TÍTULO DE LA INVENCIÓN

CICLOALQUIL 3-OXOPIPERAZIN CARBOXAMIDAS Y CICLOHETEROALQUIL 3-OXOPIPERAZIN CARBOXAMIDAS COMO INHIBIDORES DE NAV1.8

ANTECEDENTES DE LA INVENCIÓN

Los canales de sodio dependientes de voltaje (VGSC) median la entrada selectiva de iones de sodio en células excitables y desempeñan un papel fundamental en la iniciación y propagación de los potenciales de acción (Yu *et al.*, Genome Biology 4: 207(2003)). Los canales de sodio dependientes de voltaje son omnipresentes en el sistema nervioso central y periférico, donde desempeñan un papel fundamental en la iniciación y propagación de los potenciales de acción, y también en el músculo esquelético y cardíaco, donde el potencial de acción desencadena la contracción celular (Goldin *et al.*, Ann N Y Acad Sci. 30 de abril de 1999; 868:38-50). Las alteraciones de la función de los VGSC o su expresión pueden afectar profundamente la excitabilidad celular normal (Huang *et al.*, Neurosci., 28 de agosto de 2013; 33 (35):14087-97; Emery *et al.*, J Neurosci. 20 de mayo de 2015; 35(20):7674-81; Kist *et al.*, PLoS One. 6 de septiembre de 2016;11(9):e0161789; y Schreiber *et al.*, World J Diabetes. 15 de abril de 2015;6(3):432-44).

Los canales de sodio dependientes de voltaje son complejos multiméricos caracterizados por una subunidad α, que forma un poro acuoso conductor de iones, y al menos una subunidad β que modifica la cinética y la dependencia de voltaje de la compuerta del canal. Se han identificado y caracterizado nueve subunidades α diferentes en canales de sodio dependientes de voltaje de mamíferos, incluyendo $Na_v1.8$, también conocida como SNS, PN3 o $Na_v1.8$ (Goldin *et al.*, Neuron. noviembre de 2000; 28 (2):365-8).

La expresión de los canales de sodio puede ser específica de tejido. Los canales de iones de sodio dependientes de voltaje $Na_v1.8$ se expresan principalmente en neuronas sensoriales, que se encargan de transmitir información desde la periferia (por ejemplo, la piel, el músculo y las articulaciones) al sistema nervioso central a través de la médula espinal. Los canales de sodio son parte integral de este proceso, ya que la actividad de los canales de sodio es necesaria para la iniciación y propagación de los potenciales de acción desencadenados por estímulos nocivos (térmicos, mecánicos y químicos) que activan los nociceptores periféricos (Catterall *et al.*, Chem. Biol. 13 de abril de 2017;13(5):455-463). Un aumento en el nivel de proteína VGSC en la superficie celular o una alteración en la actividad de los canales VGSC puede resultar en patologías como migraña, neurodegeneración después de isquemia, epilepsias y estados de dolor

crónico neuropático e inflamatorio. La ganancia de mutaciones de función en $Na_V1.7$, $Na_V1.8$ y $Na_V1.9$ se manifiesta en una diversidad de síndromes de dolor en los que los pacientes experimentan dolor espontáneo sin un estímulo externo (Bennett *et al*., Neurol., junio de 2014;13(6):587-99; Huang *et al*., J Neurosci. 28 de agosto de 2013;33(35):14087-97; Kist *et al*., PLoS One. 6 de septiembre de 2016;11(9):e0161789; Emery *et al*., J Neurosci. 20 de mayo de 2015;35(20):7674-81; y Schreiber *et al*., World J Diabetes. 15 abril de 2015;6(3):432-44).

Se cree que los canales de iones de sodio dependientes de voltaje $Na_v1.8$ desempeñan un papel en diversas enfermedades, incluyendo dolor neuropático, picazón crónica y percepción de dolor inflamatorio (Belkouch *et al*., J Neuroinflammation. 7 de marzo de 2014;11:45; Coward *et al*., Pain. Marzo de 2000;85(1-2):41-50; Yiangou *et al*., FEBS Lett. 11 de febrero de 2000;467(2-3):249-52; Black *et al*., Ann Neurol. Diciembre de 2008;64(6):644-53; Bird *et al*., Br J Pharmacol. Mayo de 2015;172(10):2654-70; Liu *et al*., Neuron. 4 de noviembre de 2010;68(3):543-56; y Zhao *et al*., J Clin Invest. 2013).

Grandes porciones de los canales de iones de sodio dependientes de voltaje se conservan entre los diversos subtipos; por lo que existe la posibilidad de que se produzcan efectos secundarios graves cuando se utilizan agentes terapéuticos que no demuestran selectividad de subtipo. Por lo tanto, los agentes terapéuticos adecuados para su uso en el tratamiento de la nocicepción, tos o trastornos de picazón, requieren especificidad en su acción, por ejemplo, discriminar entre la acción sobre los canales de iones de sodio $Na_v1.5$, que se cree que es importante en la regulación de la función cardíaca, y la acción sobre los canales de iones de sodio $Na_v1.8$, que se cree que es crucial en la nocicepción inflamatoria, o picazón y trastornos que surgen de canales de iones de sodio $Na_v1.8$ disfuncionales y/o sobrerregulados.

Por consiguiente, se cree que los inhibidores de la actividad de canales de iones de sodio dependientes de voltaje $Na_v1.8$ pueden ser útiles para tratar o prevenir enfermedades, trastornos y afecciones que involucran a los receptores de $Na_v1.8$ y/o derivados específicamente de la disfunción de los canales de iones de sodio dependientes de voltaje $Na_v1.8$ (Han *et al*., J Neurol Neurosurg Psychiatry mayo de 2014;85(5):499-505), incluyendo, pero sin limitación, migraña, neurodegeneración después de isquemia, epilepsia, dolor inflamatorio, dolor espontáneo, dolor agudo, dolor preoperatorio, dolor perioperatorio, dolor postoperatorio, dolor neuropático, picazón crónica y trastornos de picazón.

Sigue existiendo la necesidad de potentes inhibidores de la actividad de los canales de iones de sodio $Na_v1.8$ con actividad selectiva para los canales de iones de sodio $Na_v1.8$. Como resultado, los compuestos divulgados en el presente documento son útiles para el tratamiento y prevención

de enfermedades, trastornos y afecciones que involucran a los receptores de $Na_v1.8$ y canales de iones de sodio dependientes de voltaje $Na_v1.8$.

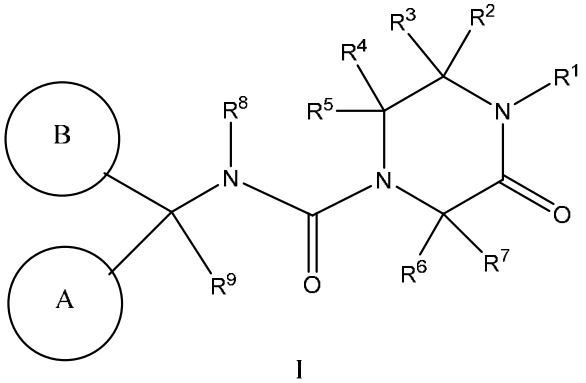
El papel de los canales de iones de sodio Nav1.8 se analiza en: Bennett *et al*., Physical Medicine and Rehabilitation Clinics of North America, 2001, 12(2):447-459; Meissner *et al*., Br J Sports Med. Mayo de 2018; 52(10):642-650; Legroux-Crespel *et al*., Neurology. 2 de febrero de 2016;86(5):473-83; y Flaxman *et al*., Lancet, 380:2163-2196 (2012).

Se divulgan compuestos útiles para tratar afecciones relacionadas con los canales de iones de sodio $Na_v1.8$ en: ACS Med. Chem. Lett. 2015, 6, 650; BJP 2015, 172, 2654; PNAS 2007, 104, 8520; J. Med. Chem. 2008, 51, 407; JPET 2008, 324, 1204; y Neuropharmacology 2010, 59, 201.

También se divulgan compuestos de $Na_v1.8$ en: WO 2009/049180, WO 2009/049181, WO 2009/049183, WO 2014/120808; WO 2014/120815; WO 2014/120820; WO 2015/010065; y WO 2015/089361; WO 2017/209322; US 8519137; US 9051270; US 9108903; US 9163042; US 9783501; WO 2020/092667; WO2019/014352; WO2018/213426; US 8629149; y WO2011/026240.

SUMARIO DE LA INVENCIÓN

La presente divulgación se refiere a nuevos compuestos de fórmula estructural I:



I

y sales farmacéuticamente aceptables, hidratos y solvatos de los mismos. Los compuestos de fórmula estructural I, y realizaciones de los mismos, son inhibidores de la actividad de los canales de sodio de $Na_v1.8$ (o inhibidores de $Na_v1.8$) y pueden ser útiles en el tratamiento y prevención de enfermedades, trastornos y afecciones mediadas por la actividad de los canales de sodio de $Na_v1.8$, tales como nocicepción, osteoartritis, neuropatía periférica, eritromelalgia hereditaria, esclerosis múltiple, asma, picazón, atopia, dermatitis alérgica o de contacto,

insuficiencia renal, colestasis, prurito, picazón aguda, picazón crónica, migraña, neurodegeneración después de isquemia, epilepsia, dolor, dolor inflamatorio, dolor espontáneo, dolor agudo, dolor agudo debido a fracturas, daño musculoesquelético, pancreatitis y cólico renal, dolor perioperatorio, dolor postoperatorio, dolor neuropático, neuralgia postherpética, neuralgia del trigémino, neuropatía diabética, lumbalgia crónica, dolor del miembro fantasma, ciática, dolor causado por quemaduras de 2° o 3° grado, neuritis óptica, dolor resultante de cáncer y quimioterapia, dolor pélvico crónico, síndromes de dolor y síndromes de dolor regional complejo. En una realización, la afección, enfermedad o trastorno es un trastorno de dolor, un trastorno de dolor agudo o un trastorno de dolor crónico. En otra realización, la afección, enfermedad o trastorno es un trastorno de dolor agudo.

También se divulgan composiciones farmacéuticas que comprenden los compuestos del presente documento de fórmula estructural I y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

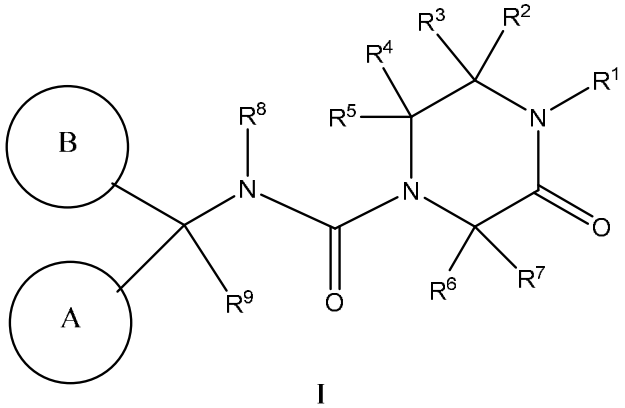
También se divulgan métodos para el tratamiento, gestión, prevención, alivio, mejoría, supresión o control de trastornos, enfermedades y afecciones que pueden responder a la inhibición de la actividad de los canales de sodio $Na_v1.8$ en un sujeto que lo necesite mediante la administración de los compuestos y composiciones divulgadas en el presente documento.

También se divulga el uso de compuestos de fórmula estructural I para la preparación de un medicamento útil en el tratamiento de enfermedades, trastornos y afecciones que pueden responder a la inhibición de la actividad de los canales de sodio de $Na_v1.8$.

También se divulga el tratamiento o prevención estas enfermedades, trastornos y afecciones mediante la administración de los compuestos divulgados junto con una cantidad terapéuticamente eficaz de otro agente que puede ser útil para tratar la enfermedad, el trastorno y la afección. También se divulgan procesos para preparar los compuestos de esta invención.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCIÓN

Se proporcionan nuevos compuestos de Fórmula estructural I:



I

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, en donde

uno de A y B se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en:

(1) arilo, y

(2) heteroarilo,

en donde el arilo y el heteroarilo están sin sustituir o sustituidos con uno a cinco sustituyentes seleccionados entre R^a, y

el otro de A y B se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en:

(1) cicloalquilo C_{3-12},

(2) cicloheteroalquilo C_{2-11},

(3) -alquil C_{1-6}-cicloalquilo C_{3-12},

(4) -alquil C_{1-6}-cicloheteroalquilo C_{2-11},

(5) -alquil C_{1-6}-O-cicloalquilo C_{3-12}, y

(6) -alquil C_{1-6}-O-cicloheteroalquilo C_{2-11},

en donde el alquilo, el cicloalquilo y el cicloheteroalquilo están sin sustituir o sustituidos con uno a seis sustituyentes seleccionados entre R^b;

R^1 se selecciona entre el grupo que consiste en:

(1) hidrógeno,

(2) -alquilo C_{1-6},

(3) -alquenilo C_{2-6},

(4) -alquinilo C_{2-6},

(5) -cicloalquilo C_{3-6},

(6) -cicloheteroalquilo C_{2-6},

(7) -alquil C_{1-6}-O-alquil C_{1-6}-,

(8) $-(CH_2)_tC(O)R^j$,

(9) $-(CH_2)_tC(O)NR^eR^j$,

(10) $-(CH_2)_nNR^eC(O)R^j$,

(11) $-(CH_2)_nNR^eC(O)OR^j$,

(12) $-(CH_2)_nNR^eC(O)N(R^e)_2$,

(13) $-(CH_2)_nNR^eC(O)NR^eR^j$,

(14) $-(CH_2)_nNR^eS(O)_mR^j$,

(15) $-(CH_2)_nNR^eS(O)mN(R^e)_2$,

(16) $-(CH_2)_nNR^eS(O)mNR^eR^j$, y

(17) $-(CH_2)_nNR^eR^j$,

en donde cada CH_2, alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo y cicloheteroalquilo está sin sustituir o sustituido con uno a cinco sustituyentes seleccionados entre R^c;

R^2 se selecciona entre el grupo que consiste en:

(1) hidrógeno,

(2) deuterio,

(3) -alquilo C_{1-6},

(4) -alquenilo C_{2-6},

(5) -alquinilo C_{2-6},

(6) -cicloalquilo C_{3-6},

(7) -cicloheteroalquilo C_{2-6},

(8) -alquil C_{1-6}-O-alquil C_{1-6}-,

(9) $-(CH_2)_sC(O)R^j$,

(10) $-(CH_2)_sC(O)NR^eR^j$,

(11) $-(CH_2)_sNR^eC(O)R^j$,

(12) $-(CH_2)_sNR^eC(O)OR^j$,

(13) $-(CH_2)_sNR^eC(O)N(R^e)_2$,

(14) $-(CH_2)_sNR^eC(O)NR^eR^j$,

(15) $-(CH_2)_sNR^eS(O)_mR^j$,

(16) $-(CH_2)_sNR^eS(O)mN(R^e)_2$,

(17) $-(CH_2)_sNR^eS(O)mNR^eR^j$, y

(18) $-(CH_2)_sNR^eR^j$,

en donde cada CH_2, alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo y cicloheteroalquilo está sin sustituir o sustituido con uno a cinco sustituyentes seleccionados entre R^d,

en donde R^2 y R^3 y los átomos de carbono con los que están conectados pueden formar un anillo -cicloalquilo C_{3-5}, y en donde R^2 y R^4 y los átomos de carbono con los que están conectados pueden formar un anillo -cicloalquilo C_{3-5};

R^3 se selecciona entre el grupo que consiste en:

(1) hidrógeno,

(2) deuterio,

(3) -alquilo C_{1-6},

(4) -alquenilo C_{2-6},

(5) -alquinilo C_{2-6},

(6) -cicloalquilo C_{3-6},

(7) -cicloheteroalquilo C_{2-6},

(8) -alquil C_{1-6}-O-alquil C_{1-6}-,

(9) $-(CH_2)_sC(O)R^j$,

(10) $-(CH_2)_sC(O)NR^eR^j$,

(11) $-(CH_2)_sNR^eC(O)R^j$,

(12) $-(CH_2)_sNR^eC(O)OR^j$,

(13) $-(CH_2)_sNR^eC(O)N(R^e)_2$,

(14) $-(CH_2)_sNR^eC(O)NR^eR^j$,

(15) $-(CH_2)_sNR^eS(O)_mR^j$,

(16) $-(CH_2)_sNR^eS(O)mN(R^e)_2$,

(17) $-(CH_2)_sNR^eS(O)mNR^eR^j$, y

(18) $-(CH_2)_sNR^eR^j$,

en donde cada CH_2, alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo y cicloheteroalquilo está sin sustituir o sustituido con uno a cinco sustituyentes seleccionados entre R^d;

R^4 se selecciona entre el grupo que consiste en:

(1) hidrógeno,

(2) deuterio,

(3) -alquilo C_{1-6},

(4) -alquenilo C_{2-6},

(5) -alquinilo C_{2-6},

(6) -cicloalquilo C_{3-6},

(7) -cicloheteroalquilo C_{2-6},

(8) -alquil C_{1-6}-O-alquil C_{1-6}-,

(9) $-(CH_2)_sC(O)R^j$,

(10) $-(CH_2)_sC(O)NR^eR^j$,

(11) $-(CH_2)_sNR^eC(O)R^j$,

(12) $-(CH_2)_sNR^eC(O)OR^j$,

(13) $-(CH_2)_sNR^eC(O)N(R^e)_2$,

(14) $-(CH_2)_sNR^eC(O)NR^eR^j$,

(15) $-(CH_2)_sNR^eS(O)_mR^j$,

(16) $-(CH_2)_sNR^eS(O)mN(R^e)_2$,

(17) $-(CH_2)_sNR^eS(O)mNR^eR^j$, y

(18) $-(CH_2)_sNR^eR^j$,

en donde cada CH_2, alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo y cicloheteroalquilo está sin sustituir o sustituido con uno a cinco sustituyentes seleccionados entre R^f, y

en donde R^4 y R^5 y los átomos de carbono con los que están conectados pueden formar un anillo -cicloalquilo C_{3-5};

R^5 se selecciona entre el grupo que consiste en:

(1) hidrógeno,

(2) deuterio,

(3) -alquilo C_{1-6},

(4) -alquenilo C_{2-6},

(5) -alquinilo C_{2-6},

(6) -cicloalquilo C_{3-6},

(7) -cicloheteroalquilo C_{2-6},

(8) -alquil C_{1-6}-O-alquil C_{1-6}-,

(9) $-(CH_2)_sC(O)R^j$,

(10) $-(CH_2)_sC(O)NR^eR^j$,

(11) $-(CH_2)_sNR^eC(O)R^j$,

(12) $-(CH_2)_sNR^eC(O)OR^j$,

(13) $-(CH_2)_sNR^eC(O)N(R^e)_2$,

(14) $-(CH_2)_sNR^eC(O)NR^eR^j$,

(15) $-(CH_2)_sNR^eS(O)_mR^j$,

(16) $-(CH_2)_sNR^eS(O)mN(R^e)_2$,

(17) $-(CH_2)_sNR^eS(O)mNR^eR^j$, y

(18) $-(CH_2)_sNR^eR^j$,

en donde cada CH_2, alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo y cicloheteroalquilo está sin sustituir o sustituido con uno a cinco sustituyentes seleccionados entre R^f, y

en donde R^5 y R^7 y los átomos de carbono a los que están unidos pueden formar un anillo saturado de 4, 5 o 6 miembros;

R^6 se selecciona entre el grupo que consiste en:

(1) hidrógeno,

(2) deuterio,

(3) -alquilo C_{1-6},

(4) -alquenilo C_{2-6},

(5) -alquinilo C_{2-6},

(6) -cicloalquilo C_{3-6},

(7) -cicloheteroalquilo C_{2-6},

(8) -alquil C_{1-6}-O-alquil C_{1-6}-,

(9) $-(CH_2)_sC(O)R^j$,

(10) $-(CH_2)_sC(O)NR^eR^j$,

(11) $-(CH_2)_sNR^eC(O)R^j$,

(12) $-(CH_2)_sNR^eC(O)OR^j$,

(13) $-(CH_2)_sNR^eC(O)N(R^e)_2$,

(14) $-(CH_2)_sNR^eC(O)NR^eR^j$,

(15) $-(CH_2)_sNR^eS(O)_mR^j$,

(16) $-(CH_2)_sNR^eS(O)mN(R^e)_2$,

(17) $-(CH_2)_sNR^eS(O)mNR^eR^j$, y

(18) $-(CH_2)_sNR^eR^j$,

en donde cada CH_2, alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo y cicloheteroalquilo está sin sustituir o sustituido con uno a cinco sustituyentes seleccionados entre R^g, y

en donde R^6 y R^7 y los átomos de carbono con los que están conectados pueden formar un anillo -cicloalquilo C_{3-5};

R^7 se selecciona entre el grupo que consiste en:

(1) hidrógeno,

(2) deuterio,

(3) -alquilo C_{1-6},

(4) -alquenilo C_{2-6},

(5) -alquinilo C_{2-6},

(6) -cicloalquilo C_{3-6},

(7) -cicloheteroalquilo C_{2-6},

(8) -alquil C_{1-6}-O-alquil C_{1-6}-,

(9) $-(CH_2)_sC(O)R^j$,

(10) $-(CH_2)_sC(O)NR^eR^j$,

(11) $-(CH_2)_sNR^eC(O)R^j$,

(12) $-(CH_2)_sNR^eC(O)OR^j$,

(13) $-(CH_2)_sNR^eC(O)N(R^e)_2$,

(14) $-(CH_2)_sNR^eC(O)NR^eR^j$,

(15) $-(CH_2)_sNR^eS(O)_mR^j$,

(16) $-(CH_2)_sNR^eS(O)mN(R^e)_2$,

(17) $-(CH_2)_sNR^eS(O)mNR^eR^j$, y

(18) $-(CH_2)_sNR^eR^j$,

en donde cada CH_2, alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo y cicloheteroalquilo está sin sustituir o sustituido con uno a cinco sustituyentes seleccionados entre R^g;

R^8 se selecciona entre el grupo que consiste en:

(1) hidrógeno,

(2) -alquilo C_{1-6},

(3) -cicloalquilo C_{3-6}, y

(4) -cicloheteroalquilo C_{2-6},

en donde cada alquilo, cicloalquilo y cicloheteroalquilo está sin sustituir o sustituido con uno a cinco sustituyentes seleccionados entre halógeno;

R^9 se selecciona entre el grupo que consiste en:

(1) hidrógeno,

(2) -alquilo C_{1-6},

(3) -alquenilo C_{2-6}, y

(4) -alquinilo C_{2-6},

en donde cada alquilo, alquenilo y alquinilo está sin sustituir o sustituido con uno a cinco sustituyentes seleccionados entre halógeno;

cada R^a se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en:

(1) CN,

(2) oxo,

(3) halógeno,

(4) $–S(O)_2$alquilo C_{1-6},

(5) -alquilo C_{1-6},

(6) -alquenilo C_{2-6},

(7) -alquinilo C_{2-6},

(8) -cicloalquilo C_{3-6},

(9) -cicloheteroalquilo C_{2-6},

(10) arilo,

(11) heteroarilo,

(12) –alquil C_{1-6}-arilo,

(13) –alquil C_{1-6}-heteroarilo,

(14) –alquil C_{1-6}-cicloalquilo C_{3-6},

(15) –alquil C_{1-6}-cicloheteroalquilo C_{2-6},

(16) -alquenil C_{2-6}-cicloalquilo C_{3-6},

(17) -alquenil C_{2-6}-cicloheteroalquilo C_{2-6},

(18) –alquenil C_{2-6}-arilo,

(19) -alquenil C_{2-6}-heteroarilo,

(20) -alquinil C_{2-6}-cicloalquilo C_{3-6},

(21) -alquinil C_{2-6}-cicloheteroalquilo C_{2-6},

(22) -alquinil C_{2-6}-arilo,

(23) -alquinil C_{2-6}–heteroarilo,

(24) -OH,

(25) $-(CH_2)_p$-O-alquilo C_{1-6},

(26) $-(CH_2)_p$ -O-alquenilo C_{2-6},

(27) $-(CH_2)_p$ -O-alquinilo C_{2-6},

(28) $–(CH_2)_p$ -O-cicloalquilo C_{3-6},

(29) $–(CH_2)_p$ -O-cicloheteroalquilo C_{2-6},

(30) $–(CH_2)_p$-O-arilo,

(31) $–(CH_2)_p$-O-heteroarilo,

(32) -Oalquil C_{1-6}-cicloalquilo C_{3-6},

(33) -Oalquil C_{1-6}-cicloheteroalquilo C_{2-6},

(34) -Oalquil C_{1-6}-arilo,

(35) -Oalquil C_{1-6}-heteroarilo,

(36) $-S(O)_rR^h$,

(37) -alquil C_{1-6}-$S(O)_rR^h$,

(38) $-N(R^k)_2$,

(39) $-C(O)R^L$, y

(40) $–NR^kR^L$,

en donde cada R^a está sin sustituir o sustituido con uno a seis sustituyentes seleccionados entre halógeno, CF_3, OH, alquilo C_{1-6} y -Oalquilo C_{1-6};

cada R^b se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en:

(1) CN,

(2) oxo,

(3) halógeno,

(4) –S(O)$_2$alquilo C$_{1-6}$,

(5) -alquilo C$_{1-6}$,

(6) -alquenilo C$_{1-6}$,

(7) -alquinilo C$_{2-6}$,

(8) -cicloalquilo C$_{3-6}$,

(9) -cicloheteroalquilo C$_{2-6}$,

(10) arilo,

(11) heteroarilo,

(12) –alquil C$_{1-6}$-arilo,

(13) –alquil C$_{1-6}$-heteroarilo,

(14) –alquil C$_{1-6}$-cicloalquilo C$_{3-6}$,

(15) –alquil C$_{1-6}$-cicloheteroalquilo C$_{2-6}$,

(16) -alquenil C$_{2-6}$-cicloalquilo C$_{3-6}$,

(17) -alquenil C$_{2-6}$-cicloheteroalquilo C$_{2-6}$,

(18) –alquenil C$_{2-6}$-arilo,

(19) -alquenil C$_{2-6}$-heteroarilo,

(20) -alquinil C$_{2-6}$-cicloalquilo C$_{3-6}$,

(21) -alquinil C$_{2-6}$-cicloheteroalquilo C$_{2-6}$,

(22) -alquinil C$_{2-6}$-arilo,

(23) -alquinil C$_{2-6}$–heteroarilo,

(24) -OH,

(25) -(CH$_2$)$_q$-O-alquilo C$_{1-6}$,

(26) -(CH$_2$)$_q$-O-alquenilo C$_{2-6}$,

(27) -(CH$_2$)$_q$-O-alquinilo C$_{2-6}$,

(28) –(CH$_2$)$_q$-O-cicloalquilo C$_{3-6}$,

(29) –(CH$_2$)$_q$-O-cicloheteroalquilo C$_{2-6}$,

(30) –(CH$_2$)$_q$-O-arilo,

(31) $–(CH_2)_q$-O-heteroarilo,

(32) -Oalquil C_{1-6}-cicloalquilo C_{3-6},

(33) -Oalquil C_{1-6}-cicloheteroalquilo C_{2-6},

(34) -Oalquil C_{1-6}-arilo,

(35) -Oalquil C_{1-6}-heteroarilo,

(36) $-S(O)_rR^i$,

(37) -alquil C_{1-6}-$S(O)_rR^i$,

(38) $-N(R^k)_2$,

(39) $-C(O)R^L$, y

(40) $–NR^kR^L$,

en donde cada R^b está sin sustituir o sustituido con uno a seis sustituyentes seleccionados entre halógeno, CF_3, OCF_3, CN, CH_2CF_3, CF_2CH_3, -alquilo C_{1-6} y -Oalquilo C_{1-6};

R^c se selecciona entre:

(1) -alquilo C_{1-6},

(2) OH,

(3) halógeno, y

(4) -Oalquilo C_{1-6},

en donde el alquilo está sin sustituir o sustituido con uno a tres halógenos;

R^d se selecciona entre:

(1) -alquilo C_{1-6},

(2) OH,

(3) halógeno, y

(4) -Oalquilo C_{1-6},

en donde el alquilo está sin sustituir o sustituido con uno a tres halógenos;

R^e se selecciona entre:

(1) hidrógeno y

(2) alquilo C_{1-6};

R^f se selecciona entre:

(1) -alquilo C_{1-6},

(2) OH,

(3) halógeno, y

(4) -Oalquilo C_{1-6},

en donde el alquilo está sin sustituir o sustituido con uno a tres halógenos;

R^g se selecciona entre:

(1) -alquilo C_{1-6},

(2) OH,

(3) halógeno, y

(4) -Oalquilo C_{1-6},

en donde el alquilo está sin sustituir o sustituido con uno a tres halógenos;

R^h se selecciona entre:

(1) hidrógeno,

(2) alquilo C_{1-6},

(3) cicloalquilo C_{3-6},

(4) arilo, y

(5) heteroarilo;

R^i se selecciona entre:

(1) hidrógeno,

(2) alquilo C_{1-6},

(3) cicloalquilo C_{3-6},

(4) arilo, y

(5) heteroarilo;

R^j se selecciona entre:

(1) hidrógeno,

(2) alquilo C_{1-6},

(3) alquenilo C_{3-6},

(4) alquinilo C_{3-6},

(5) cicloalquilo C_{3-6},

(6) cicloheteroalquilo C_{2-5},

(7) arilo, y

(8) heteroarilo;

R^k se selecciona entre:

(1) hidrógeno y

(2) alquilo C_{1-6};

R^L se selecciona entre:

(1) hidrógeno,

(2) alquilo C_{1-6},

(3) cicloalquilo C_{3-6},

(4) arilo, y

(5) heteroarilo;

m se selecciona independientemente entre 0, 1 y 2;

n se selecciona independientemente entre 2, 3, 4, 5 y 6;

p se selecciona independientemente entre 0, 1, 2 y 3;

q se selecciona independientemente entre 0, 1, 2 y 3;

r se selecciona independientemente entre 0, 1 y 2;

s se selecciona independientemente entre 0, 1, 2, 3, 4, 5 y 6; y

t se selecciona independientemente entre 0, 1, 2, 3, 4, 5 y 6.

La presente divulgación también proporciona nuevos compuestos de Fórmula estructural I, o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en donde

uno de A y B se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en:

(1) arilo, y

(2) heteroarilo,

en donde el arilo y el heteroarilo están sin sustituir o sustituidos con uno a cinco sustituyentes seleccionados entre R^a, y

el otro de A y B se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en:

(1) cicloalquilo C_{3-12},

(2) cicloheteroalquilo C_{2-11},

(3) -alquil C_{1-6}-cicloalquilo C_{3-12},

(4) -alquil C_{1-6}-cicloheteroalquilo C_{2-11},

(5) -alquil C_{1-6}-O-cicloalquilo C_{3-12}, y

(6) -alquil C_{1-6}-O-cicloheteroalquilo C_{2-11},

en donde el alquilo, el cicloalquilo y el cicloheteroalquilo están sin sustituir o sustituidos con uno a seis sustituyentes seleccionados entre R^b;

R^1 se selecciona entre el grupo que consiste en:

(1) hidrógeno,

(2) -alquilo C_{1-6},

(3) -alquenilo C_{2-6},

(4) -alquinilo C_{2-6},

(5) -cicloalquilo C_{3-6},

(6) -cicloheteroalquilo C_{2-6},

(7) -alquil C_{1-6}-O-alquil C_{1-6}-,

(8) $-(CH_2)_tC(O)R^j$,

(9) $-(CH_2)_tC(O)NR^eR^j$,

(10) $-(CH_2)_nNR^eC(O)R^j$,

(11) $-(CH_2)_nNR^eC(O)OR^j$,

(12) $-(CH_2)_nNR^eC(O)N(R^e)_2$,

(13) $-(CH_2)_nNR^eC(O)NR^eR^j$,

(14) $-(CH_2)_nNR^eS(O)_mR^j$,

(15) $-(CH_2)_nNR^eS(O)mN(R^e)_2$,

(16) $-(CH_2)_nNR^eS(O)mNR^eR^j$, y

(17) $-(CH_2)_nNR^eR^j$,

en donde cada CH_2, alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo y cicloheteroalquilo está sin sustituir o sustituido con uno a cinco sustituyentes seleccionados entre R^c;

R^2 se selecciona entre el grupo que consiste en:

(1) hidrógeno,

(2) -alquilo C_{1-6},

(3) -alquenilo C_{2-6},

(4) -alquinilo C_{2-6},

(5) -cicloalquilo C_{3-6},

(6) -cicloheteroalquilo C_{2-6},

(7) -alquil C_{1-6}-O-alquil C_{1-6}-,

(8) $-(CH_2)_sC(O)R^j$,

(9) $-(CH_2)_sC(O)NR^eR^j$,

(10) $-(CH_2)_sNR^eC(O)R^j$,

(11) $-(CH_2)_sNR^eC(O)OR^j$,

(12) $-(CH_2)_sNR^eC(O)N(R^e)_2$,

(13) $-(CH_2)_sNR^eC(O)NR^eR^j$,

(14) $-(CH_2)_sNR^eS(O)_mR^j$,

(15) $-(CH_2)_sNR^eS(O)mN(R^e)_2$,

(16) $-(CH_2)_sNR^eS(O)mNR^eR^j$, y

(17) $-(CH_2)_sNR^eR^j$,

en donde cada CH_2, alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo y cicloheteroalquilo está sin sustituir o sustituido con uno a cinco sustituyentes seleccionados entre R^d,

en donde R^2 y R^3 y los átomos de carbono con los que están conectados pueden formar un anillo -cicloalquilo C_{3-5}, y en donde R^2 y R^4 y los átomos de carbono con los que están conectados pueden formar un anillo -cicloalquilo C_{3-5};

R^3 se selecciona entre el grupo que consiste en:

(1) hidrógeno,

(2) -alquilo C_{1-6},

(3) -alquenilo C_{2-6},

(4) -alquinilo C_{2-6},

(5) -cicloalquilo C_{3-6},

(6) -cicloheteroalquilo C_{2-6},

(7) -alquil C_{1-6}-O-alquil C_{1-6}-,

(8) $-(CH_2)_sC(O)R^j$,

(9) $-(CH_2)_sC(O)NR^eR^j$,

(10) $-(CH_2)_sNR^eC(O)R^j$,

(11) $-(CH_2)_sNR^eC(O)OR^j$,

(12) $-(CH_2)_sNR^eC(O)N(R^e)_2$,

(13) $-(CH_2)_sNR^eC(O)NR^eR^j$,

(14) $-(CH_2)_sNR^eS(O)_mR^j$,

(15) $-(CH_2)_sNR^eS(O)mN(R^e)_2$,

(16) $-(CH_2)_sNR^eS(O)mNR^eR^j$, y

(17) $-(CH_2)_sNR^eR^j$,

en donde cada CH_2, alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo y cicloheteroalquilo está sin sustituir o sustituido con uno a cinco sustituyentes seleccionados entre R^d;

R^4 se selecciona entre el grupo que consiste en:

(1) hidrógeno,

(2) -alquilo C_{1-6},

(3) -alquenilo C_{2-6},

(4) -alquinilo C_{2-6},

(5) -cicloalquilo C_{3-6},

(6) -cicloheteroalquilo C_{2-6},

(7) -alquil C_{1-6}-O-alquil C_{1-6}-,

(8) $-(CH_2)_sC(O)R^j$,

(9) $-(CH_2)_sC(O)NR^eR^j$,

(10) $-(CH_2)_sNR^eC(O)R^j$,

(11) $-(CH_2)_sNR^eC(O)OR^j$,

(12) $-(CH_2)_sNR^eC(O)N(R^e)_2$,

(13) $-(CH_2)_sNR^eC(O)NR^eR^j$,

(14) $-(CH_2)_sNR^eS(O)_mR^j$,

(15) $-(CH_2)_sNR^eS(O)mN(R^e)_2$,

(16) $-(CH_2)_sNR^eS(O)mNR^eR^j$, y

(17) $-(CH_2)_sNR^eR^j$,

en donde cada CH_2, alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo y cicloheteroalquilo está sin sustituir o sustituido con uno a cinco sustituyentes seleccionados entre R^f, y

en donde R^4 y R^5 y los átomos de carbono con los que están conectados pueden formar un anillo -cicloalquilo C_{3-5};

R^5 se selecciona entre el grupo que consiste en:

(1) hidrógeno,

(2) -alquilo C_{1-6},

(3) -alquenilo C_{2-6},

(4) -alquinilo C_{2-6},

(5) -cicloalquilo C_{3-6},

(6) -cicloheteroalquilo C_{2-6},

(7) -alquil C_{1-6}-O-alquil C_{1-6}-,

(8) $-(CH_2)_sC(O)R^j$,

(9) $-(CH_2)_sC(O)NR^eR^j$,

(10) $-(CH_2)_sNR^eC(O)R^j$,

(11) $-(CH_2)_sNR^eC(O)OR^j$,

(12) $-(CH_2)_sNR^eC(O)N(R^e)_2$,

(13) $-(CH_2)_sNR^eC(O)NR^eR^j$,

(14) $-(CH_2)_sNR^eS(O)_mR^j$,

(15) $-(CH_2)_sNR^eS(O)mN(R^e)_2$,

(16) $-(CH_2)_sNR^eS(O)mNR^eR^j$, y

(17) $-(CH_2)_sNR^eR^j$,

en donde cada CH_2, alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo y cicloheteroalquilo está sin sustituir o sustituido con uno a cinco sustituyentes seleccionados entre R^f, y

en donde R^5 y R^7 y los átomos de carbono a los que están unidos pueden formar un anillo saturado de 4, 5 o 6 miembros;

R^6 se selecciona entre el grupo que consiste en:

(1) hidrógeno,

(2) -alquilo C_{1-6},

(3) -alquenilo C_{2-6},

(4) -alquinilo C_{2-6},

(5) -cicloalquilo C_{3-6},

(6) -cicloheteroalquilo C_{2-6},

(7) -alquil C_{1-6}-O-alquil C_{1-6}-,

(8) $-(CH_2)_sC(O)R^j$,

(9) $-(CH_2)_sC(O)NR^eR^j$,

(10) $-(CH_2)_sNR^eC(O)R^j$,

(11) $-(CH_2)_sNR^eC(O)OR^j$,

(12) $-(CH_2)_sNR^eC(O)N(R^e)_2$,

(13) $-(CH_2)_sNR^eC(O)NR^eR^j$,

(14) $-(CH_2)_sNR^eS(O)_mR^j$,

(15) $-(CH_2)_sNR^eS(O)mN(R^e)_2$,

(16) $-(CH_2)_sNR^eS(O)mNR^eR^j$, y

(17) $-(CH_2)_sNR^eR^j$,

en donde cada CH_2, alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo y cicloheteroalquilo está sin sustituir o sustituido con uno a cinco sustituyentes seleccionados entre R^g, y

en donde R^6 y R^7 y los átomos de carbono con los que están conectados pueden formar un anillo -cicloalquilo C_{3-5};

R^7 se selecciona entre el grupo que consiste en:

(1) hidrógeno,

(2) -alquilo C_{1-6},

(3) -alquenilo C_{2-6},

(4) -alquinilo C_{2-6},

(5) -cicloalquilo C_{3-6},

(6) -cicloheteroalquilo C_{2-6},

(7) -alquil C_{1-6}-O-alquil C_{1-6}-,

(8) $-(CH_2)_sC(O)R^j$,

(9) $-(CH_2)_sC(O)NR^eR^j$,

(10) $-(CH_2)_sNR^eC(O)R^j$,

(11) $-(CH_2)_sNR^eC(O)OR^j$,

(12) $-(CH_2)_sNR^eC(O)N(R^e)_2$,

(13) $-(CH_2)_sNR^eC(O)NR^eR^j$,

(14) $-(CH_2)_sNR^eS(O)_mR^j$,

(15) $-(CH_2)_sNR^eS(O)mN(R^e)_2$,

(16) $-(CH_2)_sNR^eS(O)mNR^eR^j$, y

(17) $-(CH_2)_sNR^eR^j$,

en donde cada CH_2, alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo y cicloheteroalquilo está sin sustituir o sustituido con uno a cinco sustituyentes seleccionados entre R^g;

R^8 se selecciona entre el grupo que consiste en:

(1) hidrógeno,

(2) -alquilo C_{1-6},

(3) -cicloalquilo C_{3-6}, y

(4) -cicloheteroalquilo C_{2-6},

en donde cada alquilo, cicloalquilo y cicloheteroalquilo está sin sustituir o sustituido con uno a cinco sustituyentes seleccionados entre halógeno;

R^9 se selecciona entre el grupo que consiste en:

(1) hidrógeno,

(2) -alquilo C_{1-6},

(3) -alquenilo C_{2-6}, y

(4) -alquinilo C_{2-6},

en donde cada alquilo, alquenilo y alquinilo está sin sustituir o sustituido con uno a cinco sustituyentes seleccionados entre halógeno;

cada R^a se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en:

(1) CN,

(2) oxo,

(3) halógeno,

(4) $–S(O)_2$alquilo C_{1-6},

(5) -alquilo C_{1-6},

(6) -alquenilo C_{2-6},

(7) -alquinilo C_{2-6},

(8) -cicloalquilo C_{3-6},

(9) -cicloheteroalquilo C_{2-6},

(10) arilo,

(11) heteroarilo,

(12) –alquil C_{1-6}-arilo,

(13) –alquil C_{1-6}-heteroarilo,

(14) –alquil C_{1-6}-cicloalquilo C_{3-6},

(15) –alquil C_{1-6}-cicloheteroalquilo C_{2-6},

(16) -alquenil C_{2-6}-cicloalquilo C_{3-6},

(17) -alquenil C_{2-6}-cicloheteroalquilo C_{2-6},

(18) –alquenil C_{2-6}-arilo,

(19) -alquenil C_{2-6}-heteroarilo,

(20) -alquinil C_{2-6}-cicloalquilo C_{3-6},

(21) -alquinil C_{2-6}-cicloheteroalquilo C_{2-6},

(22) -alquinil C_{2-6}-arilo,

(23) -alquinil C_{2-6}–heteroarilo,

(24) -OH,

(25) $-(CH_2)_p$-O-alquilo C_{1-6},

(26) $-(CH_2)_p$ -O-alquenilo C_{2-6},

(27) $-(CH_2)_p$ -O-alquinilo C_{2-6},

(28) $–(CH_2)_p$ -O-cicloalquilo C_{3-6},

(29) $–(CH_2)_p$ -O-cicloheteroalquilo C_{2-6},

(30) $–(CH_2)_p$-O-arilo,

(31) $–(CH_2)_p$-O-heteroarilo,

(32) -Oalquil C_{1-6}-cicloalquilo C_{3-6},

(33) -Oalquil C_{1-6}-cicloheteroalquilo C_{2-6},

(34) -Oalquil C_{1-6}-arilo,

(35) -Oalquil C_{1-6}-heteroarilo,

(36) $-S(O)_rR^h$,

(37) -alquil C_{1-6}-$S(O)_rR^h$,

(38) $-N(R^k)_2$,

(39) $-C(O)R^L$, y

(40) $–NR^kR^L$,

en donde cada R^a está sin sustituir o sustituido con uno a seis sustituyentes seleccionados entre

halógeno, CF_3, OH, alquilo C_{1-6} y -Oalquilo C_{1-6};

cada R^b se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en:

(1) CN,

(2) oxo,

(3) halógeno,

(4) –S(O)$_2$alquilo C_{1-6},

(5) -alquilo C_{1-6},

(6) -alquenilo C_{1-6},

(7) -alquinilo C_{2-6},

(8) -cicloalquilo C_{3-6},

(9) -cicloheteroalquilo C_{2-6},

(10) arilo,

(11) heteroarilo,

(12) –alquil C_{1-6}-arilo,

(13) –alquil C_{1-6}-heteroarilo,

(14) –alquil C_{1-6}-cicloalquilo C_{3-6},

(15) –alquil C_{1-6}-cicloheteroalquilo C_{2-6},

(16) -alquenil C_{2-6}-cicloalquilo C_{3-6},

(17) -alquenil C_{2-6}-cicloheteroalquilo C_{2-6},

(18) –alquenil C_{2-6}-arilo,

(19) -alquenil C_{2-6}-heteroarilo,

(20) -alquinil C_{2-6}-cicloalquilo C_{3-6},

(21) -alquinil C_{2-6}-cicloheteroalquilo C_{2-6},

(22) -alquinil C_{2-6}-arilo,

(23) -alquinil C_{2-6}–heteroarilo,

(24) -OH,

(25) -$(CH_2)_q$-O-alquilo C_{1-6},

(26) -$(CH_2)_q$-O-alquenilo C_{2-6},

(27) -$(CH_2)_q$-O-alquinilo C_{2-6},

(28) –$(CH_2)_q$-O-cicloalquilo C_{3-6},

(29) $–(CH_2)_q$-O-cicloheteroalquilo C_{2-6},

(30) $–(CH_2)_q$-O-arilo,

(31) $–(CH_2)_q$-O-heteroarilo,

(32) -Oalquil C_{1-6}-cicloalquilo C_{3-6},

(33) -Oalquil C_{1-6}-cicloheteroalquilo C_{2-6},

(34) -Oalquil C_{1-6}-arilo,

(35) -Oalquil C_{1-6}-heteroarilo,

(36) $-S(O)_rR^i$,

(37) -alquil C_{1-6}-$S(O)_rR^i$,

(38) $-N(R^k)_2$,

(39) $-C(O)R^L$, y

(40) $–NR^kR^L$,

en donde cada R^b está sin sustituir o sustituido con uno a seis sustituyentes seleccionados entre halógeno, CF_3, OCF_3, CN, CH_2CF_3, CF_2CH_3, -alquilo C_{1-6} y -Oalquilo C_{1-6};

R^c se selecciona entre:

(1) -alquilo C_{1-6},

(2) OH,

(3) halógeno, y

(4) -Oalquilo C_{1-6},

en donde el alquilo está sin sustituir o sustituido con uno a tres halógenos;

R^d se selecciona entre:

(1) -alquilo C_{1-6},

(2) OH,

(3) halógeno, y

(4) -Oalquilo C_{1-6},

en donde el alquilo está sin sustituir o sustituido con uno a tres halógenos;

R^e se selecciona entre:

(1) hidrógeno y

(2) alquilo C_{1-6};

R^f se selecciona entre:

(1) -alquilo C_{1-6},

(2) OH,

(3) halógeno, y

(4) -Oalquilo C_{1-6},

en donde el alquilo está sin sustituir o sustituido con uno a tres halógenos;

R^g se selecciona entre:

(1) -alquilo C_{1-6},

(2) OH,

(3) halógeno, y

(4) -Oalquilo C_{1-6},

en donde el alquilo está sin sustituir o sustituido con uno a tres halógenos;

R^h se selecciona entre:

(1) hidrógeno,

(2) alquilo C_{1-6},

(3) cicloalquilo C_{3-6},

(4) arilo, y

(5) heteroarilo;

R^i se selecciona entre:

(1) hidrógeno,

(2) alquilo C_{1-6},

(3) cicloalquilo C_{3-6},

(4) arilo, y

(5) heteroarilo;

R^j se selecciona entre:

(1) hidrógeno,

(2) alquilo C_{1-6},

(3) alquenilo C_{3-6},

(4) alquinilo C_{3-6},

(5) cicloalquilo C_{3-6},

(6) cicloheteroalquilo C_{2-5},

(7) arilo, y

(8) heteroarilo;

R^k se selecciona entre:

(1) hidrógeno y

(2) alquilo C_{1-6};

R^L se selecciona entre:

(1) hidrógeno,

(2) alquilo C_{1-6},

(3) cicloalquilo C_{3-6},

(4) arilo, y

(5) heteroarilo;

m se selecciona independientemente entre 0, 1 y 2;

n se selecciona independientemente entre 2, 3, 4, 5 y 6;

p se selecciona independientemente entre 0, 1, 2 y 3;

q se selecciona independientemente entre 0, 1, 2 y 3;

r se selecciona independientemente entre 0, 1 y 2;

s se selecciona independientemente entre 0, 1, 2, 3, 4, 5 y 6; y

t se selecciona independientemente entre 0, 1, 2, 3, 4, 5 y 6.

Los compuestos de fórmula estructural I tienen numerosas realizaciones, que se resumen a continuación. Se incluyen los compuestos que se muestran, y también diastereoisómeros, enantiómeros y epímeros individuales de los compuestos, y mezclas de diastereoisómeros y/o enantiómeros de los mismos, incluyendo mezclas racémicas.

En una realización, uno de A y B se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en: arilo y heteroarilo, en donde el arilo y el heteroarilo están sin sustituir o sustituidos con uno a cinco sustituyentes seleccionados entre R^a, y el otro de A y B se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en: -cicloalquilo C_{3-12}, -cicloheteroalquilo C_{2-11}, -alquil C_{1-6}-cicloalquilo C_{3-12}, -alquil C_{1-6}-cicloheteroalquilo C_{2-11}, -alquil C_{1-6}-O-cicloalquilo C_{3-12} y -alquil C_{1-6}-O-cicloheteroalquilo C_{2-11}, en donde el alquilo, el cicloalquilo y el cicloheteroalquilo están sin sustituir o sustituidos con uno a seis sustituyentes seleccionados entre R^b.

En otra realización, uno de A y B se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en: arilo y heteroarilo, en donde el arilo y el heteroarilo están sin sustituir o sustituidos con uno a cinco sustituyentes seleccionados entre R^a, y el otro de A y B se selecciona

independientemente entre el grupo que consiste en: -cicloalquilo C_{3-10}, -cicloheteroalquilo C_{2-9}, -alquil C_{1-6}-cicloalquilo C_{3-12}, -alquil C_{1-6}-cicloheteroalquilo C_{2-11}, -alquil C_{1-6}-O-cicloalquilo C_{3-12} y -alquil C_{1-6}-O-cicloheteroalquilo C_{2-11}, en donde el alquilo, el cicloalquilo y el cicloheteroalquilo están sin sustituir o sustituidos con uno a seis sustituyentes seleccionados entre R^b.

En otra realización, uno de A y B se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en: arilo y heteroarilo, en donde el arilo y el heteroarilo están sin sustituir o sustituidos con uno a cinco sustituyentes seleccionados entre R^a, y el otro de A y B se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en: -cicloalquilo C_{3-12} y -cicloheteroalquilo C_{2-11}, en donde el cicloalquilo y el cicloheteroalquilo están sin sustituir o sustituidos con uno a seis sustituyentes seleccionados entre R^b.

En otra realización, uno de A y B se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en: arilo y heteroarilo, en donde el arilo y el heteroarilo están sin sustituir o sustituidos con uno a cinco sustituyentes seleccionados entre R^a, y el otro de A y B se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en: -cicloalquilo C_{3-10} y -cicloheteroalquilo C_{2-9}, en donde el cicloalquilo y el cicloheteroalquilo están sin sustituir o sustituidos con uno a seis sustituyentes seleccionados entre R^b.

En otra realización, uno de A y B se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en: fenilo, piridina y tiazol, en donde el fenilo, la piridina y el tiazol están sin sustituir o sustituidos con uno a cinco sustituyentes seleccionados entre R^a, y el otro de A y B se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en: ciclopropano, ciclobutano, ciclopentano, ciclohexano, biciclo[3.2.1]-octano, biciclo[3.1.0]hexano, biciclo[2.2.2]octano, espiro[2.5]octano, biciclo[1.1.1]pentano, espiro[3.3]heptano, espiro[2.3]hexano, espiro[2.2]pentano, piperidina, tetrahidropirano y cromano, en donde el otro de A y B está sin sustituir o sustituido con uno a seis sustituyentes seleccionados entre R^b.

En otra realización, uno de A y B se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en: fenilo, piridina y tiazol, en donde el fenilo, la piridina y el tiazol están sin sustituir o sustituidos con uno a cinco sustituyentes seleccionados entre R^a, y el otro de A y B se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en: ciclopropano, ciclobutano, ciclopentano, ciclohexano, biciclo[3.2.1]-octano, biciclo[3.1.0]hexano, biciclo[2.2.2]octano, espiro[2.5]octano, biciclo[1.1.1]pentano, espiro[3.3]heptano, espiro[2.3]hexano, espiro[2.2]pentano, piperidina y tetrahidropirano, en donde el otro de A y B está sin sustituir o sustituido con uno a seis

sustituyentes seleccionados entre R^b.

En otra realización, uno de A y B se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en: fenilo y piridina, en donde el fenilo y la piridina están sin sustituir o sustituidos con uno a cuatro sustituyentes seleccionados entre R^a, y
el otro de A y B se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en: ciclobutano, ciclohexano, tetrahidropirano y cromano, en donde el ciclobutano, el ciclohexano y el tetrahidropirano están sin sustituir o sustituidos con uno a seis sustituyentes seleccionados entre R^b.

En otra realización, uno de A y B se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en: fenilo y piridina, en donde el fenilo y la piridina están sin sustituir o sustituidos con uno a cuatro sustituyentes seleccionados entre R^a, y
el otro de A y B se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en: ciclobutano, ciclohexano y tetrahidropirano, en donde el ciclobutano, el ciclohexano y el tetrahidropirano están sin sustituir o sustituidos con uno a seis sustituyentes seleccionados entre R^b.

En una realización, A se selecciona entre el grupo que consiste en: arilo y heteroarilo, en donde el arilo y el heteroarilo están sin sustituir o sustituidos con uno a cinco sustituyentes seleccionados entre R^a.

En otra realización, A se selecciona entre el grupo que consiste en: fenilo, piridina y tiazol, en donde el fenilo, la piridina y el tiazol están sin sustituir o sustituidos con uno a cinco sustituyentes seleccionados entre R^a.

En otra realización, A se selecciona entre el grupo que consiste en: fenilo y piridina, en donde el fenilo y la piridina están sin sustituir o sustituidos con uno a cuatro sustituyentes seleccionados entre R^a.

En una realización, B se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en: -cicloalquilo C_{3-12}, -cicloheteroalquilo C_{2-11}, -alquil C_{1-6}-cicloalquilo C_{3-12}, -alquil C_{1-6}-cicloheteroalquilo C_{2-11}, -alquil C_{1-6}-O-cicloalquilo C_{3-12} y -alquil C_{1-6}-O-cicloheteroalquilo C_{2-11}, en donde el alquilo, el cicloalquilo y el cicloheteroalquilo están sin sustituir o sustituidos con uno a seis sustituyentes seleccionados entre R^b.

En otra realización, B se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en: -cicloalquilo C_{3-10}, -cicloheteroalquilo C_{2-9}, -alquil C_{1-6}-cicloalquilo C_{3-12}, -alquil C_{1-6}-cicloheteroalquilo C_{2-11}, -alquil C_{1-6}-O-cicloalquilo C_{3-12} y -alquil C_{1-6}-O-cicloheteroalquilo C_{2-11}, en donde el alquilo, el cicloalquilo y el cicloheteroalquilo están sin sustituir o sustituidos

con uno a seis sustituyentes seleccionados entre R^b.

En otra realización, B se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en: -cicloalquilo C_{3-12} y -cicloheteroalquilo C_{2-11}, en donde el cicloalquilo y el cicloheteroalquilo están sin sustituir o sustituidos con uno a seis sustituyentes seleccionados entre R^b.

En otra realización, B se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en: -cicloalquilo C_{3-10}, y -cicloheteroalquilo C_{2-9}, en donde el cicloalquilo y el cicloheteroalquilo están sin sustituir o sustituidos con uno a seis sustituyentes seleccionados entre R^b.

En otra realización, B se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en: ciclopropano, ciclobutano, ciclopentano, ciclohexano, biciclo[3.2.1]octano, biciclo[3.1.0]hexano, biciclo[2.2.2]octano, espiro[2.5]octano, biciclo[1.1.1]pentano, espiro[3.3]heptano, espiro[2.3]hexano, espiro[2.2]pentano, piperidina, tetrahidropirano y cromano, en donde B está sin sustituir o sustituido con uno a seis sustituyentes seleccionados entre R^b.

En otra realización, B se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en: ciclopropano, ciclobutano, ciclopentano, ciclohexano, biciclo[3.2.1]octano, biciclo[3.1.0]hexano, biciclo[2.2.2]octano, espiro[2.5]octano, biciclo[1.1.1]pentano, espiro[3.3]heptano, espiro[2.3]hexano, espiro[2.2]pentano, piperidina y tetrahidropirano, en donde B está sin sustituir o sustituido con uno a seis sustituyentes seleccionados entre R^b.

En otra realización, B se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en: ciclobutano, ciclohexano y tetrahidropirano, en donde el ciclobutano, el ciclohexano, el tetrahidropirano y el cromano están sin sustituir o sustituidos con uno a seis sustituyentes seleccionados entre R^b.

En otra realización, B se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en: ciclobutano, ciclohexano y tetrahidropirano, en donde el ciclobutano, el ciclohexano y el tetrahidropirano están sin sustituir o sustituidos con uno a seis sustituyentes seleccionados entre R^b.

En una realización, R^1 se selecciona entre el grupo que consiste en: hidrógeno, -alquilo C_{1-6}, -alquenilo C_{2-6}, -alquinilo C_{2-6}, -cicloalquilo C_{3-6}, -cicloheteroalquilo C_{2-6}, -alquil C_{1-6}-O-alquil C_{1-6}-, $-(CH_2)_tC(O)R^j$, $-(CH_2)_tC(O)NR^eR^j$, $-(CH_2)_nNR^eC(O)R^j$, $-(CH_2)_nNR^eC(O)OR^j$, $-(CH_2)_nNR^eC(O)N(R^e)_2$, $-(CH_2)_nNR^eC(O)NR^eR^j$, $-(CH_2)_nNR^eS(O)_mR^j$, $-(CH_2)_nNR^eS(O)mN(R^e)_2$, $-(CH_2)_nNR^eS(O)mNR^eR^j$ y $-(CH_2)_nNR^eR^j$, en donde cada CH_2, alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo y cicloheteroalquilo está sin sustituir o sustituido con uno a cinco sustituyentes seleccionados entre R^c.

En otra realización, R^1 se selecciona entre el grupo que consiste en: hidrógeno, -alquilo C_{1-6}, -alquenilo C_{2-6}, -alquinilo C_{2-6}, -cicloalquilo C_{3-6} y -cicloheteroalquilo C_{2-6}, en donde cada alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo y cicloheteroalquilo está sin sustituir o sustituido con uno a cinco sustituyentes seleccionados entre R^c.

En otra realización, R^1 se selecciona entre el grupo que consiste en: hidrógeno, -alquilo C_{1-6} y -cicloalquilo C_{3-6}, en donde cada alquilo y cicloalquilo está sin sustituir o sustituido con uno a cinco sustituyentes seleccionados entre R^c. En una clase de esta realización, R^1 se selecciona entre el grupo que consiste en: hidrógeno, $-CH_3$ y ciclopropilo, en donde cada alquilo y cicloalquilo está sin sustituir o sustituido con uno a tres sustituyentes seleccionados entre R^c.

En otra realización, R^1 se selecciona entre el grupo que consiste en: hidrógeno y -alquilo C_{1-6}, en donde cada alquilo está sin sustituir o sustituido con uno a cinco sustituyentes seleccionados entre R^c. En una clase de esta realización, R^1 se selecciona entre el grupo que consiste en: hidrógeno y $-CH_3$, en donde $-CH_3$ está sin sustituir o sustituido con uno a tres sustituyentes seleccionados entre R^c. En otra clase de esta realización, R^1 es hidrógeno.

En otra realización, R^1 es -alquilo C_{1-6}, en donde el alquilo está sin sustituir o sustituido con uno a cinco sustituyentes seleccionados entre R^c. En una clase de esta realización, R^1 es $-CH_3$, en donde $-CH_3$ está sin sustituir o sustituido con uno a tres sustituyentes seleccionados entre R^c.

En una realización, R^2 se selecciona entre el grupo que consiste en: hidrógeno, -alquilo C_{1-6}, -alquenilo C_{2-6}, -alquinilo C_{2-6}, -cicloalquilo C_{3-6}, -cicloheteroalquilo C_{2-6}, -alquil C_{1-6}-O-alquil C_{1-6}-, $-(CH_2)_sC(O)R^j$, $-(CH_2)_sC(O)NR^eR^j$, $-(CH_2)_sNR^eC(O)R^j$, $-(CH_2)_sNR^eC(O)OR^j$, $-(CH_2)_sNR^eC(O)N(R^e)_2$, $-(CH_2)_sNR^eC(O)NR^eR^j$, $-(CH_2)_sNR^eS(O)_mR^j$, $-(CH_2)_sNR^eS(O)mN(R^e)_2$, $-(CH_2)_sNR^eS(O)mNR^eR^j$ y $-(CH_2)_sNR^eR^j$, en donde cada CH_2, alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo y cicloheteroalquilo está sin sustituir o sustituido con uno a cinco sustituyentes seleccionados entre R^d, en donde R^2 y R^3 y los átomos de carbono con los que están conectados pueden formar un anillo -cicloalquilo C_{3-5}, y en donde R^2 y R^4 y los átomos de carbono con los que están conectados pueden formar un anillo -cicloalquilo C_{3-5}.

En otra realización, R^2 se selecciona entre el grupo que consiste en: hidrógeno, -alquilo C_{1-6}, -alquenilo C_{2-6}, -alquinilo C_{2-6}, -cicloalquilo C_{3-6}, -cicloheteroalquilo C_{2-6}, -alquil C_{1-6}-O-alquil C_{1-6}-, $-(CH_2)_sC(O)R^j$, $-(CH_2)_sC(O)NR^eR^j$, $-(CH_2)_sNR^eC(O)R^j$, -

$(CH_2)_sNR^eC(O)OR^j$, $-(CH_2)_sNR^eC(O)N(R^e)_2$, $-(CH_2)_sNR^eC(O)NR^eR^j$, $-(CH_2)_sNR^eS(O)_mR^j$, $-(CH_2)_sNR^eS(O)mN(R^e)_2$, $-(CH_2)_sNR^eS(O)mNR^eR^j$ y $-(CH_2)_sNR^eR^j$, en donde cada CH_2, alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo y cicloheteroalquilo está sin sustituir o sustituido con uno a cinco sustituyentes seleccionados entre R^d, en donde R^2 y R^3 y los átomos de carbono con los que están conectados pueden formar un anillo -cicloalquilo C_{3-5}, y en donde R^2 y R^4 y los átomos de carbono con los que están conectados pueden formar un anillo -cicloalquilo C_{3-5}.

En otra realización, R^2 se selecciona entre el grupo que consiste en: hidrógeno, deuterio, -alquilo C_{1-6}, -alquenilo C_{2-6}, -alquinilo C_{2-6}, -cicloalquilo C_{3-6}, -cicloheteroalquilo C_{2-6}, -alquil C_{1-6}-O-alquil C_{1-6}-, $-(CH_2)_sC(O)R^j$, $-(CH_2)_sC(O)NR^eR^j$, $-(CH_2)_sNR^eC(O)R^j$, $-(CH_2)_sNR^eC(O)OR^j$, $-(CH_2)_sNR^eC(O)N(R^e)_2$, $-(CH_2)_sNR^eC(O)NR^eR^j$, $-(CH_2)_sNR^eS(O)_mR^j$, $-(CH_2)_sNR^eS(O)mN(R^e)_2$, $-(CH_2)_sNR^eS(O)mNR^eR^j$ y $-(CH_2)_sNR^eR^j$, en donde cada CH_2, alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo y cicloheteroalquilo está sin sustituir o sustituido con uno a cinco sustituyentes seleccionados entre R^d, y en donde R^2 y R^3 y los átomos de carbono con los que están conectados pueden formar un anillo -cicloalquilo C_{3-5}.

En otra realización, R^2 se selecciona entre el grupo que consiste en: hidrógeno, -alquilo C_{1-6}, -alquenilo C_{2-6}, -alquinilo C_{2-6}, -cicloalquilo C_{3-6}, -cicloheteroalquilo C_{2-6}, -alquil C_{1-6}-O-alquil C_{1-6}-, $-(CH_2)_sC(O)R^j$, $-(CH_2)_sC(O)NR^eR^j$, $-(CH_2)_sNR^eC(O)R^j$, $-(CH_2)_sNR^eC(O)OR^j$, $-(CH_2)_sNR^eC(O)N(R^e)_2$, $-(CH_2)_sNR^eC(O)NR^eR^j$, $-(CH_2)_sNR^eS(O)_mR^j$, $-(CH_2)_sNR^eS(O)mN(R^e)_2$, $-(CH_2)_sNR^eS(O)mNR^eR^j$ y $-(CH_2)_sNR^eR^j$, en donde cada CH_2, alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo y cicloheteroalquilo está sin sustituir o sustituido con uno a cinco sustituyentes seleccionados entre R^d, y en donde R^2 y R^3 y los átomos de carbono con los que están conectados pueden formar un anillo -cicloalquilo C_{3-5}.

En otra realización, R^2 se selecciona entre el grupo que consiste en: hidrógeno, deuterio, -alquilo C_{1-6}, -alquenilo C_{2-6}, -alquinilo C_{2-6}, -cicloalquilo C_{3-6}, -cicloheteroalquilo C_{2-6}, -alquil C_{1-6}-O-alquil C_{1-6}-, $-(CH_2)_sC(O)R^j$, $-(CH_2)_sC(O)NR^eR^j$, $-(CH_2)_sNR^eC(O)R^j$, $-(CH_2)_sNR^eC(O)OR^j$, $-(CH_2)_sNR^eC(O)N(R^e)_2$, $-(CH_2)_sNR^eC(O)NR^eR^j$, $-(CH_2)_sNR^eS(O)_mR^j$, $-(CH_2)_sNR^eS(O)mN(R^e)_2$, $-(CH_2)_sNR^eS(O)mNR^eR^j$ y $-(CH_2)_sNR^eR^j$, en donde cada CH_2, alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo y cicloheteroalquilo está sin sustituir o sustituido con uno a cinco sustituyentes seleccionados entre R^d, y en donde R^2 y R^4 y los átomos de carbono

con los que están conectados pueden formar un anillo -cicloalquilo C_{3-5}.

En otra realización, R^2 se selecciona entre el grupo que consiste en: hidrógeno, -alquilo C_{1-6}, -alquenilo C_{2-6}, -alquinilo C_{2-6}, -cicloalquilo C_{3-6}, -cicloheteroalquilo C_{2-6}, -alquil C_{1-6}-O-alquil C_{1-6}-, $-(CH_2)_sC(O)R^j$, $-(CH_2)_sC(O)NR^eR^j$, $-(CH_2)_sNR^eC(O)R^j$, $-(CH_2)_sNR^eC(O)OR^j$, $-(CH_2)_sNR^eC(O)N(R^e)_2$, $-(CH_2)_sNR^eC(O)NR^eR^j$, $-(CH_2)_sNR^eS(O)_mR^j$, $-(CH_2)_sNR^eS(O)mN(R^e)_2$, $-(CH_2)_sNR^eS(O)mNR^eR^j$ y $-(CH_2)_sNR^eR^j$, en donde cada CH_2, alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo y cicloheteroalquilo está sin sustituir o sustituido con uno a cinco sustituyentes seleccionados entre R^d, y en donde R^2 y R^4 y los átomos de carbono con los que están conectados pueden formar un anillo -cicloalquilo C_{3-5}.

En otra realización, R^2 se selecciona entre el grupo que consiste en: hidrógeno, deuterio, -alquilo C_{1-6}, -alquenilo C_{2-6}, -alquinilo C_{2-6}, -cicloalquilo C_{3-6}, -cicloheteroalquilo C_{2-6}, -alquil C_{1-6}-O-alquil C_{1-6}-, $-(CH_2)_sC(O)R^j$, $-(CH_2)_sC(O)NR^eR^j$, $-(CH_2)_sNR^eC(O)R^j$, $-(CH_2)_sNR^eC(O)OR^j$, $-(CH_2)_sNR^eC(O)N(R^e)_2$, $-(CH_2)_sNR^eC(O)NR^eR^j$, $-(CH_2)_sNR^eS(O)_mR^j$, $-(CH_2)_sNR^eS(O)mN(R^e)_2$, $-(CH_2)_sNR^eS(O)mNR^eR^j$ y $-(CH_2)_sNR^eR^j$, en donde cada CH_2, alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo y cicloheteroalquilo está sin sustituir o sustituido con uno a cinco sustituyentes seleccionados entre R^d.

En otra realización, R^2 se selecciona entre el grupo que consiste en: hidrógeno, -alquilo C_{1-6}, -alquenilo C_{2-6}, -alquinilo C_{2-6}, -cicloalquilo C_{3-6}, -cicloheteroalquilo C_{2-6}, -alquil C_{1-6}-O-alquil C_{1-6}-, $-(CH_2)_sC(O)R^j$, $-(CH_2)_sC(O)NR^eR^j$, $-(CH_2)_sNR^eC(O)R^j$, $-(CH_2)_sNR^eC(O)OR^j$, $-(CH_2)_sNR^eC(O)N(R^e)_2$, $-(CH_2)_sNR^eC(O)NR^eR^j$, $-(CH_2)_sNR^eS(O)_mR^j$, $-(CH_2)_sNR^eS(O)mN(R^e)_2$, $-(CH_2)_sNR^eS(O)mNR^eR^j$ y $-(CH_2)_sNR^eR^j$, en donde cada CH_2, alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo y cicloheteroalquilo está sin sustituir o sustituido con uno a cinco sustituyentes seleccionados entre R^d.

En otra realización, R^2 se selecciona entre el grupo que consiste en: hidrógeno, deuterio, -alquilo C_{1-6}, -alquenilo C_{2-6}, -alquinilo C_{2-6}, -cicloalquilo C_{3-6} y -cicloheteroalquilo C_{2-6}, en donde cada alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo y cicloheteroalquilo está sin sustituir o sustituido con uno a cinco sustituyentes seleccionados entre R^d.

En otra realización, R^2 se selecciona entre el grupo que consiste en: hidrógeno, -alquilo C_{1-6}, -alquenilo C_{2-6}, -alquinilo C_{2-6}, -cicloalquilo C_{3-6} y -cicloheteroalquilo C_{2-6}, en donde cada alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo y cicloheteroalquilo está sin sustituir o sustituido

con uno a cinco sustituyentes seleccionados entre R^d.

En otra realización, R^2 se selecciona entre el grupo que consiste en: hidrógeno, deuterio, -alquilo C_{1-6} y -cicloalquilo C_{3-6}, en donde cada alquilo y cicloalquilo está sin sustituir o sustituido con uno a cinco sustituyentes seleccionados entre R^d. En una clase de esta realización, R^2 se selecciona entre el grupo que consiste en: hidrógeno, deuterio, $-CH_3$ y ciclopropilo, en donde cada alquilo y cicloalquilo está sin sustituir o sustituido con uno a cinco sustituyentes seleccionados entre R^d.

En otra realización, R^2 se selecciona entre el grupo que consiste en: hidrógeno, -alquilo C_{1-6} y -cicloalquilo C_{3-6}, en donde cada alquilo y cicloalquilo está sin sustituir o sustituido con uno a cinco sustituyentes seleccionados entre R^d. En una clase de esta realización, R^2 se selecciona entre el grupo que consiste en: hidrógeno, $-CH_3$ y ciclopropilo, en donde cada alquilo y cicloalquilo está sin sustituir o sustituido con uno a cinco sustituyentes seleccionados entre R^d.

En otra realización, R^2 se selecciona entre el grupo que consiste en: hidrógeno, deuterio y -alquilo C_{1-6}, en donde cada alquilo y cicloalquilo está sin sustituir o sustituido con uno a cinco sustituyentes seleccionados entre R^d. En una clase de esta realización, R^2 se selecciona entre el grupo que consiste en: hidrógeno, deuterio y $-CH_3$, en donde cada $-CH_3$ está sin sustituir o sustituido con uno a tres sustituyentes seleccionados entre R^d. En otra realización, R^2 es hidrógeno. En otra realización, R^2 es deuterio.

En otra realización, R^2 se selecciona entre el grupo que consiste en: hidrógeno y -alquilo C_{1-6}, en donde cada alquilo y cicloalquilo está sin sustituir o sustituido con uno a cinco sustituyentes seleccionados entre R^d. En una clase de esta realización, R^2 se selecciona entre el grupo que consiste en: hidrógeno y $-CH_3$, en donde cada $-CH_3$ está sin sustituir o sustituido con uno a tres sustituyentes seleccionados entre R^d.

En otra realización, R^2 es -alquilo C_{1-6}, en donde cada alquilo y cicloalquilo está sin sustituir o sustituido con uno a cinco sustituyentes seleccionados entre R^d. En una clase de esta realización, R^2 es $-CH_3$, en donde $-CH_3$ está sin sustituir o sustituido con uno a tres sustituyentes seleccionados entre R^d.

En una realización, R^3 se selecciona entre el grupo que consiste en: hidrógeno, deuterio, -alquilo C_{1-6}, -alquenilo C_{2-6}, -alquinilo C_{2-6}, -cicloalquilo C_{3-6}, -cicloheteroalquilo C_{2-6}, -alquil C_{1-6}-O-alquil C_{1-6}-, $-(CH_2)_sC(O)R^j$, $-(CH_2)_sC(O)NR^eR^j$, $-(CH_2)_sNR^eC(O)R^j$, -

$(CH_2)_sNR^eC(O)OR^j$, $-(CH_2)_sNR^eC(O)N(R^e)_2$, $-(CH_2)_sNR^eC(O)NR^eR^j$, $-(CH_2)_sNR^eS(O)_mR^j$, $-(CH_2)_sNR^eS(O)mN(R^e)_2$, $-(CH_2)_sNR^eS(O)mNR^eR^j$ y $-(CH_2)_sNR^eR^j$, en donde cada CH_2, alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo y cicloheteroalquilo está sin sustituir o sustituido con uno a cinco sustituyentes seleccionados entre R^d.

En otra realización, R^3 se selecciona entre el grupo que consiste en: hidrógeno, -alquilo C_{1-6}, -alquenilo C_{2-6}, -alquinilo C_{2-6}, -cicloalquilo C_{3-6}, -cicloheteroalquilo C_{2-6}, -alquil C_{1-6}-O-alquil C_{1-6}-, $-(CH_2)_sC(O)R^j$, $-(CH_2)_sC(O)NR^eR^j$, $-(CH_2)_sNR^eC(O)R^j$, $-(CH_2)_sNR^eC(O)OR^j$, $-(CH_2)_sNR^eC(O)N(R^e)_2$, $-(CH_2)_sNR^eC(O)NR^eR^j$, $-(CH_2)_sNR^eS(O)_mR^j$, $-(CH_2)_sNR^eS(O)mN(R^e)_2$, $-(CH_2)_sNR^eS(O)mNR^eR^j$ y $-(CH_2)_sNR^eR^j$, en donde cada CH_2, alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo y cicloheteroalquilo está sin sustituir o sustituido con uno a cinco sustituyentes seleccionados entre R^d.

En otra realización, R^3 se selecciona entre el grupo que consiste en: hidrógeno, deuterio, -alquilo C_{1-6}, -alquenilo C_{2-6}, -alquinilo C_{2-6}, -cicloalquilo C_{3-6} y -cicloheteroalquilo C_{2-6}, en donde cada alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo y cicloheteroalquilo está sin sustituir o sustituido con uno a cinco sustituyentes seleccionados entre R^d.

En otra realización, R^3 se selecciona entre el grupo que consiste en: hidrógeno, -alquilo C_{1-6}, -alquenilo C_{2-6}, -alquinilo C_{2-6}, -cicloalquilo C_{3-6} y -cicloheteroalquilo C_{2-6}, en donde cada alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo y cicloheteroalquilo está sin sustituir o sustituido con uno a cinco sustituyentes seleccionados entre R^d.

En otra realización, R^3 se selecciona entre el grupo que consiste en: hidrógeno, deuterio, -alquilo C_{1-6} y -cicloalquilo C_{3-6}, en donde cada alquilo y cicloalquilo está sin sustituir o sustituido con uno a cinco sustituyentes seleccionados entre R^d. En una clase de esta realización, R^3 se selecciona entre el grupo que consiste en: hidrógeno, deuterio, $-CH_3$ y ciclopropilo, en donde el ciclopropilo está sin sustituir o sustituido con uno a tres sustituyentes seleccionados entre R^d.

En otra realización, R^3 se selecciona entre el grupo que consiste en: hidrógeno, -alquilo C_{1-6} y -cicloalquilo C_{3-6}, en donde cada alquilo y cicloalquilo está sin sustituir o sustituido con uno a cinco sustituyentes seleccionados entre R^d. En una clase de esta realización, R^3 se selecciona entre el grupo que consiste en: hidrógeno, $-CH_3$ y ciclopropilo, en donde el ciclopropilo está sin sustituir o sustituido con uno a tres sustituyentes seleccionados entre R^d.

En otra realización, R^3 se selecciona entre el grupo que consiste en: hidrógeno, deuterio y -alquilo C_{1-6}, en donde cada alquilo está sin sustituir o sustituido con uno a cinco sustituyentes seleccionados entre R^d. En una clase de esta realización, R^3 se selecciona entre el grupo que consiste en: hidrógeno, deuterio y $-CH_3$, en donde CH_3 está sin sustituir o sustituido con uno a tres sustituyentes seleccionados entre R^d. En otra clase de esta realización, R^3 es hidrógeno. En otra clase de esta realización, R^3 es deuterio.

En otra realización, R^3 se selecciona entre el grupo que consiste en: hidrógeno y -alquilo C_{1-6}, en donde cada alquilo está sin sustituir o sustituido con uno a cinco sustituyentes seleccionados entre R^d. En una clase de esta realización, R^3 se selecciona entre el grupo que consiste en: hidrógeno y $-CH_3$, en donde CH_3 está sin sustituir o sustituido con uno a tres sustituyentes seleccionados entre R^d. En otra clase de esta realización, R^3 es hidrógeno.

En otra realización, R^3 es -alquilo C_{1-6}, en donde cada alquilo está sin sustituir o sustituido con uno a cinco sustituyentes seleccionados entre R^d. En una clase de esta realización, R^3 es $-CH_3$, en donde $-CH_3$ está sin sustituir o sustituido con uno a tres sustituyentes seleccionados entre R^d.

En una realización, R^4 se selecciona entre el grupo que consiste en: hidrógeno, deuterio, -alquilo C_{1-6}, -alquenilo C_{2-6}, -alquinilo C_{2-6}, -cicloalquilo C_{3-6}, -cicloheteroalquilo C_{2-6}, -alquil C_{1-6}-O-alquil C_{1-6}-, $-(CH_2)_sC(O)R^j$, $-(CH_2)_sC(O)NR^eR^j$, $-(CH_2)_sNR^eC(O)R^j$, $-(CH_2)_sNR^eC(O)OR^j$, $-(CH_2)_sNR^eC(O)N(R^e)_2$, $-(CH_2)_sNR^eC(O)NR^eR^j$, $-(CH_2)_sNR^eS(O)_mR^j$, $-(CH_2)_sNR^eS(O)mN(R^e)_2$, $-(CH_2)_sNR^eS(O)mNR^eR^j$ y $-(CH_2)_sNR^eR^j$, en donde cada CH_2, alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo y cicloheteroalquilo está sin sustituir o sustituido con uno a cinco sustituyentes seleccionados entre R^f, y en donde R^4 y R^5 y los átomos de carbono con los que están conectados pueden formar un anillo -cicloalquilo C_{3-5}.

En otra realización, R^4 se selecciona entre el grupo que consiste en: hidrógeno, -alquilo C_{1-6}, -alquenilo C_{2-6}, -alquinilo C_{2-6}, -cicloalquilo C_{3-6}, -cicloheteroalquilo C_{2-6}, -alquil C_{1-6}-O-alquil C_{1-6}-, $-(CH_2)_sC(O)R^j$, $-(CH_2)_sC(O)NR^eR^j$, $-(CH_2)_sNR^eC(O)R^j$, $-(CH_2)_sNR^eC(O)OR^j$, $-(CH_2)_sNR^eC(O)N(R^e)_2$, $-(CH_2)_sNR^eC(O)NR^eR^j$, $-(CH_2)_sNR^eS(O)_mR^j$, $-(CH_2)_sNR^eS(O)mN(R^e)_2$, $-(CH_2)_sNR^eS(O)mNR^eR^j$ y $-(CH_2)_sNR^eR^j$, en donde cada CH_2, alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo y cicloheteroalquilo está sin sustituir o sustituido con uno a cinco sustituyentes seleccionados entre R^f, y en donde R^4 y R^5 y los átomos de carbono

con los que están conectados pueden formar un anillo -cicloalquilo C_{3-5}.

En otra realización, R^4 se selecciona entre el grupo que consiste en: hidrógeno, deuterio, -alquilo C_{1-6}, -alquenilo C_{2-6}, -alquinilo C_{2-6}, -cicloalquilo C_{3-6}, -cicloheteroalquilo C_{2-6}, -alquil C_{1-6}-O-alquil C_{1-6}-, $-(CH_2)_sC(O)R^j$, $-(CH_2)_sC(O)NR^eR^j$, $-(CH_2)_sNR^eC(O)R^j$, $-(CH_2)_sNR^eC(O)OR^j$, $-(CH_2)_sNR^eC(O)N(R^e)_2$, $-(CH_2)_sNR^eC(O)NR^eR^j$, $-(CH_2)_sNR^eS(O)_mR^j$, $-(CH_2)_sNR^eS(O)mN(R^e)_2$, $-(CH_2)_sNR^eS(O)mNR^eR^j$ y $-(CH_2)_sNR^eR^j$, en donde cada CH_2, alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo y cicloheteroalquilo está sin sustituir o sustituido con uno a cinco sustituyentes seleccionados entre R^f.

En otra realización, R^4 se selecciona entre el grupo que consiste en: hidrógeno, -alquilo C_{1-6}, -alquenilo C_{2-6}, -alquinilo C_{2-6}, -cicloalquilo C_{3-6}, -cicloheteroalquilo C_{2-6}, -alquil C_{1-6}-O-alquil C_{1-6}-, $-(CH_2)_sC(O)R^j$, $-(CH_2)_sC(O)NR^eR^j$, $-(CH_2)_sNR^eC(O)R^j$, $-(CH_2)_sNR^eC(O)OR^j$, $-(CH_2)_sNR^eC(O)N(R^e)_2$, $-(CH_2)_sNR^eC(O)NR^eR^j$, $-(CH_2)_sNR^eS(O)_mR^j$, $-(CH_2)_sNR^eS(O)mN(R^e)_2$, $-(CH_2)_sNR^eS(O)mNR^eR^j$ y $-(CH_2)_sNR^eR^j$, en donde cada CH_2, alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo y cicloheteroalquilo está sin sustituir o sustituido con uno a cinco sustituyentes seleccionados entre R^f.

En otra realización, R^4 se selecciona entre el grupo que consiste en: hidrógeno, deuterio, -alquilo C_{1-6}, -alquenilo C_{2-6}, -alquinilo C_{2-6}, -cicloalquilo C_{3-6} y -cicloheteroalquilo C_{2-6}, en donde cada alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo y cicloheteroalquilo está sin sustituir o sustituido con uno a cinco sustituyentes seleccionados entre R^f.

En otra realización, R^4 se selecciona entre el grupo que consiste en: hidrógeno, -alquilo C_{1-6}, -alquenilo C_{2-6}, -alquinilo C_{2-6}, -cicloalquilo C_{3-6} y -cicloheteroalquilo C_{2-6}, en donde cada alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo y cicloheteroalquilo está sin sustituir o sustituido con uno a cinco sustituyentes seleccionados entre R^f.

En otra realización, R^4 se selecciona entre el grupo que consiste en: hidrógeno, deuterio, -alquilo C_{1-6} y -cicloalquilo C_{3-6}, en donde cada alquilo y cicloalquilo está sin sustituir o sustituido con uno a cinco sustituyentes seleccionados entre R^f. En una clase de esta realización, R^4 se selecciona entre el grupo que consiste en: hidrógeno, deuterio, $-CH_3$ y ciclopropilo, en donde cada $-CH_3$ y ciclopropilo está sin sustituir o sustituido con uno a tres sustituyentes seleccionados entre R^f.

En otra realización, R^4 se selecciona entre el grupo que consiste en: hidrógeno, -alquilo

C_{1-6} y -cicloalquilo C_{3-6}, en donde cada alquilo y cicloalquilo está sin sustituir o sustituido con uno a cinco sustituyentes seleccionados entre R^f. En una clase de esta realización, R^4 se selecciona entre el grupo que consiste en: hidrógeno, $-CH_3$ y ciclopropilo, en donde cada $-CH_3$ y ciclopropilo está sin sustituir o sustituido con uno a tres sustituyentes seleccionados entre R^f.

En otra realización, R^4 se selecciona entre el grupo que consiste en: hidrógeno, deuterio y -alquilo C_{1-6}, en donde cada alquilo está sin sustituir o sustituido con uno a cinco sustituyentes seleccionados entre R^f. En una clase de esta realización, R^4 es hidrógeno. En otra clase de esta realización, R^4 es deuterio. En otra clase de esta realización, R^4 es $-CH_3$, en donde $-CH_3$ está sin sustituir o sustituido con uno a tres sustituyentes seleccionados entre R^f.

En otra realización, R^4 se selecciona entre el grupo que consiste en: hidrógeno y -alquilo C_{1-6}, en donde cada alquilo está sin sustituir o sustituido con uno a cinco sustituyentes seleccionados entre R^f. En una clase de esta realización, R^4 es hidrógeno. En otra clase de esta realización, R^4 es $-CH_3$, en donde $-CH_3$ está sin sustituir o sustituido con uno a tres sustituyentes seleccionados entre R^f.

En otra realización, R^4 es -alquilo C_{1-6}, en donde cada alquilo está sin sustituir o sustituido con uno a cinco sustituyentes seleccionados entre R^f. En una clase de esta realización, R^4 es $-CH_3$, en donde $-CH_3$ está sin sustituir o sustituido con uno a tres sustituyentes seleccionados entre R^f.

En una realización, R^5 se selecciona entre el grupo que consiste en: hidrógeno, deuterio, -alquilo C_{1-6}, -alquenilo C_{2-6}, -alquinilo C_{2-6}, -cicloalquilo C_{3-6}, -cicloheteroalquilo C_{2-6}, -alquil C_{1-6}-O-alquil C_{1-6}-, $-(CH_2)_sC(O)R^j$, $-(CH_2)_sC(O)NR^eR^j$, $-(CH_2)_sNR^eC(O)R^j$, $-(CH_2)_sNR^eC(O)OR^j$, $-(CH_2)_sNR^eC(O)N(R^e)_2$, $-(CH_2)_sNR^eC(O)NR^eR^j$, $-(CH_2)_sNR^eS(O)_mR^j$, $-(CH_2)_sNR^eS(O)mN(R^e)_2$, $-(CH_2)_sNR^eS(O)mNR^eR^j$ y $-(CH_2)_sNR^eR^j$, en donde cada CH_2, alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo y cicloheteroalquilo está sin sustituir o sustituido con uno a cinco sustituyentes seleccionados entre R^f, y en donde R^5 y R^7 y los átomos de carbono a los que están unidos pueden formar un anillo saturado de 4, 5 o 6 miembros.

En otra realización, R^5 se selecciona entre el grupo que consiste en: hidrógeno, -alquilo C_{1-6}, -alquenilo C_{2-6}, -alquinilo C_{2-6}, -cicloalquilo C_{3-6}, -cicloheteroalquilo C_{2-6}, -alquil C_{1-6}-O-alquil C_{1-6}-, $-(CH_2)_sC(O)R^j$, $-(CH_2)_sC(O)NR^eR^j$, $-(CH_2)_sNR^eC(O)R^j$, $-(CH_2)_sNR^eC(O)OR^j$, $-(CH_2)_sNR^eC(O)N(R^e)_2$, $-(CH_2)_sNR^eC(O)NR^eR^j$, $-(CH_2)_sNR^eS(O)_mR^j$,

-$(CH_2)_sNR^eS(O)mN(R^e)_2$, -$(CH_2)_sNR^eS(O)mNR^eR^j$ y -$(CH_2)_sNR^eR^j$, en donde cada CH_2, alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo y cicloheteroalquilo está sin sustituir o sustituido con uno a cinco sustituyentes seleccionados entre R^f, y en donde R^5 y R^7 y los átomos de carbono a los que están unidos pueden formar un anillo saturado de 4, 5 o 6 miembros.

En otra realización, R^5 se selecciona entre el grupo que consiste en: hidrógeno, deuterio, -alquilo C_{1-6}, -alquenilo C_{2-6}, -alquinilo C_{2-6}, -cicloalquilo C_{3-6}, -cicloheteroalquilo C_{2-6}, -alquil C_{1-6}-O-alquil C_{1-6}-, -$(CH_2)_sC(O)R^j$, -$(CH_2)_sC(O)NR^eR^j$, -$(CH_2)_sNR^eC(O)R^j$, -$(CH_2)_sNR^eC(O)OR^j$, -$(CH_2)_sNR^eC(O)N(R^e)_2$, -$(CH_2)_sNR^eC(O)NR^eR^j$, -$(CH_2)_sNR^eS(O)_mR^j$, -$(CH_2)_sNR^eS(O)mN(R^e)_2$, -$(CH_2)_sNR^eS(O)mNR^eR^j$ y -$(CH_2)_sNR^eR^j$, en donde cada CH_2, alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo y cicloheteroalquilo está sin sustituir o sustituido con uno a cinco sustituyentes seleccionados entre R^f, y en donde R^5 y R^7 y los átomos de carbono a los que están unidos pueden formar un anillo saturado de 5 miembros.

En otra realización, R^5 se selecciona entre el grupo que consiste en: hidrógeno, -alquilo C_{1-6}, -alquenilo C_{2-6}, -alquinilo C_{2-6}, -cicloalquilo C_{3-6}, -cicloheteroalquilo C_{2-6}, -alquil C_{1-6}-O-alquil C_{1-6}-, -$(CH_2)_sC(O)R^j$, -$(CH_2)_sC(O)NR^eR^j$, -$(CH_2)_sNR^eC(O)R^j$, -$(CH_2)_sNR^eC(O)OR^j$, -$(CH_2)_sNR^eC(O)N(R^e)_2$, -$(CH_2)_sNR^eC(O)NR^eR^j$, -$(CH_2)_sNR^eS(O)_mR^j$, -$(CH_2)_sNR^eS(O)mN(R^e)_2$, -$(CH_2)_sNR^eS(O)mNR^eR^j$ y -$(CH_2)_sNR^eR^j$, en donde cada CH_2, alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo y cicloheteroalquilo está sin sustituir o sustituido con uno a cinco sustituyentes seleccionados entre R^f, y en donde R^5 y R^7 y los átomos de carbono a los que están unidos pueden formar un anillo saturado de 5 miembros.

En otra realización, R^5 se selecciona entre el grupo que consiste en: hidrógeno, deuterio, -alquilo C_{1-6}, -alquenilo C_{2-6}, -alquinilo C_{2-6}, -cicloalquilo C_{13-6}, -cicloheteroalquilo C_{2-6}, -alquil C_{1-6}-O-alquil C_{1-6}-, -$(CH_2)_sC(O)R^j$, -$(CH_2)_sC(O)NR^eR^j$, -$(CH_2)_sNR^eC(O)R^j$, -$(CH_2)_sNR^eC(O)OR^j$, -$(CH_2)_sNR^eC(O)N(R^e)_2$, -$(CH_2)_sNR^eC(O)NR^eR^j$, -$(CH_2)_sNR^eS(O)_mR^j$, -$(CH_2)_sNR^eS(O)mN(R^e)_2$, -$(CH_2)_sNR^eS(O)mNR^eR^j$ y -$(CH_2)_sNR^eR^j$, en donde cada CH_2, alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo y cicloheteroalquilo está sin sustituir o sustituido con uno a cinco sustituyentes seleccionados entre R^f.

En otra realización, R^5 se selecciona entre el grupo que consiste en: hidrógeno, -alquilo C_{1-6}, -alquenilo C_{2-6}, -alquinilo C_{2-6}, -cicloalquilo C_{13-6}, -cicloheteroalquilo C_{2-6}, -alquil C_{1-6}-O-alquil C_{1-6}-, -$(CH_2)_sC(O)R^j$, -$(CH_2)_sC(O)NR^eR^j$, -$(CH_2)_sNR^eC(O)R^j$, -

$(CH_2)_sNR^eC(O)OR^j$, $-(CH_2)_sNR^eC(O)N(R^e)_2$, $-(CH_2)_sNR^eC(O)NR^eR^j$, $-(CH_2)_sNR^eS(O)_mR^j$, $-(CH_2)_sNR^eS(O)mN(R^e)_2$, $-(CH_2)_sNR^eS(O)mNR^eR^j$ y $-(CH_2)_sNR^eR^j$, en donde cada CH_2, alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo y cicloheteroalquilo está sin sustituir o sustituido con uno a cinco sustituyentes seleccionados entre R^f.

En otra realización, R^5 se selecciona entre el grupo que consiste en: hidrógeno, deuterio, -alquilo C_{1-6}, -alquenilo C_{2-6}, -alquinilo C_{2-6}, -cicloalquilo C_{3-6} y -cicloheteroalquilo C_{2-6}, en donde cada alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo y cicloheteroalquilo está sin sustituir o sustituido con uno a cinco sustituyentes seleccionados entre R^f.

En otra realización, R^5 se selecciona entre el grupo que consiste en: hidrógeno, -alquilo C_{1-6}, -alquenilo C_{2-6}, -alquinilo C_{2-6}, -cicloalquilo C_{3-6} y -cicloheteroalquilo C_{2-6}, en donde cada alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo y cicloheteroalquilo está sin sustituir o sustituido con uno a cinco sustituyentes seleccionados entre R^f.

En otra realización, R^5 se selecciona entre el grupo que consiste en: hidrógeno, deuterio, -alquilo C_{1-6} y -cicloalquilo C_{3-6}, en donde el alquilo y el cicloalquilo está sin sustituir o sustituido con uno a cinco sustituyentes seleccionados entre R^f. En una clase de esta realización, R^5 se selecciona entre el grupo que consiste en: hidrógeno, $-CH_3$ y ciclopropilo, en donde cada CH_3 y ciclopropilo está sin sustituir o sustituido con uno a tres sustituyentes seleccionados entre R^f.

En otra realización, R^5 se selecciona entre el grupo que consiste en: hidrógeno, -alquilo C_{1-6} y -cicloalquilo C_{3-6}, en donde el alquilo y el cicloalquilo está sin sustituir o sustituido con uno a cinco sustituyentes seleccionados entre R^f. En una clase de esta realización, R^5 se selecciona entre el grupo que consiste en: hidrógeno, $-CH_3$ y ciclopropilo, en donde cada CH_3 y ciclopropilo está sin sustituir o sustituido con uno a tres sustituyentes seleccionados entre R^f.

En otra realización, R^5 se selecciona entre el grupo que consiste en: hidrógeno, deuterio y -alquilo C_{1-6}, en donde el alquilo está sin sustituir o sustituido con uno a cinco sustituyentes seleccionados entre R^f. En otra realización, R^5 es hidrógeno. En otra realización, R^5 es deuterio.

En otra realización, R^5 se selecciona entre el grupo que consiste en: hidrógeno y -alquilo C_{1-6}, en donde el alquilo está sin sustituir o sustituido con uno a cinco sustituyentes seleccionados entre R^f. En otra realización, R^5 es hidrógeno.

En otra realización, R^5 es -alquilo C_{1-6}, en donde el alquilo está sin sustituir o sustituido

con uno a cinco sustituyentes seleccionados entre R^f. En una clase de esta realización, R^5 es -CH_3, en donde -CH_3 está sin sustituir o sustituido con uno a tres sustituyentes seleccionados entre R^f.

En una realización, R^6 se selecciona entre el grupo que consiste en: hidrógeno, deuterio, -alquilo C_{1-6}, -alquenilo C_{2-6}, -alquinilo C_{2-6}, -cicloalquilo C_{3-6}, -cicloheteroalquilo C_{2-6}, -alquil C_{1-6}-O-alquil C_{1-6}-, -$(CH_2)_sC(O)R^j$, -$(CH_2)_sC(O)NR^eR^j$, -$(CH_2)_sNR^eC(O)R^j$, -$(CH_2)_sNR^eC(O)OR^j$, -$(CH_2)_sNR^eC(O)N(R^e)_2$, -$(CH_2)_sNR^eC(O)NR^eR^j$, -$(CH_2)_sNR^eS(O)_mR^j$, -$(CH_2)_sNR^eS(O)mN(R^e)_2$, -$(CH_2)_sNR^eS(O)mNR^eR^j$ y -$(CH_2)_sNR^eR^j$, en donde cada CH_2, alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo y cicloheteroalquilo está sin sustituir o sustituido con uno a cinco sustituyentes seleccionados entre R^g, y en donde R^6 y R^7 y los átomos de carbono con los que están conectados pueden formar un anillo -cicloalquilo C_{3-5}.

En otra realización, R^6 se selecciona entre el grupo que consiste en: hidrógeno, -alquilo C_{1-6}, -alquenilo C_{2-6}, -alquinilo C_{2-6}, -cicloalquilo C_{3-6}, -cicloheteroalquilo C_{2-6}, -alquil C_{1-6}-O-alquil C_{1-6}-, -$(CH_2)_sC(O)R^j$, -$(CH_2)_sC(O)NR^eR^j$, -$(CH_2)_sNR^eC(O)R^j$, -$(CH_2)_sNR^eC(O)OR^j$, -$(CH_2)_sNR^eC(O)N(R^e)_2$, -$(CH_2)_sNR^eC(O)NR^eR^j$, -$(CH_2)_sNR^eS(O)_mR^j$, -$(CH_2)_sNR^eS(O)mN(R^e)_2$, -$(CH_2)_sNR^eS(O)mNR^eR^j$ y -$(CH_2)_sNR^eR^j$, en donde cada CH_2, alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo y cicloheteroalquilo está sin sustituir o sustituido con uno a cinco sustituyentes seleccionados entre R^g, y en donde R^6 y R^7 y los átomos de carbono con los que están conectados pueden formar un anillo -cicloalquilo C_{3-5}.

En otra realización, R^6 se selecciona entre el grupo que consiste en: hidrógeno, deuterio, -alquilo C_{1-6}, -alquenilo C_{2-6}, -alquinilo C_{2-6}, -cicloalquilo C_{3-6}, -cicloheteroalquilo C_{2-6}, -alquil C_{1-6}-O-alquil C_{1-6}-, -$(CH_2)_sC(O)R^j$, -$(CH_2)_sC(O)NR^eR^j$, -$(CH_2)_sNR^eC(O)R^j$, -$(CH_2)_sNR^eC(O)OR^j$, -$(CH_2)_sNR^eC(O)N(R^e)_2$, -$(CH_2)_sNR^eC(O)NR^eR^j$, -$(CH_2)_sNR^eS(O)_mR^j$, -$(CH_2)_sNR^eS(O)mN(R^e)_2$, -$(CH_2)_sNR^eS(O)mNR^eR^j$ y -$(CH_2)_sNR^eR^j$, en donde cada CH_2, alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo y cicloheteroalquilo está sin sustituir o sustituido con uno a cinco sustituyentes seleccionados entre R^g.

En otra realización, R^6 se selecciona entre el grupo que consiste en: hidrógeno, -alquilo C_{1-6}, -alquenilo C_{2-6}, -alquinilo C_{2-6}, -cicloalquilo C_{3-6}, -cicloheteroalquilo C_{2-6}, -alquil C_{1-6}-O-alquil C_{1-6}-, -$(CH_2)_sC(O)R^j$, -$(CH_2)_sC(O)NR^eR^j$, -$(CH_2)_sNR^eC(O)R^j$, -

$(CH_2)_sNR^eC(O)OR^j$, $-(CH_2)_sNR^eC(O)N(R^e)_2$, $-(CH_2)_sNR^eC(O)NR^eR^j$, $-(CH_2)_sNR^eS(O)_mR^j$, $-(CH_2)_sNR^eS(O)mN(R^e)_2$, $-(CH_2)_sNR^eS(O)mNR^eR^j$ y $-(CH_2)_sNR^eR^j$, en donde cada CH_2, alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo y cicloheteroalquilo está sin sustituir o sustituido con uno a cinco sustituyentes seleccionados entre R^g.

En otra realización, R^6 se selecciona entre el grupo que consiste en: hidrógeno, deuterio, -alquilo C_{1-6}, -alquenilo C_{2-6}, -alquinilo C_{2-6}, -cicloalquilo C_{3-6} y -cicloheteroalquilo C_{2-6}, en donde cada alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo y cicloheteroalquilo está sin sustituir o sustituido con uno a cinco sustituyentes seleccionados entre R^g. En otra realización, R^6 se selecciona entre el grupo que consiste en: hidrógeno, -alquilo C_{1-6}, -alquenilo C_{2-6}, -alquinilo C_{2-6} y -cicloalquilo C_{3-6}, en donde cada alquilo, alquenilo, alquinilo y cicloalquilo está sin sustituir o sustituido con uno a cinco sustituyentes seleccionados entre R^g.

En otra realización, R^6 se selecciona entre el grupo que consiste en: hidrógeno, -alquilo C_{1-6}, -alquenilo C_{2-6}, -alquinilo C_{2-6}, -cicloalquilo C_{3-6} y -cicloheteroalquilo C_{2-6}, en donde cada alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo y cicloheteroalquilo está sin sustituir o sustituido con uno a cinco sustituyentes seleccionados entre R^g. En otra realización, R^6 se selecciona entre el grupo que consiste en: hidrógeno, -alquilo C_{1-6}, -alquenilo C_{2-6}, -alquinilo C_{2-6} y -cicloalquilo C_{3-6}, en donde cada alquilo, alquenilo, alquinilo y cicloalquilo está sin sustituir o sustituido con uno a cinco sustituyentes seleccionados entre R^g.

En otra realización, R^6 se selecciona entre el grupo que consiste en: hidrógeno, deuterio, -alquilo C_{1-6} y -cicloalquilo C_{3-6}, en donde el alquilo y el cicloalquilo está sin sustituir o sustituido con uno a cinco sustituyentes seleccionados entre R^g. En una clase de esta realización, R^6 se selecciona entre el grupo que consiste en: hidrógeno, deuterio, $-CH_3$, $-CF_3$, $-CH_2CH_3$, $-CH_2F$, $-CH_2OH$ y ciclopropilo, en donde el ciclopropilo está sin sustituir o sustituido con uno a cinco sustituyentes seleccionados entre R^g. En otra clase de esta realización, R^6 se selecciona entre el grupo que consiste en: hidrógeno, deuterio, $-CH_3$ y ciclopropilo, en donde el ciclopropilo está sin sustituir o sustituido con uno a cinco sustituyentes seleccionados entre R^g.

En otra realización, R^6 se selecciona entre el grupo que consiste en: hidrógeno, -alquilo C_{1-6} y -cicloalquilo C_{3-6}, en donde el alquilo y el cicloalquilo está sin sustituir o sustituido con uno a cinco sustituyentes seleccionados entre R^g. En una clase de esta realización, R^6 se selecciona entre el grupo que consiste en: hidrógeno, $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CH_2F$ y ciclopropilo, en

donde el ciclopropilo está sin sustituir o sustituido con uno a cinco sustituyentes seleccionados entre R^g. En otra clase de esta realización, R^6 se selecciona entre el grupo que consiste en: hidrógeno, $-CH_3$ y ciclopropilo, en donde el ciclopropilo está sin sustituir o sustituido con uno a cinco sustituyentes seleccionados entre R^g.

En otra realización, R^6 se selecciona entre el grupo que consiste en: hidrógeno, deuterio y alquilo C_{1-6}, en donde el alquilo está sin sustituir o sustituido con uno a cinco sustituyentes seleccionados entre R^g. En una clase de esta realización, R^6 se selecciona entre el grupo que consiste en: hidrógeno, deuterio, $-CH_3$, $-CF_3$, $-CH_2CH_3$, $-CH_2OH$ y $-CH_2F$. En otra clase de esta realización, R^6 se selecciona entre el grupo que consiste en: hidrógeno y $-CH_3$. En otra realización, R^6 es hidrógeno.

En otra realización, R^6 se selecciona entre el grupo que consiste en: hidrógeno y -alquilo C_{1-6}, en donde el alquilo está sin sustituir o sustituido con uno a cinco sustituyentes seleccionados entre R^g. En una clase de esta realización, R^6 se selecciona entre el grupo que consiste en: hidrógeno, $-CH_3$, $-CH_2CH_3$ y $-CH_2F$. En otra clase de esta realización, R^6 se selecciona entre el grupo que consiste en: hidrógeno y $-CH_3$. En otra realización, R^6 es hidrógeno.

En otra realización, R^6 se selecciona entre el grupo que consiste en: -alquilo C_{1-6}, en donde el alquilo está sin sustituir o sustituido con uno a cinco sustituyentes seleccionados entre R^g. En una clase de esta realización, R^6 se selecciona entre el grupo que consiste en: $-CH_3$, $-CH_2CH_3$ y $-CH_2F$. En otra clase de esta realización, R^6 es $-CH_3$.

En una realización, R^7 se selecciona entre el grupo que consiste en: hidrógeno, deuterio, -alquilo C_{1-6}, -alquenilo C_{2-6}, -alquinilo C_{2-6}, -cicloalquilo C_{3-6}, -cicloheteroalquilo C_{2-6}, -alquil C_{1-6}-O-alquil C_{1-6}-, $-(CH_2)_sC(O)R^j$, $-(CH_2)_sC(O)NR^eR^j$, $-(CH_2)_sNR^eC(O)R^j$, $-(CH_2)_sNR^eC(O)OR^j$, $-(CH_2)_sNR^eC(O)N(R^e)_2$, $-(CH_2)_sNR^eC(O)NR^eR^j$, $-(CH_2)_sNR^eS(O)_mR^j$, $-(CH_2)_sNR^eS(O)mN(R^e)_2$, $-(CH_2)_sNR^eS(O)mNR^eR^j$ y $-(CH_2)_sNR^eR^j$, en donde cada CH_2, alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo y cicloheteroalquilo está sin sustituir o sustituido con uno a cinco sustituyentes seleccionados entre R^g.

En otra realización, R^7 se selecciona entre el grupo que consiste en: hidrógeno, -alquilo C_{1-6}, -alquenilo C_{2-6}, -alquinilo C_{2-6}, -cicloalquilo C_{3-6}, -cicloheteroalquilo C_{2-6}, -alquil C_{1-6}-O-alquil C_{1-6}-, $-(CH_2)_sC(O)R^j$, $-(CH_2)_sC(O)NR^eR^j$, $-(CH_2)_sNR^eC(O)R^j$, -

$(CH_2)_sNR^eC(O)OR^j$, $-(CH_2)_sNR^eC(O)N(R^e)_2$, $-(CH_2)_sNR^eC(O)NR^eR^j$, $-(CH_2)_sNR^eS(O)_mR^j$, $-(CH_2)_sNR^eS(O)mN(R^e)_2$, $-(CH_2)_sNR^eS(O)mNR^eR^j$ y $-(CH_2)_sNR^eR^j$, en donde cada CH_2, alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo y cicloheteroalquilo está sin sustituir o sustituido con uno a cinco sustituyentes seleccionados entre R^g.

En otra realización, R^7 se selecciona entre el grupo que consiste en: hidrógeno, deuterio, -alquilo C_{1-6}, -alquenilo C_{2-6}, -alquinilo C_{2-6}, -cicloalquilo C_{3-6} y -cicloheteroalquilo C_{2-6}, en donde el alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo y cicloheteroalquilo está sin sustituir o sustituido con uno a cinco sustituyentes seleccionados entre R^g.

En otra realización, R^7 se selecciona entre el grupo que consiste en: hidrógeno, -alquilo C_{1-6}, -alquenilo C_{2-6}, -alquinilo C_{2-6}, -cicloalquilo C_{3-6} y -cicloheteroalquilo C_{2-6}, en donde el alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo y cicloheteroalquilo está sin sustituir o sustituido con uno a cinco sustituyentes seleccionados entre R^g.

En otra realización, R^7 se selecciona entre el grupo que consiste en: hidrógeno, deuterio, -alquilo C_{1-6}, -alquenilo C_{2-6}, -alquinilo C_{2-6} y -cicloalquilo C_{3-6}, en donde el alquilo, alquenilo, alquinilo y cicloalquilo está sin sustituir o sustituido con uno a cinco sustituyentes seleccionados entre R^g.

En otra realización, R^7 se selecciona entre el grupo que consiste en: hidrógeno, -alquilo C_{1-6}, -alquenilo C_{2-6}, -alquinilo C_{2-6} y -cicloalquilo C_{3-6}, en donde el alquilo, alquenilo, alquinilo y cicloalquilo está sin sustituir o sustituido con uno a cinco sustituyentes seleccionados entre R^g.

En otra realización, R^7 se selecciona entre el grupo que consiste en: hidrógeno, deuterio, -alquilo C_{1-6} y -cicloalquilo C_{3-6}, en donde el alquilo y el cicloalquilo está sin sustituir o sustituido con uno a cinco sustituyentes seleccionados entre R^g. En una clase de esta realización, R^7 se selecciona entre el grupo que consiste en: hidrógeno, deuterio, $-CH_3$, $-CF_3$, $-CH_2CH_3$, $-CH_2F$, $-CH_2OH$ y ciclopropilo, en donde el ciclopropilo está sin sustituir o sustituido con uno a cinco sustituyentes seleccionados entre R^g. En una clase de esta realización, R^7 se selecciona entre el grupo que consiste en: hidrógeno, deuterio, $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CH_2F$ y ciclopropilo, en donde el ciclopropilo está sin sustituir o sustituido con uno a cinco sustituyentes seleccionados entre R^g. En otra clase de esta realización, R^7 se selecciona entre el grupo que consiste en: hidrógeno, deuterio, $-CH_3$ y ciclopropilo, en donde el cicloalquilo está sin sustituir o sustituido

con uno a cinco sustituyentes seleccionados entre R^g. En otra realización, R^7 es hidrógeno. En otra realización, R^7 es deuterio.

En otra realización, R^7 se selecciona entre el grupo que consiste en: hidrógeno, -alquilo C_{1-6} y -cicloalquilo C_{3-6}, en donde el alquilo y el cicloalquilo está sin sustituir o sustituido con uno a cinco sustituyentes seleccionados entre R^g. En una clase de esta realización, R^7 se selecciona entre el grupo que consiste en: hidrógeno, $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CH_2F$ y ciclopropilo, en donde el ciclopropilo está sin sustituir o sustituido con uno a cinco sustituyentes seleccionados entre R^g. En otra clase de esta realización, R^7 se selecciona entre el grupo que consiste en: hidrógeno, $-CH_3$ y ciclopropilo, en donde el cicloalquilo está sin sustituir o sustituido con uno a cinco sustituyentes seleccionados entre R^g. En otra realización, R^7 es hidrógeno.

Aquí, en una realización, R^8 se selecciona entre el grupo que consiste en: hidrógeno, -alquilo C_{1-6}, -cicloalquilo C_{3-6} y -cicloheteroalquilo C_{2-6}, en donde cada alquilo, cicloalquilo y cicloheteroalquilo está sin sustituir o sustituido con uno a cinco sustituyentes seleccionados entre halógeno.

En otra realización, R^8 se selecciona entre el grupo que consiste en: hidrógeno y -alquilo C_{1-6}, en donde el alquilo está sin sustituir o sustituido con uno a cinco sustituyentes seleccionados entre halógeno. En otra realización, R^8 es hidrógeno.

En otra realización, R^8 es -alquilo C_{1-6}, en donde el alquilo está sin sustituir o sustituido con uno a cinco sustituyentes seleccionados entre halógeno.

En una realización, R^9 se selecciona entre el grupo que consiste en: hidrógeno, -alquilo C_{1-6}, -alquenilo C_{2-6} y -alquinilo C_{2-6}, en donde cada alquilo, alquenilo y alquinilo está sin sustituir o sustituido con uno a cinco sustituyentes seleccionados entre halógeno.

En otra realización, R^9 se selecciona entre el grupo que consiste en: hidrógeno y -alquilo C_{1-6}, en donde el alquilo está sin sustituir o sustituido con uno a cinco sustituyentes seleccionados entre halógeno. En una clase de esta realización, R^9 se selecciona entre el grupo que consiste en: hidrógeno y CH_3. En otra realización, R^9 es hidrógeno.

En otra realización, R^9 es -alquilo C_{1-6}, en donde el alquilo está sin sustituir o sustituido con uno a cinco sustituyentes seleccionados entre halógeno. En una clase de esta realización, R^9 es -alquilo C_{1-6}, CH_3.

En una realización, cada R^a se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en: CN, oxo, halógeno, $-S(O)_2$alquilo C_{1-6}, -alquilo C_{1-6}, -alquenilo C_{2-6}, -alquinilo C_{2-6}, -

cicloalquilo C_{3-6}, -cicloheteroalquilo C_{2-6}, arilo, heteroarilo, –alquil C_{1-6}-arilo, –alquil C_{1-6}-heteroarilo, –alquil C_{1-6}-cicloalquilo C_{3-6}, –alquil C_{1-6}-cicloheteroalquilo C_{2-6}, -alquenil C_{2-6}-cicloalquilo C_{3-6}, -alquenil C_{2-6}-cicloheteroalquilo C_{2-6}, –alquenil C_{2-6}-arilo, -alquenil C_{2-6}-heteroarilo, -alquinil C_{2-6}-cicloalquilo C_{3-6}, -alquinil C_{2-6}-cicloheteroalquilo C_{2-6}, -alquinil C_{2-6}-arilo,

-alquinil C_{2-6}–heteroarilo, -OH, -$(CH_2)_p$-O-alquilo C_{1-6}, -$(CH_2)_p$ -O-alquenilo C_{2-6}, -$(CH_2)_p$ -O-alquinilo C_{2-6}, –$(CH_2)_p$ -O-cicloalquilo C_{3-6}, –$(CH_2)_p$ -O-cicloheteroalquilo C_{2-6}, –$(CH_2)_p$-O-arilo,

–$(CH_2)_p$-O-heteroarilo, -Oalquil C_{1-6}-cicloalquilo C_{3-6}, -Oalquil C_{1-6}-cicloheteroalquilo C_{2-6}, -Oalquil C_{1-6}-arilo, -Oalquil C_{1-6}-heteroarilo, -$S(O)_rR^h$, -alquil C_{1-6}-$S(O)_rR^h$, -$N(R^k)_2$, -$C(O)R^L$ y –NR^kR^L, en donde cada R^a está sin sustituir o sustituido con uno a seis sustituyentes seleccionados entre halógeno, CF_3, OH, alquilo C_{1-6} y -Oalquilo C_{1-6}.

En otra realización, cada R^a se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en: CN, oxo, halógeno, –$S(O)_2$alquilo C_{1-6}, -alquilo C_{1-6}, -alquenilo C_{2-6}, -alquinilo C_{2-6}, -cicloalquilo C_{3-6}, -cicloheteroalquilo C_{2-6}, arilo, heteroarilo, –alquil C_{1-6}-arilo, –alquil C_{1-6}-heteroarilo, –alquil C_{1-6}-cicloalquilo C_{3-6}, –alquil C_{1-6}-cicloheteroalquilo C_{2-6}, -OH, -$(CH_2)_p$-O-alquilo C_{1-6}, -$(CH_2)_p$ -O-alquenilo C_{2-6}, -$(CH_2)_p$ -O-alquinilo C_{2-6}, –$(CH_2)_p$ -O-cicloalquilo C_{3-6}, –$(CH_2)_p$ -O-cicloheteroalquilo C_{2-6}, –$(CH_2)_p$ -O-arilo y –$(CH_2)_p$ -O-heteroarilo, en donde cada R^a está sin sustituir o sustituido con uno a seis sustituyentes seleccionados entre halógeno, CF_3, OH, alquilo C_{1-6} y -Oalquilo C_{1-6}.

En otra realización, cada R^a se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en: CN, oxo, halógeno, -$S(O)_2$alquilo C_{1-6}, -alquilo C_{1-6}, -alquenilo C_{2-6}, -alquinilo C_{2-6}, -cicloalquilo C_{3-6}, -cicloheteroalquilo C_{2-6}, arilo, heteroarilo, -OH, -O-alquilo C_{1-6}, -O-alquenilo C_{2-6}, -O-alquinilo C_{2-6}, -O-cicloalquilo C_{3-6}, -O-cicloheteroalquilo C_{2-6}, -O-arilo y -O-heteroarilo, en donde cada R^a está sin sustituir o sustituido con uno a seis sustituyentes seleccionados entre halógeno, CF_3, OH, alquilo C_{1-6} y -Oalquilo C_{1-6}.

En otra realización, cada R^a se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en: CN, oxo, halógeno, -$S(O)_2$alquilo C_{1-6}, -alquilo C_{1-6}, -alquenilo C_{2-6}, -cicloalquilo C_{3-6}, -cicloheteroalquilo C_{2-6}, arilo, heteroarilo, -OH, -O-alquilo C_{1-6}, -O-cicloalquilo C_{3-6} y -O-cicloheteroalquilo C_{2-6}, en donde cada R^a está sin sustituir o sustituido

con uno a seis sustituyentes seleccionados entre halógeno, CF_3, OH, alquilo C_{1-6} y -Oalquilo C_{1-6}.

En otra realización, cada R^a se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en: CN, halógeno, -alquilo C_{1-6}, -alquenilo C_{2-6}, -cicloalquilo C_{3-6}, -cicloheteroalquilo C_{2-6}, arilo, heteroarilo, -O-alquilo C_{1-6}, -O-cicloalquilo C_{3-6} y -O-cicloheteroalquilo C_{2-6}, en donde cada R^a está sin sustituir o sustituido con uno a seis sustituyentes seleccionados entre halógeno, CF_3, OH, alquilo C_{1-6} y Oalquilo C_{1-6}.

En otra realización, cada R^a se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en: CN, halógeno, -alquilo C_{1-6}, -cicloalquilo C_{3-6}, -cicloheteroalquilo C_{2-6}, -O-alquilo C_{1-6}, -O-cicloalquilo C_{3-6} y -O-cicloheteroalquilo C_{2-6}, en donde cada R^a está sin sustituir o sustituido con uno a seis sustituyentes seleccionados entre halógeno, CF_3, OH, alquilo C_{1-6} y Oalquilo C_{1-6}.

En otra realización, cada R^a se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en: CN, halógeno, -alquilo C_{1-6} y -O-alquilo C_{1-6}, en donde cada R^a está sin sustituir o sustituido con uno a seis sustituyentes seleccionados entre halógeno, CF_3, OH, alquilo C_{1-6} y Oalquilo C_{1-6}.

En otra realización, cada R^a se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en: halógeno, -alquilo C_{1-6} y -O-alquilo C_{1-6}, en donde cada R^a está sin sustituir o sustituido con uno a seis sustituyentes seleccionados entre halógeno, CF_3, OH, alquilo C_{1-6} y -Oalquilo C_{1-6}. En una clase de esta realización, cada R^a se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en: halógeno, -alquilo C_{1-6} y -O-alquilo C_{1-6}, en donde cada alquilo está sin sustituir o sustituido con uno a seis sustituyentes seleccionados entre Cl, F, CF_3, OH, CH_3 y -OCH_3. En otra clase de esta realización, cada R^a se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en: Br, F, Cl, -CF_3, -CH_3, -CHF_2, -CH2CF3, -CF2CH3, -OCF_3, -$OCHF_2$, y -OCH2CF3. En otra clase de esta realización, cada R^a se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en: F, Cl, -CF_3, -CH_3, -CHF_2, -CH2CF3, -CF2CH3, -OCF_3, -$OCHF_2$ y -OCH2CF3. En otra clase de esta realización, cada R^a se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en: F, Cl, -CF_3, -CH_3, -CHF_2 y -OCF_3.

En otra realización, cada R^a se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en: halógeno y -alquilo C_{1-6}, en donde cada alquilo está sin sustituir o sustituido con

uno a seis sustituyentes seleccionados entre halógeno, CF_3, OH, alquilo C_{1-6} y -Oalquilo C_{1-6}. En una clase de esta realización, cada R^a se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en: halógeno y -alquilo C_{1-6}, en donde cada R^a está sin sustituir o sustituido con uno a seis sustituyentes seleccionados entre Cl, F, CF_3, OH, CH_3 y -OCH_3. En otra clase de esta realización, cada R^a se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en: Br, F, Cl, -CF_3, -CH_3, -CHF_2, -CH2CF3 y -CF2CH3. En otra clase de esta realización, cada R^a se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en: F, Cl, -CF_3, -CH_3, -CHF_2, -CH2CF3 y -CF2CH3. En otra clase de esta realización, cada R^a se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en: F, Cl, -CF_3, -CH_3 y -CHF_2.

En otra realización, cada R^a es halógeno. En una clase de esta realización, R^a es F o Cl. En otra realización, R^a es -alquilo C_{1-6}, en donde cada R^a está sin sustituir o sustituido con uno a seis sustituyentes seleccionados entre F, Cl, CF_3, OH, CH_3 y -OCH_3. En una clase de esta realización, R^a es -CF_3, -CH_3 o -CHF_2.

En una realización, cada R^b se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en: CN, oxo, halógeno, –S(O)$_2$alquilo C_{1-6}, -alquilo C_{1-6}, -alquenilo C_{1-6}, -alquinilo C_{2-6}, -cicloalquilo C_{3-6}, -cicloheteroalquilo C_{2-6}, arilo, heteroarilo, –alquil C_{1-6}-arilo, –alquil C_{1-6}-heteroarilo, –alquil C_{1-6}-cicloalquilo C_{3-6}, –alquil C_{1-6}-cicloheteroalquilo C_{2-6}, -alquenil C_{2-6}-cicloalquilo C_{3-6}, -alquenil C_{2-6}-cicloheteroalquilo C_{2-6}, –alquenil C_{2-6}-arilo, -alquenil C_{2-6}-heteroarilo, -alquinil C_{2-6}-cicloalquilo C_{3-6}, -alquinil C_{2-6}-cicloheteroalquilo C_{2-6}, -alquinil C_{2-6}-arilo, -alquinil C_{2-6}–heteroarilo, -OH, -$(CH_2)_q$-O-alquilo C_{1-6}, -$(CH_2)_q$-O-alquenilo C_{2-6}, -$(CH_2)_q$-O-alquinilo C_{2-6}, –$(CH_2)_q$-O-cicloalquilo C_{3-6}, –$(CH_2)_q$-O-cicloheteroalquilo C_{2-6}, –$(CH_2)_q$-O-arilo, –$(CH_2)_q$-O-heteroarilo, -Oalquil C_{1-6}-cicloalquilo C_{3-6}, -Oalquil C_{1-6}-cicloheteroalquilo C_{2-6}, -Oalquil C_{1-6}-arilo, -Oalquil C_{1-6}-heteroarilo, -S(O)$_r$R^i, -alquil C_{1-6}-S(O)$_r$R^i, -N(R^k)$_2$, -C(O)R^L y –NR^{k}R^L, en donde cada R^b está sin sustituir o sustituido con uno a seis sustituyentes seleccionados entre halógeno, CF_3, OCF_3, CN, CH_2CF_3, CF_2CH_3, -alquilo C_{1-6} y O-alquilo C_{1-6}.

En otra realización, cada R^b se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en: CN, oxo, halógeno, –S(O)$_2$alquilo C_{1-6}, -alquilo C_{1-6}, -alquenilo C_{1-6}, -alquinilo C_{2-6}, -cicloalquilo C_{3-6}, -cicloheteroalquilo C_{2-6}, arilo, heteroarilo, –alquil C_{1-6}-arilo, –alquil

C_{1-6}-heteroarilo, –alquil C_{1-6}-cicloalquilo C_{3-6}, –alquil C_{1-6}-cicloheteroalquilo C_{2-6}, -OH, -$(CH_2)_q$-O-alquilo C_{1-6}, -$(CH_2)_q$-O-alquenilo C_{2-6}, -$(CH_2)_q$-O-alquinilo C_{2-6}, –$(CH_2)_q$-O-cicloalquilo C_{3-6}, –$(CH_2)_q$-O-cicloheteroalquilo C_{2-6}, –$(CH_2)_q$-O-arilo, –$(CH_2)_q$-O-heteroarilo, en donde cada R^b está sin sustituir o sustituido con uno a seis sustituyentes seleccionados entre halógeno, CF_3, OCF_3, CN, CH_2CF_3, CF_2CH_3, -alquilo C_{1-6} y -Oalquilo C_{1-6}.

En otra realización, cada R^b se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en: CN, oxo, halógeno, –S(O)$_2$alquilo C_{1-6}, -alquilo C_{1-6}, -alquenilo C_{1-6}, -alquinilo C_{2-6}, -cicloalquilo C_{3-6}, -cicloheteroalquilo C_{2-6}, arilo, heteroarilo, –alquil C_{1-6}-arilo, –alquil C_{1-6}-heteroarilo, –alquil C_{1-6}-cicloalquilo C_{3-6}, –alquil C_{1-6}-cicloheteroalquilo C_{2-6}, -OH, -O-alquilo C_{1-6}, -O-cicloalquilo C_{3-6} y -O-cicloheteroalquilo C_{2-6}, en donde cada R^b está sin sustituir o sustituido con uno a seis sustituyentes seleccionados entre halógeno, CF_3, OCF_3, CN, CH_2CF_3, CF_2CH_3, -alquilo C_{1-6} y -Oalquilo C_{1-6}.

En otra realización, cada R^b se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en: CN, oxo, halógeno, -S(O)$_2$alquilo C_{1-6}, -alquilo C_{1-6}, -alquenilo C_{1-6}, -alquinilo C_{2-6}, -cicloalquilo C_{3-6}, -cicloheteroalquilo C_{2-6}, arilo, heteroarilo, -OH, -O-alquilo C_{1-6}, -O-cicloalquilo C_{3-6} y -O-cicloheteroalquilo C_{2-6}, en donde cada R^b está sin sustituir o sustituido con uno a seis sustituyentes seleccionados entre halógeno, CF_3, OCF_3, CN, CH_2CF_3, CF_2CH_3, -alquilo C_{1-6} y -Oalquilo C_{1-6}.

En otra realización, cada R^b se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en: CN, halógeno, -alquilo C_{1-6}, -alquenilo C_{1-6}, -cicloalquilo C_{3-6}, -cicloheteroalquilo C_{2-6}, arilo, heteroarilo, -OH, -O-alquilo C_{1-6}, -O-cicloalquilo C_{3-6}, -O-cicloheteroalquilo C_{2-6}, en donde cada R^b está sin sustituir o sustituido con uno a seis sustituyentes seleccionados entre halógeno, CF_3, OCF_3, CN, CH_2CF_3, CF_2CH_3, -alquilo C_{1-6} y -Oalquilo C_{1-6}.

En otra realización, cada R^b se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en: CN, halógeno, -alquilo C_{1-6}, -alquenilo C_{1-6}, -cicloalquilo C_{3-6}, arilo, heteroarilo y -O-alquilo C_{1-6}, en donde cada R^b está sin sustituir o sustituido con uno a seis sustituyentes seleccionados entre halógeno, CF_3, OCF_3, CN, CH_2CF_3, CF_2CH_3, -alquilo C_{1-6} y O-alquilo

C_{1-6}.

En otra realización, cada R^b se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en: CN, halógeno-alquilo C_{1-6}, -alquenilo C_{1-6}, -cicloalquilo C_{3-6} y -Oalquilo C_{1-6}, en donde el alquilo, alquenilo y cicloalquilo está sin sustituir o sustituido con uno a seis sustituyentes seleccionados entre halógeno, CF_3, OCF_3, CN, CH_2CF_3, CF_2CH_3, -alquilo C_{1-6} y -Oalquilo C_{1-6}.

En otra realización, cada R^b se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en: halógeno, -alquilo C_{1-6}, -alquenilo C_{1-6}, -cicloalquilo C_{3-6} y -O-alquilo C_{1-6}, en donde cada R^b está sin sustituir o sustituido con uno a seis sustituyentes seleccionados entre halógeno, CF_3, OCF_3, CN, CH_2CF_3, CF_2CH_3, -alquilo C_{1-6} y -Oalquilo C_{1-6}. En una clase de esta realización, cada R^b se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en: halógeno, -alquilo C_{1-6}, -alquenilo C_{1-6}, -cicloalquilo C_{3-6} y -O-alquilo C_{1-6}, en donde cada alquilo, alquenilo y cicloalquilo está sin sustituir o sustituido con uno a seis sustituyentes seleccionados entre F, Cl, CF_3, OCF_3, CN, CH_2CF_3, CF_2CH_3, $-CH_3$ y $-OCH_3$. En otra clase de esta realización, cada R^b se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en: F, Cl, $-CH_3$, $-CF_3$, -CH2CF3, –CH(CH3)CF3, –CF2CH3, $=CH_2$, ciclopropilo, $-OCH_3$, $-OCF_3$, $-OCHF_2$, -OCH2CF3, en donde el ciclopropilo está sin sustituir o sustituido con uno a cinco sustituyentes seleccionados entre F, Cl, CF_3, OCF_3, CN, CH_2CF_3, CF_2CH_3, $-CH_3$ y O-CH_3. En otra clase de esta realización, cada R^b se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en: F, Cl, $-CH_3$, $-CF_3$, -CH2CF3, -CH(CH3)CF3, $=CH_2$, ciclopropilo, $-OCH_3$, $-OCHF_2$, -OCH2CF3, en donde el ciclopropilo está sin sustituir o sustituido con uno a cinco sustituyentes seleccionados entre F, Cl, CF_3, OCF_3, CN, CH_2CF_3, CF_2CH_3, $-CH_3$ y O-CH_3.

En otra realización, cada R^b se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en: halógeno y -alquilo C_{1-6}, en donde cada R^b está sin sustituir o sustituido con uno a seis sustituyentes seleccionados entre halógeno, CF_3, OCF_3, CN, CH_2CF_3, CF_2CH_3, -alquilo C_{1-6} y O-alquilo C_{1-6}. En una clase de esta realización, cada R^b se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en: halógeno y -alquilo C_{1-6}, en donde el alquilo está sin sustituir o sustituido con uno a seis sustituyentes seleccionados entre F, Cl, CF_3, OCF_3, CN, CH_2CF_3, CF_2CH_3, $-CH_3$ y $-OCH_3$. En otra clase de esta realización, cada R^b se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en: F, Cl, $-CH_3$, $-CF_3$, -CH2CF3, -CH(CH3)CF3

y -CF2CH3. En otra clase de esta realización, cada R^b se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en: F, Cl, $-CH_3$, $-CF_3$, -CH2CF3 y -CH(CH3)CF3.

En otra realización, cada R^b es halógeno. En una clase de esta realización, R^b es F o Cl. En otra clase de esta realización, R^b es F. En otra clase de esta realización, R^b es Cl.

En otra realización, cada R^b es -alquilo C_{1-6}, en donde el alquilo está sin sustituir o sustituido con uno a seis sustituyentes seleccionados entre F, Cl, CF_3, OCF_3, CN, CH_2CF_3, CF_2CH_3, $-CH_3$ y $-OCH_3$. En una clase de esta realización, R^b se selecciona entre: $-CH_3$, $-CF_3$, -CH2CF3, -CH(CH3)CF3 y -CF2CH3. En otra clase de esta realización, R^b se selecciona entre: $-CH_3$, $-CF_3$, -CH2CF3 y -CH(CH3)CF3. En otra clase de esta realización, R^b es $-CF_3$.

En una realización, R^c se selecciona entre: -alquilo C_{1-6}, OH, halógeno y -Oalquilo C_{1-6}, en donde el alquilo está sin sustituir o sustituido con uno a tres halógenos.

En otra realización, R^c se selecciona entre: -alquilo C_{1-6}, OH y halógeno, en donde el alquilo está sin sustituir o sustituido con uno a tres halógenos. En otra realización, R^c se selecciona entre: alquilo C_{1-6} y halógeno, en donde el alquilo está sin sustituir o sustituido con uno a tres halógenos. En una clase de esta realización, R^c es -alquilo C_{1-6}, en donde el alquilo está sin sustituir o sustituido con uno a tres halógenos. En otra clase de esta realización, R^c es halógeno.

En una realización, R^d se selecciona entre: -alquilo C_{1-6}, OH, halógeno y -Oalquilo C_{1-6}, en donde el alquilo está sin sustituir o sustituido con uno a tres halógenos. En otra realización, R^d se selecciona entre: -alquilo C_{1-6}, OH y halógeno, en donde el alquilo está sin sustituir o sustituido con uno a tres halógenos. En otra realización, R^d se selecciona entre: -alquilo C_{1-6} y halógeno, en donde el alquilo está sin sustituir o sustituido con uno a tres halógenos. En una clase de esta realización, R^d es $-C_{1-6}$alquilo o F. En otra realización, R^d es -alquilo C_{1-6}, en donde el alquilo está sin sustituir o sustituido con uno a tres halógenos. En otra realización, R^d es halógeno, en donde el alquilo está sin sustituir o sustituido con uno a tres halógenos. En una clase de esta realización, R^d es F.

En una realización, R^e se selecciona entre: hidrógeno y alquilo C_{1-6}. En otra realización, R^e es hidrógeno. En otra realización, R^e es alquilo C_{1-6}.

En una realización, R^f se selecciona entre: -alquilo C_{1-6}, OH, halógeno y -Oalquilo C_{1-}

6, en donde el alquilo está sin sustituir o sustituido con uno a tres halógenos. En otra realización, R^f se selecciona entre: -alquilo C_{1-6}, OH y halógeno, en donde el alquilo está sin sustituir o sustituido con uno a tres halógenos. En otra realización, R^f se selecciona entre: -alquilo C_{1-6} y halógeno, en donde el alquilo está sin sustituir o sustituido con uno a tres halógenos. En una clase de esta realización, R^f es -alquilo C_{1-6} o F. En otra realización, R^f es -alquilo C_{1-6}, en donde el alquilo está sin sustituir o sustituido con uno a tres halógenos. En otra realización, R^f es halógeno, en donde el alquilo está sin sustituir o sustituido con uno a tres halógenos. En una clase de esta realización, R^f es F.

En una realización, R^g se selecciona entre: -alquilo C_{1-6}, OH, halógeno y -Oalquilo C_{1-6}, en donde el alquilo está sin sustituir o sustituido con uno a tres halógenos. En otra realización, R^g se selecciona entre: -alquilo C_{1-6}, OH y halógeno, en donde el alquilo está sin sustituir o sustituido con uno a tres halógenos. En otra realización, R^g se selecciona entre: -alquilo C_{1-6} y halógeno, en donde el alquilo está sin sustituir o sustituido con uno a tres halógenos. En una clase de esta realización, R^g es -alquilo C_{1-6} o F. En otra realización, R^g es -alquilo C_{1-6}, en donde el alquilo está sin sustituir o sustituido con uno a tres halógenos. En otra realización, R^6 es halógeno. En una clase de esta realización, R^g es F.

En una realización, R^h se selecciona entre: hidrógeno, alquilo C_{1-6}, cicloalquilo C_{3-6}, arilo y heteroarilo. En otra realización, R^h se selecciona entre: hidrógeno, alquilo C_{1-6} y cicloalquilo C_{3-6}. En otra realización, R^h se selecciona entre: hidrógeno y alquilo C_{1-6}. En otra realización, R^h es hidrógeno. En otra realización, R^h es alquilo C_{1-6}.

En una realización, R^i se selecciona entre: hidrógeno, alquilo C_{1-6}, cicloalquilo C_{3-6}, arilo y heteroarilo. En otra realización, R^i se selecciona entre: hidrógeno, alquilo C_{1-6} y cicloalquilo C_{3-6}. En otra realización, R^i se selecciona entre: hidrógeno y alquilo C_{1-6}. En otra realización, R^i es hidrógeno. En otra realización, R^i es alquilo C_{1-6}.

En una realización, R^j se selecciona entre: hidrógeno, alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{3-6}, alquinilo C_{3-6}, cicloalquilo C_{3-6}, cicloheteroalquilo C_{2-5}, arilo y heteroarilo. En otra realización, R^j se selecciona entre: hidrógeno, alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{3-6}, alquinilo C_{3-6}, cicloalquilo C_{3-6} y cicloheteroalquilo C_{2-5}, En otra realización, R^j se selecciona entre: hidrógeno, alquilo C_{1-6},

cicloalquilo C_{3-6} y cicloheteroalquilo C_{2-5}. En otra realización, R^j se selecciona entre: hidrógeno y alquilo C_{1-6}. En otra realización, R^j es hidrógeno. En otra realización, R^j es alquilo C_{1-6}.

En una realización, R^k se selecciona entre: hidrógeno y alquilo C_{1-6}. En otra realización, R^k es hidrógeno. En otra realización, R^k es alquilo C_{1-6}.

En una realización, R^L se selecciona entre: hidrógeno, alquilo C_{1-6}, cicloalquilo C_{3-6}, arilo y heteroarilo. En otra realización, R^L se selecciona entre: hidrógeno, alquilo C_{1-6} y cicloalquilo C_{3-6}. En otra realización, R^L se selecciona entre: hidrógeno y alquilo C_{1-6}. En una clase de esta realización, R^L es hidrógeno. En otra clase de esta realización, R^L es alquilo C_{1-6}. En una realización, m es 0, 1 o 2. En otra realización, m es 0 o 1. En otra realización, m es 0 o 2. En otra realización, m es 0. En otra realización, m es 1. En otra realización, m es 2.

En una realización, n es 2, 3, 4, 5 o 6. En otra realización, n es 2, 3, 4 o 5. En otra realización, n es 2, 3 o 4. En otra realización, n es 2 o 3. En otra realización, n es 2 o 4. En otra realización, n es 2, 3, 4 o 5. En otra realización, n es 3. En otra realización, n es 4. En otra realización, n es 5. En otra realización, n es 6.

En una realización, p es 0, 1, 2 o 3. En otra realización, p es 0, 1 o 2. En otra realización, p es 0, 1 o 3. En otra realización, p es 1, 2 o 3. En otra realización, p es 1 o 2. En otra realización, p es 1 o 3. En otra realización, p es 0 o 1. En otra realización, p es 0 o 2. En otra realización, p es 0 o 3. En otra realización, p es 0. En otra realización, p es 1. En otra realización, p es 2. En otra realización, p es 3.

En una realización, q es 0, 1, 2 o 3. En otra realización, q es 0, 1 o 2. En otra realización, q es 0, 1 o 3. En otra realización, q es 1, 2 o 3. En otra realización, q es 1 o 2. En otra realización, q es 1 o 3. En otra realización, q es 0 o 1. En otra realización, q es 0 o 2. En otra realización, q es 0 o 3. En otra realización, q es 0. En otra realización, q es 1. En otra realización, q es 2. En otra realización, q es 3.

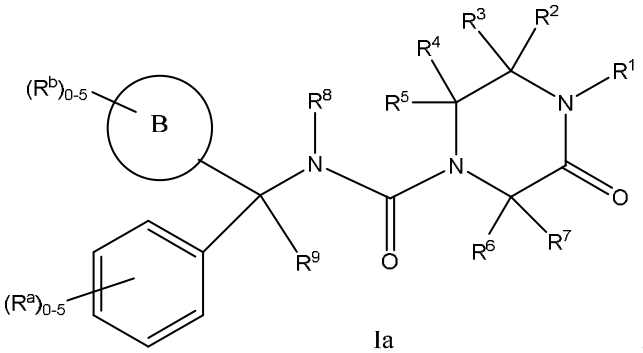
En una realización, r es 0, 1 o 2. En otra realización, r es 0 o 1. En otra realización, r es 0 o 2. En otra realización, r es 0. En otra realización, r es 1. En otra realización, r es 2.

En una realización, s es 0, 1, 2, 3, 4, 5 o 6. En otra realización, s es 0, 1, 2, 3, 4 o 5. En otra realización, s es 1, 2, 3, 4, 5 o 6. En otra realización, s es 1, 2, 3, 4 o 5. En otra realización, s es 0, 1, 2, 3 o 4. En otra realización, s es 1, 2, 3 o 4. En otra realización, s es 0, 1, 2 o 3. En otra realización, s es 1, 2 o 3. En otra realización, s es 0, 1 o 2. En otra realización, s es 1 o 2. En otra

realización, s es 0. En otra realización, s es 1. En otra realización, s es 2. En otra realización, s es 3. En otra realización, s es 4. En otra realización, s es 5. En otra realización, s es 6.

En una realización, t es 0, 1, 2, 3, 4, 5 o 6. En otra realización, t es 0, 1, 2, 3, 4 o 5. En otra realización, t es 1, 2, 3, 4, 5 o 6. En otra realización, t es 1, 2, 3, 4 o 5. En otra realización, t es 0, 1, 2, 3 o 4. En otra realización, t es 1, 2, 3 o 4. En otra realización, t es 0, 1, 2 o 3. En otra realización, t es 1, 2 o 3. En otra realización, t es 0, 1 o 2. En otra realización, t es 1 o 2. En otra realización, t es 0. En otra realización, t es 1. En otra realización, t es 2. En otra realización, t es 3. En otra realización, t es 4. En otra realización, t es 5. En otra realización, t es 6.

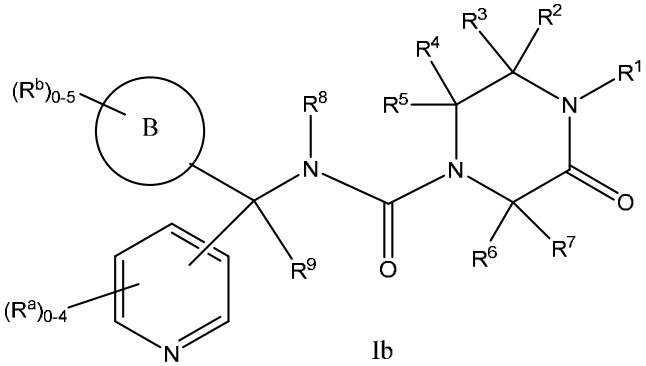
En otra realización, se proporcionan compuestos de fórmula estructural Ia:



Ia ;

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

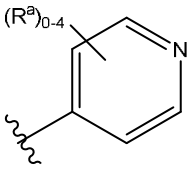
En otra realización, se proporcionan compuestos de fórmula estructural Ib:



Ib ;

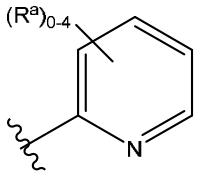
o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

En una clase de esta realización, el piridilo es:



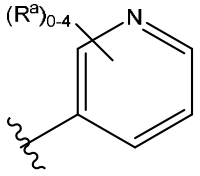
.

En otra clase de esta realización, el piridilo es:



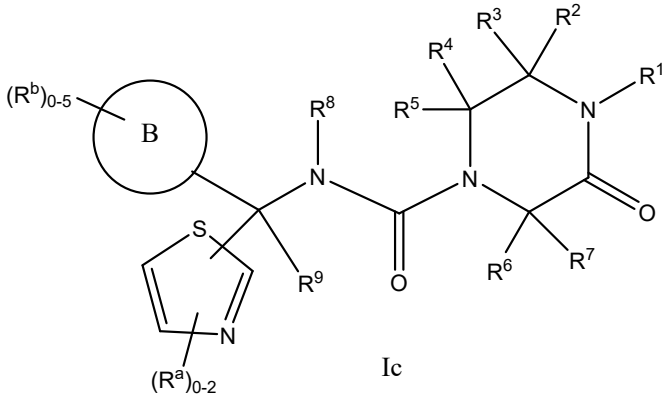
.

En otra clase de esta realización, el piridilo es:



.

En otra realización, se proporcionan compuestos de fórmula estructural Ic:

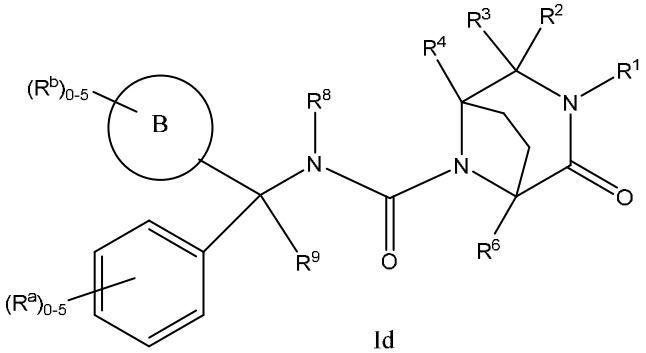


Ic

;

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

En otra realización, se proporcionan compuestos de fórmula estructural Id:

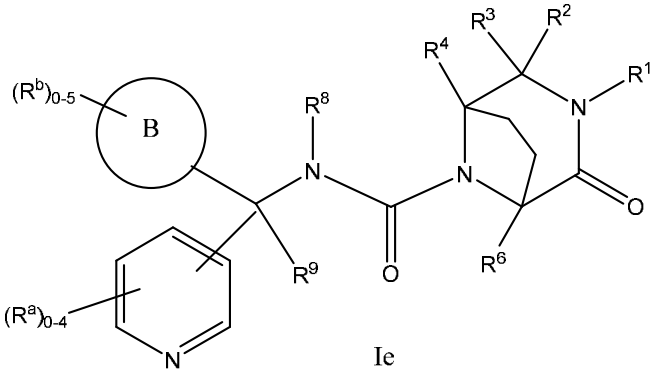


Id

;

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

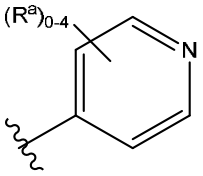
En otra realización, se proporcionan compuestos de fórmula estructural Ie:



Ie ;

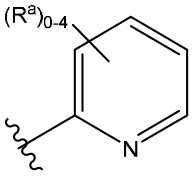
o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

En una clase de esta realización, el piridilo es:



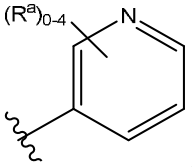
.

En otra clase de esta realización, el piridilo es:



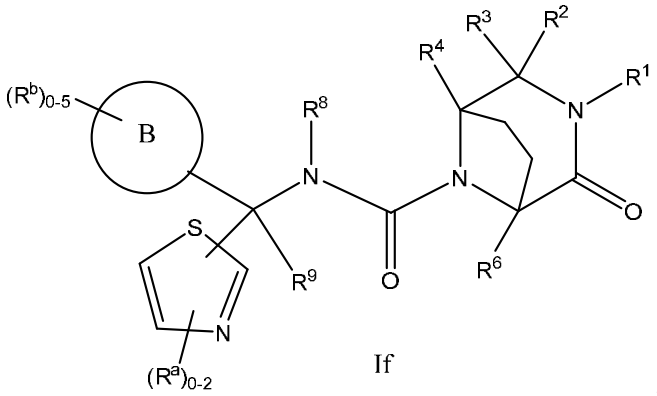
.

En otra clase de esta realización, el piridilo es:



.

En otra realización, se proporcionan compuestos de fórmula estructural If:



If ;

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

El compuesto de fórmula estructural I, incluye los compuestos de fórmulas estructurales

Ia, Ib, Ic, Id, Ie y If, y sales farmacéuticamente aceptables, hidratos y solvatos de los mismos.

Otra realización se refiere a compuestos de fórmula estructural I en donde:

A se selecciona entre el grupo que consiste en:

(1) arilo, y

(2) heteroarilo,

en donde el arilo y el heteroarilo están sin sustituir o sustituidos con uno a cinco sustituyentes seleccionados entre R^a;

B se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en:

(1) -cicloalquilo C_{3-12},

(2) -cicloheteroalquilo C_{2-11},

(3) -alquil C_{1-6}-cicloalquilo C_{3-12},

(4) -alquil C_{1-6}-cicloheteroalquilo C_{2-11},

(5) -alquil C_{1-6}-O-cicloalquilo C_{3-12}, y

(6) -alquil C_{1-6}-O-cicloheteroalquilo C_{2-11},

en donde el alquilo, el cicloalquilo y el cicloheteroalquilo están sin sustituir o sustituidos con uno a seis sustituyentes seleccionados entre R^b; y

R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, R^8, R^9, R^a, R^b, R^c, R^d, R^e, R^f, R^g, R^h, R^i, R^j, R^k, R^L, m, n, p, q, r, s y t son como se han definido anteriormente;

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

Otra realización se refiere a compuestos de fórmula estructural I en donde:

A se selecciona entre el grupo que consiste en:

(1) fenilo,

(2) piridina y

(3) tiazol,

en donde el fenilo, piridina y tiazol están sin sustituir o sustituidos con uno a cinco sustituyentes seleccionados entre R^a;

B se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en:

(1) ciclopropano,

(2) ciclobutano,

(3) ciclopentano,

(4) ciclohexano,

(5) biciclo[3.2.1]octano,

(6) biciclo[3.1.0]hexano,

(7) biciclo[2.2.2]octano,

(8) espiro[2.5]octano,

(9) biciclo[1.1.1]pentano,

(10) espiro[3.3]heptano,

(11) espiro[2.3]hexano, espiro[2.2]pentano

(12) piperidina,

(13) tetrahidropirano, y

(14) cromano,

en donde B está sin sustituir o sustituido con uno a seis sustituyentes seleccionados entre R^b;

R^1 se selecciona entre el grupo que consiste en:

(1) hidrógeno y

(2) -alquilo C_{1-6}, y

en donde cada alquilo está sin sustituir o sustituido con uno a cinco sustituyentes seleccionados entre R^c;

R^2 se selecciona entre el grupo que consiste en:

(1) hidrógeno,

(2) deuterio,

(3) -alquilo C_{1-6}, y

(4) -cicloalquilo C_{3-6},

en donde cada alquilo y cicloalquilo está sin sustituir o sustituido con uno a cinco sustituyentes seleccionados entre R^d;

R^3 se selecciona entre el grupo que consiste en:

(1) hidrógeno,

(2) deuterio,

(3) -alquilo C_{1-6}, y

(4) -cicloalquilo C_{3-6},

en donde cada alquilo y cicloalquilo está sin sustituir o sustituido con uno a cinco sustituyentes seleccionados entre R^d;

R^4 se selecciona entre el grupo que consiste en:

(1) hidrógeno,

(2) deuterio,

(3) -alquilo C_{1-6}, y

(4) -cicloalquilo C_{3-6},

en donde cada alquilo y cicloalquilo está sin sustituir o sustituido con uno a cinco sustituyentes seleccionados entre R^f;

R^5 se selecciona entre el grupo que consiste en:

(1) hidrógeno,

(2) deuterio,

(3) -alquilo C_{1-6}, y

(4) -cicloalquilo C_{3-6},

en donde el alquilo y el cicloalquilo está sin sustituir o sustituido con uno a cinco sustituyentes seleccionados entre R^f;

R^6 se selecciona entre el grupo que consiste en:

(1) hidrógeno,

(2) -alquilo C_{1-6}, y

(3) -cicloalquilo C_{3-6},

en donde el alquilo y el cicloalquilo está sin sustituir o sustituido con uno a cinco sustituyentes seleccionados entre R^g;

R^7 se selecciona entre el grupo que consiste en:

(1) hidrógeno,

(2) -alquilo C_{1-6}, y

(3) -cicloalquilo C_{3-6},

en donde el alquilo y el cicloalquilo está sin sustituir o sustituido con uno a cinco sustituyentes seleccionados entre R^g;

R^8 se selecciona entre el grupo que consiste en:

(1) hidrógeno y

(2) -alquilo C_{1-6},

en donde el alquilo está sin sustituir o sustituido con uno a cinco sustituyentes seleccionados entre halógeno;

R^9 se selecciona entre el grupo que consiste en:

(1) hidrógeno y

(2) -alquilo C_{1-6},

en donde el alquilo está sin sustituir o sustituido con uno a cinco sustituyentes seleccionados entre halógeno;

R^a se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en:

(1) CN,

(2) oxo,

(3) halógeno,

(4) -S(O)$_2$alquilo C_{1-6},

(5) -alquilo C_{1-6},

(6) -alquenilo C_{2-6},

(7) -cicloalquilo C_{3-6},

(8) -cicloheteroalquilo C_{2-6},

(9) arilo,

(10) heteroarilo,

(11) -OH,

(12) -O-alquilo C_{1-6},

(13) -O-cicloalquilo C_{3-6}, y

(14) -O-cicloheteroalquilo C_{2-6},

en donde cada R^a está sin sustituir o sustituido con uno a seis sustituyentes seleccionados entre halógeno, CF_3, OH, alquilo C_{1-6} y -Oalquilo C_{1-6}; y

cada R^b se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en:

(1) CN,

(2) oxo,

(3) halógeno,

(4) -S(O)$_2$alquilo C_{1-6},

(5) -alquilo C_{1-6},

(6) -alquenilo C_{1-6},

(7) -alquinilo C_{2-6},

(8) -cicloalquilo C_{3-6},

(9) -cicloheteroalquilo C_{2-6},

(10) arilo,

(11) heteroarilo,

(12) -OH,

(13) -O-alquilo C_{1-6},

(14) -O-cicloalquilo C_{3-6}, y

(15) -O-cicloheteroalquilo C_{2-6},

en donde cada R^b está sin sustituir o sustituido con uno a seis sustituyentes seleccionados entre halógeno, CF_3, OCF_3, CN, CH_2CF_3, CF_2CH_3, -alquilo C_{1-6} y -Oalquilo C_{1-6}; y

R^c, R^d, R^e, R^f, R^g, R^h, R^i, R^j, R^k, R^L, m, n, p, q, r, s y t son como se han definido anteriormente;

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

Otra realización se refiere a compuestos de fórmula estructural I en donde:

A se selecciona entre el grupo que consiste en:

(1) fenilo,

(2) piridina y

(3) tiazol,

en donde el fenilo, piridina y tiazol están sin sustituir o sustituidos con uno a cinco sustituyentes seleccionados entre R^a;

B se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en:

(1) ciclopropano,

(2) ciclobutano,

(3) ciclopentano,

(4) ciclohexano,

(5) biciclo[3.2.1]octano,

(6) biciclo[3.1.0]hexano,

(7) biciclo[2.2.2]octano,

(8) espiro[2.5]octano,

(9) biciclo[1.1.1]pentano,

(10) espiro[3.3]heptano,

(11) espiro[2.3]hexano,

(12) espiro[2.2]pentano

(13) piperidina, y

(14) tetrahidropirano,

en donde B está sin sustituir o sustituido con uno a seis sustituyentes seleccionados entre R^b;

R^1 se selecciona entre el grupo que consiste en:

(1) hidrógeno y

(2) -alquilo C_{1-6}, y

en donde cada alquilo está sin sustituir o sustituido con uno a cinco sustituyentes seleccionados entre R^c;

R^2 se selecciona entre el grupo que consiste en:

(1) hidrógeno,

(2) -alquilo C_{1-6}, y

(3) -cicloalquilo C_{3-6},

en donde cada alquilo y cicloalquilo está sin sustituir o sustituido con uno a cinco sustituyentes seleccionados entre R^d;

R^3 se selecciona entre el grupo que consiste en:

(1) hidrógeno,

(2) -alquilo C_{1-6}, y

(3) -cicloalquilo C_{3-6},

en donde cada alquilo y cicloalquilo está sin sustituir o sustituido con uno a cinco sustituyentes seleccionados entre R^d;

R^4 se selecciona entre el grupo que consiste en:

(1) hidrógeno,

(2) -alquilo C_{1-6}, y

(3) -cicloalquilo C_{3-6},

en donde cada alquilo y cicloalquilo está sin sustituir o sustituido con uno a cinco sustituyentes seleccionados entre R^f;

R^5 se selecciona entre el grupo que consiste en:

(1) hidrógeno,

(2) -alquilo C_{1-6}, y

(3) -cicloalquilo C_{3-6},

en donde el alquilo y el cicloalquilo está sin sustituir o sustituido con uno a cinco sustituyentes seleccionados entre R^f;

R^6 se selecciona entre el grupo que consiste en:

(1) hidrógeno,

(2) -alquilo C_{1-6}, y

(3) -cicloalquilo C_{3-6},

en donde el alquilo y el cicloalquilo está sin sustituir o sustituido con uno a cinco sustituyentes seleccionados entre R^g;

R^7 se selecciona entre el grupo que consiste en:

(1) hidrógeno,

(2) -alquilo C_{1-6}, y

(3) -cicloalquilo C_{3-6},

en donde el alquilo y el cicloalquilo está sin sustituir o sustituido con uno a cinco sustituyentes seleccionados entre R^g;

R^8 se selecciona entre el grupo que consiste en:

(1) hidrógeno y

(2) -alquilo C_{1-6},

en donde el alquilo está sin sustituir o sustituido con uno a cinco sustituyentes seleccionados entre halógeno;

R^9 se selecciona entre el grupo que consiste en:

(1) hidrógeno y

(2) -alquilo C_{1-6},

en donde el alquilo está sin sustituir o sustituido con uno a cinco sustituyentes seleccionados entre halógeno;

R^a se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en:

(1) CN,

(2) oxo,

(3) halógeno,

(4) -$S(O)_2$alquilo C_{1-6},

(5) -alquilo C_{1-6},

(6) -alquenilo C_{2-6},

(7) -cicloalquilo C_{3-6},

(8) -cicloheteroalquilo C_{2-6},

(9) arilo,

(10) heteroarilo,

(11) -OH,

(12) -O-alquilo C_{1-6},

(13) -O-cicloalquilo C_{3-6}, y

(14) -O-cicloheteroalquilo C_{2-6},

en donde cada R^a está sin sustituir o sustituido con uno a seis sustituyentes seleccionados entre halógeno, CF_3, OH, alquilo C_{1-6} y -Oalquilo C_{1-6};

cada R^b se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en:

(1) CN,

(2) oxo,

(3) halógeno,

(4) -S(O)$_2$alquilo C_{1-6},

(5) -alquilo C_{1-6},

(6) -alquenilo C_{1-6},

(7) -alquinilo C_{2-6},

(8) -cicloalquilo C_{3-6},

(9) -cicloheteroalquilo C_{2-6},

(10) arilo,

(11) heteroarilo,

(12) -OH,

(13) -O-alquilo C_{1-6},

(14) -O-cicloalquilo C_{3-6}, y

(15) -O-cicloheteroalquilo C_{2-6},

en donde cada R^b está sin sustituir o sustituido con uno a seis sustituyentes seleccionados entre halógeno, CF_3, OCF_3, CN, CH_2CF_3, CF_2CH_3, -alquilo C_{1-6} y -Oalquilo C_{1-6}; y

R^c, R^d, R^e, R^f, R^g, R^h, R^i, R^j, R^k, R^L, m, n, p, q, r, s y t son como se han definido anteriormente;

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

Otra realización se refiere a compuestos de fórmula estructural I en donde:

A se selecciona entre el grupo que consiste en:

(1) fenilo y

(2) piridina,

en donde el fenilo y la piridina están sin sustituir o sustituidos con uno a cuatro sustituyentes seleccionados entre R^a;

B se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en:

(1) -cicloalquilo C_{3-12}, y

(2) -cicloheteroalquilo C_{2-11},

en donde el cicloalquilo y el cicloheteroalquilo están sin sustituir o sustituidos con uno a seis sustituyentes seleccionados entre R^b;

R^1 es hidrógeno;

R^2, R^3, R^4 y R^5 son deuterio o hidrógeno;

R^6 y R^7 son CH_3 o hidrógeno;

R^8 y R^9 son hidrógeno;

cada R^a se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en:

(1) halógeno,

(2) -alquilo C_{1-6}, y

(3) -O-alquilo C_{1-6},

en donde cada R^a está sin sustituir o sustituido con uno a seis sustituyentes seleccionados entre halógeno, CF_3, OH, alquilo C_{1-6} y -Oalquilo C_{1-6};

cada R^b se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en:

(1) halógeno,

(2) -alquilo C_{1-6},

(3) -alquenilo C_{1-6},

(4) -cicloalquilo C_{3-6}, y

(5) -O-alquilo C_{1-6},

en donde cada R^b está sin sustituir o sustituido con uno a seis sustituyentes seleccionados entre halógeno, CF_3, OCF_3, CN, CH_2CF_3, CF_2CH_3, -alquilo C_{1-6} y -Oalquilo C_{1-6}; y

R^c, R^d, R^e, R^f, R^g, R^h, R^i, R^j, R^k, R^L, m, n, p, q, r, s y t son como se han definido anteriormente;

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

Otra realización se refiere a compuestos de fórmula estructural I en donde:

A se selecciona entre el grupo que consiste en:

(1) fenilo y

(2) piridina,

en donde el fenilo y la piridina están sin sustituir o sustituidos con uno a cuatro sustituyentes seleccionados entre R^a;

B se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en:

(1) -cicloalquilo C_{3-12}, y

(2) -cicloheteroalquilo C_{2-11},

en donde el cicloalquilo y el cicloheteroalquilo están sin sustituir o sustituidos con uno a seis sustituyentes seleccionados entre R^b;

R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, R^8 y R^9 son hidrógeno;

cada R^a se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en:

(1) halógeno,

(2) -alquilo C_{1-6}, y

(3) -O-alquilo C_{1-6},

en donde cada R^a está sin sustituir o sustituido con uno a seis sustituyentes seleccionados entre halógeno, CF_3, OH, alquilo C_{1-6} y -Oalquilo C_{1-6};

cada R^b se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en:

(1) halógeno,

(2) -alquilo C_{1-6},

(3) -alquenilo C_{1-6},

(4) -cicloalquilo C_{3-6}, y

(5) -O-alquilo C_{1-6},

en donde cada R^b está sin sustituir o sustituido con uno a seis sustituyentes seleccionados entre halógeno, CF_3, OCF_3, CN, CH_2CF_3, CF_2CH_3, -alquilo C_{1-6} y -Oalquilo C_{1-6}; y

R^c, R^d, R^e, R^f, R^g, R^h, R^i, R^j, R^k, R^L, m, n, p, q, r, s y t son como se han definido anteriormente;

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

Los siguientes compuestos son ejemplos ilustrativos, pero no limitantes, de los compuestos que son útiles como inhibidores de la actividad de los canales $Na_v1.8$:

(1) N-((R)-3-cloro-4-fluorofenil)(trans-4-(trifluorometil)ciclohexil)metil)-3-oxopiperazin-1-carboxamida;

(2) N-((S)-3-cloro-4-fluorofenil)(trans-4-(trifluorometil)ciclohexil)metil)-3-oxopiperazin-1-

carboxamida;

(3) N-((R)-(3-cloro-4-fluorofenil)(8,8-difluorobiciclo[3.2.1]octan-3-il)metil)-3-oxopiperazin-1-carboxamida;

(4) N-((S)-(3-cloro-4-fluorofenil)(8,8-difluorobiciclo[3.2.1]octan-3-il)metil)-3-oxopiperazin-1-carboxamida;

(5) (2R)-N-((R)-(3-cloro-4-fluorofenil)(8,8-difluorobiciclo[3.2.1]octan-3-il)metil)-2-metil-3-oxopiperazin-1-carboxamida;

(6) (2R)-N-((S)-(3-cloro-4-fluorofenil)(8,8-difluorobiciclo[3.2.1]octan-3-il)metil)-2-metil-3-oxopiperazin-1-carboxamida;

(7) N-((R)-(4-clorofenil)(trans-4-(trifluorometil)ciclohexil)metil)-3-oxopiperazin-1-carboxamida;

(8) N-((R)-(4-clorofenil)(trans-4-(trifluorometil)ciclohexil)metil)-3-oxopiperazin-1-carboxamida;

(9) N-((S)-(4-clorofenil)(trans-4-(trifluorometil)ciclohexil)metil)-3-oxopiperazin-1-carboxamida;

(10) (2R)-N-((R)-(3-cloro-4-fluorofenil)(trans-4-(trifluorometil)ciclohexil)metil)-2-metil-3-oxopiperazin-1-carboxamida;

(11) (2R)-N-((S)-(3-cloro-4-fluorofenil)(trans-4-(trifluorometil)ciclohexil)metil)-2-metil-3-oxopiperazin-1-carboxamida;

(12) (R)-2-metil-3-oxo-N-((R)-(trans-4-(trifluorometil)ciclohexil)(3,4,5-trifluorofenil)metil)piperazin-1-carboxamida;

(13) (R)-2-metil-3-oxo-N-((S)-(trans-4-(trifluorometil)ciclohexil)(3,4,5-trifluorofenil)metil)piperazin-1-carboxamida;

(14) (2R)-N-((R)-(3-cloro-4-fluorofenil)((1R,3s,5S)-6,6-difluorobiciclo[3.1.0]hexan-3-il)metil)-2-metil-3-oxopiperazin-1-carboxamida;

(15) (2R)-N-((S)-(3-cloro-4-fluorofenil)((1R,3s,5S)-6,6-difluorobiciclo[3.1.0]hexan-3-il)metil)-2-metil-3-oxopiperazin-1-carboxamida;

(16) (2R)-N-((R)-(3,4-difluorofenil)(trans-4-(trifluorometil)ciclohexil)metil)-2-metil-3-oxopiperazin-1-carboxamida;

(17) (2R)-N-((S)-(3,4-difluorofenil)(trans-4-(trifluorometil)ciclohexil)metil)-2-metil-3-oxopiperazin-1-carboxamida;

(18) (2R)-N-((R)-(3-cloro-2,4-difluorofenil)(trans-4-(trifluorometil)ciclohexil)metil)-2-metil-3-oxopiperazin-1-carboxamida;

(19) (2R)-N-((S)-(3-cloro-2,4-difluorofenil)(trans-4-(trifluorometil)ciclohexil)metil)-2-metil-3-oxopiperazin-1-carboxamida;

(20) N-((R)-(3-cloro-2,4-difluorofenil)(trans-4-(trifluorometil)ciclohexil)metil)-3-oxopiperazin-1-carboxamida;

(21) N-((S)-(3-cloro-2,4-difluorofenil)(trans-4-(trifluorometil)ciclohexil)metil)-3-oxopiperazin-1-carboxamida;

(22) (R)-N-((R)-(3-cloro-2,4-difluorofenil)((1R,3s,5S)-6,6-difluorobiciclo[3.1.0]hexan-3-il)metil)-2-metil-3-oxopiperazin-1-carboxamida;

(23) (R)-N-((S)-(3-cloro-2,4-difluorofenil)((1R,3s,5S)-6,6-difluorobiciclo[3.1.0]hexan-3-il)metil)-2-metil-3-oxopiperazin-1-carboxamida;

(24) N-((R)-(3-cloro-4-fluorofenil)(4-(trifluorometil)biciclo[2.2.2]octan-1-il)metil)-3-oxopiperazin-1-carboxamida;

(25) N-((S)-(3-cloro-4-fluorofenil)(4-(trifluorometil)biciclo[2.2.2]octan-1-il)metil)-3-oxopiperazin-1-carboxamida;

(26) (2R)-N-((R)-(3-cloro-2,4-difluorofenil)(4,4-difluorociclohexil)metil)-2-metil-3-oxopiperazin-1-carboxamida;

(27) (2R)-N-((S)-(3-cloro-2,4-difluorofenil)(4,4-difluorociclohexil)metil)-2-metil-3-oxopiperazin-1-carboxamida;

(28) (2R)-N-((R)-(3-cloro-4-fluorofenil)(4,4-difluorociclohexil)metil)-2-metil-3-oxopiperazin-1-carboxamida;

(29) (2R)-N-((S)-(3-cloro-4-fluorofenil)(4,4-difluorociclohexil)metil)-2-metil-3-oxopiperazin-1-carboxamida;

(30) (2R)-N-((R)-(3-cloro-4-fluorofenil)(1-(2,2,2-trifluoroetil)piperidin-4-il)metil)-2-metil-3-oxopiperazin-1-carboxamida;

(31) (2R)-N-((S)-(3-cloro-4-fluorofenil)(1-(2,2,2-trifluoroetil)piperidin-4-il)metil)-2-metil-3-oxopiperazin-1-carboxamida;

(32) (2R)-N-((R)-(4-clorofenil)(1-(2,2,2-trifluoroetil)piperidin-4-il)metil)-2-metil-3-oxopiperazin-1-carboxamida;

(33) (2R)-N-((S)-(4-clorofenil)(1-(2,2,2-trifluoroetil)piperidin-4-il)metil)-2-metil-3-oxopiperazin-1-carboxamida;

(34) N-((R)-(3-cloro-4-fluorofenil)(1-(2,2,2-trifluoroetil)piperidin-4-il)metil)-3-oxopiperazin-1-carboxamida;

(35) N-((S)-(3-cloro-4-fluorofenil)(1-(2,2,2-trifluoroetil)piperidin-4-il)metil)-3-oxopiperazin-

1-carboxamida;

(36) (2R)-N-((R)-(3-cloro-4-fluorofenil)(1-(R)-(1,1,1-trifluoropropan-2-il)piperidin-4-il)metil)-3-oxopiperazin-1-carboxamida;

(37) (2R)-N-((R)-(3-cloro-4-fluorofenil)(1-(S)-(1,1,1-trifluoropropan-2-il)piperidin-4-il)metil)-3-oxopiperazin-1-carboxamida;

(38) (2R)-N-((S)-(3-cloro-4-fluorofenil)(1-(R)-(1,1,1-trifluoropropan-2-il)piperidin-4-il)metil)-3-oxopiperazin-1-carboxamida;

(39) (2R)-N-((S)-(3-cloro-4-fluorofenil)(1-(S)-(1,1,1-trifluoropropan-2-il)piperidin-4-il)metil)-3-oxopiperazin-1-carboxamida;

(40) (2R)-N-((R)-(3-cloro-4-fluorofenil)(trans-1,1-difluoroespiro[2.5]octan-6-il)metil)-2-metil-3-oxopiperazin-1-carboxamida;

(41) (2R)-N-((S)-(3-cloro-4-fluorofenil)(trans-1,1-difluoroespiro[2.5]octan-6-il)metil)-2-metil-3-oxopiperazin-1-carboxamida;

(42) (2R)-N-((R)-(3-cloro-4-fluorofenil)(cis-1,1-difluoroespiro[2.5]octan-6-il)metil)-2-metil-3-oxopiperazin-1-carboxamida;

(43) (2R)-N-((S)-(3-cloro-4-fluorofenil)(cis-1,1-difluoroespiro[2.5]octan-6-il)metil)-2-metil-3-oxopiperazin-1-carboxamida;

(44) (R)-N-((S)-(3-cloro-2,4-difluorofenil)(trans-3-(trifluorometil)ciclobutil)metil)-2-metil-3-oxopiperazin-1-carboxamida;

(45) (R)-N-((R)-(3-cloro-2,4-difluorofenil)(trans-3-(trifluorometil)ciclobutil)metil)-2-metil-3-oxopiperazin-1-carboxamida;

(46) (R)-N-((S)-(3-cloro-2,4-difluorofenil)(cis-3-(trifluorometil)ciclobutil)metil)-2-metil-3-oxopiperazin-1-carboxamida;

(47) (R)-N-((R)-(3-cloro-2,4-difluorofenil)(cis-3-(trifluorometil)ciclobutil)metil)-2-metil-3-oxopiperazin-1-carboxamida;

(48) (2R)-N-((R)-(3-cloro-2,4-difluorofenil)(trans-3-ciclopropilciclobutil)metil)-2-metil-3-oxopiperazin-1-carboxamida;

(49) (2R)-N-((R)-(3-cloro-2,4-difluorofenil)(cis-3-ciclopropilciclobutil)metil)-2-metil-3-oxopiperazin-1-carboxamida;

(50) (2R)-N-((S)-(3-cloro-2,4-difluorofenil)(trans-3-ciclopropilciclobutil)metil)-2-metil-3-oxopiperazin-1-carboxamida;

(51) (2R)-N-((S)-(3-cloro-2,4-difluorofenil)(cis-3-ciclopropilciclobutil)metil)-2-metil-3-oxopiperazin-1-carboxamida;

(52) (2R)-N-((R)-(3-cloro-2,4-difluorofenil)(trans-1,1-difluoroespiro[2.3]hexan-5-il)metil)-2-metil-3-oxopiperazin-1-carboxamida;

(53) (2R)-N-((R)-(3-cloro-2,4-difluorofenil)(cis-1,1-difluoroespiro[2.3]hexan-5-il)metil)-2-metil-3-oxopiperazin-1-carboxamida;

(54) (2R)-N-((S)-(3-cloro-2,4-difluorofenil)(trans-1,1-difluoroespiro[2.3]hexan-5-il)metil)-2-metil-3-oxopiperazin-1-carboxamida;

(55) (2R)-N-((S)-(3-cloro-2,4-difluorofenil)(cis-1,1-difluoroespiro[2.3]hexan-5-il)metil)-2-metil-3-oxopiperazin-1-carboxamida;

(56) (2R)-N-((R)-(3-cloro-2,4-difluorofenil)(6,6-difluoroespiro[3.3]heptan-2-il)metil)-2-metil-3-oxopiperazin-1-carboxamida;

(57) 2R)-N-((S)-(3-cloro-2,4-difluorofenil)(6,6-difluoroespiro[3.3]heptan-2-il)metil)-2-metil-3-oxopiperazin-1-carboxamida;

(58) (2R)-N-((R)-(3-cloro-2,4-difluorofenil)(3,3-difluorociclobutil)metil)-2-metil-3-oxopiperazin-1-carboxamida;

(59) (2R)-N-((S)-(3-cloro-2,4-difluorofenil)(3,3-difluorociclobutil)metil)-2-metil-3-oxopiperazin-1-carboxamida;

(60) (2R)-N-((R)-(3-cloro-2,4-difluorofenil)(3-metilenociclobutil)metil)-2-metil-3-oxopiperazin-1-carboxamida;

(61) (2R)-N-((S)-(3-cloro-2,4-difluorofenil)(3-metilenociclobutil)metil)-2-metil-3-oxopiperazin-1-carboxamida;

(62) N-((S)-(3-cloro-2,4-difluorofenil)(trans-3-(trifluorometil)ciclobutil)metil)-3-oxopiperazin-1-carboxamida;

(63) (R)-N-((S)-(3-cloro-2,4-difluorofenil)(trans-3-(trifluorometil)ciclobutil)metil)-2-ciclopropil-3-oxopiperazin-1-carboxamida;

(64) (S)-N-((S)-(3-cloro-2,4-difluorofenil)(trans-3-(trifluorometil)ciclobutil)metil)-2-ciclopropil-3-oxopiperazin-1-carboxamida;

(65) (2R)-N-((R)-(3-cloro-2,4-difluorofenil)(espiro[2.3]hexan-5-il)metil)-2-metil-3-oxopiperazin-1-carboxamida;

(66) (2R)-N-((S)(3-cloro-2,4-difluorofenil)(espiro[2.3]hexan-5-il)metil)-2-metil-3-oxopiperazin-1-carboxamida;

(67) (2R)-N-((R)-(3-cloro-2,4-difluorofenil)(trans-3-(difluorometil)ciclobutil)metil)-2-metil-3-oxopiperazin-1-carboxamida;

(68) (2R)-N-((S)-(3-cloro-2,4-difluorofenil)(trans-3-(difluorometil)ciclobutil)metil)-2-metil-3-

oxopiperazin-1-carboxamida;

(69) (2R)-N-((R)-(3-cloro-2,4-difluorofenil)(3-(trifluorometil)biciclo[1.1.1]pentan-1il)metil)-2-metil-3-oxopiperazin-1-carboxamida;

(70) (2R)-N-((S)-(3-cloro-2,4-difluorofenil)(3-(trifluorometil)biciclo[1.1.1]pentan-1-il)metil)-2-metil-3-oxopiperazin-1-carboxamida;

(71) (2R)-N-((R)-(3-cloro-2,4-difluorofenil)(3,3-dimetilciclobutil)metil)-2-metil-3-oxopiperazin-1-carboxamida;

(72) (2R)-N-((S)-(3-cloro-2,4-difluorofenil)(3,3-dimetilciclobutil)metil)-2-metil-3-oxopiperazin-1-carboxamida;

(73) N-((R)-(3-cloro-2,4-difluorofenil)(3,3-dimetilciclobutil)metil)-3-oxopiperazin-1-carboxamida;

(74) N-((S)-(3-cloro-2,4-difluorofenil)(3,3-dimetilciclobutil)metil)-3-oxopiperazin-1-carboxamida;

(75) (2R)-N-((R)-(3,3-dimetilciclobutil)(6-(trifluorometil)piridin-3-il)metil)-2-metil-3-oxopiperazin-1-carboxamida;

(76) (2R)-N-((S)-(3,3-dimetilciclobutil)(6-(trifluorometil)piridin-3-il)metil)-2-metil-3-oxopiperazin-1-carboxamida;

(77) N-((R)-(3-cloro-4-fluorofenil)(3-(trifluorometil)biciclo[1.1.1]pentan-1-il)metil)-3-oxopiperazin-1-carboxamida;

(78) N-((S)-(3-cloro-4-fluorofenil)(3-(trifluorometil)biciclo[1.1.1]pentan-1-il)metil)-3-oxopiperazin-1-carboxamida;

(79) (2R)-N-((R)-(3-cloro-4-fluorofenil)(3-(trifluorometil)biciclo[1.1.1]pentan-1-il)metil)-2-metil-3-oxopiperazin-1-carboxamida;

(80) (2R)-N-((S)-(3-cloro-4-fluorofenil)(3-(trifluorometil)biciclo[1.1.1]pentan-1-il)metil)-2-metil-3-oxopiperazin-1-carboxamida;

(81) (2R)-N-((R)-(4-fluoro-3-metilfenil)(trans-4-(trifluorometil)ciclohexil)metil)-2-metil-3-oxopiperazin-1-carboxamida;

(82) (2R)-N-((S)-(4-fluoro-3-metilfenil)(trans-4-(trifluorometil)ciclohexil)metil)-2-metil-3-oxopiperazin-1-carboxamida;

(83) (2R)-N-((R)-(4-fluoro-3-metilfenil)(cis-4-(trifluorometil)ciclohexil)metil)-2-metil-3-oxopiperazin-1-carboxamida;

(84) (2R)-N-((S)-(4-fluoro-3-metilfenil)(cis-4-(trifluorometil)ciclohexil)metil)-2-metil-3-oxopiperazin-1-carboxamida;

(85) (2R)-N-((R)-(4-cloro-3-(difluorometil)fenil)(cis-4-(trifluorometil)ciclohexil)metil)-2-metil-3-oxopiperazin-1-carboxamida;

(86) (2R)-N-((R)-(4-cloro-3-(difluorometil)fenil)(trans-4-(trifluorometil)ciclohexil)metil)-2-metil-3-oxopiperazin-1-carboxamida;

(87) (2R)-N-((S)-(4-cloro-3-(difluorometil)fenil)(cis-4-(trifluorometil)ciclohexil)metil)-2-metil-3-oxopiperazin-1-carboxamida;

(88) (2R)-N-((S)-(4-cloro-3-(difluorometil)fenil)(trans-4-(trifluorometil)ciclohexil)metil)-2-metil-3-oxopiperazin-1-carboxamida;

(89) (2R)-N-((R)-(3-cloro-4-fluorofenil)(trans-3-(difluorometoxi)ciclobutil)metil)-2-metil-3-oxopiperazin-1-carboxamida;

(90) (2R)-N-((R)-(3-cloro-4-fluorofenil)(cis-3-(difluorometoxi)ciclobutil)metil)-2-metil-3-oxopiperazin-1-carboxamida;

(91) (2R)-N-((S)-(3-cloro-4-fluorofenil)(cis-3-(difluorometoxi)ciclobutil)metil)-2-metil-3-oxopiperazin-1-carboxamida;

(92) (2R)-N-((S)-(3-cloro-4-fluorofenil)(trans-3-(difluorometoxi)ciclobutil)metil)-2-metil-3-oxopiperazin-1-carboxamida;

(93) (2R)-N-((R)-(3-cloro-2,4-difluorofenil)(trans-3-(difluorometoxi)ciclobutil)metil)-2-metil-3-oxopiperazin-1-carboxamida;

(94) (2R)-N-((R)-(3-cloro-2,4-difluorofenil)(cis-3-(difluorometoxi)ciclobutil)metil)-2-metil-3-oxopiperazin-1-carboxamida;

(95) (2R)-N-((S)-(3-cloro-2,4-difluorofenil)(cis-3-(difluorometoxi)ciclobutil)metil)-2-metil-3-oxopiperazin-1-carboxamida;

(96) (2R)-N-((S)-(3-cloro-2,4-difluorofenil)(trans-3-(difluorometoxi)ciclobutil)metil)-2-metil-3-oxopiperazin-1-carboxamida;

(97) (2R)-N-((R)-(3-cloro-2,4-difluorofenil)(trans-3-metoxiciclobutil)metil)-2-metil-3-oxopiperazin-1-carboxamida;

(98) (2R)-N-((R)-(3-cloro-2,4-difluorofenil)(cis-3-metoxiciclobutil)metil)-2-metil-3-oxopiperazin-1-carboxamida;

(99) (2R)-N-((S)-(3-cloro-2,4-difluorofenil)(cis-3-metoxiciclobutil)metil)-2-metil-3-oxopiperazin-1-carboxamida;

(100) (2R)-N-((S)-(3-cloro-2,4-difluorofenil)(trans-3-metoxiciclobutil)metil)-2-metil-3-oxopiperazin-1-carboxamida;

(101) (2R)-N-((R)-(3-cloro-2,4-difluorofenil)((R)-espiro[2.2]pentan-1-il)metil)-2-metil-3-

oxopiperazin-1-carboxamida;

(102) (2R)-N-((R)-(3-cloro-2,4-difluorofenil)((S)-espiro[2.2]pentan-1-il)metil)-2-metil-3-oxopiperazin-1-carboxamida;

(103) (2R)-N-((S)-(3-cloro-2,4-difluorofenil)(R)-espiro[2.2]pentan-1-il)metil)-2-metil-3-oxopiperazin-1-carboxamida;

(104) (2R)-N-((S)-(3-cloro-2,4-difluorofenil)((S)-espiro[2.2]pentan-1-il)metil)-2-metil-3-oxopiperazin-1-carboxamida;

(105) (2R)-N-((R)-(3-cloro-2,4-difluorofenil)((R)-3,3-difluorociclopentil)metil)-2-metil-3-oxopiperazin-1-carboxamida;

(106) (2R)-N-((R)-(3-cloro-2,4-difluorofenil)((S)-3,3-difluorociclopentil)metil)-2-metil-3-oxopiperazin-1-carboxamida;

(107) (2R)-N-((S)-(3-cloro-2,4-difluorofenil)((R)-(3,3-difluorociclopentil)metil)-2-metil-3-oxopiperazin-1-carboxamida;

(108) (2R)-N-((S)-(3-cloro-2,4-difluorofenil)((S)-3,3-difluorociclopentil)metil)-2-metil-3-oxopiperazin-1-carboxamida;

(109) (2R)-N-((R)-(3-cloro-4-fluorofenil)(trans-3-(trifluorometil)ciclobutil)metil)-2-metil-3-oxopiperazin-1-carboxamida;

(110) (2R)-N-((R)-(3-cloro-4-fluorofenil)(cis-3-(trifluorometil)ciclobutil)metil)-2-metil-3-oxopiperazin-1-carboxamida;

(111) (2R)-N-((S)-(3-cloro-4-fluorofenil)(trans-3-(trifluorometil)ciclobutil)metil)-2-metil-3-oxopiperazin-1-carboxamida;

(112) (2R)-N-((S)-(3-cloro-4-fluorofenil)(cis-3-(trifluorometil)ciclobutil)metil)-2-metil-3-oxopiperazin-1-carboxamida;

(113) (2R)-N-((R)-(3-cloro-4-fluorofenil)(cis-3-(2,2,2-trifluoroetoxi)ciclobutil)-metil)-2-metil-3-oxopiperazin-1-carboxamida;

(114) (2R)-N-((S)-(3-cloro-4-fluorofenil)(cis-3-(2,2,2-trifluoroetoxi)ciclobutil)-metil)-2-metil-3-oxopiperazin-1-carboxamida;

(115) (2R)-N-((R)-(3-cloro-4-fluorofenil)(trans-3-(2,2,2-trifluoroetoxi)ciclobutil)-metil)-2-metil-3-oxopiperazin-1-carboxamida;

(116) (2R)-N-((S)-(3-cloro-4-fluorofenil)(trans-3-(2,2,2-trifluoroetoxi)ciclobutil)-metil)-2-metil-3-oxopiperazin-1-carboxamida;

(117) N-((R)-(5-cloro-6-(trifluorometil)piridin-2-il)(trans-4-(trifluorometil)ciclohexil)metil)-3-oxopiperazin-1-carboxamida;

(118) N-((S)-(5-cloro-6-(trifluorometil)piridin-2-il)(trans-4-(trifluorometil)ciclo-hexil)metil)-3-oxopiperazin-1-carboxamida;

(119) (2R)-N-((R)-(5-cloro-6-(trifluorometil)piridin-2-il)(4,4-difluorociclohexil)-metil)-2-metil-3-oxopiperazin-1-carboxamida;

(120) (2R)-N-((S)-(5-cloro-6-(trifluorometil)piridin-2-il)(4,4-difluorociclohexil)-metil)-2-metil-3-oxopiperazin-1-carboxamida;

(121) (2R)-N-((R o S)-(5-cloro-6-(trifluorometil)piridin-2-il)(cis-3-(trifluorometil)-ciclobutil)metil)-2-metil-3-oxopiperazin-1-carboxamida;

(122) (2R)-N-((R o S)-(5-cloro-6-(trifluorometil)piridin-2-il)(trans-3-(trifluorometil)-ciclobutil)metil)-2-metil-3-oxopiperazin-1-carboxamida;

(123) (2R)-N-((S o R)-(5-cloro-6-(trifluorometil)piridin-2-il)(trans-3-(trifluorometil)-ciclobutil)metil)-2-metil-3-oxopiperazin-1-carboxamida;

(124) (2R)-N-((S o R)-(5-cloro-6-(trifluorometil)piridin-2-il)(cis-3-(trifluorometil)-ciclobutil)metil)-2-metil-3-oxopiperazin-1-carboxamida;

(125) (2R)-N-((R o S)-1-(3-cloro-4-fluorofenil)-1-(cis-3-(trifluorometil)ciclobutil)etil)-2-metil-3-oxopiperazin-1-carboxamida;

(126) (2R)-N-((R o S)-1-(3-cloro-4-fluorofenil)-1-(trans-3-(trifluorometil)ciclobutil)-etil)-2-metil-3-oxopiperazin-1-carboxamida;

(127) (2R)-N-((S o R)-1-(3-cloro-4-fluorofenil)-1-(cis-3-(trifluorometil)ciclobutil)-etil)-2-metil-3-oxopiperazin-1-carboxamida;

(128) (2R)-N-((S o R)-1-(3-cloro-4-fluorofenil)-1-(trans-3-(trifluorometil)ciclobutil)-etil)-2-metil-3-oxopiperazin-1-carboxamida;

(129) (2R)-N-((R)-(3-fluoro-4-(trifluorometoxi)fenil)(trans-3-(trifluorometil)ciclo-butil)metil)-2-metil-3-oxopiperazin-1-carboxamida;

(130) (2R)-N-((S)-(3-fluoro-4-(trifluorometoxi)fenil)(trans-3-(trifluorometil)ciclo-butil)metil)-2-metil-3-oxopiperazin-1-carboxamida;

(131) ((2R)-N-((R)-(2-fluoro-4-(trifluorometoxi)fenil)(trans-3-(trifluorometil)ciclo-butil)-metil)-2-metil-3-oxopiperazin-1-carboxamida;

(132) (2R)-N-((S)-(2-fluoro-4-(trifluorometoxi)fenil)(trans-3-(trifluorometil)ciclo-butil)metil)-2-metil-3-oxopiperazin-1-carboxamida;

(133) (2R)-N-((R)-(4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)(trans-3-(trifluorometil)ciclo-butil)metil)-2-metil-3-oxopiperazin-1-carboxamida;

(134) (2R)-N-((S)-(4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)(trans-3-(trifluorometil)-ciclo-butil)metil)-2-

metil-3-oxopiperazin-1-carboxamida;

(135) N-((R)-(4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)(trans-3-(trifluorometil)ciclobutil)-metil)-3-oxopiperazin-1-carboxamida;

(136) N-((S)-(4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)(trans-3-(trifluorometil)ciclobutil)-metil)-3-oxopiperazin-1-carboxamida;

(137) (2R)-N-((R)-(3-cloro-2-fluorofenil)(trans-3-(trifluorometil)ciclobutil)metil)-2-metil-3-oxopiperazin-1-carboxamida;

(138) (2R)-N-((S)-(3-cloro-2-fluorofenil)(trans-3-(trifluorometil)ciclobutil)metil)-2-metil-3-oxopiperazin-1-carboxamida;

(139) (2R)-N-((R)-(3-cloro-4-(trifluorometoxi)fenil)(3-(trifluorometil)ciclobutil)-metil)-2-metil-3-oxopiperazin-1-carboxamida;

(140) (2R)-N-((S)-(3-cloro-4-(trifluorometoxi)fenil)(3-(trifluorometil)ciclobutil)-metil)-2-metil-3-oxopiperazin-1-carboxamida;

(141) (2R)-2-metil-3-oxo-N-((trans-4-(trifluorometil)ciclohexil)((R)-2-(trifluoro-metil)tiazol-4-il)metil)piperazin-1-carboxamida;

(142) (2R)-2-metil-3-oxo-N-((trans-4-(trifluorometil)ciclohexil)((S)-2-(trifluoro-metil)tiazol-4-il)metil)piperazin-1-carboxamida;

(143) (2R)-N-((R)-(3-cloro-2,4-difluorofenil)((3R,6R)-6-(trifluorometil)tetrahidro-2H-piran-3-il)metil)-2-metil-3-oxopiperazin-1-carboxamida;

(144) (2R)-N-((R)-(3-cloro-2,4-difluorofenil)((3S,6S)-6-(trifluorometil)tetrahidro-2H-piran-3-il)metil)-2-metil-3-oxopiperazin-1-carboxamida;

(145) (2R)-N-((S)-(3-cloro-2,4-difluorofenil)((3R,6R)-6-(trifluorometil)tetrahidro-2H-piran-3-il)metil)-2-metil-3-oxopiperazin-1-carboxamida;

(146) (2R)-N-((S)-(3-cloro-2,4-difluorofenil)((3S,6S)-6-(trifluorometil)tetrahidro-2H-piran-3-il)metil)-2-metil-3-oxopiperazin-1-carboxamida;

(147) (2R)-N-(R)-(3-cloro-2,4-difluorofenil)(trans-2-(trifluorometil)ciclopropil)-metil)-2-metil-3-oxopiperazin-1-carboxamida;

(148) (2R)-N-(R)-(3-cloro-2,4-difluorofenil)(trans-2-(trifluorometil)ciclopropil)-metil)-2-metil-3-oxopiperazin-1-carboxamida;

(149) (2R)-N-(S)-(3-cloro-2,4-difluorofenil)(trans-2-(trifluorometil)ciclopropil)-metil)-2-metil-3-oxopiperazin-1-carboxamida;

(150) (2R)-N-(S)-(3-cloro-2,4-difluorofenil)(trans-2-(trifluorometil)ciclopropil)-metil)-2-metil-3-oxopiperazin-1-carboxamida;

(151) (2R)-N-((R o S)-(3-cloro-2,4-difluorofenil)(cis-3-(trifluorometil)ciclopentil)-metil)-2-metil-3-oxopiperazin-1-carboxamida;

(152) (2R)-N-((R o S)-(3-cloro-2,4-difluorofenil)(cis-3-(trifluorometil)ciclopentil)-metil)-2-metil-3-oxopiperazin-1-carboxamida;

(153) (2R)-N-((R o S)-(3-cloro-2,4-difluorofenil)(trans-3-(trifluorometil)ciclopentil)-metil)-2-metil-3-oxopiperazin-1-carboxamida; y

(154) (2R)-N-((R o S)-(3-cloro-2,4-difluorofenil)(trans-3-(trifluorometil)ciclopentil)-metil)-2-metil-3-oxopiperazin-1-carboxamida;

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

Los siguientes compuestos son ejemplos ilustrativos, pero no limitantes, de los compuestos que son útiles como inhibidores de la actividad de los canales $Na_v1.8$:

(1) (R)-N-((S)-(3-cloro-2,4-difluorofenil)((1r,3S)-3-(trifluorometil)ciclobutil)-metil)-2-metil-3-oxopiperazin-5,5,6,6-d4-1-carboxamida;

(2) (S)-N-((S)-(3-cloro-2,4-difluorofenil)((1r,3S)-3-(trifluorometil)ciclobutil)-metil)-2-metil-3-oxopiperazin-5,5,6,6-d4-1-carboxamida;

(3) (2R)-N-((1(R o S))-(4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)-*trans*-(6-(trifluorometil)-tetrahidro-2H-piran-3-il)metil)-2-metil-3-oxopiperazin-1-carboxamida;

(4) (2R)-N-((1(R o S))-(4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)-*trans*-(6-(trifluorometil)-tetrahidro-2H-piran-3-il)metil)-2-metil-3-oxopiperazin-1-carboxamida;

(5) (S)-N-((S)-(3-cloro-2,4-difluorofenil)((1r,3S)-3-(trifluorometil)ciclobutil)-metil)-2-(fluorometil)-3-oxopiperazin-2-d-1-carboxamida;

(6) (R)-N-((R)-(3-cloro-2,4-difluorofenil)((R)-croman-3-il)metil)-2-metil-3-oxopiperazin-1-carboxamida; s

(7) (R)-N-((S)-(3-cloro-2,4-difluorofenil)((R)-croman-3-il)metil)-2-metil-3-oxopiperazin-1-carboxamida;

(8) (R)-N-((R)-(3-cloro-2,4-difluorofenil)((S)-croman-3-il)metil)-2-metil-3-oxopiperazin-1-carboxamida;

(9) (R)-N-((S)-(3-cloro-2,4-difluorofenil)((S)-croman-3-il)metil)-2-metil-3-oxopiperazin-1-carboxamida;

(10) (R)-N-((S)-(3-cloro-2,4-difluorofenil)((1r,3S)-3-(trifluorometil)ciclobutil)-metil)-3-oxo-2-(trifluorometil)piperazin-1-carboxamida;

(11) (S)-N-((S)-(3-cloro-2,4-difluorofenil)((1r,3S)-3-(trifluorometil)ciclobutil)-metil)-3-oxo-2-(trifluorometil)piperazin-1-carboxamida; y

(12) (R)-N-((S)-(3-cloro-2,4-difluorofenil)((1r,3S)-3-(trifluorometil)ciclobutil)-metil)-2-(hidroximetil)-3-oxopiperazin-1-carboxamida;

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

Los siguientes compuestos son ejemplos ilustrativos, pero no limitantes, de los compuestos que son útiles como inhibidores de la actividad de los canales $Na_v1.8$:

(1) N-((R)-3-cloro-4-fluorofenil)(trans-4-(trifluorometil)ciclohexil)metil)-3-oxopiperazin-1-carboxamida;

(2) N-((S)-3-cloro-4-fluorofenil)(trans-4-(trifluorometil)ciclohexil)metil)-3-oxopiperazin-1-carboxamida;

(3) (R)-N-((S)-(3-cloro-2,4-difluorofenil)(trans-3-(trifluorometil)ciclobutil)metil)-2-metil-3-oxopiperazin-1-carboxamida;

(4) (R)-N-((R)-(3-cloro-2,4-difluorofenil)(trans-3-(trifluorometil)ciclobutil)metil)-2-metil-3-oxopiperazin-1-carboxamida;

(5) (R)-N-((S)-(3-cloro-2,4-difluorofenil)(cis-3-(trifluorometil)ciclobutil)metil)-2-metil-3-oxopiperazin-1-carboxamida;

(6) (R)-N-((R)-(3-cloro-2,4-difluorofenil)(cis-3-(trifluorometil)-ciclobutil)metil)-2-metil-3-oxopiperazin-1-carboxamida;

(7) N-((S)-(3-cloro-2,4-difluorofenil)(trans-3-(trifluorometil)ciclobutil)metil)-3-oxopiperazin-1-carboxamida;

(8) (2R)-N-((R o S)-(5-cloro-6-(trifluorometil)piridin-2-il)(cis-3-(trifluorometil)-ciclobutil)metil)-2-metil-3-oxopiperazin-1-carboxamida;

(9) (2R)-N-((R o S)-(5-cloro-6-(trifluorometil)piridin-2-il)(trans-3-(trifluorometil)-ciclobutil)metil)-2-metil-3-oxopiperazin-1-carboxamida;

(10) (2R)-N-((S o R)-(5-cloro-6-(trifluorometil)piridin-2-il)(trans-3-(trifluorometil)-ciclobutil)metil)-2-metil-3-oxopiperazin-1-carboxamida;

(11) (2R)-N-((S o R)-(5-cloro-6-(trifluorometil)piridin-2-il)(cis-3-(trifluorometil)-ciclobutil)metil)-2-metil-3-oxopiperazin-1-carboxamida;

(12) (2R)-N-((R)-(3-cloro-2,4-difluorofenil)((3R,6R)-6-(trifluorometil)tetrahidro-2H-piran-3-il)metil)-2-metil-3-oxopiperazin-1-carboxamida;

(13) (2R)-N-((R)-(3-cloro-2,4-difluorofenil)((3S,6S)-6-(trifluorometil)tetrahidro-2H-piran-3-il)metil)-2-metil-3-oxopiperazin-1-carboxamida;

(14) (2R)-N-((S)-(3-cloro-2,4-difluorofenil)((3R,6R)-6-(trifluorometil)tetrahidro-2H-piran-3-il)metil)-2-metil-3-oxopiperazin-1-carboxamida; y

(15) (2R)-N-((S)-(3-cloro-2,4-difluorofenil)((3S,6S)-6-(trifluorometil)tetrahidro-2H-piran-3-il)metil)-2-metil-3-oxopiperazin-1-carboxamida;

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

Los siguientes compuestos son ejemplos ilustrativos, pero no limitantes, de los

compuestos que son útiles como inhibidores de la actividad de los canales $Na_v1.8$:

(1) N-((R)-3-cloro-4-fluorofenil)(trans-4-(trifluorometil)ciclohexil)metil)-3-oxopiperazin-1-carboxamida;

(2) N-((S)-3-cloro-4-fluorofenil)(trans-4-(trifluorometil)ciclohexil)metil)-3-oxopiperazin-1-carboxamida;

(3) (R)-N-((S)-(3-cloro-2,4-difluorofenil)(trans-3-(trifluorometil)ciclobutil)metil)-2-metil-3-oxopiperazin-1-carboxamida;

(4) (R)-N-((R)-(3-cloro-2,4-difluorofenil)(trans-3-(trifluorometil)ciclobutil)metil)-2-metil-3-oxopiperazin-1-carboxamida;

(5) (R)-N-((S)-(3-cloro-2,4-difluorofenil)(cis-3-(trifluorometil)ciclobutil)metil)-2-metil-3-oxopiperazin-1-carboxamida;

(6) (R)-N-((R)-(3-cloro-2,4-difluorofenil)(cis-3-(trifluorometil)-ciclobutil)metil)-2-metil-3-oxopiperazin-1-carboxamida;

(7) N-((S)-(3-cloro-2,4-difluorofenil)(trans-3-(trifluorometil)ciclobutil)metil)-3-oxopiperazin-1-carboxamida;

(8) (2R)-N-((R o S)-(5-cloro-6-(trifluorometil)piridin-2-il)(cis-3-(trifluorometil)-ciclobutil)metil)-2-metil-3-oxopiperazin-1-carboxamida;

(9) (2R)-N-((R o S)-(5-cloro-6-(trifluorometil)piridin-2-il)(trans-3-(trifluorometil)-ciclobutil)metil)-2-metil-3-oxopiperazin-1-carboxamida;

(10) (2R)-N-((S o R)-(5-cloro-6-(trifluorometil)piridin-2-il)(trans-3-(trifluorometil)-ciclobutil)metil)-2-metil-3-oxopiperazin-1-carboxamida;

(11) (2R)-N-((S o R)-(5-cloro-6-(trifluorometil)piridin-2-il)(cis-3-(trifluorometil)-ciclobutil)metil)-2-metil-3-oxopiperazin-1-carboxamida;

(12) (2R)-N-((R)-(3-cloro-2,4-difluorofenil)((3R,6R)-6-(trifluorometil)tetrahidro-2H-piran-3-il)metil)-2-metil-3-oxopiperazin-1-carboxamida;

(13) (2R)-N-((R)-(3-cloro-2,4-difluorofenil)((3S,6S)-6-(trifluorometil)tetrahidro-2H-piran-3-il)metil)-2-metil-3-oxopiperazin-1-carboxamida;

(14) (2R)-N-((S)-(3-cloro-2,4-difluorofenil)((3R,6R)-6-(trifluorometil)tetrahidro-2H-piran-3-il)metil)-2-metil-3-oxopiperazin-1-carboxamida; y

(15) (2R)-N-((S)-(3-cloro-2,4-difluorofenil)((3S,6S)-6-(trifluorometil)tetrahidro-2H-piran-3-il)metil)-2-metil-3-oxopiperazin-1-carboxamida;

(16) (R)-N-((S)-(3-cloro-2,4-difluorofenil)((1r,3S)-3-(trifluorometil)ciclobutil)metil)-2-metil-3-oxopiperazin-5,5,6,6-d4-1-carboxamida; y

(17) (S)-N-((S)-(3-cloro-2,4-difluorofenil)((1r,3S)-3-(trifluorometil)ciclobutil)metil)-2-metil-3-oxopiperazin-5,5,6,6-d4-1-carboxamida;
o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

Aunque se prefieren las estereoquímicas específicas descritas anteriormente, otros estereoisómeros, incluyendo diastereoisómeros, enantiómeros, epímeros y mezclas de estos también pueden tener utilidad en el tratamiento de enfermedades mediadas por $Na_v1.8$.

Los métodos sintéticos para preparar los compuestos se desvelan en los Ejemplos que se muestran a continuación. Cuando no se proporcionan detalles sintéticos en los ejemplos, los compuestos se preparan fácilmente por un experto en la técnica de la química medicinal o química orgánica sintética aplicando la información sintética proporcionada en el presente documento. Cuando no se define un centro estereoquímico, la estructura representa una mezcla de estereoisómeros en ese centro. Para dichos compuestos, los estereoisómeros individuales, incluyendo enantiómeros, diastereoisómeros y mezclas de estos, también son compuestos de fórmula estructural I.

Definiciones:

"Ac" es acetilo, que es $CH_3C(=O)$-.

"Alquilo" significa cadenas de carbono saturadas que pueden ser lineales o ramificadas o combinaciones de las mismas, a menos que la cadena de carbono se defina de otro modo. Otros grupos que tienen el prefijo "alq/c", tales como alcoxi y alcanoílo, también pueden ser lineales o ramificados, o combinaciones de los mismos, a menos que la cadena de carbono se defina de otro modo. Los ejemplos de grupos alquilo incluyen grupos metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, sec- y terc-butilo, pentilo, hexilo, heptilo, octilo, nonilo y similares.

"Alquenilo" significa cadenas de carbono que contienen al menos un doble enlace carbono-carbono, y que pueden ser lineales o ramificadas, o combinaciones de las mismas, a menos que se defina de otro modo. Los ejemplos de alquenilo incluyen vinilo, alilo, isopropenilo, pentenilo, hexenilo, heptenilo, 1-propenilo, 2-butenilo, 2-metil-2-butenilo y similares. En determinadas realizaciones, alquenilo es -alquenilo C_1 o $=CH_2$.

"Alquinilo" significa cadenas de carbono que contienen al menos un triple enlace carbono-carbono, y que pueden ser lineales o ramificadas, o combinaciones de las mismas, a menos que se defina de otro modo. Los ejemplos de alquinilo incluyen etinilo, propargilo, 3-metil-1-pentinilo, 2-heptinilo y similares.

"Cicloalquilo" significa un anillo carbocíclico saturado, monocíclico, bicíclico, espirocíclico o puenteado, que tiene un número específico de átomos de carbono. El anillo cicloalquilo puede estar condensado con un anillo fenilo. Cicloalquilo C_{3-12} significa un anillo carbocíclico saturado, monocíclico, bicíclico, espirocíclico o puenteado, con tres a doce átomos de carbono. El cicloalquilo C_{3-12} puede estar condensado con un anillo fenilo. Cicloalquilo C_{3-10} significa un anillo carbocíclico saturado, monocíclico, bicíclico, espirocíclico o puenteado, con tres a diez átomos de carbono. El cicloalquilo C_{3-10} puede estar condensado con un anillo fenilo. Los ejemplos de cicloalquilo incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo y similares. En una realización, cicloalquilo es ciclopropilo. En otra realización, cicloalquilo se selecciona entre: ciclopropano, ciclobutano, ciclopentano y ciclohexano. En otra realización, cicloalquilo se selecciona entre: ciclopropano, ciclobutano, ciclopentano, ciclohexano, biciclo[3.2.1]octano, biciclo[3.1.0]-hexano, biciclo[2.2.2]octano, espiro[2.5]octano, biciclo[1.1.1]pentano, espiro[3.3]heptano, espiro[2.3]hexano y espiro[2.2]pentano. En otra realización, cicloalquilo se selecciona entre: ciclobutano y ciclohexano. En otra realización, cicloalquilo es ciclopropano.

"Cicloheteroalquilo" significa un anillo o sistema de anillo monocíclico, bicíclico, espirocíclico o puenteado, no aromático, saturado o parcialmente insaturado, que tiene un número especificado de átomos de carbono
y que contiene al menos un heteroátomo en el anillo seleccionado entre N, NH, S (incluyendo SO y SO2) y O. El anillo cicloheteroalquilo puede estar condensado con un anillo fenilo. El anillo cicloheteroalquilo puede estar sustituido en los carbonos del anillo y/o en el nitrógeno o el azufre del anillo. Cicloheteroalquilo C_{2-11} significa un anillo o sistema de anillo monocíclico, bicíclico, espirocíclico o puenteado, no aromático, saturado o parcialmente insaturado, con dos a once átomos de carbono y que contiene al menos un heteroátomo en el anillo seleccionado entre N, NH, S (incluyendo SO y SO2) y O. El anillo cicloheteroalquilo puede estar sustituido en los carbonos del anillo y/o en el nitrógeno o azufre del anillo. El cicloheteroalquilo C_{2-11} puede estar condensado con un anillo fenilo. Cicloheteroalquilo C_{2-9} significa un anillo o sistema de anillo monocíclico, bicíclico, espirocíclico o puenteado, no aromático, saturado o parcialmente insaturado, con dos a nueve átomos de carbono y que contiene al menos un heteroátomo en el anillo seleccionado entre N, NH, S (incluyendo SO y SO2) y O. El anillo cicloheteroalquilo puede estar sustituido en los carbonos del anillo y/o en el nitrógeno o azufre del anillo. El cicloheteroalquilo C_{2-9} puede estar condensado con un anillo fenilo. Los ejemplos de cicloheteroalquilo incluyen tetrahidrofurano, pirrolidina, tetrahidrotiofeno, azetidina, piperazina,

piperidina, morfolina, oxetano y tetrahidropirano. En una realización, cicloheteroalquilo se selecciona entre: azetidina, piperidina, pirrolidina, tetrahidropirano y tetrahidrofurano. En otra realización, cicloheteroalquilo se selecciona entre: piperidina y tetrahidropirano. En otra realización, cicloheteroalquilo es tetrahidropirano. En otra realización, cicloheteroalquilo es cromano.

"Arilo" significa un anillo o sistema de anillo aromático, carbocíclico, monocíclico, bicíclico o tricíclico, que contiene 6-14 átomos de carbono, en donde al menos uno de los anillos es aromático. Los ejemplos de arilo incluyen fenilo y naftilo. En una realización, arilo es fenilo. En otra realización, arilo se selecciona entre fenilo y naftaleno.

"Heteroarilo" significa anillo o sistema anular monocíclico, bicíclico o tricíclico que contiene 5-14 átomos en el anillo y que contiene al menos un heteroátomo en el anillo seleccionado de N, NH, S (incluyendo SO y SO2) y O, en donde al menos uno de los anillos que contienen el heteroátomo es aromático. Los ejemplos de heteroarilo incluyen pirrolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, pirazolilo, piridilo, oxazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, tiazolilo, imidazolilo, triazolilo, tetrazolilo, furanilo, triazinilo, tienilo, pirimidilo, piridazinilo, pirazinilo, benzoisoxazolilo, benzoxazolilo, benzotiazolilo, benzoimidazolilo, benzofuranilo, benzotiofenilo, quinolilo, indolilo, isoquinolilo, quinazolinilo, dibenzofuranilo y similares. En una realización, heteroarilo se selecciona entre piridina y tiazol. En otra realización, heteroarilo es piridina. En otra realización, heteroarilo es tiazol. En otra realización, heteroarilo se selecciona entre: piridina, pirimidina, pirazina, piridazina, imidazol, pirazol, tiazol, oxazol, benzofurano, benzoxazol, benzotiazol, indol, indazol, imidazopiridina, tiofeno y tiazolopiridina. En otra realización, heteroarilo es piridina.

"Halógeno" incluye flúor, cloro, bromo y yodo. En una realización, halógeno es flúor, cloro o bromo. En otra realización, halógeno es flúor o cloro. En otra realización, halógeno es flúor o bromo. En otra realización, halógeno es flúor. En otra realización, halógeno es cloro. En otra realización, halógeno es bromo.

"Me" representa metilo.

"Oxo" representa =O.

"Saturado" significa que solo contiene enlaces sencillos.

"Insaturado" significa que contiene al menos un doble o triple enlace. En una realización, insaturado significa que contiene al menos un doble enlace. En otra realización, insaturado significa que contiene un doble enlace. En otra realización, insaturado significa que contiene al menos un triple enlace. En otra realización, insaturado significa que contiene un triple enlace.

Cuando cualquier variable (por ejemplo, R^1, R^a, etc.) aparece más de una vez en cualquier constituyente o en la fórmula estructural I, su definición en cada caso es independiente de su definición en cualquier otro caso. Además, solo se permiten las combinaciones de sustituyentes y/o variables en caso de que dichas combinaciones den como resultado compuestos estables. Una línea ondulada a través de un enlace en una variable sustituyente representa el punto de unión.

Bajo la nomenclatura convencional usada a lo largo de esta divulgación, primero se describe la porción terminal de la cadena lateral designada, seguido de la funcionalidad adyacente hacia el punto de unión. Por ejemplo, un sustituyente alquilcarbonilamino C1-5-alquilo C1-6 es equivalente a:

$$\text{alquil } C_{1\text{-}5} - \overset{\overset{\displaystyle O}{\|}}{C}\text{-NH-alquil } C_{1\text{-}6} -$$

En los compuestos elegidos, un experto en la técnica reconocerá que los diversos sustituyentes, es decir, R^1, R^2, etc., deben elegirse de conformidad con los principios bien conocidos de conectividad y estabilidad de la estructura química.

Se considerará que el término "sustituido" incluye múltiples grados de sustitución por un sustituto nombrado. Cuando se desvelan o reivindican múltiples restos sustituyentes, el compuesto sustituido puede sustituirse independientemente con uno o más de los restos sustituyentes desvelados o reivindicados, individual o pluralmente. por sustituido independientemente se entiende que los (dos o más) sustituyentes pueden ser iguales o diferentes.

La expresión "farmacéuticamente aceptable" se emplea en el presente documento para referirse a aquellos compuestos, materiales, composiciones, sales y/o formas farmacéuticas que son, utilizando un criterio médico sólido, y siguiendo todas las regulaciones gubernamentales aplicables, seguras y adecuadas para su administración a un ser humano o un animal.

Los compuestos de fórmula estructural I pueden contener uno o más centros asimétricos y, por lo tanto, pueden aparecer como racematos y mezclas racémicas, enantiómeros individuales, mezclas diastereoméricas y diastereómeros individuales. La presente divulgación pretende incluir todas esas formas isoméricas de los compuestos de fórmula estructural I.

Las síntesis independientes de isómeros ópticos y diastereoisómeros o sus separaciones cromatográficas se pueden conseguir tal como se conoce en la técnica mediante las modificaciones adecuadas de la metodología divulgada en el presente documento. Su

estereoquímica absoluta puede determinarse mediante la cristalografía de rayos X de los productos cristalinos o intermedios cristalinos que se derivatizan, si es necesario, con un reactivo que contiene un centro asimétrico de configuración absoluta conocida o suficientes átomos pesados para hacer una asignación absoluta.

Si se desea, las mezclas racémicas de los compuestos pueden separarse de forma que puedan aislarse los enantiómeros individuales. La separación puede realizarse por métodos bien conocidos en la técnica, tal como el acoplamiento de una mezcla racémica de compuestos con un compuesto enantioméricamente puro para formar una mezcla diastereomérica, seguido de separación de los diastereómeros individuales por métodos convencionales, tales como cristalización fraccionada o cromatografía. La reacción de acoplamiento es a menudo la formación de sales usando un ácido o base enantioméricamente pura. Los derivados diastereoméricos se pueden convertir después en los enantiómeros puros mediante escisión del resto quiral añadido. La mezcla racémica de los compuestos también se puede separar directamente por métodos cromatográficos usando fases estacionarias quirales, métodos que son bien conocidos en la técnica.

Como alternativa, se puede obtener cualquier enantiómero de un compuesto mediante síntesis estereoselectiva usando materiales de partida ópticamente puros o reactivos de configuración conocida por métodos bien conocidos en la técnica.

Algunos de los compuestos descritos en el presente documento contienen dobles enlaces olefínicos y, a menos que se especifique otra cosa, se entiende que incluyen los isómeros geométricos E y Z.

Los tautómeros se definen como compuestos que experimentan desplazamientos de protones rápidos desde un átomo del compuesto hasta otro átomo del compuesto. Algunos de los compuestos descritos en el presente documento pueden existir en forma de tautómeros con diferentes puntos de unión de hidrógeno. Un ejemplo de ese tipo puede ser una cetona y su forma enólica, lo que se conoce como tautómeros ceto-enol. Tanto los tautómeros individuales como las mezclas de los mismos están abarcados en los compuestos de fórmula estructural I.

En los compuestos de fórmula estructural general I, los átomos pueden mostrar sus abundancias isotópicas naturales, o uno o más de los átomos puede estar enriquecidos artificialmente con un isótopo particular que tenga el mismo número atómico, pero una masa atómica o número másico diferente de la masa atómica o número másico que se encuentra predominantemente en la naturaleza. La presente divulgación pretende incluir todas la variaciones isotópicas adecuadas de los compuestos de fórmula estructural I. Por ejemplo, las

diferentes formas isotópicas del hidrógeno (H) incluyen protio (^{1}H), deuterio (^{2}H) y tritio (^{3}H). El protio es el isótopo del hidrógeno predominante en la naturaleza. El enriquecimiento en deuterio puede proporcionar ciertas ventajas terapéuticas, tales como una mayor semivida *in vivo* o una reducción en los requisitos de dosificación, o puede proporcionar un compuesto útil como patrón para caracterizar muestras biológicas. El tritio es radiactivo y, por lo tanto, puede proporcionar un compuesto radiomarcado, útil como trazador en estudios metabólicos o cinéticos. Los compuestos enriquecidos isotópicamente dentro de la fórmula estructural I, pueden prepararse sin una experimentación excesiva mediante técnicas convencionales bien conocidas de los expertos en la materia o mediante procesos análogos a los descritos en los Esquemas y Ejemplos del presente documento usando reactivos y compuestos intermedios isotópicamente enriquecidos apropiados.

Además, algunas de las formas cristalinas para los compuestos pueden existir como polimorfos y, como tales, se pretenden incluir en la presente divulgación. Además, algunos de los compuestos de fórmula estructural I pueden formar solvatos con agua o disolventes orgánicos habituales. Tales solvatos se incluyen dentro del alcance de esta divulgación.

En general, es preferible administrar los compuestos en formulaciones enantioméricamente puras. Las mezclas racémicas pueden separarse en sus enantiómeros individuales mediante cualquiera de diversos métodos convencionales. Éstos incluyen cromatografía quiral, derivatización con un auxiliar quiral seguido de separación por cromatografía o cristalización y cristalización fraccionada de sales diastereoméricas.

Sales

Se entenderá que, como se usan en el presente documento, las referencias a los compuestos pretenden incluir también las sales farmacéuticamente aceptables, y también sales que no son farmacéuticamente aceptables cuando se usan como precursores de los compuestos libres o sus sales farmacéuticamente aceptables, o en otras manipulaciones sintéticas.

Los compuestos pueden administrarse en forma de una sal farmacéuticamente aceptable. La expresión "sal farmacéuticamente aceptable" se refiere a sales preparadas a partir de bases o ácidos no tóxicos farmacéuticamente aceptables que incluyen bases inorgánicas u orgánicas y ácidos inorgánicos u orgánicos. Las sales de compuestos básicos incluidas en la expresión "sal farmacéuticamente aceptable" se refieren a sales no tóxicas de los compuestos de la presente divulgación que se preparan generalmente haciendo reaccionar la base libre con un ácido orgánico o inorgánico adecuado. Las sales representativas de compuestos básicos incluyen, pero

sin limitación, las siguientes: acetato, bencenosulfonato, benzoato, bicarbonato, bisulfato, bitartrato, borato, bromuro, camsilato, carbonato, cloruro, clavulanato, citrato, diclorhidrato, edetato, edisilato, estolato, esilato, fumarato, gluceptato, gluconato, glutamato, glicolilarsanilato, hexilresorcinato, hidrabamina, bromhidrato, clorhidrato, hidroxinaftoato, yoduro, isotionato, lactato, lactobionato, laurato, malato, maleato, mandelato, mesilato, bromuro de metilo, nitrato de metilo, metilsulfato, mucato, napsilato, nitrato, sal de amonio de N-metilglucamina, oleato, oxalato, pamoato (embonato), palmitato, pantotenato, fosfato/difosfato, poligalacturonato, salicilato, estearato, sulfato, subacetato, succinato, tanato, tartrato, teoclato, tosilato, trietyoduro, trifluoroacetato y valerato. Además, cuando los compuestos de fórmula estructural I portan un resto ácido, las sales farmacéuticamente aceptables adecuadas de los mismos incluyen, pero sin limitación, las sales obtenidas a partir de bases inorgánicas que incluyen sales de aluminio, amonio, calcio, cobre, férricas, ferrosas, litio, magnesio, mangánicas, manganosas, potasio, sodio, cinc y similares. Se prefieren particularmente las sales de amonio, calcio, magnesio, potasio y sodio. Las sales procedentes de bases orgánicas no tóxicas, farmacéuticamente aceptables, incluyen sales de aminas primarias, secundarias y terciarias, aminas cíclicas y resinas de intercambio iónico básicas, tales como arginina, betaína, cafeína, colina, N,N-dibenciletilendiamina, dietilamina, 2-dietilaminoetanol, 2-dimetilaminoetanol, etanolamina, etilendiamina, N-etilmorfolina, N-etilpiperidina, glucamina, glucosamina, histidina, hidrabamina, isopropilamina, lisina, metilglucamina, morfolina, piperazina, piperidina, resinas de poliamina, procaína, purinas, teobromina, trietilamina, trimetilamina, tripropilamina, trometamina y similares.

Además, en caso de que esté presente en los compuestos un grupo ácido carboxílico (-COOH) o alcohol, pueden emplearse ésteres farmacéuticamente aceptables de derivados de ácido carboxílico, tales como metilo, etilo o pivaloiloximetilo, o derivados de acilo de alcoholes, tales como *O*-acetilo, *O*-pivaloílo, *O*-benzoílo y *O*-aminoacilo. Se incluyen los ésteres y grupos acilo conocidos en la técnica para modificar las características de solubilidad o hidrólisis para su uso como formulaciones de liberación sostenida o profármaco.

El término "profármaco" significa compuestos que se transforman rápidamente, por ejemplo, mediante hidrólisis en la sangre, *in vivo*, en el compuesto parental, por ejemplo, conversión de un profármaco de fórmula estructural I en un compuesto de fórmula estructural I, o en una sal del mismo; se proporciona un análisis minucioso en T. Higuchi y V. Stella, Pro-drugs as Novel Delivery Systems, Vol. 14 de la A.C.S. Symposium Series, y en Edward B. Roche, ed., *Bioreversible Carriers in Drug Design*, American Pharmaceutical Association and

Pergamon Press, 1987, los cuales se incorporan en el presente documento por referencia. Esta divulgación incluye profármacos de los nuevos compuestos de fórmula estructural I.

Los solvatos y, en particular, los hidratos de los compuestos, también se incluyen en la presente divulgación.

Utilidades

Los compuestos son inhibidores selectivos de la actividad de los canales de iones de sodio $Na_v1.8$ o tienen actividad selectiva como bloqueadores de los canales de iones de sodio $Na_v1.8$. En una realización, los compuestos muestran una selectividad de al menos 10 veces para los canales de sodio $Na_v1.8$ sobre los canales de sodio $Na_v1.5$, y en algunas realizaciones muestran una selectividad de al menos 100 veces para los canales de sodio $Na_v1.8$ sobre los canales de sodio $Na_v1.5$, basándose en la potencia funcional (valores CI_{50}) para cada canal en el sistema de ensayo Qube®.

Los compuestos son potentes inhibidores de la actividad de los canales $Na_v1.8$. Los compuestos y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, pueden ser eficaces en el tratamiento de enfermedades, trastornos y afecciones que están mediadas por la inhibición de la actividad de los canales de iones de sodio $Na_v1.8$ y/o de los receptores de $Na_v1.8$.

Las enfermedades, trastornos o afecciones mediadas por la actividad de los canales de iones de sodio $Na_v1.8$ y/o por los receptores de $Na_v1.8$ incluyen, pero sin limitación nocicepción, osteoartritis, neuropatía periférica, eritromelalgia hereditaria, esclerosis múltiple, asma, prurito, picazón aguda, picazón crónica, migraña, neurodegeneración después de isquemia, epilepsia, dolor inflamatorio, dolor espontáneo, dolor agudo, dolor perioperatorio, dolor postoperatorio, dolor neuropático, neuralgia postherpética, neuralgia del trigémino, neuropatía diabética, lumbalgia crónica, dolor del miembro fantasma, dolor resultante de cáncer y quimioterapia, dolor pélvico crónico, síndromes de dolor y síndromes de dolor regional complejo.

Una o más de estas afecciones o enfermedades se pueden tratar, gestionar, prevenir, reducir, aliviar, mejorar o controlar mediante la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, a un paciente que necesita el tratamiento. Además, los compuestos pueden usarse para la preparación de un medicamento que puede ser útil para tratar, prevenir, gestionar, aliviar, mejorar o controlar una o más de estas afecciones, enfermedades o trastornos: nocicepción, osteoartritis, neuropatía periférica, eritromelalgia hereditaria, esclerosis múltiple, asma, prurito, picazón aguda, picazón crónica, migraña, neurodegeneración después de isquemia, epilepsia, dolor inflamatorio, dolor

espontáneo, dolor agudo, dolor perioperatorio, dolor postoperatorio, dolor neuropático, neuralgia postherpética, neuralgia del trigémino, neuropatía diabética, lumbalgia crónica, dolor del miembro fantasma, dolor resultante de cáncer y quimioterapia, dolor pélvico crónico, síndromes de dolor y síndromes de dolor regional complejo.

Los usos preferidos de los compuestos pueden ser el tratamiento de una o más de las siguientes enfermedades mediante la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz a un paciente que necesita el tratamiento. Los compuestos pueden usarse para preparar un medicamento para el tratamiento de una o más de estas enfermedades:

(1) afecciones de dolor,

(2) afecciones pruriginosas, y

(3) afecciones de tos.

En una realización, la afección de dolor es un trastorno de dolor agudo o de dolor crónico. En otra realización, la afección de dolor es un trastorno de dolor agudo.

Los compuestos pueden ser eficaces en el tratamiento de la nocicepción. La nocicepción o el dolor son esenciales para la supervivencia y, a menudo, cumplen una función protectora. Sin embargo, el dolor asociado con procedimientos quirúrgicos y terapias actuales para aliviar ese dolor, puede retrasar la recuperación después de la cirugía y aumentar la duración de las hospitalizaciones. Hasta el 80 % de los pacientes quirúrgicos experimentan dolor posoperatorio debido al daño tisular y al daño de los nervios periféricos y posterior inflamación. Aproximadamente entre el 10 y el 50 % de los pacientes quirúrgicos desarrollarán dolor crónico después de la cirugía, a menudo porque el daño a los nervios da como resultado un dolor neuropático duradero una vez que la herida ha sanado.

Los compuestos de fórmula estructural I pueden ser eficaces en el tratamiento de la osteoartritis. La osteoartritis es un tipo de artritis provocada por la inflamación, rotura y eventual pérdida de cartílago en las articulaciones. Los estándares de cuidados para el dolor asociado a la osteoartritis son medicamentos antiinflamatorios no esteroideos (AINE), por ejemplo celecoxib y diclofenaco (revisados en Zeng *et al*., 2018). Los pacientes que no responden a terapias con AINE se tratan típicamente con bajas dosis de opiáceos, tales como hidrocodona. Los pacientes que son refractarios a las terapias anteriores generalmente optarán por el reemplazo total de la articulación.

Los compuestos de fórmula estructural I pueden ser eficaces en el tratamiento de neuropatía periférica. La neuropatía periférica es un daño a los nervios provocado por niveles crónicamente altos de azúcar en sangre y diabetes. Conduce a entumecimiento, pérdida de

sensibilidad y, en algunas ocasiones, dolor en extremidades distales, como los pies, las piernas o las manos. Es la complicación más común de la diabetes. Los estándares de cuidados para el tratamiento de neuropatía diabética dolorosa son gabapentinoides, por ejemplo, gabapentina y pregabalina. Algunos pacientes responderán bien a los antidepresivos tricíclicos tales como amitriptilina, mientras que otros pacientes consiguen un alivio significativo usando fármacos SRI/NRI tales como duloxetina (Schreiber *et al*., World J Diabetes. 15 abril de 2015;6(3):432-44). Hay muchas opciones disponibles, sin embargo, son comunes los efectos secundarios (por ejemplo, mareos, náuseas) que limitan todo su potencial.

Los compuestos de fórmula estructural I pueden ser eficaces en el tratamiento de eritromelalgia hereditaria. La eritromelalgia hereditaria (EIM) es un síndrome de dolor crónico que se ha relacionado con mutaciones en diversos canales de sodio dependientes de voltaje, incluyendo Nav1.8 (Kist *et al*., PLoS One. 6 de septiembre de 2016; 11(9):e0161789). Los pacientes se presentan con el clásico patrón de ensanchamiento de "guantes y medias" en regiones distales tales como las manos y los pies, típicamente asociado a temperaturas cálidas y al ejercicio. Algunos pacientes encuentran alivio del dolor ardiente asociado con erupciones por inmersión en agua fría. Aunque las medicaciones que afectan a los canales de sodio dependientes de voltaje (por ejemplo, lidocaína y mexiletina) se muestran prometedoras, actualmente no existe ningún estándar de cuidados para tratar la EIM.

Los compuestos de fórmula estructural I pueden ser eficaces en el tratamiento del dolor neuropático. El dolor neuropático es dolor provocado por un daño o enfermedad que afecta al sistema nervioso somatosensorial. Se ha demostrado que, en pacientes humanos, así como en modelos animales de dolor neuropático, ese daño a las neuronas sensoriales aferentes primarias puede conducir a la formación de neuromas y actividad espontánea, así como la actividad evocada en respuesta a estímulos inocuos normalmente normales. (Colloca *et al*., Nat Rev Dis Primers. 16 de febrero de 2017;3:17002; Coward *et al*., Pain. marzo de 2000;85(1-2):41-50; Yiangou *et al*., FEBS Lett. 11 de febrero de 2000;467(2-3):249-52; Carter *et al*., Phys Med Rehabil Clin N Am. Mayo de 2001;12(2):447-59). Algunas lesiones nerviosas provocan un aumento de la expresión de Nav1.8, que se cree que es un mecanismo subyacente del dolor patogénico. (Black *et al*., Ann Neurol. diciembre de 2008;64(6):644-53; Bird *et al*., Br J Pharmacol. mayo de 2015;172(10):2654-70). Las lesiones del sistema nervioso periférico a menudo dan como resultado un dolor neuropático que persiste mucho después de que se resuelve una lesión inicial. Los ejemplos de dolor neuropático incluyen, pero sin limitación, neuralgia postherpética, neuralgia del trigémino, neuropatía diabética, lumbalgia crónica, radiculopatía

lumbar, dolor del miembro fantasma, dolor resultante de cáncer y quimioterapia, dolor pélvico crónico, síndrome de dolor regional complejo y neuralgias relacionadas, y afecciones dolorosas que surgen debido a mutaciones de ganancia de función en Nav1.8 (Huang *et al*., J Neurosci. 28 de agosto de 2013;33(35):14087-97; Kist *et al*., PLoS One. 6 de septiembre de 2016;11(9):e0161789; Emery *et al*., J Neurosci. 20 de mayo de 2015;35(20):7674-81; y Schreiber *et al*., World J Diabetes. 15 de abril de 2015;6(3):432-44.

Se cree que la actividad ectópica de las neuronas sensoriales normalmente silenciosas contribuye a la generación y mantenimiento del dolor neuropático, que generalmente se asume que está asociado con un aumento de la actividad de los canales de sodio en el nervio lesionado. (Wood *et al*., Curr Opin Pharmacol. Febrero de 2001; 1(1):17-21; Baker *et al*., TRENDS in Pharmacological Sciences, 2001, 22(1): 27-31). Los estándares de atención para el dolor neuropático varían considerablemente según la afección particular, pero las terapias de primera línea son típicamente pregabalina, gabapentina, antidepresivos tricíclicos (por ejemplo, amitriptilina) y fármacos SRI/NRI (por ejemplo, duloxetina). A los pacientes refractarios a estas terapias se les suele prescribir opiáceos en dosis bajas (por ejemplo, hidrocodona).

Los compuestos de fórmula estructural I pueden ser eficaces en el tratamiento de esclerosis múltiple.

La evidencia reciente apunta a un papel potencial de Nav1.8 en la esclerosis múltiple. Se ha identificado la expresión de Nav1.8 en cerebelo en tejidos tomados de modelos animales de esclerosis múltiple (modelo EAE) y en cerebros *post mortem* de pacientes que padecían esclerosis múltiple (EM) (Shields *et al.*, Ann Neurol. Febrero de 2012; 71(2):186-94; Black *et al*., Proc Natl Acad Sci U S A. 10 de octubre de 2000;97(21):11598-602). Además, dos polimorfismos de SCN10A mostraron una asociación significativa con la EM (Roostaei *et al*., Neurology. 2 de febrero de 2016; 86 (5):410-7). Cuando Nav1.8 se sobreexpresa en el cerebelo, los ratones desarrollan deficiencias motoras relacionadas con la ataxia que se alivian con el suministro oral de una molécula pequeña selectiva antagonista de Nav1.8 (Shields *et al*., PLoS One. 6 de marzo de 2015; 10(3)). Estos estudios sugieren que un antagonista de Nav1.8 puede ser una terapia útil para tratar síntomas relacionados con la esclerosis múltiple.

Los compuestos de fórmula estructural I pueden ser eficaces en el tratamiento del asma. El asma está causado por una inflamación de las vías respiratorias en el que las vías respiratorias de una persona se vuelven hipersensibles, estrechas e hinchadas, lo que hace difícil respirar. Estos síntomas se desencadenan típicamente a través de una reacción alérgica (Nair P *et al*., J Allergy Clin Immunol Pract. mayo-junio de 2017; 5(3):649-659). En un modelo preclínico de

asma, la supresión de neuronas que contienen Nav1.8 o la inhibición de las fibras nerviosas a través de moléculas pequeñas reduce la inflamación de las vías respiratorias y la inflamación de células inmunitarias (Talbot *et al*., Neuron. 15 de julio de 2015;87(2):341-54). Los antagonistas selectivos de Nav1.8 pueden ser una terapia útil para prevenir la hipersensibilidad de las vías respiratorias provocada por la inflamación de células inmunitarias.

Los compuestos de fórmula estructural I pueden ser eficaces en el tratamiento del prurito. El prurito, también conocido como picazón, afecta aproximadamente al 4 % de la población mundial y es una sensación desagradable que induce el deseo o reflejo de rascarse, y se considera cercano al dolor (Luo *et al*., Cell Mol Life Sci. Septiembre de 2015;72 (17): 3201-23). Algunas teorías acerca del origen de la picazón implican la activación sutil, de baja frecuencia, de los nociceptores (neuronas detectoras del dolor); sin embargo, se ha descrito que algunos aferentes responden preferentemente a la histamina, que induce picazón (Schmelz *et al*., J Neurosci. 15 de octubre de 1997; 17(20):8003-8). Al mismo tiempo, se ha descubierto que las neuronas que responden a la histamina también responden a la capsaicina, lo que produce dolor (McMahon *et al*., Trends in Neuroscience 1992, 15:497-501). Se sabe que los miembros de la familia de receptores de potencial transitorio (TRP) y el factor de crecimiento nervioso (NGF) desempeñan un papel en la picazón y el dolor y, clínicamente, ambas dolencias se tratan con agentes terapéuticos tales como gabapentina y antidepresivos. Por lo tanto, se sigue aceptando que los mecanismos subyacentes del dolor y la picazón están muy interrelacionados y son muy complejos, y la distinción entre rutas panselectivas o selectivas de picazón sigue siendo ambigua (Ikoma *et al*., Nat Rev Neurosci. julio de 2006; 7(7):535-47). Se estudió una función de Nav1.8 en el prurito usando un ratón que expresa de forma transgénica una forma constitutivamente activa de la serina/treonina cinasa BRAF que se expresaba en neuronas que expresaban Nav1.8. Esto dio lugar a mayor excitabilidad del pruriceptor y aumento del comportamiento de rascado inducido y espontáneo (Zhao *et al*., 2013). En la piel, los pruritógenos se liberan a partir de los queratinocitos, linfocitos, mastocitos y eosinófilos durante la inflamación. Estas moléculas actúan directamente sobre los extremos nerviosos libres que expresan Nav1.8 para inducir picazón (Riol-Blanco *et al*., Nature. 5 de junio de 2014; 510 (7503):157-61). La picazón crónica y aguda puede surgir de muchos ataques, enfermedades y trastornos diferentes, y puede clasificarse como dérmica pruriceptiva, neurogénica, neuropática o psicogénica: la picazón puede deberse a trastornos sistémicos, trastornos de la piel, así como a agresiones físicas o químicas a la dermis. Patológicamente, afecciones tales como piel seca, eccema, psoriasis, varicela zóster, urticaria,

sarna, insuficiencia renal, cirrosis, linfoma, deficiencia de hierro, diabetes, menopausia, policitemia, uremia e hipertiroidismo pueden provocar picazón, al igual que enfermedades del sistema nervioso tales como tumores, esclerosis múltiple, neuropatía periférica, compresión de nervios y delirios relacionados con trastornos obsesivo-compulsivos. Medicamentos tales como los opioides y la cloroquina también pueden desencadenar la picazón (Ikoma *et al*., Nat Rev Neurosci. julio de 2006;7(7):535-47). La picazón después de una quemadura también es un problema clínico extremadamente grave, ya que dificulta el proceso de curación, lo que produce una cicatrización permanente y un impacto negativo en la calidad de vida (Van Loey *et al*., Br J Dermatol. enero de 2008;158(1):95-100).

También están dentro del alcance de esta divulgación sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos, y composiciones farmacéuticas que comprenden los compuestos y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

Los compuestos, o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, pueden ser útiles en el tratamiento de afecciones de dolor, afecciones pruriginosas y afecciones de tos.

Un compuesto de fórmula estructural I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, puede usarse en la preparación de un medicamento para el tratamiento de afecciones de dolor, afecciones pruriginosas y afecciones de tos en un paciente humano u otro paciente mamífero.

Un método para tratar afecciones de dolor comprende la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula estructural I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o una composición farmacéutica que comprende el compuesto, a un paciente que necesita el tratamiento. Un método para tratar una afección pruriginosa comprende la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula estructural I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o una composición farmacéutica que comprende el compuesto, a un paciente que necesita el tratamiento. Un método para tratar una afección de tos comprende la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula estructural I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o una composición farmacéutica que comprende el compuesto, a un paciente que necesita el tratamiento. En el presente documento se describen otros usos médicos de los compuestos de fórmula estructural I.

La expresión "afección de dolor", como se usa en el presente documento, incluye, pero sin limitación, dolor agudo, dolor perioperatorio, dolor preoperatorio, dolor postoperatorio, dolor neuropático, neuralgia postherpética, neuralgia del trigémino, neuropatía diabética, lumbalgia

crónica, dolor del miembro fantasma, dolor pélvico crónico, vulvodinia, síndrome de dolor regional complejo y neuralgias relacionadas, dolor asociado con cáncer y quimioterapia, dolor asociado con VIH y neuropatía inducida por el tratamiento del VIH, lesión nerviosa, avulsiones radiculares, mononeuropatía traumática dolorosa, polineuropatía dolorosa, eritromelalgia, trastorno paroxismal de dolor extremo, neuropatía de fibras pequeñas, síndrome de boca ardiente, síndromes de dolor central (posiblemente causados por prácticamente cualquier lesión en cualquier nivel del sistema nervioso), síndromes de dolor posquirúrgico (por ejemplo, síndrome post-mastectomía, síndrome post-toracotomía, dolor de muñón)), dolor de huesos y articulaciones (osteoartritis), dolor por movimientos repetitivos, odontalgia, dolor miofascial (lesión muscular, fibromialgia), dolor perioperatorio (cirugía general, ginecológica), dolor crónico, dismenorrea, dolor asociado con angina, dolor inflamatorio de diversos orígenes (por ejemplo, osteoartritis, artritis reumatoide, enfermedad reumática, tenosinovitis y gota), tendinitis o bursitis del hombro, artritis gotosa y polimialgia reumática, hiperalgesia primaria, hiperalgesia secundaria, alodinia primaria, alodinia secundaria u otro dolor provocado por la sensibilización central, síndrome de dolor regional complejo, dolor artrítico crónico y dolor agudo relacionado con neuralgias, migraña, cefalea de tipo migraña, dolor por cefalea, cefalea en racimo, cefalea no vascular, lesión nerviosa traumática, compresión o atrapamiento de nervios y dolor de neuroma,

La expresión "afección pruriginosa" o "trastorno pruriginoso", como se usa en el presente documento, incluye, pero sin limitación, afecciones con una sensación desagradable que provoca el deseo de rascarse, tal como picazón crónica.

La expresión "afección de tos" o "trastorno de tos", como se usa en el presente documento, incluye, pero sin limitación, tos crónica, tos neuropática o tos debida a afecciones neurológicas.

El tratamiento de una enfermedad, trastorno o afección mediada por la actividad de los canales de iones de sodio $Na_v1.8$ o por los receptores de $Na_v1.8$ se refiere a la administración de los compuestos de fórmula estructural I a un sujeto con la enfermedad, trastorno o afección. Un resultado del tratamiento puede ser reducir la enfermedad, trastorno o afección mediada por la actividad de los canales de sodio $Na_v1.8$ o por los receptores de $Na_v1.8$. Otro resultado del tratamiento puede ser aliviar la enfermedad, trastorno o afección mediada por la actividad de los canales de sodio $Na_v1.8$ o por los receptores de $Na_v1.8$. Un resultado del tratamiento puede ser mejorar la enfermedad, trastorno o afección mediada por la actividad de los canales de sodio $Na_v1.8$ o por los receptores de $Na_v1.8$. Otro resultado del tratamiento puede ser suprimir la enfermedad, trastorno o afección mediada por la actividad de los canales de sodio $Na_v1.8$ o por

los receptores de $Na_v1.8$. Otro resultado del tratamiento puede ser gestionar la enfermedad, trastorno o afección mediada por la actividad de los canales de sodio $Na_v1.8$ o por los receptores de $Na_v1.8$.

Otro resultado del tratamiento puede ser prevenir la enfermedad, trastorno o afección mediada por la actividad de los canales de sodio $Na_v1.8$ o por los receptores de $Na_v1.8$.

La prevención de la enfermedad, trastorno o afección mediada por la actividad de los canales de iones de sodio $Na_v1.8$ o por los receptores de $Na_v1.8$ se refiere a la administración de los compuestos de la presente divulgación a un sujeto en riesgo de la enfermedad, trastorno o afección. Un resultado de la prevención puede ser reducir la enfermedad, trastorno o afección mediada por la actividad de los canales de iones de sodio $Na_v1.8$ o por los receptores de $Na_v1.8$ en un sujeto en riesgo de la enfermedad, trastorno o afección. Otro resultado de la prevención puede ser suprimir la enfermedad, trastorno o afección mediada por la actividad de los canales de iones de sodio $Na_v1.8$ o por los receptores de $Na_v1.8$ en un sujeto en riesgo de la enfermedad, trastorno o afección. Otro resultado de la prevención puede ser mejorar la enfermedad, trastorno o afección mediada por la actividad de los canales de iones de sodio $Na_v1.8$ o por los receptores de $Na_v1.8$ en un sujeto en riesgo de la enfermedad, trastorno o afección. Otro resultado de la prevención puede ser aliviar la enfermedad, trastorno o afección mediada por la actividad de los canales de iones de sodio $Na_v1.8$ o por los receptores de $Na_v1.8$ en un sujeto en riesgo de la enfermedad, trastorno o afección. Otro resultado de la prevención puede ser gestionar la enfermedad, trastorno o afección mediada por la actividad de los canales de iones de sodio $Na_v1.8$ o por los receptores de $Na_v1.8$ en un sujeto en riesgo de la enfermedad, trastorno o afección.

Un resultado del tratamiento puede ser reducir la cantidad de dolor experimentado por un sujeto con respecto al dolor de ese sujeto justo antes de la administración de los compuestos de fórmula estructural I. Otro resultado del tratamiento puede ser aliviar la cantidad de dolor experimentado por un sujeto con respecto al dolor de ese sujeto justo antes de la administración de los compuestos de fórmula estructural I. Otro resultado del tratamiento puede ser mejorar la cantidad de dolor experimentado por un sujeto con respecto al dolor de ese sujeto justo antes de la administración de los compuestos de fórmula estructural I. Otro resultado del tratamiento puede ser suprimir la cantidad de dolor experimentado por un sujeto con respecto al dolor de ese sujeto justo antes de la administración de los compuestos de fórmula estructural I. Otro resultado del tratamiento puede ser gestionar la cantidad de dolor experimentado por un sujeto con respecto al dolor de ese sujeto justo antes de la administración de los compuestos de fórmula

estructural I. Otro resultado del tratamiento puede ser mejorar la cantidad de dolor experimentado por un sujeto con respecto al dolor de ese sujeto justo antes de la administración de los compuestos de fórmula estructural I.

Otro resultado del tratamiento puede ser prevenir el dolor adicional experimentado por un sujeto después de la administración de los compuestos de fórmula estructural I.

La prevención del dolor se refiere a la administración de los compuestos de fórmula estructural I para reducir el dolor de un sujeto en riesgo de dolor. La prevención incluye, pero sin limitación, la administración a un sujeto antes de la cirugía u otro evento doloroso esperado. Un resultado de la prevención puede ser reducir el dolor en un paciente en riesgo de dolor. Otro resultado de la prevención puede ser suprimir el dolor en un paciente en riesgo de dolor. Otro resultado de la prevención puede ser mejorar el dolor en un paciente en riesgo de dolor. Otro resultado de la prevención puede ser aliviar el dolor en un paciente en riesgo de dolor. Otro resultado de la prevención puede ser gestionar el dolor en un paciente en riesgo de dolor.

Debe entenderse que las expresiones "administración de" y/o "administrar un" compuesto significan proporcionar un compuesto de fórmula estructural I o un profármaco del mismo al individuo o mamífero que necesita tratamiento.

La administración del compuesto de fórmula estructural I para poner en práctica los presentes métodos de terapia se realiza administrando una cantidad eficaz del compuesto de fórmula estructural I al mamífero que necesita dicho tratamiento o profilaxis. La necesidad de una administración profiláctica de acuerdo con los métodos proporcionados en el presente documento se determina mediante el uso de factores de riesgo bien conocidos. La cantidad eficaz de un compuesto individual se determina, en el análisis final, por el médico o veterinario a cargo del caso, pero depende de factores tales como la enfermedad concreta a tratar, la gravedad de la enfermedad y otras enfermedades o afecciones que padezca el paciente, la vía de administración elegida, otros fármacos y tratamientos que pueda requerir el paciente de forma simultánea y otros factores a criterio del médico.

La utilidad de los presentes compuestos en estas enfermedades o trastornos puede demostrarse en modelos animales de la enfermedad que se han presentado en la bibliografía.

Administración e intervalos de dosis

Puede emplearse cualquier vía de administración adecuada para proporcionar a un mamífero, especialmente un ser humano, una dosis eficaz de un compuesto de fórmula estructural I. Por ejemplo, se pueden emplear la vía oral, intravenosa, infusión, subcutánea, transcutánea,

intramuscular, intradérmica, transmucosa, intramucosa, rectal, tópica, parenteral, ocular, pulmonar, nasal y similares. Las formas farmacéuticas incluyen comprimidos, trociscos, dispersiones, suspensiones, soluciones, cápsulas, cremas, pomadas, aerosoles y similares. Preferentemente, los compuestos de fórmula estructural I se administran por vía oral.

En el tratamiento o prevención de trastornos, enfermedades y/o afecciones que requieren la inhibición de la actividad de los canales de iones de sodio $Na_v1.8$, un nivel de dosificación adecuado será generalmente de aproximadamente 0,0001 a 500 mg por kg de peso corporal del paciente al día que pueden administrarse en una sola dosis o en múltiples dosis. En una realización, un nivel de dosificación adecuado puede ser de aproximadamente 0,001 a 500 mg por kg de peso corporal del paciente al día. En otra realización, un nivel de dosificación adecuado puede ser de aproximadamente 0,001 a aproximadamente 250 mg/kg al día. En otra realización, un nivel de dosificación adecuado puede ser de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 250 mg/kg al día. En otra realización, un nivel de dosificación adecuado puede ser de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 100 mg/kg al día. En otra realización, un nivel de dosificación adecuado puede ser de aproximadamente 0,05 a 100 mg/kg al día. En otra realización, un nivel de dosificación adecuado puede ser de aproximadamente 0,1 a 50 mg/kg al día. En otra realización, un nivel de dosificación adecuado puede ser de aproximadamente 0,05 a 0,5 mg/kg al día. En otra realización, un nivel de dosificación adecuado puede ser de aproximadamente 0,5 a 5 mg/kg al día. En otra realización, un nivel de dosificación adecuado puede ser de aproximadamente 5 a 50 mg/kg al día. Para la administración oral, las composiciones se proporcionan preferentemente en forma de comprimidos que contienen de 0,01 a 1000 mg del principio activo, particularmente 0,01, 0,025, 0,05, 0,075, 0,1, 0,25, 0,5, 0,75, 1,0, 2,5, 5,0, 7,5, 10,0, 15,0, 20,0, 25,0, 50,0, 75,0, 100,0, 150,0, 200,0, 250,0, 300,0, 400,0, 500,0, 600,0, 750,0, 800,0, 900,0 y 1000,0 mg del principio activo para el ajuste sintomático de la dosis al paciente que se vaya a tratar. Los compuestos pueden administrarse en un régimen de 1 a 8 veces al día; preferentemente, de 1 a 4 veces al día; más preferentemente una o dos veces al día. Esta dosificación puede ajustarse para proporcionar la respuesta terapéutica óptima.

Se entenderá, sin embargo, que el nivel de dosis y la frecuencia de dosificación específicos para cualquier paciente particular puede variarse y dependerán de una diversidad de factores, que incluyen la actividad del compuesto específico empleado, la estabilidad metabólica y la duración de la acción de ese compuesto, la edad, el peso corporal, el estado de salud general, el sexo, la dieta, el modo y el momento de administración, la tasa de excreción, la combinación de fármacos, la gravedad de la afección particular y el hospedador que se somete a la terapia.

Los compuestos de fórmula estructural I pueden usarse en composiciones farmacéuticas que comprenden (a) el(los) compuesto(s) o sales farmacéuticamente aceptables del(de los) mismo(s), y (b) un vehículo farmacéuticamente aceptable. Los compuestos de fórmula estructural I pueden usarse en composiciones farmacéuticas que incluyen uno o más principios farmacéuticos activos distintos. Los compuestos de esta divulgación también pueden usarse en composiciones farmacéuticas en las que el compuesto de fórmula estructural I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo es el único principio activo.

El término "composición", como en composición farmacéutica, pretende incluir un producto que comprende el principio o principios activos y el ingrediente o ingredientes inertes que componen el vehículo, así como cualquier producto que sea el resultado, directa o indirectamente, de la combinación, complejación o agregación de dos cualesquiera o más de los ingredientes, o de la disociación de uno o más de los ingredientes, o de otros tipos de reacciones o interacciones de uno o más de los ingredientes. Por consiguiente, las composiciones farmacéuticas divulgadas en el presente documento incluyen cualquier composición preparada mezclando un compuesto de fórmula estructural I y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

Los compuestos de fórmula estructural I pueden usarse junto con otros fármacos que también pueden ser útiles en el tratamiento o mejora de las enfermedades o afecciones para las que son útiles los compuestos de fórmula estructural I. Dichos otros fármacos pueden administrarse, por una vía y en una cantidad usada habitualmente para ello, simultánea o secuencialmente con un compuesto de fórmula estructural I. En el tratamiento de pacientes que tienen afecciones de dolor, afecciones pruriginosas y afecciones de tos, habitualmente se administra más de un fármaco. Los compuestos de Fórmula I pueden administrarse, en general, a un paciente que ya está tomando otros fármacos para estas afecciones. A menudo, los compuestos se administrarán a un paciente que ya está siendo tratado con uno o más compuestos anti-dolor cuando el dolor del paciente no está respondiendo adecuadamente al tratamiento.

La terapia combinada también incluye terapias en las que el compuesto de fórmula estructural I y uno o más fármacos distintos se administran con pautas superpuestas diferentes. También se contempla que, cuando se usan en combinación con uno o más principios activos distintos, el compuesto de fórmula estructural I y los otros principios activos pueden usarse en dosis más bajas que cuando cada uno de ellos se usa de manera individual. Por consiguiente, las composiciones farmacéuticas divulgadas en el presente documento incluyen aquellas que contienen uno o más principios activos distintos, además de un compuesto de fórmula estructural

I.

Los ejemplos de otros principios activos que pueden administrarse en combinación con un compuesto de fórmula estructural I y administrarse por separado o en la misma composición farmacéutica incluyen, pero sin limitación:

(i) un agonista de opioides;

(ii) un antagonista de opioides;

(iii) un antagonista de los canales de calcio;

(iv) un agonista de los receptores de NMDA;

(v) un antagonista de los receptores de NMDA;

(vi) un inhibidor selectivo de COX-2;

(vii) un AINE (fármaco antiinflamatorio no esteroideo);

(viii) un analgésico;

(ix) un inhibidor de los canales de calcio;

(x) un anticuerpo anti-NGF;

(xi) un inhibidor de $Na_v1.7$;

(xii) un inhibidor de HCN;

(xiii) un antagonista de TRPV1;

(xiv) un $Na_v1.7$ biológico; y

(xv) un $Na_v1.8$ biológico; y

sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

En otra realización, la composición farmacéutica comprende:

(1) un compuesto de la reivindicación 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;

(2) uno o más compuestos, o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, seleccionados entre el grupo que consiste en:

(i) un agonista de opioides;

(ii) un antagonista de opioides;

(iii) un antagonista de los canales de calcio;

(iv) un agonista de los receptores de NMDA;

(v) un antagonista de los receptores de NMDA;

(vi) un inhibidor selectivo de COX-2;

(vii) un AINE (fármaco antiinflamatorio no esteroideo);

(viii) un analgésico;

(ix) un inhibidor de los canales de calcio;

(x) un anticuerpo anti-NGF;

(xi) un inhibidor de $Na_v1.7$;

(xii) un inhibidor de HCN;

(xiii) un antagonista de TRPV1;

(xiv) un $Na_v1.7$ biológico; y

(xv) un $Na_v1.8$ biológico; y

sales farmacéuticamente aceptables de los mismos; y

(3) un vehículo farmacéuticamente aceptable.

Un Nav 1.7 biológico significa una proteína, incluyendo, pero sin limitación, anticuerpos, nanoanticuerpos y péptidos, que inhibe la función del canal Nav1.7. Un Nav 1.8 biológico significa una proteína, incluyendo, pero sin limitación, anticuerpos, nanoanticuerpos y péptidos, que inhibe la función del canal Nav1.8.

Los compuestos específicos de uso en combinación con un compuesto de fórmula estructural I incluyen: inhibidores de los canales de calcio, incluyendo, pero sin limitación, lidocaína, incluyendo el parche de lidocaína; antidepresivos tricíclicos, incluyendo, pero sin limitación, amitriptilina; y fármacos SRI/NRI, incluyendo, pero sin limitación, duloxetina.

Los agonistas de opioides adecuados incluyen, pero sin limitación, codeína, fentanilo, hidrocodona, hidromorfona, levofanol, meperidina, metadona, morfina, oxicodona, oximorfona, buprenorfina, butorfanol, dezocina, nalbufina, pentazocina y tramadol.

Los antagonistas de opioides adecuados incluyen, pero sin limitación, naltrexona y naloxona.

Los antagonistas de los canales de calcio adecuados incluyen, pero sin limitación, Amlodipina, Diltiazem, Felodipina, gabapentina, Isradipina, Nicardipina, Nifedipina, Nisoldipina, pregabalina, Verapamilo y ziconitida.

Los antagonistas de los receptores de NMDA adecuados incluyen, pero sin limitación, ketamina, metadona, memantina, amantadina y dextrometorfano.

Los inhibidores de la COX-2 adecuados incluyen, pero sin limitación, celecoxib, etoricoxib y parecoxib.

Los AINE o fármacos antiinflamatorios no esteroideos adecuados incluyen, pero sin limitación, aspirina, diclofenaco, diflunisal, etodolaco, fenoprofeno, flurbiprofeno, ibuprofeno, indometacina, cetoprofeno, ácido meclofenámico, ácido mefenámico, meloxicam, naproxeno, naproxeno sódico, oxaprozina, piroxicama, sulindac y tolmetina.

Los analgésicos adecuados incluyen, pero sin limitación, acetaminofeno y duloxetina.

Las combinaciones anteriores incluyen combinaciones de un compuesto de fórmula estructural I no solo con un compuesto activo distinto, sino también con dos o más compuestos activos distintos. Los ejemplos no limitantes incluyen combinaciones de compuestos con dos o más compuestos activos seleccionados de: agonistas de opioides; antagonistas de opioides; antagonistas de los canales de calcio; agonistas de los receptores de NMDA; antagonistas de los receptores de NMDA; inhibidores selectivos de COX-2; AINE (fármacos antiinflamatorios no esteroideos); y un analgésico.

Los compuestos de fórmula estructural I, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, también pueden usarse junto con terapia de estimulación de la médula espinal y terapia de estimulación cutánea.

También se proporciona un método para el tratamiento o prevención de una enfermedad, trastorno o afección mediada por la actividad de los canales de iones de sodio $Na_v1.8$, comprendiendo el método la administración, a un apaciente que necesita dicho tratamiento o está en riesgo de desarrollar una enfermedad mediada por la actividad de los canales de iones de sodio $Na_v1.8$, de una cantidad terapéuticamente eficaz de un inhibidor de la actividad de los canales de iones de sodio $Na_v1.8$ y una cantidad de uno o más principios activos, de modo que juntos proporcionen un alivio eficaz.

En un aspecto más, se proporciona una composición farmacéutica que comprende un inhibidor de la actividad de los canales de iones de sodio $Na_v1.8$ y uno o más principios activos, junto con al menos un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable.

Por lo tanto, se proporciona el uso de un inhibidor de la actividad de los canales de iones de sodio $Na_v1.8$ y uno o más principios activos para la preparación de un medicamento para el tratamiento o prevención de una enfermedad, trastorno o afección mediada por la actividad de los canales de iones de sodio $Na_v1.8$. En un aspecto adicional o alternativo de la presente divulgación, se proporciona, por tanto, un producto que comprende un inhibidor de la actividad de los canales de iones de sodio $Na_v1.8$ y uno o más principios activos en forma de una preparación combinada para su uso simultáneo, por separado o secuencial en el tratamiento o prevención de una enfermedad, trastorno o afección mediada por la actividad de los canales de iones de sodio $Na_v1.8$. Dicha preparación combinada puede estar, por ejemplo, en forma de un envase doble.

Se apreciará que, para el tratamiento o prevención de afecciones de dolor, afecciones pruriginosas y afecciones de tos, un compuesto de fórmula estructural I puede usarse junto con otro agente farmacéutico eficaz para tratar esa enfermedad, trastorno o afección.

También se proporciona un método para el tratamiento o prevención de afecciones de dolor, afecciones pruriginosas y afecciones de tos, comprendiendo el método la administración a un paciente que necesita dicho tratamiento de una cantidad de un compuesto de fórmula estructural I y una cantidad de otro agente farmacéutico eficaz para tratar ese trastorno, enfermedad o afección, de modo que juntos proporcionen un alivio eficaz.

También se proporciona un método para el tratamiento o prevención de afecciones de dolor, afecciones pruriginosas y afecciones de tos, comprendiendo el método la administración a un paciente que necesita dicho tratamiento de una cantidad de un compuesto de fórmula estructural I y una cantidad de otro agente farmacéutico útil para tratar la afección, trastorno o enfermedad particular, de modo que juntos proporcionen un alivio eficaz.

La expresión "cantidad terapéuticamente eficaz" significa la cantidad del compuesto de fórmula estructural I que provocará la respuesta biológica o médica de una célula, tejido, sistema, animal o ser humano que busca el investigador, veterinario, médico u otro terapeuta, que incluye el alivio de los síntomas del trastorno que se está tratando. Los nuevos métodos de tratamiento proporcionados en el presente documento son para trastornos conocidos por los expertos en la materia. El término "mamífero" incluye seres humanos y animales de compañía, tales como perros y gatos.

La relación de peso del compuesto de fórmula estructural I con respecto al segundo principio activo puede variar y dependerá de la dosis eficaz de cada principio. En general, se usará una dosis eficaz de cada uno de ellos. Por lo tanto, por ejemplo, cuando un compuesto de fórmula estructural I se combina con un inhibidor de la COX-2, la relación en peso del compuesto de fórmula estructural I con respecto al inhibidor de la COX-2 generalmente variaría de aproximadamente 1000:1 a aproximadamente 1:1000, preferentemente de aproximadamente 200:1 a aproximadamente 1:200. Las combinaciones de un compuesto de fórmula estructural I y otros principios activos también se encontrarán generalmente dentro del intervalo mencionado anteriormente, pero en cada caso, debe usarse una dosis eficaz de cada principio activo.

Métodos de síntesis

Los siguientes esquemas de reacción y Ejemplos ilustran métodos que pueden emplearse para la síntesis de los compuestos de fórmula estructural I descrita en el presente documento. Estos esquemas de reacción y Ejemplos se proporcionan como ilustración y no deben interpretarse de ningún modo como limitantes de la invención. Todos los sustituyentes son como se han definido anteriormente, a menos que se indique lo contrario. Pueden emplearse varias

estrategias basadas en transformaciones sintéticas conocidas en la literatura de síntesis orgánica para la preparación de los compuestos de fórmula estructural I.

Instrumentación

Las cromatografía de fase inversa se realizó en un Gilson GX-281 equipado con una columna seleccionada de entre las siguientes: Phenomenex Synergi C18 (150 mm x 30 mm x 4 micrómetros), YMC-Actus Pro C18 (150 mm x 30 mm x 5 micrómetros), Xtimate C18 (150 mm x 25 mm x 5 micrómetros), Boston Green ODS (150 mm x 30 mm x 5 micrómetros), XSELECT C18 (150 mm x 30 mm x 5 micrómetros) y Waters XSELECT C18 (150 mm x 30 mm x 5 micrómetros). Las condiciones incluían alto pH (eluyente de acetonitrilo al 0-100 %/agua que comprendía NH_4CO_3 10 mM al 0,1 % v/v o NH_4OH al 0,05 %) o bajo pH (eluyente de acetonitrilo al 0-95 %/agua que comprendía TFA al 0,1 % v/v) y se indican para algunos ejemplos.

La resolución quiral SFC se realizó en un Sepiate Prep SFC 100, Multigram II (MG II), THAR80 prep SFC o un Waters SFC (80, 200 o 350).

Las determinaciones de LC/MS se realizaron en un sistema Waters Classing Aquity equipado con detectores UV y MS y un espectrómetro de masas Waters SQD, un Shimadzu 20 UV 254 y 220 nM con espectrómetro de masas Shimadzu 2010 o 2020 o un Agilent 1200 HPLC equipado con DAD/ELSD y G6110 MSD usando una de las siguientes condiciones: 1) columna Ascentis Express C18 (3 x 50 mm) de 2,7 µm usando una fase móvil que contenía A: TFA al 0,05 % en agua y B: TFA al 0,05 % en acetonitrilo con un gradiente de 90:10 (A:B) a 5:95 (A:B) durante 6 min a un caudal de 1,8 ml/min, detección UV a 210 nm; 2) columna Aquity BEH C18 (1,0 x 50 mm) de 1,7 µm que usa una fase móvil que contiene A: TFA al 0,05 % en agua y B: TFA al 0,05 % en acetonitrilo con un gradiente de 90:10 (A:B) a 5:95 (A:B) durante 2 min a un caudal de 0,3 ml/min, detección UV a 215 nm; 3) columna Agilent YMC J'Sphere H- 80 (3 x 50 mm) de 5 µm que usa una fase móvil que contiene A: TFA al 0,1 % en agua y B: acetonitrilo con un gradiente de 95:5 (A:B) a 0:100 (A:B) durante 3,6 min y 0:100 (A:B) durante 0,4 min a un caudal de 1,4 ml/min, detección UV a 254 y 220 nm y espectrómetro de masas cuadrupolo Agilent 1100; 4) una columna Agilent TC-C18 (2,1 x 50 mm) de 5 µm que usa una fase móvil que contiene A: TFA al 0,0375 % en agua y B: TFA al 0,01875 % en acetonitrilo con un gradiente de 90:10 (A:B) durante 0,4 min a 90:10 a 0:100 (A:B) durante 3 min y 10:90 (A:B) durante 0,6 min a un caudal de 0,8 ml/min, detección UV a 254 y 220 nm y espectrómetro de masas cuadrupolo Agilent 6110.

La RMN de 1H o protones se adquirió usando un espectrómetro de RMN Varian Unity-Inova 400 MHz equipado con una sonda Varian 400 ATB PFG 5 mm, Nalorac DBG 400-5 o Nalorac IDG 400-5, un espectrómetro de MR Varian-400 MHz equipado con una sonda Auto X ID PFG de 5 mm, un espectrómetro de VRMNS Varian 400 MHz equipado con una sonda PFG 4Nuc de 5 mm o un espectrómetro Bruker AvanceIII 500 MHz equipado con una sonda PABBO de 5 mm de acuerdo con técnicas analíticas convencionales, a menos que se especifique otra cosa, y se informa de los resultados de los análisis espectrales. Los valores de los desplazamientos químicos (δ) se informan en unidades delta (δ), partes por millón (ppm). Los desplazamientos químicos para los espectros de 1H RMN se dan con respecto a las señales del disolvente residual no deuterado ($CDCl_3$ referenciado en δ 7,26 ppm; DMSO d-6 referenciado a δ 2,50 ppm y CD_3OD referenciado a δ 3,31 ppm). Las multiplicidades se informan mediante las siguientes abreviaturas: s = singlete, d = doblete, t = triplete, c = cuadruplete, dd = doblete de dobletes, m = multiplete o solapamiento de resonancias no equivalentes. Las constantes de acoplamiento (J) se informan en hertzios (Hz).

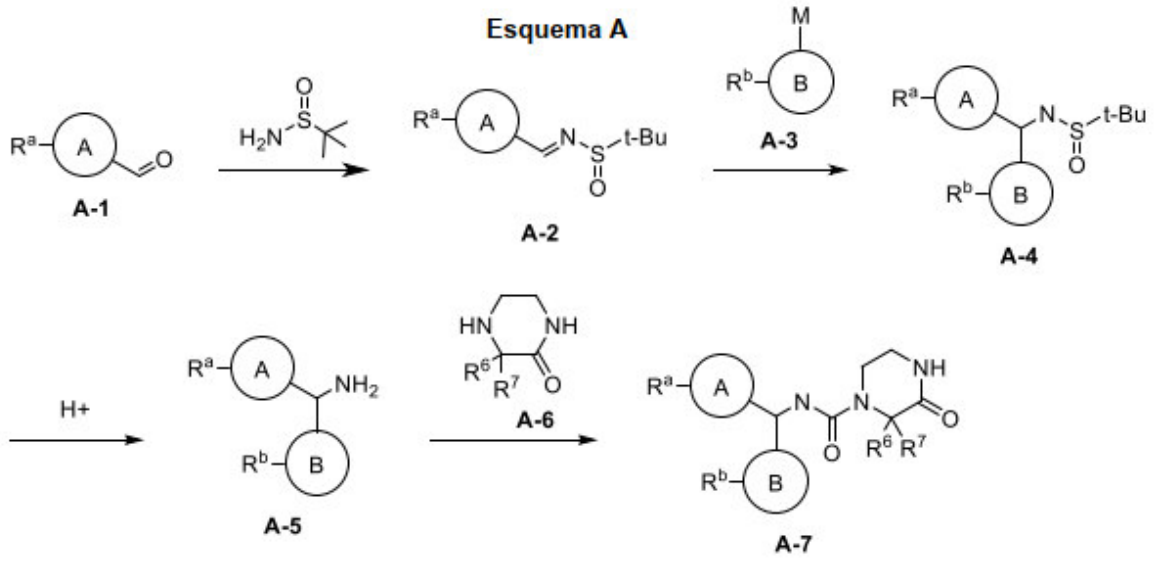
Abreviaturas

AcOH es ácido acético; Boc es terc-butoxicarbonilo; Calc. es calculado; CDI es 1,1′-carbonildiimidazol, DAST es fluoruro de dietilaminoazufre; DCE es dicloroetano; DCM es diclorometano; DEA es dietanolamina; DIBAL-H es hidruro de diisobutilaluminio; DIPEA o DIEA es N,N-diisopropiletilamina; DMA es dimetilacetamida; DMF es dimetilformamida; DMSO es dimetilsulfóxido; dppf es 1,1’-bis(difenilfosfino)ferroceno; EDC es 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida; EDCI es 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida; Et_2O es éter dietílico; EtOAc es acetato de etilo; EtOH es etanol; Et_3N o NEt_3 es trietil amina; g es gramos; h es hora(s); HATU es hexafluorofosfato de 3-óxido de 1- [bis(dimetilamino)-metileno]-1H-1,2,3-triazolo[4,5-b]piridinio; Hex es hexanos; HOAt es 1-Hidroxi-7-azabenzotriazol; HPLC es cromatografía líquida de alta resolución; IPA es alcohol isopropílico; iPrMgCl o i-PrMgCl es cloruro de isopropilmagnesio; iPrMgCl-LiCl es complejo de cloruro de isopropilmagnesio y cloruro de litio; l es litro; LAH es hidruro de litio y aluminio; LC/MS es cromatografía líquida/espectrometría de masas; LRMS es espectrometría de masas de baja resolución; M es molar; Me es metilo; MeOH es metanol; MeCN es acetonitrilo; MeMgBr es bromuro de metilmagnesio; mg es miligramos; ml es mililitros; mmol es milimol(es); Ms-Cl esa cloruro de metanosulfonilo; N es normal; NaHMDS es bis(trimetilsilil)amida de sodio; NH_4OAc es acetato de amonio, NMO es N-óxido de 4-Metilmorfolina; NMP es N-metilpirrolidona; mPa es

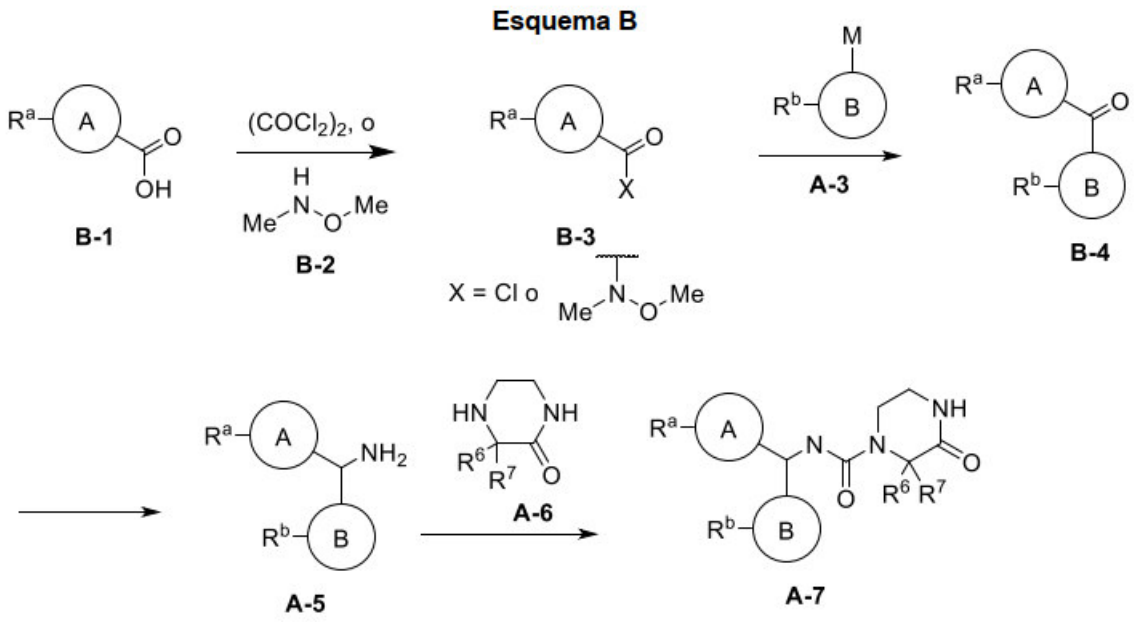
milipascal(es); % mol es porcentaje en moles; PCC es cloro-cromato de piridinio; Pd/C es paladio sobre carbono; $Pd(dppf)Cl_2$ es [1,1-bis(difenil-fosfino)-ferroceno]dicloropaladio (II); $Pd(PPh_3)_4$ es tetraquis(trifenil-fosfina)-paladio (0); $Pd(tBu_3P)_2$ es Bis(tri-terc-butilfosfina)-paladio (0); éter de pet. o EP es éter de petróleo; PG es grupo protector; PPh_3 es trifenil-fosfina; ppm es miligramos por litro; Prep. o prep es preparativa; psi es libras por pulgada cuadrada; ta o TA es temperatura ambiente; SFC es cromatografía de fluidos supercríticos; s TBAF es fluoruro de tetrabutilamonio; tBuXPhos Pd G3 es metanosulfonato de [(2-di-terc-butilfosfino-2',4',6'-triisopropil-1,1'-bifenil)-2-(2'-amino-1,1'-bifenil)]paladio (II); TEA es trietilamina; TFA es ácido trifluoroacético; THF es tetrahidrofurano; $Ti(OEt)_4$ es etóxido de titanio (IV); $Ti(OiPr)_4$ es isopropóxido de titanio (IV); TLC es cromatografía de capa fina; UV es ultravioleta; y v/v es volumen por volumen.

Como se ilustra en el Esquema A, los compuestos de fórmula estructural I pueden prepararse por condensación entre un aldehído apropiadamente funcionalizado A-1 y *terc*-butanosulfinamida, utilizando agentes deshidratantes tales como $Ti(OEt)_4$ o $Ti(OiPr)_4$, para proporcionar el intermedio A-2. Después, el intermedio A-2 puede hacerse reaccionar con una diversidad de nucleófilos organometálicos A-3 para dar el intermedio A-4, que puede desprotegerse en condiciones ácidas para dar aminas de fórmula A-5. Después, la amina A-5 puede combinarse con la piperazina A-6 en condiciones de acoplamiento de urea (usando trifosgeno o CDI como reactivos de acoplamiento) para proporcionar compuestos de fórmula A-7. En algunas realizaciones, puede ser necesario eliminar un grupo protector (tal como Boc) durante el transcurso de la síntesis. Los aldehídos de tipo A-1 y organometálicos de tipo A-3 están disponibles en el mercado o pueden sintetizarse a partir de materiales de partida y reactivos apropiados.

Esquema A



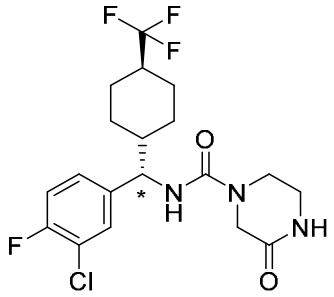
Como se ilustra en el Esquema B, los compuestos de fórmula estructural I pueden prepararse por activación del ácido carboxílico apropiadamente funcionalizado B-1 con $(COCl)_2$ o acoplamiento de amida con la amina B-2 para dar el intermedio B-3. Después, este intermedio se adecuado para reaccionar con una diversidad de nucleófilos organometálicos A-3 para dar el intermedio B-4. Después, el intermedio B-4 puede someterse a una reacción de aminación reductora en presencia de una fuente de amina y un reductor para producir el intermedio A-5. En algunos casos, se usó terc-butanosulfinamida como fuente de amina y se requeriría desprotección (en un medio ácido) después de la aminación reductora. Después, la amina A-5 puede combinarse con la piperazina A-6 en condiciones de acoplamiento de urea (usando trifosgeno o CDI como reactivos de acoplamiento) para proporcionar compuestos de fórmula A-7. En algunas realizaciones, puede ser necesario eliminar un grupo protector, tal como Boc, durante el transcurso de la síntesis. Los ácidos carboxílicos de tipo B-1 y organometálicos de tipo A-3 están disponibles en el mercado o pueden sintetizarse a partir de materiales de partida y reactivos apropiados.



EJEMPLOS

Ejemplos 1A y 1B

N-((R)-3-cloro-4-fluorofenil)(trans-4-(trifluorometil)ciclohexil)metil)-3-oxopiperazin-1-carboxamida y N-((S)-3-cloro-4-fluorofenil)(trans-4-(trifluorometil)ciclohexil)-metil)-3-oxopiperazin-1-carboxamida



Etapa 1: (3-cloro-4-fluorofenil)(-4-(trifluorometil)ciclohexil)metanona A una solución de ácido trans-4-(trifluorometil)ciclohexanocarboxílico (571 mg, 2,91 mmol) en CH_2Cl_2 (5 ml) a 0 °C se le añadieron cloruro de oxalilo en DCM (2 M, 3,64 ml, 7,28 mmol) y una gota de DMF. La mezcla se calentó a TA, se agitó durante 4 horas, después se calentó a 40 °C y se agitó durante 30 minutos. Después, la mezcla se concentró a presión reducida para dar un residuo, que se disolvió en THF (4 ml, solución A). En un matraz diferente, se suspendió cianuro de cobre (I) (652 mg, 7,28 mmol) en THF (4 ml) y se enfrió a 0 °C, seguido de la adición de bromuro de 3-

cloro-4-fluorofenilmagnesio en THF (0,5 M, 11,64 ml, 5,82 mmol). La mezcla se agitó a 0 °C durante 1 hora, después se añadió la solución A y la mezcla se agitó a 0 °C durante 4 horas. La reacción se interrumpió con 30 ml de NH_4Cl acuoso saturado y se extrajo con acetato de etilo (2 x 30 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar el compuesto del título. LCMS *m/z* (M+H): calculado 308,7, observado 309,2.

Etapa 2: (3-cloro-4-fluorofenil)(trans-4-(trifluorometil)ciclohexil)metanamina Un tubo para microondas se cargó con (3-cloro-4-fluorofenil)(trans-4-(trifluorometil)ciclohexil)metanona (1281 mg, 4,15 mmol), acetato de amonio (2559 mg, 33,2 mmol) y etanol (15 ml). La mezcla se sometió a microondas a 130 °C durante 20 minutos y se enfrió a TA, seguido de la adición de cianoborohidruro sódico (287 mg, 4,56 mmol). La mezcla de reacción se sometió a microondas a 125 °C durante 20 minutos y después se enfrió a TA. La reacción se interrumpió mediante la adición de K_2CO_3 acuoso al 10 % (30 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 30 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar el compuesto del título. LCMS m/z (M+H): calculado 413,9, observado 414,4.

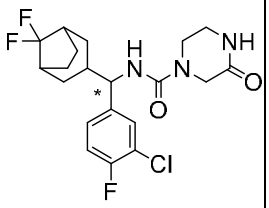
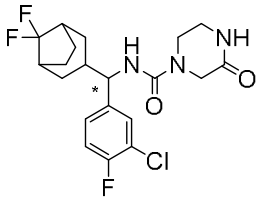
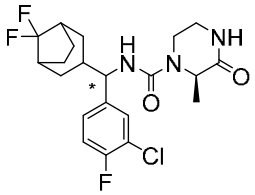
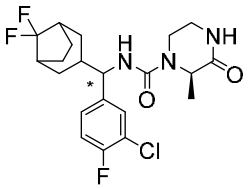
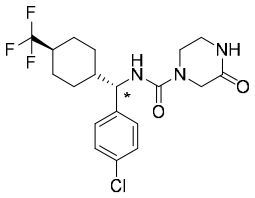
Etapa 3: Ejemplos 1A y 1B A una solución de (3-cloro-4-fluorofenil)(trans-4-(trifluoro-metil)ciclohexil)metanamina (333 mg, 1,075 mmol) en DCM (3 ml) a 0 °C se le añadieron Et_3N (0,749 ml, 5,38 mmol) y trifosgeno (319 mg, 1,075 mmol). La mezcla se agitó a 0 °C durante 1 hora y después se añadió piperazin-2-ona (215 mg, 2,150 mmol). Después de agitar a 0 °C durante 1 hora, la reacción se calentó a TA, se agitó a TA durante 1 hora y después se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con (MeOH al 0-4 %/DCM) para dar una mezcla de isómeros, que se separó adicionalmente por SFC (columna OD-H, codisolvente de EtOH al 25 % + DIPEA al 0,25 %) para dar los Ejemplos 1A (segunda fracción en eluir) y 1B (primera fracción en eluir)

Ejemplo 1A: LRMS m/z (M+H): calculado 435,8, observado 436,4. ^{1}H RMN δ (ppm) (500 MHz, DMSO-d6): 8,01 (s, 1H), 7,53 (dd, J = 7,3, 2,0 Hz, 1H), 7,35 (t, J = 8,9 Hz, 1H), 7,32 – 7,27 (m, 1H), 6,88 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 4,37 (t, J = 9,1 Hz, 1H), 3,96 – 3,77 (m, 2H), 3,54 – 3,41 (m, 2H), 3,14 (td, J = 5,3, 2,6 Hz, 2H), 2,19 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 2,06 (d, J = 12,5 Hz, 1H), 1,93 (d, J = 12,4 Hz, 1H), 1,78 (d, J = 12,7 Hz, 1H), 1,65 (c, J = 11,8 Hz, 1H), 1,28 – 0,87 (m, 5H).

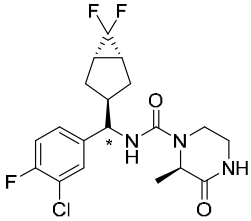
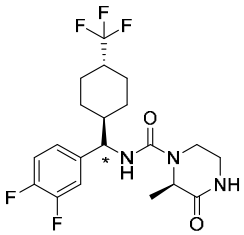
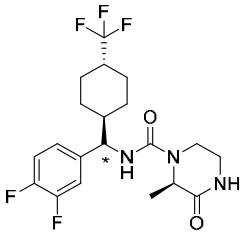
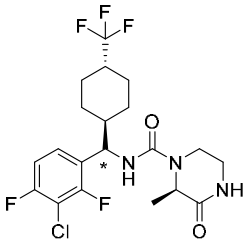
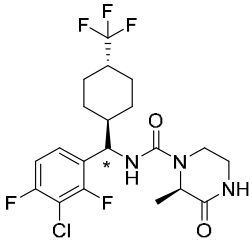
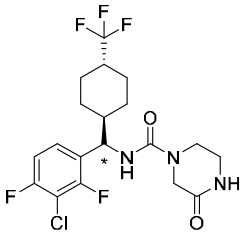
Ejemplo 1B: LRMS m/z (M+H): calculado 435,8, observado 436,4. ^{1}H RMN δ (ppm) (500 MHz, DMSO-d6): 8,01 (s, 1H), 7,53 (dd, J = 7,3, 2,0 Hz, 1H), 7,38 – 7,26 (m, 2H), 6,87 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 4,44 – 4,31 (m, 1H), 4,00 – 3,80 (m, 2H), 3,57 – 3,42 (m, 2H), 2,51 (p, J = 1,8 Hz, 2H), 2,25 – 2,13 (m, 1H), 2,08 (s, 1H), 1,93 (d, J = 11,9 Hz, 1H), 1,83 – 1,74 (m, 1H), 1,71 – 1,57 (m,

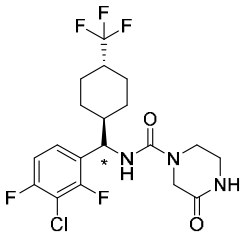
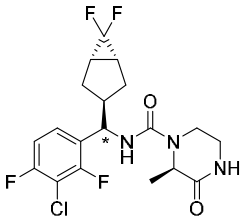
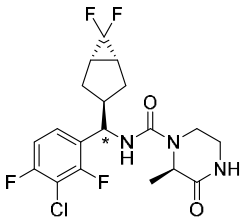
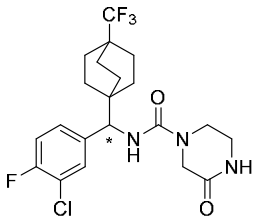
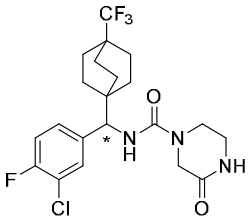
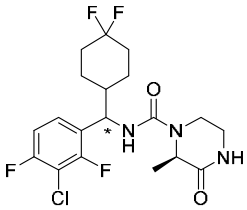
1H), 1,27 – 0,94 (m, 5H).

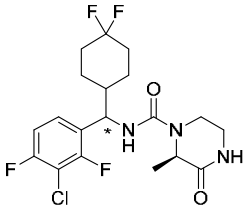
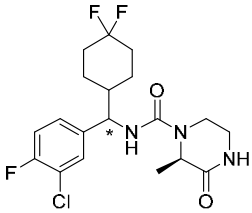
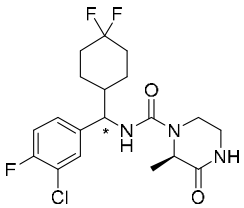
TABLA 1 Los siguientes ejemplos se prepararon de acuerdo con el procedimiento sintético de los Ejemplos 1A y 1B, usando los materiales de partida y reactivos apropiados.

Ejemplo	Compuesto	Nombre	Calc. $[M+H]^+$	Observado $[M+H]^+$	Condiciones
2A		N-((R o S)-(3-cloro-4-fluoro-fenil)(8,8-difluoro-biciclo[3.2.1]octan-3-il)metil)-3-oxopiperazin-1-carboxamida	429,8	430,4	SFC: Codisolvente de OD-H: 25 % de (IPA + DIPEA al 0,2 %) pico 1
2B		N-((S o R)-(3-cloro-4-fluoro-fenil)(8,8-difluoro-biciclo[3.2.1]octan-3-il)metil)-3-oxopiperazin-1-carboxamida	429,8	430,4	SFC: Codisolvente de OD-H 25 % de (IPA + DIPEA al 0,2 %) pico 2
3A		(2R)-N-((R o S)-(3-cloro-4-fluoro-fenil)(8,8-difluoro-biciclo[3.2.1]octan-3-il)metil)-2-metil-3-oxo-piperazin-1-carboxamida	443,9	444,4	SFC: Codisolvente de OJ-H: MeOH al 20 % pico 1
3B		(2R)-N-((S o R)-(3-cloro-4-fluoro-fenil)(8,8-difluoro-biciclo[3.2.1]octan-3-il)metil)-2-metil-3-oxo-piperazin-1-carboxamida	443,9	444,4	SFC: Codisolvente de OJ-H: MeOH al 20 % pico 2
4A		N-((R o S)-(4-clorofenil)(trans-4-(trifluorometil)-ciclohexil)metil)-3-oxopiperazin-1-carboxamida	417,8	418,4	SFC: Codisolvente de OJ-H: 30 % de (MeOH/CH3CN 1:1) pico 2

4B		N-((S o R)-(4-clorofenil)(trans-4-(trifluorometil)-ciclohexil)metil)-3-oxopiperazin-1-carboxamida	417,8	418,4	SFC: Codisolvente de OJ-H: 30 % de (MeOH/CH_3 CN 1:1) pico 1
5A		(2R)-N-((R o S)-(3-cloro-4-fluoro-fenil)(trans-4-(trifluorometil)ciclohexil)metil)-2-metil-3-oxo-piperazin-1-carboxamida	449,8	450,4	SFC: Codisolvente de OJ-H: 30 % de (MeOH/CH_3 CN 1:1) pico 1
5B		(2R)-N-((S o R)-(3-cloro-4-fluoro-fenil)(trans-4-(tri-fluorometil)ciclo-hexil)metil)-2-metil-3-oxo-piperazin-1-carboxamida	449,8	450,4	SFC: Codisolvente de OJ-H: 30 % de (MeOH/CH_3 CN 1:1) pico 2
6A		(R)-2-metil-3-oxo-N-((R o S)-(trans-4-(trifluorometil)ciclohexil)(3,4,5-tri-fluorofenil)metil)piperazin-1-carboxamida	451,4	452,3	SFC: Codisolvente de OJ-H: EtOH al 25 % pico 1
6B		(R)-2-metil-3-oxo-N-((S o R)-(trans-4-(trifluorometil)ciclohexil)(3,4,5-tri-fluorofenil)metil)piperazin-1-carboxamida	451,4	452,3	SFC: Codisolvente de OJ-H: EtOH al 25 % pico 2
7A		(2R)-N-((R o S)-(3-cloro-4-fluoro-fenil)((1R,3s,5S)-6,6-difluoro-biciclo[3.1.0]hexan-3-il)metil)-2-metil-3-oxo-piperazin-1-carboxamida	415,8	416,3	SFC: Codisolvente de OJ-H: 30 % de (EtOH + DIPEA al 0,2 %) pico 1

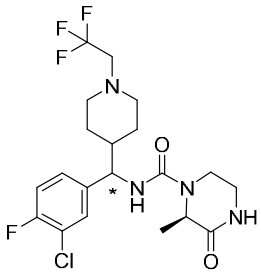
7B		(2R)-N-((S o R)-(3-cloro-4-fluoro-fenil)((1R,3s,5S)-6,6-difluoro-biciclo[3.1.0]hexan-3-il)metil)-2-metil-3-oxo-piperazin-1-carboxamida	415,8	416,3	SFC: Codisolvente de OJ-H: 30 % de (EtOH + DIPEA al 0,2 %) pico 1
8A		(2R)-N-((R o S)-(3,4-difluoro-fenil)(trans-4-(trifluorometil)ciclohexil)metil)-2-metil-3-oxo-piperazin-1-carboxamida	433,4	434,4	SFC: Codisolvente de OJ-H: EtOH al 30 % pico 1
8B		(2R)-N-((S o R)-(3,4-difluoro-fenil)(trans-4-(trifluorometil)ciclohexil)metil)-2-metil-3-oxo-piperazin-1-carboxamida	433,4	434,4	SFC: Codisolvente de OJ-H: EtOH al 30 % pico 2
9A		(2R)-N-((R o S)-(3-cloro-2,4-difluoro-fenil)(trans-4-(trifluorometil)ciclohexil)metil)-2-metil-3-oxo-piperazin-1-carboxamida	467,9	468,4	SFC: Codisolvente de OJ-H: EtOH al 15 % pico 1
9B		(2R)-N-((S o R)-(3-cloro-2,4-difluoro-fenil)(trans-4-(trifluorometil)ciclohexil)metil)-2-metil-3-oxo-piperazin-1-carboxamida	467,9	468,4	SFC: Codisolvente de OJ-H: EtOH al 15 % pico 2
10A		N-((R o S)-(3-cloro-2,4-difluoro-fenil)(trans-4-(trifluorometil)ciclohexil)metil)-3-oxopiperazin-1-carboxamida	453,8	454,4	SFC: Codisolvente de OJ-H: EtOH al 15 % pico 1

10B		N-((S o R)-(3-cloro-2,4-di-fluorofenil)(trans-4-(trifluorometil)-ciclohexil)metil)-3-oxopiperazin-1-carboxamida	453,8	454,4	SFC: Codisolvente de OJ-H: EtOH al 15 % pico 2
11A		(R)-N-((R o S)-(3-cloro-2,4-difluoro-fenil)((1R,3s,5S)-6,6-difluoro-biciclo[3.1.0]hexan-3-il)metil)-2-metil-3-oxo-piperazin-1-carboxamida	433,8	434,3	SFC: Codisolvente de OJ-H: EtOH al 25 % pico 1
11B		(R)-N-((S o R)-(3-cloro-2,4-difluoro-fenil)((1R,3s,5S)-6,6-difluoro-biciclo[3.1.0]hexan-3-il)metil)-2-metil-3-oxo-piperazin-1-carboxamida	433,8	434,3	SFC: Codisolvente de OJ-H: EtOH al 25 % pico 2
12A		N-((R o S)-(3-cloro-4-fluoro-fenil)(4-(trifluoro-metil)biciclo[2.2.2]octan-1-il)metil)-3-oxopiperazin-1-carboxamida	461,9	462,4	SFC: Codisolvente de AD-H: MeOH al 25 % + DIPEA al 0,2 % pico 1
12B		N-((S o R)-(3-cloro-4-fluoro-fenil)(4-(trifluoro-metil)biciclo[2.2.2]octan-1-il)metil)-3-oxopiperazin-1-carboxamida	461,9	462,4	SFC: Codisolvente de AD-H: MeOH al 25 % + DIPEA al 0,2 % pico 2
13A		(2R)-N-((R o S)-(3-cloro-2,4-difluoro-fenil)(4,4-difluoro-ciclohexil)metil)-2-metil-3-oxo-piperazin-1-carboxamida	435,1	436,2	SFC: Codisolvente de AS-H: EtOH al 45 % + NH_3H_2O al 0,1 % pico 1

13B		(2R)-N-((S o R)-(3-cloro-2,4-difluoro-fenil)(4,4-difluoro-ciclohexil)metil)-2-metil-3-oxo-piperazin-1-carboxamida	435,1	436,2	SFC: Codisolvente de AS-H: EtOH al 45 % + NH_3H_2O al 0,1 % pico 2
14A		(2R)-N-((R o S)-(3-cloro-4-fluoro-fenil)(4,4-difluoro-ciclohexil)metil)-2-metil-3-oxo-piperazin-1-carboxamida	417,1	418,2	SFC: Codisolvente de AS-H: EtOH al 45 % + NH_3H_2O al 0,1 % pico 1
14B		(2R)-N-((S o R)-(3-cloro-4-fluoro-fenil)(4,4-difluoro-ciclohexil)metil)-2-metil-3-oxo-piperazin-1-carboxamida	417,1	418,2	SFC: Codisolvente de AS-H: EtOH al 45 % + NH_3H_2O al 0,1 % pico 2

Ejemplos 15A y 15B

(2R)-N-((R)-(3-cloro-4-fluorofenil)(1-(2,2,2-trifluoroetil)piperidin-4-il)metil)-2-metil-3-oxopiperazin-1-carboxamida y (2R)-N-((S)-(3-cloro-4-fluorofenil)(1-(2,2,2-trifluoroetil)piperidin-4-il)metil)-2-metil-3-oxopiperazin-1-carboxamida



Etapa 1: 1-(2,2,2-trifluoroetil)piperidin-4-carbonitrilo A una solución de 4-cianopiperidina (517 mg, 4,69 mmol) en CH_2Cl_2 anhidro (8 ml) se le añadieron trifluorometanosulfonato de 2,2,2-trifluoroetilo (0,744 ml, 5,16 mmol) y Et_3N (0,850 ml, 6,10 mmol). La mezcla se agitó a TA durante 3 días y después se repartió entre éter dietílico y $NaHCO_3$ acuoso saturado. La capa orgánica separada se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró a presión reducida para dar el compuesto del título. LRMS *m/z* (M+H): calculado 192,2, observado 193,1.

Etapa 2: (3-cloro-4-fluorofenil)(1-(2,2,2-trifluoroetil)piperidin-4-il)metanamina Un tubo para

microondas se cargó con 1-(2,2,2-trifluoroetil)piperidin-4-carbonitrilo (380 mg, 1,977 mmol), bromuro de 3-cloro-4-fluorofenil magnesio 0,5 M en THF (5,93 ml, 2,97 mmol) y THF (3 ml). La mezcla se sometió a microondas a 100 °C durante 15 minutos y se enfrió a TA, seguido de la adición de MeOH (2 ml) y $NaBH_4$ (224 mg, 5,93 mmol). La reacción se agitó a TA durante 3 horas, después se interrumpió con NH_4Cl acuoso saturado (30 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 30 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con (MeOH al 0-5 %/DCM) para dar el compuesto del título. LRMS m/z (M+H): calculado 324,7, observado 325,2.

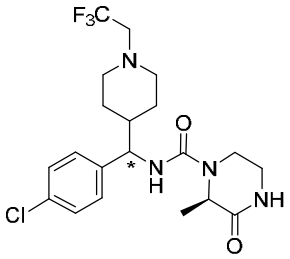
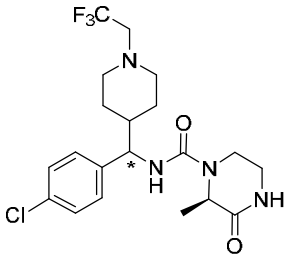
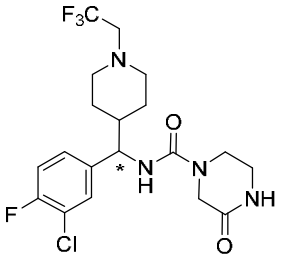
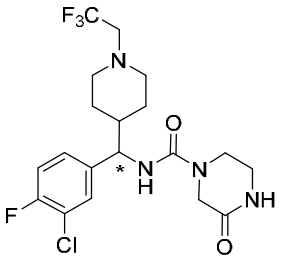
Etapa 3: Ejemplos 15A y 15B A una solución de (3-cloro-4-fluorofenil)(1-(2,2,2-trifluoro-etil)piperidin-4-il)metanamina (150 mg, 0,462 mmol) en CH_2Cl_2 (3 ml) a 0 °C se le añadieron Et_3N (0,322 ml, 2,309 mmol) y trifosgeno (137 mg, 0,462 mmol). La mezcla se agitó a 0 °C durante 1 hora y después se añadió (R)-3-metilpiperazin-2-ona (105 mg, 0,924 mmol). Después de agitar a 0 °C durante 1 hora, la reacción se calentó a TA durante 1 hora y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con (MeOH al 0-4 %/DCM) para dar una mezcla, que se separó adicionalmente por SFC (columna OD-H, codisolvente de EtOH al 25 %) para dar el ejemplo 15A (primera fracción en eluir) y el ejemplo 15B (segunda fracción en eluir).

Ejemplo 15A: LRMS m/z (M+H): calculado 464,9, observado 465,4. ^{1}H RMN δ (ppm) (500 MHz, Cloroformo-d): 7,31 (s, 1H), 7,15 – 7,10 (m, 2H), 6,54 (s, 1H), 5,34 (s, 1H), 4,74 (d, J = 6,5 Hz, 1H), 4,63 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 4,27 (d, J = 13,2 Hz, 1H), 3,48 (dt, J = 11,6, 5,7 Hz, 1H), 3,30 (d, J = 11,9 Hz, 1H), 3,16 – 3,08 (m, 1H), 3,05 (d, J = 10,5 Hz, 1H), 2,97 (c, J = 9,6 Hz, 3H), 2,30 (td, J = 11,2, 3,3 Hz, 2H), 1,69 (d, J = 25,0 Hz, 4H), 1,52 (d, J = 7,0 Hz, 3H).

Ejemplo 15B: LRMS m/z (M+H): calculado 464,9, observado 465,4. ^{1}H RMN δ (ppm) (500 MHz, Cloroformo-d): 7,35 (d, J = 6,7 Hz, 1H), 7,16 – 7,09 (m, 2H), 6,07 (s, 1H), 5,10 (s, 1H), 4,61 (t, J = 8,2 Hz, 1H), 4,44 (c, J = 6,9 Hz, 1H), 4,27 (d, J = 12,8 Hz, 1H), 3,46 (td, J = 11,5, 4,1 Hz, 1H), 3,30 (d, J = 12,0 Hz, 1H), 3,19 – 3,11 (m, 1H), 2,99 (tt, J = 23,4, 12,5 Hz, 4H), 2,41 – 2,26 (m, 2H), 1,82 (d, J = 11,5 Hz, 1H), 1,64 (d, J = 21,0 Hz, 4H), 1,55 (d, J = 7,0 Hz, 3H).

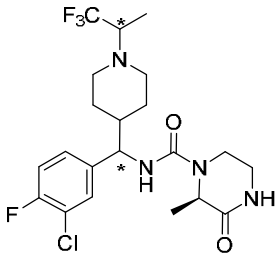
TABLA 2 Los siguientes ejemplos se prepararon de acuerdo con el procedimiento sintético de los ejemplos 15A y 15B, usando el material de partida y los reactivos apropiados

Ejemplo	Compuesto	Nombre	Calc.	Observado	

			$[M+H]^+$	$[M+H]^+$	Condiciones
16A		(2R)-N-((R o S)-(4-clorofenil)(1-(2,2,2-trifluoroetil)piperidin-4-il)metil)-2-metil-3-oxopiperazin-1-carboxamida	446,9	447,4	SFC: Codisolvente de AS-H: 25 % de (IPA + DIPEA al 0,2 %) pico 1
16B		(2R)-N-((S o R)-(4-clorofenil)(1-(2,2,2-trifluoroetil)piperidin-4-il)metil)-2-metil-3-oxopiperazin-1-carboxamida	446,9	447,4	SFC: Codisolvente de AS-H 25 % de (IPA + DIPEA al 0,2 %) pico 2
17A		N-((R o S)-(3-cloro-4-fluorofenil)(1-(2,2,2-trifluoroetil)piperidin-4-il)metil)-3-oxopiperazin-1-carboxamida	450,9	451,4	SFC: Codisolvente de OD-H: 25 % de (IPA + DIPEA al 0,2 %) pico 1
17B		N-((S o R)-(3-cloro-4-fluorofenil)(1-(2,2,2-trifluoroetil)piperidin-4-il)metil)-3-oxopiperazin-1-carboxamida	450,9	451,4	SFC: Codisolvente de OD-H: 25 % de (IPA + DIPEA al 0,2 %) pico 2

Ejemplos 18A, 18B, 18C y 18D

(2R)-N-((R)-(3-cloro-4-fluorofenil)(1-(R)-(1,1,1-trifluoropropan-2-il)piperidin-4-il)metil)-3-oxopiperazin-1-carboxamida, (2R)-N-((R)-(3-cloro-4-fluorofenil)(1-(S)-(1,1,1-trifluoropropan-2-il)piperidin-4-il)metil)-3-oxopiperazin-1-carboxamida, (2R)-N-((S)-(3-cloro-4-fluorofenil)(1-(R)-(1,1,1-trifluoropropan-2-il)piperidin-4-il)metil)-3-oxopiperazin-1-carboxamida y (2R)-N-((S)-(3-cloro-4-fluorofenil)(1-(S)-(1,1,1-trifluoropropan-2-il)piperidin-4-il)metil)-3-oxopiperazin-1-carboxamida



Etapa 1: 4-(3-cloro-4-fluorobenzoil)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo A una solución de 4-(metoxi(metil)carbamoil)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (542 mg, 1,990 mmol) en THF (8 ml) a 0 °C se le añadió bromuro de 3-cloro-4-fluorofenilmagnesio en THF (0,5 M, 7,96 ml, 3,98 mmol). La mezcla se agitó a 0 °C durante 30 minutos y después se calentó a TA durante 2 horas. Después, la reacción se interrumpió con NH_4Cl acuoso saturado y se extrajo con éter dietílico. La capa orgánica separada se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró a presión reducida para dar el compuesto del título. LRMS *m/z* (M+H): calculado 341,8, observado 342,4.

Etapa 2: clorhidrato de (3-cloro-4-fluorofenil)(piperidin-4-il)metanona A una solución de 4-(3-cloro-4-fluorobenzoil)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (680 mg, 1,989 mmol) en CH_2Cl_2 (3 ml) y MeOH (1 ml) se le añadió HCl en 1,4-dioxano (4 M, 3 ml, 12,00 mmol). La mezcla se agitó a TA durante 3 horas y después se concentró a presión reducida para dar el compuesto del título. LRMS m/z (M+H): calculado 241,7, observado 242,2.

Etapa 3: (3-cloro-4-fluorofenil)(1-(1,1,1-trifluoropropan-2-il)piperidin-4-il)metanona A una solución de clorhidrato de (3-cloro-4-fluorofenil)(piperidin-4-il)metanona en DMF (5 ml) se le añadieron trifluorometanosulfonato de 1,1,1-trifluoropropan-2-ilo (636 mg, 2,58 mmol) y Et_3N (1,108 ml, 7,95 mmol). La mezcla se calentó a 50 °C durante 20 horas, después se enfrió a TA, se inactivó con H_2O y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica separada se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con (acetato de etilo al 0-40 %/hexano) para dar el compuesto del título. LRMS m/z (M+H): calculado 337,7, observado 338,3.

Etapa 4: (S)-N-((Z)-(3-cloro-4-fluorofenil)(1-(1,1,1-trifluoropropan-2-il)piperidin-4-il)-metileno)-2-metilpropano-2-sulfinamida Un tubo para microondas se cargó con (3-cloro-4-fluorofenil)(1-(1,1,1-trifluoropropan-2-il)piperidin-4-il)metanona (188 mg, 0,557 mmol), (S)-(-)-2-metil-2-propanosulfinamida (135 mg, 1,113 mmol) e isopropóxido de titanio (IV) (1 ml, 3,38 mmol). La mezcla se sometió a microondas a 120 °C durante 30 minutos. Después, $NaHCO_3$ acuoso saturado (10 ml) y 30 ml de acetato de etilo (30 ml). La mezcla se agitó a TA durante 20 min y después se filtró a través de un lecho de Celite®. La capa orgánica separada se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por

cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con (acetato de etilo al 0-20 %/hexano) para dar el compuesto del título. LRMS m/z (M+H): calculado 440,9, observado 441,4.

Etapa 5: (S)-N-((3-cloro-4-fluorofenil)(1-(1,1,1-trifluoropropan-2-il)piperidin-4-il)metil)-2-metilpropano-2-sulfinamida (isómeros A y B) A una solución de (S)-N-((Z)-(3-cloro-4-fluorofenil)(1-(1,1,1-trifluoropropan-2-il)piperidin-4-il)metileno)-2-metilpropano-2-sulfinamida (174 mg, 0,395 mmol) en THF (1 ml) y MeOH (500 µl) se le añadió $NaBH_4$ (59,7 mg, 1,578 mmol) a TA. La mezcla se agitó a TA durante 3 horas y después se repartió entre acetato de etilo y $NaHCO_3$ acuoso saturado. La capa orgánica se separó y después se lavó con salmuera. La capa orgánica separada se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por TLC preparativa, eluyendo con (acetato de etilo al 40 % en hexano) para dar los compuestos del título: Isómero A (primera fracción en eluir): LRMS m/z (M+H): calculado 442,9, observado 443,4; e Isómero B (segunda fracción en eluir): LRMS m/z (M+H): calculado 442,9, observado 443,4.

Etapa 6: clorhidrato de (3-cloro-4-fluorofenil)(1-(1,1,1-trifluoropropan-2-il)piperidin-4-il)metanamina A una solución de (S)-N-((3-cloro-4-fluorofenil)(1-(1,1,1-trifluoropropan-2-il)piperidin-4-il)metil)-2-metilpropano-2-sulfinamida (Isómero A, 48 mg, 0,108 mmol) en CH_2Cl_2 (500 µl) y MeOH (500 µl) se le añadió HCl en 1,4-dioxano (4 M, 1 ml, 4,00 mmol). La mezcla se agitó a TA durante 2 horas y después se concentró a presión reducida. El residuo resultante se lavó con hexano (2 x 10 ml), se filtró para eliminar el disolvente y se secó a presión reducida para dar el compuesto del título. LRMS m/z (M+H): calculado 338,8, observado 339,3.

Etapa 7: Ejemplos 18A y 18B A una solución de (3-cloro-4-fluorofenil)(1-(1,1,1-trifluoropropan-2-il)piperidin-4-il)metanamina HCl (41,5 mg, 0,111 mmol) en CH_2Cl_2 (2 ml) a 0 °C se le añadieron Et_3N (0,092 ml, 0,664 mmol) y trifosgeno (32,8 mg, 0,111 mmol). La mezcla se agitó a 0 °C durante 1 hora y después se añadió (R)-3-metilpiperazin-2-ona (18,94 mg, 0,166 mmol). Después de agitar a 0 °C durante 1 hora, la reacción se calentó a TA durante 1 hora y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con (MeOH al 0-4 %/DCM) para dar una mezcla, que se separó por SFC (columna OJ-H, codisolvente de 20 % de (EtOH + DIPEA al 0,2 %)) para dar los Ejemplos 18A (primera fracción en eluir) y 18B (segunda fracción en eluir).

Ejemplo 18A: LRMS m/z (M+H): calculado 478,9, observado 479,4. ^{1}H RMN δ (ppm) (500 MHz, Cloroformo-d): 7,31 (s, 1H), 7,12 (d, J = 6,9 Hz, 2H), 6,39 (s, 1H), 5,12 (s, 1H), 4,66 (s, 1H), 4,51 (s, 1H), 4,24 (d, J = 13,3 Hz, 1H), 3,57 – 3,46 (m, 1H), 3,31 (d, J = 11,4 Hz, 1H), 3,23 – 3,07 (m, 2H), 2,94 (s, 2H), 2,56 (s, 1H), 2,36 (s, 1H), 1,76 (d, J = 11,6 Hz, 1H), 1,63 (s, 2H),

1,49 (d, J = 7,0 Hz, 3H), 1,37 (s, 2H), 1,23 (s, 3H). Ejemplo 18B: LRMS m/z (M+H): calculado 478,9, observado 479,4. ^{1}H RMN δ (ppm) (500 MHz, Cloroformo-d): 7,30 (s, 1H), 7,12 (d, J = 6,9 Hz, 2H), 6,25 (s, 1H), 5,01 (s, 1H), 4,66 (s, 1H), 4,47 (s, 1H), 4,24 (d, J = 12,9 Hz, 1H), 3,52 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 3,31 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 3,23 – 3,08 (m, 2H), 2,99 (s, 1H), 2,86 (s, 1H), 2,55 (s, 1H), 2,38 (s, 1H), 1,79 (d, J = 12,2 Hz, 1H), 1,63 (s, 2H), 1,50 (d, J = 7,0 Hz, 3H), 1,36 (s, 2H), 1,24 (s, 3H).

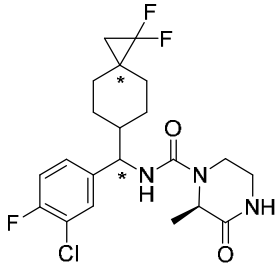
Etapa 8: Ejemplos 18C y 18D Los Ejemplos 18C y 18D se prepararon de acuerdo con el procedimiento sintético de los Ejemplos 18A y 18B usando el isómero B de la Etapa 5. El Ejemplo 18C (primera fracción en eluir) y el Ejemplo 18D (segunda fracción en eluir) se separaron por SFC (columna OD-H, codisolvente de 15 % de (EtOH + DIPEA al 0,2 %)).

Ejemplo 18C: LRMS m/z (M+H): calculado 478,9, observado 479,4. ^{1}H RMN δ (ppm) (500 MHz, Cloroformo-d): 7,40 (dd, J = 7,0, 2,0 Hz, 1H), 7,19 – 7,13 (m, 1H), 7,09 (t, J = 8,6 Hz, 1H), 6,27 (d, J = 3,3 Hz, 1H), 5,38 (d, J = 6,5 Hz, 1H), 4,59 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 4,52 (d, J = 6,9 Hz, 1H), 4,29 (d, J = 12,5 Hz, 1H), 3,45 (td, J = 11,6, 4,2 Hz, 1H), 3,33 – 3,25 (m, 1H), 3,21 – 3,09 (m, 2H), 2,95 (d, J = 10,0 Hz, 1H), 2,89 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 2,58 (t, J = 10,7 Hz, 1H), 2,33 (s, 1H), 1,83 (d, J = 12,3 Hz, 1H), 1,66 (d, J = 8,9 Hz, 2H), 1,54 (d, J = 7,0 Hz, 3H), 1,40 – 1,30 (m, 2H), 1,22 (d, J = 6,2 Hz, 3H).

Ejemplo D: LRMS m/z (M+H): calculado 478,9, observado 479,4. ^{1}H RMN δ (ppm) (500 MHz, Cloroformo-d): 7,39 (d, J = 6,6 Hz, 1H), 7,19 – 7,13 (m, 1H), 7,10 (t, J = 8,6 Hz, 1H), 6,27 (s, 1H), 5,34 (d, J = 16,6 Hz, 1H), 4,60 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 4,52 (s, 1H), 4,29 (d, J = 12,8 Hz, 1H), 3,46 (dt, J = 11,4, 5,8 Hz, 1H), 3,29 (d, J = 12,1 Hz, 1H), 3,22 – 3,10 (m, 2H), 3,00 (s, 1H), 2,84 (s, 1H), 2,54 (s, 1H), 2,39 (t, J = 10,4 Hz, 1H), 1,86 (d, J = 13,1 Hz, 1H), 1,73 – 1,57 (m, 2H), 1,55 (d, J = 7,0 Hz, 3H), 1,28 (t, J = 7,1 Hz, 2H), 1,24 (d, J = 6,1 Hz, 3H).

Ejemplos 19A, 19B, 19C y 19D

(2R)-N-((R)-(3-cloro-4-fluorofenil)(trans-1,1-difluoroespiro[2,5]octan-6-il)metil)-2-metil-3-oxopiperazin-1-carboxamida, (2R)-N-((S)-(3-cloro-4-fluorofenil)(trans-1,1-difluoroespiro[2,5]octan-6-il)metil)-2-metil-3-oxopiperazin-1-carboxamida, (2R)-N-((R)-(3-cloro-4-fluorofenil)(cis-1,1-difluoroespiro[2,5]octan-6-il)metil)-2-metil-3-oxopiperazin-1-carboxamida y (2R)-N-((S)-(3-cloro-4-fluorofenil)(cis-1,1-difluoroespiro[2,5]octan-6-il)metil)-2-metil-3-oxopiperazin-1-carboxamida



Etapa 1: (3-cloro-4-fluorofenil)(1,1-difluoroespiro[2,5]octan-6-il)metanona A una solución de ácido 1,1-difluoroespiro[2,5]octano-6-carboxílico (318 mg, 1,672 mmol) en CH_2Cl_2 (4 ml) a 0 °C se le añadieron $(COCl)_2$ en DCM (2 M, 1,672 ml, 3,34 mmol) y una gota de DMF. La mezcla se calentó a TA y se agitó durante 4 horas, seguido de calentamiento a 40 °C durante 30 minutos. Después, la mezcla se concentró a presión reducida. El residuo resultante se disolvió de nuevo en THF (4 ml) para preparar la solución A. En un matraz de reacción separado, se suspendió cianuro de cobre (I) (374 mg, 4,18 mmol) en THF (4 ml) y se enfrió a 0 °C, seguido de la adición de bromuro de (3-cloro-4-fluorofenil)magnesio en THF (0,5 M, 6,69 ml, 3,34 mmol). La mezcla se agitó a 0 °C durante 1 hora, después se añadió a la solución A y se agitó a 0 °C durante 2 horas y después se calentó a TA durante 2 horas. La mezcla de reacción se repartió entre acetato de etilo y NH_4Cl acuoso saturado y se filtró a través de un lecho de Celite®. La capa orgánica separada se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró a presión reducida para dar el compuesto del título. LRMS *m/z* (M+H): calculado 302,7, observado 302,9.

Etapa 2: clorhidrato de (3-cloro-4-fluorofenil)(1,1-difluoroespiro[2,5]octan-6-il)metanamina Un tubo para microondas se cargó con (3-cloro-4-fluorofenil)(1,1-difluoroespiro[2,5]octan-6-il)metanona (506 mg, 1,672 mmol), acetato de amonio (1031 mg, 13,37 mmol) y etanol (10 ml). La mezcla se sometió a microondas a 125 °C durante 15 min y se enfrió a TA, seguido de la adición de cianoborohidruro sódico (126 mg, 2,006 mmol). La reacción se sometió a microondas a 125 °C durante 15 min, después se enfrió a TA y se inactivó con 30 ml de K_2CO_3 acuoso al 10 % y se extrajo con acetato de etilo (2 x 30 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo resultante se trató con HCl (2 M, 2 ml) en éter dietílico y el sólido resultante se eliminó por filtración para dar el compuesto del título. LRMS m/z (M+H): calculado 303,7, observado 304,0.

Etapa 3: ejemplos 19A, 19B, 19C y 19D A una suspensión de clorhidrato de (3-cloro-4-fluorofenil)(1,1-difluoroespiro[2,5]octan-6-il)metanamina (160 mg, 0,527 mmol) en CH_2Cl_2 (3 ml) a 0 °C se le añadieron trifosgeno (156 mg, 0,527 mmol) y Et_3N (0,367 ml, 2,63 mmol). La mezcla se agitó a 0 °C durante 1 hora y después se añadió (R)-3-metilpiperazin-2-ona (90 mg,

0,790 mmol). La reacción se agitó a 0 °C durante 1 hora, después se calentó a TA durante 1 hora y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con (MeOH al 0-4 %/DCM) para dar una mezcla, que se separó por SFC (columna AD-H, codisolvente de 20 % de (EtOH + DIPEA al 0,2 %)) para dar los Ejemplos 19A (primera fracción en eluir), 19B (segunda fracción en eluir), 19C (tercera fracción en eluir) y 19D (cuarta fracción en eluir).

Ejemplo 19A: LRMS m/z (M+H): calculado 443,9, observado 444,3. ^{1}H RMN δ (ppm) (500 MHz, Cloroformo-d): 7,31 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 7,15 – 7,11 (m, 2H), 6,19 (d, J = 15,9 Hz, 1H), 4,92 (s, 1H), 4,64 (t, J = 8,2 Hz, 1H), 4,43 (s, 1H), 4,22 (d, J = 12,7 Hz, 1H), 3,51 (td, J = 11,5, 4,2 Hz, 1H), 3,37 – 3,29 (m, 1H), 3,14 (ddd, J = 14,4, 11,2, 3,6 Hz, 1H), 2,02 – 1,93 (m, 1H), 1,72 – 1,60 (m, 4H), 1,48 (dd, J = 7,0, 4,2 Hz, 3H), 1,29 – 1,18 (m, 3H), 1,07 (dt, J = 20,4, 7,7 Hz, 3H).

Ejemplo 19B: LRMS m/z (M+H): calculado 443,9, observado 444,3. ^{1}H RMN δ (ppm) (500 MHz, Cloroformo-d): 7,31 (d, J = 6,5 Hz, 1H), 7,16 – 7,11 (m, 2H), 6,02 (s, 1H), 4,81 (s, 1H), 4,66 (t, J = 8,4 Hz, 1H), 4,39 (d, J = 6,5 Hz, 1H), 4,22 (d, J = 14,6 Hz, 1H), 3,56 – 3,47 (m, 1H), 3,36 – 3,29 (m, 1H), 3,15 (ddd, J = 14,5, 11,2, 3,7 Hz, 1H), 1,98 (d, J = 12,6 Hz, 1H), 1,73 – 1,59 (m, 4H), 1,48 (d, J = 7,1 Hz, 3H), 1,29 – 1,21 (m, 4H), 0,99 (td, J = 7,9, 3,8 Hz, 2H).

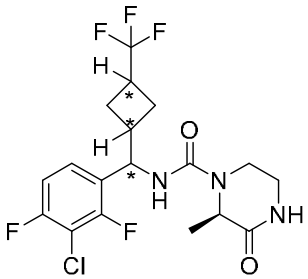
Ejemplo 19C: LRMS m/z (M+H): calculado 443,9, observado 444,3. ^{1}H RMN δ (ppm) (500 MHz, Cloroformo-d): 7,34 (d, J = 6,9 Hz, 1H), 7,18 – 7,05 (m, 2H), 5,99 (s, 1H), 4,96 (s, 1H), 4,68 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 4,41 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 4,28 (d, J = 12,9 Hz, 1H), 3,47 (td, J = 11,6, 4,3 Hz, 1H), 3,30 (d, J = 11,8 Hz, 1H), 3,16 (ddd, J = 14,5, 11,3, 3,7 Hz, 1H), 1,92 (d, J = 13,1 Hz, 1H), 1,77 – 1,58 (m, 4H), 1,56 (d, J = 7,1 Hz, 3H), 1,51 (d, J = 15,2 Hz, 1H), 1,30 – 1,08 (m, 3H), 1,06 (t, J = 8,6 Hz, 2H).

Ejemplo 19D: LRMS m/z (M+H): calculado 443,9, observado 444,3. ^{1}H RMN δ (ppm) (500 MHz, Cloroformo-d): 7,38 (s, 1H), 7,19 – 7,09 (m, 2H), 6,06 (s, 1H), 5,12 (s, 1H), 4,66 (s, 1H), 4,43 (s, 1H), 4,29 (d, J = 12,3 Hz, 1H), 3,47 (t, J = 11,0 Hz, 1H), 3,30 (d, J = 11,5 Hz, 1H), 3,16 (t, J = 12,1 Hz, 1H), 1,97 (d, J = 12,6 Hz, 1H), 1,80 – 1,58 (m, 4H), 1,55 (d, J = 6,9 Hz, 3H), 1,29 – 1,20 (m, 4H), 0,99 (t, J = 8,6 Hz, 2H).

Ejemplos 20A, 20B, 20C y 20D

(R)-N-((S)-(3-cloro-2,4-difluorofenil)(trans-3-(trifluorometil)ciclobutil)metil)-2-metil-3-oxopiperazin-1-carboxamida (20A), (R)-N-((R)-(3-cloro-2,4-difluorofenil)(trans-3-(trifluorometil)ciclobutil)metil)-2-metil-3-oxopiperazin-1-carboxamida (20B), (R)-N-((S)-(3-

cloro-2,4-difluorofenil)(cis-3-(trifluorometil)ciclobutil)metil)-2-metil-3-oxopiperazin-1-carboxamida (20C) y (R)-N-((R)-(3-cloro-2,4-difluorofenil)(cis-3-(trifluorometil)ciclobutil)metil)-2-metil-3-oxopiperazin-1-carboxamida (20D)



Etapa 1: (3-cloro-2,4-difluorofenil)(3-(trifluorometil)ciclobutil)metanona A una solución de ácido 3-(trifluorometil)ciclobutano-1-carboxílico (1,00 g, 5,95 mmol) en CH_2Cl_2 (15 ml) a 0 °C se le añadieron $(COCl)_2$ en DCM (2 M, 3,57 ml, 7,14 mmol) y una gota de DMF. La mezcla se calentó a TA y se agitó a TA durante 4 horas. Después, la mezcla se concentró a presión reducida y el residuo resultante se disolvió de nuevo en THF (6 ml) para preparar la solución A.
En un matraz independiente, se disolvió 2-cloro-1,3-difluoro-4-yodobenceno (2,449 g, 8,92 mmol) en THF (20 ml) y se enfrió a -20 °C, seguido de la adición de complejo de cloruro de isopropilmagnesio-cloruro de litio en THF (1,3 M, 6,86 ml, 8,92 mmol). La mezcla se agitó a -20 °C durante 2 horas, después se calentó a 0 °C, seguido de la adición de cianuro de cobre (I) (1,066 g, 11,90 mmol). La mezcla se agitó a 0 °C durante 30 minutos y después se añadió la solución A. La reacción se mantuvo a 0 °C durante 2 horas, se calentó a TA durante 1 hora, después se repartió entre acetato de etilo y NH_4Cl acuoso saturado y se filtró a través de un lecho de Celite®. La capa orgánica separada se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró a presión reducida para dar el compuesto del título. LRMS *m/z* (M+H): calculado 298,6, observado 299,1.
Etapa 2: (R,E)-N-((3-cloro-2,4-difluorofenil)(3-(trifluorometil)ciclobutil)metileno)-2-metilpropano-2-sulfinamida Un tubo para microondas se cargó con (3-cloro-2,4-difluorofenil)(3-(trifluorometil)ciclobutil)metanona (1,7 g, 5,69 mmol), (R)-(+)-2-metil-2-propanosulfinamida (1,035 g, 8,54 mmol) y tetraetoxititanio (10,46 ml, 11,39 mmol). La mezcla de reacción se sometió a microondas a 105 °C durante 1 hora, después se enfrió a TA y se vertió en H_2O (30 ml) y 50 ml de acetato de etilo (50 ml). La mezcla se agitó durante 10 min y después se filtró a través de un lecho de Celite®. La capa orgánica separada se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró a presión reducida para dar el compuesto del título. LRMS m/z (M+H): calculado 401,8, observado 402,3.

Etapa 3: (R)-N-((S)-(3-cloro-2,4-difluorofenil)(trans-3-(trifluorometil)ciclobutil)metil)-2-metilpropano-2-sulfinamida (isómero A), (R)-N-((S)-(3-cloro-2,4-difluorofenil)(cis-3-(trifluorometil)ciclobutil)metil)-2-metilpropano-2-sulfinamida (isómero B-1), (R)-N-((R)-(3-cloro-2,4-difluorofenil)(cis-3-(trifluorometil)ciclobutil)metil)-2-metilpropano-2-sulfinamida (isómero B-2) y (R)-N-((R)-(3-cloro-2,4-difluorofenil)(trans-3-(trifluoro-metil)ciclobutil)metil)-2-metilpropano-2-sulfinamida (isómero C) A una solución de (R,E)-N-((3-cloro-2,4-difluorofenil)(3-(trifluorometil)ciclobutil)metileno)-2-metilpropano-2-sulfinamida (2,2 g, 5,48 mmol) en THF (10 ml) y MeOH (2 ml) a 0 °C se le añadió $NaBH_4$ (0,207 g, 5,48 mmol). La mezcla se agitó a 0 °C durante 1 hora, después se calentó a TA durante 1 hora y se repartió entre acetato de etilo y $NaHCO_3$ acuoso saturado. La capa orgánica separada se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con (acetato de etilo al 0-40 %/hexano) para dar una mezcla que se separó por SFC (columna AD-H, codisolvente de MeOH al 10 %) para dar el isómero A (primera fracción en eluir), el isómero B (segunda fracción en eluir) y el isómero C (tercera fracción en eluir). El isómero B se separó adicionalmente por SFC (columna IF-H, codisolvente de EtOH al 30 % con DIPEA al 0,25 %) para dar el isómero B-1 (primera fracción en eluir) y el isómero B-2 (segunda fracción en eluir).

Etapa 4: clorhidrato de (S)-(3-cloro-2,4-difluorofenil)(trans-3-(trifluorometil)ciclobutil)metanamina Una solución de (R)-N-((S)-(3-cloro-2,4-difluorofenil)(trans-3-(trifluorometil)-ciclobutil)-metil)-2-metilpropano-2-sulfinamida (isómero A, 125 mg, 0,310 mmol) en CH_2Cl_2 (1 ml) se enfrió a 0 °C, seguido de la adición de HCl en 1,4-dioxano (4 M, 1 ml, 4 mmol). La mezcla se agitó a 0 °C durante 2 horas y después se concentró a presión reducida. El residuo resultante se lavó con éter dietílico (2 x 5 ml) y se filtró para dar el compuesto del título. LRMS m/z (M+H): calculado 299,7, observado 300,2.

Etapa 5: Ejemplo 20A A una suspensión de clorhidrato de (S)-(3-cloro-2,4-difluorofenil)(trans-3-(trifluoro-metil)ciclobutil)metanamina (59 mg, 0,197 mmol) en CH_2Cl_2 (4 ml) a 0 °C se le añadieron trifosgeno (58,4 mg, 0,197 mmol) y Et_3N (0,082 ml, 0,591 mmol). La mezcla se agitó a 0 °C durante 1 hora y después se añadió (R)-3-metilpiperazin-2-ona (29,2 mg, 0,256 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 1 hora, después se calentó a TA durante 1 hora y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con (MeOH al 0-4 %/DCM) para dar el ejemplo 20A. LRMS m/z (M+H): calculado 439,8, observado 440,3. ^{1}H RMN δ (ppm) (500 MHz, Cloroformo-d): 7,22 (c, J = 8,0 Hz, 1H), 6,97 (t, J = 8,2 Hz, 1H), 6,57 (d, J = 28,5 Hz, 1H), 5,37 – 5,21 (m, 1H), 5,01 (dd,

J = 10,7, 8,4 Hz, 1H), 4,56 – 4,43 (m, 1H), 4,18 (d, J = 13,2 Hz, 1H), 3,54 – 3,43 (m, 1H), 3,32 (d, J = 11,1 Hz, 1H), 3,20 – 3,08 (m, 1H), 3,00 – 2,82 (m, 2H), 2,36 (d, J = 5,9 Hz, 1H), 2,28 – 2,17 (m, 1H), 2,09 (c, J = 9,9, 6,9 Hz, 1H), 1,97 – 1,88 (m, 1H), 1,45 (d, J = 7,0 Hz, 3H).

Etapa 6: Ejemplos 20B, 20C y 20D Los Ejemplos 20B, 20C y 20D se prepararon de acuerdo con el procedimiento sintético del Ejemplo 20A usando los diferentes isómeros obtenidos en la Etapa 3 como materiales de partida.

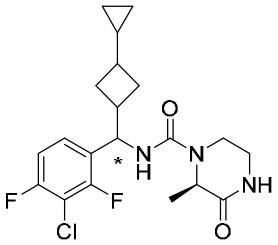
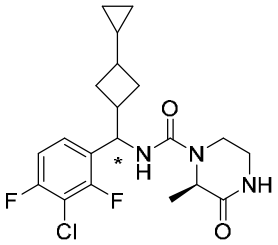
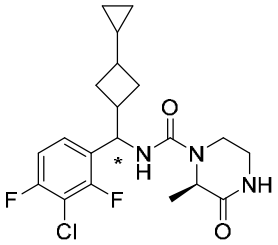
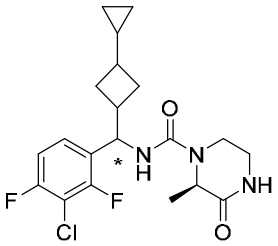
El isómero C dio el Ejemplo 20B: LRMS m/z (M+H): calculado 439,8, observado 440,3. ^{1}H RMN δ (ppm) (500 MHz, Cloroformo-d): 7,22 (c, J = 7,5 Hz, 1H), 6,97 (t, J = 8,3 Hz, 1H), 6,38 (d, J = 28,8 Hz, 1H), 5,24 (s, 1H), 5,03 (dd, J = 10,9, 8,2 Hz, 1H), 4,44 (d, J = 6,6 Hz, 1H), 4,22 (d, J = 13,4 Hz, 1H), 3,45 (td, J = 11,5, 3,7 Hz, 1H), 3,30 (d, J = 11,7 Hz, 1H), 3,21 – 3,11 (m, 1H), 3,00 – 2,84 (m, 2H), 2,37 (dt, J = 12,8, 6,5 Hz, 1H), 2,28 – 2,18 (m, 1H), 2,11 (c, J = 10,1, 7,1 Hz, 1H), 1,99 – 1,88 (m, 1H), 1,50 (d, J = 7,0 Hz, 3H).

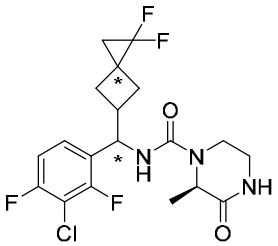
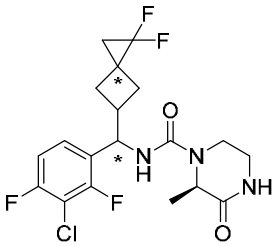
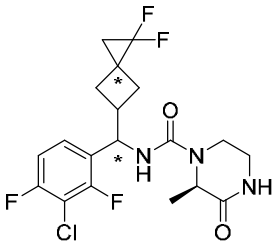
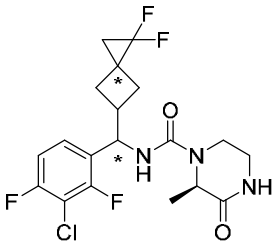
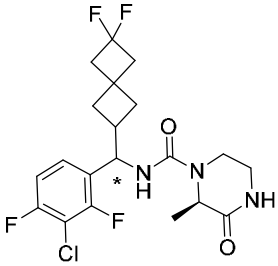
El isómero B-1 dio el Ejemplo 20C: LRMS m/z (M+H): calculado 439,8, observado 440,3. ^{1}H RMN δ (ppm) (500 MHz, Cloroformo-d): 7,21 (td, J = 8,2, 6,0 Hz, 1H), 7,02 – 6,92 (m, 1H), 6,34 (s, 1H), 4,98 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 4,94 – 4,87 (m, 1H), 4,39 (c, J = 7,1 Hz, 1H), 4,17 (d, J = 13,6 Hz, 1H), 3,51 (td, J = 11,5, 4,2 Hz, 1H), 3,32 (dc, J = 11,7, 3,6 Hz, 1H), 3,15 (ddd, J = 14,2, 11,1, 3,6 Hz, 1H), 2,83 (dt, J = 17,6, 8,8 Hz, 1H), 2,72 (p, J = 8,9 Hz, 1H), 2,35 (dtd, J = 11,9, 8,3, 3,7 Hz, 1H), 2,16 – 2,06 (m, 1H), 2,06 – 1,98 (m, 1H), 1,93 – 1,85 (m, 1H), 1,48 (d, J = 7,1 Hz, 3H).

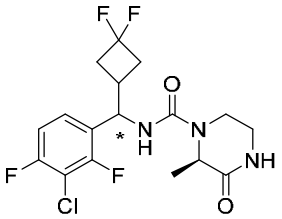
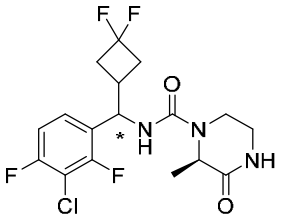
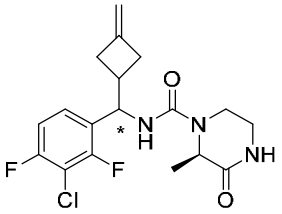
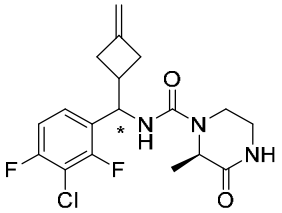
El isómero B-2 dio el ejemplo 20D: LRMS m/z (M+H): calculado 439,8, observado 440,3. ^{1}H RMN δ (ppm) (500 MHz, Cloroformo-d): 7,25 – 7,19 (m, 1H), 7,00 – 6,93 (m, 1H), 6,35 (s, 1H), 5,19 (s, 1H), 4,97 (t, J = 8,8 Hz, 1H), 4,42 (c, J = 6,9 Hz, 1H), 4,24 (d, J = 12,8 Hz, 1H), 3,46 (td, J = 11,6, 4,2 Hz, 1H), 3,34 – 3,27 (m, 1H), 3,16 (ddd, J = 14,3, 11,2, 3,6 Hz, 1H), 2,83 (dt, J = 17,6, 8,8 Hz, 1H), 2,74 (p, J = 9,0 Hz, 1H), 2,31 (dtd, J = 11,9, 8,2, 3,8 Hz, 1H), 2,16 – 2,09 (m, 1H), 2,04 (ddd, J = 12,0, 8,1, 3,8 Hz, 1H), 1,97 – 1,88 (m, 1H), 1,52 (d, J = 7,1 Hz, 3H).

TABLA 3 Los siguientes ejemplos se prepararon de acuerdo con el procedimiento sintético de los Ejemplos 20A, 20B, 20C y 20D, usando los materiales de partida y reactivos apropiados

Ejemplo	Compuesto	Nombre	Calc. $[M+H]^+$	Observado $[M+H]^+$	Condiciones

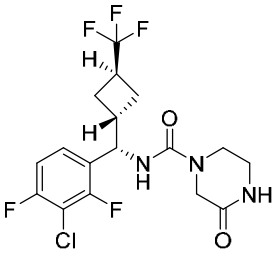
21A		(2R)-N-((R o S)-(3-cloro-2,4-difluoro-fenil)(trans o cis-3-ciclopropilciclobutil)metil)-2-metil-3-oxopiperazin-1-carboxamida	411,9	412,4	En la etapa 3 SFC: AD-H Codisolvente: EtOH al 25 % y después 10 % de (IPA + DIPEA al 0,2 %) pico 1
21B		(2R)-N-((R o S)-(3-cloro-2,4-difluoro-fenil)(cis o trans-3-ciclopropilciclobutil)metil)-2-metil-3-oxopiperazin-1-carboxamida	411,9	412,4	En la etapa 3 SFC: AD-H Codisolvente: EtOH al 25 % y después 10 % de (IPA + DIPEA al 0,2 %) pico 2
21C		(2R)-N-((S o R)-(3-cloro-2,4-difluoro-fenil)(trans o cis-3-ciclopropil-ciclobutil)-metil)-2-metil-3-oxopiperazin-1-carboxamida	411,9	412,4	En la etapa 3 SFC: AD-H Codisolvente: EtOH al 25 % y después 10 % de (IPA + DIPEA al 0,2 %) pico 3
21D		(2R)-N-((S o R)-(3-cloro-2,4-difluoro-fenil)(cis o trans-3-ciclopropil-ciclobutil)-metil)-2-metil-3-oxopiperazin-1-carboxamida	411,9	412,4	En la etapa 3 SFC: AD-H Codisolvente: EtOH al 25 % y después

					10 % de (IPA + DIPEA al 0,2 %) pico 4
22A		(2R)-N-((R o S)-(3-cloro-2,4-difluoro-fenil)(trans o cis-1,1-difluoro-espiro[2,3]-hexan-5-il)metil)-2-metil-3-oxopiperazin-1-carboxamida	433,8	434,4	En la etapa 3 SFC: AD-H Codisolvente: MeOH al 10 % pico 1
22B		(2R)-N-((R o S)-(3-cloro-2,4-difluoro-fenil)(cis o trans-1,1-difluoro-espiro[2,3]-hexan-5-il)metil)-2-metil-3-oxopiperazin-1-carboxamida	433,8	434,4	En la etapa 3 SFC: AD-H Codisolvente: MeOH al 10 % pico 2
22C		(2R)-N-((S o R)-(3-cloro-2,4-difluoro-fenil)(trans o cis-1,1-difluoro-espiro[2,3]-hexan-5-il)metil)-2-metil-3-oxopiperazin-1-carboxamida	433,8	434,4	En la etapa 3 SFC: AD-H Codisolvente: MeOH al 10 % pico 3
22D		(2R)-N-((S o R)-(3-cloro-2,4-difluoro-fenil)(cis o trans-1,1-difluoro-espiro[2,3]-hexan-5-il)metil)-2-metil-3-oxopiperazin-1-carboxamida	433,8	434,4	En la etapa 3 SFC: AD-H Codisolvente: MeOH al 10 % pico 4
23		(2R)-N-((R o S)-(3-cloro-2,4-difluoro-fenil)(6,6-difluoro-espiro[3,3]heptan-2-il)metil)-2-metil-3-oxopiperazin-1-carboxamida	447,8	448,4	En la etapa 3 SFC: AD-H Codisolvente: MeOH al 20 % pico 1

24A		(2R)-N-((R o S)-(3-cloro-2,4-difluoro-fenil)(3,3-difluoro-ciclobutil)metil)-2-metil-3-oxopiperazin-1-carboxamida	407,8	408,3	En la etapa 5 SFC: OJ-H Codisolvente: EtOH al 30 % pico 1
24B		(2R)-N-((S o R)-(3-cloro-2,4-difluoro-fenil)(3,3-difluoro-ciclobutil)metil)-2-metil-3-oxopiperazin-1-carboxamida	407,8	408,3	En la etapa 5 SFC: OJ-H Codisolvente: EtOH al 30 % pico 2
25A		(2R)-N-((R o S)-(3-cloro-2,4-difluoro-fenil)(3-metileno-ciclobutil)metil)-2-metil-3-oxopiperazin-1-carboxamida	383,8	384,3	En la etapa 3 SFC: AD-H Codisolvente: MeOH al 35 % pico 1
25B		(2R)-N-((S o R)-(3-cloro-2,4-difluoro-fenil)(3-metileno-sciclobutil)metil)-2-metil-3-oxopiperazin-1-carboxamida	383,8	384,3	En la etapa 3 SFC: AD-H Codisolvente: MeOH al 35 % pico 2

Ejemplo 26

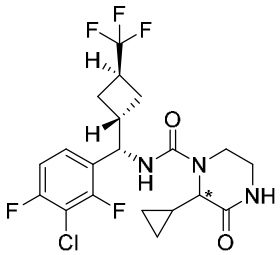
N-((S)-(3-cloro-2,4-difluorofenil)(trans-3-(trifluorometil)ciclobutil)metil)-3-oxopiperazin-1-carboxamida



A una solución de clorhidrato de (S)-(3-cloro-2,4-difluorofenil)(trans-3-(trifluorometil)ciclobutil)metanamina (70 mg, 0,208 mmol) en CH_2Cl_2 (3 ml) a 0 °C se le añadieron Et_3N (0,116 ml, 0,833 mmol) y trifosgeno (61,8 mg, 0,208 mmol). La mezcla se agitó a 0 °C durante 1 hora y se añadió piperazin-2-ona (27,1 mg, 0,271 mmol). Después, la mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 1 hora, se calentó a TA durante 1 hora y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con (MeOH al 0-4 %/DCM) para dar el Ejemplo 26. LRMS *m/z* (M+H): calculado 425,8, observado 426,4. ^{1}H RMN δ (ppm) (500 MHz, Cloroformo-d): 7,22 (c, J = 8,1 Hz, 1H), 6,98 (t, J = 8,3 Hz, 1H), 6,51 (d, J = 23,9 Hz, 1H), 5,03 (dd, J = 10,8, 7,9 Hz, 1H), 4,08 (s, 2H), 3,68 (t, J = 5,1 Hz, 2H), 3,43 (s, 2H), 3,04 – 2,84 (m, 2H), 2,37 (c, J = 9,7, 6,5 Hz, 1H), 2,28 – 2,18 (m, 1H), 2,09 (d, J = 13,5 Hz, 1H), 2,00 – 1,83 (m, 2H).

Ejemplos 27A y 27B

(R o S)-N-((S)-(3-cloro-2,4-difluorofenil)(trans-3-(trifluorometil)ciclobutil)metil)-2-ciclopropil-3-oxopiperazin-1-carboxamida y (S o R)-N-((S)-(3-cloro-2,4-difluorofenil)(trans-3-(trifluorometil)ciclobutil)metil)-2-ciclopropil-3-oxopiperazin-1-carboxamida



A una solución de clorhidrato de (S)-(3-cloro-2,4-difluorofenil)(trans-3-(trifluorometil)ciclobutil)metanamina (95,8 mg, 0,285 mmol) en CH_2Cl_2 (4 ml) a 0 °C se le añadieron Et_3N (0,199 ml, 1,425 mmol) y trifosgeno (85 mg, 0,285 mmol). La mezcla se agitó a 0 °C durante 1 hora y se añadió 3-ciclopropilpiperazin-2-ona (51,9 mg, 0,371 mmol). Después de agitar a 0 °C durante 1 hora, la reacción se calentó a TA durante 1 hora y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con (MeOH al 0-4 %/DCM) para dar una mezcla de isómeros, que se separó adicionalmente por SFC (columna OD-H, codisolvente de MeOH al 30 %) para dar los Ejemplos 27A (primera fracción en eluir) y 27B (segunda fracción en eluir).

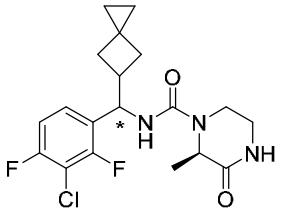
Ejemplo 27A: LRMS m/z (M+H): calculado 465,8, observado 466,4. ^{1}H RMN δ (ppm) (500 MHz, Cloroformo-d): 7,21 (td, J = 8,2, 6,0 Hz, 1H), 6,98 (t, J = 8,3 Hz, 1H), 6,52 (s, 1H), 5,11

(d, J = 8,3 Hz, 1H), 5,03 – 4,96 (m, 1H), 4,15 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 4,03 (d, J = 13,2 Hz, 1H), 3,51 – 3,43 (m, 1H), 3,42 – 3,30 (m, 2H), 2,94 (dc, J = 9,9, 5,1 Hz, 1H), 2,86 (dt, J = 16,5, 8,5 Hz, 1H), 2,37 (d, J = 6,3 Hz, 1H), 2,28 – 2,17 (m, 1H), 2,11 (s, 1H), 1,94 – 1,84 (m, 1H), 1,27 – 1,21 (m, 1H), 0,66 (dt, J = 9,5, 4,7 Hz, 1H), 0,57 (ddt, J = 12,9, 8,5, 4,9 Hz, 2H), 0,47 (c, J = 7,4; 5,3 Hz, 1H).

Ejemplo 27B: LRMS m/z (M+H): calculado 465,8, observado 466,4. ^{1}H RMN δ (ppm) (500 MHz, Cloroformo-d): 7,20 (td, J = 8,2, 6,0 Hz, 1H), 7,01 – 6,92 (m, 1H), 6,66 (s, 1H), 5,22 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 5,04 (dd, J = 11,0, 8,0 Hz, 1H), 4,18 – 4,08 (m, 2H), 3,47 – 3,39 (m, 1H), 3,38 – 3,31 (m, 2H), 2,95 (ddt, J = 14,7, 9,8, 5,0 Hz, 1H), 2,86 (dt, J = 16,7, 8,7 Hz, 1H), 2,36 (dt, J = 12,8, 6,5 Hz, 1H), 2,29 – 2,20 (m, 1H), 2,11 (dc, J = 13,4; 7,0; 6,2 Hz, 1H), 1,99 – 1,88 (m, 1H), 1,32 – 1,27 (m, 1H), 0,74 – 0,67 (m, 1H), 0,61 (ddt, J = 21,8, 8,3, 4,3 Hz, 2H), 0,51 (dc, J = 10,1, 5,1 Hz, 1H).

Ejemplos 28A y 28B

(2R)-N-((R)-(3-cloro-2,4-difluorofenil)(espiro[2,3]hexan-5-il)metil)-2-metil-3-oxopiperazin-1-carboxamida y (2R)-N-((S)(3-cloro-2,4-difluorofenil)(espiro[2,3]hexan-5-il)metil)-2-metil-3-oxopiperazin-1-carboxamida



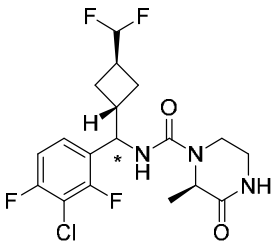
Ejemplo 28A: (2R)-N-((R o S)-(3-cloro-2,4-difluorofenil)(espiro[2,3]hexan-5-il)metil)-2-metil-3-oxopiperazin-1-carboxamida A una solución a 0 °C de dietilcinc en hexano (1 M, 2,215 ml, 2,215 mmol) en CH_2Cl_2 (5 ml) se le añadió gota a gota TFA (0,171 ml, 2,215 mmol) en CH_2Cl_2 (500 µl). La mezcla se agitó 1 hora y después se añadió diyodometano (0,179 ml, 2,215 mmol). Después, tras 40 minutos, se añadió (2R)-N-((R o S)(3-cloro-2,4-difluorofenil)(3-metileno-ciclobutil)metil)-2-metil-3-oxopiperazin-1-carboxamida (Ejemplo 25A, 170 mg, 0,443 mmol) en CH_2Cl_2 (1 ml). La reacción se agitó durante 2 horas y después se interrumpió con NH_4Cl acuoso saturado. La capa orgánica separada se secó ($MgSO_4$), se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con (MeOH al 0-3 %/CH_2Cl_2) para dar el Ejemplo 28A. LRMS *m/z* (M+H): calculado 397,9,

observado 398,3. ¹H RMN δ (ppm) (500 MHz, Cloroformo-d): 7,21 (c, J = 8,1 Hz, 1H), 6,95 (t, J = 8,4 Hz, 1H), 6,35 (s, 1H), 5,00 (dc, J = 15,4, 7,6 Hz, 2H), 4,38 (c, J = 7,1 Hz, 1H), 4,18 (d, J = 15,3 Hz, 1H), 3,56 – 3,45 (m, 1H), 3,35 – 3,27 (m, 1H), 3,14 (ddd, J = 14,2, 11,2, 3,6 Hz, 1H), 2,86 (h, J = 7,1 Hz, 1H), 2,28 – 2,15 (m, 1H), 2,08 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 2,01 – 1,94 (m, 1H), 1,83 (dd, J = 11,5, 6,6 Hz, 1H), 1,48 (t, J = 7,0 Hz, 3H), 0,53 – 0,35 (m, 4H).

Ejemplo 28B: (2R)-N-((S o R)-(3-cloro-2,4-difluorofenil)(espiro[2,3]hexan-5-il)metil)-2-metil-3-oxopiperazin-1-carboxamida El Ejemplo 28B se preparó de acuerdo con el procedimiento sintético del Ejemplo 28A usando el Ejemplo 25B como material de partida. LRMS *m/z* (M+H): calculado 397,9, observado 398,3. ¹H RMN δ (ppm) (500 MHz, Cloroformo-d): 7,25 – 7,19 (m, 1H), 6,95 (c, J = 8,3, 7,6 Hz, 1H), 6,46 (s, 1H), 5,07 (d, J = 6,5 Hz, 2H), 4,39 (c, J = 6,9 Hz, 1H), 4,23 (d, J = 13,4 Hz, 1H), 3,45 (td, J = 11,5, 4,2 Hz, 1H), 3,31 – 3,26 (m, 1H), 3,19 – 3,12 (m, 1H), 2,87 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 2,24 – 2,17 (m, 1H), 2,13 – 2,07 (m, 1H), 2,02 – 1,94 (m, 1H), 1,87 (dd, J = 11,5, 6,7 Hz, 1H), 1,51 (d, J = 7,1 Hz, 3H), 0,44 (t, J = 9,5 Hz, 4H).

Ejemplos 29A y 29B

(2R)-N-((R)-(3-cloro-2,4-difluorofenil)(trans-3-(difluorometil)ciclobutil)metil)-2-metil-3-oxopiperazin-1-carboxamida y (2R)-N-((S)-(3-cloro-2,4-difluorofenil)(trans-3-(difluorometil)ciclobutil)metil)-2-metil-3-oxopiperazin-1-carboxamida



Etapa 1: (3-cloro-2,4-difluorofenil)(trans-3-(difluorometil)ciclobutil)metanona A una solución de ácido 3-(difluorometil)ciclobutano-1-carboxílico (1,00 g, 6,66 mmol) en CH_2Cl_2 (15 ml) a 0 °C se le añadieron $(COCl)_2$ en CH_2Cl_2 (2 M, 3,66 ml, 7,33 mmol) y una gota de DMF. La mezcla se calentó a TA durante 4 horas y después se concentró a presión reducida. El residuo resultante se disolvió en THF (6 ml) para preparar la solución A. En un matraz separado, una solución de 2-cloro-1,3-difluoro-4-yodobenceno (2,74 g, 9,99 mmol) en THF (20 ml) se enfrió a -20 °C, seguido de la adición de complejo de cloruro de isopropilmagnesio-cloruro de litio en THF (1,3 M, 7,69 ml, 9,99 mmol). La mezcla resultante se agitó a -20 °C durante 2 horas, después se calentó a 0 °C, seguido de la adición de cianuro de cobre (I) (1,193 g, 13,32 mmol). La mezcla se

agitó a 0 °C durante 30 minutos, seguido de la adición de la solución A. La reacción se mantuvo a 0 °C durante 2 horas, después se calentó a TA durante 1 hora, se interrumpió con NH_4Cl acuoso saturado (40 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 30 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con (acetato de etilo al 0-20 %/hexano) para dar una mezcla trans/cis, que se separó por SFC (columna AD-H, codisolvente de MeOH al 10 %) para dar el compuesto del título (isómero trans, segunda fracción en eluir de la SFC). LRMS *m/z* (M+H): calculado 280,6, observado 281,3.

Etapa 2: (R)-N-((E)-(3-cloro-2,4-difluorofenil)(trans-3-(difluorometil)ciclobutil)metileno)-2-metilpropano-2-sulfinamida Un tubo para microondas se cargó con (3-cloro-2,4-difluorofenil)(trans-3-(difluorometil)ciclobutil)metanona (180 mg, 0,641 mmol), (R)-2-metil-2 propanosulfinamida (117 mg, 0,962 mmol), tetraetoxititanio (0,403 ml, 1,924 mmol) y tolueno (1,5 ml). La mezcla se sometió a microondas a 105 °C durante 1 hora y después se enfrió a TA, seguido de la adición de H_2O (20 ml) y acetato de etilo (20 ml). La mezcla se agitó durante 10 minutos y después se filtró a través de un lecho de Celite®. La capa orgánica separada se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró a presión reducida para dar el compuesto del título. LRMS m/z (M+H): calculado 383,8, observado 384,3.

Etapa 3: (R)-N-((3-cloro-2,4-difluorofenil)(trans-3-(difluorometil)ciclobutil)metil)-2-metilpropano-2-sulfinamida A una solución de (R)-N-((E)-(3-cloro-2,4-difluorofenil)(trans-3-(difluorometil)ciclobutil)metileno)-2-metilpropano-2-sulfinamida (246 mg, 0,641 mmol) en THF (4 ml) y agua (200 µl) a -78 °C se le añadió $NaBH_4$ (72,7 mg, 1,923 mmol). La mezcla se agitó a -78 °C durante 3 h, después se calentó gradualmente a TA y se repartió entre acetato de etilo y $NaHCO_3$ acuoso saturado. La capa orgánica separada se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró a presión reducida para dar el compuesto del título. LRMS m/z (M+H): calculado 385,8, observado 386,4.

Etapa 4: clorhidrato de (3-cloro-2,4-difluorofenil)(trans-3-(difluorometil)ciclobutil)metanamina A una solución de (R)-N-((3-cloro-2,4-difluorofenil)(trans-3-(difluoro-metil)ciclobutil)metil)-2-metilpropano-2-sulfinamida (167 mg, 0,433 mmol) en CH_2Cl_2 (1 ml) a 0 °C se le añadió HCl en 1,4-dixoano (4 M, 1 ml, 4,00 mmol). La mezcla se agitó a 0 °C durante 2 horas y después se concentró de nuevo a presión reducida. El residuo resultante se lavó con éter dietílico (2 x 8 ml) y se filtró para dar el compuesto del título. LRMS m/z (M+H): calculado 281,7, observado 282,3.

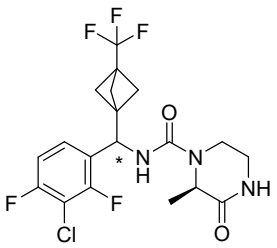
Etapa 5: Ejemplos 29A y 29B A una solución de clorhidrato de (3-cloro-2,4-difluorofenil)(trans-3-(difluorometil)ciclobutil)metanamina (130 mg, 0,462 mmol) en DCM (5 ml) a 0 °C se le añadieron Et_3N (0,257 ml, 1,846 mmol) y trifosgeno (137 mg, 0,462 mmol). La mezcla se agitó a 0 °C durante 1 hora y después se añadió (R)-3-metilpiperazin-2-ona (52,7 mg, 0,462 mmol). La reacción se agitó a 0 °C durante 1 hora, después se calentó a TA durante 1 hora y la mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con (MeOH al 0-4 %/DCM) para dar una mezcla de isómeros que se separó adicionalmente por SFC (columna AD-H, codisolvente de EtOH al 20 %) para dar los Ejemplos 29A (primera fracción en eluir) y 29B (segunda fracción en eluir).

Ejemplo 29A: LRMS m/z (M+H): calculado 421,8, observado 422,5. ^{1}H RMN δ (ppm) (500 MHz, DMSO-d6): 7,20 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 6,97 (t, J = 8,3 Hz, 1H), 5,86 (td, J = 57,1, 3,7 Hz, 1H), 4,96 (s, 1H), 4,37 (s, 1H), 4,20 – 4,15 (m, 1H), 3,51 (td, J = 11,3, 4,0 Hz, 1H), 3,36 – 3,29 (m, 1H), 3,16 (t, J = 12,2 Hz, 1H), 2,75 (d, J = 40,6 Hz, 2H), 2,28 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 2,19 – 2,09 (m, 1H), 2,01 (s, 1H), 1,90 – 1,78 (m, 1H), 1,48 (d, J = 7,0 Hz, 3H).

Ejemplo 29B: LRMS m/z (M+H): calculado 421,8, observado 422,5. ^{1}H RMN δ (ppm) (500 MHz, DMSO-d6): 7,21 (c, J = 7,0 Hz, 1H), 6,97 (t, J = 8,3 Hz, 1H), 6,24 (s, 1H), 5,86 (td, J = 57,1, 3,7 Hz, 1H), 5,05 – 4,99 (m, 1H), 4,39 (s, 1H), 4,22 (d, J = 13,4 Hz, 1H), 3,54 – 3,41 (m, 1H), 3,30 (d, J = 9,8 Hz, 1H), 3,17 (t, J = 10,9 Hz, 1H), 2,87 – 2,63 (m, 2H), 2,28 (dt, J = 12,2, 6,0 Hz, 1H), 2,12 (dd, J = 17,8, 10,9 Hz, 1H), 2,01 (s, 1H), 1,90 – 1,81 (m, 1H), 1,73 (s, 1H), 1,51 (d, J = 7,0 Hz, 3H).

Ejemplos 30A y 30B

(2R)-N-((R)-(3-cloro-2,4-difluorofenil)(3-(trifluorometil)biciclo[1.1.1]pentan-1-il)metil)-2-metil-3-oxopiperazin-1-carboxamida y (2R)-N-((S)-(3-cloro-2,4-difluorofenil)(3-(trifluorometil)biciclo[1.1.1]pentan-1-il)metil)-2-metil-3-oxopiperazin-1-carboxamida



Etapa 1: N-metoxi-N-metil-3-(trifluorometil)biciclo[1.1.1]pentano-1-carboxamida

A una mezcla de ácido 3-(trifluorometil)biciclo[1.1.1]pentano-1-carboxílico (300 mg, 1,666 mmol) en DCM (12 ml) se le añadió CDI (540 mg, 3,33 mmol) en atmósfera de N_2 a 25 °C. La

mezcla se agitó a 25 °C durante 1 hora en atmósfera de N_2 y después se añadieron clorhidrato de N,O-dimetilhidroxilamina (244 mg, 2,498 mmol) y trietilamina (0,696 ml, 5,00 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 12 horas en atmósfera de N_2 y después se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (ISCO®; columna ultrarrápida de sílice de 12 g SepaFlash®, eluyente de acetato de etilo al 10-50 %/éter de pet.) para dar el compuesto del título. ^{1}H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 3,67 (s, 3H), 3,18 (s, 3H), 2,48-2,07 (m, 6H).

Etapa 2: (3-cloro-2,4-difluorofenil)(3-(trifluorometil)biciclo[1.1.1]pentan-1-il)metanona

A una mezcla de 1-bromo-3-cloro-2,4-difluorobenceno (856 mg, 3,76 mmol) en THF (2 ml) se le añadió cloruro de isopropil magnesio (2,90 ml, 3,76 mmol, solución 1,3 M en tolueno) a 0 °C en atmósfera de N_2 durante 2 horas. Después, se añadió N-metoxi-N-metil-3-(trifluorometil)biciclo[1.1.1]pentano-1-carboxamida (280 mg, 1,255 mmol) a 0 °C y la reacción se agitó a 20 °C en atmósfera de N_2 durante 16 horas. Después, la mezcla de reacción se disolvió en agua (20 ml) y EtOAc (20 ml). La capa orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo de nuevo con EtOAc (3 x 20 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 ml), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y el filtrado se evaporó al vacío. El residuo resultante se purificó por TLC prep. (gel de sílice, éter de pet./acetato de etilo = 9/1) para dar el compuesto del título. ^{1}H RMN (500 MHz, CDCl3) δ 7,62-7,67 (m, 1H), 7,07-7,11 (m, 1H), 2,41 (s, 6H).

Etapa 3: (3-cloro-2,4-difluorofenil)(3-(trifluorometil)biciclo[1.1.1]pentan-1-il)metanamina

A una mezcla de (3-cloro-2,4-difluorofenil)(3-(trifluorometil)biciclo[1.1.1]pentan-1-il)metanona (120 mg, 0,386 mmol) y acetato de amonio (447 mg, 5,79 mmol) en EtOH (2 ml) se le añadió cianoborohidruro sódico (36,4 mg, 0,579 mmol) a 25 °C. La reacción se agitó en el microondas a 130 °C durante 10 minutos. Después, la mezcla de reacción se concentró para eliminar la mayor parte del EtOH, se trató con NaOH 2 N hasta alcanzar un pH >10 y se extrajo con EtOAc (2 x 20 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar el compuesto del título. LRMS m/z (M-16): calculado 311,1, observado 294,9.

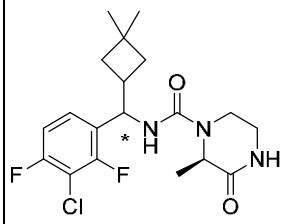
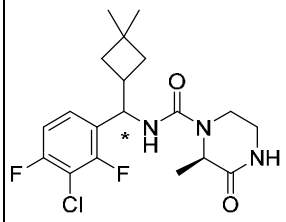
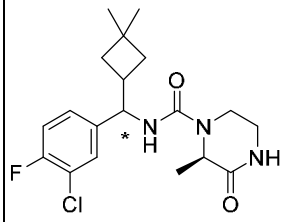
Etapa 4: Ejemplos 30A y 30B Una mezcla de CDI (62,4 mg, 0,385 mmol) y (3-cloro-2,4-difluorofenil)(3-(trifluorometil) biciclo[1.1.1]pentan-1-il)metanamina (100 mg en bruto) en DCM (2 ml) se agitó a 20 °C durante 1 hora. Después, se añadió (R)-3-metilpiperazin-2-ona (47,6 mg, 0,417 mmol). La mezcla resultante se agitó a 20 °C durante 16 horas. Después, la mezcla se purificó por HPLC de fase inversa (75:25 a 45:55; agua (TFA al 0,1 %):MeCN (TFA

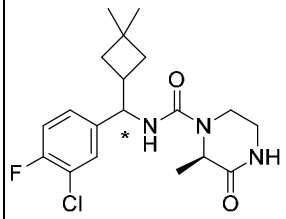
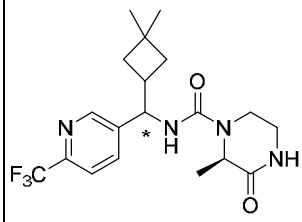
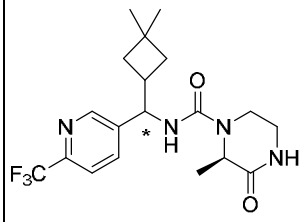
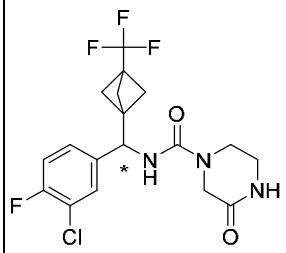
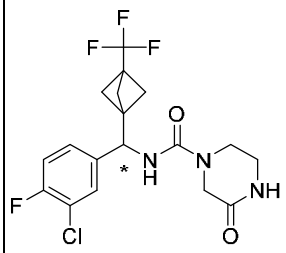
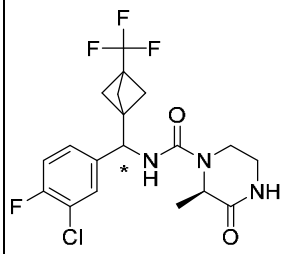
al 0,1 %)) para dar una mezcla de isómeros, que se separó adicionalmente por SFC (columna AD-H, codisolvente de EtOH al 5 %-40 % con DEA al 0,05 %) para dar los Ejemplos 30A (primera fracción en eluir) y 30B (segunda fracción en eluir).

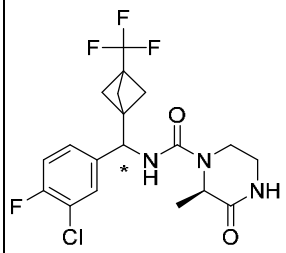
Ejemplo 30A: LRMS m/z (M+H): calculado 451,1, observado 452,0. ^{1}H RMN δ (ppm) (500 MHz, CD_3OD-d4): 7,27-7,42 (m, 1H), 7,11-7,15 (m, 1H), 6,66-6,68 (m, 1H), 5,34-5,36 (m, 1H), 4,65 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 3,94-4,14 (m, 1H), 3,20-3,42 (m, 3H), 1,89 (s, 6H), 1,41 (d, J = 7,0 Hz, 3H).

Ejemplo 30B: LRMS m/z (M+H): calculado 451,1, observado 452,0. ^{1}H RMN δ (ppm) (500 MHz, CD_3OD-d4): 7,24-7,41 (m, 1H), 7,14 (t, J = 8,4 Hz, 1H), 5,35 (s, 1H), 4,42-4,69 (m, 1H), 3,90-4,13 (m, 1H), 3,34-3,43 (m, 1H), 3,24-3,30 (m, 2H), 1,90 (s, 6H), 1,41 (d, J = 7,0 Hz, 3H).

TABLA 4 Los siguientes ejemplos se prepararon de acuerdo con el procedimiento sintético de los Ejemplos 30A y 30B, usando los materiales de partida y reactivos apropiados

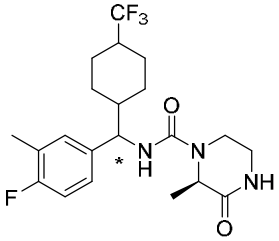
Ejemplo	Compuesto	Nombre	Calc. $[M+H]^+$	Observado $[M+H]^+$	Condiciones
31A		(2R)-N-((R o S)-(3-cloro-2,4-difluoro-fenil)(3,3-dimetil-ciclobutil)metil)-2-metil-3-oxopiperazin-1-carboxamida	399,2	400,2	SFC: AD-H Codisolvente: EtOH al 20 % con NH_3H_2O al 0,1 % pico 1
31B		(2R)-N-((S o R)-(3-cloro-2,4-difluoro-fenil)(3,3-dimetil-ciclobutil)metil)-2-metil-3-oxopiperazin-1-carboxamida	399,2	400,2	SFC: AD-H Codisolvente: EtOH al 20 % con NH_3H_2O al 0,1 % pico 2
32A		N-((R o S)-(3-cloro-2,4-difluorofenil)(3,3-dimetilciclobutil)metil)-3-oxopiperazin-1-carboxamida	385,1	386,1	SFC: AD-H Codisolvente: EtOH al 20 % con NH_3H_2O al 0,1 % pico 1

32B		N-((S o R)-(3-cloro-2,4-difluorofenil)(3,3-dimetilciclobutil)metil)-3-oxopiperazin-1-carboxamida	385,1	386,1	SFC: AD-H Codisolvente: EtOH al 20 % con NH_3H_2O al 0,1 % pico 2
33A		(2R)-N-((R o S)-(3,3-dimetilciclobutil)(6-(trifluorometil)piridin-3-il)metil)-2-metil-3-oxopiperazin-1-carboxamida	398,2	399,2	SFC: AD-H Codisolvente: EtOH al 30 % con NH_3H_2O al 0,1 % pico 1
33B		(2R)-N-((S o R)-(3,3-dimetilciclobutil)(6-(trifluorometil)piridin-3-il)metil)-2-metil-3-oxopiperazin-1-carboxamida	398,2	399,2	SFC: AD-H Codisolvente: EtOH al 30 % con NH_3H_2O al 0,1 % pico 2
34A		N-((R o S)-(3-cloro-4-fluorofenil)(3-(trifluorometil)biciclo[1.1.1]pentan-1-il)metil)-3-oxopiperazin-1-carboxamida	419,1	420,2	SFC: OJ-3 Codisolvente: EtOH al 5 %-40 % con DEA al 0,05 % pico 1
34B		N-((S o R)-(3-cloro-4-fluorofenil)(3-(trifluorometil)biciclo[1.1.1]pentan-1-il)metil)-3-oxopiperazin-1-carboxamida	419,1	420,2	SFC: OJ-3 Codisolvente: EtOH al 5 %-40 % con DEA al 0,05 % pico 2
35A		(2R)-N-((R o S)-(3-cloro-4-fluoro-fenil)(3-(trifluoro-metil)biciclo[1.1.1]pentan-1-il)metil)-2-metil-3-oxopiperazin-1-carboxamida	433,1	434,1	SFC: AD-3 Codisolvente: EtOH al 5 %-40 % con DEA al 0,05 % pico 1

35B		(2R)-N-((S o R)-(3-cloro-4-fluoro-fenil)(3-(trifluoro-metil)biciclo[1.1.1]pentan-1-il)metil)-2-metil-3-oxopiperazin-1-carboxamida	433,1	434,1	SFC: AD-3 Codisolvente: EtOH al 5 %-40 % con DEA al 0,05 % pico 2

Ejemplos 36A, 36B, 36C y 36D

(2R)-N-((R)-(4-fluoro-3-metilfenil)(trans-4-(trifluorometil)ciclohexil)metil)-2-metil-3-oxopiperazin-1-carboxamida, (2R)-N-((S)-(4-fluoro-3-metilfenil)(trans-4-(trifluorometil)ciclohexil)metil)-2-metil-3-oxopiperazin-1-carboxamida, (2R)-N-((R)-(4-fluoro-3-metilfenil)(cis-4-(trifluorometil)ciclohexil)metil)-2-metil-3-oxopiperazin-1-carboxamida y (2R)-N-((S)-(4-fluoro-3-metilfenil)(cis-4-(trifluorometil)ciclohexil)-metil)-2-metil-3-oxopiperazin-1-carboxamida



Etapa 1: N-metoxi-N-metil-4-(trifluorometil)ciclohexano-1-carboxamida A una mezcla del ácido 4-(trifluorometil)ciclohexano-1-carboxílico 1 (4 g, 20,39 mmol) y HATU (11,63 g, 30,6 mmol) en DMF (40 ml) se le añadió clorhidrato de N,O-dimetilhidroxilamina (2,98 g, 30,6 mmol) a 0 °C. La mezcla resultante se agitó a 20 °C durante 2 horas. Después, se añadió agua (300 ml) y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (3 x 20 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (100 ml), se secaron sobre Na_2SO_4 y se filtraron. El filtrado se evaporó a presión reducida y el producto en bruto resultante se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (ISCO®; columna ultrarrápida de sílice de 12 g SepaFlash®, Eluyente de éter de petróleo al 13 %/acetato de etilo) para dar el compuesto del título. LRMS *m/z* (M+H): calculado 339,1, observado 240,1.

Etapa 2: (4-fluoro-3-metilfenil)(4-(trifluorometil)ciclohexil)metanona A una mezcla de N-metoxi-N-metil-4-(trifluorometil)ciclohexano-1-carboxamida (500 mg, 2,090 mmol) en THF (3 ml) se le añadió bromuro de (4-fluoro-3-metilfenil)magnesio (13,79 ml, 6,90 mmol) a 0 °C. La mezcla resultante se agitó a 20 °C durante 18 horas. Después, se añadió agua (15 ml) y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (2 x 8 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con

salmuera (15 ml), se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y el filtrado se evaporó a presión reducida. El producto en bruto resultante se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (ISCO®; columna ultrarrápida de sílice de 12 g SepaFlash®, Eluyente de éter de petróleo al 4 %/acetato de etilo) para dar el compuesto del título. LRMS m/z (M+H): calculado 288,1, observado 289,1.

Etapa 3: (4-fluoro-3-metilfenil)(4-(trifluorometil)ciclohexil)metanamina Se añadieron NH_4OAc (802 mg, 10,41 mmol) y $NaBH_3CN$ (65,4 mg, 1,041 mmol) a una solución de (4-fluoro-3-metilfenil)(4-(trifluorometil)ciclohexil)metanona (200 mg, 0,694 mmol) en EtOH (4 ml) en un vial para microondas. La mezcla de reacción se agitó y se calentó a 130 °C durante 15 min en un reactor de microondas. Después, la mezcla de reacción se concentró para eliminar la mayor parte del EtOH, se trató con NaOH 2 N hasta alcanzar un pH >10 y se extrajo con acetato de etilo (2 x 20 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar el compuesto del título. LRMS m/z (M+H): calculado 289,1, observado 290,1.

Etapa 4: Ejemplos 36A, 36B, 36C y 36D Una mezcla de (4-fluoro-3-metilfenil)(4-(trifluorometil)ciclohexil)metanamina (150 mg en bruto), CDI (168 mg, 1,037 mmol) y DIEA (0,272 ml, 1,555 mmol) en DMF (1 ml) se agitó a 20 °C durante 1 hora, seguido de la adición de (R)-3-metilpiperazin-2-ona (71,0 mg, 0,622 mmol) en DMF (0,5 ml). La mezcla resultante se agitó a 20 °C durante 1 hora y después se purificó por HPLC de fase inversa (53:47 a 33:67; agua (TFA al 0,1 %):MeCN (TFA al 0,1 %)), seguido de liofilización para dar una mezcla de isómeros que se separó por SFC (columna OD-H, codisolvente de EtOH al 40 %) para dar los Ejemplos 36A (primera fracción en eluir), 36B (segunda fracción en eluir), 36C (tercera fracción) y 36D (cuarta fracción en eluir).

Ejemplos 36A: LRMS m/z (M+H): calculado 429,2, observado 430,3. ^{1}H RMN δ (ppm) (500 MHz, Cloroformo-d): 7,89 (s a, 1H), 7,16-7,18 (m, 1H), 7,09-7,15 (m, 1H), 6,99-7,06 (m, 1H), 6,77 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 4,46 (c, J = 7,2 Hz, 1H), 4,31 (t, J = 9,6 Hz, 1H), 3,88-3,95 (m, 1H), 2,93-3,15 (m, 3H), 2,19 (m, 4H), 2,00-2,05 (m, 1H), 1,89-1,93 (m, 1H), 1,70-1,76 (m, 1H), 1,59-1,63 (m, 1H), 0,82-1,26 (m, 8H).

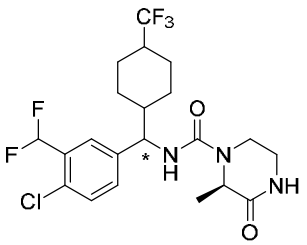
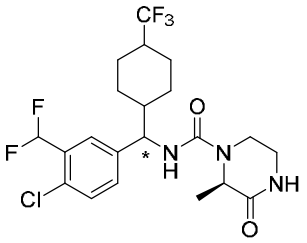
Ejemplos 36B: LRMS m/z (M+H): calculado 429,2, observado 430,3. ^{1}H RMN δ (ppm) (500 MHz, Cloroformo-d): 7,19-7,24 (m, 1H), 7,18 (t, J = 6,5 Hz, 1H), 6,99 (t, J = 9,0 Hz, 1H), 4,83-4,89 (m, 2H), 4,56 (c, J = 7,0 Hz, 1H), 4,01-4,61 (m, 1H), 3,17-3,32 (m, 3H), 2,28 (s, 3H), 2,19-2,23 (m, 1H), 2,10 (td, J = 4,5, 11,5 Hz, 1H), 1,88-1,97 (m, 1H), 1,72-1,81 (m, 2H), 1,64-1,72 (m, 1H), 1,55-1,64 (m, 2H), 1,42 (d, J = 7,0 Hz, 3H), 1,30-1,40 (m, 1H), 1,26 (dd, J = 4,5, 13,5

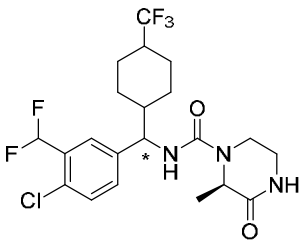
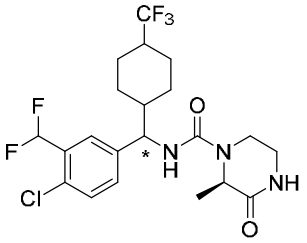
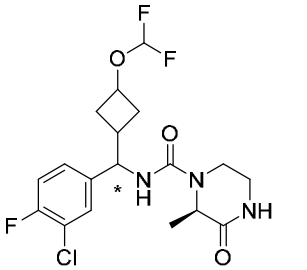
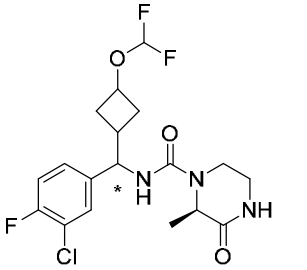
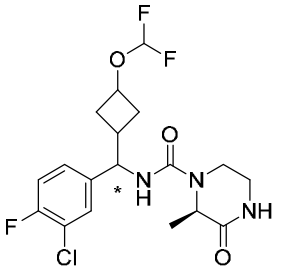
Hz, 1H).

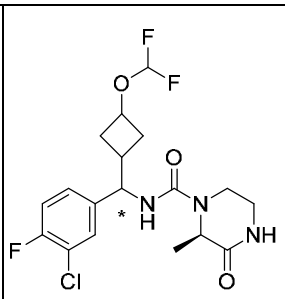
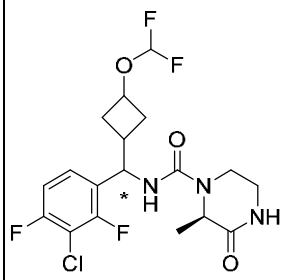
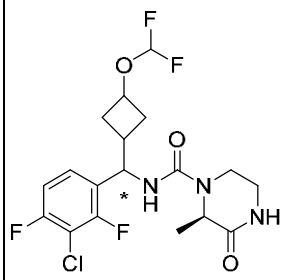
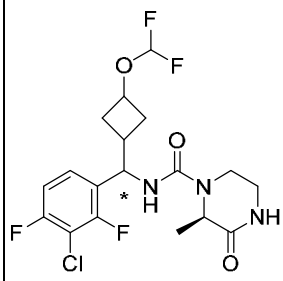
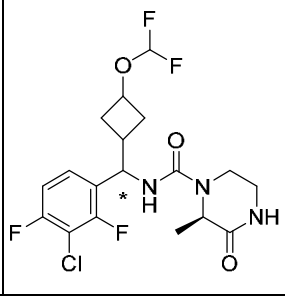
Ejemplo 36C: LRMS m/z (M+H): calculado 429,2, observado 430,3. ¹H RMN δ (ppm) (500 MHz, Cloroformo-d): 7,19-7,24 (m, 1H), 7,16-7,19 (m, 1H), 7,00 (t, J = 9,0 Hz, 1H), 4,84-4,89 (m, 2H), 4,54 (c, J = 7,0 Hz, 1H), 3,99-4,08 (m, 1H), 3,28-3,31 (m, 1H), 3,16-3,27 (m, 2H), 2,28 (s, 3H), 2,19-2,22 (m, 1H), 2,11 (m, 1H), 1,88-1,96 (m, 1H), 1,71-1,81 (m, 2H), 1,63-1,70 (m, 1H), 1,55-1,63 (m, 2H), 1,35 (d, J = 7,0 Hz, 4H).

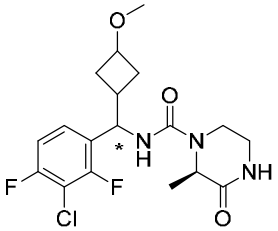
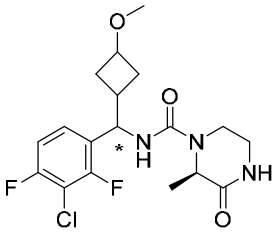
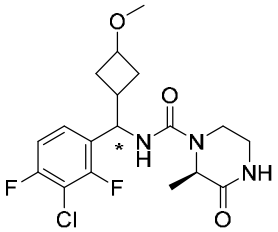
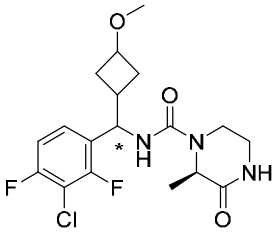
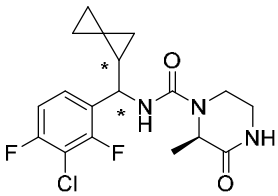
Ejemplo 36D: LRMS m/z (M+H): calculado 429,2, observado 430,3. ¹H RMN δ (ppm) (500 MHz, Cloroformo-d): 7,05 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 6,99-7,02 (m, 1H), 6,86 (t, J = 9,0 Hz, 1H), 4,43 (c, J = 7,0 Hz, 1H), 4,29 (d, J = 10,0 Hz, 1H), 3,88-3,96 (m, 1H), 3,16-3,21 (m, 1H), 3,05-3,16 (m, 2H), 2,15 (s, 3H), 2,04-2,08 (m, 1H), 1,93-2,03 (m, 1H), 1,86-1,93 (m, 1H), 1,72-1,78 (m, 1H), 1,56-1,66 (m, 1H), 1,25 (d, J = 7,0 Hz, 5H), 0,93-1,14 (m, 2H), 0,79-0,84 (m, 1H)

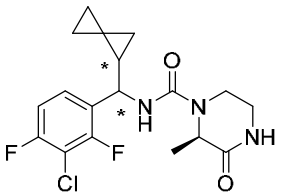
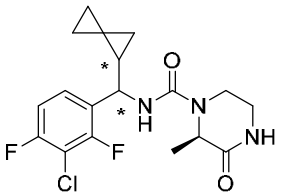
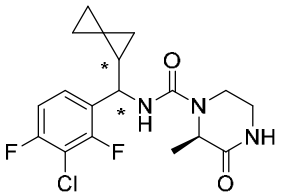
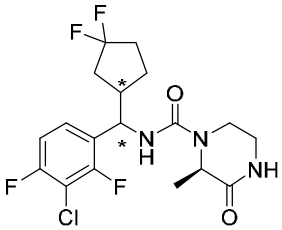
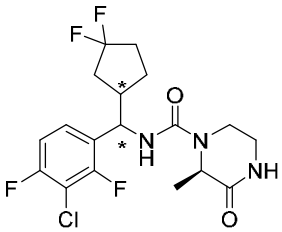
TABLA 5 Los siguientes ejemplos se prepararon de acuerdo con el procedimiento sintético de los Ejemplos 36A, 36B, 36C y 36D, usando los materiales de partida y reactivos apropiados

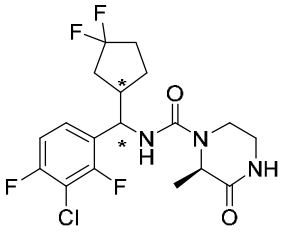
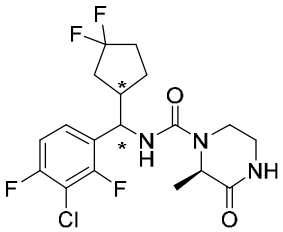
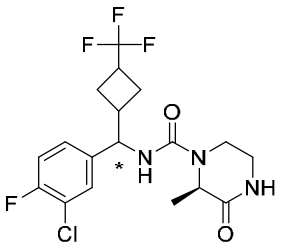
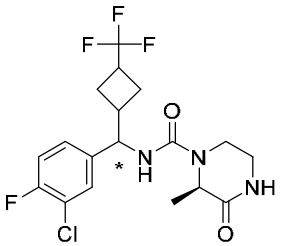
Ejemplo	Compuesto	Nombre	Calc. $[M+H]^+$	Observado $[M+H]^+$	Condiciones
37A		(2R)-N-((R o S)-(4-cloro-3-(difluoro-metil)fenil)(cis-4-(trifluorometil)ciclohexil)metil)-2-metil-3-oxopiperazin-1-carboxamida	481,2	482,2	SFC: OD-H Codisolvente: EtOH al 40 % con DEA al 0,05 % pico 1
37B		(2R)-N-((R o S)-(4-cloro-3-(difluoro-metil)fenil)(trans-4-(trifluorometil)ciclohexil)metil)-2-metil-3-oxopiperazin-1-carboxamida	481,2	482,2	SFC: OD-H Codisolvente: EtOH al 40 % con DEA al 0,05 % pico 2

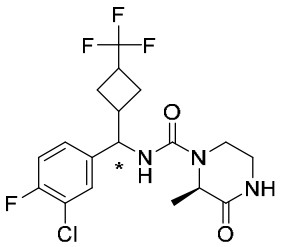
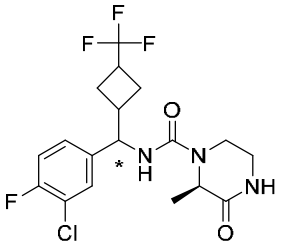
37C		(2R)-N-((S o R)-(4-cloro-3-(difluoro-metil)fenil)(cis-4-(trifluorometil)ciclohexil) metil)-2-metil-3-oxopiperazin-1-carboxamida	481,2	482,2	SFC: OD-H Codisolvente: EtOH al 40 % con DEA al 0,05 % pico 3
37D		(2R)-N-((S o R)-(4-cloro-3-(difluoro-metil)fenil)(trans-4-(trifluorometil)ciclohexil) metil)-2-metil-3-oxopiperazin-1-carboxamida	481,2	482,2	SFC: OD-H Codisolvente: EtOH al 40 % con DEA al 0,05 % pico 4
38A		(2R)-N-((R o S)-(3-cloro-4-fluorofenil)-(trans-3-(difluoro-metoxi)ciclobutil)-metil)-2-metil-3-oxopiperazin-1-carboxamida	419,1	420,1	SFC: OJ-3 Codisolvente: EtOH al 5 %-40 % con DEA al 0,05 % pico 1
38B		(2R)-N-((R o S)-(3-cloro-4-fluorofenil) (cis-3-(difluorometoxi) ciclobutil)metil)-2-metil-3-oxopiperazin-1-carboxamida	419,1	420,1	SFC: OJ-3 Codisolvente: EtOH al 5 %-40 % con DEA al 0,05 % pico 2
38C		(2R)-N-((S o R)-(3-cloro-4-fluorofenil) (cis-3-(difluorometoxi) ciclobutil)metil)-2-metil-3-oxopiperazin-1-carboxamida	419,1	420,1	SFC: OJ-3 Codisolvente: EtOH al 5 %-40 % con DEA al 0,05 % pico 3

38D		(2R)-N-((S o R)-(3-cloro-4-fluorofenil)-(trans-3-(difluoro-metoxi)ciclobutil)-metil)-2-metil-3-oxopiperazin-1-carboxamida	419,1	420,1	SFC: OJ-3 Codisolvente: EtOH al 5 %-40 % con DEA al 0,05 % pico 4
39A		(2R)-N-((R o S)-(3-cloro-2,4-difluoro-fenil)(trans-3-(difluorometoxi)-ciclobutil)metil)-2-metil-3-oxopiperazin-1-carboxamida	437,1	438,1	SFC: OJ-3 Codisolvente: MeOH al 5 %-40 % con DEA al 0,05 % pico 1
39B		(2R)-N-((R o S)-(3-cloro-2,4-difluoro-fenil)(cis-3-(difluoro-metoxi)ciclobutil)-metil)-2-metil-3-oxopiperazin-1-carboxamida	437,1	438,1	SFC: OJ-3 Codisolvente: MeOH al 5 %-40 % con DEA al 0,05 % pico 2
39C		(2R)-N-((S o R)-(3-cloro-2,4-difluoro-fenil)(cis-3-(difluoro-metoxi)ciclobutil)-metil)-2-metil-3-oxopiperazin-1-carboxamida	437,1	438,1	SFC: OJ-3 Codisolvente: MeOH al 5 %-40 % con DEA al 0,05 % pico 3
39D		(2R)-N-((S o R)-(3-cloro-2,4-difluoro-fenil)(trans-3-(difluoro-metoxi)ciclobutil)-metil)-2-metil-3-oxopiperazin-1-carboxamida	437,1	438,1	SFC: OJ-3 Codisolvente: MeOH al 5 %-40 % con DEA al 0,05 % pico 4

40A		(2R)-N-((R o S)-(3-cloro-2,4-difluoro-fenil)(trans-3-metoxi-ciclobutil)metil)-2-metil-3-oxopiperazin-1-carboxamida	401,1	402,1	SFC: OD-H Codisolvente: EtOH al 5 %-40 % con DEA al 0,05 % pico 1
40B		(2R)-N-((R o S)-(3-cloro-2,4-difluoro-fenil)(cis-3-metoxi-ciclobutil)metil)-2-metil-3-oxopiperazin-1-carboxamida	401,1	402,1	SFC: OD-H Codisolvente: EtOH al 5 %-40 % con DEA al 0,05 % pico 2
40C		(2R)-N-((S o R)-(3-cloro-2,4-difluoro-fenil)(cis-3-metoxiciclobutil)-metil)-2-metil-3-oxopiperazin-1-carboxamida	401,1	402,1	SFC: OD-H Codisolvente: EtOH al 5 %-40 % con DEA al 0,05 % pico 3
40D		(2R)-N-((S o R)-(3-cloro-2,4-difluoro-fenil)(trans-3-metoxiciclobutil)-metil)-2-metil-3-oxopiperazin-1-carboxamida	401,1	402,1	SFC: OD-H Codisolvente: EtOH al 5 %-40 % con DEA al 0,05 % pico 4
41A		(2R)-N-((R o S)-(3-cloro-2,4-difluoro-fenil)((R o S)-espiro[2,2]pentan-1-il)metil)-2-metil-3-oxopiperazin-1-carboxamida	383,1	384,2	SFC: OJ-H Codisolvente: EtOH al 30 % con DEA al 0,05 % pico 1

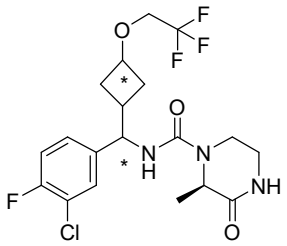
41B		(2R)-N-((S o R)-(3-cloro-2,4-difluoro-fenil)((R o S)-espiro[2,2]pentan-1-il)metil)-2-metil-3-oxopiperazin-1-carboxamida	383,1	384,2	SFC: OJ-H Codisolvente: EtOH al 30 % con DEA al 0,05 % pico 2
41C		(2R)-N-((R o S)-(3-cloro-2,4-difluoro-fenil)(S o R)-espiro[2,2]pentan-1-il)metil)-2-metil-3-oxopiperazin-1-carboxamida	383,1	384,2	SFC: OJ-H Codisolvente: EtOH al 30 % con DEA al 0,05 % pico 3
41D		(2R)-N-((S o R)-(3-cloro-2,4-difluoro-fenil)((S o R)-espiro[2,2]pentan-1-il)metil)-2-metil-3-oxopiperazin-1-carboxamida	383,1	384,2	SFC: OJ-H Codisolvente: EtOH al 30 % con DEA al 0,05 % pico 4
42A		(2R)-N-((R o S)-(3-cloro-2,4-difluoro fenil)((R o S)-3,3-difluorociclopentil)-metil)-2-metil-3-oxopiperazin-1-carboxamida	421,1	422,1	SFC: OJ-H Codisolvente: 30 % de (MeOH + NH_3H_2O al 0,1 %) pico 1
42B		(2R)-N-((R o S)-(3-cloro-2,4-difluoro fenil)((S o R)-3,3-difluorociclopentil)-metil)-2-metil-3-oxopiperazin-1-carboxamida	421,1	422,1	SFC: OJ-H Codisolvente: 30 % de (MeOH + NH_3H_2O al 0,1 %) pico 2

42C		(2R)-N-((S o R)-(3-cloro-2,4-difluoro-fenil)((R o S)-(3,3-difluorociclopentil)-metil)-2-metil-3-oxopiperazin-1-carboxamida	421,1	422,1	SFC: OJ-H Codisolvente: 30 % de (MeOH + NH_3H_2O al 0,1 %) pico 3
42D		(2R)-N-((S o R)-(3-cloro-2,4-difluoro-fenil)((S o R)-3,3-difluorociclopentil)-metil)-2-metil-3-oxopiperazin-1-carboxamida	421,1	422,1	SFC: OJ-H Codisolvente: 30 % de (MeOH + NH_3H_2O al 0,1 %) Pico 4
43A		(2R)-N-((R o S)-(3-cloro-4-fluorofenil)-(trans-3-(trifluoro-metil)-ciclobutil)-metil)-2-metil-3-oxopiperazin-1-carboxamida	421,1	422,0	SFC: OJ-3 Codisolvente: EtOH al 5 %-40 % con DEA al 0,05 % pico 1
43B		(2R)-N-((R o S)-(3-cloro-4-fluorofenil)-(cis-3-(trifluorometil)-ciclobutil)metil)-2-metil-3-oxopiperazin-1-carboxamida	421,1	422,0	SFC: OJ-3 Codisolvente: EtOH al 5 %-40 % con DEA al 0,05 % pico 2

43C		(2R)-N-((S o R)-(3-cloro-4-fluorofenil)-(trans-3-(trifluoro-metil)-ciclobutil)-metil)-2-metil-3-oxopiperazin-1-carboxamida	421,1	422,0	SFC: OJ-3 Codisolvente: EtOH al 5 %-40 % con DEA al 0,05 % pico 3 2ª SFC: Codisolvente de AS-3: EtOH al 5 %-40 % con DEA al 0,05 % Pico 1
43D		(2R)-N-((S o R)-(3-cloro-4-fluorofenil)-(cis-3-(trifluorometil)-ciclobutil)metil)-2-metil-3-oxopiperazin-1-carboxamida	421,1	422,0	SFC: OJ-3 Codisolvente: EtOH al 5 %-40 % con DEA al 0,05 % pico 3 2ª SFC: Codisolvente de AS-3: EtOH al 5 %-40 % con DEA al 0,05 % Pico 2

Ejemplos 44A, 44B, 44C y 44D

(2R)-N-((R o S)-(3-cloro-4-fluorofenil)(cis-3-(2,2,2-trifluoroetoxi)ciclobutil)metil)-2-metil-3-oxopiperazin-1-carboxamida (44A), (2R)-N-((S o R)-(3-cloro-4-fluorofenil)(cis-3-(2,2,2-trifluoroetoxi)ciclobutil)metil)-2-metil-3-oxopiperazin-1-carboxamida (44B), (2R)-N-((R o S)-(3-cloro-4-fluorofenil)(trans-3-(2,2,2-trifluoroetoxi)ciclobutil)metil)-2-metil-3-oxopiperazin-1-carboxamida (44C) y (2R)-N-((S o R)-(3-cloro-4-fluorofenil)(trans-3-(2,2,2-trifluoroetoxi)ciclobutil)metil)-2-metil-3-oxopiperazin-1-carboxamida (44D)



Etapa 1: 3-(2,2,2-trifluoroetoxi)ciclobutano-1-carboxilato de bencilo A una suspensión de NaH (0,389 g, 9,72 mmol) en THF (10 ml) se le añadió 3-hidroxiciclobutano-1-carboxilato de bencilo (1,67 g, 8,10 mmol) a 0 °C durante 10 minutos. Después, se añadió trifluorometanosulfonato de 2,2,2-trifluoroetilo (1,231 ml, 8,91 mmol) y la mezcla se agitó a 20 °C durante 16 horas. La reacción se interrumpió con NH_4Cl acuoso saturado y se extrajo con acetato de etilo (3 x 10 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (10 ml), se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se evaporaron a presión reducida. El residuo resultante se purificó por TLC prep. (gel de sílice, acetato de etilo/éter de pet. = 1/10, v/v) para dar el compuesto del título. ^{1}H RMN (500 MHz, CDCl3) δ 7,35-7,38 (m, 5H), 5,14-5,16 (m, 2H), 4,34 (c, J = 6,5 Hz, 1H), 3,70-3,78 (m, 2H), 3,06-3,14 (m, 1H), 2,51-2,63 (m, 2H), 2,29-2,38 (m, 2H).

Etapa 2: ácido 3-(2,2,2-trifluoroetoxi)ciclobutano-1-carboxílico A una solución de 3-(2,2,2-trifluoroetoxi)ciclobutano-1-carboxilato de bencilo (550 mg, 1,908 mmol) en MeOH (10 ml) se le añadió Pd/C (203 mg) en una atmósfera de N_2. La mezcla de reacción se desgasificó y se recargó con H_2 (tres veces) y la reacción se agitó en atmósfera de H_2 (15 psi) a 20 °C durante 12 horas. Después, el catalizador se eliminó por filtración y el filtrado se concentró a presión reducida para dar el compuesto del título. ^{1}H RMN (500 MHz, CDCl3) δ 10,05 (s a, 1H), 4,35 (c, J = 6,5 Hz, 1H), 3,66-3,85 (m, 2H), 3,01-3,17 (m, 1H), 2,56-2,64 (m, 2H), 2,31-2,45 (m, 2H).

Etapa 3: N-metoxi-N-metil-3-(2,2,2-trifluoroetoxi)ciclobutano-1-carboxamida A una solución de ácido 3-(2,2,2-trifluoroetoxi)ciclobutano-1-carboxílico (370 mg, 1,867 mmol) en DCM (5 ml) se le añadió CDI (303 mg, 1,867 mmol) a 20 °C. La mezcla se agitó durante 1 hora y después se añadieron TEA (0,521 ml, 3,73 mmol) y clorhidrato de N,O-dimetilhidroxilamina (182 mg, 1,867 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 20 °C durante 12 horas más, seguido de la adición de agua (10 ml). La mezcla de reacción se extrajo con DCM (3 x 5 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y el filtrado se evaporó a presión reducida para dar el compuesto del título. LRMS m/z (M-16): calculado 241,1, observado 242,1.

Etapa 4: (3-cloro-4-fluorofenil)(3-(2,2,2-trifluoroetoxi)ciclobutil)metanona A una solución de 4-bromo-2-cloro-1-fluorobenceno en THF (2 ml) se le añadió cloruro de isopropilmagnesio en THF (2 M, 1,741 ml, 3,48 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a 20 °C durante 1 hora,

seguido de la adición de una mezcla de N-metoxi-N-metil-3-(2,2,2-trifluoroetoxi)-ciclobutano-1-carboxamida (420 mg en bruto) en THF (1 ml). La reacción se agitó a 20 °C durante 2 horas, después se interrumpió con NH_4Cl acuoso saturado (5 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 5 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron con Na_2SO_4, se filtraron y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (ISCO®; columna ultrarrápida de sílice de 12 g SepaFlash®, eluyente de acetato de etilo al 4 %/éter de pet.) para dar el compuesto del título. ^{1}H RMN (400 MHz, CD3OD) δ 8,02-8,08 (m, 1H), 7,88-7,96 (m, 1H), 7,37 (t, J = 8,8 Hz, 1H), 4,09-4,24 (m, 1H), 3,96-4,09 (m, 1H), 3,86 (c, J = 9,2 Hz, 2H), 2,56-2,64 (m, 2H), 2,37-2,48 (m, 2H).

Etapa 5: (3-cloro-4-fluorofenil)(3-(2,2,2-trifluoroetoxi)ciclobutil)metanamina A una mezcla de (3-cloro-4-fluorofenil)(3-(2,2,2-trifluoroetoxi)ciclobutil)metanona (250 mg, 0,805 mmol), NH_4OAc (930 mg, 12,07 mmol) en EtOH (3 ml) se le añadió $NaBH_3CN$ (76 mg, 1,207 mmol) a 20 °C. La mezcla se agitó en el microondas (Biotage Initiator) a 130 °C durante 10 minutos. Después, la mezcla de reacción se concentró para eliminar la mayor parte del EtOH, se trató con NaOH 2 N hasta alcanzar un pH >12 y se extrajo con EtOAc (3 x 5 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y el filtrado se concentró a presión reducida para dar el compuesto del título. LRMS m/z (M+H): calculado 311,1, observado 312,0.

Etapa 6: (2R)-N-((3-cloro-4-fluorofenil)(cis-3-(2,2,2-trifluoroetoxi)ciclobutil)metil)-2-metil-3-oxopiperazin-1-carboxamida (isómero A) y (2R)-N-((3-cloro-4-fluorofenil)(trans-3-(2,2,2-trifluoroetoxi)ciclobutil)metil)-2-metil-3-oxopiperazin-1-carboxamida (isómero B) Una mezcla de CDI (260 mg, 1,604 mmol) y (3-cloro-4-fluorofenil)(3-(2,2,2-trifluoroetoxi) ciclobutil)metanamina (250 mg en bruto) en DMF (3 ml) se agitó a 20 °C durante 1 hora. Después, se añadió (R)-3-metilpiperazin-2-ona (101 mg, 0,882 mmol). La mezcla resultante se agitó a 20 °C durante 2 horas. Después, el sólido se eliminó por filtración y el filtrado se purificó por HPLC de fase inversa (58:42 a 28:72; agua (TFA al 0,1 %):MeCN (TFA al 0,1 %)) para dar dos isómeros: Primer isómero en eluir, (2R)-N-((3-cloro-4-fluorofenil)(cis-3-(2,2,2-trifluoroetoxi)ciclobutil)metil)-2-metil-3-oxopiperazin-1-carboxamida (isómero A). LRMS m/z (M+H): calculado 451,1, observado 452,2. Segundo isómero en eluir, (2R)-N-((3-cloro-4-fluorofenil)(trans-3-(2,2,2-trifluoroetoxi) ciclobutil)metil)-2-metil-3-oxopiperazin-1-carboxamida (isómero B). LRMS m/z (M+H): calculado 451,1, observado 452,2.

Etapa 7: Ejemplos 44A, 44B, 44C y 44D El isómero A (150 mg, 0,332 mmol) se resolvió por SFC (columna AS-H, codisolvente de 30 % de (EtOH + NH_3H_2O al 0,1 %)) para dar los Ejemplos 44A (primera fracción en eluir) y 44B (segunda fracción en eluir).

Ejemplo 44A: LRMS m/z (M+H): calculado 451,1, observado 452,2. ^{1}H RMN δ (ppm) (500 MHz, CD3OD-d4): 7,40-7,46 (m, 1H), 7,23-7,31 (m, 1H), 7,17 (t, J = 8,5 Hz, 1H), 4,62-4,68 (m, 1H), 4,48-4,53 (m, 1H), 3,95-4,04 (m, 2H), 3,82 (c, J = 9,0 Hz, 2H), 3,32-3,38 (m, 1H), 3,17-3,29 (m, 2H), 2,48-2,55 (m, 1H), 2,19-2,29 (m, 1H), 2,11-2,18 (m, 1H), 1,76-1,82 (m, 1H), 1,63-1,70 (m, 1H), 1,36-1,42 (m, 3H).

Ejemplo 44B: LRMS m/z (M+H): calculado 451,1, observado 452,2. ^{1}H RMN δ (ppm) (500 MHz, CD3OD-d4): 7,40-7,46 (m, 1H), 7,23-7,31 (m, 1H), 7,17 (t, J = 8,5 Hz, 1H), 4,62-4,68 (m, 1H), 4,56 (c, J = 7,2 Hz, 1H), 4,01-4,07 (m, 1H), 3,96-4,01 (m, 1H), 3,82 (c, J = 9,0 Hz, 2H), 3,32-3,36 (m, 1H), 3,17-3,27 (m, 2H), 2,48-2,55 (m, 1H), 2,20-2,27 (m, 1H), 2,09-2,19 (m, 1H), 1,76-1,83 (m, 1H), 1,65-1,72 (m, 1H), 1,37-1,43 (m, 3H).

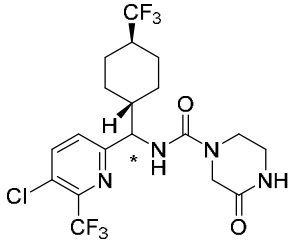
El isómero B (100 mg, 0,221 mmol) se resolvió por SFC (columna OJ-H, codisolvente de 20 % de (EtOH + NH_3H_2O al 0,1 %)) para dar los ejemplos 44C (primera fracción en eluir) y 44D (segunda fracción en eluir).

Ejemplo 44C: LRMS m/z (M+H): calculado 451,1, observado 452,2. ^{1}H RMN δ (ppm) (500 MHz, CD3OD-d4): δ 7,42-7,48 (m, 1H), 7,24-7,62 (m, 1H), 7,15-7,20 (m, 1H), 4,64-4,70 (m, 1H), 4,54 (c, J = 7,0 Hz, 1H), 4,27 (c, J = 6,0 Hz, 1H), 4,00-4,07 (m, 1H), 3,82 (c, J = 9,0 Hz, 2H), 3,32-3,35 (m, 1H), 3,17-3,26 (m, 2H), 2,66-2,75 (m, 1H), 2,21 (t, J = 6,5 Hz, 2H), 1,91-2,01 (m, 2H), 1,36-1,42 (m, 3H).

Ejemplo 44D: LRMS m/z (M+H): calculado 451,1, observado 452,2. ^{1}H RMN δ (ppm) (500 MHz, CD3OD-d4): δ 7,41-7,47 (m, 1H), 7,23-7,31 (m, 1H), 7,16-7,21 (m, 1H), 4,66-4,72 (m, 1H), 4,48-4,53 (m, 1H), 4,26 (c, J = 6,0 Hz, 1H), 3,98-4,04 (m, 1H), 3,81 (c, J = 9,0 Hz, 2H), 3,32-3,36 (m, 1H), 3,15-3,27 (m, 2H), 2,67-2,75 (m, 1H), 2,21 (t, J = 6,5 Hz, 2H), 1,90-2,01 (m, 2H), 1,34-1,40 (m, 3H).

Ejemplos 45A y 45B

N-((R)-(5-cloro-6-(trifluorometil)piridin-2-il)(trans-4-(trifluorometil)ciclohexil)metil)-3-oxopiperazin-1-carboxamida y N-((S)-(5-cloro-6-(trifluorometil)piridin-2-il)(trans-4-(trifluorometil)ciclohexil)metil)-3-oxopiperazin-1-carboxamida



Etapa 1: 3-cloro-2-(trifluorometil)-6-vinilpiridina A una mezcla de 3,6-dicloro-2-(trifluorometil)piridina (2 g, 9,26 mmol), trifluoro(vinil)borato potásico (1,861 g, 13,89 mmol) y K_2CO_3 (2,56 g, 18,52 mmol) en THF (30 ml) y agua (3 ml) se le añadió $Pd(dppf)Cl_2$ (0,339 g, 0,463 mmol) a 20 °C en atmósfera de N_2. La mezcla se agitó a 80 °C durante 12 horas. Después, se añadió agua (3 ml) y la mezcla se extrajo con DCM (3 x 15 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y el filtrado se concentró al vacío para dar el compuesto del título. LRMS *m/z* (M+H): calculado 207,5, observado 208,0.

Etapa 2: 5-cloro-6-(trifluorometil)picolinaldehído Una mezcla de 3-cloro-2-(trifluorometil)-6-vinilpiridina (1,922 g, 9,26 mmol), NMO (2,169 g, 18,52 mmol) y OsO_4 (4,63 ml, 0,463 mmol) en THF (10 ml) y agua (5 ml) se agitó a 20 °C durante 12 horas. Después, se añadió $NaIO_4$ (5,94 g, 27,8 mmol) y la mezcla se agitó a 20 °C durante 2 horas más. Después, se añadió agua (60 ml) y la mezcla se extrajo con DCM (3 x 40 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y el filtrado se concentró al vacío para dar el compuesto del título. LRMS *m/z* (M+H): calculado 209,6, observado 210,0.

Etapa 3: (5-cloro-6-(trifluorometil)piridin-2-il)(4-(trifluorometil)ciclohexil)metanona
A una solución de 5-cloro-6-(trifluorometil)picolinaldehído (600 mg en bruto), 4-metil-N'-(4-(trifluorometil)ciclohexilideno)bencenosulfonohidrazida (1915 mg, 5,73 mmol) en dioxano (20 ml) se le añadió Cs_2CO_3 (1866 mg, 5,73 mmol) a 15 °C. Después, la reacción se calentó a 100 °C durante 12 horas, se filtró y el filtrado se concentró. El residuo resultante se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (ISCO®; columna ultrarrápida de sílice de 20 g SepaFlash®, eluyente de acetato de etilo al 10 %/éter de pet.) para dar el compuesto del título. ^{1}H RMN (400 MHz, CDCl3) δ 8,12-8,18 (m, 1H), 7,98-8,04 (m, 1H), 4,02 (t, J = 3,6 Hz, 1H), 2,06-2,20 (m, 5H), 1,72-1,77 (m, 4H).

Etapa 4: (5-cloro-6-(trifluorometil)piridin-2-il)(4-(trifluorometil)ciclohexil)metanamina
A una mezcla de (5-cloro-6-(trifluorometil)piridin-2-il)(4-(trifluorometil)ciclohexil) metanona (130 mg, 0,361 mmol) y NH_4OAc (417,89 mg, 5,42 mmol) en EtOH (2 ml) se le añadió $NaBH_3CN$ (34,07 mg, 0,542 mmol) a 20 °C. La mezcla de reacción se agitó en el microondas (Biotage Initiator) a 130 °C durante 10 minutos, después se concentró para eliminar la mayor

parte del EtOH, se trató con NaOH 2 N hasta alcanzar un pH >12 y se extrajo con EtOAc (3 x 5 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y el filtrado se concentró a presión reducida para dar el compuesto del título. LRMS m/z (M+H): calculado 360,1, observado 361,1.

Etapa 5: N-((5-cloro-6-(trifluorometil)piridin-2-il)(trans-4-(trifluorometil)ciclohexil)metil)-3-oxopiperazin-1-carboxamida Una mezcla de CDI (90 mg, 0,554 mmol) y (5-cloro-6-(trifluorometil)piridin-2-il)(4-(trifluorometil)ciclohexil)metanamina (100 mg en bruto) en DMF (1,5 ml) se agitó a 20 °C durante 1 hora. Después, se añadió piperazin-2-ona (30,5 mg, 0,305 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 20 °C durante 1 hora, después el sólido se eliminó por filtración y el filtrado se purificó por HPLC prep. (53:47 a 23:67; agua (TFA al 0,1 %):MeCN (TFA al 0,1 %)) para dar dos isómeros: Primer isómero en eluir, N-((5-cloro-6-(trifluorometil)piridin-2-il)(trans-4-(trifluorometil)ciclohexil)metil)-3-oxopiperazin-1-carboxamida (isómeros trans). LRMS m/z (M+H): calculado 486,1, observado 487,2. Segundo isómero en eluir, N-((5-cloro-6-(trifluorometil)piridin-2-il)(cis-4-(trifluorometil)ciclohexil)metil)-3-oxo-piperazin-1-carboxamida (isómeros cis). LRMS m/z (M+H): calculado 486,1, observado 487,1.

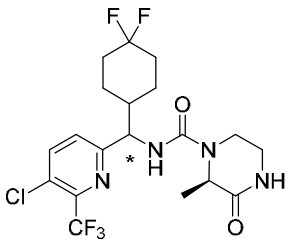
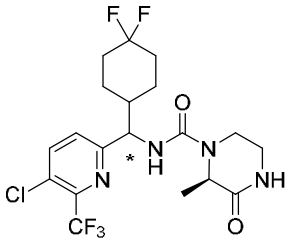
Etapa 6: Ejemplos 45A y 45B Se resolvió N-((5-cloro-6-(trifluorometil)piridin-2-il)(trans-4-(trifluorometil)ciclohexil)metil)-3-oxopiperazin-1-carboxamida (80 mg, 0,164 mmol) por SFC quiral (Columna DAICEL CHIRALPAK IC, codisolvente de 30 % de (EtOH + NH_3H_2O al 0,1 %)) para dar los ejemplos 45A (primera fracción en eluir) y 45B (segunda fracción en eluir).

Ejemplo 45A: LRMS m/z (M+H): calculado 486,1, observado 487,2. ^{1}H RMN δ (ppm) (500 MHz, CD3OD-d4): 7,99-8,05 (m, 1H), 7,56-7,62 (m, 1H), 4,66-4,72 (m, 1H), 4,05 (s, 2H), 3,57-3,66 (m, 2H), 3,33 (s a, 2H), 2,05-2,13 (m, 2H), 1,87-2,02 (m, 3H), 1,28-1,40 (m, 2H), 1,06-1,27 (m, 3H).

Ejemplo 45B: LRMS m/z (M+H): calculado 486,1, observado 487,2. ^{1}H RMN δ (ppm) (500 MHz, CD3OD-d4): 7,99-8,05 (m, 1H), 7,56-7,62 (m, 1H), 4,66-4,72 (m, 1H), 4,05 (s, 2H), 3,57-3,66 (m, 2H), 3,33 (s a, 2H), 2,04-2,14 (m, 2H), 1,87-2,02 (m, 3H), 1,27-1,41 (m, 2H), 1,06-1,26 (m, 3H).

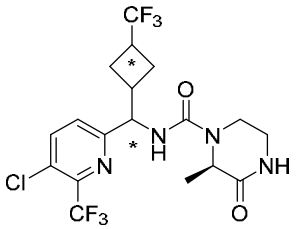
TABLA 6 Los siguientes Ejemplos se prepararon de acuerdo con el procedimiento sintético de los Ejemplos 45A y 45B, usando los materiales de partida y reactivos apropiados

Ejemplo	Compuesto	Nombre	Calc.	Observad	

			$[M+H]^+$	o $[M+H]^+$	Condiciones
46A		(2R)-N-((R o S)-(5-cloro-6-(trifluoro metil)piridin-2-il)(4,4-difluoro-ciclohexil)metil)-2-metil-3-oxo-piperazin-1-carboxamida	468,1	469,1	SFC: AD-H Codisolvente: 20 % de (IPA + NH_3H_2O al 0,1 %) pico 1
46B		(2R)-N-((S o R)-(5-cloro-6-(trifluoro metil)piridin-2-il)(4,4-difluoro-ciclohexil)metil)-2-metil-3-oxo-piperazin-1-carboxamida	468,1	469,1	SFC: AD-H Codisolvente: 20 % de (IPA + NH_3H_2O al 0,1 %) pico 2

Ejemplos 47A, 47B, 47C y 47D

(2R)-N-((R o S)-(5-cloro-6-(trifluorometil)piridin-2-il)(cis-3-(trifluorometil)-ciclobutil)metil)-2-metil-3-oxopiperazin-1-carboxamida (47A), (2R)-N-((R o S)-(5-cloro-6-(trifluorometil)piridin-2-il)(trans-3-(trifluorometil)ciclobutil)metil)-2-metil-3-oxopiperazin-1-carboxamida (47B), (2R)-N-((S o R)-(5-cloro-6-(trifluorometil)piridin-2-il)(trans-3-(trifluorometil)ciclobutil)metil)-2-metil-3-oxopiperazin-1-carboxamida (47C) y (2R)-N-((S o R)-(5-cloro-6-(trifluorometil)piridin-2-il)(cis-3-(trifluorometil)-ciclobutil)metil)-2-metil-3-oxopiperazin-1-carboxamida (47D)



Etapa 1: 6-bromo-3-cloro-2-(trifluorometil)piridina A una solución de 5-cloro-6-(trifluorometil)piridin-2-amina (2 g, 10,18 mmol) y bromuro de cobre (II) (3,41 g, 15,26 mmol) en acetonitrilo (20 ml) se le añadió nitrito de *terc*-butilo (2,099 g, 20,35 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a 30 °C durante 16 horas, después se concentró a presión reducida, se diluyó con agua (20 ml) y se extrajo con DCM (3 x 10 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 ml), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro y se filtraron. El filtrado se concentró a

presión reducida y el residuo resultante se purificó por MPLC (ISCO®; columna ultrarrápida de sílice de 12 g SepaFlash®, eluyente de éter de pet. al 0~8 %/EtOAc) para dar el compuesto del título. ^{1}H RMN (500 MHz, CDCl3) δ 7,69-7,76 (m, 1H), 7,61-7,67 (m, 1H).

Etapa 2: (5-cloro-6-(trifluorometil)piridin-2-il)(3-(trifluorometil)ciclobutil)metanona

A una solución de 6-bromo-3-cloro-2-(trifluorometil)piridina (555 mg, 2,131 mmol) en tolueno (6 ml) en atmósfera de N_2 se le añadió butil litio en THF (2,5 M, 0,796 ml, 1,989 mmol) a -70 °C. La mezcla se agitó a -70 °C durante 1 hora y después se añadió N-metoxi-N-metil-3-(trifluorometil)ciclobutanocarboxamida (300 mg, 1,421 mmol) en tolueno (3 ml). La reacción se calentó a 0 °C, se agitó durante 1 hora, se interrumpió con agua (20 ml) y se extrajo con DCM (3 x 10 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 ml), se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por MPLC (ISCO®; columna ultrarrápida de sílice de 4 g SepaFlash®, eluyente de éter de petróleo al 0~5 %/EtOAc) para dar el compuesto del título. ^{1}H RMN (500 MHz, CDCl3) δ 8,18-8,23 (m, 1H), 8,03-8,05 (m, 1H), 4,19-4,47 (m, 1H), 2,96-3,10 (m, 1H), 2,51-2,60 (m, 4H).

Etapa 3: (R,E)-N-((5-cloro-6-(trifluorometil)piridin-2-il)(3-(trifluorometil)ciclobutil)metileno)-2-metilpropano-2-sulfinamida A una solución de (5-cloro-6-(trifluorometil)-piridin-2-il)(3-(trifluorometil)ciclobutil)metanona (400 mg, 0,808 mmol) en tolueno (6 ml) se le añadieron tetraetoxititanio (369 mg, 1,616 mmol) y (R)-2-metilpropano-2-sulfinamida (196 mg, 1,616 mmol). La mezcla se agitó a 105 °C durante 1 hora en un microondas y después se enfrió a TA. La mezcla de reacción se usó tal cual en la siguiente etapa sin purificación adicional. LRMS m/z (M+H): calculado 434,1, observado 435,1.

Etapa 4: (R)-N-((5-cloro-6-(trifluorometil)piridin-2-il)(3-(trifluorometil)ciclobutil)metil)-2-metilpropano-2-sulfinamida (R,E)-N-((5-cloro-6-(trifluorometil)piridin-2-il)(3-(trifluorometil)ciclobutil)metileno)-2-metilpropano-2-sulfinamida (300 mg, en bruto) en tolueno (6 ml) se diluyó en THF (6 ml) y agua (0,05 ml). Después, se añadió $NaBH_4$ (131 mg, 3,45 mmol) y la mezcla se agitó a -70 °C durante 1 hora. La mezcla de reacción se calentó lentamente a 27 °C y se agitó durante 15 horas. Después, la mezcla se diluyó con agua (10 ml), se filtró y se extrajo con EtOAc (3 x 10 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 ml), se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y el filtrado se concentró al vacío. El residuo resultante se purificó por TLC preparativa (SiO_2, éter de petróleo: EtOAc = 2:1) para dar el compuesto del título. LRMS m/z (M+H): calculado 436,1, observado 437,1.

Etapa 5: clorhidrato de (5-cloro-6-(trifluorometil)piridin-2-il)(3-(trifluorometil)ciclobutil)metanamina A una solución de (R)-N-((5-cloro-6-

(trifluorometil)piridin-2-il)(3-(trifluoro-metil)ciclobutil)metil)-2-metilpropano-2-sulfinamida (300 mg, 0,549 mmol) en MeOH (3 ml) se le añadió HCl/MeOH (4 N, 3 ml). La mezcla se agitó a 27 °C durante 1 hora y después se concentró a presión reducida para dar el compuesto del título. LRMS m/z (M+H): calculado 332,1, observado 333,1.

Etapa 6: Ejemplos 47A, 47B, 47C y 47D A una solución de clorhidrato de (5-cloro-6-(trifluorometil)piridin-2-il)(3-(trifluorometil)ciclobutil)metanamina (180 mg, 0,433 mmol) en DMF (3,5 ml) se le añadió di(1H-imidazol-1-il)metanona (140 mg, 0,866 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 27 °C durante 1 hora y después se añadió (R)-3-metilpiperazin-2-ona (51,9 mg, 0,455 mmol). La mezcla resultante se agitó a 27 °C durante 2 horas, después se diluyó con MeCN (1 ml) y se purificó por HPLC preparativa (62:38 a 32:68; agua (TFA al 0,1 %):MeCN (TFA al 0,1 %)) para dar una mezcla de isómeros, que se separó por SFC (columna OJ-H, codisolvente de 30 % de (EtOH + NH_3H_2O al 0,1 %)) para dar el primer isómero en eluir, Ejemplos 47C (segunda fracción en eluir) y 47D (tercera fracción en eluir). El primer isómero en eluir se separó adicionalmente mediante una segunda SFC (columna OJ-H, codisolvente de 10-30 % de (EtOH + NH3H2O al 0,1 %))) para dar los Ejemplos 47A (primera fracción en eluir) y 47B (segunda fracción en eluir).

Ejemplo 47A: LRMS m/z (M+H): calculado 472,1, observado 473,0. ^{1}H RMN δ (ppm) (400 MHz, Cloroformo-d): 8,01 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,60 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 4,88 (d, J = 10,4 Hz, 1H), 4,50-4,55 (m, 1H), 3,95-4,12 (m, 1H), 3,34-3,41 (m, 1H), 3,19-3,29 (m, 2H), 2,75-2,99 (m, 2H), 2,28-2,37 (m, 1H), 1,96-2,13 (m, 3H), 1,41 (d, J = 7,2 Hz, 3H).

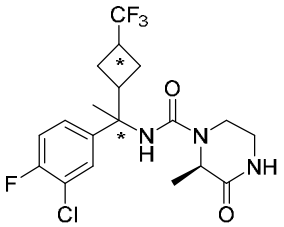
Ejemplo 47B: LRMS m/z (M+H): calculado 472,1, observado 473,1 ^{1}H RMN δ (ppm) (400 MHz, Cloroformo-d): 8,02 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,62 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 4,98 (d, J = 11,2 Hz, 1H), 4,56-4,60 (m, 1H), 4,04-4,07 (m, 1H), 3,31-3,34 (m, 1H), 3,26-3,30 (m, 2H), 2,96-3,26 (m, 2H), 2,30-2,35 (m, 1H), 2,22-2,26 (m, 2H), 2,12-2,18 (m, 1H), 1,40 (d, J = 7,2 Hz, 3H).

Ejemplo 47C: LRMS m/z (M+H): calculado 472,1, observado 473,0 ^{1}H RMN δ (ppm) (400 MHz, Cloroformo-d): 8,01 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,60 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 4,88 (d, J = 10,4 Hz, 1H), 4,50-4,55 (m, 1H), 3,95-4,12 (m, 1H), 3,34-3,41 (m, 1H), 3,19-3,29 (m, 2H), 2,75-2,99 (m, 2H), 2,28-2,37 (m, 1H), 1,96-2,13 (m, 3H), 1,43 (d, J = 7,2 Hz, 3H).

Ejemplo 47D: LRMS m/z (M+H): calculado 472,1, observado 473,0 ^{1}H RMN δ (ppm) (400 MHz, Cloroformo-d): 8,01 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,62 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 4,97 (d, J = 10,4 Hz, 1H), 4,51-4,56 (m, 1H), 4,02-4,05 (m, 1H), 3,32-3,40 (m, 1H), 3,19-3,28 (m, 2H), 2,87-3,08 (m, 2H), 2,30-2,39 (m, 1H), 2,16-2,27 (m, 2H), 2,03-2,13 (m, 1H), 1,41 (d, J = 7,2 Hz, 3H).

Ejemplos 48A, 48B, 48C y 48D

(2R)-N-((R o S)-1-(3-cloro-4-fluorofenil)-1-(cis-3-(trifluorometil)ciclobutil)etil)-2-metil-3-oxopiperazin-1-carboxamida (48A), (2R)-N-((R o S)-1-(3-cloro-4-fluorofenil)-1-(trans-3-(trifluorometil)ciclobutil)etil)-2-metil-3-oxopiperazin-1-carboxamida (48B), (2R)-N-((S o R)-1-(3-cloro-4-fluorofenil)-1-(cis-3-(trifluorometil)ciclobutil)etil)-2-metil-3-oxopiperazin-1-carboxamida (48C) y (2R)-N-((S o R)-1-(3-cloro-4-fluorofenil)-1-(trans-3-(trifluorometil)ciclobutil)etil)-2-metil-3-oxopiperazin-1-carboxamida (48D)



Etapa 1: 1-(3-cloro-4-fluorofenil)-1-(3-(trifluorometil)ciclobutil)etan-1-ol Se añadió MeMgBr (68,0 mg, 0,570 mmol) a una solución de (3-cloro-4-fluorofenil)(3-(trifluorometil)ciclobutil)metanona (20 mg, 0,071 mmol) en THF (2,0 ml) a -78 °C. La mezcla resultante se calentó lentamente a 25 °C y se agitó a 25 °C durante 16 horas. Después, la reacción se interrumpió con NH_4Cl acuoso saturado (5 ml) y se extrajo con EtOAc (4 x 8 ml). Las capas de EtOAc combinadas se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y el filtrado se concentró. El residuo resultante se purificó por TLC prep. (SiO2, éter de pet.: EtOAc = 5:1) para dar el compuesto del título. ^{1}H RMN (400 MHz, CDCl3) δ 7,62 (dd, J = 2,0, 7,5 Hz, 1H), 7,37-7,48 (m, 1H), 7,26-7,36 (m, 1H), 2,85-2,87 (m, 1H), 2,71-2,81 (m, 1H), 2,41-2,43 (m, 1H), 1,95-2,12 (m, 2H), 1,64-1,66 (m, 1H), 1,38-1,28 (m, 3H).

Etapa 2: 2-cloro-N-(1-(3-cloro-4-fluorofenil)-1-(3-(trifluorometil)ciclobutil)etil)acetamida Se añadió 2-cloroacetonitrilo (153 mg, 2,022 mmol) a una solución de 1-(3-cloro-4-fluorofenil)-1-(3-(trifluorometil)ciclobutil)etan-1-ol (60 mg, 0,202 mmol) en TFA (1,5 ml) a 25 °C. La mezcla resultante se agitó a 25 °C durante 16 h y después se concentró. El residuo resultante se purificó por HPLC prep. (TFA) para dar el compuesto del título. ^{1}H RMN (400 MHz, CDCl3) δ 8,15-8,39 (m, 1H), 7,37 (t, J = 2,4, 6,4 Hz, 1H), 7,20-7,28 (m, 1H), 7,11-7,19 (m, 1H), 3,92-4,08 (m, 2H), 2,65-3,08 (m, 2H), 1,93-2,31 (m, 4H), 1,62-1,68 (m, 3H).

Etapa 3: 1-(3-cloro-4-fluorofenil)-1-(3-(trifluorometil)ciclobutil)etan-1-amina Una mezcla de 2-cloro-N-(1-(3-cloro-4-fluorofenil)-1-(3-(trifluorometil)ciclobutil)etil)acetamida (55 mg, 0,148 mmol) y tiourea (13,50 mg, 0,177 mmol) en EtOH (2 ml) y AcOH (0,400 ml) se agitó a 110 °C durante 16 horas. Después, la mezcla se concentró y el residuo resultante se purificó por HPLC

prep. (50:50 a 20:80; agua (TFA al 0,1 %):MeCN (TFA al 0,1 %)) para dar el compuesto del título. LRMS m/z (M+H): calculado 295,1, observado 296,1.

Etapa 4: (2R)-N-(1-(3-cloro-4-fluorofenil)-1-(3-(trifluorometil)ciclobutil)etil)-2-metil-3-oxopiperazin-1-carboxamida A una solución de trifosgeno (25,07 mg, 0,095 mmol) en CH_2Cl_2 (5 ml) se le añadió DIEA (0,124 ml, 0,710 mmol) a 0 °C. Después, se añadió una solución de 1-(3-cloro-4-fluorofenil)-1-(3-(trifluorometil)ciclobutil)etan-1-amina (70 mg, 0,237 mmol) en CH_2Cl_2 (1 ml). La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 0,5 hora y después se añadió una solución de (R)-3-metilpiperazin-2-ona (32,4 mg, 0,284 mmol) en CH_2Cl_2 (1 ml). La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 30 minutos y después se concentró. El residuo resultante se purificó por HPLC prep. (80:20 a 50:50; agua (TFA al 0,1 %):MeCN (TFA al 0,1 %)) para dar el compuesto del título. LRMS m/z (M+H): calculado 435,1, observado 436,1.

Etapa 5: Ejemplos 48A, 48B, 48C y 48D (2R)-N-(1-(3-cloro-4-fluorofenil)-1-(3-(trifluorometil)ciclobutil)etil)-2-metil-3-oxopiperazin-1-carboxamida (75 mg, 0,172 mmol) se separó por SFC quiral (Columna: (S,S)-Whelk-O; codisolvente del 5 % al 40 % de IPA con DEA al 0,05 %) para dar los Ejemplos 48A (primera fracción en eluir) y 48B (segunda fracción en eluir). La tercera fracción en eluir se separó adicionalmente mediante una segunda SFC (Columna: OD-3, codisolvente de EtOH al 5-40 % con DEA al 0,05 %) para dar los Ejemplos 48C (primera fracción en eluir) y 48D (segunda fracción en eluir).

Ejemplo 48A: LRMS m/z (M+H): calculado 435,1, observado 436,1. ^{1}H RMN δ (ppm) (500 MHz, Cloroformo-d): 7,38 (dd, J = 2,5, 7,0 Hz, 1H), 7,26-7,28 (m, 1H), 7,12-7,21 (m, 1H), 4,53-4,65 (m, 1H), 3,95 (d, J = 13,0 Hz, 1H), 3,32-3,40 (m, 1H), 3,17-3,28 (m, 2H), 3,13-3,15 (m, 1H), 2,62-2,76 (m, 1H), 2,12-2,34 (m, 3H), 2,06-2,08 (m, 1H), 1,76 (s, 3H), 1,40 (d, J = 7,0 Hz, 3H).

Ejemplo 48B: LRMS m/z (M+H): calculado 435,1, observado 436,1. ^{1}H RMN δ (ppm) (500 MHz, Cloroformo-d): 7,37 (dd, J = 2,5, 7,0 Hz, 1H), 7,24-7,26 (m, 1H), 7,10-7,20 (m, 1H), 4,55-4,58 (m, 1H), 3,96-3,98 (m, 1H), 3,34-3,45 (m, 1H), 3,20-3,29 (m, 2H), 2,94-3,05 (m, 1H), 2,75-2,89 (m, 1H), 1,98-2,14 (m, 4H), 1,62 (s, 3H), 1,41 (d, J = 7,0 Hz, 3H).

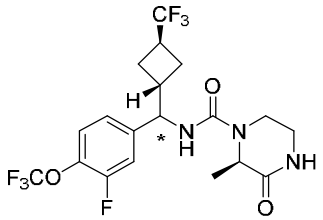
Ejemplo 48C: LRMS m/z (M+H): calculado 435,1, observado 436,1. ^{1}H RMN δ (ppm) (500 MHz, Cloroformo-d): 7,37 (dd, J = 2,5, 7,0 Hz, 1H), 7,25-7,28 (m, 1H), 7,13-7,19 (m, 1H), 4,53-4,55 (m, 1H), 3,93-4,01 (m, 1H), 3,32-3,41 (m, 1H), 3,15-3,28 (m, 3H), 2,67-2,69 (m, 1H), 2,14-2,32 (m, 3H), 2,04-2,13 (m, 1H), 1,69 (s, 3H), 1,41 (d, J = 7,0 Hz, 3H).

Ejemplo 48D: LRMS m/z (M+H): calculado 435,1, observado 436,1. ^{1}H RMN δ (ppm) (500 MHz, Cloroformo-d): 7,36 (dd, J = 2,5, 7,0 Hz, 1H), 7,23-7,25 (m, 1H), 7,12-7,18 (m, 1H), 4,54-

4,56 (m, 1H), 3,93-4,01 (m, 1H), 3,32-3,41 (m, 1H), 3,19-3,29 (m, 2H), 3,05-3,08 (m, 1H), 2,84-2,86 (m, 1H), 1,93-2,05 (m, 4H), 1,60 (s, 3H), 1,42 (d, J = 7,0 Hz, 3H).

Ejemplos 49A y 49B

(2R)-N-((R)-(3-fluoro-4-(trifluorometoxi)fenil)(trans-3-(trifluorometil)ciclobutil)metil)-2-metil-3-oxopiperazin-1-carboxamida y (2R)-N-((S)-(3-fluoro-4-(trifluorometoxi)fenil)(trans-3-(trifluorometil)ciclobutil)metil)-2-metil-3-oxopiperazin-1-carboxamida



Etapa 1: (3-fluoro-4-(trifluorometoxi)fenil)(trans-3-(trifluorometil)ciclobutil)metanona

A una mezcla de N-metoxi-N-metil-3-(trifluorometil)ciclobutano-1-carboxamida (50 mg, 0,237 mmol) en THF (2 ml) se le añadió bromuro de (3-fluoro-4-(trifluorometoxi)fenil)magnesio (134 mg, 0,474 mmol) a 0 °C. La mezcla se agitó a 0 °C durante 2 horas en atmósfera de N_2. Después, la reacción se interrumpió con NH_4Cl acuoso saturado (10 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 10 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 ml), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por TLC prep. (SiO_2, EP: EtOAc = 20:1) para dar el compuesto del título. ^{1}H RMN (500 MHz, CD_3CN) δ 7,73-7,77 (m, 1H), 7,67-7,73 (m, 1H), 7,51-7,42 (m, 1H), 4,05-3,96 (m, 1H), 3,04-2,79 (m, 1H), 2,54-2,47 (m, 2H), 2,46-2,40 (m, 2H).

Etapa 2: (3-fluoro-4-(trifluorometoxi)fenil)(trans-3-(trifluorometil)ciclobutil)metanol

Se añadió TEA (0,147 ml, 1,053 mmol) en DMF (1 ml) a una solución de HCOOH (27,0 mg, 0,587 mmol) en DMF (2 ml) a 20 °C. La mezcla resultante se agitó a 20 °C durante 10 min, después se añadió (3-fluoro-4-(trifluorometoxi)fenil)(trans-3-(trifluorometil)ciclobutil)metanona (60 mg, 0,173 mmol) en DMF (2 ml), seguido de la adición de catalizador de (S,S)-Noyori (1,098 mg, 1,726 µmol). La reacción se agitó a 20 °C durante 16 horas, después se interrumpió con agua (10 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 5 ml). Las capas de EtOAc combinadas se lavaron con salmuera (2 x 5 ml), se secaron sobre Na_2SO_4 y se filtraron. El filtrado se concentró y el residuo resultante se purificó por TLC prep. (PE: EtOAc = 5:1) para dar el compuesto del título. ^{1}H RMN (400 MHz, CDCl3) δ 7,27-7,23 (m, 1H), 7,18 (td, J = 1,6, 10,8 Hz, 1H), 7,06-7,10 (m, 1H), 4,66-4,55 (m, 1H), 2,67 (cd, J = 7,6, 15,2 Hz, 1H), 2,36-2,22 (m, 2H), 2,19-2,11 (m, 3H).

Etapa 3: metanosulfonato de (3-fluoro-4-(trifluorometoxi)fenil)(trans-3-(trifluorometil)ciclobutil)metilo Se añadió Ms-Cl (0,279 ml, 3,58 mmol) a una solución de (3-fluoro-4-(trifluorometoxi)fenil) (trans-3-(trifluorometil)ciclobutil)metanol (55 mg, 0,157 mmol) y TEA (0,044 ml, 0,315 mmol) en THF (5 ml) enfriada en un baño de hielo. La reacción se agitó a 20 °C durante 2,5 horas, después se interrumpió con salmuera (10 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 5 ml). Las capas de EtOAc combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 y se filtraron. El filtrado se concentró para dar el compuesto del título.

Etapa 4: 4-(azido(trans-3-(trifluorometil)ciclobutil)metil)-2-fluoro-1-(trifluorometoxi) benceno Se añadió NaN_3 (130 mg, 2,000 mmol) a una solución de metanosulfonato de (3-fluoro-4-(trifluorometoxi)fenil)(trans-3-(trifluorometil)ciclobutil)metil (60 mg, en bruto) en DMF (2,5 ml). La reacción se agitó a 80 °C durante 16 horas, después se interrumpió con agua (5 ml) y se extrajo con EtOAc (4 x 5 ml). Las capas de EtOAc combinadas se lavaron con salmuera (2 x 10 ml), se secaron sobre Na_2SO_4 y se filtraron. El filtrado se concentró para dar el compuesto del título.

Etapa 5: N-((3-fluoro-4-(trifluorometoxi)fenil)(trans-3-(trifluorometil)ciclobutil)metil)-1,1,1-trifenil-l5-fosfanimina Se añadió PPh_3 (62,4 mg, 0,238 mmol) a una solución de 4-(azido(trans-3-(trifluorometil)ciclobutil)metil)-2-fluoro-1-(trifluorometoxi)benceno (50 mg, en bruto) en THF (5 ml) y H_2O (1 ml). La mezcla de reacción se agitó a 65 °C durante 16 horas y después se concentró para dar el compuesto del título. LRMS m/z (M+H): calculado 591,2, observado 592,1.

Etapa 6: (3-fluoro-4-(trifluorometoxi)fenil)(trans-3-(trifluorometil)ciclobutil)metanamina Se añadió NaOH (47,7 mg, 1,192 mmol) a una mezcla de N-((3-fluoro-4-(trifluorometoxi)fenil)(trans-3-(trifluorometil)ciclobutil)metil)-1,1,1-trifenil-l5-fosfanimina (70,5 mg en bruto) en MeOH (3 ml). La mezcla de reacción se agitó a 40 °C durante 3 horas y después se concentró a presión reducida. Al residuo resultante se le añadió agua (10 ml) y la mezcla se extrajo con DCM/MeOH (3 x 5 ml, 10:1). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 y se filtraron. El filtrado se concentró y el residuo resultante se purificó por HPLC prep. (70:30 a 40:60; agua (TFA al 0,1 %):MeCN (TFA al 0,1 %)) para dar el compuesto del título. LRMS m/z (M+H-17): calculado 331,1, observado 315,0.

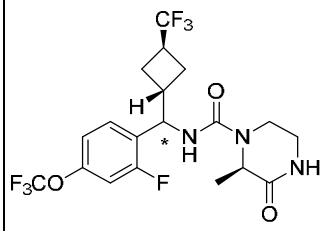
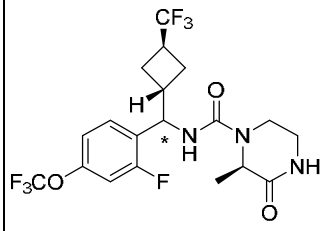
Etapa 7: Ejemplos 49A y 49B Una mezcla de CDI (34,3 mg, 0,211 mmol) y (3-fluoro-4-(trifluorometoxi)fenil)(trans-3-(trifluorometil)ciclobutil)metanamina (35 mg, 0,106 mmol) en DMF (0,5 ml) se agitó a 20 °C durante 1 hora. Después, se añadió (R)-3-metilpiperazin-2-ona (14,47 mg, 0,127 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 20 °C durante 1 hora y después se

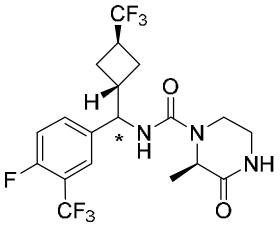
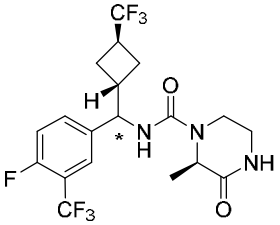
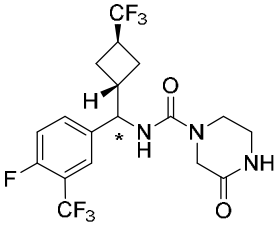
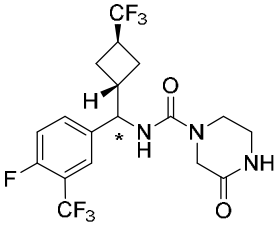
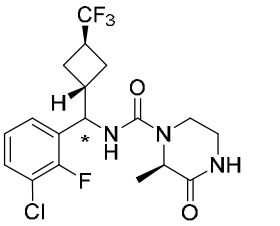
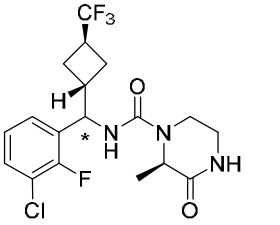
filtró. El filtrado se purificó por HPLC prep. (51:49 a 31:69; agua (TFA al 0,1 %):MeCN (TFA al 0,1 %)) para dar una mezcla de isómeros, que se separó adicionalmente por SFC (columna AD-H, codisolvente de EtOH al 10 % con NH_3H_2O al 0,1 %) para dar los ejemplos 49A (primera fracción en eluir) y 49B (segunda fracción en eluir).

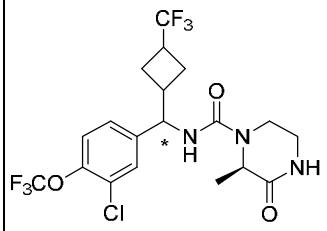
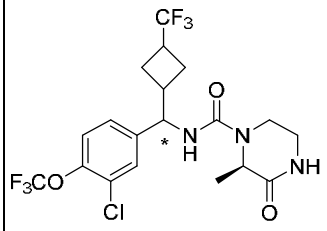
Ejemplo 49A: LRMS m/z (M+H): calculado 471,1, observado 472,2. ^{1}H RMN δ (ppm) (500 MHz, CD3CN): 7,36 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,25-7,29 (m, 1H), 7,20 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 6,35 (s a, 1H), 5,53-5,61 (m, 1H), 4,75-4,79 (m, 1H), 4,32 (c, J = 7,0 Hz, 1H), 3,87-3,95 (m, 1H), 3,23-3,30 (m, 1H), 3,08-3,19 (m, 2H), 2,96-3,05 (m, 1H), 2,72-2,81 (m, 1H), 2,27-2,36 (m, 1H), 2,12 (s a, 1H), 1,96-2,02 (m, 2H), 1,31 (d, J = 7,0 Hz, 3H).

Ejemplo 49B: LRMS m/z (M+H): calculado 471,1, observado 472,1. ^{1}H RMN δ (ppm) (500 MHz, CD3CN): 7,36 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,26-7,30 (m, 1H), 7,17-7,25 (m, 1H), 6,35 (s a, 1H), 5,53-5,61 (m, 1H), 4,76-4,80 (m, 1H), 4,37 (c, J = 7,0 Hz, 1H), 3,90-3,98 (m, 1H), 3,19-3,27 (m, 1H), 3,08-3,19 (m, 2H), 2,95-3,06 (m, 1H), 2,71-2,83 (m, 1H), 2,27-2,37 (m, 1H), 2,12-2,16 (m, 1H), 1,98-2,04 (m, 2H), 1,31 (d, J = 7,0 Hz, 3H).

TABLA 7 Los siguientes ejemplos se prepararon de acuerdo con el procedimiento sintético de los Ejemplos 49A y 49B, usando los materiales de partida y reactivos apropiados

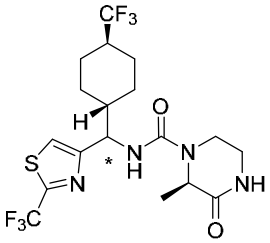
Ejemplo	Compuesto	Nombre	Calc. $[M+H]^+$	Observado $[M+H]^+$	Condiciones
50A		((2R)-N-((R o S)-(2-fluoro-4-(trifluoro-metoxi)fenil)(trans-3-(trifluorometil)-ciclobutil)metil)-2-metil-3-oxopiperazin-1-carboxamida	471,1	472,1	SFC: AD-H Codisolvente: EtOH al 15-40 % pico 1
50B		(2R)-N-((S o R)-(2-fluoro-4-(trifluoro-metoxi)fenil)(trans-3-(trifluoro-metil)-ciclobutil)-metil)-2-metil-3-oxopiperazin-1-carboxamida	471,1	472,1	SFC: AD-H Codisolvente: EtOH al 15-40 % pico 2

51A		(2R)-N-((R o S)-(4-fluoro-3-(trifluoro-metil)fenil)(trans-3-(trifluoro-metil)-ciclo-butil)metil)-2-metil-3-oxo-piperazin-1-carboxamida	455,1	456,0	SFC: OJ-H Codisolvente: EtOH al 15 % pico 1
51B		(2R)-N-((S o R)-(4-fluoro-3-(trifluoro-metil)fenil)(trans-3-(trifluoro-metil)-ciclobutil)metil)-2-metil-3-oxopiperazin-1-carboxamida	455,1	456,0	SFC: OJ-H Codisolvente: EtOH al 15 % pico 2
52A		N-((R o S)-(4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)(trans-3-(trifluoro-metil)ciclobutil)-metil)-3-oxo-piperazin-1-carboxamida	441,1	442,1	SFC: OJ-H Codisolvente: EtOH al 20-40 % pico 1
52B		N-((S o R)-(4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)(trans-3-(trifluoro-metil)ciclobutil)-metil)-3-oxo-piperazin-1-carboxamida	441,1	442,1	SFC: OJ-H Codisolvente: EtOH al 20-40 % pico 2
53A		(2R)-N-((R o S)-(3-cloro-2-fluorofenil)-(trans-3-(trifluoro-metil)ciclobutil)metil)-2-metil-3-oxo-piperazin-1-carboxamida	421,1	422,0	SFC: (S,S)-Whelk-O1 Codisolvente: EtOH al 5-40 % con DEA al 0,05 % pico 1
53B		(2R)-N-((S o R)-(3-cloro-2-fluorofenil)-(trans-3-(trifluoro-metil)ciclobutil)metil)-2-metil-3-oxo-piperazin-1-carboxamida	421,1	422,0	SFC: (S,S)-Whelk-O1 Codisolvente: EtOH al 5-40 % con DEA al 0,05 % pico 2

54A		(2R)-N-((R o S)-(3-cloro-4-(trifluoro-metoxi)fenil)(3-(trifluorometil)ciclo-butil)metil)-2-metil-3-oxopiperazin-1-carboxamida	487,8	488,5	SFC: AS-H Codisolvente: EtOH al 10 % Pico 1
54B		(2R)-N-((S o R)-(3-cloro-4-(trifluoro-metoxi)fenil)(3-(trifluorometil)ciclo-butil)metil)-2-metil-3-oxopiperazin-1-carboxamida	487,8	488,5	SFC: AS-H Codisolvente: EtOH al 10 % pico 2

Ejemplos 55A y 55B

(2R)-2-metil-3-oxo-N-((trans-4-(trifluorometil)ciclohexil)((R)-2-(trifluorometil)tiazol-4-il)metil)piperazin-1-carboxamida y (2R)-2-metil-3-oxo-N-((trans-4-(trifluorometil)ciclohexil)((S)-2-(trifluorometil)tiazol-4-il)metil)piperazin-1-carboxamida



Etapa 1: 2-bromotiazol-4-carbaldehído A una solución de 2-bromotiazol-4-carboxilato de etilo (3,4 g, 14,40 mmol) en THF/CH_2Cl_2 (1:1, 30 ml) se le añadió DIBAL-H en tolueno (1 M, 43,2 ml, 43,2 mmol) gota a gota para mantener la temperatura a -78 °C. Después de 5 horas a -78 °C, la reacción se interrumpió con MeOH (5 ml) y la mezcla resultante se vertió en HCl frío (1 N, 20 ml). La fase acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 20 ml) y las capas orgánicas combinadas se secaron con Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar el compuesto del título.

Etapa 2: (2-bromotiazol-4-il)(trans-4-(trifluorometil)ciclohexil)metanona A una solución de 2-bromotiazol-4-carbaldehído (0,689 g, 3,59 mmol) en 1,4-dioxano (20 ml) se le añadieron Cs_2CO_3 (1,462 g, 4,49 mmol) y 4-metil-N'-(4-(trifluorometil)ciclohexilideno)benceno-sulfonohidrazida (1 g, 2,99 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 110 °C durante 2 horas, después se diluyó con agua (20 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 20 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 ml), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron. El producto

en bruto resultante se purificó por TLC preparativa (SiO_2, éter de petróleo/acetato de etilo = 10/1) para dar el compuesto del título (primer isómero en eluir). ^{1}H RMN (500 MHz, CD_3OD) δ 8,24 (s, 1H), 3,52-3,59 (m, 1H), 2,08-2,16 (m, 1H), 2,01-2,04 (m, 2H), 1,59-1,72 (m, 6H).

Etapa 3: (trans-4-(trifluorometil)ciclohexil)(2-(trifluorometil)tiazol-4-il)metanona

Una mezcla de (2-bromotiazol-4-il)(trans-4-(trifluorometil)ciclohexil)metanona (50 mg, 0,146 mmol), 2,2-difluoro-2-(fluorosulfonil)acetato de metilo (33,7 mg, 0,175 mmol) y CuI (2,78 mg, 0,015 mmol) en DMF (1 ml) se calentó durante 10 horas a 100 °C y después se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por TLC preparativa (éter de pet./acetato de etilo = 10/1) para dar el compuesto del título. ^{1}H RMN (400 MHz, CDCl3) δ 8,38 (s, 1H), 3,54 (s, 1H), 2,07-2,18 (m, 3H), 1,47-1,57 (m, 6H).

Etapa 4: (R)-2-metil-N-((E)-(trans-4-(trifluorometil)ciclohexil)(2-(trifluorometil)tiazol-4-il)metileno)propano-2-sulfinamida Un tubo para microondas se cargó con (trans-4-(trifluoro-metil)ciclohexil)(2-(trifluorometil)tiazol-4-il)metanona (200 mg, 0,604 mmol), (R)-2-metilpropano-2-sulfinamida (110 mg, 0,906 mmol), $Ti(OEt)_4$ (275 mg, 1,207 mmol) y tolueno (3 ml). La mezcla de reacción se sometió a microondas a 110 °C durante 60 minutos y después se enfrió a TA, seguido de la adición de agua (5 ml) y EtOAc (10 ml). La mezcla se agitó durante 10 minutos y después se filtró a través de un lecho de Celite®. La capa orgánica separada se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró a presión reducida para dar el compuesto del título. LRMS m/z (M+H-17): calculado 434,1, observado 435,0.

Etapa 5: (R)-2-metil-N-((trans-4-(trifluorometil)ciclohexil)(2-(trifluorometil)tiazol-4-il)metil)propano-2-sulfinamida Una solución de (R)-2-metil-N-((E)-(trans-4-(trifluorometil)-ciclohexil)(2-(trifluorometil)tiazol-4-il)metileno)propano-2-sulfinamida (190 mg en bruto) en THF (2,5 ml) y agua (0,01 ml) se enfrió a -78 °C, seguido de la adición de $NaBH_4$ (8,27 mg, 0,219 mmol). La reacción se agitó a -78 °C durante 5 minutos, después se interrumpió con $NaHCO_3$ acuoso saturado (6 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 10 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar el compuesto del título. LRMS m/z (M+H-17): calculado 436,1, observado 437,0.

Etapa 6: clorhidrato de (trans-4-(trifluorometil)ciclohexil)(2-(trifluorometil)tiazol-4-il)metanamina Una solución de (R)-2-metil-N-((trans-4-(trifluorometil)ciclohexil)(2-(trifluorometil)tiazol-4-il)metil)propano-2-sulfinamida (110 mg en bruto) en HCl-MeOH (3 ml) se agitó a 20 °C durante 2 horas. Después, el disolvente se evaporó a presión reducida para dar el compuesto del título. LRMS m/z (M+H-17): calculado 332,1, observado 333,0

Etapa 7: Ejemplos 55A y 55B Una mezcla de CDI (29,3 mg, 0,181 mmol) y clorhidrato de

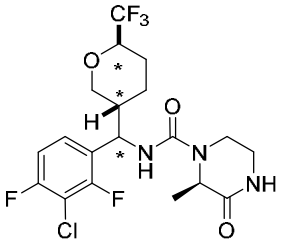
(trans-4-(trifluorometil)ciclohexil)(2-(trifluorometil)tiazol-4-il)metanamina (50 mg, 0,090 mmol) en DMF (1 ml) se agitó a 20 °C durante 1 hora. Después, se añadió (R)-3-metilpiperazin-2-ona (11,34 mg, 0,099 mmol). La mezcla resultante se agitó a 20 °C durante 1 hora y después se purificó por HPLC prep. (50:50 a 30:70; agua (TFA al 0,1 %):MeCN (TFA al 0,1 %)) para dar una mezcla de isómeros que se separó adicionalmente por SFC ((s,s) WHELK-O1, codisolvente de EtOH al 30 % con NH_3H_2O al 0,1 %) para dar los ejemplos 55A (primera fracción en eluir) y 55B (segunda fracción en eluir).

Ejemplo 55A: LRMS m/z (M+H): calculado 472,1, observado 473,1. ^{1}H RMN δ (ppm) (500 MHz, CD3OD): 7,71 (s, 1H), 4,81 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 4,55-4,60 (m, 1H), 4,05 (d, J = 14,5 Hz, 1H), 3,32-3,33 (m, 1H), 3,20-3,27 (m, 2H), 2,05-2,15 (m, 2H), 1,95-2,04 (m, 2H), 1,91 (d, J = 13,0 Hz, 1H), 1,39-1,41 (m, 4H), 1,18-1,30 (m, 2H), 1,11-1,18 (m, 1H), 1,01-1,10 (m, 1H).

Ejemplo 55B: LRMS m/z (M+H): calculado 472,1, observado 473,1. ^{1}H RMN δ (ppm) (500 MHz, CD3OD): 7,70 (s, 1H), 4,78 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 4,51-4,59 (m, 1H), 4,04 (d, J = 13,5 Hz, 1H), 3,32-3,33 (m, 1H), 3,18-3,27 (m, 2H), 2,04-2,16 (m, 2H), 1,94-2,03 (m, 2H), 1,87-1,93 (m, 1H), 1,42 (d, J = 14,0 Hz, 1H), 1,34-1,39 (m, 3H), 1,28-1,34 (m, 1H), 1,20-1,28 (m, 1H), 1,10-1,18 (m, 1H), 1,01-1,10 (m, 1H).

Ejemplos 56A, 56B, 56C y 56D

(2R)-N-((R)-(3-cloro-2,4-difluorofenil)((3R,6R)-6-(trifluorometil)tetrahidro-2H-piran-3-il)metil)-2-metil-3-oxopiperazin-1-carboxamida, (2R)-N-((R)-(3-cloro-2,4-difluorofenil)((3S,6S)-6-(trifluorometil)tetrahidro-2H-piran-3-il)metil)-2-metil-3-oxopiperazin-1-carboxamida, (2R)-N-((S)-(3-cloro-2,4-difluorofenil)((3R,6R)-6-(trifluorometil)tetrahidro-2H-piran-3-il)metil)-2-metil-3-oxopiperazin-1-carboxamida y (2R)-N-((S)-(3-cloro-2,4-difluorofenil)((3S,6S)-6-(trifluorometil)tetrahidro-2H-piran-3-il)metil)-2-metil-3-oxopiperazin-1-carboxamida



Etapa 1: N-metoxi-N-metil-6-(trifluorometil)tetrahidro-2H-piran-3-carboxamida A una solución agitada de ácido 6-(trifluorometil)tetrahidro-2H-piran-3-carboxílico (300 mg, 1,514 mmol), clorhidrato de N,O-dimetil hidroxilamina (148 mg, 1,514 mmol) y DIPEA (0,80 ml, 4,58 mmol)

en DMF (5 ml) se le añadió HATU (864 mg, 2,271 mmol). Después, la reacción se agitó a 20 °C durante 12 horas. Después, la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (30 ml) y se lavó con agua (2 x 20 ml) y salmuera (10 ml). La capa orgánica separada se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por TLC prep. (éter de pet./EtOAc = 3:1) para dar el compuesto del título. ^{1}H RMN (400 MHz, CDCl3) δ 3,95-4,27 (m, 2H), 3,57-3,78 (m, 4H), 3,07-3,29 (m, 3H), 2,74-2,86 (m, 0,4H), 2,42-2,55 (m, 0,6H), 2,09-2,23 (m, 1H), 1,54-1,89 (m, 3H).

Etapa 2: 6-(trifluorometil)tetrahidro-2H-piran-3-carbaldehído A una solución agitada de N-metoxi-N-metil-6-(trifluorometil)tetrahidro-2H-piran-3-carboxamida (300 mg, 1,244 mmol) en CH_2Cl_2 (8 ml) se le añadió DIBAL-H en tolueno (1 M, 2,487 ml, 2,487 mmol) a 0 °C. La reacción se agitó a 0 °C durante 3 horas y después se interrumpió con una solución acuosa saturada de NH_4Cl (10 ml). La mezcla se diluyó con DCM (20 ml) y se lavó con salmuera (10 ml). La capa orgánica separada se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y el filtrado se concentró a 0 °C para dar el compuesto del título.

Etapa 3: (R)-2-metil-N-((E)-(trans-6-(trifluorometil)tetrahidro-2H-piran-3-il)metileno)-propano-2-sulfinamida A una solución agitada de 6-(trifluorometil)tetrahidro-2H-piran-3-carbaldehído (140 mg) y (R)-2-metilpropano-2-sulfinamida (121 mg, 0,999 mmol) en THF (3 ml) se le añadió tetraetoxititanio (877 mg, 3,84 mmol) a 0 °C. La reacción se agitó a 20 °C durante 12 horas, después se vertió en salmuera (10 ml) y se diluyó con EtOAc (20 ml). La mezcla se filtró a través de un lecho de Celite® y el filtrado se lavó con salmuera (5 ml). La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida para dar un residuo, que se purificó por TLC preparativa (sílice, éter de pet./EtOAc = 5:1) para dar el compuesto del título. LRMS m/z (M+H): calculado 285,1, observado 286,0.

Etapa 4: (R)-N-((3-cloro-2,4-difluorofenil)(trans-6-(trifluorometil)tetrahidro-2H-piran-3-il)metil)-2-metilpropano-2-sulfinamida A una solución agitada de (R)-2-metil-N-((E)-(trans-6-(trifluorometil)tetrahidro-2H-piran-3-il)metileno)propano-2-sulfinamida (80 mg, 0,280 mmol) en THF (3,0 ml) se le añadió bromuro de (3-cloro-2,4-difluorofenil)magnesio (0,701 ml, 0,701 mmol) a 0 °C. La reacción se agitó a 0 °C durante 3 horas, después se interrumpió con una solución acuosa saturada de NH_4Cl (5,0 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 10 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar el compuesto del título. LRMS m/z (M+H): calculado 433,1, observado 434,0.

Etapa 6: clorhidrato de (3-cloro-2,4-difluorofenil)(trans-6-(trifluorometil)tetrahidro-2H-piran-3-

il)metanamina La mezcla de (R)-N-((3-cloro-2,4-difluorofenil)(trans-6-(trifluorometil)tetrahidro-2H-piran-3-il)metil)-2-metilpropano-2-sulfinamida (120 mg, en bruto) y HCl/MeOH (1 M, 3 ml) se agitó a 20 °C durante 5 horas. Después, el disolvente se eliminó a presión reducida para dar el compuesto del título. LRMS m/z (M+H): calculado 329,1, observado 329,9.

Etapa 7: Ejemplos 56A, 56B, 56C y 56D A una solución agitada de clorhidrato de (3-cloro-2,4-difluoro-henil)(trans-6-(trifluorometil)tetrahidro-2H-piran-3-il)metanamina (80 mg, 0,243 mmol) en DMF (2,0 ml) se le añadió CDI (87 mg, 0,534 mmol) a 20 °C. Después de que terminara la adición, la mezcla de reacción se agitó a 20 °C durante 1 hora, seguido de la adición de (R)-3-metilpiperazin-2-ona (36,0 mg, 0,315 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 20 °C durante 2 horas y después se purificó por HPLC preparativa (62:38 a 42:58; agua (TFA al 0,1 %):MeCN (TFA al 0,1 %)) para dar el isómero A (primera fracción en eluir) y el isómero B (segunda fracción en eluir). El isómero A se separó adicionalmente por SFC (columna OJ-H, codisolvente de EtOH al 25 % con NH_3H_2O al 0,1 %) para dar los Ejemplos 56A (primera fracción en eluir) y 56B (segunda fracción en eluir).

El isómero B se separó adicionalmente por SFC (columna OJ-H, codisolvente de EtOH al 25 % con NH_3H_2O al 0,1 %) para dar los Ejemplos 56C (primera fracción en eluir) y 56D (segunda fracción en eluir).

Ejemplo 56A: LRMS m/z (M+H): calculado 469,1, observado 470,2. ^{1}H RMN δ (ppm) (400 MHz, CD3OD): 7,36 (dd, J = 8,0, 6,0 Hz, 1H), 7,11 (dd, J = 8,0, 1,6 Hz, 1H), 4,75-4,81 (m, 1H), 4,47-4,63 (m, 2H), 4,00 (d, J = 13,2 Hz, 1H), 3,76-3,84 (m, 1H), 3,47 (d, J = 10,0 Hz, 1H), 3,33 (d, J = 3,2 Hz, 1H), 3,17-3,24 (m, 2H), 2,26 (d, J = 13,2 Hz, 1H), 2,07-2,17 (m, 1H), 1,85-1,94 (m, 1H), 1,51-1,62 (m, 1H), 1,34-1,48 (m, 4H).

Ejemplo 56B: LRMS m/z (M+H): calculado 469,1, observado 470,2. ^{1}H RMN δ (ppm) (400 MHz, CD3OD): 7,29-7,38 (m, 1H), 7,11 (t, J = 8,8 Hz, 1H), 4,77 (d, J = 10,0 Hz, 1H), 4,59 (s, 1H), 4,48 (c, J = 6,8 Hz, 1H), 3,99 (d, J = 13,2 Hz, 1H), 3,76-3,86 (m, 1H), 3,47 (d, J = 10,0 Hz, 1H), 3,34 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 3,16-3,27 (m, 2H), 2,28 (d, J = 13,2 Hz, 1H), 2,07-2,17 (m, 1H), 1,89 (d, J = 13,2 Hz, 1H), 1,52-1,63 (m, 1H), 1,28-1,48 (m, 4H).

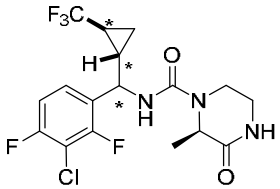
Ejemplo 56C: LRMS m/z (M+H): calculado 469,1, observado 470,2. ^{1}H RMN δ (ppm) (400 MHz, CD3OD): 7,33-7,40 (m, 1H), 7,08-7,17 (m, 1H), 4,81 (d, J = 10,8 Hz, 1H), 4,58 (s, 1H), 4,48-4,56 (m, 1H), 4,32 (d, J = 10,8 Hz, 1H), 4,00 (d, J = 12,8 Hz, 1H), 3,77-3,86 (m, 1H), 3,34-3,43 (m, 1H), 3,19-3,29 (m, 2H), 2,02-2,15 (m, 1H), 1,79 (d, J = 13,6 Hz, 1H), 1,25-1,55 (m, 6H).

Ejemplo 56D: LRMS m/z (M+H): calculado 469,1, observado 470,2. ^{1}H RMN δ (ppm) (400

MHz, CD3OD): 7,29-7,38 (m, 1H), 7,11 (dd, J = 8,8, 1,6 Hz, 1H), 4,78 (d, J = 11,2 Hz, 1H), 4,58 (s, 1H), 4,46 (c, J = 6,8 Hz, 1H), 4,31 (d, J = 11,2 Hz, 1H), 3,97 (d, J = 13,6 Hz, 1H), 3,74-3,85 (m, 1H), 3,31-3,39 (m, 1H), 3,16-3,26 (m, 2H), 2,09-2,20 (m, 1H), 1,77 (d, J = 11,2 Hz, 1H), 1,15-1,59 (m, 6H).

Ejemplos 57A, 57B, 57C y 57D

(2R)-N-(R)-(3-cloro-2,4-difluorofenil)(trans-2-(trifluorometil)ciclopropil)metil)-2-metil-3-oxopiperazin-1-carboxamida, (2R)-N-(R)-(3-cloro-2,4-difluorofenil)(trans-2-(trifluorometil)ciclopropil)metil)-2-metil-3-oxopiperazin-1-carboxamida, (2R)-N-(S)-(3-cloro-2,4-difluorofenil)(trans-2-(trifluorometil)ciclopropil)metil)-2-metil-3-oxopiperazin-1-carboxamida y (2R)-N-(S)-(3-cloro-2,4-difluorofenil)(trans-2-(trifluorometil)ciclopropil)metil)-2-metil-3-oxopiperazin-1-carboxamida



Etapa 1: (E)-4,4,4-trifluoro-N-metoxi-N-metilbut-2-enamida A una solución de ácido (E)-4,4,4-trifluorobut-2-enoico (5 g, 35,7 mmol) en DCM (80 ml) se le añadieron N-etil-N-isopropil-propan-2-amina (18,70 ml, 107 mmol), EDCI (10,27 g, 53,5 mmol) y clorhidrato de N,O-dimetilhidroxil-amina (5,22 g, 53,5 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 20 °C durante 15 horas, después se diluyó con agua (60 ml) y se extrajo con DCM (2 x 40 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con HCl (2 N, 20 ml) y salmuera (50 ml). La capa orgánica separada se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró a presión reducida para dar el compuesto del título. ^{1}H RMN (400 MHz, CDCl3) δ 7,09 (d, J = 12,4 Hz, 1H), 6,78-6,86 (m, 1H), 3,77 (s, 3H), 3,30 (s, 3H).

Etapa 2: trans-N-metoxi-N-metil-2-(trifluorometil)ciclopropano-1-carboxamida A una solución de yoduro de trimetilsulfoxonio (10,09 g, 45,9 mmol) en DMSO (60 ml) se le añadió hidruro sódico (1,835 g, 45,9 mmol). La mezcla resultante se agitó a 20 °C durante 1 hora, seguido de la adición de (E)-4,4,4-trifluoro-N-metoxi-N-metilbut-2-enamida (6 g, 22,93 mmol) en DMSO (30 ml). La mezcla de reacción se agitó a 20 °C durante 1 hora, después se diluyó con agua (20 ml) y se extrajo con DCM (2 x 10 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 ml), se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo resultante se purificó por MPLC (ISCO®; columna ultrarrápida de sílice de 12 g SepaFlash®,

eluyente gradiente de éter de petróleo al 0~30 %/EtOAc) para dar el compuesto del título. ^{1}H RMN (400 MHz, CDCl3) δ 3,77 (s, 3H), 3,23 (s, 3H), 2,51-2,59 (m, 1H), 2,10-2,16 (m, 1H), 1,34-1,38 (m, 1H), 0,84-0,88 (m, 1H).

Etapa 3: ((3-cloro-2,4-difluorofenil)(trans-2-(trifluorometil)ciclopropil)metanona A una solución de cloruro de isopropilmagnesio (24,25 ml, 48,5 mmol) en THF (24,25 ml) a 0 °C se le añadió 1-bromo-3-cloro-2,4-difluorobenceno (13,24 g, 58,2 mmol). La mezcla se agitó a 0 °C durante 2,5 horas y después se añadió trans-N-metoxi-N-metil-2-(trifluorometil)ciclopropano-1-carboxamida (4,5 g, 19,40 mmol) en THF (30 ml) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a 20 °C durante 12 horas, después se añadió una solución acuosa saturada de NH_4Cl (40 ml) y la mezcla se diluyó con agua (20 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 40 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (40 ml), se secaron sobre sulfato sódico anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo resultante se purificó por MPLC (ISCO®; columna ultrarrápida de sílice de 12 g SepaFlash®, eluyente de éter de pet. al 0~2 %/EtOAc) para dar el compuesto del título. ^{1}H RMN (400 MHz, CDCl3) δ 7,73-7,77 (m, 1H), 6,96-7,02 (m, 1H), 2,97-3,02 (m, 1H), 2,39-2,43 (m, 1H), 1,56-1,59 (m, 1H), 1,47-1,51 (m, 1H).

Etapa 4: (R)-N-((Z)-(3-cloro-2,4-difluorofenil)(trans-2-(trifluorometil)ciclopropil)metileno)-2-metilpropano-2-sulfinamida A una solución de ((3-cloro-2,4-difluorofenil)-(trans-2-(trifluorometil)ciclopropil)metanona (1 g, 3,51 mmol) en tolueno (5 ml) se le añadieron (R)-2-metilpropano-2-sulfinamida (0,639 g, 5,27 mmol) y tetraetoxititanio (1,202 g, 5,27 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 105 °C durante 30 minutos en el microondas, después se diluyó con agua (10 ml) y EtOAc (10 ml) y se filtró. El filtrado se extrajo con EtOAc (2 x 10 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 ml), se secaron sobre Na_2SO_4 y se filtraron. El filtrado se concentró a presión reducida para dar el compuesto del título. ^{1}H RMN (400 MHz, CDCl3) δ 7,73-7,77 (m, 1H), 6,96-7,02 (m, 1H), 2,97-3,02 (m, 1H), 2,39-2,43 (m, 1H), 1,56-1,59 (m, 1H), 1,47-1,51 (m, 1H). LRMS m/z (M+H): calculado 387,1, observado 388,0.

Etapa 5: (R)-N-((S o R)-(3-cloro-2,4-difluorofenil)(trans-2-(trifluorometil)ciclopropil)metil)-2-metilpropano-2-sulfinamida (isómero A) y (R)-N-((R o S)-(3-cloro-2,4-difluorofenil)(trans-2-(trifluorometil)ciclopropil)metil)-2-metilpropano-2-sulfinamida (isómero B) A una solución de (R)-N-((Z)-(3-cloro-2,4-difluorofenil)(trans-2-(trifluorometil)-ciclopropil)metileno)-2-metilpropano-2-sulfinamida (1 g, en bruto) en THF (15 ml) y agua (1 ml) se le añadió $NaBH_4$ (0,293 g, 7,74 mmol) a -70 °C. La mezcla de reacción se agitó a -70 °C durante 2 horas, después se interrumpió con agua (10 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 10 ml). Las capas orgánicas

combinadas se lavaron con salmuera (20 ml), se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por MPLC (ISCO®; columna ultrarrápida de sílice de 12 g SepaFlash®, eluyente de éter de petróleo al 0~50 %/EtOAc) para dar el isómero A (primera fracción en eluir) y el isómero B (segunda fracción). Isómero A: LRMS m/z (M+H): calculado 389,1, observado 390,0. Isómero B: LRMS m/z (M+H): calculado 389,1, observado 390,0.

Etapa 6: clorhidrato de ((S o R)-(3-cloro-2,4-difluorofenil)(trans-2-(trifluorometil)ciclopropil)metanamina (isómero C) Una solución de (R)-N-((S)-(3-cloro-2,4-difluorofenil)-(trans-2-(trifluorometil)ciclopropil)metil)-2-metilpropano-2-sulfinamida (isómero A, 200 mg, 0,513 mmol) en HCl/MeOH (4 N, 3 ml) se agitó a 29 °C durante 1 hora. Después, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida para dar el compuesto del título. LRMS m/z (M+H): calculado 285,0, observado 285,9.

Etapa 7: Ejemplos 57A, 57B, 57C y 57D A una solución de clorhidrato de ((S)-(3-cloro-2,4-difluorofenil)-(trans-2-(trifluorometil)ciclopropil)metanamina (isómero C, 100 mg en bruto) en DMF (2 ml) se le añadieron trietilamina (70,9 mg, 0,700 mmol) y di(1H-imidazol-1-il)metanona (114 mg, 0,700 mmol). La reacción se agitó a 29 °C durante 1 hora, después se añadió (R)-3-metilpiperazin-2-ona (40,0 mg, 0,350 mmol) y la mezcla se agitó a 29 °C durante 1 hora. Después, la mezcla se diluyó con MeCN (2 ml) y se purificó por HPLC prep. (70:30 a 40:60; agua (TFA al 0,1 %):MeCN (TFA al 0,1 %)) para dar una mezcla de isómeros, que se separó adicionalmente por SFC (columna OJ_H, codisolvente de EtOH al 30 % con NH3H2O al 0,1 %) para dar los Ejemplos 57A (primera fracción en eluir) y 57B (segunda fracción en eluir).

Los Ejemplos 57C and 57D se prepararon de acuerdo con el procedimiento sintético de los Ejemplos 57A y 57B usando el isómero B en la etapa 6. Los Ejemplos 57C (primera fracción en eluir) y 57D (segunda fracción en eluir) se separaron por SFC (columna OJ-H, codisolvente de EtOH al 30 % con NH_3H_2O al 0,1 %).

Ejemplo 57A: LRMS m/z (M+H): calculado 425,1, observado 426,0. ^{1}H RMN δ (ppm) (400 MHz, CD3OD): 7,45-7,49 (m, 1H), 7,11-7,16 (m, 1H), 4,60-4,63 (m, 1H), 4,51-4,54 (m, 1H), 4,00-4,03 (m, 1H), 3,33-3,36 (m, 1H), 3,25-3,29 (m, 2H), 1,80-1,89 (m, 2H), 1,40 (d, J = 7,2 Hz, 3H), 1,01-1,04 (m, 1H), 0,93-1,00 (m, 1H).

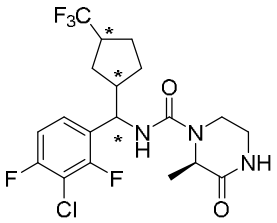
Ejemplo 57B: LRMS m/z (M+H): calculado 425,1, observado 426,0. ^{1}H RMN δ (ppm) (400 MHz, CD3OD): 77,48-7,52 (m, 1H), 7,11-7,16 (m, 1H), 4,55-4,62 (m, 2H), 4,03-4,07 (m, 1H), 3,34-3,36 (m, 1H), 3,20-3,27 (m, 2H), 1,77-1,87 (m, 2H), 1,43 (d, J = 7,2 Hz, 3H), 1,03-1,06 (m, 1H), 0,96-1,02 (m, 1H).

Ejemplo 57C: LRMS m/z (M+H): calculado 425,1, observado 426,0. ^{1}H RMN δ (ppm) (400 MHz, CD3OD): 7,43-7,46 (m, 1H), 7,11-7,16 (m, 1H), 4,52-4,60 (m, 2H), 4,00-4,03 (m, 1H), 3,33-3,36 (m, 1H), 3,24-3,27 (m, 2H), 1,72-1,76 (m, 2H), 1,41 (d, J = 7,2 Hz, 3H), 1,06-1,14 (m, 2H).

Ejemplo 57D: LRMS m/z (M+H): calculado 425,1, observado 426,0. ^{1}H RMN δ (ppm) (400 MHz, CD3OD): 7,42-7,45 (m, 1H), 7,11-7,16 (m, 1H), 4,50-4,56 (m, 2H), 4,02-4,05 (m, 1H), 3,33-3,36 (m, 1H), 3,24-3,28 (m, 2H), 1,73-1,79 (m, 2H), 1,40 (d, J = 6,8 Hz, 3H), 1,07-1,14 (m, 2H).

Ejemplos 58A, 58B, 58C y 58D

(2R)-N-((R o S)-(3-cloro-2,4-difluorofenil)(cis-3-(trifluorometil)ciclopentil)metil)-2-metil-3-oxopiperazin-1-carboxamida (58A), (2R)-N-((R o S)-(3-cloro-2,4-difluorofenil)(cis-3-(trifluorometil)ciclopentil)metil)-2-metil-3-oxopiperazin-1-carboxamida (58B), (2R)-N-((R o S)-(3-cloro-2,4-difluorofenil)(trans-3-(trifluorometil)ciclopentil)metil)-2-metil-3-oxopiperazin-1-carboxamida (58C) y (2R)-N-((R o S)-(3-cloro-2,4-difluorofenil)(trans-3-(trifluorometil)ciclopentil)metil)-2-metil-3-oxopiperazin-1-carboxamida (58D)



Etapa 1: N-metoxi-N-metil-3-(trifluorometil)ciclopentano-1-carboxamida A una solución de CDI (1602 mg, 9,88 mmol) en DCM (10 ml) se le añadió ácido 3-(trifluorometil)ciclopentano-1-carboxílico (900 mg, 4,94 mmol) a 20 °C. La mezcla se agitó durante 1 h. Después, se añadieron DIEA (2,59 ml, 14,82 mmol) y N,O-dimetil clorhidrato de hidroxilamina (578 mg, 5,93 mmol) y la mezcla resultante se agitó a 20 °C durante 2 h más. Se añadió agua (20 ml) y la mezcla se extrajo con DCM (3 x 10 ml). Las fracciones orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (10 ml), se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y el filtrado se evaporó a presión reducida. El producto en bruto resultante se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (ISCO®; columna ultrarrápida de sílice de 12 g SepaFlash®, eluyente de éter de petróleo al 24 %/acetato de etilo) para dar el compuesto del título. ^{1}H RMN (400 MHz, CDCl3) δ 3,67 (s, 3H), 3,17 (s, 2H), 3,12-3,23 (m, 4H), 2,51-2,69 (m, 1H), 1,89-2,16 (m, 4H).

Etapa 2: (3-cloro-2,4-difluorofenil)(3-(trifluorometil)ciclopentil)metanona A una solución de 1-

bromo-3-cloro-2,4-difluorobenceno (3,28 g, 14,43 mmol) en THF (10 ml) se le añadió cloruro de isopropil magnesio (6,35 ml, 12,70 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó durante 2 h y después se añadió N-metoxi-N-metil-3-(trifluorometil)ciclopentano-1-carboxamida (1,3 g, 5,77 mmol) en THF (6 ml). La reacción se agitó a 0 °C durante 12 horas, después se interrumpió con NH_4Cl acuoso saturado (20 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 10 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 ml), se secaron sobre Na_2SO_4 y se filtraron. El filtrado se evaporó a presión reducida y el producto en bruto resultante se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (ISCO®; columna ultrarrápida de sílice de 12 g SepaFlash®, Eluyente de éter de petróleo al 1 %/acetato de etilo) para dar el compuesto del título. ^{1}H RMN (500 MHz, CDCl3) δ 7,76-7,83 (m, 1H), 7,06-7,12 (m, 1H), 3,61-3,70 (m, 1H), 2,68-2,80 (m, 1H), 2,20-2,29 (m, 1H), 2,07-2,14 (m, 1H), 1,92-2,05 (m, 3H), 1,83-1,91 (m, 1H).

Etapa 3: (3-cloro-2,4-difluorofenil)(3-(trifluorometil)ciclopentil)metanol Se añadió Et_3N (2,140 ml, 15,35 mmol) en DMF (5 ml) a una solución de ácido fórmico (0,338 ml, 8,96 mmol) en DMF (5 ml) a 25 °C. La mezcla resultante se agitó a 25 °C durante 10 minutos. Después, a la mezcla se le añadió (3-cloro-2,4-difluorofenil)(3-(trifluorometil)ciclopentil)metanona (1 g, 2,56 mmol) en DMF (5,00 ml), seguido de la adición de (s,s)-n- (p-toluenosulfonil)-1,2-difeniletanodiamina (cloro) (p-cimeno)rutenio (ii) (0,016 g, 0,026 mmol). La reacción se agitó a 25 °C durante 16 horas, después se interrumpió con agua (6 ml) y se extrajo con EtOAc (4 x 6 ml). Las capas de EtOAc combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 y se filtraron. El filtrado se concentró a presión reducida y el producto en bruto resultante se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (ISCO®; columna ultrarrápida de sílice de 12 g SepaFlash®, eluyente de éter de petróleo al 34 %/acetato de etilo) para dar el compuesto del título. ^{1}H RMN (400 MHz, CDCl3) δ 7,42-7,54 (m, 1H), 7,30 (t, J = 8,8 Hz, 1H), 5,54-5,68 (m, 1H), 4,54-4,81 (m, 1H), 2,70-2,95 (m, 1H), 2,21-2,23 (m, 1H), 1,27-1,94 (m, 6H).

Etapa 4: metanosulfonato de (3-cloro-2,4-difluorofenil)(3-(trifluorometil)ciclopentil)metilo Se añadió Ms-Cl (0,297 ml, 3,81 mmol) a una solución de (3-cloro-2,4-difluorofenil)(3-(trifluorometil)ciclopentil)metanol (800 mg, 2,54 mmol) y Et_3N (0,709 ml, 5,08 mmol) en THF (12 ml) enfriada en un baño de hielo. La reacción se agitó a 15 °C durante 2 horas, después se interrumpió con salmuera (50 ml) y se extrajo con EtOAc (4 x 10 ml). Las capas de EtOAc combinadas se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y el filtrado se concentró para dar el compuesto del título. ^{1}H RMN (400 MHz, CDCl3) δ 7,30-7,40 (m, 1H), 7,01-7,13 (m, 1H), 5,58-5,67 (m, 1H), 3,68 (s, 1H), 2,85-2,87 (m, 3H), 2,48-2,78 (m, 2H), 1,79-1,95 (m, 2H), 1,60-1,77 (m, 2H), 1,31-1,49 (m, 1H).

Etapa 5: 1-(azido(3-(trifluorometil)ciclopentil)metil)-3-cloro-2,4-difluorobenceno Se añadió azida sódica (99 mg, 1,528 mmol) a una solución de metanosulfonato de (3-cloro-2,4-difluorofenil)(3-(trifluorometil)ciclopentil)metilo (200 mg, 0,509 mmol) en DMF (2,5 ml). La reacción se agitó a 50 °C durante 16 horas, después se interrumpió con agua (15 ml) y se extrajo con EtOAc (4 x 10 ml). Las capas de EtOAc combinadas se lavaron con salmuera (2 x 5 ml), se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y el filtrado se concentró para dar el compuesto del título. ^{1}H RMN (400 MHz, CDCl3) δ 7,23-7,32 (m, 1H), 7,00-7,08 (m, 1H), 4,59-4,70 (m, 1H), 2,54-2,76 (m, 1H), 2,27-2,43 (m, 1H), 1,91-2,07 (m, 1H), 1,46-1,84 (m, 4H), 1,29-1,45 (m, 1H).

Etapa 6: (3-cloro-2,4-difluorofenil)(3-(trifluorometil)ciclopentil)metanamina Se añadió PPh_3 (174 mg, 0,662 mmol) a una solución de 1-(azido(3-(trifluorometil)ciclopentil)metil)-3-cloro-2,4-difluorobenceno (150 mg, 0,442 mmol) en THF (2,5 ml) y H_2O (0,5 ml). La reacción se agitó a 65 °C durante 16 horas, después se enfrió hasta temperatura ambiente, seguido de la adición de agua (20 ml). La mezcla se extrajo con acetato de etilo (3 x 10 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 ml), se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo resultante se purificó por HPLC de fase inversa (75:25 a 55:45; agua (TFA al 0,1 %):MeCN (TFA al 0,1 %)), seguido de liofilización para dar el compuesto del título. LRMS m/z (M+H): calculado 313,1, observado 314,1.

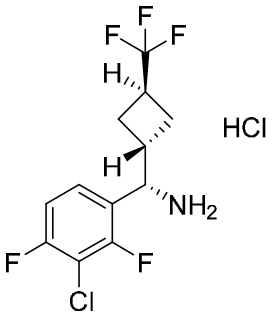
Etapa 7: Ejemplos 58A, 58 B, 58C y 58D Una mezcla de (3-cloro-2,4-difluorofenil)(3-(trifluorometil)ciclopentil)metanamina (80 mg, 0,255 mmol), CDI (41,4 mg, 0,255 mmol) y DIEA (0,045 ml, 0,255 mmol) en DMF (1 ml) se agitó a 20 °C durante 1 hora y después se añadió (R)-3-metilpiperazin-2-ona (29,1 mg, 0,255 mmol) en DMF (0,5 ml). La mezcla resultante se agitó a 20 °C durante 1 hora y después se purificó por HPLC de fase inversa (50:50 a 20:80; agua (TFA al 0,1 %):MeCN (TFA al 0,1 %)) seguido de liofilización para dar cuatro fracciones: La primera fracción en eluir dio el ejemplo 58A; La segunda fracción en eluir se separó adicionalmente por SFC (columna AS-H, 15-35 % de (NH_3H_2O al 0,1 % + EtOH) como codisolvente) para dar el ejemplo 58B; La tercera fracción en eluir dio el ejemplo 58C; La cuarta fracción en eluir se separó adicionalmente por SFC (columna AS-H, 15-35 % de (NH_3H_2O al 0,1 % + EtOH) como codisolvente) para dar el Ejemplo 58D.

Ejemplo 58A: LRMS m/z (M+H): calculado 453,1, observado 454,1. ^{1}H RMN δ (ppm) (400 MHz, CD3OD): 7,30-7,42 (m, 1H), 7,10 (t, J = 8,8 Hz, 1H), 4,84 (s, 1H), 4,40-4,55 (m, 1H), 3,99-4,01 (m, 1H), 3,31-3,37 (m, 1H), 3,15-3,28 (m, 2H), 2,63-2,79 (m, 1H), 2,42-2,58 (m, 1H), 1,99-2,11 (m, 1H), 1,80-1,97 (m, 2H), 1,50-1,64 (m, 2H), 1,37 (d, J = 7,2 Hz, 3H), 1,21-1,33 (m, 1H). Ejemplo 58B: LRMS m/z (M+H): calculado 453,1, observado 454,1. ^{1}H RMN δ (ppm) (400

MHz, CD3OD): 7,29-7,43 (m, 1H), 7,04-7,15 (m, 1H), 4,84-4,86 (m, 1H), 4,49 (c, J = 7,2 Hz, 1H), 4,0-4,03 (m, 1H), 3,31-3,38 (m, 1H), 3,15-3,28 (m, 2H), 2,69-2,86 (m, 1H), 2,41-2,56 (m, 1H), 2,21-2,32 (m, 1H), 1,74-1,90 (m, 2H), 1,27-1,53 (m, 6H). Ejemplo 58C: LRMS m/z (M+H): calculado 453,1, observado 454,1. ^{1}H RMN δ (ppm) (400 MHz, CD3OD): 7,33-7,40 (m, 1H), 7,11 (t, J = 8,4 Hz, 1H), 4,83 (d, J = 10,8 Hz, 1H), 4,49 (d, J = 6,4 Hz, 1H), 3,99-4,02 (m, 1H), 3,34-3,36 (m, 1H), 3,16-3,27 (m, 2H), 2,74-2,88 (m, 1H), 2,47-2,61 (m, 1H), 2,00-2,16 (m, 2H), 1,66-1,78 (m, 1H), 1,44-1,57 (m, 3H), 1,37 (d, J = 7,2 Hz, 3H). Ejemplo 58D: LRMS m/z (M+H): calculado 453,1, observado 454,1. ^{1}H RMN δ (ppm) (400 MHz, CD3OD): 7,29-7,42 (m, 1H), 7,10 (t, J = 8,4 Hz, 1H), 4,82 (d, J = 10,8 Hz, 1H), 4,49 (c, J = 7,2 Hz, 1H), 3,99-4,02 (m, 1H), 3,32-3,38 (m, 1H), 3,17-3,28 (m, 2H), 2,86-2,90 (m, 1H), 2,52-2,54 (m, 1H), 2,05-2,15 (m, 1H), 1,93-2,04 (m, 1H), 1,73-1,84 (m, 1H), 1,57-1,70 (m, 1H), 1,45 (s a, 1H), 1,37 (d, J = 7,2 Hz, 3H), 1,28 (s a, 1H).

Intermedio 1

clorhidrato de (S)-(3-cloro-2,4-difluorofenil)(trans-3-(trifluorometil)ciclobutil)metanamina



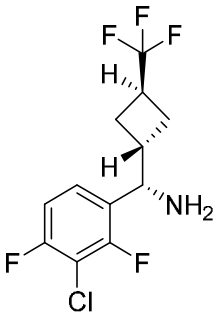
Etapa 1: (R)-N-((S)-(3-cloro-2,4-difluorofenil)(trans-3-(trifluorometil)ciclobutil)metil)-2-metilpropano-2-sulfinamida A una solución de (R,E)-N-((3-cloro-2,4-difluorofenil)(3-(trifluorometil)ciclobutil)metileno)-2-metilpropano-2-sulfinamida (8,0 g, 20 mmol, véase la preparación de la etapa 2 para los Ejemplos 20A-20D) en THF (80 ml) a -78 °C en una atmósfera inerte de N_2 se le añadió DIBAL-H (50 ml, 50 mmol, 1 M) gota a gota. La mezcla de reacción se agitó a -78 °C durante 2 hora. Se añadió una solución acuosa de NH_4Cl (50 ml) a -78 °C y después la mezcla se calentó a 40 °C. Después de 20 minutos, la mezcla se filtró a través de una capa de Celite™ y el filtrado se aclaró con acetato de etilo (5 x 50 ml). La mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (acetato de etilo al 1-17 %/éter de petróleo) para dar el compuesto del título.

Etapa 2: clorhidrato de (S)-(3-cloro-2,4-difluorofenil)(trans-3-(trifluorometil)ciclobutil)metanamina A una solución de (R)-N-((S)-(3-cloro-2,4-difluorofenil)(trans-3-(trifluorometil)-ciclobutil)-metil)-2-metilpropano-2-sulfinamida (63 g, 0,16 mol) en CH_2Cl_2 (0,63 l) a 0 °C se le añadió HCl en acetato de

etilo (4 M, 0,26 l, 3,1 mol). La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 2 horas y después se concentró a presión reducida. El residuo resultante se trató con metil terc-butil éter (100 ml), se agitó 20 minutos a 25 °C y se filtró para dar el compuesto del título.

Intermedio 2

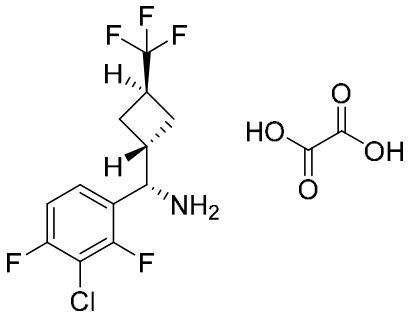
(S)-(3-cloro-2,4-difluorofenil)(trans-3-(trifluorometil)ciclobutil)metanamina



(S)-(3-cloro-2,4-difluorofenil)(trans-3-(trifluorometil)ciclobutil)metanamina La base libre (S)-(3-cloro-2,4-difluorofenil)(trans-3-(trifluorometil)-ciclobutil)-metanamina se forma lavando una solución de clorhidrato de (S)-(3-cloro-2,4-difluorofenil)(trans-3-(trifluorometil)-ciclobutil)metanamina en un disolvente orgánico tal como acetato de etilo con una solución acuosa básica tal como carbonato potásico, bicarbonato sódico o hidróxido sódico. La capa orgánica resultante se seca sobre Na_2SO_4, se filtra y se concentra a presión reducida para dar (S)-(3-cloro-2,4-difluorofenil)(trans-3-(trifluorometil)-ciclobutil)metanamina.

Intermedio 3

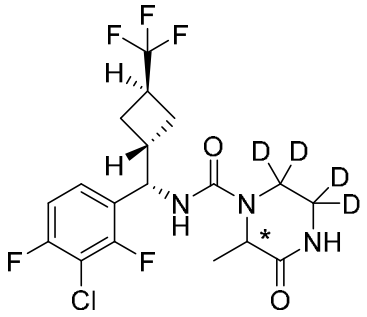
oxalato de (S)-(3-cloro-2,4-difluorofenil)(trans-3-(trifluorometil)ciclobutil)metanamina



A una solución de (S)-(3-cloro-2,4-difluorofenil)(trans-3-(trifluorometil)ciclobutil)-metanamina (0,50 g, 1,7 mmol) en THF (1,5 ml) a 25 °C se le añadió una solución de ácido oxálico (0,15 g, 1,7 mmol) en THF (1,5 ml). Después de 12 horas, la mezcla resultante se filtró para dar el compuesto del título.

Ejemplo 59A y 59B

(R o S)-N-((S)-(3-cloro-2,4-difluorofenil)((trans)-3-(trifluorometil)ciclobutil)metil)-2-metil-3-oxopiperazin-5,5,6,6-d4-1-carboxamida (59A) y (S o R)-N-((S)-(3-cloro-2,4-difluorofenil)((trans)-3-(trifluorometil)ciclobutil)metil)-2-metil-3-oxopiperazin-5,5,6,6-d4-1-carboxamida (59B)



Etapa 1: (S)-2-bromopropanoato de metilo A una solución de ácido (S)-2-bromopropanoico (4,0 g, 26 mmol) en MeOH (25 ml) y DCM (50 ml) a 15 °C se le añadió (diazometil)trimetilsilano (45 ml, 90 mmol, 2 M en hexano). La mezcla resultante se agitó a 15 °C durante 1 hora y después se concentró a presión reducida para dar el compuesto del título que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. 1H RMN (500 MHz, CDCl3) δ (ppm): 4,39 (c, J = 7,0 Hz, 1H), 3,79 (s, 3H), 1,84 (d, J = 7,0 Hz, 3H).

Etapa 2: 3-metilpiperazin-2-ona-5,5,6,6-d4 A una solución de etano-d4-1,2-diamina (0,30 g, 4,7 mmol) en dioxano (5,5 ml) a 15 °C se le añadieron hidrogenocarbonato sódico (0,59 g, 7,0 mmol) y (S)-2-bromopropanoato (0,39 g, 2,3 mmol). La mezcla se agitó a 15 °C durante 1 hora y después a 50 °C durante 24 horas. Después, la mezcla se concentró a presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con 10/1/0,1 de DCM/MeOH/$NH_3 \cdot H_2O$ para dar el compuesto del título. 1H RMN (500 MHz, CD3OD) δ (ppm): 3,40-3,42 (m, 1H), 1,33-13,35 (m, 3H).

Etapa 3: Ejemplo 59 Una mezcla de CDI (0,38 g, 2,3 mmol) y oxalato de (S)-(3-cloro-2,4-difluorofenil)-((trans)-3-(trifluorometil)ciclobutil)metanamina (Intermedio 3, 0,35 g, 1,2 mmol) en DMF (4 ml) se agitó a 25 °C durante 5 minutos y después se añadió 3-metilpiperazin-2-ona-5,5,6,6-d4 (0,19 g, 1,6 mmol). La mezcla resultante se agitó a 25 °C durante 30 minutos y después se filtró. El filtrado se purificó por HPLC de fase inversa (columna Phenomenex Synergi C18, 65:35 a 35:65; agua que contenía NH_4HCO_3 10 mM:acetonitrilo) para dar un residuo, que se separó adicionalmente por SFC (columna Daicel Chiralpak AD-H, IPA al 20 % como codisolvente) para dar los Ejemplos 59A (primer pico en eluir) y 59B (segundo pico en eluir).

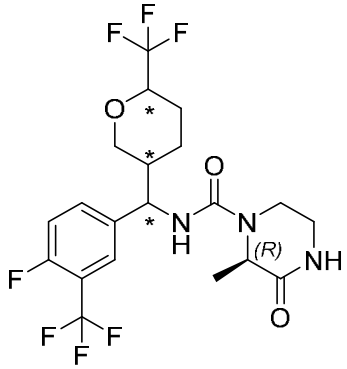
Ejemplo 59A: LRMS m/z (M+H): calculado 444,1, observado 444,1. 1H RMN (400 MHz, CD3OD) δ (ppm): 7,29-7,35 (m, 1H), 7,08-7,12 (m, 1H), 5,08 (d, J = 11,2 Hz, 1H), 4,46-4,52 (m, 1H), 3,01-3,05 (m, 1H), 2,90 (s, 1H), 2,24-2,38 (m, 1H), 2,20-2,22 (m, 1H), 1,94-2,04 (m, 2H), 1,37 (d, J = 8,8 Hz, 3H).

Ejemplo 59B: LRMS m/z (M+H): calculado 444,1, observado 444,2. 1H RMN (400 MHz, CD3OD) δ (ppm): 7,31-7,35 (m, 1H), 7,08-7,12 (m, 1H), 5,10 (d, J = 11,5 Hz, 1H), 4,52 (c, J = 7,0 Hz, 1H), 3,00-3,08 (m, 1H), 2,81-2,95 (m, 1H), 2,34-2,40 (m, 1H), 2,16-2,27 (m, 1H), 2,00-2,09 (m, 1H), 1,91-2,00 (m, 1H), 1,38 (d, J = 7,0 Hz, 3H).

Ejemplos 60A y 60B

(2R)-N-((1(R o S))-(4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)-*trans*-(6-(trifluorometil)tetrahidro-2H-piran-3-il)metil)-2-metil-3-oxopiperazin-1-carboxamida (60A) y (2R)-N-((1(R o S))-(4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)-*trans*-(6-(trifluorometil)tetrahidro-2H-piran-3-il)metil)-2-metil-3-oxopiperazin-1-

carboxamida (60B)



Etapa 1: (R)-N-((5-fluoro-6-(trifluorometil)piridin-2-il)(6-(trifluorometil)tetrahidro-2H-piran-3-il)metil)-2-metilpropano-2-sulfinamida A una solución de 6-bromo-3-fluoro-2-(trifluorometil)-piridina (0,26 g, 1,1 mmol) en THF seco (5 ml) a 0 °C se le añadió gota a gota iPrMgCl (0,50 ml, 1,0 mmol). La mezcla se agitó a 0 °C durante 25 minutos y después se transfirió gota a gota a una solución a 0 °C de (R)-2-metil-N-((E)-(6-(trifluorometil)tetrahidro-2H-piran-3-il)metileno)propano-2-sulfinamida (0,15 g, 0,53 mmol) en THF seco (8 ml). La mezcla resultante se dejó calentar gradualmente a ta y después se agitó durante 18 h. Después, se añadió agua y la mezcla resultante se extrajo con EtOAc (3 x 10 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se evaporaron a presión reducida. El residuo en bruto resultante se purificó por HPLC de fase inversa (85:15 a 5:95; agua que contenía TFA al 0,1 %: acetonitrilo que contenía TFA al 0,1 %) para dar el compuesto del título. LRMS m/z (M+H): calculado 451,1, observado 451,3.

Etapa 2: clorhidrato de (5-fluoro-6-(trifluorometil)piridin-2-il)-*trans*-(6-(trifluorometil)tetrahidro-2H-piran-3-il)metanamina A una solución agitada de una mezcla trans de (R)-N-((5-fluoro-6-(trifluorometil)piridin-2-il)(6-(trifluorometil)tetrahidro-2H-piran-3-il)metil)-2-metilpropano-2-sulfinamida (0,20 g, 0,44 mmol) en MeOH (5 ml) a 20 °C se le añadió HCl (2,2 ml, 6,7 mmol). La mezcla resultante se agitó a 20 °C durante 1 hora. Después, el disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo en bruto resultante se purificó por HPLC de fase inversa (90:10 a 5:95; agua que contenía TFA al 0,1 %: acetonitrilo que contenía TFA al 0,1 %) para dar el compuesto del título. LRMS m/z (M+H): calculado 347,1, observado 347,3.

Etapa 3: Ejemplos 60A y 60B A una solución agitada de clorhidrato de (5-fluoro-6-(trifluorometil)piridin-2-il)(6-(trifluorometil)tetrahidro-2H-piran-3-il)metanamina (13 mg, 0,035 mmol) en DMF (1 ml) a 20 °C se le añadió CDI (7,1 mg, 0,044 mmol). La mezcla se agitó a 20 °C durante 30 minutos y después se añadió (R)-3-metilpiperazin-2-ona (4,0 mg, 0,035 mmol). La mezcla resultante se agitó a 20 °C durante 2 horas y después se purificó por HPLC de fase inversa (95:5 a 5:95; agua que contenía TFA al 0,1 %: acetonitrilo que contenía TFA al 0,1 %) para dar una mezcla de isómeros, que se separó adicionalmente por SFC (columna Chiral ART Cellulose-SJ, 3 cm x 25 cm, 5 um, MeOH al 10 % (DEA al 0,1 %) a 80 g/min y 100 Bar) para dar los Ejemplos 60A (primer pico en eluir) y 60B (segundo pico en eluir).

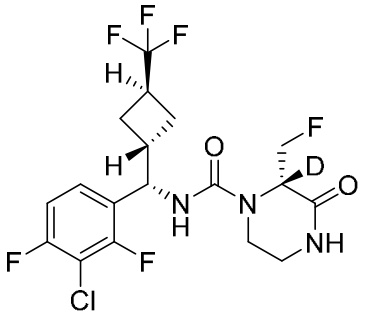
Ejemplo 60A: LRMS m/z (M+H): calculado 486,4, observado 487,4. ^{1}H RMN (500 MHz, Metanol-d4) δ

(ppm): 7,86-7,77 (m, 1H), 7,68 (dd, J = 8,6, 3,5 Hz, 1H), 4,71 (d, J = 10,0 Hz, 1H), 4,52 (c, J = 6,7, 6,3 Hz, 1H), 4,29 (d, J = 10,7 Hz, 1H), 4,02 (d, J = 13,4 Hz, 1H), 3,80 (d, J = 6,7 Hz, 1H), 3,48-3,37 (m, 2H), 3,27-3,15 (m, 2H), 2,97 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 2,34-2,23 (m, 1H), 1,78 (d, J = 12,9 Hz, 1H), 1,52-1,44 (m, 1H), 1,41-1,35 (m, 4H).

Ejemplo 60B: LRMS m/z (M+H): calculado 486,4, observado 487,4. ^{1}H RMN (500 MHz, Metanol-d4) δ (ppm): 7,87-7,76 (m, 1H), 7,68 (dd, J = 8,7, 3,5 Hz, 1H), 4,76 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 4,54 (c, J = 7,0 Hz, 1H), 4,08-4,01 (m, 1H), 3,85-3,75 (m, 1H), 3,66-3,55 (m, 1H), 3,38-3,32 (m, 2H), 3,29-3,19 (m, 2H), 2,33-2,23 (m, 1H), 2,15 (d, J = 13,0 Hz, 1H), 1,93-1,84 (m, 1H), 1,58 (cd, J = 13,0, 3,8 Hz, 1H), 1,46 (td, J = 12,5, 3,6 Hz, 1H), 1,41 (d, J = 7,1 Hz, 3H).

Ejemplo 61

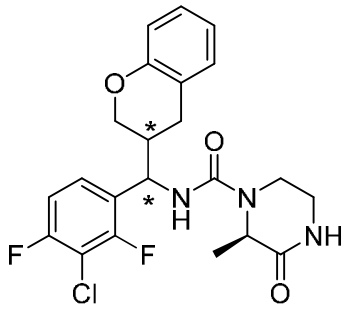
(S)-N-((S)-(3-cloro-2,4-difluorofenil)((trans)-3-(trifluorometil)ciclobutil)metil)-2-(fluorometil)-3-oxopiperazin-2-d-1-carboxamida



A una solución de oxalato de (S)-(3-cloro-2,4-difluorofenil)((trans)-3-(trifluorometil)-ciclobutil)-metanamina (Intermedio 3, 50 mg, 0,17 mmol) en DMF (1 ml) a 25 °C se le añadió CDI (54 mg, 0,33 mmol). La mezcla se agitó a 25 °C durante 30 minutos y después se añadió (S)-3-(fluorometil)piperazin-2-ona-3-*d* (27 mg, 0,20 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 1 hora y después se purificó por HPLC de fase inversa (columna Boston Green ODS, (58:42 a 28:72; agua (TFA al 0,1 %):MeCN) para dar el compuesto del título. LRMS *m/z* (M+Na): calculado 481,1, observado 481,0. ^{1}H RMN δ (ppm) (400 MHz, Cloroformo-d): 7,28-7,32 (m, 1H), 7,07-7,12 (m, 1H), 5,08 (d, *J* = 11,2 Hz, 1H), 4,91 (dd, *J* = 48,0, 9,2 Hz, 1H), 4,65 (dd, *J* = 48,0, 10,0 Hz, 1H), 4,03-4,07 (m, 1H), 3,27-3,33 (m, 1H), 2,85-2,87 (m, 1H), 2,37-2,38 (m, 1H), 2,23-2,24 (m, 1H), 2,02-2,04 (m, 1H), 1,94-1,98 (m, 2H).

Ejemplo 62A, 62B, 62C, 62D

(R)-N-((R o S)-(3-cloro-2,4-difluorofenil)((R o S)-croman-3-il)metil)-2-metil-3-oxopiperazin-1-carboxamida (62A), (R)-N-((R o S)-(3-cloro-2,4-difluorofenil)((S o R)-croman-3-il)metil)-2-metil-3-oxopiperazin-1-carboxamida (62B), (R)-N-((S o R)-(3-cloro-2,4-difluorofenil)((R o S)-croman-3-il)metil)-2-metil-3-oxopiperazin-1-carboxamida (62C), (R)-N-((S o R)-(3-cloro-2,4-difluorofenil)((S o R)-croman-3-il)metil)-2-metil-3-oxopiperazin-1-carboxamida (62D)



Etapa 1: N-metoxi-N-metilcroman-3-carboxamida A una solución de ácido croman-3-carboxílico (1,0 g, 5,6 mmol) en DMF (20 ml) a 0 °C se le añadieron DIEA (2,9 ml, 17 mmol) y HATU (4,3 g, 11 mmol). La mezcla resultante se agitó a 0 °C durante 30 minutos y después se añadió clorhidrato de N,O-dimetilhidroxilamina (0,82 g, 8,4 mmol). La mezcla resultante se agitó a 20 °C durante 2 horas. Después, el disolvente se eliminó a presión reducida y el residuo resultante se disolvió en agua (20 ml) y EtOAc (15 ml). La capa orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (10 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con EtOAc al 50 %/hexano para dar el compuesto del título. LRMS m/z (M+H): calculado 222,1, observado 222,3.

Etapa 2: (3-cloro-2,4-difluorofenil)(croman-3-il)metanona A una solución de 1-bromo-3-cloro-2,4-difluorobenceno (0,99 g, 4,3 mmol) en THF (4 ml) a 0 °C se le añadió i-PrMgCl (2 M en THF, 2,0 ml, 4,1 mmol). La mezcla se calentó a 18 °C y se agitó durante 2 h. A la mezcla de reacción se le añadió una solución de N-metoxi-N-metilcroman-3-carboxamida (0,30 g, 1,4 mmol) en THF (2 ml) a 18 °C. La reacción se agitó a 18 °C durante 2 h, después se interrumpió con una solución saturada de NH_4Cl (10 ml) y se extrajo con EtOAc (10 ml x 2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (15 ml), se secaron sobre sulfato sódico anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo resultante se purificó por TLC preparativa (eluyendo con éter de petróleo/acetato de etilo = 10/1) para dar el compuesto del título. LRMS m/z (M+H): calculado 309,0, observado 309,2.

Etapa 3: (3-cloro-2,4-difluorofenil)(croman-3-il)metanamina Se añadieron acetato de amonio (0,64 g, 8,3 mmol) y $NaBH_3CN$ (69 mg, 1,1 mmol) a una solución de (3-cloro-2,4-difluoro-fenil)(croman-3-il)metanona (0,17 g, 0,55 mmol) en EtOH (3 ml) y ácido acético (0,6 ml) en un vial para microondas. La mezcla de reacción se agitó y se calentó a 130 °C durante 10 minutos en un reactor de microondas. La mezcla de reacción se concentró para eliminar la mayor parte del EtOH y se trató con NaOH 2 N hasta alcanzar un pH >10. Después, la mezcla se extrajo con EtOAc (2 x 20 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar el compuesto del título. LRMS m/z (M+H): calculado 310,1, observado 310,2.

Etapa 4: Ejemplo 62A, 62B, 62C, 62D A una solución de (3-cloro-2,4-difluorofenil)(croman-3-il)metanamina (0,15 g) en DMF (1 ml) a 18 °C se le añadió CDI (157 mg, 0,969 mmol). La mezcla resultante se agitó a 18 °C durante 10 minutos y después se añadió una solución de (R)-3-metilpiperazin-2-ona (66 mg, 0,58 mmol) en DMF (0,5 ml). La mezcla de reacción se agitó a 18 °C durante 1 h y

después se purificó por HPLC de fase inversa (Boston Green ODS, (70:30 a 40:60; agua (TFA al 0,1 %):MeCN), para dar 2 picos, que se purificaron adicionalmente por HPLC de fase inversa (Phenomenex Synergi C18, 57:43 a 37:63 agua (TFA al 0,1 %):MeCN) para dar los compuestos del título.

Ejemplo 62A: LRMS m/z (M+H): calculado 450,1, observado 450,1. 1H RMN (500 MHz, METANOL-d4) δ (ppm): 7,38-7,44 (m, 1H), 7,02-7,18 (m, 4H), 6,80-6,85 (m, 1H), 6,72 (d, J = 8,09 Hz, 1H), 4,95-5,00 (m, 1H), 4,52 (c, J = 7,02 Hz, 1H), 4,02 (d a, J = 13,58 Hz, 1H), 3,88 (d a, J = 9,61 Hz, 1H), 3,69 (dd, J = 7,48, 10,83 Hz, 1H), 3,32-3,37 (m, 1H), 3,19-3,27 (m, 2H), 3,10 (dd a, J = 5,19, 16,33 Hz, 1H), 2,80 (dd, J = 7,40, 16,40 Hz, 1H), 2,59 (dt, J = 2,75, 7,63 Hz, 1H), 1,38 (d, J = 7,02 Hz, 3H).

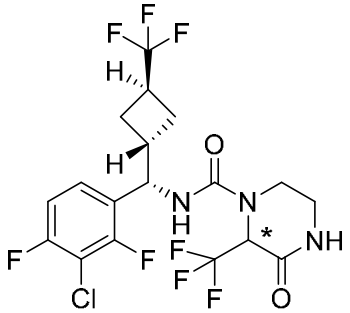
Ejemplo 62B: LRMS m/z (M+H): calculado 450,1, observado 450,2. 1H RMN (500 MHz, METANOL-d4) δ (ppm): 7,35-7,41 (m, 1H), 7,09-7,15 (m, 2H), 7,04 (t, J = 7,78 Hz, 1H), 6,90 (d, J = 7,48 Hz, 1H), 6,73-6,81 (m, 2H), 5,00 (dd, J = 8,16, 10,76 Hz, 1H), 4,56 (c, J = 7,07 Hz, 1H), 4,40 (d a, J = 10,83 Hz, 1H), 3,97-4,08 (m, 2H), 3,34 (d a, J = 3,51 Hz, 1H), 3,19-3,29 (m, 3H), 2,56-2,63 (m, 1H), 2,47-2,54 (m, 1H), 2,35-2,43 (m, 1H), 2,35-2,43 (m, 1H), 1,40 (d, J = 7,02 Hz, 3H).

Ejemplo 62C: LRMS m/z (M+H): calculado 450,1, observado 450,1. 1H RMN (500 MHz, METANOL-d4) δ (ppm): 7,35 (dt, J = 6,18, 8,20 Hz, 1H), 7,13 (dt, J = 1,53, 8,62 Hz, 1H), 7,04 (t, J = 7,63 Hz, 1H), 6,89 (d a, J = 7,17 Hz, 1H), 6,73-6,81 (m, 2H), 4,98 (d a, J = 10,99 Hz, 1H), 4,50 (c, J = 6,97 Hz, 1H), 4,39-4,44 (m, 1H), 3,98-4,07 (m, 2H), 3,33-3,37 (m, 1H), 3,16-3,28 (m, 3H), 2,61 (d a, J = 2,44 Hz, 1H), 2,47-2,53 (m, 1H), 2,35-2,43 (m, 1H), 1,38 (d, J = 7,02 Hz, 3H)

Ejemplo 62D: LRMS m/z (M+H): calculado 450,1, observado 450,2. 1H RMN (500 MHz, METANOL-d4) δ (ppm): 7,42 (dt, J = 6,10, 8,24 Hz, 1H), 7,14 (dt, J = 1,53, 8,62 Hz, 1H), 7,02-7,09 (m, 2H), 6,83 (dt, J = 0,99, 7,44 Hz, 1H), 6,73 (d, J = 8,09 Hz, 1H), 4,98 (d, J = 10,83 Hz, 1H), 4,55 (c, J = 7,02 Hz, 1H), 3,98-4,07 (m, 1H), 3,89 (dd, J = 1,37, 10,99 Hz, 1H), 3,69 (dd, J = 7,55, 10,91 Hz, 1H), 3,32-3,36 (m, 1H), 3,18-3,27 (m, 2H), 3,09 (dd, J = 5,19, 16,33 Hz, 1H), 2,81 (dd, J = 7,48, 16,33 Hz, 1H), 2,52-2,63 (m, 1H), 1,42 (d, J = 7,02 Hz, 3H).

Ejemplo 63A y 63B

(R o S)-N-((S)-(3-cloro-2,4-difluorofenil)((trans)-3-(trifluorometil)ciclobutil)metil)-3-oxo-2-(trifluorometil)piperazin-1-carboxamida (63A) y (S o R)-N-((S)-(3-cloro-2,4-difluorofenil)((trans)-3-(trifluorometil)ciclobutil)metil)-3-oxo-2-(trifluorometil)piperazin-1-carboxamida (63B)



Etapa 1: 2-(((benciloxi)carbonil)amino)-3,3,3-trifluoropropanoato de etilo A una solución de clorhidrato

de 2-amino-3,3,3-trifluoropropanoato de etilo (0,50 g, 2,4 mmol) y $NaHCO_3$ (0,37 g, 9,6 mmol) en DCM (3 ml) y agua (2 ml) a 0 °C se le añadió cloroformiato de bencilo (0,41 ml, 2,9 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 12 horas a 20 °C, después la mezcla se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo al 30 %/éter de petróleo para dar el compuesto del título. LRMS m/z (M+H): calculado 306,1, observado 306,2.

Etapa 2: (3-((2,2-dimetoxietil)amino)-1,1,1-trifluoro-3-oxopropan-2-il)carbamato de bencilo A una solución de 2,2-dimetoxietan-1-amina (0,52 g, 4,9 mmol) en DCM (6,5 ml) a 0 °C se le añadió trimetilaluminio (2,5 ml, 4,9 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 10 minutos a 0 °C y después se añadió una solución de 2-(((benciloxi)carbonil)amino)-3,3,3-trifluoropropanoato de etilo (0,50 g, 1,6 mmol) en DCM (6,5 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 3 horas a 20 °C, después se interrumpió con HCl 0,1 N (10 ml) y se extrajo con CH_2Cl_2 (2 x 10 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron para dar el compuesto del título. LRMS m/z (M-OCH_3): calculado 333,1, observado 333,2.

Etapa 3: 3-oxo-2-(trifluorometil)-3,4-dihidropirazin-1(2H)-carboxilato de bencilo A una solución de TFA (3,5 ml) y agua (1,5 ml) a 5 °C se le añadió (3-((2,2-dimetoxietil)amino)-1,1,1-trifluoro-3-oxopropan-2-il)carbamato de bencilo (0,60 g). La mezcla de reacción se agitó a 20 °C durante 12 h. Después, la mezcla se añadió lentamente a Na_2CO_3 acuoso saturado en agitación enfriado (5 °C) (20 ml) para mantener el pH >8. Después, la mezcla se extrajo con EtOAc (20 ml x 2). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron. El residuo resultante se purificó por cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con éter de petróleo/acetato de etilo de 1/1 a 0/1 para dar el compuesto del título. ^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ (ppm): 7,30-7,44 (m, 5H), 6,32-6,43 (m, 1H), 5,55-5,74 (m, 1H), 5,14-5,28 (m, 2H), 4,66-4,76 (m, 1H), 3,68-3,85 (m, 2H).

Etapa 4: 3-(trifluorometil)piperazin-2-ona Una solución de 3-oxo-2-(trifluorometil)-3,4-dihidropirazin-1(2H)-carboxilato de bencilo (0,16 g, 0,53 mmol) en MeOH (8 ml) se bombeó a través de un hidrogenador de flujo H-Cube™ (30 °C a 1 MPa) equipado con una columna de catalizador de Pd al 5 % mol/C a un caudal de 1 ml/min. La fase eluida se concentró a presión reducida para dar el compuesto del título. ^{1}H RMN (500 MHz, CD_3OD) δ 4,03-4,08 (m, 2H), 3,07-3,09 (m, 2H), 2,90-3,02 (m, 2H).

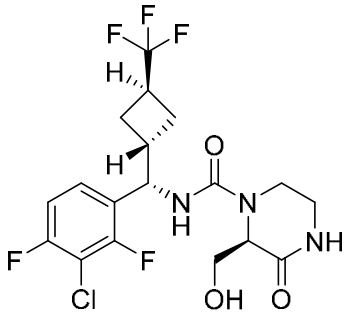
Etapa 5: Ejemplos 63A y 63B A una solución agitada de oxalato de (S)-(3-cloro-2,4-difluorofenil)-((trans)-3-(trifluorometil)ciclobutil)metanamina (Intermedio 3, 50 mg, 0,17 mmol) en DMF (0,5 ml) a 20 °C se le añadió di(1H-imidazol-1-il)metanona (60 mg, 0,37 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 20 °C durante 10 minutos y después se añadió 3-(trifluorometil)piperazin-2-ona (51 mg, 0,30 mmol). La mezcla se agitó a 20 °C durante 0,5 horas y después se purificó por HPLC de fase inversa (59:41 a 39:61; agua que contenía TFA al 0,1 %:acetonitrilo) para dar una mezcla de isómeros, que se separó adicionalmente por SFC (DAICEL CHIRALPAK AD-H, 250 mm x 30 mm, 5 um, IPA al 20 %) para dar los Ejemplos 63A (primer pico en eluir) y 63B (segundo pico en eluir).

Ejemplo 63A: LRMS m/z (M+H): calculado 494,1, observado 494,1. ^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ (ppm): 7,25-7,38 (m, 1H), 7,10 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 5,30 (c, *J* = 8,4 Hz, 1H), 5,12 (d, *J* = 11,2 Hz, 1H), 4,04 (d, *J* = 12,8 Hz, 1H), 3,32-3,45 (m, 3H), 2,97-3,14 (m, 1H), 2,92 (s, 1H), 2,38 (s, 1H), 2,15-2,30 (m, 1H), 1,89-2,11 (m, 2H).

Ejemplo 63B: LRMS m/z (M+H): calculado 494,1, observado 494,1. ^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ (ppm): 7,29-7,37 (m, 1H), 7,22 (d, *J* = 6,8 Hz, 1H), 7,04-7,16 (m, 1H), 5,26-5,38 (m, 1H), 5,03-5,12 (m, 1H), 4,06 (d, *J* = 10,4 Hz, 1H), 3,31-3,43 (m, 3H), 3,03 (s, 1H), 2,89 (s, 1H), 2,36 (s, 1H), 2,15-2,27 (m, 1H), 1,94-2,08 (m, 2H).

Ejemplo 64

(R)-N-((S)-(3-cloro-2,4-difluorofenil)((trans)-3-(trifluorometil)ciclobutil)metil)-2-(hidroximetil)-3-oxopiperazin-1-carboxamida



Etapa 1: (R)-(1-((2,2-Dimetoxietil)amino)-3-hidroxi-1-oxopropan-2-il)carbamato de bencilo A una solución de ((benciloxi)carbonil)-D-serina (3,0 g, 13 mmol), 2,2-dimetoxietanamina (2,0 g, 19 mmol) y 4-metilmorfolina (2,2 ml, 20 mmol) en MeCN (30 ml) a 15 °C se le añadió anhídrido propilfosfónico (16 g, 25 mmol, solución al 50 % en EtOAc). La mezcla de reacción se agitó a 15 °C durante 30 minutos, después la mezcla de reacción se inactivó con salmuera (20 ml) y se extrajo con EtOAc (20 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con HCl acuoso (20 ml, 1 N) y $NaHCO_3$ acuoso saturado (80 ml), se secaron Na_2SO_4 y se filtraron. El filtrado se concentró a presión reducida para dar el compuesto del título, que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Etapa 2: (R)-2-(hidroximetil)-3-oxo-3,4-dihidropirazin-1(2H)-carboxilato de bencilo A una mezcla de TFA (7,0 ml) y agua (3,0 ml) a 5 °C se le añadió (R)-(1-((2,2-dimetoxi-etil)amino)-3-hidroxi-1-oxopropan-2-il)carbamato de bencilo (1,5 g). La reacción se agitó a 15 °C durante 12 h y después la mezcla de reacción se añadió lentamente a Na_2CO_3 acuoso saturado en agitación enfriado (5 °C) (20 ml) para mantener el pH >8. La mezcla se extrajo con EtOAc (20 ml x 2). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con un gradiente de acetato de etilo al 50 - 100 %/éter de petróleo para dar el compuesto del título. ^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ (ppm): 7,25-7,47 (m, 5H), 6,28-6,44 (m, 1H), 5,54-5,77 (m, 1H), 5,18-5,28 (m, 2H), 4,65-4,77 (m, 1H), 3,68-3,86 (m, 2H).

Etapa 3: (R)-3-(hidroximetil)piperazin-2-ona Una solución de (R)-2-(hidroximetil)-3-oxo-3,4-dihidropirazin-1(2H)-carboxilato de bencilo (0,50 g, 1,9 mmol) en MeOH (8 ml) se bombeó a través de

un hidrogenador de flujo H-Cube™ (30 °C a 1 MPa) equipado con una columna de catalizador de Pd al 5 % mol/C a un caudal de 1 ml/min. La fase eluida se concentró a presión reducida para dar el compuesto del título. ^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ (ppm): 3,89-3,97 (m, 1H), 3,77-3,86 (m, 1H), 3,47 (d, *J* = 9,6 Hz, 1H), 3,34-3,43 (m, 1H), 3,28 (t, *J* = 3,6 Hz, 1H), 3,19 (d, *J* = 12,8 Hz, 1H), 2,90-3,12 (m, 1H).

Etapa 4: Ejemplo 64 A una solución agitada de oxalato de (S)-(3-cloro-2,4-difluorofenil)((1r,3S)-3-(trifluorometil)ciclobutil)metanamina (Intermedio 3, 30 mg, 0,10 mmol) en DMF (1 ml) a 20 °C se le añadió di(1H-imidazol-1-il)metanona (24 mg, 0,15 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 20 °C durante 10 minutos y después se añadió (R)-3-(hidroximetil)piperazin-2-ona (17 mg, 0,13 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 20 °C durante 30 minutos, después se filtró y se purificó por HPLC de fase inversa (Phenomenex Synergi C18, eluyendo con 60:40 a 40:60; agua que contenía TFA al 0,1 %:acetonitrilo) para dar el compuesto del título. LRMS m/z (M+H): calculado 456,1, observado 456,1. ^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ (ppm): 7,32 (d, *J* = 12,4 Hz, 1H), 7,09 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 5,04 (d, *J* = 10,8 Hz, 1H), 4,46 (d, *J* = 9,6 Hz, 1H), 4,00-4,08 (m, 1H), 3,90-4,00 (m, 2H), 3,32-3,44 (m, 2H), 3,23-3,29 (m, 1H), 2,92-3,11 (m, 1H), 2,78-2,91 (m, 1H), 2,30-2,43 (m, 1H), 2,15-2,28 (m, 1H), 1,90-2,12 (m, 2H).

EJEMPLO DE UNA COMPOSICIÓN FARMACÉUTICA

Como una realización específica de una composición farmacéutica oral, un comprimido de potencia de 100 mg está compuesto por 100 mg de uno cualquiera de los Ejemplos, 268 mg de celulosa microcristalina, 20 mg de croscarmelosa de sodio y 4 mg de estearato de magnesio. Primero se mezclan el activo, la celulosa microcristalina y la croscarmelosa. Después, se lubrica la mezcla con estearato de magnesio y se prensa en comprimidos.

ENSAYOS BIOLÓGICOS

Procedimiento experimental de ensayo Qube®

Los compuestos se probaron en canales NaV1.8 y NaV1.5 humanos expresados de forma estable en células (HEK) 293 de riñón embrionario humano. Se realizaron mediciones de corriente de sodio en Qube® de la siguiente manera: se usaron ensayos de pinzamiento zonal automático de 384 pocillos en la plataforma Qube® (Sophion Biosciences) para medir la inhibición de flujo de sodio a través de canales NaV1.8 y NaV1.5 humanos. Se realizaron registros de pinza de voltaje de células completas en QChips® (Sophion Biosciences) a temperatura ambiente. Se obtuvieron mediciones de corriente de NaV1.8 en Qube® de la siguiente manera: se indujeron corrientes de NaV1.8 con un tren de pulsos de 1 hercio (Hz) de 10 segundos de un potencial de mantenimiento de -90 milivoltios (mV), se suministraron a las células una vez por minuto en la condición de control (solo DMSO) y después de la adición de

compuestos. La estimulación con trenes de pulsos de 1 hercio consistió en diez pulsos de pruebas hasta 10 milivoltios (mV) durante 20 milisegundos (ms), cada uno de los cuales se siguió de una repolarización de 980 milisegundos hasta -67 milivoltios. Al final de la estimulación con trenes de pulsos de 10 segundos, se usó una etapa de hiperpolarización de 5 segundos hasta -100 milivoltios (mV) para recuperar NaV1.8 de inactivación rápida. Las corrientes máximas inducidas por el 1er y 10º pulsos de prueba se usaron para determinar valores de CI_{50} para la inhibición en reposo y la inhibición de estado inactivado. Se obtuvieron mediciones de corriente de NaV1.5 en Qube® de la siguiente manera: Se indujeron corrientes de NaV1.5 con un tren de pulsos de 3 hercios de 20 segundos en la condición de control (DMSO solo) y después de la adición del compuesto. El tren de pulsos consistió en sesenta pulsos de prueba de 20 milisegundos hasta 0 milivoltios desde un potencial de mantenimiento de -80 milivoltios (mV). Las corrientes máximas promedio inducidas por los últimos 3 pulsos de prueba se usaron para determinar los valores de CI50 para la inhibición de NaV1.5.

Se usaron los siguientes tampones para los registros de Qube®: Tampón externo para el registro de NaV1.8 Qube®: NaCl 150, CaCl2 2, KCl 5, Mg Cl2 1, HEPES 10, Dextrose 12; Tampón externo para el registro de Qube® NaV1.5: N-Metil-D-Glucamina 120, NaCl 40, KCl 1, CaCl2 2,7, HEPES 5, MgCl2 0,5; y tampón interno para registro de Qube®: CsF 120, CsCl 30, EGTA 10, HEPES 5, NaF 5, MgCl2 2.

Para todos los experimentos de Qube® se usó análisis fuera de línea para determinar el porcentaje de inhibición en función de la concentración de fármaco. Los valores de CI_{50} se determinaron mediante ajuste a la ecuación de Hill.

Los compuestos de fórmula estructural I tienen valores de CI_{50} de Nav1.8 en el ensayo Qube® de menos de 5 micromolar. Los valores específicos de CI_{50} de los compuestos de los Ejemplos 1A-58D en el ensayo Qube® se enumeran en la Tabla I.

Tabla I. Valores de CI_{50} (nM) para los ejemplos en el ensayo Nav1.8 Qube®

Ejemplo	CI_{50} (nM)		Ejemplo	CI_{50} (nM)
1A	3,5		36B	74,61
1B	183,1		36C	58,1
2A	65,5		36D	3,99
2B	410		37A	108,5
3A	14,8		37B	145,1
3B	148,2		37C	27,19
4A	89,3		37D	1,99
4B	287,8		38A	145,5

5A	40,9		38B	158,4
5B	4,2		38C	87,1
6A	232,1		38D	17,9
6B	35,4		39A	816,2
7A	112,3		39B	915,9
7B	11,7		39C	48,5
8A	244,4		39D	8,1
8B	13,2		40A	11730
9A	46,8		40B	14460
9B	0,8		40C	362,3
10A	311		40D	108,5
10B	3,87		41A	31,6
11A	870,5		41B	1180
11B	4,14		41C	143
12A	342,9		41D	1064
12B	11,5		42A	321,1
13A	13,4		42B	2832
13B	726		42C	24,1
14A	18,5		42D	20,1
14B	359,3		43A	39,6
15A	28,3		43B	26,4
15B	553		43C	3,2
16A	366		43D	21,9
16B	935,9		44A	90,5
17A	1630		44B	335,2
17B	136,1		44C	172,5
18A	4,1		44D	22,74
18B	6,87		45A	283,4
18C	91,6		45B	5,27
18D	83,5		46A	342,6
19A	5,75		46B	23,7
19B	3,23		47A	11,36
19C	15,69		47B	61,84
19D	10,03		47C	2,66
20A	1,37		47D	36,55
20B	191,1		48A	4366
20C	9,02		48B	904,1
20D	115,9		48C	312
21A	1,08		48D	515,3
21B	2,87		49A	4,46
21C	59,72		49B	84,56
21D	128,1		50A	389,2
22A	2,90		50B	9,01
22B	5,89		51A	117,5
22C	84,49		51B	3,03
22D	85,18		52A	319,8
23	1,16		52B	11,84

24A	2629		53A	538,5
24B	29,1		53B	9,06
25A	10,37		54A	1,70
25B	652,1		54B	4,18
26	6,82		55A	494,1
27A	0,80		55B	26,29
27B	106,9		57C	566
28A	2,65		57D	11,96
28B	191		58A	9,23
29A	8,91		58B	5,65
29B	66,45		58C	5,10
30A	280,7		58D	6,03
30B	3,12		59A	2,6
31A	0,74		59B	44
31B	70,98		60A	10,1
32A	570,6		60B	51,2
32B	3,93		61	0,7
33A	135,4		62A	3,2
33B	3587		62B	358,1
34A	600,8		62C	488,2
34B	47,14		62D	0,8
35A	6,08		63A	1,8
35B	48,6		63B	9,1
36A	55,74		64	3,2

El alcance de las reivindicaciones no debe estar limitado por las realizaciones preferidas expuestas en los ejemplos, sino que debe tener la interpretación más amplia consistente con la descripción en su conjunto.

Aunque la invención se ha descrito e ilustrado con referencia a ciertas realizaciones particulares de la misma, los expertos en la materia apreciarán que pueden realizarse diversas adaptaciones, cambios, modificaciones, sustituciones, supresiones o adiciones de procedimientos y protocolos sin apartarse del alcance de la invención. Por ejemplo, pueden ser aplicables dosis eficaces distintas de las dosis particulares expuestas en el presente documento como consecuencia de variaciones en la sensibilidad del mamífero que se trata para cualquiera de las indicaciones con los compuestos de fórmula estructural I indicados anteriormente. Las respuestas farmacológicas específicas observadas pueden variar de acuerdo con, y dependiendo de, los compuestos activos particulares seleccionados, o de si hay vehículos farmacéuticos presentes, así como del tipo de formulación y del modo de administración empleados, y dichas variaciones o diferencias esperadas en los resultados se contemplan de acuerdo con los objetos y prácticas de la fórmula estructural I.