

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 527 589**

51 Int. Cl.:

C07D 207/48	(2006.01)	A61K 31/439	(2006.01)	A61K 31/505	(2006.01)
A61K 31/167	(2006.01)	A61K 31/4439	(2006.01)		
A61K 31/18	(2006.01)	A61K 31/444	(2006.01)		
A61K 31/197	(2006.01)	A61K 31/445	(2006.01)		
A61K 31/40	(2006.01)	A61K 31/454	(2006.01)		
A61K 31/407	(2006.01)	A61K 31/4545	(2006.01)		
A61K 31/4155	(2006.01)	A61K 31/4709	(2006.01)		
A61K 31/4184	(2006.01)	A61K 31/4965	(2006.01)		
A61K 31/4196	(2006.01)	A61K 31/4985	(2006.01)		
A61K 31/437	(2006.01)	A61K 31/4995	(2006.01)		

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **17.04.2009 E 09734300 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **15.10.2014 EP 2280001**

54 Título: **Inhibidor de la enzima de elongación de ácidos grasos de cadena larga que comprende un derivado de arilsulfonilo como principio activo**

30 Prioridad:

24.04.2008 JP 2008113340

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

27.01.2015

73 Titular/es:

**MSD K.K. (100.0%)
Kitanomaru Square 1-13-12 Kudankita Chiyoda-ku
Tokyo 102-8667, JP**

72 Inventor/es:

**JITSUOKA, MAKOTO;
NAGASE, TSUYOSHI;
SATO, NAGAAKI y
TSUKAHARA, DAISUKE**

74 Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

ES 2 527 589 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

Inhibidor de la enzima de elongación de ácidos grasos de cadena larga que comprende un derivado de arilsulfonilo como principio activo

5

Campo técnico

La presente invención es útil en el campo de la medicina. Más precisamente, el derivado de arilsulfonilo de la invención actúa como un inhibidor de la acil elongasa de ácidos grasos de cadena larga (en lo sucesivo puede abreviarse como LCE) y es útil para agentes preventivos o remedios para diversos trastornos del sistema circulatorio, trastornos del sistema nervioso, trastornos metabólicos, trastornos del aparato reproductor, trastornos del aparato digestivo, neoplasias, enfermedades infecciosas, etc., o para herbicidas.

10

Antecedentes de la técnica

15

La obesidad es una afección caracterizada por tener un peso corporal significativamente mayor que un peso corporal medio como resultado de la acumulación de grasas neutras en las células adiposas debido al exceso continuo de ingesta energética en comparación con el consumo energético (Eiji Itagaki, "STEP series, Metabolism, Endocrinology", Kaiba Shobo, 1ª Edición, 1998, página 105). Se sabe que la grasa acumulada en exceso causa, por ejemplo, resistencia a insulina, diabetes, hipertensión, hiperlipidemia, etc., y que varios de estos factores combinados aumenta mucho un riesgo de aparición de aterosclerosis; y la afección se cita como un síndrome metabólico. Además, se sabe que la hipertrigliceridemia o la obesidad aumentan un riesgo de, por ejemplo, pancreatitis, disfunción hepática, cáncer, tal como cáncer de mama, cáncer uterino, cáncer ovárico, cáncer de colon, cáncer de próstata, etc., anomalías del ciclo menstrual, artritis, colecistitis, reflujo gastroesofágico, síndrome de hipoventilación asociada a obesidad (síndrome de Pickwick), síndrome de la apnea del sueño, etc. Es de sobra conocido que la diabetes habitualmente conduce a la aparición de, por ejemplo, angina de pecho, insuficiencia cardíaca, ictus, claudicación, retinopatía, visión reducida, insuficiencia renal, neuropatía, úlcera de piel, infección, etc. [The Merck Manual of Medical Information, 2ª edición doméstica, Merck & Co., 2003].

20

25

LCE es una enzima que existe en el retículo endoplasmático de las células, y es un tipo de un grupo de enzimas que cataliza la reacción de elongación de la cadena de carbono de un ácido graso que tenga al menos 12 átomos de carbono, específicamente catalizando la etapa de condensación determinante de la velocidad de la reacción. En mamíferos, muchos ácidos grasos sintetizados de nuevo en los organismos vivos tienen una longitud de cadena de desde 16 hasta 18 átomos de carbono. Estos ácidos grasos de cadena larga constituyen más del 90 % de todos los ácidos grasos existentes en las células. Estos son componentes importantes de membranas, y son ingredientes esenciales del tejido adiposo que es el mayor órgano de almacenamiento energético en animales. La síntesis de los ácidos grasos nuevos ocurre más frecuentemente en el hígado, y a través de la síntesis, el exceso de glucosa en un organismo vivo se convierte en un ácido graso. La glucosa se convierte en una sal de ácido pirúvico a través de la glucólisis, y la sal del ácido pirúvico se convierte en una sal del ácido cítrico por las mitocondrias y después se transfiere al citosol. La ATP citrato liasa en el citosol produce acetil CoA que es un precursor de ácidos grasos y colesterol. La acetil CoA se carboxila por un acetil CoA carboxilato (ACC) para formar malonil CoA. Una enzima multifuncional, la sintasa de ácidos grasos (FAS) elonga un ácido graso en de dos carbonos, usando malonil CoA, acetil CoA y NADPH. En roedores, el producto final principal de FAS es la palmitoil CoA que tiene 16 átomos de carbono, y la cadena de carbono del palmitoil CoA se elonga en 2 carbonos por la LCE [Journal of Biological Chemistry, 276 (48), 45358-45366, (2001)]. Se sabe que la promoción excesiva de la síntesis de ácidos grasos en los organismos vivos aumenta las grasas neutras, etc., y finalmente causa la acumulación de grasas. Por ejemplo, el documento WO2005/005665 (Referencia de Patente 1) muestra una relación directa entre LCE y obesidad. Además, existe un informe que indica el cambio en el nivel de expresión de FACE (LCE) de ratón por ingesta (Matsuzaka T., et al., J. Lipid Res., 43(6): 911-920 (2002); Referencia No Patente 1).

35

40

45

50

Se sabe que LCE también existe en protozoos y nematodos y participa en el crecimiento celular. Por ejemplo, se dice que, en los protozoos *Trypanosoma* que causan la tripanosomiasis africana (Enfermedad del sueño Africana), se produce un ácido graso de cadena larga en una ruta de elongación de ácidos grasos que incluye LCE, y la inhibición de la reacción de elongación intercelular de los ácidos grasos puede tener alguna influencia en la proliferación de los protozoos *Trypanosoma* (Lee S. H., et al., Cell, 126: 691-699 (2006); Referencia No Patente 2).

55

Hasta el momento se desconocía completamente cualquier derivado de arilsulfonilo que tenga un efecto inhibidor de LCE. Una parte de los compuestos de la invención, derivados de arilsulfonilo, son compuestos nuevos que se desconocían hasta el momento en la técnica.

60

Referencia No Patente 1: J. Lipid Res., 43(6): 911-920 (2002)

Referencia No Patente 2: Cell, 126: 691-699 (2006)

Divulgación de la invención

Problemas que resolverá la invención

5 Un objetivo de la invención es proporcionar un compuesto que tenga un efecto inhibidor de LCE.

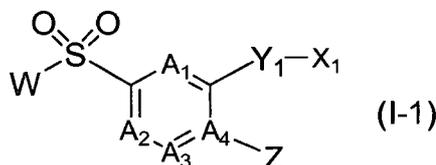
Medios para resolver los problemas

10 Los presentes inventores han estudiado asiduamente y, como resultado, han descubierto que un compuesto que tiene un anillo de 6 miembros de arilsulfonilo sustituido con un arilo, un heteroarilo o similares unidos a la posición 3 del anillo por medio de una amida o una urea (en lo sucesivo citado como "compuesto de la invención") tiene un excelente efecto inhibidor de LCE, y han completado la presente invención.

15 Específicamente, la invención proporciona lo siguiente:

(1) Un inhibidor de elongasa de acilo de ácidos grasos de cadena larga (LCE) que comprende, como el principio activo del mismo, un compuesto de una fórmula (I-1) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:

[Fórmula Química I-1]



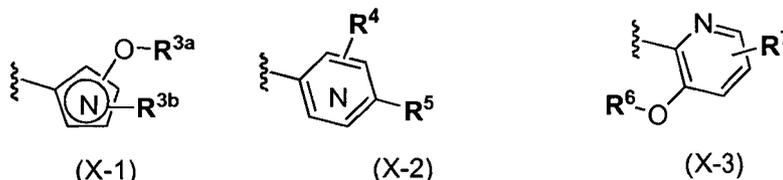
20 en la que,

W representa un alquilo C₁₋₆, un cicloalquilo C₃₋₈, un arilo, un heteroarilo, un aralquilo, un heteroaralquilo o -N(R¹)(R²);

25 cada uno de R¹ y R² representa independientemente un átomo de hidrógeno, un alquilo C₁₋₆, un cicloalquilo C₃₋₈, un arilo, un heteroarilo, un aralquilo o un heteroaralquilo, o R¹ y R², tomados junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un anillo hetero que contiene nitrógeno;

30 el alquilo, el cicloalquilo, el arilo, el heteroarilo, el aralquilo, el heteroaralquilo o el anillo hetero que contiene nitrógeno pueden estar sustituidos con un sustituyente seleccionado entre un grupo que consiste en un hidroxilo, un ciano, un carboxilo, un sulfo, un halógeno, un alquilo C₁₋₆, un halo-alquilo C₁₋₆, un cicloalquilo C₃₋₈, un alcoxi C₁₋₆, un halo-alcoxi C₁₋₆, un hidroxilo-alquilo C₁₋₆, un amino-alquilo C₁₋₆, un alcoxi C₁₋₆-alquilo C₁₋₆, un amino (el amino puede estar mono o di-sustituido con un alquilo C₁₋₆, un arilo o un heteroarilo), un carbamoilo (el carbamoilo puede estar mono o di-sustituido con un alquilo C₁₋₆, un arilo o un heteroarilo), un sulfanilo (el sulfanilo puede estar mono-sustituido con un alquilo C₁₋₆, un arilo o un heteroarilo), un alquilsulfonilo C₁₋₆, un arilsulfonilo, un heteroarilsulfonilo, un alquilsulfonilo C₁₋₆, un sulfamoilo (el sulfamoilo puede estar mono o di-sustituido con un alquilo C₁₋₆, un arilo o un heteroarilo), un alquilsulfonilamino C₁₋₆, un arilsulfonilamino, un heteroarilsulfonilamino, un alquilcarbonilo C₁₋₆, un arilcarbonilo, un heteroarilcarbonilo, un alcoxicarbonilo C₁₋₆, un ariloxicarbonilo, un heteroariloxicarbonilo, un carbamoilamino (el carbamoilamino puede estar mono o di-sustituido con un alquilo C₁₋₆, un arilo o un heteroarilo), un alcoxicarbonilamino C₁₋₆, un ariloxicarbonilamino, un heteroariloxicarbonilamino, un alquilcarbonilamino C₁₋₆, un arilcarbonilamino, un heteroarilcarbonilamino, un arilo, un heteroarilo, un aralquilo, un heteroaralquilo, un aralquilo y un heteroaralquilo;

40 X¹ representa la fórmula (X-1), la fórmula (X-2) o la fórmula (X-3):



en las que

45 R^{3a} representa un átomo de hidrógeno, un alquilo C₁₋₆, un halo-alquilo C₁₋₆, un cicloalquilo C₃₋₈, un arilo, un heteroarilo, un aralquilo o un heteroaralquilo;

R^{3b} representa un átomo de hidrógeno, un halógeno, un alquilo C₁₋₆, un halo-alquilo C₁₋₆, un cicloalquilo C₃₋₈, un arilo, un heteroarilo, un aralquilo o un heteroaralquilo, con la condición de que R^{3a}-O- se una al átomo de carbono;

50 R⁴ representa un átomo de hidrógeno, un alquilo C₁₋₆, un halo-alquilo C₁₋₆, un cicloalquilo C₃₋₈, un arilo, un heteroarilo, un aralquilo, un heteroaralquilo, un alcoxi C₁₋₆, un halo-alcoxi C₁₋₆, un ariloxi o un heteroariloxi;

R⁵ representa un isopropilo o un isopropiloxi;
 R⁶ representa un átomo de hidrógeno o un alquilo C₁₋₆,
 R⁷ representa un átomo de hidrógeno, un alquilo C₁₋₆, un halo-alquilo C₁₋₆, un cicloalquilo C₃₋₈, un arilo, un heteroarilo, un aralquilo, un heteroaralquilo, un alcoxi C₁₋₆, un halo-alcoxi C₁₋₆, un ariloxi, un heteroariloxi, un heteroaralquilo, un alquiltio C₁₋₆, un alquilsulfanilo C₁₋₆, un alquilsulfonilo C₁₋₆, un ariltio, un arilsulfanilo o un arilsulfonilo;

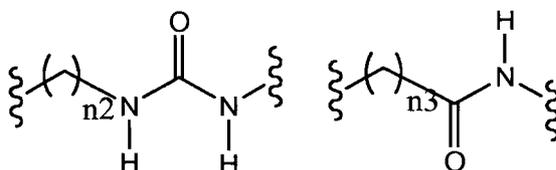


representa un heteroarilo que contiene nitrógeno de 5 miembros que puede tener de 1 a 3 átomos de nitrógeno, y el heteroarilo que contiene nitrógeno puede contener un átomo de oxígeno o un átomo de azufre; y



representa un heteroarilo que contiene nitrógeno de 6 miembros que puede tener de 1 a 3 átomos de nitrógeno.

Y¹ representa la fórmula (II-2) o la fórmula (II-3);



(II-2)

(II-3)

cada uno de n₂, n₃ indica 0 o 1,

Z representa un átomo de hidrógeno, un hidroxilo, un ciano, un carboxilo, un sulfuro, un halógeno, un alquilo C₁₋₆, un halo-alquilo C₁₋₆, un cicloalquilo C₃₋₈, un alcoxi C₁₋₆, un halo-alcoxi C₁₋₆, un hidroxil-alquilo C₁₋₆, un amino-alquilo C₁₋₆, un alcoxi C₁₋₆-alquilo C₁₋₆, un amino (el amino puede estar mono o di-sustituido con un alquilo C₁₋₆, un arilo o un heteroarilo), un carbamoilo (el carbamoilo puede estar mono o di-sustituido con un alquilo C₁₋₆, un arilo o un heteroarilo), un sulfanilo (el sulfanilo puede estar mono o di-sustituido con un alquilo C₁₋₆, un arilo o un heteroarilo), un alquilsulfanilo C₁₋₆, un arilsulfanilo, un heteroarilsulfanilo, un sulfamoilo (el sulfamoilo puede estar mono o di-sustituido con un alquilo C₁₋₆, un arilo o un heteroarilo), un alquilsulfonilamino C₁₋₆, un arilsulfonilamino, un heteroarilsulfonilamino, un alquilcarbonilo C₁₋₆, un arilcarbonilo, un heteroarilcarbonilo, un alcoxycarbonilo C₁₋₆, un ariloxycarbonilo, un heteroariloxycarbonilo, un carbamoilamino (el carbamoilamino puede estar mono o di-sustituido con un alquilo C₁₋₆, un arilo o un heteroarilo), un alcoxycarbonilamino C₁₋₆, un ariloxycarbonilamino, un heteroariloxycarbonilamino, un alquilcarbonilamino C₁₋₆, un arilcarbonilamino, un heteroarilcarbonilamino, un arilo, un heteroarilo, un aralquilo, un heteroaralquilo, un aralquiloxi o un heteroaralquiloxi; y

cada uno de A¹, A², A³ y A⁴ representa independientemente CH o N, con la condición de que al menos tres de A¹, A², A³ y A⁴ sean CH.

La invención también proporciona lo siguiente:

(2) Una composición farmacéutica que contiene el inhibidor de fórmula (1-I),

(3) Una prevención o un remedio para la diabetes, obesidad o hígado graso no alcohólico, que comprende, como el principio activo del mismo, el inhibidor de fórmula (1-I),

(4) El inhibidor de (1-I), que se usa como una sustancia activa correctiva para el tratamiento de trastornos relacionados con la elongación de acilo de ácidos grasos de cadena larga.

En particular, el compuesto de la invención tiene un efecto inhibidor de LCE, y por lo tanto es útil como agente preventivo y remedio de los diversos trastornos relacionados con LCE, por ejemplo, trastornos del sistema circulatorio tales como hipertensión, angina de pecho, insuficiencia cardíaca, infarto de miocardio, ictus, claudicación, nefropatía diabética, retinopatía diabética, visión reducida, anomalía electrolítica, aterosclerosis, etc.; trastornos del sistema nervioso central tales como bulimia, neuropatía diabética, etc.; trastornos metabólicos tales como síndrome metabólico, obesidad, diabetes, resistencia a insulina, hiperlipidemia, hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia, dislipidemia, hígado graso no alcohólico, anomalía de la secreción hormonal, gota, hígado graso, etc.; trastornos del aparato reproductor tales como anomalía del ciclo menstrual, disfunción sexual, etc.; trastornos del aparato digestivo tales como disfunción hepática, pancreatitis, colecistitis, reflujo gastroesofágico, etc.; trastornos del aparato respiratorio tales como síndrome de hipoventilación asociado a obesidad (síndrome de Pickwick),

síndrome de la apnea del sueño, etc.; trastornos infecciosos causados por bacterias, hongos, parásitos, neoplasia maligna; trastornos inflamatorios tales como artritis, úlcera de piel, etc., y también como herbicida.

5 Los significados de los términos usados en esta descripción se describen a continuación, y la invención se describe en más detalle.

"Halógeno" se refiere a un átomo de flúor, un átomo de cloro, un átomo de bromo, un átomo de yodo.

10 "Alquilo C₁₋₆" se refiere a un alquilo lineal o ramificado que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, incluyendo, por ejemplo, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, pentilo, isopentilo, hexilo, isohexilo, etc.

15 "Halo-alquilo C₁₋₆" se refiere al alquilo C₁₋₆ que se ha mencionado anteriormente sustituido con uno o más, preferiblemente de 1 a 3, iguales o diferentes, átomos de halógeno que se han mencionado anteriormente en la posición sustituible del mismo, e incluye, por ejemplo, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, 2-fluoroetilo, 1,2-difluoroetilo, clorometilo, 2-cloroetilo, 1,2-dicloroetilo, bromometilo, yodometilo, etc.

20 "Cicloalquilo C₃₋₈" se refiere a un cicloalquilo que tiene de 3 a 8 átomos de carbono, incluyendo, por ejemplo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, etc.

25 El "alquilo", "haloalquilo" o "cicloalquilo" que se han mencionado anteriormente pueden estar opcionalmente sustituidos con un sustituyente seleccionado entre un grupo que consiste en un halógeno, un ciano, un nitro, un oxo, -OR⁵¹, -R⁵¹, -COR⁵¹, -CO₂R⁵¹, -NR⁶¹R⁷¹, -SR⁵¹, -SOR⁵¹, -SO₂R⁵¹, -CONR⁶¹R⁷¹, -NR⁵¹COR⁶¹, -NR⁵¹CO₂R⁶¹, -OCONR⁶¹R⁷¹, -NR⁵¹SO₂R⁶¹, -SO₂NR⁶¹R⁷¹ y -NR⁵¹CONR⁶¹R⁷¹; y R⁵¹, R⁶¹ y R⁷¹ son iguales o diferentes, representando cada uno un hidrógeno, un alquilo C₁₋₆, un cicloalquilo C₃₋₈, un arilo, un heterociclilo o un heteroarilo; o R⁶¹ y R⁷¹, tomados junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, pueden formar un heterociclilo.

30 "Alcoxi C₁₋₆" se refiere a un alcoxi lineal o ramificado que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, incluyendo, por ejemplo, metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi, sec-butoxi, isobutoxi, terc-butoxi, pentiloxi, isopentiloxi, hexiloxi, isohexiloxi, etc.

35 "Halo-alcoxi C₁₋₆" se refiere al alcoxi C₁₋₆ que se ha mencionado anteriormente sustituido con uno o más, preferiblemente de 1 a 3, iguales o diferentes, átomos de halógeno que se han mencionado anteriormente en la posición sustituible del mismo, e incluye, por ejemplo, fluorometoxi, difluorometoxi, trifluorometoxi, 2-fluoroetoxi, 1,2-difluoroetoxi, clorometoxi, 2-cloroetoxi, 1,2-dicloroetoxi, bromoetoxi, yodometoxi, etc.

"Alcoxycarbonilo C₁₋₆" se refiere a un carbonilo uniendo el alcoxi C₁₋₆ que se ha mencionado anteriormente al mismo, e incluye, por ejemplo, metoxycarbonilo, etoxycarbonilo, n-propiloxycarbonilo, etc.

40 "Alcoxycarbonilamino C₁₋₆" se refiere a un grupo amino (-NH₂) en el que un átomo de hidrógeno está sustituido con el alcoxycarbonilo C₁₋₆ que se ha mencionado anteriormente, e incluye, por ejemplo, metoxycarbonilamino, etoxycarbonilamino, n-propiloxycarbonilamino, etc.

45 "Alquilcarbonilo C₁₋₆" se refiere a un carbonilo uniendo el alquilo C₁₋₆ que se ha mencionado anteriormente al mismo, e incluye, por ejemplo, acetilo, propionilo, isobutirilo, valerilo, isovalerilo, pivaloilo, etc.

50 "Alquilcarbonilamino C₁₋₆" se refiere a un grupo amino en el que un átomo de hidrógeno está sustituido con el alquilcarbonilo C₁₋₆ que se ha mencionado anteriormente, e incluye, por ejemplo, acetilamino, propionilamino, isobutirilamino, valerilamino, isovalerilamino, pivaloilamino, etc.

"Alquilsulfonilo C₁₋₆" se refiere a un sulfonilo uniendo el alquilo C₁₋₆ que se ha mencionado anteriormente al mismo, e incluye, por ejemplo, metilsulfonilo, etilsulfonilo, n-propilsulfonilo, etc.

55 "Alquilsulfonilamino C₁₋₆" se refiere a un grupo amino en el que un átomo de hidrógeno está sustituido con el alquilsulfonilo C₁₋₆ que se ha mencionado anteriormente, e incluye, por ejemplo, metilsulfonilamino, etilsulfonilamino, n-propilsulfonilamino, etc.

"Alquilsulfínilo C₁₋₆" se refiere a un sulfínilo uniendo el alquilo C₁₋₆ que se ha mencionado anteriormente al mismo, e incluye, por ejemplo, metilsulfínilo, etilsulfínilo, n-propilsulfínilo, etc.

60 "Arilo" incluye, por ejemplo, fenilo, naftilo, etc.

65 "Heteroarilo" se refiere a un heteroarilo monocíclico de 5 miembros o 6 miembros que tiene uno o más, preferiblemente de 1 a 3, heteroátomos iguales o diferentes seleccionados entre un grupo que consiste en un átomo de oxígeno, un átomo de nitrógeno y un átomo de azufre; o un heteroarilo cíclico condensado formado a través de condensación del heteroarilo monocíclico anterior y el arilo que se ha mencionado anteriormente, o a través de

5 condensación de los mismos o diferentes dichos grupos heteroarilo monocíclicos; e incluye, por ejemplo, pirrolilo, furilo, tienilo, imidazolilo, pirazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, triazolilo, tetrazolilo, oxadiazolilo, 1,2,3-tiadiazolilo, 1,2,4-tiadiazolilo, 1,3,4-tiadiazolilo, piridilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, 1,2,4-triazinilo, 1,3,5-triazinilo, indolilo, benzofuranilo, benzotienilo, bencimidazolilo, benzoxazolilo, bencisoxazolilo, benzotiazolilo, bencisotiazolilo, indazolilo, purinilo, quinolilo, isoquinolilo, ftalazinilo, naftiridinilo, quinoxalinilo, quinazolinilo, cinnolinilo, pteridinilo, pirido[3,2-b]piridilo.

10 El "arilo" y "heteroarilo" que se han mencionado anteriormente pueden estar sustituidos con, por ejemplo, un sustituyente seleccionado entre un grupo que consiste en un hidroxilo, un ciano, un halógeno, un alquilo C₁₋₆, un haloalquilo C₁₋₆, un cicloalquilo C₃₋₈, un alcoxi C₁₋₆, un halo-alcoxi C₁₋₆, un cicloalcoxi C₃₋₈, un amino, un alquilamino C₁₋₆, un di-alquilamino C₁₋₆, un halo-alquilamino C₁₋₆, un dihalo-alquilamino C₁₋₆, un cicloalquilamino C₃₋₈, un di-cicloalquilamino C₃₋₈, un carbamoilo, un alquilcarbamoilo C₁₋₆, un di-alquilcarbamoilo C₁₋₆, un halo-alquilcarbamoilo C₁₋₆, un di-halo-alquilcarbamoilo C₁₋₆, un cicloalquilcarbamoilo C₃₋₈, un di-cicloalquilcarbamoilo C₃₋₈, un tiol, un alquiltio C₁₋₆, un halo-alquiltio C₁₋₆, un cicloalquiltio C₃₋₈, un alquilsulfino C₁₋₆, un halo-alquilsulfino C₁₋₆, un cicloalquilsulfino C₃₋₈, un halo-alquilsulfino C₃₋₈, un alquilcarbonilo C₁₋₆, un halo-alquiltio C₁₋₆, un cicloalquilcarbonilo C₃₋₈, un alcoxycarbonilo C₁₋₆, un halo-alcoxycarbonilo C₁₋₆, un cicloalcoxycarbonilo C₃₋₈, un alcoxycarbonilamino C₁₋₆, un halo-alcoxycarbonilamino C₁₋₆, un cicloalcoxycarbonilamino C₃₋₈, un alquilcarbonilamino C₁₋₆, un halo-alquilcarbonilamino C₁₋₆ y un cicloalquilcarbonilamino C₃₋₈.

20 "Arlcarbonilo" se refiere a un grupo de carbonilo uniendo el arilo que se ha mencionado anteriormente al mismo.

"Heteroarilcarbonilo" se refiere a un grupo de carbonilo uniendo el heteroarilo que se ha mencionado anteriormente al mismo.

25 "Arlcarbonilamino" se refiere a un grupo amino en el que un átomo de hidrógeno está sustituido con el arilcarbonilo que se ha mencionado anteriormente.

"Heteroarilcarbonilamino" se refiere a un grupo amino en el que un átomo de hidrógeno está sustituido con el heteroarilcarbonilo que se ha mencionado anteriormente.

30 "Arloxi" se refiere a un grupo de un átomo de oxígeno uniendo el arilo que se ha mencionado anteriormente al mismo.

35 "Heteroariloxi" se refiere a un grupo de un átomo de oxígeno uniendo el heteroarilo que se ha mencionado anteriormente al mismo.

"Arloxicarbonilo" se refiere a un grupo de carbonilo uniendo el ariloxi que se ha mencionado anteriormente al mismo.

40 "Heteroariloxicarbonilo" se refiere a un grupo de carbonilo uniendo el heteroariloxi que se ha mencionado anteriormente al mismo.

"Arloxicarbonilamino" se refiere a un grupo amino en el que un átomo de hidrógeno está sustituido con el ariloxicarbonilo que se ha mencionado anteriormente.

45 "Heteroariloxicarbonilo" se refiere a un grupo amino en el que un átomo de hidrógeno está sustituido con el heteroariloxicarbonilo que se ha mencionado anteriormente.

"Arlsulfino" se refiere a un grupo de sulfino uniendo el arilo que se ha mencionado anteriormente al mismo.

50 "Heteroarilsulfino" se refiere a un grupo de sulfino uniendo el heteroarilo que se ha mencionado anteriormente al mismo.

"Arlsulfonilo" se refiere a un grupo de sulfonilo uniendo el arilo que se ha mencionado anteriormente al mismo.

55 "Heteroarilsulfonilo" se refiere a un grupo de sulfonilo uniendo el heteroarilo que se ha mencionado anteriormente al mismo.

"Arlsulfonilamino" se refiere a un grupo amino en el que un átomo de hidrógeno está sustituido con el arilsulfonilo que se ha mencionado anteriormente.

60 "Heteroarilsulfonilamino" se refiere a un grupo amino en el que un átomo de hidrógeno está sustituido con el heteroarilsulfonilo que se ha mencionado anteriormente.

65 "Aralquilo" se refiere a un grupo del arilo que se ha mencionado anteriormente uniendo el alquilo C₁₋₆ que se ha mencionado anteriormente al mismo, e incluye bencilo, 1-feniletilo, 2-feniletilo, 1-naftilmetilo, 2-naftilmetilo, etc.

"Heteroaralquilo" se refiere a un grupo del heteroarilo que se ha mencionado anteriormente uniendo el alquilo C₁₋₆ que se ha mencionado anteriormente al mismo.

5 "Aralquiloxi" se refiere a un grupo de un átomo de oxígeno uniendo el aralquilo que se ha mencionado anteriormente al mismo.

"Heteroaralquiloxi" se refiere a un grupo de un átomo de oxígeno uniendo el heteroaralquilo que se ha mencionado anteriormente al mismo.

10 "Heterociclilo" se refiere a un anillo monocíclico o bicíclico saturado, parcialmente saturado o insaturado que contiene de 4 a 10 átomos de carbono y que tiene 1, 2 o 3 heteroátomos seleccionados entre nitrógeno, oxígeno y azufre, en el que el átomo de nitrógeno en el anillo puede estar sustituido con un grupo seleccionado entre un alquilo C₁₋₆, amino-alquilo C₁₋₆, arilo, aril-alquilo C₁₋₆ y acilo, y el átomo de carbono en el anillo puede estar sustituido con un alquilo C₁₋₆, un amino-alquilo C₁₋₆, un arilo, un aril-alquilo C₁₋₆, un heteroarilo, un alcoxi C₁₋₆, un hidroxilo o un oxo, e incluye, por ejemplo, pirrolidinilo, oxazolidinilo, tiazolidinilo, piperidinilo, morfolinilo, piperazinilo, dioxolanilo y tetrahidropiranilo.

20 "Sales" de los compuestos de la invención se refieren a sales habituales farmacéuticamente aceptables. Por ejemplo, cuando los compuestos tienen un grupo carboxilo, entonces pueden formar sales de adición de bases en el grupo carboxilo; o cuando los compuestos tienen un grupo amino o un grupo heterocíclico básico, pueden formar sales de adición de ácidos en el grupo heterocíclico que contiene nitrógeno básico.

25 Las sales de adición de bases incluyen, por ejemplo, sales de metales alcalinos, tales como sales sódicas, sales potásicas; sales de metales alcalinotérreos, tales como sales cálcicas, sales de magnesio; sales de amonio; y sales de amina orgánica, tales como sales de trimetilamina, sales de trietilamina, sales de dicitohexilamina, sales de etanolamina, sales de dietanolamina, sales de trietanolamina, sales de procaína, sales de N,N'-dibenciletildiamina.

30 Las sales de adición de ácidos incluyen, por ejemplo, sales de ácidos inorgánicos, tales como clorhidratos, sulfatos, nitratos, fosfatos, percloratos; sales de ácidos orgánicos, tales como maleatos, fumaratos, tartratos, citratos, ascorbato, trifluoroacetatos; y sulfonatos, tales como metanosulfonatos, isetionatos, bencenosulfonatos, p-toluenosulfonatos.

35 Para ilustrar los compuestos de la invención más concretamente, los símbolos usados en la fórmula (I) se describen en más detalle con referencia a sus ejemplos preferidos.

La "posición sustituible" pretende indicar la posición de un átomo de hidrógeno químicamente sustituible en los átomos de carbono, nitrógeno, oxígeno y/o azufre del compuesto, y la sustitución da un compuesto químicamente estable.

40 Dependiendo del tipo de sustituyente en el mismo y de la forma de sal del mismo, el compuesto de la invención puede incluir estereoisómeros y tautómeros, tales como isómeros ópticos, diastereómeros e isómeros geométricos; y el compuesto de la invención incluye todos estos estereoisómeros, tautómeros y sus mezclas.

45 La invención incluye diversos cristales, sustancias amorfas, sales, hidratos y solvatos de los compuestos de la invención.

Para ilustrar concretamente los compuestos de la invención, los símbolos usados en la fórmula (I) se describen a continuación con referencia a sus ejemplos específicos.

50 W representa un alquilo C₁₋₆, un cicloalquilo C₃₋₈, un arilo, un heteroarilo, un aralquilo, un heteroaralquilo o -N(R¹)(R²).

55 Cada uno de R¹ y R² representa independientemente un átomo de hidrógeno, un alquilo C₁₋₆, un cicloalquilo C₃₋₈, un arilo, un heteroarilo, un aralquilo o un heteroaralquilo, o R¹ y R², tomados junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un anillo hetero que contiene nitrógeno.

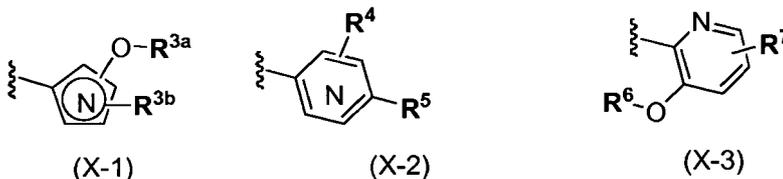
60 El alquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo, aralquilo, heteroaralquilo y el anillo hetero que contiene nitrógeno que se han mencionado anteriormente pueden estar sustituidos con un sustituyente seleccionado entre un grupo que consiste en un hidroxilo, un ciano, un carboxilo, un sulfo, un halógeno, un alquilo C₁₋₆, un halo-alquilo C₁₋₆, un cicloalquilo C₃₋₈, un alcoxi C₁₋₆, un halo-alcoxi C₁₋₆, un hidroxilo-alquilo C₁₋₆, un amino-alquilo C₁₋₆, un alcoxi C₁₋₆-alquilo C₁₋₆, un amino (el amino puede estar mono o di-sustituido con un alquilo C₁₋₆, un arilo o un heteroarilo), un carbamoilo (el carbamoilo puede estar mono o di-sustituido con un alquilo C₁₋₆, un arilo o un heteroarilo), un sulfanilo (el sulfanilo puede estar mono-sustituido con un alquilo C₁₋₆, un arilo o un heteroarilo), un alquilsulfonilo C₁₋₆, un arilsulfonilo, un heteroarilsulfonilo, un sulfamoilo (el sulfamoilo puede estar mono o di-sustituido con un alquilo C₁₋₆, un arilo o un heteroarilo), un alquilsulfonilamino C₁₋₆, un arilsulfonilamino, un heteroarilsulfonilamino, un alquilcarbonilo C₁₋₆, un arilcarbonilo, un heteroarilcarbonilo, un

alcoxicarbonilo C₁₋₆, un ariloxicarbonilo, un heteroariloxicarbonilo, un carbamoilamino (el carbamoilamino puede estar mono o di-sustituido con un alquilo C₁₋₆, un arilo o un heteroarilo), un alcoxicarbonilamino C₁₋₆, un ariloxicarbonilamino, un heteroariloxicarbonilamino, un alquilcarbonilamino C₁₋₆, un arilcarbonilamino, un heteroarilcarbonilamino, un arilo, un heteroarilo, un aralquilo, un heteroaralquilo, un aralquiloxi y un heteroaralquiloxi.

Concretamente, los ejemplos de W incluyen un alquilo C₁₋₆, tal como metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, n-pentilo; un cicloalquilo C₃₋₈, tal como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo; un arilo tal como fenilo, naftilo; un heteroarilo, tal como piridilo, pirimidinilo, piridazinilo; un aralquilo, tal como bencilo, feniletilo; un heteroaralquilo, tal como piridilmetilo, piridiletilo, pirimidilmetilo; -N(R¹)(R²), tal como amino, metilamino, etilamino. Los ejemplos del heteroátomo que contiene nitrógeno formados por R¹ y R², que se toman junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, incluyen un anillo monocíclico de 5 a 7 miembros, tales como azetidina, pirrolidina, piperidina, azepano, morfolina; un anillo bicíclico de 5 a 7 miembros, tales como 2-azabicyclo[2.2.1]heptano, 7-azabicyclo[2.2.1]heptano, 2-azabicyclo[2.2.2]octano, 3-oxo-2,3,6,7-tetrahydroisoxazol[4,5-c]piridina, 2-azabicyclo[2.2.1]heptano, 2-azabicyclo[2.2.2]octano, 7-azabicyclo[2.2.1]heptano, 8-azabicyclo[3.2.1]octano, hexahidropirrol[1,2-a]pirazina, octahidro-2H-pirido[1,2-a]pirazina, 5-metil-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptano, 2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptano, 1,4,6,7-tetrahydro-5H-pirazolo[4,3-c]piridina; un anillo tricíclico, tal como 4-azatriciclo[4.3.1.1^{3,8}]undecano.

W es preferiblemente -N(R¹)(R²), tal como amino, metilamino, etilamino, ciclopropilamino; un alquilo C₁₋₆; un cicloalquilo C₃₋₈; un arilo, tal como fenilo, naftilo; un heteroarilo, tal como piridilo, pirimidinilo, piridazinilo; o es -N(R¹)(R²), en la que R¹ y R², que se toman junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un anillo hetero que contiene nitrógeno. Más preferiblemente, W es un cicloalquilo C₃₋₈; un arilo; un heteroarilo; o como un anillo hetero que contiene nitrógeno formado por R¹ y R², que se toman junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, un anillo monocíclico de 5 a 7 miembros, tales como pirrolidina, piperidina, azepano, o un anillo bicíclico de 5 a 7 miembros, tales como 2-azabicyclo[2.2.1]heptano, octahidropirrol[1,2-a]pirazina, octahidro-2H-pirido[1,2-a]pirazina.

X¹ representa la fórmula (X-1), la fórmula (X-2) o la fórmula (X-3):



en las que

R^{3a} representa un átomo de hidrógeno, un alquilo C₁₋₆, un halo-alquilo C₁₋₆, un cicloalquilo C₃₋₈, un arilo, un heteroarilo, un aralquilo o un heteroaralquilo;

R^{3b} representa un átomo de hidrógeno, un halógeno, un alquilo C₁₋₆, un halo-alquilo C₁₋₆, un cicloalquilo C₃₋₈, un arilo, un heteroarilo, un aralquilo o un heteroaralquilo, con la condición de que R^{3a}-O- se una al átomo de carbono;

R⁴ representa un átomo de hidrógeno, un alquilo C₁₋₆, un halo-alquilo C₁₋₆, un cicloalquilo C₃₋₈, un arilo, un heteroarilo, un aralquilo, un heteroaralquilo, un alcoxi C₁₋₆, un halo-alcoxi C₁₋₆, un ariloxi o un heteroariloxi;

R⁵ representa un isopropilo o un isopropiloxi;

R⁶ representa un átomo de hidrógeno o un alquilo C₁₋₆;

R⁷ representa un átomo de hidrógeno, un alquilo C₁₋₆, un halo-alquilo C₁₋₆, un cicloalquilo C₃₋₈, un arilo, un heteroarilo, un aralquilo, un heteroaralquilo, un alcoxi C₁₋₆, un halo-alcoxi C₁₋₆, un ariloxi, un heteroariloxi, un heteroaralquiloxi, un alquiltio C₁₋₆, un alquilsulfanilo C₁₋₆, un alquilsulfonilo C₁₋₆, un ariltio, un arilsulfanilo o un arilsulfonilo;



representa un heteroarilo que contiene nitrógeno de 5 miembros que puede tener de 1 a 3 átomos de nitrógeno, y el heteroarilo que contiene nitrógeno puede contener un átomo de oxígeno o un átomo de azufre; y



representa un heteroarilo que contiene nitrógeno de 6 miembros que puede tener de 1 a 3 átomos de nitrógeno.

Como ejemplos preferidos de los mismos, R^{3a} y R^{3b} son iguales o diferentes, representando cada uno un alquilo C_{1-6} , tal como metilo, etilo, n-propilo, n-butilo, n-hexilo; un cicloalquilo C_{3-8} , tal como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo; un arilo, tal como fenilo, naftilo; un heteroarilo.

5 Preferiblemente, R^4 es un átomo de hidrógeno; un alquilo C_{1-6} , tal como metilo, etilo, n-propilo, n-butilo, n-hexilo; un arilo, tal como fenilo, naftilo; un heteroarilo; un alcoxi C_{1-6} , tal como metoxi, etoxi, n-propiloxi, n-butoxi; un ariloxi, tal como fenoxi, naftiloxi; o un heteroariloxi.

R^5 es un isopropilo o un isopropiloxi.

10

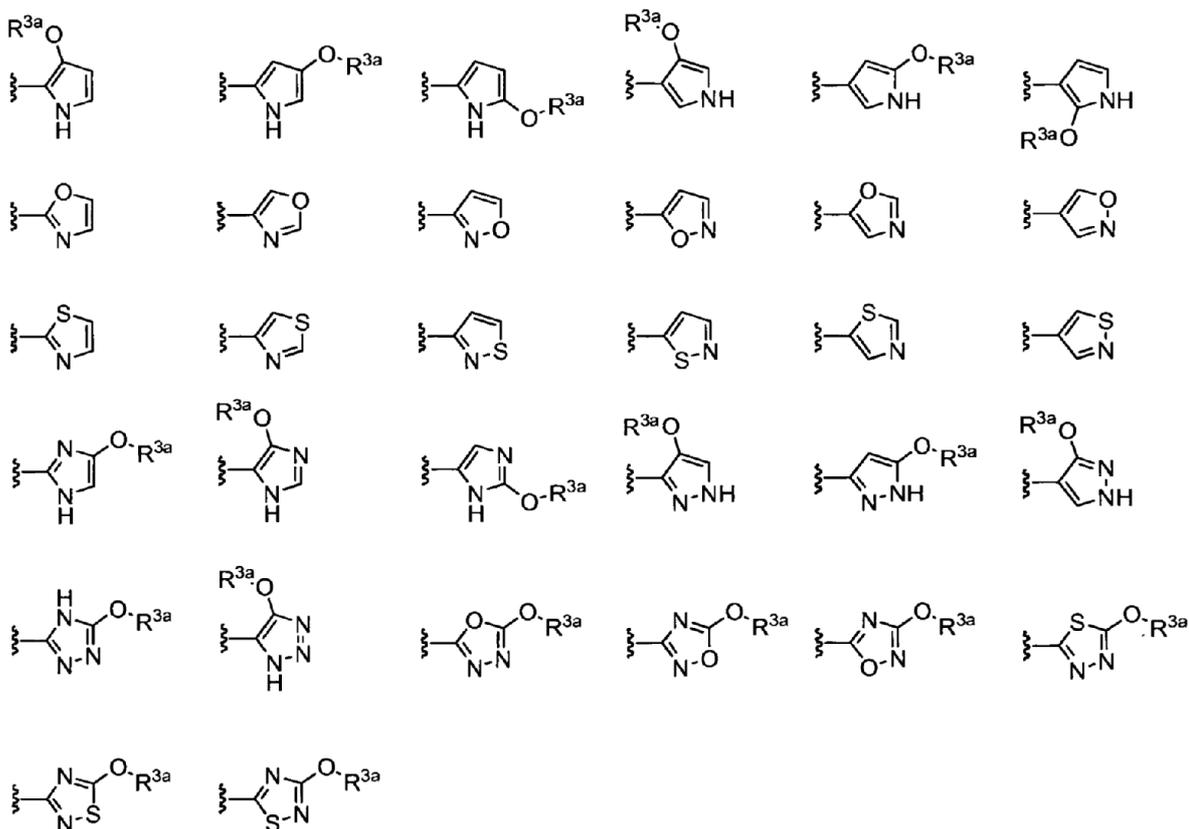
Los ejemplos preferidos de R^6 incluyen un átomo de hidrógeno, metilo, etilo, isopropilo.

Los ejemplos preferidos de R^7 incluyen un átomo de hidrógeno; un halógeno, tal como flúor, cloro; un ciano; un alquilo C_{1-6} , tal como metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo; un alcoxi C_{1-6} , tal como metoxi, etoxi, n-propiloxi, isopropiloxi, n-butoxi; un alcóxialquilo C_{1-6} , tal como metoximetilo; un halo-alquilo C_{1-6} , tal como fluorometilo, trifluorometilo, clorometilo; un hidroxialquilo C_{1-6} , tal como hidroximetilo, hidroxietilo, 1-hidroximetiletilo; un cicloalquilo C_{3-8} , tal como ciclopropilo, ciclobutilo; un halo-alcoxi C_{1-6} , tal como fluorometoxi, trifluorometoxi, clorometoxi; un alquilsulfinilo C_{1-6} , tal como tiometilo, tioetilo; un ariloxi, tal como fenoxi; un arilsulfinilo, tal como feniltio; un arilsulfonilo, tal como fenilsulfonilo.

20

Los ejemplos específicos de fórmula (X-1) incluyen las siguientes:

[Fórmula Química 6]

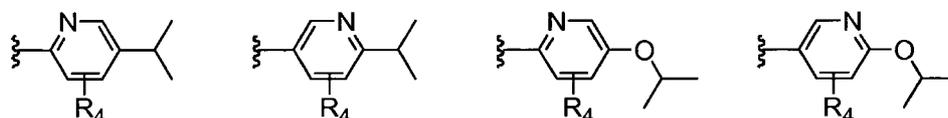


25

en las que R^{3a} tiene el mismo significado que anteriormente.

Los ejemplos específicos de fórmula (X-2) incluyen las siguientes:

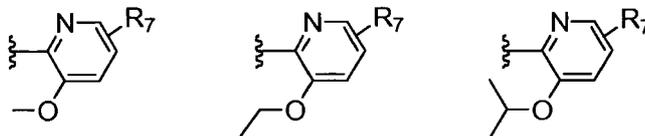
[Fórmula Química 7]



en las que R^4 tiene el mismo significado que anteriormente.

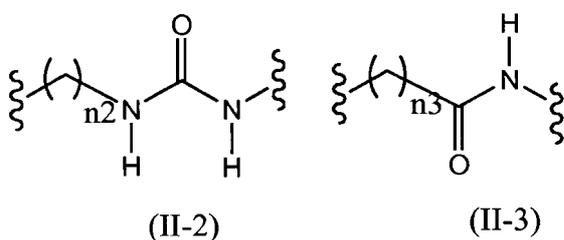
Los ejemplos específicos de fórmula (X-3) incluyen las siguientes:

[Fórmula Química 8]



5 en las que R⁷ tiene el mismo significado que anteriormente.

Y¹ representa la fórmula (II-2) o la fórmula (II-3);



10 cada uno de n₂, n₃ indica 0 o 1.

El átomo de hidrógeno en la fórmula (II-2) a la fórmula (II-3) puede estar sustituido con un alquilo C₁₋₆, un halo-alquilo C₁₋₆ o un cicloalquilo C₃₋₈.

15 Cuando Y es fórmula (II-2), X es preferiblemente un arilo o un heteroarilo.

Z representa un átomo de hidrógeno, un hidroxilo, un ciano, un carboxilo, un sulfo, un halógeno, un alquilo C₁₋₆, un halo-alquilo C₁₋₆, un cicloalquilo C₃₋₈, un alcoxi C₁₋₆, un halo-alcoxi C₁₋₆, un hidroxilo-alquilo C₁₋₆, un amino-alquilo C₁₋₆, un alcoxi C₁₋₆-alquilo C₁₋₆, un amino (el amino puede estar mono o di-sustituido con un alquilo C₁₋₆, un arilo o un heteroarilo), un carbamoilo (el carbamoilo puede estar mono o di-sustituido con un alquilo C₁₋₆, un arilo o un heteroarilo), un sulfanilo (el sulfanilo puede estar mono-sustituido con un alquilo C₁₋₆, un arilo o un heteroarilo), un alquilsulfonilo C₁₋₆, un arilsulfonilo, un heteroarilsulfonilo, un alquilsulfonilo C₁₋₆, un arilsulfonilo, un heteroarilsulfonilo, un sulfamoilo (el sulfamoilo puede estar mono o di-sustituido con un alquilo C₁₋₆, un arilo o un heteroarilo), un alquilsulfonilamino C₁₋₆, un arilsulfonilamino, un heteroarilsulfonilamino, un alquilcarbonilo C₁₋₆, un arilcarbonilo, un heteroarilcarbonilo, un alcocarbonilo C₁₋₆, un ariloxicarbonilo, un heteroariloxicarbonilo, un carbamoilamino (el carbamoilamino puede estar mono o di-sustituido con un alquilo C₁₋₆, un arilo o un heteroarilo), un alcocarbonilamino C₁₋₆, un ariloxicarbonilamino, un heteroariloxicarbonilamino, un alquilcarbonilamino C₁₋₆, un arilcarbonilamino, un heteroarilcarbonilamino, un arilo, un heteroarilo, un aralquilo, un heteroaralquilo, un aralquilo o un heteroaralquilo.

30 Concretamente, los ejemplos de Z incluyen un átomo de hidrógeno; un halógeno, tal como flúor, cloro; un alquilo C₁₋₆, tal como metilo, etilo, n-propilo; un alcoxi C₁₋₆, tal como metoxi, etoxi; un alquilamino C₁₋₆, tal como metilamino, etilamino; un di-alquilamino C₁₋₆, tal como dimetilamino, dietilamino; un alquilsulfonilo C₁₋₆, tal como metilsulfonilo, etilsulfonilo; un alquilsulfanilo C₁₋₆, tal como metilsulfanilo, etilsulfanilo; un alquilcarbonilo C₁₋₆, tal como metilcarbonilo, etilcarbonilo; un sulfamoilo; un di-alquilsulfamoilo C₁₋₆, tal como dimetilsulfamoilo.

Z es preferiblemente un átomo de hidrógeno, cloro, metilo, etilo, metoxi o etoxi, más preferiblemente un átomo de hidrógeno.

40 Con respecto a la posición de unión de los mismos, Z preferiblemente se une a A⁴.

Cada uno de A¹, A², A³ y A⁴ representa independientemente CH o N, con la condición de que al menos tres sean CH.

45 Concretamente, los ejemplos preferidos de A¹, A², A³ y A⁴ incluyen los siguientes:

- A¹, A² y A³ son CH, y A⁴ es N;
- A¹, A² y A⁴ son CH, y A³ es N;
- A¹, A³ y A⁴ son CH, y A² es N;

A², A³ y A⁴ son CH, y A¹ es N;
 A¹, A², A³ y A⁴ son todos CH.

Más preferiblemente, A¹, A², A³ y A⁴ son todos CH.

5

Los ejemplos preferidos de compuestos de fórmula (1-I) incluyen los siguientes:

- 3-((2-azabicyclo[2.2.1]hept-2-ilsulfonil)-N-(4-isopropoxifenil)benzamida,
 3-[[3-(1H-benzimidazol-2-il)piperidin-1-il]sulfonil]-N-(4-isopropoxifenil)benzamida,
 3-[[3-(1,3-benzoxazol-2-il)piperidin-1-il]sulfonil]-N-(4-isopropoxifenil)benzamida,
 1-[[3-((4-isopropilfenil)amino)carbonil]fenil]sulfonil]piperidin-3-carboxamida,
 3-[[3-(hidroximetil)piperidin-1-il]sulfonil]-N-(4-isopropilfenil)benzamida,
 3-((2-azabicyclo[2.2.1]hept-2-ilsulfonil)-N-(3-metoxipiridin-2-il)benzamida,
 3-[[3-(1H-benzimidazol-2-il)piperidin-1-il]sulfonil]-N-(3-metoxipiridin-2-il)benzamida,
 N-bencil-1-[[3-((3-metoxipiridin-2-il)amino)carbonil]fenil]sulfonil]piperidin-3-carboxamida,
 clorhidrato de 3-isopropoxi-5-[[3-(morfolin-4-ilsulfonil)benzoil]amino]-1H-pirazol,
 clorhidrato de 3-isopropoxi-5-[[3-(2-metilpirrolidin-1-il)sulfonil]benzoil]amino)-1H-pirazol,
 clorhidrato de 5-[[3-[[3-(hidroximetil)piperidin-1-il]sulfonil]benzoil]amino]-3-isopropoxi-1H-pirazol,
 clorhidrato de 5-[[3-[[3-(hidroxipiperidin-1-il)sulfonil]benzoil]amino)-3-isopropoxi-1H-pirazol,
 clorhidrato de 5-[[3-[[4-fluoropiperidin-1-il]sulfonil]benzoil]amino)-3-isopropoxi-1H-pirazol,
 clorhidrato de 5-[[3-[[4,4-difluoropiperidin-1-il]sulfonil]benzoil]amino)-3-isopropoxi-1H-pirazol,
 clorhidrato de 3-isopropoxi-5-[[3-(piperidin-1-ilsulfonil)benzoil]amino]-1H-pirazol, N-(3-isopropoxi-1H-pirazol-5-il)-
 3-(pirrolidin-1-ilsulfonil)benzamida,
 N-(4-isopropilfenil)-3-(piperidin-1-ilsulfonil)benzamida,
 N-(4-isopropoxifenil)-3-(piperidin-1-ilsulfonil)benzamida,
 N-(3-metoxipiridin-2-il)-3-(piperidin-1-ilsulfonil)benzamida,
 N-(6-isopropoxipiridin-3-il)-3-(piperidin-1-ilsulfonil)benzamida,
 N-(3-ciclopropil-1H-pirazol-5-il)-3-(piperidin-1-ilsulfonil)benzamida,
 N-(3-isopropoxi-1H-pirazol-5-il)-3-(piridin-2-ilsulfonil)benzamida,
 N-(3-etoxi-1H-pirazol-5-il)-3-(piridin-2-ilsulfonil)benzamida,
 N-(3-propoxi-1H-pirazol-5-il)-3-(piridin-2-ilsulfonil)benzamida,
 N-(3-butoxi-1H-pirazol-5-il)-3-(piridin-2-ilsulfonil)benzamida,
 3-(ciclohexilsulfonil)-N-(4-isopropoxifenil)benzamida,
 N-(4-isopropilfenil)-2-metoxi-5-(piperidin-1-ilsulfonil)benzamida,
 4-isopropoxi-N-[3-(piperidin-1-ilsulfonil)bencil]benzamida, y
 N-(4-isopropilfenil)-2-[3-(piperidin-1-ilsulfonil)fenil]acetamida.

Procedimiento de Producción para el Compuesto de Fórmula (1-I)

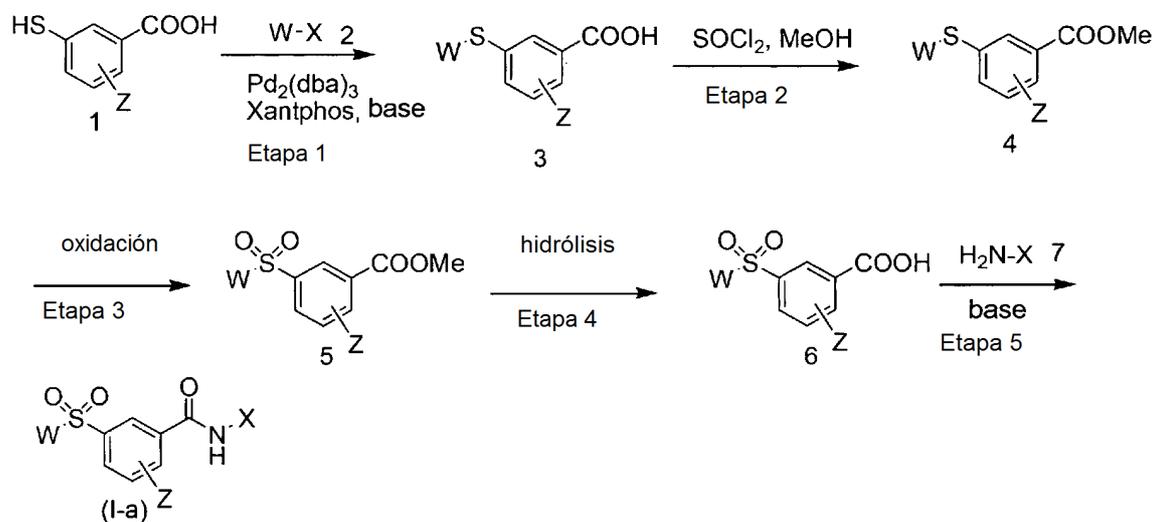
- Los compuestos de la invención pueden producirse, por ejemplo, de acuerdo con los procedimientos de producción mencionados a continuación o de acuerdo con los procedimientos mostrados en los Ejemplos. Sin embargo, los procedimientos de producción para los compuestos de la invención no se limitan a estos ejemplos.

Procedimiento de Producción 1:

45

Los compuestos de fórmula (I) pueden producirse de acuerdo con el siguiente procedimiento.

[Fórmula Química 11]



[En las fórmulas, cada símbolo tiene el mismo significado que anteriormente].

5 Etapa 1:

Un compuesto 1 se hace reaccionar con un compuesto 2 en un disolvente orgánico en presencia de una base, un tris(dibencilidenoacetona)dipaladio (0) (denominado en lo sucesivo en el presente documento como " $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ ") y (9,9-dimetil-9H-xanteno-4,5-diil)bis(difenilfosfina) (denominada abajo en el presente documento como "Xantphos"), dando así un compuesto 3.

La base incluye N,N-diisopropiletilamina, trietilamina, carbonato potásico, carbonato de cesio, etc., preferiblemente N,N-diisopropiletilamina. La cantidad de la base que se va a usar puede ser de 1 a 10 moles por mol de compuesto 1, preferiblemente de 1 a 3 moles.

La cantidad del compuesto 2 que se va a usar puede ser de 1 a 5 moles por mol del compuesto 1; la cantidad de $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ que se va a usar puede ser de 0,1 a 1,0 mol por mol del compuesto 1; y la cantidad de Xantphos que se va a usar puede ser de 0,2 a 2,0 moles por mol del compuesto 1.

El disolvente de reacción incluye tetrahidrofurano (denominado en lo sucesivo en el presente documento como "THF"), 1,4-dioxano (denominado en lo sucesivo en el presente documento como "dioxano"), etc.

La temperatura de la reacción puede ser de 20 °C a 150 °C, y, en general, la reacción puede completarse en 1 a 24 horas.

25 Etapa 2:

El compuesto 3 se hace reaccionar con cloruro de tionilo en metanol para dar un compuesto 4.

La cantidad de cloruro de tionilo que se va a usar puede ser de una cantidad equimolar a un gran exceso de cantidad molar con respecto al compuesto 3, preferiblemente de 1 a 5 moles.

La temperatura de la reacción puede ser de temperatura ambiente a 60 °C, preferiblemente de 0 °C a 100 °C, y, en general, la reacción puede completarse en 1 a 24 horas.

La etapa 2 puede conseguirse mediante un procedimiento de esterificación de metilo conocido con diazometano.

40 Etapa 3:

El compuesto 4 se oxida para dar un compuesto 5.

El procedimiento de oxidación no se define de forma específica, en el que, por ejemplo, puede usarse ácido m-cloroperbenzoico, permanganato potásico.

En el caso de que se use ácido m-cloroperbenzoico, la reacción puede conseguirse en un disolvente, tal como cloruro de metileno, cloroformo.

5 La cantidad de ácido m-cloroperbenzoico que se va a usar puede ser de 2 a 10 moles por mol del compuesto 4, y en general, la reacción puede conseguirse a temperatura ambiente de 1 a 24 horas.

Por otro lado, cuando se usó permanganato potásico, la reacción puede conseguirse en un disolvente mixto de acetona/agua. Al sistema de reacción se le puede añadir ácido acético.

10 La cantidad de permanganato potásico que se va a usar puede ser de 2 a 6 moles por mol del compuesto 4, y en general, la reacción puede conseguirse a temperatura ambiente de 1 a 24 horas.

La cantidad de ácido acético que se va a usar puede ser de 1 a 10 moles por mol del compuesto 4.

15 La temperatura de la reacción puede ser de 20 °C a 80 °C, preferiblemente de 20 °C a 50 °C, y, en general, la reacción puede completarse en 1 a 24 horas.

Etapas 4:

20 El éster del compuesto 5 se hidroliza para dar un compuesto 6. La hidrólisis no se define específicamente. Por ejemplo, usando una cantidad equimolar a una cantidad molar en exceso de un álcali, tal como hidróxido sódico o hidróxido potásico, y el éster puede hidrolizarse en un alcohol inferior, tal como metanol, etanol.

25 La temperatura de reacción en la hidrólisis puede ser de 0 °C a 100 °C, preferiblemente de 20 °C a 50 °C, y, en general, la reacción puede completarse en 1 a 24 horas.

Etapas 5:

30 El compuesto 6 se amida con un compuesto 7 en presencia de una base para dar un compuesto de fórmula (I-a).

35 La amidación puede conseguirse mediante un procedimiento conocido habitual, por ejemplo, un procedimiento de hacer reaccionar el compuesto 6 y el compuesto 7 en presencia de un agente de condensación, o un procedimiento de activación del resto de ácido carboxilo del compuesto 6 de forma habitual para dar un derivado reactivo y después amidación del derivado con el compuesto 2. (Para ambos procedimientos, consúltese "Basis and Experiments of Peptide Synthesis" (Nobuo Izumiya, Maruzen, 1983)).

Por ejemplo, el procedimiento de uso de un agente de condensación es como se indica a continuación.

40 En resumen, el compuesto 6 y el compuesto 7 se condensan en presencia de una base, usando un agente de condensación, dando así el compuesto de fórmula (I-a).

45 La base incluye N,N-diisopropiletilamina, trietilamina, carbonato potásico, carbonato de cesio, etc., preferiblemente N,N-diisopropiletilamina. La cantidad de la base que se va a usar puede ser de 1 a 10 moles por mol del compuesto 6, preferiblemente de 1 a 3 moles.

La cantidad del compuesto 7 que se va a usar puede ser de 1 a 3 moles por mol del compuesto 6.

50 El agente de condensación incluye dicitclohexilcarbodiimida, 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)-carbodiimida, etc.; y su cantidad puede ser de 1 a 3 moles por mol del compuesto 1.

Para promover la reacción, al sistema de reacción se le puede añadir hidroxibenzotriazol (denominado en lo sucesivo en el presente documento como "HOBT"). La cantidad de HOBT que se va a usar puede ser de 1 a 3 moles por mol del compuesto 1.

55 El disolvente de reacción incluye THF, dioxano, N,N-dimetilformamida (denominada en lo sucesivo en el presente documento como "DMF"), dimetilsulfóxido (denominado en lo sucesivo en el presente documento como "DMSO"), diclorometano y sus disolventes mixtos.

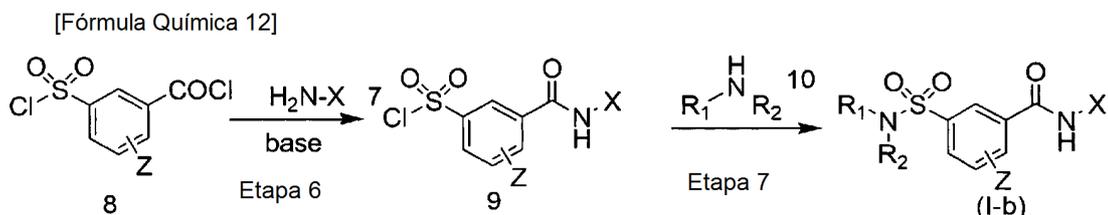
60 La temperatura de la reacción puede ser de 20 °C a 100 °C, preferiblemente de 20 °C a 50 °C, y, en general, la reacción puede completarse en 1 a 24 horas.

65 El compuesto de fórmula (I-a) producido de acuerdo con el procedimiento que se ha mencionado anteriormente puede aislarse y purificarse fácilmente en un procedimiento de separación habitual. El procedimiento incluye, por ejemplo, extracción de disolvente, recristalización, cromatografía en columna, cromatografía preparativa de capa fina y similares (lo mismo se aplicará a continuación en el presente documento).

El compuesto 1 incluye ácido 3-mercaptobenzoico, ácido 3-mercapto-2-metoxibenzoico, etc.; el compuesto 2 incluye 2-yodopiridina, 2-bromopiridina, 2-yodopirazina, etc.; el compuesto 7 incluye 5-isopropoxipiridin-2-amina, 4-isopropilanilina, 1-(4-aminofenil)etanona, etc.

5 Procedimiento de Producción 2:

El procedimiento de producción 2 es un procedimiento de producción para los compuestos de fórmula (I-b).



10 [En las fórmulas, cada símbolo tiene el mismo significado que anteriormente].

Etapa 6:

15 Un compuesto 8 se amida con un compuesto 7 en presencia de una base en un disolvente para dar un compuesto 9.

La base incluye N,N-diisopropiletilamina, trietilamina, carbonato potásico, carbonato de cesio, etc., preferiblemente N,N-diisopropiletilamina. La cantidad de la base que se va a usar puede ser de 1 a 10 moles por mol del compuesto 8, preferiblemente de 1 a 3 moles.

20 La cantidad del compuesto 7 que se va a usar puede ser de 1 a 5 moles por mol del compuesto 8, preferiblemente de 1 a 2 moles.

25 El disolvente orgánico incluye cloruro de metileno, tetracloruro de carbono, THF, dioxano, DMF, DMSO, etc.

La temperatura de la reacción puede ser de 0 °C a 80 °C, preferiblemente de 0 °C a 20 °C, y, en general, la reacción puede completarse en 1 a 24 horas.

30 El compuesto 7 incluye 4-isopropoxianilina, 4-isopropilanilina, 2-metoxianilina, 4-metoxianilina, 3-metoxipiridin-2-amina, 2-amino-5-isopropoxipiridina, etc.

Etapa 7:

35 De acuerdo con la etapa 5, el compuesto 9 se condensa con un compuesto 10 en un disolvente orgánico para dar un compuesto de fórmula (I-b).

La cantidad del compuesto 10 que se va a usar puede ser de 1 a 5 moles por mol del compuesto 9, preferiblemente de 1 a 2 moles.

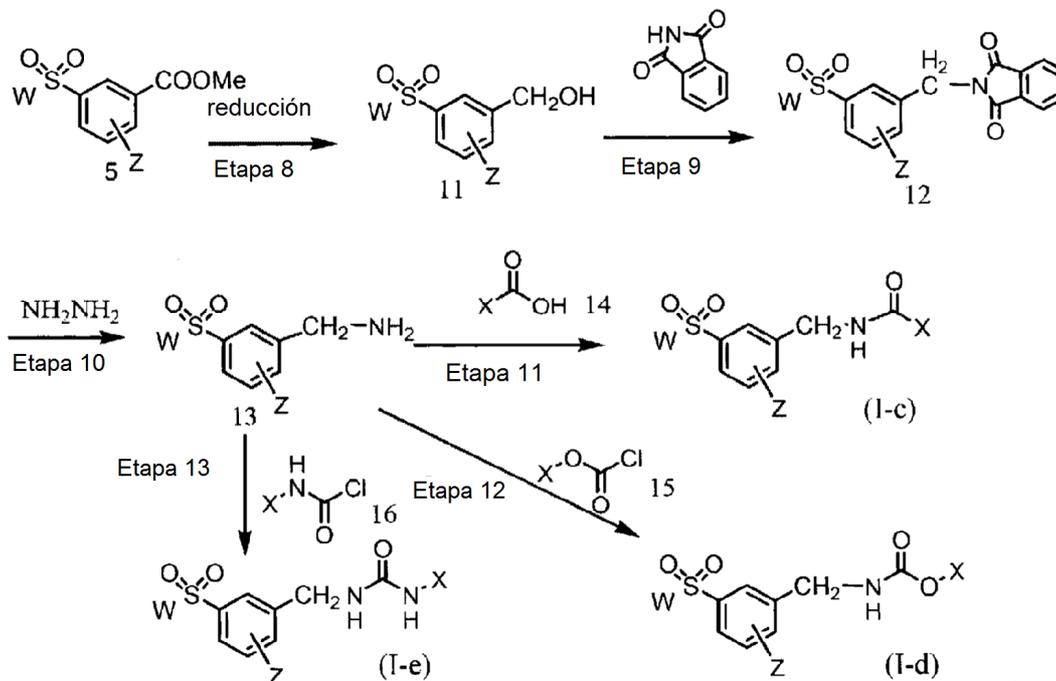
40 El disolvente orgánico incluye cloruro de metileno, tetracloruro de carbono, THF, dioxano, DMF, DMSO, etc.

La temperatura de la reacción puede ser de 0 °C a 80 °C, preferiblemente de 0 °C a 20 °C, y, en general, la reacción puede completarse en 1 a 24 horas.

45 El compuesto 10 incluye (1R,4R)-2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptano, 2-azabicyclo[2.2.1]heptano, 4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridina, 4-azatriciclo[4.3.1.1^{3,8}]undecano, 2-piperidin-3-il-1H-bencimidazol, etc.

Procedimiento de Producción 3:

[Fórmula Química 13]



5 [En las fórmulas, cada símbolo tiene el mismo significado que anteriormente].

Etapa 8:

10 El compuesto 5 se reduce con un agente reductor para dar un compuesto 11. La reducción puede conseguirse en cualquier procedimiento convencional conocido para reducción del éster, usando un agente reductor tal como hidruro de litio y aluminio.

15 Por ejemplo, en caso de que se use hidruro de litio y aluminio, 1 mol del compuesto 5 se reduce con 1 a 5 moles de hidruro de litio y aluminio en un disolvente de reacción de THF o similares, a temperatura ambiente durante de 1 a 6 horas para dar el compuesto 11.

Etapa 9:

20 El compuesto 11 se condensa con ftalimida a través de una reacción de Mitsunobu para dar un compuesto 12.

Específicamente, en presencia de un compuesto azo, tal como azodicarboxilato de dialquilo, 1,1'-(azodicarbonil)diamida o similares, y un compuesto de fósforo orgánico, tal como triaril fosfina o trialquil fosfina en un disolvente de reacción, el compuesto 11 se condensa con ftalimida para dar el compuesto 12.

25 El compuesto azo incluye azodicarboxilato de dimetilo, azodicarboxilato de dietilo, azodicarboxilato de diisopropilo, 1,1'-(azodicarbonil)dipiperidida, etc.; la triaril fosfina incluye trifenil fosfina, tritolil fosfina, etc.; la trialquil fosfina incluye trietil fosfina, tributil fosfina, etc. Sobre todo, se prefiere una combinación de azodicarboxilato de diisopropilo y trifenil fosfina; o una combinación de 1,1'-(azodicarbonil)dipiperidida y tributil fosfina.

30 La cantidad de ftalimida que se va a usar puede ser de 1 a 10 moles por mol del compuesto 11, preferiblemente de 1 a 1,5 moles.

35 La cantidad del compuesto azo y el compuesto de fósforo orgánico que se va a usar puede ser de 1 a 3 moles, preferiblemente de 1 a 1,5 moles del compuesto azo por mol del compuesto 11; y de 1 a 3 moles, preferiblemente de 1 a 1,5 moles del compuesto de fósforo orgánico por mol de ftalimida.

El disolvente de reacción incluye haluros de carbono, tales como cloruro de metileno, cloroformo, dicloroetano, tetracloruro de carbono; hidrocarburos alifáticos, tales como n-heptano, n-hexano; hidrocarburos aromáticos, tales

como benceno, tolueno, xileno; éteres, tales como éter dietílico, THF, dioxano, etilenglicol dimetil éter; ésteres, tales como acetato de metilo, acetato de etilo; acetonitrilo, N-metilpirrolidona (denominada en lo sucesivo en el presente documento como "NMP"), DMF, DMSO; o sus disolventes mixtos, etc.

- 5 La temperatura de la reacción puede ser de 0 °C a 100 °C, preferiblemente de 0 °C a 50 °C, y, en general, la reacción puede completarse en 2 a 24 horas.

Etapa 10:

- 10 El compuesto 12 se trata con hidrazina en un disolvente de reacción para dar un compuesto 13.

La cantidad de hidrazina que se va a usar puede ser de 1 a 10 moles por mol del compuesto 12, preferiblemente de 2 a 5 moles.

- 15 El disolvente de reacción incluye metanol, etanol, n-propanol, etc.

La temperatura de la reacción puede ser de 0 °C a 80 °C, preferiblemente de 0 °C a 50 °C, y, en general, la reacción puede completarse en 1 a 24 horas.

- 20 Etapa 11:

El compuesto 13 se hace reaccionar con un compuesto 14 de acuerdo con la etapa 5 para dar un compuesto de fórmula (I-c).

- 25 Etapa 12:

El compuesto 13 se hace reaccionar con un compuesto 15 de acuerdo con la etapa 6 para dar un compuesto de fórmula (I-d).

- 30 Etapa 13:

El compuesto 13 se hace reaccionar con un compuesto 16 de acuerdo con la etapa 6 para dar un compuesto de fórmula (I-e).

- 35 En la reacción anterior, cuando los reactantes tienen un grupo amino, un grupo carboxilo o similar que no participa en la reacción, entonces el grupo amino o el grupo carboxilo pueden protegerse adecuadamente con un grupo protector para el grupo amino o un grupo protector para el grupo carboxilo, y el grupo protector puede eliminarse después de la reacción.

- 40 Un "grupo amino-protector" incluye un aralquilo, tal como bencilo, p-metoxibencilo, tritilo; un alcanóilo C₁₋₆, tal como formilo, acetilo, propionilo, butirilo, pivaloílo; benzoílo; un arilalcanoílo, tal como fenilacetilo, fenoxiacetilo; un alcóxicarbonilo C₁₋₆, tal como metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, terc-butoxicarbonilo; un aralquiloicarbonilo, tal como benciloicarbonilo, p-nitrobenciloicarbonilo; un alquilsililo C₁₋₆, tal como trimetilsililo, terc-butildimetilsililo; y se prefieren especialmente acetilo, pivaloílo, benzoílo, etoxicarbonilo y terc-butoxicarbonilo.

- 45 El "grupo carboxilo-protector" incluye un alquilo C₁₋₆, tal como metilo, etilo, propilo, isopropilo, terc-butilo; un haloalquilo C₁₋₆, tal como 2,2,2-tricloroetilo; un alqueno C₁₋₆, tal como 2-propenilo; un aralquilo, tal como bencilo, p-metoxibencilo, p-nitrobencilo, benzhidrilo, tritilo; y se prefieren especialmente metilo, etilo, terc-butilo, 2-propenilo, bencilo, p-metoxibencilo, benzhidrilo.

- 50 El grupo protector puede introducirse y eliminarse de acuerdo con los procedimientos descritos en la referencia que se ha mencionado anteriormente, "Protective Groups in Organic Synthesis", o de acuerdo con procedimientos similares al mismo.

- 55 El compuesto producido de este modo de fórmula (I-a), (I-b), (I-c), (I-d) o (I-e) puede aislarse y purificarse fácilmente en un procedimiento de separación habitual. El procedimiento incluye, por ejemplo, extracción de disolvente, recristalización, cromatografía en columna, cromatografía preparativa de capa fina y similares.

- 60 Los compuestos pueden convertirse en sus sales farmacéuticamente aceptables de manera habitual; y por el contrario, las sales pueden convertirse también en compuestos libres de manera habitual.

- 65 Los compuestos de la invención pueden administrarse por vía oral o parenteral, y después formularse en preparaciones adecuadas para dichos modos de administración, los compuestos pueden usarse como agentes preventivos o remedios, por ejemplo, para trastornos del sistema circulatorio tales como hipertensión, angina de pecho, insuficiencia cardíaca, infarto de miocardio, ictus, claudicación, nefropatía diabética, retinopatía diabética, visión reducida, anomalía electrolítica, aterosclerosis, etc.; trastornos del sistema nervioso central tales como

5 bulimia, neuropatía diabética, etc.; trastornos metabólicos tales como síndrome metabólico, obesidad, diabetes, resistencia a insulina, hiperlipidemia, hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia, dislipidemia, hígado graso no alcohólico, anomalía de la secreción hormonal, gota, hígado graso, etc.; trastornos del aparato reproductor tales como anomalía del ciclo menstrual, disfunción sexual, etc.; trastornos del aparato digestivo tales como disfunción hepática, pancreatitis, colecistitis, reflujo gastroesofágico, etc.; trastornos del aparato respiratorio tales como síndrome de hipoventilación asociado a obesidad (síndrome de Pickwick), síndrome de la apnea del sueño, etc.; trastornos infecciosos causados por bacterias, hongos, parásitos, neoplasia maligna; trastornos inflamatorios tales como artritis, úlcera de piel, etc.

10 Otro aspecto más de la invención es proporcionar una composición farmacéutica que contiene un compuesto de la invención y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

Otro aspecto más de la invención se refiere a un compuesto de la invención para su uso como medicamento.

15 Otro aspecto más de la invención se refiere al uso de un compuesto de la invención para la producción de medicamentos útiles para remediar, prevenir o inhibir trastornos causados por LCE para los que necesiten del mismo.

20 Otro aspecto más de la invención se refiere al uso de un compuesto de la invención para la producción de medicamentos útiles para remediar o prevenir el síndrome metabólico, hiperlipidemia, dislipidemia, hígado graso no alcohólico, obesidad, diabetes, bulimia, neoplasia maligna o trastornos infecciosos para los que necesiten del mismo.

Otro aspecto más de la invención se refiere al uso de un compuesto de la invención para la producción de medicamentos útiles para remediar o prevenir la obesidad para los que necesiten del mismo.

25 Otro aspecto más de la invención se refiere al uso de un compuesto de la invención para la producción de medicamentos útiles para remediar o prevenir la diabetes para los que necesiten del mismo.

30 Otro aspecto más de la invención se refiere al uso de un compuesto de la invención para la producción de medicamentos útiles para remediar o prevenir la hiperlipidemia o dislipidemia para los que necesiten del mismo.

Otro aspecto más de la invención se refiere al uso de una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la invención y una cantidad terapéuticamente efectiva de un fármaco o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo seleccionada del grupo que consiste en mitigadores de la resistencia a insulina, análogos de insulina, sulfonilureas, inhibidores de α -glucosidasa, inhibidores de dipeptidilpeptidasa 4 (DPP-4 o DP-IV), agonistas del péptido similar a glucagón 1 (GLP-1), inhibidores de HMG-CoA reductasa, sustancias similares a la serotonina, agonistas del receptor de β 3-adrenalina, antagonistas del neuropéptido Y1, agonistas del neuropéptido Y2, antagonistas del neuropéptido Y5, inhibidores de la lipasa pancreática, antagonistas o agonistas inversos del receptor cannabinoide CB1, agonistas del receptor de la hormona de concentración de melanina, agonistas del receptor de melanocortina 4, antagonistas del subtipo 3 del receptor de bombesina, antagonistas de grelina, antagonistas de PYY, PYY₃₋₃₆ y NK-1, que se usan para la producción de medicamentos útiles para la terapia, control y prevención de la obesidad, diabetes, trastornos relacionados con la diabetes o trastornos relacionados con la obesidad para los que los necesiten del mismo.

45 Otro aspecto más de la invención se refiere al uso de una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la invención y una cantidad terapéuticamente efectiva de un fármaco o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo seleccionada del grupo que consiste en mitigadores de la resistencia a insulina, análogos de insulina, sulfonilureas, inhibidores de α -glucosidasa, inhibidores de la dipeptidilpeptidasa 4 (DPP-4 o DP-IV), agonistas del péptido similar a glucagón 1 (GLP-1), inhibidores de HMG-CoA reductasa, sustancias similares a la serotonina, agonistas del receptor de β 3-adrenalina, antagonistas del neuropéptido Y1, agonistas del neuropéptido Y2, antagonistas del neuropéptido Y5, inhibidores de la lipasa pancreática, antagonistas o agonistas inversos del receptor cannabinoide CB1, agonistas del receptor de la hormona de concentración de melanina, agonistas del receptor de melanocortina 4, antagonistas del subtipo 3 del receptor de bombesina, antagonistas de grelina, antagonistas de PYY, PYY₃₋₃₆ y NK-1, que se usan para la producción de medicamentos útiles para la terapia, o prevención de la obesidad, diabetes, trastornos relacionados con la diabetes o trastornos relacionados con la obesidad y en los que una cantidad efectiva del compuesto de la invención y una cantidad efectiva del medicamento anteriormente mencionado se usan al mismo tiempo o a distintos tiempos.

60 Otro aspecto más de la invención se refiere a un producto, tal como una mezcla de una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la invención y una cantidad terapéuticamente efectiva de un fármaco o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo seleccionada del grupo que consiste en mitigadores de la resistencia a insulina, análogos de insulina, sulfonilureas, inhibidores de α -glucosidasa, inhibidores de la dipeptidilpeptidasa 4 (DPP-4 o DP-IV), agonistas del péptido similar a glucagón 1 (GLP-1), inhibidores de HMG-CoA reductasa, sustancias similares a la serotonina, agonistas del receptor de β 3-adrenalina, antagonistas del neuropéptido Y1, agonistas del neuropéptido Y2, antagonistas del neuropéptido Y5, inhibidores de la lipasa pancreática, antagonistas o agonistas inversos del receptor cannabinoide CB1, agonistas del receptor de la hormona de concentración de melanina, agonistas del receptor de melanocortina 4, antagonistas del subtipo 3 del receptor de bombesina,

antagonistas de grelina, antagonistas de PYY, PYY₃₋₃₆ y NK-1, que son para su uso simultáneo, separado o continuo de los mismos para la obesidad, diabetes, trastornos relacionados con la diabetes o trastornos relacionados con la obesidad.

5 Otro aspecto más de la invención se refiere al uso de una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la invención y una cantidad terapéuticamente efectiva de un fármaco o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo seleccionada del grupo que consiste en simvastatina, mevastatina, ezetimibe, atorvastatina, sitagliptina, metformina, sibutramina, orlistat, Qnexa (nombre comercial) y fentermina, que se usan para la producción de medicamentos
10 útiles para el remediar, prevenir o controlar la obesidad, diabetes, trastornos relacionados con la diabetes o trastornos relacionados con la obesidad para los que necesiten los mismos.

En el uso clínico de los compuestos de la invención, pueden añadirse aditivos farmacéuticamente aceptables a los mismos, y después de formularlos en preparaciones adecuadas para sus modos de administración, pueden administrarse las preparaciones. Al igual que con los aditivos, pueden usarse diversos aditivos que se usan
15 generalmente en el campo de las preparaciones farmacéuticas. Por ejemplo, estos incluyen gelatina, lactosa, azúcar blanco, óxido de titanio, almidón, celulosa cristalina, celulosa metilada, hidroxipropilmetilcelulosa, carboximetilcelulosa, almidón de maíz, cera microcristalina, vaselina blanca, metasilicato aluminato de magnesio, fosfato de calcio anhidro, ácido cítrico, citrato de trisodio, hidroxipropilcelulosa, sorbitol, éster de ácido graso de sorbitán, polisorbato, éster de ácido graso de sacarosa, polioxietileno, aceite de ricino endurecido, polivinilpirrolidona,
20 estearato de magnesio, ácido palmitoléico, anhídrido silícico ligero, talco, aceite vegetal, alcohol bencílico, goma arábica, polipropilenglicol, polialquilenglicol, ciclodextrina, hidroxipropilciclodextrina, etc.

Las preparaciones a formular como una mezcla con el aditivo incluyen, por ejemplo, preparaciones sólidas tales como comprimidos, cápsulas, gránulos, polvos, supositorios; y preparaciones líquidas tales como jarabes, elixires,
25 inyecciones. Estas pueden prepararse de acuerdo con métodos convencionales en el campo de las preparaciones farmacéuticas. Las preparaciones líquidas pueden estar en una forma tal que se disuelven o suspenden en agua o en cualquier otro medio adecuado antes de su uso. Especialmente para las inyecciones, la preparación puede disolverse o suspenderse, si se desea, en una solución salina fisiológica o solución de glucosa, y pueden añadirse un tampón y un conservante a la misma.

Los compuestos de la invención son efectivos para animales y plantas incluyendo seres humanos y otros mamíferos que requieren tratamiento con el compuesto. Los mamíferos son preferentemente humanos y pueden ser hombres o mujeres. Los ejemplos de mamíferos distintos de seres humanos incluyen, por ejemplo, animales de compañía tales como perros y gatos. Los compuestos de la invención son efectivos para la obesidad y los trastornos relacionados
35 con la obesidad de aquellos perros, gatos, etc. El médico, veterinario o clínico habitual puede determinar fácilmente la necesidad de tratamiento con un compuesto de la invención.

En el caso de usar el compuesto de la invención para, por ejemplo, un fin clínico, la dosis y frecuencia de administración pueden variar dependiendo del sexo, la edad, el peso corporal, estado del paciente, el tipo e intervalo del tratamiento requerido usando el compuesto, etcétera. En la administración oral, la dosis del compuesto puede ser de 0,01 a 100 mg/kg del adulto/día (preferentemente de 0,03 a 1 mg/kg del adulto/día) y la frecuencia de administración es preferentemente de una a varias veces. En la administración parenteral, la dosis puede ser de 0,001 a 10 mg/kg del adulto/día (preferentemente de 0,001 a 0,1 mg/kg del adulto/día, más preferentemente de 0,01 a 0,1 mg/kg del adulto/día) y la frecuencia de administración preferentemente de una a varias veces.
45

Para la administración oral, las composiciones se proporcionan preferentemente en la forma de comprimidos que contienen de 1,0 a 1000 mg del principio activo, particularmente 1,0, 5,0, 10,0, 15,0, 20,0, 25,0, 50,0, 75,0, 100,0, 150,0, 200,0, 250,0, 300,0, 400,0, 500,0, 600,0, 750,0, 800,0, 900,0, y 1000,0 mg del principio activo, dado que la dosis se ajustará dependiendo del estado del paciente a tratar. Los compuestos pueden administrarse en un régimen de 1 a 4 veces al día, preferentemente una o dos veces al día.
50

En el caso de usar los compuestos de la invención para tratar o prevenir la obesidad y/o diabetes y/o hiperlipidemia y/o dislipidemia y/o hígado graso no alcohólico u otras enfermedades, pueden obtenerse resultados satisfactorios generalmente administrando los compuestos de la invención a una dosis diaria de desde aproximadamente 0,1 mg hasta aproximadamente 100 mg por kilogramo de peso corporal del animal, preferentemente en una única dosis diaria o en dosis divididas de dos a seis veces al día, o como preparaciones de liberación sostenida. En el caso de muchos mamíferos grandes, la dosificación diaria total es de aproximadamente 1,0 mg a aproximadamente 1000 mg, preferentemente de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 50 mg. En el caso de un ser humano adulto de 70 kg, la dosis diaria total será generalmente de aproximadamente 7 mg a aproximadamente 350 mg. Este régimen de dosificación se puede ajustar para proporcionar los efectos terapéuticos óptimos.
60

Los médicos, veterinarios y clínicos habituales podrán determinar y aplicar fácilmente una dosis efectiva necesaria para tratar, prevenir, inhibir, retrasar o suprimir el desarrollo de enfermedades.

65 La preparación puede contener un compuesto de la invención en una proporción del 1,0 al 100 % en peso, preferentemente del 1,0 al 60 % en peso de todos los ingredientes que la constituyan. La preparación también puede

contener cualquier otro compuesto terapéuticamente efectivo.

Los compuestos de la invención pueden usarse en combinación con cualquier otro agente útil para el tratamiento de enfermedades, por ejemplo, trastornos del sistema circulatorio como hipertensión, angina de pecho, insuficiencia cardíaca, infarto de miocardio, ictus, claudicación, nefropatía diabética, retinopatía diabética, visión reducida, anomalía electrolítica, aterosclerosis, etc.; trastornos del sistema nervioso central tales como bulimia, neuropatía diabética, etc.; trastornos metabólicos tales como síndrome metabólico, obesidad, diabetes, resistencia a insulina, hiperlipidemia, hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia, dislipidemia, hígado graso no alcohólico, anomalía de la secreción hormonal, gota, hígado graso, etc.; trastornos del aparato reproductor tales como anomalía del ciclo menstrual, disfunción sexual, etc.; trastornos del aparato digestivo tales como disfunción hepática, pancreatitis, colecistitis, reflujo gastroesofágico, etc.; trastornos del aparato respiratorio tales como síndrome de hipoventilación asociado a obesidad (síndrome de Pickwick), síndrome de la apnea del sueño, etc.; trastornos infecciosos causados por bacterias, hongos, parásitos, neoplasia maligna; trastornos inflamatorios tales como artritis, úlcera de piel, etc. Los ingredientes individuales de estas combinaciones pueden administrarse en distintos tiempos o al mismo tiempo durante el periodo de tratamiento, como preparaciones divididas o como una preparación única. Por consiguiente, se debería interpretar que la invención engloba todos los modos de administración al mismo tiempo o a distintos tiempos, y la administración de la invención debería interpretarse de este modo. El alcance de la combinación del compuesto de la invención y el otro agente útil para las enfermedades anteriormente mencionadas engloba, en principio, cualquiera y todas las combinaciones con cualquiera y todas las preparaciones farmacéuticas útiles para las enfermedades anteriormente mencionadas.

La combinación anteriormente mencionada incluye no solamente una composición de la invención que contiene únicamente una sustancia activa más sino también una combinación que contiene 2 o más sustancias activas adicionales. Existen numerosos ejemplos de las combinaciones de la composición de la invención con una o más sustancias activas seleccionadas entre los remedios médicos para las enfermedades anteriormente mencionadas. Por ejemplo, para el fin del tratamiento, control y prevención del síndrome metabólico, la combinación de la invención puede combinarse efectivamente con 1 o más sustancias activas seleccionadas entre los remedios para hiperlipidemia, remedios para los agentes de disminución de lípidos y antidiabéticos. En particular, una composición que contiene un remedio anti-obesidad o remedio anti-hipertensión además de un remedio anti-diabético y/o un remedio para la hiperlipidemia o un remedio para los agentes de disminución de lípidos exhibe un efecto sinérgico para el tratamiento, control y prevención del síndrome metabólico.

Los fármacos que pueden combinarse con la composición de la invención incluyen, por ejemplo, inhibidores de ACAT, α -bloqueantes, inhibidores de aldosa reductasa, inhibidores de α -amilasa, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, antagonistas del receptor de angiotensina, resinas de intercambio aniónico, fármacos anoréxicos, antioxidantes, antiplaquetarios, β -bloqueantes, agentes de biguanida, antagonistas del calcio, agonistas inversos/antagonistas del receptor de CB 1, inhibidores de CETP, inhibidores de la absorción de colesterol, inhibidores de DGAT, inhibidores de DP-IV, diuréticos, ácido eicosapentaenoico, inhibidores de endotelina, inhibidores de FLAP, moduladores de FXR, antagonistas de grelina, agonistas de GLP-1, agentes secretores de GLP-1, antagonistas de glucagón, activadores de glucoquinasas, ligandos del receptor de glucocorticoides, inhibidores de α -glucosidasa, inhibidores de GPAT, ligandos del receptor H3 de histamina, inhibidores de HMG-CoA reductasa, inhibidores de HSD, insulina y sus análogos, inhibidores de quinasas tales como inhibidores de VEGF/inhibidores de PDFG, reptina, inhibidores de la lipasa, inhibidores de 5-LO, ligandos de LXR, agonistas de melanocortina, antagonistas de MCH, inhibidores de MTTP, antagonistas de olexina, antagonistas de opiáceos, antagonistas del neuropéptido Y, agonistas de ácido nicotínico, ligandos de PPAR, inhibidores de PTP-1B, inhibidores de SCD-1, inhibidores del transportador de serotonina, inhibidores de SGLT, ligandos de SUR, agonistas de hormonas tiroideas, activadores de UCP, agonistas del receptor VPAC, etc.

Ventajas de la invención

Los compuestos de la invención tienen un excelente efecto inhibidor de LCE, y son útiles como remedios para diversas enfermedades relacionadas con LCE, por ejemplo, trastornos del sistema circulatorio, trastornos del sistema nervioso, trastornos metabólicos, trastornos del aparato reproductor, trastornos del aparato digestivo, neoplasias, enfermedades infecciosas, etc., o como herbicidas.

Mejor modo de realizar la invención

La invención se describe más concretamente con referencia a los Ejemplos de Referencia y los Ejemplos dados a continuación, por los que, sin embargo, la invención no debería limitarse en absoluto.

Ejemplos

En la cromatografía de capa fina, se usó gel de sílice 60F254 (Merck) para la placa, y se usó un detector UV para la detección. Se usó Wakogel™ C-300 o C-200 (Wako Pure Chemical Industries), FLASH + Cartucho (Biotage) o Chromatorex (Fuji Silysia Chemical) para la columna sobre gel de sílice. En la espectrometría MS, se usó ZQ2000 (Waters). En la espectrometría de RMN, se usó dimetilsulfóxido como patrón interno en una solución pesada de

dimetilsulfóxido; se usó un espectrómetro de JNM-AL 400 (JEOL), Mercury 400 (400 MHz; Varian) o Inova 400 (400 MHz; Varian); y todos los valores δ se muestran en ppm.

A continuación, se mencionan los significados de las abreviaturas en el análisis por RMN.

5

s: singlete

d: doblete

dd: doblete de dobletes

t: triplete

10

dt: doblete de tripletes

c: cuádruplete

m: múltiplete

a: ancho

15

J: constante de acoplamiento

Hz: hertzios

DMSO- d_6 : dimetilsulfóxido pesado

Ejemplo 1:

20 N-(4-isopropoxifenil)-3-[(1R,4R)-2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]hept-5-ilsulfonil]benzamida:

Se añadieron monoclóhidrato de (1R,4R)-2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptano (76,6 mg) y trietilamina (0,16 ml) en ese orden a una solución en THF (3,0 ml) del compuesto (80,0 mg) obtenido en el Ejemplo de Referencia 1, y se agitó durante una noche a temperatura ambiente. Al líquido de reacción se le añadió acetato de etilo, después se lavó tres veces con agua y se secó con sulfato sódico. Se retiró el sulfato sódico a través de filtración, y el disolvente se retiró por evaporación a presión reducida. El residuo se purificó a través de cromatografía en columna sobre gel de sílice (columna NH Biotage, acetato de etilo/hexano = del 0 % al 80 %, gradiente) para dar el compuesto del título (80,0 mg, 85 %) en forma de un cristal de color blanco.

25

30 ^1H RMN (CDCl_3) δ : 1,23-1,39 (7H, m), 1,66-1,78 (1H, m), 3,19 (1H, d, J = 9,8 Hz), 3,38 (1H, d, J = 9,8 Hz), 3,65 (1H, d, J = 7,8 Hz), 3,82 (1H, d, J = 7,8 Hz), 4,41-4,59 (3H, m), 6,88 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,54 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,63 (1H, t, J = 7,8 Hz), 7,95 (1H, d, J = 7,8 Hz), 8,13 (1H, d, J = 7,8 Hz), 8,26 (1H, s), 8,29 (1H, s)

Ejemplo 2:

35 3-(2-Azabicyclo[2.2.1]hept-2-ilsulfonil)-N-(4-isopropoxifenil)benzamida:

El compuesto del título se produjo de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1 pero usando el compuesto obtenido en el Ejemplo de Referencia 1 y 2-azabicyclo[2.2.1]heptano en forma de los materiales de partida.

40 ^1H RMN (CDCl_3) δ : 0,95-1,04 (1H, m), 1,18-1,27 (1H, m), 1,34 (6H, d, J = 6,3 Hz), 1,53-1,66 (3H, m), 1,69-1,78 (1H, m), 2,49 (1H, s), 3,01-3,13 (2H, m), 4,22 (1H, s), 4,49-4,57 (1H, m), 6,90 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,56 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,64 (1H, t, J = 7,8 Hz), 7,97 (1H, d, J = 7,8 Hz), 8,03 (1H, s), 8,14 (1H, d, J = 7,8 Hz), 8,26 (1H, s)

Ejemplo 3:

45 Trifluoroacetato de N-(4-isopropoxifenil)-3-(1,4,6,7-tetrahidro-5H-pirazolo[4,3-c]piridin-5-ilsulfonil)benzamida:

El compuesto del título se produjo de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1 pero usando el compuesto obtenido en el Ejemplo de Referencia 1 y 4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridina en forma de los materiales de partida.

50 ^1H RMN (CDCl_3) δ : 1,35 (6H, d, J = 5,9 Hz), 2,80-2,87 (2H, m), 3,50-3,56 (2H, m), 4,31 (2H, s), 4,50-4,58 (1H, m), 6,92 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,35 (1H, s), 7,53 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,63-7,69 (1H, m), 7,76-7,80 (1H, m), 7,96-8,01 (1H, m), 8,08-8,12 (1H, m), 8,22-8,25 (1H, m)

Ejemplo 4:

55 3-(4-Azatriciclo[4.3.1.1^{3,8}]undec-4-ilsulfonil)-N-(4-isopropoxifenil)benzamida:

El compuesto del título se produjo de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1 pero usando el compuesto obtenido en el Ejemplo de Referencia 1 y 4-azatriciclo[4.3.1.1^{3,8}]undecano en forma de los materiales de partida.

60 ^1H RMN (CDCl_3) δ : 1,34 (6H, d, J = 6,3 Hz), 1,39-1,63 (7H, m), 1,76-1,96 (6H, m), 2,21-2,29 (1H, m), 3,41-3,47 (2H, m), 4,40-4,46 (1H, m), 4,49-4,58 (1H, m), 6,91 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,55 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,64 (1H, t, J = 7,8 Hz), 7,92-8,00 (2H, m), 8,11 (1H, d, J = 7,8 Hz), 8,26 (1H, s)

Ejemplo 5:

3-[[3-(1H-bencimidazol-2-il)piperidin-1-il]sulfonil]-N-(4-isopropoxifenil)benzamida:

- 5 El compuesto del título se produjo de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1 pero usando el compuesto obtenido en el Ejemplo de Referencia 1 y 2-piperidin-3-il-1H-bencimidazol en forma de los materiales de partida.
¹H RMN (CDCl₃) δ: 1,28 (6H, d, J = 5,9 Hz), 1,36-1,50 (1H, m), 1,60-1,78 (2H, m), 2,00-2,10 (1H, m), 2,27-2,39 (1H, m), 2,83-2,94 (1H, m), 3,34-3,48 (2H, m), 3,89-3,98 (1H, m), 4,40-4,48 (1H, m), 6,76 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,31-7,37 (2H, m), 7,41 (1H, t, J = 8,0 Hz), 7,50 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,53-7,58 (2H, m), 7,61 (1H, d, J = 8,0 Hz), 7,99 (1H, d, J = 8,0 Hz), 8,09 (1H, s)

Ejemplo 6:

3-[[d(ciclopropilmetil)amino]sulfonil]-N-(4-isopropoxifenil)benzamida:

- 15 El compuesto del título se produjo de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1 pero usando el compuesto obtenido en el Ejemplo de Referencia 1 y 1,1-diciclopropilmetanoamina en forma de los materiales de partida.
¹H RMN (CDCl₃) δ: 0,06-0,16 (2H, m), 0,21-0,33 (4H, m), 0,41-0,50 (2H, m), 0,75-0,86 (2H, m), 1,34 (6H, d, J = 5,9 Hz), 4,49-4,56 (1H, m), 4,99 (1H, d, J = 7,0 Hz), 6,89 (2H, d, J = 9,0 Hz), 7,54 (2H, d, J = 9,0 Hz), 7,60 (1H, t, J = 7,8 Hz), 8,00-8,05 (2H, m), 8,10 (1H, d, J = 7,8 Hz), 8,37-8,39 (1H, m)

Ejemplo 7:

3-[[3-(1,3-benzoxazol-2-il)piperidin-1-il]sulfonil]-N-(4-isopropoxifenil)benzamida:

- 25 El compuesto del título se produjo de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1 pero usando el compuesto obtenido en el Ejemplo de Referencia 1 y 2-piperidin-3-il-1,3-benzoxazol en forma de los materiales de partida.
¹H RMN (CDCl₃) δ: 1,34 (6H, d, J = 6,3 Hz), 1,63-1,76 (1H, m), 1,76-1,90 (1H, m), 1,91-2,00 (1H, m), 2,25-2,33 (1H, m), 2,46-2,57 (1H, m), 2,75-2,84 (1H, m), 3,24-3,35 (1H, m), 3,78-3,88 (1H, m), 4,16-4,24 (1H, m), 4,49-4,58 (1H, m), 6,91 (2H, d, J = 7,8 Hz), 7,29-7,35 (2H, m), 7,47-7,57 (3H, m), 7,62-7,71 (2H, m), 7,79-7,85 (1H, m), 7,93-7,98 (1H, m), 8,11-8,17 (1H, m), 8,22 (1H, s)

Ejemplo 8:

35 Trifluoroacetato de N-(4-isopropoxifenil)-3-[[1S,4S)-5-metil-2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-il]sulfonil]benzamida:

- El compuesto del título se produjo de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1 pero usando el compuesto obtenido en el Ejemplo de Referencia 1 y (1 S,4S)-2-metil-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptano en forma de los materiales de partida.
¹H RMN (CDCl₃) δ: 1,17-4,32 (8H, m), 1,33 (6H, d, J = 6,3 Hz), 2,83 (3H, s), 4,46-4,56 (1H, m), 6,82-6,91 (2H, m), 7,48-7,69 (3H, m), 7,92-8,00 (1H, m), 8,12-8,19 (1H, m), 8,31 (1H, s)

Ejemplo 9:

45 N-(4-isopropoxifenil)-3-[[2-(fenoximetil)morfolin-4-il]sulfonil]benzamida:

- El compuesto del título se produjo de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1 pero usando el compuesto obtenido en el Ejemplo de Referencia 1 y 2-(fenoximetil)morfolina en forma de los materiales de partida.
¹H RMN (CDCl₃) δ: 1,34 (6H, d, J = 6,3 Hz), 2,33-2,41 (1H, m), 2,48-2,58 (1H, m), 3,57-3,64 (1H, m), 3,70-3,84 (2H, m), 3,87-4,03 (4H, m), 4,49-4,57 (1H, m), 6,84-6,92 (4H, m), 6,93-6,98 (1H, m), 7,24-7,30 (2H, m), 7,53 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,69 (1H, t, J = 7,8 Hz), 7,87-7,94 (2H, m), 8,16 (1H, d, J = 7,8 Hz), 8,20 (1H, s)

Ejemplo 10:

55 N-(4-isopropoxifenil)-3-[[1S,4S)-2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]hept-5-il]sulfonil]benzamida:

- El compuesto del título se produjo de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1 pero usando el compuesto obtenido en el Ejemplo de Referencia 1 y (1S,4S)-2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptano en forma de los materiales de partida.
¹H RMN (CDCl₃) δ: 1,34 (6H, d, J = 6,3 Hz), 1,62-1,69 (1H, m), 1,71-1,77 (1H, m), 3,19-3,25 (1H, m), 3,41 (1H, d, J = 9,8 Hz), 3,68 (1H, dd, J = 7,8, 1,6 Hz), 3,85 (1H, d, J = 7,8 Hz), 4,47-4,57 (3H, m), 6,90 (2H, d, J = 9,0 Hz), 7,54 (2H, d, J = 9,0 Hz), 7,66 (1H, t, J = 7,8 Hz), 7,98 (1H, d, J = 7,8 Hz), 8,01 (1H, s), 8,14 (1H, d, J = 7,8 Hz), 8,29 (1H, s)

Ejemplo 11:

Trifluoroacetato de N-(4-isopropoxifenil)-3-[[3-(4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il)piperidin-1-il]sulfonyl]benzamida:

5 El compuesto del título se produjo de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1 pero usando el compuesto obtenido en el Ejemplo de Referencia 1 y 3-(4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il)piperidina en forma de los materiales de partida.

10 ¹H RMN (CDCl₃) δ: 1,33 (6H, d, J = 6,3 Hz), 1,52-1,65 (1H, m), 1,68-1,82 (1H, m), 1,83-1,92 (1H, m), 1,95-2,04 (1H, m), 2,33-2,42 (1H, m), 2,73 (1H, t, J = 11,3 Hz), 2,98-3,09 (1H, m), 3,70 (3H, s), 3,81-3,89 (1H, m), 3,92-4,00 (1H, m), 4,47-4,55 (1H, m), 6,86 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,53 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,61 (1H, t, J = 7,8 Hz), 7,84 (1H, d, J = 7,8 Hz), 8,12 (1H, d, J = 7,8 Hz), 8,16-8,21 (2H, m), 8,73 (1H, s)

Ejemplo 12:

15 Trifluoroacetato de 3-(octahidropirrol[1,2-a]pirazin-2(1H)-il)sulfonyl)-N-(4-isopropoxifenil)benzamida:

El compuesto del título se produjo de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1 pero usando el compuesto obtenido en el Ejemplo de Referencia 1 y octahidropirrol[1,2-a]pirazina en forma de los materiales de partida.

20 ¹H RMN (CDCl₃) δ: 1,33 (6H, d, J = 6,3 Hz), 1,83-2,31 (4H, m), 2,51-4,24 (9H, m), 4,47-4,57 (1H, m), 6,88 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,58 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,65 (1H, t, J = 7,8 Hz), 7,89 (1H, d, J = 7,8 Hz), 8,02-8,13 (2H, m), 9,27 (1H, s)

Ejemplo 13:

25 Trifluoroacetato de N-(4-isopropoxifenil)-3-(octahidro-2H-pirido[1,2-a]pirazin-2-il)sulfonyl)benzamida:

El compuesto del título se produjo de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1 pero usando el compuesto obtenido en el Ejemplo de Referencia 1 y octahidro-2H-pirido[1,2-a]pirazina en forma de los materiales de partida.

30 ¹H RMN (CDCl₃) δ: 1,33 (6H, d, J = 5,9 Hz), 1,42-2,05 (6H, m), 2,62-2,73 (1H, m), 2,92-3,06 (2H, m), 3,13-3,27 (2H, m), 3,39-3,49 (2H, m), 3,76-3,86 (2H, m), 4,47-4,55 (1H, m), 6,87 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,58-7,65 (3H, m), 7,88 (1H, d, J = 7,8 Hz), 8,03-8,08 (2H, m), 9,35 (1H, s)

Ejemplo 14:

35 Trifluoroacetato de N-(4-isopropoxifenil)-3-[[3-(morfolin-4-il)metil]piperidin-1-il]sulfonyl]benzamida:

El compuesto del título se produjo de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1 pero usando el compuesto obtenido en el Ejemplo de Referencia 1 y 4-(piperidin-3-il)metil)morfolina en forma de los materiales de partida.

40 ¹H RMN (CDCl₃) δ: 1,12-1,80 (8H, m), 1,33 (6H, d, J = 6,3 Hz), 2,17-2,30 (1H, m), 2,60-2,82 (3H, m), 3,06-3,14 (1H, m), 3,47-3,56 (1H, m), 3,66-3,76 (1H, m), 3,92-4,04 (4H, m), 4,47-4,56 (1H, m), 6,88 (2H, d, J = 9,0 Hz), 7,58-7,68 (3H, m), 7,87 (1H, d, J = 7,8 Hz), 8,25 (1H, d, J = 7,8 Hz), 8,37 (1H, s), 9,23 (1H, s)

Ejemplo 15:

45 3-[(4-Fluoropiperidin-1-il)sulfonyl]-N-(4-isopropoxifenil)benzamida:

El compuesto del título se produjo de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1 pero usando el compuesto obtenido en el Ejemplo de Referencia 1 y 4-fluoropiperidina en forma de los materiales de partida.

50 ¹H RMN (CDCl₃) δ: 1,34 (6H, d, J = 6,3 Hz), 1,81-2,03 (4H, m), 2,84-2,98 (2H, m), 3,34-3,44 (2H, m), 4,49-4,58 (1H, m), 4,66-4,85 (1H, m), 6,91 (2H, d, J = 9,0 Hz), 7,54 (2H, d, J = 9,0 Hz), 7,68 (1H, t, J = 7,8 Hz), 7,85-7,95 (2H, m), 8,13 (1H, d, J = 7,8 Hz), 8,20 (1H, s)

Ejemplo 16:

55 3-(2-Azabicyclo[2.2.2]oct-2-il)sulfonyl)-N-(4-isopropoxifenil)benzamida:

El compuesto del título se produjo de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1 pero usando el compuesto obtenido en el Ejemplo de Referencia 1 y 2-azabicyclo[2.2.2]octano en forma de los materiales de partida.

60 ¹H RMN (CDCl₃) δ: 1,34 (6H, d, J = 6,3 Hz), 1,44-1,91 (9H, m), 3,32 (2H, s), 3,87 (1H, s), 4,49-4,58 (1H, m), 6,91 (2H, d, J = 9,0 Hz), 7,55 (2H, d, J = 9,0 Hz), 7,64 (1H, t, J = 7,8 Hz), 7,94-8,02 (2H, m), 8,12 (1H, d, J = 7,8 Hz), 8,27 (1H, s)

Ejemplo 17:

65 3-[(4,4-Difluoropiperidin-1-il)sulfonyl]-N-(4-isopropoxifenil)benzamida:

El compuesto del título se produjo de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1 pero usando el compuesto obtenido en el Ejemplo de Referencia 1 y 4,4-difluoropiperidina en forma de los materiales de partida.

¹H RMN (CDCl₃) δ: 1,34 (6H, d, J = 6,3 Hz), 2,00-2,14 (4H, m), 3,17-3,28 (4H, m), 4,48-4,59 (1H, m), 6,91 (2H, d, J = 9,0 Hz), 7,53 (2H, d, J = 9,0 Hz), 7,68 (1H, t, J = 7,8 Hz), 7,85-7,96 (2H, m), 8,13 (1H, d, J = 7,8 Hz), 8,22 (1H, s)

5

Ejemplo 18:

N-(4-isopropoxifenil)-3-[(3-metoxipiperidin-1-il)sulfonyl]benzamida:

10 El compuesto del título se produjo de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1 pero usando el compuesto obtenido en el Ejemplo de Referencia 1 y 3-metoxipiperidina en forma de los materiales de partida.

¹H RMN (CDCl₃) δ: 1,22-1,38 (1H, m), 1,34 (6H, d, J = 5,9 Hz), 1,45-1,65 (1H, m), 1,74-1,92 (2H, m), 2,52-2,71 (2H, m), 3,28-3,41 (2H, m), 3,36 (3H, s), 3,51-3,61 (1H, m), 4,47-4,60 (1H, m), 6,91 (2H, d, J = 9,0 Hz), 7,54 (2H, d, J = 9,0 Hz), 7,66 (1H, t, J = 7,8 Hz), 7,88-7,99 (2H, m), 8,11-8,17 (1H, m), 8,21 (1H, s)

15

Ejemplo 19:

3-[(3,3-Difluoropiperidin-1-il)sulfonyl]-N-(4-isopropoxifenil)benzamida:

20 El compuesto del título se produjo de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1 pero usando el compuesto obtenido en el Ejemplo de Referencia 1 y 3,3-difluoropiperidina en forma de los materiales de partida.

¹H RMN (CDCl₃) δ: 1,34 (6H, d, J = 6,3 Hz), 1,73-1,82 (2H, m), 1,83-1,97 (2H, m), 3,11-3,19 (2H, m), 3,31-3,41 (2H, m), 4,48-4,58 (1H, m), 6,90 (2H, d, J = 9,0 Hz), 7,53 (2H, d, J = 9,0 Hz), 7,67 (1H, t, J = 7,8 Hz), 7,90-7,98 (2H, m), 8,14 (1H, d, J = 7,8 Hz), 8,21 (1H, s)

25

Ejemplo 20:

Trifluoroacetato de N-(4-isopropoxifenil)-3-[[3-(piridin-3-ilmetoxi)piperidin-1-il]sulfonyl]benzamida:

30 El compuesto del título se produjo de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1 pero usando el compuesto obtenido en el Ejemplo de Referencia 1 y 3-[(piperidin-3-iloxi)metil]piridina en forma de los materiales de partida.

¹H RMN (CDCl₃) δ: 1,33 (6H, d, J = 5,9 Hz), 1,46-1,64 (2H, m), 1,77-1,93 (2H, m), 2,86-3,00 (2H, m), 3,16-3,25 (1H, m), 3,35-3,43 (1H, m), 3,57-3,66 (1H, m), 4,47-4,57 (1H, m), 4,62 (1H, d, J = 12,9 Hz), 4,70 (1H, d, J = 12,9 Hz), 6,87 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,55 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,60-7,67 (2H, m), 7,84-7,91 (1H, m), 8,07-8,15 (2H, m), 8,24 (1H, s), 8,52 (1H, s), 8,57-8,62 (1H, m), 8,66 (1H, s)

35

Ejemplo 21:

Trifluoroacetato de N-(4-isopropoxifenil)-3-[[3-(piridin-2-ilmetoxi)piperidin-1-il]sulfonyl]benzamida:

40

El compuesto del título se produjo de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1 pero usando el compuesto obtenido en el Ejemplo de Referencia 1 y 2-[(piperidin-3-iloxi)metil]piridina en forma de los materiales de partida.

¹H RMN (CDCl₃) δ: 1,33 (6H, d, J = 5,9 Hz), 1,49-1,63 (2H, m), 1,78-1,93 (2H, m), 2,88-3,01 (2H, m), 3,13-3,22 (1H, m), 3,33-3,41 (1H, m), 3,62-3,70 (1H, m), 4,47-4,56 (1H, m), 4,85 (2H, s), 6,88 (2H, d, J = 9,0 Hz), 7,49-7,66 (4H, m), 7,74-7,78 (1H, m), 7,86-7,91 (1H, m), 8,06-8,12 (1H, m), 8,12-8,18 (1H, m), 8,26 (1H, s), 8,57 (1H, s), 8,64-8,69 (1H, m)

45

Ejemplo 22:

50 N-(4-isopropoxifenil)-3-[(3-oxo-2,3,6,7-tetrahidroisoxazolo[4,5-c]piridin-5(4H)-il)sulfonyl]benzamida:

El compuesto del título se produjo de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1 pero usando el compuesto obtenido en el Ejemplo de Referencia 1 y 4,5,6,7-tetrahidroisoxazolo[4,5-c]piridin-3(2H)-ona en forma de los materiales de partida.

¹H RMN (DMSO-d₆) δ: 1,25 (6H, d, J = 6,3 Hz), 2,64-2,74 (2H, m), 3,42-3,50 (2H, m), 3,98 (2H, s), 4,52-4,62 (1H, m), 6,91 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,63 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,78 (1H, t, J = 7,8 Hz), 8,01 (1H, d, J = 7,8 Hz), 8,26 (1H, d, J = 7,8 Hz), 8,34 (1H, s), 10,38 (1H, s), 11,46 (1H, s)

55

Ejemplo 23:

60

N-(4-isopropoxifenil)-3-[(2S)-2-metilpirrolidin-1-il]sulfonyl]benzamida:

El compuesto del título se produjo de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1 pero usando el compuesto obtenido en el Ejemplo de Referencia 1 y (2S)-2-metilpirrolidina en forma de los materiales de partida.

¹H RMN (CDCl₃) δ: 1,30 (3H, d, J = 6,3 Hz), 1,34 (6H, d, J = 6,3 Hz), 1,46-1,62 (2H, m), 1,65-1,77 (1H, m), 1,79-1,92

65

(1H, m), 3,10-3,21 (1H, m), 3,40-3,51 (1H, m), 3,69-3,81 (1H, m), 4,47-4,58 (1H, m), 6,90 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,55 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,64 (1H, t, J = 7,8 Hz), 7,94-8,04 (2H, m), 8,12 (1H, d, J = 7,8 Hz), 8,26 (1H, s)

Ejemplo 24:

5

N-(4-isopropoxifenil)-3-[(2R)-2-metilpirrolidin-1-il]sulfonil]benzamida:

El compuesto del título se produjo de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1 pero usando el compuesto obtenido en el Ejemplo de Referencia 1 y (2R)-2-metilpirrolidina en forma de los materiales de partida.

10 ¹H RMN (CDCl₃) δ: 1,30 (3H, d, J = 6,3 Hz), 1,34 (6H, d, J = 6,3 Hz), 1,46-1,62 (2H, m), 1,65-1,77 (1H, m), 1,79-1,92 (1H, m), 3,10-3,21 (1H, m), 3,40-3,51 (1H, m), 3,69-3,81 (1H, m), 4,47-4,58 (1H, m), 6,90 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,55 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,64 (1H, t, J = 7,8 Hz), 7,94-8,04 (2H, m), 8,12 (1H, d, J = 7,8 Hz), 8,26 (1H, s)

Ejemplo 25:

15

3-([2-(1H-bencimidazol-2-il)propil]amino)sulfonil]-N-(4-isopropoxifenil)benzamida:

El compuesto del título se produjo de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1 pero usando el compuesto obtenido en el Ejemplo de Referencia 1 y 2-(1H-bencimidazol-2-il)propan-1-amina en forma de los materiales de partida.

20 ¹H RMN (CDCl₃) δ: 1,25-1,33 (9H, m), 3,16-3,37 (3H, m), 4,43-4,55 (1H, m), 6,23 (1H, s), 6,80-6,88 (2H, m), 7,10-7,21 (2H, m), 7,35-7,46 (3H, m), 7,52 (2H, d, J = 7,8 Hz), 7,75-7,85 (1H, m), 7,99 (1H, d, J = 7,8 Hz), 8,26 (1H, s), 8,64-8,84 (1H, m)

Ejemplo 26:

25

3-[(2R,5R)-2,5-dimetilpirrolidin-1-il]sulfonil]-N-(4-isopropilfenil)benzamida:

Se añadieron trietilamina (0,050 ml) y el compuesto (50 mg) obtenido en el Ejemplo de Referencia 2 en ese orden a una solución en cloroformo (1,0 ml) de (2R,SR)-2,5-dimetilpirrolidina (50 mg), y se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. El líquido de reacción se concentró y se purificó a través de HPLC de fase inversa (TFA al 0,1 % acetoneitrilo/H₂O) = del 10 % al 95 %, gradiente) para dar el compuesto del título (59 mg, 100 %) en forma de un cristal de color blanco.

35 ¹H RMN (CDCl₃) δ: 1,17 (6H, d, J = 6,3 Hz), 1,22 (6H, d, J = 7,0 Hz), 1,45-1,60 (2H, m), 2,02-2,16 (2H, m), 2,82-2,95 (1H, m), 3,98-4,09 (2H, m), 7,18-7,26 (2H, m), 7,54 (2H, d, J = 8,2 Hz), 7,55-7,65 (1H, m), 7,91 (1H, s), 7,94-8,01 (1H, m), 8,03 (1H, d, J = 7,4 Hz), 8,25 (1H, s)

Ejemplo 27:

40

3-(Azepan-1-ilsulfonil)-N-(4-isopropilfenil)benzamida:

El compuesto del título se produjo de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 26 pero usando el compuesto obtenido en el Ejemplo de Referencia 2 y hexametilenoamina en forma de los materiales de partida.

45 ¹H RMN (CDCl₃) δ: 1,26 (6H, d, J = 6,8 Hz), 1,54-1,78 (8H, m), 2,86-2,98 (1H, m), 3,30 (4H, t, J = 5,9 Hz), 7,25 (2H, d, J = 7,8 Hz), 7,57 (2H, d, J = 8,3 Hz), 7,64 (1H, t, J = 7,8 Hz), 7,92 (1H, s), 7,95 (1H, d, J = 7,8 Hz), 8,10 (1H, d, J = 7,3 Hz), 8,22 (1H, s)

Ejemplo 28:

50

N-(4-isopropilfenil)-3-(pirrolidin-1-ilsulfonil)benzamida:

El compuesto del título se produjo de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 26 pero usando el compuesto obtenido en el Ejemplo de Referencia 2 y pirrolidina en forma de los materiales de partida.

55 ¹H RMN (CDCl₃) δ: 1,22 (6H, d, J = 7,0 Hz), 1,74 (4H, t, J = 6,6 Hz), 2,82-2,96 (1H, m), 3,22 (4H, t, J = 6,6 Hz), 7,21 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,55 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,63 (1H, t, J = 7,8 Hz), 7,94 (1H, d, J = 7,8 Hz), 8,07 (1H, s), 8,11 (1H, d, J = 7,8 Hz), 8,23 (1H, s)

Ejemplo 29:

60

N-(4-isopropilfenil)-3-(morfolin-4-ilsulfonil)benzamida:

El compuesto del título se produjo de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 26 pero usando el compuesto obtenido en el Ejemplo de Referencia 2 y morfolina en forma de los materiales de partida.

65 ¹H RMN (CDCl₃) δ: 1,22 (6H, d, J = 7,0 Hz), 2,81-2,94 (1H, m), 2,99 (4H, t, J = 4,7 Hz), 3,70 (4H, t, J = 4,7 Hz), 7,22 (2H, d, J = 8,2 Hz), 7,53 (2H, d, J = 8,2 Hz), 7,66 (1H, t, J = 7,8 Hz), 7,87 (1H, d, J = 7,8 Hz), 7,93 (1H, s), 8,12 (1H,

d, J = 7,8 Hz), 8,17 (1H, s)

Ejemplo 30:

5 N-(4-isopropilfenil)-3-[(2-metilpiperidin-1-il)sulfonil]benzamida:

El compuesto del título se produjo de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 26 pero usando el compuesto obtenido en el Ejemplo de Referencia 2 y 2-metilpiperidina en forma de los materiales de partida.

10 ^1H RMN (CDCl_3) δ : 1,08 (3H, d, J = 7,0 Hz), 1,26 (6H, d, J = 7,0 Hz), 1,29-1,60 (6H, m), 2,85-2,96 (1H, m), 3,01 (1H, td, J = 13,0, 2,6 Hz), 3,69-3,78 (1H, m), 4,21-4,31 (1H, m), 7,23-7,28 (2H, m), 7,58 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,63 (1H, t, J = 7,8 Hz), 7,93-8,01 (2H, m), 8,09 (1H, d, J = 7,8 Hz), 8,26 (1H, s)

Ejemplo 31:

15 3-[(2R,6S)-2,6-dimetilpiperidin-1-il]sulfonil]-N-(4-isopropilfenil)benzamida:

El compuesto del título se produjo de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 26 pero usando el compuesto obtenido en el Ejemplo de Referencia 2 y (2R,6S)-2,6-dimetilpiperidina en forma de los materiales de partida.

20 ^1H RMN (CDCl_3) δ : 1,17-1,78 (6H, m), 1,22 (6H, d, J = 6,6 Hz), 1,33 (6H, d, J = 7,0 Hz), 2,81-2,95 (1H, m), 4,11-4,22 (2H, m), 7,19-7,26 (2H, m), 7,53 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,59 (1H, t, J = 7,8 Hz), 7,84 (1H, s), 7,92-7,97 (1H, m), 8,05 (1H, d, J = 7,8 Hz), 8,23 (1H, s)

Ejemplo 32:

25 3-[(3-Hidroxipiperidin-1-il)sulfonil]-N-(4-isopropilfenil)benzamida:

El compuesto del título se produjo de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 26 pero usando el compuesto obtenido en el Ejemplo de Referencia 2 y 3-hidroxipiperidina en forma de los materiales de partida.

30 ^1H RMN (CDCl_3) δ : 1,22 (6H, d, J = 7,0 Hz), 1,32-1,45 (1H, m), 1,48-1,63 (1H, m), 1,65-1,88 (2H, m), 2,72-2,96 (3H, m), 3,06-3,16 (1H, m), 3,30 (1H, dd, J = 11,3, 2,7 Hz), 3,78-3,88 (1H, m), 7,20 (2H, d, J = 8,2 Hz), 7,53 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,63 (1H, t, J = 7,8 Hz), 7,87 (1H, d, J = 7,8 Hz), 8,05 (1H, s), 8,11 (1H, d, J = 7,8 Hz), 8,18 (1H, s)

Ejemplo 33:

35 (3R)-3-fluoropirrolidin-1-il]sulfonil]-N-(4-isopropilfenil)benzamida:

El compuesto del título se produjo de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 26 pero usando el compuesto obtenido en el Ejemplo de Referencia 2 y (3R)-3-fluoropirrolidina en forma de los materiales de partida.

40 ^1H RMN (CDCl_3) δ : 1,22 (6H, d, J = 6,6 Hz), 1,82-2,04 (1H, m), 2,06-2,22 (1H, m), 2,81-2,94 (1H, m), 3,22-3,33 (1H, m), 3,40-3,66 (3H, m), 5,13 (1H, dt, J = 52,5, 3,4 Hz), 7,18-7,24 (2H, m), 7,53 (2H, d, J = 8,2 Hz), 7,64 (1H, t, J = 7,8 Hz), 7,92-7,99 (2H, m), 8,11 (1H, d, J = 7,8 Hz), 8,23 (1H, s)

Ejemplo 34:

45 1-[(3-[(4-Isopropilfenil)amino]carbonil)fenil)sulfonil]piperidin-3-carboxamida:

El compuesto del título se produjo de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 26 pero usando el compuesto obtenido en el Ejemplo de Referencia 2 y (3R)-3-fluoropirrolidina en forma de los materiales de partida.

50 ^1H RMN (DMSO-d_6) δ : 1,19-1,30 (1H, m), 1,19 (6H, d, J = 6,6 Hz), 1,39-1,53 (1H, m), 1,66-1,82 (2H, m), 2,14-2,29 (2H, m), 2,30-2,43 (1H, m), 2,81-2,92 (1H, m), 3,56-3,71 (2H, m), 6,92 (1H, s), 7,23 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,41 (1H, s), 7,66 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,81 (1H, t, J = 7,8 Hz), 7,93 (1H, d, J = 7,8 Hz), 8,22-8,32 (2H, m), 10,45 (1H, s)

Ejemplo 35:

55 1-[(3-[(4-Isopropilfenil)amino]carbonil)fenil)sulfonil]piperidin-4-carboxamida:

El compuesto del título se produjo de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 26 pero usando el compuesto obtenido en el Ejemplo de Referencia 2 y piperidin-3-carboxamida en forma de los materiales de partida.

60 ^1H RMN (DMSO-d_6) δ : 1,19 (6H, d, J = 6,6 Hz), 1,45-1,60 (2H, m), 1,69-1,83 (2H, m), 1,99-2,11 (1H, m), 2,27-2,39 (2H, m), 2,81-2,92 (1H, m), 3,54-3,66 (2H, m), 6,79 (1H, s), 7,19 (1H, s), 7,23 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,66 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,80 (1H, t, J = 7,8 Hz), 7,93 (1H, d, J = 7,8 Hz), 8,23-8,30 (2H, m), 10,45 (1H, s)

Ejemplo 36:

65 3-[(3R)-3-hidroxipiperidin-1-il]sulfonil]-N-(4-isopropilfenil)benzamida:

El compuesto del título se produjo de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 26 pero usando el compuesto obtenido en el Ejemplo de Referencia 2 y clorhidrato de (R)-3-hidroxipiperidina en forma de los materiales de partida.

¹H RMN (CDCl₃) δ: 1,22 (6H, d, J = 7,0 Hz), 1,31-1,46 (1H, m), 1,48-1,89 (3H, m), 2,70-2,93 (3H, m), 3,06-3,16 (1H, m), 3,30 (1H, dd, J = 11,7, 3,1 Hz), 3,77-3,87 (1H, m), 7,18-7,23 (2H, m), 7,53 (2H, d, J = 8,2 Hz), 7,63 (1H, t, J = 7,8 Hz), 7,87 (1H, d, J = 7,8 Hz), 8,02 (1H, s), 8,10 (1H, d, J = 7,8 Hz), 8,18 (1H, s)

Ejemplo 37:

3-[[3-(hidroximetil)piperidin-1-il]sulfonyl]-N-(4-isopropilfenil)benzamida:

El compuesto del título se produjo de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 26 pero usando el compuesto obtenido en el Ejemplo de Referencia 2 y piperidin-3-ilmetanol en forma de los materiales de partida.

¹H RMN (CDCl₃) δ: 0,94-1,10 (1H, m), 1,22 (6H, d, J = 7,0 Hz), 1,48-1,87 (4H, m), 2,27-2,38 (1H, m), 2,40-2,54 (1H, m), 2,82-2,94 (1H, m), 3,43 (1H, dd, J = 10,9, 7,8 Hz), 3,48-3,59 (2H, m), 3,62-3,72 (1H, m), 7,21 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,54 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,63 (1H, t, J = 7,8 Hz), 7,88 (1H, d, J = 7,8 Hz), 8,06-8,21 (3H, m)

Ejemplo 38:

3-[(Ciclohexilamino)sulfonyl]-N-(4-isopropilfenil)benzamida:

El compuesto del título se produjo de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 26 pero usando el compuesto obtenido en el Ejemplo de Referencia 2 y ciclohexanamina en forma de los materiales de partida.

¹H RMN (CDCl₃) δ: 1,00-1,25 (4H, m), 1,22 (6H, d, J = 6,6 Hz), 1,41-1,54 (2H, m), 1,54-1,65 (2H, m), 1,65-1,77 (2H, m), 2,81-2,94 (1H, m), 3,05-3,21 (1H, m), 4,71 (1H, d, J = 7,8 Hz), 7,17-7,25 (2H, m), 7,53 (2H, d, J = 8,2 Hz), 7,60 (1H, t, J = 7,8 Hz), 7,95-8,05 (2H, m), 8,08 (1H, d, J = 8,2 Hz), 8,32 (1H, s)

Ejemplo 39:

3-(Anilinosulfonyl)-N-(4-isopropilfenil)benzamida:

El compuesto del título se produjo de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 26 pero usando el compuesto obtenido en el Ejemplo de Referencia 2 y anilina en forma de los materiales de partida.

¹H RMN (CDCl₃) δ: 1,21 (6H, d, J = 6,6 Hz), 2,80-2,92 (1H, m), 7,04-7,15 (4H, m), 7,15-7,27 (4H, m), 7,44-7,52 (3H, m), 7,80 (1H, d, J = 7,8 Hz), 7,89 (1H, s), 8,03 (1H, d, J = 7,8 Hz), 8,25 (1H, s)

Ejemplo 40:

N-(4-Isopropilfenil)-3-[(2R)-2-(metoximetil)pirrolidin-1-il]sulfonylbenzamida:

El compuesto del título se produjo de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 26 pero usando el compuesto obtenido en el Ejemplo de Referencia 2 y (2R)-2-(metoximetil)pirrolidina en forma de los materiales de partida.

¹H RMN (CDCl₃) δ: 1,22 (6H, d, J = 7,0 Hz), 1,50-1,65 (2H, m), 1,75-1,90 (2H, m), 2,76-2,97 (2H, m), 3,07-3,18 (1H, m), 3,31-3,36 (1H, m), 3,32 (1H, s), 3,37-3,45 (1H, m), 3,56 (2H, dd, J = 9,6, 3,7 Hz), 3,70-3,80 (1H, m), 7,18-7,25 (2H, m), 7,54 (2H, d, J = 8,2 Hz), 7,62 (1H, t, J = 7,8 Hz), 7,96 (1H, d, J = 7,8 Hz), 8,03 (1H, s), 8,11 (1H, d, J = 7,8 Hz), 8,25 (1H, s)

Ejemplo 41:

3-[(3R)-3-hidroxipiperidin-1-il]sulfonyl]-N-(2-metoxifenil)benzamida:

El compuesto del título se produjo de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1 pero usando el compuesto obtenido en el Ejemplo de Referencia 3 y clorhidrato de (R)-3-hidroxipiperidina en forma de los materiales de partida.

¹H RMN (CDCl₃) δ: 1,39-1,49 (1H, m), 1,57-1,70 (1H, m), 1,72-1,82 (1H, m), 1,82-1,94 (1H, m), 2,80 (1H, dd, J = 11,2, 7,3 Hz), 2,84-2,93 (1H, m), 3,10-3,23 (2H, m), 3,38 (1H, dd, J = 11,2, 3,4 Hz), 3,85-3,93 (1H, m), 3,94 (3H, s), 6,95 (1H, dd, J = 8,0, 1,2 Hz), 7,04 (1H, td, J = 7,8, 1,0 Hz), 7,13 (1H, td, J = 7,8, 1,5 Hz), 7,69 (1H, t, J = 7,8 Hz), 7,95 (1H, dt, J = 8,1, 1,3 Hz), 8,12 (1H, dt, J = 7,8, 1,5 Hz), 8,25 (1H, t, J = 1,7 Hz), 8,43-8,50 (1H, m), 8,54 (1H, s)

Ejemplo 42:

3-[[3-(hidroximetil)piperidin-1-il]sulfonyl]-N-(2-metoxifenil)benzamida:

El compuesto del título se produjo de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1 pero usando el compuesto obtenido en el Ejemplo de Referencia 3 y piperidin-3-ilmetanol en forma de los materiales de partida.

¹H RMN (CDCl₃) δ: 0,98-1,13 (1H, m), 1,54-1,97 (4H, m), 2,30-2,39 (1H, m), 2,51 (1H, td, J = 10,9, 2,9 Hz), 2,66 (1H, s), 3,46-3,75 (4H, m), 3,94 (3H, s), 6,95 (1H, dd, J = 8,0, 1,2 Hz), 7,04 (1H, td, J = 7,8, 1,5 Hz), 7,13 (1H, td, J = 7,8,

2,0 Hz), 7,69 (1H, t, J = 7,8 Hz), 7,94 (1H, dt, J = 8,0, 1,5 Hz), 8,10 (1H, dt, J = 7,6, 1,5 Hz), 8,24 (1H, t, J = 1,5 Hz), 8,42-8,50 (1H, m), 8,55 (1H, s)

Ejemplo 43:

5

1-[(3-[(2-metoxifenil)amino]carbonil)fenil]sulfonil]piperidin-3-carboxamida:

El compuesto del título se produjo de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1 pero usando el compuesto obtenido en el Ejemplo de Referencia 3 y piperidin-3-carboxamida en forma de los materiales de partida.

10 ^1H RMN (DMSO- d_6) δ : 1,18-1,32 (1H, m), 1,39-1,55 (1H, m), 1,66-1,81 (2H, m), 2,15-2,31 (2H, m), 2,31-2,44 (1H, m), 3,57-3,72 (2H, m), 3,83 (3H, d, J = 12,2 Hz), 6,90-7,01 (2H, m), 7,08-7,13 (1H, m), 7,18-7,25 (1H, m), 7,42 (1H, s), 7,65 (1H, d, J = 6,8 Hz), 7,80 (1H, t, J = 7,6 Hz), 7,91-7,96 (1H, m), 8,21-8,33 (2H, m), 9,88 (1H, s)

Ejemplo 44:

15

Ácido 5-[(3-[(4-metoxifenil)amino]carbonil)fenil]sulfonil]amino}pentanoico:

(Etapa 1) Producción de 3-[(5-hidroxipentil)amino]sulfonil]-N-(4-metoxifenil)benzamida:

20 El compuesto de interés se produjo de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1 pero usando el compuesto obtenido en el Ejemplo de Referencia 4 y 5-aminopentan-1-ol en forma de los materiales de partida.

(Etapa 2) Producción de ácido 5-[(3-[(4-metoxifenil)amino]carbonil)fenil]sulfonil]amino}pentanoico:

25 Con agitación, se añadieron gota a gota reactivo de Jones (solución mixta de ácido crómico (280 mg), ácido sulfúrico (0,25 ml) y agua (0,50 ml)) a temperatura ambiente a una solución en acetona (10 ml) del compuesto (500 mg) obtenido en la etapa 1. Después de agitarse durante una noche a temperatura ambiente, se le añadió una cantidad en exceso de metanol. Después de agitarse a temperatura ambiente durante 10 minutos, el disolvente se retiró por evaporación a presión reducida. El residuo se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua y salmuera saturada, y la capa orgánica se secó con sulfato de magnesio anhidro. El agente de secado se retiró a través de filtración, y el disolvente se retiró por evaporación a presión reducida. El residuo resultante se purificó a través de cromatografía en columna sobre gel de sílice (cloroformo/metanol = 9/1) para dar el compuesto del título (58 mg, 11 %) en forma de un sólido de color violeta pálido.

30 ^1H RMN (DMSO- d_6) δ : 1,35-1,50 (4H, m), 2,15 (2H, t, J = 7,1 Hz), 2,75 (2H, c, J = 6,3 Hz), 3,75 (3H, s), 6,95 (2H, d, J = 9,3 Hz), 7,67 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,72-7,75 (1H, m a), 7,75 (1H, t, J = 7,8 Hz), 7,97 (1H, d, J = 8,8 Hz), 8,19 (1H, d, J = 7,8 Hz), 8,33 (1H, s), 10,41 (1H, s)

Ejemplo 45:

40

3-[(Terc-butilamino)sulfonil]-N-(4-metoxifenil)benzamida:

El compuesto del título se produjo de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1 pero usando el compuesto obtenido en el Ejemplo de Referencia 4 y 2-metilpropano-2-amina en forma de los materiales de partida.

45 ^1H RMN (DMSO- d_6) δ : 1,11 (9H, s), 3,75 (3H, s), 6,95 (2H, d, J = 9,3 Hz), 7,66-7,69 (3H, m), 7,73 (1H, t, J = 7,8 Hz), 8,02 (1H, d, J = 7,8 Hz), 8,16 (1H, d, J = 7,8 Hz), 8,37 (1H, s), 10,37 (1H, s)

Ejemplo 46:

50

N-(4-metoxifenil)-3-(piperidin-1-ilsulfonil)benzamida:

El compuesto del título se produjo de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1 pero usando el compuesto obtenido en el Ejemplo de Referencia 4 y piperidina en forma de los materiales de partida.

55 ^1H RMN (CDCl $_3$) δ : 1,38-1,47 (2H, m), 1,57-1,69 (4H, m), 2,95-3,06 (4H, m), 3,83 (3H, s), 6,92 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,57 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,66 (1H, t, J = 7,8 Hz), 7,90 (1H, d, J = 7,8 Hz), 7,95 (1H, s), 8,14 (1H, d, J = 7,8 Hz), 8,18 (1H, s).

Ejemplo 47:

60

N-(3-metoxipiridin-2-il)-3-(morfolin-4-ilsulfonil)benzamida:

65 Se añadieron trietilamina (0,13 ml) y morfolina (41,2 mg) en ese orden a una solución en THF (2,0 ml) del compuesto (50,0 mg) obtenido en el Ejemplo de Referencia 5, y se agitó durante una noche a temperatura ambiente. El líquido de reacción se evaporó a presión reducida, y el residuo se purificó a través de HPLC de fase inversa (TFA al 0,1 % acetonitrilo/H $_2$ O = del 10 % al 90 %, gradiente) para dar el compuesto del título (32 mg, 90 %) en forma de un sólido de color blanco.

¹H RMN (CDCl₃) δ: 3,03 (4H, t, J = 4,6 Hz), 3,75 (4H, t, J = 4,6 Hz), 3,94 (3H, s), 7,13 (1H, dd, J = 8,3, 4,9 Hz), 7,23-7,28 (1H, m), 7,71 (1H, t, J = 7,8 Hz), 7,93 (1H, d, J = 7,8 Hz), 8,11 (1H, d, J = 4,9 Hz), 8,19 (1H, d, J = 7,8 Hz), 8,26 (1H, s)

5 Ejemplo 48:

N-(3-metoxipiridin-2-il)-3-[[[(2S)-2-metilpirrolidin-1-il]sulfonyl]benzamida:

10 El compuesto del título se produjo de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 47 pero usando el compuesto obtenido en el Ejemplo de Referencia 5 y (2S)-2-metilpirrolidina en forma de los materiales de partida.

¹H RMN (CDCl₃) δ: 1,33 (3H, d, J = 6,5 Hz), 1,47-1,63 (2H, m), 1,68-1,78 (1H, m), 1,82-1,93 (1H, m), 3,14-3,22 (1H, m), 3,44-3,52 (1H, m), 3,71-3,80 (1H, m), 3,94 (3H, s), 7,14 (1H, dd, J = 8,2, 4,9 Hz), 7,23-7,28 (1H, m), 7,68 (1H, t, J = 7,7 Hz), 8,01-8,05 (1H, m), 8,10-8,14 (1H, m), 8,15-8,20 (1H, m), 8,30-8,33 (1H, m)

15 Ejemplo 49:

3-(2-Azabicyclo[2.2.1]hept-2-ilsulfonyl)-N-(3-metoxipiridin-2-il)benzamida:

20 El compuesto del título se produjo de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 47 pero usando el compuesto obtenido en el Ejemplo de Referencia 5 y 2-azabicyclo[2.2.1]heptano en forma de los materiales de partida.

¹H RMN (CDCl₃) δ: 0,77-1,85 (6H, m), 2,47 (1H, s), 3,01-3,12 (2H, m), 3,91 (3H, s), 4,20 (1H, s), 7,09-7,14 (1H, m), 7,21-7,27 (1H, m), 7,64 (1H, t, J = 7,8 Hz), 7,99 (1H, d, J = 7,8 Hz), 8,09 (1H, d, J = 4,7 Hz), 8,15 (1H, d, J = 7,8 Hz), 8,27 (1H, s)

25 Ejemplo 50:

3-[[3-(1H-benzimidazol-2-il)piperidin-1-il]sulfonyl]-N-(3-metoxipiridin-2-il)benzamida:

30 El compuesto del título se produjo de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 47 pero usando el compuesto obtenido en el Ejemplo de Referencia 5 y 2-piperidin-3-il-1H-benzimidazol en forma de los materiales de partida.

¹H RMN (CDCl₃) δ: 1,63-1,84 (2H, m), 1,92-2,10 (2H, m), 2,80-2,91 (1H, m), 3,11-3,20 (1H, m), 3,25-3,34 (1H, m), 3,41-3,51 (1H, m), 3,69-3,78 (1H, m), 3,88 (3H, s), 7,11 (1H, dd, J = 7,8, 4,9 Hz), 7,19-7,28 (3H, m), 7,54-7,60 (2H, m), 7,65 (1H, t, J = 7,8 Hz), 7,89-7,93 (1H, m), 8,03-8,07 (1H, m), 8,12-8,17 (1H, m), 8,26-8,29 (1H, m)

35 Ejemplo 51:

3-(2-Azabicyclo[2.2.2]oct-2-ilsulfonyl)-N-(3-metoxipiridin-2-il)benzamida:

40 El compuesto del título se produjo de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 47 pero usando el compuesto obtenido en el Ejemplo de Referencia 5 y 2-azabicyclo[2.2.2]octano en forma de los materiales de partida.

¹H RMN (CDCl₃) δ: 1,47-1,92 (9H, m), 3,31-3,38 (2H, m), 3,88 (1H, s), 3,94 (3H, s), 7,14 (1H, dd, J = 8,3, 4,9 Hz), 7,23-7,28 (1H, m), 7,66 (1H, t, J = 7,8 Hz), 8,03 (1H, d, J = 7,8 Hz), 8,13 (1H, d, J = 4,9 Hz), 8,16 (1H, d, J = 7,8 Hz), 8,33 (1H, s)

45 Ejemplo 52:

3-(7-Azabicyclo[2.2.1]hept-7-ilsulfonyl)-N-(3-metoxipiridin-2-il)benzamida:

50 El compuesto del título se produjo de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 47 pero usando el compuesto obtenido en el Ejemplo de Referencia 5 y 7-azabicyclo[2.2.1]heptano en forma de los materiales de partida.

¹H RMN (CDCl₃) δ: 1,39-1,46 (4H, m), 1,77-1,85 (4H, m), 3,94 (3H, s), 4,20-4,26 (2H, m), 7,14 (1H, dd, J = 8,3, 4,9 Hz), 7,23-7,28 (1H, m), 7,64 (1H, t, J = 7,8 Hz), 8,08-8,19 (3H, m), 8,40 (1H, t, J = 1,7 Hz)

Ejemplo 53:

55

N-(3-metoxipiridin-2-il)-3-[(1R,4R)-2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]hept-5-ilsulfonyl]benzamida:

60 El compuesto del título se produjo de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 47 pero usando el compuesto obtenido en el Ejemplo de Referencia 5 y monohidrato de (1R,4R)-2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptano en forma de los materiales de partida.

¹H RMN (CDCl₃) δ: 1,35 (1H, d, J = 10,7 Hz), 1,75 (1H, d, J = 10,2 Hz), 3,22 (1H, d, J = 9,8 Hz), 3,42 (1H, d, J = 9,8 Hz), 3,67-3,73 (1H, m), 3,89 (1H, d, J = 7,8 Hz), 3,93 (3H, s), 4,52 (2H, d, J = 11,7 Hz), 7,13 (1H, dd, J = 7,8, 4,9 Hz), 7,24 (1H, d, J = 7,8 Hz), 7,68 (1H, t, J = 7,8 Hz), 8,03 (1H, d, J = 7,8 Hz), 8,11 (1H, d, J = 4,9 Hz), 8,17 (1H, d, J = 7,8 Hz), 8,34 (1H, s), 8,57 (1H, s)

65

Ejemplo 54:

3-(8-Azabicyclo[3.2.1]oct-8-ilsulfonil)-N-(3-metoxipiridin-2-il)benzamida:

5 El compuesto del título se produjo de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 47 pero usando el compuesto obtenido en el Ejemplo de Referencia 5 y 8-azabicyclo[3.2.1]octano en forma de los materiales de partida.

¹H RMN (CDCl₃) δ: 1,45-1,68 (8H, m), 1,76-1,89 (2H, m), 3,93 (3H, s), 4,24 (2H, s), 7,11 (1H, dd, J = 8,3, 4,9 Hz), 7,23 (1H, dd, J = 8,3, 1,5 Hz), 7,63 (1H, t, J = 7,8 Hz), 8,03-8,08 (1H, m), 8,10-8,17 (2H, m), 8,35 (1H, s), 8,49 (1H, s)

10 Ejemplo 55:

1-[(3-[(3-metoxipiridin-2-il)amino]carbonil)fenil]sulfonil]piperidin-3-carboxilato de etilo:

(Etapa 1) Producción de ácido 3-[(3-(etoxicarbonil)piperidin-1-il]sulfonil]benzoico:

15 El compuesto de interés (7,12 g, 92 %) se produjo en forma de un sólido incoloro de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo de Referencia 1 pero usando ácido 3-(clorosulfonil)benzoico (5,00 g) y piperidin-3-carboxilato de etilo (7,04 ml) en forma de los materiales de partida.

20 (Etapa 2) Producción de 1-[(3-[(3-metoxipiridin-2-il)amino]carbonil)fenil]sulfonil]piperidin-3-carboxilato de etilo:

El compuesto de interés (3,66 g, 70 %) se produjo en forma de un aceite incoloro de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 92 pero usando el compuesto (4,00 g) obtenido en la etapa 1 y 2-amino-3-metoxipiridina (1,45 g) en forma de los materiales de partida.

25 ¹H RMN (CDCl₃) δ: 1,25 (3H, t, J = 7,1 Hz), 1,35-1,50 (1H, m), 1,59-1,73 (1H, m), 1,76-1,87 (1H, m), 1,94-2,03 (1H, m), 2,44 (1H, td, J = 11,3, 3,3 Hz), 2,56-2,68 (2H, m), 3,55-3,66 (1H, m), 3,78-3,88 (1H, m), 3,93 (3H, s), 4,14 (2H, c, J = 7,2 Hz), 7,12 (1H, dd, J = 8,3, 4,9 Hz), 7,24 (1H, dd, J = 8,3, 1,5 Hz), 7,69 (1H, t, J = 7,8 Hz), 7,94 (1H, dt, J = 7,8, 1,5 Hz), 8,09-8,13 (1H, m), 8,18 (1H, d, J = 7,8 Hz), 8,25 (1H, s), 8,59 (1H, s)

30 Ejemplo 56:

Ácido 1-[(3-[(3-metoxipiridin-2-il)amino]carbonil)fenil]sulfonil]piperidin-3-carboxílico:

35 El compuesto (50 mg) obtenido en el Ejemplo 55 se disolvió en metanol (1,0 ml), después al mismo se le añadió una solución acuosa 2 M de hidróxido sódico (0,056 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 17 horas. El líquido de reacción se concentró y después se purificó a través de HPLC de fase inversa (TFA al 0,1 % acetonitrilo/H₂O = del 10 % al 95 %, gradiente) para dar el compuesto del título (6 mg, 13 %) en forma de un aceite incoloro.

40 ¹H RMN (DMSO-d₆) δ: 1,12-1,54 (3H, m), 1,59-1,81 (2H, m), 2,38-2,69 (2H, m), 3,23-3,37 (1H, m), 3,43-3,54 (1H, m), 3,76 (3H, s), 7,31 (1H, dd, J = 8,3, 4,9 Hz), 7,50-7,55 (1H, m), 7,76 (1H, t, J = 8,0 Hz), 7,88-7,94 (1H, m), 7,99 (1H, dd, J = 4,9, 1,5 Hz), 8,20-8,28 (2H, m), 10,61 (1H, s)

Ejemplo 57:

1-[(3-[(3-metoxipiridin-2-il)amino]carbonil)fenil]sulfonil]piperidin-3-carboxamida:

45 El compuesto (50 mg) obtenido en el Ejemplo 56 se disolvió en DMF (1,0 ml), después al mismo se le añadieron N,N-diisopropiletilamina (0,030 ml), cloruro de amonio (8 mg), 1-hidroxibenzotriazol hidrato (22 mg) y clorhidrato de N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida (27 mg) en ese orden, y se agitó a temperatura ambiente durante 3 días. Al líquido de reacción se le añadió agua, y se extrajo cuatro veces con acetato de etilo. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera saturada y se secaron con sulfato sódico. El agente de secado se retiró a través de filtración, y el disolvente se retiró por evaporación a presión reducida. El residuo se purificó a través de cromatografía en columna sobre gel de sílice (metanol/cloroformo = del 0 % al 20 %, gradiente) para dar el compuesto del título (37 mg, 74 %) en forma de un sólido incoloro.

50 ¹H RMN (CDCl₃) δ: 1,56-1,73 (2H, m), 1,74-1,89 (2H, m), 2,45-2,57 (1H, m), 2,62-2,73 (1H, m), 2,79-2,91 (1H, m), 3,50 (1H, d, J = 11,5 Hz), 3,60-3,69 (1H, m), 3,94 (3H, s), 5,54 (1H, s), 5,97 (1H, s), 7,13 (1H, dd, J = 8,0, 4,9 Hz), 7,22-7,27 (1H, m), 7,69 (1H, t, J = 7,8 Hz), 7,94 (1H, d, J = 8,0 Hz), 8,11 (1H, d, J = 4,4 Hz), 8,17 (1H, d, J = 8,0 Hz), 8,27 (1H, s), 8,63 (1H, s)

Ejemplo 58:

1-[(3-[(5-Isopropoxipiridin-2-il)amino]carbonil)fenil]sulfonil]piperidin-3-carboxamida:

60 El compuesto del título se produjo de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 47 pero usando el compuesto obtenido en el Ejemplo de Referencia 6 y piperidin-3-carboxamida.

65 ¹H RMN (DMSO-d₆) δ: 1,18-1,26 (8H, m), 1,28 (6H, d, J = 5,9 Hz), 1,38-1,52 (1H, m), 1,68-1,82 (2H, m), 2,15-2,43

(3H, m), 3,57-3,73 (2H, m), 4,63-4,69 (1H, m), 6,92 (1H, s), 7,41 (1H, s), 7,49 (1H, dd, J = 9,3, 2,9 Hz), 7,78 (1H, t, J = 7,9 Hz), 7,89-7,95 (1H, m), 8,05-8,11 (2H, m), 8,28-8,35 (2H, m), 11,07 (1H, s)

Ejemplos 59, 59':

5 (3S)-1-[(3-[(5-isopropoxipiridin-2-il)amino]carbonil)fenil]sulfonil]piperidin-3-carboxamida, y (3R)-1-[(3-[(5-isopropoxipiridin-2-il)amino]carbonil)fenil]sulfonil]piperidin-3-carboxamida:

10 El compuesto (10 mg) obtenido en el Ejemplo 58 se separó a través de HPLC preparativa (Chiralpak AD) (hexano/etanol = 70/30).

15 El eluato anterior ((3S)-1-[(3-[(5-isopropoxipiridin-2-il)amino]carbonil)fenil]sulfonil]piperidin-3-carboxamida) se obtuvo en forma de un sólido incoloro (5,0 mg) (Ejemplo 59). El eluato posterior ((3R)-1-[(3-[(5-isopropoxipiridin-2-il)amino]carbonil)fenil]sulfonil]piperidin-3-carboxamida) se obtuvo en forma de un sólido incoloro (5,0 mg) (Ejemplo 59').

Ejemplo 60:

20 1-[(3-[(3-metoxipiridin-2-il)amino]carbonil)fenil]sulfonil]-N-metilpiperidin-3-carboxamida:

25 El compuesto del título se produjo de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 57 pero usando el compuesto obtenido en el Ejemplo 56 y metilamina en forma de los materiales de partida. ¹H RMN (CDCl₃) δ: 1,55-1,84 (4H, m), 2,43-2,54 (1H, m), 2,81 (3H, d, J = 4,4 Hz), 2,81-2,90 (1H, m), 2,93-3,02 (1H, m), 3,42-3,52 (1H, m), 3,54-3,64 (1H, m), 4,04 (3H, s), 6,28 (1H, s), 7,50 (1H, dd, J = 8,0, 5,4 Hz), 7,66-7,75 (2H, m), 7,97-8,05 (2H, m), 8,26 (1H, d, J = 8,0 Hz), 8,36 (1H, s)

Ejemplo 61:

30 N-bencil-1-[(3-[(3-metoxipiridin-2-il)amino]carbonil)fenil]sulfonil]piperidin-3-carboxamida:

35 El compuesto del título se produjo de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 57 pero usando el compuesto obtenido en el Ejemplo 56 y bencilamina en forma de los materiales de partida. ¹H RMN (CDCl₃) δ: 1,56-1,90 (4H, m), 2,45-2,56 (1H, m), 2,68-2,80 (1H, m), 2,94 (1H, dd, J = 11,7, 9,8 Hz), 3,47-3,60 (1H, m), 3,65-3,77 (1H, m), 4,02 (3H, s), 4,35-4,51 (2H, m), 6,31-6,43 (1H, m), 7,21-7,36 (6H, m), 7,43-7,50 (1H, m), 7,65 (1H, d, J = 8,3 Hz), 7,71 (1H, t, J = 7,8 Hz), 7,96-8,02 (2H, m), 8,25 (1H, d, J = 7,8 Hz), 8,35 (1H, s)

Ejemplo 62:

40 1-[(3-[(3-Metoxipiridin-2-il)amino]carbonil)fenil]sulfonil]piperidin-3-carboxilato de bencilo:

45 El compuesto del título se produjo de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 47 pero usando el compuesto obtenido en el Ejemplo de Referencia 5 y bencilo piperidin-3-carboxilato en forma de los materiales de partida. ¹H RMN (CDCl₃) δ: 1,37-1,53 (1H, m), 1,57-1,73 (1H, m), 1,75-1,89 (1H, m), 1,93-2,06 (1H, m), 2,38-2,54 (1H, m), 2,58-2,77 (2H, m), 3,54-3,68 (1H, m), 3,81-3,90 (1H, m), 3,93 (3H, s), 5,10 (1H, d, J = 12,2 Hz), 5,14 (1H, d, J = 12,2 Hz), 7,12 (1H, dd, J = 8,3, 4,9 Hz), 7,23 (1H, dd, J = 8,3, 1,5 Hz), 7,29-7,41 (5H, m), 7,63-7,74 (1H, m), 7,92-7,97 (1H, m), 8,12 (1H, dd, J = 4,9, 1,5 Hz), 8,15-8,20 (1H, m), 8,22-8,25 (1H, m), 8,48 (1H, s)

Ejemplo 63:

50 Clorhidrato de 3-isopropoxi-5-[(3-(morfolin-4-ilsulfonil)benzoil]amino}-1H-pirazol:

55 El compuesto (100 mg) obtenido en el Ejemplo de Referencia 7 se disolvió en THF (2,0 ml), y al mismo se le añadió morfolina (0,10 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. Al líquido de reacción se le añadió acetato de etilo, después se lavó con agua y salmuera saturada en ese orden, y se secó con sulfato sódico. El agente de secado se retiró a través de filtración, y el disolvente se retiró por evaporación a presión reducida. El residuo se purificó a través de cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo/hexano = del 0 % al 100 %, gradiente) para dar un sólido incoloro (63 mg). El sólido obtenido (61 mg) se disolvió en acetato de etilo (2,0 ml), después al mismo se le añadió una solución 4 M de ácido clorhídrico/acetato de etilo (2,0 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. El sólido formado se recogió a través de filtración para dar el compuesto del título (50 mg, 59 %) en forma de un sólido incoloro.

60 ¹H RMN (DMSO-d₆) δ: 1,28 (6H, d, J = 6,1 Hz), 2,90 (4H, t, J = 4,6 Hz), 3,63 (4H, t, J = 4,6 Hz), 4,52-4,66 (1H, m), 5,82 (1H, s), 6,43 (1H, s a), 7,81 (1H, t, J = 7,8 Hz), 7,93 (1H, dt, J = 8,0, 1,3 Hz), 8,25-8,35 (2H, m), 11,24 (1H, s)

Ejemplo 64:

Clorhidrato de 3-isopropoxi-5-({3-[(2-metilpirrolidin-1-il)sulfonil]benzoil}amino)-1H-pirazol:

5 El compuesto del título se produjo de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 63 pero usando el compuesto obtenido en el Ejemplo de Referencia 7 y 2-metilpirrolidina en forma de los materiales de partida.

¹H RMN (DMSO-d₆) δ: 1,23 (6H, d, J = 6,3 Hz), 1,28 (3H, d, J = 6,1 Hz), 1,34-1,49 (2H, m), 1,51-1,65 (1H, m), 1,69-1,85 (1H, m), 3,14 (1H, dt, J = 12,8, 5,2 Hz), 3,30-3,40 (1H, m), 3,63-3,75 (1H, m), 4,51-4,66 (1H, m), 5,81 (1H, s), 6,07 (1H, s a), 7,77 (1H, t, J = 7,9 Hz), 8,02 (1H, d, J = 7,9 Hz), 8,27 (1H, d, J = 7,9 Hz), 8,35 (1H, s), 11,22 (1H, s)

10

Ejemplo 65:

Clorhidrato de 5-({3-[(3-(hidroximetil)piperidin-1-il)sulfonil]benzoil}amino)-3-isopropoxi-1H-pirazol:

15 El compuesto del título se produjo de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 63 pero usando el compuesto obtenido en el Ejemplo de Referencia 7 y piperidin-3-ilmetanol en forma de los materiales de partida.

¹H RMN (DMSO-d₆) δ: 0,81-0,95 (1H, m), 1,28 (6H, d, J = 6,1 Hz), 1,38-1,74 (4H, m), 1,94-2,04 (1H, m), 2,18-2,29 (1H, m), 3,14 (1H, dd, J = 10,7, 7,8 Hz), 3,30 (1H, dd, J = 10,7, 4,9 Hz), 3,50-3,60 (1H, m), 3,62-3,72 (1H, m), 4,52-4,65 (1H, m), 5,31 (1H, s a), 5,81 (1H, s), 7,79 (1H, t, J = 8,0 Hz), 7,88-7,94 (1H, m), 8,24-8,32 (2H, m), 11,20 (1H, s)

20

Ejemplo 66:

Clorhidrato de 5-({3-[(3-hidroxipiperidin-1-il)sulfonil]benzoil}amino)-3-isopropoxi-1H-pirazol:

25 El compuesto del título se produjo de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 63 pero usando el compuesto obtenido en el Ejemplo de Referencia 7 y clorhidrato de 3-hidroxipiperidina en forma de los materiales de partida.

¹H RMN (DMSO-d₆) δ: 0,99-1,26 (1H, m), 1,28 (6H, d, J = 6,1 Hz), 1,38-1,61 (2H, m), 1,61-1,80 (2H, m), 2,87-3,07 (2H, m), 3,13-3,23 (1H, m), 4,53-4,64 (1H, m), 4,69-4,78 (1H, m), 5,81 (1H, s), 7,79 (1H, t, J = 8,0 Hz), 7,89-7,96 (1H, m), 8,25-8,33 (2H, m), 11,17 (1H, s)

30

Ejemplo 67:

Clorhidrato de 5-({3-[(4-fluoropiperidin-1-il)sulfonil]benzoil}amino)-3-isopropoxi-1H-pirazol:

35 El compuesto del título se produjo de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 63 pero usando el compuesto obtenido en el Ejemplo de Referencia 7 y bromhidrato de 4-fluoropiperidina en forma de los materiales de partida.

¹H RMN (DMSO-d₆) δ: 1,28 (6H, d, J = 6,1 Hz), 1,69-2,00 (4H, m), 2,89-2,99 (2H, m), 3,04-3,15 (2H, m), 4,53-4,64 (1H, m), 4,64-4,84 (1H, m), 5,82 (1H, s), 6,09 (1H, s a), 7,80 (1H, t, J = 8,0 Hz), 7,93-7,98 (1H, m), 8,26-8,32 (2H, m), 11,22 (1H, s)

40

Ejemplo 68:

Clorhidrato de 5-({3-[(4,4-difluoropiperidin-1-il)sulfonil]benzoil}amino)-3-isopropoxi-1H-pirazol:

45 El compuesto del título se produjo de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 63 pero usando el compuesto obtenido en el Ejemplo de Referencia 7 y bromhidrato de 4,4-difluoropiperidina en forma de los materiales de partida.

¹H RMN (DMSO-d₆) δ: 1,28 (6H, d, J = 6,1 Hz), 1,99-2,14 (4H, m), 3,12 (4H, t, J = 5,6 Hz), 4,54-4,64 (1H, m), 5,83 (1H, s), 6,75 (1H, s a), 7,81 (1H, t, J = 7,8 Hz), 7,98 (1H, dt, J = 7,8, 1,5 Hz), 8,27-8,34 (2H, m), 11,25 (1H, s)

50

Ejemplo 69:

Clorhidrato de 3-isopropoxi-5-({3-(piperidin-1-ilsulfonil)benzoil}amino)-1H-pirazol:

55 El compuesto del título se produjo de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 63 pero usando el compuesto obtenido en el Ejemplo de Referencia 7 y piperidina en forma de los materiales de partida.

¹H RMN (DMSO-d₆) δ: 1,29 (6H, d, J = 6,1 Hz), 1,32-1,41 (2H, m), 1,49-1,61 (4H, m), 2,92 (4H, t, J = 5,4 Hz), 4,53-4,70 (1H, m), 5,77-5,92 (1H, m), 7,76-7,86 (1H, m), 7,90-7,99 (1H, m), 8,25-8,39 (2H, m), 11,08-11,61 (2H, m)

60

Ejemplo 70:

Clorhidrato de N-(3-isopropoxi-1H-pirazol-5-il)-3-(pirrolidin-1-ilsulfonil)benzamida:

El compuesto del título se produjo de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 63 pero usando el compuesto obtenido en el Ejemplo de Referencia 7 y pirrolidina en forma de los materiales de partida.

65 ¹H RMN (CDCl₃) δ: 1,36 (6H, d, J = 6,1 Hz), 1,74-1,84 (4H, m), 3,27 (4H, t, J = 6,8 Hz), 4,50-4,63 (1H, m), 5,99 (1H,

s), 7,66 (1H, t, J = 7,8 Hz), 7,99 (1H, dt, J = 8,0, 1,5 Hz), 8,14 (1H, dt, J = 7,8, 1,5 Hz), 8,30 (1H, t, J = 1,5 Hz), 10,24 (1H, s)

Ejemplo 71:

5

N-(4-fluorofenil)-3-(piperidin-1-ilsulfonil)benzamida:

Se añadieron 4-fluoroanilina (41 mg), piridina (0,06 ml) y clorhidrato de N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida (107 mg) en ese orden a una solución en DMF (2,0 ml) de ácido 3-(piperidin-1-ilsulfonil)benzoico (100 mg), y se agitó a temperatura ambiente durante 14 horas. Al líquido de reacción se le añadió acetato de etilo, se lavó dos veces con ácido clorhídrico 2 M y se secó con sulfato sódico. El agente de secado se retiró a través de filtración, y el disolvente se retiró por evaporación. El residuo se purificó a través de cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo/hexano = del 5 % al 50 %, gradiente) para dar el compuesto del título (87 mg, 65 %) en forma de un cristal de color blanco.

10

15

¹H RMN (CDCl₃) δ: 1,37-1,48 (2H, m), 1,54-1,69 (4H, m), 2,93-3,08 (4H, m), 7,09 (2H, t, J = 8,7 Hz), 7,61-7,67 (2H, m), 7,68 (1H, t, J = 7,8 Hz), 7,86-7,96 (1H, m), 8,15 (2H, d, J = 7,8 Hz), 8,19 (1H, s)

Ejemplo 72:

20

3-(Piperidin-1-ilsulfonil)-N-[4-(trifluorometil)fenil]benzamida:

El compuesto del título se produjo de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 71 pero usando ácido 3-(piperidin-1-ilsulfonil)benzoico (100 mg) y 4-aminobenzotrifluoruro (59 mg) en forma de los materiales de partida.

25

¹H RMN (CDCl₃) δ: 1,38-1,47 (2H, m), 1,57-1,67 (4H, m), 3,01 (4H, t, J = 5,5 Hz), 7,66 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,69 (1H, t, J = 7,8 Hz), 7,85 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,92 (1H, d, J = 7,8 Hz), 8,15-8,20 (1H, m), 8,21 (1H, s), 8,35 (1H, s)

Ejemplo 73:

30

N-bencil-3-(piperidin-1-ilsulfonil)benzamida:

Se añadieron bencilamina (12 mg), trietilamina (0,047 ml) y una solución al 25 % en diclorometano de cloruro de 2-cloro-1,3-dimetilimidazolinio (0,11 ml) en ese orden a una solución en cloroformo (0,30 ml) de ácido 3-(piperidin-1-ilsulfonil)benzoico (30 mg), y se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. El líquido de reacción se concentró y se purificó a través de HPLC de fase inversa (TFA al 0,1 % acetonitrilo/H₂O = del 10 % al 95 %, gradiente) para dar el compuesto del título (26 mg, 65 %) en forma de un cristal de color blanco.

35

¹H RMN (CDCl₃) δ: 1,37-1,48 (2H, m), 1,52-1,70 (4H, m), 3,00 (4H, t, J = 5,5 Hz), 4,66 (2H, d, J = 5,5 Hz), 6,54 (1H, s a), 7,28-7,41 (5H, m), 7,62 (1H, t, J = 7,8 Hz), 7,85-7,90 (1H, m), 8,06 (1H, d, J = 7,8 Hz), 8,10 (1H, s)

Ejemplo 74:

40

Trifluoroacetato de 2-[[3-(piperidin-1-ilsulfonil)benzoil]amino]piridina:

El compuesto del título se produjo de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 73 pero usando ácido 3-(piperidin-1-ilsulfonil)benzoico y 2-aminopiridina en forma de los materiales de partida.

45

¹H RMN (DMSO-d₆) δ: 1,31-1,41 (2H, m), 1,49-1,60 (4H, m), 2,93 (4H, t, J = 5,5 Hz), 7,17-7,24 (1H, m), 7,78 (1H, t, J = 7,8 Hz), 7,83-7,97 (2H, m), 8,18 (1H, d, J = 8,2 Hz), 8,28-8,35 (2H, m), 8,39-8,44 (1H, m), 11,24 (1H, s)

Ejemplo 75:

50

Trifluoroacetato de 6-[[3-(piperidin-1-ilsulfonil)benzoil]amino]quinolina:

El compuesto del título se produjo de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 73 pero usando ácido 3-(piperidin-1-ilsulfonil)benzoico y 7-aminoquinolina en forma de los materiales de partida.

55

¹H RMN (DMSO-d₆) δ: 1,30-1,44 (2H, m), 1,49-1,61 (4H, m), 2,94 (4H, t, J = 5,5 Hz), 7,70-7,78 (1H, m), 7,85 (1H, t, J = 7,6 Hz), 7,97 (1H, d, J = 7,8 Hz), 8,10-8,25 (2H, m), 8,30-8,38 (2H, m), 8,64-8,76 (2H, m), 8,96-9,03 (1H, m), 10,97 (1H, s)

Ejemplo 76:

60

Trifluoroacetato de 5-[[3-(piperidin-1-ilsulfonil)benzoil]amino]isoquinolina:

El compuesto del título se produjo de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 73 pero usando ácido 3-(piperidin-1-ilsulfonil)benzoico y clorhidrato de 5-aminoisoquinolina en forma de los materiales de partida.

65

¹H RMN (DMSO-d₆) δ: 1,33-1,43 (2H, m), 1,51-1,61 (4H, m), 2,95 (4H, t, J = 5,1 Hz), 7,83-7,93 (2H, m), 7,99 (1H, d, J = 8,2 Hz), 8,03-8,14 (2H, m), 8,21-8,28 (1H, m), 8,36-8,45 (2H, m), 8,60 (1H, dd, J = 6,3, 1,2 Hz), 9,61 (1H, d, J =

4,7 Hz), 10,93 (1H, s)

Ejemplo 77:

5 N-(4-isopropilfenil)-3-(piperidin-1-ilsulfonil)benzamida:

El compuesto del título se produjo de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 73 pero usando ácido 3-(piperidin-1-ilsulfonil)benzoico y 4-isopropilanilina en forma de los materiales de partida.

10 ^1H RMN (CDCl_3) δ : 1,26 (6H, d, J = 7,0 Hz), 1,39-1,49 (2H, m), 1,56-1,74 (4H, m), 2,87-2,98 (1H, m), 3,03 (4H, t, J = 5,3 Hz), 7,23-7,29 (2H, m), 7,58 (2H, d, J = 8,0 Hz), 7,68 (1H, t, J = 8,0 Hz), 7,86-7,96 (2H, m), 8,14 (1H, d, J = 8,0 Hz), 8,18 (1H, s)

Ejemplo 78:

15 N-(2-feniletíl)-3-(piperidin-1-ilsulfonil)benzamida:

El compuesto del título se produjo de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 73 pero usando ácido 3-(piperidin-1-ilsulfonil)benzoico y 2-feniletilamina en forma de los materiales de partida.

20 ^1H RMN (CDCl_3) δ : 1,38-1,48 (2H, m), 1,61-1,70 (4H, m), 2,93-3,02 (6H, m), 3,74 (2H, c, J = 6,5 Hz), 6,23 (1H, s a), 7,21-7,28 (3H, m), 7,30-7,37 (2H, m), 7,57-7,63 (1H, m), 7,86 (1H, d, J = 8,2 Hz), 7,94-8,00 (2H, m)

Ejemplo 79:

25 N-[4-(metiltio)fenil]-3-(piperidin-1-ilsulfonil)benzamida:

El compuesto del título se produjo de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 73 pero usando ácido 3-(piperidin-1-ilsulfonil)benzoico y 4-metiltioanilina en forma de los materiales de partida.

30 ^1H RMN (CDCl_3) δ : 1,39-1,49 (2H, m), 1,61-1,69 (4H, m), 2,50 (3H, s), 3,02 (4H, t, J = 5,5 Hz), 7,30 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,61 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,68 (1H, t, J = 7,8 Hz), 7,89-7,99 (2H, m), 8,14 (1H, d, J = 7,8 Hz), 8,17 (1H, s)

Ejemplo 80:

35 N-(2-metoxifenil)-3-(piperidin-1-ilsulfonil)benzamida:

[0285] El compuesto del título se produjo de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 73 pero usando ácido 3-(piperidin-1-ilsulfonil)benzoico y 2-metoxianilina en forma de los materiales de partida.

40 ^1H RMN (CDCl_3) δ : 1,39-1,49 (2H, m), 1,61-1,76 (4H, m), 3,04 (4H, t, J = 5,5 Hz), 3,94 (3H, s), 6,94 (1H, d, J = 7,8 Hz), 7,04 (1H, t, J = 7,6 Hz), 7,09-7,16 (1H, m), 7,68 (1H, t, J = 7,8 Hz), 7,94 (1H, d, J = 7,8 Hz), 8,11 (1H, d, J = 7,8 Hz), 8,23 (1H, s), 8,48 (1H, d, J = 8,2 Hz), 8,54 (1H, s)

Ejemplo 81:

45 N-(3-metoxifenil)-3-(piperidin-1-ilsulfonil)benzamida:

El compuesto del título se produjo de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 73 pero usando ácido 3-(piperidin-1-ilsulfonil)benzoico y 3-metoxianilina en forma de los materiales de partida.

50 ^1H RMN (CDCl_3) δ : 1,39-1,49 (2H, m), 1,60-1,77 (4H, m), 3,02 (4H, t, J = 5,5 Hz), 3,85 (3H, s), 6,71-6,78 (1H, m), 7,16 (1H, d, J = 8,2 Hz), 7,26-7,33 (1H, m), 7,42 (1H, s), 7,68 (1H, t, J = 7,8 Hz), 7,92 (1H, d, J = 7,8 Hz), 7,96 (1H, s), 8,14 (1H, d, J = 8,2 Hz), 8,18 (1H, s)

Ejemplo 82:

55 N-isoxazol-3-il-3-(piperidin-1-ilsulfonil)benzamida:

El compuesto del título se produjo de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 73 pero usando ácido 3-(piperidin-1-ilsulfonil)benzoico y 3-aminoisoxazol en forma de los materiales de partida.

60 ^1H RMN (CDCl_3) δ : 1,39-1,49 (2H, m), 1,62-1,73 (4H, m), 3,04 (4H, t, J = 5,5 Hz), 7,23 (1H, d, J = 1,6 Hz), 7,72 (1H, t, J = 7,8 Hz), 7,99 (1H, d, J = 7,8 Hz), 8,18 (1H, d, J = 7,8 Hz), 8,28-8,32 (1H, m), 8,38 (1H, d, J = 1,6 Hz), 9,25 (1H, s)

Ejemplo 83:

65 3-(Piperidin-1-ilsulfonil)-N-[(1S)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]benzamida:

El compuesto del título se produjo de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 73 pero usando ácido 3-(piperidin-1-ilsulfonil)benzoico y (S)-(+)-1,2,3,4-tetrahidro-1-naftilamina en forma de los materiales de partida.

^1H RMN (CDCl_3) δ : 1,38-1,50 (2H, m), 1,60-1,70 (4H, m), 1,84-2,05 (3H, m), 2,11-2,23 (1H, m), 2,75-2,95 (2H, m), 3,01 (4H, t, J = 5,5 Hz), 5,36-5,46 (1H, m), 6,34-6,43 (1H, m), 7,14-7,25 (3H, m), 7,31-7,35 (1H, m), 7,62 (1H, t, J = 7,8 Hz), 7,85-7,90 (1H, m), 8,01-8,06 (1H, m), 8,07-8,11 (1H, m)

5 Ejemplo 84:

N-(4-metilfenil)-3-(piperidin-1-ilsulfonil)benzamida:

10 El compuesto del título se produjo de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 73 pero usando ácido 3-(piperidin-1-ilsulfonil)benzoico y 4-metilaniлина en forma de los materiales de partida.

^1H RMN (CDCl_3) δ : 1,39-1,49 (2H, m), 1,61-1,70 (4H, m), 2,36 (3H, s), 3,03 (4H, t, J = 5,1 Hz), 7,20 (2H, d, J = 8,2 Hz), 7,54 (2H, d, J = 8,2 Hz), 7,68 (1H, t, J = 7,8 Hz), 7,85 (1H, s), 7,92 (1H, d, J = 7,8 Hz), 8,14 (1H, d, J = 7,8 Hz), 8,17 (1H, s)

15 Ejemplo 85:

N-(2,3-dihidro-1H-inden-1-il)-3-(piperidin-1-ilsulfonil)benzamida:

20 El compuesto del título se produjo de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 73 pero usando ácido 3-(piperidin-1-ilsulfonil)benzoico y 1-aminoindano en forma de los materiales de partida.

^1H RMN (CDCl_3) δ : 1,38-1,49 (2H, m), 1,61-1,70 (4H, m), 1,91-2,04 (1H, m), 2,66-2,78 (1H, m), 2,89-3,13 (2H, m), 3,01 (4H, t, J = 5,5 Hz), 5,71 (1H, c, J = 7,6 Hz), 6,40 (1H, d, J = 9,0 Hz), 7,21-7,33 (3H, m), 7,36 (1H, d, J = 7,4 Hz), 7,63 (1H, t, J = 7,8 Hz), 7,88 (1H, d, J = 7,8 Hz), 8,06 (1H, d, J = 7,8 Hz), 8,09 (1H, s)

25 Ejemplo 86:

N-(3-fenilpropil)-3-(piperidin-1-ilsulfonil)benzamida:

30 El compuesto del título se produjo de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 73 pero usando ácido 3-(piperidin-1-ilsulfonil)benzoico y 3-fenilpropilamina en forma de los materiales de partida.

^1H RMN (CDCl_3) δ : 1,36-1,47 (2H, m), 1,61-1,67 (4H, m), 1,96-2,04 (2H, m), 2,74 (2H, t, J = 7,4 Hz), 3,00 (4H, t, J = 5,5 Hz), 3,53 (2H, c, J = 6,6 Hz), 6,17 (1H, s a), 7,16-7,34 (5H, m), 7,60 (1H, t, J = 7,8 Hz), 7,86 (1H, d, J = 7,8 Hz), 7,92 (1H, d, J = 7,8 Hz), 8,02 (1H, s)

35 Ejemplo 87:

N-(4-fenoxifenil)-3-(piperidin-1-ilsulfonil)benzamida:

40 El compuesto del título se produjo de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 73 pero usando ácido 3-(piperidin-1-ilsulfonil)benzoico y 4-feniloxianilina en forma de los materiales de partida.

^1H RMN (CDCl_3) δ : 1,38-1,49 (2H, m), 1,60-1,71 (4H, m), 3,03 (4H, t, J = 5,1 Hz), 6,98-7,08 (4H, m), 7,09-7,14 (1H, m), 7,31-7,38 (2H, m), 7,63 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,69 (1H, t, J = 7,8 Hz), 7,89-7,99 (2H, m), 8,15 (1H, d, J = 7,8 Hz), 8,18 (1H, s)

45 Ejemplo 88:

N-fenil-3-(piperidin-1-ilsulfonil)benzamida:

50 El compuesto del título se produjo de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 73 pero usando ácido 3-(piperidin-1-ilsulfonil)benzoico y anilina en forma de los materiales de partida.

^1H RMN (CDCl_3) δ : 1,38-1,48 (2H, m), 1,59-1,71 (4H, m), 3,02 (4H, t, J = 5,1 Hz), 7,19 (1H, t, J = 7,4 Hz), 7,40 (2H, t, J = 7,8 Hz), 7,63-7,73 (3H, m), 7,92 (1H, d, J = 7,8 Hz), 7,97 (1H, s), 8,15 (1H, d, J = 7,8 Hz), 8,19 (1H, s)

Ejemplo 89:

55

N-(2-clorofenil)-3-(piperidin-1-ilsulfonil)benzamida:

El compuesto del título se produjo de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 73 pero usando ácido 3-(piperidin-1-ilsulfonil)benzoico y 2-cloroanilina en forma de los materiales de partida.

60 ^1H RMN (CDCl_3) δ : 1,40-1,49 (2H, m), 1,62-1,71 (4H, m), 3,05 (4H, t, J = 5,4 Hz), 7,13 (1H, td, J = 7,8, 1,5 Hz), 7,33-7,39 (1H, m), 7,45 (1H, dd, J = 7,8, 1,5 Hz), 7,71 (1H, t, J = 7,8 Hz), 7,97 (1H, dt, J = 8,0, 1,5 Hz), 8,12 (1H, dt, J = 7,8, 1,5 Hz), 8,28 (1H, t, J = 1,7 Hz), 8,43 (1H, s), 8,51 (1H, dd, J = 8,3, 1,5 Hz)

Ejemplo 90:

N-(3-clorofenil)-3-(piperidin-1-ilsulfonil)benzamida:

5 El compuesto del título se produjo de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 73 pero usando ácido 3-(piperidin-1-ilsulfonil)benzoico y 3-cloroanilina en forma de los materiales de partida.

¹H RMN (CDCl₃) δ: 1,38-1,48 (2H, m), 1,59-1,69 (4H, m), 3,01 (4H, t, J = 5,6 Hz), 7,15-7,19 (1H, m), 7,32 (1H, t, J = 8,0 Hz), 7,50-7,55 (1H, m), 7,69 (1H, t, J = 7,8 Hz), 7,82-7,85 (1H, m), 7,92 (1H, dt, J = 7,8, 1,5 Hz), 8,13-8,17 (2H, m), 8,17-8,20 (1H, m)

10

Ejemplo 91:

N-(4-isopropoxifenil)-3-(piperidin-1-ilsulfonil)benzamida:

15 El compuesto del título se produjo de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 73 pero usando ácido 3-(piperidin-1-ilsulfonil)benzoico y 4-isopropoxianilina en forma de los materiales de partida.

¹H RMN (CDCl₃) δ: 1,34 (6H, d, J = 5,9 Hz), 1,38-1,48 (2H, m), 1,59-1,69 (4H, m), 3,01 (4H, t, J = 5,1 Hz), 4,48-4,60 (1H, m), 6,91 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,55 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,67 (1H, t, J = 7,8 Hz), 7,90 (1H, d, J = 7,8 Hz), 7,98 (1H, s), 8,14 (1H, d, J = 7,8 Hz), 8,17 (1H, s)

20

Ejemplo 92:

N-(4-acetilfenil)-3-(piperidin-1-ilsulfonil)benzamida:

25 Se añadieron 1-(4-aminofenil)etanona (151 mg), hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio (565 mg) y N,N-diisopropiletilamina (0,39 ml) en ese orden a una solución en DMF (4,0 ml) de ácido 3-(piperidin-1-ilsulfonil)benzoico (200 mg), y se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Al líquido de reacción se le añadió acetato de etilo, se lavó tres veces con agua y se secó con sulfato sódico. El agente de secado se retiró a través de filtración, y el disolvente se retiró por evaporación a presión reducida. El residuo se purificó a través de cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo/hexano = del 0 % al 80 %, gradiente) para dar el compuesto del título (117 mg, 41 %) en forma de un cristal de color blanco.

30

¹H RMN (CDCl₃) δ: 1,38-1,47 (2H, m), 1,58-1,67 (4H, m), 2,61 (3H, s), 2,97-3,04 (4H, m), 7,68 (1H, t, J = 7,8 Hz), 7,83 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,89-7,93 (1H, m), 8,00 (2H, d, J = 8,8 Hz), 8,15-8,19 (1H, m), 8,20-8,23 (1H, m), 8,43 (1H, s)

35

Ejemplo 93:

N-[4-(1-hidroxietil)fenil]-3-(piperidin-1-ilsulfonil)benzamida:

40 Se añadió borohidruro sódico (8,8 mg) a una solución en etanol (2,0 ml) del compuesto (30,0 mg) obtenido en el Ejemplo 92, y se agitó durante una noche a temperatura ambiente. Al líquido de reacción se le añadió una solución acuosa saturada de cloruro de amonio, se extrajo tres veces con acetato de etilo y se secó con sulfato sódico. El agente de secado se retiró a través de filtración, y el disolvente se retiró por evaporación a presión reducida. El residuo se purificó a través de cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo/hexano = del 0 % al 80 %, gradiente) para dar el compuesto del título (29,7 mg, 98 %) en forma de un sólido de color blanco.

45

¹H RMN (CDCl₃) δ: 1,40-1,47 (2H, m), 1,51 (3H, d, J = 6,7 Hz), 1,57-1,75 (4H, m), 2,98-3,06 (4H, m), 4,89-4,97 (1H, m), 7,40 (2H, d, J = 8,2 Hz), 7,60-7,74 (3H, m), 7,91 (1H, d, J = 8,2 Hz), 8,05 (1H, s), 8,15 (1H, d, J = 7,8 Hz), 8,18 (1H, s)

50

Ejemplo 94:

N-[4-(1-hidroximetiletil)fenil]-3-(piperidin-1-ilsulfonil)benzamida:

55 Con refrigeración con hielo, se añadió gota a gota metil litio (0,66 ml, solución 0,98 M de éter dietílico) a una solución en éter dietílico (1,0 ml) del compuesto (50,0 mg) obtenido en el Ejemplo 92, y se agitó durante 1 hora con refrigeración con hielo. Después de calentó hasta la temperatura ambiente, al líquido de reacción se le añadió agua, y después se extrajo tres veces con acetato de etilo. Se secó con sulfato sódico, después el agente de secado se retiró a través de filtración, y el disolvente se retiró por evaporación a presión reducida. El residuo se purificó a través de cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo/hexano = del 0 % al 80 %, gradiente) para dar el compuesto del título (51,1 mg, 99 %) en forma de un sólido de color blanco.

60

¹H RMN (CDCl₃) δ: 1,40-1,47 (2H, m), 1,59 (6H, s), 1,59-1,67 (4H, m), 2,98-3,04 (4H, m), 7,49-7,52 (2H, m), 7,60-7,69 (3H, m), 7,90 (1H, d, J = 7,6 Hz), 8,14-8,19 (3H, m)

Ejemplo 95:

N-[5-(difluorometoxi)piridin-2-il]-3-(piperidin-1-ilsulfonil)benzamida:

5 El compuesto del título se produjo de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 92 pero usando ácido 3-(piperidin-1-ilsulfonil)benzoico y 5-(difluorometoxi)piridin-2-amina en forma de los materiales de partida.

¹H RMN (CDCl₃) δ: 1,37-1,47 (2H, m), 1,57-1,68 (4H, m), 2,97-3,03 (4H, m), 7,48 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,65-7,72 (1H, m), 7,69 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,88-7,93 (1H, m), 8,12-8,20 (3H, m)

10 Ejemplo 96:

N-(2,6-dimetoxipiridin-3-il)-3-(piperidin-1-ilsulfonil)benzamida:

15 El compuesto del título se produjo de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 92 pero usando ácido 3-(piperidin-1-ilsulfonil)benzoico y 2,6-dimetoxipiridin-3-amina en forma de los materiales de partida.

¹H RMN (CDCl₃) δ: 1,39-1,48 (2H, m), 1,59-1,70 (4H, m), 3,04 (4H, t, J = 5,6 Hz), 3,92 (3H, s), 4,04 (3H, s), 6,38 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,68 (1H, t, J = 7,8 Hz), 7,90-7,96 (1H, m), 8,06-8,14 (2H, m), 8,19-8,23 (1H, m), 8,59 (1H, d, J = 8,8 Hz)

20 Ejemplo 97:

N-(2-metoxipiridin-3-il)-3-(piperidin-1-ilsulfonil)benzamida:

25 El compuesto del título se produjo de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 92 pero usando ácido 3-(piperidin-1-ilsulfonil)benzoico y 2-metoxipiridin-3-amina en forma de los materiales de partida.

¹H RMN (CDCl₃) δ: 1,40-1,49 (2H, m), 1,62-1,71 (4H, m), 3,04 (4H, t, J = 5,6 Hz), 4,08 (3H, s), 6,98 (1H, dd, J = 7,8, 4,9 Hz), 7,70 (1H, t, J = 7,8 Hz), 7,91-7,98 (2H, m), 8,07-8,13 (1H, m), 8,22-8,25 (1H, m), 8,39 (1H, s), 8,72 (1H, dd, J = 7,8, 1,5 Hz)

30 Ejemplo 98:

N-(3-hidroxipiridin-2-il)-3-(piperidin-1-ilsulfonil)benzamida:

35 El compuesto del título se produjo de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 92 pero usando ácido 3-(piperidin-1-ilsulfonil)benzoico y 2-aminopiridin-3-ol en forma de los materiales de partida.

¹H RMN (CDCl₃) δ: 1,37-1,47 (2H, m), 1,58-1,69 (4H, m), 2,99 (4H, t, J = 5,4 Hz), 7,17 (1H, dd, J = 8,0, 4,6 Hz), 7,44 (1H, dd, J = 8,3, 1,5 Hz), 7,70 (1H, t, J = 7,8 Hz), 7,83-7,88 (1H, m), 7,95-8,00 (1H, m), 8,21-8,26 (1H, m), 8,34-8,39 (1H, m)

40 Ejemplo 99:

N-(3-metoxipiridin-2-il)-3-(piperidin-1-ilsulfonil)benzamida:

45 El compuesto del título se produjo de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 92 pero usando ácido 3-(piperidin-1-ilsulfonil)benzoico y 3-metoxipiridin-2-amina en forma de los materiales de partida.

¹H RMN (CDCl₃) δ: 1,38-1,48 (2H, m), 1,59-1,69 (4H, m), 3,01 (4H, t, J = 5,4 Hz), 3,93 (3H, s), 7,12 (1H, dd, J = 8,3, 4,9 Hz), 7,21-7,26 (1H, m), 7,67 (1H, t, J = 7,8 Hz), 7,90-7,95 (1H, m), 8,08-8,13 (1H, m), 8,15-8,19 (1H, m), 8,21-8,25 (1H, m)

50 Ejemplo 100:

N-(6-isopropoxipiridin-3-il)-3-(piperidin-1-ilsulfonil)benzamida:

55 El compuesto del título se produjo de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 92 pero usando ácido 3-(piperidin-1-ilsulfonil)benzoico y 6-isopropoxipiridin-3-amina en forma de los materiales de partida.

¹H RMN (CDCl₃) δ: 1,35 (6H, d, J = 6,3 Hz), 1,39-1,47 (2H, m), 1,58-1,69 (4H, m), 3,02 (4H, t, J = 5,4 Hz), 5,22-5,33 (1H, m), 6,73 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,68 (1H, t, J = 7,8 Hz), 7,88-7,94 (1H, m), 7,95-8,04 (1H, m), 8,16 (1H, d, J = 7,8 Hz), 8,20 (1H, s), 8,30-8,35 (1H, m).

60 Ejemplo 101:

N-(6-fenoxipiridin-3-il)-3-(piperidin-1-ilsulfonil)benzamida:

65 El compuesto del título se produjo de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 92 pero usando ácido 3-(piperidin-1-ilsulfonil)benzoico y 6-fenoxipiridin-3-amina en forma de los materiales de partida.

¹H RMN (CDCl₃) δ: 1,35-1,45 (2H, m), 1,54-1,64 (4H, m), 2,98 (4H, t, J = 5,4 Hz), 6,93 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,09-7,14 (2H, m), 7,16-7,22 (1H, m), 7,35-7,42 (2H, m), 7,66 (1H, t, J = 7,8 Hz), 7,85-7,90 (1H, m), 8,13-8,24 (3H, m), 8,39 (1H, d, J = 2,4 Hz), 8,54 (1H, s)

5 Ejemplo 102:

N-(6-metoxipiridin-3-il)-3-(piperidin-1-ilsulfonil)benzamida:

10 El compuesto del título se produjo de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 92 pero usando ácido 3-(piperidin-1-ilsulfonil)benzoico y 6-metoxipiridin-3-amina en forma de los materiales de partida.

¹H RMN (CDCl₃) δ: 1,36-1,46 (2H, m), 1,56-1,65 (4H, m), 2,98 (4H, t, J = 5,4 Hz), 3,94 (3H, s), 6,78 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,66 (1H, t, J = 7,8 Hz), 7,86-7,90 (1H, m), 8,03 (1H, dd, J = 8,8, 2,9 Hz), 8,17 (1H, d, J = 7,8 Hz), 8,23 (1H, s), 8,39 (1H, d, J = 2,9 Hz), 8,44 (1H, s)

15 Ejemplo 103:

N-(3-metilpiridin-2-il)-3-(piperidin-1-ilsulfonil)benzamida:

20 El compuesto del título se produjo de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 92 pero usando ácido 3-(piperidin-1-ilsulfonil)benzoico y 3-metilpiridin-2-amina en forma de los materiales de partida.

¹H RMN (CDCl₃) δ: 1,37-1,47 (2H, m), 1,57-1,67 (4H, m), 2,35 (3H, s), 2,95 (4H, t, J = 5,6 Hz), 7,11-7,21 (1H, m), 7,61-7,68 (2H, m), 7,91 (1H, dt, J = 7,8, 1,5 Hz), 8,14-8,31 (2H, m), 8,34 (1H, s), 9,36 (1H, s)

25 Ejemplo 104:

N-(3-metoxipiridin-2-il)-3-(pirrolidin-1-ilsulfonil)benzamida:

30 El compuesto del título se produjo de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 92 pero usando ácido 3-(pirrolidin-1-ilsulfonil)benzoico y 3-metilpiridin-2-amina en forma de los materiales de partida.

¹H RMN (CDCl₃) δ: 1,75-1,82 (4H, m), 3,24-3,31 (4H, m), 3,94 (3H, s), 7,13 (1H, dd, J = 8,3, 4,9 Hz), 7,25 (1H, dd, J = 8,3, 1,0 Hz), 7,68 (1H, t, J = 7,8 Hz), 8,02 (1H, d, J = 7,8 Hz), 8,12 (1H, dd, J = 4,9, 1,0 Hz), 8,18 (1H, d, J = 7,8 Hz), 8,30 (1H, s)

35 Ejemplo 105:

N-(3-ciclopropil-1H-pirazol-5-il)-3-(piperidin-1-ilsulfonil)benzamida:

40 El compuesto del título se produjo de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 92 pero usando ácido 3-(piperidin-1-ilsulfonil)benzoico y 5-ciclopropil-1H-pirazol-3-amina en forma de los materiales de partida.

¹H RMN (CDCl₃) δ: 0,72-0,80 (2H, m), 0,94-1,03 (2H, m), 1,38-1,49 (2H, m), 1,60-1,71 (4H, m), 1,83-1,94 (1H, m), 3,03 (4H, t, J = 5,6 Hz), 6,43 (1H, s), 7,66 (1H, t, J = 7,8 Hz), 7,90 (1H, d, J = 7,8 Hz), 8,15 (1H, d, J = 7,8 Hz), 8,24 (1H, s)

45 Ejemplo 106:

N-(5-bromo-3-metoxipiridin-2-il)-3-(piperidin-1-ilsulfonil)benzamida:

50 El compuesto del título se produjo de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 92 pero usando ácido 3-(piperidin-1-ilsulfonil)benzoico y 5-bromo-3-metoxipiridin-2-amina en forma de los materiales de partida.

¹H RMN (CDCl₃) δ: 1,39-1,49 (2H, m), 1,59-1,74 (4H, m), 3,01 (4H, t, J = 5,4 Hz), 3,94 (3H, s), 7,36 (1H, d, J = 2,0 Hz), 7,69 (1H, t, J = 7,8 Hz), 7,94 (1H, d, J = 7,8 Hz), 8,12-8,23 (3H, m), 8,43 (1H, s)

Ejemplo 107:

55 N-(3-metoxi-5-vinilpiridin-2-il)-3-(piperidin-1-ilsulfonil)benzamida:

60 A temperatura ambiente, se añadieron [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II) (9,7 mg), viniltrifluoroborato potásico (10,6 mg) y trietilamina (0,010 ml) en ese orden a una solución en n-propanol (1,0 ml) del compuesto (30,0 mg) obtenido en el Ejemplo 106, y se agitó a 80 °C durante 10 horas. Después de dejar enfriar, al líquido de reacción se le añadió acetato de etilo, después se lavó tres veces con agua y se secó con sulfato sódico. El agente de secado se retiró a través de filtración, y el disolvente se retiró por evaporación a presión reducida. El residuo se purificó a través de cromatografía en columna sobre gel de sílice (columna NH Biotage, acetato de etilo/hexano = del 0 % al 80 %, gradiente) para dar el compuesto del título (11,0 mg, 42 %) en forma de una sustancia oleosa incolora.

¹H RMN (CDCl₃) δ: 1,38-1,48 (2H, m), 1,59-1,69 (4H, m), 3,01 (4H, t, J = 5,1 Hz), 3,96 (3H, s), 5,37 (1H, d, J = 10,7 Hz), 5,78 (1H, d, J = 17,6 Hz), 6,72 (1H, dd, J = 17,6, 10,7 Hz), 7,28 (1H, s), 7,68 (1H, t, J = 7,8 Hz), 7,93 (1H, d, J =

7,8 Hz), 8,09 (1H, s), 8,17 (1H, d, J = 7,8 Hz), 8,22 (1H, s)

Ejemplo 108:

5 N-(5-etil-3-metoxipiridin-2-il)-3-(piperidin-1-ilsulfonil)benzamida:

Se añadió paladio al 10 %-carbono (3,0 mg) como un catalizador a una solución en etanol (2,0 ml) del compuesto (9,0 mg) obtenido en el Ejemplo 107, y se agitó durante una noche en una atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente. El catalizador se retiró a través de filtración, el disolvente se retiró por evaporación a presión reducida, y el residuo resultante se purificó a través de cromatografía en columna sobre gel de sílice (metanol/cloroformo = del 0 % al 20 %, gradiente) para dar el compuesto del título (8,5 mg, 94 %) en forma de una sustancia oleosa incolora.

10 ^1H RMN (CDCl_3) δ : 1,28 (3H, t, J = 7,6 Hz), 1,39-1,47 (2H, m), 1,61-1,69 (4H, m), 2,68 (2H, c, J = 7,6 Hz), 3,01 (4H, t, J = 5,4 Hz), 3,92 (3H, s), 7,09 (1H, d, J = 1,5 Hz), 7,67 (1H, t, J = 7,8 Hz), 7,93 (1H, d, J = 7,8 Hz), 7,96 (1H, d, J = 1,5 Hz), 8,18 (1H, d, J = 7,8 Hz), 8,22 (1H, s)

15 Ejemplo 109:

N-(3-metoxi-5-fenilpiridin-2-il)-3-(pirrolidin-1-ilsulfonil)benzamida:

20 (Etapa 1) Producción de N-(5-bromo-3-metoxipiridin-2-il)-3-(pirrolidin-1-ilsulfonil)benzamida:

La sustancia de interés se produjo de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 92 pero usando ácido 3-(pirrolidin-1-ilsulfonil)benzoico y 5-bromo-3-metoxipiridin-2-amina en forma de los materiales de partida.

25 (Etapa 2) Producción de N-(3-metoxi-5-fenilpiridin-2-il)-3-(pirrolidin-1-ilsulfonil)benzamida:

A temperatura ambiente, se añadieron tetraquitrifenilfosfina paladio (13,1 mg), ácido fenilborónico (18,0 mg) y una solución acuosa 2 M de carbonato sódico (0,2 ml) en ese orden a una solución en etilenglicol dimetil éter (1,0 ml) del compuesto (50 mg) obtenido en la etapa 1, y con irradiación con microondas, se agitó a 180 °C durante 20 minutos. El líquido de reacción se diluyó con acetato de etilo y se lavó con una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico. La capa orgánica se secó con sulfato sódico, después se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó a través de HPLC de fase inversa (TFA al 0,1 % acetonitrilo/ H_2O = del 10 % al 90 %, gradiente), y se purificó adicionalmente a través de cromatografía preparativa de capa fina (NH gel de sílice, metanol/cloroformo = 10 %) para dar el compuesto del título (14,0 mg, 28 %) en forma de un sólido de color blanco.

30 ^1H RMN (CDCl_3) δ : 1,75-1,82 (4H, m), 3,25-3,32 (4H, m), 4,00 (3H, s), 7,38-7,44 (2H, m), 7,46-7,52 (2H, m), 7,56-7,61 (2H, m), 7,69 (1H, t, J = 7,8 Hz), 8,02 (1H, dt, J = 8,0, 1,5 Hz), 8,20 (1H, dt, J = 7,8, 1,5 Hz), 8,33 (1H, t, J = 1,5 Hz), 8,35 (1H, d, J = 2,0 Hz)

40 Ejemplo 110:

N-(3-metoxi-5-fenoxipiridin-2-il)-3-(pirrolidin-1-ilsulfonil)benzamida:

Se añadieron fenol (21,4 mg), carbonato de cesio (74,0 mg), cloruro de cobre (I) (11,2 mg) y 2,2,6,6-tetrametilheptano-3,5-diona (2,1 mg) a una solución en N-metilpirrolidina (1,0 ml) del compuesto (50,0 mg) obtenido en el Ejemplo 109 (Etapa 1), y con irradiación con microondas, se agitó a 180 °C durante 20 minutos. El líquido de reacción se diluyó con acetato de etilo, y se lavó con agua. La capa orgánica se secó con sulfato sódico, después se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó a través de HPLC de fase inversa (TFA al 0,1 % acetonitrilo/ H_2O = del 10 % al 90 %, gradiente), y se purificó adicionalmente a través de cromatografía preparativa de capa fina (NH gel de sílice, metanol/cloroformo = 10 %) para dar el compuesto del título (4,0 mg, 8 %) en forma de una sustancia oleosa incolora.

45 ^1H RMN (CDCl_3) δ : 1,70-1,83 (4H, m), 3,27-3,33 (4H, m), 3,88 (3H, s), 7,00-7,06 (3H, m), 7,16-7,19 (1H, m), 7,37-7,41 (2H, m), 7,69 (1H, t, J = 7,4 Hz), 7,87 (1H, s), 8,02 (1H, d, J = 7,4 Hz), 8,17 (1H, d, J = 7,4 Hz), 8,30 (1H, s), 8,45 (1H, s a)

55 Ejemplo 111:

N-[3-metoxi-5-(feniltio)piridin-2-il]-3-(pirrolidin-1-ilsulfonil)benzamida:

El compuesto del título se produjo de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo de Referencia 8 (etapa 1) pero usando el compuesto obtenido en el Ejemplo 109 (etapa 1) y bencenotiol en forma de los materiales de partida.

60 ^1H RMN (CDCl_3) δ : 1,70-1,83 (4H, m), 3,20-3,33 (4H, m), 3,87 (3H, s), 7,18-7,37 (6H, m), 7,69 (1H, t, J = 7,8 Hz), 8,02 (1H, d, J = 7,8 Hz), 8,10 (1H, d, J = 2,0 Hz), 8,17 (1H, d, J = 7,8 Hz), 8,29 (1H, s), 8,55 (1H, s a)

Ejemplo 112:

N-[3-metoxi-5-(fenilsulfonil)piridin-2-il]-3-(pirrolidin-1-ilsulfonil)benzamida:

5 Se añadió ácido m-cloroperbenzoico (28,0 mg) a una solución en cloroformo (1,0 ml) del compuesto (51,0 mg) obtenido en el Ejemplo 111, y se agitó durante una noche a temperatura ambiente. El disolvente de reacción se concentró a presión reducida, y el residuo se purificó a través de cromatografía preparativa de capa fina (NH gel de sílice, acetato de etilo 100 %) para dar el compuesto del título (14,0 mg, 28 %) en forma de un sólido de color blanco.
 10 ¹H RMN (CDCl₃) δ: 1,74-1,84 (4H, m), 3,21-3,32 (4H, m), 4,02 (3H, s), 7,51-8,00 (7H, m), 8,02-8,07 (1H, m), 8,14 (1H, d, J = 7,8 Hz), 8,26 (1H, d, J = 1,5 Hz), 8,62 (1H, d, J = 2,0 Hz), 8,67 (1H, s)

Ejemplo 113:

N-(3-etoxipiridin-2-il)-3-(pirrolidin-1-ilsulfonil)benzamida:

15 El compuesto del título se produjo de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 92 pero usando ácido 3-(pirrolidin-1-ilsulfonil)benzoico y 3-etoxipiridin-2-amina en forma de los materiales de partida.
¹H RMN (CDCl₃) δ: 1,49 (3H, t, J = 7,0 Hz), 1,75-1,83 (4H, m), 3,25-3,31 (4H, m), 4,17 (2H, c, J = 7,0 Hz), 7,10 (1H, dd, J = 7,8, 4,9 Hz), 7,22 (1H, dd, J = 8,3, 1,5 Hz), 7,69 (1H, t, J = 7,8 Hz), 8,02 (1H, dt, J = 7,8, 1,5 Hz), 8,10 (1H, dd, J = 4,9, 1,5 Hz), 8,18 (1H, dt, J = 7,8, 1,5 Hz), 8,30 (1H, t, J = 1,5 Hz)

Ejemplo 114:

N-(4-ciano-1H-imidazol-5-il)-3-(piperidin-1-ilsulfonil)benzamida:

25 El compuesto del título se produjo de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 92 pero usando ácido 3-(piperidin-1-ilsulfonil)benzoico y 5-amino-1H-imidazol-4-carbonitrilo en forma de los materiales de partida.
¹H RMN (CDCl₃) δ: 1,38-1,47 (2H, m), 1,59-1,68 (4H, m), 3,03 (4H, t, J = 5,4 Hz), 7,61 (1H, s), 7,70 (1H, t, J = 7,8 Hz), 7,95 (1H, d, J = 7,8 Hz), 8,23 (1H, d, J = 7,8 Hz), 8,37 (1H, s), 10,42 (1H, s)

Ejemplo 115:

N-(3-ciclopropil-1H-pirazol-5-il)-3-(pirrolidin-1-ilsulfonil)benzamida:

35 El compuesto del título se produjo de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 92 pero usando ácido 3-(pirrolidin-1-ilsulfonil)benzoico y 5-ciclopropil-1H-pirazol-3-amina en forma de los materiales de partida.
¹H RMN (CDCl₃) δ: 0,72-0,80 (2H, m), 0,94-1,03 (2H, m), 1,74-1,84 (4H, m), 1,85-1,95 (1H, m), 3,20-3,34 (4H, m), 6,41 (1H, s), 7,64 (1H, t, J = 7,8 Hz), 7,97 (1H, d, J = 7,8 Hz), 8,12 (1H, d, J = 7,8 Hz), 8,30 (1H, s), 11,36 (1H, s)

Ejemplo 116:

N-(3-isopropoxi-1-H-pirazol-5-il)-3-(piridin-2-ilsulfonil)benzamida:

(Etapa 1) Producción de N-(5-isopropoxi-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1H-pirazol-3-il)-3-(piridin-2-ilsulfonil)benzamida:

45 Se añadieron dicloruro de oxalilo (0,88 ml) y DMF (0,20 ml) en ese orden a una solución en cloroformo (50 ml) del compuesto (2,43 g) obtenido en el Ejemplo de Referencia 8, y se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. El disolvente de reacción se retiró por evaporación a presión reducida, y el residuo se disolvió en cloroformo (50 ml). Al mismo se le añadieron trietilamina (4,68 ml) y 5-isopropoxi-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1H-pirazol-3-amina (2,28 g) obtenida en el Ejemplo de Referencia 9 en ese orden, y se agitaron a temperatura ambiente durante 10 minutos. Al líquido de reacción se le añadió una solución acuosa saturada de cloruro de amonio, después se extrajo con cloroformo y se secó con sulfato sódico. El agente de secado se retiró a través de filtración, y el disolvente se retiró por evaporación a presión reducida. El residuo se purificó a través de cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo/hexano = del 0 % al 60 %, gradiente) para dar el compuesto del título (3,38 g, 78 %) en forma de una sustancia oleosa de color amarillo pálido.

(Etapa 2) Producción de N-(3-isopropoxi-1H-pirazol-5-il)-3-(piridin-2-ilsulfonil)benzamida:

60 El compuesto (3,38 g) obtenido en la etapa 1 se disolvió en un disolvente mixto de ácido trifluoroacético (27 ml)/agua destilada (3,0 ml), y se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. Al líquido de reacción se le añadió una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico, después se extrajo con acetato de etilo y se secó con sulfato sódico. El agente de secado se retiró a través de filtración, y el disolvente se retiró por evaporación a presión reducida. El residuo se purificó a través de cromatografía en columna sobre gel de sílice (metanol/cloroformo = del 0 % al 20 %, gradiente), y el compuesto resultante se purificó adicionalmente a través de recristalización (heptano/etanol) para dar el compuesto del título (1,42 g, 56 %) en forma de un cristal de color blanco.

^1H RMN (CDCl_3) δ : 1,36 (6H, d, $J = 6,3$ Hz), 4,54-4,66 (1H, m), 5,94 (1H, s), 7,48-7,52 (1H, m), 7,67 (1H, t, $J = 7,8$ Hz), 7,97 (1H, td, $J = 7,8, 1,5$ Hz), 8,18-8,27 (3H, m), 8,56-8,60 (1H, m), 8,66-8,69 (1H, m), 9,91 (1H, s)

Ejemplo 117:

5

N-(3-etoxi-1H-pirazol-5-il)-3-(piridin-2-ilsulfonil)benzamida:

El compuesto del título se produjo de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 116 (etapa 1) pero usando 5-etoxi-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1H-pirazol-3-amina, que se había producido de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo de Referencia 9 (etapa 1) usando etanol y 3-amino-5-hidroxipirazoleamina en forma de los materiales de partida, y el compuesto obtenido en el Ejemplo de Referencia 8 en forma de los materiales de partida.

10

^1H RMN (CDCl_3) δ : 1,40 (3H, t, $J = 7,2$ Hz), 4,19 (2H, c, $J = 7,2$ Hz), 5,87 (1H, s), 7,48-7,54 (1H, m), 7,69 (1H, t, $J = 7,8$ Hz), 7,98 (1H, td, $J = 7,8, 1,6$ Hz), 8,18-8,28 (3H, m), 8,53-8,57 (1H, m), 8,65-8,70 (1H, m), 9,54 (1H, s)

15 Ejemplo 118:

N-(3-propoxi-1H-pirazol-5-il)-3-(piridin-2-ilsulfonil)benzamida:

El compuesto del título se produjo de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 116 (etapa 1) pero usando 5-propoxi-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1H-pirazol-3-amina, que se había producido de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo de Referencia 9 (etapa 1) usando 1-propanol y 3-amino-5-hidroxipirazoleamina en forma de los materiales de partida, y el compuesto obtenido en el Ejemplo de Referencia 8 en forma de los materiales de partida.

20

^1H RMN (CDCl_3) δ : 0,99 (3H, t, $J = 7,6$ Hz), 1,72-1,82 (2H, m), 4,06 (2H, t, $J = 6,6$ Hz), 5,93 (1H, s), 7,46-7,54 (1H, m), 7,66 (1H, t, $J = 7,8$ Hz), 7,97 (1H, td, $J = 7,8, 2,0$ Hz), 8,16-8,27 (3H, m), 8,58 (1H, s), 8,64-8,70 (1H, m), 10,10 (1H, s).

25

Ejemplo 119:

N-(3-butoxi-1H-pirazol-5-il)-3-(piridin-2-ilsulfonil)benzamida:

30

El compuesto del título se produjo de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 116 (etapa 1) pero usando 5-butoxi-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1H-pirazol-3-amina, que se había producido de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo de Referencia 9 (etapa 1) usando 1-butanol y 3-amino-5-hidroxipirazoleamina en forma de los materiales de partida, y el compuesto obtenido en el Ejemplo de Referencia 8 en forma de los materiales de partida.

35

^1H RMN ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 0,91 (3H, t, $J = 7,3$ Hz), 1,32-1,47 (2H, m), 1,59-1,71 (2H, m), 4,04 (2H, t, $J = 6,6$ Hz), 5,50-6,11 (1H, m), 7,70 (1H, ddd, $J = 7,7, 4,8, 1,1$ Hz), 7,80 (1H, s a), 8,12-8,20 (2H, m), 8,24-8,31 (2H, m), 8,51 (1H, s), 8,69-8,72 (1H, m)

40 Ejemplo 120:

40

N-(3-metoxipiridin-2-il)-3-(piridin-2-ilsulfonil)benzamida:

El compuesto del título se produjo de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 92 pero usando el compuesto obtenido en el Ejemplo de Referencia 8 y 3-metoxipiridin-2-amina en forma de los materiales de partida.

45

^1H RMN (CDCl_3) δ : 3,93 (3H, s), 7,12 (1H, dd, $J = 8,3, 4,9$ Hz), 7,23 (1H, dd, $J = 8,3, 1,5$ Hz), 7,47-7,51 (1H, m), 7,69 (1H, t, $J = 7,8$ Hz), 7,96 (1H, td, $J = 7,8, 2,0$ Hz), 8,10 (1H, d, $J = 4,4$ Hz), 8,19-8,28 (3H, m), 8,49-8,58 (2H, m), 8,66-8,70 (1H, m)

50 Ejemplo 121:

50

N-(4-isopropilfenil)-3-(piridin-2-ilsulfonil)benzamida:

El compuesto del título se produjo de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 92 pero usando el compuesto obtenido en el Ejemplo de Referencia 8 y 4-isopropilanilina en forma de los materiales de partida.

55

^1H RMN (CDCl_3) δ : 1,24 (6H, d, $J = 6,8$ Hz), 2,83-2,95 (1H, m), 7,21 (2H, d, $J = 8,8$ Hz), 7,45-7,49 (1H, m), 7,56 (2H, d, $J = 8,8$ Hz), 7,63 (1H, t, $J = 7,8$ Hz), 7,93 (1H, td, $J = 7,8, 1,8$ Hz), 8,15-8,21 (3H, m), 8,32 (1H, s), 8,49-8,53 (1H, m), 8,62-8,67 (1H, m)

60 Ejemplo 122:

60

N-(5-isopropoxipiridin-2-il)-3-(piridin-2-ilsulfonil)benzamida:

El compuesto del título se produjo de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 92 pero usando el compuesto obtenido en el Ejemplo de Referencia 8 y 5-isopropoxipiridin-2-amina en forma de los materiales de partida.

65

^1H RMN (CDCl_3) δ : 1,36 (6H, d, $J = 5,9$ Hz), 4,48-4,61 (1H, m), 7,30 (1H, dd, $J = 9,3, 2,9$ Hz), 7,46-7,52 (1H, m), 7,70

(1H, t, J = 7,8 Hz), 7,93-8,00 (2H, m), 8,21 (1H, d, J = 7,8 Hz), 8,23-8,31 (3H, m), 8,53-8,56 (1H, m), 8,60 (1H, s), 8,66-8,70 (1H, m)

Ejemplo 123:

5

N-[2-fluoro-4-(2-metoxi-1-metiletoxi)fenil]-3-(piridin-2-ilsulfonil)benzamida:

A temperatura ambiente, se añadieron trietilamina (0,045 ml) y cloruro de metanosulfonilo (0,025 ml) en ese orden a una solución en acetato de etilo (1 ml) de 1-metoxipropan-2-ol (29,0 mg). Después de agitarse a temperatura ambiente durante 15 minutos, el sólido precipitado se recogió a través de filtración. El filtrado se concentró, el residuo resultante se disolvió en DMF (1,0 ml), y al mismo se le añadieron el compuesto (80,0 mg) obtenido en el Ejemplo de Referencia 11 y carbonato potásico (89,0 mg) en ese orden. El líquido de reacción se agitó durante una noche a 60 °C, y al líquido de reacción se le añadió agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó con sulfato sódico, el agente de secado se retiró a través de filtración, y el disolvente se retiró por evaporación a presión reducida. El residuo se purificó a través de cromatografía preparativa de capa fina (NH gel de sílice, acetato de etilo/hexano = 20 %) para dar el compuesto del título (37,0 mg, 39 %) en forma de una sustancia oleosa de color rojo pálido.

¹H RMN (CDCl₃) δ: 1,31 (3H, d, J = 6,3 Hz), 3,41 (3H, s), 3,49 (1H, dd, J = 10,2, 4,4 Hz), 3,58 (1H, dd, J = 10,2, 6,3 Hz), 4,46-4,55 (1H, m), 6,72-6,79 (2H, m), 7,46-7,52 (1H, m), 7,68 (1H, t, J = 7,8 Hz), 7,92-8,01 (2H, m), 8,07 (1H, t, J = 8,8 Hz), 8,16 (1H, d, J = 7,8 Hz), 8,21-8,28 (2H, m), 8,49-8,54 (1H, m), 8,65-8,70 (1H, m)

Ejemplo 124:

25

N-[2-fluoro-4-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]fenil]-3-(piridin-2-ilsulfonil)benzamida:

El compuesto del título se produjo de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 123 pero usando el compuesto obtenido en el Ejemplo de Referencia 11 y 1,3-difluoropropan-2-ol en forma de los materiales de partida.

¹H RMN (CDCl₃) δ: 4,57-4,78 (5H, m), 6,79-6,87 (2H, m), 7,47-7,53 (1H, m), 7,69 (1H, t, J = 7,8 Hz), 7,96 (1H, td, J = 7,8, 2,0 Hz), 8,03 (1H, s), 8,12-8,20 (2H, m), 8,22-8,29 (2H, m), 8,51-8,55 (1H, m), 8,65-8,70 (1H, m)

30

Ejemplo 125:

N-[4-(ciclopentiloxi)-2-fluorofenil]-3-(piridin-2-ilsulfonil)benzamida:

A temperatura ambiente, se añadieron bromociclopentano (40,0 mg) y carbonato potásico (55,7 mg) en ese orden a una solución en DMF (1,0 ml) del compuesto (50,0 mg) obtenido en el Ejemplo 11, y se agitó a 60 °C durante 5 horas. El líquido de reacción se diluyó con acetato de etilo y se lavó con bicarbonato sódico acuoso saturado. La capa orgánica se secó con sulfato sódico, después el agente de secado se retiró a través de filtración, y el disolvente se retiró por evaporación a presión reducida. El residuo se purificó a través de cromatografía preparativa de capa fina (metanol/cloroformo = 1 %) para dar el compuesto del título (37,5 mg, 63 %) en forma de una sustancia oleosa de color rojo pálido.

¹H RMN (CDCl₃) δ: 1,58-1,69 (2H, m), 1,74-1,96 (6H, m), 4,68-4,77 (1H, m), 6,65-6,72 (2H, m), 7,47-7,52 (1H, m), 7,68 (1H, t, J = 7,8 Hz), 7,92-7,99 (2H, m), 8,06 (1H, t, J = 8,8 Hz), 8,16 (1H, d, J = 7,8 Hz), 8,22-8,28 (2H, m), 8,51 (1H, s), 8,68 (1H, d, J = 4,9 Hz)

45

Ejemplo 126:

N-(2-fluoro-4-isopropoxifenil)-3-(piridin-2-ilsulfonil)benzamida:

El compuesto del título se produjo de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 125 pero usando el compuesto obtenido en el Ejemplo de Referencia 11 y 2-bromopropano en forma de los materiales de partida.

¹H RMN (CDCl₃) δ: 1,34 (6H, d, J = 6,3 Hz), 4,45-4,57 (1H, m), 6,68-6,74 (2H, m), 7,47-7,52 (1H, m), 7,70 (1H, t, J = 7,8 Hz), 7,91 (1H, s), 7,96 (1H, td, J = 7,8, 2,0 Hz), 8,10 (1H, t, J = 9,0 Hz), 8,16 (1H, d, J = 7,8 Hz), 8,23-8,29 (2H, m), 8,51 (1H, s), 8,66-8,70 (1H, m)

55

Ejemplo 127:

N-(2-fluoro-4-isobutoxifenil)-3-(piridin-2-ilsulfonil)benzamida:

El compuesto del título se produjo de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 125 pero usando el compuesto obtenido en el Ejemplo de Referencia 11 y 1-bromo-2-metilpropano en forma de los materiales de partida.

¹H RMN (CDCl₃) δ: 1,03 (6H, d, J = 6,8 Hz), 2,04-2,15 (1H, m), 3,71 (2H, d, J = 6,8 Hz), 6,68-6,75 (2H, m), 7,46-7,52 (1H, m), 7,68 (1H, t, J = 7,8 Hz), 7,92-8,01 (2H, m), 8,07 (1H, t, J = 8,8 Hz), 8,16 (1H, d, J = 7,8 Hz), 8,21-8,27 (2H, m), 8,52 (1H, s), 8,65-8,70 (1H, m)

65

Ejemplo 128:

N-(4-sec-butoxi-2-fluorofenil)-3-(piridin-2-ilsulfonil)benzamida:

5 El compuesto del título se produjo de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 125 pero usando el compuesto obtenido en el Ejemplo de Referencia 11 y 2-clorobutano en forma de los materiales de partida.

¹H RMN (CDCl₃) δ: 0,98 (3H, t, J = 7,3 Hz), 1,30 (3H, d, J = 6,3 Hz), 1,58-1,81 (2H, m), 4,21-4,31 (1H, m), 6,67-6,75 (2H, m), 7,46-7,54 (1H, m), 7,69 (1H, t, J = 7,8 Hz), 7,90 (1H, s), 7,96 (1H, td, J = 7,8, 1,5 Hz), 8,09 (1H, t, J = 9,3 Hz), 8,16 (1H, d, J = 7,8 Hz), 8,23-8,29 (2H, m), 8,49-8,53 (1H, m), 8,66-8,70 (1H, m)

10

Ejemplo 129:

N-(6-bromo-5-isopropoxipiridin-2-il)-3-(piridin-2-ilsulfonil)benzamida:

15 El compuesto del título se produjo de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 125 pero usando el compuesto obtenido en el Ejemplo de Referencia 13 y 2-yodopropano en forma de los materiales de partida.

¹H RMN (CDCl₃) δ: 1,41 (6H, d, J = 5,9 Hz), 4,50-4,60 (1H, m), 7,29 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,47-7,52 (1H, m), 7,71 (1H, t, J = 7,8 Hz), 7,97 (1H, td, J = 7,8, 1,5 Hz), 8,19 (1H, d, J = 7,8 Hz), 8,23-8,33 (3H, m), 8,51-8,55 (1H, m), 8,62 (1H, s), 8,68 (1H, d, J = 4,9 Hz)

20

Ejemplo 130:

N-(4-isopropoxifenil)-3-(piridin-3-ilsulfonil)benzamida:

25 El compuesto del título se produjo de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo de Referencia 8 (etapa 1) y el Ejemplo 112 pero usando el compuesto obtenido en el Ejemplo de Referencia 14 y 3-yodopiridina en forma de los materiales de partida.

¹H RMN (CDCl₃) δ: 1,34 (6H, d, J = 6,1 Hz), 4,49-4,59 (1H, m), 6,91 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,45-7,56 (3H, m), 7,65-7,73 (1H, m), 7,81 (1H, s), 8,09-8,17 (2H, m), 8,24 (1H, d, J = 8,0 Hz), 8,40 (1H, s), 8,82 (1H, dd, J = 4,9, 1,7 Hz), 9,17 (1H, d, J = 2,0 Hz)

30

Ejemplo 131:

N-(4-isopropoxifenil)-3-[(4-metilpiridin-2-il)sulfonil]benzamida:

35 El compuesto del título se produjo de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo de Referencia 8 (etapa 1) y el Ejemplo 112 pero usando el compuesto obtenido en el Ejemplo de Referencia 14 y 2-bromo-4-metilpiridina en forma de los materiales de partida.

¹H RMN (CDCl₃) δ: 1,34 (6H, d, J = 6,1 Hz), 2,49 (3H, s), 4,48-4,59 (1H, m), 6,90 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,27-7,31 (1H, m), 7,53 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,67 (1H, t, J = 7,8 Hz), 7,96-8,04 (1H, m), 8,05 (1H, s), 8,20 (2H, d, J = 7,8 Hz), 8,49 (1H, s), 8,51 (1H, d, J = 4,9 Hz)

40

Ejemplo 132:

45 N-(4-isopropoxifenil)-3-[(6-metilpiridin-2-il)sulfonil]benzamida:

El compuesto del título se produjo de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo de Referencia 8 (etapa 1) y el Ejemplo 112 pero usando el compuesto obtenido en el Ejemplo de Referencia 14 y 2-bromo-6-metilpiridina en forma de los materiales de partida.

¹H RMN (CDCl₃) δ: 1,34 (6H, d, J = 6,1 Hz), 2,57 (3H, s), 4,48-4,59 (1H, m), 6,86-6,95 (2H, m), 7,30-7,36 (1H, m), 7,54 (2H, d, J = 9,0 Hz), 7,67 (1H, t, J = 7,8 Hz), 7,81 (1H, t, J = 7,8 Hz), 7,98 (1H, s), 8,03 (1H, d, J = 7,8 Hz), 8,17-8,24 (2H, m), 8,49 (1H, s)

50

Ejemplo 133:

55

N-(4-metoxifenil)-3-(fenilsulfonil)benzamida:

El compuesto del título se produjo de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 92 pero usando ácido 3-(fenilsulfonil)benzoico y 4-metoxianilina en forma de los materiales de partida.

¹H RMN (CDCl₃) δ: 3,83 (3H, s), 6,93 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,50-7,68 (6H, m), 7,78 (1H, s), 7,94-8,01 (2H, m), 8,07-8,14 (2H, m), 8,38 (1H, s)

60

Ejemplo 134:

N-(2-metoxifenil)-3-(fenilsulfonil)benzamida:

5 El compuesto del título se produjo de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 92 pero usando ácido 3-(fenilsulfonil)benzoico y 2-metoxianilina en forma de los materiales de partida.

¹H RMN (CDCl₃) δ: 3,93 (3H, s), 6,93 (1H, d, J = 8,0 Hz), 7,00-7,03 (1H, m), 7,11 (1H, dt, J = 7,8, 1,4 Hz), 7,51-7,55 (2H, m), 7,63 (1H, d, J = 7,8 Hz), 7,64 (1H, d, J = 7,8 Hz), 7,98 (2H, d, J = 7,2 Hz), 8,06-8,11 (2H, m), 8,43-8,52 (3H, m)

10

Ejemplo 135:

N-(3-metoxipiridin-2-il)-3-(fenilsulfonil)benzamida:

15 El compuesto del título se produjo de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 92 pero usando ácido 3-(fenilsulfonil)benzoico y 3-metoxipiridin-2-amina en forma de los materiales de partida.

¹H RMN (CDCl₃) δ: 3,93 (3H, s), 7,12 (1H, dd, J = 8,3, 4,9 Hz), 7,23 (1H, dd, J = 8,3, 1,5 Hz), 7,50-7,68 (4H, m), 7,94-8,00 (2H, m), 8,07-8,17 (3H, m), 8,41 (1H, s), 8,44 (1H, s)

20 Ejemplo 136:

N-(4-isopropilfenil)-3-(fenilsulfonil)benzamida:

25 El compuesto del título se produjo de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 92 pero usando ácido 3-(fenilsulfonil)benzoico y 4-isopropilanilina en forma de los materiales de partida.

¹H RMN (CDCl₃) δ: 1,25 (6H, d, J = 7,0 Hz), 2,86-2,97 (1H, m), 7,22 (2H, d, J = 8,4 Hz), 7,49-7,63 (6H, m), 7,95 (2H, d, J = 8,4 Hz), 8,06-8,11 (3H, m), 8,40 (1H, s)

30 Ejemplo 137:

3-[(4-fluorofenil)sulfonil]-N-(4-isopropilfenil)benzamida:

El compuesto del título se produjo de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 92 pero usando el compuesto obtenido en el Ejemplo de Referencia 15 y 4-isopropilanilina en forma de los materiales de partida.

35 ¹H RMN (CDCl₃) δ: 1,25 (6H, d, J = 6,8 Hz), 2,84-2,97 (1H, m), 7,15-7,23 (4H, m), 7,55 (2H, d, J = 8,4 Hz), 7,62 (1H, t, J = 7,8 Hz), 7,94-7,98 (2H, m), 8,04 (1H, d, J = 7,8 Hz), 8,09-8,10 (2H, m), 8,39 (1H, s)

Ejemplo 138:

40 N-(5-isopropoxipiridin-2-il)-3-(pirimidin-2-ilsulfonil)benzamida:

El compuesto del título se produjo de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 116 (etapa 1) pero usando el compuesto obtenido en el Ejemplo de Referencia 16 y 5-isopropoxipiridin-2-amina en forma de los materiales de partida.

45 ¹H RMN (CDCl₃) δ: 1,36 (6H, d, J = 5,9 Hz), 4,50-4,60 (1H, m), 7,31 (1H, dd, J = 9,3, 2,9 Hz), 7,50 (1H, t, J = 4,9 Hz), 7,74 (1H, t, J = 7,8 Hz), 7,98 (1H, d, J = 2,9 Hz), 8,24-8,29 (2H, m), 8,30-8,35 (1H, m), 8,59 (1H, s), 8,61-8,64 (1H, m), 8,92 (2H, d, J = 4,9 Hz)

Ejemplo 139:

50 N-(4-isopropoxifenil)-3-(pirimidin-2-ilsulfonil)benzamida:

El compuesto del título se produjo de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 116 (etapa 1) pero usando el compuesto obtenido en el Ejemplo de Referencia 16 y 4-isopropoxianilina en forma de los materiales de partida.

55 ¹H RMN (CDCl₃) δ: 1,34 (6H, d, J = 5,9 Hz), 4,46-4,59 (1H, m), 6,86-6,93 (2H, m), 7,47-7,56 (3H, m), 7,72 (1H, t, J = 7,8 Hz), 7,98 (1H, s), 8,24-8,31 (2H, m), 8,53 (1H, s), 8,89 (2H, t, J = 5,4 Hz)

Ejemplo 140:

60 N-(3-ciclopropil-1H-pirazol-5-il)-3-(pirimidin-2-ilsulfonil)benzamida:

El compuesto del título se produjo de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 116 (etapa 1) pero usando el compuesto obtenido en el Ejemplo de Referencia 16 y 5-ciclopropil-1H-pirazol-3-amina en forma de los materiales de partida.

65 ¹H RMN (CDCl₃) δ: 0,71-0,80 (2H, m), 0,92-1,01 (2H, m), 1,85-1,96 (1H, m), 6,38 (1H, s), 7,52 (1H, t, J = 4,9 Hz),

7,70 (1H, t, J = 7,8 Hz), 8,22 (1H, d, J = 7,8 Hz), 8,27 (1H, d, J = 7,8 Hz), 8,62 (1H, s), 8,91 (2H, d, J = 4,9 Hz), 11,12 (1H, s).

Ejemplo 141:

5

N-(4-isopropoxifenil)-3-(pirazin-2-ilsulfonil)benzamida:

El compuesto del título se produjo de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 116 (etapa 1) pero usando el compuesto obtenido en el Ejemplo de Referencia 17 y 4-isopropoxianilina en forma de los materiales de partida.

10 ^1H RMN (CDCl_3) δ : 1,34 (6H, d, J = 5,9 Hz), 4,48-4,59 (1H, m), 6,91 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,52 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,72 (1H, t, J = 7,8 Hz), 7,89 (1H, s), 8,21-8,26 (2H, m), 8,49 (1H, s), 8,63-8,66 (1H, m), 8,80 (1H, d, J = 2,4 Hz), 9,43 (1H, d, J = 1,5 Hz)

Ejemplo 142:

15

N-(4-isopropoxifenil)-3-(1H-1,2,4-triazol-3-ilsulfonil)benzamida:

El compuesto del título se produjo de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo de Referencia 8 (etapa 1) y el Ejemplo 112 pero usando el compuesto obtenido en el Ejemplo de Referencia 18 y 1H-1,2,4-triazol-3-íol en forma de los materiales de partida.

20 ^1H RMN (DMSO-d_6) δ : 1,25 (6H, d, J = 6,1 Hz), 4,51-4,62 (1H, m), 6,91 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,62 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,82 (1H, t, J = 8,0 Hz), 8,12-8,18 (1H, m), 8,28-8,34 (1H, m), 8,49 (1H, s), 8,84 (1H, s), 10,43 (1H, s)

Ejemplo 143:

25

N-(4-isopropoxifenil)-3-(1H-pirazol-4-ilsulfonil)benzamida:

El compuesto del título se produjo de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo de Referencia 8 (etapa 1) y el Ejemplo 112 pero usando el compuesto obtenido en el Ejemplo de Referencia 14 y 4-yodo-1H-pirazol en forma de los materiales de partida.

30 ^1H RMN (DMSO-d_6) δ : 1,25 (6H, d, J = 6,1 Hz), 4,50-4,64 (1H, m), 6,91 (2H, d, J = 9,0 Hz), 7,62 (2H, d, J = 9,0 Hz), 7,75 (1H, t, J = 7,8 Hz), 8,02 (1H, s), 8,09-8,13 (1H, m), 8,19 (1H, dt, J = 7,8, 1,3 Hz), 8,43 (1H, t, J = 1,6 Hz), 8,58 (1H, s), 10,36 (1H, s), 13,82 (1H, s)

Ejemplo 144:

35

3-(Ciclohexilsulfonil)-N-(4-isopropoxifenil)benzamida:

El compuesto del título se produjo de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 73 pero usando el compuesto obtenido en el Ejemplo de Referencia 19 y 4-isopropoxianilina en forma de los materiales de partida.

40 ^1H RMN (CDCl_3) δ : 1,04-1,30 (3H, m), 1,34 (6H, d, J = 5,9 Hz), 1,36-1,48 (2H, m), 1,63-1,72 (1H, m), 1,80-1,92 (2H, m), 1,98-2,12 (2H, m), 2,87-3,02 (1H, m), 4,47-4,61 (1H, m), 6,91 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,54 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,70 (1H, t, J = 7,8 Hz), 7,94 (1H, s), 8,01 (1H, d, J = 7,8 Hz), 8,21 (1H, d, J = 7,8 Hz), 8,27 (1H, s)

Ejemplo 145:

45

3-(Ciclohexilsulfonil)-N-(2-metoxifenil)benzamida:

El compuesto del título se produjo de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 73 pero usando el compuesto obtenido en el Ejemplo de Referencia 19 y 2-metoxianilina en forma de los materiales de partida.

50 ^1H RMN (CDCl_3) δ : 1,07-1,32 (3H, m), 1,37-1,51 (2H, m), 1,63-1,73 (1H, m), 1,83-1,93 (2H, m), 2,03-2,13 (2H, m), 2,96 (1H, tt, J = 12,2, 3,4 Hz), 3,94 (3H, s), 6,95 (1H, dd, J = 8,0, 1,5 Hz), 7,04 (1H, td, J = 7,8, 1,5 Hz), 7,13 (1H, td, J = 7,8, 1,8 Hz), 7,72 (1H, t, J = 7,8 Hz), 8,05 (1H, dt, J = 8,0, 1,5 Hz), 8,19 (1H, dt, J = 7,8, 1,5 Hz), 8,34 (1H, t, J = 1,5 Hz), 8,48 (1H, dd, J = 7,8, 1,5 Hz), 8,54 (1H, s)

55

Ejemplo 146:

3-(Ciclohexilsulfonil)-N-(4-metoxifenil)benzamida:

El compuesto del título se produjo de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo de Referencia 8 (etapa 1) y el Ejemplo 112 pero usando 3-yodo-N-(4-metoxifenil)benzamida y ciclohexanotíol en forma de los materiales de partida.

60 ^1H RMN (CDCl_3) δ : 1,05-1,29 (3H, m), 1,33-1,49 (2H, m), 1,64-1,72 (1H, m), 1,81-1,91 (2H, m), 1,99-2,11 (2H, m), 2,90-3,00 (1H, m), 3,83 (3H, s), 6,93 (2H, d, J = 9,0 Hz), 7,57 (2H, d, J = 9,0 Hz), 7,70 (1H, t, J = 7,8 Hz), 8,01 (1H, d, J = 7,8 Hz), 8,01-8,07 (1H, m), 8,22 (1H, d, J = 8,0 Hz), 8,28 (1H, s)

65

Ejemplo 147:

3-(Ciclohexilsulfonil)-N-(3-metoxipiridin-2-il)benzamida:

5 (Etapa 1) Producción de 3-(ciclohexilsulfonil)-N-[3-(ciclohexilsulfonil)benzoil]-N-(3-metoxipiridin-2-il)benzamida:

10 El compuesto (100 mg) obtenido en el Ejemplo de Referencia 19 se disolvió en cloroformo (2,0 ml), después al mismo se le añadieron 2-amino-3-metoxipiridina (46 mg), trietilamina (0,156 ml) y una solución al 25 % en diclorometano de cloruro de 2-cloro-1,3-dimetilimidazolinio (0,200 ml), y se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. El líquido de reacción se concentró y se purificó a través de HPLC de fase inversa (TFA al 0,1 % acetronitrilo/H₂O = del 10 % al 95 %, gradiente) para dar el compuesto de interés (44 mg, 19 %) en forma de un cristal de color blanco.

15 (Etapa 2) Producción de 3-(ciclohexilsulfonil)-N-(3-metoxipiridin-2-il)benzamida:

20 El compuesto (25 mg) obtenido en la etapa 1 se disolvió en metanol (2,0 ml), después al mismo se le añadió una solución acuosa 2 M de hidróxido sódico (0,20 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. Al mismo se le añadió acetato de etilo, después se lavó con agua y salmuera saturada en ese orden, y se secó con sulfato sódico. El agente de secado se retiró a través de filtración, y el disolvente se retiró por evaporación a presión reducida para dar el compuesto del título (15 mg, 100 %) en forma de un sólido incoloro.

¹H RMN (CDCl₃) δ: 1,06-1,34 (3H, m), 1,36-1,50 (2H, m), 1,61-1,74 (1H, m), 1,82-1,92 (2H, m), 2,01-2,11 (2H, m), 2,89-3,00 (1H, m), 3,94 (3H, s), 7,13 (1H, dd, J = 8,0, 4,9 Hz), 7,24 (1H, dd, J = 8,2, 1,3 Hz), 7,72 (1H, t, J = 7,8 Hz), 8,05 (1H, dt, J = 7,8, 1,5 Hz), 8,12 (1H, d, J = 4,9 Hz), 8,25 (1H, d, J = 7,8 Hz), 8,32 (1H, s), 8,48 (1H, s)

25 Ejemplo 148:

3-(Butilsulfonil)-N-(3-metoxipiridin-2-il)benzamida:

30 El compuesto del título se produjo de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo de Referencia 8 (etapa 1) y el Ejemplo 112 pero usando el compuesto obtenido en el Ejemplo de Referencia 20 y butano-1-tiol en forma de los materiales de partida.

¹H RMN (CDCl₃) δ: 0,94 (3H, t, J = 7,3 Hz), 1,41-1,52 (2H, m), 1,62-1,71 (2H, m), 2,98 (2H, t, J = 7,4 Hz), 3,93 (3H, s), 7,08 (1H, dd, J = 8,3, 4,9 Hz), 7,20 (1H, dd, J = 8,0, 1,5 Hz), 7,39 (1H, t, J = 7,6 Hz), 7,45-7,50 (1H, m), 7,66 (1H, dt, J = 7,6, 1,3 Hz), 7,85 (1H, t, J = 1,7 Hz), 8,13 (1H, dd, J = 4,9, 1,5 Hz), 8,45 (1H, s)

35 Ejemplo 149:

2-Metoxi-N-(4-metoxifenil)-5-(piperidin-1-ilsulfonil)benzamida:

40 El compuesto del título se produjo de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 92 pero usando ácido 2-metoxi-5-(piperidin-1-ilsulfonil)benzoico y 4-metoxianilina en forma de los materiales de partida.

¹H RMN (CDCl₃) δ: 1,37-1,46 (2H, m), 1,57-1,68 (4H, m), 2,96-3,06 (4H, m), 3,82 (3H, s), 4,14 (3H, s), 6,91 (2H, d, J = 8,9 Hz), 7,14 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,57 (2H, d, J = 8,9 Hz), 7,87-7,89 (1H, m), 8,62-8,63 (1H, m), 9,45 (1H, s)

45 Ejemplo 150:

N-(4-isopropilfenil)-2-metoxi-5-(piperidin-1-ilsulfonil)benzamida:

50 El compuesto del título se produjo de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 92 pero usando ácido 2-metoxi-5-(piperidin-1-ilsulfonil)benzoico y 4-isopropilanilina en forma de los materiales de partida.

¹H RMN (CDCl₃) δ: 1,25 (6H, d, J = 6,8 Hz), 1,39-1,46 (2H, m), 1,62-1,72 (4H, m), 2,89-2,98 (1H, m), 3,00-3,07 (4H, m), 4,13 (3H, s), 7,14 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,23 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,58 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,88 (1H, dd, J = 8,8, 2,4 Hz), 8,63 (1H, d, J = 2,4 Hz), 9,49 (1H, s)

55 Ejemplo 151:

2-Hidroxi-N-(4-isopropoxifenil)-5-(piperidin-1-ilsulfonil)benzamida:

60 Se añadió clorobenceno (2,0 ml) a ácido 2-hidroxi-5-(piperidin-1-ilsulfonil)benzoico (470 mg), y en agitación, al mismo se le añadió tricloruro de fósforo (0,072 ml) y se mantuvo en agitación a 130 °C durante 1 hora. A éste se le añadió 4-isopropilanilina (249 mg) y se agitó a 130 °C durante 16 horas. El disolvente se retiró por evaporación a presión reducida, después al mismo se le añadió acetato de etilo, se lavó con agua y salmuera saturada en ese orden, y se secó con sulfato sódico. El agente de secado se retiró a través de filtración, y el disolvente se retiró por evaporación a presión reducida. El residuo se purificó a través de cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo/hexano = del 0 % al 50 %, gradiente) para dar el producto de interés (515 mg, 75 %) en forma de un sólido incoloro.

65

¹H RMN (CDCl₃) δ: 1,35 (6H, d, J = 6,1 Hz), 1,38-1,47 (2H, m), 1,53-1,65 (4H, m), 2,98 (4H, t, J = 5,4 Hz), 4,50-4,61 (1H, m), 6,93 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,13 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,51 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,76 (1H, dd, J = 8,8, 2,0 Hz), 8,11 (1H, d, J = 2,2 Hz), 8,49 (1H, s), 12,91 (1H, s)

5 Ejemplo 152:

2-Etoxi-N-(4-isopropoxifenil)-5-(piperidin-1-ilsulfonil)benzamida:

10 El compuesto (30 mg) obtenido en el Ejemplo 151 se disolvió en DMF (0,50 ml), después al mismo se le añadieron carbonato potásico (30 mg) y yodoetano (0,030 ml) en ese orden, y se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. Se purificó a través de HPLC de fase inversa (TFA al 0,1 % acetonitrilo/H₂O = del 10 % al 95 %, gradiente) para dar el compuesto del título (25 mg, 78 %) en forma de un sólido incoloro.

15 ¹H RMN (CDCl₃) δ: 1,34 (6H, d, J = 6,1 Hz), 1,37-1,45 (2H, m), 1,60-1,73 (7H, m), 3,01 (4H, t, J = 5,5 Hz), 4,36 (2H, c, J = 7,0 Hz), 4,48-4,60 (1H, m), 6,90 (2H, d, J = 9,0 Hz), 7,11 (1H, d, J = 8,5 Hz), 7,56 (2H, d, J = 9,0 Hz), 7,87 (1H, dd, J = 8,5, 2,4 Hz), 8,66 (1H, d, J = 2,4 Hz), 9,76 (1H, s)

Ejemplo 153:

20 2-(Cianoetoxi)-N-(4-isopropoxifenil)-5-(piperidin-1-ilsulfonil)benzamida:

El compuesto del título se produjo de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 152 pero usando el compuesto obtenido en el Ejemplo 151 y bromoacetnitrilo en forma de los materiales de partida.

25 ¹H RMN (CDCl₃) δ: 1,34 (6H, d, J = 6,1 Hz), 1,38-1,48 (2H, m), 1,60-1,71 (4H, m), 3,00 (4H, t, J = 5,5 Hz), 4,48-4,60 (1H, m), 5,06 (2H, s), 6,90 (2H, d, J = 9,0 Hz), 7,13 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,55 (2H, d, J = 9,0 Hz), 7,81 (1H, dd, J = 8,8, 2,4 Hz), 8,39 (1H, d, J = 2,2 Hz), 8,74 (1H, s)

Ejemplo 154:

30 Ácido [2-[(4-Isopropoxifenil)amino]carbonil]-4-(piperidin-1-ilsulfonil)fenoxi]acético:

El compuesto (100 mg) obtenido en el Ejemplo 151 se disolvió en DMF (2,0 ml), después al mismo se le añadieron carbonato potásico (50 mg) y bromoacetato de terc-butilo (0,047 ml) en ese orden, y se agitó a temperatura ambiente durante 21 horas. Al líquido de reacción se le añadió acetato de etilo, después se lavó con agua y salmuera saturada en ese orden, y se secó con sulfato sódico. El agente de secado se retiró a través de filtración, y el disolvente se retiró por evaporación a presión reducida. El residuo se purificó a través de cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo/hexano = del 0 % al 100 %, gradiente), para dar un compuesto oleoso incoloro (125 mg). Al compuesto obtenido se le añadió ácido trifluoroacético (2,0 ml) (100 mg) y se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. El disolvente se retiró por evaporación a presión reducida para dar el compuesto del título (100 mg, 100 %) en forma de un sólido incoloro.

40 ¹H RMN (DMSO-d₆) δ: 1,25 (6H, d, J = 5,9 Hz), 1,30-1,39 (2H, m), 1,49-1,60 (4H, m), 2,88 (4H, t, J = 5,2 Hz), 4,51-4,64 (1H, m), 5,03 (2H, s), 6,91 (2H, d, J = 9,0 Hz), 7,40 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,72 (2H, d, J = 9,0 Hz), 7,85 (1H, dd, J = 8,8, 2,4 Hz), 8,16-8,20 (1H, m), 10,44 (1H, s)

Ejemplo 155:

45 N-(4-isopropilfenil)-4-metoxi-3-(piperidin-1-ilsulfonil)benzamida:

El compuesto del título se produjo de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 92 pero usando ácido 4-metoxi-3-(piperidin-1-ilsulfonil)benzoico y 4-isopropilanilina en forma de los materiales de partida.

50 ¹H RMN (CDCl₃) δ: 1,25 (6H, d, J = 6,8 Hz), 1,46-1,71 (6H, m), 2,86-2,95 (1H, m), 3,17-3,25 (4H, m), 3,95 (3H, s), 7,05 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,23 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,58 (2H, d, J = 8,8 Hz), 8,10 (1H, s), 8,14 (1H, dd, J = 8,8, 2,4 Hz), 8,31 (1H, d, J = 2,4 Hz)

Ejemplo 156:

55 2-Metoxi-N-(3-metoxipiridin-2-il)-5-(piperidin-1-ilsulfonil)benzamida:

El compuesto del título se produjo de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 92 pero usando ácido 2-metoxi-5-(piperidin-1-ilsulfonil)benzoico y 3-metoxipiridin-2-amina en forma de los materiales de partida.

60 ¹H RMN (CDCl₃) δ: 1,37-1,46 (2H, m), 1,58-1,69 (4H, m), 2,98-3,03 (4H, m), 3,97 (3H, s), 4,14 (3H, s), 7,09 (1H, dd, J = 7,8, 4,9 Hz), 7,15 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,22 (1H, d, J = 7,8 Hz), 7,89 (1H, dd, J = 8,8, 2,4 Hz), 8,16 (1H, d, J = 4,9 Hz), 8,68 (1H, d, J = 2,4 Hz)

Ejemplo 157:

N-(4-isopropilfenil)-6-(fenilsulfonil)piridin-2-carboxamida:

5 (Etapa 1) Producción de 6-cloro-N-(4-isopropilfenil)piridin-2-carboxamida:

El compuesto de interés se produjo de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 92 pero usando ácido 6-cloropiridin-2-carboxílico y 4-isopropilfenilamina en forma de los materiales de partida.

10 (Etapa 2) Producción de N-(4-isopropilfenil)-6-(feniltio)piridin-2-carboxamida:

Se añadieron bencenotiol (221 mg) y carbonato de cesio (889 mg) en ese orden a una solución en NMP (4,0 ml) del compuesto (500 mg) obtenido en la etapa 1, y se agitó a 200 °C durante 1 hora. Después de dejar enfriar, a la solución de reacción se le añadió acetato de etilo, después se lavó tres veces con una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico y se secó con sulfato sódico. El agente de secado se retiró a través de filtración, y el disolvente se retiró por evaporación a presión reducida. El residuo se purificó a través de cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo/hexano = del 0 % al 80 %, gradiente) para dar el producto de interés (639 mg, 100 %) en forma de un sólido de color blanco.

20 (Etapa 3) Producción de N-(4-isopropilfenil)-6-(fenilsulfonil)piridin-2-carboxamida:

Se añadió ácido m-cloroperbenzoico (99,0 mg) a una solución en cloroformo (3,0 ml) del compuesto (100 mg) obtenido en la etapa 2, y se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. A la solución de reacción se le añadió acetato de etilo, después se lavó tres veces con una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico y se secó con sulfato sódico. El agente de secado se retiró a través de filtración, y el disolvente se retiró por evaporación a presión reducida. El residuo se purificó a través de cromatografía en columna sobre gel de sílice (columna NH Biotage, acetato de etilo/hexano = del 0 % al 100 %, gradiente) para dar el compuesto del título (47,0 mg, 86 %) en forma de un sólido de color blanco.

30 ¹H RMN (CDCl₃) δ: 1,26 (6H, d, J = 6,8 Hz), 2,87-2,98 (1H, m), 7,23-7,28 (2H, m), 7,55-7,59 (2H, m), 7,59-7,65 (2H, m), 7,67-7,73 (1H, m), 8,10-8,13 (2H, m), 8,17 (1H, t, J = 7,8 Hz), 8,35 (1H, dd, J = 7,8, 1,5 Hz), 8,43 (1H, dd, J = 7,8, 1,0 Hz), 9,40 (1H, s)

Ejemplo 158:

35 N-(4-isopropilfenil)-5-(fenilsulfonil)nicotinamida:

(Etapa 1) Producción de 5-bromo-N-(4-isopropilfenil)nicotinamida:

40 El compuesto de interés se produjo de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 92 pero usando ácido 5-bromonicotínico y 4-isopropilfenilamina en forma de los materiales de partida.

(Etapa 2) Producción de N-(4-isopropilfenil)-5-(feniltio)nicotinamida:

45 El compuesto de interés se produjo de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo de Referencia 8 (etapa 1) pero usando el compuesto obtenido en la etapa 1 y bencenotiol en forma de los materiales de partida.

(Etapa 3) Producción de N-(4-isopropilfenil)-5-(fenilsulfonil)nicotinamida:

50 El compuesto del título se produjo de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 112 pero usando el compuesto obtenido en la etapa 2 en forma del material de partida.

¹H RMN (CDCl₃) δ: 1,25 (6H, d, J = 6,5 Hz), 2,85-3,00 (1H, m), 7,20-7,30 (3H, m), 7,50-7,68 (3H, m), 7,97 (2H, d, J = 7,0 Hz), 8,19 (1H, s), 8,66 (1H, s), 9,22 (1H, s), 9,26 (1H, s)

Ejemplo 159:

55 4-Isopropoxi-N-[3-(piperidin-1-ilsulfonil)bencil]benzamida:

60 El compuesto (200 mg) obtenido en el Ejemplo de Referencia 22 se disolvió en DMF (2,0 ml), después al mismo se le añadió azida sódica (200 mg) y se agitó a temperatura ambiente durante 22 horas. A éste se le añadió acetato de etilo, después se lavó con agua y salmuera saturada en ese orden, y se secó con sulfato sódico. El agente de secado se retiró a través de filtración, y el disolvente se retiró por evaporación a presión reducida. El residuo se purificó a través de cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo/hexano = del 0 % al 50 %, gradiente) para dar un compuesto oleoso incoloro (205 mg). El compuesto oleoso incoloro obtenido (200 mg) se disolvió en metanol (4,0 ml), después al mismo se le añadió paladio al 10 %-carbono (60 mg) y se agitó en una atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente durante 23 horas. El líquido de reacción se filtró a través de Celite, y el disolvente se retiró por evaporación a presión reducida para dar un compuesto oleoso incoloro (181 mg).

Usando el compuesto oleoso incoloro obtenido (181 mg) y ácido 4-isopropoxibenzoico (128 mg), y de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 92, el compuesto de interés (172 mg, 57 %) se produjo en forma de un sólido incoloro.

¹H RMN (CDCl₃) δ: 1,36 (6H, d, J = 6,3 Hz), 1,37-1,46 (2H, m), 1,55-1,68 (4H, m), 2,97 (4H, t, J = 5,4 Hz), 4,57-4,67 (1H, m), 4,71 (2H, d, J = 6,3 Hz), 6,52 (1H, s a), 6,90 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,46-7,53 (1H, m), 7,59 (1H, d, J = 8,3 Hz), 7,63-7,71 (2H, m), 7,75 (2H, d, J = 8,8 Hz)

Ejemplo 160:

N-(4-isopropoxifenil)-2-[3-(piperidin-1-ilsulfonil)fenil]acetamida:

Se añadió una solución acuosa al 30 % de ácido sulfúrico (3,0 ml) al compuesto (100 mg) obtenido en el Ejemplo de Referencia 23, y se agitó a 80 °C durante 4 días. A 0 °C, se hizo para que tuviera un pH de 10 con una solución acuosa 5 M de hidróxido sódico añadida al mismo, y después se hizo para que tuviera un pH de 3 con ácido clorhídrico 5 M, y después de esto, se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada y se secó con sulfato sódico. El agente de secado se retiró a través de filtración, y el disolvente se retiró por evaporación a presión reducida para dar un compuesto oleoso incoloro (101 mg). Usando el compuesto oleoso incoloro obtenido (100 mg) y 4-isopropoxianilina (53 mg), y de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 92, el compuesto de interés (124 mg, 79 %) se produjo en forma de un sólido incoloro.

¹H RMN (CDCl₃) δ: 1,30 (6H, d, J = 6,3 Hz), 1,34-1,48 (2H, m), 1,59-1,69 (4H, m), 3,00 (4H, t, J = 5,4 Hz), 3,76 (2H, s), 4,43-4,54 (1H, m), 6,82 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,07-7,21 (1H, m), 7,33 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,50-7,57 (1H, m), 7,61 (1H, d, J = 7,8 Hz), 7,69 (1H, d, J = 7,8 Hz), 7,72 (1H, s)

Ejemplo 161:

4-Isopropoxi-N-{2-[3-(piperidin-1-ilsulfonil)fenil]etil}benzamida:

El compuesto (100 mg) obtenido en el Ejemplo de Referencia 23 se disolvió en metanol (2,0 ml), después al mismo se le añadieron una solución de ácido clorhídrico/metanol (0,50 ml) y paladio al 10 %-carbono (50 mg), y se agitó en una atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente durante 22 horas. El líquido de reacción se filtró a través de Celite, y el disolvente se retiró por evaporación a presión reducida para dar un compuesto oleoso de color amarillo (120 mg). Usando el compuesto oleoso de color amarillo obtenido (120 mg) y ácido 4-isopropoxibenzoico (68 mg), y de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 92, el compuesto del título (111 mg, 68 %) se produjo en forma de un sólido incoloro.

¹H RMN (CDCl₃) δ: 1,34 (6H, d, J = 6,3 Hz), 1,35-1,44 (2H, m), 1,55-1,69 (4H, m), 2,94 (4H, t, J = 5,6 Hz), 3,02 (2H, t, J = 7,1 Hz), 3,68-3,78 (2H, m), 4,54-4,67 (1H, m), 6,10 (1H, s a), 6,88 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,45-7,50 (2H, m), 7,58-7,69 (4H, m)

Ejemplo 162:

N-(4-isopropoxifenil)-3-[3-(piperidin-1-ilsulfonil)fenil]propanamida:

(Etapa 1) Producción de 3-(piperidin-1-ilsulfonil)benzaldehído:

El compuesto (1,00 g) obtenido en el Ejemplo de Referencia 21 se disolvió en acetona (10 ml), después al mismo se le añadió dióxido de manganeso (500 mg) y se agitó a 55 °C durante 5 días. Después de dejar enfriar, el líquido de reacción se filtró a través de Celite, y el disolvente se retiró por evaporación a presión reducida. El residuo se purificó a través de cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo/hexano = del 0 % al 50 %, gradiente) para dar el compuesto de interés (572 mg, 58 %) en forma de un sólido incoloro.

(Etapa 2) Producción de (2E)-3-[3-(piperidin-1-ilsulfonil)fenil]acrilato de etilo:

Se disolvió fosfonoacetato de trietilo (398 mg) en THF (3,0 ml), y al mismo se le añadió hidruro sódico (62 mg) al 0 °C y se agitó a 0 °C durante 10 minutos. A esto se le añadió una solución preparada disolviendo el compuesto (300 mg) obtenido en la etapa 1 en THF (3,0 ml), y se agitó a temperatura ambiente durante 90 minutos. Al mismo se le añadió agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada y se secó con sulfato sódico. El agente de secado se retiró a través de filtración, y el disolvente se retiró por evaporación a presión reducida. El residuo se purificó a través de cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo/hexano = del 0 % al 50 %, gradiente) para dar el compuesto de interés (380 mg, 99 %) en forma de un sólido incoloro.

(Etapa 3) Producción de ácido (2E)-3-[3-(piperidin-1-ilsulfonil)fenil]acrílico:

El compuesto (380 mg) obtenido en la etapa 2 se disolvió en metanol (6,0 ml), después al mismo se le añadió una solución acuosa 2 M de hidróxido sódico (1,10 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 1 día. A 0 °C, este se hizo para que tuviera un pH de 3 con ácido clorhídrico 2 M añadido al mismo, después se añadió agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada y se secó con sulfato sódico. El agente de secado se retiró a través de filtración, y el disolvente se retiró por evaporación a presión reducida para dar el

compuesto de interés (339 mg, 98 %) en forma de un sólido incoloro.

(Etapa 4) Producción de (2E)-N-(4-isopropoxifenil)-3-[3-(piperidin-1-ilsulfonil)fenil]acrilamida:

- 5 El compuesto (150 mg) obtenido en la etapa 3 y 4-isopropoxianilina (77 mg) se hicieron reaccionar de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 92 para dar el compuesto de interés (193 mg, 89 %) en forma de un sólido incoloro.

(Etapa 5) Producción de N-(4-isopropoxifenil)-3-[3-(piperidin-1-ilsulfonil)fenil]propanamida:

- 10 El compuesto (64 mg) obtenido en la etapa 4 se disolvió en metanol (2,0 ml), después al mismo se le añadió paladio al 10 %-carbono (30 mg) y se agitó en una atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente durante 21 horas. El líquido de reacción se filtró a través de Celite, y el disolvente se retiró por evaporación a presión reducida. El residuo se purificó a través de cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo/hexano = del 0 % al 100 %, gradiente) para dar el compuesto del título (55 mg, 86 %) en forma de un sólido incoloro.

- 15 ¹H RMN (CDCl₃) δ: 1,31 (6H, d, J = 6,1 Hz), 1,32-1,40 (2H, m), 1,53-1,62 (4H, m), 2,66 (2H, t, J = 7,4 Hz), 2,93 (4H, t, J = 5,5 Hz), 3,13 (2H, t, J = 7,4 Hz), 4,42-4,55 (1H, m), 6,82 (2H, d, J = 9,0 Hz), 7,17 (1H, s), 7,34 (2H, d, J = 9,0 Hz), 7,41-7,51 (2H, m), 7,59 (1H, dt, J = 7,4, 1,6 Hz), 7,62 (1H, s)

Ejemplo de Referencia 1:

- 20 Cloruro de 3-[[4-Isopropoxifenil]amino]carbonil}bencenosulfonilo:

- 25 Se añadió cloruro de 3-(clorosulfonil)benzoílo (5,00 g) a una solución en tolueno (50 ml) de 4-isopropoxianilina (3,17 g), y se agitó durante una noche a temperatura ambiente. El sólido en el sistema de reacción se retiró a través de filtración, y el filtrado se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó a través de cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo/hexano = del 0 % al 100 %, gradiente), después el compuesto resultante se suspendió en éter diisopropílico añadido al mismo, y el sólido se recogió a través de filtración para dar el compuesto del título (2,27 g, 35 %) en forma de un sólido de color azul pálido.

- 30 Ejemplo de Referencia 2:

Cloruro de 3-[[4-isopropilfenil]amino]carbonil}bencenosulfonilo:

- 35 El compuesto del título se produjo de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo de Referencia 1 pero usando 4-isopropilanilina y cloruro de 3-(clorosulfonil)benzoílo en forma de los materiales de partida.

Ejemplo de Referencia 3:

- 40 Cloruro de 3-[[2-metoxifenil]amino]carbonil}bencenosulfonilo:

- El compuesto del título se produjo de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo de Referencia 1 pero usando 2-metoxianilina y cloruro de 3-(clorosulfonil)benzoílo en forma de los materiales de partida.

- 45 Ejemplo de Referencia 4:

Cloruro de 3-[[4-metoxifenil]amino]carbonil}bencenosulfonilo:

- 50 El compuesto del título se produjo de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo de Referencia 1 pero usando 4-metoxianilina y cloruro de 3-(clorosulfonil)benzoílo en forma de los materiales de partida.

Ejemplo de Referencia 5:

Cloruro de 3,3'-[[3-Metoxipiridin-2-il]imino]dicarbonil}dibencenosulfonilo:

- 55 Se añadió 3-metoxipiridin-2-amina (780 mg) a una solución en tolueno (50 ml) de cloruro de 3-(clorosulfonil)benzoílo (3,00 g), y se agitó durante una noche a temperatura ambiente. Al líquido de reacción se le añadió acetato de etilo, después se lavó dos veces con agua y una vez con salmuera saturada, y se secó con sulfato sódico. El agente de secado se retiró a través de filtración, y el disolvente se retiró por evaporación a presión reducida. El residuo se purificó a través de cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo/hexano = del 0 % al 80 %, gradiente) para dar el compuesto del título (608 mg, 18 %) en forma de un sólido de color blanco.

Ejemplo de Referencia 6:

- 65 Cloruro de 3,3'-[[5-isopropoxipiridin-2-il]imino]dicarbonil}dibencenosulfonilo:

El compuesto del título se produjo de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo de Referencia 5 pero usando 2-amino-5-isopropoxipiridina y cloruro de 3-(clorosulfonyl)benzoilo en forma de los materiales de partida.

Ejemplo de Referencia 7:

- 5 5-[[3-(clorosulfonyl)benzoil]amino]-3-isopropoxi-1H-pirazol-1-carboxilato de terc-butilo:
(Etapa 1) Producción de 5-amino-3-isopropoxi-1H-pirazol-1-carboxilato de terc-butilo:
- 10 El compuesto (5,35 g) obtenido en el Ejemplo de Referencia 9 (etapa 1) se disolvió en diclorometano (100 ml), después al mismo se le añadieron una solución acuosa 5 M de hidróxido sódico (300 ml) y dicarbonato de di-terc-butilo (8,68 g) y se agitó a temperatura ambiente durante 3 días. El líquido de reacción se extrajo con acetato de etilo, la capa orgánica se lavó con agua y salmuera saturada en ese orden, y se secó con sulfato sódico. El agente de secado se retiró a través de filtración, y el disolvente se retiró por evaporación a presión reducida. El residuo se purificó a través de cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo/hexano = del 0 % al 50 %, gradiente) para dar el compuesto de interés (6,28 g, 69 %) en forma de un sólido de color amarillo pálido.

(Etapa 2) Producción de 5-[[3-(clorosulfonyl)benzoil]amino]-3-isopropoxi-1H-pirazol-1-carboxilato de terc-butilo:

- 20 El compuesto del título se produjo de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo de Referencia 1 pero usando el compuesto obtenido en la etapa 1 y cloruro de m-clorosulfonylbenzoilo.

Ejemplo de Referencia 8:

- 25 Ácido 3-(piridin-2-ilsulfonyl)benzoico:
(Etapa 1) Producción de ácido 3-(piridin-2-iltio)benzoico:
- 30 Se añadieron Xantphos (3,75 g) y Pd₂(dba)₃ (2,97 g) en ese orden a una solución en dioxano (150 ml) de 2-yodopiridina (7,31 g), ácido 3-mercaptobenzoico (5,0 g) y N,N-diisopropiletilamina (11,30 ml), y se agitó durante una noche en una atmósfera de nitrógeno a 100 °C. Después de dejar enfriar, la solución de reacción se evaporó a presión reducida, después al residuo se le añadió acetato de etilo, se lavó tres veces con una solución acuosa saturada de cloruro de amonio y se secó con sulfato sódico. El agente de secado se retiró a través de filtración, y el disolvente se retiró por evaporación a presión reducida. El residuo se purificó a través de cromatografía en columna sobre gel de sílice (metanol/cloroformo = del 0 % al 20 %, gradiente) para dar el producto de interés (4,95 g, 66 %) en forma de un sólido de color pardo.

(Etapa 2) Producción de 3-(piridin-2-iltio)benzoato de metilo:

- 40 Se añadió gota a gota cloruro de tionilo (2,34 ml) a una solución en metanol (100 ml) del compuesto (4,95 g) obtenido en la etapa 1, y se agitó a 60 °C durante 3 horas. Después de dejar enfriar, la solución de reacción se evaporó a presión reducida, y al residuo se le añadió acetato de etilo. Se lavó dos veces con agua, después con salmuera saturada y se secó con sulfato sódico. El agente de secado se retiró a través de filtración, y el disolvente se retiró por evaporación a presión reducida. El residuo se purificó a través de cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo/hexano = del 0 % al 80 %, gradiente) para dar el producto de interés (3,64 g, 69 %) en forma de una sustancia oleosa incolora.

(Etapa 3) Producción de 3-(piridin-2-ilsulfonyl)benzoato de metilo:

- 50 Se añadieron ácido acético (4,25 ml) y permanganato potásico (7,04 g) a una solución mixta del compuesto (3,64 g) obtenido en la etapa 2, en acetona (50 ml)/agua destilada (50 ml), y se agitó durante una noche a temperatura ambiente. Al líquido de reacción se le añadió una solución acuosa de sulfito sódico, se agitó durante 1 hora, y después la solución de reacción se concentró casi por completo a presión reducida. Al residuo se le añadieron cloroformo y una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico y se extrajo tres veces con cloroformo.
- 55 Las capas orgánicas se recogieron, se secaron con sulfato de magnesio y se concentraron a presión reducida. El residuo resultante se purificó a través de cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo/hexano = del 0 % al 100 %, gradiente) para dar el producto de interés (3,44 g, 84 %) en forma de un sólido de color blanco.

(Etapa 4) Producción de ácido 3-(piridin-2-ilsulfonyl)benzoico:

- 60 Se añadió una solución acuosa 5 M de hidróxido sódico (12,4 ml) a una solución en metanol (50 ml) del compuesto (3,44 g) obtenido en la etapa 3, y se agitó durante una noche a temperatura ambiente. El líquido de reacción se neutralizó con ácido clorhídrico 5 M, y el disolvente se retiró por evaporación a presión reducida. Al residuo se le añadió metanol, se agitó, después el sólido se recogió a través de filtración, y el disolvente se retiró por evaporación a presión reducida para dar el compuesto del título (2,83 g, 87 %) en forma de un sólido de color blanco.
- 65

Ejemplo de Referencia 9:

5-Isopropoxi-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1-H-pirazol-3-amina:

5 (Etapa 1) Producción de 5-isopropoxi-1H-pirazol-3-amina:

10 Se añadió ácido metanosulfónico (25 ml) a una solución en 2-propanol (250 ml) de 3-amino-5-hidroxipirazolamina (25 g), y se agitó a 120 °C durante 2 días. El líquido de reacción se dejó enfriar, y el disolvente se retiró por evaporación a presión reducida. Al residuo se le añadió una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico, después se extrajo con acetato de etilo y se secó con sulfato sódico. El agente de secado se retiró a través de filtración, y el disolvente se retiró por evaporación a presión reducida para dar el producto de interés (5,35 g, 15 %).

15 (Etapa 2) Producción de 5-isopropoxi-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1H-pirazol-3-amina:

20 En refrigeración con hielo, se añadió hidruro sódico (1,44 g) a una solución en DMF (100 ml) del compuesto (4,84 g) obtenido en la etapa 1, y se agitó durante 2 horas con refrigeración con ice. El líquido de reacción se enfrió a -18 °C, y al mismo se le añadió gota a gota cloruro de 2-(trimetilsilil)etoximetilo (6,38 ml). Después de agitar a -18 °C durante 2 horas, se calentó hasta la temperatura ambiente, y se agitó adicionalmente durante 1 hora. Al líquido de reacción se le añadió una solución acuosa saturada de cloruro de amonio, después se extrajo con acetato de etilo y se secó con sulfato sódico. El agente de secado se retiró a través de filtración, y el disolvente se retiró por evaporación a presión reducida. El residuo se purificó a través de cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo/hexano = del 0 % al 40 %, gradiente, y después metanol/cloroformo = del 0 % al 20 %, gradiente) para dar el compuesto del título (2,28 g, 25 %).

25 Ejemplo de Referencia 10:

2-Fluoro-4-(metoximatoxi)anilina:

30 Se añadió paladio al 10 %-carbono (390 mg) como un catalizador a una solución en etanol (100 ml) de 2-fluoro-4-(metoximatoxi)-1-nitrobenceno (3,86 g), y se agitó durante una noche en una atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente. El catalizador se retiró a través de filtración, el disolvente se retiró por evaporación a presión reducida, y el residuo resultante se purificó a través de cromatografía en columna sobre gel de sílice (metanol/cloroformo = del 0 % al 20 %, gradiente) para dar el compuesto del título (2,40 g, 73 %) en forma de una sustancia oleosa de color pardo.

35 Ejemplo de Referencia 11:

N-(2-fluoro-4-hidroxifenil)-3-(piridin-2-ilsulfonil)benzamida:

40 (Etapa 1) Producción de N-[2-fluoro-4-(metoximatoxi)fenil]-3-(piridin-2-ilsulfonil)benzamida:

El producto de interés se produjo de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 116 (etapa 1) pero usando el compuesto obtenido en el Ejemplo de Referencia 8 y el compuesto obtenido en el Ejemplo de Referencia 10 en forma de los materiales de partida.

45 (Etapa 2) Producción de N-(2-fluoro-4-hidroxifenil)-3-(piridin-2-ilsulfonil)benzamida:

50 Se añadió ácido clorhídrico 5 M a una solución en THF (40 ml) del compuesto (1,58 g) obtenido en la etapa 1, y se agitó a 60 °C durante 5 horas. Después de dejar enfriar, al líquido de reacción se le añadió una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó con sulfato sódico, el agente de secado se retiró a través de filtración, y el disolvente se retiró por evaporación a presión reducida. El residuo se purificó a través de cromatografía en columna sobre gel de sílice (metanol/cloroformo = del 0 % al 20 %, gradiente) para dar el compuesto del título (800 mg, 57 %) en forma de un sólido de color blanco.

55 Ejemplo de Referencia 12:

6-Bromo-5-(metoximatoxi)piridin-2-amina:

60 (Etapa 1) Producción de 2-bromo-3-(metoximatoxi)-6-nitropiridina:

65 En refrigeración con hielo, se añadieron clorometil metil éter (1,04 ml) y carbonato potásico (3,16 g) a una solución en acetona (30 ml) de 2-bromo-6-nitropiridin-3-ol (1,0 g), y se agitó durante una noche a temperatura ambiente. El líquido de reacción se concentró a presión reducida, al residuo se le añadió acetato de etilo y se lavó con agua y salmuera saturada. La capa orgánica se secó con sulfato sódico, después se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó a través de cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo/hexano = del 0 % al 50 %, gradiente) para dar el producto de interés (1,16 g, 97 %) en forma de un sólido de color pardo.

(Etapa 2) Producción de 6-bromo-5-(metoximatoxi)piridin-2-amina:

5 Se añadieron una solución acuosa saturada de cloruro de amonio (2,0 ml) y polvo de hierro (4,0 g) a una solución en etanol (20 ml) del compuesto (482 mg) obtenido en la etapa 1, y se agitó con calentamiento a reflujo durante 12 horas. Después de dejar enfriar, al líquido de reacción se le añadió agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó con sulfato sódico, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó a través de cromatografía en columna sobre gel de sílice (metanol/cloroformo = del 0 % al 20 %, gradiente) para dar el compuesto del título (294 mg, 69 %) en forma de un sólido de color pardo.

10 Ejemplo de Referencia 13:

N-(6-bromo-5-hidroxipiridin-2-il)-3-(piridin-2-ilsulfonil)benzamida:

15 El compuesto del título se produjo de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 116 (etapa 2) pero usando el compuesto obtenido en el Ejemplo de Referencia 8 y 6-bromo-5-(metoximatoxi)piridin-2-amina obtenida en el Ejemplo de Referencia 12 en forma de los materiales de partida.

Ejemplo de Referencia 14:

20 N-(4-isopropoxifenil)-3-mercaptobenzamida:

El compuesto del título se obtuvo de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 92 pero usando 4-isopropoxianilina y ácido 3-mercaptobenzoico en forma de los materiales de partida.

25 Ejemplo de Referencia 15:

Ácido 3-[(4-fluorofenil)sulfonil]benzoico:

30 (Etapa 1) Producción de ácido 3-[(4-fluorofenil)tio]benzoico:

Se añadieron óxido de cobre (II) (4,01 g) y carbonato de cesio (19,7 g) en ese orden a una solución en N-metilpirrolidinona (100 ml) de 4-fluorobencenotiol (3,10 g) y ácido 3-yodobenzoico (5,00 g), y se agitó durante una noche a 160 °C. Después de dejar enfriar, el sólido en la solución de reacción se retiró a través de filtración. Al filtrado se le añadió ácido clorhídrico 1 M, se extrajo tres veces con acetato de etilo y se secó con sulfato sódico. El agente de secado se retiró a través de filtración, y el disolvente se retiró por evaporación a presión reducida. El residuo se suspendió en un disolvente mixto de cloroformo/hexano, y el sólido se recogió a través de filtración para dar el producto de interés (4,08 g, 82 %) en forma de un sólido de color blanco.

40 (Etapa 2) Producción de ácido 3-[(4-fluorofenil)sulfonil]benzoico:

Se añadió sulfato de manganeso sulfato 5-hidrato (20,0 mg) a una solución en acetonitrilo (46 ml) del compuesto (1,00 g) obtenido en la etapa 1, y al mismo se le añadió gota a gota una solución mixta de peróxido de hidrógeno acuoso al 30 % (34 ml)/solución acuosa 0,2 M de hidrogenocarbonato sódico y se agitó durante una noche a temperatura ambiente. Al líquido de reacción se le añadió ácido clorhídrico 0,1 M y después se extrajo dos veces con acetato de etilo. Las capas orgánicas se recogieron, se secaron con sulfato sódico y se concentraron a presión reducida. El residuo resultante se suspendió en un disolvente mixto de cloroformo/hexano, y el sólido se recogió a través de filtración para dar el compuesto del título (921 mg, 82 %) en forma de un sólido de color blanco.

50 Ejemplo de Referencia 16:

Ácido 3-(pirimidin-2-ilsulfonil)benzoico:

55 El compuesto del título se produjo de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo de Referencia 8 pero usando 2-bromopirimidina y ácido 3-mercaptobenzoico en forma de los materiales de partida.

Ejemplo de Referencia 17:

Ácido 3-(pirazin-2-ilsulfonil)benzoico:

60 El compuesto del título se produjo de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo de Referencia 8 pero usando 2-yodopirazina y ácido 3-mercaptobenzoico en forma de los materiales de partida.

Ejemplo de Referencia 18:

3-Yodo-N-(4-isopropoxifenil)benzamida:

- 5 El compuesto del título se produjo de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 92 pero usando ácido 3-yodobenzoico y 4-isopropoxianilina en forma de los materiales de partida.

Ejemplo de Referencia 19:

- 10 Ácido 3-(ciclohexilsulfonil)benzoico:

(Etapa 1) Producción de 3-(ciclohexiltio)benzoato de etilo:

- 15 Se disolvió 3-yodobenzoato de etilo (5,00 g) en dioxano (100 ml), y al mismo se le añadieron ciclohexanotiol (2,32 ml), N,N-diisopropiletilamina (6,29 ml), Xantphos (2,09 g) y Pd₂(dba)₃ (1,66 g) en ese orden, y se agitó en una atmósfera de nitrógeno a 100 °C durante 7 horas. Después de dejar enfriar, a éste se le añadió acetato de etilo, después se lavó con agua y salmuera saturada en ese orden y se secó con sulfato sódico. El agente de secado se retiró a través de filtración, el disolvente se retiró por evaporación a presión reducida, y el residuo se purificó a través de cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo/hexano = del 0 % al 25 %, gradiente) para dar el compuesto de interés (5,11 g) en forma de un aceite de color naranja.

(Etapa 2) Producción de 3-(ciclohexilsulfonil)benzoato de etilo:

- 25 El compuesto (5,11 g) obtenido en la etapa 1 se disolvió en cloroformo (100 ml), y a 0 °C, al mismo se le añadió ácido m-cloroperbenzoico (15,0 g) y se agitó durante 2 horas a 0 °C. Al líquido de reacción se le añadió una solución acuosa al 10 % de tiosulfato sódico, después se añadió una solución acuosa al 10 % de carbonato potásico y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa al 10 % de carbonato potásico y salmuera saturada en ese orden, y se secó con sulfato sódico. El agente de secado se retiró a través de filtración, y el disolvente se retiró por evaporación a presión reducida. El residuo se purificó a través de cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo/hexano = del 0 % al 50 %, gradiente) para dar el producto de interés (5,30 g, 99 %) en forma de un aceite de color amarillo pálido.

(Etapa 3) Producción de ácido 3-(ciclohexilsulfonil)benzoico:

- 35 El compuesto (5,30 g) obtenido en la etapa 2 se disolvió en metanol (80 ml), después al mismo se le añadió una solución acuosa 2 M de hidróxido sódico (17,9 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 5 horas. Éste se hizo para que tuviera un pH de aproximadamente 2 con ácido clorhídrico 2 M añadido al mismo y después el metanol se retiró por evaporación a presión reducida. El residuo se extrajo con acetato de etilo, y la capa orgánica se lavó con salmuera saturada y se secó con sulfato sódico. El agente de secado se retiró a través de filtración, y el disolvente se retiró por evaporación a presión reducida. El residuo se suspendió en éter dietílico añadido al mismo, y el sólido se recogió a través de filtración para dar el compuesto del título (3,78 g, 79 %) en forma de un sólido incoloro.

Ejemplo de Referencia 20:

- 45 3-Yodo-N-(3-metoxipiridin-2-il)benzamida:

- Se disolvió 2-amino-3-metoxipiridina (1,50 g) en THF (20 ml), y a 0 °C, a la misma se le añadieron trietilamina (3,37 ml) y cloruro de 3-yodobenzoilo (3,23 g) y se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se añadieron adicionalmente trietilamina (3,37 ml) y cloruro de 3-yodobenzoilo (3,23 g) y se agitaron a temperatura ambiente durante 18 horas. Al líquido de reacción se le añadió cloroformo, después se lavó con una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico y se secó con sulfato sódico. El agente de secado se retiró a través de filtración, y el disolvente se retiró por evaporación a presión reducida. El residuo se suspendió en acetato de etilo (aproximadamente 50 ml) añadido al mismo, después el sólido se recogió a través de filtración en forma de un sólido incoloro (5,96 g). Metanol (50 ml) y una solución acuosa 2 M de hidrogenocarbonato sódico (3,42 ml) se añadieron al sólido obtenido (2,00 g), y se agitaron a temperatura ambiente durante 18 horas. El metanol se retiró por evaporación a presión reducida, después al residuo se le añadió acetato de etilo, se lavó con agua y salmuera saturada en ese orden, y se secó con sulfato sódico. El agente de secado se retiró a través de filtración, y el disolvente se retiró por evaporación a presión reducida. El residuo se purificó a través de cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo/hexano = del 0 % al 100 %, gradiente) para dar el compuesto del título (1,15 g, 80 %) en forma de un aceite de color naranja.

Ejemplo de Referencia 21:

[3-(Piperidin-1-ilsulfonil)fenil]metanol:

- 65

Se disolvió ácido 3-(piperidin-1-ilsulfonil)benzoico (7,00 g) en THF (70 ml), y a 0 °C, al mismo se le añadió N,N'-carbodiimidazol (6,32 g) y se agitó a 0 °C durante 4 horas. Al líquido de reacción se le añadió gota a gota una solución preparada disolviendo borohidruro sódico (1,97 g) en agua (10 ml) y después se agitó a 0 °C durante 1 hora. Al mismo se le añadió agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada y se secó con sulfato sódico. El agente de secado se retiró a través de filtración, y el disolvente se retiró por evaporación a presión reducida. El residuo se purificó a través de cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo/hexano = del 0 % al 100 %, gradiente) para dar el compuesto del título (7,01 g, 100 %) en forma de un aceite incoloro.

10 Ejemplo de Referencia 22:

1-[[3-(clorometil)fenil]sulfonil]piperidina:

15 Se añadió oxiclورو de fósforo (1,00 ml) a DMF (5,0 ml) y se agitó a 80 °C durante 30 minutos. A éste se le añadió una solución preparada disolviendo [3-(piperidin-1-ilsulfonil)fenil]metanol (2,00 g) obtenido en el Ejemplo de Referencia 21 en DMF (5,0 ml) y se agitó a 80 °C durante 30 minutos. A 0 °C, a esto se le añadió una solución acuosa saturada de carbonato sódico y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera saturada en ese orden y se secó con sulfato sódico. El agente de secado se retiró a través de filtración, y el disolvente se retiró por evaporación a presión reducida. El residuo se purificó a través de cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo/hexano = del 0 % al 50 %, gradiente) para dar el compuesto del título (1,26 g, 59 %) en forma de un sólido incoloro.

Ejemplo de Referencia 23:

25 [3-(Piperidin-1-ilsulfonil)fenil]acetónitrilo:

El compuesto (500 mg) obtenido en el Ejemplo de Referencia 22 se disolvió en DMF (5,0 ml), y al mismo se le añadió cianuro de tetraetilamonio (500 mg) y se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. A éste se le añadió acetato de etilo, se lavó con agua y salmuera saturada en ese orden, y se secó con sulfato sódico. El agente de secado se retiró a través de filtración, y el disolvente se retiró por evaporación a presión reducida. El residuo se purificó a través de cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo/hexano = del 0 % al 50 %, gradiente) para dar el compuesto del título (342 mg, 71 %) en forma de un sólido incoloro.

35 La utilidad de los compuestos de la invención como medicamentos se prueba, por ejemplo, por el siguiente Ejemplo de Ensayo Farmacológico.

Ejemplo de Ensayo Farmacológico 1 (ensayo de inhibición de la actividad enzimática de LCE)

40 Se disolvió un compuesto de ensayo en dimetil sulfóxido (DMSO hasta 10 mM), y después se diluyó con DMSO para preparar una solución concentrada 1000 veces de la concentración de ensayo. Se empleó un método mejorado de Moon et al (J. Biol. Chem., Vol. 276, páginas 45358-45366, 2001) para el ensayo de inhibición de la actividad enzimática de LCE. Concretamente, se aplicó el compuesto diluido a una placa de ensayo de 96 pocillos (Corning, de 96 pocillos de ensayo de bloqueo) en una cantidad de 1,0 µl/pocillo; 50 µl de una solución de tampón fosfato (tampón de fosfato de potasio 100 mM, pH 6,5), y se añadieron 25 µl de una solución sustrato (tampón de fosfato de potasio 100 mM (pH 6,5), rotenona 4,0 µM, albúmina de suero bovino sin ácidos grasos 80 µM, palmitoil CoA 160 µM, malonil CoA 80 µM, [¹⁴C]-malonil CoA 3,5 µM (1,92 GBq/mmol, de Amersham)) a cada pocillo; se añadieron 25 µl de una solución de enzima (tampón de fosfato de potasio 100 mM (pH 6,5), 100 µg/mL de LCE humana) a los mismos; la parte superior de la placa se selló herméticamente; y esta se incubó en agitación suave y mezclado a 37 °C durante 90 minutos. A continuación, se añadieron a cada pocillo 100 µl de ácido clorhídrico 5 M a cada pocillo, y la placa de ensayo se agitó a temperatura ambiente durante 5 minutos para parar la reacción enzimática hidrolizando la acil CoA. A continuación, la solución de reacción enzimática de cada pocillo se adsorbió por cada pocillo de una placa de filtro de 96 pocillos GF/C (Perkin Elmer Unifilter 96 GF/C); los pocillos individuales se lavaron con agua para eliminar la malonil CoA no adsorbida; y la placa de filtro GF/C se secó a 50 °C durante 60 minutos. A continuación, se añadieron a cada pocillo 30 µl de un centelleador (Perkin Elmer Microscinti 0); la parte superior de la placa se selló; y la radiactividad del [¹⁴C] fijada se midió con un contador de centelleo de microplaca (Perkin Elmer TopCount) para hallar la actividad enzimática. Se calculó la actividad inhibidora de la enzima LCE humana del compuesto de ensayo, basándose en la radiactividad del pocillo al que se añadió DMSO sin compuesto de ensayo en su interior como un control. La actividad de los compuestos de la invención se analizó de acuerdo con el presente ensayo, y los compuestos inhibieron la actividad de la LCE humana. Los resultados se muestran en la Tabla 1.

60

[Tabla 1]

Ejemplo N°	Valor de actividad CI ₅₀ (µM)	Ejemplo N°	Valor de actividad CI ₅₀ (µM)	Ejemplo N°	Valor de actividad CI ₅₀ (µM)
1	2,2	35	5,2	68	0,013

ES 2 527 589 T3

2	0,036	36	0,081	69	0,0023
3	7,4	37	0,066	70	0,0068
4	5,1	38	1,0	71	14
5	0,030	39	5,2	72	1,2
6	1,1	40	8,0	73	5,5
7	0,051	41	5,1	74	4,9
8	9,6	42	0,50	75	6,9
9	0,15	43	0,53	76	2,6
10	0,76	44	15	77	0,034
11	1,0	45	10	78	7,9
12	6,8	46	0,79	79	2,2
13	5,2	47	1,4	80	0,044
14	1,2	48	0,21	81	1,9
15	0,12	49	0,067	82	7,3
16	0,11	50	0,053	83	5,0
17	0,34	51	0,33	84	2,6
18	0,51	52	0,93	85	6,0
19	1,5	53	7,6	86	3,0
20	0,53	54	1,6	87	0,21
21	0,20	55	0,31	88	2,2
22	5,1	56	3,2	89	1,5
23	0,13	57	0,83	90	9,6
24	0,67	58	0,16	91	0,031
25	0,28	59	0,11	92	9,1
26	3,5	59'	3,0	93	1,3
27	0,19	60	1,1	94	5,1
28	0,17	61	0,054	95	4,3
29	0,18	62	0,093	96	0,32
30	0,10	63	0,018	97	2,5
31	2,8	64	0,0050	98	0,26
32	0,10	65	0,0059	99	0,036
33	2,6	66	0,028	100	0,039
34	0,053	67	0,010	101	0,91

[Tabla 2]

Ejemplo N°	Valor de actividad CI ₅₀ (μM)	Ejemplo N°	Valor de actividad CI ₅₀ (μM)	Ejemplo N°	Valor de actividad CI ₅₀ (μM)
102	3,4	123	2,7	143	4,5
102	1,9	124	0,35	144	0,074

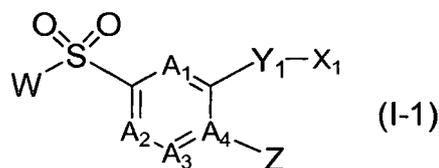
104	0,16	125	0,24	145	0,21
105	0,084	126	0,15	146	1,1
106	1,8	127	1,0	147	0,19
107	0,52	128	0,19	148	1,1
108	0,10	129	4,5	149	1,0
109	3,2	130	1,5	150	0,031
110	0,21	131	1,6	151	3,6
111	0,25	132	0,68	152	0,18
112	9,5	133	3,7	153	0,42
113	0,40	134	0,42	154	0,30
114	2,8	135	0,51	155	5,7
115	0,31	136	0,16	156	0,15
116	0,012	137	0,69	157	1,4
117	0,28	138	0,24	158	3,4
118	0,024	139	0,13	159	0,23
119	0,0060	140	0,38	160	0,13
120	0,39	141	1,5	161	4,8
121	0,18	142	5,1	162	1,5
122	0,26	-	-	-	-

Aplicabilidad industrial

- 5 Los compuestos de la invención tiene un excelente efecto inhibidor de LCE, y son útiles como agentes preventivos o remedios para diversas enfermedades relacionadas con LCE, por ejemplo, trastornos del sistema circulatorio, trastornos del sistema nervioso, trastornos metabólicos, trastornos del aparato reproductor, trastornos del aparato digestivo, neoplasias, enfermedades infecciosas, etc., o como herbicidas.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (I-1):



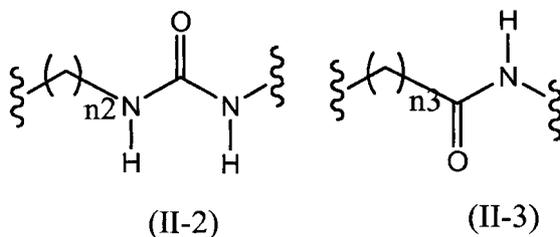
5 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que

W representa un alquilo C₁₋₆, un cicloalquilo C₃₋₈, un arilo, un heteroarilo, un aralquilo, un heteroaralquilo o -N(R¹)(R²);

10 cada uno de R¹ y R² representa independientemente un átomo de hidrógeno, un alquilo C₁₋₆, un cicloalquilo C₃₋₈, un arilo, un heteroarilo, un aralquilo o un heteroaralquilo, o R¹ y R², tomados junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un anillo hetero que contiene nitrógeno;

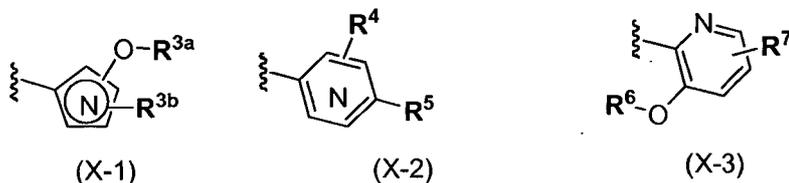
15 el alquilo, el cicloalquilo, el arilo, el heteroarilo, el aralquilo, el heteroaralquilo o el anillo hetero que contiene nitrógeno pueden estar sustituidos con un sustituyente seleccionado entre un grupo que consiste en un hidróxi, un ciano, un carboxilo, un sulfo, un halógeno, un alquilo C₁₋₆, un halo-alquilo C₁₋₆, un cicloalquilo C₃₋₈, un alcoxi C₁₋₆, un halo-alcoxi C₁₋₆, un hidróxi-alquilo C₁₋₆, un amino-alquilo C₁₋₆, un alcoxi C₁₋₆-alquilo C₁₋₆, un amino (el amino puede estar mono o di-sustituido con un alquilo C₁₋₆, un arilo o un heteroarilo), un carbamoilo (el carbamoilo puede estar mono o di-sustituido con un alquilo C₁₋₆, un arilo o un heteroarilo), un sulfanilo (el sulfanilo puede estar mono-sustituido con un alquilo C₁₋₆, un arilo o un heteroarilo), un alquilsulfinilo C₁₋₆, un arilsulfinilo, un heteroarilsulfinilo, un alquilsulfonylo C₁₋₆, un arilsulfonylo, un heteroarilsulfonylo, un sulfamoilo (el sulfamoilo puede estar mono o di-sustituido con un alquilo C₁₋₆, un arilo o un heteroarilo), un alquilsulfonylamino C₁₋₆, un arilsulfonylamino, un heteroarilsulfonylamino, un alquilcarbonilo C₁₋₆, un arilcarbonilo, un heteroarilcarbonilo, un alcocarbonilo C₁₋₆, un ariloxicarbonilo, un heteroariloxicarbonilo, un carbamoilamino (el carbamoilamino puede estar mono o di-sustituido con un alquilo C₁₋₆, un arilo o un heteroarilo), un alcocarbonilamino C₁₋₆, un ariloxicarbonilamino, un heteroariloxicarbonilamino, un alquilcarbonilamino C₁₋₆, un arilcarbonilamino, un heteroarilcarbonilamino, un arilo, un heteroarilo, un aralquilo, un heteroaralquilo, un aralquiloxi y un heteroaralquiloxi;

Y¹ representa la fórmula (II-2) o la fórmula (II-3);



cada uno de n₂, n₃ indica 0 o 1,

30 X¹ representa la fórmula (X-1), la fórmula (X-2) o la fórmula (X-3):



en las que

35 R^{3a} representa un átomo de hidrógeno, un alquilo C₁₋₆, un halo-alquilo C₁₋₆, un cicloalquilo C₃₋₈, un arilo, un heteroarilo, un aralquilo o un heteroaralquilo

R^{3b} representa un átomo de hidrógeno, un halógeno, un alquilo C₁₋₆, un halo-alquilo C₁₋₆, un cicloalquilo C₃₋₈, un arilo, un heteroarilo, un aralquilo o un heteroaralquilo, con la condición de que R^{3a}-O- se una al átomo de carbono;

40 R⁴ representa un átomo de hidrógeno, un alquilo C₁₋₆, un halo-alquilo C₁₋₆, un cicloalquilo C₃₋₈, un arilo, un heteroarilo, un aralquilo, un heteroaralquilo, un alcoxi C₁₋₆, un halo-alcoxi C₁₋₆, un ariloxi o un heteroariloxi;

R⁵ representa un isopropilo o un isopropiloxi;

R⁶ representa un átomo de hidrógeno o un alquilo C₁₋₆,

R⁷ representa un átomo de hidrógeno, un alquilo C₁₋₆, un halo-alquilo C₁₋₆, un cicloalquilo C₃₋₈, un arilo, un heteroarilo, un aralquilo, un heteroaralquilo, un alcoxi C₁₋₆, un halo-alcoxi C₁₋₆, un ariloxi, un heteroariloxi,

un heteroaralquilo, un alquiltio C₁₋₆, un alquilsulfanilo C₁₋₆, un alquilsulfonilo C₁₋₆, un ariltio, un arilsulfanilo o un arilsulfonilo;



5 representa un heteroarilo que contiene nitrógeno de 5 miembros que puede tener de 1 a 3 átomos de nitrógeno, y el heteroarilo que contiene nitrógeno puede contener un átomo de oxígeno o un átomo de azufre; y



representa un heteroarilo que contiene nitrógeno de 6 miembros que puede tener de 1 a 3 átomos de nitrógeno.

10 Z representa un átomo de hidrógeno, un hidroxilo, un ciano, un carboxilo, un sulfo, un halógeno, un alquilo C₁₋₆, un halo-alquilo C₁₋₆, un cicloalquilo C₃₋₈, un alcoxi C₁₋₆, un halo-alcoxi C₁₋₆, un hidroxilo-alquilo C₁₋₆, un amino-alquilo C₁₋₆, un alcoxi C₁₋₆-alquilo C₁₋₆, un amino (el amino puede estar mono o di-sustituido con un alquilo C₁₋₆, un arilo o un heteroarilo), un carbamoilo (el carbamoilo puede estar mono o di-sustituido con un alquilo C₁₋₆, un arilo o un heteroarilo), un sulfanilo (el sulfanilo puede estar mono-sustituido con un alquilo C₁₋₆, un arilo o un heteroarilo), un alquilsulfonilo C₁₋₆, un arilsulfonilo, un heteroarilsulfonilo, un alquilsulfonilamino C₁₋₆, un arilsulfonilamino, un heteroarilsulfonilamino, un alquilcarbonilo C₁₋₆, un arilcarbonilo, un heteroarilcarbonilo, un alcoxycarbonilo C₁₋₆, un ariloxycarbonilo, un heteroariloxycarbonilo, un carbamoilamino (el carbamoilamino puede estar mono o di-sustituido con un alquilo C₁₋₆, un arilo o un heteroarilo), un alcoxycarbonilamino C₁₋₆, un ariloxycarbonilamino, un heteroariloxycarbonilamino, un alquilcarbonilamino C₁₋₆, un arilcarbonilamino, un heteroarilcarbonilamino, un arilo, un heteroarilo, un aralquilo, un heteroaralquilo, un aralquilo o un heteroaralquilo; y cada uno de A¹, A², A³ y A⁴ representa independientemente CH o N, con la condición de que al menos tres de A¹, A², A³ y A⁴ sean CH.

2. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que W es un arilo o un heteroarilo.

30 3. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que W es -N(R¹)(R²), y cada uno de R¹ y R² es independientemente un átomo de hidrógeno, un alquilo C₁₋₆ o un cicloalquilo C₃₋₈, o R¹ y R², tomados junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un anillo hetero que contiene nitrógeno monocíclico de 5 a 7 miembros.

35 4. El compuesto que se ha indicado en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que Z es un átomo de hidrógeno.

5. Un compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que se seleccionan entre:

40 3-((2-azabicyclo[2.2.1]hept-2-ilsulfonil)-N-(4-isopropoxifenil)benzamida,
 3-[[3-(1H-bencimidazol-2-il)piperidin-1-il]sulfonil]-N-(4-isopropoxifenil)benzamida,
 3-[[3-(1,3-benzoxazol-2-il)piperidin-1-il]sulfonil]-N-(4-isopropoxifenil)benzamida,
 1-[[3-((4-isopropilfenil)amino)carbonil]fenil]sulfonil]piperidin-3-carboxamida,
 3-[[3-(hidroximetil)piperidin-1-il]sulfonil]-N-(4-isopropilfenil)benzamida,
 45 3-((2-azabicyclo[2.2.1]hept-2-ilsulfonil)-N-(3-metoxipiridin-2-il)benzamida,
 3-[[3-(1H-bencimidazol-2-il)piperidin-1-il]sulfonil]-N-(3-metoxipiridin-2-il)benzamida,
 N-bencil-1-[[3-((3-metoxipiridin-2-il)amino)carbonil]fenil]sulfonil]piperidin-3-carboxamida;
 clorhidrato de 3-isopropoxi-5-[[3-(morfolin-4-ilsulfonil)benzoil]amino]-1H-pirazol,
 clorhidrato de 3-isopropoxi-5-[[3-((2-metilpirrolidin-1-il)sulfonil)benzoil]amino]-1H-pirazol,
 clorhidrato de 5-[[3-((3-(hidroxipiperidin-1-il)sulfonil)benzoil)amino]-3-isopropoxi-1H-pirazol,
 50 clorhidrato de 5-[[3-((3-(4-fluoropiperidin-1-il)sulfonil)benzoil)amino)-3-isopropoxi-1H-pirazol,
 clorhidrato de 5-[[3-((4,4-difluoropiperidin-1-il)sulfonil)benzoil]amino]-3-isopropoxi-1H-pirazol,
 clorhidrato de 3-isopropoxi-5-[[3-(piperidin-1-ilsulfonil)benzoil]amino]-1H-pirazol,
 N-(3-isopropoxi-1H-pirazol-5-il)-3-(pirrolidin-1-ilsulfonil)benzamida,
 55 N-(4-isopropilfenil)-3-(piperidin-1-ilsulfonil)benzamida,
 N-(4-isopropoxifenil)-3-(piperidin-1-ilsulfonil)benzamida,
 N-(3-metoxipiridin-2-il)-3-(piperidin-1-ilsulfonil)benzamida,
 N-(6-isopropoxipiperidin-3-il)-3-(piperidin-1-ilsulfonil)benzamida,
 N-(3-ciclopropil-1H-pirazol-5-il)-3-(piperidin-1-ilsulfonil)benzamida,
 60 N-(3-isopropoxi-1H-pirazol-5-il)-3-(piridin-2-ilsulfonil)benzamida,

- 5 N-(3-etoxi-1H-pirazol-5-il)-3-(piridin-2-ilsulfonil)benzamida,
N-(3-propoxi-1H-pirazol-5-il)-3-(piridin-2-ilsulfonil)benzamida,
N-(3-butoxi-1H-pirazol-5-il)-3-(piridin-2-ilsulfonil)benzamida,
3-((Ciclohexilsulfonil)-N-(4-isopropoxifenil)benzamida:
5 N-(4-isopropilfenil)-2-metoxi-5-(piperidin-1-ilsulfonil)benzamida,
4-isopropoxi-N-[3-(piperidin-1-ilsulfonil)bencil]benzamida, y
N-(4-isopropilfenil)-2-[3-(piperidin-1-ilsulfonil)fenil]acetamida.
- 10 6. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 y un vehículo farmacéuticamente aceptable.
7. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 para su uso en terapia.
- 15 8. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 para su uso en un procedimiento terapéutico o preventivo para la diabetes o la obesidad.