $C_{3–6}$–carbonilo (el cicloalquilo $C_{3–6}$ en el grupo cicloalquil $C_{3–6}$–carbonilo puede ser un grupo de anillo en puente, por ejemplo, ciclopropilcarbonilo, ciclobutilcarbonilo, ciclopentilcarbonilo, biciclo[1,1,1]pentilcarbonilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de

(a) un átomo de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor),

(b) un grupo alquilo $C_{1–6}$ (por ejemplo, metilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de

(i) un átomo de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor) y

(ii) un grupo hidroxi,

(c) un grupo hidroxi,

(d) un grupo alcoxi $C_{1–6}$ (por ejemplo, metoxi), y

(e) un grupo ciano,

(7) un grupo cicloalcoxi $C_{3–6}$–carbonilo (por ejemplo, ciclopropoxicarbonilo, ciclobutiloxicarbonilo, ciclopentiloxicarbonilo, ciclohexiloxicarbonilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de

(a) un átomo de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor), y

(b) un grupo alquilo $C_{1–6}$ (por ejemplo, metilo),

(8) un grupo oxetanilcarbonilo,

(9) un grupo azetidinilcarbonilo opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de

(a) un átomo de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor), y

(b) un grupo alquilo $C_{1–6}$ (por ejemplo, metilo),

(10) un grupo 5–azaespiro[2,3]hexilcarbonilo,

(11) un grupo oxetaniloxicarbonilo,

(12) un grupo tetrahidrofuriloxicarbonilo,

(13) un grupo tetrahidropiraniloxicarbonilo,

(14) un grupo fenoxicarbonilo,

(15) un grupo benciloxicarbonilo,

(16) un grupo isoxazolidinilcarbonilo,

(17) un grupo pirazolilcarbonilo opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos alquilo $C_{1–6}$ (por ejemplo, metilo),

(18) un grupo furilcarbonilo,

(19) un grupo imidazolilo opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos alquilo $C_{1–6}$ (por ejemplo, metilo, etilo),

(20) un grupo piridazinilo opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de

(i) un átomo de halógeno (por ejemplo, un átomo de cloro) y

(ii) un grupo alquilo $C_{1–6}$ (por ejemplo, metilo) o

(21) un grupo tri–alquil $C_{1–6}$–hidrazino–carbonilo (por ejemplo, trimetilhidrazinocarbonilo);

R^4 y R^5 son cada uno, de modo independiente, un átomo de hidrógeno o un átomo de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor);

el anillo A es

(1) un anillo pirrolidina,

(2) un anillo piperidina, o

(3) un anillo azetidina y

el anillo B es

(1) un anillo benceno también opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de

(a) un átomo de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor, un átomo de cloro, un átomo de bromo, un átomo de yodo),

(b) un grupo alquilo $C_{1–6}$ (por ejemplo, metilo, isopropilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor),

(c) un grupo alquenilo $C_{2–6}$ (por ejemplo, vinilo, propen–2–ilo),

(d) un grupo mono– o di–alquil $C_{1–6}$–amino (por ejemplo, dimetilamino),

(e) un grupo tri–alquil $C_{1–6}$–sililoxi (por ejemplo, triisopropilsililoxi),

(f) un grupo fenilo opcionalmente sustituido con 1 a 4 sustituyentes seleccionados de

(i) un átomo de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor, un átomo de cloro),

(ii) un grupo alquilo $C_{1–6}$ (por ejemplo, metilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor), y

(iii) un grupo alcoxi $C_{1–6}$ (por ejemplo, metoxi),

(g) un grupo fenoxi,

(h) un grupo bencilo opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos alquilo $C_{1–6}$ (por ejemplo, metilo),

(i) un grupo cicloalquilo $C_{3–6}$ (por ejemplo, ciclopropilo, ciclobutilo),

(j) un grupo cicloalquenilo $C_{3–6}$ (por ejemplo, ciclopenten–1–ilo, ciclohexen–1–ilo),

(k) un grupo cicloalcoxi $C_{3–6}$ (por ejemplo, ciclohexiloxi),

(l) un grupo piridilo,

(m) un grupo tienilo,

(n) un grupo pirimidinilo,

(o) un grupo pirazolilo opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos alquilo $C_{1–6}$ (por ejemplo, metilo),

(p) un grupo indazolilo opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos alquilo $C_{1–6}$ (por ejemplo, metilo),

(q) un grupo pirrolidinilo, y

(r) un grupo dihidroindolilo,

(2) un anillo naftaleno,

(3) un anillo piridina también opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de

(a) un grupo fenilo opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor),

(b) un grupo alquilo $C_{1–6}$ (por ejemplo, isopropilo), y

(c) un grupo alquenilo $C_{2–6}$ (por ejemplo, propen–2–ilo),

(4) un anillo pirazol también opcionalmente sustituido con 1 ó 2 grupos fenilo,

(5) un anillo tiazol también opcionalmente sustituido con 1 ó 2 sustituyentes seleccionados de

(a) un grupo fenilo opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor), y

(b) un grupo alquilo $C_{1–6}$ (por ejemplo, metilo),

(6) un anillo oxazol también opcionalmente sustituido con 1 ó 2 grupos fenilo,

(7) un anillo pirrolidina también opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos fenilo,

(8) un anillo piperidina también opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de

(a) un grupo fenilo, y

(b) un grupo pirimidinilo,

(9) un anillo dibenzofurano, o

(10) un anillo benzofurano también opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos alquilo $C_{1–6}$ (por ejemplo, isopropilo).

[0137]

[Compuesto Da–3]

El Compuesto D–3 antes mencionado, en donde

el anillo B es

(1) un anillo benceno

además sustituido con

(a) un grupo fenilo opcionalmente sustituido con 1 a 4 sustituyentes seleccionados de

(i) un átomo de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor, un átomo de cloro),

(ii) un grupo alquilo $C_{1–6}$ (por ejemplo, metilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor), y

(iii) un grupo alcoxi $C_{1–6}$ (por ejemplo, metoxi),

(b) un grupo fenoxi,

(c) un grupo bencilo opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos alquilo $C_{1–6}$ (por ejemplo, metilo),

(d) un grupo cicloalquilo $C_{3–6}$ (por ejemplo, ciclopropilo, ciclobutilo),

(e) un grupo cicloalquenilo $C_{3–6}$ (por ejemplo, ciclopenten–1–ilo, ciclohexen–1–ilo),

(f) un grupo cicloalcoxi $C_{3–6}$ (por ejemplo, ciclohexiloxi),

(g) un grupo piridilo,

(h) un grupo tienilo,

(i) un grupo pirimidinilo,

(j) un grupo pirazolilo opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos alquilo $C_{1–6}$ (por ejemplo, metilo),

(k) un grupo indazolilo opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos alquilo $C_{1–6}$ (por ejemplo, metilo),

(l) un grupo pirrolidinilo o

(m) un grupo dihidroindolilo y

también opcionalmente sustituido con 1 ó 2 sustituyentes seleccionados de

(o) un átomo de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor) y

(p) un grupo alquilo $C_{1–6}$ (por ejemplo, metilo),

(2) un anillo piridina además sustituido con un grupo fenilo opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor),

(3) un anillo pirazol además sustituido con un grupo fenilo,

(4) un anillo tiazol

además sustituido con un grupo fenilo opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor), y

también opcionalmente sustituido con un grupo alquilo $C_{1–6}$ (por ejemplo, metilo),

(5) un anillo oxazol además sustituido con un grupo fenilo,

(6) un anillo pirrolidina además sustituido con un grupo fenilo, o

(7) un anillo piperidina además sustituido con

(a) un grupo fenilo, o

(b) un grupo pirimidinilo.

[0138]

[Compuesto E–3]

Compuesto (I), en donde

R^1 es

(1) un grupo alquilo $C_{1–6}$ (por ejemplo, metilo, etilo, propilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de

(a) un átomo de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor, un átomo de cloro), y

(b) un grupo alcoxi $C_{1–6}$ (por ejemplo, metoxi),

(2) un grupo cicloalquilo $C_{3–6}$ (por ejemplo, ciclopropilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor), o

(3) un grupo mono– o di–alquil $C_{1–6}$–amino (por ejemplo, dimetilamino);

R^2 es un átomo de hidrógeno;

R^3 es

(1) un grupo alcoxi $C_{1–6}$–carbonilo (por ejemplo, metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, isopropoxicarbonilo),

(2) un grupo alquil $C_{1–6}$–carbonilo (por ejemplo, acetilo, 2–metilpropanoílo, pivaloílo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos hidroxi,

(3) un grupo mono– o di–alquil $C_{1–6}$–carbamoílo (por ejemplo, dimetilcarbamoílo, etilcarbamoílo),

(4) un grupo N–alquil $C_{1–6}$–N–alcoxi $C_{1–6}$–carbamoílo (por ejemplo, N–metoxi–N–metilcarbamoílo),

(5) un grupo cicloalquil $C_{3–6}$–carbonilo (el cicloalquilo $C_{3–6}$ en el grupo cicloalquil $C_{3–6}$–carbonilo puede ser un grupo de anillo en puente, por ejemplo, ciclopropilcarbonilo, ciclobutilcarbonilo, biciclo[1,1,1]pentilcarbonilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de

(a) un átomo de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor),

(b) un grupo alquilo $C_{1–6}$ (por ejemplo, metilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor),

(c) un grupo hidroxi,

(d) un grupo alcoxi $C_{1–6}$ (por ejemplo, metoxi), y

(e) un grupo ciano,

(6) un grupo cicloalcoxi $C_{3–6}$–carbonilo (por ejemplo, ciclopropoxicarbonilo),

(7) un grupo fenoxicarbonilo,

(8) un grupo oxetanilcarbonilo,

(9) un grupo azetidinilcarbonilo opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de

(a) un átomo de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor), y

(b) un grupo alquilo $C_{1–6}$ (por ejemplo, metilo), o

(10) un grupo 5–azaespiro[2,3]hexilcarbonilo;

R^4 y R^5 son ambos átomos de hidrógeno;

el anillo A es

(1) un anillo pirrolidina, o

(2) un anillo piperidina; y

el anillo B es

(1) un anillo benceno además sustituido con 1 ó 2 sustituyentes seleccionados de

(a) un átomo de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor),

(b) un grupo alquenilo $C_{2–6}$ (por ejemplo, propen–2–ilo),

(c) un grupo tri–alquil $C_{1–6}$–sililoxi (por ejemplo, triisopropilsililoxi),

(d) un grupo fenilo opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de

(i) un átomo de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor, un átomo de cloro), y

(ii) un grupo alquilo $C_{1–6}$ (por ejemplo, metilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor),

(e) un grupo fenoxi,

(f) un grupo bencilo opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos alquilo $C_{1–6}$ (por ejemplo, metilo),

(g) un grupo cicloalquilo $C_{3–6}$ (por ejemplo, ciclobutilo),

(h) un grupo cicloalcoxi $C_{3–6}$ (por ejemplo, ciclohexiloxi),

(i) un grupo tienilo,

(j) un grupo indazolilo opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos alquilo $C_{1–6}$ (por ejemplo, metilo), y

(k) un grupo pirrolidinilo,

(2) un anillo piridina además sustituido con un sustituyente seleccionado de

(a) un grupo fenilo opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor), y

(b) un grupo alquenilo $C_{2–6}$ (por ejemplo, propen–2–ilo),

(3) un anillo pirazol además sustituido con un grupo fenilo,

(4) un anillo tiazol además sustituido con un grupo fenilo opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor),

(5) un anillo piperidina además sustituido con un grupo fenilo, o

(6) un anillo dibenzofurano.

[0139]

[Compuesto Ea–3]

El Compuesto E–3 antes mencionado, en donde

el anillo B es

(1) un anillo benceno

además sustituido con

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

(i) un átomo de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor, un átomo de cloro), y

(ii) un grupo alquilo $C_{1–6}$ (por ejemplo, metilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor),

(b) un grupo fenoxi,

(c) un grupo bencilo opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos alquilo $C_{1–6}$ (por ejemplo, metilo),

(d) un grupo cicloalquilo $C_{3–6}$ (por ejemplo, ciclobutilo),

(e) un grupo cicloalcoxi $C_{3–6}$ (por ejemplo, ciclohexiloxi),

(f) un grupo tienilo,

(g) un grupo indazolilo opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos alquilo $C_{1–6}$ (por ejemplo, metilo), o

(h) un grupo pirrolidinilo y

también opcionalmente sustituido con un átomo de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor),

(2) un anillo piridina además sustituido con un grupo fenilo opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor),

(3) un anillo pirazol además sustituido con un grupo fenilo,

(4) un anillo tiazol además sustituido con un grupo fenilo opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor), o

(5) un anillo piperidina además sustituido con un grupo fenilo.

[0140]

[Compuesto F–3]

Compuesto (I), en donde

R^1 es

(1) un grupo alquilo $C_{1–6}$ (por ejemplo, metilo, etilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de

(a) un átomo de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor), y

(b) un grupo alcoxi $C_{1–6}$ (por ejemplo, metoxi),

(2) un grupo cicloalquilo $C_{3–6}$ (por ejemplo, ciclopropilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor), o

(3) un grupo mono– o di–alquil $C_{1–6}$–amino (por ejemplo, dimetilamino);

R^2 es un átomo de hidrógeno;

R^3 es

(1) un grupo alcoxi $C_{1–6}$–carbonilo (por ejemplo, etoxicarbonilo, isopropoxicarbonilo),

(2) un grupo alquil $C_{1–6}$–carbonilo (por ejemplo, 2–metilpropanoílo, pivaloílo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos hidroxi,

(3) un grupo mono– o di–alquil $C_{1–6}$–carbamoílo (por ejemplo, dimetilcarbamoílo),

(4) un grupo N–alquil $C_{1–6}$–N–alcoxi $C_{1–6}$–carbamoílo (por ejemplo, N–metoxi–N–metilcarbamoílo),

(5) un grupo cicloalquil $C_{3–6}$–carbonilo (el cicloalquilo $C_{3–6}$ en el grupo cicloalquil $C_{3–6}$–carbonilo puede ser un grupo de anillo en puente, por ejemplo, ciclopropilcarbonilo, ciclobutilcarbonilo, biciclo[1,1,1]pentilcarbonilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de

(a) un átomo de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor),

(b) un grupo alquilo $C_{1–6}$ (por ejemplo, metilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor),

(c) un grupo hidroxi,

(d) un grupo alcoxi $C_{1–6}$ (por ejemplo, metoxi), y

(e) un grupo ciano,

(6) un grupo oxetanilcarbonilo,

(7) un grupo azetidinilcarbonilo opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de

(a) un átomo de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor), y

(b) un grupo alquilo $C_{1–6}$ (por ejemplo, metilo), o

(8) un grupo 5–azaespiro[2,3]hexilcarbonilo;

R^4 y R^5 son ambos átomos de hidrógeno;

anillo A es

(1) un anillo pirrolidina, o

(2) un anillo piperidina; y

el anillo B es

(1) un anillo benceno

además sustituido con un grupo fenilo opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de

(i) un átomo de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor, un átomo de cloro), y

(ii) un grupo alquilo $C_{1–6}$ (por ejemplo, metilo) y

también opcionalmente sustituido con un átomo de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor),

(2) un anillo piridina además sustituido con un grupo fenilo opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor),

(3) un anillo tiazol además sustituido con un grupo fenilo opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor), o

(4) un anillo piperidina además sustituido con un grupo fenilo.

[0141]

[Compuesto G–1]

Compuesto (I), en donde

R^1 es

(1) un grupo alquilo $C_{1–6}$ (por ejemplo, metilo, etilo),

(2) un grupo cicloalquilo $C_{3–6}$ (por ejemplo, ciclopropilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor), o

(3) un grupo mono– o di–alquil $C_{1–6}$–amino (por ejemplo, dimetilamino);

R^2 es un átomo de hidrógeno;

R^3 es

(1) un grupo alquil $C_{1–6}$–carbonilo (por ejemplo, 2–metilpropanoilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos hidroxi,

(2) un grupo mono– o di–alquil $C_{1–6}$–carbamoílo (por ejemplo, dimetilcarbamoílo),

(3) un grupo N–alquil $C_{1–6}$–N–alcoxi $C_{1–6}$–carbamoílo (por ejemplo, N–metoxi–N–metilcarbamoilo) o

(4) un grupo azetidinilcarbonilo;

R^4 y R^5 son ambos átomos de hidrógeno;

anillo A es un anillo pirrolidina; y

anillo B es un anillo benceno

además sustituido con un grupo fenilo opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor) y

también opcionalmente sustituido con un átomo de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor).

[0142]

[Compuesto G–2]

Compuesto (I), en donde

R^1 es un grupo alquilo $C_{1–6}$ (por ejemplo, metilo, etilo);

R^2 es un átomo de hidrógeno;

R^3 es un grupo alquil $C_{1–6}$–carbonilo (por ejemplo, 2–metilpropanoílo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos hidroxi;

R^4 y R^5 son ambos átomos de hidrógeno;

anillo A es un anillo pirrolidina; y

anillo B es un anillo benceno

además sustituido con un grupo fenilo opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor) y

también opcionalmente sustituido con un átomo de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor).

[0143]

[Compuesto H]

N–((2S,3S)–2–((2,3'–difluorobifenil–3–il)metil)–1–(2–hidroxi–2–metilpropanoil)pirrolidin–3–il)etansulfonamida o una de sus sales.

[0144]

[Compuesto I]

N–((2S,3S)–1–(2–hidroxi–2–metilpropanoil)–2–((2,3',5'–trifluorobifenil–3–il)metil)pirrolidin–3–il)metansulfonamida o una de sus sales.

[0145]

[Compuesto J]

N–((2S,3S)–1–(2–hidroxi–2–metilpropanoil)–2–((2,3',5'–trifluorobifenil–3–il)metil)pirrolidin–3–il)etansulfonamida o una de sus sales.

[0146]

[Compuesto K]

Un compuesto seleccionado de

(1) N–((2S,3S)–1–(azetidin–1–ilcarbonil)–2–((2,3'–difluorobifenil–3–il)metil)pirrolidin–3–il)metansulfonamida,

(2) N–((2S,3S)–1–(azetidin–1–ilcarbonil)–2–((3',5'–difluorobifenil–3–il)metil)pirrolidin–3–il)etansulfonamida,

(3) N–((2S,3S)–1–(azetidin–1–ilcarbonil)–2–(bifenil–3–ilmetil)pirrolidin–3–il)etansulfonamida,

(4) N–((2S,3S)–1–(azetidin–1–ilcarbonil)–2–((2,3'–difluorobifenil–3–il)metil)pirrolidin–3–il)etansulfonamida,

(5) (2S,3S)–2–((2,3'–difluorobifenil–3–il)metil)–3–((etilsulfonil)amino)–N,N–dimetilpirrolidin–1–carboxamida,

(6) (2S,3S)–2–((2,3'–difluorobifenil–3–il)metil)–3–((dimetilsulfamoil)amino)–N,N–dimetilpirrolidin–1–carboxamida,

(7) (2S,3S)–3–((etilsulfonil)amino)–N,N–dimetil–2–((2,3',5'–trifluorobifenil–3–il)metil)pirrolidin–1–carboxamida,

(8) (2S,3S)–2–(bifenil–3–ilmetil)–3–((etilsulfonil)amino)–N–metoxi–N–metilpirrolidin–1–carboxamida,

(9) N–[(2S,3S)–2–[(2,3'–difluoro[1,1'–bifenil]–3–il)metil]–1–(2–hidroxi–2–metilpropanoil)pirrolidin–3–il]–1–fluorociclopropan–1–sulfonamida,

(10) N–{(2S,3S)–1–(azetidin–1–carbonil)–2–[(2–fluoro[1,1'–bifenil]–3–il)metil]pirrolidin–3–il}etansulfonamida,

(11) (2S,3S)–3–[(etansulfonil)amino]–2–[(3'–fluoro[1,1'–bifenil]–3–il)metil]–N–metoxi–N–metilpirrolidin–1–carboxamida,

(12) (2S,3S)–3–[(dimetilsulfamoil)amino]–2–[(2–fluoro[1,1'–bifenil]–3–il)metil]–N,N–dimetilpirrolidin–1–carboxamida,

(13) (2S,3S)–3–[(dimetilsulfamoil)amino]–N,N–dimetil–2–[(2,3',5'–trifluoro[1,1'–bifenil]–3–il)metil]pirrolidin–1–carboxamida y

(14) (2S,3S)–2–[(3',5'–difluoro[1,1'–bifenil]–3–il)metil]–3–[(etansulfonil)amino]–N–metoxi–N–metilpirrolidin–1–carboxamida

o una de sus sales.

[0147]

[Compuesto L]

Un compuesto seleccionado de

(1) (2S,3S)–2–((2,3'–difluorobifenil–3–il)metil)–3–((etilsulfonil)amino)–N,N–dimetilpirrolidin–1–carboxamida,

(2) (2S,3S)–3–((etilsulfonil)amino)–N,N–dimetil–2–((2,3',5'–trifluorobifenil–3–il)metil)pirrolidin–1–carboxamida,

(3) N–[(2S,3S)–2–[(2,3'–difluoro[1,1'–bifenil]–3–il)metil]–1–(2–hidroxi–2–metilpropanoil)pirrolidin–3–il]–1–fluorociclopropan–1–sulfonamida,

(4) N–{(2S,3S)–1–(azetidin–1–carbonil)–2–[(2–fluoro[1,1'–bifenil]–3–il)metil]pirrolidin–3–il}etansulfonamida,

(5) (2S,3S)–3–[(etansulfonil)amino]–2–[(3'–fluoro[1,1'–bifenil]–3–il)metil]–N–metoxi–N–metilpirrolidin–1–carboxamida y

(6) (2S,3S)–3–[(dimetilsulfamoil)amino]–2–[(2–fluoro[1,1'–bifenil]–3–il)metil]–N,N–dimetilpirrolidin–1–carboxamida

o una de sus sales.

[0148]

Los ejemplos del compuesto (I) específicos incluyen los compuestos de los Ejemplos 1 a 488 mencionados más abajo.

[0149]

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, acido 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.

[0150]

El método de producción del compuesto de la presente invención se explica más abajo.

[0151]

El compuesto de materia prima y reactivo usados y el compuesto obtenido en cada etapa del siguiente método de producción puede ser cada uno en una forma de una sal y los ejemplos de tal sal incluyen aquellas similares a las sales del compuesto representado por la fórmula (I), y similares.

[0152]

Cuando el compuesto obtenido en cada etapa es una forma libre, se puede convertir en la sal objeto de acuerdo con un método conocido per se. Cuando el compuesto obtenido en cada etapa es una sal, se puede convertir en la forma libre objeto o la otra sal de acuerdo con un método conocido per se.

[0153]

El compuesto obtenido en cada etapa se puede usar directamente como la mezcla de reacción o como un producto crudo para la siguiente reacción. Alternativamente, el compuesto obtenido en cada etapa se puede aislar y purificar a partir de una mezcla de reacción de acuerdo con un método conocido per se, por ejemplo, un medio de separación tales como concentración, cristalización, recristalización, destilación, extracción del solvente, destilación por fraccionamiento, cromatografía en columna, y similares.

[0154]

Cuando el compuesto de materia prima y reactivo usados en cada etapa son asequibles en comercios, el producto asequible en comercios también se puede usar directamente.

[0155]

En la reacción en cada etapa, si bien el tiempo de reacción varía según el tipo de reactivo y solvente por usar, es en general de 1 min – 48 hr, con preferencia, de 10 min – 8 hr, a menos que se especifique otra cosa.

[0156]

En la reacción en cada etapa, si bien la temperatura de reacción varía según el tipo del reactivo y solvente por usar, es en general de –78 °C – 300 ºC, con preferencia, de –78 °C – 150 ºC, a menos que se especifique otra cosa.

[0157]

En la reacción en cada etapa, si bien la presión varía según el tipo del reactivo y solvente por usar, es en general de 1 atm – 20 atm, con preferencia, de 1 atm – 3 atm, a menos que se especifique otra cosa.

[0158]

El sintetizador de microondas tales como Initiator fabricado por Biotage, y similares se puede usar para la reacción en cada etapa. Si bien la temperatura de reacción varía según el tipo del reactivo y solvente por usar, es en general de temperatura ambiente – 300 ºC, con preferencia, de 50 ºC – 250 ºC, a menos que se especifique otra cosa. Si bien el tiempo de reacción varía según el tipo del reactivo y solvente por usar, es en general de 1 min – 48 hr, con preferencia, de 1 min – 8 hr, a menos que se especifique otra cosa.

[0159]

En la reacción en cada etapa, el reactivo se usa en una cantidad de 0,5 equivalentes – 20 equivalentes, con preferencia, de 0,8 equivalentes – 5 equivalentes, respecto del sustrato, a menos que se especifique otra cosa. Cuando el reactivo se usa como un catalizador, el reactivo se usa en una cantidad de 0,001 equivalentes – 1 equivalente, con preferencia, de 0,01 equivalentes – 0,2 equivalentes, respecto del sustrato. Cuando el reactivo se usa como un solvente de reacción, el reactivo se usa en una cantidad de solvente.

[0160]

A menos que se especifique otra cosa, la reacción en cada etapa se lleva a cabo sin solvente o disolviendo o suspendiendo el compuesto de materia prima en un solvente apropiado. Los ejemplos del solvente incluyen aquellos descritos en los Ejemplos y los siguientes solventes.

alcoholes: metanol, etanol, alcohol ter–butílico, 2–metoxietanol, y similares;

éteres: éter dietílico, éster difenílico, tetrahidrofurano, 1,2–dimetoxietano, y similares;

hidrocarburos aromáticos: clorobenceno, tolueno, xileno, y similares;

hidrocarburos saturados: ciclohexano, hexano, y similares;

amidas: N,N–dimetilformamida, N–metilpirrolidona, y similares;

hidrocarburos halogenados: diclorometano, tetracloruro de carbono, y similares;

nitrilos: acetonitrilo, y similares;

sulfóxidos: dimetilsulfóxido, y similares;

bases orgánicas aromáticas: piridina, y similares;

anhídridos: anhídrido acético, y similares;

ácidos orgánicos: ácido fórmico, ácido acético, ácido trifluoroacético, y similares;

ácidos inorgánicos: ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, y similares;

ésteres: acetato de etilo, y similares;

cetonas: acetona, metiletilcetona, y similares;

agua.

El solvente antes mencionado se puede usar en una mezcla de dos o más tipos en una relación apropiada.

[0161]

Cuando se utiliza una base para la reacción en cada etapa, los ejemplos de ello incluyen aquellos distritos en los ejemplos y las siguientes bases.

bases inorgánicas: hidróxido de sodio, hidróxido de magnesio, carbonato de sodio, carbonato de calcio, carbonato de sodio hidrógeno carbonato de sodio, y similares;

bases orgánicas trietilamina, dietilamina, piridina, 4–dimetilaminopiridina, N,N–dimetilanilina, 1,4–diazabiciclo[2,2,2]octano, 1,8–diazabiciclo[5,4,0]–7–undeceno, imidazol, piperidina, y similares;

alcóxidos de metal: etóxido de sodio, ter–butóxido de potasio, y similares;

hidruros de metales alcalinos: hidruro de sodio, y similares;

amidas de metal: amida de sodio, diisopropilamida de litio, hexametildisilazida de litio, y similares;

litios orgánicos: n–butil–litio, y similares.

[0162]

Cuando se utiliza un ácido o un catalizador ácido para la reacción en cada etapa, los ejemplos de ello incluyen los descritos en los ejemplos y los siguientes ácidos y catalizadores ácidos.

ácidos inorgánicos: ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido bromhídrico, ácido fosfórico, y similares;

ácidos orgánicos: ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido p–toluensulfónico, ácido 10–alcanforsulfónico, y similares;

ácidos de Lewis; complejo de trifluoruro de boro–éter dietílico, yoduro de cinc, cloruro de aluminio anhidro, cloruro de cinc a anhidro, cloruro de hierro anhidro, y similares.

[0163]

A menos que se especifique otra cosa, la reacción en cada etapa se lleva a cabo de acuerdo con un método de por si conocido, por ejemplo, el método descrito en: Jikken Kagaku Kouza, 5t Edición, vol. 13–19 (the Chemical Society of Japan ed.); Shin Jikken Kagaku Kouza, vol. 14–15 (the Chemical Society of Japan ed.); Fine Organic Chemistry, Revised 2nd Edition (L. F. Tietze, Th. Eicher, Nankodo); Organic Name Reactions, the Reaction Mechanism and Essence, Revised Edition (Hideo Togo, Kodansha); ORGANIC SYNTHESES Collective Volume I–VII (John Wiley & Sons Inc); Modern Organic Synthesis in the Laboratory: A Collection of Standard Experimental Procedures (Jie Jack Li, OXFORD

UNIVERSITY); Comprehensive Heterocyclic Chemistry III, Vol. 1 –Vol. 14 (Elsevier Japan); Strategic Applications of Named Reactions in Organic Synthesis (traducido por Kiyoshi Tomioka, Kagakudojin); Comprehensive Organic Transformations (VCH Publishers Inc.), 1989 o similares o los métodos descritos en los EJEMPLOS.

[0164]

En cada etapa, la reacción de protección o de desprotección de un grupo funcional se lleva a cabo de acuerdo con un método conocido per se, por ejemplo, el método descrito en "Protective Groups in Organic Synthesis, 4th Ed", Wiley–Interscience, Inc., 2007 (Theodora W. Greene, Peter G.M. Wuts); "Protecting Groups 3rd Ed." Thieme, 2004 (P.J. Kocienski), o similares, o el método descrito en los Ejemplos.

Los ejemplos del grupo protector para un grupo hidroxi de un alcohol, y similares y un grupo hidroxi fenólico incluyen grupos protectores de tipo éter tales como éter metoximetílico, éter bencílico, éter ter–butildimetilsilílico, éter tetrahidropiranílico, y similares; grupos protectores de tipo éster de carboxilato tales como éster de acetato, y similares; grupos protectores de tipo éster de sulfonato tales como éster de metansulfonato, y similares; grupos protectores de tipo éster de carbonato tales como ter–butilcarbonato, y similares, y otros.

Los ejemplos de grupo protector para grupo carbonilo de aldehído incluyen grupos protectores de tipo acetal, y similares; grupos protectores de tipo acetal cíclico tales como 1,3–dioxano, y similares; y otros.

Los ejemplos del grupo protector para grupo carbonilcetona incluyen grupos protectores de tipo cetal tales como dimetilcetal, y similares; grupos protectores de tipo cetal cíclico tales como 1,3–dioxano, y similares; grupos protectores de tipo oxima tales como O–metiloxima, y similares; grupos protectores de tipo hidrazona tales como N,N–dimetilhidrazona, y similares; y otros.

Los ejemplos del grupo protector para grupo carboxilo incluyen grupos protectores de tipo éster tales como éster metílico, y similares; grupos protectores de tipo amida tales como N,N–dimetilamida, y similares; y otros.

Los ejemplos del grupo protector para tiol incluyen grupos protectores de tipo éter tales como tioéter bencílico, y similares; grupos protectores de tipo éster tales como éster de tioacetato, tiocarbonato, tiocarbamato, y similares; y otros.

Los ejemplos del grupo protector para un grupo amino y un heterociclo aromático tales como imidazol, pirrol, indol, y similares incluyen grupos protectores de tipo carbamato tales como carbamato de bencilo, y similares; grupos protectores de tipo amida tales como acetamida, y similares; grupos protectores de tipo alquilamina tales como N–trifenilmetilamina, y similares; grupos protectores de tipo sulfonamida tales como metansulfonamida, y similares; y otros.

Los grupos protectores pueden ser removidos de acuerdo con un método de por sí conocido, por ejemplo, empleando un método en el que se utiliza ácido, base, radiación ultravioleta, hidrazina, fenilhidrazina, N–metilditiocarbamato de sodio, fluoruro de tetrabutilamonio, acetato de paladio, haluro de trialquilsililo (por ejemplo, yoduro de trimetilsililo, bromuro de trimetilsililo), y similares, un método de reducción y similares.

[0165]

Si en cada etapa se lleva a cabo una reacción de reducción, la reacción de reducción se lleva a cabo en cada etapa; los ejemplos del agente de reducción a ser utilizado incluyen hidruros de metal tales como hidruro de litio aluminio, triacetoxiborhidruro de sodio, cianoborhidruro de sodio, hidruro de diisobutilaluminio (DIBAL–H), borhidruro de sodio, triacetoxiborhidruro de tetrametilamonio, y similares; boranos tales como el complejo de borano tetrahidrofurano, y similares; níquel de Raney; cobalto de Raney; hidrógeno; ácido fórmico; trietilsilano, y similares. Si se reduce un doble o triple enlace de carbono–carbono, pueden utilizarse un método en el que se utiliza un catalizador tal como paladio–carbono, catalizador de Lindlar, y similares.

[0166]

Si se lleva a cabo una reacción de oxidación en cada etapa, los ejemplos de agente de oxidación a ser utilizado incluyen peróxidos tales como ácido m–cloroperbenzoico (mCPBA), peróxido de hidrógeno, ter–butilhidroperóxido, y similares; percloratos tales como tetrabutilamonio perclorato, y similares; cloratos tales como clorato de sodio, y similares; cloritos tales como clorito de sodio, y similares; peryodatos tales como peryodato de sodio similares; reactivos de yodo hipervalentes tales como yodosilbenceno, y similares; reactivos que contienen manganeso tales como dióxido de manganeso, permanganato de potasio, y similares; plomos tales como tetraacetato de plomo, y similares; reactivos que contienen cromo tales como clorocromato de piridinio PCC), dicromato de piridinio(PDC), reactivo de Jones, y similares; compuestos de halógeno tales como N–bromosuccinimida (NBS), y similares; oxígeno; ozono; complejo de trióxido de azufre–piridina; tetróxido de osmio; dióxido de selenio; 2,3–dicloro–5,6–diciano–1,4–benzoquinona (DDQ), y similares.

[0167]

Si se lleva a cabo una reacción de ciclación en cada etapa, los ejemplos del iniciador radical a ser utilizado incluyen compuestos azoicos tales como azobisisobutironitrilo (AIBN), y similares; iniciadores radicales solubles en agua tales como ácido 4–4'–azobis–4–cianopentanoico (ACPA), y similares; trietilboro en la presencia de aire u oxígeno; peróxido de benzoílo, y similares. Los ejemplos del reactivo radical a ser utilizado incluyen tributilstanano, tristrimetilsililsilano, 1,1,2,2–tetrafenildisilano, difenilsilano, yoduro de samario, y similares.

[0168]

Si se lleva a cabo la reacción de Wittig en cada etapa, los ejemplos del reactivo de Wittig a ser utilizado incluyen alquilidenfosforanos, y similares. Los alquilidenfosforanos pueden prepararse de acuerdo con un método de por sí conocido, por ejemplo haciendo reaccionar una sal de fosfonio con una base fuerte.

[0169]

Si se lleva a cabo la reacción de Horner–Emmons en cada etapa, los ejemplos del reactivo a ser utilizado incluyen fosfonoacetatos tales como dimetilfosfonoacetato de metilo, dietilfosfonoacetato de etilo, y similares; y bases tales como hidruros de metal alcalino, litios orgánicos, y similares.

[0170]

Si se lleva a cabo la reacción de Friedel–Crafts en cada etapa, una combinación de un ácido de Lewis y un cloruro de ácido o una combinación de un ácido de Lewis y un agente alquilante (por ejemplo, un haluro de alquilo, un alcohol, una olefina, etc.) se usa como un reactivo. Como alternativa, también puede utilizarse un ácido orgánico o un ácido inorgánico o un ácido de Lewis y un anhídrido como anhídrido acético, y similares en lugar de un cloruro de ácido.

[0171]

Si se lleva a cabo una reacción de sustitución nucleófila en cada etapa, como un reactivo se utiliza un nucleófilo (por ejemplo, una amina, imidazol etc.) y una base (por ejemplo, una base orgánica, etc.).

[0172]

Si se lleva a cabo una reacción de adición nucleófila mediante un carbanión, reacción de adición 1,4 nucleófila (reacción de adición de Michael) mediante un carbanión o reacción de sustitución nucleofílica mediante un carbanión en cada etapa, y los ejemplos de la base a ser utilizada para la generación del carbanión incluyen litios orgánicos, alcóxidos de metal, bases inorgánicas, bases orgánicas, y similares.

[0173]

Si se lleva a cabo la reacción de Grignard en cada etapa, los ejemplos del reactivo de Grignard a ser utilizado incluyen haluros de arilmagnesio tales como bromuro de fenilmagnesio, y similares; y haluros de alquilmagnesio tales como bromuro de etilmagnesio, y similares. El reactivo de Grignard pueden prepararse de acuerdo con un

método de por sí conocido, por ejemplo, haciendo reaccionar un haluro de alquilo o un haluro de arilo con un metal magnesio en un éter o tetrahidrofurano como un solvente.

[0174]

Si se lleva a cabo la reacción de condensación de Knoevenagel en cada etapa, un compuesto que tiene un grupo metileno activado con dos grupos de retiro de electronos (por ejemplo, ácido malónico, malonato de dietilo, malononitrilo etc.) y una base (por ejemplo, una base orgánica, un alcóxido de metal, una base inorgánica) se utilizan como un reactivo.

[0175]

Si se lleva a cabo la reacción de Vilsmeier–Haack en cada etapa, cloruro de fosforilo y un derivado de amida (por ejemplo, N,N–dimetilformamida, etc.) se utilizan como un reactivo.

[0176]

Si se lleva a cabo una reacción de azidación de un alcohol, un haluro de alquilo o un sulfonato en cada etapa, los ejemplos de agente de azidación a ser utilizado incluyen difenilfosforilazida (DPPA), trimetilsililazida, azida de sodio, y similares. Por ejemplo, para la reacción de azidación de un alcohol, se utiliza un método basado en difenilfosforilazida y 1,8–diazabiciclo[5,4,0]undec–7–eno (DBU), un método basado en trimetilsililazida y un ácido de Lewis, y similares.

[0177]

Si se lleva a cabo una reacción de aminación reductora en cada etapa, los ejemplos del agente de reducción a ser utilizado incluyen triacetoxiborhidruro de sodio, cianoborhidruro de sodio, hidrógeno, ácido fórmico, y similares. Si el sustrato es un compuesto de amina, los ejemplos de compuesto carbonilo a ser utilizado incluyen paraformaldehído, aldehídos tales como acetaldehído, y similares y cetonas tales como ciclohexanona, y similares. Si el sustrato es un compuesto de carbonilo, los ejemplos de la

amina a ser utilizada incluyen amoníaco, aminas primarias tales como metilamina, y similares; aminas secundarias tales como dimetilamina, y similares y otros.

[0178]

Si se lleva a cabo la reacción de Mitsunobu en cada etapa, un azodicarboxilato éster (por ejemplo, azodicarboxilato de dietilo (DEAD), azodicarboxilato de diisopropilo (DIAD), etc.) y trifenilfosfina se utilizan como un reactivo.

[0179]

Si se lleva a cabo una reacción de esterificación, reacción de amidación o reacción de formación de urea en cada etapa, los ejemplos del reactivo a ser utilizado incluyen haluros de acilo tales como cloruros de ácido, bromuros de ácido, y similares; ácidos carboxílicos activados tales como anhídridos de ácidos, ésteres activados, sulfatos, y similares. Los ejemplos de agente de activación del ácido carboxílico incluyen agentes que condensan carbodiimida tales como 1–etil–3–(3–dimetilaminopropil)carbodiimida clorhidrato (WSCD), y similares; agentes que condensan triazina tales como 4–(4,6–dimetoxi–1,3,5–triazin–2–il)–4–metilmorfolinio clorhidrato n–hidratado(DMT–MM), y similares; agentes que condensan carbonato tales como 1,1–carbonildiimidazol (CDI), y similares; difenilfosforil azida (DPPA); sal benzotriazol–1–iloxi–trisdimetilaminofosfonio (reactivo de BOP); yoduro de 2–cloro–1–metil–piridinio (Mukaiiama reactivo); cloruro de tionilo; haloformiatos de alquilo inferior tales como etil cloroformato, y similares; O–(7–azabenzotriazol–1–il)–N,N,N’,N’–tetrametiluronio hexafluorofosforato (HATU); ácido sulfúrico; y sus combinaciones. Si se utiliza un agente que condensa carbodiimida, al sistema de reacción puede añadirse un aditivo tal como 1–hidroxibenzotriazol (HOBt), N–hidroxisuccinimida (HOSu), dimetilaminopiridina (DMAP), y similares.

[0180]

Si una reacción de acoplamiento se lleva a cabo en cada etapa, los ejemplos del catalizador metálico utilizado incluyen compuestos de paladio tales como paladio (II) acetato, tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0), diclorobis(trifenilfosfina)paladio (II),

diclorobis(trietilfosfina)paladio (II), 1,1'–bis(difenilfosfino)ferroceno paladio (II) cloruro, bis(tri–ter–butilfosfina)paladio (0), y similares; compuestos de níquel tales como tetraquis (trifenilfosfina)níquel(0), y similares; compuestos de rodio tales como cloruro de tris(trifenilfosfina)rodio (III), y similares; compuestos de cobalto; compuestos de cobre tales como óxido de cobre, yoduro de cobre (I), y similares; compuestos de platino, y similares. Además, puede añadirse una base al sistema y de reacción y los ejemplos de ellos incluyen bases inorgánicas, y similares.

[0181]

Si una reacción de tiocarbonilación se lleva a cabo en cada etapa, típicamente se utiliza pentasulfuro de fósforo como agente de tiocarbonilación. Como alternativa, un reactivo que tiene una estructura de 1,3,2,4–ditiadifosfetan–2,4–disulfuro (por ejemplo, 2,4–bis(4–metoxifenil)–1,3,2,4–ditiadifosfetan–2,4–disulfuro (reactivo de Lawesson, etc.) también puede utilizarse en lugar de pentasulfuro de fósforo.

[0182]

Si se lleva a cabo una reacción de Wohl–Ziegler en cada etapa, los ejemplos del agente halogenante a ser utilizado incluyen N–yodosuccinimida, N–bromosuccinimida (NBS), N–clorosuccinimida (NCS), bromo, cloruro de sulfurilo, y similares. Además, es posible acelerar la reacción proveyendo un iniciador radical tal como calor, luz, peróxido de benzoílo, azobisisobutironitrilo, y similares al sistema de reacción.

[0183]

Si una reacción de halogenación de un grupo hidroxi se lleva a cabo en cada etapa, los ejemplos del agente halogenante a ser utilizado incluyen ácidos hidrohálicos y haluros de ácidos de ácidos inorgánicos, específicamente, ácido clorhídrico, cloruro de tionilo, oxicloruro de fósforo para la cloración, ácido bromhídrico al 48%, y similares para la bromación. Además, puede emplearse un método para producir un haluro de alquilo haciendo reaccionar un alcohol con trifenilfosfina y tetracloruro de carbono o tetrabromuro o similares. Como alternativa, también es posible emplear un método para

producir un haluro de alquilo por intermedio de dos etapas que comprenden convertir un alcohol en el correspondiente sulfonato y haciéndose seguidamente reaccionar el sulfonato con bromuro de litio, cloruro de litio o yoduro de sodio.

[0184]

Si se lleva a cabo la reacción de Arbuzov en cada etapa, los ejemplos de reactivo a ser utilizado incluyen haluros de alquilo tales como bromoacetato de etilo, y similares; y fosfitos tales como fosfito de trietilo, fosfito de tri(isopropilo), y similares.

[0185]

Si se lleva a cabo una reacción de esterificación de sulfonato en cada etapa, los ejemplos del agente sulfonante a ser utilizado incluyen cloruro de metansulfonilo, cloruro de p–toluensulfonilo, anhídrido metansulfónico, anhídrido p–toluensulfónico, y similares.

[0186]

Si se lleva a cabo una reacción de hidrólisis en cada etapa, como reactivo se utiliza un ácido o una base. Para la reacción de hidrólisis ácida de éster ter–butílico, puede añadirse ácido fórmico, trietilsilano, y similares para atrapar de manera reductora el catión de ter–butilo que se forma secundariamente.

[0187]

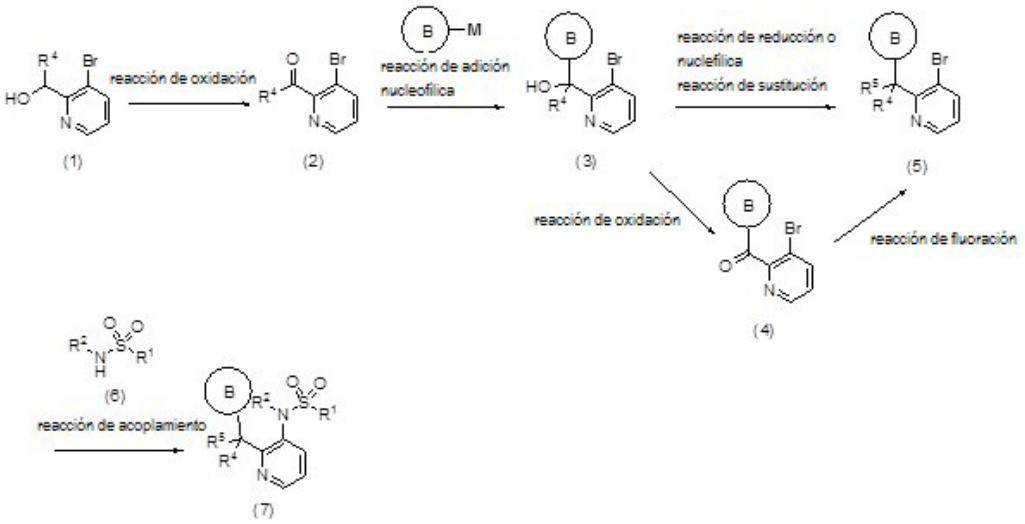
Si se lleva a cabo una reacción de deshidratación en cada etapa, los ejemplos de agente de deshidratación a ser utilizado incluyen ácido sulfúrico, pentóxido difosforoso, oxicloruro de fósforo, N,N'–diciclohexilcarbodiimida, alúmina, ácido polifosfórico, y similares.

[0188]

El compuesto (7) usado en el Esquema de reacción 3 mencionado más abajo se puede producir a partir del compuesto (1) de acuerdo con el método mostrado en el siguiente Esquema de reacción 1. Como se usa en la presente, M es un haluro de magnesio o un metal alcalino como litio, y similares y los otros símbolos son como se definieron con anterioridad.

[0189]

Esquema de reacción 1



[0190]

El compuesto (1) puede estar disponible en comercios o se puede producir de acuerdo con un método conocido per se o un método análogo.

[0191]

El compuesto (3) se puede producir sometiendo el compuesto (2) a una reacción de adición nucleofílica con un reactivo organometálico. Los ejemplos del reactivo organometálico por usar incluyen haluros de magnesio orgánico, litios orgánicos, y similares. El reactivo organometálico se puede preparar de acuerdo con un método conocido per se.

[0192]

El compuesto (4) se puede producir, por ejemplo, sometiendo el compuesto (3), en donde R^4 es un átomo de hidrógeno, a una reacción de oxidación.

[0193]

El compuesto (5), en donde R^5 es un átomo de hidrógeno, se puede producir, por ejemplo, sometiendo el compuesto (3) a una reacción de reducción.

[0194]

El compuesto (5), en donde R^5 es un grupo alcoxi $C_{1–6}$, se puede producir, por ejemplo, sometiendo el compuesto (3) a una reacción de sustitución nucleofílica con un electrófilo en presencia de una base. Los ejemplos del electrófilo por usar incluyen haluros de alquilo, y similares. Los ejemplos de la base por usar incluyen hidruros de metal alcalino, y similares.

[0195]

El compuesto (5), en donde R^4 y R^5 son ambos átomos de flúor, se puede producir, por ejemplo, sometiendo el compuesto (4) a una reacción de fluoración. Los ejemplos del reactivo por usar incluyen agentes de fluoración tales como trifluoruro de dietilaminoazufre (DAST), trifluoruro de bis(2–metoxietil)aminoazufre (BAST), 1,1,2,2–tetrafluoroetil–N,N–dimetilamina (TFEDMA), y similares.

[0196]

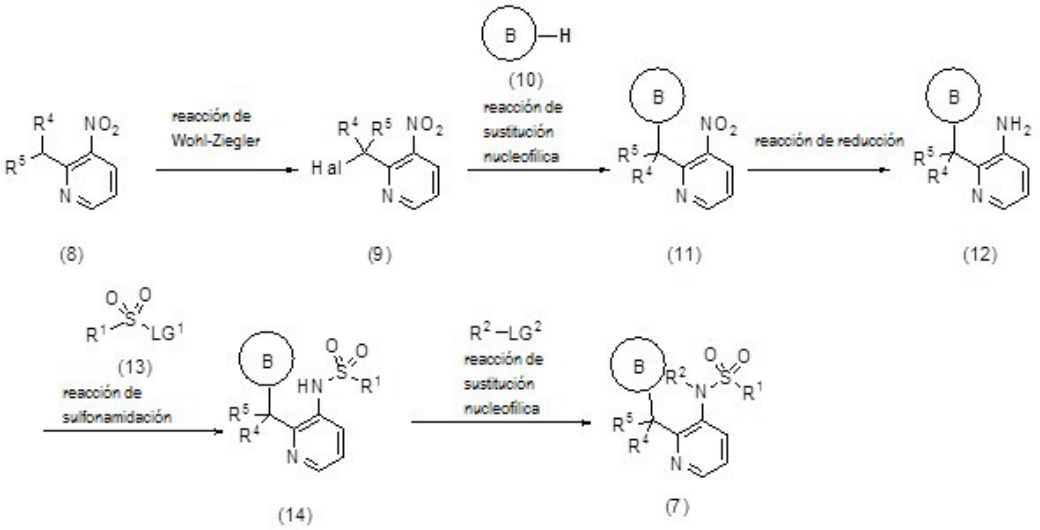
El compuesto (7) se puede producir sometiendo el compuesto (5) y el compuesto (6) a una reacción de acoplamiento. El compuesto (6) puede estar disponible en comercios o se puede producir de acuerdo con un método conocido per se o un método análogo.

[0197]

El compuesto (7) también se puede producir a partir del compuesto (8) de acuerdo con el método mostrado en el siguiente Esquema de reacción 2. Como se usa en la presente, Hal es un átomo de halógeno, LG^1 y LG^2 son cada uno, de modo independiente, un grupo saliente y los otros símbolos son como se definieron con anterioridad.

[0198]

Esquema de reacción 2



[0199]

Los ejemplos del "grupo saliente" representado por LG^1 o LG^2 incluyen átomos de halógeno, grupos alquil $C_{1–6}$–sulfoniloxi opcionalmente halogenados (por ejemplo, metansulfoniloxi, etansulfoniloxi, trifluorometansulfoniloxi), grupos aril $C_{6–14}$–sulfoniloxi opcionalmente sustituidos con alquilo $C_{1–6}$ (por ejemplo, bencensulfoniloxi, toluensulfoniloxi), y similares.

[0200]

El compuesto (8) puede estar disponible en comercios o se puede producir de acuerdo con un método conocido per se o un método análogo.

[0201]

El compuesto (11) se puede producir sometiendo el compuesto (9) a una reacción de sustitución nucleofílica con compuesto (10). Los ejemplos del compuesto (10) por usar incluyen aminas cíclicas (por ejemplo, pirrolidina, piperidina), pirazol, y similares. Además, se puede añadir una base al sistema de reacción. Los ejemplos de la base incluyen bases inorgánicas, bases orgánicas, hidruros de metal alcalino, y similares.

[0202]

El compuesto (14) se puede producir sometiendo el compuesto (12) a una reacción de sulfonamidación con el compuesto (13) en presencia de una base. Los ejemplos de la base por usar incluyen bases orgánicas, y similares. El compuesto (13) puede estar disponible en comercios o se puede producir de acuerdo con un método conocido per se.

[0203]

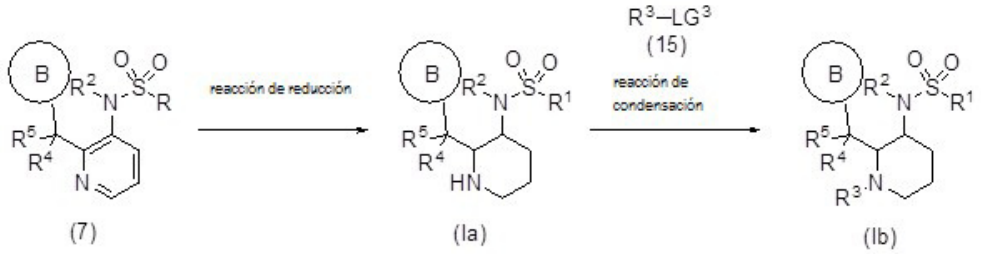
El compuesto (7) se puede producir sometiendo el compuesto (14) a una reacción de sustitución nucleofílica con un electrófilo en presencia de una base. Los ejemplos del electrófilo por usar incluyen haluros de alquilo, y similares. Los ejemplos de la base por usar incluyen hidruros de metal alcalino, y similares.

[0204]

El compuesto (Ia) y el compuesto (Ib), que son el compuesto (I), en donde el anillo A es un anillo piperidina, se puede producir a partir del compuesto (7) de acuerdo con el método mostrado en el siguiente Esquema de reacción 3. Como se usa en la presente, LG^3 es un grupo saliente y los otros símbolos son como se definieron con anterioridad.

[0205]

Esquema de reacción 3



[0206]

Los ejemplos del "grupo saliente" representado por LG^3 incluyen aquellos ejemplificados como el "grupo saliente" representado por LG^1 o LG^2.

[0207]

El compuesto (Ia) se puede producir sometiendo el compuesto (7) a una reacción de reducción. Los ejemplos del agente de reducción por usar incluyen catalizadores tales como paladio sobre carbón, rodio sobre carbón, platino sobre carbón, y similares.

[0208]

El compuesto (Ib) se puede producir sometiendo el compuesto (Ia) y el compuesto (15) a una reacción de condensación. Los ejemplos del compuesto (15) por usar incluyen haluros de acilo tales como cloruros de ácido, bromuros de ácido, cloroformiatos de alquilo, cloruros de carbamoílo, y similares; ácidos carboxílicos activados tales como anhídridos de ácidos, ésteres activados, ésteres de sulfato, y similares. Los ejemplos del agente activante para ácido carboxílico incluyen agentes de condensación de carbodiimida tales como clorhidrato de 1–etil–3–(3–dimetilaminopropil)carbodiimida (WSCD), y similares; agentes de condensación de triazina tales como cloruro–n–hidrato de 4–(4,6–dimetoxi–1,3,5–triazin–2–il)–4–metilmorfolinio (DMT–MM), y similares; agentes de condensación de éster de carbonato tales como 1,1–carbonildiimidazol (CDI), y similares; difenilfosforilazida (DPPA); sal de benzotriazol–1–iloxi–trisdimetilaminofosfonio (reactivo de BOP); yoduro de 2–cloro–1–metil–piridinio (reactivo de Mukaiyama); cloruro de tionilo; haloformiatos de alquilo inferior tales como cloroformiato de etilo, y similares; hexafluorofosforato de O–(7–azabenzotriazol–1–il)–N,N,N',N'–tetrametiluronio (HATU); ácido sulfúrico; sus combinaciones, y similares. Además, se puede añadir una base al sistema de reacción. Los ejemplos de la base incluyen bases inorgánicas, bases orgánicas, y similares. Cuando se usa un agente de condensación de carbodiimida, también se puede añadir un aditivo como 1–hidroxibenzotriazol (HOBt), N–hidroxisuccinimida (HOSu), dimetilaminopiridina (DMAP), y similares al sistema de reacción.

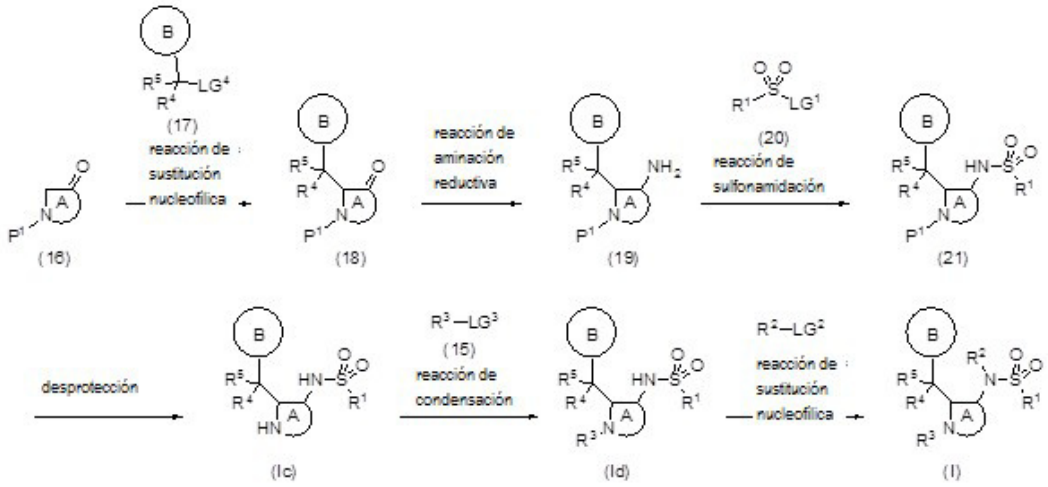
[0209]

El compuesto (Ic) y el compuesto (Id), que son el compuesto (I), en donde R^2 es un átomo de hidrógeno y el compuesto (I) se puede producir a partir del compuesto (16) de acuerdo con el método mostrado en el siguiente Esquema de reacción 4. Como se usa en

la presente, P^1 es un grupo protector, LG^4 es un grupo saliente y otros símbolos son como se definieron con anterioridad.

[0210]

Esquema de reacción 4



[0211]

Los ejemplos del "grupo protector" representado por P^1 incluyen aquellos ejemplificados como el "grupo protector para un grupo amino y un heterociclo aromático como imidazol, pirrol, indol, y similares" antes mencionado.

Los ejemplos del "grupo saliente" representado por LG^4 incluyen aquellos ejemplificados como el "grupo saliente" representado por LG^1 o LG^2.

[0212]

El compuesto (16) y el compuesto (17) puede estar disponible en comercios o se puede producir de acuerdo con un método conocido per se o un método análogo.

[0213]

El compuesto (18) se puede producir sometiendo el compuesto (16) a una reacción de sustitución nucleofílica con el compuesto (17) en presencia de una base. Los ejemplos de la base por usar incluyen hidruros de metal alcalino, litios orgánicos, y similares. De

modo alternativo, el compuesto (18) también se puede producir por una reacción de dos etapas, es decir, convirtiendo el compuesto (16) en la correspondiente enamina y luego haciendo reaccionar la enamina con el compuesto (17).

Los ejemplos de la amina por usar para la formación de enamina incluyen pirrolidina, morfolina, N,N–dimetilhidrazina, y similares. Se puede añadir una base al sistema de reacción de la enamina y el compuesto (17). Los ejemplos de la base incluyen hidruros de metal alcalino, litios orgánicos, y similares. Además, se puede añadir un catalizador al sistema de reacción a fin de promover la reacción. Los ejemplos del catalizador por usar incluyen yoduro de tetrabutilamonio, y similares.

[0214]

El compuesto (19) se puede producir sometiendo el compuesto (18) a una reacción de aminación reductiva. Los ejemplos del agente de reducción por usar incluyen triacetoxiborhidruro de sodio, cianoborhidruro de sodio, hidrógeno, ácido fórmico, y similares. Los ejemplos de la amina por usar incluyen amoníaco, y similares. Además, se puede añadir un catalizador metálico al sistema de reacción. Los ejemplos del catalizador por usar incluyen catalizadores de iridio, y similares. De modo alternativo, el compuesto (19) también se puede producir por medio de una reacción en dos etapas, es decir, convirtiendo el compuesto (18) en la correspondiente oxima y luego sometiendo la oxima a una reacción de reducción. Los ejemplos de las aminas por usar para la formación de oxima incluyen hidroxilamina, O–metilhidroxilamina, y similares. Los ejemplos del agente de reducción por usar incluyen boranos tales como complejo de borano y tetrahidrofurano, y similares, borhidruro de sodio, y similares. Además, se puede añadir un catalizador de metal al sistema de reacción. Los ejemplos del catalizador por usar incluyen trióxido de molibdeno, y similares.

[0215]

El compuesto (21) se puede producir sometiendo el compuesto (19) a una reacción de sulfonamidación con el compuesto (20) en presencia de una base. Los ejemplos de la

base por usar incluyen bases orgánicas, y similares. El compuesto (20) puede estar disponible en comercios o se puede producir de acuerdo con un método conocido per se.
[0216]

El compuesto (Id) se puede producir sometiendo el compuesto (Ic) y el compuesto (15) a una reacción de condensación. Los ejemplos del compuesto (15) por usar incluyen haluros de acilo tales como cloruros de ácido, bromuros de ácido, cloroformiatos de alquilo, cloruros de carbamoílo, y similares; ácidos carboxílicos activados tales como anhídridos de ácidos, ésteres activados, ésteres de sulfato, y similares. Los ejemplos del agente activante para ácido carboxílico incluyen agentes de condensación de carbodiimida tales como clorhidrato de 1–etil–3–(3–dimetilaminopropil)carbodiimida (WSCD), y similares; agentes de condensación de triazina tales como cloruro–n–hidrato de 4–(4,6–dimetoxi–1,3,5–triazin–2–il)–4–metilmorfolinio (DMT–MM), y similares; agentes de condensación de éster de carbonato tales como 1,1–carbonildiimidazol (CDI), y similares; difenilfosforilazida (DPPA); sal de benzotriazol–1–iloxi–trisdimetilaminofosfonio (reactivo de BOP); yoduro de 2–cloro–1–metil–piridinio (reactivo de Mukaiyama); cloruro de tionilo; haloformiatos de alquilo inferior tales como cloroformiato de etilo, y similares; hexafluorofosforato de O–(7–azabenzotriazol–1–il)–N,N,N',N'–tetrametiluronio (HATU); ácido sulfúrico; sus combinaciones, y similares. Además, se puede añadir una base al sistema de reacción. Los ejemplos de la base incluyen bases inorgánicas, bases orgánicas, y similares. Cuando se usa un agente de condensación de carbodiimida, también se puede añadir un aditivo tales como 1–hidroxibenzotriazol (HOBt), N–hidroxisuccinimida (HOSu), dimetilaminopiridina (DMAP), y similares al sistema de reacción.
[0217]

El compuesto (I) se puede producir sometiendo el compuesto (Id) a una reacción de sustitución nucleofílica con un electrófilo en presencia de una base. Los ejemplos del electrófilo por usar incluyen haluro de alquilo, y similares. Los ejemplos de la base por usar incluyen hidruros de metal alcalino, y similares.

[0218]

En el compuesto (I) 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.

[0219]

En el método de producción antes mencionado, cuando un compuesto de partida tiene un grupo amino, un grupo carboxilo, un grupo hidroxi, 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.

[0220]

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.

[0221]

En la presente memoria descriptiva, el punto de fusión significa un punto de fusión medido, por ejemplo, por aparato de punto de microfusión (Yanako, MP–500D o Buchi, B–545), aparato de DSC (análisis por calorimetría diferencial de barrido) (METTLER TOLEDO, DSC1), y similares.

El general, el punto de fusión a veces varía según el dispositivo de medición, condición de medición, y similares. El cristal en la presente memoria descriptiva puede ser un cristal que muestra un punto de fusión diferente de los valores descritos en la presente memoria descriptiva siempre que la diferencia esté dentro de un rango de error general.

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 extremamente útil como un medicamento.

[0222]

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)metoxicarbonilación, tetrahidrofuranilación, pirrolidilmetilación, pivaloíloximetilacióny ter–butilación, etc.); un compuesto obtenido sometiendo un grupo hidroxi en el compuesto (I) a una acilación, alquilación, fosforilación o boración (por ejemplo, un compuesto obtenido sometiendo un grupo hidroxi 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, fenilo esterificación, carboximetil esterificación, dimetilaminometil esterificación, pivaloíloximetil esterificación, etoxicarboniloxietil esterificación, ftalidil esterificación, (5–metil–2–oxo–1,3–dioxolen–4–il)metil esterificación, ciclohexiloxicarboniletil esterificación y metilamidación, etc.), y similares. Cualquiera de estos compuestos puede producirse a partir del compuesto (I) mediante un método de por sí.

[0223]

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: IYAKUHIN 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, ^{3}H, ^{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 ^{1}H se convierte en $^{2}H(D)$.

Por otra parte, el compuesto (I) puede ser un cocristal farmacéuticamente aceptable o sal cocristal. La expresión "cocristal o sal cocristal" 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 cocristal o sal de cocristal puede producirse mediante un método de cocristalización de por sí conocido.
[0224]

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") 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 prevención 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.

[0225]

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 estearyltrietanolamina, 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 esteres de p–oxibenzoato, clorobutanol, alcohol bencílico, alcohol fenetílico, 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.

[0226]

Los ejemplos de la forma de dosificación de la composición farmacéutica arriba mencionada incluyen preparaciones orales tales como comprimidos (que incluyen comprimidos recubiertos con azúcar, comprimidos recubiertos con una película, comprimidos sublinguales, comprimidos de desintegración oral, comprimido bucal),

cápsulas (que incluyen cápsulas blandas, microcápsulas), píldora, gránulo, polvo, tableta, jarabe, líquido, emulsión, suspensión, aerosol, películas (por ejemplo, películas de desintegración oral, película adhesiva a la mucosa oral), y similares; y agentes parenterales tales como inyección (por ejemplo, inyección subcutánea, inyección intravenosa, inyección intramuscular, inyección intraperitoneal, infusión por goteo), preparación externa (por ejemplo, preparación de tipo absorción transdérmica, ungüento, loción, preparación adhesiva), supositorio (por ejemplo, supositorio rectal, supositorio vaginal), pellet, preparación nasal, preparación pulmonar (inhalante), gota oftálmica, y similares. El compuesto y medicamento de la presente invención se pueden administrar respectivamente de modo seguro por vía oral o parenteral (por ejemplo, intrarrectal, intravenosa, intraarterial, intramuscular, subcutánea, intraorgánica, intranasal, intradérmica, instilación, intracerebral, intravaginal, intraperitoneal, intratumoral, administraciones tumorales proximales y administración en la lesión).

Estas preparaciones pueden ser una preparación de control de la liberación (por ejemplo, una microcápsula de liberación sostenida), tal como una preparación de liberación inmediata, una preparación de liberación sostenida, y similares.

[0227]

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.

[0228]

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 empírica 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.

[0229]

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).

[0230]

El compuesto de la presente invención tiene una excelente actividad agonista del receptor de orexina de tipo 2 y puede tratar, prevenir o mejorar el riesgo de varias enfermedades neurológicas y psiquiátricas asociadas con un receptor de orexina de tipo 2 receptor. El compuesto de la presente invención es de utilidad como un agente para la prevención o el tratamiento de varias enfermedades tales como 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, encefalomielitis 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 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, distoníaa, disquinesia, AHDHD (attention deficit hyperactivity disorder, trastorno de hiperactividad de déficit de atención), trastornos del comportamiento, incontinencia urinaria, síntomas de abstención, 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).

[0231]

En particular, el compuesto de la presente invención es útil como un agente para la prevención o el tratamiento de 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.

[0232]

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, preferentemente de 0,1 a 50 mg/kg de peso corporal por dosis y más preferentemente 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.

[0233]

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.

[0234]

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.

[0235]

Los ejemplos del fármaco concomitante incluyen 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 osemozotano, etc.), antagonista de 5–HT_{2A}, agonista inverso de 5–HT_{2A}, antagonista de 5–HT_3 (ciamemazina, etc.), inhibidor no selectivo β del corazón (clorhidrato de propranolol, clorhidrato de oxprenolol, etc.), antagonista de histamina H_1 (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 β3 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.), 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 adición a sustancias, fármaco terapéutico para síndrome relacionado con el alcohol, fármaco terapéutico para síndrome de intestino irritable, 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 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.

[0236]

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 puede usar en combinación con un método de terapia génica, y similares, o también se lo puede utilizar en combinación con un tratamiento en el campo siquiátrico sin utilizar fármacos.

Los ejemplos de la preparación del fármaco de anticuerpo y vacuna incluyen preparaciones de vacuna contra la angiotensina II, preparaciones de vacuna contra CETP, anticuerpo CETP, anticuerpo contra TNFα 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 NFκB, 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.

El compuesto de la presente invención también se 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).

Ejemplos

[0237]

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 los ejemplos se pueden modificar dentro del alcance de la presente invención.

La "temperatura ambiente" en los siguientes Ejemplos es en general de aproximadamente 10 ºC 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.

[0238]

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 F_{254} 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 $C_1$8 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.

^{1}H RMN (resonancia magnética nuclear protónica) se midió por la transformada de Fourier RMN. Para el análisis de ^{1}H RMN, se usaron el software ACD/SpecManager (marca registrada), y similares. Los picos de un grupo hidroxilo, un grupo amino, y similares, que tienen un pico protónico muy suave, a veces no se describen.

MS se midió por LC/MS. Como el método de ionización, se usó el método de ESI o método de APCI. Los datos indican el valor medido real (experimental). 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.

[0239]

La unidad de concentración de muestra (c) para la rotación óptica ($[\alpha]_D$) es g/100 mL.

El valor de análisis elemental (Anal.) se describe como valor calculado (Calc.) y el valor medido real (Exp.).

En el Ejemplo, la expresión cis/trans contenida en el nombre del compuesto significa básicamente una mezcla cis o trans de dos tipos de isómeros ópticos cuando la correspondiente estructura parcial contiene dos centros asimétricos. Excepcionalmente, la expresión cis/trans significa un isómero óptico simple cuando se indica como “activo opcional”.

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 Kα como una fuente 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.

[0240]

En los siguientes ejemplos, se usan las siguientes abreviaturas.

p. f.: punto de fusión

MS: espectro de masa

M: concentración molar

N: normalidad

$CDCl_3$: deuterocloroformo

DMSO–d_6: deuterodimetilsulfóxido

^{1}H RMN: resonancia magnética nuclear protónica

LC/MS: espectrómetro de masa–cromatógrafo líquido

ESI: ionización por pulverización de electrones

APCI: ionización química a presión atmosférica

$Pd_2(dba)_3$: tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0)

TFA: ácido trifluoroacético

DIPEA: N–etil–N–isopropilpropan–2–amina

DMF: N,N–dimetilformamida

THF: tetrahidrofurano

CH_3CN: acetonitrilo

DME: 1,2–dimetoxietano

MeOH: metanol

EtOH: etanol

t–AmOH: 2–metil–2–butanol

$Pd(PPh_3)_4$: trifenilfosfina paladio (1:4)

tBuXphos: 2–di–ter–butilfosfino–2',4',6'–triisopropilbifenilo

XPhos Pd G3: metansulfonato de (2–diciclohexilfosfino–2',4',6'–triisopropil–1,1'–bifenil)[2–(2'–amino–1,1'–bifenil)]paladio (II)

PPh_3: trifenilfosfina

AcOH: ácido acético

TBAI: yoduro de tetrabutilamonio

TEA: trietilamina

$(A–taPhos)_2PdCl_2$: 4–(di–ter–butilfosfino)–N,N–dimetilaniline–dicloropaladio (2:1)

T3P: 2,4,6–trióxido de 2,4,6–tripropil–1,3,5,2,4,6–trioxatrifosfinano

HATU: hexafluorofosfato de O–(7–azabenzotriazol–1–il)–N,N,N',N'–tetrametiluronio

DMAP: N,N–dimetil–4–aminopiridina

CPME: metoxiciclopentano

tBu: ter–butilo

Boc: ter–butoxicarbonilo

[0241]

Ejemplo 1

cis–2–(3–bencilbencil)–N–etil–3–((metilsulfonil)amino)piperidin–1–carboxamida

[0242]

A) 1–bencil–3–bromobenceno

Una mezcla de (clorometil)benceno (3,78 g), ácido (3–bromofenil)borónico (6,00 g), $Pd(PPh_3)_4$ (1,73 g), carbonato de sodio (3,16 g), DME (60 mL) y agua (30 mL) se agitó a 100 ºC durante 15 hr. La mezcla de reacción se añadió a agua 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 (éter de petróleo) para dar el compuesto del título (4,50 g).

^1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 3,94 (2H, s), 7,10–7,25 (5H, m), 7,28–7,40 (4H, m).

[0243]

B) (3–bencilfenil)(3–bromopiridin–2–il)metanol

A una mezcla de magnesio (147 mg) y THF (10 mL) se añadieron yodo (cantidad catalítica) y 1–bencil–3–bromobenceno (1,49 g). La mezcla se calentó a reflujo durante 1 hr y se enfrió hasta 20 ºC. A la mezcla se añadió 3–bromopiridin–2–carbaldehído (750 mg) y la mezcla se agitó bajo atmósfera de nitrógeno a 20 ºC durante 15 hr. La mezcla de reacción se añadió a una solución acuosa saturada de cloruro de amonio 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/éter de petróleo) para dar el compuesto del título (900 mg).

^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 3,97 (2H, s), 5,23 (1H, d, J = 6,8 Hz), 5,94 (1H, d, J = 5,2 Hz), 7,03–7,08 (1H, m), 7,10–7,31 (9H, m), 7,83–7,90 (1H, m), 8,59 (1H, dd, J = 4,4, 1,2 Hz).

[0244]

C) 2–(3–bencilbencil)–3–bromopiridina

A una mezcla de (3–bencilfenil)(3–bromopiridin–2–il)metanol (900 mg) y TFA (5 mL) se añadió trietilsilano (10 mL). La mezcla se agitó a 60 ºC durante 40 hr y la mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se alcalinizó a pH 7 a 8 con 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 se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/éter de petróleo) para dar el compuesto del título (1,10 g).

^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 3,95 (2H, s), 4,32 (2H, s), 7,00–7,08 (2H, m), 7,10–7,23 (6H, m), 7,25–7,30 (2H, m), 8,83 (1H, dd, J = 8,0, 1,6 Hz), 8,50 (1H, dd, J = 4,8, 1,6 Hz).

[0245]

D) N–(2–(3–bencilbencil)piridin–3–il)metansulfonamida

Una mezcla de 2–(3–bencilbencil)–3–bromopiridina (1,10 g), metansulfonamida (464 mg), tBuXphos (166 mg), $Pd_2(dba)_3$ (149 mg), carbonato de cesio (1,59 g) y DME (20 mL) se agitó bajo atmósfera de nitrógeno a 85 ºC durante 15 hr. La mezcla de reacción se añadió a agua 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/éter de petróleo) para dar el compuesto del título (260 mg).

^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 2,39 (3H, s), 3,93 (2H, s), 4,22 (2H, s), 6,21 (1H, brs), 7,00–7,35 (10H, m), 8,87 (1H, d, J = 7,2 Hz), 8,44 (1H, d, J = 3,6 Hz).

[0246]

E) N–(cis–2–(3–bencilbencil)piperidin–3–il)metansulfonamida

Una mezcla de N–(2–(3–bencilbencil)piridin–3–il)metansulfonamida (200 mg), 5% de rodio sobre carbón (350 mg), THF (9 mL) y AcOH (1 mL) se agitó bajo atmósfera de hidrógeno de 35 psi a 20 ºC durante 15 hr. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se añadió a agua. La mezcla se neutralizó con solución acuosa saturada de hidrógeno–carbonato de sodio y 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 (diclorometano/metanol) y cromatografía preparativa de capa fina para dar el compuesto del título (30 mg).

MS: $[M+H]^+$ 359,0.

[0247]

F) cis–2–(3–bencilbencil)–N–etil–3–((metilsulfonil)amino)piperidin–1–carboxamida

Una mezcla de N–(cis–2–(3–bencilbencil)piperidin–3–il)metansulfonamida (30 mg), TEA (25 mg) e isocianatoetano (8 mg) en THF (5 mL) se agitó a 20 ºC durante 15 hr. La mezcla de reacción se añadió a 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 se

concentró a presión reducida. El residuo se purificó por HPLC preparativa (Fuji C18 (300x25), YMC 250x20, fase móvil: agua/acetonitrilo (solución acuosa al 0,1% de amoníaco)). La fracción obtenida se concentró a presión reducida y se liofilizó para dar el compuesto del título (6 mg).

^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 0,72 (3H, t, J = 7,2 Hz), 1,60–1,90 (4H, m),2,75–3,00 (8H, m),3,50–3,60 (2H, m), 3,93 (2H, s), 4,05–4,15 (1H, m), 4,22–4,32 (1H, m), 4,59 (1H, d, J = 7,2 Hz), 7,03–7,08 (3H, m), 7,15–7,35 (6H, m).

[0248]

Ejemplo 19

cis–2–(bifenil–3–ilmetil)–3–((metilsulfonil)amino)piperidin–1–carboxilato de ter–butilo

[0249]

A) 2–(bifenil–3–ilmetil)–3–oxopiperidin–1–carboxilato de ter–butilo

A una mezcla de 3–oxopiperidin–1–carboxilato de ter–butilo (3,49 g) y tolueno (38 mL) se añadió pirrolidina (1,87 g) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min, se calentó a reflujo durante 1 hr usando aparato de Dean–Stark y se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se mezcló con CH_3CN (38 mL) y a ello se añadió 3–(bromometil)bifenilo (5,19 g) a temperatura ambiente. La mezcla se calentó a reflujo durante 1 hr y la mezcla de reacción se vertió en agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se separó, se lavó con agua y salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio 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 (3,42 g).

MS: $[M+H–(tBu)]^+$310,2.

[0250]

B) cis–3–amino–2–(bifenil–3–ilmetil)piperidin–1–carboxilato de ter–butilo

A una mezcla de 2–(bifenil–3–ilmetil)–3–oxopiperidin–1–carboxilato de ter–butilo (3,41 g), THF (25 mL) y MeOH (25 mL) se añadió acetato de amonio (7,19 g) a temperatura

ambiente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hr y triacetoxiborhidruro de sodio (3,56 g) se añadió. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 hr. La mezcla de reacción se vertió en solución acuosa saturada de hidrógeno–carbonato de sodio a 0 ºC y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se separó, se lavó con agua y salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (metanol/acetato de etilo) para dar el compuesto del título (1,67 g).

MS: $[M+H]^+$ 367,2.

[0251]

C) cis–2–(bifenil–3–ilmetil)–3–((metilsulfonil)amino)piperidin–1–carboxilato de ter–butilo

A una mezcla de cis–3–amino–2–(bifenil–3–ilmetil)piperidin–1–carboxilato de ter–butilo (1,66 g), THF (15 mL) y TEA (0,917 g) se añadió cloruro de metansulfonilo (0,623 g) a 0 ºC. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hr, se vertió en agua helada y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se separó, se lavó con solución acuosa de hidrógeno–carbonato de sodio y salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio 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 (1,75 g).

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1,11 (9H, s), 1,61–1,74 (2H, m), 1,75–1,84 (1H, m), 1,88–1,97 (1H, m), 2,83–2,98 (3H, m), 3,00 (3H, s), 3,57–3,68 (1H, m), 4,04–4,12 (1H, m), 4,41 (1H, d, J = 7,9 Hz), 4,73–4,83 (1H, m), 7,17 (1H, d, J = 7,2 Hz), 7,30–7,39 (3H, m), 7,39–7,46 (3H, m), 7,52–7,58 (2H, m).

[0252]

Ejemplo 24

cis–2–(3–yodobencil)–3–((metilsulfonil)amino)piperidin–1–carboxilato de metilo

[0253]

A) 2–(3–yodobencil)–3–oxopiperidin–1–carboxilato de ter–butilo

A una mezcla de 3–oxopiperidin–1–carboxilato de ter–butilo (10 g) y tolueno (100 mL) se añadió pirrolidina (4,28 g) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min y se concentró a presión reducida. El residuo se mezcló con CH_3CN (100 mL) y 1–(bromometil)–3–yodobenceno (17,9 g) se añadió a la mezcla. La mezcla se agitó durante la noche a 80 ºC y la mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en acetato de etilo y ácido clorhídrico 1 M y la solución se agitó durante 30 min y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica separada se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio 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 (14,7 g).

MS: $[M+H–Boc]^+$ 316,0.

[0254]

B) cis–3–amino–2–(3–yodobencil)piperidin–1–carboxilato de ter–butilo

A una mezcla de 2–(3–yodobencil)–3–oxopiperidin–1–carboxilato de ter–butilo (3,9 g), MeOH (40 mL) y THF (40 mL) se añadió acetato de amonio (7,24 g) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hr, triacetoxiborhidruro de sodio (3,58 g) se añadió y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 hr. La mezcla de reacción se añadió a solución acuosa saturada de hidrógeno–carbonato de sodio bajo enfriamiento con hielo y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica separada se lavó con agua y salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (NH, acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto del título (2,14 g).

MS: $[M+H]^+$417,1.

[0255]

C) cis–2–(3–yodobencil)–3–((metilsulfonil)amino)piperidin–1–carboxilato de ter–butilo

A una mezcla de cis–3–amino–2–(3–yodobencil)piperidin–1–carboxilato de ter–butilo (2,00 g) y THF (20 mL) se añadieron TEA (0,972 g) y cloruro de metansulfonilo (0,660 g) a 0 ºC. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hr. A la mezcla se añadió solución acuosa saturada de hidrógeno–carbonato de sodio y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se separó, se lavó con agua y salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio 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 (1,66 g).

MS: $[M–H]^-$ 493,1.

[0256]

D) clorhidrato de N–(cis–2–(3–yodobencil)piperidin–3–il)metansulfonamida

A una mezcla de cis–2–(3–yodobencil)–3–((metilsulfonil)amino)piperidin–1–carboxilato de ter–butilo (1,66 g) y THF (8 mL) se añadió solución 4 M de cloruro de hidrógeno/acetato de etilo (8,39 mL) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente y se concentró a presión reducida. El residuo se suspendió en acetato de etilo y el sólido se recolectó por filtración. El sólido obtenido se lavó con acetato de etilo para dar el compuesto del título (1,29 g).

MS: $[M+H]^+$ 395,0.

[0257]

E) cis–2–(3–yodobencil)–3–((metilsulfonil)amino)piperidin–1–carboxilato de metilo

A una mezcla de clorhidrato de N–(cis–2–(3–yodobencil)piperidin–3–il)metansulfonamida (1,3 g), TEA (1,22 g) y THF (20 mL) se añadió carbonocloridato de metilo (0,570 g) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 10 min 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 (1,30 g).

^{1}H RMN (300 MHz, DMSO–d_6) δ 1,35–1,56 (1H, m), 1,59–1,76 (3H, m), 2,78–2,87 (2H, m), 2,89–3,04 (4H, m), 3,05–3,23 (2H, m), 3,33–3,52 (2H, m), 3,67–3,87 (1H, m), 4,37–4,65 (1H, m), 7,00–7,10 (1H, m), 7,12–7,21 (1H, m), 7,34 (1H, s), 7,48–7,56 (2H, m).

[0258]

Ejemplo 27

cis–3–((metilsulfonil)amino)–2–(3–(pirrolidin–1–il)bencil)piperidin–1–carboxilato de metilo

Una mezcla de cis–2–(3–yodobencil)–3–((metilsulfonil)amino)piperidin–1–carboxilato de metilo (40 mg), pirrolidina (12,6 mg), $Pd_2(dba)_3$ (8,10 mg), diciclohexil(2',6'–diisopropoxibifenil–2–il)fosfina (12,4 mg), carbonato de cesio (86 mg) y t–AmOH (1 mL) se sometió a irradiación con microondas a 100 ºC durante 1 hr. La mezcla se vertió en agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (NH, acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto del título (19,0 mg).

^{1}H RMN (300 MHz, DMSO–d_6) δ 1,32–1,57 (1H, m), 1,61–1,76 (3H, m), 1,86–1,99 (4H, m), 2,68–2,84 (2H, m), 2,90–3,03 (4H, m), 3,08–3,23 (5H, m), 3,34–3,52 (2H, m), 3,61–3,89 (1H, m), 4,39–4,71 (1H, m), 6,23–6,47 (3H, m), 6,92–7,06 (1H, m), 7,28–7,40 (1H, m).

[0259]

Ejemplo 64

cis–3–((metilsulfonil)amino)–2–((6–fenilpiridin–2–il)metil)piperidin–1–carboxilato de isopropilo

[0260]

A) (6–fenilpiridin–2–il)metanol

Una mezcla de (6–bromopiridin–2–il)metanol (5,10 g), ácido fenilborónico (4,96 g), $Pd(PPh_3)_4$ (1,25 g), solución acuosa 2 M de carbonato de sodio (33,9 mL) y DME (55 mL) se calentó a reflujo durante 15 hr bajo atmósfera de argón. La mezcla de reacción se vertió

en agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo–THF. La sustancia insoluble se removió por filtración y la capa orgánica se separó, se lavó con agua y salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano) y cromatografía en columna de gel de sílice (NH, acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto del título (3,76 g).

MS: $[M+H]^+$ 186,1.

[0261]

B) 2–(bromometil)–6–fenilpiridina

A una mezcla de (6–fenilpiridin–2–il)metanol (3,74 g), PPh_3 (6,36 g) y benzotrifluoruro (150 mL) se añadió tetrabromometano (8,04 g) a 0 ºC. La mezcla se agitó a 0 ºC durante 3 hr y la sustancia insoluble se removió por filtración y se lavó con acetato de etilo. El filtrado 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 (4,03 g).

MS: $[M+H]^+$ 248,0.

[0262]

C) 3–oxo–2–((6–fenilpiridin–2–il)metil)piperidin–1–carboxilato de ter–butilo

A una mezcla de 3–oxopiperidin–1–carboxilato de ter–butilo (2,69 g) y tolueno (29 mL) se añadió pirrolidina (1,44 g) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min, se calentó a reflujo durante 1 hr usando aparato de Dean–Stark y se concentró a presión reducida. El residuo se mezcló con CH_3CN (29 mL) y 2–(bromometil)–6–fenilpiridina (4,02 g) se añadió a la mezcla a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 hr y la mezcla de reacción se vertió en agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se separó, se lavó con agua y salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio 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 (2,56 g).

MS: $[M+H]^+$ 367,2.

[0263]

D) cis–3–amino–2–((6–fenilpiridin–2–il)metil)piperidin–1–carboxilato de ter–butilo

A una mezcla de 3–oxo–2–((6–fenilpiridin–2–il)metil)piperidin–1–carboxilato de ter–butilo (2,55 g), MeOH (19 mL) y THF (19 mL) se añadió acetato de amonio (5,36 g) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hr y triacetoxiborhidruro de sodio (2,65 g) se añadió. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 hr. La mezcla de reacción se vertió en solución acuosa saturada de hidrógeno–carbonato de sodio bajo enfriamiento con hielo y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se separó, se lavó con agua y salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (metanol/acetato de etilo) para dar el compuesto del título (977 mg).

MS: $[M+H]^+$ 368,2.

[0264]

E) cis–3–((metilsulfonil)amino)–2–((6–fenilpiridin–2–il)metil)piperidin–1–carboxilato de ter–butilo

A una mezcla de cis–3–amino–2–((6–fenilpiridin–2–il)metil)piperidin–1–carboxilato de ter–butilo (973 mg), TEA (536 mg) y THF (9 mL) se añadió cloruro de metansulfonilo (364 mg) a 0 ºC. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hr y la mezcla de reacción se vertió en agua helada y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se separó, se lavó con solución acuosa de hidrógeno–carbonato de sodio y salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio 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 (1,05 g).

MS: $[M+H]^+$ 446,2.

[0265]

F) N–(cis–2–((6–fenilpiridin–2–il)metil)piperidin–3–il)metansulfonamida

A una mezcla de cis–3–((metilsulfonil)amino)–2–((6–fenilpiridin–2–il)metil)piperidin–1–carboxilato de ter–butilo (991 mg) y tolueno (11 mL) se añadió TFA (11 mL) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hr y la mezcla de reacción se vertió en solución acuosa saturada de hidrógeno–carbonato de sodio bajo enfriamiento con hielo. La mezcla se alcalinizó a pH = 8 con carbonato de potasio y se extrajo con acetato de etilo/THF. La capa orgánica se separó, se lavó con agua y salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. El sólido obtenido se recolectó por filtración y se lavó con éter diisopropílico para dar el compuesto del título (671 mg).

MS: $[M+H]^+$ 346,1.

[0266]

G) cis–3–((metilsulfonil)amino)–2–((6–fenilpiridin–2–il)metil)piperidin–1–carboxilato de isopropilo

A una mezcla de N–(cis–2–((6–fenilpiridin–2–il)metil)piperidin–3–il)metansulfonamida (150 mg) y THF (2,17 mL) se añadieron TEA (132 mg) y carbonocloridato de isopropilo (0,326 mL) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hr y la mezcla de reacción se vertió en agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se separó, 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 (157 mg).

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1,12 (6H, d, J = 6,4 Hz), 1,75 (4H, brs), 2,05–2,19 (1H, m), 2,67–2,90 (3H, m), 2,88–3,06 (2H, m), 3,35 (1H, dd, J = 13,9, 5,7 Hz), 3,53–3,68 (1H, m), 3,96–

4,14 (1H, m), 4,84 (2H, d, J = 5,7 Hz), 7,14–7,22 (1H, m), 7,38–7,52 (3H, m), 7,55–7,59 (1H, m), 7,66–7,74 (1H, m), 7,90–7,98 (2H, m).

[0267]

Ejemplo 75

cis–2–(bifenil–3–ilmetil)–3–((metilsulfonil)amino)pirrolidin–1–carboxilato de etilo

[0268]

A) 2–(bifenil–3–ilmetil)–3–oxopirrolidin–1–carboxilato de ter–butilo

A una mezcla de 3–oxopirrolidin–1–carboxilato de ter–butilo (3,5 g) y tolueno (30 mL) se añadió pirrolidina (1,61 g) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a 100 ºC durante 3 hr y se concentró. CH_3CN (30 mL) y 3–(bromometil)bifenilo (4,67 g) se añadieron a temperatura ambiente. La mezcla se agitó durante la noche bajo atmósfera de nitrógeno a 80 ºC y se concentró. El residuo obtenido se diluyó con agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio 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 (2,92 g).

MS: $[M+H–Boc]^+$ 252,2.

[0269]

B) cis–2–(bifenil–3–ilmetil)–3–((1–feniletil)amino)pirrolidin–1–carboxilato de ter–butilo

Una mezcla de 2–(bifenil–3–ilmetil)–3–oxopirrolidin–1–carboxilato de ter–butilo (2,38 g), 1–feniletanamina (0,903 g), tris(trifluorometansulfonato) de iterbio (3+) (0,420 g) y tolueno (20 mL) se agitó a 100 ºC durante 4 hr. La mezcla de reacción se dividió en acetato de etilo–agua y la capa orgánica se lavó con salmuera saturada y se concentró a presión reducida. A una mezcla del residuo obtenido (3,08 g), CH_3CN (30 mL) y AcOH (5 mL) se añadió triacetoxiborhidruro de sodio (4,30 g) a 0 ºC. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hr y se neutralizó con solución acuosa 4 M de hidróxido de sodio. La mezcla obtenida se dividió en acetato de etilo–solución acuosa de hidrógeno–carbonato de sodio y la capa orgánica se lavó con salmuera saturada y se concentró a

presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (NH, acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto del título (2,29 g).

MS: $[M+H]^+$ 457,3.

[0270]

C) cis–3–amino–2–(bifenil–3–ilmetil)pirrolidin–1–carboxilato de ter–butilo

Una mezcla de cis–2–(bifenil–3–ilmetil)–3–((1–feniletil)amino)pirrolidin–1–carboxilato de ter–butilo (2,29 g), 20% de hidróxido de paladio sobre carbón (3,52 g), ácido clorhídrico 1 M (10,0 mL) y MeOH (50 mL) se agitó durante la noche bajo atmósfera normal de hidrógeno a temperatura ambiente. El catalizador se removió por filtración y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (NH, acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto del título (865 mg).

MS, exp.: 297,2.

[0271]

D) cis–2–(bifenil–3–ilmetil)–3–((metilsulfonil)amino)pirrolidin–1–carboxilato de ter–butilo

A una mezcla de cis–3–amino–2–(bifenil–3–ilmetil)pirrolidin–1–carboxilato de ter–butilo (865 mg), TEA (497 mg) y THF (50 mL) se añadió cloruro de metansulfonilo (337 mg) a 0 ºC. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hr, se vertió en agua helada y 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 magnesio 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 (750 mg).

MS: $[M–H]^–$ 429,2.

[0272]

E) clorhidrato de N–(cis–2–(bifenil–3–ilmetil)pirrolidin–3–il)metansulfonamida

Una mezcla de cis–2–(bifenil–3–ilmetil)–3–((metilsulfonil)amino)pirrolidin–1–carboxilato de ter–butilo (750 mg) y solución 4 M de cloruro de hidrógeno/acetato de etilo (20 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 3 días. El precipitado se recolectó por filtración para dar el compuesto del título (500 mg).

MS: $[M+H]^+$ 331,1.

[0273]

F) cis–2–(bifenil–3–ilmetil)–3–((metilsulfonil)amino)pirrolidin–1–carboxilato de etilo

A una mezcla de clorhidrato de N–(cis–2–(bifenil–3–ilmetil)pirrolidin–3–il)metansulfonamida (40 mg), TEA (33,1 mg) y THF (3 mL) se añadió carbonocloridato de etilo (23,7 mg) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min, la solución de reacción se vertió en solución acuosa saturada de hidrógeno–carbonato de sodio 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 magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. El sólido obtenido se cristalizó en acetato de etilo–heptano para dar el compuesto del título (32,0 mg).

^{1}H RMN (300 MHz, DMSO–d_6) δ 0,64–1,23 (3H, m), 1,72–2,25 (2H, m), 2,60–3,48 (8H, m), 3,54–4,25 (3H, m), 7,11–7,69 (10H, m).

[0274]

Ejemplo 76

cis–3–((metilsulfonil)amino)–2–((6–fenilpiridin–2–il)metil)piperidin–1–carboxilato de isopropilo ópticamente activo

Un racemato (120 mg) de cis–3–((metilsulfonil)amino)–2–((6–fenilpiridin–2–il)metil)piperidin–1–carboxilato de isopropilo se resolvió por HPLC (columna: CHIRALPAK AD–H(UG065), 4,6 mmID×250 mmL, fabricado por Daicel Chemical Industries, fase móvil: hexano/2–propanol = 700/300) para dar el compuesto del título (49,4 mg) que tiene un tiempo de retención más corto. El compuesto del título se purificó por HPLC (C18, fase móvil: agua/acetonitrilo (con contenido del 0,1% de TFA)) y a la fracción obtenida se

añadió solución acuosa saturada de hidrógeno–carbonato de sodio y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida para dar el compuesto del título (43,0 mg).

^{1}H RMN (300 MHz, DMSO–d_6) δ 0,47 (2H, brs), 0,64–1,12 (4H, m), 1,48 (1H, brs), 1,74 (3H, brs), 2,93–3,24 (6H, m), 3,43 (1H, d, J = 6,1 Hz), 3,86 (1H, brs), 4,31 (1H, brs), 4,76 (1H, brs), 7,11–7,22 (1H, m), 7,34–7,54 (4H, m), 7,73 (2H, brs), 8,00–8,11 (2H, m).

[0275]

Ejemplo 81

N–(cis–2–(bifenil–3–ilmetil)pirrolidin–3–il)metansulfonamida

Una mezcla de cis–2–(bifenil–3–ilmetil)–3–((metilsulfonil)amino)pirrolidin–1–carboxilato de ter–butilo (0,950 g), TFA (3,08 g) y diclorometano (10 mL) se agitó bajo atmósfera de nitrógeno a 15 ºC durante 2 hr. La solución de reacción se neutralizó (pH = 7) con solución acuosa saturada de hidrógeno–carbonato de sodio. La capa acuosa se extrajo con diclorometano y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera saturada, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (EtOH/acetato de etilo) para dar el compuesto del título (0,378 g).

^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1,85–1,96 (1H, m), 2,22–2,34 (1H, m), 2,74–2,86 (2H, m), 2,94 (3H, s), 3,00–3,15 (2H, m), 3,25–3,33 (1H, m), 3,90–3,96 (1H, m), 7,18–7,25 (1H, m), 7,30–7,48 (6H, m), 7,54–7,63 (2H, m).

[0276]

Ejemplo 88

cis–3–((metilsulfonil)amino)–2–((2–fenil–1,3–tiazol–4–il)metil)piperidin–1–carboxilato de ter–butilo

[0277]

A) 4–(clorometil)–2–fenil–1,3–tiazol

Una mezcla de bencencarbotioamida (6,86 g), 1,3–dicloroacetona (6,35 g) y tolueno (50 mL) se calentó a reflujo durante 3 hr. La mezcla de reacción se enfrió y agua se añadió. La mezcla se extrajo con acetato de etilo y el extracto se lavó con agua y 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 (9,77 g).

MS: $[M+H]^+$ 210,1.

[0278]

B) 3–oxo–2–((2–fenil–1,3–tiazol–4–il)metil)piperidin–1–carboxilato de ter–butilo

A una mezcla de 3–oxopiperidin–1–carboxilato de ter–butilo (0,950 g) y tolueno (10 mL) se añadió pirrolidina (0,509 g) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min y se concentró. El residuo se mezcló con CH_3CN (10 mL) y 4–(clorometil)–2–fenil–1,3–tiazol (1 g) y TBAI (0,352 g) se añadieron a la mezcla a temperatura ambiente. La mezcla se agitó durante la noche a 80 ºC y la mezcla de reacción se concentró. El residuo obtenido se dividió en acetato de etilo–agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio 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 (0,580 g).

MS: $[M+H]^+$ 373,1.

[0279]

C) cis–3–amino–2–((2–fenil–1,3–tiazol–4–il)metil)piperidin–1–carboxilato de ter–butilo

A una mezcla de 3–oxo–2–((2–fenil–1,3–tiazol–4–il)metil)piperidin–1–carboxilato de ter–butilo (580 mg), acetato de amonio (1200 mg), MeOH (5 mL) y THF (5 mL) se añadió triacetoxiborhidruro de sodio (495 mg) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente y se concentró. El residuo obtenido se mezcló con 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 magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (metanol/acetato de etilo) para dar el compuesto del título (213 mg).

MS: $[M+H]^+$ 374,2.

[0280]

D) cis–3–((metilsulfonil)amino)–2–((2–fenil–1,3–tiazol–4–il)metil)piperidin–1–carboxilato de ter–butilo

A una mezcla de cis–3–amino–2–((2–fenil–1,3–tiazol–4–il)metil)piperidin–1–carboxilato de ter–butilo (212 mg), TEA (86 mg) y THF (5 mL) se añadió anhídrido metansulfónico (119 mg) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 10 min y la mezcla de reacción se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto del título (212 mg).

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1,33 (9H, s), 1,58–1,83 (3H, m), 2,00–2,11 (1H, m), 2,75–3,07 (5H, m), 3,27 (1H, dd, J = 14,4, 6,1 Hz), 3,54–3,69 (1H, m), 4,01 (1H, d, J = 11,4 Hz), 4,75 (1H, q, J = 5,8 Hz), 6,14 (1H, brs), 7,01 (1H, s), 7,39–7,49 (3H, m), 7,86–8,01 (2H, m).

[0281]

Ejemplo 89

cis–3–((metilsulfonil)amino)–2–((2–fenil–1,3–tiazol–4–il)metil)piperidin–1–carboxilato de isopropilo

[0282]

A) diclorhidrato de N–(cis–2–((2–fenil–1,3–tiazol–4–il)metil)piperidin–3–il)metansulfonamida

A una mezcla de cis–3–((metilsulfonil)amino)–2–((2–fenil–1,3–tiazol–4–il)metil)piperidin–1–carboxilato de ter–butilo (207 mg) y acetato de etilo (5 mL) se añadió solución 4 M de cloruro de hidrógeno/acetato de etilo (2 mL) a temperatura ambiente. La

mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente y la mezcla de reacción se concentró para dar el compuesto del título (200 mg).

MS: $[M+H]^+$ 352,1.

[0283]

B) cis–3–((metilsulfonil)amino)–2–((2–fenil–1,3–tiazol–4–il)metil)piperidin–1–carboxilato de isopropilo

A una mezcla de diclorhidrato de N–(cis–2–((2–fenil–1,3–tiazol–4–il)metil)piperidin–3–il)metansulfonamida (60 mg), TEA (71,5 mg) y THF (2 mL) se añadió solución 2 M de carbonocloridato de isopropilo/tolueno (0,106 mL) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 hr y la mezcla de reacción se purificó directamente por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto del título (43,0 mg).

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1,04–1,21 (6H, m), 1,59–1,83 (3H, m), 2,03–2,15 (1H, m), 2,81–3,05 (5H, m), 3,30 (1H, dd, J = 14,8, 6,4 Hz), 3,53–3,71 (1H, m), 3,98–4,09 (1H, m), 4,69–4,91 (2H, m), 6,38 (1H, brs), 7,02 (1H, s), 7,38–7,53 (3H, m), 7,90–8,02 (2H, m).

[0284]

Ejemplo 93

N–(cis–2–(bifenil–3–ilmetil)–1–(ciclopropilcarbonil)piperidin–3–il)metansulfonamida

A una mezcla de N–(cis–2–(bifenil–3–ilmetil)piperidin–3–il)metansulfonamida (100 mg), TEA (58,8 mg) y diclorometano (1 mL) se añadió cloruro de ciclopropancarbonilo (45,5 mg) bajo atmósfera de nitrógeno a 0 ºC. La mezcla se agitó a 0 ºC durante 1 hr. A la mezcla se añadió solución acuosa saturada de hidrógeno–carbonato de sodio y la mezcla se extrajo con diclorometano. 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 HPLC (columna: Phenomenex Gemini, fase móvil: agua/CH_3CN (con contenido del 0,05% de NH_3–H_2O)) para dar el compuesto del título (56,0 mg).

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO–d_6) δ 0,53–0,40 (4H, m), 1,26–1,76 (5H, m), 2,90–3,05 (6H, m), 3,23–3,52 (1H, m), 4,28–4,66 (1H, m), 4,88–5,18 (1H, m), 7,16 (1H, d, J = 7,6 Hz), 7,27–7,47 (7H, m), 7,57–7,62 (2H, m).

[0285]

Ejemplo 100

cis–2–((6–(2,5–difluorofenil)piridin–2–il)metil)–3–((metilsulfonil)amino)piperidin–1–carboxilato de isopropilo

[0286]

A) 3–oxopiperidin–1–carboxilato de isopropilo

A una mezcla de clorhidrato de 1–bencil piperidin–3–ona (15,0 g), TEA (7,40 g) y CH_3CN (100 mL) se añadió gota a gota solución 2 M de carbonocloridato de isopropilo/tolueno (59,8 mL) a 0 ºC. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 hr y la sustancia insoluble se removió por filtración y se lavó con CH_3CN. El filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se diluyó con solución acuosa saturada de hidrógeno–carbonato de sodio y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio 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 (11,0 g).

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1,25 (6H, d, J = 6,4 Hz), 1,95–2,04 (2H, m), 2,48 (2H, t, J = 6,6 Hz), 3,60–3,66 (2H, m), 4,04 (2H, s), 4,94 (1H, spt, J = 6,2 Hz).

[0287]

B) 2–bromo–6–(bromometil)piridina

A una mezcla de (6–bromopiridin–2–il)metanol (5,22 g), PPh_3 (8,74 g) y benzotrifluoruro (210 mL) se añadió tetrabromometano (11,1 g) a 0 ºC. La mezcla se agitó a 0 ºC durante 2 hr y la sustancia insoluble se removió por filtración y se lavó con acetato de etilo/éter dietílico. El filtrado 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 (7,33 g).

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 4,50 (2H, s), 7,39–7,45 (2H, m), 7,52–7,60 (1H, m).

[0288]

C) 2–((6–bromopiridin–2–il)metil)–3–oxopiperidin–1–carboxilato de isopropilo

A una mezcla de 3–oxopiperidin–1–carboxilato de isopropilo (4,50 g) y tolueno (52 mL) se añadió pirrolidina (2,59 g) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min y se concentró. Tolueno y CH_3CN se añadieron y la mezcla se concentró. El residuo se mezcló con CH_3CN (52 mL) y 2–bromo–6–(bromometil)piridina (7,32 g) se añadió a temperatura ambiente. La mezcla se calentó a reflujo durante 15 hr y la mezcla de reacción se vertió en agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se separó, se lavó con agua y salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio 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 (2,72 g).

MS: $[M+H]^+$ 355,0.

[0289]

D) cis–3–amino–2–((6–bromopiridin–2–il)metil)piperidin–1–carboxilato de isopropilo

A una mezcla de 2–((6–bromopiridin–2–il)metil)–3–oxopiperidin–1–carboxilato de isopropilo (2,71 g), MeOH (23 mL) y THF (23 mL) se añadió acetato de amonio (5,88 g) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hr y triacetoxiborhidruro de sodio (3,23 g) se añadió. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 hr. La mezcla se vertió en solución acuosa saturada de hidrógeno–carbonato de sodio bajo enfriamiento con hielo y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se separó, se lavó con agua y salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por

cromatografía en columna de gel de sílice (metanol/acetato de etilo) para dar el compuesto del título (373 mg).

MS: $[M+H]^+$ 356,0.

[0290]

E) cis–2–((6–bromopiridin–2–il)metil)–3–((metilsulfonil)amino)piperidin–1–carboxilato de isopropilo

A una mezcla de cis–3–amino–2–((6–bromopiridin–2–il)metil)piperidin–1–carboxilato de isopropilo (369 mg), TEA (210 mg) y THF (3,5 mL) se añadió cloruro de metansulfonilo (142 mg) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hr y la solución de reacción se vertió en agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se separó, se lavó con solución acuosa de hidrógeno–carbonato de sodio y salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio 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 (340 mg).

MS: $[M+H]^+$ 434,0.

[0291]

F) cis–2–((6–(2,5–difluorofenil)piridin–2–il)metil)–3–((metilsulfonil)amino)piperidin–1–carboxilato de isopropilo

Una mezcla de cis–2–((6–bromopiridin–2–il)metil)–3–((metilsulfonil)amino)piperidin–1–carboxilato de isopropilo (73 mg), (2,5–difluorofenil)borónico (39,8 mg), solución acuosa 2 M de carbonato de sodio (0,210 mL) y DME (1,1 mL) se calentó a reflujo bajo atmósfera de argón durante 9 hr. La mezcla se vertió en agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se separó, se lavó con agua y salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio 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 (58,6 mg).

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 0,92–1,12 (6H, m), 1,60–1,83 (3H, m), 2,02–2,07 (1H, m), 2,91 (3H, s), 2,94–3,06 (2H, m), 3,30 (1H, dd, J = 14,0, 5,7 Hz), 3,57–3,68 (1H, m), 3,99–4,13 (1H, m), 4,73 (1H, spt, J = 6,2 Hz), 4,84–4,92 (1H, m), 5,64 (1H, brs), 7,01–7,16 (2H, m), 7,22–7,26 (1H, m), 7,62–7,74 (3H, m).

[0292]

Ejemplo 101

(2S,3S)–2–(bifenil–3–ilmetil)–3–((metilsulfonil)amino)pirrolidin–1–carboxilato de etilo

Un racemato (146 mg) de cis–2–(bifenil–3–ilmetil)–3–((metilsulfonil)amino)pirrolidin–1–carboxilato de etilo se resolvió por HPLC (columna: CHIRALCEL OD(IK001), 50 mmID×500 mmL, fabricado por Daicel Chemical Industries, fase móvil: hexano/2–propanol = 450/550) para dar el compuesto del título (47 mg) que tiene un tiempo de retención más corto.

^{1}H RMN (300 MHz, DMSO–d_6) δ 0,62–1,16 (3H, m), 1,71–2,23 (2H, m), 2,67–3,50 (8H, m), 3,55–4,26 (3H, m), 7,10–7,68 (10H, m).

[0293]

Ejemplo 116

cis–2–((2',3'–difluorobifenil–3–il)metil)–3–((metilsulfonil)amino)piperidin–1–carboxilato de isopropilo

Una mezcla de cis–2–(3–yodobencil)–3–((metilsulfonil)amino)piperidin–1–carboxilato de isopropilo (96 mg), (2,3–difluorofenil)borónico (95 mg), XPhos Pd G3 (8,46 mg), solución acuosa 1 M de fosfato tripotásico (0,6 mL) y THF (1 mL) se calentó a reflujo durante 1 hr. La mezcla se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua y 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 (71,0 mg).

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 0,82 (3H, brs), 1,03 (3H, d, J = 6,4 Hz), 1,59–1,99 (4H, m), 2,98 (6H, s), 3,56–3,73 (1H, m), 4,01–4,13 (1H, m), 4,38 (1H, d, J = 7,6 Hz), 4,54–4,69 (1H, m), 4,74–4,89 (1H, m), 7,07–7,25 (4H, m), 7,30–7,42 (3H, m)

[0294]

Ejemplo 117

cis–2–(3–yodobencil)–3–((metilsulfonil)amino)piperidin–1–carboxilato de isopropilo

A una mezcla de clorhidrato de N–(cis–2–(3–yodobencil)piperidin–3–il)metansulfonamida (1,29 g), TEA (0,909 g) y THF (15 mL) se añadió solución 2 M de carbonocloridato de isopropilo/tolueno (1,80 mL) a temperatura ambiente. A la mezcla se añadió solución acuosa saturada de hidrógeno–carbonato de sodio a temperatura ambiente y la mezcla se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto del título (1,16 g).

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 0,83–1,00 (3H, m), 1,10 (3H, d, J = 6,1 Hz), 1,58–1,98 (4H, m), 2,70–2,92 (3H, m), 3,00 (3H, s), 3,51–3,68 (1H, m), 4,03–4,14 (1H, m), 4,22–4,38 (1H, m), 4,58–4,82 (2H, m), 6,92–7,07 (1H, m), 7,15 (1H, d, J = 7,6 Hz), 7,48–7,58 (2H, m)

[0295]

Ejemplo 122

cis–3–((metilsulfonil)amino)–2–((3–fenil–1H–pirazol–1–il)metil)piperidin–1–carboxilato de isopropilo

[0296]

A) 3–nitro–2–((3–fenil–1H–pirazol–1–il)metil)piridina

Una mezcla de 2–(bromometil)–3–nitropiridina (100 mg), 3–fenil–1H–pirazol (69,8 mg) y DMF (2 mL) se agitó a 60 ºC durante 17 hr. La mezcla se dividió en acetato de etilo–agua y la capa orgánica se lavó con salmuera saturada y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (NH, acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto del título (87 mg).

MS: $[M+H]^+$ 281,0.

[0297]

B) 2–((3–fenil–1H–pirazol–1–il)metil)piridin–3–amina

Una mezcla de 3–nitro–2–((3–fenil–1H–pirazol–1–il)metil)piridina (793 mg), 10% de paladio sobre carbón (301 mg) y EtOH (35 mL) se agitó bajo atmósfera normal de hidrógeno a temperatura ambiente durante 1 hr. El catalizador se removió por filtración y el filtrado 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 (509 mg).

MS: $[M+H]^+$ 251,0.

[0298]

C) N–(2–((3–fenil–1H–pirazol–1–il)metil)piridin–3–il)metansulfonamida

Una mezcla de 2–((3–fenil–1H–pirazol–1–il)metil)piridin–3–amina (550 mg), TEA (667 mg), cloruro de metansulfonilo (629 mg) y THF (10 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 1 hr. A la mezcla se añadieron MeOH (5 mL) y solución acuosa 2 M de hidróxido de sodio (2,20 mL). La mezcla se agitó a 50 ºC durante 3 hr. La solución de reacción se dividió en acetato de etilo–agua y la capa orgánica se lavó con salmuera saturada 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 (650 mg).

MS: $[M+H]^+$ 329,0.

[0299]

D) N–(cis–2–((3–fenil–1H–pirazol–1–il)metil)piperidin–3–il)metansulfonamida

Una mezcla de N–(2–((3–fenil–1H–pirazol–1–il)metil)piridin–3–il)metansulfonamida (648 mg), 5% de platino sobre carbón (150 mg), 35% de ácido clorhídrico (411 mg), MeOH (23 mL) y agua (7 mL) se agitó bajo atmósfera de hidrógeno de 3MPa a 50 ºC durante 2 hr. A la mezcla se añadió 5% de platino sobre carbón (75 mg) y la mezcla se agitó bajo atmósfera de hidrógeno de 3 MPa a 50 ºC durante 2 hr. El

catalizador se removió por filtración y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se dividió en THF–solución acuosa de hidrógeno–carbonato de sodio y la capa orgánica se lavó con salmuera saturada y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (NH, acetato de etilo/hexano) y se cristalizó en acetato de etilo para dar el compuesto del título (110 mg).

MS: $[M+H]^+$ 335,1.

[0300]

E) cis–3–((metilsulfonil)amino)–2–((3–fenil–1H–pirazol–1–il)metil)piperidin–1–carboxilato de isopropilo

Una mezcla de N–(cis–2–((3–fenil–1H–pirazol–1–il)metil)piperidin–3–il)metansulfonamida (110 mg), TEA (66,6 mg), solución 2 M de carbonocloridato de isopropilo/tolueno (0,247 mL) y THF (3 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. La mezcla se dividió en acetato de etilo–solución acuosa de hidrógeno–carbonato de sodio y la capa orgánica se lavó con salmuera saturada 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 (93 mg).

^{1}H RMN (300 MHz, DMSO–d_6) δ 0,62 (6H, d, J = 5,3 Hz, menor), 0,81–1,12 (6H, m, mayor), 1,41–1,83 (4H, m), 3,03 (3H, s), 3,06–3,21 (1H, m), 3,41–3,54 (1H, m), 3,74–3,96 (1H, m), 4,26–4,59 (3H, m), 4,60–4,80 (1H, m), 6,62 (1H, d, J = 1,5 Hz), 7,21–7,30 (1H, m), 7,32–7,41 (2H, m), 7,47 (1H, brs), 7,60 (1H, d, J = 2,3 Hz), 7,76 (2H, d, J = 7,6 Hz).

[0301]

Ejemplo 178

cis–3–((ciclopropilsulfonil)amino)–2–((6–fenilpiridin–2–il)metil)piperidin–1–carboxilato de isopropilo

[0302]

A) cis–3–(((benciloxi)carbonil)amino)–2–((6–fenilpiridin–2–il)metil)piperidin–1–carboxilato de ter–butilo

A una mezcla de cis–3–amino–2–((6–fenilpiridin–2–il)metil)piperidin–1–carboxilato de ter–butilo (1,05 g), hidrógeno–carbonato de sodio (0,360 g), THF (7 mL) y agua (7 mL) se añadió 1–(((benciloxi)carbonil)oxi)pirrolidin–2,5–diona (0,748 g) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó vigorosamente a temperatura ambiente durante 2 hr, se vertió en agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se separó, se lavó con agua y salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio 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 (1,37 g).

MS: $[M+H]^+$ 502,2.

[0303]

B) bencil (cis–2–((6–fenilpiridin–2–il)metil)piperidin–3–il)carbamato

A una mezcla de cis–3–(((benciloxi)carbonil)amino)–2–((6–fenilpiridin–2–il)metil)piperidin–1–carboxilato de ter–butilo (1,37 g) y tolueno (15 mL) se añadió TFA (15 mL) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hr y se añadió a solución acuosa saturada de hidrógeno–carbonato de sodio bajo enfriamiento con hielo. La mezcla se alcalinizó a pH = 8 con carbonato de potasio y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se separó, se lavó con agua y salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (NH, acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto del título (966 mg).

MS: $[M+H]^+$ 402,1.

[0304]

C) cis–3–(((benciloxi)carbonil)amino)–2–((6–fenilpiridin–2–il)metil)piperidin–1–carboxilato de isopropilo

A una mezcla de (cis–2–((6–fenilpiridin–2–il)metil)piperidin–3–il)carbamato de bencilo (960 mg), TEA (726 mg) y THF (20 mL) se añadió solución 2 M de carbonocloridato de isopropilo/tolueno (2,39 mL) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a

temperatura ambiente durante 1 hr, se añadió a la solución acuosa de hidrógeno–carbonato de sodio y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se separó, se lavó con agua y salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio 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 (1,11 g).

MS: $[M+H]^+$ 488,2.

[0305]

D) cis–3–amino–2–((6–fenilpiridin–2–il)metil)piperidin–1–carboxilato de isopropilo

Una mezcla de cis–3–(((benciloxi)carbonil)amino)–2–((6–fenilpiridin–2–il)metil)piperidin–1–carboxilato de isopropilo (1,09 g), 10% de hidróxido de paladio sobre carbón (0,36 g) y MeOH (22 mL) se agitó bajo atmósfera normal de hidrógeno a temperatura ambiente durante 1,5 hr. El catalizador se removió por filtración y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (metanol/acetato de etilo) para dar el compuesto del título (703 mg).

MS: $[M+H]^+$ 354,1.

[0306]

E) cis–3–((ciclopropilsulfonil)amino)–2–((6–fenilpiridin–2–il)metil)piperidin–1–carboxilato de isopropilo

A una mezcla de cis–3–amino–2–((6–fenilpiridin–2–il)metil)piperidin–1–carboxilato de isopropilo (28 mg), TEA (0,00971 mg) y THF (1,0 mL) se añadió cloruro de ciclopropansulfonilo (13,5 mg). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 hr y la mezcla de reacción se vertió en agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se filtró usando Top–Phase Separation Filter Tube y el filtrado se concentró soplando aire a 60 ºC. El residuo se purificó por HPLC (YMCTriartC18, fase móvil: agua/MeCN (10 mM de bicarbonato de amonio)). La fracción obtenida se concentró soplando aire a 60 ºC para dar el compuesto del título (12,7 mg).

MS: $[M+H]^+$ 458,1.

[0307]

Ejemplo 206

N–(cis–2–(bifenil–3–ilmetil)–1–(ciclopropilcarbonil)pirrolidin–3–il)metansulfonamida

A una mezcla de N–(cis–2–(bifenil–3–ilmetil)pirrolidin–3–il)metansulfonamida (52,0 mg), TEA (47,8 mg) y THF (1,2 mL) se añadió cloruro de ciclopropancarbonilo (32,9 mg) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 50 min y se vertió en solución acuosa de hidrógeno–carbonato de sodio y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (metanol/acetato de etilo) para dar un sólido. El sólido se recolectó por filtración y se lavó con isopropil eter/hexano para dar el compuesto del título (38,0 mg).

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 0,07–0,62 (2H, m), 0,72–1,08 (3H, m), 1,71–1,91 (1H, m), 2,23–2,36 (1H, m), 2,49–2,74 (2H, m), 2,92–3,06 (2H, m), 3,22 (1H, td, J = 13,1, 3,0 Hz), 3,47–3,76 (2H, m), 3,96–4,10 (1H, m), 4,52–4,80 (2H, m), 7,17 (1H, d, J = 7,6 Hz), 7,30–7,49 (6H, m), 7,52–7,58 (2H, m).

[0308]

Ejemplo 209

N–(cis–2–(bifenil–3–ilmetil)–1–isobutiril–pirrolidin–3–il)metansulfonamida

A una mezcla de N–(cis–2–(bifenil–3–ilmetil)pirrolidin–3–il)metansulfonamida (51,2 mg), TEA (47,0 mg) y THF (2 mL) se añadió cloruro de 2–metilpropanoílo (24,8 mg) a 0 ºC. La mezcla se agitó a 0 ºC durante 30 min y a la mezcla se añadió agua a 0 ºC y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (metanol/acetato de etilo). El sólido obtenido se recristalizó en acetato de etilo/hexano para dar el compuesto del título (29,0 mg).

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 0,50–1,19 (6H, m), 1,71–2,51 (4H, m), 2,54–2,74 (1H, m), 2,87–3,09 (2H, m), 3,11–3,27 (1H, m), 3,38–3,84 (2H, m), 3,91–4,09 (1H, m), 4,23–4,55 (1H, m), 4,57–4,74 (1H, m), 7,09–7,62 (9H, m).

[0309]

Ejemplo 210

ópticamente activo cis–3–((metilsulfonil)amino)–2–((2–fenil–1,3–tiazol–4–il)metil)piperidin–1–carboxilato de isopropilo

Un racemato (82 mg) de cis–3–((metilsulfonil)amino)–2–((2–fenil–1,3–tiazol–4–il)metil)piperidin–1–carboxilato de isopropilo se resolvió por SFC (columna: CHIRALCEL ODH (TB001), 4,6 mmID×150 mmL, fabricado por Daicel Chemical Industries, fase móvil: dióxido de carbono/metanol = 770/230) para dar el compuesto del título (381 mg) que tiene un tiempo de retención más largo.

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 0,96–1,24 (6H, m), 1,60–1,87 (3H, m), 2,08 (1H, d, J = 9,5 Hz), 2,78–3,07 (5H, m), 3,30 (1H, dd, J = 14,6, 6,2 Hz), 3,52–3,76 (1H, m), 4,05 (1H, d, J = 14,8 Hz), 4,67–4,90 (2H, m), 6,31 (1H, brs), 7,02 (1H, s), 7,38–7,52 (3H, m), 7,89–8,04 (2H, m).

[0310]

Ejemplo 213

cis–3–((metilsulfonil)amino)–2–(piridin–3–ilmetil)piperidin–1–carboxilato de isopropilo

[0311]

A) 2–((6–cloropiridin–3–il)metil)–3–oxopiperidin–1–carboxilato de ter–butilo

A una mezcla de 3–oxopiperidin–1–carboxilato de ter–butilo (2,00 g) y tolueno (20 mL) se añadió pirrolidina (0,857 g) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó durante 15 min y se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en CH_3CN (20 mL) y 2–cloro–5–(clorometil)piridina (1,63 g) y TBAI (0,742 g) se añadieron. La mezcla se calentó a reflujo durante 1 hr y la mezcla de reacción se diluyó con agua. La mezcla se extrajo con acetato de etilo y el extracto 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 (1,61 g).

MS: $[M+H]^+$ 325,3.

[0312]

B) cis–3–amino–2–((6–cloropiridin–3–il)metil)piperidin–1–carboxilato de ter–butilo

A una mezcla de 2–((6–cloropiridin–3–il)metil)–3–oxopiperidin–1–carboxilato de ter–butilo (1,61 g), THF (15 mL) y MeOH (15 mL) se añadió acetato de amonio (3,82 g) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hr y triacetoxiborhidruro de sodio (2,10 g) se añadió. La mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente, se vertió en solución acuosa saturada de hidrógeno–carbonato de sodio bajo enfriamiento con hielo y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se separó, se lavó con agua y salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (NH, metanol/acetato de etilo) para dar el compuesto del título (567 mg).

MS: $[M+H]^+$ 326,2.

[0313]

C) cis–2–((6–cloropiridin–3–il)metil)–3–((metilsulfonil)amino)piperidin–1–carboxilato de ter–butilo

A una mezcla de cis–3–amino–2–((6–cloropiridin–3–il)metil)piperidin–1–carboxilato de ter–butilo (567 mg), TEA (264 mg) y THF (8 mL) se añadió anhídrido metansulfónico (364 mg) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 hr y la solución de reacción se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto del título (650 mg).

MS: $[M+H]^+$ 404,2.

[0314]

D) diclorhidrato de N–(cis–2–((6–cloropiridin–3–il)metil)piperidin–3–il)metansulfonamida

Una mezcla de cis–2–((6–cloropiridin–3–il)metil)–3–((metilsulfonil)amino)piperidin–1–carboxilato de ter–butilo (645 mg) y solución de cloruro de hidrógeno/metanol (776 mg) se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla se concentró a presión reducida para dar el compuesto del título (557 mg).

MS: $[M+H]^+$ 304,1.

[0315]

E) cis–2–((6–cloropiridin–3–il)metil)–3–((metilsulfonil)amino)piperidin–1–carboxilato de isopropilo

A una mezcla de diclorhidrato de N–(cis–2–((6–cloropiridin–3–il)metil)piperidin–3–il)metansulfonamida (200 mg), TEA (215 mg) y THF (5 mL) se añadió solución 2 M de carbonocloridato de isopropilo/tolueno (0,319 mL) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente. A la mezcla se añadió solución acuosa saturada de hidrógeno–carbonato de sodio y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio 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 (222 mg).

MS: $[M+H]^+$390,2.

[0316]

F) cis–3–((metilsulfonil)amino)–2–(piridin–3–ilmetil)piperidin–1–carboxilato de isopropilo

Una mezcla de cis–2–((6–cloropiridin–3–il)metil)–3–((metilsulfonil)amino)piperidin–1–carboxilato de isopropilo (91,0 mg), 5,5% de paladio sobre carbón (30 mg) y EtOH (5 mL) se agitó bajo atmósfera normal de hidrógeno a temperatura ambiente durante 2 días. El catalizador se removió por filtración y el filtrado se concentró a presión reducida. La reacción similar se llevó a cabo usando cis–2–((6–cloropiridin–3–il)metil)–3–((metilsulfonil)amino)piperidin–1–carboxilato de isopropilo (117 mg) y 5,5% de paladio sobre carbón (40 mg) y EtOH (5 mL). Los residuos combinados

se purificaron por cromatografía en columna de gel de sílice (NH, acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto del título (144 mg).

^{1}H RMN (300 MHz, DMSO–d_6) δ 0,49–1,13 (6H, m), 1,49 (1H, brs), 1,60–1,82 (3H, m), 2,81–2,91 (2H, m), 2,92–3,07 (4H, m), 3,35–3,50 (1H, m), 3,85 (1H, d, J = 14,4 Hz), 4,26–4,67 (2H, m), 7,27 (1H, brs), 7,39 (1H, brs), 7,54 (1H, dt, J = 7,8, 2,0 Hz), 8,36 (2H, d, J = 2,3 Hz).

[0317]

Ejemplo 214

cis–3–((metilsulfonil)amino)–2–((1–fenilpiperidin–3–il)metil)piperidin–1–carboxilato de isopropilo

[0318]

A) cis–3–((metilsulfonil)amino)–2–(piperidin–3–ilmetil)piperidin–1–carboxilato de isopropilo

Una mezcla de cis–3–((metilsulfonil)amino)–2–(piridin–3–ilmetil)piperidin–1–carboxilato de isopropilo (142 mg), 5% de rodio sobre carbón (50% húmedo, 30 mg), MeOH (25 mL) y AcOH (5 mL) se agitó bajo atmósfera de hidrógeno de 3MPa a 50 ºC durante 3 hr. El catalizador se removió por filtración y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (NH, acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto del título (140 mg).

MS: $[M+H]^+$ 362,2.

[0319]

B) cis–3–((metilsulfonil)amino)–2–((1–fenilpiperidin–3–il)metil)piperidin–1–carboxilato de isopropilo

A una mezcla de cis–3–((metilsulfonil)amino)–2–(piperidin–3–ilmetil)piperidin–1–carboxilato de isopropilo (28,6 mg), bromobenceno (24,8 mg), carbonato de cesio (103 mg) y t–AmOH (1 mL) se añadieron $Pd_2(dba)_3$ (7,24 mg) y diciclohexil(2',6'–diisopropoxibifenil–2–il)fosfina (7,38 mg) a temperatura ambiente. La mezcla se calentó a reflujo bajo atmósfera de nitrógeno durante 4 hr. A la mezcla se añadió agua y la mezcla

se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio 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 (23,6 mg).

^{1}H RMN (300 MHz, DMSO–d_6) δ 0,92–2,04 (18H, m), 2,22–2,45 (1H, m), 2,55–2,87 (2H, m), 2,92 (3H, s), 3,20–3,64 (2H, m), 3,79 (1H, brs), 4,43 (1H, brs), 4,76 (1H, quin, J = 6,2 Hz), 6,72 (1H, t, J = 7,2 Hz), 6,90 (2H, dd, J = 8,5, 3,2 Hz), 7,09–7,27 (3H, m).

[0320]

Ejemplo 227

N–(cis–2–(bifenil–3–ilmetil)–1–(2,2–dimetilpropanoil)pirrolidin–3–il)metansulfonamida

A una mezcla de clorhidrato de N–(cis–2–(bifenil–3–ilmetil)pirrolidin–3–il)metansulfonamida (40 mg), ácido piválico (13,4 mg), HATU (49,7 mg) y DMF (0,5 ml) se añadió TEA (33,1 mg) a 0 ºC. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min y a la mezcla se añadió solución acuosa saturada de hidrógeno–carbonato de sodio y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se separó, se lavó con agua y 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 (metanol/acetato de etilo) para dar el compuesto del título (39 mg).

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1,26 (9H, s), 1,89–2,05 (1H, m), 2,20–2,34 (1H, m), 2,45 (3H, s), 2,78–2,93 (1H, m), 3,19–3,29 (1H, m), 3,62–3,77 (2H, m), 3,89–4,04 (1H, m), 4,45 (1H, d, J = 8,3 Hz), 4,70–4,80 (1H, m), 7,30–7,49 (6H, m), 7,52–7,62 (3H, m).

[0321]

Ejemplo 254

N–(cis–1–(ciclobutilcarbonil)–2–((2–(3–fluorofenil)–1,3–tiazol–4–il)metil)pirrolidin–3–il)metansulfonamida

[0322]

A) 2–bromo–4–(bromometil)–1,3–tiazol

A una mezcla de (2–bromo–1,3–tiazol–4–il)metanol (5,0 g) y THF (50 ml) se añadió tribromuro de fósforo (6,97 g) a 0 ºC. La mezcla se agitó durante la noche bajo atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente. La mezcla se vertió en agua helada a temperatura ambiente y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se separó, se lavó con solución acuosa saturada de hidrógeno–carbonato de sodio y agua, se secó sobre sulfato de magnesio 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 (3,90 g).

MS: $[M+H]^+$ 255,7.

[0323]

B) 2–((2–bromo–1,3–tiazol–4–il)metil)–3–oxopirrolidin–1–carboxilato de ter–butilo

A una mezcla de 3–oxopirrolidin–1–carboxilato de ter–butilo (20,2 g) y tolueno (200 mL) se añadió pirrolidina (8,53 g) a temperatura ambiente. La mezcla se calentó a reflujo durante la noche y la solución de reacción se concentró. El residuo se mezcló con CH_3CN (200 mL) y una mezcla de 2–bromo–4–(bromometil)–1,3–tiazol (14,0 g), TBAI (4,03 g) y CH_3CN (200 mL) se añadió a 80 ºC. La mezcla se agitó bajo atmósfera de nitrógeno a 80 ºC durante 3 hr y se concentró a presión reducida. La mezcla se vertió en agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se separó, se lavó con agua y salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio 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 (13,5 g).

MS: $[M–H]^–$ 358,8.

[0324]

C) cis–3–amino–2–((2–bromo–1,3–tiazol–4–il)metil)pirrolidin–1–carboxilato de ter–butilo

A una mezcla de 2–((2–bromo–1,3–tiazol–4–il)metil)–3–oxopirrolidin–1–carboxilato de ter–butilo (13,6 g), formiato de amonio (25,0 g) y MeOH (40 ml) se añadió cloro[N–[4–(dimetilamino)fenil]–2–

piridinecarboxamidato](pentametilciclopentadienil)iridio (III) (0,454 g) a temperatura ambiente. La mezcla se calentó a reflujo durante 2 hr. La solución de reacción se concentró. El residuo obtenido se diluyó con acetato de etilo y la mezcla se lavó con una mezcla de salmuera saturada y solución acuosa saturada de hidrógeno–carbonato de sodio, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida para dar el compuesto del título (6,18 g).

MS: $[M+H]^+$ 362,1.

[0325]

D) cis–2–((2–bromo–1,3–tiazol–4–il)metil)–3–((metilsulfonil)amino)pirrolidin–1–carboxilato de ter–butilo

Una mezcla de cis–3–amino–2–((2–bromo–1,3–tiazol–4–il)metil)pirrolidin–1–carboxilato de ter–butilo (145 mg), TEA (81 mg) y THF (2 ml) se agitó a 0 ºC y anhídrido metansulfónico (91 mg) se añadió a 0 ºC. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto del título (53 mg).

MS: $[M+H]^+$ 440,0.

[0326]

E) N–(cis–2–((2–bromo–1,3–tiazol–4–il)metil)–1–(ciclobutilcarbonil)pirrolidin–3–il)metansulfonamida

cis–2–((2–bromo–1,3–tiazol–4–il)metil)–3–((metilsulfonil)amino)pirrolidin–1–carboxilato de ter–butilo (650 mg) y solución 4 M de cloruro de hidrógeno/acetato de etilo (7,38 ml) se mezclaron a temperatura ambiente. Después de 30 min, la solución de reacción se concentró. El residuo obtenido se mezcló con THF (7,5 ml) y TEA (747 mg) y cloruro de ciclobutancarbonilo (262 mg) a 0 ºC se añadieron. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hr, a la solución de reacción se añadió salmuera saturada y la mezcla 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 (422 mg).

MS: $[M+H]^+$ 422,1.

[0327]

F) N–(cis–1–(ciclobutilcarbonil)–2–((2–(3–fluorofenil)–1,3–tiazol–4–il)metil)pirrolidin–3–il)metansulfonamida

A una mezcla de N–(cis–2–((2–bromo–1,3–tiazol–4–il)metil)–1–(ciclobutilcarbonil)pirrolidin–3–il)metansulfonamida (60,0 mg), ácido (3–fluorofenil)borónico (29,8 mg), carbonato de potasio (40,2 mg), agua (0,40 ml) y DME (1,2 ml) se añadió (A–taPhos)$_2$PdCl$_2$ (5,7 mg) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó bajo atmósfera de nitrógeno a 80 ºC durante 3 hr. La mezcla de reacción se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (NH, acetato de etilo/hexano) y cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano) y el compuesto obtenido se trituró en éter dietílico/hexano para dar el compuesto del título (35,2 mg).

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1,33–1,52 (1H, m), 1,81–2,58 (7H, m), 2,94–3,45 (7H, m), 3,61 (1H, dd, J = 14,8, 6,1 Hz), 4,00–4,21 (1H, m), 4,30–4,59 (1H, m), 6,94–7,04 (1H, m), 7,10–7,20 (1H, m), 7,39–7,51 (1H, m), 7,59–7,68 (1H, m), 7,69–7,79 (1H, m), 8,12 (1H, d, J = 9,1 Hz).

[0328]

Ejemplo 255

N–(cis–1–(ciclobutilcarbonil)–2–((2–(2–fluorofenil)–1,3–tiazol–4–il)metil)pirrolidin–3–il)metansulfonamida

A una mezcla de N–(cis–2–((2–bromo–1,3–tiazol–4–il)metil)–1–(ciclobutilcarbonil)pirrolidin–3–il)metansulfonamida (60,0 mg), ácido (2–fluorofenil)borónico (30,0 mg), carbonato de potasio (40,1 mg), agua (0,40 ml) y DME (1,2 ml) se añadió (A–taPhos)$_2$PdCl$_2$ (6,0 mg) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó bajo atmósfera de nitrógeno a 80 ºC durante 3 hr. La mezcla de reacción se purificó por

cromatografía en columna de gel de sílice (NH, acetato de etilo/hexano) y cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano) y el compuesto obtenido se trituró en éter dietílico/hexano para dar el compuesto del título (38,2 mg).

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1,23–1,43 (1H, m), 1,82–2,59 (7H, m), 2,94–3,46 (7H, m), 3,66 (1H, dd, J = 14,8, 5,7 Hz), 4,01–4,19 (1H, m), 4,30–4,62 (1H, m), 7,02–7,12 (1H, m), 7,16–7,25 (1H, m), 7,28–7,36 (1H, m), 7,38–7,49 (1H, m), 8,14–8,29 (2H, m).

[0329]

Ejemplo 256

N–(cis–1–(ciclobutilcarbonil)–2–((2–(2,3–difluorofenil)–1,3–tiazol–4–il)metil)pirrolidin–3–il)metansulfonamida

A una mezcla de N–(cis–2–((2–bromo–1,3–tiazol–4–il)metil)–1–(ciclobutilcarbonil)pirrolidin–3–il)metansulfonamida (60,0 mg), ácido (2,3–difluorofenil)borónico (35,0 mg), carbonato de potasio (40,1 mg), agua (0,40 ml) y DME (1,2 ml) se añadió (A–taPhos)$_2$PdCl$_2$ (6,0 mg) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó bajo atmósfera de nitrógeno a 80 ºC durante 3 hr. La mezcla de reacción se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (NH, acetato de etilo/hexano) y cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano) y el compuesto obtenido se trituró en éter dietílico/hexano para dar el compuesto del título (38,4 mg).

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1,20–1,44 (1H, m), 1,81–2,03 (2H, m), 2,06–2,61 (5H, m), 2,94–3,44 (7H, m), 3,67 (1H, dd, J = 14,6, 5,9 Hz), 4,00–4,19 (1H, m), 4,30–4,60 (1H, m), 7,05–7,51 (3H, m), 7,89–8,12 (2H, m).

[0330]

Ejemplo 258

N–(cis–1–(ciclobutilcarbonil)–2–((2–(3,5–difluorofenil)–1,3–tiazol–4–il)metil)pirrolidin–3–il)metansulfonamida

A una mezcla de N–(cis–2–((2–bromo–1,3–tiazol–4–il)metil)–1–(ciclobutilcarbonil)pirrolidin–3–il)metansulfonamida (51,1 mg), ácido (3,5–

difluorofenil)borónico (25,3 mg), carbonato de potasio (35,1 mg), agua (0,40 ml) y DME (1,2 ml) se añadió (A–taPhos)$_2$PdCl$_2$ (3,7 mg) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó durante la noche bajo atmósfera de nitrógeno a 80 ºC. La mezcla de reacción se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (NH, acetato de etilo/hexano) y cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano) y el compuesto obtenido se trituró en éter dietílico/hexano para dar el compuesto del título (30,2 mg).

^{1}H RMN (300 MHz, CDCl$_3$) δ 1,33–1,52 (1H, m), 1,80–2,03 (2H, m), 2,06–2,58 (5H, m), 2,96–3,05 (3H, m), 3,07–3,45 (4H, m), 3,60 (1H, dd, J = 14,8, 6,4 Hz), 3,98–4,20 (1H, m), 4,30–4,57 (1H, m), 6,84–6,95 (1H, m), 6,99–7,10 (1H, m), 7,42–7,53 (2H, m), 7,94 (1H, d, J = 8,7 Hz).

[0331]

Ejemplo 259

N–(cis–1–(ciclobutilcarbonil)–2–((2–fenil–1,3–tiazol–4–il)metil)pirrolidin–3–il)ciclopropansulfonamida

[0332]

A) 3–oxo–2–((2–fenil–1,3–tiazol–4–il)metil)pirrolidin–1–carboxilato de ter–butilo

A una mezcla de 3–oxopirrolidin–1–carboxilato de ter–butilo (185 mg) y tolueno (2,00 ml) se añadió pirrolidina (85 mg) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 min y se concentró a presión reducida. El residuo se mezcló con CH$_3$CN (2 ml) y 4–(clorometil)–2–fenil–1,3–tiazol (105 mg) y TBAI (36,9 mg) se añadieron. La mezcla se calentó a reflujo durante 1,5 hr y la mezcla de reacción se diluyó con agua. La mezcla se extrajo con acetato de etilo y el extracto 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 (45,3 mg).

MS: [M+H]$^+$ 359,1.

[0333]

B) cis–3–amino–2–((2–fenil–1,3–tiazol–4–il)metil)pirrolidin–1–carboxilato de ter–butilo

A una mezcla de 3–oxo–2–((2–fenil–1,3–tiazol–4–il)metil)pirrolidin–1–carboxilato de ter–butilo (3,66 g), formiato de amonio (6,44 g) y MeOH (30ml) se añadió cloro[N–[4–(dimetilamino)fenil]–2–piridinecarboxamidato](pentametilciclopentadienil)iridio (III) (123 mg) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó bajo atmósfera de argón a 70 ºC durante 2 hr. La mezcla se concentró a presión reducida y el residuo se diluyó con acetato de etilo y la mezcla se lavó con solución acuosa saturada de hidrógeno–carbonato de sodio y salmuera saturada y se concentró a presión reducida para dar el compuesto del título (3,42 g).

MS: $[M+H]^+$ 360,1.

[0334]

C) cis–3–((ciclopropilsulfonil)amino)–2–((2–fenil–1,3–tiazol–4–il)metil)pirrolidin–1–carboxilato de ter–butilo

A una mezcla de cis–3–amino–2–((2–fenil–1,3–tiazol–4–il)metil)pirrolidin–1–carboxilato de ter–butilo (810 mg), TEA (0,81 ml), DMAP (91,0 mg), THF (5,0 ml) y DMF (6,0 ml) se añadió cloruro de ciclopropansulfonilo (0,57 ml) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 hr. A la mezcla de reacción se añadió solución acuosa al 5% de ácido acético y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se separó, se lavó con agua y 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 (317 mg).

MS: $[M+H]^+$ 464,3.

[0335]

D) N–(cis–1–(ciclobutilcarbonil)–2–((2–fenil–1,3–tiazol–4–il)metil)pirrolidin–3–il)ciclopropansulfonamida

A una mezcla de cis–3–((ciclopropilsulfonil)amino)–2–((2–fenil–1,3–tiazol–4–il)metil)pirrolidin–1–carboxilato de ter–butilo (72,0 mg), ciclopentil metil éter (2,0 mL) y

MeOH (2,0 mL) se añadió solución 4 M de cloruro de hidrógeno/ciclopentil metil éter (2,0 mL) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 hr y se concentró a presión reducida. Al residuo se añadieron DMF (2,0 mL), THF (2,0 mL), TEA (0,088 mL) y cloruro de ciclobutancarbonilo (0,050 mL) y la mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente. A la mezcla de reacción se añadió agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se separó, se lavó con agua y salmuera saturada, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (NH, acetato de etilo/hexano) y cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano). El compuesto obtenido se purificó por HPLC (C18, fase móvil: agua/acetonitrilo (con contenido del 0,1% de TFA)) y a la fracción obtenida se añadió solución acuosa saturada de hidrógeno–carbonato de sodio y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a presión reducida y el compuesto obtenido se trituró en éter dietílico/hexano para dar el compuesto del título (15,5 mg).

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 0,81–1,44 (6H, m), 1,80–2,53 (7H, m), 3,03–3,53 (4H, m), 3,65 (1H, dd, J = 14,8, 5,7 Hz), 4,03–4,21 (1H, m), 4,45–4,58 (1H, m), 6,88–6,98 (1H, m), 7,41–7,52 (3H, m), 7,88–8,00 (2H, m), 8,11 (1H, d, J = 9,5 Hz).

[0336]

Ejemplo 261

N–((2S,3S)–2–(bifenil–3–ilmetil)–1–(ciclobutilcarbonil)pirrolidin–3–il)metansulfonamida

[0337]

A) 2–(3–bromobencil)–3–oxopirrolidin–1–carboxilato de ter–butilo

A una mezcla de 3–oxopirrolidin–1–carboxilato de ter–butilo (5,4 g) y tolueno (50,0 ml) se añadió pirrolidina (2,49 g) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó durante 15 min y se concentró. El residuo se mezcló con CH_3CN (50 ml) y 1–bromo–3–(bromometil)benceno (7,29 g) y TBAI (2,15 g) se añadieron. La mezcla se calentó a reflujo durante 1 hr y la mezcla de reacción se diluyó con agua. La mezcla se extrajo con acetato

de etilo y el extracto 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 (4,00 g).

MS, exp.: 254,2.

[0338]

B) cis–3–amino–2–(3–bromobencil)pirrolidin–1–carboxilato de ter–butilo

A una mezcla de 2–(3–bromobencil)–3–oxopirrolidin–1–carboxilato de ter–butilo (1,54 g), formiato de amonio (1,37 g) y MeOH (25 ml) se añadió cloro[N–[4–(dimetilamino)fenil]–2–piridinecarboxamidato](pentametilciclopentadienil)iridio (III) (0,026 g) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó bajo atmósfera de nitrógeno a 70 ºC durante 2 hr. La mezcla se neutralizó con solución acuosa saturada de hidrógeno–carbonato de sodio a 0 ºC y se concentró a presión reducida. La mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (metanol/acetato de etilo) para dar el compuesto del título (565 mg).

MS, exp.: 299,2.

[0339]

C) (2S,3S)–3–amino–2–(3–bromobencil)pirrolidin–1–carboxilato de ter–butilo

Un racemato (1,5 g) de cis–3–amino–2–(3–bromobencil)pirrolidin–1–carboxilato de ter–butilo se resolvió por HPLC (columna: CHIRALPAK AD(AK001), 50 mmID×500 mmL, fabricado por Daicel Chemical Industries, fase móvil: hexano/etanol/dietilamina = 850/150/1) para dar el compuesto del título (650 mg) que tiene un tiempo de retención más corto.

MS, exp.: 299,0.

[0340]

D) (2S,3S)–2–(3–bromobencil)–3–((metilsulfonil)amino)pirrolidin–1–carboxilato de ter–butilo

Una mezcla de (2S,3S)–3–amino–2–(3–bromobencil)pirrolidin–1–carboxilato de ter–butilo (920 mg), TEA (786 mg) y THF (10 ml) se agitó y anhídrido metansulfónico (541 mg) se añadió a temperatura ambiente. Después de 0,5 hr, la mezcla de reacción 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 (1,05 g).

MS, exp.: 333,1.

[0341]

E) clorhidrato de N–((2S,3S)–2–(3–bromobencil)pirrolidin–3–il)metansulfonamida

A una solución 4 M de cloruro de hidrógeno/acetato de etilo (5,42 mL) se añadió (2S,3S)–2–(3–bromobencil)–3–((metilsulfonil)amino)pirrolidin–1–carboxilato de ter–butilo (470 mg) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó durante 1 hr y la solución de reacción se concentró para dar el compuesto del título (370 mg).

MS: $[M+H]^+$ 333,1.

[0342]

F) N–((2S,3S)–2–(3–bromobencil)–1–(ciclobutilcarbonil)pirrolidin–3–il)metansulfonamida

A una mezcla de clorhidrato de N–((2S,3S)–2–(3–bromobencil)pirrolidin–3–il)metansulfonamida (200 mg), TEA (274 mg) y THF (5 ml) se añadió cloruro de ciclobutancarbonilo (96 mg) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 hr. A la mezcla se añadió solución acuosa saturada de hidrógeno–carbonato de sodio y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio 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 (220 mg).

MS: $[M+H]^+$ 415,2.

[0343]

G) N–((2S,3S)–2–(bifenil–3–ilmetil)–1–(ciclobutilcarbonil)pirrolidin–3–il)metansulfonamida

Una mezcla de N–((2S,3S)–2–(3–bromobencil)–1–(ciclobutilcarbonil)pirrolidin–3–il)metansulfonamida (55 mg), ácido fenilborónico (48,4 mg), XPhos Pd G3 (5,60 mg), solución acuosa 1 M de fosfato tripotásico (0,397 ml) y THF (1 ml) se calentó a reflujo durante 1 hr. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo se diluyó con acetato de etilo. La mezcla se lavó con solución acuosa saturada de hidrógeno–carbonato de sodio y se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (metanol/acetato de etilo). El sólido obtenido se cristalizó en acetato de etilo–éter diisopropílico–hexano para dar el compuesto del título (31 mg).

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1,31–3,01 (11H, m), 3,04–3,79 (4H, m), 3,89–4,74 (3H, m), 7,07–7,63 (10H, m).

[0344]

Ejemplo 262

N–((2S,3S)–1–(ciclobutilcarbonil)–2–((3'–fluorobifenil–3–il)metil)pirrolidin–3–il)metansulfonamida

[0345]

A) (2S,3S)–2–((3'–fluorobifenil–3–il)metil)–3–((metilsulfonil)amino)pirrolidin–1–carboxilato de ter–butilo

Una mezcla de (2S,3S)–2–(3–bromobencil)–3–((metilsulfonil)amino)pirrolidin–1–carboxilato de ter–butilo (2,38 g), ácido (3–fluorofenil)borónico (1,15 g), XPhos Pd G3 (0,139 g), solución acuosa 1 M de fosfato tripotásico (16,5 ml) y THF (50 ml) se agitó a 70 ºC durante 2 hr. La mezcla se concentró a presión reducida y el residuo se diluyó con 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 magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (NH, acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto del título (2,37 g).

MS: $[M+H–Boc]^+$ 349,3.

[0346]

B) clorhidrato de N–((2S,3S)–2–((3'–fluorobifenil–3–il)metil)pirrolidin–3–il)metansulfonamida

A una mezcla de (2S,3S)–2–((3'–fluorobifenil–3–il)metil)–3–((metilsulfonil)amino)pirrolidin–1–carboxilato de ter–butilo (2,37 g) y acetato de etilo (10 ml) se añadió solución 4 M de cloruro de hidrógeno/acetato de etilo (26,4 ml) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 hr. La mezcla se concentró a presión reducida y el sólido obtenido se recolectó por filtración con acetato de etilo. El sólido obtenido se lavó con acetato de etilo y se secó para dar el compuesto del título (1,88 g).

MS: $[M+H]^+$ 349,3.

[0347]

C) N–((2S,3S)–1–(ciclobutilcarbonil)–2–((3'–fluorobifenil–3–il)metil)pirrolidin–3–il)metansulfonamida

A una mezcla de clorhidrato de N–((2S,3S)–2–((3'–fluorobifenil–3–il)metil)pirrolidin–3–il)metansulfonamida (1,10 g), TEA (1,45 g) y THF (20 ml) se añadió gota a gota cloruro de ciclobutancarbonilo (0,508 g) a 0 ºC. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hr. A la mezcla se añadió solución acuosa saturada de hidrógeno–carbonato de sodio y la mezcla se concentró a presión reducida para remover THF. La capa acuosa restante se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano). El residuo se cristalizó en acetato de etilo–hexano para dar el compuesto del título (1,10 g).

^{1}H RMN (300 MHz, DMSO–d_6) δ 0,91–2,41 (9H, m), 2,53–3,05 (5H, m), 3,09–3,58 (2H, m), 3,75–3,96 (1H, m), 4,04–4,46 (1H, m), 7,03–7,77 (9H, m).

[0348]

Ejemplo 266

N–((2S,3S)–2–((3'–fluorobifenil–3–il)metil)–1–((1–fluorociclobutil)carbonil)pirrolidin–3–il)metansulfonamida

[0349]

A) N–((2S,3S)–2–(3–bromobencil)–1–((1–fluorociclobutil)carbonil)pirrolidin–3–il)metansulfonamida

A una mezcla de clorhidrato de N–((2S,3S)–2–(3–bromobencil)pirrolidin–3–il)metansulfonamida (100 mg), ácido 1–fluorociclobutancarboxílico (50 mg) y DMF (2 ml) se añadieron HATU (154 mg) y DIPEA (105 mg) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 hr. A la mezcla se añadió solución acuosa saturada de hidrógeno–carbonato de sodio y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se separó, se lavó con agua y salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio 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 (109 mg).

MS: $[M+H]^+$ 433,1.

[0350]

B) N–((2S,3S)–2–((3'–fluorobifenil–3–il)metil)–1–((1–fluorociclobutil)carbonil)pirrolidin–3–il)metansulfonamida

Una mezcla de N–((2S,3S)–2–(3–bromobencil)–1–((1–fluorociclobutil)carbonil)pirrolidin–3–il)metansulfonamida (54,4 mg), ácido (3–fluorofenil)borónico (52,7 mg), XPhos Pd G3 (5,31 mg), fosfato tripotásico 1 M (0,377 ml) y THF (1 ml) se agitó a 70 ºC durante 2 hr. A la mezcla se añadió solución acuosa saturada de hidrógeno–carbonato de sodio y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en

columna de gel de sílice (NH, acetato de etilo/hexano). El residuo se cristalizó en acetato de etilo–hexano para dar el compuesto del título (42,4 mg).

^{1}H RMN (300 MHz, DMSO–d_6) δ 1,28–2,41 (7H, m), 2,52–2,64 (1H, m), 2,70–2,86 (4H, m), 3,00 (1H, dd, J = 13,8, 6,6 Hz), 3,38–3,63 (2H, m), 3,81–4,00 (1H, m, J = 10,2 Hz), 4,37–4,58 (1H, m), 7,12–7,23 (1H, m), 7,24–7,41 (2H, m), 7,43–7,63 (6H, m).

[0351]

Ejemplo 269

N–(cis–1–(ciclobutilcarbonil)–2–((2–fenil–1,3–tiazol–4–il)metil)pirrolidin–3–il)–1–fluorometansulfonamida

[0352]

A) cis–3–(((fluorometil)sulfonil)amino)–2–((2–fenil–1,3–tiazol–4–il)metil)pirrolidin–1–carboxilato de ter–butilo

A una mezcla de cis–3–amino–2–((2–fenil–1,3–tiazol–4–il)metil)pirrolidin–1–carboxilato de ter–butilo (108 mg), DIPEA (58,2 mg) y THF (1 ml) se añadió cloruro de fluorometansulfonilo (31,8 mg) a 0 ºC. A la mezcla de reacción se añadió agua y la mezcla se concentró a presión reducida. El residuo se diluyó con acetato de etilo y la mezcla 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 (62,5 mg).

MS: $[M+H]^+$ 456,1.

[0353]

B) N–(cis–1–(ciclobutilcarbonil)–2–((2–fenil–1,3–tiazol–4–il)metil)pirrolidin–3–il)–1–fluorometansulfonamida

A una mezcla de cis–3–(((fluorometil)sulfonil)amino)–2–((2–fenil–1,3–tiazol–4–il)metil)pirrolidin–1–carboxilato de ter–butilo (31,2 mg) y MeOH (0,200 ml) se añadió solución 4 M de cloruro de hidrógeno/ciclopentil metil éter (0,342 ml) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hr y la solución de

reacción se concentró. El residuo se mezcló con THF (0,7 ml) y TEA (34,7 mg) y cloruro de ciclobutancarbonilo (12,2 mg) se añadieron a 0 ºC. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hr y a la mezcla se añadió salmuera saturada y la mezcla 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 (22,2 mg).

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1,35–1,53 (1H, m), 1,81–2,02 (2H, m), 2,14 (5H, br. s.), 3,03–3,39 (4H, m), 3,67 (1H, dd, J = 14,8, 5,7 Hz), 4,13–4,28 (1H, m), 4,42–4,59 (1H, m), 4,92–5,32 (2H, m), 6,98 (1H, s), 7,41–7,51 (3H, m), 7,90–8,03 (2H, m), 8,96 (1H, d, J = 8,7 Hz)

[0354]

Ejemplo 293

N–(cis–2–((2–fluorobifenil–3–il)metil)–1–isobutiril–pirrolidin–3–il)metansulfonamida

[0355]

A) 1–bromo–3–(bromometil)–2–fluorobenceno

A una mezcla de (3–bromo–2–fluorofenil)metanol (5,13 g), PPh_3 (7,88 g) y trifluorometilbenceno (180 ml) se añadió tetrabromometano (9,96 g) a 0 ºC. La mezcla se agitó a 0 ºC durante 2 hr y la sustancia insoluble se removió por filtración y se lavó con éter dietílico. El filtrado 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 (6,70 g).

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 4,51 (2H, d, J = 1,1 Hz), 7,02 (1H, td, J = 8,0, 1,4 Hz), 7,30–7,37 (1H, m), 7,51 (1H, ddd, J = 8,1, 6,4, 1,7 Hz).

[0356]

B) 2–(3–bromo–2–fluorobencil)–3–oxopirrolidin–1–carboxilato de ter–butilo

A una mezcla de 3–oxopirrolidin–1–carboxilato de ter–butilo (3,30 g) y tolueno (28 ml) se añadió pirrolidina (1,52 g) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min, se calentó a reflujo usando aparato de Dean–Stark

durante 30 min y se concentró a presión reducida. El residuo se mezcló con CH_3CN (28 ml) y 1–bromo–3–(bromometil)–2–fluorobenceno (4,77 g) y TBAI (1,32 g) se añadieron a la mezcla a temperatura ambiente. La mezcla se calentó a reflujo durante 4,5 hr y la mezcla de reacción se vertió en agua 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 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 (1,71 g).

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1,45 (9H, s), 2,12–2,30 (1H, m), 2,44–2,59 (1H, m), 2,97–3,40 (3H, m), 3,74–4,02 (1H, m), 4,21 (1H, t, J = 5,1 Hz), 6,89–6,96 (1H, m), 7,05 (1H, t, J = 6,7 Hz), 7,43 (1H, ddd, J = 8,0, 6,4, 1,9 Hz).

[0357]

C) cis–3–amino–2–(3–bromo–2–fluorobencil)pirrolidin–1–carboxilato de ter–butilo

Una mezcla de 2–(3–bromo–2–fluorobencil)–3–oxopirrolidin–1–carboxilato de ter–butilo (941 mg), formiato de amonio (1,28 g), cloro[N–[4–(dimetilamino)fenil]–2–piridinecarboxamidato](pentametilciclopentadienil)iridio (III) (30,5 mg) y MeOH (20 ml) se agitó bajo atmósfera de argón a 70 ºC durante 2,5 hr. La mezcla de reacción se vertió en solución acuosa saturada de hidrógeno–carbonato de sodio bajo enfriamiento con hielo 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 se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (metanol/acetato de etilo) para dar el compuesto del título (427 mg).

MS: $[M+H–(tBu)]^+$ 316,9.

[0358]

D) cis–2–(3–bromo–2–fluorobencil)–3–((metilsulfonil)amino)pirrolidin–1–carboxilato de ter–butilo

A una mezcla de cis–3–amino–2–(3–bromo–2–fluorobencil)pirrolidin–1–carboxilato de ter–butilo (421 mg), TEA (228 mg) y THF (4 ml) se añadió cloruro de

metansulfonilo (155 mg) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hr y la mezcla de reacción se vertió en agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con solución acuosa de hidrógeno–carbonato de sodio y salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida para dar cristales. Los cristales se recolectaron por filtración y se lavaron con éter diisopropílico–hexano para dar el compuesto del título (437 mg).

MS: $[M–H]^-$ 448,9.

[0359]

E) N–(cis–2–(3–bromo–2–fluorobencil)pirrolidin–3–il)metansulfonamida

A una mezcla de cis–2–(3–bromo–2–fluorobencil)–3–((metilsulfonil)amino)pirrolidin–1–carboxilato de ter–butilo (434 mg) y tolueno (4,8 ml) se añadió TFA (4,8 ml) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hr y la mezcla de reacción se vertió en solución acuosa saturada de hidrógeno–carbonato de sodio bajo enfriamiento con hielo. La mezcla se alcalinizó a pH = 8 con carbonato de potasio 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 se concentró a presión reducida para dar cristales. Los cristales se recolectaron por filtración y se lavaron con éter diisopropílico–hexano para dar el compuesto del título (245 mg).

MS: $[M+H]^+$ 350,9.

[0360]

F) N–(cis–2–(3–bromo–2–fluorobencil)–1–isobutiril–pirrolidin–3–il)metansulfonamida

A una mezcla de N–(cis–2–(3–bromo–2–fluorobencil)pirrolidin–3–il)metansulfonamida (120 mg), TEA (104 mg) y THF (3 ml) se añadió cloruro de 2–metilpropanoílo (72,8 mg) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hr, se añadió a la solución acuosa de hidrógeno–carbonato de sodio y se extrajo con THF–acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida

para dar cristales. Los cristales se recolectaron por filtración y se lavaron con éter diisopropílico–hexano para dar el compuesto del título (132 mg).

MS: $[M+H]^+$ 421,0.

[0361]

G) N–(cis–2–((2–fluorobifenil–3–il)metil)–1–isobutiril–pirrolidin–3–il)metansulfonamida

Una mezcla de N–(cis–2–(3–bromo–2–fluorobencil)–1–isobutiril–pirrolidin–3–il)metansulfonamida (63 mg), ácido fenilborónico (36,5 mg), XPhos Pd G3 (6,33 mg), solución acuosa 1 M de fosfato tripotásico (0,449 ml) y THF (1,5 ml) se agitó bajo atmósfera de argón a 70 ºC durante 1 hr. La mezcla se vertió en solución acuosa de hidrógeno–carbonato de sodio y se extrajo con THF–acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (metanol/acetato de etilo) para dar el compuesto del título (52,8 mg).

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 0,57–1,14 (6H, m), 1,83–2,13 (1H, m), 2,27–2,41 (1H, m), 2,53–3,20 (6H, m), 3,40–3,55 (2H, m), 3,65–4,11 (1H, m), 4,35–4,67 (1H, m), 4,81–4,89 (1H, m), 7,10–7,20 (1H, m), 7,28–7,54 (7H, m).

[0362]

Ejemplo 294

N–(cis–2–((2,3'–difluorobifenil–3–il)metil)–1–isobutiril–pirrolidin–3–il)metansulfonamida

Una mezcla de N–(cis–2–(3–bromo–2–fluorobencil)–1–isobutiril–pirrolidin–3–il)metansulfonamida (62 mg), ácido (3–fluorofenil)borónico (41,2 mg), Xphos Pd G3 (6,23 mg), solución acuosa 1 M de fosfato tripotásico (0,441 ml) y THF (1,5 ml) se agitó bajo atmósfera de argón a 70 ºC durante 1 hr. La mezcla se vertió en solución acuosa de hidrógeno–carbonato de sodio y se extrajo con THF–acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (metanol/acetato de etilo) para dar el compuesto del título (53,2 mg).

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) d 0,56–1,13 (6H, m), 1,86–2,08 (1H, m), 2,29–2,43 (1H, m), 2,55–3,21 (6H, m), 3,41–3,78 (2H, m), 3,97–4,11 (1H, m), 4,36–4,67 (1H, m), 4,77–4,86 (1H, m), 7,03–7,11 (1H, m), 7,14–7,23 (2H, m), 7,27–7,51 (4H, m).

[0363]

Ejemplo 299

N–(cis–1–(ciclobutilcarbonil)–2–((5–fluorobifenil–3–il)metil)pirrolidin–3–il)metansulfonamida

[0364]

A) 2–(3–bromo–5–fluorobencil)–3–oxopirrolidin–1–carboxilato de ter–butilo

A una mezcla de 3–oxopirrolidin–1–carboxilato de ter–butilo (3,44 g) y tolueno (30 ml) se añadió pirrolidina (1,59 g) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 20 min, se calentó a reflujo durante 20 min usando aparato de Dean–Stark y se concentró a presión reducida. El residuo se mezcló con CH_3CN (30 ml) y 1–bromo–3–(bromometil)–5–fluorobenceno (4,98 g) y TBAI (1,37 g) se añadieron a la mezcla a temperatura ambiente. La mezcla se calentó a reflujo durante 4,5 hr y la mezcla de reacción se vertió en agua 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 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 (2,83 g).

MS: $[M+H–Boc]^+$ 271,9.

[0365]

B) cis–3–amino–2–(3–bromo–5–fluorobencil)pirrolidin–1–carboxilato de ter–butilo

Una mezcla de 2–(3–bromo–5–fluorobencil)–3–oxopirrolidin–1–carboxilato de ter–butilo (2,82 g), formiato de amonio (3,82 g), cloro[N–[4–(dimetilamino)fenil]–2–piridinecarboxamidato](pentametilciclopentadienil)iridio (III) (0,069 g) y MeOH (60 ml) se agitó bajo atmósfera de argón a 70 ºC durante 2,5 hr. La mezcla de reacción se vertió en solución acuosa saturada de hidrógeno–carbonato de sodio bajo enfriamiento con hielo 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 se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (metanol/acetato de etilo) para dar el compuesto del título (1,07 g).

MS: $[M+H–(tBu)]^+$ 316,9.

[0366]

C) cis–2–(3–bromo–5–fluorobencil)–3–((metilsulfonil)amino)pirrolidin–1–carboxilato de ter–butilo

A una mezcla de cis–3–amino–2–(3–bromo–5–fluorobencil)pirrolidin–1–carboxilato de ter–butilo (1,06 g), TEA (0,575 g) y THF (10 ml) se añadió cloruro de metansulfonilo (0,390 g) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hr y la mezcla de reacción se vertió en agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con solución acuosa de hidrógeno–carbonato de sodio y salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida para dar cristales. Los cristales se recolectaron por filtración y se lavaron con éter diisopropílico–hexano para dar el compuesto del título (1,09 g).

MS: $[M–H]^-$ 448,8.

[0367]

D) N–(cis–2–(3–bromo–5–fluorobencil)pirrolidin–3–il)metansulfonamida

A una mezcla de cis–2–(3–bromo–5–fluorobencil)–3–((metilsulfonil)amino)pirrolidin–1–carboxilato de ter–butilo (1,09 g) y tolueno (12 ml) se añadió TFA (12 ml) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hr y se vertió en solución acuosa saturada de hidrógeno–carbonato de sodio bajo enfriamiento con hielo. La mezcla se alcalinizó a pH = 8 con carbonato de potasio 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 se concentró a presión reducida para dar

cristales. Los cristales se recolectaron por filtración y se lavaron con éter diisopropílico–hexano para dar el compuesto del título (245 mg).

MS: $[M+H]^+$ 350,9.

[0368]

E) N–(cis–2–(3–bromo–5–fluorobencil)–1–(ciclobutilcarbonil)pirrolidin–3–il)metansulfonamida

A una mezcla de N–(cis–2–(3–bromo–5–fluorobencil)pirrolidin–3–il)metansulfonamida (229 mg), TEA (198 mg) y THF (5,6 ml) se añadió cloruro de ciclobutancarbonilo (155 mg) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hr, se añadió a solución acuosa de hidrógeno–carbonato de sodio y se extrajo con THF–acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida para dar cristales. Los cristales se recolectaron por filtración y se lavaron con éter diisopropílico–hexano para dar el compuesto del título (261 mg).

MS: $[M+H]^+$ 433,0.

[0369]

F) N–(cis–1–(ciclobutilcarbonil)–2–((5–fluorobifenil–3–il)metil)pirrolidin–3–il)metansulfonamida

Una mezcla de N–(cis–2–(3–bromo–5–fluorobencil)–1–(ciclobutilcarbonil)pirrolidin–3–il)metansulfonamida (128 mg), ácido fenilborónico (72,0 mg), XPhos Pd G3 (12,5 mg), solución acuosa 1 M de fosfato tripotásico (0,886 ml) y THF (3 ml) se agitó bajo atmósfera de argón a 70 ºC durante 1 hr. La mezcla se vertió en solución acuosa de hidrógeno–carbonato de sodio y se extrajo con THF–acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (metanol/acetato de etilo) para dar el compuesto del título (107 mg).

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1,66–2,39 (8H, m), 2,47–3,22 (6H, m), 3,28–3,78 (2H, m), 3,89–4,04 (1H, m), 4,23–4,81 (2H, m), 6,84–7,10 (1H, m), 7,11–7,19 (1H, m), 7,31–7,48 (4H, m), 7,50–7,57 (2H, m).

[0370]

Ejemplo 300

N–(cis–1–(ciclobutilcarbonil)–2–((3',5–difluorobifenil–3–il)metil)pirrolidin–3–il)metansulfonamida

Una mezcla de N–(cis–2–(3–bromo–5–fluorobencil)–1–(ciclobutilcarbonil)pirrolidin–3–il)metansulfonamida (126 mg), ácido (3–fluorofenil)borónico (81 mg), XPhos Pd G3 (12,3 mg), solución acuosa 1 M de fosfato tripotásico (0,872 ml) y THF (2,9 ml) se agitó bajo atmósfera de argón a 70 ºC durante 1 hr. La mezcla se vertió en solución acuosa de hidrógeno–carbonato de sodio y se extrajo con THF–acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (metanol/acetato de etilo) para dar el compuesto del título (118 mg).

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1,67–2,38 (8H, m), 2,43–3,22 (6H, m), 3,28–3,82 (2H, m), 3,89–4,06 (1H, m), 4,22–4,66 (1H, m), 4,68–4,84 (1H, m), 6,88–7,24 (4H, m), 7,27–7,45 (3H, m).

[0371]

Ejemplo 303

N–(cis–1–(ciclobutilcarbonil)–2–((6–fluorobifenil–3–il)metil)pirrolidin–3–il)metansulfonamida

[0372]

A) 2–(3–bromo–4–fluorobencil)–3–oxopirrolidin–1–carboxilato de ter–butilo

A una mezcla de 3–oxopirrolidin–1–carboxilato de ter–butilo (3,46 g) y tolueno (30 ml) se añadió pirrolidina (1,59 g) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a

temperatura ambiente durante 30 min, se calentó a reflujo durante 30 min usando aparato de Dean–Stark y se concentró a presión reducida. El residuo se mezcló con CH_3CN (30 ml) y 2–bromo–4–(bromometil)–1–fluorobenceno (5,00 g) y TBAI (1,38 g) se añadieron a la mezcla a temperatura ambiente. La mezcla se calentó a reflujo durante 4 hr y la mezcla de reacción se vertió en agua 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 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 (1,59 g).

MS: $[M+H–Boc]^+$ 271,9.

[0373]

B) cis–3–amino–2–(3–bromo–4–fluorobencil)pirrolidin–1–carboxilato de ter–butilo

Una mezcla de o 2–(3–bromo–4–fluorobencil)–3–oxopirrolidin–1–carboxilato de ter–butilo (1,59 g), formiato de amonio (1,35 g), cloro[N–[4–(dimetilamino)fenil]–2–piridinecarboxamidato](pentametilciclopentadienil)iridio (III) (0,026 g) y MeOH (25 ml) se agitó bajo atmósfera de argón a 70 ºC durante 2,5 hr. La mezcla de reacción se vertió en solución acuosa saturada de hidrógeno–carbonato de sodio bajo enfriamiento con hielo 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 se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (metanol/acetato de etilo) para dar el compuesto del título (548 mg).

MS: $[M+H–(tBu)]^+$ 317,0.

[0374]

C) cis–2–(3–bromo–4–fluorobencil)–3–((metilsulfonil)amino)pirrolidin–1–carboxilato de ter–butilo

A una mezcla de cis–3–amino–2–(3–bromo–4–fluorobencil)pirrolidin–1–carboxilato de ter–butilo (542 mg), TEA (294 mg) y THF (5,1 ml) se añadió cloruro de metansulfonilo (200 mg) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a temperatura

ambiente durante 1 hr y la mezcla de reacción se vertió en agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con solución acuosa de hidrógeno–carbonato de sodio y salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio 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 (482 mg).

MS: $[M–H]^-$ 448,8.

[0375]

D) N–(cis–2–(3–bromo–4–fluorobencil)pirrolidin–3–il)metansulfonamida

A una mezcla de cis–2–(3–bromo–4–fluorobencil)–3–((metilsulfonil)amino)pirrolidin–1–carboxilato de ter–butilo (477 mg) y tolueno (5,3 ml) se añadió TFA (5,3 ml) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hr y se vertió en solución acuosa saturada de hidrógeno–carbonato de sodio bajo enfriamiento con hielo. La mezcla se alcalinizó a pH = 8 con carbonato de potasio 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 se concentró a presión reducida para dar cristales. Los cristales se recolectaron por filtración y se lavaron con éter diisopropílico–hexano para dar el compuesto del título (323 mg).

MS: $[M+H]^+$ 350,9.

[0376]

E) N–(cis–2–(3–bromo–4–fluorobencil)–1–(ciclobutilcarbonil)pirrolidin–3–il)metansulfonamida

A una mezcla de N–(cis–2–(3–bromo–4–fluorobencil)pirrolidin–3–il)metansulfonamida (160 mg), TEA (138 mg) y THF (3,9 ml) se añadió cloruro de ciclobutancarbonilo (108 mg) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hr, se añadió a solución acuosa de hidrógeno–carbonato de sodio y se extrajo con THF–acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida para dar

cristales. Los cristales se recolectaron por filtración y se lavaron con éter diisopropílico–hexano para dar el compuesto del título (149 mg).

MS: $[M+H]^+$ 433,0.

[0377]

F) N–(cis–1–(ciclobutilcarbonil)–2–((6–fluorobifenil–3–il)metil)pirrolidin–3–il)metansulfonamida

Una mezcla de N–(cis–2–(3–bromo–4–fluorobencil)–1–(ciclobutilcarbonil)pirrolidin–3–il)metansulfonamida (72 mg), ácido fenilborónico (40,5 mg), XPhos Pd G3 (7,03 mg), solución acuosa 1 M de fosfato tripotásico (0,498 ml) y THF (1,7 ml) se agitó bajo atmósfera de argón a 70 ºC durante 1 hr. La mezcla se vertió en solución acuosa de hidrógeno–carbonato de sodio y se extrajo con THF–acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (metanol/acetato de etilo) para dar el compuesto del título (61,3 mg).

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1,65–2,58 (9H, m), 2,60–3,20 (5H, m), 3,30–3,80 (2H, m), 3,88–4,04 (1H, m), 4,18–4,76 (2H, m), 7,06–7,21 (2H, m), 7,28–7,54 (6H, m).

[0378]

Ejemplo 304

N–(cis–1–(ciclobutilcarbonil)–2–((3',6–difluorobifenil–3–il)metil)pirrolidin–3–il)metansulfonamida

Una mezcla de N–(cis–2–(3–bromo–4–fluorobencil)–1–(ciclobutilcarbonil)pirrolidin–3–il)metansulfonamida (71 mg), ácido (3–fluorofenil)borónico (45,9 mg), XPhos Pd G3 (6,93 mg), solución acuosa 1 M de fosfato tripotásico (0,492 ml) y THF (1,7 ml) se agitó bajo atmósfera de argón a 70 ºC durante 1 hr. La mezcla se vertió en solución acuosa de hidrógeno–carbonato de sodio y se extrajo con THF–acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera saturada, se secó

sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (metanol/acetato de etilo) para dar cristales. Los cristales se recolectaron por filtración y se lavaron con éter diisopropílico–hexano para dar el compuesto del título (59,6 mg).

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1,68–2,57 (9H, m), 2,65–3,20 (5H, m), 3,28–3,81 (2H, m), 3,88–4,05 (1H, m), 4,19–4,74 (2H, m), 7,02–7,26 (4H, m), 7,28–7,45 (3H, m).

[0379]

Ejemplo 305

N–((2S,3S)–2–((3'–fluorobifenil–3–il)metil)–1–((1–metilciclobutil)carbonil)pirrolidin–3–il)metansulfonamida

A una mezcla de clorhidrato de N–((2S,3S)–2–((3'–fluorobifenil–3–il)metil)pirrolidin–3–il)metansulfonamida (50 mg), ácido 1–metilciclobutancarboxílico (17,8 mg), TEA (65,7 mg) y DMF (2 mL) se añadió HATU (59,3 mg) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. A la mezcla se añadió solución acuosa saturada de hidrógeno–carbonato de sodio y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano) y se cristalizó en etanol y agua para dar el compuesto del título (50 mg).

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1,41 (3H, s), 1,60–2,06 (5H, m), 2,19–2,32 (1H, m), 2,33–2,49 (2H, m), 2,55 (3H, s), 2,85–3,02 (1H, m), 3,09–3,25 (1H, m), 3,26–3,49 (2H, m), 3,86–4,04 (1H, m), 4,35–4,49 (1H, m), 4,60–4,74 (1H, m), 6,92–7,13 (1H, m), 7,27–7,58 (7H, m).

[0380]

Ejemplo 306

N–((2S,3S)–1–(biciclo[1,1,1]pent–1–ilcarbonil)–2–((3'–fluorobifenil–3–il)metil)pirrolidin–3–il)metansulfonamida

A una mezcla de clorhidrato de N–((2S,3S)–2–((3'–fluorobifenil–3–il)metil)pirrolidin–3–il)metansulfonamida (50 mg), ácido biciclo[1,1,1]pentan–1–carboxílico (17,5 mg), TEA (65,7 mg) y DMF (2 mL) se añadió HATU (59,3 mg) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. A la mezcla se añadió solución acuosa saturada de hidrógeno–carbonato de sodio y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano) y se cristalizó en acetato de etilo y hexano para dar el compuesto del título (10 mg).

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1,66–1,94 (2H, m), 2,07–2,34 (6H, m), 2,46–2,60 (3H, m), 2,90–3,23 (2H, m), 3,32–3,82 (3H, m), 3,89–4,07 (1H, m), 4,30–4,47 (1H, m), 4,57–4,70 (1H, m), 6,98–7,10 (1H, m), 7,27–7,55 (7H, m).

[0381]

Ejemplo 307

N–((2S,3S)–1–(biciclo[1,1,1]pent–1–ilcarbonil)–2–((3',5'–difluorobifenil–3–il)metil)pirrolidin–3–il)metansulfonamida

[0382]

A) N–((2S,3S)–1–(biciclo[1,1,1]pent–1–ilcarbonil)–2–(3–bromobencil)pirrolidin–3–il)metansulfonamida

A una mezcla de clorhidrato de N–((2S,3S)–2–(3–bromobencil)pirrolidin–3–il)metansulfonamida (240 mg), ácido biciclo[1,1,1]pentan–1–carboxílico (80 mg), TEA (328 mg) y DMF (2 mL) se añadió HATU (296 mg) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. A la mezcla se añadió solución acuosa saturada de hidrógeno–carbonato de sodio y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en

columna de gel de sílice (metanol/acetato de etilo) para dar el compuesto del título (270 mg).

MS: $[M+H]^+$ 427,2.

[0383]

B) N–((2S,3S)–1–(biciclo[1,1,1]pent–1–ilcarbonil)–2–((3',5'–difluorobifenil–3–il)metil)pirrolidin–3–il)metansulfonamida

Una mezcla de N–((2S,3S)–1–(biciclo[1,1,1]pent–1–ilcarbonil)–2–(3–bromobencil)pirrolidin–3–il)metansulfonamida (55 mg), ácido (3,5–difluorofenil)borónico (61,0 mg), XPhos Pd G3 (5,45 mg), solución acuosa 1 M de fosfato tripotásico (0,356 mL) y THF (1 mL) se calentó a reflujo durante 1 hr. La mezcla se concentró a presión reducida y el residuo se diluyó con acetato de etilo. La mezcla se lavó con agua y salmuera saturada y se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano) y el producto obtenido se cristalizó en acetato de etilo y hexano para dar el compuesto del título (25 mg).

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1,68–1,87 (2H, m), 2,08–2,35 (6H, m), 2,44–2,65 (3H, m), 2,67–3,87 (5H, m), 3,88–4,05 (1H, m), 4,36–4,51 (1H, m), 4,57–4,67 (1H, m), 6,73–6,86 (1H, m), 7,02–7,12 (2H, m), 7,28–7,50 (4H, m).

[0384]

Ejemplo 308

N–((2S,3S)–2–((3'–fluorobifenil–3–il)metil)–1–((1–hidroxiciclobutil)carbonil)pirrolidin–3–il)metansulfonamida

A una mezcla de clorhidrato de N–((2S,3S)–2–((3'–fluorobifenil–3–il)metil)pirrolidin–3–il)metansulfonamida (49,6 mg), ácido 1–hidroxiciclobutancarboxílico (18,0 mg) y DMF (1 ml) se añadieron HATU (73,5 mg) y DIPEA (50,0 mg) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente. A la mezcla se añadió solución acuosa saturada de hidrógeno–carbonato de sodio y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se separó, se lavó con agua y salmuera saturada, se

secó sobre sulfato de magnesio 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 (45,5 mg).

^{1}H RMN (300 MHz, DMSO–d_6) δ 1,28 (1H, dd, J = 19,1, 8,5 Hz), 1,55–2,14 (5H, m), 2,36–2,46 (2H, m), 2,62–2,74 (3H, m), 2,80 (1H, dd, J = 13,6, 4,9 Hz), 2,91–3,06 (1H, m), 3,48–3,68 (2H, m), 3,84 (1H, brs), 4,36–4,72 (1H, m), 5,63–6,07 (1H, m), 7,12–7,23 (1H, m), 7,31–7,42 (2H, m), 7,45–7,57 (5H, m), 7,64 (1H, s).

[0385]

Ejemplo 309

N–((2S,3S)–2–((3'–fluorobifenil–3–il)metil)–1–((1–(trifluorometil)ciclobutil)carbonil)pirrolidin–3–il)metansulfonamida

A una mezcla de clorhidrato de N–((2S,3S)–2–((3'–fluorobifenil–3–il)metil)pirrolidin–3–il)metansulfonamida (51,0 mg), ácido 1–(trifluorometil)ciclobutancarboxílico (26,7 mg) y DMF (1 ml) se añadieron HATU (76 mg) y DIPEA (51,4 mg) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente. A la mezcla se añadió solución acuosa saturada de hidrógeno–carbonato de sodio y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se separó, se lavó con agua y salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio 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 (54,5 mg).

^{1}H RMN (300 MHz, DMSO–d_6) δ 1,40 (1H, d, J = 10,6 Hz), 1,74–2,08 (2H, m), 2,11–2,37 (4H, m), 2,53–2,66 (1H, m), 2,68–2,83 (4H, m), 2,98 (1H, dd, J = 13,8, 6,6 Hz), 3,32–3,41 (1H, m), 3,45–3,61 (1H, m), 3,86 (1H, d, J = 9,8 Hz), 4,53 (1H, q, J = 7,3 Hz), 7,12–7,24 (1H, m), 7,30–7,41 (2H, m), 7,43–7,56 (4H, m), 7,59 (1H, s), 7,63 (1H, s).

[0386]

Ejemplo 310

N–((2S,3S)–1–(ciclobutilcarbonil)–2–((3',5'–difluorobifenil–3–il)metil)pirrolidin–3–il)metansulfonamida

Una mezcla de N–((2S,3S)–2–(3–bromobencil)–1–(ciclobutilcarbonil)pirrolidin–3–il)metansulfonamida (49,5 mg), ácido (3,5–difluorofenil)borónico (28,2 mg), solución acuosa 1 M de fosfato tripotásico (0,358 ml), XPhos Pd G3 (3,03 mg) y THF (2 ml) se agitó bajo atmósfera de nitrógeno a 70 ºC durante 1 hr. A la mezcla se añadió solución acuosa saturada de hidrógeno–carbonato de sodio y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (NH, acetato de etilo/hexano). El sólido obtenido se cristalizó en acetato de etilo/hexano para dar el compuesto del título (32,7 mg).

^{1}H RMN (300 MHz, DMSO–d_6) δ 0,86–2,40 (9H, m), 2,64–3,30 (6H, m), 3,33–3,58 (1H, m), 3,75–3,98 (1H, m), 4,02–4,46 (1H, m), 7,13–7,69 (8H, m).

[0387]

Ejemplo 311

N–((2S,3S)–1–(ciclobutilcarbonil)–2–((3'–metilbifenil–3–il)metil)pirrolidin–3–il)metansulfonamida

Una mezcla de N–((2S,3S)–2–(3–bromobencil)–1–(ciclobutilcarbonil)pirrolidin–3–il)metansulfonamida (51,4 mg), ácido (3–metilfenil)borónico (25,2 mg), solución acuosa 1 M de fosfato tripotásico (0,371 ml), XPhos Pd G3 (3,14 mg) y THF (2 ml) se agitó bajo atmósfera de nitrógeno a 70 ºC durante 1 hr. A la mezcla se añadió solución acuosa saturada de hidrógeno–carbonato de sodio y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (NH, acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto del título (52,0 mg).

^{1}H RMN (300 MHz, DMSO–d_6) δ 0,91–2,36 (8H, m), 2,37 (3H, s), 2,64–3,07 (5H, m), 3,11–3,60 (3H, m), 3,73–3,97 (1H, m), 4,01–4,45 (1H, m), 7,09–7,69 (9H, m).

[0388]

Ejemplo 312

N–((2S,3S)–1–(ciclobutilcarbonil)–2–((3'–fluorobifenil–3–il)metil)pirrolidin–3–il)–1–metoximetansulfonamida

[0389]

A) (2S,3S)–2–(3–bromobencil)–3–(((bromometil)sulfonil)amino)pirrolidin–1–carboxilato de ter–butilo

A una mezcla de (2S,3S)–3–amino–2–(3–bromobencil)pirrolidin–1–carboxilato de ter–butilo (900 mg) y THF (3 ml) se añadieron DIPEA (1,33 mL) y bromocloruro de metansulfonilo (0,392 mL) a 0 ºC. La mezcla se agitó durante 30 min y a la mezcla se añadió solución acuosa saturada de hidrógeno–carbonato de sodio y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se separó, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida para dar el compuesto del título (1,35 g).

MS: $[M–H]^+$510,8

[0390]

B) (2S,3S)–2–(3–bromobencil)–3–(((metoximetil)sulfonil)amino)pirrolidin–1–carboxilato de ter–butilo

Una mezcla de (2S,3S)–2–(3–bromobencil)–3–(((bromometil)sulfonil)amino)pirrolidin–1–carboxilato de ter–butilo (1,20 g), silver(I) carbonato (3,23 g) y MeOH (3 ml) se calentó en un tubo sellado hasta 100 ºC. La mezcla se agitó durante 3 hr y se filtró, solución acuosa saturada de hidrógeno–carbonato de sodio se añadió y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se separó, 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 (640 mg).

MS: $[M–H]^+$460,9

[0391]

C) (2S,3S)–2–((3'–fluorobifenil–3–il)metil)–3–(((metoximetil)sulfonil)amino)pirrolidin–1–carboxilato de ter–butilo

Una mezcla de (2S,3S)–2–(3–bromobencil)–3–(((metoximetil)sulfonil)amino)pirrolidin–1–carboxilato de ter–butilo (342 mg), ácido (3–fluorofenil)borónico (155 mg), XPhos Pd G3 (125 mg), solución acuosa 1 M de fosfato tripotásico (1 ml) y THF (1 ml) se agitó a 60 ºC durante 1 hr. A la mezcla se añadió solución acuosa saturada de hidrógeno–carbonato de sodio y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se separó, 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 (286 mg).

MS: $[M–H]^+$477,0.

[0392]

D) N–((2S,3S)–1–(ciclobutilcarbonil)–2–((3'–fluorobifenil–3–il)metil)pirrolidin–3–il)–1–metoximetansulfonamida

A (2S,3S)–2–((3'–fluorobifenil–3–il)metil)–3–(((metoximetil)sulfonil)amino)pirrolidin–1–carboxilato de ter–butilo (58 mg) se añadió solución 4 M de cloruro de hidrógeno/acetato de etilo (1 ml) y la mezcla se agitó durante 1 hr. La solución de reacción se concentró y a una mezcla del residuo y THF (1 ml) se añadieron TEA (0,084 mL) y cloruro de ciclobutancarbonilo (17,2 mg) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó durante 30 min y a la mezcla se añadió solución acuosa saturada de hidrógeno–carbonato de sodio y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se separó, 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 (28 mg).

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1,63–2,01 (4H, m), 2,07–2,67 (5H, m), 3,00–3,23 (2H, m), 3,26–3,53 (2H, m), 3,55–3,71 (3H, m), 3,92–4,27 (3H, m), 4,50 (2H, s), 6,93–7,24 (2H, m), 7,29–7,55 (6H, m).

[0393]

Ejemplo 313

N–((2S,3S)–1–(azetidin–1–ilcarbonil)–2–((3'–fluorobifenil–3–il)metil)pirrolidin–3–il)metansulfonamida

A una mezcla de clorhidrato de N–((2S,3S)–2–((3'–fluorobifenil–3–il)metil)pirrolidin–3–il)metansulfonamida (50,2 mg) y THF (2 ml) se añadieron bis(triclorometil)carbonato (31,0 mg) y DIPEA (33,7 mg) a 0 ºC. La mezcla se agitó a 0 ºC durante 10 min y la solución de reacción se concentró. Al residuo obtenido se añadieron THF (2 ml) y azetidina (22,3 mg). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 hr. A la mezcla se añadió solución acuosa saturada de hidrógeno–carbonato de sodio y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se separó, se lavó con agua y salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (NH, acetato de etilo/hexano). El sólido obtenido se cristalizó en acetato de etilo/hexano para dar el compuesto del título (44,7 mg).

^{1}H RMN (300 MHz, DMSO–d_6) δ 1,79–2,02 (3H, m), 2,08 (1H, dt, J = 7,5, 4,0 Hz), 2,68–2,79 (1H, m), 2,83 (3H, s), 2,86–2,97 (1H, m), 3,09–3,22 (1H, m), 3,26–3,38 (1H, m), 3,60 (2H, q, J = 7,6 Hz), 3,79 (3H, q, J = 7,6 Hz), 4,28 (1H, q, J = 6,7 Hz), 7,12–7,23 (1H, m), 7,26–7,32 (1H, m), 7,32–7,41 (1H, m), 7,44–7,55 (5H, m), 7,57 (1H, s).

[0394]

Ejemplo 314

N–((2S,3S)–2–((3'–fluorobifenil–3–il)metil)–1–((1–metoxiciclobutil)carbonil)pirrolidin–3–il)metansulfonamida

A una mezcla de clorhidrato de N–((2S,3S)–2–((3'–fluorobifenil–3–il)metil)pirrolidin–3–il)metansulfonamida (50 mg), ácido 1–metoxiciclobutancarboxílico (20,3 mg), TEA (65,7 mg) y DMF (2 mL) se añadió HATU (59,3 mg) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. A la mezcla se añadió solución acuosa saturada de hidrógeno–carbonato de sodio y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano) y se cristalizó en acetato de etilo, éter diisopropílico y hexano para dar el compuesto del título (53 mg).

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1,60–2,03 (3H, m), 2,03–2,20 (2H, m), 2,20–2,37 (1H, m), 2,42–2,61 (5H, m), 2,85–2,98 (1H, m), 3,08 (3H, s), 3,19–3,30 (1H, m), 3,52–3,66 (2H, m), 3,91–4,09 (1H, m), 4,36–4,48 (1H, m), 4,68–4,80 (1H, m), 6,98–7,09 (1H, m), 7,26–7,48 (6H, m), 7,53–7,58 (1H, m).

[0395]

Ejemplo 315

N–(cis–1–(ciclobutilcarbonil)–2–((2–(3,5–difluorofenil)–1,3–tiazol–4–il)metil)pirrolidin–3–il)etansulfonamida

[0396]

A) cis–2–((2–bromo–1,3–tiazol–4–il)metil)–3–((etilsulfonil)amino)pirrolidin–1–carboxilato de ter–butilo

A una mezcla de cis–3–amino–2–((2–bromo–1,3–tiazol–4–il)metil)pirrolidin–1–carboxilato de ter–butilo (500 mg), TEA (209 mg) y THF (5 mL) se añadió cloruro de etansulfonilo (213 mg) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hr y se diluyó con acetato de etilo. La sustancia insoluble se removió por filtración y el filtrado 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 (610 mg).

MS: $[M+H]^+$ 454,1.

[0397]

B) cis–2–((2–(3,5–difluorofenil)–1,3–tiazol–4–il)metil)–3–((etilsulfonil)amino)pirrolidin–1–carboxilato de ter–butilo

Una mezcla de cis–2–((2–bromo–1,3–tiazol–4–il)metil)–3–((etilsulfonil)amino)pirrolidin–1–carboxilato de ter–butilo (610 mg), ácido (3,5–difluorofenil)borónico (318 mg), $(A–taPhos)_2PdCl_2$ (90 mg), carbonato de potasio (371 mg), DME (4,8 mL) y agua (1,6 mL) se agitó bajo atmósfera de nitrógeno a 90 ºC durante 30 min. La mezcla se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (NH, acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto del título (595 mg).

MS: $[M+H]^+$ 488,3.

[0398]

C) N–(cis–2–((2–(3,5–difluorofenil)–1,3–tiazol–4–il)metil)pirrolidin–3–il)etansulfonamida diclorhidrato

A una mezcla de cis–2–((2–(3,5–difluorofenil)–1,3–tiazol–4–il)metil)–3–((etilsulfonil)amino)pirrolidin–1–carboxilato de ter–butilo (595 mg) y MeOH (2 mL) se añadió solución 4 M de cloruro de hidrógeno/ciclopentil metil éter (8 mL) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min y la mezcla de reacción se concentró para dar el compuesto del título (560 mg).

MS: $[M+H]^+$ 388,2.

[0399]

D) N–(cis–1–(ciclobutilcarbonil)–2–((2–(3,5–difluorofenil)–1,3–tiazol–4–il)metil)pirrolidin–3–il)etansulfonamida

A una mezcla de diclorhidrato de N–(cis–2–((2–(3,5–difluorofenil)–1,3–tiazol–4–il)metil)pirrolidin–3–il)etansulfonamida (100 mg), TEA (110 mg) y THF (2 mL) se añadió cloruro de ciclobutancarbonilo (38,6 mg) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hr y la mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo.

La sustancia insoluble se removió por filtración y el filtrado 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 (73 mg).

^{1}H RMN (300 MHz, DMSO–d_6) δ 1,16 (3H, s), 1,28–2,23 (8H, m), 2,65–3,47 (7H, m), 3,77–3,96 (1H, m), 4,15–4,49 (1H, m), 7,31–7,74 (5H, m).

[0400]

Ejemplo 316

N–(cis–2–((2–(3,5–difluorofenil)–1,3–tiazol–4–il)metil)–1–((1–metilciclobutil)carbonil)pirrolidin–3–il)etansulfonamida

A una mezcla de diclorhidrato de N–(cis–2–((2–(3,5–difluorofenil)–1,3–tiazol–4–il)metil)pirrolidin–3–il)etansulfonamida (100 mg), ácido 1–metilciclobutancarboxílico (29,8 mg), TEA (110 mg) y DMF (2 mL) se añadió HATU (99 mg) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. A la mezcla se añadió solución acuosa saturada de hidrógeno–carbonato de sodio y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano) y se cristalizó en acetato de etilo, éter diisopropílico y hexano para dar el compuesto del título (68 mg).

^{1}H RMN (300 MHz, DMSO–d_6) δ 1,08–1,30 (6H, m), 1,35–1,51 (1H, m), 1,55–1,69 (2H, m), 1,70–1,93 (2H, m), 2,04–2,21 (2H, m), 2,24–2,39 (1H, m), 2,82–3,30 (6H, m), 3,75–3,94 (1H, m), 4,39–4,53 (1H, m), 7,31–7,44 (1H, m), 7,48 (1H, s), 7,52–7,69 (3H, m).

[0401]

Ejemplo 317

N–(cis–2–((2–(3,5–difluorofenil)–1,3–tiazol–4–il)metil)–1–((1–hidroxiciclobutil)carbonil)pirrolidin–3–il)etansulfonamida

A una mezcla de diclorhidrato de N–(cis–2–((2–(3,5–difluorofenil)–1,3–tiazol–4–il)metil)pirrolidin–3–il)etansulfonamida (100 mg), ácido 1–hidroxiciclobutancarboxílico

(30,3 mg), TEA (110 mg) y DMF (2 mL) se añadió HATU (99 mg) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. A la mezcla se añadió solución acuosa saturada de hidrógeno–carbonato de sodio y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano) y se cristalizó en acetato de etilo, éter diisopropílico y hexano para dar el compuesto del título (56 mg).

^{1}H RMN (300 MHz, DMSO–d_6) δ 1,16 (3H, t, J = 7,4 Hz), 1,22–1,49 (1H, m), 1,55–1,82 (2H, m), 1,83–2,17 (3H, m), 2,31–2,47 (2H, m), 2,87–3,28 (4H, m), 3,37–3,52 (1H, m), 3,54–3,71 (1H, m), 3,73–3,94 (1H, m), 4,39–4,57 (1H, m), 5,73 (1H, s), 7,31–7,43 (1H, m), 7,47 (1H, s), 7,51–7,58 (1H, m), 7,59–7,68 (2H, m).

[0402]

Ejemplo 318

N–(cis–1–(biciclo[1,1,1]pent–1–ilcarbonil)–2–((2–(3,5–difluorofenil)–1,3–tiazol–4–il)metil)pirrolidin–3–il)etansulfonamida

A una mezcla de diclorhidrato de N–(cis–2–((2–(3,5–difluorofenil)–1,3–tiazol–4–il)metil)pirrolidin–3–il)etansulfonamida (100 mg), ácido biciclo[1,1,1]pentan–1–carboxílico (29,2 mg), TEA (110 mg) y DMF (2 mL) se añadió HATU (99 mg) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. A la mezcla se añadió solución acuosa saturada de hidrógeno–carbonato de sodio y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano) y se cristalizó en acetato de etilo, éter diisopropílico y hexano para dar el compuesto del título (41 mg).

^{1}H RMN (300 MHz, DMSO–d_6) δ 1,11–1,21 (3H, m), 1,63–2,03 (7H, m), 2,05–2,19 (1H, m), 2,22–2,42 (1H, m), 2,75–3,55 (6H, m), 3,75–3,96 (1H, m), 4,34–4,60 (1H, m), 7,27–7,69 (5H, m).

[0403]

Ejemplo 319

N–(cis–1–(ciclobutilcarbonil)–2–((2–fenil–1,3–tiazol–4–il)metil)pirrolidin–3–il)metansulfonamida

[0404]

A) cis–3–((metilsulfonil)amino)–2–((2–fenil–1,3–tiazol–4–il)metil)pirrolidin–1–carboxilato de ter–butilo

A una mezcla de cis–3–amino–2–((2–fenil–1,3–tiazol–4–il)metil)pirrolidin–1–carboxilato de ter–butilo (45,3 mg), TEA (25,5 mg) y THF (1 mL) se añadió anhídrido metansulfónico (28,5 mg) a 0 ºC y la solución de reacción 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 (44,3 mg).

MS: $[M+H]^+$ 438,2.

[0405]

B) N–(cis–1–(ciclobutilcarbonil)–2–((2–fenil–1,3–tiazol–4–il)metil)pirrolidin–3–il)metansulfonamida

Una mezcla de cis–3–((metilsulfonil)amino)–2–((2–fenil–1,3–tiazol–4–il)metil)pirrolidin–1–carboxilato de ter–butilo (44,3 mg), solución 4 M de cloruro de hidrógeno/ciclopentil metil éter (0,506 mL) y MeOH (0,25 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 30 min y la solución de reacción se concentró a presión reducida. El residuo se suspendió en THF (0,8 mL) y TEA (51,2 mg) y cloruro de ciclobutancarbonilo (18,0 mg) se añadieron a 0 ºC. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hr, salmuera saturada se añadió y la mezcla se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (metanol/acetato de etilo) para dar el compuesto del título (32,9 mg).

^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1,32–1,51 (1H, m), 1,82–2,03 (2H, m), 2,07–2,59 (5H, m), 2,96–3,03 (3H, m), 3,07–3,41 (4H, m), 3,55–3,67 (1H, m), 4,02–4,09 (1H, m), 4,29–4,58 (1H, m), 6,84–7,04 (1H, m), 7,39–7,53 (3H, m), 7,88–8,00 (2H, m), 8,29 (1H, d, J = 9,5 Hz).

[0406]

Ejemplo 320

N–((2S,3S)–1–(ciclobutilcarbonil)–2–((2–(3–fluorofenil)–1,3–tiazol–4–il)metil)pirrolidin–3–il)metansulfonamida

Un racemato (123 mg) de N–(cis–1–(ciclobutilcarbonil)–2–((2–(3–fluorofenil)–1,3–tiazol–4–il)metil)pirrolidin–3–il)metansulfonamida se resolvió por HPLC (columna: CHIRALPAK OD (IK001), 50 mmID×500 mmL, fabricado por Daicel Chemical Industries, fase móvil: hexano/etanol = 600/400) para dar un compuesto que tiene un tiempo de retención más corto. El compuesto obtenido se trituró en éter dietílico/hexano para dar el compuesto del título (43,2 mg).

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1,35–1,50 (1H, m), 1,82–2,47 (7H, m), 2,95–3,40 (7H, m), 3,61 (1H, dd, J = 14,7, 6,0 Hz), 3,88–4,19 (1H, m), 4,30–4,57 (1H, m), 6,89–7,05 (1H, m), 7,10–7,20 (1H, m), 7,40–7,50 (1H, m), 7,59–7,68 (1H, m), 7,70–7,78 (1H, m), 8,12 (1H, d, J = 9,1 Hz).

[0407]

Ejemplo 321

N–((2S,3S)–1–(ciclobutilcarbonil)–2–((2–fenil–1,3–tiazol–4–il)metil)pirrolidin–3–il)ciclopropansulfonamida

Un racemato (234 mg) de N–(cis–1–(ciclobutilcarbonil)–2–((2–fenil–1,3–tiazol–4–il)metil)pirrolidin–3–il)ciclopropansulfonamida se resolvió por HPLC (columna: CHIRALPAK AS (CC001), 50 mmID×500 mmL, fabricado por Daicel Chemical Industries, fase móvil: hexano/etanol = 700/300) para dar un compuesto que tiene un tiempo de retención más largo. El compuesto obtenido se trituró en éter dietílico/hexano para dar el compuesto del título (42,6 mg).

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 0,80–1,44 (5H, m), 1,81–2,50 (8H, m), 3,02–3,39 (4H, m), 3,65 (1H, dd, J = 14,8, 5,7 Hz), 4,03–4,21 (1H, m), 4,43–4,57 (1H, m), 6,89–6,97 (1H, m), 7,41–7,57 (3H, m), 7,90–7,96 (2H, m), 8,11 (1H, d, J = 9,8 Hz).

[0408]

Ejemplo 322

N–(cis–2–((2–(3,5–difluorofenil)–1,3–tiazol–4–il)metil)–1–((1–metilciclobutil)carbonil)pirrolidin–3–il)metansulfonamida

[0409]

A) cis–2–((2–(3,5–difluorofenil)–1,3–tiazol–4–il)metil)–3–((metilsulfonil)amino)pirrolidin–1–carboxilato de ter–butilo

Una mezcla de cis–2–((2–bromo–1,3–tiazol–4–il)metil)–3–((metilsulfonil)amino)pirrolidin–1–carboxilato de ter–butilo (430 mg), ácido (3,5–difluorofenil)borónico (231 mg), (A–taPhos)$_2PdCl_2$ (32,8 mg), carbonato de potasio (270 mg), DME (4 mL) y agua (1 mL) se agitó bajo atmósfera de nitrógeno a 80 ºC durante 30 min. La solución de reacción se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto del título (379 mg).

MS: $[M+H]^+$ 474,1.

[0410]

B) diclorhidrato de N–(cis–2–((2–(3,5–difluorofenil)–1,3–tiazol–4–il)metil)pirrolidin–3–il)metansulfonamida

Una mezcla de cis–2–((2–(3,5–difluorofenil)–1,3–tiazol–4–il)metil)–3–((metilsulfonil)amino)pirrolidin–1–carboxilato de ter–butilo (379 mg), solución 4 M de cloruro de hidrógeno/ciclopentil metil éter (4 mL) y MeOH (2 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 1 hr y la solución de reacción se concentró a presión reducida para dar el compuesto del título (420 mg).

MS: $[M+H]^+$ 374,0.

[0411]

C) N–(cis–2–((2–(3,5–difluorofenil)–1,3–tiazol–4–il)metil)–1–((1–metilciclobutil)carbonil)pirrolidin–3–il)metansulfonamida

A una mezcla de diclorhidrato de N–(cis–2–((2–(3,5–difluorofenil)–1,3–tiazol–4–il)metil)pirrolidin–3–il)metansulfonamida (80 mg) y DMF (1 mL) se añadieron TEA (0,106 mL), ácido 1–metilciclobutancarboxílico (20,9 mg) y HATU (69,5 mg) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó durante 1 hr y a la mezcla se añadió solución acuosa saturada de hidrógeno–carbonato de sodio 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 (60,7 mg).

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1,33 (3H, s), 1,64–1,85 (4H, m), 1,88–2,00 (1H, m), 2,06–2,20 (1H, m), 2,22–2,55 (2H, m), 2,98–3,31 (6H, m), 3,68 (1H, dd, J = 14,7, 6,4 Hz), 4,01–4,24 (1H, m), 4,51 (1H, t, J = 6,6 Hz), 6,76–7,00 (1H, m), 7,08 (1H, s), 7,38–7,63 (2H, m), 8,21 (1H, d, J = 8,7 Hz).

[0412]

Ejemplo 323

N–(cis–2–((2–(3,5–difluorofenil)–1,3–tiazol–4–il)metil)–1–((1–hidroxiciclobutil)carbonil)pirrolidin–3–il)metansulfonamida

A una mezcla de diclorhidrato de N–(cis–2–((2–(3,5–difluorofenil)–1,3–tiazol–4–il)metil)pirrolidin–3–il)metansulfonamida (80 mg) y DMF (1 mL) se añadieron TEA (0,106 mL), ácido 1–hidroxiciclobutancarboxílico (21,2 mg) y HATU (69,5 mg) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó durante 1 hr y a la mezcla se añadió solución acuosa saturada de hidrógeno–carbonato de sodio 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 (65 mg).

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1,41–1,56 (1H, m), 1,63–1,74 (1H, m), 1,88–2,23 (4H, m), 2,35–2,40 (1H, m), 2,42–2,58 (1H, m), 2,58–2,78 (1H, m), 3,02 (3H, s), 3,19 (1H, d, J = 14,7 Hz), 3,29–3,43 (1H, m), 3,45–3,74 (2H, m), 3,98–4,27 (1H, m), 4,53 (1H, t, J = 6,6 Hz), 6,79–6,95 (1H, m), 7,10 (1H, s), 7,41–7,54 (2H, m), 8,02 (1H, d, J = 9,0 Hz).

[0413]

Ejemplo 324

N–((2S,3S)–2–(bifenil–3–ilmetil)–1–(ciclobutilcarbonil)pirrolidin–3–il)–1–metoximetansulfonamida

[0414]

A) (2S,3S)–2–(bifenil–3–ilmetil)–3–(((metoximetil)sulfonil)amino)pirrolidin–1–carboxilato de ter–butilo

Una mezcla de (2S,3S)–2–(3–bromobencil)–3–(((metoximetil)sulfonil)amino)pirrolidin–1–carboxilato de ter–butilo (200 mg), ácido fenilborónico (79 mg), XPhos Pd G3 (73,2 mg), solución acuosa 1 M de fosfato tripotásico (1 ml) y THF (1 ml) se agitó a 60 ºC durante 30 min. A la mezcla se añadió solución acuosa saturada de hidrógeno–carbonato de sodio y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se separó, 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 (188 mg).

MS: $[M–H]^+$459,0.

[0415]

B) N–((2S,3S)–2–(bifenil–3–ilmetil)–1–(ciclobutilcarbonil)pirrolidin–3–il)–1–metoximetansulfonamida

A (2S,3S)–2–(bifenil–3–ilmetil)–3–(((metoximetil)sulfonil)amino)pirrolidin–1–carboxilato de ter–butilo (70,2 mg) se añadió solución 4 M de cloruro de

hidrógeno/acetato de etilo (1 mL) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó durante 1,5 hr y la solución de reacción se concentró a presión reducida. Al residuo obtenido se añadieron THF (1 mL), TEA (0,106 mL) y cloruro de ciclobutancarbonilo (21,7 mg). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hr. A la mezcla se añadió solución acuosa saturada de hidrógeno–carbonato de sodio y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se separó, 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 (12,3 mg).

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1,62–2,03 (4H, m), 2,15 (4H, dd, J = 8,1, 4,7 Hz), 3,13 (2H, s), 3,27–3,38 (1H, m), 3,41–3,51 (1H, m), 3,52–3,72 (4H, m), 4,08 (2H, s), 4,19 (1H, s), 4,37–4,71 (2H, m), 7,32–7,67 (9H, m).

[0416]

Ejemplo 328

N–((2S,3S)–2–((3'–fluorobifenil–3–il)metil)–1–(oxetan–2–ilcarbonil)pirrolidin–3–il)metansulfonamida

A una mezcla de clorhidrato de N–((2S,3S)–2–((3’–fluorobifenil–3–il)metil)pirrolidin–3–il)metansulfonamida (50 mg), ácido oxetan–2–carboxílico (15,9 mg), TEA (65,7 mg) y DMF (1 mL) se añadió HATU (59,3 mg) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. A la mezcla se añadió solución acuosa saturada de hidrógeno–carbonato de sodio y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (metanol/acetato de etilo) y se cristalizó en acetato de etilo, éter diisopropílico y hexano para dar el compuesto del título (40 mg).

^{1}H RMN (300 MHz, DMSO–d_6) δ 1,75–2,44 (4H, m), 2,54–3,10 (6H, m), 3,15–4,04 (3H, m), 4,15–4,57 (3H, m), 7,11–7,69 (9H, m).

[0417]

Ejemplo 333

N–(cis–1–(azetidin–1–ilcarbonil)–2–((6–(3–fluorofenil)piridin–2–il)metil)pirrolidin–3–il)metansulfonamida

[0418]

A) (6–(3–fluorofenil)piridin–2–il)metanol

Una mezcla de (6–bromopiridin–2–il)metanol (10,0 g), ácido (3–fluorofenil)borónico (12,0 g), $(A–taPhos)_2PdCl_2$ (2,10 g), solución acuosa 2 M de carbonato de sodio (100 mL) y DME (300 mL) se agitó bajo atmósfera de nitrógeno a 70 ºC durante 5 hr. La mezcla de reacción se vertió en agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se separó, se lavó con agua y salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio 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 (10,8 g).

MS: $[M+H]^+$ 204,2.

[0419]

B) 2–(bromometil)–6–(3–fluorofenil)piridina

A una mezcla de (6–(3–fluorofenil)piridin–2–il)metanol (10,8 g) y THF (300 mL) se añadió tribromuro de fósforo (43,2 g) a 0 ºC. La mezcla se agitó bajo atmósfera de nitrógeno durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se vertió en agua helada 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 agua, se secó sobre sulfato de magnesio 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 (13,5 g).

MS: $[M+H]^+$ 265,9.

[0420]

C) 2–((6–(3–fluorofenil)piridin–2–il)metil)–3–oxopirrolidin–1–carboxilato de ter–butilo

Una mezcla de pirrolidina (7,74 g), 3–oxopirrolidin–1–carboxilato de ter–butilo (17,5 g) y tolueno (200 mL) se calentó a reflujo durante la noche. La mezcla se concentró a presión reducida. A una mezcla del residuo obtenido, TBAI (3,75 g) y CH_3CN (200 mL) se añadió una solución de 2–(bromometil)–6–(3–fluorofenil)piridina (13,5 g) en CH_3CN (200 mL) a 80 ºC. La mezcla se agitó bajo atmósfera de nitrógeno a 80 ºC durante 3 hr. La mezcla de reacción se vertió en agua a temperatura ambiente y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se separó, se lavó con agua y salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio 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 (16,0 g).

MS: $[M+H]^+$ 371,1.

[0421]

D) cis–3–amino–2–((6–(3–fluorofenil)piridin–2–il)metil)pirrolidin–1–carboxilato de ter–butilo

Una mezcla de formiato de amonio (40 g), cloro[N–[4–(dimetilamino)fenil]–2–piridinecarboxamidato](pentametilciclopentadienil)iridio (III) (0,521 g), 2–((6–(3–fluorofenil)piridin–2–il)metil)–3–oxopirrolidin–1–carboxilato de ter–butilo (16,0 g) y MeOH (500 mL) se calentó a reflujo durante 5 hr. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se vertió en salmuera saturada 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, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (metanol/acetato de etilo) para dar el compuesto del título (9,00 g).

MS: $[M+H]^+$ 372,1.

[0422]

E) cis–2–((6–(3–fluorofenil)piridin–2–il)metil)–3–((metilsulfonil)amino)pirrolidin–1–carboxilato de ter–butilo

A una mezcla de cis–3–amino–2–((6–(3–fluorofenil)piridin–2–il)metil)pirrolidin–1–carboxilato de ter–butilo (1,10 g), TEA (653 mg) y THF (30 mL) se añadió anhídrido metansulfónico (690 mg) a 0 ºC. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min y la mezcla de reacción 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 (1,14 g).

MS: $[M+H]^+$ 450,1.

[0423]

F) diclorhidrato de N–(cis–2–((6–(3–fluorofenil)piridin–2–il)metil)pirrolidin–3–il)metansulfonamida

A una mezcla de cis–2–((6–(3–fluorofenil)piridin–2–il)metil)–3–((metilsulfonil)amino)pirrolidin–1–carboxilato de ter–butilo (1,10 g) y ciclopentil metil éter (10 mL) se añadió solución 4 M de cloruro de hidrógeno/ciclopentil metil éter (10 mL) a 0 ºC. La mezcla se agitó durante la noche bajo atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente y la mezcla de reacción se concentró para dar el compuesto del título (1,00 g).

MS: $[M+H]^+$ 350,0.

[0424]

G) N–(cis–1–(azetidin–1–ilcarbonil)–2–((6–(3–fluorofenil)piridin–2–il)metil)pirrolidin–3–il)metansulfonamida

A una mezcla de bis(triclorometil)carbonato (69,5 mg) y THF (7 mL) se añadió a mezcla de diclorhidrato de N–(cis–2–((6–(3–fluorofenil)piridin–2–il)metil)pirrolidin–3–il)metansulfonamida (120 mg), DIPEA (148 mg) y THF (7 mL) a 0 ºC. La mezcla se agitó a 0 ºC durante 20 min y se concentró a presión reducida para dar un intermediario. A una mezcla del intermediario obtenido y THF (7 mL) se añadió azetidina (85 mg) a 0 ºC. La mezcla se agitó bajo atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente durante 1 hr y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (metanol/acetato de etilo) para dar el compuesto del título (85 mg).

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1,24–1,46 (1H, m), 1,94–2,09 (1H, m), 2,11–2,30 (2H, m), 2,85 (3H, s), 2,97–3,19 (2H, m), 3,23–3,37 (1H, m), 3,43–3,60 (1H, m), 3,69–3,84 (2H, m), 3,91–4,15 (3H, m), 4,44–4,62 (1H, m), 7,05–7,25 (2H, m), 7,41–7,86 (5H, m), 8,47–8,67 (1H, m).

[0425]

Ejemplo 338

N–(cis–2–((6–(3–fluorofenil)piridin–2–il)metil)–1–((1–hidroxiciclobutil)carbonil)pirrolidin–3–il)metansulfonamida

A una mezcla de diclorhidrato de N–(cis–2–((6–(3–fluorofenil)piridin–2–il)metil)pirrolidin–3–il)metansulfonamida (51,1 mg), ácido 1–hidroxiciclobutancarboxílico (24,3 mg), TEA (72,6 mg) y DMF (1,0 mL) se añadió HATU (54,2 mg) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hr, a la mezcla de reacción se añadió solución acuosa saturada de hidrógeno–carbonato de sodio y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se separó, se lavó con agua y salmuera saturada, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano), se trituró en éter dietílico y hexano para dar el compuesto del título (27,3 mg).

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1,29–1,43 (1H, m), 1,58–1,74 (1H, m), 1,86–2,21 (5H, m), 2,38–2,53 (1H, m), 2,61–2,95 (4H, m), 3,21–3,37 (2H, m), 3,41–3,58 (1H, m), 3,72 (1H, dd, J = 14,0, 6,4 Hz), 4,05–4,21 (1H, m), 4,62 (1H, t, J = 6,6 Hz), 7,10–7,21 (2H, m), 7,43–7,83 (5H, m), 8,73 (1H, d, J = 8,7 Hz).

[0426]

Ejemplo 339

N–((2S,3S)–2–((2–(3,5–difluorofenil)–1,3–tiazol–4–il)metil)–1–((1–hidroxiciclobutil)carbonil)pirrolidin–3–il)metansulfonamida

[0427]

A) (2S,3S)–3–amino–2–((2–bromo–1,3–tiazol–4–il)metil)pirrolidin–1–carboxilato de ter–butilo

Un racemato (550 mg) de cis–3–amino–2–((2–bromo–1,3–tiazol–4–il)metil)pirrolidin–1–carboxilato de ter–butilo se resolvió por HPLC (columna: CHIRALPAK AD (NF001), 50 mmID×500 mmL, fabricado por Daicel Chemical Industries, fase móvil: hexano/etanol = 850/150) para dar el compuesto del título (207 mg) que tiene un tiempo de retención más corto.

MS: $[M+H]^+$ 362,1.

[0428]

B) (2S,3S)–2–((2–bromo–1,3–tiazol–4–il)metil)–3–((metilsulfonil)amino)pirrolidin–1–carboxilato de ter–butilo

A una mezcla de (2S,3S)–3–amino–2–((2–bromo–1,3–tiazol–4–il)metil)pirrolidin–1–carboxilato de ter–butilo (150 mg) y THF (1 mL) se añadieron TEA (126 mg) y anhídrido metansulfónico (87 mg) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó durante 30 min y a la mezcla se añadió solución acuosa saturada de hidrógeno–carbonato de sodio y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se separó, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida para dar el compuesto del título (184 mg).

MS: $[M–H]^+$437,8.

[0429]

C) (2S,3S)–2–((2–(3,5–difluorofenil)–1,3–tiazol–4–il)metil)–3–((metilsulfonil)amino)pirrolidin–1–carboxilato de ter–butilo

Una mezcla de (2S,3S)–2–((2–bromo–1,3–tiazol–4–il)metil)–3–((metilsulfonil)amino)pirrolidin–1–carboxilato de ter–butilo (182 mg), ácido (3,5–difluorofenil)borónico (131 mg), carbonato de potasio (114 mg), $(A–taPhos)_2PdCl_2$ (13,9 mg), DME (4 mL) y agua (1 mL) se agitó a 60 ºC durante 30 min. A la mezcla se añadió agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se separó, 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 (172 mg).

MS: $[M–H]^-$471,9.

[0430]

D) diclorhidrato de N–((2S,3S)–2–((2–(3,5–difluorofenil)–1,3–tiazol–4–il)metil)pirrolidin–3–il)metansulfonamida

A una mezcla de (2S,3S)–2–((2–(3,5–difluorofenil)–1,3–tiazol–4–il)metil)–3–((metilsulfonil)amino)pirrolidin–1–carboxilato de ter–butilo (172 mg) y MeOH (2 mL) se añadió cloruro de hidrógeno 4 M/ciclopentil metil éter (1 mL) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó durante 2 hr y se concentró a presión reducida para dar el compuesto del título (173 mg).

MS: $[M+H]^+$374,0.

[0431]

E) N–((2S,3S)–2–((2–(3,5–difluorofenil)–1,3–tiazol–4–il)metil)–1–((1–hidroxiciclobutil)carbonil)pirrolidin–3–il)metansulfonamida

A una mezcla de diclorhidrato de N–((2S,3S)–2–((2–(3,5–difluorofenil)–1,3–tiazol–4–il)metil)pirrolidin–3–il)metansulfonamida (72,6 mg) y DMF (1 mL) se añadieron TEA (82 mg), ácido 1–hidroxiciclobutancarboxílico (22,7 mg) y HATU (74,2 mg) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó durante 1 hr y a la mezcla se añadió solución acuosa saturada de hidrógeno–carbonato de sodio 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 (68,5 mg).

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1,43–1,54 (1H, m), 1,62–1,73 (1H, m), 1,88–2,22 (5H, m), 2,40–2,57 (1H, m), 2,59–2,75 (1H, m), 3,02 (3H, s), 3,21 (1H, s), 3,30–3,45 (1H, m), 3,47–3,60 (1H, m), 3,66 (1H, dd, J = 14,9, 6,6 Hz), 4,00–4,21 (1H, m), 4,53 (1H, t, J = 6,6 Hz), 6,84–6,95 (1H, m), 7,10 (1H, s), 7,44–7,50 (2H, m), 8,02 (1H, d, J = 9,0 Hz).

[0432]

Ejemplo 340

N–((2S,3S)–1–(azetidin–1–ilcarbonil)–2–((2–(3,5–difluorofenil)–1,3–tiazol–4–il)metil)pirrolidin–3–il)metansulfonamida

A una mezcla de diclorhidrato de N–((2S,3S)–2–((2–(3,5–difluorofenil)–1,3–tiazol–4–il)metil)pirrolidin–3–il)metansulfonamida (92,6 mg) y THF (1 mL) se añadieron bis(triclorometil)carbonato (30,8 mg) y DIPEA (53,6 mg) a 0 ºC. La mezcla se agitó durante 30 min y a la mezcla se añadió agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se separó, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida. Al residuo obtenido se añadieron THF (1 mL) y azetidina (35,5 mg). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hr. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano) y se cristalizó en acetato de etilo/hexano para dar el compuesto del título (56 mg).

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1,26 (1H, t, J = 7,2 Hz), 2,06–2,27 (3H, m), 3,00 (3H, s), 3,10–3,24 (3H, m), 3,47 (1H, dd, J = 14,7, 6,8 Hz), 3,75 (2H, q, J = 7,8 Hz), 3,95–4,15 (3H, m), 4,28–4,52 (1H, m), 6,79–6,97 (1H, m), 7,13 (1H, s), 7,49 (2H, m), 8,02 (1H, d, J = 7,9 Hz).

[0433]

Ejemplo 341

N–((2S,3S)–1–((3–fluoroazetidin–1–il)carbonil)–2–((3'–fluorobifenil–3–il)metil)pirrolidin–3–il)metansulfonamida

[0434]

A) cloruro de (2S,3S)–2–((3’–fluorobifenil–3–il)metil)–3–((metilsulfonil)amino)pirrolidin–1–carbonilo

A una mezcla de clorhidrato de N–((2S,3S)–2–((3’–fluorobifenil–3–il)metil)pirrolidin–3–il)metansulfonamida (101 mg) y THF (2 mL) se añadieron bis(triclorometil)carbonato (62,3 mg) y DIPEA (67,8 mg) a 0 ºC. La mezcla se agitó a 0 ºC

durante 15 min y la solución de reacción se concentró a presión reducida para dar el compuesto del título (152 mg).

MS: $[M+H]^+$ 411,2.

[0435]

B) N–((2S,3S)–1–((3–fluoroazetidin–1–il)carbonil)–2–((3'–fluorobifenil–3–il)metil)pirrolidin–3–il)metansulfonamida

A una mezcla de cloruro de (2S,3S)–2–((3'–fluorobifenil–3–il)metil)–3–((metilsulfonil)amino)pirrolidin–1–carbonilo (50 mg) y THF (1 mL) se añadieron clorhidrato de 3–fluoroazetidina (19,3 mg) y DIPEA (33,5 mg) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hr. A la mezcla se añadió solución acuosa saturada de hidrógeno–carbonato de sodio y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (NH, acetato de etilo/hexano) y el sólido obtenido se cristalizó en acetato de etilo/hexano para dar el compuesto del título (37,8 mg).

^{1}H RMN (300 MHz, DMSO–d_6) δ 1,80–1,98 (1H, m), 2,02–2,19 (1H, m), 2,70–2,79 (1H, m), 2,82 (3H, s), 2,92 (1H, dd, J = 13,8, 6,2 Hz), 3,12–3,25 (1H, m), 3,32–3,39 (1H, m), 3,55–3,74 (1H, m), 3,75–4,01 (3H, m), 4,03–4,19 (1H, m), 4,28 (1H, q, J = 6,4 Hz), 5,00–5,37 (1H, m), 7,11–7,23 (1H, m), 7,25–7,32 (1H, m), 7,32–7,39 (1H, m), 7,43–7,55 (5H, m), 7,58 (1H, s).

[0436]

Ejemplo 342

N–((2S,3S)–1–((3,3–difluoroazetidin–1–il)carbonil)–2–((3'–fluorobifenil–3–il)metil)pirrolidin–3–il)metansulfonamida

A una mezcla de clorhidrato de 3,3–difluoroazetidina (22,4 mg), DIPEA (33,5 mg) y THF (0,5 mL) se añadió una mezcla de cloruro de (2S,3S)–2–((3'–fluorobifenil–3–il)metil)–3–((metilsulfonil)amino)pirrolidin–1–carbonilo (50 mg) y THF (0,5 mL) a temperatura

ambiente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 hr. A la mezcla se añadió solución acuosa saturada de hidrógeno–carbonato de sodio y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (NH, acetato de etilo/hexano) y el sólido obtenido se cristalizó en acetato de etilo/hexano para dar el compuesto del título (28,4 mg).

^{1}H RMN (300 MHz, DMSO–d_6) δ 1,84–2,02 (1H, m), 2,07–2,20 (1H, m), 2,74 (1H, dd, J = 13,4, 7,4 Hz), 2,84 (3H, s), 2,87–2,99 (1H, m), 3,16–3,27 (1H, m), 3,32–3,42 (1H, m), 3,76–3,90 (1H, m), 3,99 (2H, td, J = 13,1, 10,6 Hz), 4,20 (2H, td, J = 13,3, 10,6 Hz), 4,31 (1H, q, J = 6,6 Hz), 7,12–7,23 (1H, m), 7,24–7,31 (1H, m), 7,31–7,38 (1H, m), 7,43–7,55 (5H, m), 7,58 (1H, s).

[0437]

Ejemplo 343

N–((2S,3S)–2–((3'–fluorobifenil–3–il)metil)–1–((2–metilazetidin–1–il)carbonil)pirrolidin–3–il)metansulfonamida

A una mezcla de clorhidrato de 2–metilazetidina (46,5 mg), DIPEA (112 mg) y THF (0,5 mL) se añadió a mezcla de cloruro de (2S,3S)–2–((3'–fluorobifenil–3–il)metil)–3–((metilsulfonil)amino)pirrolidin–1–carbonilo (50 mg) y THF (0,5 mL) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 hr. A la mezcla se añadió solución acuosa saturada de hidrógeno–carbonato de sodio y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (NH, acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto del título (31,1 mg).

^{1}H RMN (300 MHz, DMSO–d_6) δ 1,03–1,24 (3H, m), 1,55–1,94 (2H, m), 1,97–2,23 (2H, m), 2,68–2,89 (4H, m), 2,90–3,05 (1H, m), 3,14 (1H, t, J = 8,9 Hz), 3,23–3,39 (1H, m), 3,40–3,75

(1H, m), 3,75–3,91 (2H, m), 3,97–4,40 (2H, m), 7,13–7,23 (1H, m), 7,23–7,41 (2H, m), 7,44–7,63 (6H, m).

[0438]

Ejemplo 344

N–((2S,3S)–2–((3',5'–difluorobifenil–3–il)metil)–1–((1–hidroxiciclobutil)carbonil)pirrolidin–3–il)metansulfonamida

[0439]

A) N–((2S,3S)–2–(3–bromobencil)–1–((1–hidroxiciclobutil)carbonil)pirrolidin–3–il)metansulfonamida

A una mezcla de clorhidrato de N–((2S,3S)–2–(3–bromobencil)pirrolidin–3–il)metansulfonamida (101 mg), ácido 1–hidroxiciclobutancarboxílico (38,1 mg) y DMF (1 mL) se añadieron HATU (156 mg) y DIPEA (106 mg) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 hr. A la mezcla se añadió solución acuosa saturada de hidrógeno–carbonato de sodio y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se separó, se lavó con agua y salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio 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 (105 mg).

MS: $[M+H]^+$ 431,1.

[0440]

B) N–((2S,3S)–2–((3',5'–difluorobifenil–3–il)metil)–1–((1–hidroxiciclobutil)carbonil)pirrolidin–3–il)metansulfonamida

Una mezcla de N–((2S,3S)–2–(3–bromobencil)–1–((1–hidroxiciclobutil)carbonil)pirrolidin–3–il)metansulfonamida (49,5 mg), ácido (3,5–difluorofenil)borónico (27,2 mg), XPhos Pd G3 (2,91 mg), solución acuosa 1 M de fosfato tripotásico (0,344 mL) y THF (2 mL) se agitó a 70 ºC durante 1 hr. A la mezcla se añadió solución acuosa saturada de hidrógeno–carbonato de sodio y la mezcla se extrajo con

acetato de etilo. La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (NH, acetato de etilo/hexano) y el sólido obtenido se recolectó por filtración con hexano para dar el compuesto del título (33,2 mg).

^{1}H RMN (300 MHz, DMSO–d_6) δ 1,16–1,37 (2H, m), 1,57–1,72 (1H, m), 1,82–1,97 (2H, m), 2,08 (1H, brs), 2,35–2,47 (2H, m), 2,63–2,75 (3H, m), 2,75–2,86 (1H, m), 2,91–3,04 (1H, m), 3,45–3,67 (2H, m), 3,75–3,93 (1H, m), 4,33–4,72 (1H, m), 5,71–6,02 (1H, m), 7,20 (1H, tt, J = 9,2, 2,3 Hz), 7,37 (1H, d, J = 7,2 Hz), 7,39–7,47 (3H, m), 7,48–7,57 (2H, m), 7,65 (1H, s).

[0441]

Ejemplo 345

N–((2S,3S)–1–(azetidin–1–ilcarbonil)–2–((3',5'–difluorobifenil–3–il)metil)pirrolidin–3–il)metansulfonamida

[0442]

A) N–((2S,3S)–1–(azetidin–1–ilcarbonil)–2–(3–bromobencil)pirrolidin–3–il)metansulfonamida

A una mezcla de clorhidrato de N–((2S,3S)–2–(3–bromobencil)pirrolidin–3–il)metansulfonamida (101 mg) y THF (2 mL) se añadieron bis(triclorometil)carbonato (64,9 mg) y DIPEA (70,6 mg) a 0 ºC. La mezcla se agitó a 0 ºC durante 15 min y la solución de reacción se concentró a presión reducida. Al residuo se añadieron THF (2 mL) y azetidina (46,8 mg) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 hr. A la mezcla se añadió solución acuosa saturada de hidrógeno–carbonato de sodio y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se separó, se lavó con agua y salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (metanol/acetato de etilo) para dar el compuesto del título (78,4 mg).

MS: $[M+H]^+$ 416,2.

[0443]

B) N–((2S,3S)–1–(azetidin–1–ilcarbonil)–2–((3',5'–difluorobifenil–3–il)metil)pirrolidin–3–il)metansulfonamida

Una mezcla de N–((2S,3S)–1–(azetidin–1–ilcarbonil)–2–(3–bromobencil)pirrolidin–3–il)metansulfonamida (46,8 mg), ácido (3,5–difluorofenil)borónico (26,6 mg), XPhos Pd G3 (2,85 mg), solución acuosa 1 M de fosfato tripotásico (0,337 mL) y THF (2 mL) se agitó a 70 ºC durante 1 hr. A la mezcla se añadió solución acuosa saturada de hidrógeno–carbonato de sodio y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (NH, acetato de etilo/hexano) y el sólido obtenido se cristalizó en acetato de etilo/hexano para dar el compuesto del título (35,8 mg).

^{1}H RMN (300 MHz, DMSO–d_6) δ 1,83–2,14 (4H, m), 2,69–2,80 (1H, m), 2,83 (3H, s), 2,86–2,97 (1H, m), 3,09–3,21 (1H, m, J = 9,5 Hz), 3,34 (1H, brs), 3,61 (2H, q, J = 7,6 Hz), 3,79 (3H, q, J = 8,0 Hz), 4,28 (1H, d, J = 6,4 Hz), 7,15–7,26 (1H, m), 7,29–7,34 (1H, m), 7,34–7,40 (1H, m), 7,44 (2H, dd, J = 9,5, 2,3 Hz), 7,48 (1H, brs), 7,53 (1H, d, J = 7,6 Hz), 7,60 (1H, s).

[0444]

Ejemplo 346

N–((2S,3S)–1–((1–cianociclobutil)carbonil)–2–((3'–fluorobifenil–3–il)metil)pirrolidin–3–il)metansulfonamida

A una mezcla de clorhidrato de N–((2S,3S)–2–((3’–fluorobifenil–3–il)metil)pirrolidin–3–il)metansulfonamida (30 mg), ácido 1–cianociclobutancarboxílico (11,7 mg) y DMF (1 mL) se añadieron HATU (44,5 mg) y DIPEA (30,2 mg) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente. A la mezcla se añadió solución acuosa saturada de hidrógeno–carbonato de sodio y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se separó, se lavó con agua y salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se

purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano) y el sólido obtenido se cristalizó en acetato de etilo/hexano para dar el compuesto del título (28,7 mg).

^{1}H RMN (300 MHz, DMSO–d_6) δ 1,58–1,75 (1H, m), 1,94–2,11 (2H, m), 2,14–2,25 (1H, m), 2,37–2,48 (3H, m), 2,52–2,59 (1H, m), 2,71–2,83 (4H, m), 3,01 (1H, dd, J = 13,6, 6,4 Hz), 3,37–3,45 (1H, m), 3,48–3,61 (1H, m), 3,85–4,05 (1H, m), 4,46 (1H, q, J = 6,4 Hz), 7,09–7,23 (1H, m), 7,26–7,38 (2H, m), 7,42–7,56 (4H, m), 7,58–7,67 (2H, m).

[0445]

Ejemplo 347

N–((2S,3S)–1–(5–azaespiro[2,3]hex–5–ilcarbonil)–2–((3'–fluorobifenil–3–il)metil)pirrolidin–3–il)metansulfonamida

A una mezcla de clorhidrato de N–((2S,3S)–2–((3'–fluorobifenil–3–il)metil)pirrolidin–3–il)metansulfonamida (30,3 mg) y THF (2 mL) se añadieron bis(triclorometil)carbonato (18,7 mg) y DIPEA (20,4 mg) a 0 ºC. La mezcla se agitó a 0 ºC durante 20 min y se concentró a presión reducida. Al residuo se añadieron THF (2 mL), 5–azaespiro[2,3]hexano clorhidrato (37,7 mg) y DIPEA (81 mg) y la mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente. A la mezcla se añadió solución acuosa saturada de hidrógeno–carbonato de sodio y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano) y el sólido obtenido se cristalizó en acetato de etilo/hexano para dar el compuesto del título (27,2 mg).

^{1}H RMN (300 MHz, DMSO–d_6) δ 0,38–0,52 (4H, m), 1,80–1,97 (1H, m), 2,03–2,20 (1H, m), 2,68–2,79 (1H, m), 2,85 (3H, s), 2,88–2,98 (1H, m), 3,13–3,25 (1H, m), 3,26–3,38 (1H, m), 3,64 (2H, d, J = 8,0 Hz), 3,80 (1H, brs), 3,86 (2H, d, J = 8,0 Hz), 4,23–4,41 (1H, m), 7,11–7,24 (1H, m), 7,25–7,31 (1H, m), 7,32–7,39 (1H, m), 7,43–7,55 (5H, m), 7,55–7,60 (1H, m).

[0446]

Ejemplo 348

N–((2S,3S)–1–(azetidin–1–ilcarbonil)–2–((2–(3,5–difluorofenil)–1,3–tiazol–4–il)metil)pirrolidin–3–il)etansulfonamida

[0447]

A) (2S,3S)–2–((2–bromo–1,3–tiazol–4–il)metil)–3–((etilsulfonil)amino)pirrolidin–1–carboxilato de ter–butilo

A una mezcla de (2S,3S)–3–amino–2–((2–bromo–1,3–tiazol–4–il)metil)pirrolidin–1–carboxilato de ter–butilo (300 mg), TEA (126 mg) y THF (3 mL) se añadió cloruro de etansulfonilo (128 mg) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hr y se diluyó con acetato de etilo. La sustancia insoluble se removió por filtración y el filtrado 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 (240 mg).

MS: $[M+H]^+$ 454,2.

[0448]

B) (2S,3S)–2–((2–(3,5–difluorofenil)–1,3–tiazol–4–il)metil)–3–((etilsulfonil)amino)pirrolidin–1–carboxilato de ter–butilo

Una mezcla de (2S,3S)–2–((2–bromo–1,3–tiazol–4–il)metil)–3–((etilsulfonil)amino)pirrolidin–1–carboxilato de ter–butilo (240 mg), ácido (3,5–difluorofenil)borónico (125 mg), $(A–taPhos)_2PdCl_2$ (35,5 mg), carbonato de potasio (146 mg), DME (2,4 mL) y agua (0,8 mL) se agitó bajo atmósfera de nitrógeno a 90 ºC durante 30 min. La mezcla se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (NH, acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto del título (240 mg).

MS: $[M+H]^+$ 488,2.

[0449]

C) diclorhidrato de N–((2S,3S)–2–((2–(3,5–difluorofenil)–1,3–tiazol–4–il)metil)pirrolidin–3–il)etansulfonamida

A una mezcla de (2S,3S)–2–((2–(3,5–difluorofenil)–1,3–tiazol–4–il)metil)–3–((etilsulfonil)amino)pirrolidin–1–carboxilato de ter–butilo (240 mg) y MeOH (1 mL) se añadió solución 4 M de cloruro de hidrógeno/ciclopentil metil éter (4 mL) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min y la mezcla de reacción se concentró para dar el compuesto del título (226 mg).

MS: $[M+H]^+$ 388,2.

[0450]

D) N–((2S,3S)–1–(azetidin–1–ilcarbonil)–2–((2–(3,5–difluorofenil)–1,3–tiazol–4–il)metil)pirrolidin–3–il)etansulfonamida

Una mezcla de diclorhidrato de N–((2S,3S)–2–((2–(3,5–difluorofenil)–1,3–tiazol–4–il)metil)pirrolidin–3–il)etansulfonamida (70 mg), DIPEA (79 mg) y THF (5 mL) se añadió una solución de bis(triclorometil)carbonato (36,1 mg) en THF (5 mL) a 0 ºC. La mezcla se agitó a 0 ºC durante 20 min y la solución de reacción se concentró. Al residuo obtenido se añadieron THF (5 mL) y azetidina (43,4 mg). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hr. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (metanol/acetato de etilo) para dar el compuesto del título (52 mg).

^{1}H RMN (300 MHz, DMSO–d_6) δ 1,10–1,22 (3H, m), 1,70–1,89 (1H, m), 1,93–2,16 (3H, m), 2,83–3,21 (5H, m), 3,23–3,30 (1H, m), 3,56–3,70 (2H, m), 3,76–3,93 (3H, m), 4,27–4,40 (1H, m), 7,33–7,44 (1H, m), 7,47–7,55 (2H, m), 7,57–7,70 (2H, m).

[0451]

Ejemplo 349

N–((2S,3S)–2–((2,3'–difluorobifenil–3–il)metil)–1–(2,2–dimetilpropanoil)pirrolidin–3–il)metansulfonamida

[0452]

A) (2S,3S)–3–amino–2–(3–bromo–2–fluorobencil)pirrolidin–1–carboxilato de ter–butilo

Un racemato (848 mg) de cis–3–amino–2–(3–bromo–2–fluorobencil)pirrolidin–1–carboxilato de ter–butilo se resolvió por HPLC (columna: CHIRALPAK AD (AK001), 50 mmID×500 mmL, fabricado por Daicel Chemical Industries, fase móvil: hexano/etanol= 850/150) para dar el compuesto del título (352 mg) que tiene un tiempo de retención más corto.

MS: $[M+H–tBu]^+$ 316,9.

[0453]

B) (2S,3S)–2–(3–bromo–2–fluorobencil)–3–((metilsulfonil)amino)pirrolidin–1–carboxilato de ter–butilo

A una mezcla de (2S,3S)–3–amino–2–(3–bromo–2–fluorobencil)pirrolidin–1–carboxilato de ter–butilo (349 mg), TEA (189 mg) y THF (3,3 mL) se añadió cloruro de metansulfonilo (129 mg) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hr y la mezcla de reacción se vertió en agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con solución acuosa de hidrógeno–carbonato de sodio y salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio 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 (386 mg).

MS: $[M+H–Boc]^+$ 350,9.

[0454]

C) (2S,3S)–2–((2,3'–difluorobifenil–3–il)metil)–3–((metilsulfonil)amino)pirrolidin–1–carboxilato de ter–butilo

Una mezcla de (2S,3S)–2–(3–bromo–2–fluorobencil)–3–((metilsulfonil)amino)pirrolidin–1–carboxilato de ter–butilo (380 mg), ácido (3–fluorofenil)borónico (236 mg), XPhos Pd G3 (35,6 mg), solución acuosa 1 M de fosfato tripotásico (2,53 mL) y THF (9 mL) se agitó bajo atmósfera de argón a 70 ºC durante 1 hr. La mezcla se vertió en solución acuosa de hidrógeno–carbonato de sodio 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 se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para dar cristales. Los cristales se recolectaron por filtración y se lavaron con éter diisopropílico–hexano para dar el compuesto del título (353 mg).

MS: $[M–H]^-$ 465,0.

[0455]

D) N–((2S,3S)–2–((2,3'–difluorobifenil–3–il)metil)pirrolidin–3–il)metansulfonamida

A una mezcla de (2S,3S)–2–((2,3'–difluorobifenil–3–il)metil)–3–((metilsulfonil)amino)pirrolidin–1–carboxilato de ter–butilo (349 mg) y tolueno (3,8 mL) se añadió TFA (3,8 mL) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hr y se vertió en solución acuosa saturada de hidrógeno–carbonato de sodio bajo enfriamiento con hielo. La mezcla se alcalinizó a pH = 8 con carbonato de potasio y se extrajo con acetato de etilo–THF. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (NH, metanol/acetato de etilo) para dar el compuesto del título (283 mg).

MS: $[M+H]^+$ 367,2.

[0456]

E) N–((2S,3S)–2–((2,3'–difluorobifenil–3–il)metil)–1–(2,2–dimetilpropanoil)pirrolidin–3–il)metansulfonamida

A una mezcla de N–((2S,3S)–2–((2,3'–difluorobifenil–3–il)metil)pirrolidin–3–il)metansulfonamida (68 mg), TEA (75 mg) y THF (1,6 mL) se añadió cloruro de 2,2–dimetilpropanoílo (67,1 mg) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 hr, se añadió a solución acuosa de hidrógeno–carbonato de sodio y se extrajo con acetato de etilo–THF. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio 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 (68,9 mg).

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1,25 (9H, s), 1,95–2,04 (1H, m), 2,28–2,39 (1H, m), 2,53 (3H, s), 2,92–3,08 (2H, m), 3,64–3,71 (2H, m), 3,92–4,05 (1H, m), 4,65–4,75 (2H, m), 7,03–7,11 (1H, m), 7,15–7,26 (2H, m), 7,27–7,32 (2H, m), 7,36–7,45 (1H, m), 7,53 (1H, td, J = 7,1, 1,7 Hz).

[0457]

Ejemplo 350

N–((2S,3S)–1–(ciclobutilcarbonil)–2–((2,3'–difluorobifenil–3–il)metil)pirrolidin–3–il)metansulfonamida

A una mezcla de N–((2S,3S)–2–((2,3'–difluorobifenil–3–il)metil)pirrolidin–3–il)metansulfonamida (66 mg), TEA (54,7 mg) y THF (1,6 mL) se añadió cloruro de ciclobutancarbonilo (42,7 mg) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 hr, se añadió a solución acuosa de hidrógeno–carbonato de sodio y se extrajo con acetato de etilo–THF. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (metanol/acetato de etilo) para dar cristales. Los cristales se recolectaron por filtración y se lavaron con éter diisopropílico–hexano para dar el compuesto del título (49,9 mg).

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1,67–2,40 (8H, m), 2,57–3,22 (6H, m), 3,27–3,77 (2H, m), 3,94–4,08 (1H, m), 4,26–4,64 (1H, m), 4,75–4,83 (1H, m), 7,03–7,12 (1H, m), 7,14–7,24 (2H, m), 7,27–7,34 (2H, m), 7,36–7,50 (2H, m).

[0458]

Ejemplo 351

N–((2S,3S)–2–((2,3'–difluorobifenil–3–il)metil)–1–((1–metilciclopropil)carbonil)pirrolidin–3–il)metansulfonamida

A una solución de N–((2S,3S)–2–((2,3'–difluorobifenil–3–il)metil)pirrolidin–3–il)metansulfonamida (66 mg), ácido 1–metilciclopropancarboxílico (23,4 mg), DIPEA (46,6 mg) y DMF (1 mL) se añadió HATU (103 mg) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 hr, se añadió a solución acuosa de hidrógeno–carbonato de sodio y se extrajo con acetato de etilo–THF. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio 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 (54,5 mg).

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 0,46–0,61 (2H, m), 0,71–0,80 (1H, m), 0,94–1,03 (1H, m), 1,25 (3H, s), 1,88–2,02 (1H, m), 2,27–2,39 (1H, m), 2,70 (3H, s), 2,91–2,99 (1H, m), 3,05 (1H, dd, J = 14,2, 7,4 Hz), 3,58–3,76 (2H, m), 3,94–4,06 (1H, m), 4,66 (1H, q, J = 6,5 Hz), 4,77 (1H, dd, J = 9,3, 4,4 Hz), 7,03–7,11 (1H, m), 7,17 (1H, t, J = 7,8 Hz), 7,20–7,25 (1H, m), 7,27–7,44 (4H, m).

[0459]

Ejemplo 352

N–((2S,3S)–1–(azetidin–1–ilcarbonil)–2–((2,3'–difluorobifenil–3–il)metil)pirrolidin–3–il)metansulfonamida

A una mezcla de N–((2S,3S)–2–((2,3'–difluorobifenil–3–il)metil)pirrolidin–3–il)metansulfonamida (68 mg), DIPEA (48,0 mg) y THF (1,6 mL) se añadió bis(triclorometil)carbonato (44,1 mg) a 0 ºC. La mezcla se agitó a 0 ºC durante 20 min y la mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El residuo se diluyó con THF (1,6 mL) y azetidina (63,6 mg) se añadió a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a 70 ºC durante 20 min, se añadió a solución acuosa de hidrógeno–carbonato de sodio y se extrajo con acetato de etilo–THF. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (metanol/acetato de etilo) para dar el compuesto del título (40,0 mg).

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1,89–2,01 (1H, m), 2,13–2,26 (3H, m), 2,68 (3H, s), 2,90–2,99 (1H, m), 3,02–3,11 (1H, m), 3,24–3,41 (2H, m), 3,80–4,06 (5H, m), 4,53 (1H, q, J = 6,8 Hz), 4,64 (1H, dd, J = 9,1, 3,4 Hz), 7,03–7,11 (1H, m), 7,16–7,25 (2H, m), 7,27–7,33 (2H, m), 7,36–7,44 (2H, m).

[0460]

Ejemplo 364

N–((2S,3S)–1–(azetidin–1–ilcarbonil)–2–(bifenil–3–ilmetil)pirrolidin–3–il)etansulfonamida

[0461]

A) (2S,3S)–2–(3–bromobencil)–3–((etilsulfonil)amino)pirrolidin–1–carboxilato de ter–butilo

A una mezcla de (2S,3S)–3–amino–2–(3–bromobencil)pirrolidin–1–carboxilato de ter–butilo (3,2 g), TEA (1,37 g) y THF (50 mL) se añadió cloruro de etansulfonilo (1,39 g) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hr. La sustancia insoluble se removió por filtración y se lavó con acetato de etilo. El filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano). El aceite obtenido se cristalizó en acetato de etilo y se diluyó con hexano. El precipitado se recolectó por filtración para dar el compuesto del título (3,46 g).

MS: $[M+H–Boc]^+$ 347,2.

[0462]

B) (2S,3S)–2–(bifenil–3–ilmetil)–3–((etilsulfonil)amino)pirrolidin–1–carboxilato de ter–butilo

Una mezcla de (2S,3S)–2–(3–bromobencil)–3–((etilsulfonil)amino)pirrolidin–1–carboxilato de ter–butilo (1,0 g), ácido fenilborónico (0,409 g), XPhos Pd G3 (0,057 g), solución acuosa 1 M de fosfato tripotásico (6,71 mL) y THF (20 mL) se agitó a 70 ºC durante 1,5 hr. La mezcla se concentró. El residuo se dividió en acetato de etilo y agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con solución acuosa 1 M de

hidróxido de sodio y salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se cristalizó en acetato de etilo/hexano y el precipitado se recolectó por filtración para dar el compuesto del título (714 mg).

MS: $[M+H–Boc]^+$ 345,3.

[0463]

C) clorhidrato de N–((2S,3S)–2–(bifenil–3–ilmetil)pirrolidin–3–il)etansulfonamida

Una mezcla de (2S,3S)–2–(bifenil–3–ilmetil)–3–((etilsulfonil)amino)pirrolidin–1–carboxilato de ter–butilo (714 mg), solución 4 M de cloruro de hidrógeno/acetato de etilo (5 mL) y acetato de etilo (10 mL) se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla se diluyó con acetato de etilo y el precipitado se recolectó por filtración para dar el compuesto del título (576 mg).

MS: $[M+H]^+$ 345,3.

[0464]

D) N–((2S,3S)–1–(azetidin–1–ilcarbonil)–2–(bifenil–3–ilmetil)pirrolidin–3–il)etansulfonamida

Una mezcla de clorhidrato de N–((2S,3S)–2–(bifenil–3–ilmetil)pirrolidin–3–il)etansulfonamida (576 mg), DIPEA (391 mg) y THF (10 mL) se añadió gota a gota a una mezcla de bis(triclorometil)carbonato (359 mg) y THF (10 mL) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min y se concentró. El residuo se dividió en acetato de etilo y 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 magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se mezcló con THF (10 mL) y a la mezcla se añadió azetidina (432 mg) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 hr. Azetidina (432 mg) se añadió a la mezcla y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 min y se concentró. El residuo obtenido se dividió en acetato de etilo y ácido clorhídrico 1 M 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 se concentró a presión reducida. Los cristales obtenidos se recristalizaron en acetato de etilo/hexano para dar el compuesto del título (453 mg).

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1,18 (3H, t, J = 7,4 Hz), 1,75–1,92 (1H, m), 2,08–2,24 (3H, m), 2,73–2,97 (3H, m), 3,16–3,42 (3H, m), 3,80–3,97 (3H, m), 4,02 (2H, q, J = 8,0 Hz), 4,32 (1H, d, J = 8,3 Hz), 4,46–4,55 (1H, m), 7,27–7,49 (6H, m), 7,51 (1H, s), 7,55–7,62 (2H, m).

[0465]

Ejemplo 366

(2S,3S)–2–((3',5'–difluorobifenil–3–il)metil)–N,N–dimetil–3–((metilsulfonil)amino)pirrolidin–1–carboxamida

[0466]

A) (2S,3S)–2–((3',5'–difluorobifenil–3–il)metil)–3–((metilsulfonil)amino)pirrolidin–1–carboxilato de ter–butilo

Una mezcla de (2S,3S)–2–(3–bromobencil)–3–((metilsulfonil)amino)pirrolidin–1–carboxilato de ter–butilo (1,73 g), ácido (3,5–difluorofenil)borónico (0,947 g), carbonato de potasio (1,11 g), $(A–taPhos)_2PdCl_2$ (0,135 g), DME (20 mL) y agua (4 mL) se agitó a 70 ºC durante 2 hr. La mezcla se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (NH, acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto del título (1,74 g).

MS: $[M+Na]^+$ 489,3.

[0467]

B) clorhidrato de N–((2S,3S)–2–((3’,5’–difluorobifenil–3–il)metil)pirrolidin–3–il)metansulfonamida

Una mezcla de (2S,3S)–2–((3',5'–difluorobifenil–3–il)metil)–3–((metilsulfonil)amino)pirrolidin–1–carboxilato de ter–butilo (1,74 g), solución 4 M de cloruro de hidrógeno/CPME (18,7 mL) y metanol (10 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 2 hr. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El sólido obtenido se lavó con acetato de etilo para dar el compuesto del título (1,47 g).

MS: $[M+H]^+$ 367,2.

[0468]

C) (2S,3S)–2–((3',5'–difluorobifenil–3–il)metil)–N,N–dimetil–3–((metilsulfonil)amino)pirrolidin–1–carboxamida

A una mezcla de clorhidrato de N–((2S,3S)–2–((3',5'–difluorobifenil–3–il)metil)pirrolidin–3–il)metansulfonamida (1,47 g) y THF (20 mL) se añadieron TEA (1,29 g) y cloruro de dimetilcarbamoílo (0,589 g) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hr y a la mezcla se añadió salmuera saturada y la mezcla se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (NH, acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto del título (1,49 g).

^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 2,03–2,11 (2H, m), 2,63–2,72 (1H, m), 2,73 (3H, s), 2,85 (6H, s), 3,23–3,38 (2H, m), 3,56–3,65 (1H, m), 3,85–3,93 (1H, m), 4,41–4,50 (1H, m), 4,69 (1H, d, J = 8,6 Hz), 6,73–6,81 (1H, m), 7,06–7,15 (2H, m), 7,32–7,41 (3H, m), 7,49 (1H, s).

[0469]

Ejemplo 373

(2S,3S)–2–((2,3'–difluorobifenil–3–il)metil)–3–((etilsulfonil)amino)–N,N–dimetilpirrolidin–1–carboxamida

[0470]

A) (2S,3S)–2–(3–bromo–2–fluorobencil)–3–((etilsulfonil)amino)pirrolidin–1–carboxilato de ter–butilo

A una mezcla de (2S,3S)–3–amino–2–(3–bromo–2–fluorobencil)pirrolidin–1–carboxilato de ter–butilo (1,20 g), TEA (0,651 g), DMAP (0,118 g) y THF (11,5 mL) se añadió cloruro de etansulfonilo (0,620 g) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 hr, se vertió en agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con solución acuosa al 10% de ácido cítrico, solución acuosa de hidrógeno–carbonato de sodio y salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio 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 (1,43 g).

MS: $[M–H]^-$ 463,1.

[0471]

B) (2S,3S)–2–((2,3'–difluorobifenil–3–il)metil)–3–((etilsulfonil)amino)pirrolidin–1–carboxilato de ter–butilo

Una mezcla de (2S,3S)–2–(3–bromo–2–fluorobencil)–3–((etilsulfonil)amino)pirrolidin–1–carboxilato de ter–butilo (465 mg), ácido (3–fluorofenil)borónico (280 mg), XPhos Pd G3 (42,3 mg), solución acuosa 1 M de fosfato tripotásico (3,00 mL) y THF (11 mL) se agitó bajo atmósfera de argón a 70 ºC durante 1 hr. La mezcla de reacción se vertió en solución acuosa de hidrógeno–carbonato de sodio 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 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 (449 mg).

MS: $[M–H]^-$ 479,2.

[0472]

C) N–((2S,3S)–2–((2,3'–difluorobifenil–3–il)metil)pirrolidin–3–il)etansulfonamida

A una mezcla de (2S,3S)–2–((2,3'–difluorobifenil–3–il)metil)–3–((etilsulfonil)amino)pirrolidin–1–carboxilato de ter–butilo (444 mg) y tolueno (4,8 mL) se añadió TFA (4,8 mL) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hr y la solución de reacción se vertió en solución acuosa saturada de hidrógeno–carbonato de sodio bajo enfriamiento con hielo. La mezcla se alcalinizó a pH = 8 con carbonato de potasio y se extrajo con acetato de etilo/THF. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (NH, metanol/acetato de etilo) para dar el compuesto del título (341 mg).

MS: $[M+H]^+$ 381,2.

[0473]

D) cloruro de (2S,3S)–2–((2,3'–difluorobifenil–3–il)metil)–3–((etilsulfonil)amino)pirrolidin–1–carbonilo

A una mezcla de N–((2S,3S)–2–((2,3'–difluorobifenil–3–il)metil)pirrolidin–3–il)etansulfonamida (215 mg), DIPEA (146 mg) y THF (4,8 mL) se añadió bis(triclorometil)carbonato (134 mg) a 0 ºC. La mezcla se agitó a 0 ºC durante 10 min y luego a temperatura ambiente durante 10 min. La mezcla se vertió en agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se separó, se lavó con agua y salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano) y los cristales obtenidos se recolectaron por filtración y se lavaron con éter diisopropílico/hexano para dar el compuesto del título (223 mg).

MS: $[M–H]^–$ 441,1.

[0474]

E) (2S,3S)–2–((2,3'–difluorobifenil–3–il)metil)–3–((etilsulfonil)amino)–N,N–dimetilpirrolidin–1–carboxamida

A una mezcla de cloruro de (2S,3S)–2–((2,3'–difluorobifenil–3–il)metil)–3–((etilsulfonil)amino)pirrolidin–1–carbonilo (110 mg) y THF (1,9 mL) se añadió solución 2 M de dimetilamina/THF (0,373 mL) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min y luego a 70 ºC durante 10 min. La mezcla se vertió en solución acuosa de hidrógeno–carbonato de sodio y se extrajo con acetato de etilo/THF. La capa orgánica se separó, se lavó con agua y salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (metanol/acetato de etilo) para dar el compuesto del título (97,0 mg).

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1,27 (3H, t, J = 7,4 Hz), 2,06–2,20 (2H, m), 2,79 (6H, s), 2,81–2,95 (3H, m), 3,00–3,10 (1H, m), 3,28 (1H, ddd, J = 10,3, 8,4, 4,4 Hz), 3,62 (1H, dt, J = 10,3, 7,9 Hz), 3,88–3,98 (1H, m), 4,48–4,59 (2H, m), 7,02–7,10 (1H, m), 7,16 (1H, t, J = 7,6 Hz), 7,20–7,25 (1H, m), 7,26–7,31 (2H, m), 7,32–7,43 (2H, m).

[0475]

Ejemplo 387

N–((2S,3S)–2–((2,3'–difluorobifenil–3–il)metil)–1–(2–hidroxi–2–metilpropanoil)pirrolidin–3–il)metansulfonamida

A una mezcla de N–((2S,3S)–2–((2,3'–difluorobifenil–3–il)metil)pirrolidin–3–il)metansulfonamida (60 mg), ácido 2–hidroxi–2–metilpropanoico (22,2 mg), DIPEA (42,3 mg) y DMF (1 mL) se añadió HATU (93 mg) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 hr y la mezcla de reacción se vertió en solución acuosa de hidrógeno–carbonato de sodio y la mezcla se extrajo con acetato de etilo/THF. La capa orgánica se separó, se lavó con agua y salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (metanol/acetato de etilo) para dar el compuesto del título (63,8 mg).

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1,41 (3H, s), 1,43 (3H, s), 1,89–2,01 (1H, m), 2,29–2,41 (1H, m), 2,66 (3H, s), 2,91–3,00 (1H, m), 3,06–3,16 (1H, m), 3,68 (2H, brs), 3,84 (1H, brs), 3,97–4,10 (1H, m), 4,74 (2H, brs), 7,07 (1H, tdd, J = 8,4, 2,6, 1,0 Hz), 7,16–7,25 (2H, m), 7,26–7,33 (2H, m), 7,36–7,45 (2H, m).

[0476]

Ejemplo 389

N–((2S,3S)–2–((2,3'–difluorobifenil–3–il)metil)–1–(2–hidroxi–2–metilpropanoil)pirrolidin–3–il)etansulfonamida

A una mezcla de N–((2S,3S)–2–((2,3'–difluorobifenil–3–il)metil)pirrolidin–3–il)etansulfonamida (59 mg), ácido 2–hidroxi–2–metilpropanoico (21,0 mg), DIPEA (40,1

mg) y DMF (1 mL) se añadió HATU (88 mg) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 hr y la mezcla de reacción se vertió en solución acuosa de hidrógeno–carbonato de sodio y la mezcla se extrajo con acetato de etilo/THF. La capa orgánica se separó, se lavó con agua y salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (metanol/acetato de etilo) para dar el compuesto del título (62,4 mg).

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1,22 (3H, t, J = 7,4 Hz), 1,40 (3H, s), 1,42 (3H, s), 1,85–1,99 (1H, m), 2,28–2,41 (1H, m), 2,86 (2H, q, J = 7,4 Hz), 2,95 (1H, dd, J = 15,0, 3,9 Hz), 3,08–3,19 (1H, m), 3,67 (2H, brs), 3,83–4,06 (2H, m), 4,56 (1H, brs), 4,73 (1H, brs), 7,07 (1H, tdd, J = 8,4, 2,6, 1,0 Hz), 7,15–7,25 (2H, m), 7,27–7,32 (2H, m), 7,36–7,44 (2H, m).

[0477]

Ejemplo 395

N–((2S,3S)–1–(2–hidroxi–2–metilpropanoil)–2–((2,3',5'–trifluorobifenil–3–il)metil)pirrolidin–3–il)metansulfonamida

[0478]

A) (2S,3S)–3–((metilsulfonil)amino)–2–((2,3',5'–trifluorobifenil–3–il)metil)pirrolidin–1–carboxilato de ter–butilo

Una mezcla de (2S,3S)–2–(3–bromo–2–fluorobencil)–3–((metilsulfonil)amino)pirrolidin–1–carboxilato de ter–butilo (450 mg), ácido (3,5–difluorofenil)borónico (315 mg), XPhos Pd G3 (42,2 mg), solución acuosa 1 M de fosfato tripotásico (2,99 mL) y THF (11 mL) se agitó bajo atmósfera de argón a 70 ºC durante 1 hr. La mezcla de reacción se vertió en solución acuosa de hidrógeno–carbonato de sodio 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 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 (482 mg).

MS: $[M–H]^-$ 483,2.

[0479]

B) N–((2S,3S)–2–((2,3',5'–trifluorobifenil–3–il)metil)pirrolidin–3–il)metansulfonamida

A una mezcla de (2S,3S)–3–((metilsulfonil)amino)–2–((2,3',5'–trifluorobifenil–3–il)metil)pirrolidin–1–carboxilato de ter–butilo (477 mg) y tolueno (5,2 mL) se añadió TFA (5,2 mL) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hr y la mezcla de reacción se vertió en solución acuosa saturada de hidrógeno–carbonato de sodio bajo enfriamiento con hielo. La mezcla se alcalinizó a pH = 8 con carbonato de potasio y se extrajo con acetato de etilo/THF. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (NH, metanol/acetato de etilo) para dar el compuesto del título (339 mg).

MS: $[M+H]^+$ 385,2.

[0480]

C) N–((2S,3S)–1–(2–hidroxi–2–metilpropanoil)–2–((2,3',5'–trifluorobifenil–3–il)metil)pirrolidin–3–il)metansulfonamida

A una mezcla de N–((2S,3S)–2–((2,3',5'–trifluorobifenil–3–il)metil)pirrolidin–3–il)metansulfonamida (60 mg), ácido 2–hidroxi–2–metilpropanoico (21,1 mg), DIPEA (40,3 mg) y DMF (1 mL) se añadió HATU (89 mg) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 hr y la mezcla de reacción se vertió en solución acuosa de hidrógeno–carbonato de sodio y la mezcla se extrajo con acetato de etilo/THF. La capa orgánica se separó, se lavó con agua y salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (metanol/acetato de etilo) para dar el compuesto del título (63,1 mg).

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1,40 (3H, s), 1,42 (3H, s), 1,91–2,03 (1H, m), 2,30–2,42 (1H, m), 2,70 (3H, s), 2,89–2,97 (1H, m), 3,10 (1H, dd, J = 14,0, 8,0 Hz), 3,63–3,84 (3H, m), 3,96–

4,07 (1H, m), 4,68–4,84 (2H, m), 6,82 (1H, tt, J = 8,9, 2,3 Hz), 7,02–7,10 (2H, m), 7,19 (1H, t, J = 7,6 Hz), 7,26–7,31 (1H, m), 7,44 (1H, t, J = 6,7 Hz).

[0481]

Ejemplo 399

(2S,3S)–3–((etilsulfonil)amino)–N,N–dimetil–2–((2,3',5'–trifluorobifenil–3–il)metil)pirrolidin–1–carboxamida

[0482]

A) (2S,3S)–2–(3–bromo–2–fluorobencil)–3–((etilsulfonil)amino)–N,N–dimetilpirrolidin–1–carboxamida

A una mezcla de (2S,3S)–2–(3–bromo–2–fluorobencil)–3–((etilsulfonil)amino)pirrolidin–1–carboxilato de ter–butilo (340 mg) y MeOH (1 mL) se añadió solución 4 M de cloruro de hidrógeno/CPME (3,65 mL) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó durante 1 hr y la solución de reacción se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se mezcló con THF (4 mL). A la mezcla se añadieron TEA (739 mg) y cloruro de dimetilcarbamoílo (393 mg) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a 70 ºC durante 1 hr. A la mezcla de reacción se añadió salmuera saturada y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida. El sólido obtenido se lavó con acetato de etilo para dar el compuesto del título (327 mg).

MS: $[M+H]^+$ 436,2.

[0483]

B) (2S,3S)–3–((etilsulfonil)amino)–N,N–dimetil–2–((2,3',5'–trifluorobifenil–3–il)metil)pirrolidin–1–carboxamida

Una mezcla de (2S,3S)–2–(3–bromo–2–fluorobencil)–3–((etilsulfonil)amino)–N,N–dimetilpirrolidin–1–carboxamida (70,4 mg), ácido (3,5–difluorofenil)borónico (38,2 mg), XPhos Pd G3 (4,10 mg), solución acuosa 1 M de fosfato tripotásico (0,484 mL) y THF (2 mL) se agitó a 70 ºC durante 1,5 hr. A la mezcla se añadió solución acuosa saturada de

hidrógeno–carbonato de sodio y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (NH, acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto del título (62,0 mg).

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO–d_6) δ 1,20 (3H, t, J = 7,3 Hz), 1,82–1,98 (1H, m), 2,02–2,19 (1H, m), 2,58 (6H, s), 2,68 (1H, dd, J = 14,1, 9,2 Hz), 2,91 (1H, dd, J = 13,4, 5,7 Hz), 2,96–3,06 (2H, m), 3,07–3,18 (1H, m), 3,54–3,65 (1H, m), 3,76 (1H, t, J = 6,1 Hz), 4,35–4,47 (1H, m), 7,13–7,21 (1H, m), 7,23–7,32 (3H, m), 7,33–7,41 (2H, m), 7,51 (1H, d, J = 6,8 Hz).

[0484]

Ejemplo 402

N–((2S,3S)–1–isobutiril–2–((2,3',5'–trifluorobifenil–3–il)metil)pirrolidin–3–il)metansulfonamida

A una mezcla de N–((2S,3S)–2–((2,3',5'–trifluorobifenil–3–il)metil)pirrolidin–3–il)metansulfonamida (60 mg), TEA (47,4 mg) y THF (1,4 mL) se añadió cloruro de 2–metilpropanoílo (33,3 mg) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hr, se vertió en solución acuosa de hidrógeno–carbonato de sodio y se extrajo con acetato de etilo/THF. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (metanol/acetato de etilo) y el sólido obtenido se recolectó por filtración y se lavó con éter diisopropílico/hexano para dar el compuesto del título (56,7 mg).

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 0,56–1,12 (6H, m), 1,86–2,05 (1H, m), 2,31–2,43 (1H, m), 2,54–3,21 (6H, m), 3,42–3,79 (2H, m), 3,96–4,10 (1H, m), 4,36–4,68 (1H, m), 4,72–4,80 (1H, m), 6,77–6,86 (1H, m),6,98–7,53 (5H, m).

[0485]

Ejemplo 404

N–((2S,3S)–2–((3',5'–difluorobifenil–3–il)metil)–1–(2–hidroxi–2–metilpropanoil)pirrolidin–3–il)etansulfonamida

[0486]

A) (2S,3S)–2–((3',5'–difluorobifenil–3–il)metil)–3–((etilsulfonil)amino)pirrolidin–1–carboxilato de ter–butilo

Una mezcla de (2S,3S)–2–(3–bromobencil)–3–((etilsulfonil)amino)pirrolidin–1–carboxilato de ter–butilo (1,00 g), ácido (3,5–difluorofenil)borónico (0,529 g), XPhos Pd G3 (0,057 g), solución acuosa 1 M de fosfato tripotásico (6,71 mL) y THF (20 mL) se agitó a 70 ºC durante 2 hr. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, el residuo se diluyó con 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 magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (NH, acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto del título (1,08 g).

MS: $[M+H–Boc]^+$ 381,3.

[0487]

B) clorhidrato de N–((2S,3S)–2–((3’,5’–difluorobifenil–3–il)metil)pirrolidin–3–il)etansulfonamida

A una mezcla de (2S,3S)–2–((3',5'–difluorobifenil–3–il)metil)–3–((etilsulfonil)amino)pirrolidin–1–carboxilato de ter–butilo (1,10 g) y acetato de etilo (5 mL) se añadió solución 4 M de cloruro de hidrógeno/acetato de etilo (11,2 mL) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 hr y se concentró a presión reducida. El sólido obtenido se recolectó por filtración con acetato de etilo y se secó para dar el compuesto del título (875 mg).

MS: $[M+H]^+$ 381,3.

[0488]

C) N–((2S,3S)–2–((3',5'–difluorobifenil–3–il)metil)–1–(2–hidroxi–2–metilpropanoil)pirrolidin–3–il)etansulfonamida

A una mezcla de clorhidrato de N–((2S,3S)–2–((3',5'–difluorobifenil–3–il)metil)pirrolidin–3–il)etansulfonamida (100 mg), ácido 2–hidroxi–2–metilpropanoico (32,5 mg), DIPEA (62,0 mg) y DMF (1 mL) se añadió HATU (137 mg) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 hr, a la mezcla de reacción se añadió agua 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 se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (metanol/acetato de etilo) y se recristalizó en acetato de etilo/hexano para dar el compuesto del título (60,0 mg).

^{1}H RMN (300 MHz, DMSO–d_6) δ 0,99–1,33 (9H, m), 1,80–2,24 (2H, m), 2,61–3,21 (4H, m), 3,38–3,93 (3H, m), 4,31–4,52 (1H, m), 4,95–5,37 (1H, m), 7,20 (1H, tt, J = 9,3, 2,3 Hz), 7,30–7,54 (6H, m), 7,65 (1H, s).

[0489]

Ejemplo 417

N–((2S,3S)–2–((2,3'–difluorobifenil–3–il)metil)–1–(2–hidroxi–2–metilpropanoil)pirrolidin–3–il)–1–fluorometansulfonamida

[0490]

A) (2S,3S)–2–(3–bromo–2–fluorobencil)–3–(((fluorometil)sulfonil)amino)pirrolidin–1–carboxilato de ter–butilo

A una mezcla de (2S,3S)–3–amino–2–(3–bromo–2–fluorobencil)pirrolidin–1–carboxilato de ter–butilo (1,24 g), DIPEA (0,859 g) y THF (11 mL) se añadió cloruro de fluorometansulfonilo (0,484 g) a 0 ºC. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hr, se vertió en agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con solución acuosa de hidrógeno–carbonato de sodio y salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio 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 (1,49 g).

MS: $[M–H]^-$ 466,9.

[0491]

B) N–((2S,3S)–2–(3–bromo–2–fluorobencil)pirrolidin–3–il)–1–fluorometansulfonamida

A una mezcla de (2S,3S)–2–(3–bromo–2–fluorobencil)–3–(((fluorometil)sulfonil)amino)pirrolidin–1–carboxilato de ter–butilo (1,48 g) y tolueno (16 mL) se añadió TFA (16 mL) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hr y la solución de reacción se vertió en solución acuosa saturada de hidrógeno–carbonato de sodio bajo enfriamiento con hielo. La mezcla se alcalinizó a pH = 8 con carbonato de potasio y se extrajo con acetato de etilo/THF (3:1). La capa orgánica se lavó con agua y salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (NH, metanol/acetato de etilo) para dar el compuesto del título (1,09 g).

MS: $[M+H]^+$ 368,9.

[0492]

C) N–((2S,3S)–2–(3–bromo–2–fluorobencil)–1–(2–hidroxi–2–metilpropanoil)pirrolidin–3–il)–1–fluorometansulfonamida

A una mezcla de N–((2S,3S)–2–(3–bromo–2–fluorobencil)pirrolidin–3–il)–1–fluorometansulfonamida (556 mg), ácido 2–hidroxi–2–metilpropanoico (204 mg), DIPEA (389 mg) y DMF (10 mL) se añadió HATU (859 mg) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3,5 hr y la mezcla de reacción se vertió en solución acuosa de hidrógeno–carbonato de sodio y la mezcla se extrajo con acetato de etilo/THF. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. El sólido obtenido se recolectó por filtración y se lavó con éter diisopropílico para dar el compuesto del título (627 mg).

MS: $[M+H]^+$ 455,0.

[0493]

D) N–((2S,3S)–2–((2,3'–difluorobifenil–3–il)metil)–1–(2–hidroxi–2–metilpropanoil)pirrolidin–3–il)–1–fluorometansulfonamida

Una mezcla de N–((2S,3S)–2–(3–bromo–2–fluorobencil)–1–(2–hidroxi–2–metilpropanoil)pirrolidin–3–il)–1–fluorometansulfonamida (73 mg), ácido (3–fluorofenil)borónico (44,9 mg), XPhos Pd G3 (6,79 mg), solución acuosa 1 M de fosfato tripotásico (0,481 mL) y THF (1,6 mL) se agitó bajo atmósfera de argón a 70 ºC durante 1 hr. La mezcla de reacción se vertió en solución acuosa de hidrógeno–carbonato de sodio 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 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 (57,0 mg).

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1,42 (3H, s), 1,43 (3H, s), 1,85–2,02 (1H, m), 2,29–2,40 (1H, m), 2,95–3,04 (1H, m), 3,13 (1H, dd, J = 14,0, 8,0 Hz), 3,62–3,88 (3H, m), 4,03–4,12 (1H, m), 4,59–4,82 (2H, m), 4,85–5,06 (2H, m), 7,04–7,12 (1H, m), 7,17–7,25 (2H, m), 7,27–7,34 (2H, m), 7,36–7,45 (2H, m).

[0494]

Ejemplo 421

N–((2S,3S)–2–((3',5'–difluorobifenil–3–il)metil)–1–(2–hidroxi–2–metilpropanoil)pirrolidin–3–il)–1–fluorometansulfonamida

[0495]

A) (2S,3S)–2–(3–bromobencil)–3–(((fluorometil)sulfonil)amino)pirrolidin–1–carboxilato de ter–butilo

A una mezcla de (2S,3S)–3–amino–2–(3–bromobencil)pirrolidin–1–carboxilato de ter–butilo (1,22 g), DIPEA (0,888 g) y THF (12 mL) se añadió cloruro de fluorometansulfonilo (0,501 g) a 0 ºC. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 hr, se vertió en agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con

solución acuosa de hidrógeno–carbonato de sodio y salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio 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 (1,46 g).

MS: $[M+H–Boc]^+$ 350,9.

[0496]

B) N–((2S,3S)–2–(3–bromobencil)pirrolidin–3–il)–1–fluorometansulfonamida

A una mezcla de (2S,3S)–2–(3–bromobencil)–3–(((fluorometil)sulfonil)amino)pirrolidin–1–carboxilato de ter–butilo (1,45 g) y tolueno (15,5 mL) se añadió TFA (15,5 mL) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hr y la solución de reacción se vertió en solución acuosa saturada de hidrógeno–carbonato de sodio bajo enfriamiento con hielo. La mezcla se alcalinizó a pH = 8 con carbonato de potasio y se extrajo con acetato de etilo/THF. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (NH, metanol/acetato de etilo) para dar el compuesto del título (693 mg).

MS: $[M+H]^+$ 350,9.

[0497]

C) N–((2S,3S)–2–(3–bromobencil)–1–(2–hidroxi–2–metilpropanoil)pirrolidin–3–il)–1–fluorometansulfonamida

A una mezcla de N–((2S,3S)–2–(3–bromobencil)pirrolidin–3–il)–1–fluorometansulfonamida (692 mg), ácido 2–hidroxi–2–metilpropanoico (267 mg), DIPEA (509 mg) y DMF (13 mL) se añadió HATU (1,12 g) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3,5 hr y la mezcla de reacción se vertió en solución acuosa de hidrógeno–carbonato de sodio y la mezcla se extrajo con acetato de etilo/THF. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio 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 (788 mg).

MS: $[M+H]^+$ 437,0.

[0498]

D) N–((2S,3S)–2–((3',5'–difluorobifenil–3–il)metil)–1–(2–hidroxi–2–metilpropanoil)pirrolidin–3–il)–1–fluorometansulfonamida

Una mezcla de N–((2S,3S)–2–(3–bromobencil)–1–(2–hidroxi–2–metilpropanoil)pirrolidin–3–il)–1–fluorometansulfonamida (71 mg), ácido (3,5–difluorofenil)borónico (51,3 mg), XPhos Pd G3 (6,87 mg), solución acuosa 1 M de fosfato tripotásico (0,487 mL) y THF (1,6 mL) se agitó bajo atmósfera de argón a 70 ºC durante 1 hr. La mezcla de reacción se vertió en solución acuosa de hidrógeno–carbonato de sodio 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 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 (41,4 mg).

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1,43 (6H, brs), 1,83–1,99 (1H, m), 2,26–2,39 (1H, m), 2,98–3,19 (2H, m), 3,73 (3H, brs), 4,03–4,13 (1H, m), 4,55–5,04 (4H, m), 6,79 (1H, tt, J = 8,9, 2,3 Hz), 7,05–7,14 (2H, m), 7,31–7,51 (4H, m).

[0499]

Ejemplo 423

1–fluoro–N–((2S,3S)–1–(2–hidroxi–2–metilpropanoil)–2–((2,3',5'–trifluorobifenil–3–il)metil)pirrolidin–3–il)metansulfonamida

Una mezcla de N–((2S,3S)–2–(3–bromo–2–fluorobencil)–1–(2–hidroxi–2–metilpropanoil)pirrolidin–3–il)–1–fluorometansulfonamida (73 mg), ácido (3,5–difluorofenil)borónico (50,6 mg), XPhos Pd G3 (6,79 mg), solución acuosa 1 M de fosfato tripotásico (0,481 mL) y THF (1,6 mL) se agitó bajo atmósfera de argón a 70 ºC durante 1 hr. La mezcla de reacción se vertió en solución acuosa de hidrógeno–carbonato de sodio 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 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 (44,4 mg).

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1,41 (3H, s), 1,43 (3H, s), 1,89–2,03 (1H, m), 2,30–2,41 (1H, m), 2,93–3,01 (1H, m), 3,12 (1H, dd, J = 14,0, 7,6 Hz), 3,63–3,83 (3H, m), 4,02–4,13 (1H, m), 4,65–4,86 (2H, m), 4,87–5,08 (2H, m), 6,82 (1H, tt, J = 8,9, 2,5 Hz), 7,01–7,10 (2H, m), 7,21 (1H, t, J = 7,6 Hz), 7,27–7,32 (1H, m), 7,41–7,48 (1H, m).

[0500]

Ejemplo 424

1,1–difluoro–N–((2S,3S)–1–(2–hidroxi–2–metilpropanoil)–2–((2,3',5'–trifluorobifenil–3–il)metil)pirrolidin–3–il)metansulfonamida

[0501]

A) (2S,3S)–2–(3–bromo–2–fluorobencil)–3–(((difluorometil)sulfonil)amino)pirrolidin–1–carboxilato de ter–butilo

A una mezcla de (2S,3S)–3–amino–2–(3–bromo–2–fluorobencil)pirrolidin–1–carboxilato de ter–butilo (1,33 g), 2,6–di–ter–butilpiridina (1,50 g) y THF (11 mL) se añadió dicloruro de fluorometansulfonilo (1,07 g) a –78 ºC. La mezcla se agitó a 0 ºC durante 1 hr, se vertió en agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con solución acuosa de hidrógeno–carbonato de sodio y salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio 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 (955 mg).

MS: $[M–H]^-$ 484,9.

[0502]

B) N–((2S,3S)–2–(3–bromo–2–fluorobencil)pirrolidin–3–il)–1,1–difluorometansulfonamida

A una mezcla de (2S,3S)–2–(3–bromo–2–fluorobencil)–3–(((difluorometil)sulfonil)amino)pirrolidin–1–carboxilato de ter–butilo (949 mg) y tolueno (10,2 mL) se añadió TFA (10,2 mL) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hr y la solución de reacción se vertió en solución acuosa saturada de hidrógeno–carbonato de sodio bajo enfriamiento con hielo. La mezcla se alcalinizó a pH = 8 con carbonato de potasio y se extrajo con acetato de etilo/THF. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (NH, metanol/acetato de etilo) para dar el compuesto del título (643 mg).

MS: $[M+H]^+$ 386,9.

[0503]

C) N–((2S,3S)–2–(3–bromo–2–fluorobencil)–1–(2–hidroxi–2–metilpropanoil)pirrolidin–3–il)–1,1–difluorometansulfonamida

A una mezcla de N–((2S,3S)–2–(3–bromo–2–fluorobencil)pirrolidin–3–il)–1,1–difluorometansulfonamida (639 mg), ácido 2–hidroxi–2–metilpropanoico (223 mg), DIPEA (427 mg) y DMF (11 mL) se añadió HATU (941 mg) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3,5 hr y la mezcla de reacción se vertió en solución acuosa de hidrógeno–carbonato de sodio y la mezcla se extrajo con acetato de etilo/THF. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio 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 (702 mg).

MS: $[M+H]^+$ 473,0.

[0504]

D) 1,1–difluoro–N–((2S,3S)–1–(2–hidroxi–2–metilpropanoil)–2–((2,3',5'–trifluorobifenil–3–il)metil)pirrolidin–3–il)metansulfonamida

Una mezcla de N–((2S,3S)–2–(3–bromo–2–fluorobencil)–1–(2–hidroxi–2–metilpropanoil)pirrolidin–3–il)–1,1–difluorometansulfonamida (76 mg), ácido (3,5–difluorofenil)borónico (50,7 mg), XPhos Pd G3 (6,80 mg), solución acuosa 1 M de fosfato tripotásico (0,482 mL) y THF (1,6 mL) se agitó bajo atmósfera de argón a 70 ºC durante 1 hr. La mezcla de reacción se vertió en solución acuosa de hidrógeno–carbonato de sodio 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 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 (63,6 mg).

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1,42 (3H, s), 1,43 (3H, s), 1,88–2,03 (1H, m), 2,36–2,42 (1H, m), 2,94–3,02 (1H, m), 3,13 (1H, dd, J = 14,0, 7,8 Hz), 3,64–3,80 (3H, m), 4,11–4,22 (1H, m), 4,75 (1H, brs), 5,10 (1H, brs), 6,04 (1H, t, J = 54,0 Hz), 6,83 (1H, tt, J = 8,9, 2,3 Hz), 7,01–7,09 (2H, m), 7,21 (1H, t, J = 7,6 Hz), 7,26–7,32 (1H, m), 7,43 (1H, t, J = 6,4 Hz).

[0505]

Ejemplo 428

N–((2S,3S)–2–((3'–cloro–2,5'–difluorobifenil–3–il)metil)–1–(2–hidroxi–2–metilpropanoil)pirrolidin–3–il)metansulfonamida

[0506]

A) clorhidrato de N–((2S,3S)–2–(3–bromo–2–fluorobencil)pirrolidin–3–il)metansulfonamida

A (2S,3S)–2–(3–bromo–2–fluorobencil)–3–((metilsulfonil)amino)pirrolidin–1–carboxilato de ter–butilo (5 g) se añadió solución 4 M de cloruro de hidrógeno/acetato de etilo (22,2 mL) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 10 hr y la solución de reacción se concentró a presión reducida. El sólido obtenido se lavó con éter diisopropílico para dar el compuesto del título (4,11 g).

MS: $[M+H]^+$ 351,1.

[0507]

B) N–((2S,3S)–2–(3–bromo–2–fluorobencil)–1–(2–hidroxi–2–metilpropanoil)pirrolidin–3–il)metansulfonamida

A una mezcla de clorhidrato de N–((2S,3S)–2–(3–bromo–2–fluorobencil)pirrolidin–3–il)metansulfonamida (4,11 g), ácido 2–hidroxi–2–metilpropanoico (1,32 g) y DMF (40 mL) se añadieron HATU (4,84 g) y TEA (4,29 g) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente, a la mezcla de reacción se añadió solución acuosa saturada de hidrógeno–carbonato de sodio y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se separó, se lavó con agua y salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio 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 (3,30 g).

MS: $[M+H]^+$ 437,2.

[0508]

C) N–((2S,3S)–2–((3'–cloro–2,5'–difluorobifenil–3–il)metil)–1–(2–hidroxi–2–metilpropanoil)pirrolidin–3–il)metansulfonamida

Una mezcla de N–((2S,3S)–2–(3–bromo–2–fluorobencil)–1–(2–hidroxi–2–metilpropanoil)pirrolidin–3–il)metansulfonamida (70 mg), ácido (3–cloro–5–fluorofenil)borónico (41,9 mg), XPhos Pd G3 (4,06 mg), solución acuosa 1 M de fosfato tripotásico (0,480 mL) y THF (2 mL) se agitó a 70 ºC durante 1 hr. La mezcla de reacción se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (NH, acetato de etilo/hexano) y luego se purificó por HPLC (C18, fase móvil: agua/acetonitrilo (con contenido del 0,1% de TFA)). A la fracción obtenida se añadió 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 magnesio anhidro y se concentró a presión reducida para dar el compuesto del título (19 mg).

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO–d_6) δ 1,01–1,27 (6H, m), 1,96–2,06 (1H, m), 2,08–2,25 (1H, m), 2,55–2,73 (1H, m), 2,91 (3H, s), 2,95–3,12 (1H, m), 3,42–3,98 (3H, m), 4,56–4,71 (1H, m), 4,92–5,39 (1H, m), 7,05–7,20 (1H, m), 7,29–7,53 (6H, m).

[0509]

Ejemplo 431

N–((2S,3S)–2–((3'–cloro–2–fluorobifenil–3–il)metil)–1–(2–hidroxi–2–metilpropanoil)pirrolidin–3–il)etansulfonamida

[0510]

A) clorhidrato de N–((2S,3S)–2–(3–bromo–2–fluorobencil)pirrolidin–3–il)etansulfonamida

A (2S,3S)–2–(3–bromo–2–fluorobencil)–3–((etilsulfonil)amino)pirrolidin–1–carboxilato de ter–butilo (847 mg) se añadió solución 4 M de cloruro de hidrógeno/acetato de etilo (8 mL) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hr y la mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El sólido obtenido se lavó con acetato de etilo para dar el compuesto del título (527 mg).

MS: $[M+H]^+$ 364,9.

[0511]

B) N–((2S,3S)–2–(3–bromo–2–fluorobencil)–1–(2–hidroxi–2–metilpropanoil)pirrolidin–3–il)etansulfonamida

A una mezcla de clorhidrato de N–((2S,3S)–2–(3–bromo–2–fluorobencil)pirrolidin–3–il)etansulfonamida (727 mg), ácido 2–hidroxi–2–metilpropanoico (227 mg) y DMF (5 mL) se añadieron HATU (1,03 g) y TEA (549 mg) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 hr, a la mezcla de reacción se añadió solución acuosa saturada de hidrógeno–carbonato de sodio y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se separó, se lavó con agua y salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio 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 (569 mg).

MS: $[M+H]^+$ 451,0.

[0512]

C) N–((2S,3S)–2–((3'–cloro–2–fluorobifenil–3–il)metil)–1–(2–hidroxi–2–metilpropanoil)pirrolidin–3–il)etansulfonamida

Una mezcla de N–((2S,3S)–2–(3–bromo–2–fluorobencil)–1–(2–hidroxi–2–metilpropanoil)pirrolidin–3–il)etansulfonamida (60 mg), ácido (3–clorofenil)borónico (31,2 mg), XPhos Pd G3 (3,38 mg), solución acuosa 1 M de fosfato tripotásico (0,399 mL) y THF (2 mL) se agitó a 70 ºC durante 1 hr. La mezcla de reacción se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (NH, acetato de etilo/hexano) y luego se purificó por HPLC (C18, fase móvil: agua/acetonitrilo (con contenido del 0,1% de TFA)). A la fracción obtenida se añadió 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 magnesio anhidro y se concentró a presión reducida para dar el compuesto del título (38 mg).

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO–d_6) δ 1,03–1,17 (6H, m), 1,18–1,23 (3H, m), 1,99–2,23 (2H, m), 2,54–2,67 (1H, m), 2,95–3,11 (3H, m), 3,62–3,83 (2H, m), 3,84–3,98 (1H, m), 4,53–4,73 (1H, m), 4,89–5,04 (1H, m), 7,07–7,17 (1H, m), 7,26–7,39 (2H, m), 7,41–7,52 (4H, m), 7,54–7,62 (1H, m).

[0513]

Ejemplo 435

N–((2S,3S)–1–(2–hidroxi–2–metilpropanoil)–2–((2,3',5'–trifluorobifenil–3–il)metil)pirrolidin–3–il)etansulfonamida

Una mezcla de N–((2S,3S)–2–(3–bromo–2–fluorobencil)–1–(2–hidroxi–2–metilpropanoil)pirrolidin–3–il)etansulfonamida (70 mg), ácido (3,5–difluorofenil)borónico (36,7 mg), XPhos Pd G3 (3,94 mg), solución acuosa 1 M de fosfato tripotásico (0,465 mL) y

THF (3 mL) se agitó a 70 ºC durante 1,5 hr. La mezcla de reacción se dividió en acetato de etilo y agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con solución acuosa de hidrógeno–carbonato de sodio y salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (NH, metanol/acetato de etilo). El sólido obtenido se recristalizó en acetato de etilo/hexano/agua para dar el compuesto del título (65,9 mg).

^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1,24 (3H, t, J = 7,3 Hz), 1,39 (3H, s), 1,41 (3H, s), 1,87–2,01 (1H, m), 2,28–2,43 (1H, m), 2,79–2,98 (3H, m), 3,05–3,18 (1H, m), 3,68 (2H, brs), 3,83 (1H, brs), 3,90–4,05 (1H, m), 4,50–4,63 (1H, m), 4,75 (1H, brs), 6,74–6,90 (1H, m), 6,98–7,11 (2H, m), 7,14–7,22 (1H, m), 7,24–7,32 (1H, m), 7,36–7,47 (1H, m).

[0514]

Ejemplo 437

N–((2S,3S)–2–((3'–cloro–2,5'–difluorobifenil–3–il)metil)–1–(2–hidroxi–2–metilpropanoil)pirrolidin–3–il)etansulfonamida

Una mezcla de N–((2S,3S)–2–(3–bromo–2–fluorobencil)–1–(2–hidroxi–2–metilpropanoil)pirrolidin–3–il)etansulfonamida (70 mg), ácido (3–cloro–5–fluorofenil)borónico (40,6 mg), XPhos Pd G3 (3,94 mg), solución acuosa 1 M de fosfato tripotásico (0,465 mL) y THF (3 mL) se agitó a 70 ºC durante 2,5 hr. La mezcla de reacción se dividió en acetato de etilo y agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con solución acuosa de hidrógeno–carbonato de sodio y salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (NH, metanol/acetato de etilo). El sólido obtenido se recristalizó en acetato de etilo/hexano/agua para dar el compuesto del título (10 mg).

^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1,24 (3H, t, J = 6,8 Hz), 1,40 (3H, s), 1,41 (3H, brs), 1,82–2,04 (1H, m), 2,25–2,44 (1H, m), 2,77–3,01 (3H, m), 3,05–3,23 (1H, m), 3,68 (2H, brs), 3,81 (1H,

brs), 3,90–4,08 (1H, m), 4,39–4,58 (1H, m), 4,75 (1H, brs), 7,04–7,22 (3H, m), 7,23–7,35 (2H, m), 7,37–7,47 (1H, m).

[0515]

Ejemplo 439

N–((2S,3S)–1–(2–hidroxi–2–metilpropanoil)–2–((2,3',5'–trifluorobifenil–3–il)metil)pirrolidin–3–il)ciclopropansulfonamida

[0516]

A) (2S,3S)–2–(3–bromo–2–fluorobencil)–3–((ciclopropilsulfonil)amino)pirrolidin–1–carboxilato de ter–butilo

A una mezcla de (2S,3S)–3–amino–2–(3–bromo–2–fluorobencil)pirrolidin–1–carboxilato de ter–butilo (1 g), TEA (0,542 g), DMAP (0,327 g) y THF (10 mL) se añadió cloruro de ciclopropansulfonilo (0,753 g) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a 50 ºC durante 3,5 hr y a la mezcla de reacción se añadió acetato de etilo. La sustancia insoluble se removió por filtración y el filtrado 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 (1,2 g).

MS: $[M+H–Boc]^+$ 377,1.

[0517]

B) clorhidrato de N–((2S,3S)–2–(3–bromo–2–fluorobencil)pirrolidin–3–il)ciclopropansulfonamida

A (2S,3S)–2–(3–bromo–2–fluorobencil)–3–((ciclopropilsulfonil)amino)pirrolidin–1–carboxilato de ter–butilo (722 mg) se añadió solución 4 M de cloruro de hidrógeno/acetato de etilo (7,56 mL) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 hr y se concentró a presión reducida. El residuo se lavó con éter diisopropílico para dar el compuesto del título (617 mg).

MS: $[M+H]^+$ 377,1.

[0518]

C) N–((2S,3S)–2–(3–bromo–2–fluorobencil)–1–(2–hidroxi–2–metilpropanoil)pirrolidin–3–il)ciclopropansulfonamida

A una mezcla de clorhidrato de N–((2S,3S)–2–(3–bromo–2–fluorobencil)pirrolidin–3–il)ciclopropansulfonamida (607 mg), ácido 2–hidroxi–2–metilpropanoico (183 mg) y DMF (10 mL) se añadieron HATU (837 mg) y TEA (445 mg) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 hr, a la mezcla de reacción se añadió solución acuosa saturada de hidrógeno–carbonato de sodio y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se separó, se lavó con agua y salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio 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 (527 mg).

MS: $[M+H]^+$ 463,1.

[0519]

D) N–((2S,3S)–1–(2–hidroxi–2–metilpropanoil)–2–((2,3',5'–trifluorobifenil–3–il)metil)pirrolidin–3–il)ciclopropansulfonamida

Una mezcla de N–((2S,3S)–2–(3–bromo–2–fluorobencil)–1–(2–hidroxi–2–metilpropanoil)pirrolidin–3–il)ciclopropansulfonamida (73,3 mg), ácido (3,5–difluorofenil)borónico (37,5 mg), XPhos Pd G3 (4,02 mg), solución acuosa 1 M de fosfato tripotásico (0,475 mL) y THF (3 mL) se agitó a 70 ºC durante 1,5 hr. La mezcla de reacción se dividió en acetato de etilo y agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con solución acuosa de hidrógeno–carbonato de sodio y salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (NH, acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto del título (35,8 mg).

^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 0,83–0,98 (2H, m), 1,10 (2H, brs), 1,38 (3H, brs), 1,40 (3H, brs), 1,93–2,14 (2H, m), 2,25–2,45 (1H, m), 2,80–2,99 (1H, m), 3,05–3,23 (1H, m), 3,71 (2H, brs),

3,86 (1H, brs), 3,95–4,06 (1H, m), 4,78 (1H, brs), 4,96 (1H, d, J = 7,1 Hz), 6,81 (1H, t, J = 8,4 Hz), 6,99–7,11 (2H, m), 7,12–7,20 (1H, m), 7,22–7,31 (1H, m), 7,40 (1H, brs).

[0520]

Ejemplo 362

N–((2S,3S)–1–(azetidin–1–ilcarbonil)–2–((3',5'–difluorobifenil–3–il)metil)pirrolidin–3–il)etansulfonamida

[0521]

A) cloruro de (2S,3S)–2–((3',5'–difluoro[bifenil]–3–il)metil)–3–((etilsulfonil)amino)pirrolidin–1–carbonilo

A una mezcla de clorhidrato de N–((2S,3S)–2–((3',5'–difluorobifenil–3–il)metil)pirrolidin–3–il)etansulfonamida (1,0 g), DIPEA (0,620 g) y THF (30 mL) se añadió bis(triclorometil)carbonato (0,569 g) en THF (5 mL) a 0 ºC. Después de agitar a 0 ºC durante 10 min, la mezcla se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó durante 3 hr. La mezcla se concentró al vacío. El residuo se trituró con acetato de etilo y la sustancia insoluble se removió por filtración. El filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto del título (1,06 g).

MS: $[M–H]^-$ 441,2.

[0522]

B) N–((2S,3S)–1–(azetidin–1–ilcarbonil)–2–((3',5'–difluorobifenil–3–il)metil)pirrolidin–3–il)etansulfonamida

A una mezcla de cloruro de (2S,3S)–2–((3',5'–difluoro[bifenil]–3–il)metil)–3–((etilsulfonil)amino)pirrolidin–1–carbonilo (500 mg), azetidina (129 mg) y THF (10 mL) se añadió TEA (343 mg) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 hr, luego se diluyó con THF y la sustancia insoluble se removió por filtración. El filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel

de sílice (metanol/acetato de etilo) y se recristalizó en acetato de etilo/hexano para dar el compuesto del título (380 mg).

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1,18–1,28 (3H, m), 1,75–1,90 (1H, m), 2,08–2,25 (3H, m), 2,81–2,99 (3H, m), 3,16 (1H, dd, J = 14,0, 4,9 Hz), 3,26–3,43 (2H, m), 3,80–4,08 (5H, m), 4,36 (1H, d, J = 8,7 Hz), 4,43–4,53 (1H, m), 6,78 (1H, tt, J = 8,9, 2,3 Hz), 7,07–7,17 (2H, m), 7,31–7,43 (3H, m), 7,46–7,50 (1H, m).

[0523]

Ejemplo 372

N–((2S,3S)–1–(azetidin–1–ilcarbonil)–2–((2,3'–difluorobifenil–3–il)metil)pirrolidin–3–il)etansulfonamida

Azetidina (244 mg) se añadió a una mezcla agitada de cloruro de (2S,3S)–2–((2,3'–difluorobifenil–3–il)metil)–3–((etilsulfonil)amino)pirrolidin–1–carbonilo (632 mg) y THF (6 mL) a temperatura ambiente. Después de agitar durante 30 min, la mezcla de reacción se concentró al vacío. El residuo se diluyó con acetato de etilo, se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El sólido obtenido se cristalizó en acetato de etilo/etanol para dar el compuesto del título (416 mg).

^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1,23 (3H, t, J = 7,4 Hz), 1,82–1,97 (1H, m), 2,08–2,30 (3H, m), 2,78–2,91 (2H, m), 2,92–3,06 (2H, m), 3,22–3,40 (2H, m), 3,74–4,02 (5H, m), 4,46–4,61 (2H, m), 7,03–7,11 (1H, m), 7,14–7,25 (2H, m), 7,26–7,44 (4H, m).

[0524]

Ejemplo 377

(2S,3S)–2–((2,3'–difluorobifenil–3–il)metil)–3–((dimetilsulfamoil)amino)–N,N–dimetilpirrolidin–1–carboxamida

[0525]

A) (2S,3S)–2–(3–bromo–2–fluorobencil)–3–((dimetilsulfamoil)amino)pirrolidin–1–carboxilato de ter–butilo

Cloruro de dimetilsulfamoílo (2,31 g) se añadió a una mezcla de (2S,3S)–3–amino–2–(3–bromo–2–fluorobencil)pirrolidin–1–carboxilato de ter–butilo (2,5 g), TEA (1,36 g), DMAP (0,982 g) y THF (25 mL) a temperatura ambiente. Después de agitar a 50 ºC durante 4 hr, la mezcla de reacción se vertió en agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto del título (2,4 g).

MS: $[M+H–Boc]^+$ 380,0.

[0526]

B) clorhidrato de diamida N'–((2S,3S)–2–(3–bromo–2–fluorobencil)pirrolidin–3–il)–N,N–dimetilsulfúrica

Una mezcla de (2S,3S)–2–(3–bromo–2–fluorobencil)–3–((dimetilsulfamoil)amino)pirrolidin–1–carboxilato de ter–butilo (2,4 g) y solución 4 M de cloruro de hidrógeno/acetato de etilo (12,5 mL) se agitó a temperatura ambiente bajo una atmósfera seca (tubo de $CaCl_2$) durante la noche. La mezcla se concentró al vacío. El residuo se lavó con éter diisopropílico para dar el compuesto del título (1,78 g).

MS: $[M+H]^+$ 379,9.

[0527]

C) (2S,3S)–2–(3–bromo–2–fluorobencil)–3–((dimetilsulfamoil)amino)–N,N–dimetilpirrolidin–1–carboxamida

A una mezcla de clorhidrato de diamida N'–((2S,3S)–2–(3–bromo–2–fluorobencil)pirrolidin–3–il)–N,N–dimetilsulfúrica (1,78 g), TEA (4,32 g) y THF (20 mL) se añadió cloruro de dimetilcarbamoílo (2,30 g) a temperatura ambiente. La mezcla se calentó a reflujo durante 3 hr. La mezcla se inactivó con solución acuosa saturada de hidrógeno–carbonato de sodio y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se

concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (NH, acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto del título (1,9 g).

MS: $[M+H]^+$ 451,0.

[0528]

D) (2S,3S)–2–((2,3'–difluorobifenil–3–il)metil)–3–((dimetilsulfamoil)amino)–N,N–dimetilpirrolidin–1–carboxamida

Una mezcla de (2S,3S)–2–(3–bromo–2–fluorobencil)–3–((dimetilsulfamoil)amino)–N,N–dimetilpirrolidin–1–carboxamida (600 mg), ácido (3–fluorofenil)borónico (242 mg), XPhos Pd G3 (16,9 mg), solución acuosa 1 M de fosfato tripotásico (3,99 mL) y THF (6 mL) se agitó a 70 ºC durante 1 hr. La fase acuosa se removió y la capa orgánica se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (NH, acetato de etilo/hexano) y el sólido resultante se cristalizó en acetato de etilo/hexano para dar el compuesto del título (562 mg).

^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 2,03–2,23 (2H, m), 2,73 (6H, s), 2,76 (6H, s), 2,85–2,93 (1H, m), 2,94–3,03 (1H, m), 3,20–3,32 (1H, m), 3,53–3,67 (1H, m), 3,81–3,92 (1H, m), 4,48 (1H, d, J = 8,1 Hz), 4,54–4,62 (1H, m), 7,01–7,08 (1H, m), 7,12–7,18 (1H, m), 7,20–7,26 (2H, m), 7,27–7,43 (3H, m).

[0529]

Ejemplo 407

(2S,3S)–2–(bifenil–3–ilmetil)–3–((etilsulfonil)amino)–N–metoxi–N–metilpirrolidin–1–carboxamida

A una mezcla agitada de clorhidrato de N–((2S,3S)–2–(bifenil–3–ilmetil)pirrolidin–3–il)etansulfonamida (293 mg), DIPEA (298 mg) y THF (3 mL) se añadió cloruro de metoxi(metil)carbamoílo (143 mg) a temperatura ambiente. Después de 15 min, la mezcla de reacción se concentró al vacío. El residuo se diluyó con acetato de etilo, se lavó con salmuera saturada y se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de

etilo/hexano) y se recristalizó en acetato de etilo/hexano para dar el compuesto del título (302 mg).

^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1,19 (3H, t, J = 7,4 Hz), 1,83–1,94 (1H, m), 2,06–2,23 (1H, m), 2,72–2,94 (3H, m), 2,98 (3H, s), 3,17–3,27 (1H, m), 3,42–3,52 (1H, m), 3,55 (3H, s), 3,60–3,70 (1H, m), 3,86–4,02 (1H, m), 4,40 (1H, d, J = 8,8 Hz), 4,52–4,68 (1H, m), 7,27–7,62 (9H, m).

[0530]

Ejemplo 441

N–{(2S,3S)–1–(oxetan–2–carbonil)–2–[(2,3',5'–trifluoro[1,1'–bifenil]–3–il)metil]pirrolidin–3–il}metansulfonamida

[0531]

A) N–((2S,3S)–2–(3–bromo–2–fluorobencil)–1–(oxetan–2–ilcarbonil)pirrolidin–3–il)metansulfonamida

HATU (374 mg) se añadió a una mezcla de clorhidrato de N–((2S,3S)–2–(3–bromo–2–fluorobencil)pirrolidin–3–il)metansulfonamida (318 mg), ácido oxetan–2–carboxílico (100 mg), TEA (415 mg) y DMF (6 mL) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. La mezcla se inactivó con solución acuosa saturada de hidrógeno–carbonato de sodio y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (metanol/acetato de etilo). El sólido se cristalizó en acetato de etilo/éter diisopropílico/hexano para dar el compuesto del título (244 mg)

MS: $[M+H]^+$ 435,2.

[0532]

B) N–{(2S,3S)–1–(oxetan–2–carbonil)–2–[(2,3',5'–trifluoro[1,1'–bifenil]–3–il)metil]pirrolidin–3–il}metansulfonamida

Una mezcla de N–((2S,3S)–2–(3–bromo–2–fluorobencil)–1–(oxetan–2–ilcarbonil)pirrolidin–3–il)metansulfonamida (76,5 mg), ácido (3,5–difluorofenil)borónico (41,6 mg), Xphos Pd G3 (4,46 mg), solución acuosa 1 M de fosfato tripotásico (0,527 mL) y THF (3 mL) se agitó a 70 ºC durante 1,5 hr. La mezcla se dividió en acetato de etilo y agua y se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con solución acuosa de hidrógeno–carbonato de sodio y salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró y se concentró al vacío para dar un sólido. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (NH, metanol/acetato de etilo) para dar el compuesto del título (42,4 mg).

^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1,82–1,98 (1H, m), 2,25–2,63 (2H, m), 2,69–3,03 (5H, m), 3,06–3,16 (1H, m), 3,25–3,81 (2H, m), 3,93–4,58 (3H, m), 4,62–5,25 (3H, m), 6,76–7,55 (6H, m).

[0533]

Ejemplo 450

N–[(2S,3S)–2–[(2,3'–difluoro[1,1'–bifenil]–3–il)metil]–1–(2–hidroxi–2–metilpropanoil)pirrolidin–3–il]–1–fluorociclopropan–1–sulfonamida

[0534]

A) (2S,3S)–3–((ciclopropilsulfonil)amino)–2–((2,3'–difluoro[bifenil]–3–il)metil)pirrolidin–1–carboxilato de ter–butilo

Una mezcla de (2S,3S)–2–(3–bromo–2–fluorobencil)–3–((ciclopropilsulfonil)amino)pirrolidin–1–carboxilato de ter–butilo (1,17 g), ácido (3–fluorofenil)borónico (0,514 g), XPhos Pd G3 (0,207 g), solución acuosa 1 M de fosfato tripotásico (7,35 mL) y THF (10 mL) se agitó a 70 ºC durante 1 hr. La mezcla se vertió en agua a temperatura ambiente y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (NH, acetato de etilo/Hexano) para dar el compuesto del título (1,02 g).

MS: $[M+H–Boc]^+$ 393,1.

[0535]

B) (2S,3S)–2–((2,3'–difluoro[bifenil]–3–il)metil)–3–(((1–fluorociclopropil)sulfonil)amino)pirrolidin–1–carboxilato de ter–butilo

A una mezcla de (2S,3S)–3–((ciclopropilsulfonil)amino)–2–((2,3'–difluoro[bifenil]–3–il)metil)pirrolidin–1–carboxilato de ter–butilo (156 mg) y THF (3 mL) se añadió solución 2,6 M de n–butil–litio/hexano (0,268 mL) gota a gota a –78 ºC. Después de agitar a –78 ºC durante 1 hr, una solución de N–fluoro–N–(fenilsulfonil)bencensulfonamida (120 mg) en THF (1 mL) se añadió gota a gota a la mezcla de reacción. La mezcla se agitó a 0 ºC bajo atmósfera de nitrógeno durante 1 hr y luego a temperatura ambiente durante 2 hr. La mezcla se inactivó con solución acuosa saturada de cloruro de amonio y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se separó, se lavó con agua y salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto del título (81,9 mg).

MS: $[M+H–Boc]^+$ 411,3.

[0536]

C) clorhidrato de N–((2S,3S)–2–((2,3'–difluoro[bifenil]–3–il)metil)pirrolidin–3–il)–1–fluorociclopropansulfonamida

A una mezcla de (2S,3S)–2–((2,3'–difluoro[bifenil]–3–il)metil)–3–(((1–fluorociclopropil)sulfonil)amino)pirrolidin–1–carboxilato de ter–butilo (81,9 mg) y acetato de etilo (0,5 mL) se añadió solución 4 M de cloruro de hidrógeno/acetato de etilo (0,802 mL) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se concentró al vacío para dar el compuesto del título (57,0 mg).

MS: $[M+H]^+$ 411,3.

[0537]

D) N–[(2S,3S)–2–[(2,3'–difluoro[1,1'–bifenil]–3–il)metil]–1–(2–hidroxi–2–metilpropanoil)pirrolidin–3–il]–1–fluorociclopropan–1–sulfonamida

Una mezcla de clorhidrato de N–((2S,3S)–2–((2,3'–difluoro[bifenil]–3–il)metil)pirrolidin–3–il)–1–fluorociclopropansulfonamida (447 mg), DIPEA (1,29 g) y THF (5 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. A la suspensión se añadió gota a gota acetato de 1–cloro–2–metil–1–oxopropan–2–ilo (198 mg) a 0 ºC y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 1 hr. A la mezcla se añadieron agua (2 mL) y solución acuosa 4 M de hidróxido de litio (2,00 mL) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se diluyó con salmuera saturada y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se separó, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (NH, acetato de etilo/hexano) y luego HPLC preparativa (C18, fase móvil: agua/acetonitrilo (con contenido del 0,1% de TFA)). La fracción deseada se neutralizó con solución acuosa saturada de hidrógeno–carbonato de sodio y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se separó, se lavó con agua y salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró al vacío. El sólido se cristalizó en etanol/agua para dar el compuesto del título (140 mg).

^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1,14–1,52 (10H, m), 1,79–2,03 (1H, m), 2,28–2,42 (1H, m), 2,91–3,04 (1H, m), 3,11–3,26 (1H, m), 3,52–3,95 (3H, m), 4,07–4,24 (1H, m), 4,69–5,06 (2H, m), 7,03–7,10 (1H, m), 7,15–7,25 (2H, m), 7,27–7,44 (4H, m).

[0538]

Ejemplo 456

N–{(2S,3S)–1–(azetidin–1–carbonil)–2–[(2–fluoro[1,1'–bifenil]–3–il)metil]pirrolidin–3–il}etansulfonamida

[0539]

A) clorhidrato de N–((2S,3S)–2–((2–fluoro[bifenil]–3–il)metil)pirrolidin–3–il)etansulfonamida

Una mezcla de (2S,3S)–2–(3–bromo–2–fluorobencil)–3–((etilsulfonil)amino)pirrolidin–1–carboxilato de ter–butilo (0,698 g), ácido fenilborónico (0,238 g), XPhos Pd G3 (0,019 g), solución acuosa 2 M de fosfato tripotásico (2,25 mL) y THF (3 mL) se agitó a 70 ºC durante 1 hr. La fase acuosa se removió y la capa orgánica se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (NH, acetato de etilo/hexano) para dar un sólido. Una solución 4 M de cloruro de hidrógeno/acetato de etilo (7,50 mL) se añadió a una mezcla agitada del sólido (694 mg) y acetato de etilo (2 mL) a temperatura ambiente. Después de 18 hr, la mezcla de reacción se concentró al vacío y el sólido resultante se recolectó por filtración para dar el compuesto del título (568 mg).

MS: $[M+H]^+$ 363,3.

[0540]

B) N–{(2S,3S)–1–(azetidin–1–carbonil)–2–[(2–fluoro[1,1'–bifenil]–3–il)metil]pirrolidin–3–il}etansulfonamida

A una mezcla agitada de clorhidrato de N–((2S,3S)–2–((2–fluoro[bifenil]–3–il)metil)pirrolidin–3–il)etansulfonamida (568 mg), bis(triclorometil)carbonato (254 mg) y THF (6 mL) se añadió DIPEA (368 mg) a 0 ºC. Después de agitar a temperatura ambiente durante 30 min, la mezcla de reacción se concentró al vacío. El residuo se diluyó con acetato de etilo, se lavó con salmuera saturada y se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para dar un aceite. Azetidina (243 mg) se añadió a una mezcla agitada del aceite (603 mg) y THF (7 mL) a temperatura ambiente. Después de agitar durante 30 min, la mezcla de reacción se concentró al vacío. El residuo se diluyó con acetato de etilo, se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El sólido obtenido se cristalizó en hexano/etanol para dar el compuesto del título (516 mg).

^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1,21 (3H, t, J = 7,4 Hz), 1,82–1,96 (1H, m), 2,06–2,28 (3H, m), 2,76–2,90 (2H, m), 2,93–3,08 (2H, m), 3,20–3,40 (2H, m), 3,82 (2H, q, J = 7,8 Hz), 3,88–4,06

(3H, m), 4,52 (1H, q, J = 6,6 Hz), 4,58–4,65 (1H, m), 7,13–7,20 (1H, m), 7,27–7,33 (1H, m), 7,33–7,39 (2H, m), 7,41–7,48 (2H, m), 7,49–7,56 (2H, m).

[0541]

Ejemplo 457

N–{(2S,3S)–1–(3–hidroxi–2,2–dimetilpropanoil)–2–[(2,3',5'–trifluoro[1,1'–bifenil]–3–il)metil]pirrolidin–3–il}metansulfonamida

[0542]

A) clorhidrato de N–((2S,3S)–2–((2,3',5'–trifluorobifenil–3–il)metil)pirrolidin–3–il)metansulfonamida

Una mezcla de (2S,3S)–3–((metilsulfonil)amino)–2–((2,3',5'–trifluorobifenil–3–il)metil)pirrolidin–1–carboxilato de ter–butilo

(1,67 g), solución 4 M de cloruro de hidrógeno/acetato de etilo (20 mL) y acetato de etilo (20 mL) se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se diluyó con acetato de etilo y el precipitado se recolectó por filtración para dar el compuesto del título (1,37 g).

MS: $[M+H]^+$ 385,2.

[0543]

B) N–{(2S,3S)–1–(3–hidroxi–2,2–dimetilpropanoil)–2–[(2,3',5'–trifluoro[1,1'–bifenil]–3–il)metil]pirrolidin–3–il}metansulfonamida

HATU (67,8 mg) se añadió a una mezcla de clorhidrato de N–((2S,3S)–2–((2,3',5'–trifluorobifenil–3–il)metil)pirrolidin–3–il)metansulfonamida (50 mg), ácido 3–hidroxi–2,2–dimetilpropanoico (18,2 mg), DIPEA (77 mg) y DMF (1 mL) a temperatura ambiente. Después de agitar a temperatura ambiente durante 7 hr, la mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con solución acuosa saturada de hidrógeno–carbonato de sodio, agua y salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en

columna de gel de sílice (acetato de etilo) para dar un aceite. El aceite se cristalizó en acetato de etilo/hexano para dar el compuesto del título (24,7 mg).

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1,18 (3H, s), 1,19 (3H, s), 1,86–2,11 (1H, m), 2,31–2,47 (1H, m), 2,31–2,47 (1H, m), 2,72 (3H, s), 2,86 (1H, dd, J = 13,8, 5,5 Hz), 3,06 (1H, dd, J = 13,4, 7,4 Hz), 3,15–3,25 (1H, m), 3,28–3,39 (1H, m), 3,53 (1H, dd, J = 10,8, 6,2 Hz), 3,64–3,73 (2H, m), 3,89–4,08 (1H, m), 4,56–4,68 (1H, m), 4,75–4,84 (1H, m), 6,77–6,87 (1H, m), 7,01–7,13 (2H, m), 7,15–7,26 (2H, m), 7,38–7,47 (1H, m).

[0544]

Ejemplo 459

N–{(2S,3S)–1–(azetidin–1–carbonil)–2–[(3'–fluoro[1,1'–bifenil]–3–il)metil]pirrolidin–3–il}–1–fluorometansulfonamida

[0545]

A) clorhidrato de ((2S,3S)–2–(3–bromobencil)pirrolidin–3–il)carbamato de bencilo

A una mezcla de (2S,3S)–3–amino–2–(3–bromobencil)pirrolidin–1–carboxilato de ter–butilo (10,7 g), solución acuosa 2 M de hidróxido de sodio (19 mL) y THF (100 mL) se añadió carbonocloridato de bencilo (5,98 g) a 0 ºC. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. A la mezcla se añadió solución acuosa saturada de hidrógeno–carbonato de sodio y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se separó, se lavó con agua y salmuera saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró al vacío. A una mezcla del residuo obtenido y acetato de etilo (20 mL) se añadió solución 4 M de cloruro de hidrógeno/acetato de etilo (75 mL) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se concentró al vacío. El residuo se trituró con acetato de etilo y el precipitado se recolectó por filtración para dar el compuesto del título (12,8 g).

MS: $[M+H]^+$ 389,0.

[0546]

B) ((2S,3S)–1–(azetidin–1–ilcarbonil)–2–(3–bromobencil)pirrolidin–3–il)carbamato de bencilo

A una mezcla de clorhidrato de ((2S,3S)–2–(3–bromobencil)pirrolidin–3–il)carbamato de bencilo (5 g) y THF (100 mL) se añadieron bis(triclorometil)carbonato (2,79 g) y DIPEA (3,04 g) a 0 ºC. Después de agitar a 0 ºC durante 20 min, la mezcla se concentró al vacío. Al residuo se añadieron THF (100 mL) y azetidina (5,36 g). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se inactivó con solución acuosa saturada de hidrógeno–carbonato de sodio a temperatura ambiente y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró al vacío. El sólido se cristalizó en acetato de etilo/éter diisopropílico para dar el compuesto del título (4,74 g).

MS: $[M+H]^+$ 472,1.

[0547]

C) ((2S,3S)–1–(azetidin–1–ilcarbonil)–2–((3'–fluoro[bifenil]–3–il)metil)pirrolidin–3–il)carbamato de bencilo

Una mezcla de ((2S,3S)–1–(azetidin–1–ilcarbonil)–2–(3–bromobencil)pirrolidin–3–il)carbamato de bencilo (1,4 g), ácido (3–fluorofenil)borónico (0,539 g), XPhos Pd G3 (0,038 g), solución acuosa 1 M de fosfato tripotásico (8,89 mL) y THF (20 mL) se agitó a 70 ºC durante 5 hr. Después de enfriar, la sustancia insoluble se removió por filtración y el filtrado se concentró al vacío. El residuo se extrajo con acetato de etilo/THF. La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera saturada, se pasó a través de NH gel de sílice y se concentró al vacío. El sólido obtenido se lavó con acetato de etilo y éter diisopropílico para dar el compuesto del título (1,25 g).

MS: $[M+H]^+$ 488,2.

[0548]

D) ((2S,3S)–3–amino–2–((3'–fluoro[bifenil]–3–il)metil)pirrolidin–1–il)(azetidin–1–il)metanona

Una mezcla de ((2S,3S)–1–(azetidin–1–ilcarbonil)–2–((3'–fluoro[bifenil]–3–il)metil)pirrolidin–3–il)carbamato de bencilo (1,25 g), 10% de paladio sobre carbón (0,12 g), EtOH (20 mL) y THF (20 mL) se hidrogenó bajo presión de balón a temperatura ambiente durante 1 hr. El catalizador se removió por filtración y el filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (NH, metanol/acetato de etilo) para dar el compuesto del título (900 mg).

MS: $[M+H]^+$ 354,0.

[0549]

E) N–{(2S,3S)–1–(azetidin–1–carbonil)–2–[(3'–fluoro[1,1'–bifenil]–3–il)metil]pirrolidin–3–il}–1–fluorometansulfonamida

A una mezcla de ((2S,3S)–3–amino–2–((3'–fluoro[bifenil]–3–il)metil)pirrolidin–1–il)(azetidin–1–il)metanona (100 mg) y THF (2 mL) se añadieron DIPEA (47,5 mg) y cloruro de fluorometansulfonilo (41,3 mg) a temperatura ambiente. Después de agitar durante 30 min, la mezcla se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano). El sólido se cristalizó en acetato de etilo/hexano para dar el compuesto del título (58 mg).

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO–d_6) δ 1,86–2,00 (3H, m), 2,02–2,16 (1H, m), 2,70–2,82 (1H, m), 2,85–2,95 (1H, m), 3,10–3,21 (1H, m), 3,32–3,38 (1H, m), 3,52–3,64 (2H, m), 3,72–3,88 (3H, m), 4,20–4,31 (1H, m), 5,17–5,50 (2H, m), 7,14–7,22 (1H, m), 7,26–7,30 (1H, m), 7,33–7,39 (1H, m), 7,46–7,58 (5H, m), 8,22 (1H, brs).

[0550]

Ejemplo 460

N–{(2S,3S)–1–(azetidin–1–carbonil)–2–[([1,1'–bifenil]–3–il)metil]pirrolidin–3–il}–1–fluorometansulfonamida

[0551]

A) ((2S,3S)–1–(azetidin–1–ilcarbonil)–2–([bifenil]–3–ilmetil)pirrolidin–3–il)carbamato de bencilo

Una mezcla de ((2S,3S)–1–(azetidin–1–ilcarbonil)–2–(3–bromobencil)pirrolidin–3–il)carbamato de bencilo (1,4 g), ácido fenilborónico (0,470 g), XPhos Pd G3 (0,038 g), solución acuosa 1 M de fosfato tripotásico (8,89 mL) y THF (20 mL) se agitó a 70 ºC durante 5 hr. Después de enfriar, la sustancia insoluble se removió por filtración y el filtrado se concentró al vacío. El residuo se extrajo con acetato de etilo/THF. La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera saturada, se pasó a través de NH gel de sílice y se concentró al vacío. El sólido obtenido se lavó con acetato de etilo y éter diisopropílico para dar el compuesto del título (1,08 g).

MS: $[M+H]^+$ 470,2.

[0552]

B) ((2S,3S)–3–amino–2–([bifenil]–3–ilmetil)pirrolidin–1–il)(azetidin–1–il)metanona

Una mezcla de ((2S,3S)–1–(azetidin–1–ilcarbonil)–2–([bifenil]–3–ilmetil)pirrolidin–3–il)carbamato de bencilo (1,08 g), 10% de paladio sobre carbón (0,10 g), EtOH (20 mL) y THF (20 mL) se hidrogenó bajo presión de balón a temperatura ambiente durante 1 hr. El catalizador se removió por filtración y el filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (NH, metanol/acetato de etilo) para dar el compuesto del título (700 mg).

MS: $[M+H]^+$ 336,1.

[0553]

C) N–{(2S,3S)–1–(azetidin–1–carbonil)–2–[([1,1'–bifenil]–3–il)metil]pirrolidin–3–il}–1–fluorometansulfonamida

A una mezcla de ((2S,3S)–3–amino–2–([bifenil]–3–ilmetil)pirrolidin–1–il)(azetidin–1–il)metanona (100 mg) en THF (2 mL) se añadieron DIPEA (50,1 mg) y cloruro de fluorometansulfonilo (43,5 mg) a 0 ºC. Después de agitar durante 30 min, la mezcla se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano). El sólido se cristalizó en acetato de etilo/hexano para dar el compuesto del título (98 mg).

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO–d_6) δ 1,85–1,99 (3H, m), 2,03–2,14 (1H, m), 2,69–2,79 (1H, m), 2,85–2,95 (1H, m), 3,12–3,20 (1H, m), 3,31–3,39 (1H, m), 3,52–3,67 (2H, m), 3,71–3,87 (3H, m), 4,19–4,29 (1H, m), 5,18–5,46 (2H, m), 7,21–7,29 (1H, m), 7,31–7,38 (2H, m), 7,42–7,50 (3H, m), 7,51–7,55 (1H, m), 7,64–7,72 (2H, m), 8,22 (1H, brs).

[0554]

Ejemplo 462

N–{(2S,3S)–1–(azetidin–1–carbonil)–2–[(3'–fluoro[1,1'–bifenil]–3–il)metil]pirrolidin–3–il}ciclopropansulfonamida

A una mezcla de ((2S,3S)–3–amino–2–((3'–fluoro[bifenil]–3–il)metil)pirrolidin–1–il)(azetidin–1–il)metanona (200 mg) y THF (4 mL) se añadieron DIPEA (95 mg), DMAP (69,1 mg) y cloruro de ciclopropansulfonilo (88 mg) a temperatura ambiente. Después de agitar durante 10 hr, la mezcla se inactivó con solución acuosa saturada de hidrógeno–carbonato de sodio y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se separó, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (metanol/acetato de etilo). El sólido se cristalizó en acetato de etilo/éter diisopropílico para dar el compuesto del título (221 mg).

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO–d_6) δ 0,77–1,00 (4H, m), 1,88–2,03 (3H, m), 2,03–2,16 (1H, m), 2,37–2,48 (1H, m), 2,70–2,81 (1H, m), 2,88–2,97 (1H, m), 3,13–3,23 (1H, m), 3,33–3,39 (1H, m), 3,53–3,65 (2H, m), 3,72–3,86 (3H, m), 4,21–4,30 (1H, m), 7,13–7,23 (1H, m), 7,26–7,39 (2H, m), 7,45–7,61 (6H, m).

[0555]

Ejemplo 463

N–{(2S,3S)–1–(azetidin–1–carbonil)–2–[([1,1'–bifenil]–3–il)metil]pirrolidin–3–il}ciclopropansulfonamida

A una mezcla de ((2S,3S)–3–amino–2–([bifenil]–3–ilmetil)pirrolidin–1–il)(azetidin–1–il)metanona (200 mg) y THF (4 mL) se añadieron DIPEA (100 mg), DMAP (14,6 mg) y cloruro de ciclopropansulfonilo (92 mg) a temperatura ambiente. Después de agitar

durante la noche, la mezcla se inactivó con solución acuosa saturada de hidrógeno–carbonato de sodio y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se separó, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (metanol/acetato de etilo). El sólido se cristalizó en acetato de etilo/éter diisopropílico para dar el compuesto del título (228 mg).

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO–d_6) δ 0,79–0,99 (4H, m), 1,87–2,01 (3H, m), 2,02–2,15 (1H, m), 2,38–2,47 (1H, m), 2,69–2,79 (1H, m), 2,87–2,98 (1H, m), 3,12–3,22 (1H, m), 3,32–3,39 (1H, m), 3,51–3,67 (2H, m), 3,72–3,84 (3H, m), 4,20–4,30 (1H, m), 7,22–7,29 (1H, m), 7,30–7,39 (2H, m), 7,41–7,49 (3H, m), 7,50–7,57 (2H, m), 7,62–7,71 (2H, m).

[0556]

Ejemplo 466

N–{(2S,3S)–1–(azetidin–1–carbonil)–2–[(2–fluoro[1,1'–bifenil]–3–il)metil]pirrolidin–3–il}–1–fluorometansulfonamida

[0557]

A) (2S,3S)–3–(((benciloxi)carbonil)amino)–2–(3–bromo–2–fluorobencil)pirrolidin–1–carboxilato de ter–butilo

A una mezcla de (2S,3S)–3–amino–2–(3–bromo–2–fluorobencil)pirrolidin–1–carboxilato de ter–butilo (1,43 g), solución acuosa 2 M de hidróxido de sodio (2,30 mL) y THF (20 mL) se añadió carbonocloridato de bencilo (0,719 g) a 0 ºC. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. A la mezcla se añadió solución acuosa saturada de hidrógeno–carbonato de sodio y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se separó, se lavó con agua y salmuera saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró al vacío para dar el compuesto del título (2,03 g).

MS: $[M+H–Boc]^+$ 407,0.

[0558]

B) clorhidrato de ((2S,3S)–2–(3–bromo–2–fluorobencil)pirrolidin–3–il)carbamato de bencilo

Una mezcla de (2S,3S)–3–(((benciloxi)carbonil)amino)–2–(3–bromo–2–fluorobencil)pirrolidin–1–carboxilato de ter–butilo (1,94 g) y solución 4 M de cloruro de hidrógeno/acetato de etilo (9,58 mL) se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se concentró al vacío. El residuo se trituró con acetato de etilo y el precipitado se recolectó por filtración para dar el compuesto del título (1,54 g).

MS: $[M+H]^+$ 407,0.

[0559]

C) ((2S,3S)–1–(azetidin–1–ilcarbonil)–2–(3–bromo–2–fluorobencil)pirrolidin–3–il)carbamato de bencilo

A una mezcla de clorhidrato de ((2S,3S)–2–(3–bromo–2–fluorobencil)pirrolidin–3–il)carbamato de bencilo (1,54 g) y THF (30 mL) se añadieron bis(triclorometil)carbonato (0,824 g) y DIPEA (0,897 g) a 0 ºC. Después de agitar a 0 ºC durante 20 min, la mezcla se concentró al vacío. Al residuo se añadieron THF (30 mL) y azetidina (0,991 g). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se inactivó con solución acuosa saturada de hidrógeno–carbonato de sodio a temperatura ambiente y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró al vacío. El sólido se cristalizó en acetato de etilo/éter diisopropílico para dar el compuesto del título (1,64 g).

MS: $[M+H]^+$ 490,1.

[0560]

D) ((2S,3S)–1–(azetidin–1–ilcarbonil)–2–((2–fluoro[bifenil]–3–il)metil)pirrolidin–3–il)carbamato de bencilo

Una mezcla de ((2S,3S)–1–(azetidin–1–ilcarbonil)–2–(3–bromo–2–fluorobencil)pirrolidin–3–il)carbamato de bencilo (600 mg), ácido fenilborónico (194 mg), XPhos Pd G3 (15,5 mg), solución acuosa 1 M de fosfato tripotásico (3,67 mL) y THF (20 mL) se agitó a 70 ºC durante 5 hr. Después de enfriar, la sustancia insoluble se removió por filtración y el filtrado se concentró al vacío. El residuo se extrajo con acetato de etilo/THF.

La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera saturada, se pasó a través de NH gel de sílice y se concentró al vacío. El sólido obtenido se lavó con acetato de etilo y éter diisopropílico para dar el compuesto del título (500 mg).

MS: $[M+H]^+$ 488,2.

[0561]

E) ((2S,3S)–3–amino–2–((2–fluoro[bifenil]–3–il)metil)pirrolidin–1–il)(azetidin–1–il)metanona

Una mezcla de ((2S,3S)–1–(azetidin–1–ilcarbonil)–2–((2–fluoro[bifenil]–3–il)metil)pirrolidin–3–il)carbamato de bencilo (500 mg), 10% de paladio sobre carbón (50 mg), EtOH (20 mL) y THF (20 mL) se hidrogenó bajo presión de balón a temperatura ambiente durante 1 hr. El catalizador se removió por filtración y el filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (NH, metanol/acetato de etilo) para dar el compuesto del título (360 mg).

MS: $[M+H]^+$ 354,0.

[0562]

F) N–{(2S,3S)–1–(azetidin–1–carbonil)–2–[(2–fluoro[1,1'–bifenil]–3–il)metil]pirrolidin–3–il}–1–fluorometansulfonamida

A una mezcla de ((2S,3S)–3–amino–2–((2–fluoro[bifenil]–3–il)metil)pirrolidin–1–il)(azetidin–1–il)metanona (100 mg) y THF (2 mL) se añadieron DIPEA (47,5 mg) y cloruro de fluorometansulfonilo (41,3 mg) a 0 ºC. Después de agitar durante 30 min, la mezcla se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano). El sólido se cristalizó en acetato de etilo/hexano para dar el compuesto del título (98 mg).

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO–d_6) δ 1,90–2,19 (4H, m), 2,60–2,71 (1H, m), 2,86–2,97 (1H, m), 3,09–3,20 (1H, m), 3,32–3,39 (1H, m), 3,43–3,53 (2H, m), 3,66–3,77 (2H, m), 3,80–3,89 (1H, m), 4,34–4,46 (1H, m), 5,22–5,55 (2H, m), 7,13–7,20 (1H, m), 7,25–7,34 (2H, m), 7,35–7,42 (1H, m), 7,44–7,51 (2H, m), 7,52–7,57 (2H, m), 8,15–8,34 (1H, m).

[0563]

Ejemplo 467

N–{(2S,3S)–1–(azetidin–1–carbonil)–2–[(2,3'–difluoro[1,1'–bifenil]–3–il)metil]pirrolidin–3–il}–1–fluorometansulfonamida

[0564]

A) ((2S,3S)–1–(azetidin–1–ilcarbonil)–2–((2,3'–difluoro[bifenil]–3–il)metil)pirrolidin–3–il)carbamato de bencilo

Una mezcla de ((2S,3S)–1–(azetidin–1–ilcarbonil)–2–(3–bromo–2–fluorobencil)pirrolidin–3–il)carbamato de bencilo (600 mg), ácido (3–fluorofenil)borónico (223 mg), XPhos Pd G3 (15,5 mg), solución acuosa 1 M de fosfato tripotásico (3,67 mL) y THF (20 mL) se agitó a 70 ºC durante 5 hr. Después de enfriar, la sustancia insoluble se removió por filtración y el filtrado se concentró al vacío. El residuo se extrajo con acetato de etilo/THF. La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera saturada, se pasó a través de NH gel de sílice y se concentró al vacío. El sólido obtenido se lavó con acetato de etilo y éter diisopropílico para dar el compuesto del título (475 mg).

MS: $[M+H]^+$ 506,2.

[0565]

B) ((2S,3S)–3–amino–2–((2,3'–difluoro[bifenil]–3–il)metil)pirrolidin–1–il)(azetidin–1–il)metanona

Una mezcla de ((2S,3S)–1–(azetidin–1–ilcarbonil)–2–((2,3'–difluoro[bifenil]–3–il)metil)pirrolidin–3–il)carbamato de bencilo (475 mg), 10% de paladio sobre carbón (0,47 g), EtOH (20 mL) y THF (20 mL) se hidrogenó bajo presión de balón a temperatura ambiente durante 1 hr. El catalizador se removió por filtración y el filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (NH, metanol/acetato de etilo) para dar el compuesto del título (330 mg).

MS: $[M+H]^+$ 372,1.

[0566]

C) N–{(2S,3S)–1–(azetidin–1–carbonil)–2–[(2,3'–difluoro[1,1'–bifenil]–3–il)metil]pirrolidin–3–il}–1–fluorometansulfonamida

A una mezcla de ((2S,3S)–3–amino–2–((2,3'–difluoro[bifenil]–3–il)metil)pirrolidin–1–il)(azetidin–1–il)metanona (100 mg) y THF (2 mL) se añadieron DIPEA (45,2 mg) y cloruro de fluorometansulfonilo (39,3 mg) a 0 ºC. Después de agitar durante 30 min, la mezcla se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano). El sólido se cristalizó en acetato de etilo/hexano para dar el compuesto del título (80 mg).

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO–d_6) δ 1,85–2,21 (4H, m), 2,60–2,70 (1H, m), 2,88–2,99 (1H, m), 3,08–3,18 (1H, m), 3,32–3,39 (1H, m), 3,42–3,52 (2H, m), 3,65–3,76 (2H, m), 3,78–3,91 (1H, m), 4,34–4,45 (1H, m), 5,22–5,56 (2H, m), 7,15–7,28 (2H, m), 7,29–7,42 (4H, m), 7,48–7,57 (1H, m), 8,15–8,36 (1H, m).

[0567]

Ejemplo 471

N–[(2S,3S)–2–[([1,1'–bifenil]–3–il)metil]–1–(ciclobutanecarbonil)pirrolidin–3–il]etansulfonamida

A una mezcla de clorhidrato de N–((2S,3S)–2–(bifenil–3–ilmetil)pirrolidin–3–il)etansulfonamida (100 mg), ácido ciclobutancarboxílico (31,5 mg), HATU (120 mg) y DMF (1 mL) se añadió TEA (80 mg) a 0 ºC. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. A la mezcla se añadió solución acuosa saturada de hidrógeno–carbonato de sodio y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se separó, se lavó con agua y salmuera saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (metanol/acetato de etilo). El residuo se cristalizó en acetato de etilo/éter diisopropílico para dar el compuesto del título (75 mg).

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO–d_6) δ 0,91–1,30 (5H, m), 1,38–2,36 (8H, m), 2,63–3,31 (5H, m), 3,38–3,88 (2H, m), 3,99–4,39 (1H, m), 7,12–7,68 (9H, m).

[0568]

Ejemplo 474

(2S,3S)–3–[(etansulfonil)amino]–2–[(3'–fluoro[1,1'–bifenil]–3–il)metil]–N–metoxi–N–metilpirrolidin–1–carboxamida

[0569]

A) (2S,3S)–3–((etilsulfonil)amino)–2–((3'–fluoro[bifenil]–3–il)metil)pirrolidin–1–carboxilato de ter–butilo

Una mezcla de (2S,3S)–2–(3–bromobencil)–3–((etilsulfonil)amino)pirrolidin–1–carboxilato de ter–butilo (671 mg), ácido (3–fluorofenil)borónico (273 mg), XPhos Pd G3 (38,1 mg), solución acuosa 1 M de fosfato tripotásico (4,50 mL) y THF (7,5 mL) se agitó a 70 ºC durante 1 hr. La mezcla se concentró al vacío para remover THF y el residuo se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (NH, acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto del título (690 mg).

MS: $[M–H]^-$ 461,3.

[0570]

B) clorhidrato de N–((2S,3S)–2–((3'–fluoro[bifenil]–3–il)metil)pirrolidin–3–il)etansulfonamida

Solución 4 M de cloruro de hidrógeno/acetato de etilo (7,46 mL) se añadió a una mezcla agitada de (2S,3S)–3–((etilsulfonil)amino)–2–((3'–fluoro[bifenil]–3–il)metil)pirrolidin–1–carboxilato de ter–butilo (0,690 g) y acetato de etilo (3 mL) a temperatura ambiente. Después de 1 hr, el sólido resultante se recolectó por filtración para dar el compuesto del título (508 mg).

MS: $[M+H]^+$ 363,2.

[0571]

C) Cloruro de (2S,3S)–3–((etilsulfonil)amino)–2–((3'–fluoro[bifenil]–3–il)metil)pirrolidin–1–carbonilo

A una mezcla de clorhidrato de N–((2S,3S)–2–((3'–fluoro[bifenil]–3–il)metil)pirrolidin–3–il)etansulfonamida (508 mg), bis(triclorometil)carbonato (302 mg) y THF (6 mL) se añadió DIPEA (329 mg) a 0 ºC. Después de agitar a temperatura ambiente durante 30 min, la mezcla de reacción se concentró al vacío. El residuo se diluyó con acetato de etilo, se lavó con salmuera saturada y se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto del título (542 mg).

MS: $[M–H]^-$ 423,2.

[0572]

D) (2S,3S)–3–[(etansulfonil)amino]–2–[(3'–fluoro[1,1'–bifenil]–3–il)metil]–N–metoxi–N–metilpirrolidin–1–carboxamida

DIPEA (330 mg) se añadió a una mezcla agitada de cloruro de (2S,3S)–3–((etilsulfonil)amino)–2–((3'–fluoro[bifenil]–3–il)metil)pirrolidin–1–carbonilo (271 mg), clorhidrato de N–metoximetanamina (124 mg) y THF (3 mL) a temperatura ambiente. Después de agitar a 60 ºC durante 2 hr, la mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, se inactivó con salmuera saturada y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para dar un sólido. El sólido se cristalizó en acetato de etilo/hexano para dar el compuesto del título (248 mg).

^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1,23 (3H, t, J = 7,4 Hz), 1,80–1,92 (1H, m), 2,09–2,23 (1H, m), 2,86 (2H, q, J = 7,3 Hz), 2,90–2,97 (1H, m), 2,98 (3H, s), 3,14–3,22 (1H, m), 3,42–3,52 (1H, m), 3,56 (3H, s), 3,60–3,70 (1H, m), 3,89–4,01 (1H, m), 4,35 (1H, d, J = 8,8 Hz), 4,53–4,66 (1H, m), 6,98–7,07 (1H, m), 7,27–7,45 (6H, m), 7,50 (1H, s).

[0573]

Ejemplo 475

(2S,3S)–3–[(dimetilsulfamoil)amino]–2–[(2–fluoro[1,1'–bifenil]–3–il)metil]–N,N–dimetilpirrolidin–1–carboxamida

Una mezcla de (2S,3S)–2–(3–bromo–2–fluorobencil)–3–((dimetilsulfamoil)amino)–N,N–dimetilpirrolidin–1–carboxamida (650 mg), ácido fenilborónico (228 mg), XPhos Pd G3 (18,3 mg), solución acuosa 1 M de fosfato tripotásico (4,32 mL) y THF (3,6 mL) se agitó a 70 ºC durante 1 hr. La mezcla se diluyó con solución acuosa saturada de hidrógeno–carbonato de sodio y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna (NH, acetato de etilo/hexano). El sólido se cristalizó en acetato de etilo/hexano para dar el compuesto del título (560 mg).

^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 2,05–2,22 (2H, m), 2,71 (6H, s), 2,77 (6H, s), 2,84–2,92 (1H, m), 2,96–3,07 (1H, m), 3,20–3,30 (1H, m), 3,55–3,66 (1H, m), 3,82–3,91 (1H, m), 4,31–4,42 (1H, m), 4,54–4,63 (1H, m), 7,11–7,19 (1H, m), 7,26–7,39 (3H, m), 7,40–7,47 (2H, m), 7,48–7,56 (2H, m).

[0574]

Ejemplo 476

(2S,3S)–3–[(dimetilsulfamoil)amino]–N,N–dimetil–2–[(2,3',5'–trifluoro[1,1'–bifenil]–3–il)metil]pirrolidin–1–carboxamida

Una mezcla de (2S,3S)–2–(3–bromo–2–fluorobencil)–3–((dimetilsulfamoil)amino)–N,N–dimetilpirrolidin–1–carboxamida (650 mg), ácido (3,5–difluorofenil)borónico (296 mg), XPhos Pd G3 (18,3 mg), solución acuosa 1 M de fosfato tripotásico (4,32 mL) y THF (3,6 mL) se agitó a 70 ºC durante 1 hr. La mezcla se diluyó con solución acuosa saturada de hidrógeno–carbonato de sodio y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (NH, acetato de etilo/hexano). El sólido se cristalizó en acetato de etilo/hexano para dar el compuesto del título (600 mg).

^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 2,03–2,21 (2H, m), 2,75 (6H, s), 2,77 (6H, s), 2,83–2,93 (1H, m), 2,94–3,04 (1H, m), 3,20–3,32 (1H, m), 3,54–3,65 (1H, m), 3,81–3,92 (1H, m), 4,30–4,40

(1H, m), 4,52–4,63 (1H, m), 6,76–6,84 (1H, m), 7,02–7,10 (2H, m), 7,13–7,20 (1H, m), 7,21–7,25 (1H, m), 7,34–7,41 (1H, m).

[0575]

Ejemplo 477

(2S,3S)–2–[(3',5'–difluoro[1,1'–bifenil]–3–il)metil]–3–[(etansulfonil)amino]–N–metoxi–N–metilpirrolidin–1–carboxamida

A una mezcla de clorhidrato de N–((2S,3S)–2–((3',5'–difluorobifenil–3–il)metil)pirrolidin–3–il)etansulfonamida (500 mg), TEA (607 mg) y THF (10 mL) se añadió cloruro de N–metoxi–N–metilcarbamoílo (310 mg) a temperatura ambiente. La mezcla se calentó a reflujo durante 15 min. La mezcla se diluyó con THF y el precipitado se removió por filtración. El filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano) y se recristalizó en acetato de etilo/hexano para dar el compuesto del título (467 mg).

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1,27 (3H, t, J = 7,4 Hz), 1,78–1,93 (1H, m), 2,11–2,27 (1H, m), 2,85–3,00 (6H, m), 3,07–3,18 (1H, m), 3,41–3,53 (1H, m), 3,57 (3H, s), 3,59–3,72 (1H, m), 3,90–4,03 (1H, m), 4,39 (1H, d, J = 9,1 Hz), 4,55–4,65 (1H, m), 6,77 (1H, tt, J = 8,9, 2,3 Hz), 7,07–7,18 (2H, m), 7,31–7,43 (3H, m), 7,45–7,52 (1H, m).

[0576]

Ejemplo 479

1–fluoro–N–[(2S,3S)–2–[(2–fluoro[1,1'–bifenil]–3–il)metil]–1–(2–hidroxi–2–metilpropanoil)pirrolidin–3–il]ciclopropan–1–sulfonamida

[0577]

A) (2S,3S)–3–((ciclopropilsulfonil)amino)–2–((2–fluoro[bifenil]–3–il)metil)pirrolidin–1–carboxilato de ter–butilo

Una mezcla de (2S,3S)–2–(3–bromo–2–fluorobencil)–3–((ciclopropilsulfonil)amino)pirrolidin–1–carboxilato de ter–butilo (500 mg), ácido fenilborónico (153 mg), XPhos Pd G3 (8,87 mg), solución acuosa 1 M de fosfato tripotásico

(3,14 mL) y THF (2 mL) se agitó a 70 ºC durante 1 hr. La mezcla se vertió en agua a temperatura ambiente y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (NH, acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto del título (490 mg).

MS: $[M+H–Boc]^+$ 375,1.

[0578]

B) 1–fluoro–N–[(2S,3S)–2–[(2–fluoro[1,1'–bifenil]–3–il)metil]–1–(2–hidroxi–2–metilpropanoil)pirrolidin–3–il]ciclopropan–1–sulfonamida

A una mezcla de (2S,3S)–3–((ciclopropilsulfonil)amino)–2–((2–fluoro[bifenil]–3–il)metil)pirrolidin–1–carboxilato de ter–butilo (490 mg) y THF (4 mL) se añadió solución 2,6 M de n–butil–litio/hexano (1,39 mL) gota a gota a –78 ºC. Después de agitar a –78 ºC durante 30 min, una mezcla de N–fluoro–N–(fenilsulfonil)bencensulfonamida (488 mg) y THF (4 mL) se añadió gota a gota a la mezcla de reacción. La mezcla se agitó a 0 ºC bajo atmósfera de nitrógeno durante 1 hr. La mezcla se inactivó con solución acuosa saturada de cloruro de amonio y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se separó, se lavó con agua y salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano). La mezcla del residuo (280 mg) y solución 4 M de cloruro de hidrógeno/acetato de etilo (2,84 mL) se agitó a temperatura ambiente bajo una atmósfera seca ($CaCl_2$) durante la noche. La mezcla se concentró al vacío. Una mezcla del residuo (244 mg), DIPEA (737 mg) y THF (5 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. A la suspensión se añadió gota a gota acetato de 1–cloro–2–metil–1–oxopropan–2–ilo (113 mg) a 0 ºC y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 1 h. A la mezcla se añadió solución acuosa 4 M de hidróxido de litio (1,14 mL) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se diluyó con salmuera saturada y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se separó, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y

se concentró al vacío. El residuo se purificó por HPLC preparativa (C18, fase móvil: agua/acetonitrilo (con contenido del 0,1% de TFA)). La fracción deseada se neutralizó con solución acuosa saturada de hidrógeno–carbonato de sodio y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se separó, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró al vacío para dar el compuesto del título (20 mg).

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO–d_6) δ 0,97–1,27 (6H, m), 1,35–1,64 (4H, m), 2,03–2,29 (2H, m), 2,57–2,70 (1H, m), 2,98–3,09 (1H, m), 3,66–3,96 (2H, m), 3,98–4,09 (1H, m), 4,58–4,76 (1H, m), 4,90–5,06 (1H, m), 7,03–7,18 (1H, m), 7,21–7,33 (2H, m), 7,34–7,41 (1H, m), 7,42–7,48 (2H, m), 7,49–7,57 (2H, m), 8,35 (1H, brs).

[0579]

Ejemplo 480

1–fluoro–N–{(2S,3S)–1–(2–hidroxi–2–metilpropanoil)–2–[(2,3',5'–trifluoro[1,1'–bifenil]–3–il)metil]pirrolidin–3–il}ciclopropan–1–sulfonamida

[0580]

A) (2S,3S)–3–((ciclopropilsulfonil)amino)–2–((2,3',5'–trifluoro[bifenil]–3–il)metil)pirrolidin–1–carboxilato de ter–butilo

Una mezcla de (2S,3S)–2–(3–bromo–2–fluorobencil)–3–((ciclopropilsulfonil)amino)pirrolidin–1–carboxilato de ter–butilo (500 mg), ácido (3,5–difluorofenil)borónico (248 mg), XPhos Pd G3 (44,3 mg), solución acuosa 1 M de fosfato tripotásico (3,14 mL) y THF (2 mL) se agitó a 70 ºC durante 2 hr. La mezcla se vertió en agua a temperatura ambiente y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (NH, acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto del título (488 mg).

MS: $[M–H]^-$ 509,2.

[0581]

B) 1–fluoro–N–{(2S,3S)–1–(2–hidroxi–2–metilpropanoil)–2–[(2,3',5'–trifluoro[1,1'–bifenil]–3–il)metil]pirrolidin–3–il}ciclopropan–1–sulfonamida

A una mezcla de (2S,3S)–3–((ciclopropilsulfonil)amino)–2–((2,3',5'–trifluoro[bifenil]–3–il)metil)pirrolidin–1–carboxilato de ter–butilo (453 mg) y THF (6 mL) se añadió solución 2,6 M de n–butil–litio/hexano (1,19 mL) gota a gota a –78 ºC. Después de agitar a –78 ºC durante 30 min, a mezcla de N–fluoro–N–(fenilsulfonil)bencensulfonamida (699 mg) y THF (12 mL) se añadió gota a gota a la mezcla de reacción. La mezcla se calentó lentamente hasta temperatura ambiente y se agitó bajo atmósfera de nitrógeno durante la noche. La mezcla se inactivó con solución acuosa saturada de cloruro de amonio y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se separó, se lavó con agua y salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano). Una mezcla del residuo y solución 4 M de cloruro de hidrógeno/CPME (5 mL) se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se concentró al vacío. El residuo se trituró con acetato de etilo y el sólido resultante se recolectó por filtración para dar un sólido. A una mezcla del residuo, DIPEA (143 mg) y THF (5 mL) se añadió gota a gota acetato de 1–cloro–2–metil–1–oxopropan–2–ilo (43,8 mg) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 1 hr. A la mezcla se añadieron agua (2 mL) y solución acuosa 4 M de hidróxido de litio (0,443 mL) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se diluyó con salmuera saturada y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se separó, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró al vacío. El residuo se purificó por HPLC preparativa (C18, fase móvil: agua (con 10 mM de NH_4HCO_3)/acetonitrilo). La fracción deseada se concentró al vacío para dar el compuesto del título (8,1 mg).

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1,30–1,54 (10H, m), 1,85–2,12 (1H, m), 2,29–2,48 (1H, m), 2,84–3,03 (1H, m), 3,08–3,30 (1H, m), 3,59–3,94 (3H, m), 4,14 (1H, dt, J = 11,7, 7,2 Hz),

4,79 (1H, brs), 6,82 (1H, tt, J = 9,0, 2,4 Hz), 6,99–7,10 (2H, m), 7,11–7,22 (2H, m), 7,22–7,31 (1H, m), 7,38 (1H, t, J = 6,2 Hz).

[0582]

Ejemplo 482

N–((2S,3S)–2–((2,3'–difluorobifenil–3–il)metil)–1–(2–hidroxi–2–metilpropanoil)pirrolidin–3–il)etansulfonamida

[0583]

A) clorhidrato de N–((2S,3S)–2–((2,3'–difluorobifenil–3–il)metil)pirrolidin–3–il)etansulfonamida

A una mezcla de (2S,3S)–2–((2,3'–difluorobifenil–3–il)metil)–3–((etilsulfonil)amino)pirrolidin–1–carboxilato de ter–butilo (5,69 g) y MeOH (10 mL) se añadió solución 4 M de cloruro de hidrógeno/acetato de etilo (35,5 mL) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El solvente se removió al vacío y el sólido resultante se trituró con éter diisopropílico. El precipitado se recolectó por filtración, se lavó con éter diisopropílico y se secó para dar el compuesto del título (4,87 g).

MS: $[M+H]^+$ 381,3.

[0584]

B) N–((2S,3S)–2–((2,3'–difluorobifenil–3–il)metil)–1–(2–hidroxi–2–metilpropanoil)pirrolidin–3–il)etansulfonamida

Una mezcla de clorhidrato de N–((2S,3S)–2–((2,3'–difluorobifenil–3–il)metil)pirrolidin–3–il)etansulfonamida (4,87 g), DIPEA (7,55 g) y THF (50 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. A la suspensión se añadió gota a gota acetato de 1–cloro–2–metil–1–oxopropan–2–ilo (2,31 g) a 0 ºC y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 1 hr. A la mezcla se añadieron agua (30 mL), 2–propanol (10 mL) y solución acuosa 4 M de hidróxido de litio (14,6 mL) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Una solución acuosa 4 M de hidróxido de litio (4,38 mL) se

añadió a la mezcla. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 hr. La mezcla se diluyó con salmuera saturada y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se separó, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano). El residuo se cristalizó en etanol/agua para dar el compuesto del título (4,75 g) como su hidrato.

^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1,22 (3H, t, J = 7,2 Hz), 1,33–1,47 (6H, m), 1,80–2,03 (1H, m), 2,27–2,42 (1H, m), 2,78–2,92 (2H, m), 2,96 (1H, dd, J = 14,4, 5,5 Hz), 3,13 (1H, dd, J = 14,4, 7,6 Hz), 3,66 (2H, brs), 3,90 (1H, brs), 3,94–4,06 (1H, m), 4,55 (1H, brs), 4,73 (1H, brs), 7,04–7,11 (1H, m), 7,16–7,21 (1H, m), 7,21–7,25 (1H, m), 7,27–7,33 (2H, m), 7,35–7,44 (2H, m).

Anal. calc. para $C_{23}H_{28}F_2N_2O_4S·0,3H_2O$: C, 58,53; H, 6,11; N, 5,94. Exp.: C, 58,42; H, 6,35; N, 6,00.

[0585]

Ejemplo 483

N–((2S,3S)–1–(2–hidroxi–2–metilpropanoil)–2–((2,3',5'–trifluorobifenil–3–il)metil)pirrolidin–3–il)metansulfonamida

Una mezcla de clorhidrato de N–((2S,3S)–2–((2,3',5'–trifluorobifenil–3–il)metil)pirrolidin–3–il)metansulfonamida (8,5 g), DIPEA (13,1 g) y THF (81 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. A la suspensión se añadió gota a gota acetato de 1–cloro–2–metil–1–oxopropan–2–ilo (3,99 g) a 0 ºC y se agitó a la misma temperatura durante durante la noche. A la mezcla se añadieron agua (53,9 mL) y solución acuosa 4 M de hidróxido de litio (25,2 mL) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se inactivó con solución acuosa saturada de hidrógeno–carbonato de sodio y se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada y se pasó a través de un taco de gel de sílice. La solución se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (NH, acetato de etilo/hexano). El producto obtenido se cristalizó en etanol/agua para dar el compuesto del título (5,27 g) como su hidrato.

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO–d_6) δ 1,04–1,19 (6H, m), 1,90–2,07 (1H, m), 2,11–2,23 (1H, m), 2,59–2,70 (1H, m), 2,85–2,95 (3H, m), 2,95–3,10 (1H, m), 3,69–3,99 (3H, m), 4,50–4,68 (1H, m), 5,00 (1H, s), 7,08–7,18 (1H, m), 7,21–7,51 (6H, m).

Anal. calc. para $C_{24}H_{27}F_3N_2O_5S·1,5H_2O$: C, 53,11; H, 5,67; N, 5,63. Exp.: C, 53,19; H, 5,65; N, 5,61.

[0586]

Ejemplo 484

N–((2S,3S)–1–(2–hidroxi–2–metilpropanoil)–2–((2,3',5'–trifluorobifenil–3–il)metil)pirrolidin–3–il)etansulfonamida

[0587]

A) clorhidrato de N–((2S,3S)–2–((2,3',5'–trifluorobifenil–3–il)metil)pirrolidin–3–il)etansulfonamida

A una mezcla de (2S,3S)–2–(3–bromo–2–fluorobencil)–3–((etilsulfonil)amino)pirrolidin–1–carboxilato de ter–butilo (10 g), ácido (3,5–difluorofenil)borónico (5,09 g), fosfato tripotásico (13,7 g), THF (50 mL) y agua (30 mL) se añadió XPhos Pd G3 (0,273 g) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a 70 ºC durante 1 hr. Después de la concentración al vacío, el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (NH, acetato de etilo/hexano) para dar un aceite. Solución 4 M de cloruro de hidrógeno/acetato de etilo (53,7 mL) se añadió a una mezcla agitada del aceite y acetato de etilo (10 mL) a temperatura ambiente. Después de 18 hr, la mezcla de reacción se concentró al vacío y el sólido resultante se recolectó por filtración para dar el compuesto del título (8,81 g).

MS: $[M+H]^+$ 399,3.

[0588]

B) N–((2S,3S)–1–(2–hidroxi–2–metilpropanoil)–2–((2,3',5'–trifluorobifenil–3–il)metil)pirrolidin–3–il)etansulfonamida

Una mezcla de clorhidrato de N–((2S,3S)–2–((2,3',5'–trifluorobifenil–3–il)metil)pirrolidin–3–il)etansulfonamida (8,81 g), DIPEA (7,85 g) y THF (100 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. A la suspensión se añadió gota a gota acetato de 1–cloro–2–metil–1–oxopropan–2–ilo (4,00 g) a 0 ºC. Después de agitar durante 1 hr a temperatura ambiente, agua (10 mL) y solución acuosa 4 M de hidróxido de litio (25,3 mL) se añadieron a la mezcla de reacción. Después de 48 hr, la mezcla se inactivó con solución acuosa saturada de hidrógeno–carbonato de sodio, se diluyó con acetato de etilo, se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo) y se cristalizó en acetato de etilo/hexano para dar el compuesto del título (8,71 g).

^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1,24 (3H, t, J = 7,3 Hz), 1,39 (3H, s), 1,41 (3H, s), 1,83–2,03 (1H, m), 2,23–2,43 (1H, m), 2,83–2,97 (3H, m), 3,12 (1H, dd, J = 14,0, 7,5 Hz), 3,58–3,76 (2H, m), 3,84 (1H, brs), 3,91–4,07 (1H, m), 4,45–4,63 (1H, m), 4,67–4,89 (1H, m), 6,77–6,87 (1H, m), 6,99–7,10 (2H, m), 7,16–7,22 (1H, m), 7,26–7,30 (1H, m), 7,37–7,46 (1H, m).

N–((2S,3S)–1–(2–Hidroxi–2–metilpropanoil)–2–((2,3',5'–trifluorobifenil–3–il)metil)pirrolidin–3–il)etansulfonamida (550 mg) se cristalizó en acetato de etilo/hexano para dar el compuesto del título (400 mg).

p. f. 139 ºC

[0589]

Ejemplo 485

N–((2S,3S)–1–(azetidin–1–ilcarbonil)–2–((2,3'–difluorobifenil–3–il)metil)pirrolidin–3–il)metansulfonamida

[0590]

A) clorhidrato de N–((2S,3S)–2–((2,3'–difluorobifenil–3–il)metil)pirrolidin–3–il)metansulfonamida

A una mezcla de (2S,3S)–2–((2,3'–difluorobifenil–3–il)metil)–3–((metilsulfonil)amino)pirrolidin–1–carboxilato de ter–butilo (1,77 g) y acetato de etilo (20

ml) se añadió solución 4 M de cloruro de hidrógeno/acetato de etilo (28,5 mL) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 hr y luego a 60 ºC durante 1 hr. Después de la evaporación, el sólido se recolectó por filtración con éter diisopropílico para dar el compuesto del título (1,44 g).

MS: $[M+H]^+$ 367,0.

[0591]

B) Cloruro de (2S,3S)–2–((2,3'–difluorobifenil–3–il)metil)–3–((metilsulfonil)amino)pirrolidin–1–carbonilo

A una mezcla de clorhidrato de N–((2S,3S)–2–((2,3'–difluorobifenil–3–il)metil)pirrolidin–3–il)metansulfonamida (492 mg), bis(triclorometil)carbonato (217 mg) y THF (6 mL) se añadió DIPEA (316 mg) a 0 ºC. Después de agitar a temperatura ambiente durante 30 min, la mezcla de reacción se concentró al vacío. El residuo se diluyó con acetato de etilo, se lavó con salmuera saturada y se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto del título (548 mg).

MS: $[M–H]^-$ 427,2.

[0592]

C) N–((2S,3S)–1–(azetidin–1–ilcarbonil)–2–((2,3'–difluorobifenil–3–il)metil)pirrolidin–3–il)metansulfonamida

Azetidina (209 mg) se añadió a una mezcla agitada de cloruro de (2S,3S)–2–((2,3'–difluorobifenil–3–il)metil)–3–((metilsulfonil)amino)pirrolidin–1–carbonilo (524 mg) y THF (6 mL) a temperatura ambiente. Después de agitar durante 30 min, la mezcla de reacción se concentró al vacío. El residuo se diluyó con acetato de etilo, se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El sólido obtenido se cristalizó en acetato de etilo/EtOH para dar el compuesto del título (404 mg).

^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1,87–2,00 (1H, m), 2,09–2,32 (3H, m), 2,69 (3H, s), 2,91–2,99 (1H, m), 3,01–3,10 (1H, m), 3,24–3,41 (2H, m), 3,84 (2H, q, J = 7,8 Hz), 3,90–4,07 (3H, m),

4,53 (1H, q, J = 6,5 Hz), 4,68 (1H, d, J = 6,6 Hz), 7,01–7,11 (1H, m), 7,14–7,25 (2H, m), 7,27–7,33 (2H, m), 7,35–7,46 (2H, m).

[0593]

Ejemplo 486

(2S,3S)–2–((2,3'–difluorobifenil–3–il)metil)–3–((etilsulfonil)amino)–N,N–dimetilpirrolidin–1–carboxamida

(2S,3S)–2–((2,3'–Difluorobifenil–3–il)metil)–3–((etilsulfonil)amino)–N,N–dimetilpirrolidin–1–carboxamida (200 mg) se recristalizó en acetato de etilo/hexano para dar el compuesto del título (152 mg).

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1,26 (3H, t, J = 7,4 Hz), 1,99–2,26 (2H, m), 2,80 (6H, s), 2,81–2,96 (3H, m), 2,99–3,12 (1H, m), 3,28 (1H, ddd, J = 10,4, 8,3, 4,4 Hz), 3,61 (1H, dt, J = 10,4, 7,7 Hz), 3,87–3,98 (1H, m), 4,44 (1H, d, J = 8,3 Hz), 4,50–4,60 (1H, m), 7,01–7,10 (1H, m), 7,12–7,19 (1H, m), 7,20–7,31 (3H, m), 7,32–7,44 (2H, m).

[0594]

Ejemplo 487

(2S,3S)–3–((etilsulfonil)amino)–N,N–dimetil–2–((2,3',5'–trifluorobifenil–3–il)metil)pirrolidin–1–carboxamida

(2S,3S)–3–((Etilsulfonil)amino)–N,N–dimetil–2–((2,3',5'–trifluorobifenil–3–il)metil)pirrolidin–1–carboxamida (137 mg) se cristalizó en acetato de etilo/hexano para dar el compuesto del título (115 mg).

^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1,29 (3H, t, J = 7,4 Hz), 1,99–2,10 (1H, m), 2,11–2,24 (1H, m), 2,79 (6H, s), 2,83–3,10 (4H, m), 3,23–3,34 (1H, m), 3,56–3,66 (1H, m), 3,89–3,98 (1H, m), 4,43 (1H, d, J = 8,6 Hz), 4,50–4,59 (1H, m), 6,76–6,85 (1H, m), 7,00–7,09 (2H, m), 7,12–7,21 (1H, m), 7,22–7,25 (1H, m), 7,35–7,43 (1H, m).

[0595]

Ejemplo 488

N–((2S,3S)–2–((2,3'–difluorobifenil–3–il)metil)–1–(2–hidroxi–2–metilpropanoil)pirrolidin–3–il)etansulfonamida

Una mezcla de N–((2S,3S)–2–((2,3'–difluorobifenil–3–il)metil)–1–(2–hidroxi–2–metilpropanoil)pirrolidin–3–il)etansulfonamida (1,00 g) y éter diisopropílico (15 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 6 días. El precipitado se recolectó por filtración y se secó para dar el compuesto del título (0,973 g).

^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1,22 (3H, t, J = 7,2 Hz), 1,36–1,46 (6H, m), 1,80–2,03 (1H, m), 2,28–2,43 (1H, m), 2,76–2,91 (2H, m), 2,96 (1H, dd, J = 14,5, 4,6 Hz), 3,13 (1H, dd, J = 14,4, 7,2 Hz), 3,66 (2H, brs), 3,89 (1H, brs), 3,94–4,05 (1H, m), 4,54 (1H, brs), 4,73 (1H, brs), 7,04–7,11 (1H, m), 7,16–7,21 (1H, m), 7,21–7,25 (1H, m), 7,27–7,33 (2H, m), 7,35–7,45 (2H, m).

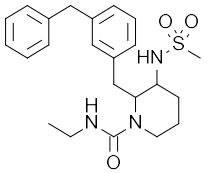
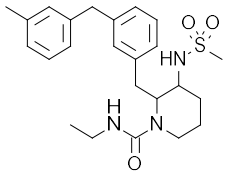
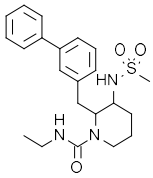
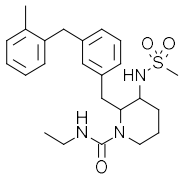
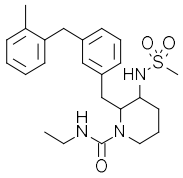
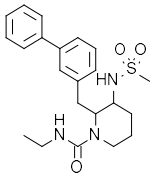
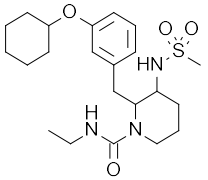
p. f. 89 ºC

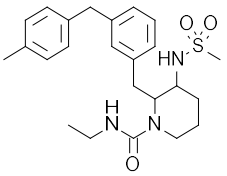
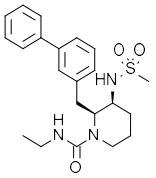
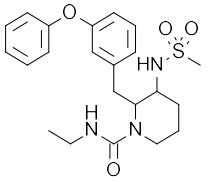
[0596]

Los compuestos de los Ejemplos se muestran en las siguientes tablas. MS en las tablas significa valor medido real. Los compuestos de los Ejemplos 2 a 18, 20 a 23, 25, 26, 28 a 63, 65 a 74, 77 a 80, 82 a 87, 90 a 92, 94 a 99, 102 a 115, 118 a 121, 123 a 177, 179 a 205, 207, 208, 211, 212, 215 a 226, 228 a 253, 257, 260, 263 a 265, 267, 268, 270 a 292, 295 a 298, 301, 302, 325 a 327, 329 a 332, 334 a 337, 353 a 361, 363, 365, 367 a 371, 374 a 376, 378 a 386, 388, 390 a 394, 396 a 398, 400, 401, 403, 405, 406, 408 a 416, 418 a 420, 422, 425 a 427, 429, 430, 432 a 434, 436, 438, 440, 442 a 449, 451 a 455, 458, 461, 464, 465, 468–470, 472, 473, 478 y 481 en las siguientes tablas se produjeron de acuerdo con los métodos descritos en los Ejemplos antes mencionados o métodos análogos a ellos.

[0597]

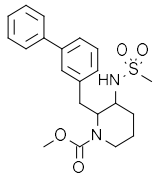
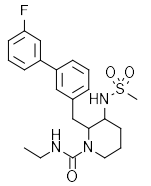
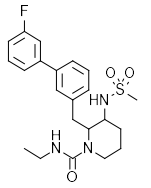
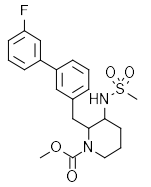
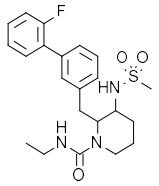
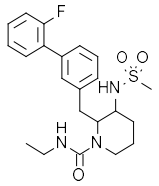
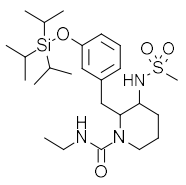
Tabla 1–1

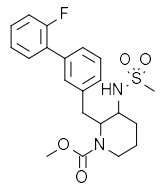
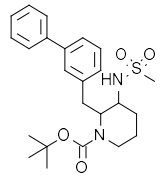
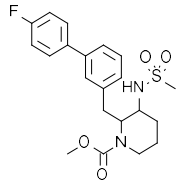
EJEMPLO	NOMBRE IUPAC	Estructura	Aditivo	MS
1	cis–2–(3–bencilbencil)–N–etil–3–((metilsulfonil)amino)piperidin–1–carboxamida			430,3
2	cis–N–etil–2–(3–(3–metilbencil)bencil)–3–((metilsulfonil)amino)piperidin–1–carboxamida			444,2
3	cis–2–(bifenil–3–ilmetil)–N–etil–3–((metilsulfonil)amino)piperidin–1–carboxamida			416,1
4	cis–N–etil–2–(3–(2–metilbencil)bencil)–3–((metilsulfonil)amino)piperidin–1–carboxamida			444,2
5	trans–N–etil–2–(3–(2–metilbencil)bencil)–3–((metilsulfonil)amino)piperidin–1–carboxamida			442,2
6	trans–2–(bifenil–3–ilmetil)–N–etil–3–((metilsulfonil)amino)piperidin–1–carboxamida			416,1
7	cis–2–(3–(ciclohexiloxi)bencil)–N–etil–3–((metilsulfonil)amino)piperidin–1–carboxamida			438,1

8	cis–N–etil–2–(3–(4–metilbencil)bencil)–3–((metilsulfonil)amino)piperidin–1–carboxamida			444,2
9	(2S,3S)–2–(bifenil–3–ilmetil)–N–etil–3–((metilsulfonil)amino)piperidin–1–carboxamida			416,1
10	cis–N–etil–3–((metilsulfonil)amino)–2–(3–fenoxibencil)piperidin–1–carboxamida			430,1

[0598]

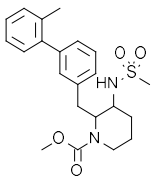
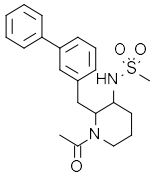
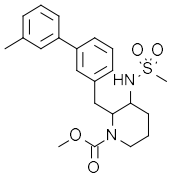
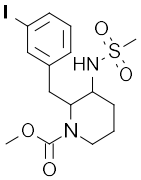
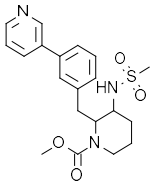
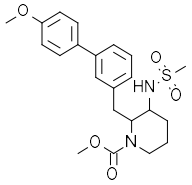
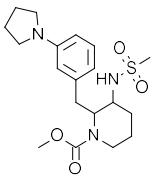
Tabla 1–2

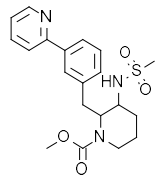
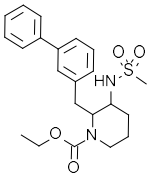
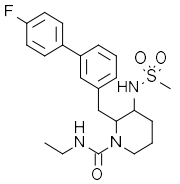
EJEMPLO	NOMBRE IUPAC	Estructura	Aditivo	MS
11	cis–2–(bifenil–3–ilmetil)–3–((metilsulfonil)amino)piperidin–1–carboxilato de metilo			403,1
12	trans–N–etil–2–((3'–fluorobifenil–3–il)metil)–3–((metilsulfonil)amino)piperidin–1–carboxamida			434,1
13	cis–N–etil–2–((3'–fluorobifenil–3–il)metil)–3–((metilsulfonil)amino)piperidin–1–carboxamida			434,1
14	metil cis–2–((3'–fluorobifenil–3–il)metil)–3–((metilsulfonil)amino)piperidin–1–carboxilato			421,1
15	cis–N–etil–2–((2'–fluorobifenil–3–il)metil)–3–((metilsulfonil)amino)piperidin–1–carboxamida			434,1
16	trans–N–etil–2–((2'–fluorobifenil–3–il)metil)–3–((metilsulfonil)amino)piperidin–1–carboxamida			434,1
17	cis–N–etil–3–((metilsulfonil)amino)–2–(3–((triisopropilsilil)oxi)bencil)piperidin–1–carboxamida			512,3

18	cis–2–((2'–fluorobifenil–3–il)metil)–3–((metilsulfonil)amino)piperidin–1–carboxilato de metilo			421,1
19	ter–butil cis–2–(bifenil–3–ilmetil)–3–((metilsulfonil)amino)piperidin–1–carboxilato			443,1
20	cis–2–((4'–fluorobifenil–3–il)metil)–3–((metilsulfonil)amino)piperidin–1–carboxilato de metilo			421,1

[0599]

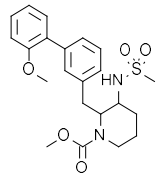
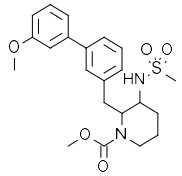
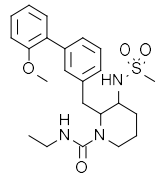
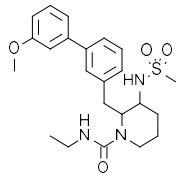
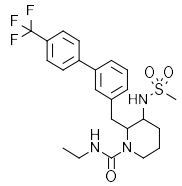
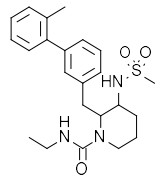
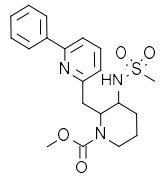
Tabla 1–3

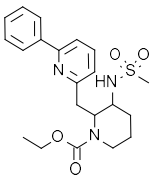
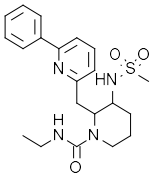
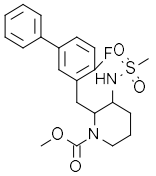
EJEMPLO	NOMBRE IUPAC	Estructura	Aditivo	MS
21	cis–2–((2'–metilbifenil–3–il)metil)–3–((metilsulfonil)amino)piperidin–1–carboxilato de metilo			417,1
22	N–(cis–1–acetil–2–(bifenil–3–ilmetil)piperidin–3–il)metansulfonamida			387,1
23	cis–2–((3'–metilbifenil–3–il)metil)–3–((metilsulfonil)amino)piperidin–1–carboxilato de metilo			417,1
24	cis–2–(3–iodobencil)–3–((metilsulfonil)amino)piperidin–1–carboxilato de metilo			452,8
25	cis–3–((metilsulfonil)amino)–2–(3–(piridin–3–il)bencil)piperidin–1–carboxilato de metilo			404,0
26	cis–2–((4'–metoxibifenil–3–il)metil)–3–((metilsulfonil)amino)piperidin–1–carboxilato de metilo			433,0
27	cis–3–((metilsulfonil)amino)–2–(3–(pirrolidin–1–il)bencil)piperidin–1–carboxilato de metilo			396,2

28	cis–3–((metilsulfonil)amino)–2–(3–(piridin–2–il)bencil)piperidin–1–carboxilato de metilo			404,1
29	cis–2–(bifenil–3–ilmetil)–3–((metilsulfonil)amino)piperidin–1–carboxilato de etilo			417,1
30	cis–N–etil–2–((4'–fluorobifenil–3–il)metil)–3–((metilsulfonil)amino)piperidin–1–carboxamida			434,1

[0600]

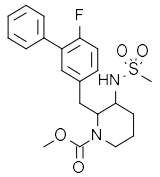
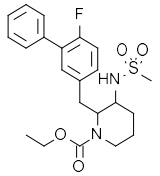
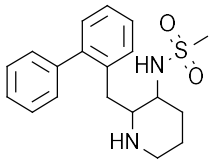
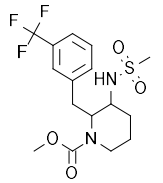
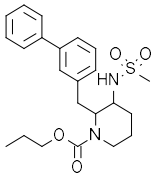
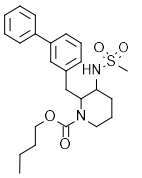
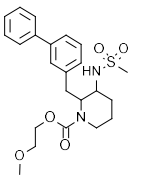
Tabla 1–4

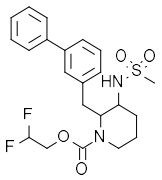
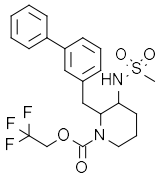
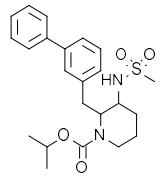
EJEMPLO	NOMBRE IUPAC	Estructura	Aditivo	MS
31	cis–2–((2'–metoxibifenil–3–il)metil)–3–((metilsulfonil)amino)piperidin–1–carboxilato de metilo			433,0
32	cis–2–((3'–metoxibifenil–3–il)metil)–3–((metilsulfonil)amino)piperidin–1–carboxilato de metilo			433,0
33	cis–N–etil–2–((2'–metoxibifenil–3–il)metil)–3–((metilsulfonil)amino)piperidin–1–carboxamida			446,1
34	cis–N–etil–2–((3'–metoxibifenil–3–il)metil)–3–((metilsulfonil)amino)piperidin–1–carboxamida			446,1
35	cis–N–etil–3–((metilsulfonil)amino)–2–((4'–(trifluorometil)bifenil–3–il)metil)piperidin–1–carboxamida			484,0
36	cis–N–etil–2–((2'–metilbifenil–3–il)metil)–3–((metilsulfonil)amino)piperidin–1–carboxamida			430,1
37	cis–3–((metilsulfonil)amino)–2–((6–fenilpiridin–2–il)metil)piperidin–1–carboxilato de metilo			404,1

38	cis–3–((metilsulfonil)amino)–2–((6–fenilpiridin–2–il)metil)piperidin–1–carboxilato de etilo			418,1
39	cis–N–etil–3–((metilsulfonil)amino)–2–((6–fenilpiridin–2–il)metil)piperidin–1–carboxamida			417,1
40	cis–2–((4–fluorobifenil–3–il)metil)–3–((metilsulfonil)amino)piperidin–1–carboxilato de metilo			421,1

[0601]

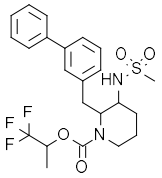
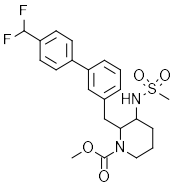
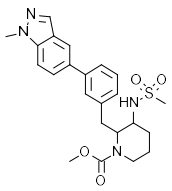
Tabla 1–5

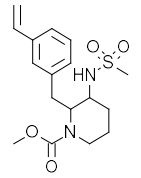
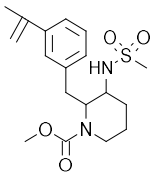
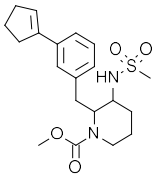
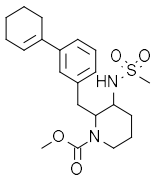
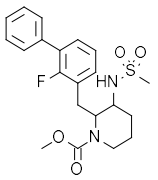
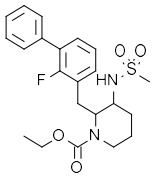
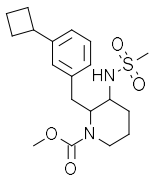
EJEMPLO	NOMBRE IUPAC	Estructura	Aditivo	MS
41	cis–2–((6–fluorobifenil–3–il)metil)–3–((metilsulfonil)amino)piperidin–1–carboxilato de metilo			421,1
42	cis–2–((6–fluorobifenil–3–il)metil)–3–((metilsulfonil)amino)piperidin–1–carboxilato de etilo			435,1
43	N–(cis–2–(bifenil–2–ilmetil)piperidin–3–il)metansulfonamida		HCl	345,0
44	cis–3–((metilsulfonil)amino)–2–(3–(trifluorometil)bencil)piperidin–1–carboxilato de metilo			395,1
45	cis–2–(bifenil–3–ilmetil)–3–((metilsulfonil)amino)piperidin–1–carboxilato de propilo			431,1
46	cis–2–(bifenil–3–ilmetil)–3–((metilsulfonil)amino)piperidin–1–carboxilato de butilo			445,1
47	cis–2–(bifenil–3–ilmetil)–3–((metilsulfonil)amino)piperidin–1–carboxilato de 2–metoxietilo			447,0

48	cis–2–(bifenil–3–ilmetil)–3–((metilsulfonil)amino)piperidin–1–carboxilato de 2,2–difluoroetilo			451,1
49	cis–2–(bifenil–3–ilmetil)–3–((metilsulfonil)amino)piperidin–1–carboxilato de 2,2,2–trifluoroetilo			469,0
50	cis–2–(bifenil–3–ilmetil)–3–((metilsulfonil)amino)piperidin–1–carboxilato de isopropilo			431,1

[0602]

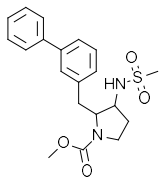
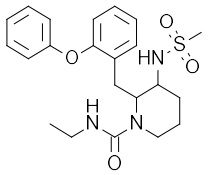
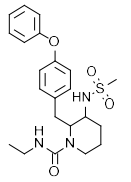
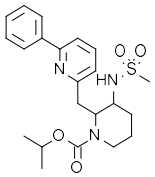
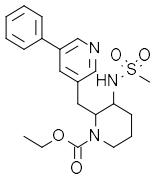
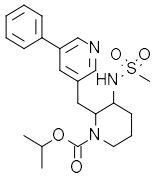
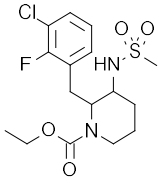
Tabla 1–6

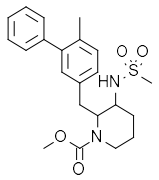
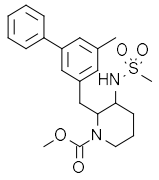
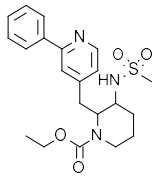
EJEMPLO	NOMBRE IUPAC	Estructura	Aditivo	MS
51	cis–2–(bifenil–3–ilmetil)–3–((metilsulfonil)amino)piperidin–1–carboxilato de 1,1,1–trifluoropropan–2–ilo			483,0
52	cis–2–((4'–(difluorometil)bifenil–3–il)metil)–3–((metilsulfonil)amino)piperidin–1–carboxilato de metilo			453,0
53	cis–2–(3–(1–metil–1H–indazol–5–il)bencil)–3–((metilsulfonil)amino)piperidin–1–carboxilato de metilo			457,1

54	cis–3–((metilsulfonil)amino)–2–(3–vinilbencil)piperidin–1–carboxilato de metilo			353,0
55	cis–3–((metilsulfonil)amino)–2–(3–(prop–1–en–2–il)bencil)piperidin–1–carboxilato de metilo			367,1
56	cis–2–(3–(ciclopent–1–en–1–il)bencil)–3–((metilsulfonil)amino)piperidin–1–carboxilato de metilo			393,1
57	cis–2–(3–(ciclohex–1–en–1–il)bencil)–3–((metilsulfonil)amino)piperidin–1–carboxilato de metilo			407,1
58	cis–2–((2–fluorobifenil–3–il)metil)–3–((metilsulfonil)amino)piperidin–1–carboxilato de metilo			421,0
59	cis–2–((2–fluorobifenil–3–il)metil)–3–((metilsulfonil)amino)piperidin–1–carboxilato de etilo			435,1
60	cis–2–(3–ciclobutilbencil)–3–((metilsulfonil)amino)piperidin–1–carboxilato de metilo			381,1

[0603]

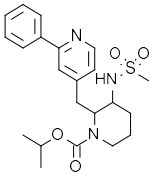
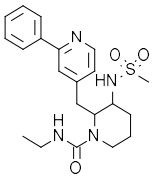
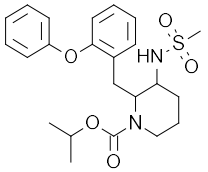
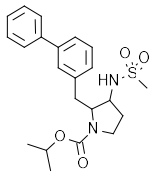
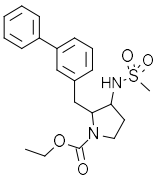
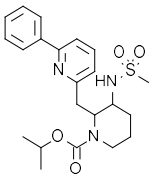
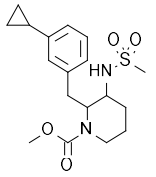
Tabla 1–7

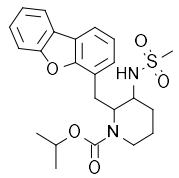
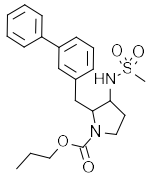
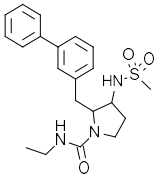
EJEMPLO	NOMBRE IUPAC	Estructura	Aditivo	MS
61	cis–2–(bifenil–3–ilmetil)–3–((metilsulfonil)amino)pirrolidin–1–carboxilato de metilo			389,1
62	cis–N–etil–3–((metilsulfonil)amino)–2–(2–fenoxibencil)piperidin–1–carboxamida			432,1
63	cis–N–etil–3–((metilsulfonil)amino)–2–(4–fenoxibencil)piperidin–1–carboxamida			432,0
64	cis–3–((metilsulfonil)amino)–2–((6–fenilpiridin–2–il)metil)piperidin–1–carboxilato de isopropilo			432,1
65	cis–3–((metilsulfonil)amino)–2–((5–fenilpiridin–3–il)metil)piperidin–1–carboxilato de etilo			418,1
66	cis–3–((metilsulfonil)amino)–2–((5–fenilpiridin–3–il)metil)piperidin–1–carboxilato de isopropilo			432,1
67	cis–2–(3–cloro–2–fluorobencil)–3–((metilsulfonil)amino)piperidin–1–carboxilato de etilo			393,0

68	cis–2–((6–metilbifenil–3–il)metil)–3–((metilsulfonil)amino)piperidin–1–carboxilato de metilo			417,2
69	cis–2–((5–metilbifenil–3–il)metil)–3–((metilsulfonil)amino)piperidin–1–carboxilato de metilo			417,2
70	cis–3–((metilsulfonil)amino)–2–((2–fenilpiridin–4–il)metil)piperidin–1–carboxilato de etilo			418,1

[0604]

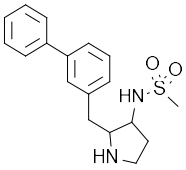
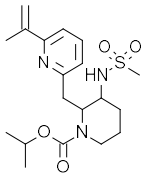
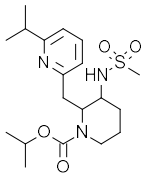
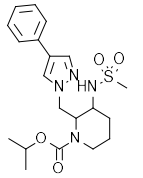
Tabla 1–8

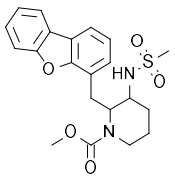
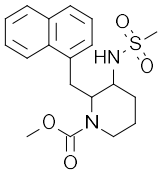
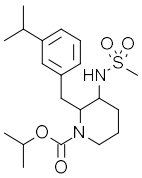
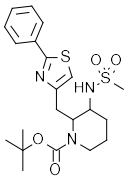
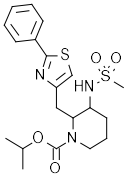
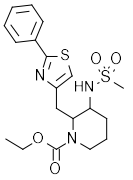
EJEMPLO	NOMBRE IUPAC	Estructura	Aditivo	MS
71	cis–3–((metilsulfonil)amino)–2–((2–fenilpiridin–4–il)metil)piperidin–1–carboxilato de isopropilo			432,1
72	cis–N–etil–3–((metilsulfonil)amino)–2–((2–fenilpiridin–4–il)metil)piperidin–1–carboxamida			417,2
73	cis–3–((metilsulfonil)amino)–2–(2–fenoxibencil)piperidin–1–carboxilato de isopropilo			445,2
74	cis–2–(bifenil–3–ilmetil)–3–((metilsulfonil)amino)pirrolidin–1–carboxilato de isopropilo			417,1
75	cis–2–(bifenil–3–ilmetil)–3–((metilsulfonil)amino)pirrolidin–1–carboxilato de etilo			403,1
76	cis–3–((metilsulfonil)amino)–2–((6–fenilpiridin–2–il)metil)piperidin–1–carboxilato de isopropilo (isómero óptico)			432,1
77	cis–2–(3–ciclopropilbencil)–3–((metilsulfonil)amino)piperidin–1–carboxilato de metilo			367,1

78	cis–2–(dibenzo[b,d]furan–4–ilmetil)–3–((metilsulfonil)amino)piperidin–1–carboxilato de isopropilo			443,2
79	cis–2–(bifenil–3–ilmetil)–3–((metilsulfonil)amino)pirrolidin–1–carboxilato de propilo			417,2
80	trans–2–(bifenil–3–ilmetil)–N–etil–3–((metilsulfonil)amino)pirrolidin–1–carboxamida			402,0

[0605]

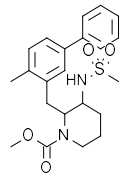
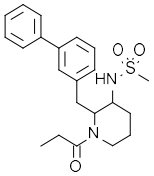
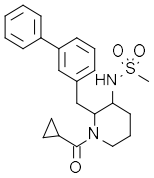
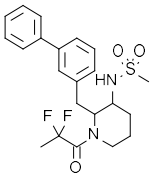
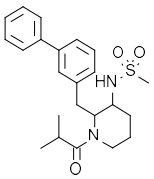
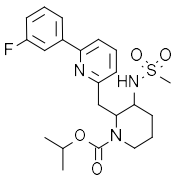
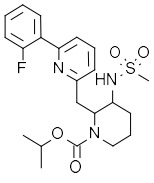
Tabla 1–9

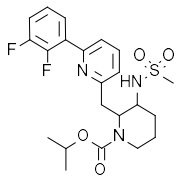
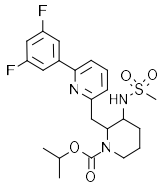
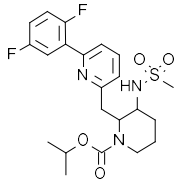
EJEMPLO	NOMBRE IUPAC	Estructura	Aditivo	MS
81	N–(cis–2–(bifenil–3–ilmetil)pirrolidin–3–il)metansulfonamida			331,0
82	isopropil cis–3–((metilsulfonil)amino)–2–((6–(prop–1–en–2–il)piridin–2–il)metil)piperidin–1–carboxilato			396,2
83	cis–2–((6–isopropilpiridin–2–il)metil)–3–((metilsulfonil)amino)piperidin–1–carboxilato de isopropilo			398,1
84	cis–3–((metilsulfonil)amino)–2–((4–fenil–1H–pirazol–1–il)metil)piperidin–1–carboxilato de isopropilo			421,1

85	cis–2–(dibenzo[b,d]furan–4–ilmetil)–3–((metilsulfonil)amino)piperidin–1–carboxilato de metilo			417,0
86	cis–3–((metilsulfonil)amino)–2–(1–naftilmetil)piperidin–1–carboxilato de metilo			377,0
87	cis–2–(3–isopropilbencil)–3–((metilsulfonil)amino)piperidin–1–carboxilato de isopropilo			395,1
88	cis–3–((metilsulfonil)amino)–2–((2–fenil–1,3–tiazol–4–il)metil)piperidin–1–carboxilato de ter–butilo			452,0
89	cis–3–((metilsulfonil)amino)–2–((2–fenil–1,3–tiazol–4–il)metil)piperidin–1–carboxilato de isopropilo			438,1
90	cis–3–((metilsulfonil)amino)–2–((2–fenil–1,3–tiazol–4–il)metil)piperidin–1–carboxilato de etilo			424,0

[0606]

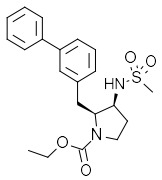
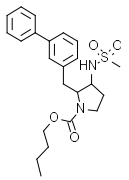
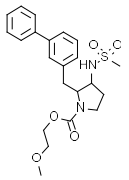
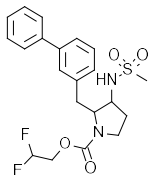
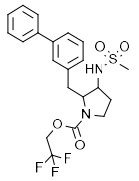
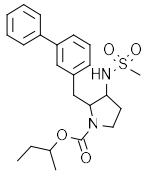
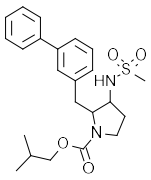
Tabla 1–10

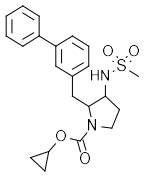
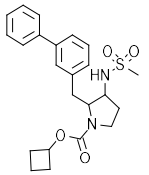
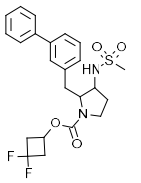
EJEMPLO	NOMBRE IUPAC	Estructura	Aditivo	MS
91	cis–2–((4–metilbifenil–3–il)metil)–3–((metilsulfonil)amino)piperidin–1–carboxilato de metilo			417,0
92	N–(cis–2–(bifenil–3–ilmetil)–1–propionilpiperidin–3–il)metansulfonamida			401,1
93	N–(cis–2–(bifenil–3–ilmetil)–1–(ciclopropilcarbonil)piperidin–3–il)metansulfonamida			413,2
94	N–(cis–2–(bifenil–3–ilmetil)–1–(2,2–difluoropropanoil)piperidin–3–il)metansulfonamida			437,1
95	N–(cis–2–(bifenil–3–ilmetil)–1–isobutirilpiperidin–3–il)metansulfonamida			415,1
96	cis–2–((6–(3–fluorofenil)piridin–2–il)metil)–3–((metilsulfonil)amino)piperidin–1–carboxilato de isopropilo			450,1
97	cis–2–((6–(2–fluorofenil)piridin–2–il)metil)–3–((metilsulfonil)amino)piperidin–1–carboxilato de			450,1

	isopropilo			
98	cis–2–((6–(2,3–difluorofenil)piridin–2–il)metil)–3–((metilsulfonil)amino)piperidin–1–carboxilato de isopropilo			468,1
99	cis–2–((6–(3,5–difluorofenil)piridin–2–il)metil)–3–((metilsulfonil)amino)piperidin–1–carboxilato de isopropilo			468,2
100	cis–2–((6–(2,5–difluorofenil)piridin–2–il)metil)–3–((metilsulfonil)amino)piperidin–1–carboxilato de isopropilo			468,2

[0607]

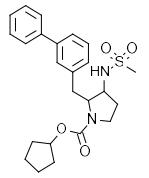
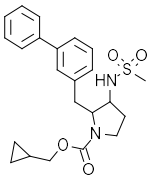
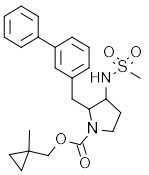
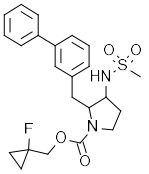
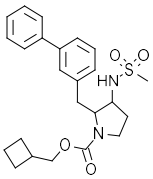
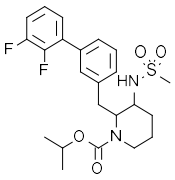
Tabla 1–11

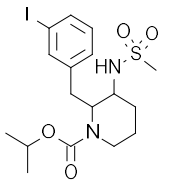
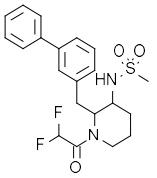
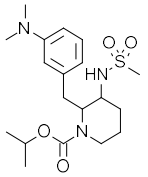
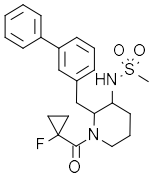
EJEMPLO	NOMBRE IUPAC	Estructura	Aditivo	MS
101	(2S,3S)–2–(bifenil–3–ilmetil)–3–((metilsulfonil)amino)pirrolidin–1–carboxilato de etilo (isómero óptico)			403,1
102	cis–2–(bifenil–3–ilmetil)–3–((metilsulfonil)amino)pirrolidin–1–carboxilato de butilo			431,0
103	cis–2–(bifenil–3–ilmetil)–3–((metilsulfonil)amino)pirrolidin–1–carboxilato de 2–metoxietilo			433,0
104	cis–2–(bifenil–3–ilmetil)–3–((metilsulfonil)amino)pirrolidin–1–carboxilato de 2,2–difluoroetilo			437,0
105	cis–2–(bifenil–3–ilmetil)–3–((metilsulfonil)amino)pirrolidin–1–carboxilato de 2,2,2–trifluoroetilo			455,0
106	cis–2–(bifenil–3–ilmetil)–3–((metilsulfonil)amino)pirrolidin–1–carboxilato de sec–butilo			429,1
107	cis–2–(bifenil–3–ilmetil)–3–((metilsulfonil)amino)pirrolidin–1–carboxilato de isobutilo			431,0

108	cis–2–(bifenil–3–ilmetil)–3–((metilsulfonil)amino)pirrolidin–1–carboxilato de ciclopropilo			415,0
109	cis–2–(bifenil–3–ilmetil)–3–((metilsulfonil)amino)pirrolidin–1–carboxilato de ciclobutilo			429,0
110	cis–2–(bifenil–3–ilmetil)–3–((metilsulfonil)amino)pirrolidin–1–carboxilato de 3,3–difluorociclobutilo			465,0

[0608]

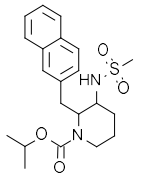
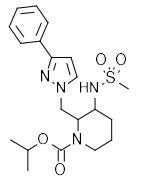
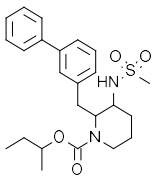
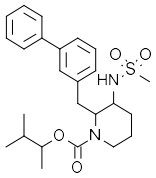
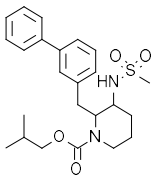
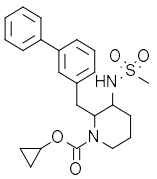
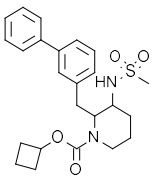
Tabla 1–12

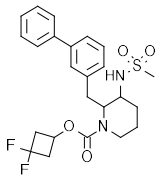
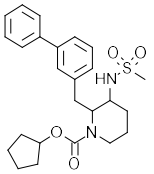
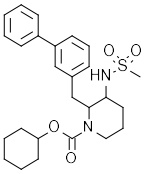
EJEMPLO	NOMBRE IUPAC	Estructura	Aditivo	MS
111	cis–2–(bifenil–3–ilmetil)–3–((metilsulfonil)amino)pirrolidin–1–carboxilato de ciclopentilo			441,0
112	cis–2–(bifenil–3–ilmetil)–3–((metilsulfonil)amino)pirrolidin–1–carboxilato de ciclopropilmetilo			429,0
113	cis–2–(bifenil–3–ilmetil)–3–((metilsulfonil)amino)pirrolidin–1–carboxilato de (1–metilciclopropil)metilo			441,0
114	cis–2–(bifenil–3–ilmetil)–3–((metilsulfonil)amino)pirrolidin–1–carboxilato de (1–fluorociclopropil)metilo			445,2
115	cis–2–(bifenil–3–ilmetil)–3–((metilsulfonil)amino)pirrolidin–1–carboxilato de ciclobutilmetilo			441,0
116	cis–2–((2',3'–difluorobifenil–3–il)metil)–3–((metilsulfonil)amino)piperidin–1–carboxilato de isopropilo			467,2

117	cis–2–(3–iodobencil)–3–((metilsulfonil)amino)piperidin–1–carboxilato de isopropilo			478,9
118	N–(cis–2–(bifenil–3–ilmetil)–1–(difluoroacetil)piperidin–3–il)metansulfonamida			423,1
119	cis–2–(3–(dimetilamino)bencil)–3–((metilsulfonil)amino)piperidin–1–carboxilato de isopropilo			398,1
120	N–(cis–2–(bifenil–3–ilmetil)–1–((1–fluorociclopropil)carbonil)piperidin–3–il)metansulfonamida			431,1

[0609]

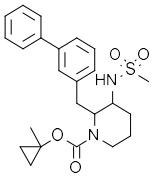
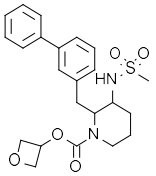
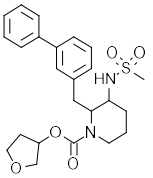
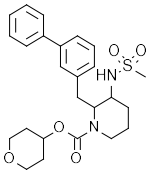
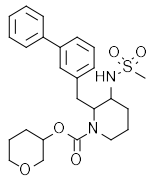
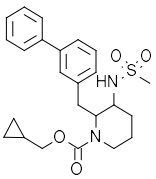
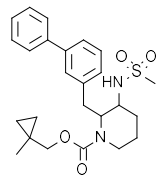
Tabla 1–13

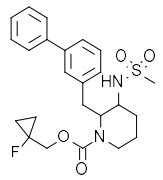
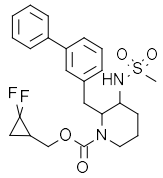
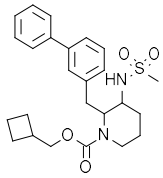
EJEMPLO	NOMBRE IUPAC	Estructura	Aditivo	MS
121	cis–3–((metilsulfonil)amino)–2–(2–naftilmetil)piperidin–1–carboxilato de isopropilo			403,1
122	cis–3–((metilsulfonil)amino)–2–((3–fenil–1H–pirazol–1–il)metil)piperidin–1–carboxilato de isopropilo			421,1
123	cis–2–(bifenil–3–ilmetil)–3–((metilsulfonil)amino)piperidin–1–carboxilato de sec–butilo			443,1
124	cis–2–(bifenil–3–ilmetil)–3–((metilsulfonil)amino)piperidin–1–carboxilato de 3–metilbutan–2–ilo			457,1
125	cis–2–(bifenil–3–ilmetil)–3–((metilsulfonil)amino)piperidin–1–carboxilato de isobutilo			445,0
126	cis–2–(bifenil–3–ilmetil)–3–((metilsulfonil)amino)piperidin–1–carboxilato de ciclopropilo			429,1
127	cis–2–(bifenil–3–ilmetil)–3–((metilsulfonil)amino)piperidin–1–carboxilato de ciclobutilo			443,0

128	cis–2–(bifenil–3–ilmetil)–3–((metilsulfonil)amino)piperidin–1–carboxilato de 3,3–difluorociclobutilo			477,0
129	cis–2–(bifenil–3–ilmetil)–3–((metilsulfonil)amino)piperidin–1–carboxilato de ciclopentilo			455,0
130	cis–2–(bifenil–3–ilmetil)–3–((metilsulfonil)amino)piperidin–1–carboxilato de ciclohexilo			469,0

[0610]

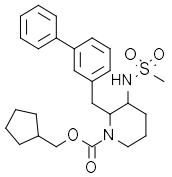
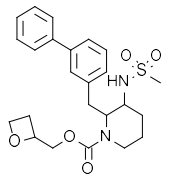
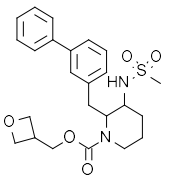
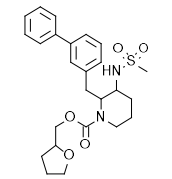
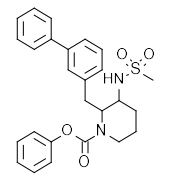
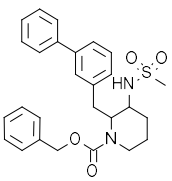
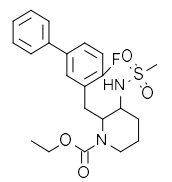
Tabla 1–14

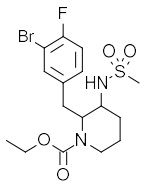
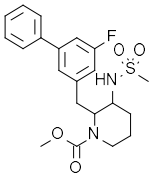
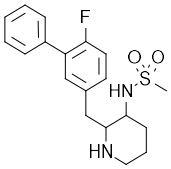
EJEMPLO	NOMBRE IUPAC	Estructura	Aditivo	MS
131	cis–2–(bifenil–3–ilmetil)–3–((metilsulfonil)amino)piperidin–1–carboxilato de 1–metilciclopropilo			441,0
132	cis–2–(bifenil–3–ilmetil)–3–((metilsulfonil)amino)piperidin–1–carboxilato de oxetan–3–ilo			445,0
133	cis–2–(bifenil–3–ilmetil)–3–((metilsulfonil)amino)piperidin–1–carboxilato de tetrahidrofuran–3–ilo			459,0
134	cis–2–(bifenil–3–ilmetil)–3–((metilsulfonil)amino)piperidin–1–carboxilato de tetrahidro–2H–piran–4–ilo			471,0
135	cis–2–(bifenil–3–ilmetil)–3–((metilsulfonil)amino)piperidin–1–carboxilato de tetrahidro–2H–piran–3–ilo			473,0
136	cis–2–(bifenil–3–ilmetil)–3–((metilsulfonil)amino)piperidin–1–carboxilato de ciclopropilmetilo			443,0
137	cis–2–(bifenil–3–ilmetil)–3–((metilsulfonil)amino)piperidin–1–carboxilato de (1–metilciclopropil)metilo			457,0

138	cis–2–(bifenil–3–ilmetil)–3–((metilsulfonil)amino)piperidin–1–carboxilato de (1–fluorociclopropil)metilo			459,0
139	cis–2–(bifenil–3–ilmetil)–3–((metilsulfonil)amino)piperidin–1–carboxilato de (2,2–difluorociclopropil)metilo			477,0
140	cis–2–(bifenil–3–ilmetil)–3–((metilsulfonil)amino)piperidin–1–carboxilato de ciclobutilmetilo			455,0

[0611]

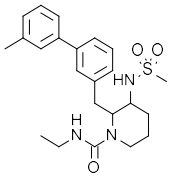
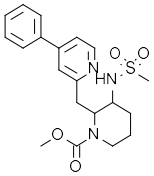
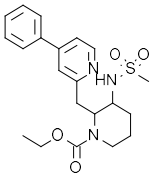
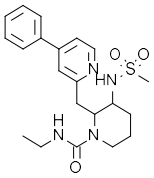
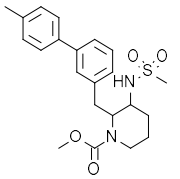
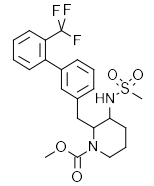
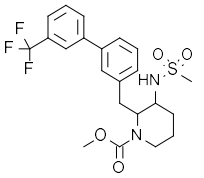
Tabla 1–15

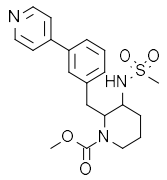
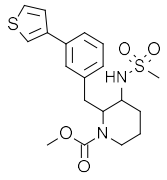
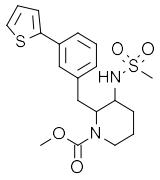
EJEMPLO	NOMBRE IUPAC	Estructura	Aditivo	MS
141	cis–2–(bifenil–3–ilmetil)–3–((metilsulfonil)amino)piperidin–1–carboxilato de ciclopentilmetilo			469,0
142	cis–2–(bifenil–3–ilmetil)–3–((metilsulfonil)amino)piperidin–1–carboxilato de oxetan–2–ilmetilo			458,9
143	cis–2–(bifenil–3–ilmetil)–3–((metilsulfonil)amino)piperidin–1–carboxilato de oxetan–3–ilmetilo			459,0
144	cis–2–(bifenil–3–ilmetil)–3–((metilsulfonil)amino)piperidin–1–carboxilato de tetrahidrofuran–2–ilmetilo			473,0
145	cis–2–(bifenil–3–ilmetil)–3–((metilsulfonil)amino)piperidin–1–carboxilato de fenilo			465,0
146	cis–2–(bifenil–3–ilmetil)–3–((metilsulfonil)amino)piperidin–1–carboxilato de bencilo			477,0
147	cis–2–((4–fluorobifenil–3–il)metil)–3–((metilsulfonil)amino)piperidin–1–carboxilato de etilo			435,1

148	cis–2–(3–bromo–4–fluorobencil)–3–((metilsulfonil)amino)piperidin–1–carboxilato de etilo			436,9
149	cis–2–((5–fluorobifenil–3–il)metil)–3–((metilsulfonil)amino)piperidin–1–carboxilato de metilo			421,1
150	clorhidrato de N–(cis–2–((6–fluorobifenil–3–il)metil)piperidin–3–il)metansulfonamida		HCl	363,0

[0612]

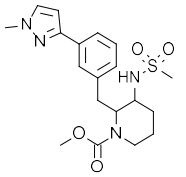
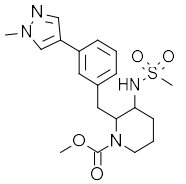
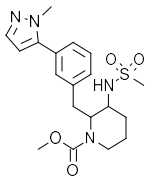
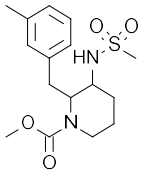
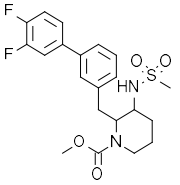
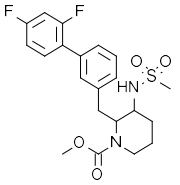
Tabla 1–16

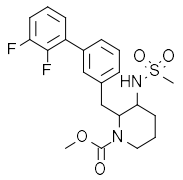
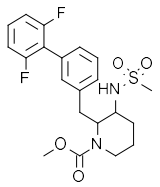
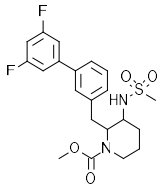
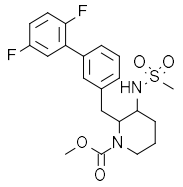
EJEMPLO	NOMBRE IUPAC	Estructura	Aditivo	MS
151	cis–N–etil–2–((3'–metilbifenil–3–il)metil)–3–((metilsulfonil)amino)piperidin–1–carboxamida			430,1
152	cis–3–((metilsulfonil)amino)–2–((4–fenilpiridin–2–il)metil)piperidin–1–carboxilato de metilo			404,1
153	cis–3–((metilsulfonil)amino)–2–((4–fenilpiridin–2–il)metil)piperidin–1–carboxilato de etilo			418,1
154	cis–N–etil–3–((metilsulfonil)amino)–2–((4–fenilpiridin–2–il)metil)piperidin–1–carboxamida			417,1
155	cis–2–((4'–metilbifenil–3–il)metil)–3–((metilsulfonil)amino)piperidin–1–carboxilato de metilo			417,1
156	cis–3–((metilsulfonil)amino)–2–((2'–(trifluorometil)bifenil–3–il)metil)piperidin–1–carboxilato de metilo			471,0
157	cis–3–((metilsulfonil)amino)–2–((3'–(trifluorometil)bifenil–3–il)metil)piperidin–1–carboxilato de metilo			470,9

158	cis–3–((metilsulfonil)amino)–2–(3–(piridin–4–il)bencil)piperidin–1–carboxilato de metilo			404,0
159	cis–3–((metilsulfonil)amino)–2–(3–(3–tienil)bencil)piperidin–1–carboxilato de metilo			407,0
160	cis–3–((metilsulfonil)amino)–2–(3–(2–tienil)bencil)piperidin–1–carboxilato de metilo			409,1

[0613]

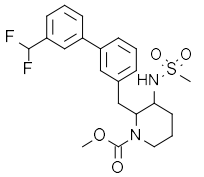
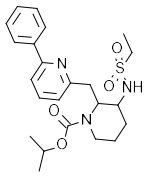
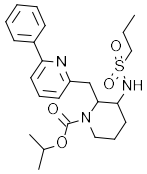
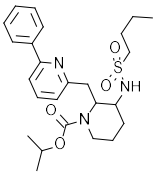
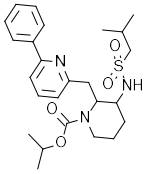
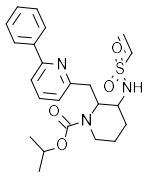
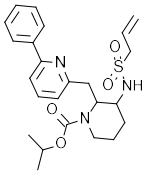
Tabla 1–17

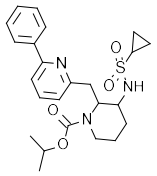
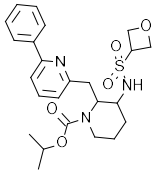
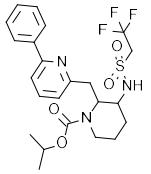
EJEMPLO	NOMBRE IUPAC	Estructura	Aditivo	MS
161	cis–2–(3–(1–metil–1H–pirazol–3–il)bencil)–3–((metilsulfonil)amino)piperidin–1–carboxilato de metilo			407,0
162	cis–2–(3–(1–metil–1H–pirazol–4–il)bencil)–3–((metilsulfonil)amino)piperidin–1–carboxilato de metilo			407,1
163	cis–2–(3–(1–metil–1H–pirazol–5–il)bencil)–3–((metilsulfonil)amino)piperidin–1–carboxilato de metilo			407,1
164	cis–2–(3–metilbencil)–3–((metilsulfonil)amino)piperidin–1–carboxilato de metilo			340,9
165	cis–2–((3',4'–difluorobifenil–3–il)metil)–3–((metilsulfonil)amino)piperidin–1–carboxilato de metilo			437,1
166	cis–2–((2',4'–difluorobifenil–3–il)metil)–3–((metilsulfonil)amino)piperidin–1–carboxilato de metilo			439,0

167	cis–2–((2',3'–difluorobifenil–3–il)metil)–3–((metilsulfonil)amino)piperidin–1–carboxilato de metilo			439,1
168	cis–2–((2',6'–difluorobifenil–3–il)metil)–3–((metilsulfonil)amino)piperidin–1–carboxilato de metilo			439,0
169	cis–2–((3',5'–difluorobifenil–3–il)metil)–3–((metilsulfonil)amino)piperidin–1–carboxilato de metilo			439,1
170	cis–2–((2',5'–difluorobifenil–3–il)metil)–3–((metilsulfonil)amino)piperidin–1–carboxilato de metilo			439,1

[0614]

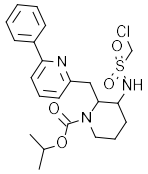
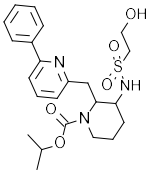
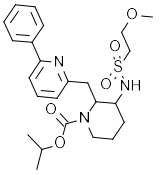
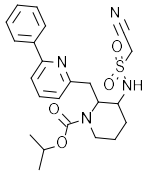
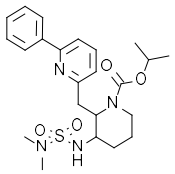
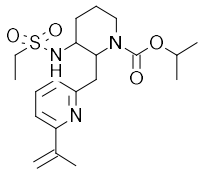
Tabla 1–18

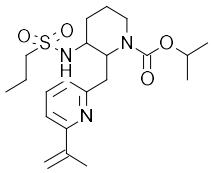
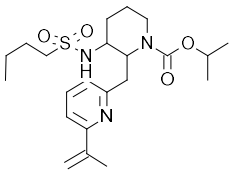
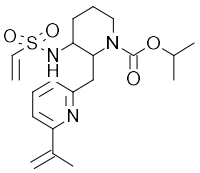
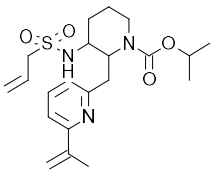
EJEMPLO	NOMBRE IUPAC	Estructura	Aditivo	MS
171	cis–2–((3'–(difluorometil)bifenil–3–il)metil)–3–((metilsulfonil)amino)piperidin–1–carboxilato de metilo			453,0
172	cis–3–((etilsulfonil)amino)–2–((6–fenilpiridin–2–il)metil)piperidin–1–carboxilato de isopropilo			446,2
173	cis–2–((6–fenilpiridin–2–il)metil)–3–((propilsulfonil)amino)piperidin–1–carboxilato de isopropilo			460,0
174	cis–3–((butilsulfonil)amino)–2–((6–fenilpiridin–2–il)metil)piperidin–1–carboxilato de isopropilo			474,0
175	cis–3–((isobutilsulfonil)amino)–2–((6–fenilpiridin–2–il)metil)piperidin–1–carboxilato de isopropilo			474,0
176	cis–2–((6–fenilpiridin–2–il)metil)–3–((vinilsulfonil)amino)piperidin–1–carboxilato de isopropilo			444,2
177	cis–3–((allilsulfonil)amino)–2–((6–fenilpiridin–2–il)metil)piperidin–1–carboxilato de isopropilo			458,0

178	cis–3–((ciclopropilsulfonil)amino)–2–((6–fenilpiridin–2–il)metil)piperidin–1–carboxilato de isopropilo			458,1
179	cis–3–((oxetan–3–ilsulfonil)amino)–2–((6–fenilpiridin–2–il)metil)piperidin–1–carboxilato de isopropilo			474,1
180	cis–2–((6–fenilpiridin–2–il)metil)–3–(((2,2,2–trifluoroetil)sulfonil)amino)piperidin–1–carboxilato de isopropilo			500,1

[0615]

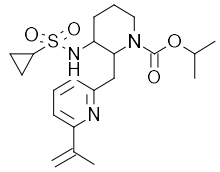
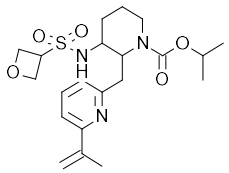
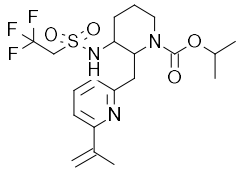
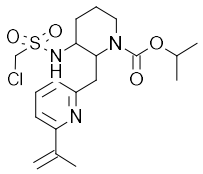
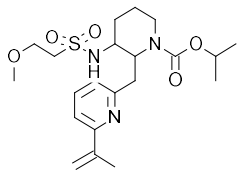
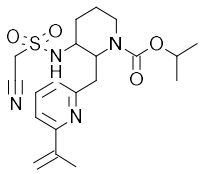
Tabla 1–19

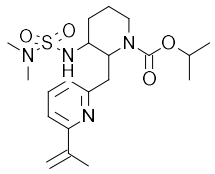
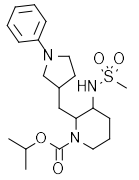
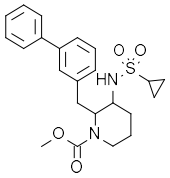
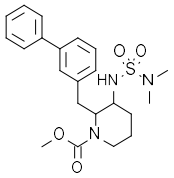
EJEMPLO	NOMBRE IUPAC	Estructura	Aditivo	MS
181	cis–3–(((clorometil)sulfonil)amino)–2–((6–fenilpiridin–2–il)metil)piperidin–1–carboxilato de isopropilo			466,1
182	sal de ácido trifluoroacético de cis–3–(((2–hidroxietil)sulfonil)amino)–2–((6–fenilpiridin–2–il)metil)piperidin–1–carboxilato de isopropilo		CF3COOH	461,9
183	cis–3–(((2–metoxietil)sulfonil)amino)–2–((6–fenilpiridin–2–il)metil)piperidin–1–carboxilato de isopropilo			476,1
184	cis–3–(((cianometil)sulfonil)amino)–2–((6–fenilpiridin–2–il)metil)piperidin–1–carboxilato de isopropilo			457,0
185	cis–3–((dimetilsulfamoil)amino)–2–((6–fenilpiridin–2–il)metil)piperidin–1–carboxilato de isopropilo			461,2
186	cis–3–((etilsulfonil)amino)–2–((6–(prop–1–en–2–il)piridin–2–il)metil)piperidin–1–carboxilato de isopropilo			410,0

187	cis–2–((6–(prop–1–en–2–il)piridin–2–il)metil)–3–((propilsulfonil)amino)piperidin–1–carboxilato de isopropilo			424,1
188	cis–3–((butilsulfonil)amino)–2–((6–(prop–1–en–2–il)piridin–2–il)metil)piperidin–1–carboxilato de isopropilo			438,0
189	cis–2–((6–(prop–1–en–2–il)piridin–2–il)metil)–3–((vinilsulfonil)amino)piperidin–1–carboxilato de isopropilo			408,0
190	cis–3–((allilsulfonil)amino)–2–((6–(prop–1–en–2–il)piridin–2–il)metil)piperidin–1–carboxilato de isopropilo			422,0

[0616]

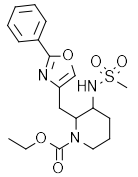
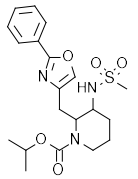
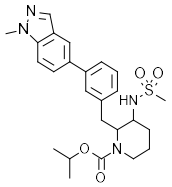
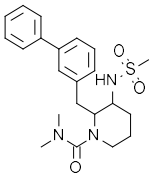
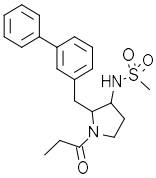
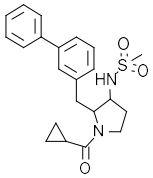
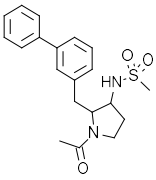
Tabla 1–20

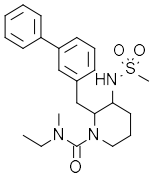
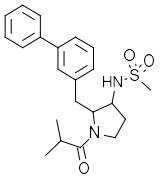
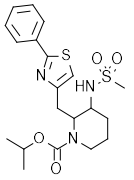
EJEMPLO	NOMBRE IUPAC	Estructura	Aditivo	MS
191	cis–3–((ciclopropilsulfonil)amino)–2–((6–(prop–1–en–2–il)piridin–2–il)metil)piperidin–1–carboxilato de isopropilo			422,0
192	cis–3–((oxetan–3–ilsulfonil)amino)–2–((6–(prop–1–en–2–il)piridin–2–il)metil)piperidin–1–carboxilato de isopropilo			438,0
193	cis–2–((6–(prop–1–en–2–il)piridin–2–il)metil)–3–(((2,2,2–trifluoroetil)sulfonil)amino)piperidin–1–carboxilato de isopropilo			464,0
194	cis–3–(((clorometil)sulfonil)amino)–2–((6–(prop–1–en–2–il)piridin–2–il)metil)piperidin–1–carboxilato de isopropilo			430,0
195	cis–3–(((2–metoxietil)sulfonil)amino)–2–((6–(prop–1–en–2–il)piridin–2–il)metil)piperidin–1–carboxilato de isopropilo			440,0
196	cis–3–(((cianometil)sulfonil)amino)–2–((6–(prop–1–en–2–il)piridin–2–il)metil)piperidin–1–carboxilato de isopropilo			421,0

197	cis–3–((dimetilsulfamoil)amino)–2–((6–(prop–1–en–2–il)piridin–2–il)metil)piperidin–1–carboxilato de isopropilo			425,1
198	3–((metilsulfonil)amino)–2–((1–fenilpirrolidin–3–il)metil)piperidin–1–carboxilato de isopropilo			424,1
199	cis–2–(bifenil–3–ilmetil)–3–((ciclopropilsulfonil)amino)piperidin–1–carboxilato de metilo			429,1
200	cis–2–(bifenil–3–ilmetil)–3–((dimetilsulfamoil)amino)piperidin–1–carboxilato de metilo			432,1

[0617]

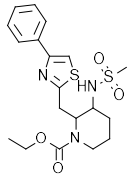
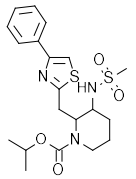
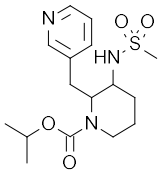
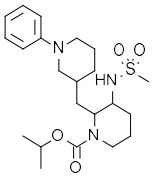
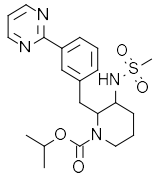
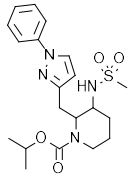
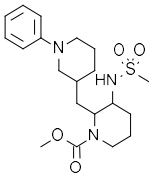
Tabla 1–21

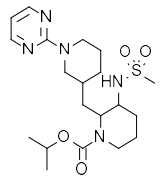
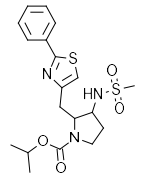
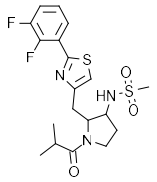
EJEMPLO	NOMBRE IUPAC	Estructura	Aditivo	MS
201	cis–3–((metilsulfonil)amino)–2–((2–fenil–1,3–oxazol–4–il)metil)piperidin–1–carboxilato de etilo			408,1
202	cis–3–((metilsulfonil)amino)–2–((2–fenil–1,3–oxazol–4–il)metil)piperidin–1–carboxilato de isopropilo			422,1
203	cis–2–(3–(1–metil–1H–indazol–5–il)bencil)–3–((metilsulfonil)amino)piperidin–1–carboxilato de isopropilo			485,2
204	cis–2–(bifenil–3–ilmetil)–N,N–dimetil–3–((metilsulfonil)amino)piperidin–1–carboxamida			416,1
205	N–(cis–2–(bifenil–3–ilmetil)–1–propionilpirrolidin–3–il)metansulfonamida			387,1
206	N–(cis–2–(bifenil–3–ilmetil)–1–(ciclopropilcarbonil)pirrolidin–3–il)metansulfonamida			399,1
207	N–(cis–1–acetil–2–(bifenil–3–ilmetil)pirrolidin–3–il)metansulfonamida			373,1

208	cis–2–(bifenil–3–ilmetil)–N–etil–N–metil–3–((metilsulfonil)amino)piperidin–1–carboxamida			430,1
209	N–(cis–2–(bifenil–3–ilmetil)–1–isobutirilpirrolidin–3–il)metansulfonamida			401,1
210	cis–3–((metilsulfonil)amino)–2–((2–fenil–1,3–tiazol–4–il)metil)piperidin–1–carboxilato de isopropilo (isómero óptico)			438,1

[0618]

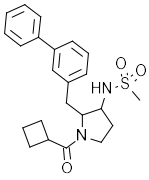
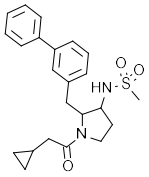
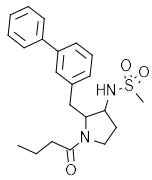
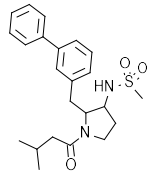
Tabla 1–22

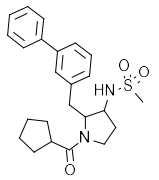
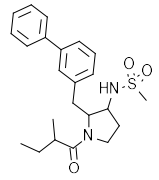
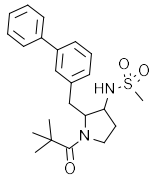
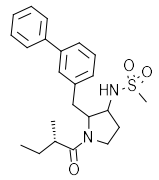
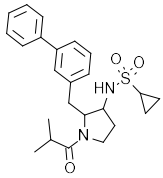
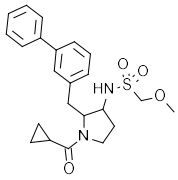
EJEMPLO	NOMBRE IUPAC	Estructura	Aditivo	MS
211	cis–3–((metilsulfonil)amino)–2–((4–fenil–1,3–tiazol–2–il)metil)piperidin–1–carboxilato de etilo			424,0
212	cis–3–((metilsulfonil)amino)–2–((4–fenil–1,3–tiazol–2–il)metil)piperidin–1–carboxilato de isopropilo			438,1
213	cis–3–((metilsulfonil)amino)–2–(piridin–3–ilmetil)piperidin–1–carboxilato de isopropilo			356,0
214	cis–3–((metilsulfonil)amino)–2–((1–fenilpiperidin–3–il)metil)piperidin–1–carboxilato de isopropilo			438,1
215	cis–3–((metilsulfonil)amino)–2–(3–(pirimidin–2–il)bencil)piperidin–1–carboxilato de isopropilo			433,2
216	cis–3–((metilsulfonil)amino)–2–((1–fenil–1H–pirazol–3–il)metil)piperidin–1–carboxilato de isopropilo			421,2
217	cis–3–((metilsulfonil)amino)–2–((1–fenilpiperidin–3–il)metil)piperidin–1–carboxilato de metilo			410,3

218	cis–3–((metilsulfonil)amino)–2–((1–(pirimidin–2–il)piperidin–3–il)metil)piperidin–1–carboxilato de isopropilo			440,2
219	cis–3–((metilsulfonil)amino)–2–((2–fenil–1,3–tiazol–4–il)metil)pirrolidin–1–carboxilato de isopropilo			424,0
220	N–(cis–2–((2–(2,3–difluorofenil)–1,3–tiazol–4–il)metil)–1–isobutirilpirrolidin–3–il)metansulfonamida			444,1

[0619]

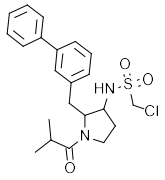
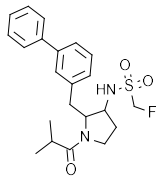
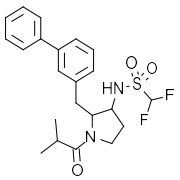
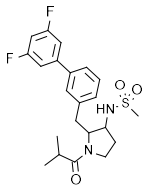
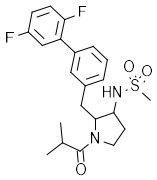
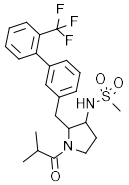
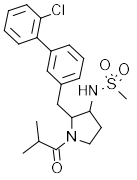
Tabla 1–23

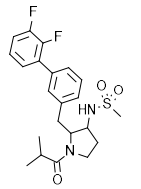
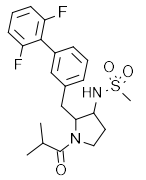
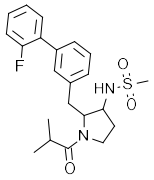
EJEMPLO	NOMBRE IUPAC	Estructura	Aditivo	MS
221	N–(cis–2–(bifenil–3–ilmetil)–1–(ciclobutilcarbonil)pirrolidin–3–il)metansulfonamida			413,2
222	N–(cis–2–(bifenil–3–ilmetil)–1–(ciclopropilacetil)pirrolidin–3–il)metansulfonamida			413,2
223	N–(cis–2–(bifenil–3–ilmetil)–1–butirilpirrolidin–3–il)metansulfonamida			401,1
224	N–(cis–2–(bifenil–3–ilmetil)–1–(3–metilbutanoil)pirrolidin–3–il)metansulfonamida			415,1

225	N–(cis–2–(bifenil–3–ilmetil)–1–(ciclopentilcarbonil)pirrolidin–3–il)metansulfonamida			427,1
226	N–(cis–2–(bifenil–3–ilmetil)–1–(2–metilbutanoil)pirrolidin–3–il)metansulfonamida			415,1
227	N–(cis–2–(bifenil–3–ilmetil)–1–(2,2–dimetilpropanoil)pirrolidin–3–il)metansulfonamida			415,2
228	N–(cis–2–(bifenil–3–ilmetil)–1–((2S)–2–metilbutanoil)pirrolidin–3–il)metansulfonamida			415,1
229	N–(cis–2–(bifenil–3–ilmetil)–1–isobutirilpirrolidin–3–il)ciclopropansulfonamida			427,3
230	N–(cis–2–(bifenil–3–ilmetil)–1–(ciclopropilcarbonil)pirrolidin–3–il)–1–metoximetansulfonamida			429,1

[0620]

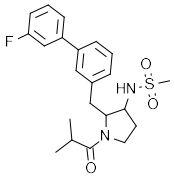
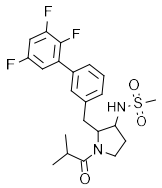
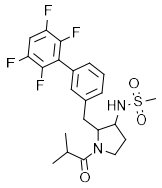
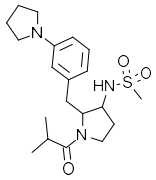
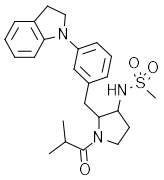
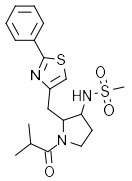
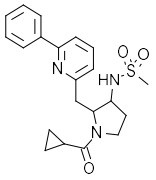
Tabla 1–24

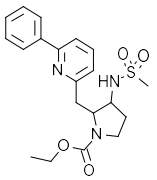
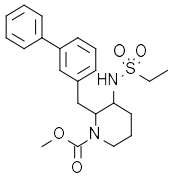
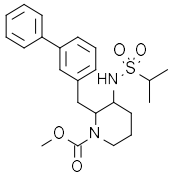
EJEMPLO	NOMBRE IUPAC	Estructura	Aditivo	MS
231	N–(cis–2–(bifenil–3–ilmetil)–1–isobutirilpirrolidin–3–il)–1–clorometansulfonamida			435,1
232	N–(cis–2–(bifenil–3–ilmetil)–1–isobutirilpirrolidin–3–il)–1–fluorometansulfonamida			419,1
233	N–(cis–2–(bifenil–3–ilmetil)–1–isobutirilpirrolidin–3–il)–1,1–difluorometansulfonamida			437,1
234	N–(cis–2–((3',5'–difluorobifenil–3–il)metil)–1–isobutirilpirrolidin–3–il)metansulfonamida			437,1
235	N–(cis–2–((2',5'–difluorobifenil–3–il)metil)–1–isobutirilpirrolidin–3–il)metansulfonamida			437,1
236	N–(cis–1–isobutiril–2–((2'–(trifluorometil)bifenil–3–il)metil)pirrolidin–3–il)metansulfonamida			469,0
237	N–(cis–2–((2'–clorobifenil–3–il)metil)–1–isobutirilpirrolidin–3–il)metansulfonamida			435,1

238	N–(cis–2–((2',3'–difluorobifenil–3–il)metil)–1–isobutirilpirrolidin–3–il)metansulfonamida			437,1
239	N–(cis–2–((2',6'–difluorobifenil–3–il)metil)–1–isobutirilpirrolidin–3–il)metansulfonamida			437,1
240	N–(cis–2–((2'–fluorobifenil–3–il)metil)–1–isobutirilpirrolidin–3–il)metansulfonamida			419,1

[0621]

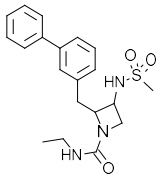
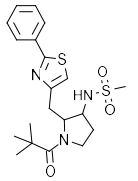
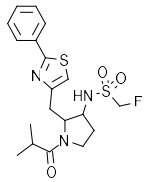
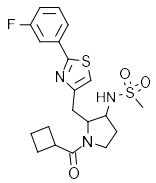
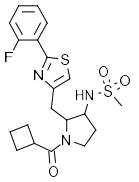
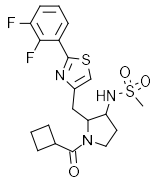
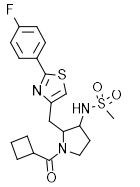
Tabla 1–25

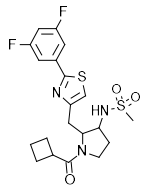
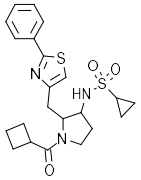
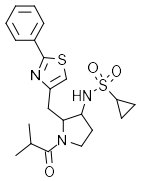
EJEMPLO	NOMBRE IUPAC	Estructura	Aditivo	MS
241	N–(cis–2–((3'–fluorobifenil–3–il)metil)–1–isobutirilpirrolidin–3–il)metansulfonamida			419,1
242	N–(cis–1–isobutiril–2–((2',3',5'–trifluorobifenil–3–il)metil)pirrolidin–3–il)metansulfonamida			455,1
243	N–(cis–1–isobutiril–2–((2',3',5',6'–tetrafluorobifenil–3–il)metil)pirrolidin–3–il)metansulfonamida			473,1
244	N–(cis–1–isobutiril–2–(3–(pirrolidin–1–il)bencil)pirrolidin–3–il)metansulfonamida			394,2
245	N–(cis–2–(3–(2,3–dihidro–1H–indol–1–il)bencil)–1–isobutirilpirrolidin–3–il)metansulfonamida			442,0
246	N–(cis–1–isobutiril–2–((2–fenil–1,3–tiazol–4–il)metil)pirrolidin–3–il)metansulfonamida			408,1
247	N–(cis–1–(ciclopropilcarbonil)–2–((6–fenilpiridin–2–il)metil)pirrolidin–3–il)metansulfonamida			400,1

248	cis–3–((metilsulfonil)amino)–2–((6–fenilpiridin–2–il)metil)pirrolidin–1–carboxilato de etilo			404,0
249	cis–2–(bifenil–3–ilmetil)–3–((etilsulfonil)amino)piperidin–1–carboxilato de metilo			417,0
250	cis–2–(bifenil–3–ilmetil)–3–((isopropilsulfonil)amino)piperidin–1–carboxilato de metilo			431,0

[0622]

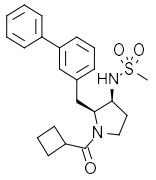
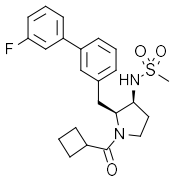
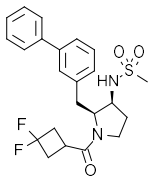
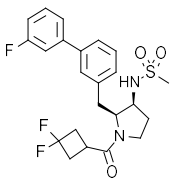
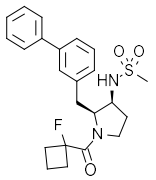
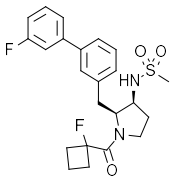
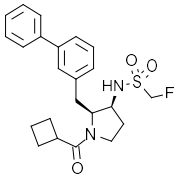
Tabla 1–26

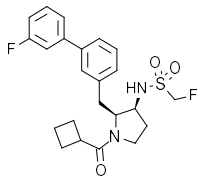
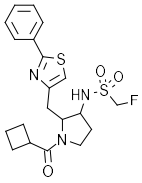
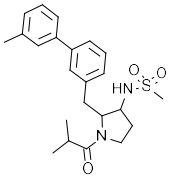
EJEMPLO	NOMBRE IUPAC	Estructura	Aditivo	MS
251	cis–2–(bifenil–3–ilmetil)–N–etil–3–((metilsulfonil)amino)azetidin–1–carboxamida			388,0
252	N–(cis–1–(2,2–dimetilpropanoil)–2–((2–fenil–1,3–tiazol–4–il)metil)pirrolidin–3–il)metansulfonamida			422,2
253	1–fluoro–N–(cis–1–isobutiril–2–((2–fenil–1,3–tiazol–4–il)metil)pirrolidin–3–il)metansulfonamida			426,2
254	N–(cis–1–(ciclobutilcarbonil)–2–((2–(3–fluorofenil)–1,3–tiazol–4–il)metil)pirrolidin–3–il)metansulfonamida			438,1
255	N–(cis–1–(ciclobutilcarbonil)–2–((2–(2–fluorofenil)–1,3–tiazol–4–il)metil)pirrolidin–3–il)metansulfonamida			438,2
256	N–(cis–1–(ciclobutilcarbonil)–2–((2–(2,3–difluorofenil)–1,3–tiazol–4–il)metil)pirrolidin–3–il)metansulfonamida			456,1
257	N–(cis–1–(ciclobutilcarbonil)–2–((2–(4–fluorofenil)–1,3–tiazol–4–il)metil)pirrolidin–3–il)metansulfonamida			438,1

258	N–(cis–1–(ciclobutilcarbonil)–2–((2–(3,5–difluorofenil)–1,3–tiazol–4–il)metil)pirrolidin–3–il)metansulfonamida			456,1
259	N–(cis–1–(ciclobutilcarbonil)–2–((2–fenil–1,3–tiazol–4–il)metil)pirrolidin–3–il)ciclopropansulfonamida			446,2
260	N–(cis–1–isobutiril–2–((2–fenil–1,3–tiazol–4–il)metil)pirrolidin–3–il)ciclopropansulfonamida			434,2

[0623]

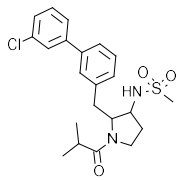
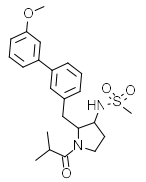
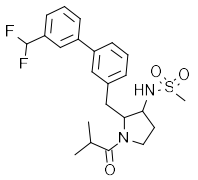
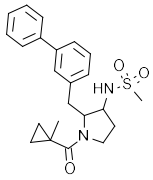
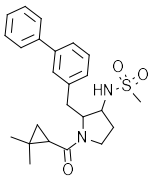
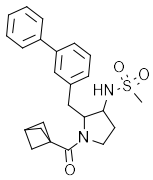
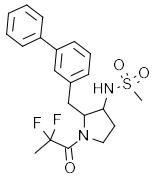
Tabla 1–27

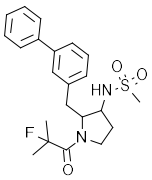
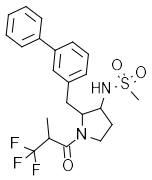
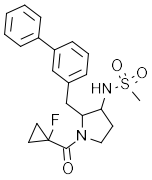
EJEMPLO	NOMBRE IUPAC	Estructura	Aditivo	MS
261	N–((2S,3S)–2–(bifenil–3–ilmetil)–1–(ciclobutilcarbonil)pirrolidin–3–il)metansulfonamida			413,3
262	N–((2S,3S)–1–(ciclobutilcarbonil)–2–((3'–fluorobifenil–3–il)metil)pirrolidin–3–il)metansulfonamida			431,2
263	N–((2S,3S)–2–(bifenil–3–ilmetil)–1–((3,3–difluorociclobutil)carbonil)pirrolidin–3–il)metansulfonamida			447,1
264	N–((2S,3S)–1–((3,3–difluorociclobutil)carbonil)–2–((3'–fluorobifenil–3–il)metil)pirrolidin–3–il)metansulfonamida			465,0
265	N–((2S,3S)–2–(bifenil–3–ilmetil)–1–((1–fluorociclobutil)carbonil)pirrolidin–3–il)metansulfonamida			431,2
266	N–((2S,3S)–2–((3'–fluorobifenil–3–il)metil)–1–((1–fluorociclobutil)carbonil)pirrolidin–3–il)metansulfonamida			447,1
267	N–((2S,3S)–2–(bifenil–3–ilmetil)–1–(ciclobutilcarbonil)pirrolidin–3–il)–1–fluorometansulfonamida			431,2

268	N–((2S,3S)–1–(ciclobutilcarbonil)–2–((3'–fluorobifenil–3–il)metil)pirrolidin–3–il)–1–fluorometansulfonamida			449,1
269	N–(cis–1–(ciclobutilcarbonil)–2–((2–fenil–1,3–tiazol–4–il)metil)pirrolidin–3–il)–1–fluorometansulfonamida			438,0
270	N–(cis–1–isobutiril–2–((3'–metilbifenil–3–il)metil)pirrolidin–3–il)metansulfonamida			415,2

[0624]

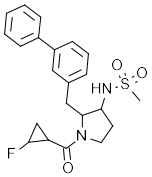
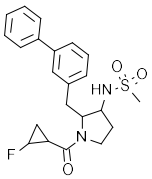
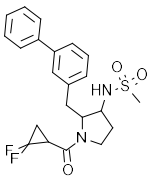
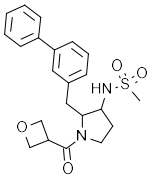
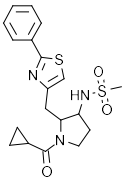
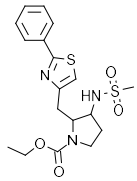
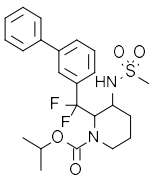
Tabla 1–28

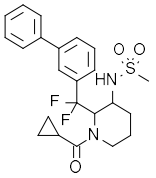
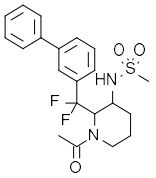
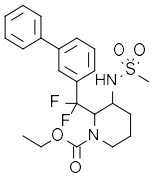
EJEMPLO	NOMBRE IUPAC	Estructura	Aditivo	MS
271	N–(cis–2–((3'–clorobifenil–3–il)metil)–1–isobutirilpirrolidin–3–il)metansulfonamida			435,2
272	N–(cis–1–isobutiril–2–((3'–metoxibifenil–3–il)metil)pirrolidin–3–il)metansulfonamida			431,0
273	N–(cis–2–((3'–(difluorometil)bifenil–3–il)metil)–1–isobutirilpirrolidin–3–il)metansulfonamida			451,2
274	N–(cis–2–(bifenil–3–ilmetil)–1–((1–metilciclopropil)carbonil)pirrolidin–3–il)metansulfonamida			413,3
275	N–(cis–2–(bifenil–3–ilmetil)–1–((2,2–dimetilciclopropil)carbonil)pirrolidin–3–il)metansulfonamida			427,0
276	N–(cis–1–(biciclo[1.1.1]pent–1–ilcarbonil)–2–(bifenil–3–ilmetil)pirrolidin–3–il)metansulfonamida			425,0
277	N–(cis–2–(bifenil–3–ilmetil)–1–(2,2–difluoropropanoil)pirrolidin–3–il)metansulfonamida			423,0

278	N–(cis–2–(bifenil–3–ilmetil)–1–(2–fluoro–2–metilpropanoil)pirrolidin–3–il)metansulfonamida			417,2
279	N–(cis–2–(bifenil–3–ilmetil)–1–(3,3,3–trifluoro–2–metilpropanoil)pirrolidin–3–il)metansulfonamida			454,9
280	N–(cis–2–(bifenil–3–ilmetil)–1–((1–fluorociclopropil)carbonil)pirrolidin–3–il)metansulfonamida			417,0

[0625]

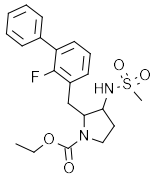
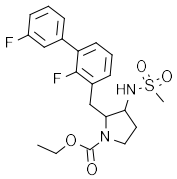
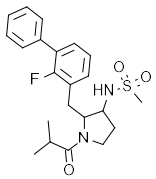
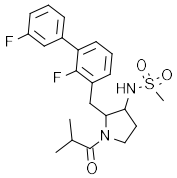
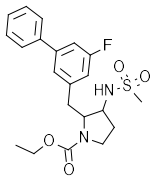
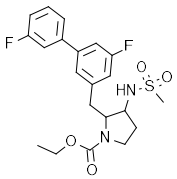
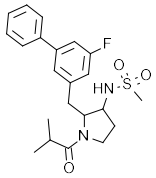
Tabla 1–29

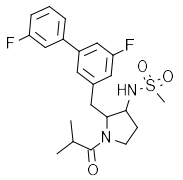
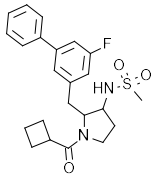
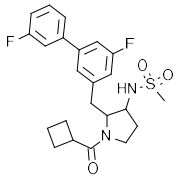
EJEMPLO	NOMBRE IUPAC	Estructura	Aditivo	MS
281	N–(cis–2–(bifenil–3–ilmetil)–1–((trans–2–fluorociclopropil)carbonil)pirrolidin–3–il)metansulfonamida			417,0
282	N–(cis–2–(bifenil–3–ilmetil)–1–((cis–2–fluorociclopropil)carbonil)pirrolidin–3–il)metansulfonamida			417,0
283	N–(cis–2–(bifenil–3–ilmetil)–1–((2,2–difluorociclopropil)carbonil)pirrolidin–3–il)metansulfonamida			435,0
284	N–(cis–2–(bifenil–3–ilmetil)–1–(oxetan–3–ilcarbonil)pirrolidin–3–il)metansulfonamida			415,0
285	N–(cis–1–(ciclopropilcarbonil)–2–((2–fenil–1,3–tiazol–4–il)metil)pirrolidin–3–il)metansulfonamida			406,0
286	cis–3–((metilsulfonil)amino)–2–((2–fenil–1,3–tiazol–4–il)metil)pirrolidin–1–carboxilato de etilo			410,1
287	cis–2–(bifenil–3–il(difluoro)metil)–3–((metilsulfonil)amino)piperidin–1–carboxilato de isopropilo			465,1

288	N–(cis–2–(bifenil–3–il(difluoro)metil)–1–(ciclopropilcarbonil)piperidin–3–il)metansulfonamida			449,2
289	N–(cis–1–acetil–2–(bifenil–3–il(difluoro)metil)piperidin–3–il)metansulfonamida			423,0
290	cis–2–(bifenil–3–il(difluoro)metil)–3–((metilsulfonil)amino)piperidin–1–carboxilato de etilo			451,0

[0626]

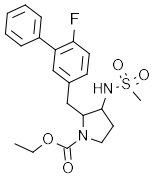
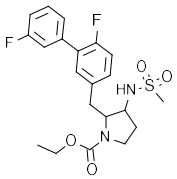
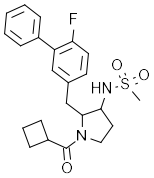
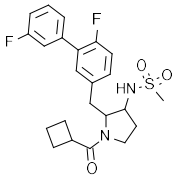
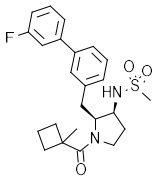
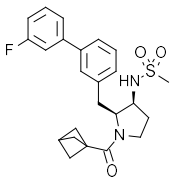
Tabla 1–30

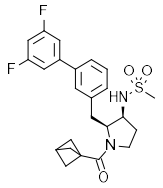
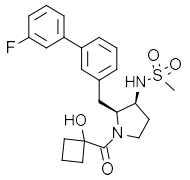
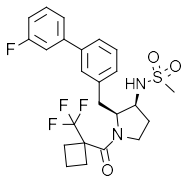
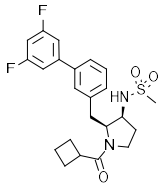
EJEMPLO	NOMBRE IUPAC	Estructura	Aditivo	MS
291	cis–2–((2–fluorobifenil–3–il)metil)–3–((metilsulfonil)amino)pirrolidin–1–carboxilato de etilo			421,0
292	cis–2–((2,3'–difluorobifenil–3–il)metil)–3–((metilsulfonil)amino)pirrolidin–1–carboxilato de etilo			439,2
293	N–(cis–2–((2–fluorobifenil–3–il)metil)–1–isobutirilpirrolidin–3–il)metansulfonamida			419,2
294	N–(cis–2–((2,3'–difluorobifenil–3–il)metil)–1–isobutirilpirrolidin–3–il)metansulfonamida			437,2
295	cis–2–((5–fluorobifenil–3–il)metil)–3–((metilsulfonil)amino)pirrolidin–1–carboxilato de etilo			421,0
296	cis–2–((3',5–difluorobifenil–3–il)metil)–3–((metilsulfonil)amino)pirrolidin–1–carboxilato de etilo			438,9
297	N–(cis–2–((5–fluorobifenil–3–il)metil)–1–isobutirilpirrolidin–3–il)metansulfonamida			419,2

298	N–(cis–2–((3',5–difluorobifenil–3–il)metil)–1–isobutirilpirrolidin–3–il)metansulfonamida			437,2
299	N–(cis–1–(ciclobutilcarbonil)–2–((5–fluorobifenil–3–il)metil)pirrolidin–3–il)metansulfonamida			431,2
300	N–(cis–1–(ciclobutilcarbonil)–2–((3',5–difluorobifenil–3–il)metil)pirrolidin–3–il)metansulfonamida			449,2

[0627]

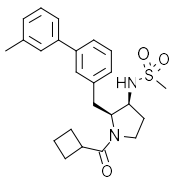
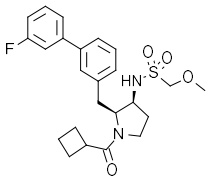
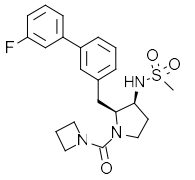
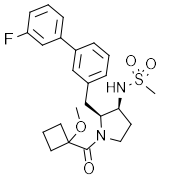
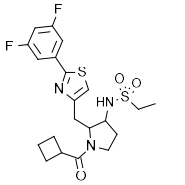
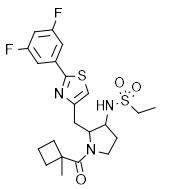
Tabla 1–31

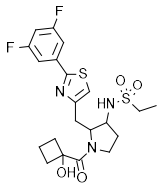
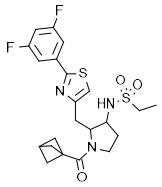
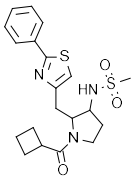
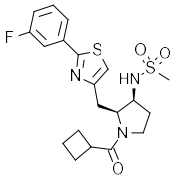
EJEMPLO	NOMBRE IUPAC	Estructura	Aditivo	MS
301	cis–2–((6–fluorobifenil–3–il)metil)–3–((metilsulfonil)amino)pirrolidin–1–carboxilato de etilo			421,0
302	cis–2–((3',6–difluorobifenil–3–il)metil)–3–((metilsulfonil)amino)pirrolidin–1–carboxilato de etilo			439,0
303	N–(cis–1–(ciclobutilcarbonil)–2–((6–fluorobifenil–3–il)metil)pirrolidin–3–il)metansulfonamida			431,2
304	N–(cis–1–(ciclobutilcarbonil)–2–((3',6–difluorobifenil–3–il)metil)pirrolidin–3–il)metansulfonamida			449,2
305	N–((2S,3S)–2–((3'–fluorobifenil–3–il)metil)–1–((1–metilciclobutil)carbonil)pirrolidin–3–il)metansulfonamida			445,3
306	N–((2S,3S)–1–(biciclo[1.1.1]pent–1–ilcarbonil)–2–((3'–fluorobifenil–3–il)metil)pirrolidin–3–il)metansulfonamida			443,3

307	N–((2S,3S)–1–(biciclo[1.1.1]pent–1–ilcarbonil)–2–((3',5'–difluorobifenil–3–il)metil)pirrolidin–3–il)metansulfonamida			460,9
308	N–((2S,3S)–2–((3'–fluorobifenil–3–il)metil)–1–((1–hidroxiciclobutil)carbonil)pirrolidin–3–il)metansulfonamida			447,0
309	N–((2S,3S)–2–((3'–fluorobifenil–3–il)metil)–1–((1–(trifluorometil)ciclobutil)carbonil)pirrolidin–3–il)metansulfonamida			498,9
310	N–((2S,3S)–1–(ciclobutilcarbonil)–2–((3',5'–difluorobifenil–3–il)metil)pirrolidin–3–il)metansulfonamida			448,9

[0628]

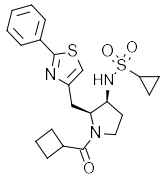
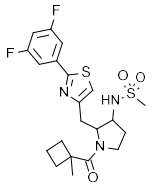
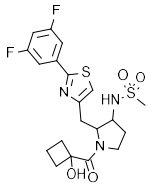
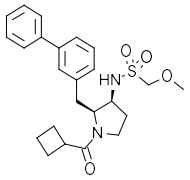
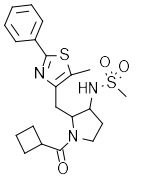
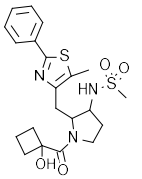
Tabla 1–32

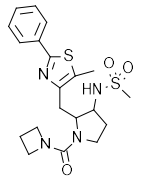
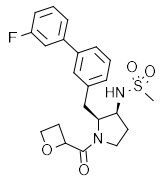
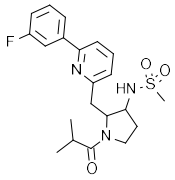
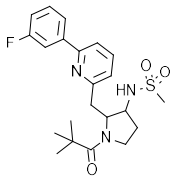
EJEMPLO	NOMBRE IUPAC	Estructura	Aditivo	MS
311	N–((2S,3S)–1–(ciclobutilcarbonil)–2–((3'–metilbifenil–3–il)metil)pirrolidin–3–il)metansulfonamida			427,0
312	N–((2S,3S)–1–(ciclobutilcarbonil)–2–((3'–fluorobifenil–3–il)metil)pirrolidin–3–il)–1–metoximetansulfonamida			461,0
313	N–((2S,3S)–1–(azetidin–1–ilcarbonil)–2–((3'–fluorobifenil–3–il)metil)pirrolidin–3–il)metansulfonamida			432,2
314	N–((2S,3S)–2–((3'–fluorobifenil–3–il)metil)–1–((1–metoxiciclobutil)carbonil)pirrolidin–3–il)metansulfonamida			461,1
315	N–(cis–1–(ciclobutilcarbonil)–2–((2–(3,5–difluorofenil)–1,3–tiazol–4–il)metil)pirrolidin–3–il)etansulfonamida			470,1
316	N–(cis–2–((2–(3,5–difluorofenil)–1,3–tiazol–4–il)metil)–1–((1–metilciclobutil)carbonil)pirrolidin–3–il)etansulfonamida			484,1

317	N–(cis–2–((2–(3,5–difluorofenil)–1,3–tiazol–4–il)metil)–1–((1–hidroxiciclobutil)carbonil)pirrolidin–3–il)etansulfonamida			486,1
318	N–(cis–1–(biciclo[1.1.1]pent–1–ilcarbonil)–2–((2–(3,5–difluorofenil)–1,3–tiazol–4–il)metil)pirrolidin–3–il)etansulfonamida			482,1
319	N–(cis–1–(ciclobutilcarbonil)–2–((2–fenil–1,3–tiazol–4–il)metil)pirrolidin–3–il)metansulfonamida			420.2
320	N–((2S,3S)–1–(ciclobutilcarbonil)–2–((2–(3–fluorofenil)–1,3–tiazol–4–il)metil)pirrolidin–3–il)metansulfonamida			438,2

[0629]

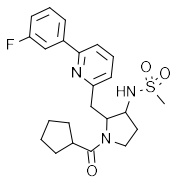
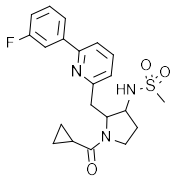
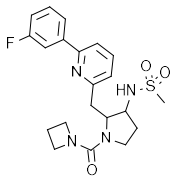
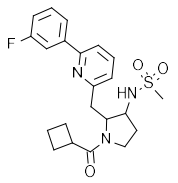
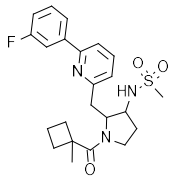
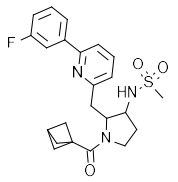
Tabla 1–33

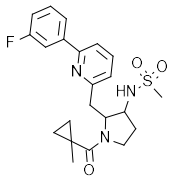
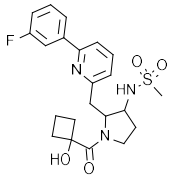
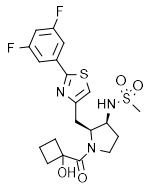
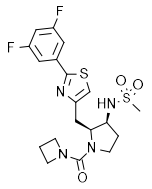
EJEMPLO	NOMBRE IUPAC	Estructura	Aditivo	MS
321	N–((2S,3S)–1–(ciclobutilcarbonil)–2–((2–fenil–1,3–tiazol–4–il)metil)pirrolidin–3–il)ciclopropansulfonamida (isómero óptico)			446,1
322	N–(cis–2–((2–(3,5–difluorofenil)–1,3–tiazol–4–il)metil)–1–((1–metilciclobutil)carbonil)pirrolidin–3–il)metansulfonamida			468,0
323	N–(cis–2–((2–(3,5–difluorofenil)–1,3–tiazol–4–il)metil)–1–((1–hidroxiciclobutil)carbonil)pirrolidin–3–il)metansulfonamida			469,9
324	N–((2S,3S)–2–(bifenil–3–ilmetil)–1–(ciclobutilcarbonil)pirrolidin–3–il)–1–metoximetansulfonamida			443,1
325	N–(cis–1–(ciclobutilcarbonil)–2–((5–metil–2–fenil–1,3–tiazol–4–il)metil)pirrolidin–3–il)metansulfonamida			434,1
326	N–(cis–1–((1–hidroxiciclobutil)carbonil)–2–((5–metil–2–fenil–1,3–tiazol–4–il)metil)pirrolidin–3–il)metansulfonamida			450,1

327	N–(cis–1–(azetidin–1–ilcarbonil)–2–((5–metil–2–fenil–1,3–tiazol–4–il)metil)pirrolidin–3–il)metansulfonamida			435,2
328	N–((2S,3S)–2–((3'–fluorobifenil–3–il)metil)–1–(oxetan–2–ilcarbonil)pirrolidin–3–il)metansulfonamida			433,1
329	N–(cis–2–((6–(3–fluorofenil)piridin–2–il)metil)–1–isobutirilpirrolidin–3–il)metansulfonamida			420,2
330	N–(cis–1–(2,2–dimetilpropanoil)–2–((6–(3–fluorofenil)piridin–2–il)metil)pirrolidin–3–il)metansulfonamida			434,2

[0630]

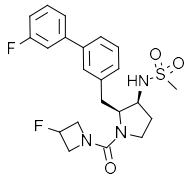
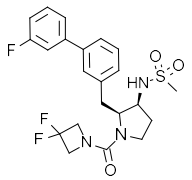
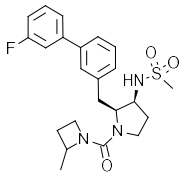
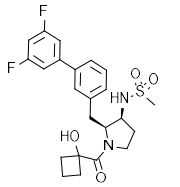
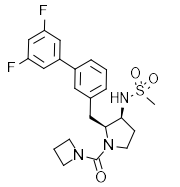
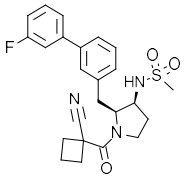
Tabla 1–34

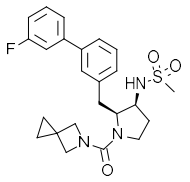
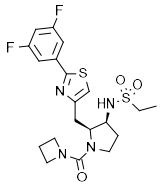
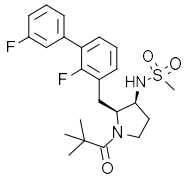
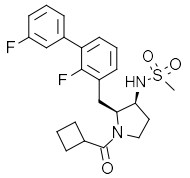
EJEMPLO	NOMBRE IUPAC	Estructura	Aditivo	MS
331	N–(cis–1–(ciclopentilcarbonil)–2–((6–(3–fluorofenil)piridin–2–il)metil)pirrolidin–3–il)metansulfonamida			446,2
332	N–(cis–1–(ciclopropilcarbonil)–2–((6–(3–fluorofenil)piridin–2–il)metil)pirrolidin–3–il)metansulfonamida			418,2
333	N–(cis–1–(azetidin–1–ilcarbonil)–2–((6–(3–fluorofenil)piridin–2–il)metil)pirrolidin–3–il)metansulfonamida			433,2
334	N–(cis–1–(ciclobutilcarbonil)–2–((6–(3–fluorofenil)piridin–2–il)metil)pirrolidin–3–il)metansulfonamida			432,2
335	N–(cis–2–((6–(3–fluorofenil)piridin–2–il)metil)–1–((1–metilciclobutil)carbonil)pirrolidin–3–il)metansulfonamida			446,2
336	N–(cis–1–(biciclo[1.1.1]pent–1–ilcarbonil)–2–((6–(3–fluorofenil)piridin–2–il)metil)pirrolidin–3–il)metansulfonamida			444,2

337	N–(cis–2–((6–(3–fluorofenil)piridin–2–il)metil)–1–((1–metilciclopropil)carbonil)pirrolidin–3–il)metansulfonamida			432,2
338	N–(cis–2–((6–(3–fluorofenil)piridin–2–il)metil)–1–((1–hidroxiciclobutil)carbonil)pirrolidin–3–il)metansulfonamida			448,2
339	N–((2S,3S)–2–((2–(3,5–difluorofenil)–1,3–tiazol–4–il)metil)–1–((1–hidroxiciclobutil)carbonil)pirrolidin–3–il)metansulfonamida			469,9
340	N–((2S,3S)–1–(azetidin–1–ilcarbonil)–2–((2–(3,5–difluorofenil)–1,3–tiazol–4–il)metil)pirrolidin–3–il)metansulfonamida			454,9

[0631]

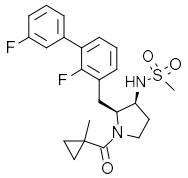
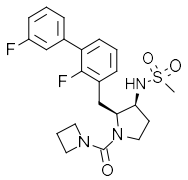
Tabla 1–35

EJEMPLO	NOMBRE IUPAC	Estructura	Aditivo	MS
341	N–((2S,3S)–1–((3–fluoroazetidin–1–il)carbonil)–2–((3'–fluorobifenil–3–il)metil)pirrolidin–3–il)metansulfonamida			450,2
342	N–((2S,3S)–1–((3,3–difluoroazetidin–1–il)carbonil)–2–((3'–fluorobifenil–3–il)metil)pirrolidin–3–il)metansulfonamida			468,1
343	N–((2S,3S)–2–((3'–fluorobifenil–3–il)metil)–1–((2–metilazetidin–1–il)carbonil)pirrolidin–3–il)metansulfonamida			446,2
344	N–((2S,3S)–2–((3',5'–difluorobifenil–3–il)metil)–1–((1–hidroxiciclobutil)carbonil)pirrolidin–3–il)metansulfonamida			465,1
345	N–((2S,3S)–1–(azetidin–1–ilcarbonil)–2–((3',5'–difluorobifenil–3–il)metil)pirrolidin–3–il)metansulfonamida			450,2
346	N–((2S,3S)–1–((1–cianociclobutil)carbonil)–2–((3'–fluorobifenil–3–il)metil)pirrolidin–3–il)metansulfonamida			456,3

347	N–((2S,3S)–1–(5–azaespiro[2.3]hex–5–ilcarbonil)–2–((3'–fluorobifenil–3–il)metil)pirrolidin–3–il)metansulfonamida			458,3
348	N–((2S,3S)–1–(azetidin–1–ilcarbonil)–2–((2–(3,5–difluorofenil)–1,3–tiazol–4–il)metil)pirrolidin–3–il)etansulfonamida			471,2
349	N–((2S,3S)–2–((2,3'–difluorobifenil–3–il)metil)–1–(2,2–dimetilpropanoil)pirrolidin–3–il)metansulfonamida			451,1
350	N–((2S,3S)–1–(ciclobutilcarbonil)–2–((2,3'–difluorobifenil–3–il)metil)pirrolidin–3–il)metansulfonamida			449,1

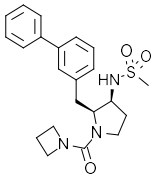
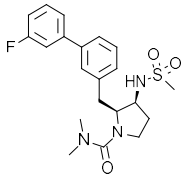
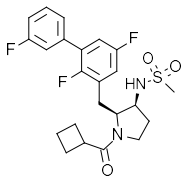
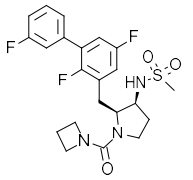
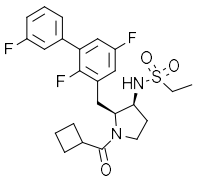
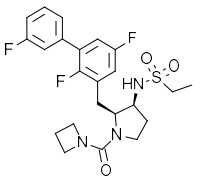
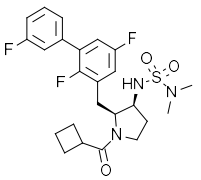
[0632]

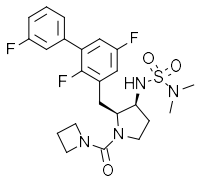
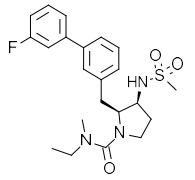
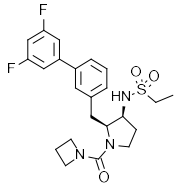
Tabla 1–36

EJEMPLO	NOMBRE IUPAC	Estructura	Aditivo	MS
351	N–((2S,3S)–2–((2,3'–difluorobifenil–3–il)metil)–1–((1–metilciclopropil)carbonil)pirrolidin–3–il)metansulfonamida			449,1
352	N–((2S,3S)–1–(azetidin–1–ilcarbonil)–2–((2,3'–difluorobifenil–3–il)metil)pirrolidin–3–il)metansulfonamida			450,1

[0633]

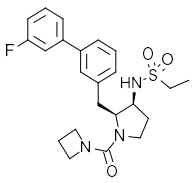
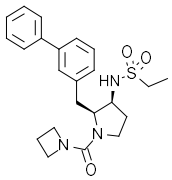
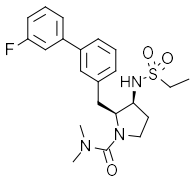
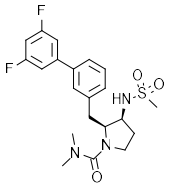
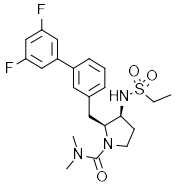
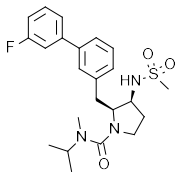
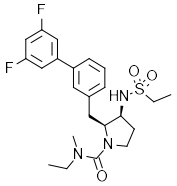
Tabla 1–37

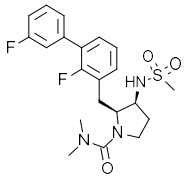
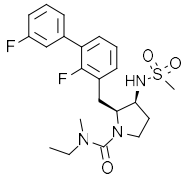
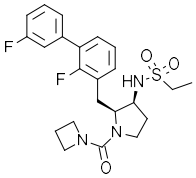
EJEMPLO	NOMBRE IUPAC	Estructura	Aditivo	MS
353	N–((2S,3S)–1–(azetidin–1–ilcarbonil)–2–(bifenil–3–ilmetil)pirrolidin–3–il)metansulfonamida			414.2
354	(2S,3S)–2–((3'–fluorobifenil–3–il)metil)–N,N–dimetil–3–((metilsulfonil)amino)pirrolidin–1–carboxamida			420.2
355	N–((2S,3S)–1–(ciclobutilcarbonil)–2–((2,3',5–trifluorobifenil–3–il)metil)pirrolidin–3–il)metansulfonamida			467.2
356	N–((2S,3S)–1–(azetidin–1–ilcarbonil)–2–((2,3',5–trifluorobifenil–3–il)metil)pirrolidin–3–il)metansulfonamida			468.2
357	N–((2S,3S)–1–(ciclobutilcarbonil)–2–((2,3',5–trifluorobifenil–3–il)metil)pirrolidin–3–il)etansulfonamida			481.2
358	N–((2S,3S)–1–(azetidin–1–ilcarbonil)–2–((2,3',5–trifluorobifenil–3–il)metil)pirrolidin–3–il)etansulfonamida			482.2
359	diamida N'–((2S,3S)–1–(ciclobutilcarbonil)–2–((2,3',5–trifluorobifenil–3–il)metil)pirrolidin–3–il)–N,N–dimetilsulfúrica			496.2

360	diamida N'–((2S,3S)–1–(azetidin–1–ilcarbonil)–2–((2,3',5–trifluorobifenil–3–il)metil)pirrolidin–3–il)–N,N–dimetilsulfúrica			497.1
361	(2S,3S)–N–etil–2–((3'–fluorobifenil–3–il)metil)–N–metil–3–((metilsulfonil)amino)pirrolidin–1–carboxamida			434.2
362	N–((2S,3S)–1–(azetidin–1–ilcarbonil)–2–((3',5'–difluorobifenil–3–il)metil)pirrolidin–3–il)etansulfonamida			464.2

[0634]

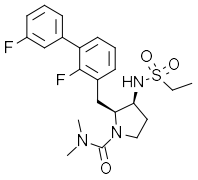
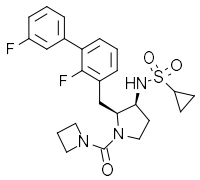
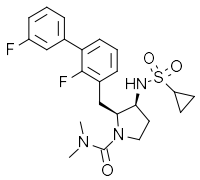
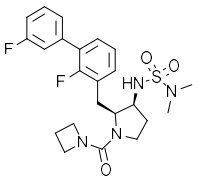
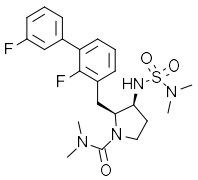
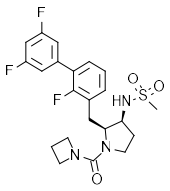
Tabla 1–38

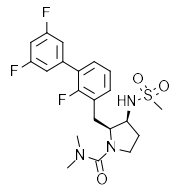
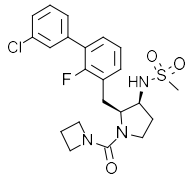
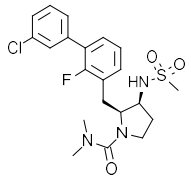
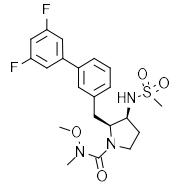
EJEMPLO	NOMBRE IUPAC	Estructura	Aditivo	MS
363	N–((2S,3S)–1–(azetidin–1–ilcarbonil)–2–((3'–fluorobifenil–3–il)metil)pirrolidin–3–il)etansulfonamida			446.2
364	N–((2S,3S)–1–(azetidin–1–ilcarbonil)–2–(bifenil–3–ilmetil)pirrolidin–3–il)etansulfonamida			428,3
365	(2S,3S)–3–((etilsulfonil)amino)–2–((3'–fluorobifenil–3–il)metil)–N,N–dimetilpirrolidin–1–carboxamida			434.2
366	(2S,3S)–2–((3',5'–difluorobifenil–3–il)metil)–N,N–dimetil–3–((metilsulfonil)amino)pirrolidin–1–carboxamida			438.2
367	(2S,3S)–2–((3',5'–difluorobifenil–3–il)metil)–3–((etilsulfonil)amino)–N,N–dimetilpirrolidin–1–carboxamida			452.1
368	(2S,3S)–2–((3'–fluorobifenil–3–il)metil)–N–isopropil–N–metil–3–((metilsulfonil)amino)pirrolidin–1–carboxamida			448.2
369	(2S,3S)–2–((3',5'–difluorobifenil–3–il)metil)–N–etil–3–((etilsulfonil)amino)–N–metilpirrolidin–1–			466.2

	carboxamida			
370	(2S,3S)–2–((2,3'–difluorobifenil–3–il)metil)–N,N–dimetil–3–((metilsulfonil)amino)pirrolidin–1–carboxamida			438.2
371	(2S,3S)–2–((2,3'–difluorobifenil–3–il)metil)–N–etil–N–metil–3–((metilsulfonil)amino)pirrolidin–1–carboxamida			452.2
372	N–((2S,3S)–1–(azetidin–1–ilcarbonil)–2–((2,3'–difluorobifenil–3–il)metil)pirrolidin–3–il)etansulfonamida			464.2

[0635]

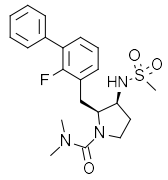
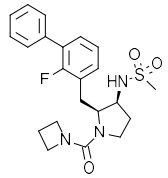
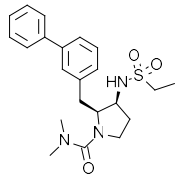
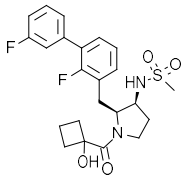
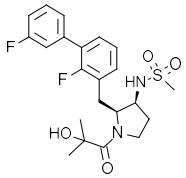
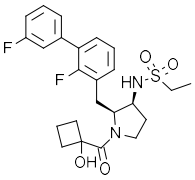
Tabla 1–39

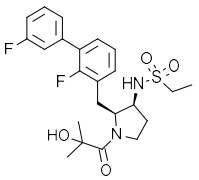
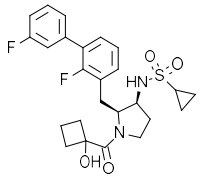
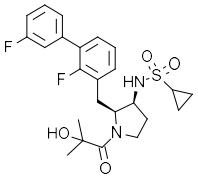
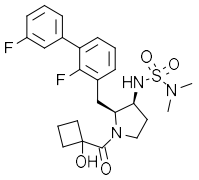
EJEMPLO	NOMBRE IUPAC	Estructura	Aditivo	MS
373	(2S,3S)–2–((2,3'–difluorobifenil–3–il)metil)–3–((etilsulfonil)amino)–N,N–dimetilpirrolidin–1–carboxamida			452.2
374	N–((2S,3S)–1–(azetidin–1–ilcarbonil)–2–((2,3'–difluorobifenil–3–il)metil)pirrolidin–3–il)ciclopropansulfonamida			476.1
375	(2S,3S)–3–((ciclopropilsulfonil)amino)–2–((2,3'–difluorobifenil–3–il)metil)–N,N–dimetilpirrolidin–1–carboxamida			464.2
376	diamida N'–((2S,3S)–1–(azetidin–1–ilcarbonil)–2–((2,3'–difluorobifenil–3–il)metil)pirrolidin–3–il)–N,N–dimetilsulfúrica			479.2
377	(2S,3S)–2–((2,3'–difluorobifenil–3–il)metil)–3–((dimetilsulfamoil)amino)–N,N–dimetilpirrolidin–1–carboxamida			467.2
378	N–((2S,3S)–1–(azetidin–1–ilcarbonil)–2–((2,3',5'–trifluorobifenil–3–il)metil)pirrolidin–3–il)metansulfonamida			468.2

379	(2S,3S)–N,N–dimetil–3–((metilsulfonil)amino)–2–((2,3',5'–trifluorobifenil–3–il)metil)pirrolidin–1–carboxamida			456.2
380	N–((2S,3S)–1–(azetidin–1–ilcarbonil)–2–((3'–cloro–2–fluorobifenil–3–il)metil)pirrolidin–3–il)metansulfonamida			466.1
381	(2S,3S)–2–((3'–cloro–2–fluorobifenil–3–il)metil)–N,N–dimetil–3–((metilsulfonil)amino)pirrolidin–1–carboxamida			454.1
382	(2S,3S)–2–((3',5'–difluorobifenil–3–il)metil)–N–metoxi–N–metil–3–((metilsulfonil)amino)pirrolidin–1–carboxamida			454.2

[0636]

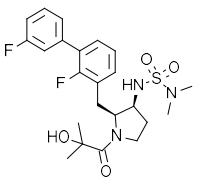
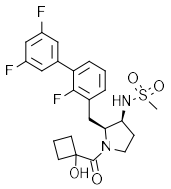
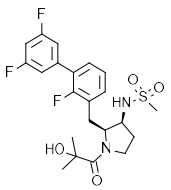
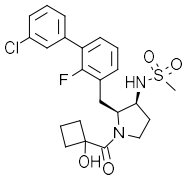
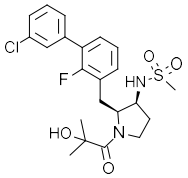
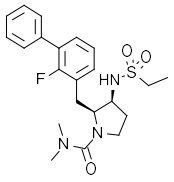
Tabla 1–40

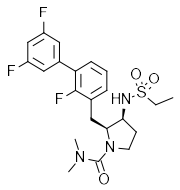
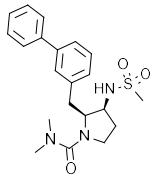
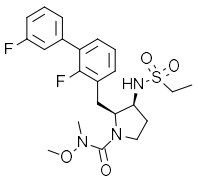
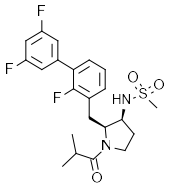
EJEMPLO	NOMBRE IUPAC	Estructura	Aditivo	MS
383	(2S,3S)–2–((2–fluorobifenil–3–il)metil)–N,N–dimetil–3–((metilsulfonil)amino)pirrolidin–1–carboxamida			420.2
384	N–((2S,3S)–1–(azetidin–1–ilcarbonil)–2–((2–fluorobifenil–3–il)metil)pirrolidin–3–il)metansulfonamida			432.1
385	(2S,3S)–2–(bifenil–3–ilmetil)–3–((etilsulfonil)amino)–N,N–dimetilpirrolidin–1–carboxamida			416.2
386	N–((2S,3S)–2–((2,3'–difluorobifenil–3–il)metil)–1–((1–hidroxiciclobutil)carbonil)pirrolidin–3–il)metansulfonamida			465.2
387	N–((2S,3S)–2–((2,3'–difluorobifenil–3–il)metil)–1–(2–hidroxi–2–metilpropanoil)pirrolidin–3–il)metansulfonamida			453.2
388	N–((2S,3S)–2–((2,3'–difluorobifenil–3–il)metil)–1–((1–hidroxiciclobutil)carbonil)pirrolidin–3–il)etansulfonamida			479.2

389	N–((2S,3S)–2–((2,3'–difluorobifenil–3–il)metil)–1–(2–hidroxi–2–metilpropanoil)pirrolidin–3–il)etansulfonamida			465.1
390	N–((2S,3S)–2–((2,3'–difluorobifenil–3–il)metil)–1–((1–hidroxiciclobutil)carbonil)pirrolidin–3–il)ciclopropansulfonamida			491.2
391	N–((2S,3S)–2–((2,3'–difluorobifenil–3–il)metil)–1–(2–hidroxi–2–metilpropanoil)pirrolidin–3–il)ciclopropansulfonamida			477.2
392	diamida N'–((2S,3S)–2–((2,3'–difluorobifenil–3–il)metil)–1–((1–hidroxiciclobutil)carbonil)pirrolidin–3–il)–N,N–dimetilsulfúrica			494.2

[0637]

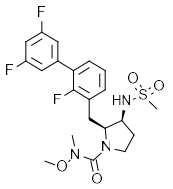
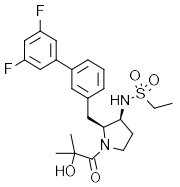
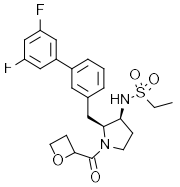
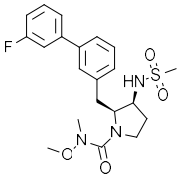
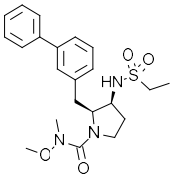
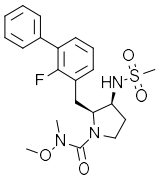
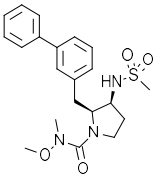
Tabla 1–41

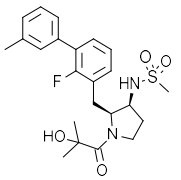
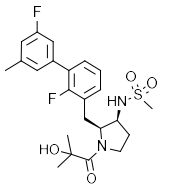
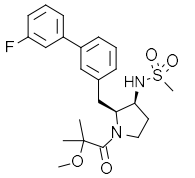
EJEMPLO	NOMBRE IUPAC	Estructura	Aditivo	MS
393	diamida N'–((2S,3S)–2–((2,3'–difluorobifenil–3–il)metil)–1–(2–hidroxi–2–metilpropanoil)pirrolidin–3–il)–N,N–dimetilsulfúrica			482.2
394	N–((2S,3S)–1–((1–hidroxiciclobutil)carbonil)–2–((2,3',5'–trifluorobifenil–3–il)metil)pirrolidin–3–il)metansulfonamida			481.1
395	N–((2S,3S)–1–(2–hidroxi–2–metilpropanoil)–2–((2,3',5'–trifluorobifenil–3–il)metil)pirrolidin–3–il)metansulfonamida			469.1
396	N–((2S,3S)–2–((3'–cloro–2–fluorobifenil–3–il)metil)–1–((1–hidroxiciclobutil)carbonil)pirrolidin–3–il)metansulfonamida			481.1
397	N–((2S,3S)–2–((3'–cloro–2–fluorobifenil–3–il)metil)–1–(2–hidroxi–2–metilpropanoil)pirrolidin–3–il)metansulfonamida			469.2
398	(2S,3S)–3–((etilsulfonil)amino)–2–((2–fluorobifenil–3–il)metil)–N,N–dimetilpirrolidin–1–carboxamida			434.2

399	(2S,3S)–3–((etilsulfonil)amino)–N,N–dimetil–2–((2,3',5'–trifluorobifenil–3–il)metil)pirrolidin–1–carboxamida			470.2
400	(2S,3S)–2–(bifenil–3–ilmetil)–N,N–dimetil–3–((metilsulfonil)amino)pirrolidin–1–carboxamida			402.2
401	(2S,3S)–2–((2,3'–difluorobifenil–3–il)metil)–3–((etilsulfonil)amino)–N–metoxi–N–metilpirrolidin–1–carboxamida			468.1
402	N–((2S,3S)–1–isobutiril–2–((2,3',5'–trifluorobifenil–3–il)metil)pirrolidin–3–il)metansulfonamida			455.2

[0638]

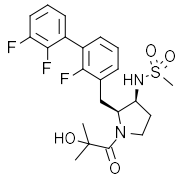
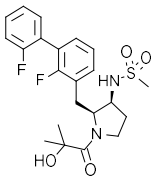
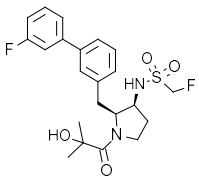
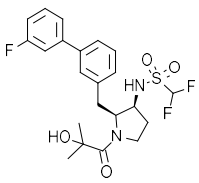
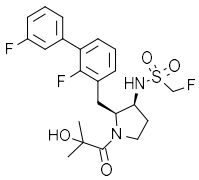
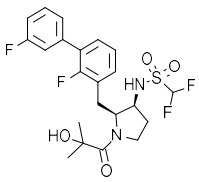
Tabla 1–42

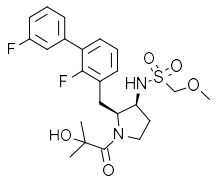
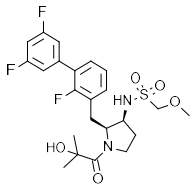
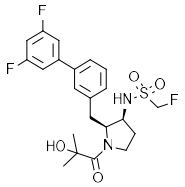
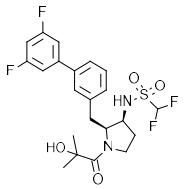
EJEMPLO	NOMBRE IUPAC	Estructura	Aditivo	MS
403	(2S,3S)–N–metoxi–N–metil–3–((metilsulfonil)amino)–2–((2,3',5'–trifluorobifenil–3–il)metil)pirrolidin–1–carboxamida			472.2
404	N–((2S,3S)–2–((3',5'–difluorobifenil–3–il)metil)–1–(2–hidroxi–2–metilpropanoil)pirrolidin–3–il)etansulfonamida			465.1
405	N–((2S,3S)–2–((3',5'–difluorobifenil–3–il)metil)–1–(oxetan–2–ilcarbonil)pirrolidin–3–il)etansulfonamida			463.1
406	(2S,3S)–2–((3'–fluorobifenil–3–il)metil)–N–metoxi–N–metil–3–((metilsulfonil)amino)pirrolidin–1–carboxamida			436.2
407	(2S,3S)–2–(bifenil–3–ilmetil)–3–((etilsulfonil)amino)–N–metoxi–N–metilpirrolidin–1–carboxamida			432.2
408	(2S,3S)–2–((2–fluorobifenil–3–il)metil)–N–metoxi–N–metil–3–((metilsulfonil)amino)pirrolidin–1–carboxamida			436.2
409	(2S,3S)–2–(bifenil–3–ilmetil)–N–metoxi–N–metil–3–((metilsulfonil)amino)pirrolidin–1–carboxamida			418.2

410	N–((2S,3S)–2–((2–fluoro–3'–metilbifenil–3–il)metil)–1–(2–hidroxi–2–metilpropanoil)pirrolidin–3–il)metansulfonamida			449.2
411	N–((2S,3S)–2–((2,3'–difluoro–5'–metilbifenil–3–il)metil)–1–(2–hidroxi–2–metilpropanoil)pirrolidin–3–il)metansulfonamida			467.2
412	N–((2S,3S)–2–((3'–fluorobifenil–3–il)metil)–1–(2–metoxi–2–metilpropanoil)pirrolidin–3–il)metansulfonamida			449.2

[0639]

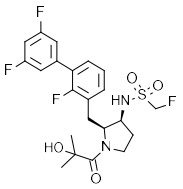
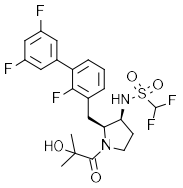
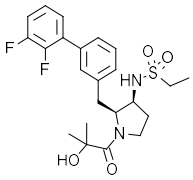
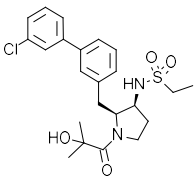
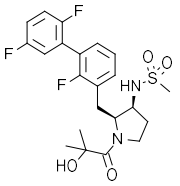
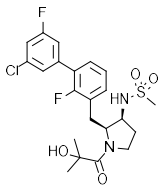
Tabla 1–43

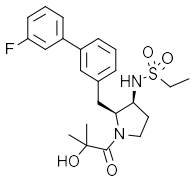
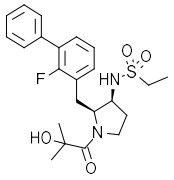
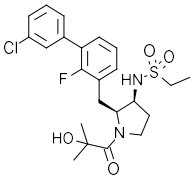
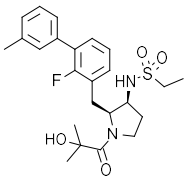
EJEMPLO	NOMBRE IUPAC	Estructura	Aditivo	MS
413	N–((2S,3S)–1–(2–hidroxi–2–metilpropanoil)–2–((2,2',3'–trifluorobifenil–3–il)metil)pirrolidin–3–il)metansulfonamida			471.2
414	N–((2S,3S)–2–((2,2'–difluorobifenil–3–il)metil)–1–(2–hidroxi–2–metilpropanoil)pirrolidin–3–il)metansulfonamida			453.2
415	1–fluoro–N–((2S,3S)–2–((3'–fluorobifenil–3–il)metil)–1–(2–hidroxi–2–metilpropanoil)pirrolidin–3–il)metansulfonamida			451.0
416	1,1–difluoro–N–((2S,3S)–2–((3'–fluorobifenil–3–il)metil)–1–(2–hidroxi–2–metilpropanoil)pirrolidin–3–il)metansulfonamida			468.9
417	N–((2S,3S)–2–((2,3'–difluorobifenil–3–il)metil)–1–(2–hidroxi–2–metilpropanoil)pirrolidin–3–il)–1–fluorometansulfonamida			469.1
418	N–((2S,3S)–2–((2,3'–difluorobifenil–3–il)metil)–1–(2–hidroxi–2–metilpropanoil)pirrolidin–3–il)–1,1–difluorometansulfonamida			487.0

419	N–((2S,3S)–2–((2,3'–difluorobifenil–3–il)metil)–1–(2–hidroxi–2–metilpropanoil)pirrolidin–3–il)–1–metoximetansulfonamida			483.2
420	N–((2S,3S)–1–(2–hidroxi–2–metilpropanoil)–2–((2,3',5'–trifluorobifenil–3–il)metil)pirrolidin–3–il)–1–metoximetansulfonamida			499.1
421	N–((2S,3S)–2–((3',5'–difluorobifenil–3–il)metil)–1–(2–hidroxi–2–metilpropanoil)pirrolidin–3–il)–1–fluorometansulfonamida			469.1
422	N–((2S,3S)–2–((3',5'–difluorobifenil–3–il)metil)–1–(2–hidroxi–2–metilpropanoil)pirrolidin–3–il)–1,1–difluorometansulfonamida			487.0

[0640]

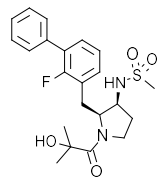
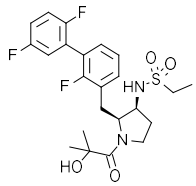
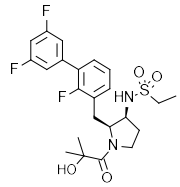
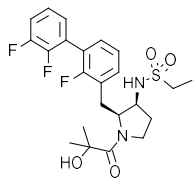
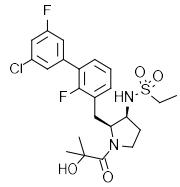
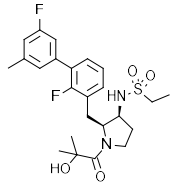
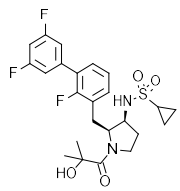
Tabla 1–44

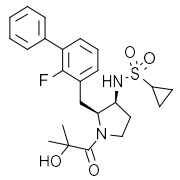
EJEMPLO	NOMBRE IUPAC	Estructura	Aditivo	MS
423	1–fluoro–N–((2S,3S)–1–(2–hidroxi–2–metilpropanoil)–2–((2,3',5'–trifluorobifenil–3–il)metil)pirrolidin–3–il)metansulfonamida			487.1
424	1,1–difluoro–N–((2S,3S)–1–(2–hidroxi–2–metilpropanoil)–2–((2,3',5'–trifluorobifenil–3–il)metil)pirrolidin–3–il)metansulfonamida			505.1
425	N–((2S,3S)–2–((2',3'–difluorobifenil–3–il)metil)–1–(2–hidroxi–2–metilpropanoil)pirrolidin–3–il)etansulfonamida			467.2
426	N–((2S,3S)–2–((3'–clorobifenil–3–il)metil)–1–(2–hidroxi–2–metilpropanoil)pirrolidin–3–il)etansulfonamida			465.2
427	N–((2S,3S)–1–(2–hidroxi–2–metilpropanoil)–2–((2,2',5'–trifluorobifenil–3–il)metil)pirrolidin–3–il)metansulfonamida			471.2
428	N–((2S,3S)–2–((3'–cloro–2,5'–difluorobifenil–3–il)metil)–1–(2–hidroxi–2–metilpropanoil)pirrolidin–3–il)metansulfonamida			484.9

429	N–((2S,3S)–2–((3'–fluorobifenil–3–il)metil)–1–(2–hidroxi–2–metilpropanoil)pirrolidin–3–il)etansulfonamida			447.0
430	N–((2S,3S)–2–((2–fluorobifenil–3–il)metil)–1–(2–hidroxi–2–metilpropanoil)pirrolidin–3–il)etansulfonamida			449.2
431	N–((2S,3S)–2–((3'–cloro–2–fluorobifenil–3–il)metil)–1–(2–hidroxi–2–metilpropanoil)pirrolidin–3–il)etansulfonamida			483.1
432	N–((2S,3S)–2–((2–fluoro–3'–metilbifenil–3–il)metil)–1–(2–hidroxi–2–metilpropanoil)pirrolidin–3–il)etansulfonamida			463.2

[0641]

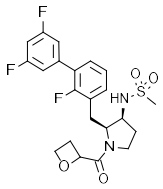
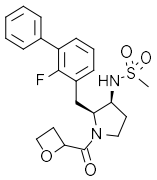
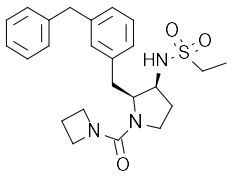
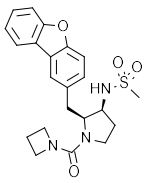
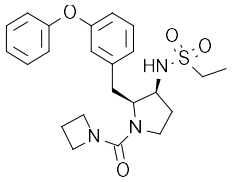
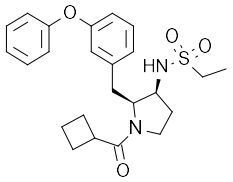
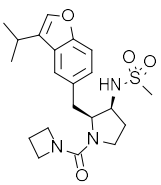
Tabla 1–45

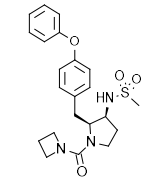
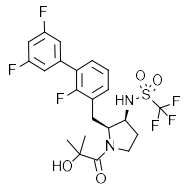
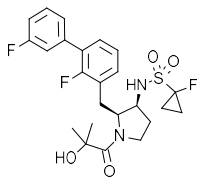
EJEMPLO	NOMBRE IUPAC	Estructura	Aditivo	MS
433	N–((2S,3S)–2–((2–fluorobifenil–3–il)metil)–1–(2–hidroxi–2–metilpropanoil)pirrolidin–3–il)metansulfonamida			435.2
434	N–((2S,3S)–1–(2–hidroxi–2–metilpropanoil)–2–((2,2',5'–trifluorobifenil–3–il)metil)pirrolidin–3–il)etansulfonamida			485.2
435	N–((2S,3S)–1–(2–hidroxi–2–metilpropanoil)–2–((2,3',5'–trifluorobifenil–3–il)metil)pirrolidin–3–il)etansulfonamida			483.1
436	N–((2S,3S)–1–(2–hidroxi–2–metilpropanoil)–2–((2,2',3'–trifluorobifenil–3–il)metil)pirrolidin–3–il)etansulfonamida			485.2
437	N–((2S,3S)–2–((3'–cloro–2,5'–difluorobifenil–3–il)metil)–1–(2–hidroxi–2–metilpropanoil)pirrolidin–3–il)etansulfonamida			499.0
438	N–((2S,3S)–2–((2,3'–difluoro–5'–metilbifenil–3–il)metil)–1–(2–hidroxi–2–metilpropanoil)pirrolidin–3–il)etansulfonamida			481.2
439	N–((2S,3S)–1–(2–hidroxi–2–metilpropanoil)–2–((2,3',5'–trifluorobifenil–3–il)metil)pirrolidin–3–il)ciclopropansulfonamida			495.1

440	N–((2S,3S)–2–((2–fluorobifenil–3–il)metil)–1–(2–hidroxi–2–metilpropanoil)pirrolidin–3–il)ciclopropansulfonamida			461.2

[0642]

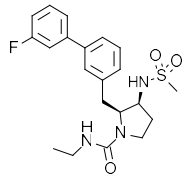
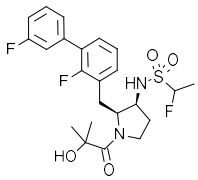
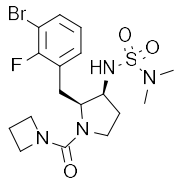
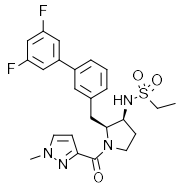
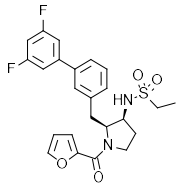
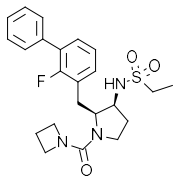
Tabla 1–46

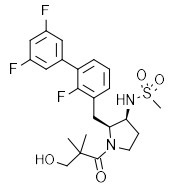
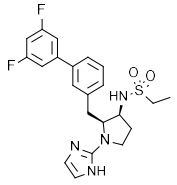
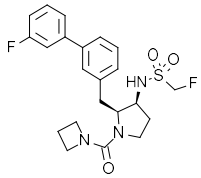
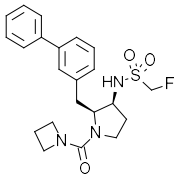
EJEMPLO	NOMBRE IUPAC	Estructura	Aditivo	MS
441	N–{(2S,3S)–1–(oxetan–2–carbonil)–2–[(2,3',5'–trifluoro[1,1'–bifenil]–3–il)metil]pirrolidin–3–il}metansulfonamida			469.1
442	N–[(2S,3S)–2–[(2–fluoro[1,1'–bifenil]–3–il)metil]–1–(oxetan–2–carbonil)pirrolidin–3–il]metansulfonamida			433.2
443	N–{(2S,3S)–1–(azetidin–1–carbonil)–2–[(3–bencilfenil)metil]pirrolidin–3–il}etansulfonamida			442.3
444	N–{cis–1–(azetidin–1–carbonil)–2–[(dibenzo[b,d]furan–2–il)metil]pirrolidin–3–il}metansulfonamida			428.3
445	N–{cis–1–(azetidin–1–carbonil)–2–[(3–fenoxifenil)metil]pirrolidin–3–il}etansulfonamida			444.2
446	N–{cis–1–(ciclobutanecarbonil)–2–[(3–fenoxifenil)metil]pirrolidin–3–il}etansulfonamida			443.2
447	N–[cis–1–(azetidin–1–carbonil)–2–{[3–(propan–2–il)–1–benzofuran–5–il]metil}pirrolidin–3–il]metansulfonamida			420.2

448	N–{cis–1–(azetidin–1–carbonil)–2–[(4–fenoxifenil)metil]pirrolidin–3–il}metansulfonamida			430.2
449	1,1,1–trifluoro–N–{(2S,3S)–1–(2–hidroxi–2–metilpropanoil)–2–[(2,3',5'–trifluoro[1,1'–bifenil]–3–il)metil]pirrolidin–3–il}metansulfonamida			523.0
450	N–[(2S,3S)–2–[(2,3'–difluoro[1,1'–bifenil]–3–il)metil]–1–(2–hidroxi–2–metilpropanoil)pirrolidin–3–il]–1–fluorociclopropan–1–sulfonamida			497.2

[0643]

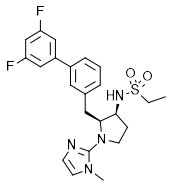
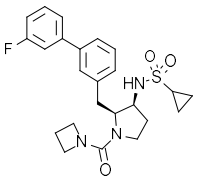
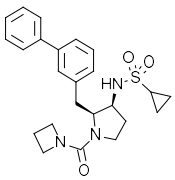
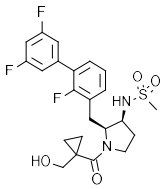
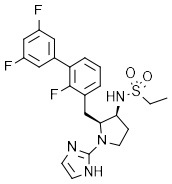
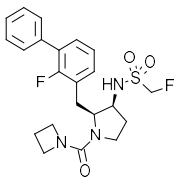
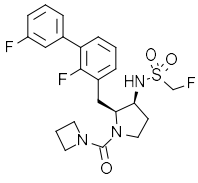
Tabla 1–47

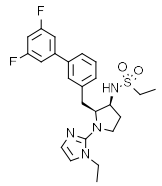
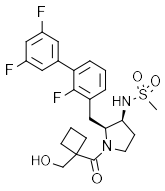
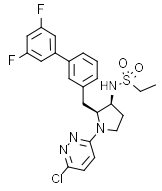
EJEMPLO	NOMBRE IUPAC	Estructura	Aditivo	MS
451	(2S,3S)–N–etil–2–[(3'–fluoro[1,1'–bifenil]–3–il)metil]–3–[(metansulfonil)amino]pirrolidin–1–carboxamida			420.1
452	N–[(2S,3S)–2–[(2,3'–difluoro[1,1'–bifenil]–3–il)metil]–1–(2–hidroxi–2–metilpropanoil)pirrolidin–3–il]–1–fluoroetan–1–sulfonamida			485.2
453	diamida N'–{(2S,3S)–1–(azetidin–1–carbonil)–2–[(3–bromo–2–fluorofenil)metil]pirrolidin–3–il}–N,N–dimetilsulfúrica			463.1
454	N–[(2S,3S)–2–[(3',5'–difluoro[1,1'–bifenil]–3–il)metil]–1–(1–metil–1H–pirazole–3–carbonil)pirrolidin–3–il]etansulfonamida			489.2
455	N–[(2S,3S)–2–[(3',5'–difluoro[1,1'–bifenil]–3–il)metil]–1–(furan–2–carbonil)pirrolidin–3–il]etansulfonamida			475.2
456	N–{(2S,3S)–1–(azetidin–1–carbonil)–2–[(2–fluoro[1,1'–bifenil]–3–il)metil]pirrolidin–3–il}etansulfonamida			446.0

457	N–{(2S,3S)–1–(3–hidroxi–2,2–dimetilpropanoil)–2–[(2,3',5'–trifluoro[1,1'–bifenil]–3–il)metil]pirrolidin–3–il}metansulfonamida			484.9
458	N–[(2S,3S)–2–[(3',5'–difluoro[1,1'–bifenil]–3–il)metil]–1–(1H–imidazol–2–il)pirrolidin–3–il]etansulfonamida			447.2
459	N–{(2S,3S)–1–(azetidin–1–carbonil)–2–[(3'–fluoro[1,1'–bifenil]–3–il)metil]pirrolidin–3–il}–1–fluorometansulfonamida			450.2
460	N–{(2S,3S)–1–(azetidin–1–carbonil)–2–[([1,1'–bifenil]–3–il)metil]pirrolidin–3–il}–1–fluorometansulfonamida			432.2

[0644]

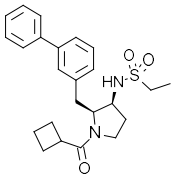
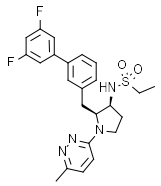
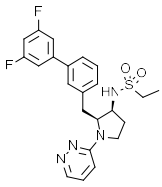
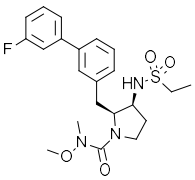
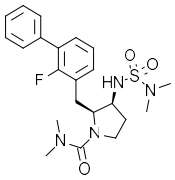
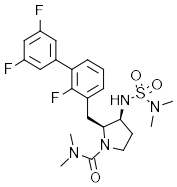
Tabla 1–48

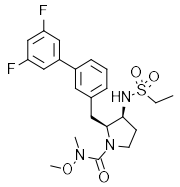
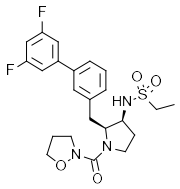
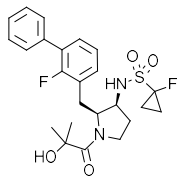
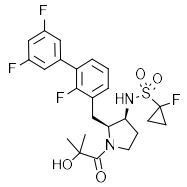
EJEMPLO	NOMBRE IUPAC	Estructura	Aditivo	MS
461	N–[(2S,3S)–2–[(3',5'–difluoro[1,1'–bifenil]–3–il)metil]–1–(1–metil–1H–imidazol–2–il)pirrolidin–3–il]etansulfonamida			461.2
462	N–{(2S,3S)–1–(azetidin–1–carbonil)–2–[(3'–fluoro[1,1'–bifenil]–3–il)metil]pirrolidin–3–il}ciclopropansulfonamida			458.2
463	N–{(2S,3S)–1–(azetidin–1–carbonil)–2–[([1,1'–bifenil]–3–il)metil]pirrolidin–3–il}ciclopropansulfonamida			440.2
464	N–{(2S,3S)–1–[1–(hidroximetil)ciclopropan–1–carbonil]–2–[(2,3',5'–trifluoro[1,1'–bifenil]–3–il)metil]pirrolidin–3–il}metansulfonamida			483.1
465	N–{(2S,3S)–1–(1H–imidazol–2–il)–2–[(2,3',5'–trifluoro[1,1'–bifenil]–3–il)metil]pirrolidin–3–il}etansulfonamida			465.2
466	N–{(2S,3S)–1–(azetidin–1–carbonil)–2–[(2–fluoro[1,1'–bifenil]–3–il)metil]pirrolidin–3–il}–1–fluorometansulfonamida			450.2
467	N–{(2S,3S)–1–(azetidin–1–carbonil)–2–[(2,3'–difluoro[1,1'–bifenil]–3–il)metil]pirrolidin–3–il}–1–fluorometansulfonamida			468.2

468	N–[(2S,3S)–2–[(3',5'–difluoro[1,1'–bifenil]–3–il)metil]–1–(1–etil–1H–imidazol–2–il)pirrolidin–3–il]etansulfonamida			475.3
469	N–{(2S,3S)–1–[1–(hidroximetil)ciclobutane–1–carbonil]–2–[(2,3',5'–trifluoro[1,1'–bifenil]–3–il)metil]pirrolidin–3–il}metansulfonamida			497.2
470	N–{(2S,3S)–1–(6–cloropiridazin–3–il)–2–[(3',5'–difluoro[1,1'–bifenil]–3–il)metil]pirrolidin–3–il}etansulfonamida			493.1

[0645]

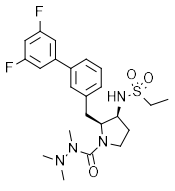
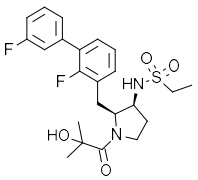
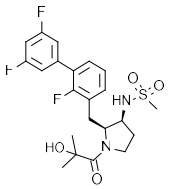
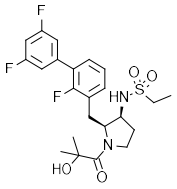
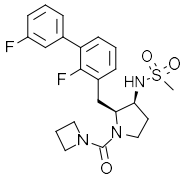
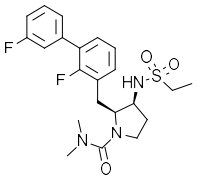
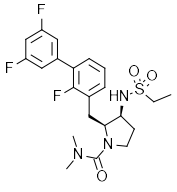
Tabla 1–49

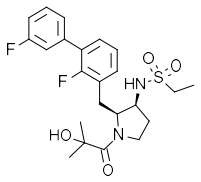
EJEMPLO	NOMBRE IUPAC	Estructura	Aditivo	MS
471	N–[(2S,3S)–2–[([1,1'–bifenil]–3–il)metil]–1–(ciclobutanecarbonil)pirrolidin–3–il]etansulfonamida			427.3
472	N–[(2S,3S)–2–[(3',5'–difluoro[1,1'–bifenil]–3–il)metil]–1–(6–metilpiridazin–3–il)pirrolidin–3–il]etansulfonamida			473.2
473	N–[(2S,3S)–2–[(3',5'–difluoro[1,1'–bifenil]–3–il)metil]–1–(piridazin–3–il)pirrolidin–3–il]etansulfonamida			459.1
474	(2S,3S)–3–[(etansulfonil)amino]–2–[(3'–fluoro[1,1'–bifenil]–3–il)metil]–N–metoxi–N–metilpirrolidin–1–carboxamida			450.2
475	(2S,3S)–3–[(dimetilsulfamoil)amino]–2–[(2–fluoro[1,1'–bifenil]–3–il)metil]–N,N–dimetilpirrolidin–1–carboxamida			449.2
476	(2S,3S)–3–[(dimetilsulfamoil)amino]–N,N–dimetil–2–[(2,3',5'–trifluoro[1,1'–bifenil]–3–il)metil]pirrolidin–1–carboxamida			485.2

477	(2S,3S)–2–[(3',5'–difluoro[1,1'–bifenil]–3–il)metil]–3–[(etansulfonil)amino]–N–metoxi–N–metilpirrolidin–1–carboxamida			468.1
478	N–[(2S,3S)–2–[(3',5'–difluoro[1,1'–bifenil]–3–il)metil]–1–(1,2–oxazolidine–2–carbonil)pirrolidin–3–il]etansulfonamida			480.2
479	1–fluoro–N–[(2S,3S)–2–[(2–fluoro[1,1'–bifenil]–3–il)metil]–1–(2–hidroxi–2–metilpropanoil)pirrolidin–3–il]ciclopropan–1–sulfonamida			479.2
480	1–fluoro–N–{(2S,3S)–1–(2–hidroxi–2–metilpropanoil)–2–[(2,3',5'–trifluoro[1,1'–bifenil]–3–il)metil]pirrolidin–3–il}ciclopropan–1–sulfonamida			515,1

[0646]

Tabla 1–50

EJEMPLO	NOMBRE IUPAC	Estructura	Aditivo	MS
481	N–[(2S,3S)–2–[(3',5'–difluoro[1,1'–bifenil]–3–il)metil]–1–(trimetilhidrazincarbonil)pirrolidin–3–il]etansulfonamida			481.2
482	N–((2S,3S)–2–((2,3'–difluorobifenil–3–il)metil)–1–(2–hidroxi–2–metilpropanoil)pirrolidin–3–il)etansulfonamida			467,1
483	N–((2S,3S)–1–(2–hidroxi–2–metilpropanoil)–2–((2,3',5'–trifluorobifenil–3–il)metil)pirrolidin–3–il)metansulfonamida			469.1
484	N–((2S,3S)–1–(2–hidroxi–2–metilpropanoil)–2–((2,3',5'–trifluorobifenil–3–il)metil)pirrolidin–3–il)etansulfonamida			485,2
485	N–((2S,3S)–1–(azetidin–1–ilcarbonil)–2–((2,3'–difluorobifenil–3–il)metil)pirrolidin–3–il)metansulfonamida			450,1
486	(2S,3S)–2–((2,3'–difluorobifenil–3–il)metil)–3–((etilsulfonil)amino)–N,N–dimetilpirrolidin–1–carboxamida			452,1
487	(2S,3S)–3–((etilsulfonil)amino)–N,N–dimetil–2–((2,3',5'–trifluorobifenil–3–il)metil)pirrolidin–1–			470.2

	carboxamida			
488	N–((2S,3S)–2–((2,3'–difluorobifenil–3–il)metil)–1–(2–hidroxi–2–metilpropanoil)pirrolidin–3–il)etansulfonamida			467,2

[0647]

Ejemplo experimental 1: obtención de células que expresan establemente receptor de orexina humana de tipo 2 (hOX2R)

Para obtener un clon celular que expresa establemente receptor de orexina humana de tipo 2, se insertó ADNc de receptor de orexina humana de tipo 2 en el plásmido vector de pcADN3.1(+) (Invitrogen) y se clonó un ADN de plásmido para la expresión de receptor de orexina humana de tipo 2 (pcADN3.1(+)/hOX2R). El ADN de plásmido se introdujo en célula CHO–dhfr por un método de electroporación y se obtuvieron células clonales que expresan receptor de orexina humana de tipo 2 limitando el método de dilución mediante el uso de resistencia de fármaco G418 como un marcador de selección.

[0648]

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

Las células CHO que forzosamente expresaban receptor humano OX2 se sembraron en cada cavidad de una placa de base transparente negra de 384 cavidades (BD Falcon) a 7500 células/cavidad y se cultivaron durante un día en una incubadora de 5% de CO_2 a 37 ºC. Después de remover el medio en la placa celular, se añadió tampón de ensayo A que contenía un indicador de calcio (HBSS (Thermo Fisher Scientific), 20 mM de HEPES (Thermo Fisher Scientific), 0,1% de BSA (Wako Pure Chemical Industries, Ltd. o Sigma–Aldrich), 2,5 μg/mL de Fluo–4 AM (DOJINDO Chemical), 0,08% de Pluronic F127

(DOJINDO Chemical), 1,25 mM de probenecida (DOJINDO Chemical)) a 30 µL/cavidad. La placa se mantuvo durante 30 min en una incubadora de 5% de CO_2 a 37 ºC y luego se dejó reposar a temperatura ambiente durante 30 min. Un compuesto de ensayo preparado por dilución con tampón de ensayo B (HBSS, 20 mM de HEPES, 0,1 % de BSA) se añadió a 10 µL/cavidad y el valor de fluorescencia se midió por FDSSµCELL (Hamamatsu Photonics K.K.) cada segundo durante 1 min y después de ello, cada dos segundos durante 1 min 40 seg. La actividad (%) del compuesto de ensayo se calculó asumiendo que la variación en el valor de fluorescencia al añadir DMSO en vez del compuesto de ensayo era del 0% y la variación en el valor de fluorescencia al añadir orexina A (humana) (PEPTIDE INSTITUTE, INC.) a la concentración final de 10 nM era del 100%. La actividad de cada compuesto a la concentración de 3 µM se mostró en la Tabla 2. Como queda claro de los resultados, el compuesto de la presente invención mostró tener una actividad agonista sobre el receptor de orexina humana de tipo 2.

[0649]

Tabla 2–1

Ejemplo N.°	Actividad agonista de OX2R (3 µM,%)
1	81
2	90
3	101
7	62
10	91
11	80
14	82
17	29
22	60
27	66
29	98
35	41
38	75
41	67
50	97
53	72
55	84
60	26
61	74
62	93
63	24
64	96
74	104
76	106
78	35
89	96
93	101
95	97
100	107
101	96
108	69
116	106
122	82
126	90
145	24
159	65
173	68
178	99
181	100
185	99

[0650]

Tabla 2–2

Ejemplo N.°	Actividad agonista de OX2R (3 µM,%)
191	79
204	95
206	94
209	106
210	102
214	70
227	99
254	101
255	101
256	97
258	95
259	95
261	97
262	101
266	107
269	111
293	102
294	104
299	100
300	99
303	95
304	94
305	105
306	100
307	102
308	107
309	101
310	102
311	103
312	103
313	100
314	107
315	105
316	104
317	103
318	102
319	101
320	103
321	104
322	104

[0651]

Tabla 2–3

Ejemplo N.°	Actividad agonista de OX2R (3 µM,%)
323	109
324	103
328	104
333	101
338	103
339	102
340	103
341	98
342	109
343	107
344	99
345	93
346	107
347	87
348	109
349	99
350	99
351	106
352	102

[0652]

Tabla 2–4

Ejemplo N.º	Actividad agonista de OX2R (3 µM,%)
364	104
366	100
373	96
387	106
389	102
395	104
399	107
402	107
404	100
417	110
421	106
423	109
424	101
428	102
431	101
435	107
437	99
439	98

[0653]

Tabla 2–5

Ejemplo No.	Actividad agonista de OX2R (3 µM,%)
362	103
372	98
377	103
407	107
441	99
450	107
456	104
457	103
459	93
460	92
462	112
463	105
466	108
467	101
471	116
474	109
475	104
476	103
477	106
479	103
480	113
482	110
483	103

484	112
485	104
486	102
487	104
488	101

[0654]

Ejemplo experimental 3: Evaluación de la estabilidad microsomal en humanos

Los microsomas de hígado humano se adquirieron de Xenotech, LLC (Lenexa, KS). Una mezcla de incubación consistía en microsomas en 50 mmol/L de KH_2PO_4 – tampón de fosfato K_2HPO_4 (pH 7,4) y 1 µmol/L de compuesto de ensayo. La concentración de proteína microsomal era de 0,2 mg/mL. Un sistema generador de NADPH (5 mmol/L de $MgCl_2$, 5 mmol/L de glucosa–6–fosfato, 0,5 mmol/L de beta–NADP+ y 1,5 unidad/mL de glucosa–6–fosfata deshidrogenasa) se añadió a la mezcla de incubación con la mitad del volumen de la mezcla de reacción para iniciar la reacción enzimática. La reacción se terminó 15 y 30 minutos después del inicio de la reacción por mezcladura de la mezcla de reacción con acetonitrilo, seguido por centrifugación a 2500 rpm durante 10 min. El sobrenadante se sometió a análisis de LC/MS/MS. La velocidad metabólica se calculó como la pendiente del gráfico de concentración–tiempo. La clearance metabólica intrínseca in vitro se calculó dividiendo la velocidad metabólica inicial por la concentración del compuesto de ensayo en la mezcla de incubación. Los resultados se mostraban en la Tabla 3.

[0655]

Tabla 3

Compuesto de ensayo	Clearance (μL/min/mg)
Ejemplo 450	78
Ejemplo 482	26
Ejemplo 483	6
Ejemplo 484	23

[0656]

Como queda claro de los resultados, la clearance metabólica intrínseca in vitro de los compuestos de ensayo de la presente invención era baja. Es decir, estos compuestos mostraban tener buenas estabilidades metabólicas.

[0657]

Ejemplo experimental 4: Evaluación de efectos promotores de la vigilia en monos cynomolgus

Los efectos promotores de la vigilia se evaluaron midiendo el electroencefalograma (EEG), electromiograma (EMG) y electrooculograma (EOG) en monos cynomolgus. Bajo anestesia de isoflurano (1–5%, Pfizer Japan Inc., Tokyo, Japón), los monos machos cynomolgus (de 3–5 años de edad, Hamry Co., Ltd., Ibaraki, Japón) se implantaron quirúrgicamente con transmisores de radiotelemetría (TL10M3–D70–EEE, Data Sciences International Inc., MN, Estados Unidos). Los cables de EEG se ubicaron de modo estereotáxico en el área parietal y se aseguraron al cráneo con tornillos de acero inoxidable en contacto con la duramadre. Los cables unilaterales de EOG se ubicaron en el margen orbital superior en un ojo y se aseguraron con tornillos de acero inoxidable. Los cables bilaterales de EMG se implantaron en los músculos cervicales. Después de la

cirugía, a cada mono se le dio penicilina (100000 unidades/cabeza, i.m., Meiji Seyka Pharma Co., Ltd., Tokio, Japón), buprenorfina (0,02 mg/kg, i.m., Otsuka Pharmaceutical Co., Ltd., Tokio, Japón) y prednisolona (1 mg/kg, s.c., Kioritsu Seiyaku Co., Ltd., Tokio, Japón) a diario durante una semana. Después de al menos un período de recuperación de 1 mes en jaulas caseras, los monos se habituaron a la cámara de registro (una jaula acrílica 60W x 55D x 75H (cm)) ubicada en un ambiente blindada eléctricamente insonorizada. Después de que confirmamos que los monos durmieron de modo suficiente en el ambiente experimental, se registraron señales corticales de EEG, EMG y EOG usando software Dataquest ART (Data Sciences International Inc., MN, Estados Unidos). Las señales se puntuaron semiautomáticamente en partes temporales de 20 segundos por medio de un sistema de puntuación del sueño (SleepSign, Kissei Comtec Co., Ltd., Nagano, Japón). Este puntaje preliminar se inspeccionó visualmente y se corrigió de ser necesario. El compuesto de ensayo (10 mg/kg, Tabla 4–1) suspendido en solución acuosa al 0,5% de metilcelulosa o vehículo (es decir, solución acuosa al 0,5% de metilcelulosa) se administró por vía oral (p.o.) a monos en tiempo Zeitgeber 12 (ZT12) en un volumen de 5 mL/kg de peso corporal en un diseño cruzado. Los registros de EEG, EMG y EOG se llevaron a cabo durante 4 h después de la administración del compuesto / tratamientos. El tiempo pasado en vigilia durante 4 h después de la administración (% de tratamiento con vehículo) se calculó usando SleepSign. El compuesto de ensayo (1 mg/kg, Tabla 4–2) disuelto en una solución mixta que comprendía 5% de DMSO, 5% de Cremophor EL, 20% de PEG400 y 70% de soluplus (1%(w/v)) o vehículo (es decir, una solución mixta que comprendía 5% de DMSO, 5% de Cremophor EL, 20% de PEG400 y 70% de soluplus (1%(p/v))) se administró por vía subcutánea (s.c.) a monos a ZT12 en un volumen de 0,5 mL/kg de peso corporal en un diseño pre–post. Los registros de EEG, EMG y EOG se llevaron a cabo durante 4 h después de la administración del compuesto/tratamientos. El tiempo pasado en vigilia durante 4 h después de la administración (% de tratamiento con vehículo) se calculó usando SleepSign. Los resultados se mostraban en la Tabla 4.

[0658]

Tabla 4–1

Compuesto de ensayo (10 mg/kg, p.o.)	Tiempo de vigilia (% de tratamiento con vehículo) (Media, n=4–8)
Ejemplo 482	280,82
Ejemplo 483	359,35
Ejemplo 484	492,32

[0659]

Tabla 4–2

Compuesto de ensayo (1 mg/kg, s.c.)	Tiempo de vigilia (% de tratamiento con vehículo) (Media, n=1–2)
Ejemplo 362	270,87
Ejemplo 364	375,40
Ejemplo 372	327,78
Ejemplo 377	343,49
Ejemplo 407	391,30
Ejemplo 450	242,72
Ejemplo 456	445,67
Ejemplo 474	329,00
Ejemplo 475	410,04
Ejemplo 476	392,22
Ejemplo 477	382,61
Ejemplo 485	449,21
Ejemplo 486	328,47
Ejemplo 487	354,86

[0660]

Como queda claro de los resultados, los compuestos de ensayo de la presente invención aumentaron el tiempo de vigilia en comparación con el tratamiento con grupo de vehículo en monos cynomolgus. Es decir, estos compuestos se mostraban eficaces para el tratamiento de la narcolepsia.

[0661]

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.

[0662]

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

[0663]

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

[0664]

Esta solicitud se basa en las solicitudes de patente N.º 2017–150685 presentada el 3 de agosto de 2017 y N.º 2017–248495 presentada el 25 de diciembre de 2017 en Japón, cuyos contenidos se incluyen por completo en la presente.