

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 991 028**

51 Int. Cl.:

C07D 211/24	(2006.01)	C07D 409/12	(2006.01)
C07D 211/36	(2006.01)	C07D 413/06	(2006.01)
C07D 211/56	(2006.01)	C07D 417/06	(2006.01)
C07D 401/06	(2006.01)	C07D 417/14	(2006.01)
C07D 401/12	(2006.01)	A61P 25/00	(2006.01)
C07D 401/14	(2006.01)	A61K 31/435	(2006.01)
C07D 405/06	(2006.01)		
C07D 405/12	(2006.01)		
C07D 405/14	(2006.01)		
C07D 409/06	(2006.01)		

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **01.02.2017** **E 21209107 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **03.07.2024** **EP 3984994**

54 Título: **Compuesto de piperidina sustituida como agonista de tipo 2 de la orexina para el tratamiento de la narcolepsia**

30 Prioridad:

04.02.2016 JP 2016019834

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
02.12.2024

73 Titular/es:

TAKEDA PHARMACEUTICAL COMPANY LIMITED
(100.0%)
1-1, Doshomachi 4-chome, Chuo-ku
Osaka-shi, Osaka 541-0045, JP

72 Inventor/es:

FUJIMOTO, TATSUHIKO;
RIKIMARU, KENTARO;
FUKUDA, KOICHIRO;
SUGIMOTO, HIROMICHI;
MATSUMOTO, TAKAHIRO;
TOKUNAGA, NORIHITO y
HIROZANE, MARIKO

74 Agente/Representante:

ELZABURU, S.L.P

ES 2 991 028 T3

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

DESCRIPCIÓN

Compuesto de piperidina sustituida como agonista de tipo 2 de la orexina para el tratamiento de la narcolepsia

[Campo técnico]

- 5 La presente invención se refiere a un compuesto de piperidina sustituida, particularmente, un compuesto de piperidina sustituida que tiene una actividad de agonista del receptor de tipo 2 de orexina.

(Antecedentes de la invención)

- 10 La orexina es un neuropéptido producido específicamente en neuronas particulares ubicadas de forma dispersa en el hipotálamo lateral y su área circundante, y consiste en dos subtipos, orexina A y orexina B. Tanto la orexina A como la orexina B son ligandos endógenos de los receptores de orexina, que son receptores acoplados a proteína G presentes principalmente en el cerebro, y se conocen dos tipos de subtipos, tipo 1 y tipo 2, para los receptores de orexina (documento de no patente 1).

- 15 Dado que las neuronas productoras de orexina (neuronas de orexina) están situadas en las proximidades del centro de alimentación, y la administración intraventricular de péptido orexina da como resultado un aumento en la ingesta de alimentos, la orexina atrajo inicialmente la atención como un neuropéptido que tiene una regulación de la conducta alimentaria. Sin embargo, posteriormente se notificó que la causa de la narcolepsia canina es la variación genética del receptor de tipo 2 de orexina (documento de no patente 2), y también ha atraído la atención el papel de la orexina en el control del sueño y la vigilia.

- 20 A partir de los estudios que usan un ratón transgénico que tiene neuronas de orexina desnaturalizada y un ratón doble transgénico obtenido cruzando este ratón con un ratón transgénico que sobreexpresa orexina, se aclaró que los síntomas similares a la narcolepsia que aparecen por la degeneración de las neuronas de orexina desaparecen debido a la expresión sostenida de orexina. De manera similar, cuando se administró el péptido orexina por vía intraventricular a un ratón transgénico que tenía neuronas de orexina desnaturalizada, también se observó la mejora de los síntomas similares a la narcolepsia (documento de no patente 3). Los estudios de ratones con inactivación del receptor de tipo 2 de orexina han sugerido que ese receptor de tipo 2 de orexina es importante para mantener la activación cerebral (documento de no patente 4, documento de no patente 5). Dicho antecedente sugiere que los agonistas del receptor de tipo 2 de orexina se convierten en fármacos terapéuticos para la narcolepsia o fármacos terapéuticos para otros trastornos del sueño que cursan con somnolencia excesiva (documento de no patente 6).

- Además, se sugiere que un agonista peptídico que actúe selectivamente sobre el receptor de tipo 2 de orexina mejora la obesidad debida a la carga dietética con alto contenido de grasas en ratones (documento de no patente 7).

- 30 Además, se sugiere que la administración intraventricular de péptido orexina acorta el tiempo de anestesia sistémica de las ratas (documento de no patente 8).

Además, se sugiere que los pacientes con síndrome de apnea del sueño presentan niveles bajos de concentración de orexina A en el plasma (documento de no patente 9).

- 35 Además, se sugiere que la administración intraventricular de péptido orexina mejora la retención de la memoria del modelo de ratón de senescencia acelerada (SAMP8) con disfunción cognitiva (documento de no patente 10).

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

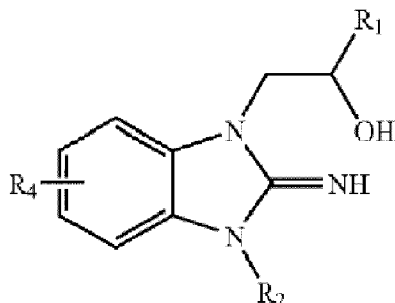
Además, se sugiere que la somnolencia diurna de los pacientes con enfermedad de Parkinson es causada por el efecto nervioso de la orexina (documento de no patente 12).

- 40 Además, se sugiere que la orexina regula la formación ósea y la pérdida ósea, y el agonista del receptor de tipo 2 de orexina será un fármaco terapéutico para enfermedades relacionadas con la pérdida ósea, tales como la osteoporosis y la artritis reumatoide (documento de no patente 2). Además, se sugiere que el agonista del receptor de orexina es útil para la profilaxis o el tratamiento de la sepsis, la sepsis grave y el choque séptico, dado que la mortalidad mejoró significativamente por la mera administración continua de orexina desde la periferia en un modelo de ratón de choque séptico (documento de no patente 3).

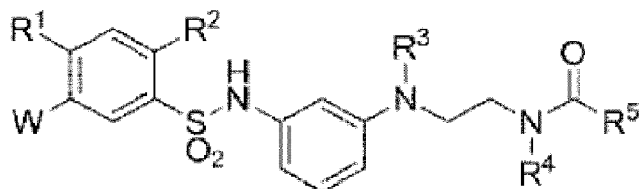
- 45 Por lo tanto, se espera que un compuesto que tenga una actividad de agonista del receptor de tipo 2 de orexina sea útil como fármaco terapéutico novedoso para la narcolepsia, la hipersomnia idiopática, la hipersomnia, el síndrome de apnea del sueño, la alteración de la conciencia, tal como coma, el síndrome de narcolepsia acompañado de síntomas similares a la narcolepsia, el síndrome de hipersomnia acompañado de hipersomnia diurna (por ejemplo, enfermedad de Parkinson, síndrome de Guillain-Barré y síndrome de Kleine Levin), el Alzheimer, la obesidad, el síndrome de resistencia a la insulina, la insuficiencia cardíaca, enfermedades relacionadas con la pérdida ósea, y la sepsis; además, se espera que sea útil como antagonista anestésico, y un fármaco profiláctico o terapéutico para efectos secundarios y complicaciones debidas a la anestesia.

Se han notificado algunos de dichos compuestos (documento de no patente 4, documento de no patente 5, documento de no patente 6, documento de no patente 13).

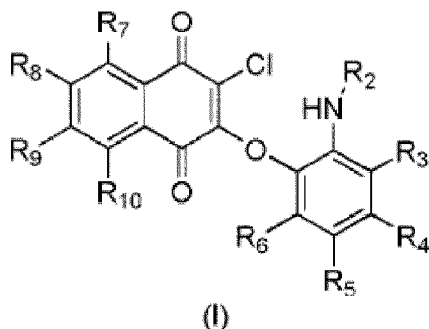
Por ejemplo, dichos compuestos incluyen un compuesto representado por la fórmula



5 Además, por ejemplo, dichos compuestos incluyen un compuesto representado por la fórmula



Asimismo, por ejemplo, dichos compuestos incluyen un compuesto representado por la fórmula



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

[Lista de documentos]

[Documentos de patente]

Documento de patente 1: WO 2015/073707 A1

15 Documento de patente 2: WO 2015/048091 A1

Documento de patente 3: WO 2015/147240 A1

Documento de patente 4: US 8,258,163 B2

Documento de patente 5: WO 2015/088000 A1

Documento de patente 6: WO 2014/198880 A1

20 Documento de patente 7: WO 2014/006402

Documento de patente 8: WO 2012/137982

[Documentos de no patente]

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

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

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

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

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

5 Documento de no patente 6: CNS Drugs, Vol. 27, 83-90, 2013

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

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

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

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

10 Documento de no patente 11: Revista del Colegio Estadounidense de Cardiología Vol. 66, 2015, páginas 2522-2533

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

Documento de no patente 13: Revista de Química Medicinal. Vol. 58, páginas 7931-7937

[Compendio de la invención]

[Problemas que va a solucionar la invención]

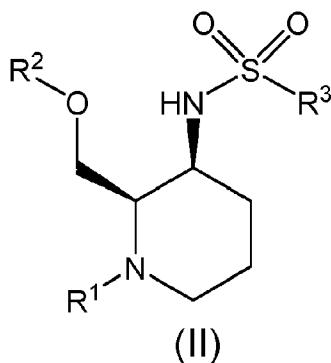
15 La presente invención tiene como objetivo proporcionar un compuesto de piperidina sustituida que tiene una actividad de agonista del receptor de tipo 2 de orexina.

[Medios para solucionar los problemas]

20 Los inventores de la presente invención han encontrado que un compuesto representado por la fórmula (II) siguiente o una sal del mismo (a la que a veces se denomina compuesto (II) en la presente memoria descriptiva) tiene una actividad de agonista del receptor de tipo 2 de orexina. Como resultado de estudios adicionales, han consumado la presente invención.

Por consiguiente, la presente invención se refiere a

[1] Un medicamento que comprende un compuesto representado por la fórmula:



25 en donde

R¹ es (1) un átomo de hidrógeno,

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

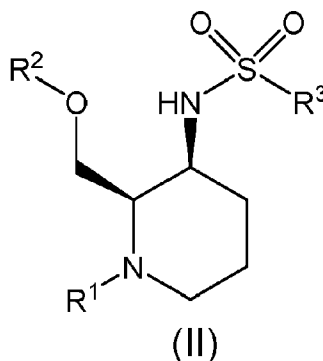
30 (i) un átomo de halógeno, (ii) un grupo ciano, (iii) un grupo hidroxilo, (iv) un grupo cicloalquilo C₃₋₁₀, (v) un grupo alcoxi C₁₋₆, (vi) un grupo arilo C₆₋₁₄, (vii) un grupo ariloxi C₆₋₁₄, (viii) un grupo pirazolilo, un grupo tiazolilo, un grupo pirimidinilo o un grupo piridazinilo, cada uno de los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

- (3) un grupo cicloalquil C₃₋₁₀-carbonilo opcionalmente sustituido por 1 a 3 sustituyentes seleccionados de entre un átomo de halógeno, un grupo ciano, un grupo hidroxí, un grupo oxo y un grupo alquilo C₁₋₆,
- (4) un grupo alcoxi C₁₋₆-carbonilo opcionalmente sustituido por 1 a 6 sustituyentes seleccionados de entre deuterio, un átomo de halógeno y un grupo arilo C₆₋₁₄,
- 5 (5) un grupo cicloalquiloxi C₃₋₁₀-carbonilo opcionalmente sustituido por 1 a 3 sustituyentes seleccionados de entre un grupo alquilo C₁₋₆,
- (6) un grupo aril C₆₋₁₄-carbonilo opcionalmente sustituido por 1 a 3 sustituyentes seleccionados de entre un átomo de halógeno y un grupo arilo C₆₋₁₄,
- (7) un grupo ariloxi C₆₋₁₄-carbonilo,
- 10 (8) un grupo furilcarbonilo, un grupo tienilcarbonilo, un grupo pirazolilcarbonilo, un grupo isoxazolilcarbonilo o un grupo piridilcarbonilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido por 1 a 3 sustituyentes seleccionados de entre un grupo alquilo C₁₋₆,
- (9) un grupo azetidilcarbonilo, un grupo oxetanilcarbonilo, un grupo pirrolidinilcarbonilo, un grupo tetrahidrofuranilcarbonilo, un grupo tetrahidropiranilcarbonilo o un grupo morfolinilcarbonilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido por 1 a 3 sustituyentes seleccionados de entre un grupo oxo, un grupo alquil C₁₋₆-carbonilo, un grupo alcoxi C₁₋₆-carbonilo y un grupo alquilsulfonilo C₁₋₆,
- 15 (10) un grupo mono- o dialquil C₁₋₆-carbamoilo opcionalmente sustituido por 1 a 3 sustituyentes seleccionados de entre un átomo de halógeno, un grupo ciano, un grupo hidroxí y un grupo alcoxi C₁₋₆,
- (11) un grupo mono- o dicicloalquil C₃₋₁₀-carbamoilo,
- 20 (12) un grupo mono- o diaril C₆₋₁₄-carbamoilo,
- (13) un grupo alquilsulfonilo C₁₋₆,
- (14) un grupo cicloalquilsulfonilo C₃₋₁₀,
- (15) un grupo arilsulfonilo C₆₋₁₄ opcionalmente sustituido por 1 a 3 átomos de halógeno,
- 25 (16) un grupo tienilsulfonilo, un grupo pirazolisulfonilo, un grupo imidazolisulfonilo, un grupo piridilsulfonilo o un grupo dihidrocromenilsulfonilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido por 1 a 3 sustituyentes seleccionados de entre un grupo alquilo C₁₋₆,
- (17) un grupo mono- o dialquil C₁₋₆-sulfamoilo o
- (18) un grupo alquil C₁₋₆-carbonil-carbonilo;
- 30 R² es un grupo cicloalquilo C₃₋₆, un grupo pirrolidinilo, un grupo piperidinilo o un grupo dioxanilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido por 1 a 3 sustituyentes seleccionados de entre
- (1) deuterio,
- (2) un átomo de halógeno,
- (3) un grupo hidroxí,
- 35 (4) un grupo alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido por 1 a 3 sustituyentes seleccionados de entre un átomo de halógeno y un grupo arilo C₆₋₁₄,
- (5) un grupo cicloalquilo C₃₋₁₀,
- (6) un grupo alcoxi C₁₋₆ opcionalmente sustituido por un grupo cicloalquilo C₃₋₁₀,
- (7) un grupo arilo C₆₋₁₄ opcionalmente sustituido por 1 a 3 sustituyentes seleccionados de entre un átomo de halógeno, un grupo ciano, un grupo alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido por 1 a 3 átomos de halógeno,
- 40 un grupo alcoxi C₁₋₆ opcionalmente sustituido por 1 a 3 átomos de halógeno y un grupo hidroxí,
- (8) un grupo ariloxi C₆₋₁₄,
- (9) un grupo trialquilsililoxi C₁₋₆,
- 45 (10) un grupo pirazolilo, un grupo tiazolilo, un grupo piridilo, un grupo pirimidinilo, un grupo quinazolinilo, un grupo benzotiazolilo o un grupo isoquinolinilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido por 1 a 3 sustituyentes seleccionados de entre un átomo de halógeno, un grupo alquilo C₁₋₆ y un grupo alcoxi C₁₋₆, y

(11) un grupo aril C₆₋₁₄-carbonilo; y

R³ es un grupo alquilo C₁₋₆, o un grupo mono- o dialquilamino C₁₋₆,
o una sal del mismo.

[2] La presente invención se refiere además a un compuesto representado por la fórmula:



en donde

R¹ es

(1) un átomo de hidrógeno,

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

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

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

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

(5) un grupo cicloalquiloxi C₃₋₁₀-carbonilo opcionalmente sustituido por 1 a 3 sustituyentes seleccionados de entre un grupo alquilo C₁₋₆,

(6) un grupo aril C₆₋₁₄-carbonilo opcionalmente sustituido por 1 a 3 sustituyentes seleccionados de entre un átomo de halógeno y un grupo arilo C₆₋₁₄,

(7) un grupo ariloxi C₆₋₁₄-carbonilo,

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

(9) un grupo azetidilcarbonilo, un grupo oxetanilcarbonilo, un grupo pirrolidinilcarbonilo, un grupo tetrahidrofuranilcarbonilo, un grupo tetrahidropiranilcarbonilo o un grupo morfolinilcarbonilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido por 1 a 3 sustituyentes seleccionados de entre un grupo oxo, un grupo alquil C₁₋₆-carbonilo, un grupo alcoxi C₁₋₆-carbonilo y un grupo alquilsulfonilo C₁₋₆,

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

(11) un grupo mono- o dicicloalquil C₃₋₁₀-carbamoilo,

(12) un grupo mono- o diaril C₆₋₁₄-carbamoilo,

(13) un grupo alquilsulfonilo C₁₋₆,

(14) un grupo cicloalquilsulfonilo C₃₋₁₀,

(15) un grupo arilsulfonilo C₆₋₁₄ opcionalmente sustituido por 1 a 3 átomos de halógeno,

(16) un grupo tienilsulfonilo, un grupo pirazolisulfonilo, un grupo imidazolisulfonilo, un grupo piridilsulfonilo o un grupo dihidrocromenilsulfonilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido por 1 a 3 sustituyentes seleccionados de entre un grupo alquilo C₁₋₆,

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

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

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

(1) deuterio,

(2) un átomo de halógeno,

(3) un grupo hidroxilo,

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

(5) un grupo cicloalquilo C₃₋₁₀,

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

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

(8) un grupo ariloxi C₆₋₁₄,

(9) un grupo trialquilsililoxi C₁₋₆,

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

(11) un grupo aril C₆₋₁₄-carbonilo; y

R³ es un grupo alquilo C₁₋₆, o un grupo mono- o dialquilamino C₁₋₆,

o una sal del mismo;

para uso en terapia.

[Efecto de la invención]

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

[Breve descripción de los dibujos]

La Figura 1 es una gráfica de difracción de rayos X de polvo de los cristales obtenidos en el Ejemplo 5A.

(Descripción detallada de la invención)

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

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

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

En la presente memoria descriptiva, los ejemplos del "grupo alqueno C₂₋₆" incluyen etenilo, 1-propenilo, 2-propenilo, 2-metil-1-propenilo, 1-butenilo, 2-butenilo, 3-butenilo, 3-metil-2-butenilo, 1-pentenilo, 2-pentenilo, 3-pentenilo, 4-

pentenilo, 4-metil-3-pentenilo, 1-hexenilo, 3-hexenilo y 5-hexenilo.

En la presente memoria descriptiva, los ejemplos del "grupo cicloalquilo C₃₋₁₀" incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo, biciclo[2.2.1]heptilo, biciclo[2.2.2]octilo, biciclo[3.2.1]octilo y adamantilo.

- 5 En la presente memoria descriptiva, los ejemplos del "grupo arilo C₆₋₁₄" incluyen fenilo, 1-naftilo, 2-naftilo, 1-antrilo, 2-antrilo y 9-antrilo.

En la presente memoria descriptiva, los ejemplos del "grupo alcoxi C₁₋₆" incluyen metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi, isobutoxi, sec-butoxi, terc-butoxi, pentiloxi y hexiloxi.

En la presente memoria descriptiva, los ejemplos del "grupo cicloalquiloxi C₃₋₁₀" incluyen ciclopropiloxi, ciclobutiloxi, ciclopentiloxi, ciclohexiloxi, cicloheptiloxi y ciclooctiloxi.

- 10 En la presente memoria descriptiva, los ejemplos del "grupo alquil C₁₋₆-carbonilo" incluyen acetilo, propanoilo, butanoilo, 2-metilpropanoilo, pentanoilo, 3-metilbutanoilo, 2-metilbutanoilo, 2,2-dimetilpropanoilo, hexanoilo y heptanoilo.

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

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

En la presente memoria descriptiva, los ejemplos del "grupo mono- o dialquil C₁₋₆-carbamoilo" incluyen metilcarbamoilo, etilcarbamoilo, dimetilcarbamoilo, dietilcarbamoilo y N-etil-N-metilcarbamoilo.

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

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

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

- 25 En la presente memoria descriptiva, los ejemplos del "grupo mono- o dialquilamino C₁₋₆" incluyen un grupo amino mono- o disustituido por el "grupo alquilo C₁₋₆" mencionado anteriormente. Cuando es un grupo dialquilamino C₁₋₆, dos grupos alquilo C₁₋₆ pueden ser iguales o diferentes (por ejemplo, N-etil-N-metilamino).

La definición de cada símbolo en la fórmula (II) se describe en detalle a continuación.

- 30 R¹ es (1) un átomo de hidrógeno, (2) un grupo alquil C₁₋₆-carbonilo (por ejemplo, metilcarbonilo, etilcarbonilo, propilcarbonilo, isopropilcarbonilo, isobutilcarbonilo, terc-butilcarbonilo, neopentilcarbonilo) opcionalmente sustituido por 1 a 7 sustituyentes seleccionados de entre (i) un átomo de halógeno (por ejemplo, átomo de flúor), (ii) un grupo ciano, (iii) un grupo hidroxilo, (iv) un grupo cicloalquilo C₃₋₁₀ (por ejemplo, ciclopropilo), (v) un grupo alcoxi C₁₋₆ (por ejemplo, metoxi), (vi) un grupo arilo C₆₋₁₄ (por ejemplo, fenilo), (vii) un grupo ariloxi C₆₋₁₄ (por ejemplo, fenoxi), (viii) un grupo pirazolilo, un grupo tiazolilo, un grupo piridinilo o un grupo piridazinilo, cada uno de los cuales está
- 35 opcionalmente sustituido por un grupo oxo, (ix) un grupo pirazoliloxi opcionalmente sustituido por 1 a 3 grupos alquilo C₁₋₆ (por ejemplo, metilo), (x) un grupo alquil C₁₋₆-carbonilo (por ejemplo, metilcarbonilo), (xi) un grupo alcoxi C₁₋₆-carbonilo (por ejemplo, metoxycarbonilo), (xii) un grupo alquil C₁₋₆-carboniloxi (por ejemplo, metilcarboniloxi), (xiii) un grupo alquilsulfonilo C₁₋₆ (por ejemplo, metilsulfonilo), (xiv) un grupo mono- o dialquilamino C₁₋₆ (por ejemplo, dimetilamino), (xv) un grupo alquil C₁₋₆-carbonilamino (por ejemplo, acetilamino) y (xvi) un grupo (alquil C₁₋₆)(alquil C₁₋₆-carbonil)amino (por ejemplo, N-acetil-N-metilamino), (3) un grupo cicloalquil C₃₋₁₀ (preferiblemente C₃₋₆)-carbonilo
- 40 (por ejemplo, ciclopropanocarbonilo, ciclobutanocarbonilo, ciclopentanocarbonilo, ciclohexanocarbonilo) opcionalmente sustituido por 1 a 3 sustituyentes seleccionados de entre un átomo de halógeno (por ejemplo, átomo de flúor), un grupo ciano, un grupo hidroxilo, un grupo oxo y un grupo alquilo C₁₋₆ (por ejemplo, metilo), (4) un grupo alcoxi C₁₋₆-carbonilo (por ejemplo, metoxycarbonilo, etoxycarbonilo, isopropoxycarbonilo, terc-butoxycarbonilo) opcionalmente sustituido por 1 a 6 sustituyentes seleccionados de entre deuterio, un átomo de halógeno (por ejemplo, átomo de flúor) y un grupo arilo C₆₋₁₄ (por ejemplo, fenilo), (5) un grupo cicloalquiloxi C₃₋₁₀-carbonilo (por ejemplo, ciclopropiloxycarbonilo) opcionalmente sustituido por 1 a 3 sustituyentes seleccionados de entre un grupo alquilo C₁₋₆ (por ejemplo, metilo), (6) un grupo aril C₆₋₁₄-carbonilo (por ejemplo, fenilcarbonilo) opcionalmente sustituido por 1 a
- 45 3 sustituyentes seleccionados de entre un átomo de halógeno (por ejemplo, átomo de flúor, átomo de cloro) y un grupo arilo C₆₋₁₄ (por ejemplo, fenilo), (7) un grupo ariloxi C₆₋₁₄-carbonilo (por ejemplo, feniloxycarbonilo), (8) un grupo furilcarbonilo, un grupo tienilcarbonilo, un grupo pirazolilcarbonilo, un grupo isoxazolilcarbonilo, un grupo piridilcarbonilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido por 1 a 3 sustituyentes seleccionados de entre un grupo alquilo C₁₋₆ (por ejemplo, metilo), (9) un grupo azetidilcarbonilo, un grupo oxetanilcarbonilo, un grupo pirrolidinilcarbonilo, un grupo tetrahidrofuranylcarbonilo, un grupo tetrahidropiranylcarbonilo, un grupo morfolinilcarbonilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido por 1 a 3 sustituyentes seleccionados de
- 50

entre un grupo oxo, un grupo alquil C₁₋₆-carbonilo (por ejemplo, metilcarbonilo), un grupo alcoxi C₁₋₆-carbonilo (por ejemplo, terc-butoxicarbonilo) y un grupo alquilsulfonilo C₁₋₆ (por ejemplo, metilsulfonilo), (10) un grupo mono- o dialquil C₁₋₆-carbamoilo (por ejemplo, metilcarbamoilo, etilcarbamoilo, propilcarbamoilo, isopropilcarbamoilo, dimetilcarbamoilo) opcionalmente sustituido por 1 a 3 sustituyentes seleccionados de entre un átomo de halógeno (por ejemplo, átomo de flúor), un grupo ciano, un grupo hidroxilo y un grupo alcoxi C₁₋₆ (por ejemplo, metoxi), (11) un grupo mono- o dicicloalquil C₃₋₁₀-carbamoilo (por ejemplo, ciclopropilcarbamoilo), (12) un grupo mono- o diaril C₆₋₁₄-carbamoilo (por ejemplo, fenilcarbamoilo), (13) un grupo alquilsulfonilo C₁₋₆ (por ejemplo, metilsulfonilo), (14) un grupo cicloalquilsulfonilo C₃₋₁₀ (por ejemplo, ciclopropilsulfonilo), (15) un grupo arilsulfonilo C₆₋₁₄ (por ejemplo, fenilsulfonilo) opcionalmente sustituido por 1 a 3 átomos de halógeno (por ejemplo, átomo de cloro), (16) un grupo tienilsulfonilo, un grupo pirazolilsulfonilo, un grupo imidazolilsulfonilo, un grupo piridilsulfonilo, un grupo dihidrocromenilsulfonilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido por 1 a 3 sustituyentes seleccionados de entre un grupo alquilo C₁₋₆ (por ejemplo, metilo), (17) un grupo mono- o dialquil C₁₋₆-sulfamoilo (por ejemplo, dimetilsulfamoilo) o (18) un grupo alquil C₁₋₆-carbonil-carbonilo (por ejemplo, metilcarbonilcarbonilo).

En otra realización de la presente invención, R¹ es preferiblemente un grupo alquil C₁₋₆-carbonilo, un grupo alcoxi C₁₋₆-carbonilo, un grupo cicloalquil C₃₋₆-carbonilo o un grupo mono- o dialquil C₁₋₆-carbamoilo opcionalmente sustituido por un grupo hidroxilo.

En todavía otra realización de la presente invención, R¹ es preferiblemente un átomo de hidrógeno.

En otra realización de la presente invención, R¹ es preferiblemente (1) un átomo de hidrógeno, (2) un grupo alquil C₁₋₆-carbonilo opcionalmente sustituido por un grupo hidroxilo, (3) un grupo ciclopropanocarbonilo, (4) un grupo alcoxi C₁₋₆-carbonilo o (5) un grupo mono- o dialquil C₁₋₆-carbamoilo.

En otra realización de la presente invención, R¹ es preferiblemente (1) un grupo alquil C₁₋₆-carbonilo opcionalmente sustituido por un grupo hidroxilo, (2) un grupo alcoxi C₁₋₆-carbonilo o (3) un grupo mono- o dialquil C₁₋₆-carbamoilo.

En otra realización de la presente invención, R¹ es preferiblemente un grupo alcoxi C₁₋₆-carbonilo (preferiblemente metoxicarbonilo).

En otra realización de la presente invención, R¹ es preferiblemente un grupo alquil C₁₋₆-carbonilo opcionalmente sustituido por un grupo hidroxilo.

En otra realización de la presente invención, R¹ es preferiblemente un grupo mono- o dialquil C₁₋₆-carbamoilo.

En la presente memoria descriptiva, cuando el grupo cicloalquilo C₃₋₆, grupo pirrolidinilo, grupo piperidinilo o grupo dioxanilo para R² tiene dos sustituyentes sobre un carbono que constituye el grupo cicloalquilo C₃₋₆, grupo pirrolidinilo, grupo piperidinilo o grupo dioxanilo, esta incluye una realización en donde dichos dos sustituyentes están unidos entre sí para formar un sistema de anillo espiro (por ejemplo, 3H-espiro[2-benzofuran-1,1'-ciclohexano]-4'-ilo, 1,4-dioxaespiro[4.5]dec-8-ilo) junto con el grupo cicloalquilo C₃₋₆, grupo pirrolidinilo, grupo piperidinilo o grupo dioxanilo. R² es un grupo cicloalquilo C₃₋₆, un grupo pirrolidinilo, un grupo piperidinilo o un grupo dioxanilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido por 1 a 3 sustituyentes seleccionados de entre (1) deuterio, (2) un átomo de halógeno, (3) un grupo hidroxilo, (4) un grupo alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido por 1 a 3 sustituyentes seleccionados de entre un átomo de halógeno y un grupo arilo C₆₋₁₄, (5) un grupo cicloalquilo C₃₋₁₀, (6) un grupo alcoxi C₁₋₆ opcionalmente sustituido por un grupo cicloalquilo C₃₋₁₀, (7) un grupo arilo C₆₋₁₄ opcionalmente sustituido por 1 a 3 sustituyentes seleccionados de entre un átomo de halógeno, un grupo ciano, un grupo alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido por 1 a 3 átomos de halógeno, un grupo alcoxi C₁₋₆ opcionalmente sustituido por 1 a 3 átomos de halógeno y un grupo hidroxilo, (8) un grupo arilo C₆₋₁₄, (9) un grupo trialkilsililo C₁₋₆, (10) un grupo pirazolilo, un grupo tiazolilo, un grupo piridilo, un grupo pirimidinilo, un grupo quinazolinilo, un grupo benzotiazolilo o un grupo isoquinolinilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido por 1 a 3 sustituyentes seleccionados de entre un átomo de halógeno, un grupo alquilo C₁₋₆ y un grupo alcoxi C₁₋₆, y (11) un grupo aril C₆₋₁₄-carbonilo.

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

En otra realización de la presente invención, R² es preferiblemente (A) un grupo ciclohexilo opcionalmente sustituido por 1 a 3 sustituyentes seleccionados de entre (1) un grupo alquilo C₁₋₆ y (2) un grupo fenilo opcionalmente sustituido por 1 a 3 sustituyentes seleccionados de entre un átomo de halógeno, un grupo alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido

por 1 a 3 átomos de halógeno y un grupo alcoxi C₁₋₆, o (B) un grupo piperidinilo opcionalmente sustituido por 1 a 3 grupos pirimidinilo.

En otra realización de la presente invención, R² es preferiblemente un grupo ciclohexilo opcionalmente sustituido por 1 a 3 sustituyentes seleccionados de entre (1) un grupo alquilo C₁₋₆ y (2) un grupo fenilo opcionalmente sustituido por 1 a 3 átomos de halógeno.

En otra realización de la presente invención, R² es preferiblemente un grupo ciclohexilo opcionalmente sustituido por un grupo fenilo.

En otra realización de la presente invención, R² es preferiblemente un grupo ciclohexilo opcionalmente sustituido por un grupo fenilo opcionalmente sustituido por 1 a 3 átomos de halógeno.

En otra realización de la presente invención, R² es preferiblemente un grupo ciclohexilo opcionalmente sustituido por un grupo alquilo C₁₋₆.

R³ es un grupo alquilo C₁₋₆ (por ejemplo, metilo, etilo, propilo, isopropilo, isobutilo), o un grupo mono- o dialquilamino C₁₋₆ (por ejemplo, etilamino, dimetilamino), más preferiblemente, un grupo alquilo C₁₋₆ (por ejemplo, metilo), o un grupo mono- o dialquilamino C₁₋₆ (por ejemplo, dimetilamino).

En otra realización de la presente invención, R³ es preferiblemente un grupo alquilo C₁₋₆ o un grupo dialquilamino C₁₋₆, más preferiblemente un grupo alquilo C₁₋₆ (preferiblemente metilo).

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

[Compuesto II-2]

Compuesto (II) en donde R¹ es (1) un átomo de hidrógeno, (2) un grupo alquil C₁₋₆-carbonilo (por ejemplo, metilcarbonilo, etilcarbonilo, propilcarbonilo, isopropilcarbonilo, isobutilcarbonilo, terc-butilcarbonilo, neopentilcarbonilo) opcionalmente sustituido por 1 a 7 sustituyentes seleccionados de entre (i) un átomo de halógeno (por ejemplo, átomo de flúor), (ii) un grupo ciano, (iii) un grupo hidroxilo, (iv) un grupo cicloalquilo C₃₋₁₀ (por ejemplo, ciclopropilo), (v) un grupo alcoxi C₁₋₆ (por ejemplo, metoxi), (vi) un grupo arilo C₆₋₁₄ (por ejemplo, fenilo), (vii) un grupo ariloxi C₆₋₁₄ (por ejemplo, fenoxi), (viii) un grupo pirazolilo, un grupo tiazolilo, un grupo pirimidinilo o un grupo piridazinilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido por un grupo oxo, (ix) un grupo pirazoliloxi opcionalmente sustituido por 1 a 3 grupos alquilo C₁₋₆ (por ejemplo, metilo), (x) un grupo alquil C₁₋₆-carbonilo (por ejemplo, metilcarbonilo), (xi) un grupo alcoxi C₁₋₆-carbonilo (por ejemplo, metoxycarbonilo), (xii) un grupo alquil C₁₋₆-carboniloxi (por ejemplo, metilcarboniloxi), (xiii) un grupo alquilsulfonilo C₁₋₆ (por ejemplo, metilsulfonilo), (xiv) un grupo mono- o dialquilamino C₁₋₆ (por ejemplo, dimetilamino), (xv) un grupo alquil C₁₋₆-carbonilamino (por ejemplo, acetilamino) y (xvi) un grupo (alquil C₁₋₆)(alquil C₁₋₆-carbonil)amino (por ejemplo, N-acetil-N-metilamino), (3) un grupo cicloalquil C₃₋₁₀ (preferiblemente C₃₋₆-carbonilo (por ejemplo, ciclopropanocarbonilo, ciclobutanocarbonilo, ciclopentanocarbonilo, ciclohexanocarbonilo) opcionalmente sustituido por 1 a 3 sustituyentes seleccionados de entre un átomo de halógeno (por ejemplo, átomo de flúor), un grupo ciano, un grupo hidroxilo, un grupo oxo y un grupo alquilo C₁₋₆ (por ejemplo, metilo), (4) un grupo alcoxi C₁₋₆-carbonilo (por ejemplo, metoxycarbonilo, etoxycarbonilo, isopropoxycarbonilo, terc-butoxycarbonilo) opcionalmente sustituido por 1 a 6 sustituyentes seleccionados de entre deuterio, un átomo de halógeno (por ejemplo, átomo de flúor) y un grupo arilo C₆₋₁₄ (por ejemplo, fenilo), (5) un grupo cicloalquiloxi C₃₋₁₀-carbonilo (por ejemplo, ciclopropiloxycarbonilo) opcionalmente sustituido por 1 a 3 sustituyentes seleccionados de entre un grupo alquilo C₁₋₆ (por ejemplo, metilo), (6) un grupo aril C₆₋₁₄-carbonilo (por ejemplo, fenilcarbonilo) opcionalmente sustituido por 1 a 3 sustituyentes seleccionados de entre un átomo de halógeno (por ejemplo, átomo de flúor, átomo de cloro) y un grupo arilo C₆₋₁₄ (por ejemplo, fenilo), (7) un grupo ariloxi C₆₋₁₄-carbonilo (por ejemplo, feniloxycarbonilo), (8) un grupo furilcarbonilo, un grupo tienilcarbonilo, un grupo pirazolilcarbonilo, un grupo isoxazolilcarbonilo o un grupo piridilcarbonilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido por 1 a 3 sustituyentes seleccionados de entre un grupo alquilo C₁₋₆ (por ejemplo, metilo), (9) un grupo azetidilcarbonilo, un grupo oxetanilcarbonilo, un grupo pirrolidinilcarbonilo, un grupo tetrahidrofuranilcarbonilo, un grupo tetrahidropirranilcarbonilo o un grupo morfolinilcarbonilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido por 1 a 3 sustituyentes seleccionados de entre un grupo oxo, un grupo alquil C₁₋₆-carbonilo (por ejemplo, metilcarbonilo), un grupo alcoxi C₁₋₆-carbonilo (por ejemplo, terc-butoxycarbonilo) y un grupo alquilsulfonilo C₁₋₆ (por ejemplo, metilsulfonilo), (10) un grupo mono- o dialquil C₁₋₆-carbamoilo (por ejemplo, metilcarbamoilo, etilcarbamoilo, propilcarbamoilo, isopropilcarbamoilo, dimetilcarbamoilo) opcionalmente sustituido por 1 a 3 sustituyentes seleccionados de entre un átomo de halógeno (por ejemplo, átomo de flúor), un grupo ciano, un grupo hidroxilo y un grupo alcoxi C₁₋₆ (por ejemplo, metoxi), (11) un grupo mono- o dicicloalquil C₃₋₁₀-carbamoilo (por ejemplo, ciclopropilcarbamoilo), (12) un grupo mono- o diaril C₆₋₁₄-carbamoilo (por ejemplo, fenilcarbamoilo), (13) un grupo alquilsulfonilo C₁₋₆ (por ejemplo, metilsulfonilo), (14) un grupo cicloalquilsulfonilo C₃₋₁₀ (por ejemplo, ciclopropilsulfonilo), (15) un grupo arilsulfonilo C₆₋₁₄ (por ejemplo, fenilsulfonilo) opcionalmente sustituido por 1 a 3 átomos de halógeno (por ejemplo, átomo de cloro), (16) un grupo tienilsulfonilo, un grupo pirazolilsulfonilo, un grupo imidazolilsulfonilo, un grupo piridilsulfonilo, un grupo dihidrocromenilsulfonilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido por 1 a 3 sustituyentes seleccionados de entre un grupo alquilo C₁₋₆ (por ejemplo, metilo), (17) un grupo mono- o dialquil C₁₋₆-sulfamoilo (por ejemplo, dimetilsulfamoilo) o (18) un grupo alquil C₁₋₆-carbonil-

carbonilo (por ejemplo, metilcarbonilcarbonilo).

- R^2 es un grupo cicloalquilo C_{3-6} (por ejemplo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo) o un grupo pirrolidinilo, un grupo piperidinilo o un grupo dioxanilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido por 1 a 3 sustituyentes seleccionados de entre (1) deuterio, (2) un átomo de halógeno (por ejemplo, átomo de flúor), (3) un grupo hidroxilo, (4) un grupo alquilo C_{1-6} (por ejemplo, metilo, isopropilo) opcionalmente sustituido por 1 a 3 sustituyentes seleccionados de entre un átomo de halógeno (por ejemplo, átomo de flúor) y un grupo arilo C_{6-14} (por ejemplo, fenilo), (5) un grupo cicloalquilo C_{3-10} (por ejemplo, ciclohexilo), (6) un grupo alcoxi C_{1-6} (por ejemplo, metoxi) opcionalmente sustituido por un grupo cicloalquilo C_{3-10} (por ejemplo, ciclopropilo), (7) un grupo arilo C_{6-14} (por ejemplo, fenilo) opcionalmente sustituido por 1 a 3 sustituyentes seleccionados de entre un átomo de halógeno (por ejemplo, átomo de flúor, átomo de cloro), un grupo ciano, un grupo alquilo C_{1-6} (por ejemplo, metilo, etilo) opcionalmente sustituido por 1 a 3 átomos de halógeno (por ejemplo, átomo de flúor) y un grupo alcoxi C_{1-6} (por ejemplo, metoxi) opcionalmente sustituido por 1 a 3 átomos de halógeno (por ejemplo, átomo de flúor), (8) un grupo ariloxi C_{6-14} (por ejemplo, fenoxi), (9) un grupo trialkilsililo C_{1-6} (por ejemplo, terc-butil(dimetil)sililo) y (10) un grupo pirazolilo, un grupo tiazolilo, un grupo piridilo, un grupo pirimidinilo, un grupo quinazolinilo, un grupo benzotiazolilo o un grupo isoquinolinilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido por 1 a 3 sustituyentes seleccionados de entre un átomo de halógeno (por ejemplo, átomo de flúor, átomo de cloro), un grupo alquilo C_{1-6} (por ejemplo, metilo) y un grupo alcoxi C_{1-6} (por ejemplo, metoxi); y

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

[Compuesto II-7]

Compuesto (II), en donde R^1 es

- (1) un átomo de hidrógeno,
- (2) un grupo alquil C_{1-6} -carbonilo opcionalmente sustituido por 1 a 7 sustituyentes seleccionados de entre (i) un átomo de halógeno, (ii) un grupo ciano, (iii) un grupo hidroxilo, (iv) un grupo ciclopropilo, (v) un grupo alcoxi C_{1-6} , (vi) un grupo fenilo, (vii) un grupo fenoxi, (viii) un grupo pirazolilo, un grupo tiazolilo, un grupo pirimidinilo o un grupo piridazinilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido por un grupo oxo, (ix) un grupo pirazoliloxi opcionalmente sustituido por 1 a 3 grupos alquilo C_{1-6} , (x) un grupo alquil C_{1-6} -carbonilo, (xi) un grupo alcoxi C_{1-6} -carbonilo, (xii) un grupo alquil C_{1-6} -carboniloxi, (xiii) un grupo alquilsulfonilo C_{1-6} , (xiv) un grupo mono-o dialquilamino C_{1-6} , (xv) un grupo alquil C_{1-6} -carbonilamino y (xvi) un grupo (alquil C_{1-6})(alquil C_{1-6} -carbonil)amino,
- (3) un grupo ciclopropanocarbonilo, un grupo ciclobutanocarbonilo, un grupo ciclopentanocarbonilo o un grupo ciclohexanocarbonilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido por 1 a 3 sustituyentes seleccionados de entre un átomo de halógeno, un grupo ciano, un grupo hidroxilo, un grupo oxo y un grupo alquilo C_{1-6} ,
- (4) un grupo alcoxi C_{1-6} -carbonilo opcionalmente sustituido por 1 a 6 sustituyentes seleccionados de entre deuterio, un átomo de halógeno y un grupo fenilo,
- (5) un grupo ciclopropiloxycarbonilo opcionalmente sustituido por 1 a 3 sustituyentes seleccionados de entre un grupo alquilo C_{1-6} ,
- (6) un grupo fenilcarbonilo opcionalmente sustituido por 1 a 3 sustituyentes seleccionados de entre un átomo de halógeno y un grupo fenilo,
- (7) un grupo feniloxycarbonilo,
- (8) un grupo furilcarbonilo, un grupo tienilcarbonilo, un grupo pirazolilcarbonilo, un grupo isoxazolilcarbonilo o un grupo piridilcarbonilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido por 1 a 3 grupos alquilo C_{1-6} ,
- (9) un grupo azetidilcarbonilo, un grupo oxetanilcarbonilo, un grupo pirrolidinilcarbonilo, un grupo tetrahidrofuranilcarbonilo, un grupo tetrahidropiranilcarbonilo o un grupo morfolinilcarbonilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido por 1 a 3 sustituyentes seleccionados de entre un grupo oxo, un grupo alquil C_{1-6} -carbonilo, un grupo alcoxi C_{1-6} -carbonilo y un grupo alquilsulfonilo C_{1-6} ,
- (10) un grupo mono- o dialquil C_{1-6} -carbamoilo opcionalmente sustituido por 1 a 3 sustituyentes seleccionados de entre un átomo de halógeno, un grupo ciano, un grupo hidroxilo y un grupo alcoxi C_{1-6} ,
- (11) un grupo ciclopropilcarbamoilo,
- (12) un grupo fenilcarbamoilo,
- (13) un grupo alquilsulfonilo C_{1-6} ,
- (14) un grupo ciclopropilsulfonilo,
- (15) un grupo fenilsulfonilo opcionalmente sustituido por 1 a 3 átomos de halógeno,

(16) un grupo tienilsulfonilo, un grupo pirazolisulfonilo, un grupo imidazolisulfonilo, un grupo piridilsulfonilo o un grupo dihidrocromenilsulfonilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido por 1 a 3 grupos alquilo C₁₋₆,

(17) un grupo dimetilsulfamoilo o

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

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

(1) deuterio,

(2) un átomo de halógeno,

(3) un grupo hidroxilo,

10 (4) un grupo alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido por 1 a 3 sustituyentes seleccionados de entre un átomo de halógeno y un grupo fenilo,

(5) un grupo ciclohexilo,

(6) un grupo alcoxi C₁₋₆ opcionalmente sustituido por un grupo ciclopropilo,

15 (7) un grupo fenilo opcionalmente sustituido por 1 a 3 sustituyentes seleccionados de entre un átomo de halógeno, un grupo ciano, un grupo alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido por 1 a 3 átomos de halógeno, un grupo alcoxi C₁₋₆ opcionalmente sustituido por 1 a 3 átomos de halógeno y un grupo hidroxilo,

(8) un grupo fenoxi,

(9) un grupo trialkilsililo C₁₋₆,

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

(11) un grupo benzoilo; y

R³ es un grupo alquilo C₁₋₆, o un grupo mono- o dialquilamino C₁₋₆.

[Compuesto II-10]

25 Compuesto (II), en donde R¹ es un grupo alcoxi C₁₋₆-carbonilo;

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

R³ es un grupo alquilo C₁₋₆.

[Compuesto II-11]

Compuesto (II), en donde R¹ es un grupo alquil C₁₋₆-carbonilo opcionalmente sustituido por un grupo hidroxilo;

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

R³ es un grupo alquilo C₁₋₆.

[Compuesto II-12]

Compuesto (II), en donde R¹ es un grupo mono- o dialquil C₁₋₆-carbamoilo;

35 R² es un grupo ciclohexilo opcionalmente sustituido por un grupo alquilo C₁₋₆; y

R³ es un grupo alquilo C₁₋₆.

Los ejemplos específicos de compuesto (II) incluyen los compuestos de los Ejemplos 1-372 mencionados a continuación, de los cuales

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

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

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

- N-((2R,3S)-1-acetil-2-(((cis-4-(3,5-difluorofenil)ciclohexil)oxi)metil)piperidin-3-il)metanosulfonamida (Ejemplo 8),
(2R,3S)-2-(((cis-4-(2,5-difluorofenil)ciclohexil)oxi)metil)-3-((metilsulfonil)amino)piperidina-1-carboxilato de metilo (Ejemplo 11),
N-((2R,3S)-1-acetil-2-(((cis-4-(2,6-difluorofenil)ciclohexil)oxi)metil)piperidin-3-il)metanosulfonamida (Ejemplo 14),
- 5 N-((2R,3S)-1-(ciclopropilcarbonil)-2-(((cis-4-(3-fluorofenil)ciclohexil)oxi)metil)piperidin-3-il)metanosulfonamida (Ejemplo 16),
N-((2R,3S)-1-acetil-2-(((cis-4-(2,3-difluorofenil)ciclohexil)oxi)metil)piperidin-3-il)metanosulfonamida (Ejemplo 19),
(2R,3S)-2-(((cis-4-(2,3-difluorofenil)ciclohexil)oxi)metil)-3-((metilsulfonil)amino)piperidina-1-carboxilato de metilo (Ejemplo 20),
- 10 N-((2R,3S)-1-acetil-2-(((cis-4-(2,3,6-trifluorofenil)ciclohexil)oxi)metil)piperidin-3-il)metanosulfonamida (Ejemplo 22),
N-((2R,3S)-1-acetil-2-(((cis-4-(2-(trifluorometil)fenil)ciclohexil)oxi)metil)piperidin-3-il)metanosulfonamida (Ejemplo 24),
- 15 N-((2R,3S)-2-(((cis-4-(2,3-difluorofenil)ciclohexil)oxi)metil)-1-glicololpiperidin-3-il)metanosulfonamida (Ejemplo 25),
N-((2R,3S)-1-(ciclopropilcarbonil)-2-(((cis-4-(2-metoxifenil)ciclohexil)oxi)metil)piperidin-3-il)metanosulfonamida (Ejemplo 28),
(2R,3S)-3-((dimetilsulfamoil)amino)-2-(((1-(pirimidin-2-il)piperidin-4-il)oxi)metil)piperidina-1-carboxilato de isopropilo (Ejemplo 29),
- 20 (2R,3S)-N-etil-3-((metilsulfonil)amino)-2-(((cis-4-fenilciclohexil)oxi)metil)piperidina-1-carboxamida (Ejemplo 30),
N-((2R,3S)-1-(ciclopropilcarbonil)-2-(((cis-4-fenilciclohexil)oxi)metil)piperidin-3-il)metanosulfonamida (Ejemplo 31),
(2R,3S)-3-((metilsulfonil)amino)-2-(((cis-4-(2-(trifluorometil)fenil)ciclohexil)oxi)metil)piperidina-1-carboxilato de metilo (Ejemplo 32),
N-((2R,3S)-2-(((cis-4-(3,5-difluorofenil)ciclohexil)oxi)metil)piperidin-3-il)metanosulfonamida (Ejemplo 7),
- 25 N-((2R,3S)-2-(((cis-4-(2,6-difluorofenil)ciclohexil)oxi)metil)piperidin-3-il)metanosulfonamida (Ejemplo 13),
N-((2R,3S)-2-(((cis-4-(3-fluorofenil)ciclohexil)oxi)metil)piperidin-3-il)metanosulfonamida (Ejemplo 15), y
N-((2R,3S)-1-glicolol-2-(((cis-4-(2,3,6-trifluorofenil)ciclohexil)oxi)metil)piperidin-3-il)metanosulfonamida (Ejemplo 340)
- son preferibles.
- 30 Como una sal de un compuesto representado por la fórmula (II), es preferible una sal farmacológicamente aceptable, y los ejemplos de dicha sal incluyen una sal con base inorgánica, una sal con base orgánica, una sal con ácido inorgánico, una sal con ácido orgánico, una sal con aminoácido básico o ácido.
- Los ejemplos preferibles de la sal con base inorgánica incluyen sales de metales alcalinos, tales como sal de sodio, sal de potasio, sales de metales alcalinotérreos, tales como sal de calcio, sal de magnesio, sal de aluminio, o sal de amonio.
- 35 Los ejemplos preferibles de la sal con base orgánica incluyen sales con trimetilamina, trietilamina, piridina, picolina, etanolamina, dietanolamina, trietanolamina, trometamina[tris(hidroximetil)metilamina], terc-butilamina, ciclohexilamina, bencilamina, dicitlohexilamina, N,N-dibenciletilendiamina.
- Los ejemplos preferibles de la sal con ácido inorgánico incluyen sales con ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido nítrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico.
- 40 Los ejemplos preferibles de la sal con ácido orgánico incluyen sales con ácido fórmico, ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido ftálico, ácido fumárico, ácido oxálico, ácido tartárico, ácido maleico, ácido cítrico, ácido succínico, ácido málico, ácido metanosulfónico, ácido bencenosulfónico, ácido p-toluensulfónico.
- Los ejemplos preferibles de la sal con aminoácido básico incluyen sales con arginina, lisina, ornitina.
- Los ejemplos preferibles de la sal con aminoácido ácido incluyen sales con ácido aspártico, ácido glutámico.
- 45 El compuesto (II) se puede utilizar como un profármaco. Un profármaco del compuesto (II) significa un compuesto que

se convierte en el compuesto (II) de la presente invención con una reacción debida a una enzima, un ácido gástrico en la condición fisiológica del cuerpo vivo, es decir, un compuesto que se convierte en el compuesto (II) de la presente invención con oxidación, reducción, hidrólisis según una enzima; un compuesto que se convierte en el compuesto (II) de la presente invención mediante hidrólisis debido al ácido gástrico.

- 5 Un profármaco del compuesto (II) puede ser un compuesto obtenido sometiendo un grupo amino en el compuesto (II) a una acilación, alquilación o fosforilación (por ejemplo, un compuesto obtenido sometiendo un grupo amino en el compuesto (II) a una eicosanoilación, alanilación, pentilaminocarbonilación, (5-metil-2-oxo-1,3-dioxolen-4-il)metoxicarbonilación, tetrahidrofuranilación, pirrolidilmetilación, pivaloiloximetilación y terc-butilación); un compuesto obtenido sometiendo un grupo hidroxilo en el compuesto (II) a una acilación, alquilación, fosforilación o boración (por ejemplo, un compuesto obtenido sometiendo un grupo hidroxilo en el compuesto (II) a una acetilación, palmitoilación, propanoilación, pivaloilación, succinilación, fumarilación, alanilación, dimetilaminometilcarbonilación); un compuesto obtenido sometiendo un grupo carboxilo en el compuesto (II) a una esterificación o amidación (por ejemplo, un compuesto obtenido sometiendo un grupo carboxilo en el compuesto (II) a una etil esterificación, fenil esterificación, carboximetil esterificación, dimetilaminometil esterificación, pivaloiloximetil esterificación, etoxicarboniloxietil esterificación, ftalidil esterificación, (5-metil-2-oxo-1,3-dioxolen-4-il)metil esterificación, ciclohexiloxycarboniletil esterificación y metilamidación). Cualquiera de estos compuestos se puede producir a partir de compuesto (II) mediante un método conocido por sí mismo.

- Un profármaco de compuesto (II) también puede ser uno que se convierte en compuesto (II) en una condición fisiológica, tal como las descritas en IYAKUHIN no KAIHATSU (Development of Pharmaceuticals), Vol. 7, Design of Molecules, páginas 163-198, publicado por HIROKAWA SHOTEN (1990).

En la presente memoria descriptiva, un profármaco puede formar una sal, y como dicha sal, se pueden mencionar las ejemplificadas como una sal del compuesto representado por la fórmula (II) mencionada anteriormente.

El compuesto (II) se puede marcar con un isótopo (por ejemplo, ^3H , ^{13}C , ^{14}C , ^{18}F , ^{35}S , ^{125}I).

- El compuesto (II) marcado con, o sustituido por, un isótopo se puede usar, por ejemplo, como trazador usado para tomografía de emisión de positrones (TEP) (trazador TEP), y es útil en el campo del diagnóstico médico.

Además, el compuesto (II) puede ser un hidrato o un no hidrato, o un no solvato (por ejemplo, anhídrido), o un solvato (por ejemplo, hidrato).

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

- Además, el compuesto (II) puede ser un cocrystal o sal de cocrystal farmacéuticamente aceptable. El cocrystal o sal de cocrystal significa una sustancia cristalina constituida por dos o más sólidos especiales a temperatura ambiente, que tienen cada uno diferentes propiedades físicas (por ejemplo, estructura, punto de fusión, calor de fusión, higroscopicidad, solubilidad y estabilidad). El cocrystal o sal de cocrystal se puede producir mediante un método de cocrystalización conocido por sí mismo.

- El compuesto (II) (en lo sucesivo a veces abreviado simplemente como el compuesto de la presente invención) o un profármaco del mismo tiene baja toxicidad y se puede usar como está o en forma de una composición farmacéutica (también denominada medicamento), mezclándolo con un portador farmacológicamente aceptable para mamíferos (por ejemplo, humano, ratón, rata, conejo, perro, gato, bovino, caballo, porcino, mono), como agente para la profilaxis o el tratamiento de diversas enfermedades mencionadas más adelante.

- Como portadores farmacológicamente aceptables se pueden usar diversas sustancias portadoras orgánicas o inorgánicas usadas convencionalmente como materiales de preparación. Estos se incorporan como excipiente, lubricante, aglutinante y desintegrante para preparaciones sólidas; o disolvente, agente solubilizante, agente de suspensión, agente de isotonicidad, tampón y agente calmante para preparaciones líquidas; y se pueden añadir aditivos de preparación, tales como conservante, antioxidante, colorante, edulcorante, según sea necesario.

- Los ejemplos preferibles del excipiente incluyen lactosa, sacarosa, D-manitol, D-sorbitol, almidón, almidón gelatinizado, dextrina, celulosa cristalina, hidroxipropilcelulosa poco sustituida, carboximetilcelulosa de sodio, goma arábiga, pululano, ácido silícico anhidro ligero, silicato de aluminio sintético y metasilicato de aluminio y magnesio.

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

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

Los ejemplos preferibles del desintegrante incluyen lactosa, sacarosa, almidón, carboximetilcelulosa, carboximetilcelulosa de calcio, croscarmelosa sódica, carboximetilalmidón de sodio, ácido silícico anhidro ligero e hidroxipropilcelulosa poco sustituida.

Los ejemplos preferibles del disolvente incluyen agua para inyección, salmuera fisiológica, solución de Ringer, alcohol,

propilenglicol, polietilenglicol, aceite de sésamo, aceite de maíz, aceite de oliva y aceite de semillas de algodón.

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

- 5 Los ejemplos preferibles del agente de suspensión incluyen tensioactivos, tales como esteariltrietanolamina, laurilsulfato de sodio, aminopropionato de laurilo, lecitina, cloruro de benzalconio, cloruro de bencetonio, monoestearato de glicerol; polímeros hidrófilos, tales como poli(alcohol vinílico), polivinilpirrolidona, carboximetilcelulosa sódica, metilcelulosa, hidroximetilcelulosa, hidroxietilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, polisorbatos; y aceite de ricino hidrogenado polioxietilenado.

- 10 Los ejemplos preferibles del agente de isotonicidad incluyen cloruro de sodio, glicerol, D-manitol, D-sorbitol y glucosa.

Los ejemplos preferibles del tampón incluyen tampones de fosfato, acetato, carbonato, citrato.

Los ejemplos preferibles del agente calmante incluyen alcohol bencílico.

Los ejemplos preferibles del conservante incluyen ésteres p-oxibenzoato, clorobutanol, alcohol bencílico, alcohol fenético, ácido deshidroacético y ácido sórbico.

- 15 Los ejemplos preferibles del antioxidante incluyen sales de sulfito y sales de ascorbato.

Los ejemplos preferibles del colorante incluyen colores alimentarios de alquitrán acuosos (por ejemplo, colores alimentarios tales como color alimentario rojo n.º 2 y 3, color alimentario amarillo n.º 4 y 5, color alimentario azul n.º 1 y 2), tintes de laca insolubles en agua (por ejemplo, sal de aluminio del color alimentario de alquitrán acuoso mencionado anteriormente), tintes naturales (por ejemplo, β-caroteno, clorofila, óxido de hierro rojo).

- 20 Los ejemplos preferibles del agente edulcorante incluyen sacarina sódica, glicirricinato de dipotasio, aspartamo y estevia.

Los ejemplos de la forma farmacéutica de la composición farmacéutica mencionada anteriormente incluyen preparados orales, tales como comprimido (que incluye comprimido recubierto de azúcar, comprimido recubierto de película, comprimido sublingual, comprimido de desintegración por vía oral), cápsula (que incluye cápsula blanda, microcápsula), gránulo, polvo, pastilla para chupar, jarabe, emulsión, suspensión, películas (por ejemplo, películas desintegrables por vía oral); y agentes parenterales, tales como inyección (por ejemplo, inyección subcutánea, inyección intravenosa, inyección intramuscular, inyección intraperitoneal, infusión por goteo), preparado externo (por ejemplo, preparado dérmico, pomada), supositorio (por ejemplo, supositorio rectal, óvulo vaginal), miniesfera, preparado nasal, preparado pulmonar (inhalaable), colirio, que se pueden administrar respectivamente de forma segura por vía oral o parenteral (por ejemplo, administración tópica, rectal, intravenosa).

- 25
- 30

Estos preparados pueden ser un preparado de control de la liberación (por ejemplo, microcápsula de liberación sostenida), tales como un preparado de liberación inmediata, un preparado de liberación sostenida.

La composición farmacéutica se puede producir según un método usado convencionalmente en el campo de la formulación farmacéutica, por ejemplo, el método descrito en la Farmacopea Japonesa.

- 35 Aunque el contenido del compuesto de la presente invención en la composición farmacéutica de la presente invención varía en función de la forma farmacéutica, la dosis del compuesto de la presente invención es, por ejemplo, de aproximadamente 0,1 a 100 % en peso.

Cuando se produce un preparado oral, se puede aplicar un recubrimiento cuando sea necesario con el fin de lograr el enmascaramiento del sabor, solubilidad entérica o sostenibilidad.

- 40 Los ejemplos de la base de recubrimiento usada para el recubrimiento incluyen base de recubrimiento de azúcar, base de recubrimiento de película hidrosoluble, base de recubrimiento de película entérica y base de recubrimiento de película de liberación sostenida.

Como base de recubrimiento de azúcar se usa glucosa, y se pueden usar además en combinación una o más clases seleccionadas de entre talco, carbonato de calcio precipitado, gelatina, goma arábica, pululano, cera de carnauba.

- 45 Los ejemplos de la base de recubrimiento de película hidrosoluble incluyen polímeros de celulosa, tales como hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxietilcelulosa, metilhidroxietilcelulosa; polímeros sintéticos, tales como dietilaminoacetato de polivinilacetato, copolímero de aminoalquilmetacrilato E [Eudragit E (nombre comercial)], polivinilpirrolidona; y polisacáridos, tales como pululano.

- 50 Los ejemplos de la base de recubrimiento de película entérica incluyen polímeros de celulosa, tales como ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa, acetato succinato de hidroxipropilmetilcelulosa, carboximetilcelulosa, acetato ftalato de celulosa; polímeros de ácido acrílico, tales como copolímero de ácido metacrílico L [Eudragit L (nombre comercial)],

copolímero de ácido metacrílico LD [Eudragit L-30D-55 (nombre comercial)], copolímero de ácido metacrílico S [Eudragit S (nombre comercial)]; y sustancias de origen natural, tales como goma laca.

Los ejemplos de la base de recubrimiento de película de liberación sostenida incluyen polímeros de celulosa, tales como la etilcelulosa; y polímeros de ácido acrílico, tales como copolímero de aminoalquilmetacrilato RS [Eudragit RS (nombre comercial)], suspensión de copolímero de acrilato de etilo-metacrilato de metilo [Eudragit NE (nombre comercial)].

Dos o más clases de las bases de recubrimiento mencionadas anteriormente se pueden usar en una mezcla en una relación apropiada. Además, por ejemplo, se pueden usar agentes de protección de la luz, tales como óxido de titanio, óxido férrico rojo.

- 10 Dado que el compuesto de la presente invención presenta baja toxicidad (por ejemplo, toxicidad aguda, toxicidad crónica, toxicidad genética, toxicidad reproductiva, cardiotoxicidad, carcinogenicidad) y menos efectos secundarios, se puede usar como un agente profiláctico o terapéutico, o como agente de diagnóstico, para diversas enfermedades en mamíferos (por ejemplo, humano, bovino, caballo, perro, gato, ratón, rata).

Se ha considerado que los receptores de tipo 2 de orexina están implicados en un amplio abanico de funciones biológicas. Esto sugiere que este receptor juega un papel en varios procesos de enfermedad en humanos u otras especies. El compuesto de la presente invención es útil para tratar, prevenir o mejorar el riesgo de uno o más de los síntomas o enfermedades siguientes de diversas enfermedades neurológicas y psiquiátricas asociadas a uno o más receptores de tipo 2 de orexina. Es decir, narcolepsia, hipersomnia idiopática, hipersomnia, síndrome de apnea del sueño, síndrome de narcolepsia acompañado de síntomas similares a la narcolepsia, síndrome de hipersomnia acompañado de hipersomnia diurna (por ejemplo, síndrome de Kleine Levin, depresión mayor con hipersomnia, demencia con cuerpos de Lewy, enfermedad de Parkinson, parálisis supranuclear progresiva, síndrome de Prader-Willi, síndrome de Möbius, síndrome de hipoventilación, enfermedad de Niemann-Pick tipo C, contusión cerebral, infarto cerebral, tumor cerebral, distrofia muscular, esclerosis múltiple, encefalomiелitis diseminada aguda, síndrome de Guillain-Barré, encefalitis de Rasmussen, encefalitis de Wernicke, encefalitis límbica, encefalopatía de Hashimoto), coma, pérdida de conciencia, obesidad (por ejemplo, mastocitosis maligna, obesidad exógena, obesidad hiperinsular, obesidad hiperplásmica, adiposidad hipofisaria, obesidad hipoplásmica, obesidad hipotiroidea, obesidad hipotalámica, obesidad sintomática, obesidad infantil, obesidad de la parte superior del cuerpo, obesidad alimentaria, obesidad hipogonadal, mastocitosis sistémica, obesidad simple, obesidad central), síndrome de resistencia a la insulina, Alzheimer, alteración de la conciencia, tal como coma, efectos secundarios y complicaciones debidas a la anestesia, alteración del sueño, problema de sueño, insomnio, sueño intermitente, mioclonos nocturnos, interrupción del sueño REM, desfase horario, síndrome de desfase horario, trastorno del sueño del trabajador alterno, trastorno del sueño, terror nocturno, depresión, depresión mayor, sonambulismo, enuresis, trastorno del sueño, Alzheimer vespertino, enfermedades asociadas al ritmo circadiano, fibromialgia, afección que surge de la disminución de la calidad del sueño, glotonería, trastorno obsesivo compulsivo de la alimentación, enfermedad relacionada con la obesidad, hipertensión, diabetes, concentración plasmática de insulina elevada y resistencia a la insulina, hiperlipidemia, hiperlipemia, cáncer endometrial, cáncer de mama, cáncer de próstata, cáncer colorrectal, cáncer, osteoartritis, apnea obstructiva del sueño, colelitiasis, cálculos biliares, cardiopatía, latido cardíaco anómalo, arritmia, infarto de miocardio, insuficiencia cardíaca congestiva, insuficiencia cardíaca, cardiopatía coronaria, trastorno cardiovascular, muerte súbita, enfermedad del ovario poliquístico, craneofaringioma, síndrome de Prader-Willi, síndrome de Froelich, deficiencia de hormona de crecimiento, estatura baja mutante normal, síndrome de Turner, niños que padecen leucemia linfoblástica aguda, síndrome X, anomalía de las hormonas reproductivas, disminución de la fertilidad, infertilidad, disminución de la función gonadal masculina, disfunción sexual y reproductiva, tal como hirsutismo masculino femenino, defectos fetales asociados a la obesidad en mujeres embarazadas, trastornos de la motilidad gastrointestinal, tales como reflujo gastroesofágico relacionado con la obesidad, síndrome de hipoventilación por obesidad (síndrome de Pickwick), enfermedades respiratorias, tales como disnea, inflamación, tal como inflamación sistémica del sistema vascular, arteriosclerosis, hipercolesterolemia, hiperuricemia, dolor lumbar, enfermedad de la vesícula biliar, gota, cáncer de riñón, riesgo de resultados secundarios a obesidad, tales como disminución del riesgo de hipertrofia ventricular izquierda, migraña, cefalea, dolor neuropático, enfermedad de Parkinson, psicosis, esquizofrenia, rubefacción, sudores nocturnos, enfermedades del sistema genital/urinario, enfermedades relacionadas con la función sexual o la fertilidad, trastorno distímico, trastorno bipolar, trastorno bipolar I, trastorno bipolar II, trastorno ciclotímico, trastorno de estrés agudo, agorafobia, trastorno de ansiedad generalizada, trastorno obsesivo, ataque de pánico, trastorno de pánico, trastorno de estrés postraumático, trastorno de ansiedad por separación, fobia social, trastorno de ansiedad, trastornos neurológicos y psiquiátricos agudos, tales como cirugía de derivación cardíaca y deficiencia cerebral postrasplante, accidente cerebrovascular, accidente cerebrovascular isquémico, isquemia cerebral, traumatismo de la médula espinal, traumatismo craneal, hipoxia perinatal, paro cardíaco, lesión nerviosa hipoglucémica, corea de Huntington, esclerosis lateral amiotrófica, esclerosis múltiple, daño ocular, retinopatía, deterioro cognitivo, espasmo muscular, temblor, epilepsia, trastornos asociados a espasticidad muscular, delirio, trastorno amnésico, deterioro cognitivo senil, trastorno esquizoafectivo, trastorno delirante, toxicomanía, discinesia, síndrome de fatiga crónica, fatiga, síndrome de parkinsonismo inducido por la medicación, síndrome de Gilles de la Tourette, corea, mioclonos, tic, síndrome de piernas inquietas, distonía, discinesia, trastorno por déficit de atención con hiperactividad (TDAH), trastorno conductual, incontinencia urinaria, síntomas de abstinencia, neuralgia del trigémino, pérdida de audición, acúfenos, daño nervioso, retinopatía, degeneración macular, vómitos, edema cerebral, dolor, dolor óseo, artralgia, dolor de muelas, cataplexia y lesión cerebral traumática (LCT).

Particularmente, el compuesto de la presente invención es útil como fármaco terapéutico o profiláctico para la narcolepsia, hipersomnia idiopática, hipersomnia, síndrome de apnea del sueño, síndrome de narcolepsia acompañado de síntomas similares a la narcolepsia, síndrome de hipersomnia acompañado de hipersomnia diurna (por ejemplo, enfermedad de Parkinson, síndrome de Guillain-Barré y síndrome de Kleine Levin), Alzheimer, obesidad, 5 síndrome de resistencia a la insulina, insuficiencia cardíaca, enfermedades relacionadas con la pérdida ósea, sepsis, alteración de la conciencia, tal como coma, efectos secundarios y complicaciones debidas a la anestesia, o como antagonista anestésico.

Aunque la dosis del compuesto de la presente invención varía en función del sujeto de administración, vía de administración, enfermedad objetivo, síntoma, por ejemplo, cuando el compuesto de la presente invención se 10 administra por vía oral o parenteral a un paciente adulto, su dosis es, por ejemplo, de aproximadamente 0,01 a 100 mg/kg de peso corporal por dosis, preferiblemente 0,1 a 50 mg/kg de peso corporal por dosis y más preferiblemente 0,5 a 20 mg/kg de peso corporal por dosis. Esta cantidad se administra de manera deseable en una a 3 porciones cada día.

El compuesto de la presente invención se puede usar en combinación con otros fármacos (en lo sucesivo se abreviarán como fármaco concomitante).

Combinando el compuesto de la presente invención y un fármaco concomitante, se puede lograr un efecto superior, por ejemplo,

(1) la dosis se puede reducir en comparación con la administración única del compuesto de la presente invención o un fármaco concomitante;

20 (2) el fármaco que se va a combinar con el compuesto de la presente invención se puede seleccionar según el estado de los pacientes (caso leve, caso grave);

(3) el periodo de tratamiento se puede prolongar seleccionando un fármaco concomitante que tenga una acción y mecanismo diferentes a los del compuesto de la presente invención;

25 (4) se puede diseñar un efecto terapéutico sostenido seleccionando un fármaco concomitante que tenga una acción y mecanismo diferentes a los del compuesto de la presente invención;

(5) se puede lograr un efecto sinérgico mediante una uso combinada del compuesto de la presente invención y un fármaco concomitante.

En la presente memoria descriptiva, el compuesto de la presente invención y un fármaco concomitante usado en combinación se denominan el "agente de combinación de la presente invención".

30 Cuando se usa el agente de combinación de la presente invención, el tiempo de administración del compuesto de la presente invención y el fármaco concomitante no está restringido, y el compuesto de la presente invención o una composición farmacéutica del mismo, o el fármaco concomitante o una composición farmacéutica del mismo, se puede administrar a un sujeto de administración simultáneamente, o se puede administrar en momentos diferentes. La dosis del fármaco concomitante se puede determinar según la dosis usada clínicamente, y se puede seleccionar de manera 35 apropiada en función de un sujeto de administración, vía de administración, enfermedad, combinación.

El modo de administración del agente de combinación de la presente invención y el fármaco concomitante no está particularmente limitado, y el compuesto de la presente invención y el fármaco concomitante solo necesitan ser combinados en la administración. Los ejemplos de dicho modo de administración incluyen los siguientes:

40 (1) administración de un único preparado obtenido procesando simultáneamente el compuesto de la presente invención y el fármaco concomitante, (2) administración simultánea de dos clases de preparados del compuesto de la presente invención y el fármaco concomitante, que se han producido independientemente, mediante la misma vía de administración, (3) administración de dos clases de preparados del compuesto de la presente invención y el fármaco concomitante, que se han producido independientemente, mediante la misma vía de administración de manera escalonada, (4) administración simultánea de dos clases de preparados del compuesto de la presente invención y el 45 fármaco concomitante, que se han producido independientemente, mediante diferentes vías de administración, (5) administración de dos clases de preparados del compuesto de la presente invención y el fármaco concomitante, que se han producido independientemente, mediante diferentes vías de administración de manera escalonada (por ejemplo, la administración en el orden del compuesto de la presente invención y el fármaco concomitante, o en el orden inverso).

La dosis del fármaco concomitante se puede determinar de manera apropiada sobre la base de la dosis empleada en situaciones clínicas. La relación de mezcla del compuesto de la presente invención y un fármaco concomitante se 50 puede determinar de manera apropiada en función del sujeto de administración, la vía de administración, la enfermedad objetivo, la combinación.

Por ejemplo, el contenido del compuesto de la presente invención en el agente de combinación de la presente invención difiere en función de la forma de un preparado, y normalmente de aproximadamente 0,01 a 55 aproximadamente 100 % en peso, preferiblemente de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 50 % en peso, más

preferiblemente de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 20 % en peso, sobre la base del preparado completo.

El contenido del fármaco concomitante en el agente de combinación de la presente invención difiere en función de la forma de un preparado, y normalmente de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 100 % en peso, preferiblemente de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 50 % en peso, más preferiblemente de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 20 % en peso, sobre la base del preparado completo.

El contenido de aditivos, tales como un portador, en el agente de combinación de la presente invención difiere en función de la forma de un preparado, y normalmente de aproximadamente 1 a aproximadamente 99,99 % en peso, preferiblemente de aproximadamente 10 a aproximadamente 90 % en peso, sobre la base del preparado.

Se pueden emplear contenidos similares incluso cuando el compuesto de la presente invención y un fármaco concomitante se formulan independientemente para producir preparados.

Los ejemplos del fármaco concomitante incluyen, pero no se limitan a, los siguientes. Un fármaco terapéutico para la narcolepsia (por ejemplo, metilfenidato, anfetamina, pemolina, fenelzina, protriptilina, oxibato de sodio, modafinilo, cafeína), fármaco antiobesidad (anfetamina, benzfetamina, bromocriptina, bupropión, dietilpropión, exenatida, fenfluramina, liotironina, liraglutida, mazindol, metanfetamina, octreotida, octreotida, orlistat, fendimetrazina, fendimetrazina, fenmetrazina, fentermina, Qnexa (marca registrada), fenilpropanolamina, pramlintida, propilhexedrina, leptina recombinante, sibutramina, topiramato, zimelidina, zonisamida, lorcaserina, metformina), inhibidor de la acetilcolinesterasa (por ejemplo, donepezilo, rivastigmina, galantamina, zanapezilo, idebenona, tacrina), agente antidemencia (por ejemplo, memantina), inhibidor de la producción, secreción, acumulación, agregación y/o deposición de proteína β amiloide, inhibidor de la β secretasa (por ejemplo, 6-(4-bifenilil)metoxi-2-[2-(N,N-dimetilamino)etil]tetralina, 6-(4-bifenilil)metoxi-2-(N,N-dimetilamino)metiltetralina, 6-(4-bifenilil)metoxi-2-(N,N-dipropilamino)metiltetralina, 2-(N,N-dimetilamino)metil-6-(4'-metoxibifenil-4-il)metoxitetralina, 6-(4-bifenilil)metoxi-2-[2-(N,N-dietilamino)etil]tetralina, 2-[2-(N,N-dimetilamino)etil]-6-(4'-metilbifenil-4-il)metoxitetralina, 2-[2-(N,N-dimetilamino)etil]-6-(4'-metoxibifenil-4-il)metoxitetralina, 6-(2',4'-dimetoxibifenil-4-il)metoxi-2-[2-(N,N-dimetilamino)etil]tetralina, 6-[4-(1,3-benzodioxol-5-il)fenil]metoxi-2-[2-(N,N-dimetilamino)etil]tetralina, 6-(3',4'-dimetoxibifenil-4-il)metoxi-2-[2-(N,N-dimetilamino)etil]tetralina, una forma ópticamente activa del mismo, una sal del mismo y un hidrato del mismo, OM99-2 (WO01/00663)), inhibidor de la γ secretasa, inhibidor de la agregación de proteína β amiloide (por ejemplo, PTI-00703, ALZHEMED (NC-531), PPI-368 (publicación nacional de solicitud de patente internacional n.º 11-514333), PPI-558 (publicación nacional de solicitud de patente internacional n.º 2001-500852), SKF-74652 (Biochem. J. (1999), 340(1), 283-289)), vacuna β amiloide, enzima degradadora de β amiloide, potenciador de la función cerebral (por ejemplo, aniracetam, nicergolina), fármaco terapéutico para la enfermedad de Parkinson [(por ejemplo, agonista del receptor de dopamina (por ejemplo, L-DOPA, bromocriptina, pergolida, talipexol, pramipexol, cabergolina, amantadina), inhibidor de la enzima monoaminoxidasa (MAO) (por ejemplo, deprenilo, selegilina, remacemida, riluzol), agente anticolinérgico (por ejemplo, trihexifenidilo, biperideno), inhibidor de COMT (por ejemplo, entacapona)], fármaco terapéutico para la esclerosis lateral amiotrófica (por ejemplo, riluzol, factor neurotrófico), fármaco terapéutico para la conducta anómala que acompaña al progreso de la demencia, deambulación (por ejemplo, sedante, fármaco ansiolítico), inhibidor de la apoptosis (por ejemplo, CPI-1189, IDN-6556, CEP-1347), promotor de la regeneración y diferenciación neuronal • (por ejemplo, leteprinim, xaliprodeno; SR-57746-A), SB-216763, Y-128, VX-853, prosaptida, 5,6-dimetoxi-2-[2,2,4,6,7-pentametil-3-(4-metilfenil)-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il]isoindolina, 5,6-dimetoxi-2-[3-(4-isopropilfenil)-2,2,4,6,7-pentametil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il]isoindolina, 6-[3-(4-isopropilfenil)-2,2,4,6,7-pentametil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il]-6,7-dihidro-5H-[1,3]dioxolo[4,5-f]isoindol y una forma ópticamente activa, sal o hidrato del mismo), agentes antiinflamatorios no esteroideos (meloxicam, tenoxicam, indometacina, ibuprofeno, celecoxib, rofecoxib, aspirina, indometacina), fármaco esteroideo (dexametasona, hexestrol, acetato de cortisona), fármaco antirreumático modificador de la enfermedad (FAME), fármaco anticitocinas (por ejemplo, inhibidor del TNF, inhibidor de la MAP cinasa), agente terapéutico para la incontinencia, micción frecuente (por ejemplo, clorhidrato de flavoxato, clorhidrato de oxibutinina, clorhidrato de propiverina), inhibidor de fosfodiesterasas (por ejemplo, (citrato de) sildenafil), agonista de la dopamina (por ejemplo, apomorfina), fármacos antiarrítmicos (por ejemplo, mexiletina), hormona sexual o un derivado de la misma (por ejemplo, progesterona, estradiol, benzoato de estradiol), agente terapéutico para la osteoporosis (por ejemplo, alfacalcidol, calcitriol, elcatonina, calcitonina de salmón, estríol, ipriflavona, pamidronato disódico, alendronato de sodio hidratado, incadronato disódico), hormona paratiroidea (PTH), antagonistas de los receptores de calcio, fármaco terapéutico para el insomnio (por ejemplo, medicamento benzodiazepínico, medicamento no benzodiazepínico, agonista de la melatonina, antagonistas de los receptores de orexina), fármaco terapéutico para la esquizofrenia (por ejemplo, agentes antipsicóticos típicos, tales como haloperidol; agentes antipsicóticos atípicos, tales como clozapina, olanzapina, risperidona, aripiprazol; medicamento que actúa sobre el receptor de glutamato metabotrópico o el receptor de glutamato de tipo conjugado a canal iónico; inhibidor de fosfodiesterasas), medicamento benzodiazepínico (clordiazepóxido, diazepam, clorazepato de potasio, lorazepam, clonazepam, alprazolam), inhibidor de los canales de calcio de tipo L (pregabalina), antidepresivos tricíclicos o tetracíclicos (clorhidrato de imipramina, clorhidrato de amitriptilina, clorhidrato de desipramina, clorhidrato de clomipramina), inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina (maleato de fluvoxamina, clorhidrato de fluoxetina, bromhidrato de citalopram, clorhidrato de sertralina, clorhidrato de paroxetina, oxalato de escitalopram), inhibidor de la recaptación de serotonina y noradrenalina (clorhidrato de venlafaxina, clorhidrato de duloxetina, clorhidrato de desvenlafaxina), inhibidor de la recaptación de noradrenalina (mesilato de reboxetina), mirtazapina, clorhidrato de trazodona, clorhidrato de nefazodona, clorhidrato de bupropión, maleato de setiptilina, agonista de 5-HT_{1A}, (clorhidrato de buspirona, citrato de tandospirona, clorhidrato

de osemozotán), antagonista de 5-HT_{2A}, agonista inverso de 5-HT_{2A}, antagonista de 5-HT₃ (ciamemazina), betabloqueante no selectivo (clorhidrato de propranolol, clorhidrato de oxprenolol), antagonista de la histamina H₁ (clorhidrato de hidroxizina), antagonista del CRF, otro fármaco ansiolítico (meprobamato), antagonista de la taquicinina (MK-869, saredutant), medicamento que actúa sobre el receptor metabotrópico de glutamato, antagonista de CCK, antagonista de la β3 adrenalina (clorhidrato de amibegrón), inhibidor de GAT-1 (clorhidrato de tiagabina), inhibidor de los canales de calcio de tipo N, inhibidor de la anhidrasa carbónica II, agonista del resto de glicina del NMDA, antagonista del NMDA (memantina), agonista del receptor de benzodiazepinas periférico, antagonista de la vasopresina, antagonista de la vasopresina V1b, antagonista de la vasopresina V1a, inhibidor de fosfodiesterasas, antagonista opioide, agonista opioide, uridina, agonista del receptor de ácido nicotínico, hormona tiroidea (T3, T4), TSH, TRH, inhibidor de la MAO (sulfato de fenelzina, sulfato de tranilcipromina, moclobemida), inhibidor de la COMT (entacapona), fármaco terapéutico para el trastorno bipolar (carbonato de litio, valproato de sodio, lamotrigina, riluzol, felbamato), antagonista cannabinoide CB1 (rimonabant), inhibidor de la FAAH, inhibidor de los canales de sodio, fármaco anti-TDAH (clorhidrato de metilfenidato, clorhidrato de metanfetamina), fármaco terapéutico para el alcoholismo, fármaco terapéutico para el autismo, fármaco terapéutico para el síndrome de fatiga crónica, fármaco terapéutico para el espasmo, fármaco terapéutico para el síndrome de fibromialgia, fármaco terapéutico para la cefalea, fármaco terapéutico para dejar de fumar, fármaco terapéutico para la miastenia grave, fármaco terapéutico para el infarto cerebral, fármaco terapéutico para la manía, fármaco terapéutico para la hipersomnia, fármaco terapéutico para el dolor, fármaco terapéutico para la distimia, fármaco terapéutico para la ataxia autónoma, fármaco terapéutico para la disfunción sexual masculina y femenina, fármaco terapéutico para la migraña, fármaco terapéutico para el jugador patológico, fármaco terapéutico para el síndrome de las piernas inquietas, fármaco terapéutico para la toxicomanía, fármaco terapéutico para el síndrome alcohólico, fármaco terapéutico para el síndrome del intestino irritable, fármaco terapéutico para la ELA (riluzol, factor neurotrófico), fármaco terapéutico para la anomalía lipídica, tal como fármaco hipocolesterolemizante (serie de estatinas (pravastatina sódica, atorvastatina, simvastatina, rosuvastatina), fibrato (clofibrato), inhibidor de la escualeno sintetasa), fármaco terapéutico para la conducta anómala o supresor de la dromomanía debida a demencia (sedantes, fármaco ansiolítico), fármaco antiobesidad, fármaco terapéutico para la diabetes, agente terapéutico para complicaciones diabéticas, fármaco terapéutico para la hipertensión, fármaco terapéutico para la hipotensión, diurético, agente quimioterápico, agente inmunoterápico, agente antitrombótico, agente antineoplásico.

Se pueden usar dos o más clases del fármaco concomitante mencionado anteriormente en una mezcla en una relación apropiada.

Cuando el compuesto de la presente invención se aplica a cada una de las enfermedades mencionadas anteriormente, también se puede usar en combinación con fármacos biológicos (por ejemplo, fármaco de tipo anticuerpo, ácido nucleico o derivado de ácido nucleico, fármaco de tipo aptámero, preparado vacunal), o se puede combinar con un método de genoterapia y aplicar como una politerapia, o también se puede usar en combinación con un tratamiento en el campo psiquiátrico sin usar fármacos.

Los ejemplos del anticuerpo y el preparado vacunal incluyen preparado vacunal contra la angiotensina II, preparado vacunal contra la CETP, anticuerpo contra la CETP, anticuerpo contra el TNFα y otras citocinas, preparado vacunal de β amiloide, vacuna para la diabetes de tipo 1 (por ejemplo, DIAPEP-277 de Peptor), anticuerpo anti-VIH y preparado vacunal contra el VIH, así como anticuerpos o preparados vacunales contra citocinas, enzimas de tipo renina-angiotensina y productos de las mismas, anticuerpos o preparados vacunales contra enzimas o proteínas implicadas en el metabolismo lipídico sanguíneo, anticuerpos o vacunas relacionados con enzimas y proteínas implicadas en el sistema de la coagulación sanguínea o la fibrinólisis, anticuerpos o preparados vacunales contra proteínas implicadas en el metabolismo de los glúcidos y la resistencia a la insulina. Además, se puede usar en combinación con fármacos biológicos relacionados con factores de crecimiento tales como GH, IGF.

Los ejemplos del método de genoterapia incluyen un método de tratamiento que usa un gen relacionado con una citocina, enzima de tipo renina-angiotensina y un producto de la misma, proteína G, receptor conjugado a proteína G y enzima fosforilante del mismo, un método de tratamiento que usa un señuelo de ADN, tal como un señuelo de NFκB, un método de tratamiento que usa un antisentido, un método de tratamiento que usa un gen relacionado con una enzima o proteína implicada en el metabolismo lipídico sanguíneo (por ejemplo, un gen relacionado con el metabolismo, excreción y absorción de colesterol, triglicéridos, colesterol HDL o fosfolípidos en la sangre), un método de tratamiento que usa un gen relacionado con una enzima o proteína implicada en la terapia de angiogénesis para la obstrucción vascular periférica (por ejemplo, factores de crecimiento tales como HGF, VEGF), un método de tratamiento que usa un gen relacionado con una proteína implicada en el metabolismo de la glucosa y la resistencia a la insulina, un antisentido contra citocinas tales como el TNF.

Los ejemplos del método de tratamiento en el campo psiquiátrico sin usar fármacos incluyen la terapia electroconvulsiva modificada, la terapia de estimulación cerebral profunda, la terapia de estimulación magnética transcraneal repetitiva, la psicoterapia, que incluye la terapia cognitiva conductual.

También se puede usar en combinación con diversos métodos de regeneración de órganos, tales como regeneración cardíaca, regeneración renal, regeneración pancreática, revascularización, terapia de trasplante de células usando células de la médula ósea (célula mononuclear derivada de la médula ósea, célula madre mielogénica), u órganos artificiales usando ingeniería de tejidos (por ejemplo, vaso sanguíneo artificial, lámina de cardiomiocitos).

El compuesto de la presente invención se puede administrar por vía oral, parenteral (por ejemplo, inyección o infusión intramuscular, intraperitoneal, intravenosa, intraarterial, intraventricular, intracisternal; inyección subcutánea; o implante), y por vía tópica, tal como aerosol de inhalación, administración intratraqueal, nasal, vaginal, rectal, sublingual, subdérmica, transdérmica y por instilación ocular, en una forma farmacéutica unitaria adecuada que contenga un portador, adyuvante y vehículo atóxico convencional farmacéuticamente aceptable adecuado para cada vía de administración. Además del tratamiento de animales de sangre caliente, tales como ratón, rata, caballo, bovino, oveja, perro, gato, mono, el compuesto de la presente invención es eficaz para uso en humanos.

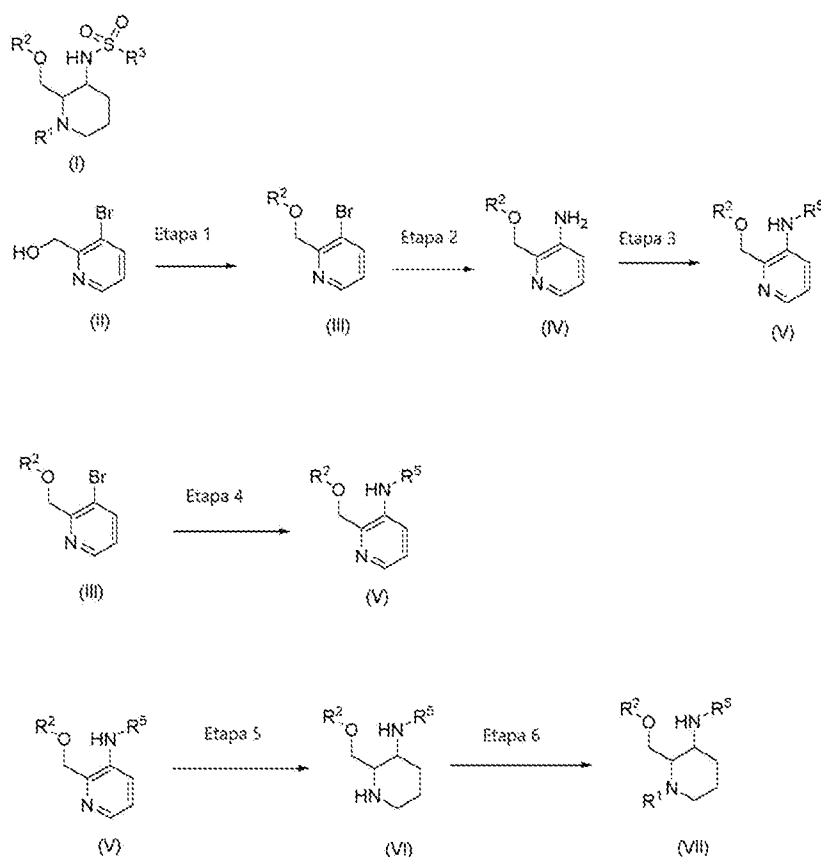
Una composición farmacéutica para la administración del compuesto de la presente invención se puede proporcionar convenientemente en una forma farmacéutica unitaria y se puede preparar mediante cualquiera de los métodos bien conocidos en el campo farmacéutico. Todos los métodos incluyen una etapa de mezclar el ingrediente activo y uno o más portadores que constituyen los componentes auxiliares. Generalmente, una composición farmacéutica se prepara combinando uniforme y completamente el ingrediente activo con portador líquido, portador sólido finamente dividido o ambos, y a continuación se moldea el producto para producir una forma farmacéutica deseable según sea necesario. En una composición farmacéutica, el compuesto activo de interés se incluye en una cantidad suficiente para producir un efecto deseado sobre el proceso o estado de una enfermedad. Como se emplea en la presente memoria, el término "composición" está destinado a abarcar un producto que comprende cantidades especificadas de ingredientes especificados y todos los productos obtenidos, directa o indirectamente, a partir de la combinación de las cantidades especificadas de los ingredientes especificados.

Una composición farmacéutica para uso oral se puede preparar según cualquier método conocido en el campo relativo a la fabricación de composiciones farmacéuticas, y dicha composición puede contener uno o más agentes seleccionados del grupo que consiste en edulcorante, sabor, colorante y conservante para proporcionar un preparado que tenga alta calidad farmacéutica y buen sabor. Un comprimido contiene un ingrediente activo en combinación con un excipiente atóxico farmacéuticamente aceptable adecuado para la fabricación de comprimidos. Estos excipientes pueden ser, por ejemplo, diluyentes inertes, tales como carbonato de calcio o de sodio, lactosa, fosfato de calcio, fosfato de sodio; agente de granulación y desintegrante, tal como almidón de maíz o ácido algínico; aglutinante, tal como almidón, gelatina, acacia; y lubricante, tal como estearato de magnesio, ácido esteárico, talco. Los comprimidos pueden no estar recubiertos o estar recubiertos mediante una técnica conocida para retardar la desintegración y absorción en el tracto gastrointestinal, proporcionando de ese modo una acción sostenida durante un periodo de tiempo más largo. Una composición para uso oral también se puede proporcionar como una cápsula de gelatina dura en donde el ingrediente activo está mezclado con un diluyente sólido inerte, tal como carbonato de calcio, fosfato de calcio y caolín, o como una cápsula de gelatina blanda en donde el ingrediente activo está mezclado con agua o un medio de aceite, tal como aceite de cacahuete, parafina líquida y aceite de oliva. Una suspensión acuosa contiene un material activo en combinación con excipientes adecuados para la fabricación de una suspensión acuosa. Una suspensión oleosa se puede formular suspendiendo el ingrediente activo en un aceite adecuado. También se puede aceptar una emulsión de aceite en agua. Los polvos y gránulos dispersables adecuados para la preparación de una suspensión acuosa mediante la adición de agua proporcionan un ingrediente activo en combinación con un agente dispersante o humectante, agente de suspensión y uno o más conservantes. La composición farmacéutica del presente compuesto puede estar en forma de una suspensión acuosa u oleosa inyectable estéril. El compuesto de la presente invención también se puede administrar en forma de un supositorio para administración rectal. Para uso tópica, se puede emplear crema, pomada, gelatina, solución, suspensión que contenga el compuesto de la presente invención. El compuesto de la presente invención también se puede formular para la administración por inhalación. El compuesto de la presente invención también se puede administrar mediante un parche transdérmico según un método conocido en este campo.

Aunque se consideran diversos métodos de producción del compuesto (II) de la presente invención o una sal del mismo (en lo sucesivo denominado simplemente compuesto (II)), un ejemplo representativo del mismo se muestra en el esquema 1 siguiente. En la explicación del método de producción siguiente, un compuesto y un producto de reacción del mismo que serán los materiales de partida pueden formar una sal que no influye negativamente en la reacción.

El compuesto (II) se produce, por ejemplo, mediante el método que se muestra en el esquema 1 siguiente.

(Esquema 1)



en donde R^5 es un grupo carbonilo o un grupo sulfonilo sustituido por R^3 , y otros símbolos son como se han definido anteriormente.

- 5 Como compuesto (II) que será un material de partida, por ejemplo, se puede usar un compuesto comercializado, un compuesto conocido por sí mismo o un compuesto producido mediante un método análogo al método de producción del mismo (por ejemplo, Organic Letters 2008, V10(13), 2701-2704).

La etapa 1 se puede realizar mediante un método conocido por sí mismo o un método análogo al mismo. Por ejemplo, se puede usar una reacción de alquilación (por ejemplo, SR Sandler y W. Karo, Organic Functional Group Preparations I, 2.ª edición, Academic Press, 1983, Capítulo 13)).

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

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

- 15 Como base, se usan bases orgánicas (por ejemplo, trietilamina, piridina, dietilisopropilamina, metóxido de sodio, etóxido de sodio), bases inorgánicas (por ejemplo, hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, carbonato de sodio, carbonato de potasio, hidrogenocarbonato de sodio, hidrogenocarbonato de potasio, carbonato de cesio, hidruro de sodio, sodio metálico). La cantidad de la base que se va a usar es generalmente de 1 a 10 moles, preferiblemente de 1 a 3 moles, por 1 mol de compuesto (IV). En lo que respecta al tipo de base, es preferible una base orgánica, y la trietilamina, piridina, dietilisopropilamina, particularmente, la piridina, son preferibles.

Esta reacción se puede realizar de manera ventajosa en un disolvente. Como disolvente, se usan hidrocarburos (por ejemplo, pentano, hexano, ciclohexano, benceno, tolueno), éteres (por ejemplo, dietil éter, tetrahydrofurano, dioxano), amidas (por ejemplo, N,N-dimetilformamida, triamida del ácido hexametilfosfórico), hidrocarburos halogenados (por ejemplo, diclorometano, cloroformo), sulfóxidos (por ejemplo, dimetilsulfóxido), ureas (por ejemplo, 1,3-dimetil-3,4,5,6-tetrahydro-2(1H)-pirimidina). Cuando la base orgánica mencionada anteriormente es un líquido (por ejemplo, trietilamina, piridina, dietilisopropilamina), también se puede usar como disolvente. Estos disolventes se pueden usar solos, o se pueden mezclar dos o más tipos de los mismos en una relación adecuada y usar. La cantidad del disolvente que se va a usar es generalmente de 1 a 100 ml, preferiblemente 5 a 20 ml, por 1 g de compuesto (IV). La temperatura

de reacción es generalmente de $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ al punto de ebullición del disolvente que se va a usar para la reacción, preferiblemente de $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ a $60\text{ }^{\circ}\text{C}$. Aunque el tiempo de reacción varía en función de la clase y cantidad de base que se va a usar, es de 10 minutos a 3 días, preferiblemente 1 h a 24 h.

5 La etapa 4 se puede realizar según, por ejemplo, un método conocido por sí mismo (por ejemplo, Organic Letters 2011, V13(10), 2564-2567).

La etapa 5 se puede realizar según, por ejemplo, un método conocido por sí mismo (por ejemplo, WO 2011/19541 A1).

La etapa 6 se puede realizar según un método conocido por sí mismo (por ejemplo, SR Sandler y W. Karo, Organic Functional Group Preparations II, 2.^a edición, Academic Press, 1989, Capítulo 6).

10 En el compuesto (VII) obtenido de ese modo, también se puede convertir un grupo funcional intramolecular en un grupo funcional objetivo mediante una combinación de reacciones químicas conocidas por sí mismas. Los ejemplos de la reacción química incluyen reacción de oxidación, reacción de reducción, reacción de alquilación, reacción de acilación, reacción de ureación, reacción de hidrólisis, reacción de aminación, reacción de esterificación, reacción de acoplamiento de arilo, reacción de desprotección.

15 En el método de producción mencionado anteriormente, cuando un compuesto de partida tiene un grupo amino, un grupo carboxilo, un grupo hidroxilo, un grupo carbonilo o un grupo mercapto como sustituyente, se puede introducir en estos grupos un grupo protector generalmente usado en la química peptídica, y el compuesto objetivo se puede obtener eliminando el grupo protector, según sea necesario, después de la reacción.

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

25 Los ejemplos del grupo protector de carboxilo incluyen grupo alquilo C_{1-6} , grupo aralquilo C_{7-10} (por ejemplo, bencilo), grupo fenilo, grupo tritilo, grupo sililo sustituido (por ejemplo, trimetilsililo, trietilsililo, dimetilfenilsililo, terc-butildimetilsililo, terc-butildietilsililo), grupo alqueno C_{2-6} (por ejemplo, 1-alilo). Estos grupos pueden estar sustituidos por 1 a 3 sustituyentes seleccionados de entre un átomo de halógeno, un grupo alcoxi C_{1-6} y un grupo nitrilo.

30 Los ejemplos del grupo protector de hidroxilo incluyen grupo alquilo C_{1-6} , grupo fenilo, grupo tritilo, grupo aralquilo C_{7-10} (por ejemplo, bencilo), grupo formilo, grupo alquil C_{1-6} -carbonilo, grupo benzoílo, grupo aralquil C_{7-10} -carbonilo (por ejemplo, bencilcarbonilo), grupo 2-tetrahidropirano, grupo 2-tetrahidrofuranilo, grupo sililo sustituido (por ejemplo, trimetilsililo, trietilsililo, dimetilfenilsililo, terc-butildimetilsililo, terc-butildietilsililo), grupo alqueno C_{2-6} (por ejemplo, 1-alilo). Estos grupos pueden estar sustituidos por 1 a 3 sustituyentes seleccionados de entre un átomo de halógeno, un grupo alquilo C_{1-6} , un grupo alcoxi C_{1-6} y un grupo nitrilo.

35 Los ejemplos del grupo protector de carbonilo incluyen acetal cíclico (por ejemplo, 1,3-dioxano), acetal no cíclico (por ejemplo, dialquilacetal C_{1-6}).

40 Los ejemplos del grupo protector de mercapto incluyen grupo alquilo C_{1-6} , grupo fenilo, grupo tritilo, grupo aralquilo C_{7-10} (por ejemplo, bencilo), grupo alquil C_{1-6} -carbonilo, grupo benzoílo, grupo aralquil C_{7-10} -carbonilo (por ejemplo, bencilcarbonilo), grupo alcoxi C_{1-6} -carbonilo, grupo ariloxi C_{6-14} -carbonilo (por ejemplo, feniloxycarbonilo), grupo aralquiloxi C_{7-14} -carbonilo (por ejemplo, benciloxycarbonilo, 9-fluorenilmetoxycarbonilo), grupo 2-tetrahidropirano, grupo alquilamino C_{1-6} -carbonilo (por ejemplo, metilaminocarbonilo, etilaminocarbonilo). Estos grupos pueden estar sustituidos por 1 a 3 sustituyentes seleccionados de entre un átomo de halógeno, un grupo alquilo C_{1-6} , un grupo alcoxi C_{1-6} y un grupo nitrilo.

45 Los grupos protectores mencionados anteriormente se pueden eliminar mediante una reacción de desprotección conocida por sí misma.

El compuesto (II) obtenido mediante el método de producción mencionado anteriormente se puede aislar y purificar mediante un medio conocido, tal como extracción con disolventes, conversión en líquidos, transferencia de fases, cristalización, recristalización, cromatografía.

50 Cuando el compuesto (II) contiene isómero óptico, estereoisómero, regioisómero y rotámero, estos compuestos también están incluidos en el compuesto (II), y cada uno se puede obtener como un único producto mediante un método de síntesis o un método de separación conocidos por sí mismos. Por ejemplo, cuando existe un isómero óptico en el compuesto (II), un isómero óptico resuelto a partir del compuesto también está abarcado en el compuesto (II).

Aquí, un isómero óptico se puede producir mediante un método conocido por sí mismo.

El compuesto (II) puede ser un cristal.

Un cristal de compuesto (II) (en lo sucesivo a veces abreviado como el cristal de la presente invención) se puede producir cristalizando compuesto (II), aplicando un método de cristalización conocido por sí mismo.

- 5 El cristal de la presente invención es superior en cuanto a las propiedades fisicoquímicas (por ejemplo, punto de fusión, solubilidad, estabilidad) y las propiedades biológicas (por ejemplo, farmacocinética (absorbibilidad, distribución, metabolismo, excreción), expresión de eficacia), y es extremadamente útil como medicamento.

[Ejemplo]

- 10 La presente invención se explica en detalle a continuación haciendo referencia a ejemplos, ejemplos experimentales y ejemplos de formulación. No obstante, los ejemplos no limitan la presente invención, y la presente invención se puede modificar dentro del alcance de la presente invención. Los compuestos de los Ejemplos 80, 82, 103, 104 y 353-372 se proporcionan a efectos de referencia.

En los ejemplos siguientes, el término "temperatura ambiente" es generalmente de aproximadamente 10 °C a aproximadamente 35 °C. La relación para un disolvente mixto es, a menos que se especifique de otro modo, una relación de mezcla en volumen, y % significa % en peso, a menos que se especifique de otro modo.

- 15 En los ejemplos, la elución mediante cromatografía en columna se realizó bajo observación mediante CCF (cromatografía en capa fina), a menos que se especifique de otro modo. En la observación mediante CCF se usó como placa de CCF 60 F₂₅₄ fabricada por Merck, el disolvente usado como disolvente de elución en la cromatografía en columna se usó como eluyente, y se usó un detector UV para la detección. En la cromatografía en columna de gel de sílice, la indicación de NH significa la uso de gel de sílice unido a aminopropilsilano y la indicación de Diol significa la uso de gel de sílice unido a 3-(2,3-dihidroxipropoxi)propilsilano. En la CLAR (cromatografía líquida de alta resolución) preparativa, la indicación de C18 significa la uso de gel de sílice unido a octadecilo. La relación de disolventes de elución es, a menos que se especifique de otro modo, una relación de mezcla en volumen.
- 20

En los ejemplos siguientes, se usan las abreviaturas siguientes.

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

La RMN ¹H (resonancia magnética nuclear de protón) se midió mediante RMN de transformada de Fourier. Para el análisis de RMN ¹H se usó el programa informático ACD/SpecManager (nombre comercial). A veces no se describen los picos muy moderados de protones del grupo hidroxilo, grupo amino.

- 30 El espectro de masas (EM) se midió mediante CL/EM (espectrómetro de masas acoplado a cromatógrafo líquido). Como método de ionización se usó el método ESI (ionización por electrospray) o el método APCI (ionización química a presión atmosférica). Los datos indican los encontrados. Aunque generalmente se observa un pico de ion molecular, a veces se observa un ion fragmento. En el caso de una sal, generalmente se observa un pico de ion molecular o un pico de ion fragmento de forma libre. En los ejemplos, los picos mediante difracción de rayos X de polvo significan picos medidos a temperatura ambiente usando Ultima IV (Rigaku Corporation, Japón), que usa radiación Cu K α como fuente de radiación. Las condiciones de medición son las siguientes.
- 35

Presión eléctrica/Corriente eléctrica: 40 kV/50 mA

Velocidad de barrido: 6 grados/min

Intervalo de barrido de 2 theta: 2-35 grados

- 40 En los ejemplos, la cristalinidad mediante difracción de rayos X de polvo se calculó mediante el método de Hermans.

Ejemplo 1

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

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

- 45 A una suspensión de hidruro de sodio al 60 % (7,00 g) en THF (80 ml) se añadió cis-4-isopropilciclohexanol (19,91 g) a temperatura ambiente. Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante la noche, se añadió 3-bromo-2-(bromometil)piridina (17,56 g) a la mezcla de reacción y se agitó la mezcla durante la noche a temperatura ambiente. Se añadió solución acuosa saturada de cloruro de amonio a la mezcla y se extrajo la mezcla con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y se evaporó el disolvente a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice NH (acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto del título (17,30 g). EM, encontrado: 312,2; 314,2.
- 50

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

- 5 Se agitó una mezcla de 3-bromo-2-(((cis-4-isopropilciclohexil)oxi)metil)piridina (3,0 g), metanosulfonamida (1,097 g), di-
terc-butil(2',4',6'-triisopropilbifenil-2-il)fosfina (0,408 g), tris(dibencilidenoacetona)dipaladio (0) (0,440 g), carbonato de
cesio (4,70 g) y THF (40 ml) con calentamiento bajo radiación de microondas a 120 °C durante 20 min. Se filtró la mezcla
de reacción a través de celita y se extrajo el filtrado con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera
saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y se evaporó el disolvente a presión reducida. El residuo se purificó
mediante cromatografía en gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto del título (2,310 g).

EM, encontrado: 327,3.

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

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

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

Ejemplo 2

- 20 **(2R,3S)-N-etil-2-(((cis-4-isopropilciclohexil)oxi)metil)-3-((metilsulfonyl)amino)piperidina-1-carboxamida**

- A una solución de ácido (2S,3S)-2,3-bis((4-metilbenzoil)oxi)succínico (579 mg) en etanol (4 ml) se añadió una solución
de N-(cis-2-(((cis-4-isopropilciclohexil)oxi)metil)piperidin-3-il)metanosulfonamida (498 mg) en etanol (4 ml) a
temperatura ambiente y se dejó reposar la solución durante la noche. El sólido resultante se recogió mediante filtración y
se lavó con acetonitrilo para dar un sólido (270 mg). A una solución del sólido obtenido (100 mg) y trietilamina (0,078 ml)
25 en THF (2 ml) se añadió isocianato de etilo (14,83 mg) a 0 °C y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante la
noche. Se añadió agua a la mezcla de reacción y se extrajo la mezcla con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con
salmuera saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y se evaporó el disolvente a presión reducida. El residuo se
purificó mediante cromatografía en gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto del título (54 mg).

- 30 RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 0,86 (6H, d, J = 6,8 Hz); 1,20-1,25 (1H, m); 1,34-1,53 (5H, m); 1,56-1,71 (8H, m); 1,71-
1,81 (1H, m); 1,89 (2H, d, J = 13,4 Hz); 2,82 (1H, td, J = 12,7; 2,7 Hz); 3,00 (3H, s); 3,25 (2H, qd, J = 7,2; 5,4 Hz); 3,48-
3,61 (3H, m); 3,66-3,79 (1H, m); 3,87 (1H, dd, J = 9,3; 7,8 Hz); 4,44-4,56 (1H, m); 4,66 (1H, t, J = 4,9 Hz); 5,73 (1H, d,
J = 7,7 Hz).

Ejemplo 3

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

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

- A una solución de cis-4-fenilciclohexanol (50,8 g) en THF (300 ml) se añadió hidruro de sodio al 60 % (17,29 g) a 0 °C
y se agitó la mezcla durante 30 min. Se añadió 3-bromo-2-(bromometil)piridina (72,3 g) a la mezcla de reacción y se
agitó la mezcla a temperatura ambiente durante la noche. Se añadió solución acuosa saturada de cloruro de amonio
y se extrajo la mezcla con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de
40 magnesio anhidro, y se evaporó el disolvente mediante destilación a presión reducida. El residuo se purificó mediante
cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto del título (84,43 g).

EM, encontrado: 346,0; 348,0.

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

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

EM, encontrado: 361,2.

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

- Se agitó una mezcla de N-((2-(((cis-4-fenilciclohexil)oxi)metil)piperidin-3-il)metanosulfonamida (6,48 g), rodio/carbono al 5 % (7,40 g) y solución de etanol/ácido acético (9:1) (222,22 ml) en una atmósfera de hidrógeno durante 23,5 h. Se filtró la mezcla de reacción a través de celita y se evaporó el disolvente a presión reducida. El residuo se diluyó con acetato de etilo, se lavó sucesivamente con solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio y salmuera saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y se evaporó el disolvente a presión reducida. A una solución del residuo obtenido (6,80 g) en acetato de etilo (48 ml) se añadió una solución de ácido (+)-mandélico (2,82 g) en acetato de etilo (20 ml) a 60 °C y se agitó la mezcla a la misma temperatura durante 1 hora. Se añadió cristal simiente a la mezcla de reacción a 50 °C, se enfrió gradualmente la mezcla hasta temperatura ambiente y se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La sal se recogió mediante filtración y se lavó con un disolvente mixto de acetato de etilo/IPE (2:3). El sólido se recrystalizó desde un disolvente mixto de acetato de etilo/acetonitrilo (1:1). El cristal obtenido se disolvió en acetato de etilo-solución acuosa de carbonato de potasio al 10 %, y se extrajo la mezcla con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y se evaporó el disolvente a presión reducida para dar el compuesto del título (1,09 g).

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

Ejemplo 4

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

Se agitó una mezcla de reacción de N-((2R,3S)-2-(((cis-4-fenilciclohexil)oxi)metil)piperidin-3-il)metanosulfonamida (220 mg), piridina (4 ml) y anhídrido acético (1 ml) a temperatura ambiente durante la noche. Se concentró la mezcla de reacción a presión reducida, y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice NH (acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto del título (249 mg).

- 25 RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 1,48-2,65 (15H, m); 2,94-3,16 (4H, m); 3,43-5,20 (7H, m); 5,31-6,22 (1H, m); 7,13-7,36 (5H, m).

Ejemplo 5

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

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

- 35 RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 1,48-1,58 (2H, m); 1,59-1,67 (2H, m); 1,68-1,89 (6H, m); 2,01-2,12 (3H, m); 2,47-2,61 (1H, m); 2,73-2,88 (1H, m); 2,99 (3H, s); 3,53-3,63 (2H, m); 3,64-3,69 (1H, m); 3,70-3,77 (3H, m); 4,00-4,10 (1H, m); 4,48-4,73 (1H, m); 6,00 (1H, brs); 7,14-7,26 (3H, m); 7,27-7,35 (2H, m).

Ejemplo 5A

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

- 40 A una solución de N-((2R,3S)-2-(((cis-4-fenilciclohexil)oxi)metil)piperidin-3-il)metanosulfonamida (1,09 g) en THF (25 ml) se añadió cloroformiato de metilo (337 mg) y trietilamina (0,622 ml) a temperatura ambiente y se agitó la mezcla durante el fin de semana. Se añadió solución acuosa saturada de cloruro de amonio y se extrajo la mezcla con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y se evaporó el disolvente a presión reducida. El residuo se disolvió en etanol caliente (3 ml) y se agitó la solución a temperatura ambiente durante 10 minutos. Después de que los cristales comenzaran a precipitar, se añadió agua (3 ml) a la solución y a continuación se agitó durante la noche. Los cristales se recogieron mediante filtración para dar cristales del compuesto del título (1,023 g).

Los patrones de difracción de rayos X de polvo de los cristales obtenidos se generaron usando Ultima IV con radiación Cu Kα.

- 50 El cristal obtenido presentó un patrón de difracción de rayos X de polvo que tenía picos característicos en el ángulo de difracción (2θ) de 8,8°; 11,0°; 13,4°; 15,3°; 17,6°; 19,2°; 20,4° y 23,4°.

Ejemplo 6

Acetato de N-(cis-2-(((cis-4-(3,5-difluorofenil)ciclohexil)oxi)metil)piperidin-3-il)metanosulfonamida**A) 3-bromo-2-(((cis-4-(3,5-difluorofenil)ciclohexil)oxi)metil)piridina**

- Se enfrió una solución de cis-4-(3,5-difluorofenil)ciclohexanol (1,91 g) en THF (40 ml) hasta 0 °C, se añadió hidruro de sodio al 60 % (0,720 g) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente en una atmósfera seca, usando un tubo de cloruro de calcio, durante 2 h. Se añadió 3-bromo-2-(bromometil)piridina (2,416 g) a la mezcla de reacción y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 30 min y a 70 °C durante 3 h. Se añadió agua a la mezcla a temperatura ambiente y se extrajo la mezcla con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y se evaporó el disolvente a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto del título (3,33 g).

EM, encontrado: 382,0; 384,0.

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

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

- EM, encontrado: 397,2.

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

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

EM, encontrado: 403,2.

Ejemplo 7

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

- Se disolvió acetato de N-(cis-2-(((cis-4-(3,5-difluorofenil)ciclohexil)oxi)metil)piperidin-3-il)metanosulfonamida (1,15 g) en acetato de etilo y se basificó la mezcla con solución acuosa de hidróxido de sodio 1 mol/l. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y se evaporó el disolvente a presión reducida. A partir del residuo (0,976 g) se separaron 295,5 mg mediante CLAR (columna: CHIRALPAK AD (LF001), 50 mm de DI x 500 mm de L, fabricada por Daicel Corporation, fase móvil: hexano/2-propanol/dietilamina = 700/300/1) y se obtuvo una fracción que tenía un tiempo de retención más corto como compuesto del título (0,143 g).

- RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 1,45-1,59 (3H, m); 1,60-1,77 (6H, m); 1,81-1,89 (1H, m); 1,89-2,04 (2H, m); 2,52 (1H, tt, J = 11,1; 4,0 Hz); 2,64-2,76 (1H, m); 2,90 (1H, ddd, J = 8,1; 4,4; 1,9 Hz); 2,94-3,01 (3H, m); 3,07 (1H, dt, J = 11,5; 2,4 Hz); 3,30-3,42 (1H, m); 3,46-3,55 (1H, m); 3,56-3,67 (2H, m); 3,71-3,79 (1H, m); 5,35 (1H, d, J = 8,0 Hz); 6,61 (1H, tt, J = 8,9; 2,3 Hz); 6,69-6,79 (2H, m).

Ejemplo 8

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

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

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

Ejemplo 9

N-(cis-2-(((cis-4-(2,5-difluorofenil)ciclohexil)oxi)metil)piperidin-3-il)metanosulfonamida**A) 8-(2,5-difluorofenil)-1,4-dioxaspiro[4.5]dec-7-eno**

- 5 A una solución mixta de ácido (2,5-difluorofenil)borónico (4,11 g), trifluorometanosulfonato de 1,4-dioxaspiro[4.5]dec-7-en-8-ilo (5 g), carbonato de sodio (7,35 g) y cloruro de litio (0,037 g) en DME (60 ml)-agua (15,00 ml) se añadió tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (1,002 g) a temperatura ambiente. Se calentó la mezcla a reflujo a 100 °C en una atmósfera de nitrógeno durante la noche. Se añadió agua a la mezcla a temperatura ambiente y se extrajo la mezcla con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio y salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y se evaporó el disolvente a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto del título (3,582 g).

EM, encontrado: 253,0.

B) 8-(2,5-difluorofenil)-1,4-dioxaspiro[4.5]decano

- 15 A una solución de 8-(2,5-difluorofenil)-1,4-dioxaspiro[4.5]dec-7-eno (800 mg) en etanol (15 ml) se añadió paladio/carbono al 10 % (337 mg) a temperatura ambiente. Se agitó la mezcla a temperatura ambiente en una atmósfera de hidrógeno durante 1 hora. Se filtró la mezcla y se evaporó el disolvente a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto del título (754 mg).

EM, encontrado: 255,0.

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

- 20 A una solución de 8-(2,5-difluorofenil)-1,4-dioxaspiro[4.5]decano (4,15 g) en acetona (30 ml) se añadió ácido clorhídrico 2 mol/l (30 ml) a temperatura ambiente. Se agitó la mezcla a 60 °C durante 2 h. Se repartió la mezcla de reacción añadiendo acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio y salmuera saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y se evaporó el disolvente a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto del título (3,32 g).

EM, encontrado: 211,0.

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

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

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 1,31 (1H, d, J = 2,3 Hz); 1,64-1,99 (8H, m); 2,75-2,98 (1H, m); 4,07-4,23 (1H, m); 6,74-7,06 (3H, m).

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

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

EM, encontrado: 382,0; 383,9.

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

- 45 A una solución mixta de 3-bromo-2-(((cis-4-(2,5-difluorofenil)ciclohexil)oxi)metil)piridina (4,33 g), metanosulfonamida (1,293 g), di-terc-butil(2',4',6'-triisopropilbifenil-2-il)fosfina (0,962 g), y carbonato de cesio (5,54 g) en DME (65 ml) se añadió tris(dibencilidenoacetona)dipaladio (0) (1,037 g) a temperatura ambiente. Se calentó la mezcla a reflujo a 100 °C en una atmósfera de nitrógeno durante 6 h. Se añadió agua a la mezcla de reacción y se extrajo la mezcla con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y se evaporó el disolvente a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto del título (3,95 g).

EM, encontrado: 397,1.

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

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

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 1,44-1,65 (7H, m); 1,69-1,82 (3H, m); 2,02 (3H, d, J = 13,3 Hz); 2,59-2,75 (1H, m); 2,80-2,94 (2H, m); 2,96-3,00 (3H, m); 3,08 (1H, dt, J = 11,5; 2,4 Hz); 3,31-3,42 (1H, m); 3,51 (1H, dd, J = 9,3; 4,4 Hz); 3,62 (2H, d, J = 2,7 Hz); 5,37 (1H, d, J = 6,1 Hz); 6,73-6,87 (1H, m); 6,89-7,02 (2H, m).

Ejemplo 10

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

Se separó N-(cis-2-(((cis-4-(2,5-difluorofenil)ciclohexil)oxi)metil)piperidin-3-il)metanosulfonamida mediante CLAR (columna: CHIRALPAK AD(LF001), 50 mm de DI x 500 mm de L, fabricada por Daicel Corporation, fase móvil: hexano/2-propanol/dietilamina = 700/300/1) y se obtuvo una fracción que tenía un tiempo de retención más corto como compuesto del título (0,718 g).

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

Ejemplo 11

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

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

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

Ejemplo 12

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

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

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

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

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

Se enfrió una solución de cis-4-(2,6-difluorofenil)ciclohexanol (2,69 g) en THF (60 ml) hasta 0 °C, se añadió hidruro de sodio al 60 % (1,014 g) y se agitó la mezcla en una atmósfera seca, usando un tubo de cloruro de calcio, durante 2 h. Se añadió 3-bromo-2-(clorometil)piperidina (3,40 g) a la mezcla de reacción y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 30 min y a 70 °C durante la noche. Se añadió agua a la mezcla a temperatura ambiente y se extrajo la mezcla con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y se evaporó el disolvente a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto del título (3,96 g).

EM, encontrado: 382,0; 384,0.

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

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

10 EM, encontrado: 397,1.

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

Se agitó una mezcla de N-(2-(((cis-4-(2,6-difluorofenil)ciclohexil)oxi)metil)piridin-3-il)metanosulfonamida (3,76 g), rodio/carbono al 5 % (3,90 g), etanol (99 ml) y ácido acético (11,0 ml) a temperatura ambiente en una atmósfera de hidrógeno durante 9 h. Se filtró la mezcla y se evaporó el disolvente a presión reducida. El residuo se lavó con IPE. El
 15 sólido obtenido se disolvió en solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio y a continuación se neutralizó y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y se evaporó el disolvente a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice NH (acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto del título (1,84 g).

20 RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 1,40-1,80 (8H, m); 1,92-2,22 (5H, m); 2,71 (1H, td, J = 11,7; 2,6 Hz); 2,89-3,13 (6H, m); 3,35-3,44 (1H, m); 3,45-3,53 (1H, m); 3,63 (2H, brs); 5,40 (1H, brs); 6,69-6,94 (2H, m); 7,01-7,22 (1H, m).

Ejemplo 13

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

Se separó N-(cis-2-(((cis-4-(2,6-difluorofenil)ciclohexil)oxi)metil)piperidin-3-il)metanosulfonamida (1800 mg) mediante CLAR (columna: CHIRALPAK AD(LF001), 50 mm de DI × 500 mm de L, fabricada por Daicel Corporation, fase móvil:
 25 hexano/2-propanol/dietilamina = 800/200/1) y se obtuvo una fracción que tenía un tiempo de retención más corto como compuesto del título (593,2 mg).

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 1,51 (4H, dd, J = 9,8; 4,2 Hz); 1,65-1,82 (4H, m); 1,93-2,28 (5H, m); 2,71 (1H, td, J = 11,6; 2,8 Hz); 2,85-3,13 (6H, m); 3,31-3,44 (1H, m); 3,44-3,51 (1H, m); 3,63 (2H, brs); 5,40 (1H, brs); 6,70-6,94 (2H, m); 7,10 (1H, tt, J = 8,3; 6,4 Hz).

30 Ejemplo 14

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

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

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 1,56-1,65 (3H, m); 1,68-2,24 (11H, m); 2,60-3,35 (5H, m); 3,44-3,81 (4H, m); 3,82-3,95 (1H, m); 4,26-4,66 (1H, m); 4,98-5,47 (1H, m); 5,72 (1H, d, J = 8,3 Hz); 6,82 (2H, t, J = 8,5 Hz); 7,11 (1H, tt, J = 8,3; 6,3 Hz).

40 Ejemplo 15

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

A) 8-(3-fluorofenil)-1,4-dioxaespiro[4.5]dec-7-eno

A una solución mixta de ácido (3-fluorofenil)borónico (7,28 g), trifluorometanosulfonato de 1,4-dioxaespiro[4.5]dec-7-en-8-ilo (10 g), carbonato de sodio (7,35 g), y cloruro de litio (0,147 g) en DME (150 ml)-agua (30,0 ml) se añadió
 45 tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (2,005 g) a temperatura ambiente. Se calentó la mezcla a reflujo a 100 °C en una atmósfera de nitrógeno durante 3 h. Se añadió agua a la mezcla a temperatura ambiente y se extrajo la mezcla con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y se evaporó el disolvente a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto del título (5,13 g).

50 EM, encontrado: 235,0.

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

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

EM, encontrado: 237,0.

C) 4-(3-fluorofenil)ciclohexanona

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

EM, encontrado: 193,1.

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

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

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

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

Se enfrió una solución de cis-4-(3-fluorofenil)ciclohexanol (1,0 g) en THF (20 ml) hasta 0°C , se añadió hidruro de sodio al 60 % (0,412 g) y se agitó la mezcla en una atmósfera seca, usando un tubo de cloruro de calcio, durante 1 h. Se añadió 3-bromo-2-(clorometil)piridina (1,382 g) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 2 h y a 70°C durante 2,5 h. Se añadió solución acuosa saturada de cloruro de amonio a la mezcla a temperatura ambiente y se extrajo la mezcla con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y se evaporó el disolvente a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto del título (1,580 g).

EM, encontrado: 363,9; 365,9.

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

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

EM, encontrado: 379,0.

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

A una solución mixta de una solución de N-(2-(((cis-4-(3-fluorofenil)ciclohexil)oxi)metil)piridin-3-il)metanosulfonamida (2,82 g) en etanol (40 ml) y ácido acético (2,105 ml) se añadió rodio/carbono al 5 % (3,07 g) a temperatura ambiente. Se agitó la mezcla a temperatura ambiente en una atmósfera de hidrógeno durante la noche. Se filtró la solución mixta y se evaporó el disolvente a presión reducida. El residuo se disolvió en solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio, se extrajo con acetato de etilo, y se evaporó el disolvente a presión reducida. El residuo se separó mediante CLAR (columna: CHIRALPAK AD(AF003), 50 mm de DI \times 500 mm de L, fabricada por Daicel Corporation, fase móvil: hexano/2-propanol/dietilamina = 650/350/1) y se obtuvo una fracción que tenía un tiempo de retención más corto como compuesto del título (1,040 g).

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

Ejemplo 16

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

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

10 RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 0,80 (2H, dd, J = 7,8; 3,6 Hz); 0,92-1,05 (2H, m); 1,52 (1H, d, J = 2,3 Hz); 1,59-2,25 (12H, m); 2,54 (1H, dt, J = 15,0; 7,7 Hz); 2,92-3,20 (4H, m); 3,43-3,73 (3H, m); 4,00 (1H, t, J = 9,1 Hz); 4,50 (1H, brs); 4,65-5,23 (1H, m); 5,42-6,37 (1H, m); 6,81-6,97 (2H, m); 7,01 (1H, d, J = 7,6 Hz); 7,19-7,26 (1H, m).

Ejemplo 17

N-(cis-2-(((cis-4-(2,3-difluorofenil)ciclohexil)oxi)metil)piperidin-3-il)metanosulfonamida15 **A) 8-(2,3-difluorofenil)-1,4-dioxaespiro[4.5]dec-7-eno**

A una solución de trifluorometanosulfonato de 1,4-dioxaespiro[4.5]dec-7-en-8-ilo (20,0 g) en DME/agua (4:1) (250 ml) se añadió ácido 2,3-difluorofenilborónico (16,45 g), cloruro de litio (1,0 g) y carbonato de sodio (29,8 g). Se añadió tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (6,42 g) y se agitó la mezcla de reacción con calentamiento a reflujo durante 16 h. Se diluyó la mezcla de reacción con acetato de etilo y se filtró a través de celita. El filtrado se lavó sucesivamente con agua y salmuera saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y se evaporó el disolvente a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto del título (11,0 g).

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

25 **B) 8-(2,3-difluorofenil)-1,4-dioxaespiro[4.5]decano**

Se desaireó una solución de 8-(2,3-difluorofenil)-1,4-dioxaespiro[4.5]dec-7-eno (10,0 g) en etanol (500 ml) con una corriente de argón durante 15 min y se añadió paladio/carbono al 10 % (1 g). Se agitó la mezcla de reacción en una atmósfera de hidrógeno a presión normal y temperatura ambiente durante 2 h. Se filtró la mezcla de reacción a través de celita y se lavó el residuo sólido con metanol. El filtrado se concentró a presión reducida para dar el compuesto del título (8,0 g).

30 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 1,61-1,78 (8H, m); 2,90-2,93 (1H, m); 3,89 (4H, s); 7,11-7,18 (1H, m); 7,21 (1H, m); 7,40 (1H, t, J = 8,1 Hz).

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

35 A una solución de 8-(2,3-difluorofenil)-1,4-dioxaespiro[4.5]decano (8,0 g) en THF/agua (1:1) (100 ml) se añadió ácido sulfúrico concentrado (6,4 ml) a 0 °C y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 16 h. Se añadió solución acuosa de carbonato de sodio a 0 °C a la mezcla de reacción y se extrajo la mezcla con acetato de etilo. El extracto se lavó sucesivamente con agua y salmuera saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y se evaporó el disolvente a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto del título (6,0 g).

40 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 1,87-1,98 (2H, m); 2,03-2,07 (2H, m); 2,26-2,29 (2H, m); 2,59-2,67 (2H, m); 3,35-3,44 (1H, m); 7,14-7,22 (1H, m); 7,25-7,31 (1H, m); 7,41 (1H, t, J = 7,7 Hz).

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

45 A una solución de 4-(2,3-difluorofenil)ciclohexanona (3,0 g) en THF (20 ml) se añadió solución de tri(sec-butil)borohidruro de litio 1 mol/l-THF (21,43 ml) a -78 °C y se agitó la mezcla a la misma temperatura durante 30 min. Se calentó gradualmente la mezcla de reacción hasta 0 °C y se agitó a 0 °C durante 2 h. Se añadió sucesivamente a la mezcla de reacción, gota a gota a 0 °C, agua y solución acuosa de hidróxido de sodio 1 mol/l y se extrajo la mezcla con acetato de etilo. El extracto se lavó sucesivamente con agua y salmuera saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y se evaporó el disolvente a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto del título (1,3 g).

50 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 1,49-1,59 (4H, m); 1,73-1,77 (2H, m); 1,82-1,91 (2H, m); 2,80-2,86 (1H, m); 3,90-3,91 (1H, m); 4,38-4,39 (1H, m); 7,12-7,26 (3H, m).

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

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

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 1,52-1,60 (4H, m); 1,75-1,85 (2H, m); 2,00-2,03 (2H, m); 2,86-2,92 (1H, m); 3,78 (1H, s); 4,60 (2H, s); 7,10-7,20 (2H, m); 7,22-7,26 (1H, m); 7,32-7,35 (1H, m); 8,10 (1H, dd, J = 8,1; 1,1 Hz); 8,55 (1H, dd, J = 4,5; 1,2 Hz).

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

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

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

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

A una solución de N-(2-(((cis-4-(2,3-difluorofenil)ciclohexil)oxi)metil)piridin-3-il)metanosulfonamida (600 mg) en metanol/ácido acético (10:1) (66 ml) se añadió óxido de platino (60 mg). Se agitó la mezcla de reacción en una atmósfera de hidrógeno de 40 psi durante 16 h a temperatura ambiente. Se filtró la mezcla de reacción a través de celita y se lavó el residuo con metanol. Se concentró el filtrado a presión reducida, se disolvió el residuo en acetato de etilo, y la mezcla se lavó sucesivamente con solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio y salmuera saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y se evaporó el disolvente a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice NH (acetato de etilo/hexano) para obtener el compuesto del título (400 mg).

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 1,35-1,38 (1H, m); 1,50-1,56 (5H, m); 1,68-1,98 (7H, m); 2,54-2,57 (1H, m); 2,84-2,90 (3H, m); 2,93 (3H, s); 3,36-3,40 (2H, m); 3,51 (1H, brs); 3,59 (1H, brs); 6,72 (1H, brs); 7,11-7,18 (2H, m); 7,19-7,26 (1H, m).

Ejemplo 18

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

Se separó N-(cis-2-(((cis-4-(2,3-difluorofenil)ciclohexil)oxi)metil)piperidin-3-il)metanosulfonamida (3,5 g) mediante CLAR (columna: CHIRALPAK AD(LF001), 50 mm de DI × 500 mm de L, fabricada por Daicel Corporation, fase móvil: hexano/2-propanol/dietilamina = 700/100/1), y se obtuvo una fracción que tenía un tiempo de retención más corto como compuesto del título (1,57 g).

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 1,48-1,64 (6H, m); 1,70-1,86 (3H, m); 2,69 (1H, td, J = 11,7; 2,7 Hz); 2,85-1,96 (2H, m); 2,97-3,00 (3H, m); 3,07 (1H, dt, J = 11,5; 2,4 Hz); 3,28-3,56 (3H, m); 3,63 (2H, d, J = 2,7 Hz); 5,38 (1H, dt, J = 8,3 Hz); 6,90-7,06 (3H, m).

Ejemplo 19

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

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

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

Ejemplo 20

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

A una solución de N-((2R,3S)-2-(((cis-4-(2,3-difluorofenil)ciclohexil)oxi)metil)piperidin-3-il)metanosulfonamida (50 mg) en THF (5 ml) se añadió cloroformiato de metilo (18 mg) y trietilamina (38 mg) a temperatura ambiente y se agitó la mezcla a la misma temperatura durante la noche. Se añadió solución acuosa saturada de cloruro de amonio a la mezcla de reacción y se extrajo la mezcla con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y se evaporó el disolvente a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto del título (52 mg).

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 1,51-2,12 (12H, m); 2,74-2,86 (1H, m); 2,87-2,98 (1H, m); 3,00 (3H, s); 3,54-3,65 (2H, m); 3,68 (1H, t, J = 2,5 Hz); 3,72 (3H, s); 3,90-4,07 (2H, m); 4,64 (1H, brs); 6,02 (1H, brs); 6,86-7,16 (3H, m).

Ejemplo 21

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

A) 8-(2,3,6-trifluorofenil)-1,4-dioxaespiro[4.5]dec-7-eno

A una solución mixta de 8-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,4-dioxaespiro[4.5]dec-7-eno (1 g), 2-bromo-1,3,4-trifluorobenceno (1,189 g), e hidrogenocarbonato de sodio (0,631 g) en DME (15 ml)-agua (3,00 ml) se añadió PdCl₂ (dppf) (0,275 g) a temperatura ambiente. Se calentó la mezcla a reflujo a 100 °C en una atmósfera de nitrógeno durante la noche. Se filtró la mezcla a través de celita y se extrajo el filtrado con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y se evaporó el disolvente a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto del título (0,970 g).

EM, encontrado: 271,0.

B) 8-(2,3,6-trifluorofenil)-1,4-dioxaespiro[4.5]decano

A una solución de 8-(2,3,6-trifluorofenil)-1,4-dioxaespiro[4.5]dec-7-eno (6,94 g) en etanol (60 ml) se añadió paladio/carbono al 10 % (2,73 g) a temperatura ambiente. Se agitó la mezcla a temperatura ambiente en una atmósfera de hidrógeno durante 7 h. Se filtró la solución mixta y se evaporó el disolvente a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto del título (4,23 g).

EM, encontrado: 273,0.

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

A una solución mixta de 8-(2,3,6-trifluorofenil)-1,4-dioxaespiro[4.5]decano (6,49 g) en acetona (100 ml) y agua (20 ml) se añadió ácido clorhídrico 6 mol/l (7,95 ml) a temperatura ambiente. Se agitó la mezcla a 70 °C durante 1 h. Se evaporó el disolvente a presión reducida, se añadió a la mezcla salmuera saturada y se extrajo la mezcla con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y se evaporó el disolvente a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto del título (5,24 g).

EM, encontrado: 229,1.

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

A una solución de 4-(2,3,6-trifluorofenil)ciclohexanona (3,98 g) en THF (50 ml) se añadió solución de tri-(sec-butyl)borohidruro de litio 1 mol/l-THF (22,67 ml) a -78 °C. Se agitó la mezcla a -78 °C en una atmósfera de nitrógeno durante 1 h. Se añadió gota a gota a la mezcla peróxido de hidrógeno al 30 %-agua a -78 °C, se calentó la mezcla hasta temperatura ambiente y se agitó durante 5 min. Se añadió agua a la mezcla de reacción y se extrajo la mezcla con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con solución acuosa saturada de cloruro de amonio, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y se evaporó el disolvente a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto del título (3,66 g).

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

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

Se enfrió una solución de cis-4-(2,3,6-trifluorofenil)ciclohexanol (3,66 g) en THF (100 ml) hasta 0 °C, se añadió hidruro

de sodio al 60 % (1,272 g) y se agitó la mezcla en una atmósfera seca, usando un tubo de cloruro de calcio, a temperatura ambiente durante 10 min. Se añadió 3-bromo-2-(clorometil)piridina (4,92 g) a la mezcla de reacción y se agitó la mezcla a 70 °C durante 3 h. Se añadió agua a la mezcla a temperatura ambiente y se extrajo la mezcla con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y se evaporó el disolvente a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto del título (3,73 g).

EM, encontrado: 401,0; 403,0.

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

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

EM, encontrado: 415,2.

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

A una solución mixta de N-(2-(((cis-4-(2,3,6-trifluorofenil)ciclohexil)oxi)metil)piridin-3-il)metanosulfonamida (3,95 g) en etanol (100 ml) y ácido acético (11,11 ml) se añadió rodio/carbono al 5 % (3,92 g) a temperatura ambiente. Se agitó la mezcla a temperatura ambiente en una atmósfera de hidrógeno durante 6 h. Se filtró la solución mixta y se evaporó el disolvente a presión reducida. El residuo se disolvió en acetato de etilo-hexano y el precipitado resultante se recogió mediante filtración. El precipitado obtenido se disolvió en solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio y se extrajo la mezcla con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y se evaporó el disolvente a presión reducida. El residuo se separó mediante CLAR (columna: CHIRALPAK AD(AF003), 50 mm de DI x 500 mm de L, fabricada por Daicel Corporation, fase móvil: hexano/2-propanol/dietilamina = 700/300/1) y se obtuvo una fracción que tenía un tiempo de retención más corto como compuesto del título (1,02 g).

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 1,39-1,85 (12H, m); 1,89-2,04 (2H, m); 2,06-2,24 (2H, m); 2,70 (1H, td, J = 11,7; 2,7 Hz); 2,92 (1H, ddd, J = 8,2; 4,4; 2,1 Hz); 3,00-3,14 (2H, m); 3,33-3,43 (1H, m); 3,45-3,55 (1H, m); 3,63 (2H, d, J = 2,3 Hz); 5,37 (1H, brs); 6,68-6,80 (1H, m); 6,94 (1H, qd, J = 9,1; 4,9 Hz).

Ejemplo 22

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

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

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 1,45-1,57 (3H, m); 1,58-1,69 (3H, m); 1,74-2,10 (6H, m); 2,18 (2H, s); 2,97-3,06 (4H, m); 3,06-3,30 (1H, m); 3,51-3,79 (4H, m); 3,81-3,96 (1H, m); 4,24-4,64 (1H, m); 4,98-5,28 (1H, m); 5,67 (1H, d, J = 8,7 Hz); 6,68-6,82 (1H, m); 6,88-7,03 (1H, m).

Ejemplo 23

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

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

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

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

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

A una solución de cis-4-(2-(trifluorometil)fenil)ciclohexanol (9,36 g) en THF (150 ml) se añadió a 0 °C solución de metil terc-butil éter 1,0 mol/l-hexametil disilazida de potasio (57,5 ml) y se agitó la mezcla durante 30 min. Se añadió 3-bromo-2-(bromometil)piridina (19,26 g) a la mezcla de reacción y se agitó la mezcla en una atmósfera seca, usando un tubo de cloruro de calcio, a 60 °C durante 5 h. Se añadió carbonato de potasio (15,89 g) y ácido 2-mercaptoacético (5,32 ml) a temperatura ambiente y se agitó la mezcla durante la noche. Se añadió agua a la mezcla a temperatura ambiente y se extrajo la mezcla con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con solución acuosa de hidróxido de sodio 1 mol/l y salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y se evaporó el disolvente a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice NH (acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto del título (3,87 g).

EM, encontrado: 414,1; 416,1.

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

A una solución de 3-bromo-2-(((cis-4-(2-(trifluorometil)fenil)ciclohexil)oxi)metil)piridina (3,87 g) en DME (25 ml) se añadió metanosulfonamida (1,066 g), di-terc-butil(2',4',6'-triisopropilbifenil-2-il)fosfina (0,159 g), tris(dibencilidenoacetona)dipaladio (0) (0,171 g) y carbonato de cesio (4,57 g) a temperatura ambiente. Se agitó la mezcla a 80 °C en una atmósfera de nitrógeno durante la noche. Se añadió agua a la mezcla de reacción a temperatura ambiente y se extrajo la mezcla con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y se evaporó el disolvente a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto del título (3,85 g).

EM, encontrado: 429,2.

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

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

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 1,51 (2H, brs); 1,57-1,88 (8H, m); 2,03 (3H, d, J = 13,0 Hz); 2,71 (1H, td, J = 12,0; 2,8 Hz); 2,86-2,96 (2H, m); 2,99 (3H, s); 3,09 (1H, d, J = 11,0 Hz); 3,39 (1H, dd, J = 9,3; 7,8 Hz); 3,54 (1H, dd, J = 9,5; 4,5 Hz); 3,60-3,69 (2H, m); 5,35 (1H, d, J = 7,6 Hz); 7,27-7,33 (1H, m); 7,43-7,54 (2H, m); 7,61 (1H, s).

Ejemplo 24

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

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

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

Ejemplo 25

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

A una solución de N-((2R,3S)-2-(((cis-4-(2,3-difluorofenil)ciclohexil)oxi)metil)piperidin-3-il)metanosulfonamida (100,2 mg) en piridina (2 ml) se añadió acetato de 2-cloro-2-oxoetilo (51 mg) a temperatura ambiente. Se agitó la mezcla en una atmósfera seca, usando un tubo de cloruro de calcio, a la misma temperatura durante la noche. Se añadió ácido clorhídrico 1 mol/l a la mezcla de reacción a temperatura ambiente y se extrajo la mezcla con acetato de etilo. El extracto se lavó sucesivamente con solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio y salmuera

saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y se evaporó el disolvente a presión reducida. El residuo se disolvió en metanol (2 ml), se añadió solución acuosa de hidróxido de sodio 1 mol/l (1,25 ml) a 0 °C y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 1 h. Se añadió agua a la mezcla de reacción a temperatura ambiente y se extrajo la mezcla con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y se evaporó el disolvente a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto del título (104 mg).

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

Ejemplo 26

10 **N-(cis-2-(((cis-4-(2-metoxifenil)ciclohexil)oxi)metil)piperidin-3-il)metanosulfonamida**

A) 8-(2-metoxifenil)-1,4-dioxaspiro[4.5]dec-7-eno

A una solución mixta de trifluorometanosulfonato de 1,4-dioxaspiro[4.5]dec-7-en-8-ilo (3,00 g), ácido (2-metoxifenil)borónico (2,37 g), carbonato de sodio (4,41 g) y cloruro de litio (22 mg) en DME (40 ml)/agua (10 ml) se añadió tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (601 mg) y se agitó la mezcla en una atmósfera de nitrógeno a 90 °C durante 2 h. Se añadió agua a la mezcla de reacción y se extrajo la mezcla con acetato de etilo. La capa orgánica obtenida se lavó sucesivamente con solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio y salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y se evaporó el disolvente a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto del título (1,60 g).

EM, encontrado: 247,1.

20 **B) 4-(2-metoxifenil)ciclohexanona**

A una solución de 8-(2-metoxifenil)-1,4-dioxaspiro[4.5]dec-7-eno (1,60 g) en etanol (25 ml) se añadió paladio/carbono al 10 % (346 mg) y se agitó la mezcla en una atmósfera de hidrógeno (presión normal) a temperatura ambiente durante 2 h. Se filtró la mezcla de reacción y se concentró el filtrado a presión reducida. A una solución del residuo en acetona (15 ml) se añadió ácido clorhídrico 2 mol/l (15 ml) y se agitó la mezcla a 60 °C durante 2 h. Se extrajo la mezcla de reacción con acetato de etilo. La capa orgánica obtenida se lavó sucesivamente con solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio y salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y se evaporó el disolvente a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto del título (1,02 g).

EM, encontrado: 205,1.

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

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

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

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

A una solución de cis-4-(2-metoxifenil)ciclohexanol (889 mg) en THF (20 ml) se añadió hidruro de sodio al 60 % (345 mg) a 0 °C y se agitó la mezcla en una atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente durante 2 h. Se añadió 3-bromo-2-(clorometil)piridina (1,16 g) a la mezcla de reacción y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 2 h y a 70 °C durante 3 h. Se añadió agua a la mezcla de reacción y se extrajo la mezcla con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó sucesivamente con agua y salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y se evaporó el disolvente a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto del título (743 mg).

EM, encontrado: 376,0; 378,0.

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

Se calentó a reflujo una mezcla de 3-bromo-2-(((cis-4-(2-metoxifenil)ciclohexil)oxi)metil)piridina (740 mg), metanosulfonamida (224 mg), di-terc-butil(2',4',6'-triisopropilbifenil-2-il)fosfina (100 mg),

tris(dibencilidenoacetona)dipaladio (0) (90 mg), carbonato de cesio (961 mg) y DME (10 ml) en una atmósfera de nitrógeno durante 6 h. Se añadió agua a la mezcla de reacción y se extrajo la mezcla con acetato de etilo. La capa orgánica obtenida se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y se evaporó el disolvente a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto del título (723 mg).

EM, encontrado: 391,2.

F) N-(cis-2-(((cis-4-(2-metoxifenil)ciclohexil)oxi)metil)piridin-3-il)metanosulfonamida

A una solución mixta de N-(2-(((cis-4-(2-metoxifenil)ciclohexil)oxi)metil)piridin-3-il)metanosulfonamida (669 mg) en etanol (9 ml)/ácido acético (1 ml) se añadió rodio/carbono al 5 % (705 mg) y se agitó la mezcla en una atmósfera de hidrógeno (presión normal) a temperatura ambiente durante 20 h. Se eliminó mediante filtración el rodio/carbono, se añadió tolueno y se evaporó el disolvente a presión reducida. El residuo se lavó con diisopropil éter y el sólido obtenido se disolvió en acetato de etilo. Se añadió solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio y se extrajo la capa acuosa con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron sucesivamente con agua y salmuera saturada, se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro, y se evaporó el disolvente a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice NH (acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto del título (123 mg).

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 1,48-1,89 (9H, m); 1,94-2,11 (4H, m); 2,59-2,76 (1H, m); 2,84-3,15 (6H, m); 3,28-3,43 (1H, m); 3,45-3,54 (1H, m); 3,56-3,69 (2H, m); 3,82 (3H, s); 5,27-5,54 (1H, m); 6,81-6,88 (1H, m); 6,89-6,98 (1H, m); 7,09-7,24 (2H, m).

Ejemplo 27

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

Se separó N-(cis-2-(((cis-4-(2-metoxifenil)ciclohexil)oxi)metil)piperidin-3-il)metanosulfonamida (2,0 g) mediante CLAR (columna: CHIRALPAK AD (AF003), 50 mm de DI × 500 mm de L, fabricada por Daicel Corporation, fase móvil: hexano/2-propanol/dietilamina = 700/300/1) y se obtuvo una fracción que tenía un tiempo de retención más corto como compuesto del título (783 mg).

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 1,45-1,83 (9H, m); 1,90-2,10 (4H, m); 2,62-2,76 (1H, m); 2,86-3,13 (6H, m); 3,32-3,42 (1H, m); 3,46-3,55 (1H, m); 3,56-3,68 (2H, m); 3,82 (3H, s); 5,30-5,51 (1H, m); 6,82-6,88 (1H, m); 6,88-6,97 (1H, m); 7,10-7,24 (2H, m).

Ejemplo 28

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

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

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

Ejemplo 29 cis-3-((dimetilsulfamoil)amino)-2-(((1-(pirimidin-2-il)piperidin-4-il)oxi)metil)piperidin-1-carboxilato de isopropilo A) 4-((3-bromopiridin-2-il)metoxi)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo

Se enfrió una solución de 4-hidroxipiperidina-1-carboxilato de terc-butilo (9,63 g) en THF (100 ml) hasta 0 °C, se añadió hidruro de sodio al 60 % (3,19 g) y se agitó la mezcla durante 20 min. Se añadió una solución de 3-bromo-2-(bromometil)piridina (10,00 g) en THF (100 ml) a la mezcla de reacción y se agitó la mezcla a temperatura ambiente en una atmósfera de argón durante la noche. Se añadió agua a la mezcla a 0 °C y se extrajo la mezcla con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y se evaporó el disolvente a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto del título (13,12 g).

EM, encontrado: 371,1; 373,1.

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

A una solución mixta de 4-((3-bromopiridin-2-il)metoxi)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (5 g), diamida del ácido N,N-dimetilsulfúrico (2,007 g), di-terc-butil(2',4',6'-triisopropilbifenil-2-il)fosfina (0,686 g), y carbonato de cesio (6,58 g)

en DME (50 ml) se añadió tris(dibencilidenoacetona)dipaladio (0) (0,617 g) a temperatura ambiente. Se calentó la mezcla a reflujo a 100 °C en una atmósfera de argón durante 20 h. Se neutralizó la mezcla de reacción con ácido clorhídrico 1 mol/l y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, y se evaporó el disolvente a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (acetato de etilo/hexano, metanol/acetato de etilo) y cromatografía en gel de sílice NH (acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto del título (4,10 g).

EM, encontrado: 415,2.

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

A una solución mixta de 4-((3-((dimetilsulfamoil)amino)piperidin-2-il)metoxi)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (4,00 g) en etanol (100 ml) y ácido acético (10,00 ml) se añadió rodio/carbono al 5 % (3,97 g) a temperatura ambiente. Se agitó la mezcla a temperatura ambiente en una atmósfera de hidrógeno durante la noche. Se filtró la solución mixta y se evaporó el disolvente a presión reducida. Se añadió acetato de etilo y hexano al residuo y se recogió el sólido precipitado mediante filtración. Se disolvió el sólido obtenido en solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio y se extrajo la mezcla con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y se evaporó el disolvente a presión reducida para dar el compuesto del título (1,870 g).

EM, encontrado: 421,2.

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

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

EM, encontrado: 407,2.

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

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

EM, encontrado: 407,2.

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

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

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 1,24 (3H, s); 1,26 (3H, s); 1,42-1,58 (2H, m); 1,60-1,66 (1H, m); 1,67-1,79 (2H, m); 1,88-2,00 (2H, m); 2,00-2,11 (1H, m); 2,69-2,78 (1H, m); 2,80 (6H, s); 3,35-3,54 (3H, m); 3,62 (1H, tt, J = 8,2; 3,9 Hz); 3,70 (1H, dd, J = 9,7; 4,4 Hz); 3,96 (2H, dd, J = 9,8; 8,3 Hz); 4,26 (2H, dt, J = 13,3; 5,1 Hz); 4,46-4,69 (1H, m); 4,93 (1H, spt, J = 6,2 Hz); 5,51 (1H, d, J = 8,0 Hz); 6,47 (1H, t, J = 4,7 Hz); 8,29 (2H, d, J = 4,5 Hz).

Ejemplo 30

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

A una solución de N-[cis-2-(4-fenil-ciclohexiloximetil)-piperidin-3-il]-metanosulfonamida (280 mg), trietilamina (0,319 ml) en THF (2 ml) se añadió isocianato de etilo (81 mg) a 0 °C y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante la noche. Se añadió agua a la mezcla de reacción y se extrajo la mezcla con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y se evaporó el disolvente a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano). El compuesto obtenido se separó mediante CLAR (columna: CHIRALPAK IC (ME001), 50 mm de DI x 500 mm de L, fabricada por Daicel Corporation, fase móvil: hexano/2-propanol = 200/800) y se obtuvo una fracción que tenía un tiempo de

retención más largo como compuesto del título (153 mg).

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

5 Ejemplo 31

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

10 A una solución de N-((2R,3S)-2-(((cis-4-fenilciclohexil)oxi)metil)piperidin-3-il)metanosulfonamida (58 mg), trietilamina (0,044 ml) en THF (3 ml) se añadió cloruro de ciclopropanocarbonilo (0,022 ml) a temperatura ambiente y se agitó la mezcla durante la noche en una atmósfera seca, usando un tubo de cloruro de calcio, durante la noche. Se añadió agua a la mezcla de reacción y se extrajo la mezcla con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y se evaporó el disolvente a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto del título (62 mg).

15 RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 0,74-0,85 (2H, m); 0,94-1,05 (2H, m); 1,58-1,88 (10H, m); 2,01-2,23 (3H, m); 2,45-2,63 (1H, m); 2,92-3,18 (4H, m); 3,41-3,77 (3H, m); 3,89-4,60 (2H, m); 4,69-5,23 (1H, m); 5,46-6,39 (1H, m); 7,13-7,25 (3H, m); 7,27-7,34 (2H, m).

Ejemplo 32

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

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

25 RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 1,55-1,89 (9H, m); 1,97-2,19 (3H, m); 2,80 (1H, td, J = 13,3; 3,0 Hz); 2,88-3,10 (4H, m); 3,44-3,71 (3H, m); 3,72-3,78 (3H, m); 4,02 (2H, t, J = 9,1 Hz); 4,67 (1H, brs); 6,15 (1H, brs); 7,19-7,31 (1H, m); 7,47-7,67 (3H, m).

Ejemplo 340

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

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

40 RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 1,48-1,68 (6H, m); 1,85-2,19 (6H, m); 2,75-3,12 (4H, m); 3,13-3,89 (6H, m); 3,93-4,66 (3H, m); 4,87-5,16 (1H, m); 5,40 (1H, d, J = 8,7 Hz); 6,66-6,83 (1H, m); 6,96 (1H, qd, J = 9,1; 4,9 Hz).

45 Los compuestos de los Ejemplos 33-339 y 341-372 se produjeron según los métodos de producción mencionados anteriormente, un método mostrado en los ejemplos, o un método análogo a los mismos. Los compuestos de ejemplo producidos se muestran en las tablas siguientes. Los compuestos de los Ejemplos 80, 82, 103, 104 y 353-372 se proporcionan a efectos de referencia. En las tablas, EM muestra los valores medidos.

[Tabla 1-1]

N.º de ej.	Nombre IUPAC	Estructura	EM
1	N-(cis-2-(((cis-4-isopropilciclohexil)oxi)metil)-piperidin-3-il)metanosulfonamida		333,2
2	(2R,3S)-N-etil-2-(((cis-4-isopropilciclohexil)oxi)metil)-3-((metilsulfonil)amino)piperidina-1-carboxamida		404,2
3	N-((2R,3S)-2-(((cis-4-fenilciclohexil)oxi)metil)-piperidin-3-il)metanosulfonamida		367,1
4	N-((2R,3S)-1-acetil-2-(((cis-4-fenilciclohexil)oxi)metil)-piperidin-3-il)metanosulfonamida		409,2
5	(2R,3S)-3-((metilsulfonil)amino)-2-(((cis-4-fenilciclohexil)oxi)metil)-piperidina-1-carboxilato de metilo		425,1
6	acetato de N-(cis-2-(((cis-4-(3,5-difluorofenil)ciclohexil)oxi)metil)piperidin-3-il)metanosulfonamida		403,2

[Tabla 1-2]

N.º de ej.	Nombre IUPAC	Estructura	EM
7	N-((2R,3S)-2-(((cis-4-(3,5-difluorofenil)ciclohexil)oxi)-metil)piperidin-3-il)metanosulfonamida		403,2
8	N-((2R,3S)-1-acetil-2-(((cis-4-(3,5-difluorofenil)ciclohexil)oxi)-metil)piperidin-3-il)metanosulfonamida		445,3

N.º de ej.	Nombre IUPAC	Estructura	EM
9	N-(cis-2-(((cis-4-(2,5-difluorofenil)ciclohexil)oxi)-metil)piperidin-3-il)metanosulfonamida		403,2
10	N-((2R,3S)-2-(((cis-4-(2,5-difluorofenil)ciclohexil)oxi)-metil)piperidin-3-il)metanosulfonamida		403,2
11	(2R,3S)-2-(((cis-4-(2,5-difluorofenil)ciclohexil)oxi)-metil)-3-((metilsulfonil)amino)piperidina-1-carboxilato de metilo		461,2
12	N-(cis-2-(((cis-4-(2,6-difluorofenil)ciclohexil)oxi)-metil)piperidin-3-il)metanosulfonamida		403,2

[Tabla 1-3]

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

N.º de ej.	Nombre IUPAC	Estructura	EM
17	N-((cis-2-(((cis-4-(2,3-difluorofenil)ciclohexil)oxi)-metil)piperidin-3-il)metanosulfonamida		403,1
18	N-((2R,3S)-2-(((cis-4-(2,3-difluorofenil)ciclohexil)oxi)-metil)piperidin-3-il)metanosulfonamida		403,2

[Tabla 1-4]

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

[Tabla 1-5]

N.º de ej.	Nombre IUPAC	Estructura	EM
25	N-((2R,3S)-2-(((cis-4-(2,3-difluorofenil)ciclohexil)oxi)-metil)-1-glicololipiperidin-3-il)metanosulfonamida		461,2
26	N-(cis-2-(((cis-4-(2-metoxifenil)ciclohexil)oxi)-metil)piperidin-3-il)metanosulfonamida		397,2
27	N-((2R,3S)-2-(((cis-4-(2-metoxifenil)ciclohexil)oxi)-metil)piperidin-3-il)metanosulfonamida		397,2
28	N-((2R,3S)-1-(ciclopropilcarbonil)-2-(((cis-4-(2-metoxifenil)ciclohexil)oxi)-metil)piperidin-3-il)metanosulfonamida		465,2
29	cis-3-((dimetilsulfamoil)amino)-2-(((1-(pirimidin-2-il)piperidin-4-il)oxi)metil)piperidina-1-carboxilato de isopropilo		485,2
30	(2R,3S)-N-etil-3-((metilsulfonil)amino)-2-(((cis-4-fenilciclohexil)oxi)metil)-piperidina-1-carboxamida		438,3

[Tabla 1-6]

N.º de ej.	Nombre IUPAC	Estructura	EM
31	N-((2R,3S)-1-(ciclopropilcarbonil)-2-(((cis-4-fenilciclohexil)oxi)metil)-piperidin-3-il)metanosulfonamida		435,2
32	(2R,3S)-3-((metilsulfonil)amino)-2-(((cis-4-(2-(trifluorometil)fenil)-ciclohexil)oxi)metil)piperidina-1-carboxilato de metilo		493,2

N.º de ej.	Nombre IUPAC	Estructura	EM
33	N-((2R,3S)-1-acetil-2-(((cis-4-isopropilciclohexil)oxi)metil)-piperidin-3-il)etanosulfonamida		389,2
34	N-(cis-1-benzoil-2-(((cis-4-metilciclohexil)oxi)metil)-piperidin-3-il)etanosulfonamida		423,2
35	N-(cis-1-butil-2-(((cis-4-isopropilciclohexil)oxi)metil)-piperidin-3-il)metanosulfonamida		403,2
36	N-(cis-2-(((cis-4-isopropilciclohexil)oxi)metil)-1-(metilsulfonyl)piperidin-3-il)metanosulfonamida		409,2

[Tabla 1-7]

N.º de ej.	Nombre IUPAC	Estructura	EM
37	cis-3-((etilsulfonyl)amino)-2-(((cis-4-metilciclohexil)oxi)metil)-N-fenilpiperidina-1-carboxamida		438,1
38	N-(cis-2-(((cis-4-isopropilciclohexil)oxi)metil)-1-(morfolin-4-ilcarbonil)piperidin-3-il)metanosulfonamida		446,2
39	N-(cis-2-(((cis-4-isopropilciclohexil)oxi)metil)-1-(pirrolidin-1-ilcarbonil)piperidin-3-il)metanosulfonamida		430,2
40	cis-2-(((cis-4-isopropilciclohexil)oxi)metil)-N,N-dimetil-3-((metilsulfonyl)amino)piperidina-1-carboxamida		404,2

N.º de ej.	Nombre IUPAC	Estructura	EM
41	cis-2-(((cis-4-isopropilciclohexil)oxi)metil)-3-((metilsulfonil)amino)piperidina-1-carboxilato de bencilo		465,1
42	cis-2-(((cis-4-isopropilciclohexil)oxi)metil)-3-((metilsulfonil)amino)piperidina-1-carboxilato de etilo		403,2

[Tabla 1-8]

N.º de ej.	Nombre IUPAC	Estructura	EM
43	cis-2-(((cis-4-isopropilciclohexil)oxi)metil)-3-((metilsulfonil)amino)piperidina-1-carboxilato de fenilo		453,2
44	N-(cis-2-(((cis-4-isopropilciclohexil)oxi)metil)-1-(fenoxiacetil)piperidin-3-il)metanosulfonamida		467,2
45	N-(cis-2-(((cis-4-isopropilciclohexil)oxi)metil)-1-(metoxiacetil)piperidin-3-il)metanosulfonamida		405,2
46	N-(cis-1-(2-furoil)-2-(((cis-4-isopropilciclohexil)oxi)metil)-piperidin-3-il)metanosulfonamida		427,2
47	acetato de 2-(cis-2-(((cis-4-isopropilciclohexil)oxi)metil)-3-((metilsulfonil)amino)piperidin-1-il)-2-oxoetilo		431,1
48	N-(cis-2-(((cis-4-isopropilciclohexil)oxi)metil)-1-(1,2-oxazol-5-ilcarbonil)piperidin-3-il)metanosulfonamida		426,2

[Tabla 1-9]

N.º de ej.	Nombre IUPAC	Estructura	EM
49	N-(cis-1-(4-fluorobenzoil)-2-(((cis-4-isopropilciclohexil)oxi)metil)-piperidin-3-il)metanosulfonamida		453,1
50	N-(cis-1-(4-clorobenzoil)-2-(((cis-4-isopropilciclohexil)oxi)metil)-piperidin-3-il)metanosulfonamida		469,1
51	N-(cis-1-(bifenil-4-ilcarbonil)-2-(((cis-4-isopropilciclohexil)oxi)metil)-piperidin-3-il)metanosulfonamida		513,2
52	N-(cis-1-(2,2,3,3,4,4,4-heptafluorobutanoil)-2-(((cis-4-isopropilciclohexil)oxi)metil)-piperidin-3-il)metanosulfonamida		527,1
53	N-(cis-1-(2,2-dimetilpropanoil)-2-(((cis-4-isopropilciclohexil)oxi)metil)-piperidin-3-il)metanosulfonamida		415,1
54	N-(cis-2-(((cis-4-isopropilciclohexil)oxi)metil)-1-(3-fenilpropanoil)piperidin-3-il)metanosulfonamida		465,2

[Tabla 1-10]

N.º de ej.	Nombre IUPAC	Estructura	EM
55	4-(cis-2-(((cis-4-isopropilciclohexil)oxi)metil)-3-((metilsulfonil)amino)piperidin-1-il)-4-oxobutanoato de metilo		447,2
56	N-(cis-2-(((cis-4-isopropilciclohexil)oxi)metil)-1-(2-tienilcarbonil)piperidin-3-il)metanosulfonamida		441,1

57	N-(cis-2-(((cis-4-isopropilciclohexil)oxi)metil)-1-(piridin-3-ilcarbonil)piperidin-3-il)metanosulfonamida		438,2
58	N-(cis-1-isonicotinoil-2-(((cis-4-isopropilciclohexil)oxi)metil)-piperidin-3-il)metanosulfonamida		438,1
59	N-(cis-2-(((cis-4-isopropilciclohexil)oxi)metil)-1-((1-metil-1H-pirazol-4-il)carbonil)piperidin-3-il)metanosulfonamida		441,3
60	N-(cis-2-(((cis-4-isopropilciclohexil)oxi)metil)-1-(tetrahidro-2H-piran-4-ilcarbonil)piperidin-3-il)metanosulfonamida		445,3

[Tabla 1-11]

N.º de ej.	Nombre IUPAC	Estructura	EM
61	cis-2-(((cis-4-isopropilciclohexil)oxi)metil)-N,N-dimetil-3-((metilsulfonil)amino)piperidina-1-sulfonamida		438,1
62	N-(cis-1-(ciclopropilsulfonil)-2-(((cis-4-isopropilciclohexil)oxi)metil)-piperidin-3-il)metanosulfonamida		435,1
63	N-(cis-2-(((cis-4-isopropilciclohexil)oxi)metil)-1-(2-tienilsulfonil)piperidin-3-il)metanosulfonamida		477
64	N-(cis-1-((4-clorofenil)sulfonil)-2-(((cis-4-isopropilciclohexil)oxi)metil)-piperidin-3-il)metanosulfonamida		505,1

N.º de ej.	Nombre IUPAC	Estructura	EM
65	N-(cis-1-(((1,2-dimetil-1H-imidazol-4-il)sulfonil)-2-(((cis-4-isopropilciclohexil)oxi)metil)-piperidin-3-il)metanosulfonamida		491,2
66	N-(cis-2-(((cis-4-isopropilciclohexil)oxi)metil)-1-(piridin-3-ilsulfonil)piperidin-3-il)metanosulfonamida		474,2

[Tabla 1-12]

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

[Tabla 1-13]

N.º de ej.	Nombre IUPAC	Estructura	EM
73	N-(cis-1-(3-hidroxi-3-metilbutanoil)-2-(((cis-4-isopropilciclohexil)oxi)metil)-piperidin-3-il)metanosulfonamida		433,1
74	N-(cis-2-(((cis-4-isopropilciclohexil)oxi)metil)-1-(3-(metilsulfonyl)propanoil)piperidin-3-il)metanosulfonamida		467,2
75	N-(cis-2-(((cis-4-isopropilciclohexil)oxi)metil)-1-(4-oxopentanoil)piperidin-3-il)metanosulfonamida		429,1
76	N-(cis-1-acetil-2-(((cis-4-isopropilciclohexil)oxi)metil)-piperidin-3-il)propano-2-sulfonamida		403,1
77	N-(cis-1-acetil-2-(((cis-4-isopropilciclohexil)oxi)metil)-piperidin-3-il)propano-1-sulfonamida		403,2
78	diamida N'-(cis-1-acetil-2-(((cis-4-isopropilciclohexil)oxi)metil)-piperidin-3-il)-N,N-dimetilsulfúrica		404,2

[Tabla 1-14]

N.º de ej.	Nombre IUPAC	Estructura	EM
79	diamida N-(cis-1-acetil-2-(((cis-4-isopropilciclohexil)oxi)metil)-piperidin-3-il)-N'-etilsulfúrica		404,2
80	N-(cis-1-acetil-2-(((cis-4-isopropilciclohexil)oxi)metil)-piperidin-3-il)-1,1,1-trifluorometanosulfonamida		429,2

81	N-(cis-1-acetil-2-(((cis-4-isopropilciclohexil)oxi)metil)-piperidin-3-il)-2-metilpropano-1-sulfonamida		417,2
82	N-(cis-1-acetil-2-(((cis-4-isopropilciclohexil)oxi)metil)-piperidin-3-il)-1-fenilmetanosulfonamida		451,2
83	N-(2-(cis-2-(((cis-4-isopropilciclohexil)oxi)metil)-3-((metilsulfonil)amino)piperidin-1-il)-2-oxoetil)acetamida		432,1
84	N-((2R,3S)-2-(((cis-4-isopropilciclohexil)oxi)metil)-1-(((1-metil-1H-pirazol-3-il)oxi)acetil)piperidin-3-il)metanosulfonamida		471,2

[Tabla 1-15]

N.º de ej.	Nombre IUPAC	Estructura	EM
85	N-(cis-1-(N,N-dimetil-beta-alanil)-2-(((cis-4-isopropilciclohexil)oxi)metil)-piperidin-3-il)metanosulfonamida		430,2
86	3-((cis-2-(((cis-4-isopropilciclohexil)oxi)metil)-3-((metilsulfonil)amino)piperidin-1-il)carbonil)azetidina-1-carboxilato de terc-butilo		514,1
87	N-(cis-2-(((cis-4-isopropilciclohexil)oxi)metil)-1-(5-oxoprolil)piperidin-3-il)metanosulfonamida		444,2
88	N-(cis-1-(azetidin-3-ilcarbonil)-2-(((cis-4-isopropilciclohexil)oxi)metil)-piperidin-3-il)metanosulfonamida		416,2

N.º de ej.	Nombre IUPAC	Estructura	EM
89	N-(cis-1-((1-acetilazetidin-3-il)carbonil)-2-(((cis-4-isopropilciclohexil)oxi)metil)-piperidin-3-il)metanosulfonamida		458,2
90	N-(cis-2-(((cis-4-isopropilciclohexil)oxi)metil)-1-((1-(metilsulfonil)azetidin-3-il)carbonil)piperidin-3-il)metanosulfonamida		494,2

[Tabla 1-16]

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

[Tabla 1-17]

N.º de ej.	Nombre IUPAC	Estructura	EM
97	cis-N-(2-hidroxietil)-2-(((cis-4-isopropilciclohexil)oxi)metil)-3-((metilsulfonyl)amino)piperidina-1-carboxamida		420,2
98	cis-2-(((cis-4-isopropilciclohexil)oxi)metil)-3-((metilsulfonyl)amino)-N-(2,2,2-trifluoroetil)piperidina-1-carboxamida		456
99	cis-N-ciclopropil-2-(((cis-4-isopropilciclohexil)oxi)metil)-3-((metilsulfonyl)amino)piperidina-1-carboxamida		416,2
100	cis-2-(((cis-4-isopropilciclohexil)oxi)metil)-3-((metilsulfonyl)amino)-N-propilpiperidina-1-carboxamida		418,2
101	cis-N-isopropil-2-(((cis-4-isopropilciclohexil)oxi)metil)-3-((metilsulfonyl)amino)piperidina-1-carboxamida		418,2
102	(2R,3S)-2-(((cis-4-isopropilciclohexil)oxi)metil)-N-metil-3-((metilsulfonyl)amino)piperidina-1-carboxamida		390,2

[Tabla 1-18]

N.º de ej.	Nombre IUPAC	Estructura	EM
103	N-(cis-1-acetil-2-(((cis-4-isopropil(1,2,3,4,5,6-d6)ciclohexil)oxi)metil)piperidin-3-il)metanosulfonamida		381,2
104	cis-N-etil-2-(((cis-4-isopropil(1,2,3,4,5,6-d6)ciclohexil)oxi)metil)-3-((metilsulfonyl)amino)piperidina-1-carboxamida		410,3

N.º de ej.	Nombre IUPAC	Estructura	EM
105	cis-2-(((4-((terc-butil(dimetil)silil)oxi)-ciclohexil)oxi)metil)-N-etil-3-((metilsulfonyl)amino)piperidina-1-carboxamida		492,3
106	N-(cis-1-acetil-2-(((cis-4-(trifluorometil)ciclohexil)oxi)-metil)piperidin-3-il)metanosulfonamida		400,9
107	cis-N-etil-3-((metilsulfonyl)amino)-2-(((cis-4-(trifluorometil)ciclohexil)oxi)-metil)piperidina-1-carboxamida		430
108	cis-2-(((4,4-difluorociclohexil)oxi)metil)-N-etil-3-((metilsulfonyl)amino)piperidina-1-carboxamida		398,1

[Tabla 1-19]

N.º de ej.	Nombre IUPAC	Estructura	EM
109	diamida N,N-dimetil-N'-(cis-2-(((cis-4-fenilciclohexil)oxi)metil)-piperidin-3-il)sulfúrica		396,2
110	N-(cis-2-(((cis-4-(4-fluorofenil)ciclohexil)oxi)-metil)piperidin-3-il)metanosulfonamida		385
111	diamida N'-(cis-1-acetil-2-(((cis-4-fenilciclohexil)oxi)metil)-piperidin-3-il)-N,N-dimetilsulfúrica		438,1
112	N-(cis-1-acetil-2-(((cis-4-(4-fluorofenil)ciclohexil)oxi)-metil)piperidin-3-il)metanosulfonamida		427,1

N.º de ej.	Nombre IUPAC	Estructura	EM
113	cis-N-etil-3-((metilsulfonyl)amino)-2-(((cis-3-fenilciclobutil)oxi)metil)-piperidina-1-carboxamida		410,1
114	N-(cis-1-acetil-2-(((cis-3-fenilciclobutil)oxi)metil)-piperidin-3-il)metanosulfonamida		381

[Tabla 1-20]

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

[Tabla 1-21]

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

[Tabla 1-22]

N.º de ej.	Nombre IUPAC	Estructura	EM
127	N-(cis-1-acetil-2-(((4-(1H-pirazol-1-il)ciclohexil)oxi)metil)piperidin-3-il)metanosulfonamida		399
128	N-(cis-1-acetil-2-(((cis-4-metilciclohexil)oxi)metil)-piperidin-3-il)metanosulfonamida		347,1

N.º de ej.	Nombre IUPAC	Estructura	EM
129	cis-N-etil-2-(((cis-4-metilciclohexil)oxi)metil)-3-((metilsulfonyl)amino)piperidina-1-carboxamida		376,1
130	cis-N-etil-3-((metilsulfonyl)amino)-2-(((trans-3-fenilciclobutil)oxi)metil)-piperidina-1-carboxamida		410,1
131	N-(cis-1-acetil-2-(((trans-3-fenilciclobutil)oxi)metil)-piperidin-3-il)metanosulfonamida		381,1
132	N-(cis-1-acetil-2-(((cis-2-fenil-1,3-dioxan-5-il)oxi)metil)piperidin-3-il)metanosulfonamida		413,1

[Tabla 1-23]

N.º de ej.	Nombre IUPAC	Estructura	EM
133	N-(cis-1-(N,N-dimetilglicil)-2-(((cis-4-fenilciclohexil)oxi)metil)-piperidin-3-il)metanosulfonamida		452,2
134	N-(cis-1-acetil-2-(((cis-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)ciclohexil)oxi)metil)piperidin-3-il)metanosulfonamida		413,1
135	N-(cis-2-(((cis-4-(3,4-difluorofenil)ciclohexil)oxi)-metil)piperidin-3-il)metanosulfonamida		403,2
136	cis-2-(((cis-4-(2,3-difluorofenil)ciclohexil)oxi)-metil)-N-etil-3-((metilsulfonyl)amino)piperidina-1-carboxamida		474,1

N.º de ej.	Nombre IUPAC	Estructura	EM
137	cis-N-etil-2-(((cis-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)ciclohexil)oxi)metil)-3-((metilsulfonil)amino)piperidina-1-carboxamida		442,1
138	N-(cis-2-(((cis-4-fenilciclohexil)oxi)metil)-1-(1H-pirazol-1-ilacetil)piperidin-3-il)metanosulfonamida		475,1

[Tabla 1-24]

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

[Tabla 1-25]

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

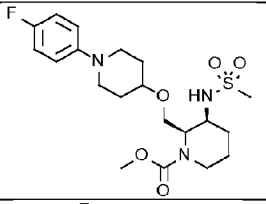
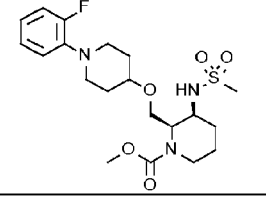
[Tabla 1-26]

N.º de ej.	Nombre IUPAC	Estructura	EM
151	cis-3-((metilsulfonil)amino)-2-(((1-(pirimidin-2-il)piperidin-4-il)oxi)metil)piperidina-1-carboxilato de metilo		428,1
152	N-(cis-1-(metilsulfonil)-2-(((cis-4-fenilciclohexil)oxi)metil)-piperidin-3-il)metanosulfonamida		443,1

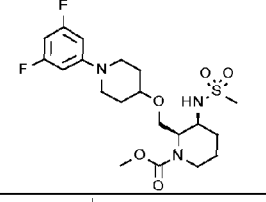
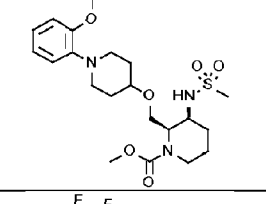
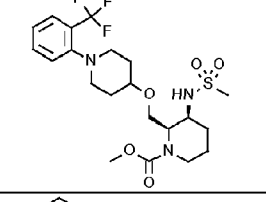
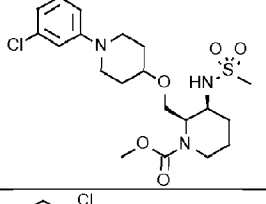
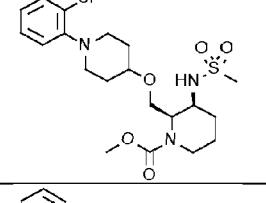
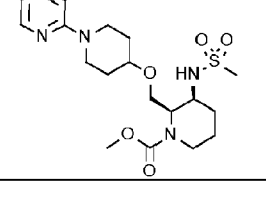
N.º de ej.	Nombre IUPAC	Estructura	EM
153	N-(cis-1-acetil-2-(((4-(ciclopropilmetoxi)ciclohexil)-oxi)metil)piperidin-3-il)metanosulfonamida		403,2
154	cis-2-(((cis-4-(1-metil-1H-pirazol-3-il)ciclohexil)oxi)metil)-3-((metilsulfonil)amino)piperidina-1-carboxilato de metilo		429,3
155	cis-3-((metilsulfonil)amino)-2-(((cis-4-fenilciclohexil)oxi)metil)-piperidina-1-carboxilato de terc-butilo		465,2
156	N-metil-N-(2-(cis-3-((metilsulfonil)amino)-2-(((cis-4-fenilciclohexil)oxi)metil)-piperidin-1-il)-2-oxoetil)acetamida		480,3

[Tabla 1-27]

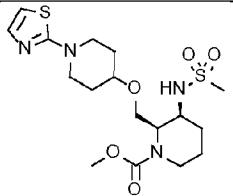
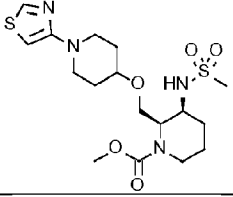
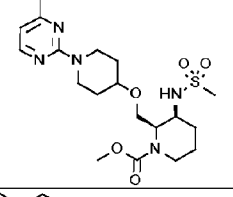
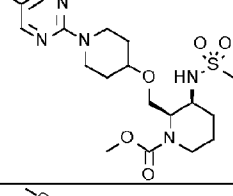
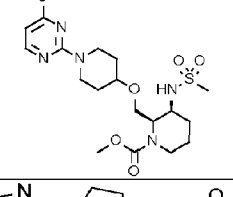
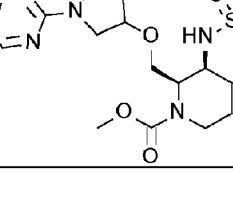
N.º de ej.	Nombre IUPAC	Estructura	EM
157	N-(cis-2-(((cis-4-fenilciclohexil)oxi)metil)-1-(1,3-tiazol-2-ilacetil)piperidin-3-il)metanosulfonamida		492,2
158	N-(cis-1-acetil-2-(((cis-4-(1-metil-1H-pirazol-3-il)ciclohexil)oxi)metil)piperidin-3-il)metanosulfonamida		413,2
159	cis-N-etil-2-(((cis-4-(1-metil-1H-pirazol-3-il)ciclohexil)oxi)metil)-3-((metilsulfonil)amin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

N.º de ej.	Nombre IUPAC	Estructura	EM
161	cis-2-(((1-(4-fluorofenil)piperidin-4-il)oxi)metil)-3-((metilsulfonil)amino)piperidina-1-carboxilato de metilo		444,2
162	cis-2-(((1-(2-fluorofenil)piperidin-4-il)oxi)metil)-3-((metilsulfonil)amino)piperidina-1-carboxilato de metilo		444,2

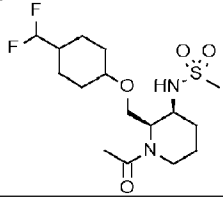
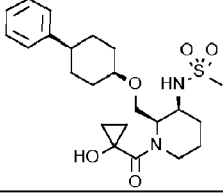
[Tabla 1-28]

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

[Tabla 1-29]

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

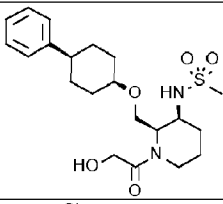
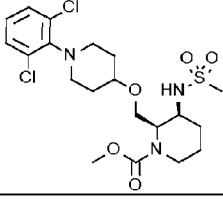
[Tabla 1-30]

N.º de ej.	Nombre IUPAC	Estructura	EM
175	N-(cis-1-acetil-2-(((4-(difluorometil)ciclohexil)oxi)-metil)piperidin-3-il)metanosulfonamida		383,1
176	N-(cis-1-((1-hidroxiciclopropil)carbonil)-2-(((cis-4-fenilciclohexil)oxi)-metil)-piperidin-3-il)metanosulfonamida		451,1

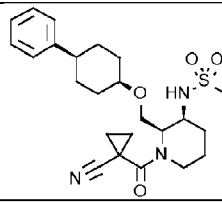
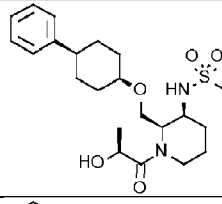
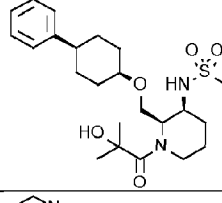
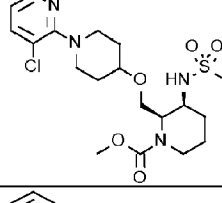
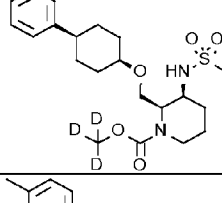
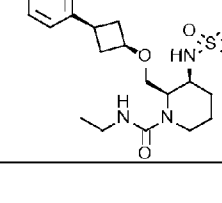
N.º de ej.	Nombre IUPAC	Estructura	EM
177	N-(cis-2-(((cis-4-fenilciclohexil)oxi)metil)-1-piruvoylpiperidin-3-il)metanosulfonamida		435,1
178	clorhidrato de cis-2-(((4-metil-1-(pirimidin-2-il)piperidin-4-il)oxi)metil)-3-((metilsulfonyl)amino)piperidina-1-carboxilato de metilo		442,2
179	cis-N-(cianometil)-3-((metilsulfonyl)amino)-2-(((cis-4-fenilciclohexil)oxi)metil)-piperidina-1-carboxamida		447,1
180	N-((2R,3S)-1-(cianoacetil)-2-(((cis-4-fenilciclohexil)oxi)metil)-piperidin-3-il)metanosulfonamida		432,1

[Tabla 1-31]

N.º de ej.	Nombre IUPAC	Estructura	EM
181	N-((2R,3S)-1-((metilsulfonyl)acetil)-2-(((cis-4-fenilciclohexil)oxi)metil)-piperidin-3-il)metanosulfonamida		485,1
182	N-((2R,3S)-2-(((cis-4-fenilciclohexil)oxi)metil)-1-propionilpiperidin-3-il)metanosulfonamida		423,2
183	N-((2R,3S)-1-(((2R)-5-oxotetrahidrofuran-2-il)carbonil)-2-(((cis-4-fenilciclohexil)oxi)metil)-piperidin-3-il)metanosulfonamida		479,2
184	N-((2R,3S)-1-(((2S)-5-oxotetrahidrofuran-2-il)carbonil)-2-(((cis-4-fenilciclohexil)oxi)metil)-piperidin-3-il)metanosulfonamida		479,2

N.º de ej.	Nombre IUPAC	Estructura	EM
185	N-((2R,3S)-1-glicolil-2-(((cis-4-fenilciclohexil)oxi)metil)-piperidin-3-il)metanosulfonamida		425,1
186	cis-2-(((1-(2,6-diclorofenil)piperidin-4-il)oxi)metil)-3-((metilsulfonil)amino)piperidina-1-carboxilato de metilo		494

[Tabla 1-32]

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

[Tabla 1-33]

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

[Tabla 1-34]

N.º de ej.	Nombre IUPAC	Estructura	EM
199	cis-3-((metilsulfonil)amino)-2-(((1-fenilpiperidin-4-il)oxi)metil)piperidina-1-carboxilato de metilo		426,2
200	(2R,3S)-2-(((cis-4-(3-fluorofenil)ciclohexil)oxi)-metil)-3-((metilsulfonil)amino)piperidina-1-carboxilato de metilo		441

N.º de ej.	Nombre IUPAC	Estructura	EM
201	N-(cis-2-(((1-(2-clorofenil)piperidin-4-il)oxi)metil)-1-(ciclopropilcarbonil)piperidin-3-il)metanosulfonamida		470,3
202	N-(cis-1-(ciclopropilcarbonil)-2-(((1-(5-fluoropirimidin-2-il)piperidin-4-il)oxi)metil)piperidin-3-il)metanosulfonamida		456,2
203	cis-2-(((cis-3-(4-metilfenil)ciclobutil)oxi)-metil)-3-((metilsulfonyl)amino)piperidina-1-carboxilato de metilo		409,1
204	N-(cis-1-acetil-2-(((cis-4-(3-(trifluorometil)fenil)-ciclohexil)oxi)metil)piperidin-3-il)metanosulfonamida		477,2

[Tabla 1-35]

N.º de ej.	Nombre IUPAC	Estructura	EM
205	N-(cis-2-(((cis-4-(3-(trifluorometil)fenil)-ciclohexil)oxi)metil)piperidin-3-il)metanosulfonamida		435,2
206	N-(cis-1-acetil-2-(((cis-3-(4-metilfenil)ciclobutil)oxi)-metil)piperidin-3-il)metanosulfonamida		395,3
207	cis-N-etil-3-((metilsulfonyl)amino)-2-(((cis-4-(3-(trifluorometil)fenil)-ciclohexil)oxi)metil)piperidina-1-carboxamida		506,2
208	N-(cis-1-(ciclohexilcarbonil)-2-(((1-(pirimidin-2-il)piperidin-4-il)oxi)metil)piperidin-3-il)metanosulfonamida		480,3

N.º de ej.	Nombre IUPAC	Estructura	EM
209	N-(cis-2-(((1-(2-cloro-3-fluorofenil)piperidin-4-il)oxi)metil)-1-(ciclopropilcarbonil)piperidin-3-il)metanosulfonamida		488,1
210	N-(cis-1-(((4,4-dimetilciclohexil)carbonil)-2-(((1-(pirimidin-2-il)piperidin-4-il)oxi)metil)piperidin-3-il)metanosulfonamida		508,3

[Tabla 1-36]

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

[Tabla 1-37]

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

[Tabla 1-38]

N.º de ej.	Nombre IUPAC	Estructura	EM
223	N-(cis-1-(ciclobutilcarbonil)-2-(((1-(2-fluorofenil)piperidin-4-il)oxi)metil)piperidin-3-il)metanosulfonamida		468,2
224	N-(cis-2-(((1-(2-fluorofenil)piperidin-4-il)oxi)metil)-1-isobutirilpiperidin-3-il)metanosulfonamida		456,3

N.º de ej.	Nombre IUPAC	Estructura	EM
225	N-(cis-1-((2,2-difluorociclopropil)carbonil)-2-(((1-(2-fluorofenil)piperidin-4-il)oxi)metil)piperidin-3-il)metanosulfonamida		490,2
226	N-(cis-1-(ciclopropilacetil)-2-(((1-(2-fluorofenil)piperidin-4-il)oxi)metil)piperidin-3-il)metanosulfonamida		468,2
227	N-(cis-1-butil-2-(((1-(2-fluorofenil)piperidin-4-il)oxi)metil)piperidin-3-il)metanosulfonamida		456,2
228	cis-2-(((1-(2-fluorofenil)piperidin-4-il)oxi)metil)-3-((metilsulfonil)amino)piperidina-1-carboxilato de etilo		458,2

[Tabla 1-39]

N.º de ej.	Nombre IUPAC	Estructura	EM
229	N-(cis-1-(ciclopentilcarbonil)-2-(((1-(2-fluorofenil)piperidin-4-il)oxi)metil)piperidin-3-il)metanosulfonamida		482,2
230	N-(cis-2-(((1-(2-fluorofenil)piperidin-4-il)oxi)metil)-1-(3-metilbutanoil)piperidin-3-il)metanosulfonamida		470,2
231	N-(cis-2-(((1-(2-fluorofenil)piperidin-4-il)oxi)metil)-1-(tetrahydro-2H-piran-4-ilcarbonil)piperidin-3-il)metanosulfonamida		498,2
232	N-(cis-2-(((1-(2-fluorofenil)piperidin-4-il)oxi)metil)-1-(3-hidroxipropanoil)piperidin-3-il)metanosulfonamida		458,2

N.º de ej.	Nombre IUPAC	Estructura	EM
233	N-(cis-2-(((1-(2-fluorofenil)piperidin-4-il)oxi)metil)-1-((3-oxociclobutil)carbonil)piperidin-3-il)metanosulfonamida		482,2
234	N-(cis-1-(3,3-dimetilbutanoil)-2-(((1-(2-fluorofenil)piperidin-4-il)oxi)metil)piperidin-3-il)metanosulfonamida		484,3

[Tabla 1-40]

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

[Tabla 1-41]

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

[Tabla 1-42]

N.º de ej.	Nombre IUPAC	Estructura	EM
247	N-(cis-1-(ciclopropilcarbonil)-2-(((1-fenilpiperidin-4-il)oxi)metil)piperidin-3-il)metanosulfonamida		436,2
248	cis-N-etil-3-((metilsulfonyl)amino)-2-(((cis-3-(4-(trifluorometil)fenil)-ciclobutil)oxi)metil)piperidina-1-carboxamida		478,2

N.º de ej.	Nombre IUPAC	Estructura	EM
249	cis-N-etil-3-((metilsulfonyl)amino)-2-(((cis-4-(2-(trifluorometil)fenil)-ciclohexil)oxi)metil)piperidina-1-carboxamida		506,2
250	N-((2R,3S)-1-(ciclopropilcarbonil)-2-(((cis-4-(2,3-difluorofenil)ciclohexil)oxi)-metil)piperidin-3-il)metanosulfonamida		471,2
251	N-(cis-1-(ciclopropilcarbonil)-2-(((4-(piridin-2-il)ciclohexil)oxi)metil)piperidin-3-il)metanosulfonamida		436,2
252	N-(cis-1-acetil-2-(((cis-4-(3-cianofenil)ciclohexil)oxi)metil)-piperidin-3-il)metanosulfonamida		434,1

[Tabla 1-43]

N.º de ej.	Nombre IUPAC	Estructura	EM
253	N-(cis-2-(((cis-4-(3-cianofenil)ciclohexil)oxi)metil)-piperidin-3-il)metanosulfonamida		392,2
254	cis-2-(((cis-4-(3-cianofenil)ciclohexil)oxi)metil)-N-etil-3-((metilsulfonyl)amino)piperidina-1-carboxamida		463,2
255	cis-3-((metilsulfonyl)amino)-2-(((1-(pirimidin-2-il)piperidin-4-il)oxi)metil)piperidina-1-carboxilato de isopropilo		456,2
256	cis-3-((metilsulfonyl)amino)-2-(((1-(quinazolin-2-il)piperidin-4-il)oxi)metil)piperidina-1-carboxilato de isopropilo		506,2

N.º de ej.	Nombre IUPAC	Estructura	EM
257	(2R,3S)-3-((metilsulfonil)amino)-2-(((cis-4-(2,3,6-trifluorofenil)ciclohexil)oxi)-metil)piperidina-1-carboxilato de metilo		477,1
258	N-((2R,3S)-1-(ciclopropilcarbonil)-2-(((cis-4-(2,3,6-trifluorofenil)ciclohexil)oxi)-metil)piperidin-3-il)metanosulfonamida		489,1

[Tabla 1-44]

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

[Tabla 1-45]

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

[Tabla 1-46]

N.º de ej.	Nombre IUPAC	Estructura	EM
271	N-(cis-1-acetil-2-(((cis-4-(3-metoxifenil)ciclohexil)oxi)-metil)piperidin-3-il)metanosulfonamida		439,2
272	(2R,3S)-2-(((cis-4-(3-fluorofenil)ciclohexil)oxi)-metil)-3-((metilsulfonil)amino)piperidina-1-carboxilato de ciclopropilo		469,2

N.º de ej.	Nombre IUPAC	Estructura	EM
273	cis-3-((metilsulfonil)amino)-2-(((3-fenoxiciclopentil)oxi)metil)-piperidina-1-carboxilato de metilo		427,1
274	cis-3-((metilsulfonil)amino)-2-(((1r,4'r)-3H-espiro[2-benzofuran-1,1'-ciclohexan]-4'-iloxi)metil)piperidina-1-carboxilato de metilo		453,1
275	cis-3-((metilsulfonil)amino)-2-(((1s,4's)-3H-espiro[2-benzofuran-1,1'-ciclohexan]-4'-iloxi)metil)piperidina-1-carboxilato de metilo		453,1
276	(2R,3S)-2-(((cis-4-(3-fluorofenil)ciclohexil)oxi)-metil)-3-((metilsulfonil)amino)piperidina-1-carboxilato de 2,2,2-trifluoroetilo		509,2

[Tabla 1-47]

N.º de ej.	Nombre IUPAC	Estructura	EM
277	(2R,3S)-2-(((cis-4-(2-metoxfenil)ciclohexil)oxi)-metil)-3-((metilsulfonil)amino)piperidina-1-carboxilato de metilo		455,2
278	N-(cis-1-acetil-2-(((cis-4-(2-cianofenil)ciclohexil)oxi)metil)-piperidin-3-il)metanosulfonamida		434,1
279	N-(cis-1-(ciclopropilcarbonil)-2-(((cis-4-fenilciclohexil)oxi)metil)-piperidin-3-il)etanosulfonamida		449,2
280	cis-3-((metilsulfonil)amino)-2-(((trans-3-fenoxiciclobutil)oxi)metil)-piperidina-1-carboxilato de metilo		411,1

N.º de ej.	Nombre IUPAC	Estructura	EM
281	cis-N-etil-3-((metilsulfonil)amino)-2-(((trans-3-fenoxiciclobutil)oxi)metil)-piperidina-1-carboxamida		426,1
282	(2R,3S)-N-etil-3-((metilsulfonil)amino)-2-(((cis-4-(2-(trifluorometil)fenil)-ciclohexil)oxi)metil)piperidina-1-carboxamida		506,2

[Tabla 1-48]

N.º de ej.	Nombre IUPAC	Estructura	EM
283	N-((2R,3S)-1-glicolil-2-(((cis-4-(2-(trifluorometil)fenil)-ciclohexil)oxi)metil)piperidin-3-il)metanosulfonamida		493,2
284	cis-3-((metilsulfonil)amino)-2-(((1-(pirimidin-2-il)piperidin-4-il)oxi)metil)piperidina-1-carboxilato de 1-metilciclopropilo		468,2
285	cis-2-(((trans-3-bencilciclobutil)oxi)metil)-N-etil-3-((metilsulfonil)amino)piperidina-1-carboxamida		424,2
286	cis-3-((metilsulfonil)amino)-2-(((1-(pirimidin-2-il)piperidin-4-il)oxi)metil)piperidina-1-carboxilato de 2,2,2-trifluoroetilo		496,1
287	cis-3-((metilsulfonil)amino)-2-(((1-(pirimidin-2-il)piperidin-4-il)oxi)metil)piperidina-1-carboxilato de ciclopropilo		454,2
288	cis-2-(((1-(2-fluorofenil)piperidin-4-il)oxi)metil)-3-((metilsulfonil)amino)piperidina-1-carboxilato de 2,2,2-trifluoroetilo		512,2

[Tabla 1-49]

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

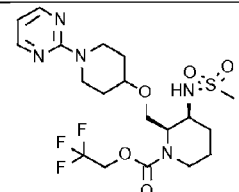
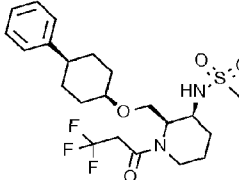
[Tabla 1-50]

N.º de ej.	Nombre IUPAC	Estructura	EM
295	cis-N-etil-3-((metilsulfonyl)amino)-2-(((cis-4-(2-(trifluorometoxi)fenil)-ciclohexil)oxi)metil)piperidina-1-carboxamida		522,2
296	N-(cis-2-(((cis-4-(3-(trifluorometoxi)fenil)-ciclohexil)oxi)metil)piperidin-3-il)metanosulfonamida		451,1

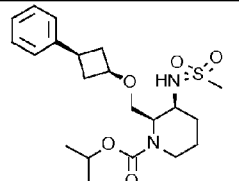
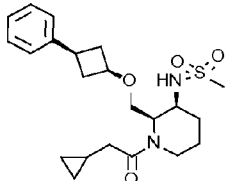
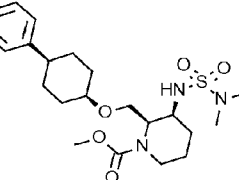
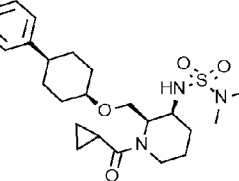
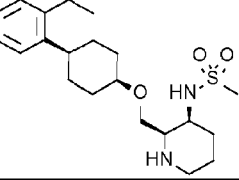
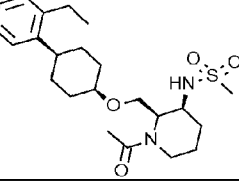
N.º de ej.	Nombre IUPAC	Estructura	EM
297	N-(cis-1-acetil-2-(((cis-4-(3-(trifluorometoxi)fenil)ciclohexil)oxi)metil)piperidin-3-il)metanosulfonamida		493,2
298	cis-3-((metilsulfonil)amino)-2-(((cis-4-(3-(trifluorometoxi)fenil)-ciclohexil)oxi)metil)piperidina-1-carboxilato de metilo		507,2
299	N-(cis-1-(ciclopropilcarbonil)-2-(((cis-4-(3-(trifluorometoxi)fenil)-ciclohexil)oxi)metil)piperidin-3-il)metanosulfonamida		519,1
300	cis-N-etil-3-((metilsulfonil)amino)-2-(((cis-4-(3-(trifluorometoxi)fenil)-ciclohexil)oxi)metil)piperidina-1-carboxamida		522,2

[Tabla 1-51]

N.º de ej.	Nombre IUPAC	Estructura	EM
301	cis-3-((etilsulfonil)amino)-2-(((cis-4-fenilciclohexil)oxi)metil)-piperidina-1-carboxilato de metilo		439,2
302	cis-3-((metilsulfonil)amino)-2-(((3-fenoxiciclopentil)oxi)metil)-piperidina-1-carboxilato de metilo		427,2
303	(2R,3S)-3-((metilsulfonil)amino)-2-(((cis-4-fenilciclohexil)oxi)metil)piperidina-1-carboxilato de etilo		439,2
304	N-((2R,3S)-1-(ciclopropilcarbonil)-2-(((cis-4-(3-metoxifenil)ciclohexil)oxi)-metil)piperidin-3-il)metanosulfonamida		465,2

N.º de ej.	Nombre IUPAC	Estructura	EM
305	(2R,3S)-3-((metilsulfonyl)amino)-2-(((1-(pirimidin-2-il)piperidin-4-il)oxi)metil)piperidina-1-carboxilato de 2,2,2-trifluoroetilo		496,2
306	N-((2R,3S)-2-(((cis-4-fenilciclohexil)oxi)metil)-1-(3,3,3-trifluoropropanoil)piperidin-3-il)metanosulfonamida		477,2

[Tabla 1-52]

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

[Tabla 1-53]

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

[Tabla 1-54]

N.º de ej.	Nombre IUPAC	Estructura	EM
319	N-((2R,3S)-1-acetil-2-(((cis-4-(2-metilfenil)ciclohexil)oxi)-metil)piperidin-3-il)metanosulfonamida		423,2
320	N-((2R,3S)-2-(((cis-4-(2-(difluorometil)fenil)ciclohexil)oxi)metil)piperidin-3-il)metanosulfonamida		417,1

N.º de ej.	Nombre IUPAC	Estructura	EM
321	N-(cis-1-acetil-2-(((cis-4-(2,6-dimetilfenil)ciclohexil)oxi)metil)piperidin-3-il)metanosulfonamida		437,2
322	cis-2-(((cis-4-(2-(difluorometil)fenil)ciclohexil)-oxi)metil)-3-((metilsulfonyl)amino)piperidina-1-carboxilato de metilo		473,1
323	N-((2R,3S)-1-acetil-2-(((cis-4-(2-(difluorometil)fenil)ciclohexil)-oxi)metil)piperidin-3-il)metanosulfonamida		459,2
324	(2R,3S)-2-(((cis-4-(2-(difluorometil)fenil)ciclohexil)-oxi)metil)-3-((metilsulfonyl)amino)piperidina-1-carboxilato de metilo		473,1

[Tabla 1-55]

N.º de ej.	Nombre IUPAC	Estructura	EM
325	N-(cis-2-(((4-(3,5-difluorofenil)-4-fluorociclohexil)oxi)metil)-piperidin-3-il)metanosulfonamida		421,2
326	N-(cis-2-(((cis-4-(pirimidin-2-il)ciclohexil)oxi)metil)piperidin-3-il)metanosulfonamida		369,1
327	N-(cis-1-(ciclopropilcarbonil)-2-(((4-(3,5-difluorofenil)-4-fluorociclohexil)oxi)metil)-piperidin-3-il)metanosulfonamida		489,2
328	N-(cis-1-(ciclopropilcarbonil)-2-(((cis-4-(pirimidin-2-il)ciclohexil)oxi)metil)piperidin-3-il)metanosulfonamida		437,2

N.º de ej.	Nombre IUPAC	Estructura	EM
329	cis-2-(((cis-2-metil-1-(pirimidin-2-il)piperidin-4-il)oxi)metil)-3-((metilsulfonil)amino)piperidina-1-carboxilato de isopropilo		470,2
330	cis-2-(((trans-2-metil-1-(pirimidin-2-il)piperidin-4-il)oxi)metil)-3-((metilsulfonil)amino)piperidina-1-carboxilato de isopropilo		470,2

[Tabla 1-56]

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

[Tabla 1-57]

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

[Tabla 1-58]

N.º de ej.	Nombre IUPAC	Estructura	EM
343	cis-2-(((cis-4-(3-hidroxifenil)ciclohexil)oxi)-metil)-3-((metilsulfonil)amino)piperidina-1-carboxilato de metilo		441,2
344	cis-2-(((cis-4-(4-metoxifenil)ciclohexil)oxi)-metil)-3-((metilsulfonil)amino)piperidina-1-carboxilato de metilo		455,2

N.º de ej.	Nombre IUPAC	Estructura	EM
345	cis-2-(((cis-4-(4-hidroxifenil)ciclohexil)oxi)-metil)-3-((metilsulfonil)amino)piperidina-1-carboxilato de metilo		439,0
346	cis-2-(((4-hidroxi-4-(2-metoxifenil)ciclohexil)oxi)-metil)-3-((metilsulfonil)amino)piperidina-1-carboxilato de metilo		469,1
347	cis-2-(((cis-4-(2-hidroxifenil)ciclohexil)oxi)-metil)-3-((metilsulfonil)amino)piperidina-1-carboxilato de metilo		439,2
348	(2R,3S)-2-(((cis-4-(4-hidroxifenil)ciclohexil)oxi)-metil)-3-((metilsulfonil)amino)piperidina-1-carboxilato de metilo		439,1

[Tabla 1-59]

N.º de ej.	Nombre IUPAC	Estructura	EM
349	cis-2-(((1,4-dioxaespiro[4.5]dec-8-iloxi)metil)-3-((metilsulfonil)amino)piperidina-1-carboxilato de metilo		405,1
350	cis-N-etil-3-((metilsulfonil)amino)-2-((((1S,2S)-2-fenoxiciclopentil)oxi)metil)-piperidina-1-carboxamida		438,0
351	cis-2-((((3S)-1-benzoilpirrolidin-3-il)oxi)metil)-N-etil-3-((metilsulfonil)amino)piperidina-1-carboxamida		453,3
352	cis-2-((((3R)-1-benzoilpirrolidin-3-il)oxi)metil)-N-etil-3-((metilsulfonil)amino)piperidina-1-carboxamida		451,0

N.º de ej.	Nombre IUPAC	Estructura	EM
353	N-(cis-2-(((cis-4-fenilciclohexil)oxi)metil)-piperidin-3-il)ciclopropanosulfonamida		393,2
354	N-(cis-1-acetil-2-(((cis-4-fenilciclohexil)oxi)metil)-piperidin-3-il)ciclopropanosulfonamida		435,1

[Tabla 1-60]

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

[Tabla 1-61]

N.º de ej.	Nombre IUPAC	Estructura	EM
361	cis-3-((ciclopropilsulfonyl)amino)-2-(((1-(pirimidin-2-il)piperidin-4-il)oxi)metil)piperidina-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo		590,2
362	cis-3-((ciclopropilsulfonyl)amino)-2-(((1-(pirimidin-2-il)piperidin-4-il)oxi)metil)piperidina-1-carboxilato de 1,1,1-trifluoropropan-2-ilo		536,3
363	N-(1-acetil-2-(((cis-4-isopropilciclohexil)oxi)metil)-(2,3,4,5,6-d5)piperidin-3-il)metanosulfonamida		380,2
364	3-((etilsulfonyl)amino)-2-(((cis-4-isopropilciclohexil)oxi)metil)-piperidina-1-carboxilato de etilo		417,2
365	3-((etilsulfonyl)amino)-2-(((cis-4-metilciclohexil)oxi)metil)-piperidina-1-carboxilato de etilo		391,2
366	N-(1-acetil-2-(((cis-4-terc-butilciclohexil)oxi)metil)-piperidin-3-il)etanosulfonamida		403,1

[Tabla 1-62]

N.º de ej.	Nombre IUPAC	Estructura	EM
367	N-(2-(((cis-4-isopropilciclohexil)oxi)metil)-1-(tetrahidrofuran-3-ilcarbonyl)piperidin-3-il)metanosulfonamida		431,2
368	N-(2-(((cis-4-isopropilciclohexil)oxi)metil)-1-(oxetan-3-ilcarbonyl)piperidin-3-il)metanosulfonamida		417,1

N.º de ej.	Nombre IUPAC	Estructura	EM
369	N-etil-2-(((cis-4-isopropilciclohexil)oxi)metil)-3-((metilsulfonil)amino)piperidina-1-carboxamida		404,2
370	N-etil-3-((metilsulfonil)amino)-2-(((cis-4-fenilciclohexil)oxi)metil)-piperidina-1-carboxamida		438,2
371	trans-N-etil-2-(((cis-4-(3-fluorofenil)ciclohexil)oxi)-metil)-3-((metilsulfonil)amino)piperidina-1-carboxamida		456,0
372	trans-N-etil-2-(((cis-4-(2-fluorofenil)ciclohexil)oxi)-metil)-3-((metilsulfonil)amino)piperidina-1-carboxamida		456,1

Ejemplo experimental 1: Obtención de células que expresan de manera estable receptor de tipo 2 de orexina humano

Para obtener un clon celular que exprese de manera estable receptor de tipo 2 de orexina humano, se insertó ADNc de receptor de tipo 2 de orexina humano en vector plasmídico pcDNA3.1(+) (Invitrogen) y se clonó un ADN plasmídico para la expresión de receptor de tipo 2 de orexina humano (pcDNA3.1(+)/hOX2R). Se introdujo el ADN plasmídico en células CHO-dhfr mediante un método de electroporación y se obtuvieron células clonales que expresaban receptor de tipo 2 de orexina humano mediante el método de dilución limitante, usando la resistencia al fármaco G418 como marcador de selección.

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

Se sembraron células dhfr de ovario de hámster chino (CHO) que expresaban a la fuerza receptor de tipo 2 de orexina humano (hOX2R) en cada pocillo de una placa negra de fondo transparente (384 pocillos) (Becton, Dickinson and Company) a razón de 10 000 células y se cultivaron durante 16 h en un medio de MEM-alfa (Nikken-Bio Co., Ltd.) que contenía 100 U/ml de penicilina, 100 ug/ml de estreptomina, 0,5 g/ml de G418 (todos los anteriores de Invitrogen) y 10 % de suero fetal bovino (Thermo), en las condiciones de 37 °C y 5 % de CO₂. Después de la eliminación del medio, se añadieron 30 µL de tampón de ensayo 1 (0,1 % de albúmina sérica bovina (Wako Pure Chemical Industries, Ltd.), probenecid 1,25 mM, 10 % de B2-Quencher, 2,5 µg/mL de Fluo-4AM, HEPES 10 mM (DOJINDO)) y se incubaron las células durante 60 min en las condiciones de 37 °C, 5 % de CO₂. Se disolvió un compuesto de prueba en dimetilsulfóxido hasta 10 mM y a continuación se diluyó con tampón de ensayo 2 (HEPES 20 mM, solución salina equilibrada de Hanks (Invitrogen), 0,1 % de albúmina sérica bovina). Para la reacción, se añadió una solución de compuesto de prueba (10 µL) usando el lector de placas de adquisición de imágenes fluorescentes TETRA (FLIPR TETRA; fabricado por Molecular Devices), se midió un valor de fluorescencia (longitud de onda de excitación 488 nm, longitud de onda de medición 570 nm) de cada pocillo cada segundo durante 1 minuto, y se determinó la actividad de agonista usando el área del valor de fluorescencia como indicador de la concentración de Ca²⁺ intracelular. La actividad de agonista del compuesto de prueba se calculó suponiendo que el valor de fluorescencia del pocillo al que solo se añadió el tampón de dilución era 0 % y el valor de fluorescencia del pocillo al que se añadió tampón de orexina B humana 10 nM (PEPTIDE INSTITUTE, INC.) era 100 %. Los valores de actividad de agonista CE₅₀ y Emáx de cada compuesto se muestran a continuación. Como se emplea en la presente memoria, Emáx indica el valor a la concentración de 30 uM cuando la orexina B se convierte en un agonista total (valor máximo de actividad de agonista: 100 %). Como resulta evidente a partir de los resultados, se demostró que el compuesto de la presente invención tiene actividad de agonista sobre hOX2R.

[Tabla 2-1]

N.º de ej.	CE ₅₀ (nM)	Emáx (%)
2	1,9	99
3	540	96
4	44	106
5	2,2	98
7	250	100
8	5,6	96
10	220	113
11	2,0	114
13	130	115
14	6,6	105
15	280	105
16	0,84	99
18	520	96
19	12	102
20	3,4	100
21	200	108
22	5,3	98
23	1200	90
24	21	102
25	7,9	94
27	310	108
28	2,7	96
29	17	104
30	0,11	113
31	0,66	95
32	15	102
33	68	98
35	93	99
36	880	74
37	880	97
39	940	93
40	720	91
42	210	97
43	1100	93
44	1300	96
45	330	100
47	60	101
53	980	96

N.º de ej.	CE ₅₀ (nM)	Emáx (%)
54	4100	88
55	140	97
60	140	101
62	2300	93
65	1300	95
66	3800	87
67	910	93
70	97	98
71	4300	83
72	89	96
73	560	92
74	750	89
75	220	88
76	300	103
77	1000	91
78	63	91
79	330	85
80	660	98
84	840	98
87	4900	82
90	2800	74
91	39	89
92	370	92
93	2300	84
95	4300	89
96	26	95
97	4,5	108
98	2,9	107
99	13	112
100	2,2	112
101	2,3	115
102	1,2	101
103	170	98
104	22	100
106	4800	89
107	120	75
109	480	102
111	13	97
112	420	94

N.º de ej.	CE ₅₀ (nM)	Emáx (%)
113	59	93
114	3500	79
115	770	97
117	0,12	91
118	4,6	105
119	30	107
120	61	96

[Tabla 2-2]

N.º de ej.	CE ₅₀ (nM)	Emáx (%)
121	8,8	111
123	390	120
126	2600	85
128	2400	88
129	39	96
130	460	96
133	1000	97
136	0,22	102
137	240	101
138	22	94
139	31	103
140	390	92
141	460	95
142	4000	96
143	590	96
144	1,0	104
145	810	106
146	2,5	100
147	10	100
148	0,053	103
149	25	100
150	30	99
151	490	107
152	290	96
154	2400	94
155	1700	95
156	350	95
157	140	91
158	1600	83

ES 2 991 028 T3

N.º de ej.	CE ₅₀ (nM)	Emáx (%)
159	140	96
165	3800	80
167	2400	83
176	45	98
177	190	96
179	0,31	100
180	17	106
181	240	89
182	2,3	92
183	40	94
184	9,3	93
185	21	98
186	3300	86
187	370	93
188	23	97
189	78	88
191	2,9	107
192	150	108
193	300	88
194	2400	81
195	250	102
196	30	104
197	100	90
198	56	92
200	2,2	95
201	2000	92
202	19	97
204	710	102
207	26	110
208	940	93
209	1900	89
210	3600	86
211	1100	94
212	2200	89
213	0,44	102
214	1,5	105
215	2,5	105
216	210	105
217	13	110

N.º de ej.	CE ₅₀ (nM)	Emáx (%)
219	3000	91
221	1600	96
222	2100	102
223	1100	110
224	1700	90
225	1000	98
226	2200	86
227	2400	102
228	2100	89
229	1500	85
230	2600	80
233	5000	83
236	1800	86
237	490	90
238	2100	91
239	280	102

[Tabla 2-3]

N.º de ej.	CE ₅₀ (nM)	Emáx (%)
240	24	107
241	1,2	97
242	0,88	99
243	17	97
244	2,6	97
246	2,0	97
246	130	113
247	960	102
249	0,61	99
250	1,7	105
251	240	98
252	2900	93
254	88	105
255	8,1	102
257	2,6	97
258	0,72	101
260	550	99
262	2500	94
263	57	88
264	21	91

ES 2 991 028 T3

N.º de ej.	CE ₅₀ (nM)	Emáx (%)
265	2300	94
266	3700	95
267	3,4	94
268	1,5	103
269	3000	95
270	80	102
271	650	104
272	28	96
274	260	118
275	3100	87
276	110	95
277	2,9	95
219	5,2	97
281	3300	81
282	0,55	93
283	8,9	95
284	260	95
286	130	93
287	150	99
290	3300	79
299	26	98
293	540	78
294	130	95
295	42	93
297	2100	76
298	280	92
299	95	90
300	9,7	94
301	21	105
303	15	102
304	23	105
305	53	106
306	13	101
307	1600	98
308	590	109
309	3,1	106
310	2,2	101
311	3200	98
312	32	98

N.º de ej.	CE ₅₀ (nM)	Emáx (%)
313	270	95
315	170	103
316	330	91
318	1100	99
319	29	106
320	2000	74
321	2200	37
322	25	71
323	96	95
324	8,0	95
325	5000	75
327	2600	86
328	7100	72
329	22	93
331	1500	98
332	610	93
333	340	87
334	27	93
335	6,1	101
33,1	2400	88
338	490	83
339	11	101
340	2,5	109
341	13	103
342	30	104

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

Se sembraron células CHO que expresaban a la fuerza receptor OX2 humano en cada pocillo de una placa negra de fondo transparente de 384 pocillos (BD Falcon) a razón de 7500 células/pocillo y se cultivaron durante un día en una incubadora con 5 % de CO₂ a 37 °C. Después de la eliminación del medio en la placa celular, se añadió tampón de ensayo A que contenía un indicador de calcio (HBSS (Life Technologies), HEPES 20 mM (Life Technologies), 0,1 % de BSA (Wako Pure Chemical Industries, Ltd.), 2,5 µg/mL de Fluo-4 AM (DOJINDO Chemical), 0,08 % de Pluronic F127 (DOJINDO Chemical) y probenecid 1,25 mM (DOJINDO Chemical)) a razón de 30 µL/pocillo. La placa se dejó reposar durante 30 min en una incubadora con 5 % de CO₂ a 37 °C y se dejó reposar además a temperatura ambiente durante 30 min. Se añadió un compuesto de prueba preparado diluyendo con tampón de ensayo B (HBSS, HEPES 20 mM, 0,1 % de BSA) a razón de 10 µL/pocillo y se midió el valor de fluorescencia mediante FDSSµCELL (Hamamatsu Photonics K.K.) de cada pocillo durante 1 min y, posteriormente, cada dos pocillos durante 1 min 40 s. La actividad (%) del compuesto de prueba se calculó suponiendo que la variación en el valor de fluorescencia cuando se añadía DMSO en lugar del compuesto de prueba era de 0 % de inhibición y la variación en el valor de fluorescencia cuando se añadía OX-A en la concentración final de 10 nM era de 100 % de inhibición.

[Tabla 2-4]

N.º de ej.	CE ₅₀ (nM)	Emáx (%)
343	150	109
344	290	109
345	21	105
347	260	94
348	9,5	92
350	1600	116
353	1300	100
354	51	104
355	0,44	108
356	21	98
357	84	101
359	1,1	97
360	210	98
362	390	95

Ejemplo experimental 3: Medición de la actividad locomotora en ratones

El aumento de la actividad locomotora es uno de los índices de acción de activación cerebral, junto con el aumento del tiempo de vigilia, el aumento de la temperatura corporal y la mejora de los parámetros del sistema cardiovascular. En este ejemplo experimental, se evaluó la acción de activación cerebral eficaz para el tratamiento de la narcolepsia midiendo la actividad locomotora del ratón. Para la medición de la actividad locomotora se usaron ratones C57BL/6J macho (6-10 semanas de edad, Japan CLEA) (8 ratones en cada grupo), se irradiaron rayos infrarrojos desde la parte superior de la jaula y se usó un dispositivo de medición de la actividad locomotora (sistema MDC - Neurosciences Idea) capaz de cuantificar el número de veces que los ratones pasaban a través de los rayos irradiados. Para ser específicos, se colocaron los ratones en la jaula del dispositivo y se aclimataron durante 4 horas o más, y se les administró por vía intraperitoneal un compuesto de prueba (dosis: 30 mg/kg de peso corporal). La actividad locomotora se midió durante 2 h después de la administración. En el grupo del compuesto de prueba, se administró a los ratones una solución obtenida disolviendo el compuesto de prueba en un disolvente (composición: 10 % de DMSO, 10 % de Cremophor EL (nombre comercial), 20 % de polietilenglicol 400 (20 % de PEG400, 60 % de H₂O)). Por otro lado, en el grupo control solo se administró a los ratones el disolvente mencionado anteriormente que no contenía el compuesto de prueba.

Los resultados se muestran en la Tabla 3 a continuación.

Tabla 3

compuesto de prueba	grupo de control	Ejemplo 2	Ejemplo 5	Ejemplo 340
actividad locomotora (recuentos) (media ± EEM, n = 8)	372,00 ± 24,23	817,00 ± 67,88	1175,25 ± 61,97	979,25 ± 109,96

Como resulta evidente a partir de la Tabla 3, el compuesto de la presente invención potenció la actividad locomotora de los ratones.

Es decir, el compuesto de la presente invención tiene un efecto de despertar y se ha demostrado que es eficaz para el tratamiento de la narcolepsia.

Ejemplo de formulación 1 (producción de cápsulas)

1)	compuesto del Ejemplo 1	30 mg
2)	celulosa cristalina	10 mg
3)	lactosa	19 mg
4)	estearato de magnesio	1 mg
	total	60 mg

1), 2), 3) y 4) se mezclan y se rellenan en una cápsula de gelatina.

Ejemplo de formulación 2 (producción de comprimidos)

5

1)	compuesto del Ejemplo 1	30 g
2)	lactosa	50 g
3)	almidón de maíz	15 g
4)	carboximetilcelulosa de calcio	44 g
5)	estearato de magnesio	1 g
	1000 comprimidos	140 g en total

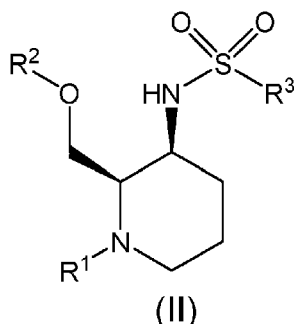
La cantidad total de 1), 2), 3) y 30 g de 4) se amasan con agua, se secan al vacío y se tamizan. El polvo tamizado se mezcla con 14 g de 4) y 1 g de 5), y la mezcla se punzona mediante una máquina de fabricación de comprimidos. De esta manera, se obtienen 1000 comprimidos que contienen 30 mg del compuesto del Ejemplo 1.

10 [Aplicabilidad industrial]

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

REIVINDICACIONES

1. Un medicamento que comprende un compuesto representado por la fórmula:



en donde

5 R¹ es

(1) un átomo de hidrógeno,

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

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

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

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

20 (5) un grupo cicloalquiloxi C₃₋₁₀-carbonilo opcionalmente sustituido por 1 a 3 sustituyentes seleccionados de entre un grupo alquilo C₁₋₆,

(6) un grupo aril C₆₋₁₄-carbonilo opcionalmente sustituido por 1 a 3 sustituyentes seleccionados de entre un átomo de halógeno y un grupo arilo C₆₋₁₄,

(7) un grupo ariloxi C₆₋₁₄-carbonilo,

25 (8) un grupo furilcarbonilo, un grupo tienilcarbonilo, un grupo pirazolilcarbonilo, un grupo isoxazolilcarbonilo o un grupo piridilcarbonilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido por 1 a 3 sustituyentes seleccionados de entre un grupo alquilo C₁₋₆,

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

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

(11) un grupo mono- o dicicloalquil C₃₋₁₀-carbamoilo,

(12) un grupo mono- o diaril C₆₋₁₄-carbamoilo,

35 (13) un grupo alquilsulfonilo C₁₋₆,

(14) un grupo cicloalquilsulfonilo C₃₋₁₀,

(15) un grupo arilsulfonilo C₆₋₁₄ opcionalmente sustituido por 1 a 3 átomos de halógeno,

(16) un grupo tienilsulfonilo, un grupo pirazolilsulfonilo, un grupo imidazolilsulfonilo, un grupo piridilsulfonilo o

un grupo dihidrocromenilsulfonilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido por 1 a 3 sustituyentes seleccionados de entre un grupo alquilo C₁₋₆,

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

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

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

(1) deuterio,

(2) un átomo de halógeno,

(3) un grupo hidroxilo,

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

(5) un grupo cicloalquilo C₃₋₁₀,

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

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

(8) un grupo ariloxi C₆₋₁₄,

(9) un grupo trialquilsililoxi C₁₋₆,

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

(11) un grupo aril C₆₋₁₄-carbonilo; y

R³ es un grupo alquilo C₁₋₆ o un grupo mono- o dialquilamino C₁₋₆, o una sal del mismo.

2. El medicamento de la reivindicación 1, en donde R¹ es

25 (1) un átomo de hidrógeno,

(2) un grupo alquil C₁₋₆-carbonilo opcionalmente sustituido por un grupo hidroxilo,

(3) un grupo ciclopropanocarbonilo,

(4) un grupo alcoxi C₁₋₆-carbonilo o

(5) un grupo mono- o dialquil C₁₋₆-carbamoilo;

30 R² es

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

(1) un grupo alquilo C₁₋₆ y

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

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

R³ es un grupo alquilo C₁₋₆ o un grupo dialquilamino C₁₋₆, o una sal del mismo.

3. El medicamento de la reivindicación 1, en donde R¹ es

(1) un grupo alquil C₁₋₆-carbonilo opcionalmente sustituido por un grupo hidroxilo,

40 (2) un grupo alcoxi C₁₋₆-carbonilo o

(3) un grupo mono- o dialquil C₁₋₆-carbamoilo;

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

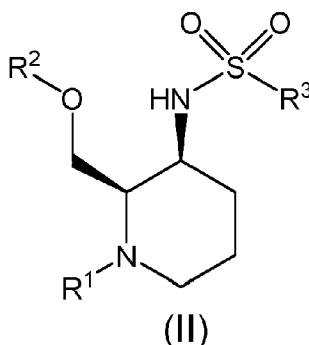
(1) un grupo alquilo C₁₋₆ y

(2) un grupo fenilo opcionalmente sustituido por 1 a 3 átomos de halógeno; y R³ es un grupo alquilo C₁₋₆, o una sal del mismo.

5 4. El medicamento de la reivindicación 1, en donde el compuesto es (2R,3S)-3-((metilsulfonyl)amino)-2-(((cis-4-fenilciclohexil)oxi)metil)piperidina-1-carboxilato de metilo o una sal del mismo.

5. El medicamento de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, para uso como agonista del receptor de tipo 2 de orexina.

6. Un compuesto representado por la fórmula:



en donde

R¹ es

(1) un átomo de hidrógeno,

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

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

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

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

(5) un grupo cicloalquiloxi C₃₋₁₀-carbonilo opcionalmente sustituido por 1 a 3 sustituyentes seleccionados de entre un grupo alquilo C₁₋₆,

(6) un grupo aril C₆₋₁₄-carbonilo opcionalmente sustituido por 1 a 3 sustituyentes seleccionados de entre un átomo de halógeno y un grupo arilo C₆₋₁₄,

30 (7) un grupo ariloxi C₆₋₁₄-carbonilo,

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

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

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

(11) un grupo mono- o dicicloalquil C₃₋₁₀-carbamoílo,

(12) un grupo mono- o diaril C₆₋₁₄-carbamoílo,

(13) un grupo alquilsulfonilo C₁₋₆,

(14) un grupo cicloalquilsulfonilo C₃₋₁₀,

5 (15) un grupo arilsulfonilo C₆₋₁₄ opcionalmente sustituido por 1 a 3 átomos de halógeno,

(16) un grupo tienilsulfonilo, un grupo pirazolilsulfonilo, un grupo imidazolilsulfonilo, un grupo piridilsulfonilo o un grupo dihidrocromenilsulfonilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido por 1 a 3 sustituyentes seleccionados de entre un grupo alquilo C₁₋₆,

(17) un grupo mono- o dialquil C₁₋₆ -sulfamoílo o

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

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

(1) deuterio,

(2) un átomo de halógeno,

15 (3) un grupo hidroxilo,

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

(5) un grupo cicloalquilo C₃₋₁₀,

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

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

(8) un grupo ariloxi C₆₋₁₄,

(9) un grupo trialkilsililoxi C₁₋₆,

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

(11) un grupo aril C₆₋₁₄-carbonilo; y

R³ es un grupo alquilo C₁₋₆, o un grupo mono- o dialquilamino C₁₋₆,

30 o una sal del mismo;

para uso en terapia.

7. El compuesto para uso según la reivindicación 6, en donde R¹ es

(1) un átomo de hidrógeno,

(2) un grupo alquil C₁₋₆-carbonilo opcionalmente sustituido por un grupo hidroxilo,

35 (3) un grupo ciclopropanocarbonilo,

(4) un grupo alcoxi C₁₋₆-carbonilo o

(5) un grupo mono- o dialquil C₁₋₆-carbamoílo;

R² es

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

40 (1) un grupo alquilo C₁₋₆ y

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

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

5 R³ es un grupo alquilo C₁₋₆ o un grupo dialquilamino C₁₋₆, o una sal del mismo.

8. El compuesto para uso según la reivindicación 6, en donde R¹ es

(1) un grupo alquil C₁₋₆-carbonilo opcionalmente sustituido por un grupo hidroxilo,

(2) un grupo alcoxi C₁₋₆-carbonilo o

(3) un grupo mono- o dialquil C₁₋₆-carbamoilo;

10 R² es un grupo ciclohexilo opcionalmente sustituido por 1 a 3 sustituyentes seleccionados de entre

(1) un grupo alquilo C₁₋₆ y

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

R³ es un grupo alquilo C₁₋₆, o una sal del mismo.

15 9. El compuesto para uso según la reivindicación 6, en donde el compuesto es (2R,3S)-3-((metilsulfonyl)amino)-2-(((cis-4-fenilciclohexil)oxi)metil)piperidina-1-carboxilato de metilo o una sal del mismo.

10. El compuesto para uso según una cualquiera de las reivindicaciones 6 a 9, en donde la terapia comprende el tratamiento de una enfermedad o trastorno asociado a un receptor de tipo 2 de orexina.

20 11. El compuesto para uso según la reivindicación 10, en donde la enfermedad o trastorno se selecciona del grupo que consiste en narcolepsia, hipersomnia idiopática, hipersomnia, síndrome de apnea del sueño, síndrome de narcolepsia acompañado de síntomas similares a la narcolepsia, síndrome de hipersomnia acompañado de hipersomnia diurna, Alzheimer, obesidad, síndrome de resistencia a la insulina, insuficiencia cardíaca, enfermedades relacionadas con la pérdida ósea, sepsis, alteración de la conciencia, tal como coma y similares, efectos secundarios y complicaciones debidas a la anestesia, o para uso como un antagonista anestésico.

25 12. El compuesto para uso según la reivindicación 11, en donde la enfermedad o trastorno se selecciona del grupo que consiste en narcolepsia, hipersomnia idiopática, hipersomnia o síndrome de apnea del sueño.

13. El compuesto para uso según la reivindicación 12, en donde la enfermedad o trastorno es narcolepsia.

FIG. 1

