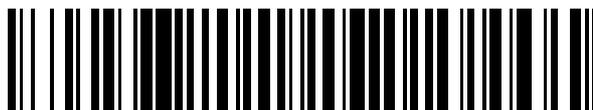


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 528 129**

51 Int. Cl.:

<b>C07D 211/26</b>	(2006.01) <b>A61P 9/04</b>	(2006.01)
<b>A61K 31/439</b>	(2006.01) <b>A61P 9/10</b>	(2006.01)
<b>A61K 31/445</b>	(2006.01) <b>A61P 9/12</b>	(2006.01)
<b>A61K 31/454</b>	(2006.01) <b>A61P 11/00</b>	(2006.01)
<b>A61K 31/4545</b>	(2006.01) <b>A61P 15/08</b>	(2006.01)
<b>A61P 1/00</b>	(2006.01) <b>A61P 17/00</b>	(2006.01)
<b>A61P 1/16</b>	(2006.01) <b>A61P 19/02</b>	(2006.01)
<b>A61P 3/04</b>	(2006.01) <b>A61P 19/06</b>	(2006.01)
<b>A61P 3/06</b>	(2006.01) <b>A61P 27/02</b>	(2006.01)
<b>A61P 3/10</b>	(2006.01)	

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **04.02.2009 E 09709105 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **22.10.2014 EP 2261210**

54 Título: **Derivado de sulfonil piperacina sustituido en la posición 3**

30 Prioridad:

**06.02.2008 JP 2008025900**

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

**04.02.2015**

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**NAGASE, TSUYOSHI;  
SASAKI, TAKAHIDE y  
TAKAHASHI, TOSHIYUKI**

74 Agente/Representante:

**VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro**

ES 2 528 129 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

Derivado de sulfonil piperacina sustituido en la posición 3

5 **Campo técnico**

La presente invención es útil en el campo de la medicina. Específicamente, un derivado de sulfonilpiperidina sustituido en la posición 3 de la presente invención sirve como un inhibidor de la elongasa de acilo graso de cadena larga (en lo sucesivo, denominada también "LCE") y es útil como un remedio para diversas enfermedades diversas tales como una enfermedad cardiovascular, una enfermedad neurológica, una enfermedad metabólica, una enfermedad reproductiva, una enfermedad digestiva, un neoplasma y una infección. La invención también es útil como un herbicida.

15 **Antecedentes de la técnica**

La obesidad es una afección caracterizada por la acumulación de grasa neutra en los adipocitos después de un estado sostenido de ingesta calórica excesiva con respecto a las calorías consumidas, manifestado como un peso corporal notablemente superior al peso corporal habitual (Eiji Itagaki, STEP TaishaNaibuhpi, Kaibashobo Inc., 1<sup>a</sup> Ed., 1998, pág.105). El exceso de acumulación de grasa provoca enfermedades, por ejemplo, tales como una resistencia a la insulina, diabetes sacarina, hipertensión e hiperlipidemia. Se sabe que estos factores combinados aumentan significativamente el riesgo de aparición de aterosclerosis y se ha usado el término "síndrome metabólico" para describir los casos asociados con dichos factores de riesgo. Además, se sabe que la hiperlipemia de grasa neutra u obesidad aumenta el riesgo de aparición de enfermedades, por ejemplo, tales como pancreatitis, alteraciones hepáticas, cánceres (incluyendo cáncer de mama, cáncer de útero, cáncer de ovario, cáncer de colon y cáncer de próstata), emenopatía, artritis, gota, colecistitis, reflujo gastroesofágico, síndrome de hipoventilación por obesidad (síndrome de Pickwickian) y apnea del sueño. Es ampliamente conocido que la diabetes a menudo da lugar a la aparición de, por ejemplo, tales como angina, insuficiencia cardiaca, apoplejía, claudicación, retinopatía, problemas en la vista, insuficiencia renal, neuropatía, úlceras cutáneas e infección [El Merck Manual of Medical Information, 2<sup>a</sup> Edición Doméstica, Merck & Co., 2003].

La LCE, presente en el retículo endoplásmico de la célula, es un miembro de las enzimas que catalizan la reacción de elongación de la cadena carbonada de los ácidos grasos con unas cadenas carbonadas de 12 o más átomos de carbono, catalizando la etapa de condensación limitante de la velocidad. En los mamíferos, muchos de los ácidos grasos que son sintetizados de *novo* en el cuerpo poseen unas longitudes de cadena de entre 16 y 18 átomos de carbono. Estos ácidos grasos de cadena larga constituyen más del 90 % de todos los ácidos grasos presentes en las células. Son unos componentes importantes de las membranas celulares y representan los principales componentes de los tejidos grasos, el mayor depósito de almacenamiento de energía de los animales. La mayor tasa de síntesis de ácidos grasos de *novo* se produce en el hígado, que convierte el exceso de glucosa del cuerpo en ácidos grasos. La glucólisis convierte la glucosa en piruvato, que se convierte en citrato en la mitocondria y es transportado al citosol. La liasa de citrato de ATP citosólica genera acetil-CoA, el precursor de los ácidos grasos y del colesterol. La acetil-CoA es carboxilada por la carboxilasa de acetil-CoA (ACC) para formar malonil-CoA. La enzima multifuncional sintasa de ácidos grasos (FAS) usa malonil-CoA, acetil-CoA y NADPH para alargar los ácidos grasos en incrementos de 2 carbonos. El principal producto terminal de la FAS en roedores es la palmitoil-CoA, que tiene una cadena carbonada de 16 átomos de carbono. La LCE alarga la cadena carbonada de la palmitoil-CoA en incrementos de 2 carbonos [The Journal of Biological Chemistry, 276 (48), 45358 - 45366, (2001)]. Se sabe que un exceso de síntesis de ácidos grasos en el cuerpo aumenta las grasas neutras u otras, provocando la acumulación de grasa. Por ejemplo, se indica una asociación directa entre la LCE y la obesidad en el documento WO2005/005665 (Documento Patente 1). También existe un informe sobre que la alimentación varía el nivel de expresión de la FACE (LCE) de ratón (Matsuzaka T. et al., J. Lipid Res., 43 (6): 911 - 920 (2002); Documento no Patente 1).

La LCE también está presente en protozoos y en nematodos y se conoce su implicación en la proliferación de las células. Por ejemplo, se ha notificado que el *Trypanosoma*, un protozoo que provoca la tripanosomiasis africana (más habitualmente, la enfermedad del sueño africana), usa una ruta de elongación de ácidos grasos con la LCE para sintetizar ácidos grasos de cadena larga, y que la inhibición de la reacción de elongación de los ácidos grasos en la célula afecta al crecimiento del *Trypanosoma* (Lee S. H. et al., Cell, 126: 691 - 699 (2006); Documento no Patente 2).

No se ha conocido ningún compuesto que posea un efecto inhibidor de la LCE. El derivado de sulfonilpiperidina sustituido en la posición 3, un compuesto de la presente invención, tiene un fenilo o un heteroarilo en la posición 3 a través de un enlace amida. Hasta la fecha no se ha conocido ningún compuesto que tenga un sustituyente específico, tal como arilamida o heteroarilamida, en la posición 3 o que forme un anillo de azabicyclo en lugar de un anillo de piperidina y que tenga un sustituyente específico, tal como arilamida o heteroarilamida, en la posición 3.

Documento Patente 1: el documento WO 2005/005665

Documento Patente 2: el documento WO 2006/094633 se refiere a derivados de piperidin sulfonamida y a su uso en terapia;

Documento Patente 3: el documento WO 2006/020598 se refiere a derivados amido y a su uso como compuestos farmacéuticos;

Documento Patente 4: el documento US 2005/043347 se refiere a inhibidores de la cinasa de tienopiridina y furopiridina y a su uso en terapia;

Documento Patente 5: el documento WO 2007/041634 se refiere a amidas de pirimidina y a su uso en el tratamiento de trastornos alérgicos e inflamatorios;

Documento Patente 6: el documento WO 03/028459 se refiere a derivados de amida del ácido nicotínico útiles como pesticidas;

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

Documento no Patente 2: Cell, 126: 691 - 699 (2006)

Documento no Patente 3: Khimiga Khimicheskaya Tekhnologiya 2004, 47, 28 - 36 se refiere a las propiedades de los derivados de piridina 3-sulfanil amídica;

Documento no Patente 4: Bioorg and Med. Chem. Lett., 2006, 16, 3371 - 75 se refiere a amidas de diarilo y a sulfonamidas útiles como antagonistas del receptor metabotrófico de glutamato.

## Divulgación de la invención

### Problemas que va a resolver la invención

Un objetivo de la presente invención es proporcionar un nuevo compuesto con un efecto inhibidor de la LCE.

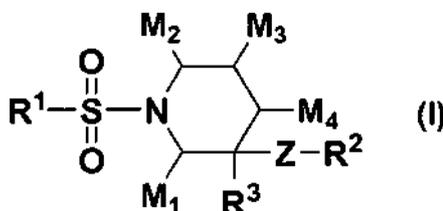
### Medio para resolver los problemas

Los inventores de la presente invención realizaron entre sus estudios y averiguaron que un derivado de la sulfonilpiperidina con un sustituyente específico en la posición 3 del esqueleto de la piperidina tiene un excelente efecto inhibidor de la LCE. La presente invención se completó basándose en este hallazgo.

Específicamente, la presente invención proporciona;

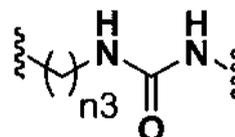
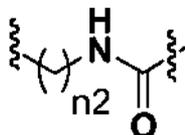
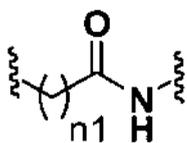
(1) un compuesto representado por la siguiente Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo (en lo sucesivo, "compuesto de la presente invención");

[Fórmula química 1]



en la que,  
Z se elige del grupo que consiste en las siguientes Fórmulas (II-1), (II-2) y (II-3)

[Fórmula química 2]



en las que n1, n2 y n3 son 0, 1 o 2, respectivamente  
en las que,

R<sup>1</sup> representa alquilo C<sub>1-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-8</sub>, arilo o heteroarilo, en los que el alquilo, el cicloalquilo, el arilo o el heteroarilo pueden estar sustituidos con un sustituyente elegido de entre el grupo que consiste en: hidroxilo, ciano, carboxilo, sulfo, halógeno, alquilo C<sub>1-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-8</sub>, alcoxi C<sub>1-6</sub>, haloalcoxi C<sub>1-6</sub>, amino (estando el amino opcionalmente sustituido con entre 1 y 2 alquilos, arilos o heteroarilos C<sub>1-6</sub>), carbamoilo (estando el carbamoilo opcionalmente sustituido con entre 1 y 2 alquilos, arilos o heteroarilos C<sub>1-</sub>

6), sulfanilo (estando el sulfanilo opcionalmente sustituido con un alquilo, arilo o heteroarilo C<sub>1-6</sub>), alquilsulfino C<sub>1-6</sub>, arilsulfino, heteroarilsulfino, alquilsulfonilo C<sub>1-6</sub>, arilsulfonilo, heteroarilsulfonilo, sulfamoilo (estando el sulfamoilo opcionalmente sustituido con entre 1 y 2 alquilos, arilos o heteroarilos C<sub>1-6</sub>), alquilsulfonilamino C<sub>1-6</sub>, arilsulfonilamino, heteroarilsulfonilamino, alquilcarbonilo C<sub>1-6</sub>, arilcarbonilo, heteroarilcarbonilo, alcocarbonilo C<sub>1-6</sub>, ariloxicarbonilo, heteroariloxicarbonilo, carbamoilamino (estando el carbamoilamino opcionalmente sustituido con entre 1 y 2 alquilos, arilos o heteroarilos C<sub>1-6</sub>), alcocarbonilamino C<sub>1-6</sub>, ariloxicarbonilamino, heteroariloxicarbonilamino, alquilcarbonilamino C<sub>1-6</sub>, arilcarbonilamino, heteroarilcarbonilamino, arilo (estando el arilo opcionalmente sustituido con entre 1 y 2 alquilos, arilos o heteroarilos C<sub>1-6</sub>), alquilquilo, aralquilo, aralquiloxi y heteroaralquiloxi;

R<sup>2</sup> representa fenilo o heteroarilo, en el que el fenilo o el heteroarilo pueden estar sustituidos con un sustituyente elegido de entre el grupo que consiste en: hidroxilo, ciano, carboxilo, sulfo, halógeno, alquilo C<sub>1-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-8</sub>, alcoxi C<sub>1-6</sub>, haloalcoxi C<sub>1-6</sub>, amino (estando el amino opcionalmente sustituido con entre 1 y 2 alquilos, arilos o heteroarilos C<sub>1-6</sub>), carbamoilo (estando el carbamoilo opcionalmente sustituido con entre 1 y 2 alquilos, arilos o heteroarilos C<sub>1-6</sub>), sulfanilo (estando el sulfanilo opcionalmente sustituido con un alquilo, arilo o heteroarilo C<sub>1-6</sub>), alquilsulfino C<sub>1-6</sub>, arilsulfino, heteroarilsulfino, alquilsulfonilo C<sub>1-6</sub>, arilsulfonilo, heteroarilsulfonilo, sulfamoilo (estando el sulfamoilo opcionalmente sustituido con entre 1 y 2 alquilos, arilos o heteroarilos C<sub>1-6</sub>), alquilsulfonilamino C<sub>1-6</sub>, arilsulfonilamino, heteroarilsulfonilamino, alquilcarbonilo C<sub>1-6</sub>, arilcarbonilo, heteroarilcarbonilo, alcocarbonilo C<sub>1-6</sub>, ariloxicarbonilo, heteroariloxicarbonilo, carbamoilamino (estando el carbamoilamino opcionalmente sustituido con entre 1 y 2 alquilos, arilos o heteroarilos C<sub>1-6</sub>), alcocarbonilamino C<sub>1-6</sub>, ariloxicarbonilamino, heteroariloxicarbonilamino, alquilcarbonilamino C<sub>1-6</sub>, arilcarbonilamino, heteroarilcarbonilamino, arilo (estando el arilo opcionalmente sustituido con alcoxi C<sub>1-6</sub>), heteroarilo, ariloxi, heteroariloxi, aralquilo, heteroaralquilo, aralquiloxi y heteroaralquiloxi;

R<sup>3</sup> representa un átomo de hidrógeno, alquilo C<sub>1-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-8</sub>, aralquilo, heteroaralquilo, arilo o heteroarilo, en los que el alquilo, el cicloalquilo, el aralquilo, el heteroaralquilo, el arilo o el heteroarilo pueden estar sustituidos con un sustituyente elegido de entre el grupo que consiste en halógeno, alquilo C<sub>1-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, alcoxi C<sub>1-6</sub> y haloalcoxi C<sub>1-6</sub>; y M<sub>1</sub>, junto con M<sub>2</sub>, M<sub>3</sub> o M<sub>4</sub>, forma -CH<sub>2</sub>- o -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-, o M<sub>4</sub>, junto con M<sub>2</sub>, forma -CH<sub>2</sub>- o -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>- y el resto de los miembros de M<sub>1</sub>, M<sub>2</sub>, M<sub>3</sub> y M<sub>4</sub> representan cada uno independientemente un átomo de hidrógeno o alquilo C<sub>1-6</sub> que puede estar sustituido con halógeno.

La presente invención proporciona adicionalmente:

(2) un inhibidor de la elongasa de acilo graso de cadena larga (LCE), que contiene el compuesto de Fórmula (I) o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo como un principio activo;

(3) una composición farmacéutica, que contiene el compuesto de Fórmula (I) o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo; y

(4) un medicamento preventivo o un remedio para la diabetes sacarina, la obesidad o el hígado graso no alcohólico, que contiene el compuesto de Fórmula (I) o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo como un principio activo.

Un compuesto de la presente invención tiene un efecto inhibidor de la LCE y por lo tanto es útil como un medicamento preventivo o un remedio para diversas enfermedades que implican la LCE, por ejemplo, tales como una enfermedad cardiovascular, incluyendo, por ejemplo, hipertensión, angina, insuficiencia cardiaca, infarto de miocardio, apoplejía, claudicación, nefropatía diabética, retinopatía diabética, problemas en la vista, anomalías electrolíticas y aterosclerosis; una enfermedad neurológica central, incluyendo, por ejemplo, bulimia y neuropatía diabética; una enfermedad metabólica, incluyendo, por ejemplo, síndrome metabólico, obesidad, diabetes sacarina, resistencia a la insulina, hiperlipidemia, hipercolesterolemia, hiperlipemia de grasa neutra, dislipidemia, hígado graso no alcohólico, secreción hormonal anormal, gota e hígado graso; una enfermedad reproductiva, incluyendo, por ejemplo, alteraciones menstruales y disfunción sexual; una enfermedad digestiva, incluyendo disfunción hepática, pancreatitis, colecistitis y reflujo gastroesofágico; una enfermedad respiratoria, incluyendo síndrome de hipoventilación por obesidad (síndrome de Pickwickian) y apnea del sueño; una enfermedad por una infección bacteriana, fúngica o parásita; neoplasma maligno; y una enfermedad inflamatoria, incluyendo artritis y úlceras cutáneas. Un compuesto de la presente invención también es útil como un herbicida.

Un compuesto de la presente invención es particularmente útil como un remedio para, por ejemplo, diabetes sacarina, obesidad o hígado graso no alcohólico o como un herbicida.

La presente invención se describe con más detalle a continuación, comenzando con las definiciones de los términos usados en el presente documento.

El "halógeno" significa un átomo de flúor, un átomo de cloro, un átomo de bromo o un átomo de yodo.

El "alquilo C<sub>1-6</sub>" significa un alquilo de cadena lineal o ramificada con entre 1 y 6 átomos de carbono, por ejemplo, tal como metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, *sec*-butilo, *terc*-butilo, pentilo, isopentilo, hexilo y isohexilo.

El "haloalquilo C<sub>1-6</sub>" significa el alquilo C<sub>1-6</sub> como se ha definido anteriormente, sustituido con uno o más, preferiblemente con entre 1 y 3 átomos de halógeno, en unas posiciones de sustitución disponibles arbitrariamente, siendo los átomos de halógeno iguales o diferentes y como se ha definido anteriormente. Algunos ejemplos incluyen

fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, 2-fluoroetilo, 1,2-difluoroetilo, clorometilo, 2-cloroetilo, 1,2-dicloroetilo, bromometilo y yodometilo.

5 El "cicloalquilo C<sub>3-8</sub>" significa un cicloalquilo con entre 3 y 8 átomos de carbono, por ejemplo, tal como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo.

10 El "alcoxi C<sub>1-6</sub>" significa un alcoxi de cadena lineal o ramificada con entre 1 y 6 átomos de carbono, por ejemplo, tal como metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi, *sec*-butoxi, isobutoxi, *terc*-butoxi, pentiloxi, isopentiloxi, hexiloxi e isohexiloxi.

15 El "haloalcoxi C<sub>1-6</sub>" significa el alcoxi C<sub>1-6</sub> como se ha definido anteriormente, sustituido con uno o más, preferiblemente con entre 1 y 3 átomos de halógeno, en unas posiciones de sustitución disponibles arbitrariamente, siendo los átomos de halógeno iguales o diferentes y como se ha definido anteriormente. Algunos ejemplos incluyen fluorometoxi, difluorometoxi, trifluorometoxi, 2-fluoroetoxi, 1,2-difluoroetoxi, clorometoxi, 2-cloroetoxi, 1,2-dicloroetoxi, bromometoxi y yodometoxi.

El "alcoxycarbonilo C<sub>1-6</sub>" es un grupo con el alcoxi C<sub>1-6</sub> unido al carbonilo. Algunos ejemplos incluyen metoxycarbonilo, etoxycarbonilo y *n*-propiloxycarbonilo.

20 El "alcoxycarbonilamino C<sub>1-6</sub>" es un grupo en el que uno de los átomos de hidrógeno del grupo amino (-NH<sub>2</sub>) está sustituido con el alcoxycarbonilo C<sub>1-6</sub>. Algunos ejemplos incluyen metoxycarbonilamino, etoxycarbonilamino y *n*-propiloxycarbonilamino.

25 El "alquilcarbonilo C<sub>1-6</sub>" es un grupo con el alquilo C<sub>1-6</sub> unido al carbonilo. Algunos ejemplos incluyen acetilo, propionilo, isobutirilo, valerilo, isovalerilo y pivaloilo.

30 El "alquilcarbonilamino C<sub>1-6</sub>" es un grupo en el que uno de los átomos de hidrógeno del grupo amino está sustituido con el alquilcarbonilo C<sub>1-6</sub>. Algunos ejemplos incluyen acetilamino, propionilamino, isobutirilamino, valerilamino, isovalerilamino y pivaloilamino.

El "alquilsulfonilo C<sub>1-6</sub>" significa un grupo con el alquilo C<sub>1-6</sub> unido a un grupo sulfonilo. Algunos ejemplos incluyen metilsulfonilo, etilsulfonilo y *n*-propilsulfonilo.

35 El "alquilsulfonilamino C<sub>1-6</sub>" es un grupo en el que uno de los átomos de hidrógeno del grupo amino está sustituido con el alquilsulfonilo C<sub>1-6</sub>. Algunos ejemplos incluyen metilsulfonilamino, etilsulfonilamino y *n*-propilsulfonilamino.

El "alquilsulfinilo C<sub>1-6</sub>" es un grupo con el alquilo C<sub>1-6</sub> unido a un grupo sulfinilo. Algunos ejemplos incluyen metilsulfinilo, etilsulfinilo y *n*-propilsulfinilo.

40 Algunos ejemplos del "arilo" incluyen fenilo y naftilo.

45 El "heteroarilo" significa un heteroarilo monocíclico de cinco o de seis miembros con uno o más, preferiblemente entre 1 y 3 heteroátomos, iguales o diferentes, elegidos de entre el grupo que consiste en un átomo de oxígeno, un átomo de nitrógeno y un átomo de azufre, o un heteroarilo de anillo condensado formado mediante la condensación del heteroarilo monocíclico y el arilo o mediante la condensación de heteroarilos monocíclicos que pueden ser iguales o diferentes. Algunos ejemplos incluyen pirrolilo, furilo, tienilo, imidazolilo, pirazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, oxazolilo, isooxazolilo, triazolilo, tetrazolilo, oxadiazolilo, 1,2,3-tiadiazolilo, 1,2,4-tiadiazolilo, 1,3,4-tiadiazolilo, piridilo, piracinilo, pirimidinilo, piridacinilo, 1,2,4-triacinilo, 1,3,5-triacinilo, indolilo, benzo-furanilo, benzotienilo, bencimidazolilo, benzopirazolilo, benzooxazolilo, benzoisooxazolilo, benzotiazolilo, benzoisotiazolilo, indazolilo, purinilo, quinolilo, isoquinolilo, ftalacinilo, naftiridinilo, quinoxalinilo, quinazolinilo, cinolinilo, pteridinilo y pirido[3,2-*b*]piridilo.

55 El "arilo" o el "heteroarilo" pueden estar sustituidos con un sustituyente elegido de entre el grupo que consiste en hidroxilo, ciano, halógeno, alquilo C<sub>1-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-8</sub>, alcoxi C<sub>1-6</sub>, haloalcoxi C<sub>1-6</sub>, cicloalcoxi C<sub>3-8</sub>, amino, alquilamino C<sub>1-6</sub>, dialquilamino C<sub>1-6</sub>, haloalquilamino C<sub>1-6</sub>, dihaloalquilamino C<sub>1-6</sub>, cicloalquilamino C<sub>3-8</sub>, di cicloalquilamino C<sub>3-8</sub>, carbamoilo, alquilcarbamoilo C<sub>1-6</sub>, dialquilcarbamoilo C<sub>1-6</sub>, haloalquilcarbamoilo C<sub>1-6</sub>, dihaloalquilcarbamoilo C<sub>1-6</sub>, cicloalquilcarbamoilo C<sub>3-8</sub>, dicicloalquilcarbamoilo C<sub>3-8</sub>, tiol, alquiltio C<sub>1-6</sub>, haloalquiltio C<sub>1-6</sub>, cicloalquiltio C<sub>3-8</sub>, alquilsulfinilo C<sub>1-6</sub>, haloalquilsulfinilo C<sub>1-6</sub>, cicloalquilsulfinilo C<sub>3-8</sub>, alquilsulfonilo C<sub>1-6</sub>, haloalquilsulfonilo C<sub>1-6</sub>, cicloalquilsulfonilo C<sub>3-8</sub>, alquilcarbonilo C<sub>1-6</sub>, haloalquilcarbonilo C<sub>1-6</sub>, cicloalquilcarbonilo C<sub>3-8</sub>, alcoxycarbonilo C<sub>1-6</sub>, haloalcoxycarbonilo C<sub>1-6</sub>, cicloalcoxycarbonilo C<sub>3-8</sub>, alcoxycarbonilamino C<sub>1-6</sub>, haloalcoxycarbonilamino C<sub>1-6</sub>, cicloalcoxycarbonilamino C<sub>3-8</sub>, alquilcarbonilamino C<sub>1-6</sub>, haloalquilcarbonilamino C<sub>1-6</sub> y cicloalquilcarbonilamino C<sub>3-8</sub>.

65 El "arilcarbonilo" es un grupo con el arilo unido al carbonilo.

El "heteroarilcarbonilo" es un grupo con el heteroarilo unido al carbonilo.

El "arilcarbonilamino" es un grupo en el que uno de los átomos de hidrógeno del grupo amino está sustituido con el arilcarbonilo.

5 El "heteroarilcarbonilamino" es un grupo en el que uno de los átomos de hidrógeno del grupo amino está sustituido con el heteroarilcarbonilo.

El "ariloxi" es un grupo con el arilo unido a un átomo de oxígeno.

10 El "heteroariloxi" es un grupo con el heteroarilo unido a un átomo de oxígeno.

El "ariloxicarbonilo" es un grupo con el ariloxi unido al carbonilo.

15 El "heteroariloxicarbonilo" es un grupo con el heteroariloxi unido al carbonilo.

El "ariloxicarbonilamino" es un grupo en el que uno de los átomos de hidrógeno del grupo amino o está sustituido con ariloxicarbonilo.

20 El "heteroariloxicarbonilamino" es un grupo en el que uno de los átomos de hidrógeno del grupo amino está sustituido con el heteroariloxicarbonilo.

El "arilsulfonilo" es un grupo con el arilo unido a un grupo sulfonilo.

25 El "heteroarilsulfonilo" es un grupo con el heteroarilo unido a un grupo sulfonilo.

El "arilsulfonilo" es un grupo con el arilo unido a un grupo sulfonilo.

30 El "heteroarilsulfonilo" es un grupo con el heteroarilo unido a un grupo sulfonilo.

El "arilsulfonilamino" es un grupo en el que uno de los átomos de hidrógeno del grupo amino está sustituido con el arilsulfonilo.

35 El "heteroarilsulfonilamino" es un grupo en el que uno de los átomos de hidrógeno del grupo amino está sustituido con el heteroarilsulfonilo.

El "aralquilo" significa un grupo con el alquilo C<sub>1-6</sub> unido al arilo. Algunos ejemplos incluyen bencilo, 1-feniletilo, 2-feniletilo, 1-naftilmetilo y 2-naftilmetilo.

40 El "heteroaralquilo" significa un grupo con el alquilo C<sub>1-6</sub> unido al heteroarilo.

El "aralquilo" significa un grupo con el aralquilo unido a un átomo de oxígeno.

45 El "heteroaralquilo" significa un grupo con el heteroaralquilo unido a un átomo de oxígeno.

El "heterocíclico" es un anillo monocíclico o bicíclico saturado, parcialmente saturado o insaturado con entre 4 y 10 átomos que incluyen entre 1 y 3 heteroátomos elegidos de entre nitrógeno, oxígeno y azufre, en los que el átomo de nitrógeno del anillo puede estar sustituido con un grupo elegido de entre alquilo C<sub>1-6</sub>, aminoalquilo C<sub>1-6</sub>, arilo, arilalquilo C<sub>1-6</sub> y acilo, y en los que el átomo de carbono del anillo puede estar sustituido con alquilo C<sub>1-6</sub>, aminoalquilo C<sub>1-6</sub>, arilo, arilalquilo C<sub>1-6</sub>, heteroarilo, alcoxi C<sub>1-6</sub>, hidroxilo u oxo. Algunos ejemplos incluyen pirrolidinilo, oxazolidinilo, tiazolidinilo, piperidinilo, morfolinilo, piperacínilo, dioxolanilo y tetrahidropiranilo.

50 Una "sal" de un compuesto de la presente invención significa una sal farmacéuticamente aceptable usada habitualmente. Por ejemplo, en el caso de un grupo carboxilo, la sal puede ser una sal de adición básica formada en el grupo carboxilo. La sal puede ser una sal de adición ácida del grupo amino o de grupo heterocíclico básico.

60 Algunos ejemplos de la sal de adición básica incluyen: sales de metales alcalinos, tales como sal de sodio y sal de potasio; sales de metales alcalinotérreos tales como sal de calcio y sal de magnesio; sales de amonio; y sales de aminas orgánicas tales como sal de trimetilamina, sal de trietilamina, sal de dicitlohexilamina, sal de etanolamina, sal de dietanolamina, sal de trietanolamina, sal de procaína y sal de *N,N'*-dibenciletilendiamina.

Algunos ejemplos de la sal de adición ácida incluyen: sales de ácidos inorgánicos tales como clorhidrato, sulfato, nitrato, fosfato y perclorato; sales de ácidos orgánicos tales como maleato, fumarato, tartrato, citrato, ascorbato y trifluoroacetato; y sulfonatos tales como metansulfonato, isetionato, bencensulfonato y p-toluensulfonato.

65

A continuación se divulga un compuesto de la presente invención con más detalle basándose en algunos ejemplos específicos preferibles de varios símbolos usados en la Fórmula (I).

5 Las "posiciones de sustitución disponibles arbitrariamente", como se usa ese término en el presente documento, se refieren a la posición en la que un átomo de hidrógeno químicamente aceptable para sustitución está presente en átomos de carbono, de nitrógeno, de oxígeno y/o de azufre, y en las que la sustitución del átomo de hidrógeno crea un compuesto químicamente estable.

10 Un compuesto de la presente invención, dependiendo del tipo de sustituyente o de su forma salina, puede existir como un estereoisómero, tal como un isómero óptico, un diastereómero y un isómero geométrico, o como un tautómero. Los compuestos de la presente invención engloban todos de dichos estereoisómeros, tautómeros y mezclas de los mismos.

15 La presente invención engloba varios cristales, formas amorfas, sales, hidratos y solvatos de un compuesto de la presente invención.

20 Un profármaco de un compuesto de la presente invención también está en el ámbito de la presente invención. Generalmente, dicho profármaco es un derivado funcional de un compuesto de la presente invención, fácilmente convertible en un compuesto requerido en el cuerpo. Consecuentemente, en el tratamiento de varias enfermedades de acuerdo con la presente invención, el término "administración" engloba no solo la administración de un compuesto específico, sino la administración de un compuesto que se convierte en un compuesto específico en el cuerpo después de haber sido administrado a un paciente. Los medios rutinarios para la selección y la producción de un derivado profármaco adecuado se describen, por ejemplo, en Design of Prodrugs, ed. H. Bundgaard, Elsevier, 1985, cuya divulgación completa se incorpora en el presente documento como referencia. Los metabolitos de estos compuestos incluyen los compuestos activos producidos a partir de un compuesto de la presente invención en un entorno biológico, y dichos metabolitos también están en el ámbito de la presente invención.

30  $R^1$  representa alquilo  $C_{1-6}$ , cicloalquilo  $C_{3-8}$ , arilo o heteroarilo, en los que el alquilo, el cicloalquilo, el arilo o el heteroarilo pueden estar sustituidos con un sustituyente elegido de entre el grupo que consiste en hidroxilo, ciano, carboxilo, sulfo, halógeno, alquilo  $C_{1-6}$ , haloalquilo  $C_{1-6}$ , cicloalquilo  $C_{3-8}$ , alcoxi  $C_{1-6}$ , haloalcoxi  $C_{1-6}$ , amino (estando el amino opcionalmente sustituido con entre 1 y 2 alquilos, arilos o heteroarilos  $C_{1-6}$ ), carbamoilo (estando el carbamoilo opcionalmente sustituido con entre 1 y 2 alquilos, arilos o heteroarilos  $C_{1-6}$ ), sulfanilo (estando el sulfanilo opcionalmente sustituido con un alquilo, arilo o heteroarilo  $C_{1-6}$ ), alquilsulfonilo  $C_{1-6}$ , arilsulfonilo, heteroarilsulfonilo, alquilsulfonilo  $C_{1-6}$ , arilsulfonilo, heteroarilsulfonilo, sulfamoilo (estando el sulfamoilo opcionalmente sustituido con entre 1 y 2 alquilos, arilos o heteroarilos  $C_{1-6}$ ), alquilsulfonilamino  $C_{1-6}$ , arilsulfonilamino, heteroarilsulfonilamino, alquilcarbonilo  $C_{1-6}$ , arilcarbonilo, heteroarilcarbonilo, alcoxycarbonilo  $C_{1-6}$ , ariloxycarbonilo, heteroariloxycarbonilo, carbamoilamino (estando el carbamoilamino opcionalmente sustituido con entre 1 y 2 alquilos, arilos o heteroarilos  $C_{1-6}$ ), alcoxycarbonilamino  $C_{1-6}$ , ariloxycarbonilamino, heteroariloxycarbonilamino, alquilcarbonilamino  $C_{1-6}$ , arilcarbonilamino, heteroarilcarbonilamino, arilo, heteroarilo, aralquilo, heteroaralquilo, aralquiloxi y heteroaralquiloxi.

45  $R^1$  es preferiblemente, alquilo  $C_{1-6}$ , cicloalquilo  $C_{3-8}$ , arilo o heteroarilo, algunos ejemplos de los cuales incluyen aquellos opcionalmente sustituidos con un sustituyente elegido de entre el grupo que consiste en halógeno, alquilo  $C_{1-6}$  y alcoxi  $C_{1-6}$ .

50 Algunos ejemplos específicos de  $R^1$  incluyen metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, fenilo, 2-clorofenilo, 3-clorofenilo, 4-clorofenilo, 2-fluorofenilo, 3-fluorofenilo, 4-fluorofenilo, 2,3-difluorofenilo, 2,4-difluorofenilo, 2-trifluorometilfenilo, 3-trifluorometilfenilo, 4-trifluorometilfenilo, 2-metoxifenilo, 3-metoxifenilo, 4-metoxifenilo, piridin-2-ilo, piridin-3-ilo, piridin-4-ilo, pirimidin-2-ilo, piracin-2-ilo, piridacin-3-ilo, 2-tienilo, 3-tienilo, 1-metil-1H-imidazol-4-ilo, 5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-ilo, 1,3-tiazol-2-ilo, 1,3-oxazol-2-ilo y 1,3,4-tiadiazol-2-ilo. Preferiblemente, se recomienda que  $R^1$  sea propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, ciclopropilo, fenilo, 2-clorofenilo, 3-clorofenilo, 4-clorofenilo, 2-fluorofenilo, 3-fluorofenilo, 4-fluorofenilo, 2-trifluorometilfenilo, 3-trifluorometilfenilo, 4-trifluorometilfenilo, 2-metoxifenilo, 3-metoxifenilo, 4-metoxifenilo, piridin-2-ilo, piridin-3-ilo, piridin-4-ilo, pirimidin-2-ilo, piracin-2-ilo, piridacin-3-ilo, 2-tienilo, 3-tienilo, 1-metil-1H-imidazol-4-ilo, 5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-ilo, 1,3-tiazol-2-ilo, 1,3-oxazol-2-ilo o 1,3,4-tiadiazol-2-ilo.

60  $R^2$  representa fenilo o heteroarilo, en los que el fenilo o heteroarilo pueden estar sustituidos con un sustituyente elegido de entre el grupo que consiste en hidroxilo, ciano, carboxilo, sulfo, halógeno, alquilo  $C_{1-6}$ , haloalquilo  $C_{1-6}$ , cicloalquilo  $C_{3-8}$ , alcoxi  $C_{1-6}$ , haloalcoxi  $C_{1-6}$ , amino (estando el amino opcionalmente sustituido con entre 1 y 2 alquilos, arilos o heteroarilos  $C_{1-6}$ ), carbamoilo (estando el carbamoilo opcionalmente sustituido con entre 1 y 2 alquilos, arilos o heteroarilos  $C_{1-6}$ ), sulfanilo (estando el sulfanilo opcionalmente sustituido con un alquilo, arilo o heteroarilo  $C_{1-6}$ ), alquilsulfonilo  $C_{1-6}$ , arilsulfonilo, heteroarilsulfonilo, alquilsulfonilo  $C_{1-6}$ , arilsulfonilo, heteroarilsulfonilo, sulfamoilo (estando el sulfamoilo opcionalmente sustituido con entre 1 y 2 alquilos, arilos o heteroarilos  $C_{1-6}$ ), alquilsulfonilamino  $C_{1-6}$ , arilsulfonilamino, heteroarilsulfonilamino, alquilcarbonilo  $C_{1-6}$ , arilcarbonilo, heteroarilcarbonilo, alcoxycarbonilo  $C_{1-6}$ , ariloxycarbonilo, heteroariloxycarbonilo, carbamoilamino (estando el carbamoilamino opcionalmente sustituido con entre 1 y 2 alquilos, arilos o heteroarilos  $C_{1-6}$ ), alcoxycarbonilamino  $C_{1-6}$ .

6, ariloxicarbonilamino, heteroariloxicarbonilamino, alquilcarbonilamino C<sub>1-6</sub>, arilcarbonilamino, heteroarilcarbonilamino, arilo (estando el arilo opcionalmente sustituido con alcoxi C<sub>1-6</sub>), heteroarilo, ariloxi, heteroariloxi, aralquilo, heteroaralquilo, aralquiloxi y heteroaralquiloxi.

5 R<sup>2</sup> es preferiblemente fenilo o heteroarilo, algunos ejemplos de los cuales incluyen aquellos sustituidos con un sustituyente elegido de entre el grupo que consiste en halógeno, alquilo C<sub>1-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, alcoxi C<sub>1-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-6</sub>, arilo (estando el arilo opcionalmente sustituido con alcoxi C<sub>1-6</sub>), aralquilo y aralquiloxi.

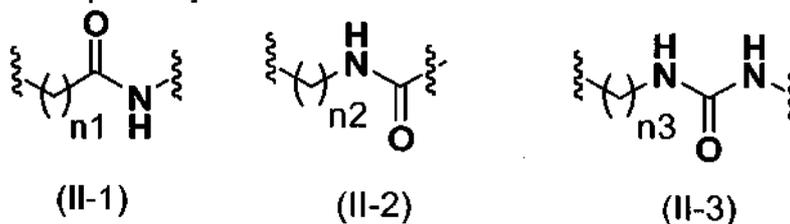
10 Algunos ejemplos específicos de R<sup>2</sup> incluyen fenilo, 2-metoxifenilo, 3-metoxifenilo, 4-metoxifenilo, 2-etoxifenilo, 3-etoxifenilo, 4-etoxifenilo, 2-isopropoxifenilo, 3-isopropoxifenilo, 4-isopropoxifenilo, 2-isobutiloxifenilo, 3-isobutiloxifenilo, 4-isobutiloxifenilo, 2-ciclopropiloxifenilo, 3-ciclopropiloxifenilo, 4-ciclopropiloxifenilo, 2-fluorofenilo, 3-fluorofenilo, 4-fluorofenilo, 2-clorofenilo, 3-clorofenilo, 4-clorofenilo, 2-trifluorometilfenilo, 3-trifluorometilfenilo, 4-trifluorometilfenilo, 2-fenoxifenilo, 3-fenoxifenilo, 4-fenoxifenilo, 2-benciloxifenilo, 3-benciloxifenilo, 4-benciloxifenilo, 2-bencilfenilo, 3-bencilfenilo, 4-bencilfenilo, 2-metilfenilo, 3-metilfenilo, 4-metilfenilo, 2-isopropilfenilo, 3-isopropilfenilo, 4-isopropilfenilo, 4-isopropilfenilo, 5-isopropoxifenilpiridin-2-ilo, 6-isopropoxifenilpiridin-3-ilo, 5-isopropoxipirimidin-2-ilo, 3-metoxipiridin-2-ilo, 3-ciclopropil-1H-pirazol-5-ilo y 5-isopropoxi-1H-pirazol-3-ilo. Preferiblemente, se recomienda que R<sup>2</sup> sea fenilo, 2-fluorofenilo, 3-fluorofenilo, 4-fluorofenilo, 2-clorofenilo, 3-clorofenilo, 4-clorofenilo, 2-metoxifenilo, 3-metoxifenilo, 4-metoxifenilo, 2-metilfenilo, 3-metilfenilo, 4-metilfenilo, 2-isopropilfenilo, 3-isopropilfenilo, 4-isopropilfenilo, 2-isopropoxifenilo, 3-isopropoxifenilo, 4-isopropoxifenilo, 2-bencilfenilo, 3-bencilfenilo, 4-bencilfenilo, 2-benciloxifenilo, 3-benciloxifenilo, 4-benciloxifenilo, 5-isopropoxifenilpiridin-2-ilo, 6-isopropoxifenilpiridin-3-ilo, 5-isopropoxipirimidin-2-ilo, 3-metoxipiridin-2-ilo, 3-ciclopropil-1H-pirazol-5-ilo o 5-isopropoxi-1H-pirazol-3-ilo.

25 R<sup>3</sup> representa un átomo de hidrógeno, alquilo C<sub>1-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-8</sub>, aralquilo, heteroaralquilo, arilo o heteroarilo, en los que el alquilo, el cicloalquilo, el aralquilo, el arilo o el heteroarilo pueden estar sustituidos con un sustituyente elegido de entre el grupo que consiste en halógeno, alquilo C<sub>1-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, alcoxi C<sub>1-6</sub> y haloalcoxi C<sub>1-6</sub>.

30 Algunos ejemplos específicos de R<sup>3</sup> incluyen un átomo de hidrógeno, metilo, etilo, propilo, butilo, pentilo, hexilo, isopropilo, isobutilo, isopentilo, fenilo, piridin-2-ilo, piridin-3-ilo, piridin-4-ilo, pirimidin-2-ilo y bencilo. Algunos ejemplos preferibles incluyen un átomo de hidrógeno, metilo, etilo, propilo, isopropilo, fenilo, piridin-2-ilo, piridin-3-ilo, piridin-4-ilo y bencilo. Particularmente, se recomienda que R<sup>3</sup> sea un átomo de hidrógeno.

Z se elige del grupo que consiste en las siguientes Fórmulas (II-1), (II-2) y (II-3).

[Fórmula química 3]



35 en las que ni, n2 y n3 son 0, 1 o 2, respectivamente.

Z es preferiblemente (II-1) o (II-2). Cuando Z es (II-1), se recomienda que n1 = 0. Cuando Z es (II-2), se recomienda que n2 = 1.

40 M<sub>1</sub>, junto con M<sub>2</sub>, M<sub>3</sub> o M<sub>4</sub>, forma -CH<sub>2</sub>- o -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-; o M<sub>4</sub>, junto con M<sub>2</sub>, forma -CH<sub>2</sub>- o -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>- y el resto de los miembros de M<sub>1</sub>, M<sub>2</sub>, M<sub>3</sub> y M<sub>4</sub> representan cada uno independientemente un átomo de hidrógeno o alquilo C<sub>1-6</sub> que puede estar sustituido con halógeno;

45 Algunos ejemplos de combinaciones específicas de M<sub>1</sub>, M<sub>2</sub>, M<sub>3</sub> y M<sub>4</sub> incluyen:

- (1) M<sub>1</sub>, junto con M<sub>2</sub>, formando -CH<sub>2</sub>- o -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>- y siendo M<sub>3</sub> y M<sub>4</sub> independientemente un átomo de hidrógeno o alquilo C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido con halógeno;
- (2) M<sub>1</sub>, junto con M<sub>3</sub>, formando -CH<sub>2</sub>- o -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>- y siendo M<sub>2</sub> y M<sub>4</sub> independientemente un átomo de hidrógeno o alquilo C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido con halógeno;
- (3) M<sub>1</sub>, junto con M<sub>4</sub>, formando -CH<sub>2</sub>- o -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>- y siendo M<sub>2</sub> y M<sub>3</sub> independientemente un átomo de hidrógeno o alquilo C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido con halógeno and
- (4) M<sub>4</sub>, junto con M<sub>2</sub>, formando -CH<sub>2</sub>- o -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>- y siendo M<sub>1</sub> y M<sub>3</sub> independientemente un átomo de hidrógeno o alquilo C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido con halógeno

55 Algunas combinaciones preferibles de M<sub>1</sub>, M<sub>2</sub>, M<sub>3</sub> y M<sub>4</sub> incluyen:

M<sub>1</sub>, junto con M<sub>3</sub>, formando -CH<sub>2</sub>- o -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>- y siendo M<sub>2</sub> y M<sub>4</sub> independientemente un átomo de hidrógeno o

alquilo C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido con halógeno;

M<sub>1</sub>, junto con M<sub>2</sub>, formando -CH<sub>2</sub>- o -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>- y siendo M<sub>3</sub> y M<sub>4</sub> independientemente un átomo de hidrógeno o alquilo C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido con halógeno.

5 Particularmente, se recomienda que:

M<sub>1</sub>, junto con M<sub>2</sub>, forma -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>- y M<sub>3</sub> y M<sub>4</sub> representan cada uno un átomo de hidrógeno o

M<sub>1</sub>, junto con M<sub>3</sub>, forma -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>- y M<sub>2</sub> y M<sub>4</sub> representan cada uno un átomo de hidrógeno;

10 Un compuesto de la presente invención pueden incluir uno o más centros asimétricos, y por lo tanto puede aparecer como un racemato o como una mezcla racémica, como un enantiómero individual, como una mezcla de diastereómeros o como un diastereómero individual. Cada uno de dichos centros asimétricos producirá independientemente dos isómeros ópticos, y la presente invención engloba todos los posibles isómeros ópticos y diastereómeros, tanto como mezcla, como compuesto puro o como compuesto parcialmente purificado.

15

Preferiblemente, se recomienda que el compuesto de Fórmula (I) sea:

(1R<sup>\*\*</sup>,4S<sup>\*\*</sup>,6R<sup>\*\*</sup>)-N-(4-isopropoxifenil)-2-[(1-metil-1H-imidazol-4-il)sulfonil]-2-azabicyclo[2.2.2]octan-6-carboxamida;

20 (1S<sup>\*\*</sup>,4R<sup>\*\*</sup>,6S<sup>\*\*</sup>)-N-(4-isopropoxifenil)-2-[(1-metil-1H-imidazol-4-il)sulfonil]-2-azabicyclo[2.2.2]octan-6-carboxamida;

(1R<sup>\*</sup>,4S<sup>\*</sup>,6R<sup>\*</sup>)-2-(butilsulfonil)-N-(3-ciclopropil-1H-pirazol-5-il)-2-azabicyclo[2.2.2]octan-6-carboxamida;

(1R<sup>\*</sup>,4S<sup>\*</sup>,6R<sup>\*</sup>)-N-(5-isopropoxipiridin-2-il)-2-(piridin-2-ilsulfonil)-2-azabicyclo[2.2.2]octan-6-carboxamida;

25 (1R<sup>\*\*</sup>,4S<sup>\*\*</sup>,6R<sup>\*\*</sup>)-N-(5-isopropoxipiridin-2-il)-2-[(1-metil-1H-imidazol-4-il)sulfonil]-2-azabicyclo[2.2.2]octan-6-carboxamida;

(1S<sup>\*\*</sup>,4R<sup>\*\*</sup>,6S<sup>\*\*</sup>)-N-(5-isopropoxipiridin-2-il)-2-[(1-metil-1H-imidazol-4-il)sulfonil]-2-azabicyclo[2.2.2]octan-6-carboxamida;

2-metoxi-N-[[3-fenil-1-(piridin-2-ilsulfonil)piperidin-3-il]metil] benzamida;

4-isopropoxi-N-[[3-fenil-1-(piridin-2-ilsulfonil)piperidin-3-il]metil] benzamida;

30 4-isopropoxi-N-[[1-[(1-metil-1H-imidazol-4-il)sulfonil]-3-fenilpiperidin-3-il]metil] benzamida;

5-isopropoxi-N-[[3-fenil-1-(propilsulfonil)piperidin-3-il]metil] piridin-2-carboxamida;

5-isopropoxi-N-[[3-fenil-1-(piridin-2-ilsulfonil)piperidin-3-il]metil] piridin-2-carboxamida;

5-isopropoxi-N-[[1-[(1-metil-1H-imidazol-4-il)sulfonil]-3-fenilpiperidin-3-il]metil]piridin-2-carboxamida;

4-isopropoxi-N-[[3-metil-1-(fenilsulfonil)piperidin-3-il]metil] benzamida;

35 4-isopropoxi-N-[[3-metil-1-(piridin-2-ilsulfonil)piperidin-3-il]metil] benzamida;

N-[[3-etil-1-(piridin-2-ilsulfonil)piperidin-3-il]metil]-4-isopropoxibenzamida;

N-[[3-etil-1-[(1-metil-1H-imidazol-4-il)sulfonil]piperidin-3-il]metil]-4-isopropoxibenzamida;

3-isobutil-N-[[1-[(1-metil-1H-imidazol-4-il)sulfonil]-3-fenilpiperidin-3-il]metil]-1H-pirazol-5-carboxamida;

3-etil-N-(5-isopropoxipiridin-2-il)-1-[(1-metil-1H-imidazol-4-il)sulfonil]piperidin-3-carboxamida;

40 3-etil-N-(5-isopropoxi-1H-pirazol-3-il)-1-[(1-metil-1H-imidazol-4-il)sulfonil]piperidin-3-carboxamida; o

(1R<sup>\*</sup>,4S<sup>\*</sup>,6R<sup>\*</sup>)-N-(5-isopropoxi-1H-pirazol-3-il)-2-[(1-metil-1H-imidazol-4-il)sulfonil]-2-azabicyclo[2.2.2]octan-6-carboxamida.

#### 45 Métodos de producción un compuesto de Fórmula (I)

Un compuesto de acuerdo con la presente invención puede producirse mediante los métodos descritos, por ejemplo, en las secciones de Método de producción y de Ejemplo, a continuación. Debería apreciarse, sin embargo, que los métodos de producción de un compuesto de acuerdo con la presente invención no están limitados a los ejemplos que siguen.

50

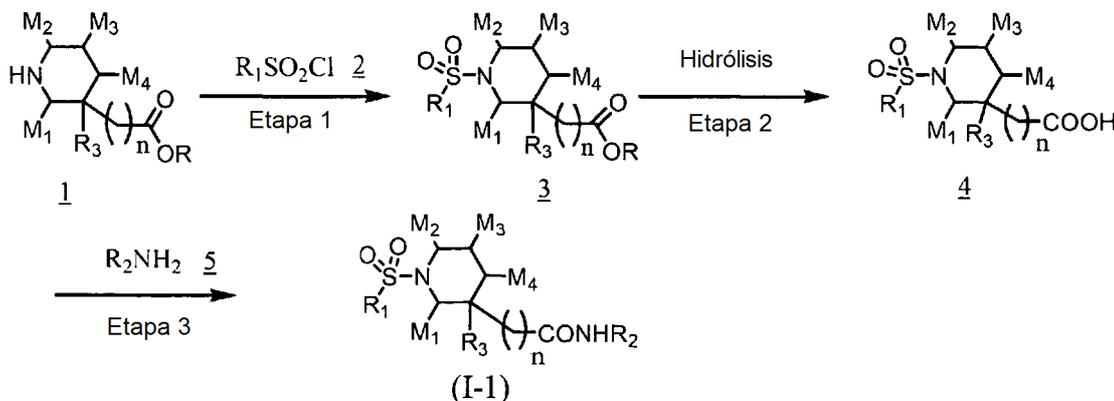
#### Método de producción 1

Un compuesto de Fórmula (I) con Z = (II-1), a saber un compuesto de Fórmula (I-1) puede prepararse de acuerdo con el siguiente método.

55

[Fórmula química 4]

Método de producción 1



5 [Los símbolos de la Fórmula son como se han definido anteriormente.]

Etapa 1

10 Se deja reaccionar el Compuesto 1 con el Compuesto 2 en un disolvente orgánico en presencia de una base para obtener el Compuesto 3.

Se recomienda que el Compuesto 2 se use, por ejemplo, a entre 1 y 5 moles, preferiblemente a entre 1 y 3 moles por mol del Compuesto 1.

15 Algunos ejemplos de la base incluyen trietilamina, diisopropilamina y piridina. Se recomienda que la base se use, por ejemplo, a entre 1 y 10 moles, preferiblemente a entre 1 y 3 moles por mol del Compuesto 1.

Algunos ejemplos del disolvente orgánico incluyen cloruro de metileno, cloroformo, tolueno, tetrahidrofurano (en lo sucesivo, "THF"), 1,4-dioxano, dimetilsulfóxido (en lo sucesivo, "DMSO"), acetato de etilo y acetonitrilo.

20 Se recomienda que la temperatura de la reacción esté, por ejemplo, entre 0 y 60 °C, preferiblemente entre 0 y 30 °C. La reacción se completa generalmente en entre 1 y 24 horas.

25 El Compuesto 3 obtenido como anteriormente puede aislarse y purificarse fácilmente mediante el uso de medios de separación habituales, por ejemplo, tales como extracción con disolvente, recristalización, cromatografía en columna y cromatografía preparativa en capa fina (este método puede aplicarse a los siguientes métodos).

30 Algunos ejemplos del Compuesto 1 incluyen 3-etilpiperidin-3-carboxilato de etilo, piperidin-3-carboxilato de etilo y 2-azabicyclo[2.2.2]octan-6-carboxilato de metilo. Algunos ejemplos del Compuesto 2 incluyen cloruro de metansulfonilo, cloruro de etansulfonilo, cloruro de propansulfonilo, cloruro de butansulfonilo y cloruro de bencensulfonilo.

Etapa 2

35 El Compuesto 3 se somete a una hidrólisis mediante el uso de un método conocido para obtener el Compuesto 4.

40 Aunque el método no está particularmente limitado, la hidrólisis puede llevarse a cabo en un disolvente orgánico, por ejemplo, tal como metanol y etanol, en un intervalo de temperatura de entre la temperatura ambiente y el punto de ebullición del disolvente, mediante el uso de una solución de hidróxido sódico, de una solución de hidróxido potásico, o similares.

Etapa 3

45 El Compuesto 4 y el Compuesto 5 se someten a una reacción de amidación para obtener un compuesto de Fórmula (I-1).

50 La amidación puede llevarse a cabo mediante el uso de métodos conocidos. Por ejemplo, el Compuesto 4 y el Compuesto 5 pueden reaccionar entre sí en presencia de un agente de condensación, o puede activarse la fracción de ácido carboxílico del Compuesto 4 para que forme un derivado reactivo mediante el uso de un método conocido, y el derivado puede experimentar una amidación con el Compuesto 5. (Para los detalles de estos métodos, véase Pepuchido Gosei no Kiso to Jikken, Nobuo Izumiya, et al., Maruzen Co., Ltd., 1983.)

La reacción que usa un agente de condensación puede llevarse a cabo como sigue, por ejemplo.

5 El Compuesto 4 y el Compuesto 5 se condensan en un disolvente de reacción mediante el uso de un agente de condensación para obtener el compuesto de Fórmula (I-1).

La cantidad de Compuesto 5 usada es, por ejemplo, de entre 1 y 3 moles por mol del Compuesto 4.

10 Algunos ejemplos del agente de condensación incluyen diciclohexilcarbodiimida, 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)-carbodiimida y hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio (en lo sucesivo, "HATU"). La cantidad usada es, por ejemplo, de entre 1 y 3 moles por mol del Compuesto 4.

15 Para favorecer la reacción pueden añadirse al sistema de reacción hidroxibenzotriazol (en lo sucesivo, "HOBT") o similares. La cantidad de HOBT usada es, por ejemplo, de entre 1 y 3 moles por mol del Compuesto 4.

Algunos ejemplos del disolvente de reacción incluyen THF, 1,4-dioxano, *N,N*-dimetilformamida (en lo sucesivo, "DMF"), DMSO, diclorometano, cloroformo, piridina y una mezcla disolvente de los mismos.

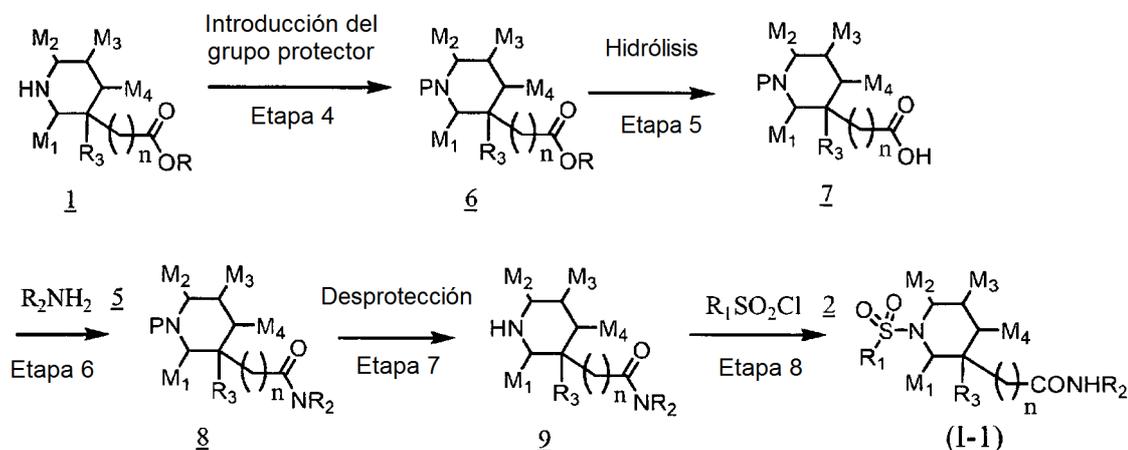
20 La temperatura de la reacción es, por ejemplo, de entre 20 y 100 °C. La temperatura recomendada de la reacción es preferiblemente de entre 20 y 50 °C. La reacción se completa generalmente en entre 1 y 24 horas.

Algunos ejemplos del Compuesto 5 incluyen anilina, 2-metoxianilina, 3-metoxianilina, 4-metoxianilina y 3-ciclopropil-1H-pirazol-5-amina.

25 Método de producción 2

El Método de producción 2 es un método de síntesis alternativo del compuesto de Fórmula (I-1) mediante el uso de Compuesto 1 como el material de partida.

30 **[Fórmula química 5]**  
**Método de producción 2**



35 [En la Fórmula, P representa un grupo protector; los otros símbolos son como se han definido anteriormente.]

Etapa 4

40 Se introduce un grupo protector en el grupo amino del Compuesto 1 para obtener el Compuesto 6. El grupo protector puede introducirse de acuerdo con el método descrito en Protective Groups in Organic Synthesis, T. W. Greene, John Wiley & Sons, 1981 o mediante el uso de métodos similares. Algunos ejemplos del grupo protector incluyen *tert*-butiloxicarbonilo, benciloxicarbonilo y *p*-metoxibenciloxicarbonilo.

Etapa 5

45 El éster del Compuesto 6 se hidroliza para obtener el Compuesto 7. Aunque el método no está particularmente limitado, la hidrólisis puede llevarse a cabo en un disolvente orgánico, por ejemplo, tal como metanol y etanol, en un intervalo de temperatura de entre la temperatura ambiente y el punto de ebullición del disolvente, mediante el uso de una solución de hidróxido sódico, de una solución de hidróxido potásico, o similares.

50

Etapas 6 y 7

El Compuesto 7 y el Compuesto 5 se dejan reaccionar de acuerdo con la Etapa 3 del Método de producción 1 para obtener el Compuesto 8, seguido de la eliminación del grupo protector para obtener el Compuesto 9.

El grupo protector del Compuesto 9 puede eliminarse mediante el uso de, por ejemplo, el método descrito en *Protective Groups in Organic Synthesis*.

Etapa 8

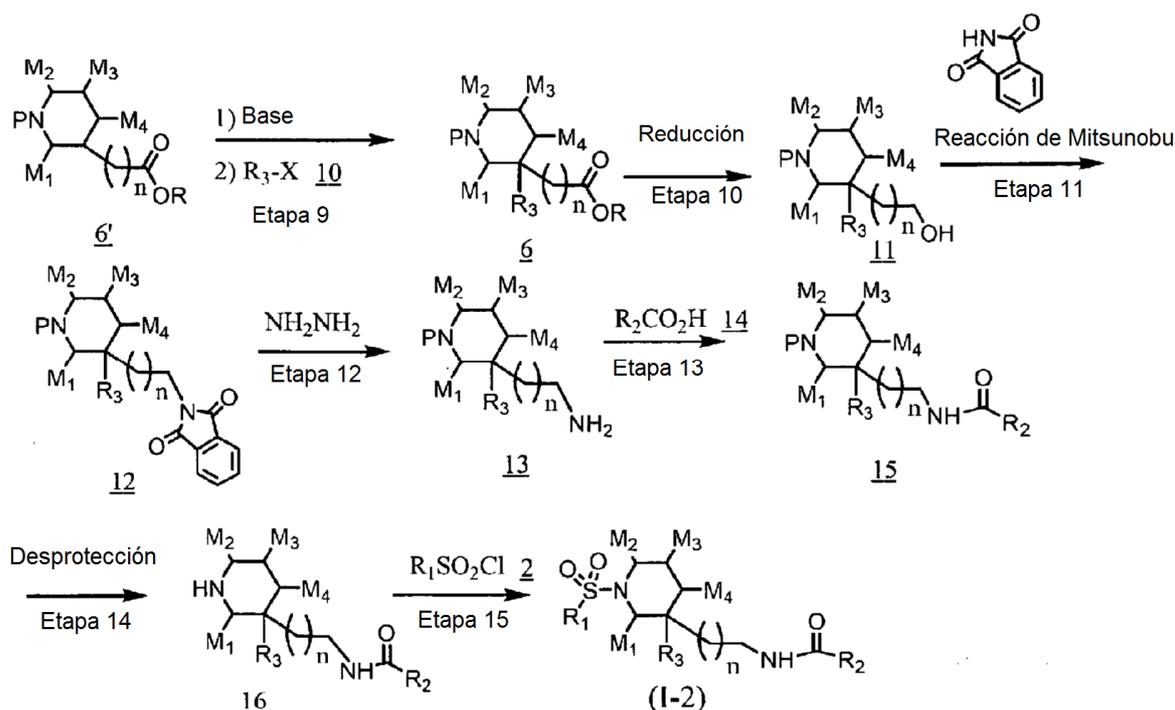
El Compuesto 9 se condensa con el Compuesto 2 de acuerdo con la Etapa 1 del Método de producción 1 para obtener el compuesto de Fórmula (I-1).

Método de producción 3

El Método de producción 3 es un método para la producción de un compuesto de Fórmula (I) con Z = (II-2), específicamente de un compuesto de Fórmula (1-2).

[Fórmula química 6]

Método de producción 3



[Los símbolos de la Fórmula son como se han definido anteriormente]

Etapa 9

El Compuesto 6' (R<sup>3</sup> = H en el Compuesto 6 y como tal R<sup>3</sup> excluye el hidrógeno) se trata con una base en un disolvente de reacción y añadiendo el Compuesto 10 al sistema de reacción para obtener el Compuesto 6.

Algunos ejemplos de la base incluyen diisopropilamida de litio (en lo sucesivo, "LDA"). La cantidad de base usada es, por ejemplo, de entre 1 y 2 moles por mol del Compuesto 6'.

Algunos ejemplos del disolvente de reacción incluyen THF.

La temperatura del proceso, por ejemplo, de entre -78 y 20 °C, y la reacción se lleva a cabo generalmente durante entre 1 y 2 horas. Después se añade el Compuesto 10 a la mezcla de reacción para llevar a cabo una reacción de sustitución.

## ES 2 528 129 T3

La cantidad del Compuesto 10 usada es, por ejemplo, de entre 1 y 10 moles por mol del Compuesto 6'. La cantidad recomendada es preferiblemente de entre 1 y 3 moles.

5 La temperatura de la reacción es, por ejemplo, de entre -78 y 20 °C, y la reacción generalmente se completa en entre 1 y 3 horas.

Algunos ejemplos del Compuesto 10 incluyen yoduro de metilo, yoduro de etilo, bromuro de isopropilo y bromuro de bencilo.

10 Etapa 10

El Compuesto 11 se obtiene mediante la reducción de la fracción éster del Compuesto 6 mediante el uso de un agente reductor tal como hidruro de litio y aluminio y borhidruro sódico, mediante el uso de un método conocido.

15 Etapa 11

El Compuesto 11 y la ftalimida se condensan mediante la reacción de Mitsunobu para obtener el Compuesto 12.

20 Específicamente, el Compuesto 12 se obtiene mediante la condensación del Compuesto 11 y ftalimida en el disolvente de reacción en presencia de compuestos azo tales como azodicarboxilato de dialquilo o 1,1'-(azodicarbonil) diamida y de compuestos organofosforados tales como triarilfosfina o trialquilfosfina.

25 Algunos ejemplos del compuesto azo incluyen azodicarboxilato de dimetilo, azodicarboxilato de dietilo (en lo sucesivo, "DEAD"), azodicarboxilato de diisopropilo (en lo sucesivo, "DIAD") y 1,1'-(azodicarbonil) dipiperidida (en lo sucesivo, "DPPA"). Algunos ejemplos de la triarilfosfina incluyen trifenilfosfina y tritolilfosfina. Algunos ejemplos de la trialquilfosfina incluyen trietilfosfina y tributilfosfina. Se recomienda una combinación de azodicarboxilato de diisopropilo y trifenilfosfina o una combinación de 1,1'-(azodicarbonil) dipiperidida y tributilfosfina.

30 La cantidad de ftalimida usada es, por ejemplo, de entre 1 y 10 moles por mol del Compuesto 11. La cantidad recomendada es preferiblemente de entre 1 y 1,5 moles.

35 La cantidad de compuesto azo usada es, por ejemplo, de entre 1 y 3 moles por mol del Compuesto 11. La cantidad recomendada es preferiblemente de entre 1 y 1,5 moles. La cantidad de compuesto organofosforado usada es, por ejemplo, de entre 1 y 3 moles por mol de ftalimida. La cantidad recomendada es preferiblemente de entre 1 y 1,5 moles.

40 Algunos ejemplos del disolvente de reacción incluyen: halocarburos tales como cloruro de metileno, cloroformo, dicloroetano y tetracloruro de carbono; hidrocarburos alifáticos tales como n-heptano y n-hexano; hidrocarburos aromáticos tales como benceno, tolueno y xileno; éteres tales como éter dietílico, THF, 1,4-dioxano y etilenglicol dimetil éter; ésteres tales como acetato de metilo y acetato de etilo; acetonitrilo; N-metilpirrolidona (en lo sucesivo, "NMP"); DMF; DMSO; y una mezcla disolvente de los mismos.

45 La temperatura de la reacción es, por ejemplo, de entre 0 °C y 100 °C. La temperatura recomendada de la reacción es preferiblemente de entre 0 °C y 50 °C. La reacción generalmente se completa en entre 2 y 24 horas.

Etapa 12

50 El Compuesto 12 se somete a un tratamiento con hidracina en el disolvente de reacción para obtener el Compuesto 13.

La cantidad de hidracina usada es, por ejemplo, de entre 1 y 10 moles por mol del Compuesto 12. La cantidad recomendada es preferiblemente de entre 1 y 5 moles.

55 Algunos ejemplos del disolvente de reacción incluyen metanol y etanol.

La temperatura de la reacción es, por ejemplo, de entre 0 y 60 °C, preferiblemente de entre 0 y 30 °C. La reacción generalmente se completa en entre 1 y 24 horas.

60 Etapas 13 a 15

El Compuesto 13 obtenido como anteriormente se condensa con el Compuesto 14 de acuerdo con la Etapa 3 para obtener el Compuesto 15. El grupo protector del Compuesto 15 se elimina de acuerdo con la Etapa 7 para obtener el Compuesto 16, que después se deja reaccionar con el Compuesto 2 de acuerdo con la Etapa 1 para obtener el compuesto de Fórmula (1-2).

65

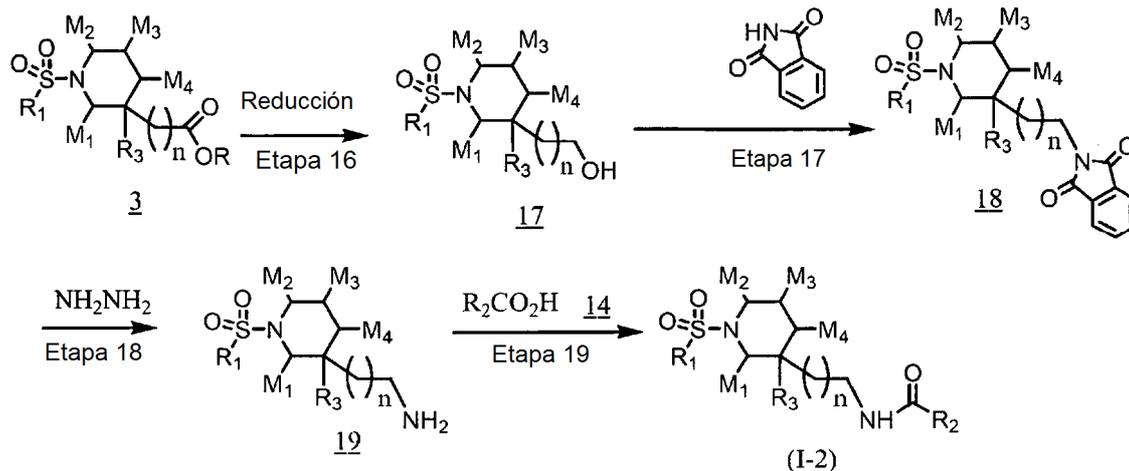
Algunos ejemplos del Compuesto 14 incluyen ácido 2-metoxibenzoico, ácido 3-metoxibenzoico, ácido 4-metoxibenzoico y ácido 4-isopropoxibenzoico.

Método de producción 4

El Método de producción 4 es un método para la producción del compuesto de Fórmula (1-2) mediante el uso de Compuesto 3 como el material de partida.

[Fórmula química 7]

Método de producción 4



[Los símbolos de la Fórmula son como se han definido anteriormente.]

Etapa 16

El Compuesto 3 se reduce mediante el uso de un agente reductor para obtener el Compuesto 17. El método de reducción es de acuerdo con la Etapa 10.

Etapas 17 y 18

El Compuesto 17 se deja reaccionar con ftalimida de acuerdo con la Etapa 11 para obtener el Compuesto 18. Después del tratamiento del Compuesto 18 con hidracina como en la Etapa 12, se obtiene el Compuesto 19.

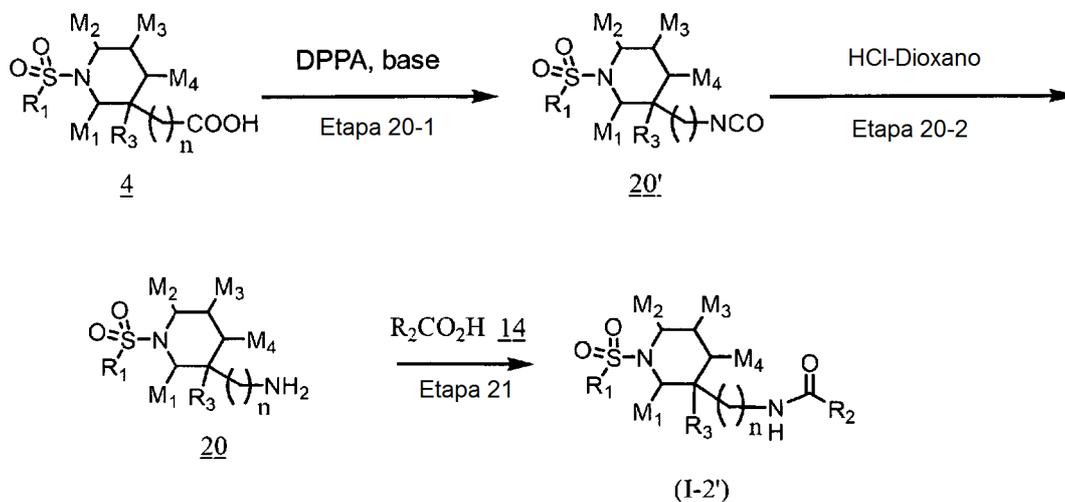
Etapa 19

El Compuesto 19 se condensa con el Compuesto 14 de acuerdo con la Etapa 3 para obtener el compuesto de Fórmula (1-2).

El Método de producción 5 es un método para la producción del compuesto de Fórmula (1-2').

## [Fórmula química 8]

## Método de producción 5



5

[Los símbolos de la Fórmula son como se han definido anteriormente.]

## Etapa 20-1

10 El Compuesto 20' se obtiene mediante la reacción de reordenación de Curtius del Compuesto 4.

Específicamente, el Compuesto 20' se obtiene mediante la reacción del Compuesto 4 con difenilfosforil azida (DPPA) en un disolvente de reacción en presencia de una base (véase Shioiri, T.; Ninomiya, K.; Yamada, S, J. Am. Chem. Soc., 1972, Vol. 94, páginas 6203 - 6205).

15

Algunos ejemplos de la base incluyen trietilamina y diisopropiltilamina. La cantidad de base usada es, por ejemplo, de entre 1 y 4 moles por mol del Compuesto 4. La cantidad recomendada es preferiblemente de entre 1 y 2 moles.

20

La cantidad de DPPA usada es, por ejemplo, de entre 1 y 4 moles por mol del Compuesto 4. La cantidad recomendada es preferiblemente de entre 1 y 2 moles.

Algunos ejemplos del disolvente de reacción incluyen THF, 1,4-dioxano y *tert*-butanol.

25

La temperatura de la reacción es, por ejemplo, de entre 20 y 100 °C, preferiblemente de entre 20 y 80 °C. La reacción generalmente se completa en entre 1 y 24 horas.

## Etapa 20-2

30

El Compuesto 20' se trata con un ácido mediante el uso de una disolución en 1,4-dioxano de un exceso de ácido clorhídrico para obtener el Compuesto 20.

La temperatura de la reacción es, por ejemplo, de entre 20 y 120 °C, preferiblemente de entre 20 y 80 °C. La reacción generalmente se completa en entre 1 y 24 horas.

35 Etapa 21

El Compuesto 20 se condensa con el Compuesto 14 de acuerdo con la Etapa 3 para obtener el compuesto de Fórmula (I-2').

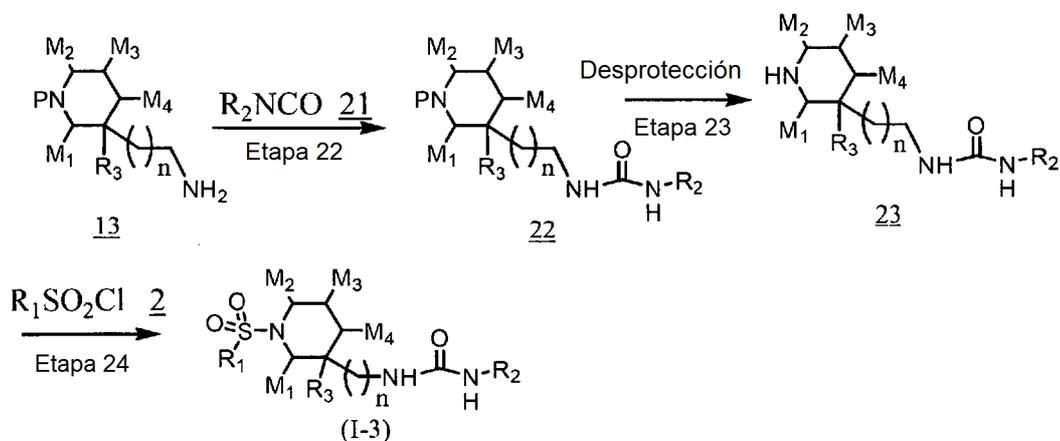
40 Método de producción 6

El Método de producción 6 es un método para la producción de un compuesto de Fórmula (I) con Z = (II-3), a saber, un compuesto de Fórmula (1-3).

45

## [Fórmula química 9]

## Método de producción 6



5

[Los símbolos de la Fórmula son como se han definido anteriormente.]

## Etapa 22

10 El Compuesto 13 se hace reaccionar con el Compuesto 21 en un disolvente de reacción en presencia de una base para obtener el Compuesto 22.

Algunos ejemplos del Compuesto 21 incluyen isocianato de fenilo e isocianato de 4-metoxifenilo. La cantidad usada es, por ejemplo, de entre 1 y 4 moles por mol del Compuesto 13. La cantidad recomendada es preferiblemente de entre 1 y 2 moles.

Algunos ejemplos de la base incluyen trietilamina, diisopropilamina y piridina. La cantidad de base usada es, por ejemplo, de entre 1 y 5 moles por mol del Compuesto 13. La cantidad recomendada es preferiblemente de entre 1 y 3 moles.

Algunos ejemplos del disolvente de reacción incluyen piridina, THF, 1,4-dioxano, cloruro de metileno, cloroformo y DMSO.

La temperatura de la reacción es, por ejemplo, de entre 0 y 100 °C, preferiblemente de entre 0 y 50 °C. La reacción generalmente se completa en entre 1 y 24 horas.

## Etapas 23 y 24

30 El grupo protector del Compuesto 22 es desprotegido de acuerdo con la Etapa 4 para obtener el Compuesto 23. Después de la condensación con el Compuesto 2 de acuerdo con la Etapa 2, se tiene el compuesto de Fórmula (1-3).

35 Cuando los reactantes de las reacciones de los Métodos de producción 1 a 6 incluyen grupos que están implicados en la reacción, tales como amino, hidroxilo y carboxilo, la reacción puede llevarse a cabo después de proteger apropiadamente el amino, el hidroxilo o el carboxilo con el grupo protector, que puede eliminarse después de la reacción.

Algunos ejemplos del grupo protector para el amino incluyen: aralquilo tales como bencilo, p-metoxibencilo, 3,4-dimetoxibencilo, o-nitrobencilo, p-nitrobencilo, benzhidrido y tritilo; alcanóilos C<sub>1-6</sub> tales como formilo, acetilo, propionilo, butirilo y pivalóilo; benzoílos; arilalcanoílos tales como fenilacetilo y fenoxiacetilo; alcóxicarbonilos C<sub>1-6</sub> tales como metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, propiloxicarbonilo y *tert*-butoxicarbonilo; aralquiloxicarbonilos tales como benciloxicarbonilo, p-nitrobenciloxicarbonilo y fenetiloxicarbonilo; y alquilsililos C<sub>1-6</sub> tales como trimetilsililo y *tert*-butilo dimetilsililo. Algunos ejemplos particularmente preferibles incluyen acetilo, pivalóilo, benzoílo, etoxicarbonilo y *tert*-butoxicarbonilo.

Algunos ejemplos del grupo protector para el hidroxilo incluyen: sililos sustituidos tales como trimetilsililo, *tert*-butilo dimetilsililo y *tert*-butilo difenilsililo; alcóximetilos inferiores tales como metoximetilo y 2-metoxietoximetilo; tetrahidropiraniilo; aralquilo tales como bencilo y p-metoxibencilo; acilos tales como formilo y acetilo; y benzoílos.

50

Algunos ejemplos del grupo protector para el carboxilo incluyen: alquilos C<sub>1-6</sub> tales como metilo, etilo, propilo, isopropilo y *terc*-butilo; haloalquilos C<sub>1-6</sub> tales como 2,2,2-tricloroetilo; alquenos C<sub>1-6</sub> tales como 2-propenilo; y aralquilos tales como bencilo, p-metoxibencilo, p-nitrobencilo, benzhidrilo y tritilo. Algunos ejemplos particularmente preferibles incluyen metilo, etilo, *terc*-butilo, 2-propenilo, bencilo, p-metoxibencilo y benzhidrilo.

El grupo protector puede ser introducido y eliminado de acuerdo con el método descrito en *Protective Groups in Organic Synthesis* o mediante el uso de métodos similares.

Los compuestos de las Fórmulas (I-1), (I-2) y (I-3) así obtenidos pueden aislarse y purificarse fácilmente mediante el uso de medios de separación habituales, por ejemplo, tales como extracción con disolvente, recristalización, cromatografía en columna y cromatografía preparativa en capa fina.

El compuesto puede transformarse en una sal farmacéuticamente aceptable mediante el uso de un método habitual. La conversión desde la sal hacia el compuesto libre también puede llevarse a cabo de acuerdo con cualquier método habitual.

La utilidad de un compuesto de acuerdo con la presente invención como un medicamento se demuestra mediante los siguientes ejemplos de ensayos farmacológicos.

#### Ejemplo de ensayo farmacológico 1 (ensayo de inhibición de la actividad enzimática de la LCE)

Se disolvió un compuesto de ensayo en dimetilsulfóxido (DMSO) a 10 mM y después, la solución resultante se diluyó adicionalmente con DMSO para preparar una solución madre de 1.000 veces con una concentración 1.000 mayor que la concentración que se iba a evaluar. Se realizó un ensayo de inhibición de la actividad enzimática de la LCE mediante un método de Moon modificado (J. Biol. Chem., Vol. 276, páginas 45358 - 45366, (2001)) et al. Esto es, se añadió el compuesto de ensayo diluido a una placa de ensayo de 96 pocillos (Coming, 96-Well Assay Block) en una cantidad de 1,0 µl por pocillo, y a continuación se añadieron a cada pocillo 50 µl de una solución tampón de fosfato (una solución tampón de fosfato de potasio 100 mM (pH 6,5)), 25 µl de una solución de sustrato (una solución tampón de fosfato de potasio 100 mM (pH 6,5), rotenona 4,0 µM, albúmina sérica bovina exenta de ácidos grasos 80 µM, palmitoil-CoA 160 µM, malonil-CoA 80 µM, [<sup>14</sup>C]-malonil-CoA 3,5 µM (1,92 GBq/mmol, elaborada por Amersham, Inc,)) y adicionalmente se añadieron a los mismos 25 µl de una solución enzimática (una solución tampón de fosfato de potasio 100 mM (pH 6,5), 100 µg/ml de LCE humana). Después, la parte superior de la placa se cerró herméticamente con un precinto y la placa se incubó a 37 °C durante 90 minutos mientras se agitaba suavemente. A continuación se añadieron a cada pocillo 100 µl de HCl 5 N y la placa del ensayo se agitó a la temperatura ambiente durante 5 minutos, mediante lo que se detuvo la reacción enzimática, y también se hidrolizó la acil-CoA. A continuación, la solución de la reacción enzimática de cada pocillo se adsorbió a cada pocillo de una placa de filtro GF/C de 96 pocillos (PerkinElmer, Unifilter 96GF/C) a través de la cual se había hecho pasar agua previamente, y después cada pocillo se lavó 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 líquido de centelleo (PerkinElmer, Microscinti 0) y la parte superior de la placa se cerró herméticamente y se midió la reactividad del [<sup>14</sup>C] fijado mediante el uso de un contador de centelleo de microplaca (PerkinElmer, Top Count) a partir de lo cual se determinó la actividad enzimática. La actividad inhibidora de la enzima LCE del compuesto de ensayo se calculó mediante el uso de la radioactividad obtenida a partir de un pocillo al que se había añadido como control DMSO que no contenía el compuesto de ensayo. Cuando las actividades de los compuestos de la invención se examinaron mediante el uso de este ensayo, estos compuestos inhibieron la actividad de la LCE humana. Los resultados se muestran en la Tabla 1.

[Tabla 1]

Número de ejemplo	Nombre	CI <sub>50</sub> (nM)
26	(1R*,4S*,6R*)-N-(4-Isopropoxifenil)-2-[(1-metil-1H-imidazol-4-il)sulfonil]-2-azabicyclo[2.2.2]octan-6-carboxamida	268
42	(1R*,4S*,6R*)-2-(butil-sulfonil)-N-(3-ciclopropil-1H-pirazol-5-il)-2-azabicyclo[2.2.2]octan-6-carboxamida	155
47	(1R*,4S*,6R*)-N-(5-Isopropoxipiridin-2-il)-2-(piridin-2-ilsulfonil)-2-azabicyclo[2.2.2]octan-6-carboxamida	19
48	(1R*,4S*,6R*)-N-(5-isopropoxipiridin-2-il)-2-[(1-metil-1H-imidazol-4-il)sulfonil]-2-azabicyclo[2.2.2]octan-6-carboxamida	159
64	2-Metoxi-N-[[3-fenil-1-(piridin-2-ilsulfonil)piperidin-3-il]metil] benzamida	20
73	4-Isopropoxi-N-[[3-fenil-1-(piridin-2-ilsulfonil)piperidin-3-il]metil] benzamida	3,7
74	4-Isopropoxi-N-([1-[(1-metil-1H-imidazol-4-il)sulfonil]-3-fenilpiperidin-3-il]metil] benzamida	17,4
76	5-Isopropoxi-N-[[3-fenil-1-(propilsulfonil)piperidin-3-il]metil] piridin-2-carboxamida	44

78	5-Isopropoxi-N-[[3-fenil-1-(piridin-2-ilsulfonil)piperidin-3-il]metil] piridin-2-carboxamida	14
79	5-Isopropoxi-N-((1-[(1-metil-1H-imidazol-4-il)sulfonil]-3-fenilpiperidin-3-il)metil)piridin-2-carboxamida	49
81	4-Isopropoxi-N-[[3-metil-1-(fenilsulfonil)piperidin-3-il]metil] benzamida	51
82	4-Isopropoxi-N-[[3-metil-1-(piridin-2-ilsulfonil)piperidin-3-il]metil] benzamida	60
85	N-[[3-Etil-1-(piridin-2-ilsulfonil)piperidin-3-il]metil]-4-isopropoxibenzamida	14
86	N-((3-Etil-1-[(1-metil-1H-imidazol-4-il)sulfonil]piperidin-3-il)metil)-4-isopropoxibenzamida	284
98	3-Isobutil-N-((1-[(1-metil-1H-imidazol-4-il)sulfonil]-3-fenilpiperidin-3-il)metil)-1H-pirazol-5-carboxamida	12
103	3-Etil-N-(5-isopropoxipiridin-2-il)-1-[(1-metil-1H-imidazol-4-il)sulfonil]piperidin-3-carboxamida	35
104	3-Etil-N-(5-isopropoxi-1H-pirazol-3-il)-1-[(1-metil-1H-imidazol-4-il)sulfonil]piperidin-3-carboxamida	38
105	(1R*,4S*,6R*)-N-(5-Isopropoxi-1H-pirazol-3-il)-2-[(1-metil-1H-imidazol-4-il)sulfonil]-2-azabicyclo[2.2.2]octan-6-carboxamida	132

Un compuesto de acuerdo con la presente invención puede ser administrado por vía oral o parenteral, y puede prepararse en una forma de administración adecuada para proporcionar un medicamento preventivo o un remedio para enfermedades tales como una enfermedad cardiovascular, incluyendo, por ejemplo, hipertensión, angina, insuficiencia cardiaca, infarto de miocardio, apoplejía, claudicación, nefropatía diabética, retinopatía diabética, problemas en la vista, anomalías electrolíticas y aterosclerosis; una enfermedad neurológica, incluyendo, por ejemplo, bulimia y neuropatía diabética; una enfermedad metabólica, incluyendo, por ejemplo, síndrome metabólico, obesidad, diabetes sacarina, resistencia a la insulina, hiperlipidemia, hipercolesterolemia, hiperlipemia de grasa neutra, dislipidemia, hígado graso no alcohólico, secreción hormonal anormal, gota e hígado graso; una enfermedad reproductiva, incluyendo, por ejemplo, alteraciones menstruales y disfunción sexual; una enfermedad digestiva, incluyendo disfunción hepática, pancreatitis, colecistitis y reflujo gastroesofágico; una enfermedad respiratoria, incluyendo síndrome de hipoventilación por obesidad (síndrome de Pickwickian) y apnea del sueño; una enfermedad infecciosa bacteriana, fúngica o parásita; neoplasma maligno; y una enfermedad inflamatoria, incluyendo artritis y úlceras cutáneas.

En un aspecto, la presente invención proporciona el tratamiento o la prevención de una enfermedad, una dolencia o afecciones atribuidas a anomalías de la LCE, en las que se administra una cantidad terapéuticamente o profilácticamente eficaz de un compuesto de la presente invención a un sujeto en necesidad del mismo.

En otro aspecto, la presente invención proporciona el tratamiento o la prevención del síndrome metabólico, del hígado graso, de la hiperlipidemia, de la dislipidemia, del hígado graso no alcohólico, de la obesidad, de la diabetes sacarina, de la bulimia, del neoplasma maligno o de una enfermedad infecciosa, en los que se administra una cantidad terapéuticamente o profilácticamente eficaz de un compuesto de la presente invención a un sujeto en necesidad del mismo.

En otro aspecto, la presente invención proporciona el tratamiento o la prevención de la diabetes sacarina, en los que se administra una cantidad terapéuticamente o profilácticamente eficaz de un compuesto de la presente invención a un sujeto en necesidad del mismo.

En otro aspecto, la presente invención proporciona el tratamiento o la prevención de la obesidad, en los que se administra una cantidad terapéuticamente o profilácticamente eficaz de un compuesto de la presente invención a un sujeto en necesidad del mismo.

En otro aspecto, la presente invención proporciona el tratamiento o la prevención de una enfermedad relacionada con la obesidad elegida de entre el grupo que consiste en comer en exceso, bulimia, hipertensión, aumento del nivel plasmático de insulina, resistencia a la insulina, hiperlipidemia, cáncer de endometrio, cáncer de mama, cáncer de próstata, cáncer de colon, cáncer de riñón, artrosis, síndrome de apnea del sueño obstructiva, enfermedad cardíaca, ritmo cardiaco anormal, arritmia cardíaca, infarto de miocardio, insuficiencia cardiaca congestiva, enfermedad coronaria cardiaca, muerte súbita, apoplejía, enfermedad de ovario poliquístico, craneofaringioma, síndrome metabólico, síndrome de resistencia a la insulina, disfunción sexual y reproductiva, infertilidad, hipogonadismo, hirsutismo, reflujo gastroesofágico relacionado con la obesidad, síndrome de hipoventilación por obesidad (síndrome de Pickwickian), inflamación, vasculitis sistémica, aterosclerosis, hipercolesterolemia, hiperuricemia, dolor lumbar, inflamación, vasculitis sistémica, aterosclerosis, hipercolesterolemia, hiperuricemia, dolor lumbar, colecistopatía, gota, estreñimiento, síndrome del intestino irritable, síndrome del intestino inflamatorio, hipertrofia e hipertrofia del ventrículo izquierdo, en los que se administra una cantidad terapéuticamente o profilácticamente eficaz de un compuesto de la presente invención a un sujeto en necesidad del mismo.

En otro aspecto, la presente invención proporciona el tratamiento o la prevención de la hiperlipidemia o de la dislipidemia, en los que se administra una cantidad terapéuticamente o profilácticamente eficaz de un compuesto de la presente invención a un sujeto en necesidad del mismo.

5 En otro aspecto, la presente invención proporciona una ingesta calórica, en la que se administra una cantidad terapéuticamente o profilácticamente eficaz de un compuesto de la presente invención a un sujeto en necesidad del mismo.

10 En otro aspecto, la presente invención proporciona una reducción en la ingesta calórica, en la que se administra una cantidad terapéuticamente o profilácticamente eficaz de un compuesto de la presente invención a un sujeto en necesidad del mismo.

15 En otro aspecto, la presente invención proporciona un aumento en la saciedad, en el que se administra una cantidad terapéuticamente o profilácticamente eficaz de un compuesto de la presente invención a un sujeto en necesidad del mismo.

20 En otro aspecto, la presente invención proporciona una reducción del apetito, en la que se administra una cantidad terapéuticamente o profilácticamente eficaz de un compuesto de la presente invención a un sujeto en necesidad del mismo.

25 La presente invención también se refiere al tratamiento o la prevención de obesidad, en los que un compuesto de acuerdo con la presente invención se administra junto con una cantidad terapéuticamente o profilácticamente eficaz de otros fármacos conocidos por ser útiles para el tratamiento o la prevención de las afecciones que van a ser tratadas o prevenidas.

30 La presente invención también se refiere al tratamiento o la prevención de la diabetes sacarina, en los que se administra un compuesto de acuerdo con la presente invención junto con una cantidad terapéuticamente o profilácticamente eficaz de otros fármacos conocidos por ser útiles para el tratamiento o la prevención de las afecciones que van a ser tratadas o prevenidas.

35 La presente invención también se refiere al tratamiento o la prevención de la hiperlipidemia o de la dislipidemia, en los que se administra un compuesto (I) de acuerdo con la presente invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo junto con una cantidad terapéuticamente o profilácticamente eficaz de otros fármacos conocidos por ser útiles para el tratamiento o la prevención de las afecciones que van a ser tratadas o prevenidas.

40 En otro aspecto, la presente invención proporciona una composición farmacéutica que contiene un compuesto de acuerdo con la presente invención, y un portador farmacéuticamente aceptable.

45 En otro aspecto, la presente invención se refiere a un compuesto de la presente invención usado como un medicamento.

En otro aspecto, la presente invención se refiere a use de un compuesto de la presente invención para la producción de medicamentos útiles para el tratamiento, la prevención o la supresión de una enfermedad asociada con LCE.

50 En otro aspecto, la presente invención se refiere al uso de un compuesto de la presente invención para la producción de medicamentos útiles para el tratamiento o la prevención del síndrome metabólico, de la hiperlipidemia, de la dislipidemia, del hígado graso no alcohólico, de la obesidad, de la diabetes sacarina, de la bulimia, del neoplasma maligno o de una enfermedad infecciosa en un sujeto en necesidad del mismo.

55 En otro aspecto, la presente invención se refiere al uso de un compuesto de la presente invención para la producción de medicamentos útiles para el tratamiento o la prevención de la obesidad en un sujeto en necesidad del mismo.

60 En otro aspecto, la presente invención se refiere al uso de un compuesto de la presente invención para la producción de medicamentos útiles para el tratamiento o la prevención de la diabetes sacarina en un sujeto en necesidad del mismo.

65 En otro aspecto, la presente invención se refiere al uso de un compuesto de la presente invención para la producción de medicamentos útiles para el tratamiento o la prevención de hiperlipidemia o de la dislipidemia en un sujeto en necesidad del mismo.

En otro aspecto, la presente invención se refiere al uso de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la presente invención, y de una cantidad terapéuticamente eficaz de un fármaco o de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo elegidos de entre el grupo que consiste en un agente mejorador de la resistencia a la insulina, un análogo de la insulina, sulfonilureas, un inhibidor de la  $\alpha$ -glucosidasa, un inhibidor de la peptidasa 4 de dipeptidilo (DPP-4 o DP-IV), un agonista del péptido glucagonoide 1 (GLP-1), un inhibidor de la reductasa de HMG-CoA, una

sustancia serotoninóide, un agonista del receptor  $\beta 3$  de la adrenalina, un antagonista del neuropéptido Y11, un agonista del neuropéptido Y2, un antagonista del neuropéptido Y5, un inhibidor de la lipasa pancreática, un antagonista o un agonista inverso del receptor cannabinoide CB1, un agonista del receptor de la hormona concentradora de la melanina, un agonista del receptor 4 de la melanocortina, un agonista del receptor de la bombesina del subtipo 3, un antagonista de la ghrelina, PYY, PYY<sub>3-36</sub>, y un antagonista del NK-1, en los que el uso es para la producción de medicamentos útiles para el tratamiento, el control o la prevención de la obesidad, de la diabetes sacarina, de una enfermedad relacionada con la diabetes sacarina o de una enfermedad relacionada con la obesidad en un sujeto en necesidad del mismo.

En otro aspecto, la presente invención se refiere al uso simultáneo o por separado de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la presente invención, y de una cantidad terapéuticamente eficaz de un fármaco o de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo elegidos de entre el grupo que consiste en un agente mejorador de la resistencia a la insulina, un análogo de la insulina, sulfonilureas, un inhibidor de la  $\alpha$ -glucosidasa, un inhibidor de la peptidasa 4 de dipeptidilo (DPP-4 o DP-IV), un agonista del péptido glucagonoide 1 (GLP-1), un inhibidor de la reductasa de HMG-CoA, una sustancia serotoninóide, un agonista del receptor  $\beta 3$  de la adrenalina, un antagonista del neuropéptido Y1, un agonista del neuropéptido Y2, un antagonista del neuropéptido Y5, un inhibidor de la lipasa pancreática, un antagonista o un agonista inverso del receptor cannabinoide CB1, un agonista del receptor de la hormona concentradora de la melanina, un agonista del receptor 4 de la melanocortina, un agonista del receptor de la bombesina del subtipo 3, un antagonista de la ghrelina, PYY, PYY<sub>3-36</sub>, y un antagonista del NK-1, para la producción de medicamentos útiles para el tratamiento o la prevención de obesidad, de la diabetes sacarina, de una enfermedad relacionada con la diabetes sacarina o de una enfermedad relacionada con la obesidad.

En otro aspecto, la presente invención se refiere a un producto de una preparación combinada para su uso simultáneo, por separado o sucesivo en la obesidad, en la diabetes sacarina, en una enfermedad relacionada con la diabetes sacarina o en una enfermedad relacionada con la obesidad, en los que la preparación incluye una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la presente invención, y una cantidad terapéuticamente eficaz de un fármaco o de una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos elegidos de entre el grupo que consiste en un agente mejorador de la resistencia a la insulina, un análogo de la insulina, sulfonilureas, un inhibidor de la  $\alpha$ -glucosidasa, un inhibidor de la peptidasa 4 de dipeptidilo (DPP-4 o DP-IV), un agonista del péptido glucagonoide 1 (GLP-1), un inhibidor de la reductasa de HMG-CoA, una sustancia serotoninóide, un agonista del receptor  $\beta 3$  de la adrenalina, un antagonista del neuropéptido Y1, un agonista del neuropéptido Y2, un antagonista del neuropéptido Y5, un inhibidor de la lipasa pancreática, un antagonista o un agonista inverso del receptor cannabinoide CB1, un agonista del receptor de la hormona concentradora de la melanina, un agonista del receptor 4 de la melanocortina, un agonista del receptor de la bombesina del subtipo 3, un antagonista de la ghrelina, PYY, PYY<sub>3-36</sub>, y un antagonista del NK-1.

En otro aspecto, la presente invención se refiere al uso de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la presente invención, y de una cantidad terapéuticamente eficaz de un fármaco o de una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos elegidos de entre el grupo que consiste en simvastatina, mevastatina, ezetimibe, atorvastatina, sitagliptina, metformina, sibutramina, orlistat, Qnexa (nombre comercial) y fentermina, en los que el uso es para la producción de medicamentos útiles para el tratamiento, el control o la prevención de la obesidad, de la diabetes sacarina, de una enfermedad relacionada con la diabetes sacarina o de una enfermedad relacionada con la obesidad en un sujeto en necesidad del mismo.

En el uso clínico de un compuesto de la presente invención, el compuesto puede ser administrado después de haber sido preparado en diversas preparaciones mediante la adición de aditivos farmacéuticamente aceptables, dependiendo de la forma de administración. En este caso pueden usarse varios de los aditivos usados habitualmente en el ámbito farmacéutico. Algunos ejemplos incluyen gelatina, lactosa, sacarosa, óxido de titanio, almidón, celulosa microcristalina, celulosa metilada, hidroxipropilmetil celulosa, carboximetil celulosa, almidón de maíz, cera microcristalina, vaselina blanca, aluminometasilicato de magnesio, fosfato de calcio anhidro, ácido cítrico, citrato trisódico, hidroxipropil celulosa, sorbitol, éster de ácido graso de sorbitano, polisorbato, éster de ácido graso de sacarosa, polioxietileno, aceite de ricino hidrogenado, polivinilpirrolidona, estearato de magnesio, ácido palmítico, ácido silícico anhidro ligero, talco, aceite vegetal, alcohol bencílico, goma arábica, propilenglicol, polialquilenglicol, ciclodextrina e hidroxipropilciclodextrina.

Algunos ejemplos de la forma de dosificación preparada como una mezcla con el aditivo incluyen: preparaciones sólidas tales como un comprimido, una formulación en cápsula, un gránulo, un polvo y un supositorio; y preparaciones líquidas tales como un jarabe, un elixir y una inyección. Éstos pueden prepararse de acuerdo con los métodos usados habitualmente en el ámbito farmacéutico. La preparación líquida puede prepararse mediante disolución o suspensión en agua o en otro medio adecuado antes de su uso. Específicamente, la inyección puede prepararse mediante disolución o suspensión en solución salina fisiológica o en una solución glucosada según se requiera, y pueden incluir adicionalmente un tampón o un conservante.

El compuesto de la invención es eficaz para las plantas y los animales en necesidad de tratamiento con el compuesto, incluyendo seres humanos y otros mamíferos. Algunos ejemplos preferidos de mamíferos son los seres humanos, y pueden ser masculinos y femeninos. Otros mamíferos distintos a los seres humanos son, por ejemplo,

mascotas tales como perros, gatos, y similares. El compuesto de la invención también es eficaz para la obesidad o enfermedades relacionadas con la obesidad en perros, gatos, y similares. La necesidad del tratamiento con el compuesto de la invención puede ser fácilmente determinada por un médico, veterinario o profesional clínico habitual.

5 En el uso clínico de un compuesto de acuerdo con la presente invención por ejemplo, la dosis y la frecuencia de la dosis variarán dependiendo de factores tales como el sexo, la edad y el peso corporal de un paciente, la gravedad de los síntomas y el tipo y el grado del efecto buscado. Generalmente, en una administración oral, la dosis diaria es preferiblemente de entre 0,01 y 100 mg/kg, más preferiblemente de entre 0,03 y 1 mg/kg en adultos, como una dosis individual o en dosis divididas. En el caso de una administración parenteral, la dosis diaria es preferiblemente de entre 0,001 y 10 mg/kg, más preferiblemente de entre 0,001 y 0,1 mg/kg, incluso más preferiblemente de entre 0,01 y 0,1 mg/kg, proporcionada como una dosis individual o en dosis divididas.

15 Un comprimido para su administración oral contiene preferiblemente entre 1,0 y 1.000 mg de principio activo, específicamente, con objeto de permitir el ajuste de la dosis terapéutica de acuerdo con los síntomas del paciente que se va a tratar, son preferibles los comprimidos que contienen 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 o 1.000,0 mg de principio activo. El compuesto puede ser administrado entre 1 y 4 veces al día, preferiblemente 1 o 2 veces al día.

20 En el caso de que el compuesto de acuerdo con la invención se aplique para el tratamiento o la prevención de la obesidad y/o de la diabetes y/o de la hiperlipidemia y/o de la dislipidemia y/o del hígado graso no alcohólico o de otras enfermedades, cuando la dosis diaria del compuesto de acuerdo con la invención es de aproximadamente desde 0,1 mg hasta aproximadamente 100 mg por kg de peso corporal del animal, más preferiblemente, cuando la aplicación se realiza mediante una única administración o una administración dividida entre dos y seis veces al día, o se realiza con una preparación de liberación sostenida, puede obtenerse generalmente un resultado suficiente. Para los mamíferos más grandes, la dosis diaria total es de desde aproximadamente 1,0 mg hasta aproximadamente 1.000 mg, preferiblemente de aproximadamente desde 1 mg hasta aproximadamente 50 mg. En el caso de un adulto con un peso corporal de 70 kg, generalmente la dosis diaria total es presumiblemente de entre aproximadamente 7 mg y aproximadamente 350 mg. La prescripción de esta dosis debe ajustarse para obtener un efecto terapéutico máximo.

Los internistas, veterinarios o profesionales clínicos habituales serán capaces de decidir fácilmente y procesar la dosis terapéutica eficaz del fármaco necesaria para el tratamiento, la prevención, la inhibición, la supresión o la detención de la progresión de la enfermedad.

35 La preparación puede contener entre un 1,0 y un 100 % en peso, preferiblemente entre un 1,0 y un 60 % en peso de un compuesto de la presente invención con respecto al total del fármaco. La preparación puede contener adicionalmente otros compuestos terapéuticamente eficaces.

40 Un compuesto de acuerdo con la presente invención puede usarse junto con otros agentes útiles para el cuidado de enfermedades tales como una enfermedad cardiovascular, incluyendo hipertensión, angina, insuficiencia cardiaca, infarto de miocardio, apoplejía, claudicación, nefropatía diabética, retinopatía diabética, problemas en la vista, anomalías electrolíticas y aterosclerosis; una enfermedad neurológica central, incluyendo, por ejemplo, bulimia, bulimia y neuropatía diabética; una enfermedad metabólica, incluyendo, por ejemplo, síndrome metabólico, obesidad, diabetes, diabetes, resistencia a la insulina, hiperlipidemia, hipercolesterolemia, hiperlipemia de grasa neutra, dislipidemia, hígado graso no alcohólico, secreción hormonal anormal, gota e hígado graso; una enfermedad reproductiva, incluyendo, por ejemplo, alteraciones menstruales y disfunción sexual; una enfermedad digestiva, incluyendo disfunción hepática, pancreatitis, colecistitis y reflujo gastroesofágico; una enfermedad respiratoria, incluyendo síndrome de hipoventilación por obesidad (síndrome de Pickwickian) y apnea del sueño; una enfermedad por una infección bacteriana, fúngica o parásita; neoplasma maligno; y una enfermedad inflamatoria, incluyendo artritis y úlceras cutáneas. Los componentes individuales de dichas combinaciones pueden ser administrados en una preparación individual o dividida, tanto simultáneamente como en diferentes momentos durante el cuidado. Esto es, debería interpretarse que la presente invención incluye todas las administraciones que tienen lugar simultáneamente o en momentos diferentes, y la "administración", como término que se usa en el presente documento, debería interpretarse como tal. En principio, una combinación de un compuesto de la presente invención con otros agentes útiles para el cuidado de diversas enfermedades incluye combinaciones con cualquier preparación farmacéutica útil para el cuidado de las enfermedades ejemplificadas anteriormente.

60 La combinación incluye las combinaciones que contienen una composición de la presente invención y una o más de otras sustancias activas. Existen muchos ejemplos de una combinación que incluye una composición de la presente invención y uno o más sustancias activas elegidas de entre fármacos terapéuticos para las enfermedades ejemplificadas anteriormente. Por ejemplo, para el tratamiento, el control y la prevención del síndrome metabólico, es beneficioso combinar una composición de la presente invención con uno o más sustancias activas elegidas de entre un remedio para la hiperlipidemia, un fármaco hipolipemiante y un fármaco antidiabético. Una composición que incluye un fármaco anti-obesidad o un fármaco antihipertensor además del fármaco antidiabético y/o del remedio para la hiperlipidemia o un fármaco hipolipemiante es particularmente beneficiosa porque proporciona una sinergia

en el tratamiento, el control o la prevención del síndrome metabólico.

Algunos ejemplos de fármacos que pueden combinarse con un fármaco de la presente invención incluyen: un inhibidor de la ACAT, un bloqueante  $\alpha$ , un inhibidor de la reductasa de aldosa, un inhibidor de la  $\alpha$  amilasa, un inhibidor de la enzima convertidora de la angiotensina, un antagonista del receptor de la angiotensina, una resina de intercambio aniónico, un inhibidor del apetito, un antioxidante, un agente antiagregante plaquetar, un bloqueante  $\beta$ , un fármaco de biguanida, un antagonista del calcio, un agonista inverso / antagonista del receptor de CB1, un inhibidor de la CETP, un inhibidor de la absorción de colesterol, un inhibidor de la DGAT, un inhibidor de la DP-IV, un diurético, ácido eicosapentaenoico, un antagonista de la endotelina, un inhibidor de la FLAP, un modulador del FXR, un antagonista de la ghrelina, un agonista de la GLP-1, un agente secretor de la GLP-1, un antagonista del glucagón, un activador de la glucocinasa, un ligando del receptor de glucocorticoides, un inhibidor de la  $\alpha$  glucosidasa, un inhibidor de la GPAT, un ligando del receptor H3 de la histamina, un inhibidor de la reductasa de la HMG-CoA, un inhibidor de la HSD, insulina y sus análogos, un inhibidor de la cinasa (tal como un inhibidor del VEGF y un inhibidor del PDGF), leptina, un inhibidor de la lipasa, un inhibidor de la 5-LO, un ligando del LXR, un agonista de la melanocortina, un antagonista del MCH, un inhibidor de la MTTP, un antagonista de la orexina, un antagonista opioide, un antagonista del neuropéptido Y, un agonista del nicotínico ácido, un ligando del PPAR, un inhibidor de la PTP-1B, un inhibidor de la SCD-1, un inhibidor del transportador de la serotonina, un inhibidor del SGLT, un ligando del SUR, un agonista de la hormona tiroidea, un activador de la UCP y un agonista del receptor VPAC.

## 20 Ventaja de la invención

Un compuesto de acuerdo con la presente invención tiene un excelente efecto inhibidor de la LCE y por lo tanto es útil como un remedio para varias enfermedades que implican la LCE, por ejemplo, tales como una enfermedad cardiovascular, una enfermedad neurológica, una enfermedad metabólica, una enfermedad reproductiva, una enfermedad digestiva, un neoplasma y una infección. Un compuesto de acuerdo con la presente invención también es útil como un herbicida.

## Mejor modo de llevar a cabo la invención

La presente invención se describe a continuación con más detalle basándose en los ejemplos de producción y en los ejemplos. Sin embargo, debería apreciarse que la invención no está limitada en modo alguno por las siguientes descripciones.

## Ejemplos

En la cromatografía en capa fina se usó como placa una Gel de Sílice<sub>60</sub> F<sub>254</sub> (Merck) y la detección se llevó a cabo mediante el uso de un detector de UV. Como columna de gel de sílice, se usaron una Wakogel™ C-300 o C-200 (Wako Pure Chemical Industries, Ltd.) y una FLASH + cartucho (Biotage) o una Chromatorex (Fuji Silysia Chemical). Los espectros de EM se midieron mediante el uso de un ZQ 2000 (Waters). En la medición de los espectros de RMN se usó dimetilsulfóxido, la referencia interna cuando se usaba una solución de dimetilsulfóxido deuterado y las mediciones se realizaron mediante el uso de un espectrómetro JNM-AL 400 (JEOL), Mercury 400 (400 MHz; Varian) o Inova 400 (400 MHz; Varian). Todos los valores de  $\delta$  se proporcionan en ppm.

El significado de las abreviaturas usadas en la medición mediante RMN es como sigue.

s:	Singlete
d:	Doblete
dd:	Doblete doble
t:	Triplete
dt:	Triplete doble
q:	Cuartete
m:	Multiplete
br:	Ancho
J:	Constante de acoplamiento
Hz:	Hercio
DMSO-d <sub>6</sub> :	Dimetilsulfóxido deuterado

En lo sucesivo, (1R\*,4S\*,6R\*) significa una mezcla 1:1 de (1R,4S,6R) y de (1S,4R,6S), y (1R\*,2R\*,5R\*) significa una mezcla 1:1 de (1R,2R,5R) y de (1S,2S,5S). (1R\*\*,4S\*\*,6R\*\*) o (1S\*\*,4R\*\*,6S\*\*) significa uno de los enantiómeros (1R,4S,6R) y (1S,4R,6S).

## Ejemplo de referencia 1

Síntesis de 1-(butil sulfonil)-*N*-(4-isopropoxifenil)piperidin-3-carboxamida

## 5 (1) Síntesis del ácido 1-(butilsulfonil)piperidin-3-carboxílico

Se añadió una solución acuosa de hidróxido sódico 1 N (4,1 ml) a ácido nipecótico (500 mg, 3,87 mmol), y, después de enfriar con hielo, se añadió gota a gota cloruro de butansulfonilo (0,98 ml, 7,74 mmol). La mezcla se elevó hasta la temperatura ambiente, y se agitó durante 15 horas. La mezcla de reacción se extrajo después con cloroformo. La capa orgánica se recogió, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó después mediante el uso de una cromatografía en columna en gel de sílice para obtener el objetivo (354 mg, 37 %).

## 15 (2) Síntesis del compuesto del título

Se añadió clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (57,5 mg, 0,3 mmol) a una disolución en piridina (5 ml) del compuesto (50 mg, 0,2 mmol) sintetizado en (1) y 4-isopropoxianilina (0,061 mg, 0,4 mmol), y la mezcla se agitó a la temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, y después de la adición de acetato de etilo, se lavó una vez con una solución de hidróxido sódico 1 N y una vez con salmuera saturada. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó después mediante el uso de una cromatografía en columna en gel de sílice para obtener el compuesto del título (33 mg, 43 %).

RMN-<sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ): 0,95 (3H, t, J = 7,3 Hz), 1,31 (6H, d, J = 5,9 Hz), 1,40 - 1,51 (2H, m), 1,65 - 2,02 (6H, m), 2,54 - 2,63 (1H, m), 2,90 - 2,98 (2H, m), 2,99 - 3,08 (1H, m), 3,21 - 3,33 (1H, m), 3,53 - 3,64 (1H, m), 3,72 - 3,79 (1H, m), 4,44 - 4,54 (1H, m), 6,81 - 6,87 (2H, m), 7,39 - 7,45 (2H, m), 7,63 (1H, s a).

ESI - EM (m/e): 383,1 [M + H]<sup>+</sup>

## Ejemplo de referencia 2

30 Síntesis de *N*-(4-isopropoxifenil)-1-(fenilsulfonil)piperidin-3-carboxamida

El compuesto del título se sintetizó como en el Ejemplo de referencia 1, mediante el uso de cloruro de bencensulfonilo como el material de partida.

RMN-<sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ): 1,31 (6H, d, J = 5,9 Hz), 1,68 - 1,91 (4H, m), 2,58 - 2,71 (2H, m), 2,83 - 2,93 (1H, m), 3,41 - 3,51 (1H, m), 3,56 - 3,66 (1H, m), 4,45 - 4,55 (1H, m), 6,82 - 6,87 (2H, m), 7,41 - 7,46 (2H, m), 7,53 - 7,58 (2H, m), 7,60 - 7,65 (1H, m), 7,69 (1H, s a), 7,75 - 7,80 (2H, m).

ESI - EM (m/e): 403,2 [M + H]<sup>+</sup>

## Ejemplo de referencia 3

40 Síntesis de 2-metoxi-*N*-[[1-(fenilsulfonil)piperidin-3-il]metil] benzamida

El compuesto del título se sintetizó como en el Ejemplo 13, mediante el uso del compuesto del título del Ejemplo de producción 7 y de cloruro de bencensulfonilo como el material de partida.

RMN-<sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ): 1.11-1.23 (1H, m), 1,58 - 1,69 (1H, m), 1,70 - 1,84 (2H, m), 1,96 - 2,10 (1H, m), 2,45 - 2,53 (1H, m), 2,59 - 2,67 (1H, m), 3,31 - 3,43 (2H, m), 3,46 - 3,54 (2H, m), 4,02 (3H, s), 6,97 - 7,03 (1H, m), 7,05 - 7,12 (1H, m), 7,42 - 7,63 (4H, m), 7,72 - 7,77 (2H, m), 7,96 - 8,05 (1H, m), 8,16 - 8,22 (1H, m).

ESI - EM (m/e): 389,0 [M + H]<sup>+</sup>

## 50 Ejemplo 1

Síntesis de (1R\*,4S\*,6R\*)-2-(butil sulfonil)-*N*-(4-isopropoxifenil)-2-azabicyclo[2.2.2]octan-6-carboxamida

El compuesto del título se sintetizó como en el Ejemplo de referencia 1(2), mediante el uso del compuesto del título del Ejemplo de producción 1 y de 4-isopropoxianilina como el material de partida.

RMN-<sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ): 0,96 (3H, t, J = 7,3 Hz), 1,31 (6H, d, J = 6,3 Hz), 1,40 - 1,53 (2H, m), 1,58 - 1,88 (6H, m), 1,93 - 2,04 (1H, m), 2,07 - 2,16 (1H, m), 2,27 - 2,39 (1H, m), 2,89 - 3,13 (3H, m), 3,22 - 3,31 (1H, m), 3,51 - 3,62 (1H, m), 3,92 - 3,99 (1H, m), 4,44 - 4,56 (1H, m), 6,81 - 6,87 (2H, m), 7,36 - 7,43 (2H, m), 7,48 (1H, s a).

ESI - EM (m/e): 409,2 [M + H]<sup>+</sup>

60

## Ejemplo 2

Síntesis de (1R\*,4S\*,6R\*)-2-(butil sulfonil)-*N*-fenil-2-azabicyclo[2.2.2]octan-6-carboxamida

El compuesto del título se sintetizó como en el Ejemplo de referencia 1(2), mediante el uso del compuesto del título del Ejemplo de producción 1 y de anilina como el material de partida.

65

RMN-<sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ): 0,88 - 1,01 (3H, m), 1,40 - 1,52 (2H, m), 1,55 - 1,66 (1H, m), 1,74 - 1,89 (4H, m), 1,93 - 2,15 (3H, m), 2,28 - 2,37 (1H, m), 2,90 - 3,17 (3H, m), 3,22 - 3,30 (1H, m), 3,53 - 3,61 (1H, m), 3,94 - 4,01 (1H, m), 7,06 - 7,14 (1H, m), 7,28 - 7,36 (2H, m), 7,51 - 7,57 (2H, m), 7,82 (1H, s a).

ESI - EM (m/e): 351,2 [M + H]<sup>+</sup>

5

## Ejemplo 3

Síntesis de (1R\*,4S\*,6R\*)-2-(butil sulfonil)-N-(4-metoxifenil)-2-azabicyclo[2.2.2]octan-6-carboxamida

10 El compuesto del título se sintetizó como en el Ejemplo de referencia 1(2), mediante el uso del compuesto del título del Ejemplo de producción 1 y de 4-metoxianilina como el material de partida.

RMN-<sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ): 0,96 (3H, t, J = 7,3 Hz), 1,38 - 1,52 (2H, m), 1,56 - 1,67 (1H, m), 1,72 - 2,03 (6H, m), 2,07 - 2,16 (1H, m), 2,27 - 2,36 (1H, m), 2,92 - 3,13 (3H, m), 3,23 - 3,31 (1H, m), 3,51 - 3,59 (1H, m), 3,79 (3H, s), 3,93 - 3,98 (1H, m), 6,81 - 6,89 (2H, m), 7,39 - 7,47 (2H, m), 7,66 (1H, s a).

15 ESI - EM (m/e): 381,1 [M + H]<sup>+</sup>

## Ejemplo 4

Síntesis de (1R\*,4S\*,6R\*)-2-(butil sulfonil)-N-(4-fluorofenil)-2-azabicyclo[2.2.2]octan-6-carboxamida

20

El compuesto del título se sintetizó como en el Ejemplo de referencia 1(2), mediante el uso del compuesto del título del Ejemplo de producción 1 y de 4-fluoroanilina como el material de partida.

RMN-<sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ): 0,96 (3H, t, J = 7,3 Hz), 1,38 - 1,52 (2H, m), 1,55 - 1,68 (1H, m), 1,73 - 1,90 (4H, m), 1,92 - 2,15 (3H, m), 2,27 - 2,37 (1H, m), 2,87 - 3,16 (3H, m), 3,21 - 3,30 (1H, m), 3,50 - 3,59 (1H, m), 3,89 - 4,00 (1H, m), 6,95 - 7,06 (2H, m), 7,45 - 7,54 (2H, m), 7,89 (1H, s a).

25 ESI - EM (m/e): 369,1 [M + H]<sup>+</sup>

## Ejemplo 5

30 Síntesis de (1R\*,4S\*,6R\*)-2-(butil sulfonil)-N-[4-(trifluorometil)fenil]-2-azabicyclo[2.2.2]octan-6-carboxamida

El compuesto del título se sintetizó como en el Ejemplo de referencia 1(2), mediante el uso del compuesto del título del Ejemplo de producción 1 y de 4-trifluorometilanilina como el material de partida.

35 RMN-<sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ): 0,96 (3H, t, J = 7,3 Hz), 1,40 - 1,52 (2H, m), 1,58 - 2,00 (7H, m), 2,11 - 2,17 (1H, m), 2,27 - 2,37 (1H, m), 2,92 - 3,08 (2H, m), 3,11 - 3,18 (1H, m), 3,22 - 3,30 (1H, m), 3,55 - 3,64 (1H, m), 3,94 - 4,00 (1H, m), 7,53 - 7,61 (2H, m), 7,65 - 7,73 (2H, m), 8,09 (1H, s a).

ESI - EM (m/e): 419,2 [M + H]<sup>+</sup>

## Ejemplo 6

40

Síntesis de (1R\*,4S\*,6R\*)-2-(butil sulfonil)-N-(4-metilfenil)-2-azabicyclo[2.2.2]octan-6-carboxamida

El compuesto del título se sintetizó como en el Ejemplo de referencia 1(2), mediante el uso del compuesto del título del Ejemplo de producción 1 y de 4-metilanilina como el material de partida.

45 RMN-<sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ): 0,96 (3H, t, J = 7,3 Hz), 1,41 - 1,53 (2H, m), 1,75 - 1,88 (6H, m), 1,92 - 2,02 (1H, m), 2,09 - 2,15 (1H, m), 2,28 - 2,36 (4H, m), 2,91 - 3,12 (3H, m), 3,24 - 3,29 (1H, m), 3,54 - 3,60 (1H, m), 3,93 - 3,97 (1H, m), 7,09 - 7,15 (2H, m), 7,38 - 7,43 (2H, m), 7,54 (1H, s a).

ESI - EM (m/e): 365,3 [M + H]<sup>+</sup>

50

## Ejemplo 7

Síntesis de (1R\*,4S\*,6R\*)-2-(butil sulfonil)-N-(4-isopropilfenil)-2-azabicyclo[2.2.2]octan-6-carboxamida

El compuesto del título se sintetizó como en el Ejemplo de referencia 1(2), mediante el uso del compuesto del título del Ejemplo de producción 1 y de 4-isopropilanilina como el material de partida.

55 RMN-<sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ): 0,96 (3H, t, J = 7,3 Hz), 1,23 (6H, d, J = 6,8 Hz), 1,40 - 1,52 (2H, m), 1,75 - 1,89 (5H, m), 1,93 - 2,02 (1H, m), 2,08 - 2,15 (1H, m), 2,25 - 2,40 (1H, m), 2,77 - 3,13 (4H, m), 3,22 - 3,32 (1H, m), 3,52 - 3,61 (1H, m), 3,91 - 3,99 (1H, m), 7,13 - 7,20 (2H, m), 7,40 - 7,48 (2H, m), 7,56 (1H, s a).

ESI - EM (m/e): 393,3 [M + H]<sup>+</sup>

60

## Ejemplo 8

Síntesis de (1R\*,4S\*,6R\*)-N-[4-(benciloxi)fenil]-2-(butil sulfonil)-2-azabicyclo[2.2.2]octan-6-carboxamida

65 El compuesto del título se sintetizó como en el Ejemplo de referencia 1(2), mediante el uso del compuesto del título del Ejemplo de producción 1 y de 4-benciloxianilina como el material de partida.

RMN-<sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ): 0,96 (3H, t, J = 7,3 Hz), 1,41 - 1,50 (2H, m), 1,74 - 1,88 (6H, m), 1,93 - 2,01 (1H, m), 2,08 - 2,15 (1H, m), 2,26 - 2,37 (1H, m), 2,91 - 3,04 (2H, m), 3,05 - 3,11 (1H, m), 3,24 - 3,30 (1H, m), 3,54 - 3,60 (1H, m), 3,93 - 3,97 (1H, m), 5,05 (2H, s), 6,90 - 6,95 (2H, m), 7,30 - 7,46 (7H, m), 7,54 (1H, s a).  
ESI - EM (m/e): 457,2 [M + H]<sup>+</sup>

5

## Ejemplo 9

Síntesis de (1R\*,4S\*,6R\*)-N-(4-bencilfenil)-2-(butil sulfonil)-2-azabicyclo[2.2.2]octan-6-carboxamida

10 El compuesto del título se sintetizó como en el Ejemplo de referencia 1(2), mediante el uso del compuesto del título del Ejemplo de producción 1 y de 4-bencilanilina como el material de partida.

RMN-<sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ): 0,96 (3H, t, J = 7,2 Hz), 1,40 - 1,50 (2H, m), 1,55 - 2,02 (8H, m), 2,09 - 2,14 (1H, m), 2,26 - 2,35 (1H, m), 2,90 - 3,13 (3H, m), 3,23 - 3,30 (1H, m), 3,54 - 3,61 (1H, m), 3,94 (2H, s), 7,10 - 7,22 (6H, m), 7,41 - 7,48 (2H, m), 7,63 (1H, s a).

15 ESI - EM (m/e): 441,2 [M + H]<sup>+</sup>

## Ejemplo 10

Síntesis de (1R\*,4S\*,6R\*)-2-(butil sulfonil)-N-(4-fenoxifenil)-2-azabicyclo[2.2.2]octan-6-carboxamida

20

El compuesto del título se sintetizó como en el Ejemplo de referencia 1(2), mediante el uso del compuesto del título del Ejemplo de producción 1 y de 4-fenoxianilina como el material de partida.

RMN-<sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ): 0,97 (3H, t, J = 7,4 Hz), 1,21 - 1,29 (1H, m), 1,40 - 1,51 (2H, m), 1,59 - 1,89 (5H, m), 1,92 - 2,04 (1H, m), 2,09 - 2,16 (1H, m), 2,25 - 2,38 (1H, m), 2,90 - 3,15 (3H, m), 3,22 - 3,32 (1H, m), 3,55 - 3,61 (1H, m), 3,94 - 3,99 (1H, m), 6,94 - 7,02 (4H, m), 7,05 - 7,11 (1H, m), 7,30 - 7,35 (2H, m), 7,47 - 7,54 (2H, m), 7,72 (1H, s a).

25

ESI - EM (m/e): 443,2 [M + H]<sup>+</sup>

## Ejemplo 11

30

Síntesis de (1R\*,4S\*,6R\*)-2-(butil sulfonil)-N-[4-(trifluorometoxi)fenil]-2-azabicyclo[2.2.2]octan-6-carboxamida

El compuesto del título se sintetizó como en el Ejemplo de referencia 1(2), mediante el uso del compuesto del título del Ejemplo de producción 1 y de 4-trifluorometoxianilina como el material de partida.

35 RMN-<sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ): 0,96 (3H, t, J = 7,3 Hz), 1,38 - 1,52 (2H, m), 1,57 - 1,69 (1H, m), 1,73 - 1,88 (5H, m), 1,91 - 1,99 (1H, m), 2,09 - 2,17 (1H, m), 2,28 - 2,37 (1H, m), 2,90 - 3,15 (3H, m), 3,23 - 3,31 (1H, m), 3,56 - 3,61 (1H, m), 3,93 - 3,97 (1H, m), 7,14 - 7,20 (2H, m), 7,55 - 7,61 (2H, m), 7,95 (1H, s a).

ESI - EM (m/e): 435,2 [M + H]<sup>+</sup>

## Ejemplo 12

Síntesis de (1R\*,4S\*,6R\*)-2-(butil sulfonil)-N-(2-metoxifenil)-2-azabicyclo[2.2.2]octan-6-carboxamida

45 El compuesto del título se sintetizó como en el Ejemplo de referencia 1(2), mediante el uso del compuesto del título del Ejemplo de producción 1 y de 2-metoxianilina como el material de partida.

RMN-<sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ): 0,97 (3H, t, J = 7,3 Hz), 1,42 - 1,51 (2H, m), 1,55 - 1,65 (1H, m), 1,75 - 1,91 (soh, m), 1,97 - 2,07 (1H, m), 2,09 - 2,15 (1H, m), 2,21 - 2,34 (1H, m), 2,87 - 3,05 (2H, m), 3,11 - 3,20 (1H, m), 3,26 - 3,35 (1H, m), 3,51 - 3,59 (1H, m), 3,89 (3H, s), 3,97 - 4,05 (1H, m), 6,86 - 6,90 (1H, m), 6,92 - 6,98 (1H, m), 7,02 - 7,10 (1H, m), 7,86 (1H, s a), 8,26 - 8,35 (1H, m).

50 ESI - EM (m/e): 381,2 [M + H]<sup>+</sup>

## Ejemplo 13

Síntesis de (1R\*,4S\*,6R\*)-2-[(2,5-difluorofenil)sulfonil]-N-(4-isopropoxifenil)-2-azabicyclo[2.2.2]octan-6-carboxamida

55

Se añadieron trietilamina (0,051 ml, 0,368 mmol) y cloruro de 2,5-difluorobencensulfonilo (0,0162 ml, 0,12 mmol) a una disolución en cloroformo (1 ml) del compuesto del título (30 mg, 0,092 mmol) del Ejemplo de producción 2, y la mezcla se agitó a la temperatura ambiente durante 19 horas. La mezcla de reacción se lavó después una vez con una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó después mediante el uso de una cromatografía en columna en gel de sílice para obtener el compuesto del título (27 mg, 63 %).

60

RMN-<sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ): 1,32 (6H, d, J = 5,9 Hz), 1,46 - 1,56 (1H, m), 1,61 - 1,70 (1H, m), 1,73 - 1,91 (3H, m), 2,09 - 2,14 (1H, m), 2,26 - 2,35 (1H, m), 2,95 - 3,02 (1H, m), 3,36 - 3,42 (1H, m), 3,44 - 3,50 (1H, m), 4,12 - 4,17 (1H, m), 4,45 - 4,55 (1H, m), 6,81 - 6,88 (2H, m), 7,18 - 7,31 (2H, m), 7,36 - 7,43 (3H, m), 7,61 - 7,67 (1H, m).

65 ESI - EM (m/e): 465,2 [M + H]<sup>+</sup>

## Ejemplo 14

Síntesis de (1R\*,4S\*,6R\*)-N-(4-isopropoxifenil)-2-(metilsulfonyl)-2-azabicyclo[2.2.2]octan-6-carboxamida

5 El compuesto del título se sintetizó como en el Ejemplo 13, mediante el uso del compuesto del título del Ejemplo de producción 2 y de cloruro de metansulfonilo como el material de partida.

RMN-<sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ): 1,31 (6H, d, J = 5,9 Hz), 1,55 - 1,66 (1H, m), 1,77 - 1,90 (3H, m), 1,93 - 2,03 (1H, m), 2,10 - 2,16 (1H, m), 2,29 - 2,38 (1H, m), 2,91 (3H, s), 3,02 - 3,10 (1H, m), 3,27 - 3,32 (1H, m), 3,48 - 3,54 (1H, m), 3,99 - 4,03 (1H, m), 4,44 - 4,54 (1H, m), 6,81 - 6,87 (2H, m), 7,37 - 7,43 (2H, m), 7,55 (1H, s a).

10 ESI - EM (m/e): 367,2 [M + H]<sup>+</sup>

## Ejemplo 15

Síntesis de (1R\*,4S\*,6R\*)-2-(etilsulfonyl)-N-(4-isopropoxifenil)-2-azabicyclo[2.2.2]octan-6-carboxamida

15 El compuesto del título se sintetizó como en el Ejemplo 13, mediante el uso del compuesto del título del Ejemplo de producción 2 y de cloruro de etansulfonilo como el material de partida.

RMN-<sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ): 1,31 (6H, d, J = 5,9 Hz), 1,37 (3H, t, J = 7,3 Hz), 1,55 - 1,66 (1H, m), 1,75 - 1,89 (3H, m), 1,94 - 2,05 (1H, m), 2,08 - 2,14 (1H, m), 2,27 - 2,36 (1H, m), 2,94 - 3,11 (3H, m), 3,24 - 3,30 (1H, m), 3,54 - 3,60 (1H, m), 3,92 - 3,97 (1H, m), 4,44 - 4,55 (1H, m), 6,80 - 6,88 (2H, m), 7,38 - 7,45 (2H, m), 7,56 (1H, s a).

20 ESI - EM (m/e): 381,2 [M + H]<sup>+</sup>

## Ejemplo 16

25 Síntesis de (1R\*,4S\*,6R\*)-N-(4-isopropoxifenil)-2-(fenilsulfonyl)-2-azabicyclo[2.2.2]octan-6-carboxamida

El compuesto del título se sintetizó como en el Ejemplo 13, mediante el uso del compuesto del título del Ejemplo de producción 2 y de cloruro de bencensulfonilo como el material de partida.

30 RMN-<sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ): 1,28 - 1,38 (7H, m), 1,42 - 1,52 (1H, m), 1,62 - 1,82 (3H, m), 2,02 - 2,08 (1H, m), 2,17 - 2,27 (1H, m), 2,82 - 2,91 (1H, m), 3,23 - 3,28 (1H, m), 3,44 - 3,50 (1H, m), 4,03 - 4,08 (1H, m), 4,46 - 4,53 (1H, m), 6,82 - 6,88 (2H, m), 7,34 - 7,42 (3H, m), 7,52 - 7,57 (2H, m), 7,59 - 7,64 (1H, m), 7,86 - 7,92 (2H, m).

ESI - EM (m/e): 429,2 [M + H]<sup>+</sup>

## Ejemplo 17

35 Síntesis de (1R\*,4S\*,6R\*)-N-(4-isopropoxifenil)-2-[(4-metoxifenil)sulfonyl]-2-azabicyclo[2.2.2]octan-6-carboxamida

El compuesto del título se sintetizó como en el Ejemplo 13, mediante el uso del compuesto del título del Ejemplo de producción 2 y de cloruro de 4-metoxibencensulfonilo como el material de partida.

40 RMN-<sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ): 1,25 - 1,40 (7H, m), 1,43 - 1,53 (1H, m), 1,63 - 1,82 (3H, m), 1,99 - 2,06 (1H, m), 2,17 - 2,27 (1H, m), 2,84 - 2,93 (1H, m), 3,17 - 3,27 (1H, m), 3,39 - 3,47 (1H, m), 3,88 (3H, s), 3,99 - 4,05 (1H, m), 4,44 - 4,55 (1H, m), 6,81 - 6,88 (2H, m), 6,97 - 7,03 (2H, m), 7,36 - 7,42 (3H, m), 7,76 - 7,85 (2H, m).

ESI - EM (m/e): 459,2 [M + H]<sup>+</sup>

## Ejemplo 18

Síntesis de (1R\*,4S\*,6R\*)-N-(4-isopropoxifenil)-2-[[4-(trifluorometil)fenil]sulfonyl]-2-azabicyclo[2.2.2]octan-6-carboxamida

50 El compuesto del título se sintetizó como en el Ejemplo 13, mediante el uso del compuesto del título del Ejemplo de producción 2 y de cloruro de 4-trifluorometilbencensulfonilo como el material de partida.

RMN-<sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ): 1,24 - 1,37 (7H, m), 1,38 - 1,49 (1H, m), 1,63 - 1,88 (3H, m), 2,04 - 2,11 (1H, m), 2,20 - 2,29 (1H, m), 2,93 - 3,01 (1H, m), 3,19 - 3,24 (1H, m), 3,49 - 3,55 (1H, m), 4,08 - 4,16 (1H, m), 4,45 - 4,56 (1H, m), 6,82 - 6,90 (2H, m), 7,35 - 7,44 (3H, m), 7,76 - 7,84 (2H, m), 7,96 - 8,03 (2H, m).

55 ESI - EM (m/e): 497,2 [M + H]<sup>+</sup>

## Ejemplo 19

Síntesis de (1R\*,4S\*,6R\*)-2-[(4-*terc*-butilfenil)sulfonyl]-N-(4-isopropoxifenil)-2-azabicyclo[2.2.2]octan-6-carboxamida

60 El compuesto del título se sintetizó como en el Ejemplo 13, mediante el uso del compuesto del título del Ejemplo de producción 2 y de cloruro de 4-*terc*-butilbencensulfonilo como el material de partida.

65 RMN-<sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ): 1,31 (6H, d, J = 5,9 Hz), 1,34 (9H, s), 1,44 - 1,55 (1H, m), 1,62 - 1,83 (3H, m), 1,94 - 2,05 (2H, m), 2,17 - 2,27 (1H, m), 2,86 - 2,94 (1H, m), 3,22 - 3,28 (1H, m), 3,42 - 3,48 (1H, m), 4,05 - 4,09 (1H, m), 4,44 - 4,54 (1H, m), 6,78 - 6,86 (2H, m), 7,36 - 7,42 (2H, m), 7,51 - 7,56 (3H, m), 7,76 - 7,83 (2H, m).

ESI - EM (m/e): 485,2 [M + H]<sup>+</sup>

## Ejemplo 20

Síntesis de (1R\*,4S\*,6R\*)-2-[(3-fluorofenil)sulfonil]-N-(4-isopropoxifenil)-2-azabicyclo[2.2.2]octan-6-carboxamida

5 El compuesto del título se sintetizó como en el Ejemplo 13, mediante el uso del compuesto del título del Ejemplo de producción 2 y de cloruro de 3-fluorobencensulfonilo como el material de partida.

RMN-<sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ): 1,26 - 1,39 (7H, m), 1,41 - 1,52 (1H, m), 1,63 - 1,85 (3H, m), 2,03 - 2,10 (1H, m), 2,20 - 2,29 (1H, m), 2,87 - 2,97 (1H, m), 3,21 - 3,28 (1H, m), 3,45 - 3,53 (1H, m), 4,04 - 4,10 (1H, m), 4,45 - 4,55 (1H, m), 6,82 - 6,89 (2H, m), 7,28 - 7,34 (1H, m), 7,36 - 7,43 (3H, m), 7,50 - 7,60 (2H, m), 7,64 - 7,70 (1H, m).

10 ESI - EM (m/e): 447,1 [M + H]<sup>+</sup>

## Ejemplo 21

Síntesis de (1R\*,4S\*,6R\*)-2-[(4-fluorofenil)sulfonil]-N-(4-isopropoxifenil)-2-azabicyclo[2.2.2]octan-6-carboxamida

15 El compuesto del título se sintetizó como en el Ejemplo 13, mediante el uso del compuesto del título del Ejemplo de producción 2 y de cloruro de 4-fluorobencensulfonilo como el material de partida.

RMN-<sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ): 1,23 - 1,38 (7H, m), 1,39 - 1,49 (1H, m), 1,63 - 1,85 (3H, m), 2,02 - 2,09 (1H, m), 2,19 - 2,28 (1H, m), 2,90 - 2,99 (1H, m), 3,17 - 3,24 (1H, m), 3,44 - 3,51 (1H, m), 4,03 - 4,10 (1H, m), 4,44 - 4,57 (1H, m), 6,82 - 6,88 (2H, m), 7,18 - 7,24 (2H, m), 7,37 - 7,45 (3H, m), 7,85 - 7,92 (2H, m).

20 ESI - EM (m/e): 447,1 [M + H]<sup>+</sup>

## Ejemplo 22

25 Síntesis de (1R\*,4S\*,6R\*)-2-[(2-fluorofenil)sulfonil]-N-(4-isopropoxifenil)-2-azabicyclo[2.2.2]octan-6-carboxamida

El compuesto del título se sintetizó como en el Ejemplo 13, mediante el uso del compuesto del título del Ejemplo de producción 2 y de cloruro de 2-fluorobencensulfonilo como el material de partida.

30 RMN-<sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ): 1,32 (6H, d, J = 6,3 Hz), 1,46 - 1,56 (1H, m), 1,62 - 1,88 (4H, m), 2,05 - 2,12 (1H, m), 2,24 - 2,34 (1H, m), 2,92 - 3,01 (1H, m), 3,36 - 3,47 (2H, m), 4,12 - 4,16 (1H, m), 4,44 - 4,55 (1H, m), 6,80 - 6,90 (2H, m), 7,21 - 7,32 (2H, m), 7,36 - 7,44 (3H, m), 7,53 - 7,62 (1H, m), 7,89 - 7,97 (1H, m).

ESI - EM (m/e): 447,1 [M + H]<sup>+</sup>

## Ejemplo 23

35 Síntesis de (1R\*,4S\*,6R\*)-N-(4-isopropoxifenil)-2-[(3-metoxifenil)sulfonil]-2-azabicyclo[2.2.2]octan-6-carboxamida

El compuesto del título se sintetizó como en el Ejemplo 13, mediante el uso del compuesto del título del Ejemplo de producción 2 y de cloruro de 3-metoxibencensulfonilo como el material de partida.

40 RMN-<sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ): 1,26 - 1,43 (7H, m), 1,46 - 1,60 (1H, m), 1,65 - 1,84 (3H, m), 2,01 - 2,08 (1H, m), 2,17 - 2,26 (1H, m), 2,75 - 2,83 (1H, m), 3,26 - 3,33 (1H, m), 3,41 - 3,48 (1H, m), 3,87 (3H, s), 4,02 - 4,07 (1H, m), 4,44 - 4,55 (1H, m), 6,82 - 6,88 (2H, m), 7,11 - 7,17 (1H, m), 7,30 - 7,34 (1H, m), 7,37 - 7,42 (3H, m), 7,44 - 7,49 (2H, m).

ESI - EM (m/e): 459,2 [M + H]<sup>+</sup>

## Ejemplo 24

Síntesis de (1R\*,4S\*,6R\*)-N-(4-isopropoxifenil)-2-(piridin-3-ilsulfonil)-2-azabicyclo[2.2.2]octan-6-carboxamida

50 El compuesto del título se sintetizó como en el Ejemplo 13, mediante el uso del compuesto del título del Ejemplo de producción 2 y de cloruro de 3-piridinsulfonilo como el material de partida.

RMN-<sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ): 1,26 - 1,39 (7H, m), 1,41 - 1,51 (1H, m), 1,66 - 1,90 (3H, m), 2,04 - 2,11 (1H, m), 2,21 - 2,28 (1H, m), 2,89 - 2,97 (1H, m), 3,20 - 3,27 (1H, m), 3,47 - 3,52 (1H, m), 4,09 - 4,16 (1H, m), 4,44 - 4,55 (1H, m), 6,80 - 6,88 (2H, m), 7,37 - 7,43 (2H, m), 7,45 - 7,53 (2H, m), 8,12 - 8,18 (1H, m), 8,80 - 8,87 (1H, m), 9,07 - 9,12 (1H, m).

55 ESI - EM (m/e): 430,1 [M + H]<sup>+</sup>

## Ejemplo 25

60 Síntesis de (1R\*,4S\*,6R\*)-2-[(2,5-dicloro-3-tienil)sulfonil]-N-(4-isopropoxifenil)-2-azabicyclo[2.2.2]octan-6-carboxamida

El compuesto del título se sintetizó como en el Ejemplo 13, mediante el uso del compuesto del título del Ejemplo de producción 2 y de cloruro de 2,5-diclorotiofen-3-sulfonilo como el material de partida.

65 RMN-<sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ): 1,32 (6H, d, J = 6,3 Hz), 1,49 - 1,85 (3H, m), 1,87 - 1,97 (1H, m), 2,09 - 2,14 (1H, m), 2,23 - 2,32 (1H, m), 2,91 - 3,01 (1H, m), 3,36 - 3,42 (1H, m), 3,48 - 3,54 (1H, m), 4,06 - 4,11 (1H, m), 4,45 - 4,55 (1H, m), 6,82 - 6,89 (2H, m), 7,13 (1H, s), 7,36 - 7,42 (2H, m).

ESI - EM (m/e): 503,2 [M + H]<sup>+</sup>

#### Ejemplo 26

5 Síntesis de (1R\*,4S\*,6R\*)-N-(4-isopropoxifenil)-2-[(1-metil-1H-imidazol-4-il)sulfonil]-2-azabicyclo[2.2.2]octan-6-carboxamida

El compuesto del título se sintetizó como en el Ejemplo 13, mediante el uso del compuesto del título del Ejemplo de producción 2 y de cloruro de 1-metilimidazol-4-sulfonilo como el material de partida.

10 RMN-<sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ): 1,32 (6H, d, J = 6,3 Hz), 1,41 - 1,52 (1H, m), 1,56 - 1,66 (1H, m), 1,70 - 1,98 (3H, m), 2,00 - 2,05 (1H, m), 2,15 - 2,24 (1H, m), 2,94 - 3,02 (2H, m), 3,43 - 3,48 (1H, m), 3,80 (3H, s), 4,28 - 4,31 (1H, m), 4,46 - 4,54 (1H, m), 6,82 - 6,88 (2H, m), 7,46 - 7,52 (3H, m), 7,59 - 7,63 (1H, m), 8,62 (1H, s a).

ESI - EM (m/e): 433,3 [M + H]<sup>+</sup>

#### 15 Ejemplo 27

Síntesis de (1R\*,4S\*,6R\*)-2-[(1,2-dimetil-1H-imidazol-4-il)sulfonil]-N-(4-isopropoxifenil)-2-azabicyclo[2.2.2]octan-6-carboxamida

20 El compuesto del título se sintetizó como en el Ejemplo 13, mediante el uso del compuesto del título del Ejemplo de producción 2 y de cloruro de 1,2-dimetilimidazol-4-sulfonilo como el material de partida.

RMN-<sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ): 1,32 (6H, d, J = 6,3 Hz), 1,41 - 1,51 (1H, m), 1,57 - 1,67 (1H, m), 1,70 - 1,98 (3H, m), 2,00 - 2,05 (1H, m), 2,16 - 2,24 (1H, m), 2,41 (3H, s), 2,92 - 3,03 (2H, m), 3,40 - 3,47 (1H, m), 3,66 (3H, s), 4,26 - 4,31 (1H, m), 4,45 - 4,55 (1H, m), 6,82 - 6,88 (2H, m), 7,41 (1H, s), 7,48 - 7,54 (2H, m), 8,83 (1H, s a).

25 ESI - EM (m/e): 447,3 [M + H]<sup>+</sup>

#### Ejemplo 28

30 Síntesis de (1R\*,4S\*,6R\*)-2-[[2-(acetilamino)-4-metil-1,3-tiazol-5-il]sulfonil]-N-(4-isopropoxifenil)-2-azabicyclo[2.2.2]octan-6-carboxamida

El compuesto del título se sintetizó como en el Ejemplo 13, mediante el uso del compuesto del título del Ejemplo de producción 2 y de cloruro de 2-acetamida-4-metil-5-tiazolsulfonilo como el material de partida.

35 RMN-<sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ): 1,32 (6H, d, J = 5,9 Hz), 1,46 - 1,57 (1H, m), 1,64 - 1,95 (4H, m), 2,06 - 2,14 (1H, m), 2,21 - 2,31 (4H, m), 2,58 (3H, s), 2,89 - 2,97 (1H, m), 3,35 - 3,46 (2H, m), 4,04 - 4,10 (1H, m), 4,45 - 4,55 (1H, m), 6,82 - 6,87 (2H, m), 7,35 (1H, s a), 7,39 - 7,45 (2H, m).

ESI - EM (m/e): 507,3 [M + H]<sup>+</sup>

#### Ejemplo 29

40 Síntesis de (1R\*,4S\*,6R\*)-N-(4-isopropoxifenil)-2-(2-tienilsulfonil)-2-azabicyclo[2.2.2]octan-6-carboxamida

El compuesto del título se sintetizó como en el Ejemplo 13, mediante el uso del compuesto del título del Ejemplo de producción 2 y de cloruro de tiofen-2-sulfonilo como el material de partida.

45 RMN-<sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ): 1,32 (6H, d, J = 6,3 Hz), 1,39 - 1,47 (1H, m), 1,51 - 1,84 (4H, m), 2,05 - 2,11 (1H, m), 2,19 - 2,27 (1H, m), 2,75 - 2,83 (1H, m), 3,34 - 3,48 (2H, m), 4,04 - 4,09 (1H, m), 4,45 - 4,56 (1H, m), 6,82 - 6,88 (2H, m), 7,13 - 7,16 (1H, m), 7,20 (1H, s a), 7,35 - 7,42 (2H, m), 7,59 - 7,65 (2H, m).

ESI - EM (m/e): 435,3 [M + H]<sup>+</sup>

#### 50 Ejemplo 30

Síntesis de (1R\*,4S\*,6R\*)-N-(4-isopropoxifenil)-2-(3-tienilsulfonil)-2-azabicyclo[2.2.2]octan-6-carboxamida

Se añadieron trietilamina (0,065 ml, 0,42 mmol) y un catalizador de hidróxido de paladio-carbono al 20 % (8 mg) en una disolución en metanol (2 ml) del compuesto (35 mg, 0,0695 mmol) sintetizado en el Ejemplo 25, y la mezcla se agitó durante 5 horas en una atmósfera de hidrógeno (4 atm). La mezcla de reacción se filtró después a través de celita, y el filtrado se concentró. El residuo resultante se purificó después mediante el uso de una cromatografía en columna en gel de sílice para obtener el objetivo (9,9 mg, 33 %).

55 RMN-<sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ): 1,25 - 1,42 (7H, m), 1,46 - 1,58 (1H, m), 1,66 - 1,85 (3H, m), 2,04 - 2,10 (1H, m), 2,19 - 2,27 (1H, m), 2,83 - 2,91 (1H, m), 3,25 - 3,32 (1H, m), 3,42 - 3,49 (1H, m), 4,04 - 4,09 (1H, m), 4,44 - 4,55 (1H, m), 6,82 - 6,88 (2H, m), 7,29 (1H, s a), 7,35 - 7,43 (3H, m), 7,44 - 7,48 (1H, m), 7,96 - 7,99 (1H, m)

60 ESI - EM (m/e): 435,1 [M + H]<sup>+</sup>

## Ejemplo 31

Síntesis de (1R\*,4S\*,6R\*)-N-(4-isopropoxifenil)-2-(propilsulfonil)-2-azabicyclo[2.2.2]octan-6-carboxamida

- 5 El compuesto del título se sintetizó como en el Ejemplo 13, mediante el uso del compuesto del título del Ejemplo de producción 2 y de cloruro de 1-propansulfonilo como el material de partida.  
 RMN-<sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ): 1,07 (3H, t, J = 7,4 Hz), 1,31 (6H, d, J = 6,1 Hz), 1,52 - 1,66 (1H, m), 1,75 - 1,91 (5H, m), 1,94 - 2,04 (1H, m), 2,08 - 2,14 (1H, m), 2,27 - 2,36 (1H, m), 2,88 - 3,02 (2H, m), 3,04 - 3,11 (1H, m), 3,24 - 3,30 (1H, m), 3,53 - 3,60 (1H, m), 3,92 - 3,98 (1H, m), 4,45 - 4,55 (1H, m), 6,80 - 6,87 (2H, m), 7,37 - 7,43 (2H, m), 7,53 (1H, s a).  
 10 ESI - EM (m/e): 395,1 [M + H]<sup>+</sup>

## Ejemplo 32

- 15 Síntesis de (1R\*,4S\*,6R\*)-N-(4-isopropoxifenil)-2-(isopropilsulfonil)-2-azabicyclo[2.2.2]octan-6-carboxamida

El compuesto del título se sintetizó como en el Ejemplo 13, mediante el uso del compuesto del título del Ejemplo de producción 2 y de cloruro de isopropilsulfonilo como el material de partida.  
 20 RMN-<sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ): 1,31 (6H, d, J = 6,1 Hz), 1,35 - 1,41 (6H, m), 1,57 - 1,66 (1H, m), 1,77 - 1,91 (3H, m), 1,94 - 2,04 (1H, m), 2,07 - 2,13 (1H, m), 2,25 - 2,35 (1H, m), 3,05 - 3,12 (1H, m), 3,14 - 3,22 (1H, m), 3,23 - 3,29 (1H, m), 3,64 - 3,71 (1H, m), 3,86 - 3,92 (1H, m), 4,45 - 4,53 (1H, m), 6,80 - 6,87 (2H, m), 7,37 - 7,46 (3H, m).  
 ESI - EM (m/e): 395,2 [M + H]<sup>+</sup>

## Ejemplo 33

- 25 Síntesis de (1R\*,4S\*,6R\*)-2-(ciclopropilsulfonil)-N-(4-isopropoxifenil)-2-azabicyclo[2.2.2]octan-6-carboxamida

El compuesto del título se sintetizó como en el Ejemplo 13, mediante el uso del compuesto del título del Ejemplo de producción 2 y de cloruro de ciclopropilsulfonilo como el material de partida.  
 30 RMN-<sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ): 0,92 - 1,07 (2H, m), 1,12 - 1,27 (2H, m), 1,56 - 1,68 (1H, m), 1,76 - 2,01 (4H, m), 2,06 - 2,14 (1H, m), 2,27 - 2,44 (2H, m), 3,05 - 3,13 (1H, m), 3,35 - 3,42 (1H, m), 3,48 - 3,54 (1H, m), 3,94 - 4,01 (1H, m), 4,43 - 4,56 (1H, m), 6,79 - 6,88 (2H, m), 7,38 - 7,45 (2H, m), 7,57 (1H, s a).  
 ESI - EM (m/e): 393,2 [M + H]<sup>+</sup>

- 35 Ejemplo 34

Resolución óptica de (1R\*,4S\*,6R\*)-N-(4-isopropoxifenil)-2-[(1-metil-1H-imidazol-4-il)sulfonil]-2-azabicyclo[2.2.2]octan-6-carboxamida

- 40 El compuesto (60 mg, 0,138 mmol) sintetizado en el Ejemplo 26 se resolvió ópticamente mediante el uso de una HPLC quiral en fase normal (CHIRALPAK AD de 2 cm Ø x 25 cmL (Daicel Chemical Industries, Ltd.); fase móvil: hexano:alcohol isopropílico = 60:40; caudal: 10 ml/min; isogradiente) y se obtuvieron (1R\*\*,4S\*\*,6R\*\*)-N-(4-isopropoxifenil)-2-[(1-metil-1H-imidazol-4-il)sulfonil]-2-azabicyclo[2.2.2]octan-6-carboxamida (tiempo de retención: 14,2 min; 26,6 mg), y (1S\*\*,4R\*\*,6S\*\*)-N-(4-isopropoxifenil)-2-[(1-metil-1H-imidazol-4-il)sulfonil]-2-azabicyclo[2.2.2]octan-6-carboxamida (tiempo de retención: 30,7 min; 29,4 mg).  
 45

## Ejemplo 35

- 50 Síntesis de (1R\*,2R\*,5R\*)-8-(butil sulfonil)-N-(4-isopropoxifenil)-8-azabicyclo[3.2.1]octan-2-carboxamida

El compuesto del título se sintetizó como en el Ejemplo 13, mediante el uso del compuesto del título del Ejemplo de producción 3 y de cloruro de 1-butansulfonilo como el material de partida.  
 55 RMN-<sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ): 0,96 (3H, t, J = 7,3 Hz), 1,31 (6H, d, J = 6,1 Hz), 1,40 - 1,52 (2H, m), 1,60 - 1,70 (1H, m), 1,72 - 1,85 (5H, m), 1,87 - 2,14 (4H, m), 2,20 - 2,31 (1H, m), 2,77 - 2,87 (1H, m), 2,93 - 3,01 (2H, m), 4,13 - 4,20 (1H, m), 4,31 - 4,39 (1H, m), 4,45 - 4,55 (1H, m), 6,80 - 6,88 (2H, m), 7,35 - 7,43 (3H, m).  
 ESI - EM (m/e): 409,1 [M + H]<sup>+</sup>

## Ejemplo 36

- 60 Síntesis de (1R\*,2R\*,5R\*)-N-(4-isopropoxifenil)-8-(fenilsulfonil)-8-azabicyclo[3.2.1]octan-2-carboxamida

El compuesto del título se sintetizó como en el Ejemplo 13, mediante el uso del compuesto del título del Ejemplo de producción 3 y de cloruro de bencensulfonilo como el material de partida.  
 65 RMN-<sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ): 1,23 - 1,55 (8H, m), 1,58 - 1,68 (1H, m), 1,73 - 2,09 (5H, m), 2,81 - 2,90 (1H, m), 4,21 - 4,29 (1H, m), 4,38 - 4,44 (1H, m), 4,46 - 4,54 (1H, m), 6,78 - 6,87 (2H, m), 7,37 - 7,45 (2H, m), 7,46 - 7,53 (2H, m), 7,56 - 7,62 (2H, m), 7,84 - 7,91 (2H, m).

ESI - EM (m/e): 429,1 [M + H]<sup>+</sup>

Ejemplo 37

- 5 Síntesis de (1R\*,2R\*,5R\*)-N-(4-isopropoxifenil)-8-[(1-metil-1H-imidazol-4-il)sulfonil]-8-azabicyclo[3.2.1]octan-2-carboxamida

El compuesto del título se sintetizó como en el Ejemplo 13, mediante el uso del compuesto del título del Ejemplo de producción 3 y de cloruro de 1-metilimidazol-4-sulfonilo como el material de partida.

- 10 RMN-<sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ): 1,31 (6H, d, J = 6,1 Hz), 1,50 - 1,64 (2H, m), 1,69 - 1,89 (3H, m), 1,94 - 2,12 (2H, m), 2,23 - 2,37 (1H, m), 2,84 - 2,97 (1H, m), 3,75 (3H, s), 4,26 - 4,35 (1H, m), 4,41 - 4,54 (2H, m), 6,78 - 6,86 (2H, m), 7,38 - 7,46 (3H, m), 7,50 (1H, s), 7,87 (1H, s).  
ESI - EM (m/e): 433,1 [M + H]<sup>+</sup>

- 15 Ejemplo 38

Síntesis de (1R\*,4S\*,6R\*)-N-(4-isopropoxifenil)-2-(piridin-2-ilsulfonil)-2-azabicyclo[2.2.2]octan-6-carboxamida

El compuesto del título se sintetizó como en el Ejemplo 13, mediante el uso del compuesto del título del Ejemplo de producción 2 y de cloruro de piridin-2-sulfonilo como el material de partida.

- 20 RMN-<sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ): 1,32 (6H, d, J = 5,9 Hz), 1,47 - 1,64 (2H, m), 1,69 - 1,85 (3H, m), 2,01 - 2,08 (1H, m), 2,24 - 2,33 (1H, m), 3,03 - 3,12 (1H, m), 3,25 - 3,32 (1H, m), 3,46 - 3,53 (1H, m), 4,28 - 4,32 (1H, m), 4,46 - 4,54 (1H, m), 6,82 - 6,89 (2H, m), 7,38 - 7,47 (2H, m), 7,52 - 7,57 (1H, m), 7,73 (1H, s a), 7,91 - 7,99 (1H, m), 8,02 - 8,07 (1H, m), 8,70 - 8,78 (1H, m).  
25 ESI - EM (m/e): 430,0 [M + H]<sup>+</sup>

Ejemplo 39

Síntesis de (1R\*,2R\*,5R\*)-N-(4-isopropoxifenil)-8-(piridin-2-ilsulfonil)-8-azabicyclo[3.2.1]octan-2-carboxamida

- 30 El compuesto del título se sintetizó como en el Ejemplo 13, mediante el uso del compuesto del título del Ejemplo de producción 3 y de cloruro de piridin-2-sulfonilo como el material de partida.

- 35 RMN-<sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ): 1,31 (6H, dd, J = 5,9, 2,4 Hz), 1,43 - 1,81 (5H, m), 1,85 - 1,96 (1H, m), 1,99 - 2,13 (2H, m), 2,82 - 2,98 (1H, m), 4,34 - 4,39 (1H, m), 4,44 - 4,57 (2H, m), 6,80 - 6,89 (2H, m), 7,36 - 7,42 (2H, m), 7,46 - 7,54 (2H, m), 7,86 - 7,94 (1H, m), 7,98 - 8,04 (1H, m), 8,66 - 8,74 (1H, m).  
ESI - EM (m/e): 430,2 [M + H]<sup>+</sup>

Ejemplo 40

- 40 Síntesis de (1R\*,2R\*,5R\*)-N-(4-isopropoxifenil)-8-(piridin-3-ilsulfonil)-8-azabicyclo[3.2.1]octan-2-carboxamida

El compuesto del título se sintetizó como en el Ejemplo 13, mediante el uso del compuesto del título del Ejemplo de producción 3 y de cloruro de piridin-3-sulfonilo como el material de partida.

- 45 RMN-<sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ): 1,31 (6H, d, J = 5,9 Hz), 1,34 - 1,54 (1H, m), 1,56 - 1,69 (2H, m), 1,75 - 1,84 (1H, m), 1,88 - 2,06 (3H, m), 2,10 - 2,18 (1H, m), 2,81 - 2,87 (1H, m), 4,23 - 4,30 (1H, m), 4,40 - 4,56 (2H, m), 6,79 - 6,88 (2H, m), 7,36 - 7,56 (4H, m), 8,12 - 8,20 (1H, m), 8,79 - 8,85 (1H, m), 9,07 - 9,12 (1H, m).  
ESI - EM (m/e): 430,2 [M + H]<sup>+</sup>

Ejemplo 41

- 50 Síntesis de (1R\*,4S\*,6R\*)-2-(butil sulfonil)-N-(3-metoxipiridin-2-il)-2-azabicyclo[2.2.2]octan-6-carboxamida

El compuesto del título se sintetizó como en el Ejemplo de referencia 1(2), mediante el uso del compuesto del título del Ejemplo de producción 1 y de 2-amino-3-metoxipiridina como el material de partida.

- 55 RMN-<sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ): 0,97 (3H, t, J = 7,3 Hz), 1,41 - 1,53 (2H, m), 1,58 - 1,68 (1H, m), 1,75 - 1,90 (6H, m), 1,95 - 2,07 (1H, m), 2,08 - 2,14 (1H, m), 2,33 - 2,42 (1H, m), 2,96 - 3,12 (2H, m), 3,34 - 3,41 (1H, m), 3,44 - 3,51 (1H, m), 3,89 (3H, s), 4,07 - 4,16 (1H, m), 6,97 - 7,07 (1H, m), 7,10 - 7,16 (1H, m), 7,92 - 8,09 (2H, m).  
ESI - EM (m/e): 382,4 [M + H]<sup>+</sup>

- 60 Ejemplo 42

Síntesis de (1R\*,4S\*,6R\*)-2-(butil sulfonil)-N-(3-ciclopropil-1H-pirazol-5-il)-2-azabicyclo[2.2.2]octan-6-carboxamida

El compuesto del título se sintetizó como en el Ejemplo de referencia 1(2), mediante el uso del compuesto del título del Ejemplo de producción 1 y de 5-ciclopropil-1H-pirazol-3-amina como el material de partida.

- 65 RMN-<sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ): 0,76 - 0,83 (2H, m), 0,93 - 1,01 (5H, m), 1,42 - 1,53 (2H, m), 1,57 - 1,66 (1H, m), 1,69 -

1,99 (6H, m), 2,03 - 2,14 (2H, m), 2,26 - 2,36 (1H, m), 2,90 - 3,11 (3H, m), 3,23 - 3,29 (1H, m), 3,53 - 3,59 (1H, m), 4,02 - 4,06 (1H, m), 6,37 (1H, s), 11,46 (1H, s a).

ESI - EM (m/e): 381,4 [M + H]<sup>+</sup>

#### 5 Ejemplo 43

Síntesis de (1R\*,4S\*,6R\*)-N-(3-metoxipiridin-2-il)-2-(fenilsulfonil)-2-azabicyclo[2.2.2]octan-6-carboxamida

10 El compuesto del título se sintetizó como en el Ejemplo 13, mediante el uso del compuesto del título del Ejemplo de producción 19 y de cloruro de bencensulfonilo como el material de partida.

RMN-<sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ): 1,19 - 1,43 (1H, m), 1,48 - 1,61 (1H, m), 1,66 - 1,94 (4H, m), 2,00 - 2,10 (1H, m), 2,16 - 2,27 (1H, m), 3,27 - 3,44 (2H, m), 3,92 (3H, s), 4,20 - 4,28 (1H, m), 6,99 - 7,07 (1H, m), 7,13 - 7,19 (1H, m), 7,47 - 7,63 (3H, m), 7,85 - 7,96 (3H, m), 8,01 - 8,05 (1H, m).

ESI - EM (m/e): 402,2 [M + H]<sup>+</sup>

15

#### Ejemplo 44

Síntesis de (1R\*,4S\*,6R\*)-N-(5-isopropoxipiridin-2-il)-2-(fenilsulfonil)-2-azabicyclo[2.2.2]octan-6-carboxamida

20 Se añadieron diisopropiletilamina (0,071 ml, 0,41 mmol) y HATU (42,7 mg, 0,11 mmol) a una disolución en DMF (1 ml) del compuesto del título (30 mg, 0,1 mmol) del Ejemplo de producción 4 y del compuesto del título (21,1 mg, 0,11 mmol) del Ejemplo de producción 20, y la mezcla se agitó a la temperatura ambiente durante 14 horas. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y se lavó dos veces con una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a presión reducida.

25 El residuo resultante se purificó después mediante el uso de una cromatografía en columna en gel de sílice para obtener el compuesto del título (18,7 mg, 43 %).

RMN-<sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ): 1,31 - 1,44 (7H, m), 1,49 - 1,60 (1H, m), 1,62 - 1,80 (3H, m), 2,01 - 2,09 (1H, m), 2,13 - 2,23 (1H, m), 2,77 - 2,85 (1H, m), 3,29 - 3,35 (1H, m), 3,38 - 3,45 (1H, m), 4,05 - 4,17 (1H, m), 4,47 - 4,57 (1H, m), 7,20 - 7,25 (1H, m), 7,53 - 7,64 (3H, m), 7,86 - 7,98 (3H, m), 8,00 - 8,10 (2H, m).

30 ESI - EM (m/e): 430,2 [M + H]<sup>+</sup>

#### Ejemplo 45

Síntesis de (1R\*,4S\*,6R\*)-N-(3-isopropoxifenil)-2-(fenilsulfonil)-2-azabicyclo[2.2.2]octan-6-carboxamida

35 El compuesto del título se sintetizó como en el Ejemplo 44, mediante el uso del compuesto del título del Ejemplo de producción 4 y de 3-isopropoxianilina como el material de partida.

40 RMN-<sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ): 1,33 (6H, d, J = 6,1 Hz), 1,41 - 1,50 (1H, m), 1,63 - 1,96 (4H, m), 2,02 - 2,09 (1H, m), 2,17 - 2,28 (1H, m), 2,86 - 2,95 (1H, m), 3,22 - 3,29 (1H, m), 3,44 - 3,52 (1H, m), 4,02 - 4,09 (1H, m), 4,51 - 4,60 (1H, m), 6,60 - 6,68 (1H, m), 6,92 - 7,01 (1H, m), 7,15 - 7,22 (1H, m), 7,50 - 7,67 (4H, m), 7,83 - 7,93 (2H, m).

ESI - EM (m/e): 429,2 [M + H]<sup>+</sup>

#### Ejemplo 46

45 Síntesis de (1R\*,4S\*,6R\*)-N-(3-metoxipiridin-2-il)-2-(piridin-2-ilsulfonil)-2-azabicyclo[2.2.2]octan-6-carboxamida

El compuesto del título se sintetizó como en el Ejemplo 13, mediante el uso del compuesto del título del Ejemplo de producción 19 y de cloruro de piridin-2-sulfonilo como el material de partida.

50 RMN-<sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ): 1,44 - 1,55 (1H, m), 1,63 - 1,82 (4H, m), 1,86 - 1,95 (1H, m), 2,01 - 2,08 (1H, m), 2,24 - 2,36 (1H, m), 3,34 - 3,41 (1H, m), 3,49 - 3,56 (1H, m), 3,90 (3H, s), 4,36 - 4,41 (1H, m), 6,98 - 7,06 (1H, m), 7,11 - 7,17 (1H, m), 7,47 - 7,54 (1H, m), 7,89 - 7,96 (1H, m), 7,99 - 8,05 (2H, m), 8,13 (1H, s a), 8,70 - 8,80 (1H, m).

ESI - EM (m/e): 403,2 [M + H]<sup>+</sup>

#### Ejemplo 47

55 Síntesis de (1R\*,4S\*,6R\*)-N-(5-isopropoxipiridin-2-il)-2-(piridin-2-ilsulfonil)-2-azabicyclo[2.2.2]octan-6-carboxamida

El compuesto del título se sintetizó como en el Ejemplo 44, mediante el uso del compuesto del título del Ejemplo de producción 5 y del compuesto del título del Ejemplo de producción 20 como el material de partida.

60 RMN-<sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ): 1,34 (6H, d, J = 6,1 Hz), 1,52 - 1,96 (5H, m), 2,02 - 2,10 (1H, m), 2,16 - 2,29 (1H, m), 3,05 - 3,15 (1H, m), 3,26 - 3,34 (1H, m), 3,52 - 3,60 (1H, m), 4,32 - 4,38 (1H, m), 4,47 - 4,57 (1H, m), 7,21 - 7,26 (1H, m), 7,50 - 7,58 (1H, m), 7,90 - 7,99 (2H, m), 8,01 - 8,11 (2H, m), 8,33 (1H, s a), 8,82 - 8,88 (1H, m).

ESI - EM (m/e): 431,3 [M + H]<sup>+</sup>

65

## Ejemplo 48

Síntesis de (1R\*,4S\*,6R\*)-N-(5-isopropoxipiridin-2-il)-2-[(1-metil-1H-imidazol-4-il)sulfonil]-2-azabicyclo[2.2.2]octan-6-carboxamida

5 El compuesto del título se sintetizó como en el Ejemplo de referencia 1(2), mediante el uso del compuesto del título del Ejemplo de producción 6 y del compuesto del título del Ejemplo de producción 20 como el material de partida.  
 RMN-<sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ): 1,33 (6H, d, J = 6,3 Hz), 1,51 - 1,65 (2H, m), 1,69 - 1,85 (2H, m), 1,89 - 2,09 (2H, m), 2,13 - 2,22 (1H, m), 3,02 - 3,14 (2H, m), 3,43 - 3,51 (1H, m), 3,79 (3H, s), 4,28 - 4,33 (1H, m), 4,45 - 4,55 (1H, m), 7,20 - 7,25 (1H, m), 7,47 - 7,50 (1H, m), 7,64 - 7,68 (1H, m), 7,92 - 7,98 (1H, m), 8,02 - 8,09 (1H, m), 9,02 (1H, s a).  
 10 ESI - EM (m/e): 434,3 [M + H]<sup>+</sup>

## Ejemplo 49

15 Síntesis de (1R\*,4S\*,6R\*)-N-(3-ciclopropil-1H-pirazol-5-il)-2-(piridin-2-ilsulfonil)-2-azabicyclo[2.2.2]octan-6-carboxamida

El compuesto del título se sintetizó como en el Ejemplo de referencia 1(2), mediante el uso del compuesto del título del Ejemplo de producción 5 y de 5-ciclopropil-1H-pirazol-3-amina como el material de partida.  
 20 RMN-<sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ): 0,72 - 0,79 (2H, m), 0,84 - 0,95 (2H, m), 1,36 - 1,52 (2H, m), 1,56 - 1,65 (1H, m), 1,74 - 1,90 (3H, m), 2,00 - 2,08 (1H, m), 2,30 - 2,40 (1H, m), 3,20 - 3,30 (1H, m), 3,44 - 3,54 (2H, m), 4,26 - 4,33 (1H, m), 6,37 (1H, s), 7,49 - 7,57 (1H, m), 7,90 - 7,96 (1H, m), 7,99 - 8,04 (1H, m), 8,66 - 8,75 (1H, m), 11,51 (1H, s a).  
 ESI - EM (m/e): 402,3 [M + H]<sup>+</sup>

## Ejemplo 50

Resolución óptica de (1R\*,4S\*,6R\*)-N-(5-isopropoxipiridin-2-il)-2-[(1-metil-1H-imidazol-4-il)sulfonil]-2-azabicyclo[2.2.2]octan-6-carboxamida

30 El compuesto (561 mg, 1,29 mmol) sintetizado en el Ejemplo 48 se resolvió ópticamente mediante el uso de una HPLC quiral en fase normal (CHIRALPAK OD de 2 cm Ø x 25 cmL (Daicel Chemical Industries, Ltd.); fase móvil: hexano:etanol = 70:30; caudal: 10 ml/min; isogradiante) y se obtuvieron (1R\*\*,4S\*\*,6R\*\*) -N-(5-isopropoxipiridin-2-il)-2-[(1-metil-1H-imidazol-4-il)sulfonil]-2-azabicyclo[2.2.2]octan-6-carboxamida (tiempo de retención: 22 min; 109 mg) y (1S\*\*,4R\*\*,6S\*\*) -N-(5-isopropoxipiridin-2-il)-2-[(1-metil-1H-imidazol-4-il)sulfonil]-2-azabicyclo[2.2.2]octan-6-carboxamida (tiempo de retención: 48,5 min; 115 mg).  
 35

## Ejemplo 51

40 Síntesis de (1R\*,4S\*,6R\*)-N-(4-isopropoxifenil)-2-[(5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-il)sulfonil]-2-azabicyclo[2.2.2]octan-6-carboxamida

El compuesto del título se sintetizó como en el Ejemplo 13, mediante el uso del compuesto del título del Ejemplo de producción 2 y de cloruro de 5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-sulfonilo como el material de partida.  
 45 RMN-<sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ): 1,31 (6H, d, J = 6,1 Hz), 1,55 - 1,76 (2H, m), 1,78 - 1,97 (3H, m), 2,11 - 2,16 (1H, m), 2,23 - 2,31 (1H, m), 2,88 (3H, s), 3,06 - 3,14 (1H, m), 3,33 - 3,40 (1H, m), 3,57 - 3,65 (1H, m), 4,26 - 4,34 (1H, m), 4,44 - 4,56 (1H, m), 6,82 - 6,88 (2H, m), 7,42 - 7,47 (2H, m), 7,77 (1H, s a).  
 ESI - EM (m/e): 451,2 [M + H]<sup>+</sup>

## Ejemplo 52

50 Síntesis de (1R\*,4S\*,6R\*)-N-(2-isopropoxifenil)-2-(fenilsulfonil)-2-azabicyclo[2.2.2]octan-6-carboxamida

El compuesto del título se sintetizó como en el Ejemplo 44, mediante el uso del compuesto del título del Ejemplo de producción 4 y de 2-isopropoxianilina como el material de partida.  
 55 RMN-<sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ): 1,44 (6H, d, J = 5,9 Hz), 1,54 - 1,83 (4H, m), 2,02 - 2,08 (1H, m), 2,14 - 2,22 (1H, m), 2,80 - 2,88 (1H, m), 3,30 - 3,46 (2H, m), 4,07 - 4,15 (1H, m), 4,55 - 4,68 (1H, m), 6,87 - 6,96 (2H, m), 6,99 - 7,07 (1H, m), 7,50 - 7,63 (3H, m), 7,83 (1H, s a), 7,86 - 7,94 (2H, m), 8,23 - 8,32 (1H, m).  
 ESI - EM (m/e): 429,3 [M + H]<sup>+</sup>

## Ejemplo 53

Síntesis de (1R\*,4S\*,6R\*)-N-(5-terc-butil-1,3,4-tiadiazol-2-il)-2-(fenilsulfonil)-2-azabicyclo[2.2.2]octan-6-carboxamida

65 El compuesto del título se sintetizó como en el Ejemplo 44, mediante el uso del compuesto del título del Ejemplo de producción 4 y de 5-terc-butil-1,3,4-tiadiazol-2-amina como el material de partida.  
 RMN-<sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ): 1,48 (9H, s), 1,55 - 1,69 (2H, m), 1,83 - 2,00 (3H, m), 2,03 - 2,10 (1H, m), 2,20 - 2,31

(1H, m), 3,32 - 3,42 (2H, m), 3,46 - 3,53 (1H, m), 4,15 - 4,19 (1H, m), 7,44 - 7,58 (3H, m), 7,83 - 7,89 (2H, m).  
ESI - EM (m/e): 435,3 [M + H]<sup>+</sup>

#### Ejemplo 54

5 Síntesis de (1R\*,4S\*,6R\*)-N-(3-isopropil-1,2,4-tiadiazol-5-il)-2-(fenilsulfonil)-2-azabicyclo[2.2.2]octan-6-carboxamida

El compuesto del título se sintetizó como en el Ejemplo 44, mediante el uso del compuesto del título del Ejemplo de producción 4 y de 3-isopropil-1,2,4-tiadiazol-5-amina como el material de partida.

10 RMN-<sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ): 1,29 - 1,44 (7H, m), 1,47 - 1,71 (2H, m), 1,78 - 1,87 (1H, m), 2,06 - 2,13 (1H, m), 2,18 - 2,28 (1H, m), 3,09 - 3,22 (2H, m), 3,25 - 3,31 (1H, m), 3,47 - 3,53 (1H, m), 4,12 - 4,18 (1H, m), 7,51 - 7,57 (2H, m), 7,58 - 7,64 (1H, m), 7,87 - 7,92 (2H, m).  
ESI - EM (m/e): 421,3 [M + H]<sup>+</sup>

#### 15 Ejemplo 55

Síntesis de (1R\*,4S\*,6R\*)-2-(fenilsulfonil)-N-[5-(trifluorometil)-1,3,4-tiadiazol-2-il]-2-azabicyclo[2.2.2]octan-6-carboxamida

20 El compuesto del título se sintetizó como en el Ejemplo 44, mediante el uso del compuesto del título del Ejemplo de producción 4 y de 5-(trifluorometil)-1,3,4-tiadiazol-2-amina como el material de partida.

RMN-<sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ): 1,32 - 1,45 (1H, m), 1,51 - 1,77 (3H, m), 1,97 - 2,16 (3H, m), 3,27 - 3,38 (2H, m), 3,45 - 3,52 (1H, m), 4,18 - 4,28 (1H, m), 7,46 - 7,60 (3H, m), 7,84 - 7,90 (2H, m).  
ESI - EM (m/e): 447,2 [M + H]<sup>+</sup>

#### 25 Ejemplo 56

Síntesis de (1R\*,4S\*,6R\*)-N-(6-isopropoxipiridin-3-il)-2-(piridin-2-ilsulfonil)-2-azabicyclo[2.2.2]octan-6-carboxamida

30 El compuesto del título se sintetizó como en el Ejemplo de referencia 1(2), mediante el uso del compuesto del título del Ejemplo de producción 5 y de 6-isopropoxipiridin-3-amina como el material de partida.

35 RMN-<sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ): 1,33 (6H, d, J = 6,3 Hz), 1,46 - 1,55 (1H, m), 1,57 - 1,66 (1H, m), 1,69 - 1,85 (2H, m), 2,02 - 2,08 (1H, m), 2,19 - 2,22 (1H, m), 2,23 - 2,30 (1H, m), 3,05 - 3,18 (1H, m), 3,25 - 3,35 (1H, m), 3,45 - 3,56 (1H, m), 4,27 - 4,34 (1H, m), 5,19 - 5,30 (1H, m), 6,62 - 6,69 (1H, m), 7,51 - 7,56 (1H, m), 7,80 (1H, s a), 7,84 - 7,89 (1H, m), 7,92 - 7,98 (1H, m), 8,02 - 8,06 (1H, m), 8,16 - 8,22 (1H, m), 8,68 - 8,77 (1H, m).  
ESI - EM (m/e): 431,3 [M + H]<sup>+</sup>

#### Ejemplo 57

40 Síntesis de (1R\*,4S\*,6R\*)-N-(6-isopropoxipiridin-3-il)-2-[(1-metil-1H-imidazol-4-il)sulfonil]-2-azabicyclo[2.2.2]octan-6-carboxamida

El compuesto del título se sintetizó como en el Ejemplo de referencia 1(2), mediante el uso del compuesto del título del Ejemplo de producción 6 y de 6-isopropoxipiridin-3-amina como el material de partida.

45 RMN-<sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ): 1,33 (6H, d, J = 6,3 Hz), 1,45 - 1,52 (1H, m), 1,55 - 1,67 (1H, m), 1,72 - 1,83 (2H, m), 1,90 - 2,07 (2H, m), 2,14 - 2,22 (1H, m), 2,93 - 3,08 (2H, m), 3,37 - 3,50 (1H, m), 3,80 (3H, s), 4,27 - 4,33 (1H, m), 5,16 - 5,29 (1H, m), 6,63 - 6,68 (1H, m), 7,49 - 7,52 (1H, m), 7,58 - 7,61 (1H, m), 7,89 - 7,96 (1H, m), 8,20 - 8,28 (1H, m), 8,73 (1H, s a).  
ESI - EM (m/e): 434,3 [M + H]<sup>+</sup>

#### 50 Ejemplo 58

Síntesis de N-[[1-(etilsulfonil)-3-fenilpiperidin-3-il]metil]-2-metoxibenzamida

55 El compuesto del título se sintetizó como en el Ejemplo 13, mediante el uso del compuesto del título del Ejemplo de producción 8 y de cloruro de etansulfonilo como el material de partida.

60 RMN-<sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ): 1,35 (3H, t, J = 7,3 Hz), 1,56 - 1,64 (1H, m), 1,77 - 1,87 (2H, m), 2,11 - 2,20 (1H, m), 2,88 - 2,99 (2H, m), 3,08 - 3,16 (1H, m), 3,25 - 3,30 (1H, m), 3,37 - 3,45 (1H, m), 3,56 (3H, s), 3,73 - 3,84 (2H, m), 3,92 - 3,99 (1H, m), 6,82 - 6,87 (1H, m), 6,99 - 7,06 (1H, m), 7,27 - 7,33 (1H, m), 7,36 - 7,46 (3H, m), 7,49 - 7,59 (3H, m), 8,10 - 8,15 (1H, m).  
ESI - EM (m/e): 417,0 [M + H]<sup>+</sup>

## Ejemplo 59

Síntesis de 2-metoxi-*N*-{[3-fenil-1-(propilsulfonil)piperidin-3-il]metil} benzamida

- 5 El compuesto del título se sintetizó como en el Ejemplo 13, mediante el uso del compuesto del título del Ejemplo de producción 8 y de cloruro de 1-propansulfonilo como el material de partida.  
 RMN-<sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ): 1,03 (3H, t, J = 7,6 Hz), 1,54 - 1,65 (1H, m), 1,76 - 1,89 (4H, m), 2,11 - 2,21 (1H, m), 2,77 - 2,93 (2H, m), 3,03 - 3,12 (1H, m), 3,18 - 3,25 (1H, m), 3,37 - 3,46 (1H, m), 3,56 (3H, s), 3,70 - 3,86 (2H, m), 3,94 - 4,01 (1H, m), 6,81 - 6,87 (1H, m), 7,00 - 7,05 (1H, m), 7,27 - 7,33 (1H, m), 7,36 - 7,46 (3H, m), 7,50 - 7,58 (3H, m), 8,10 - 8,15 (1H, m).  
 10 ESI - EM (m/e): 431,0 [M + H]<sup>+</sup>

## Ejemplo 60

- 15 Síntesis de 2-metoxi-*N*-{[1-(metilsulfonil)-3-fenilpiperidin-3-il]metil} benzamida

El compuesto del título se sintetizó como en el Ejemplo 13, mediante el uso del compuesto del título del Ejemplo de producción 8 y de cloruro de metansulfonilo como el material de partida.  
 RMN-<sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ): 1,54 - 1,64 (1H, m), 1,73 - 1,86 (2H, m), 2,15 - 2,24 (1H, m), 2,76 (3H, s), 2,92 - 3,03 (1H, m), 3,08 - 3,15 (1H, m), 3,40 - 3,47 (1H, m), 3,56 (3H, s), 3,66 - 3,73 (1H, m), 3,82 - 3,89 (1H, m), 3,98 - 4,04 (1H, m), 6,82 - 6,87 (1H, m), 6,99 - 7,06 (1H, m), 7,28 - 7,33 (1H, m), 7,36 - 7,46 (3H, m), 7,50 - 7,59 (3H, m), 8,10 - 8,15 (1H, m).  
 ESI - EM (m/e): 403,2 [M + H]<sup>+</sup>

- 25 Ejemplo 61

Síntesis de *N*-{[1-(butilsulfonil)-3-fenilpiperidin-3-il]metil}-2-metoxibenzamida

30 El compuesto del título se sintetizó como en el Ejemplo 13, mediante el uso del compuesto del título del Ejemplo de producción 8 y de cloruro de 1-butansulfonilo como el material de partida.  
 RMN-<sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ): 0,93 (3H, t, J = 7,3 Hz), 1,36 - 1,48 (2H, m), 1,55 - 1,64 (1H, m), 1,72 - 1,85 (4H, m), 2,12 - 2,21 (1H, m), 2,80 - 2,94 (2H, m), 3,04 - 3,13 (1H, m), 3,19 - 3,25 (1H, m), 3,37 - 3,46 (1H, m), 3,56 (3H, s), 3,71 - 3,85 (2H, m), 3,95 - 4,02 (1H, m), 6,82 - 6,87 (1H, m), 6,99 - 7,06 (1H, m), 7,27 - 7,33 (3H, m), 7,36 - 7,46 (3H, m), 7,49 - 7,59 (3H, m), 8,09 - 8,16 (1H, m).  
 35 ESI - EM (m/e): 445,1 [M + H]<sup>+</sup>

## Ejemplo 62

Síntesis de 2-metoxi-*N*-{[3-fenil-1-(fenilsulfonil)piperidin-3-il]metil} benzamida

40 El compuesto del título se sintetizó como en el Ejemplo 13, mediante el uso del compuesto del título del Ejemplo de producción 8 y de cloruro de bencensulfonilo como el material de partida.  
 1H RMN(400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ): 1,50 - 1,65 (2H, m), 1,69 - 1,81 (1H, m), 2,01 - 2,12 (1H, m), 2,57 - 2,69 (1H, m), 2,75 - 2,84 (1H, m), 3,25 - 3,37 (1H, m), 3,59 (3H, s), 3,64 - 3,78 (2H, m), 3,86 - 3,99 (1H, m), 6,83 - 6,89 (1H, m), 7,00 - 7,07 (1H, m), 7,28 - 7,34 (1H, m), 7,37 - 7,47 (3H, m), 7,48 - 7,63 (6H, m), 7,73 - 7,78 (2H, m), 8,12 - 8,16 (1H, m).  
 45 ESI - EM (m/e): 465,0 [M + H]<sup>+</sup>

## Ejemplo 63

- 50 Síntesis de 2-metoxi-*N*-{[1-[(2-metilfenil)sulfonil]-3-fenilpiperidin-3-il]metil} benzamida

El compuesto del título se sintetizó como en el Ejemplo 13, mediante el uso del compuesto del título del Ejemplo de producción 8 y de cloruro de 2-metilbencensulfonilo como el material de partida.  
 RMN-<sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ): 1,55 - 1,67 (2H, m), 1,72 - 1,87 (2H, m), 2,04 - 2,15 (1H, m), 2,52 - 2,56 (3H, m), 2,93 - 3,02 (1H, m), 3,09 - 3,15 (1H, m), 3,29 - 3,36 (1H, m), 3,55 - 3,58 (3H, m), 3,70 - 3,92 (2H, m), 6,82 - 6,89 (1H, m), 7,01 - 7,07 (1H, m), 7,23 - 7,52 (9H, m), 7,54 - 7,66 (1H, m), 7,85 - 7,91 (1H, m), 8,11 - 8,18 (1H, m).  
 ESI - EM (m/e): 479,1 [M + H]<sup>+</sup>

## Ejemplo 64

- 60 Síntesis de 2-metoxi-*N*-{[3-fenil-1-(piridin-2-ilsulfonil)piperidin-3-il]metil} benzamida

El compuesto del título se sintetizó como en el Ejemplo 13, mediante el uso del compuesto del título del Ejemplo de producción 8 y de cloruro de piridin-2-sulfonilo como el material de partida.  
 65 RMN-<sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ): 1,53 - 1,66 (1H, m), 1,68 - 1,85 (2H, m), 2,09 - 2,17 (1H, m), 3,03 - 3,14 (1H, m), 3,18 - 3,25 (1H, m), 3,47 - 3,56 (1H, m), 3,59 (3H, s), 3,63 - 3,71 (1H, m), 3,77 - 3,87 (1H, m), 4,05 - 4,14 (1H, m), 6,82 -

6,88 (1H, m), 6,98 - 7,06 (1H, m), 7,28 - 7,33 (1H, m), 7,36 - 7,51 (4H, m), 7,52 - 7,60 (3H, m), 7,87 - 7,95 (2H, m), 8,09 - 8,14 (1H, m), 8,70 - 8,73 (1H, m).  
ESI - EM (m/e): 466,0 [M + H]<sup>+</sup>

5 Ejemplo 65

Síntesis de 2-metoxi-*N*-({1-[(1-metil-1H-imidazol-4-il)sulfonil]-3-fenilpiperidin-3-il}metil) benzamida

10 El compuesto del título se sintetizó como en el Ejemplo 13, mediante el uso del compuesto del título del Ejemplo de producción 8 y de cloruro de 1-metil-1H-imidazol-4-sulfonilo como el material de partida.

RMN-<sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ): 1,50 - 1,60 (1H, m), 1,63 - 1,81 (2H, m), 2,08 - 2,16 (1H, m), 2,90 - 3,02 (2H, m), 3,46 - 3,55 (1H, m), 3,58 (3H, s), 3,66 - 3,81 (5H, m), 3,97 - 4,06 (1H, m), 6,83 - 6,88 (1H, m), 6,99 - 7,05 (1H, m), 7,28 - 7,32 (1H, m), 7,35 - 7,45 (4H, m), 7,46 - 7,51 (1H, m), 7,52 - 7,61 (3H, m), 8,08 - 8,15 (1H, m).

ESI - EM (m/e): 469,2 [M + H]<sup>+</sup>

15

Ejemplo 66

Síntesis de *N*-({1-[(2-clorofenil)sulfonil]-3-fenilpiperidin-3-il}metil)-2-metoxibenzamida

20 El compuesto del título se sintetizó como en el Ejemplo 13, mediante el uso del compuesto del título del Ejemplo de producción 8 y de cloruro de 2-clorobencensulfonilo como el material de partida.

RMN-<sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ): 1,62 - 1,72 (1H, m), 1,76 - 1,94 (2H, m), 2,02 - 2,12 (1H, m), 3,08 - 3,18 (1H, m), 3,28 - 3,39 (2H, m), 3,52 - 3,62 (4H, m), 3,80 - 3,96 (2H, m), 6,82 - 6,88 (1H, m), 6,99 - 7,06 (1H, m), 7,27 - 7,32 (1H, m), 7,34 - 7,42 (4H, m), 7,43 - 7,48 (3H, m), 7,49 - 7,57 (2H, m), 7,99 - 8,04 (1H, m), 8,10 - 8,16 (1H, m).

25 ESI - EM (m/e): 499,0 [M + H]<sup>+</sup>

Ejemplo 67

Síntesis de *N*-({1-[(3-clorofenil)sulfonil]-3-fenilpiperidin-3-il}metil)-2-metoxibenzamida

30

El compuesto del título se sintetizó como en el Ejemplo 13, mediante el uso del compuesto del título del Ejemplo de producción 8 y de cloruro de 3-clorobencensulfonilo como el material de partida.

RMN-<sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ): 1,54 - 1,69 (2H, m), 1,75 - 1,85 (1H, m), 2,05 - 2,15 (1H, m), 2,63 - 2,77 (1H, m), 2,80 - 2,90 (1H, m), 3,24 - 3,35 (1H, m), 3,59 (3H, s), 3,64 - 3,72 (1H, m), 3,73 - 3,82 (1H, m), 3,84 - 3,94 (1H, m), 6,83 - 6,90 (1H, m), 7,01 - 7,08 (1H, m), 7,28 - 7,35 (1H, m), 7,36 - 7,60 (8H, m), 7,61 - 7,66 (1H, m), 7,72 - 7,76 (1H, m), 8,12 - 8,19 (1H, m).

35

ESI - EM (m/e): 499,0 [M + H]<sup>+</sup>

Ejemplo 68

40

Síntesis de *N*-({1-[(4-clorofenil)sulfonil]-3-fenilpiperidin-3-il}metil)-2-metoxibenzamida

El compuesto del título se sintetizó como en el Ejemplo 13, mediante el uso del compuesto del título del Ejemplo de producción 8 y de cloruro de 4-clorobencensulfonilo como el material de partida.

45 RMN-<sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ): 1,49 - 1,67 (2H, m), 1,72 - 1,82 (1H, m), 2,04 - 2,15 (1H, m), 2,57 - 2,69 (1H, m), 2,75 - 2,86 (1H, m), 3,25 - 3,35 (1H, m), 3,58 (3H, s), 3,66 - 3,76 (2H, m), 3,86 - 3,95 (1H, m), 6,82 - 6,90 (1H, m), 7,01 - 7,08 (1H, m), 7,29 - 7,35 (1H, m), 7,37 - 7,58 (8H, m), 7,65 - 7,72 (2H, m), 8,11 - 8,17 (1H, m).

ESI - EM (m/e): 499,0 [M + H]<sup>+</sup>

50 Ejemplo 69

Síntesis de 2-metoxi-*N*-({1-[(3-metoxifenil)sulfonil]-3-fenilpiperidin-3-il}metil) benzamida

55 El compuesto del título se sintetizó como en el Ejemplo 13, mediante el uso del compuesto del título del Ejemplo de producción 8 y de cloruro de 3-metoxibencensulfonilo como el material de partida.

RMN-<sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ): 1,49 - 1,67 (2H, m), 1,71 - 1,79 (1H, m), 2,04 - 2,14 (1H, m), 2,57 - 2,67 (1H, m), 2,74 - 2,83 (1H, m), 3,28 - 3,39 (1H, m), 3,59 (3H, s), 3,67 - 3,75 (2H, m), 3,85 (3H, s), 3,91 - 3,98 (1H, m), 6,84 - 6,89 (1H, m), 7,00 - 7,06 (1H, m), 7,09 - 7,14 (1H, m), 7,22 - 7,25 (1H, m), 7,29 - 7,35 (2H, m), 7,37 - 7,47 (4H, m), 7,50 - 7,59 (3H, m), 8,10 - 8,15 (1H, m).

60 ESI - EM (m/e): 495,0 [M + H]<sup>+</sup>

## Ejemplo 70

Síntesis de 2-metoxi-*N*-{[1-[(4-metoxifenil)sulfonil]-3-fenilpiperidin-3-il]metil} benzamida

- 5 El compuesto del título se sintetizó como en el Ejemplo 13, mediante el uso del compuesto del título del Ejemplo de producción 8 y de cloruro de 4-metoxibencensulfonilo como el material de partida.  
 RMN-<sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ): 1,48 - 1,65 (2H, m), 1,68 - 1,81 (1H, m), 2,01 - 2,13 (1H, m), 2,54 - 2,65 (1H, m), 2,71 - 2,81 (1H, m), 3,26 - 3,36 (1H, m), 3,59 (3H, s), 3,66 - 3,77 (2H, m), 3,87 (3H, s), 3,89 - 3,97 (1H, m), 6,83 - 6,89 (1H, m), 6,96 - 7,08 (3H, m), 7,28 - 7,34 (1H, m), 7,37 - 7,47 (3H, m), 7,48 - 7,53 (1H, m), 7,54 - 7,59 (2H, m), 7,66 - 7,72 (2H, m), 8,10 - 8,16 (1H, m).  
 10 ESI - EM (m/e): 495,1 [M + H]<sup>+</sup>

## Ejemplo 71

- 15 Síntesis de 4-isopropoxi-*N*-{[3-fenil-1-(propilsulfonil)piperidin-3-il]metil} benzamida

El compuesto del título se sintetizó como en el Ejemplo 13, mediante el uso del compuesto del título del Ejemplo de producción 9 y de cloruro de 1-propansulfonilo como el material de partida.  
 20 RMN-<sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ): 1,04 (3H, t, J = 7,6 Hz), 1,33 (6H, d, J = 6,3 Hz), 1,62 - 1,70 (1H, m), 1,77 - 1,94 (4H, m), 2,06 - 2,16 (1H, m), 2,81 - 2,94 (2H, m), 3,20 - 3,33 (2H, m), 3,40 - 3,47 (1H, m), 3,62 - 3,70 (1H, m), 3,73 - 3,84 (2H, m), 4,51 - 4,63 (1H, m), 5,77 - 5,85 (1H, m), 6,79 - 6,85 (2H, m), 7,25 - 7,32 (1H, m), 7,38 - 7,54 (6H, m).  
 ESI - EM (m/e): 459,1 [M + H]<sup>+</sup>

## Ejemplo 72

- 25 Síntesis de 4-isopropoxi-*N*-{[3-fenil-1-(fenilsulfonil)piperidin-3-il]metil} benzamida

El compuesto del título se sintetizó como en el Ejemplo 13, mediante el uso del compuesto del título del Ejemplo de producción 9 y de cloruro de bencensulfonilo como el material de partida.  
 30 RMN-<sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ): 1,34 (6H, d, J = 5,9 Hz), 1,64 - 1,72 (1H, m), 1,78 - 1,88 (1H, m), 1,98 - 2,08 (1H, m), 2,77 - 2,88 (1H, m), 2,96 - 3,06 (1H, m), 3,12 - 3,22 (1H, m), 3,55 - 3,63 (1H, m), 3,66 - 3,82 (2H, m), 4,52 - 4,64 (1H, m), 5,66 - 5,74 (1H, m), 6,80 - 6,87 (2H, m), 7,28 - 7,34 (1H, m), 7,40 - 7,64 (10H, m), 7,75 - 7,80 (2H, m).  
 ESI - EM (m/e): 493,0 [M + H]<sup>+</sup>

- 35 Ejemplo 73

Síntesis de 4-isopropoxi-*N*-{[3-fenil-1-(piridin-2-ilsulfonil)piperidin-3-il]metil} benzamida

El compuesto del título se sintetizó como en el Ejemplo 13, mediante el uso del compuesto del título del Ejemplo de producción 9 y de cloruro de piridin-2-sulfonilo como el material de partida.  
 40 RMN-<sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ): 1,33 (6H, d, J = 5,9 Hz), 1,58 - 1,71 (1H, m), 1,78 - 1,94 (2H, m), 2,02 - 2,12 (1H, m), 3,23 - 3,41 (2H, m), 3,44 - 3,51 (1H, m), 3,53 - 3,60 (1H, m), 3,80 - 3,94 (2H, m), 4,51 - 4,64 (1H, m), 5,73 - 5,89 (1H, m), 6,80 - 6,85 (2H, m), 7,24 - 7,32 (1H, m), 7,37 - 7,45 (2H, m), 7,47 - 7,56 (5H, m), 7,89 - 7,99 (2H, m), 8,67 - 8,75 (1H, m).  
 45 ESI - EM (m/e): 494,1 [M + H]<sup>+</sup>

## Ejemplo 74

- 50 Síntesis de 4-isopropoxi-*N*-{[1-[(1-metil-1H-imidazol-4-il)sulfonil]-3-fenilpiperidin-3-il]metil} benzamida

El compuesto del título se sintetizó como en el Ejemplo 13, mediante el uso del compuesto del título del Ejemplo de producción 9 y de cloruro de 1-metil-1H-imidazol-4-sulfonilo como el material de partida.  
 RMN-<sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ): 1,33 (6H, d, J = 5,9 Hz), 1,55 - 1,69 (1H, m), 1,71 - 1,90 (2H, m), 2,02 - 2,10 (1H, m), 3,10 - 3,18 (1H, m), 3,21 - 3,27 (1H, m), 3,31 - 3,38 (1H, m), 3,55 - 3,63 (1H, m), 3,72 - 3,83 (4H, m), 4,53 - 4,62 (1H, m), 5,75 - 5,84 (1H, m), 6,79 - 6,86 (2H, m), 7,26 - 7,31 (1H, m), 7,38 - 7,45 (3H, m), 7,47 - 7,54 (5H, m).  
 55 ESI - EM (m/e): 497,0 [M + H]<sup>+</sup>

## Ejemplo 75

- 60 *N*-(2-Metoxifenil)-*N*'-{[3-fenil-1-(fenilsulfonil)piperidin-3-il]metil} urea

El compuesto del título se sintetizó como en el Ejemplo 13, mediante el uso del compuesto del título del Ejemplo de producción 18 y de cloruro de bencensulfonilo como el material de partida.  
 65 RMN-<sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ): 1,70 - 1,82 (1H, m), 1,98 - 2,06 (1H, m), 2,63 - 2,74 (1H, m), 2,79 - 2,87 (1H, m), 3,19 - 3,33 (1H, m), 3,40 - 3,48 (1H, m), 3,50 - 3,59 (1H, m), 3,78 - 3,88 (4H, m), 4,27 - 4,36 (1H, m), 6,52 - 6,60 (1H, m), 6,80 - 6,90 (2H, m), 6,94 - 7,03 (1H, m), 7,24 - 7,31 (1H, m), 7,36 - 7,43 (2H, m), 7,45 - 7,49 (2H, m), 7,51 - 7,64 (3H,

m), 7,73 - 7,82 (3H, m).  
ESI - EM (m/e): 480,0 [M + H]<sup>+</sup>

#### Ejemplo 76

5

Síntesis de 5-isopropoxi-*N*-{[3-fenil-1-(propilsulfonil)piperidin-3-il]metil} piridin-2-carboxamida

El compuesto del título se sintetizó como en el Ejemplo 13, mediante el uso del compuesto del título del Ejemplo de producción 10 y de cloruro de 1-propansulfonilo como el material de partida.

10 RMN-<sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ): 1,02 (3H, t, J = 7,3 Hz), 1,36 (6H, d, J = 5,9 Hz), 1,56 - 1,69 (1H, m), 1,76 - 1,90 (4H, m), 2,13 - 2,22 (1H, m), 2,73 - 2,92 (2H, m), 3,06 - 3,18 (1H, m), 3,24 - 3,40 (2H, m), 3,60 - 3,68 (1H, m), 3,71 - 3,79 (1H, m), 3,84 - 3,95 (1H, m), 4,55 - 4,70 (1H, m), 7,18 - 7,24 (1H, m), 7,27 - 7,32 (1H, m), 7,36 - 7,43 (2H, m), 7,44 - 7,50 (2H, m), 7,57 - 7,65 (1H, m), 8,02 - 8,08 (2H, m).

ESI - EM (m/e): 460,0 [M + H]<sup>+</sup>

15

#### Ejemplo 77

Síntesis de 5-isopropoxi-*N*-{[3-fenil-1-(fenilsulfonil)piperidin-3-il]metil} piridin-2-carboxamida

20 El compuesto del título se sintetizó como en el Ejemplo 13, mediante el uso del compuesto del título del Ejemplo de producción 10 y de cloruro de bencensulfonilo como el material de partida.

25 RMN-<sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ): 1,36 (6H, d, J = 6,3 Hz), 1,53 - 1,70 (2H, m), 1,76 - 1,86 (1H, m), 2,01 - 2,11 (1H, m), 2,65 - 2,79 (1H, m), 2,88 - 2,97 (1H, m), 3,12 - 3,26 (1H, m), 3,47 - 3,59 (1H, m), 3,69 - 3,83 (2H, m), 4,56 - 4,67 (1H, m), 7,20 - 7,24 (1H, m), 7,27 - 7,33 (1H, m), 7,38 - 7,45 (2H, m), 7,46 - 7,63 (6H, m), 7,74 - 7,79 (2H, m), 8,02 - 8,09 (2H, m).

ESI - EM (m/e): 494,0 [M + H]<sup>+</sup>

#### Ejemplo 78

30 Síntesis de 5-isopropoxi-*N*-{[3-fenil-1-(piridin-2-ilsulfonil)piperidin-3-il]metil} piridin-2-carboxamida

El compuesto del título se sintetizó como en el Ejemplo 13, mediante el uso del compuesto del título del Ejemplo de producción 10 y de cloruro de piridin-2-sulfonilo como el material de partida.

35 RMN-<sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ): 1,36 (6H, d, J = 6,3 Hz), 1,56 - 1,92 (3H, m), 2,06 - 2,16 (1H, m), 3,06 - 3,22 (1H, m), 3,27 - 3,46 (2H, m), 3,49 - 3,58 (1H, m), 3,80 - 3,88 (1H, m), 3,92 - 4,02 (1H, m), 4,57 - 4,68 (1H, m), 7,15 - 7,23 (1H, m), 7,25 - 7,32 (1H, m), 7,37 - 7,43 (2H, m), 7,46 - 7,53 (3H, m), 7,56 - 7,65 (1H, m), 7,87 - 7,96 (2H, m), 8,01 - 8,08 (2H, m), 8,68 - 8,73 (1H, m).

ESI - EM (m/e): 495,0 [M + H]<sup>+</sup>

#### Ejemplo 79

Síntesis de 5-isopropoxi-*N*-{[1-[(1-metil-1H-imidazol-4-il)sulfonil]-3-fenilpiperidin-3-il]metil}piridin-2-carboxamida

45 El compuesto del título se sintetizó como en el Ejemplo 13, mediante el uso del compuesto del título del Ejemplo de producción 10 y de cloruro de 1-metil-1H-imidazol-4-sulfonilo como el material de partida.

50 RMN-<sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ): 1,36 (6H, d, J = 6,3 Hz), 1,53 - 1,65 (1H, m), 1,68 - 1,86 (2H, m), 2,06 - 2,15 (1H, m), 2,97 - 3,07 (1H, m), 3,09 - 3,17 (1H, m), 3,34 - 3,42 (1H, m), 3,50 - 3,59 (1H, m), 3,76 (3H, s), 3,77 - 3,92 (2H, m), 4,56 - 4,67 (1H, m), 7,16 - 7,22 (1H, m), 7,25 - 7,31 (1H, m), 7,36 - 7,43 (3H, m), 7,47 - 7,52 (3H, m), 7,56 - 7,63 (1H, m), 8,00 - 8,06 (2H, m).

ESI - EM (m/e): 498,0 [M + H]<sup>+</sup>

#### Ejemplo 80

Síntesis de 4-isopropoxi-*N*-{[3-metil-1-(propilsulfonil)piperidin-3-il]metil} benzamida

55 El compuesto del título se sintetizó como en el Ejemplo 13, mediante el uso del compuesto del título del Ejemplo de producción 11 y de cloruro de 1-propansulfonilo como el material de partida.

60 RMN-<sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ): 0,88 (3H, t, J = 7,3 Hz), 1,33 (6H, d, J = 6,3 Hz), 1,35 - 1,46 (2H, m), 1,50 - 1,61 (1H, m), 1,63 - 1,84 (4H, m), 1,86 - 2,07 (3H, m), 2,15 - 2,26 (1H, m), 2,89 - 3,07 (2H, m), 3,13 - 3,26 (2H, m), 4,46 - 4,56 (1H, m), 7,19 - 7,25 (1H, m), 7,93 - 7,99 (1H, m), 8,03 - 8,09 (1H, m), 8,36 - 8,44 (1H, m).

ESI - EM (m/e): 397,3 [M + H]<sup>+</sup>

## Ejemplo 81

Síntesis de 4-isopropoxi-*N*-[[3-metil-1-(fenilsulfonil)piperidin-3-il]metil] benzamida

5 El compuesto del título se sintetizó como en el Ejemplo 13, mediante el uso del compuesto del título del Ejemplo de producción 11 y de cloruro de bencensulfonilo como el material de partida.

RMN-<sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ): 1,20 - 1,31 (1H, m), 1,36 (6H, d, J = 6,3 Hz), 1,54 - 1,61 (1H, m), 1,64 - 1,71 (1H, m), 1,85 - 1,98 (1H, m), 2,22 - 2,30 (1H, m), 2,57 - 2,67 (1H, m), 3,32 - 3,40 (2H, m), 3,52 - 3,61 (1H, m), 3,69 - 3,77 (1H, m), 4,57 - 4,68 (1H, m), 6,62 - 6,70 (1H, m), 6,90 - 6,96 (2H, m), 7,51 - 7,64 (3H, m), 7,75 - 7,86 (4H, m).

10 ESI - EM (m/e): 431,2 [M + H]<sup>+</sup>

## Ejemplo 82

Síntesis de 4-isopropoxi-*N*-[[3-metil-1-(piridin-2-ilsulfonil)piperidin-3-il]metil] benzamida

15 El compuesto del título se sintetizó como en el Ejemplo 13, mediante el uso del compuesto del título del Ejemplo de producción 11 y de cloruro de piridin-2-sulfonilo como el material de partida.

RMN-<sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ): 0,95 (3H, s), 1,35 (6H, d, J = 5,9 Hz), 1,58 - 1,72 (1H, m), 1,81 - 1,97 (1H, m), 2,56 - 2,64 (1H, m), 2,89 - 2,98 (1H, m), 3,31 - 3,40 (1H, m), 3,59 - 3,66 (1H, m), 3,71 - 3,81 (2H, m), 4,54 - 4,66 (1H, m), 6,76 - 6,85 (1H, m), 6,87 - 6,94 (2H, m), 7,46 - 7,53 (1H, m), 7,80 - 7,85 (2H, m), 7,88 - 7,98 (2H, m), 8,66 - 8,72 (1H, m).

20 ESI - EM (m/e): 432,2 [M + H]<sup>+</sup>

## Ejemplo 83

25 Síntesis de 4-isopropoxi-*N*-([3-metil-1-[(1-metil-1H-imidazol-4-il)sulfonil]piperidin-3-il]metil) benzamida

El compuesto del título se sintetizó como en el Ejemplo 13, mediante el uso del compuesto del título del Ejemplo de producción 11 y de cloruro de 1-metil-1H-imidazol-4-sulfonilo como el material de partida.

30 RMN-<sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ): 1,23 - 1,37 (7H, m), 1,53 - 1,68 (2H, m), 1,81 - 1,93 (1H, m), 2,46 - 2,56 (1H, m), 2,77 - 2,88 (1H, m), 3,28 - 3,37 (1H, m), 3,51 - 3,58 (1H, m), 3,60 - 3,79 (5H, m), 4,54 - 4,66 (1H, m), 6,75 - 6,84 (1H, m), 6,87 - 6,92 (2H, m), 7,41 - 7,50 (2H, m), 7,79 - 7,86 (2H, m).

ESI - EM (m/e): 435,2 [M + H]<sup>+</sup>

## Ejemplo 84

Síntesis de *N*-[[3-etil-1-(propilsulfonil)piperidin-3-il]metil]-4-isopropoxibenzamida

40 El compuesto del título se sintetizó como en el Ejemplo 13, mediante el uso del compuesto del título del Ejemplo de producción 12 y de cloruro de 1-propansulfonilo como el material de partida.

RMN-<sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ): 1,34 (7H, d, J = 6,3 Hz), 1,39 - 1,64 (3H, m), 1,76 - 1,88 (1H, m), 1,92 - 2,07 (2H, m), 2,10 - 2,17 (1H, m), 2,19 - 2,37 (2H, m), 3,52 - 3,66 (1H, m), 4,55 - 4,66 (1H, m), 5,65 (1H, s), 7,55 - 7,61 (1H, m), 7,94 - 8,02 (1H, m), 8,08 - 8,14 (1H, m), 8,41 (1H, s a), 8,74 - 8,80 (1H, m).

ESI - EM (m/e): 411,3 [M + H]<sup>+</sup>

45

## Ejemplo 85

Síntesis de *N*-[[3-etil-1-(piridin-2-ilsulfonil)piperidin-3-il]metil]-4-isopropoxibenzamida

50 El compuesto del título se sintetizó como en el Ejemplo 13, mediante el uso del compuesto del título del Ejemplo de producción 12 y de cloruro de piridin-2-sulfonilo como el material de partida.

RMN-<sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ): 0,94 (3H, t, J = 7,3 Hz), 1,08 - 1,20 (1H, m), 1,27 - 1,47 (7H, m), 1,63 - 1,73 (1H, m), 1,82 - 1,96 (1H, m), 2,56 - 2,65 (1H, m), 2,85 - 2,97 (1H, m), 3,26 - 3,35 (1H, m), 3,59 - 3,67 (1H, m), 3,75 - 3,93 (2H, m), 4,54 - 4,68 (1H, m), 6,79 - 6,86 (1H, m), 6,88 - 6,93 (2H, m), 7,45 - 7,53 (1H, m), 7,80 - 7,88 (2H, m), 7,89 - 8,00 (2H, m), 8,67 - 8,73 (1H, m).

55 ESI - EM (m/e): 446,2 [M + H]<sup>+</sup>

## Ejemplo 86

60 Síntesis de *N*-([3-etil-1-[(1-metil-1H-imidazol-4-il)sulfonil]piperidin-3-il]metil)-4-isopropoxibenzamida

El compuesto del título se sintetizó como en el Ejemplo 13, mediante el uso del compuesto del título del Ejemplo de producción 12 y de cloruro de 1-metil-1H-imidazol-4-sulfonilo como el material de partida.

65 RMN-<sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ): 0,94 (3H, t, J = 7,3 Hz), 1,09 - 1,21 (1H, m), 1,30 - 1,37 (6H, m), 1,38 - 1,46 (1H, m), 1,54 - 1,71 (1H, m), 1,79 - 1,94 (1H, m), 2,45 - 2,54 (1H, m), 2,74 - 2,84 (1H, m), 3,24 - 3,33 (1H, m), 3,53 - 3,60 (1H, m), 3,67 - 3,77 (4H, m), 3,80 - 3,89 (1H, m), 4,54 - 4,65 (1H, m), 6,76 - 6,84 (1H, m), 6,87 - 6,92 (2H, m), 7,43 - 7,49

(2H, m), 7,80 - 7,87 (2H, m).  
ESI - EM (m/e): 449,2 [M + H]<sup>+</sup>

## Ejemplo 87

5

Síntesis de 4-isopropoxi-*N*-[3-isopropil-1-(propilsulfonil)piperidin-3-il]metil} benzamida

El compuesto del título se sintetizó como en el Ejemplo 13, mediante el uso del compuesto del título del Ejemplo de producción 13 y de cloruro de 1-propansulfonilo como el material de partida.

10 RMN-<sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ): 0,90 (3H, d, J = 7,3 Hz), 1,00 (3H, d, J = 6,8 Hz), 1,08 (3H, t, J = 7,3 Hz), 1,26 - 1,44 (7H, m), 1,55 - 1,73 (2H, m), 1,81 - 1,96 (2H, m), 2,66 - 2,81 (2H, m), 2,89 - 2,98 (2H, m), 3,22 - 3,32 (1H, m), 3,56 - 3,66 (1H, m), 3,77 - 3,86 (1H, m), 3,97 - 4,08 (1H, m), 4,55 - 4,65 (1H, m), 6,87 - 6,92 (2H, m), 6,94 - 7,01 (1H, m), 7,78 - 7,85 (2H, m).

ESI - EM (m/e): 425,2 [M + H]<sup>+</sup>

15

## Ejemplo 88

Síntesis de 4-isopropoxi-*N*-[3-isopropil-1-(piridin-2-ilsulfonil)piperidin-3-il]metil} benzamida

20 El compuesto del título se sintetizó como en el Ejemplo 13, mediante el uso del compuesto del título del Ejemplo de producción 13 y de cloruro de piridin-2-sulfonilo como el material de partida.

25 RMN-<sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ): 0,86 (3H, d, J = 6,8 Hz), 0,99 (3H, d, J = 6,8 Hz), 1,29 - 1,41 (7H, m), 1,53 - 1,73 (5H, m), 1,86 - 2,00 (1H, m), 2,67 - 2,74 (1H, m), 2,76 - 2,86 (1H, m), 3,29 - 3,38 (1H, m), 3,73 - 3,80 (1H, m), 3,86 - 3,94 (1H, m), 4,00 - 4,11 (1H, m), 4,55 - 4,65 (1H, m), 6,88 - 6,93 (2H, m), 6,96 - 7,03 (1H, m), 7,49 - 7,54 (1H, m), 7,85 - 7,90 (2H, m), 7,91 - 8,00 (2H, m), 8,67 - 8,75 (1H, m).

ESI - EM (m/e): 460,2 [M + H]<sup>+</sup>

## Ejemplo 89

30 Síntesis de 4-isopropoxi-*N*-[3-isopropil-1-[(1-metil-1H-imidazol-4-il)sulfonil]piperidin-3-il]metil} benzamida

El compuesto del título se sintetizó como en el Ejemplo 13, mediante el uso del compuesto del título del Ejemplo de producción 13 y de cloruro de 1-metil-1H-imidazol-4-sulfonilo como el material de partida.

35 RMN-<sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ): 0,86 (3H, d, J = 6,8 Hz), 0,98 (3H, d, J = 6,8 Hz), 1,25 - 1,38 (7H, m), 1,49 - 1,58 (1H, m), 1,61 - 1,72 (2H, m), 1,85 - 1,99 (1H, m), 2,54 - 2,61 (1H, m), 2,63 - 2,72 (1H, m), 3,25 - 3,37 (1H, m), 3,66 - 3,86 (5H, m), 3,95 - 4,07 (1H, m), 4,54 - 4,65 (1H, m), 6,85 - 6,99 (3H, m), 7,44 - 7,51 (2H, m), 7,83 - 7,90 (2H, m).

ESI - EM (m/e): 463,3 [M + H]<sup>+</sup>

## Ejemplo 90

40

Síntesis de *N*-[3-bencil-1-(propilsulfonil)piperidin-3-il]metil}-4-isopropoxibenzamida

El compuesto del título se sintetizó como en el Ejemplo 13, mediante el uso del compuesto del título del Ejemplo de producción 14 y de cloruro de 1-propansulfonilo como el material de partida.

45 RMN-<sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ): 1,06 (3H, t, J = 7,6 Hz), 1,36 (6H, d, J = 5,9 Hz), 1,41 - 1,54 (2H, m), 1,63 - 1,73 (1H, m), 1,78 - 1,92 (3H, m), 2,52 - 2,63 (1H, m), 2,72 - 2,97 (5H, m), 3,34 - 3,51 (2H, m), 3,52 - 3,60 (1H, m), 3,78 - 3,87 (1H, m), 4,55 - 4,67 (1H, m), 6,57 - 6,68 (1H, m), 6,85 - 6,92 (2H, m), 7,23 - 7,36 (5H, m), 7,65 - 7,71 (2H, m).

ESI - EM (m/e): 473,2 [M + H]<sup>+</sup>

## Ejemplo 91

50

Síntesis de *N*-[3-bencil-1-(piridin-2-ilsulfonil)piperidin-3-il]metil}-4-isopropoxibenzamida

El compuesto del título se sintetizó como en el Ejemplo 13, mediante el uso del compuesto del título del Ejemplo de producción 14 y de cloruro de piridin-2-sulfonilo como el material de partida.

55 RMN-<sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ): 1,35 (7H, d, J = 6,3 Hz), 1,38 - 1,52 (2H, m), 1,65 - 1,74 (1H, m), 1,79 - 1,92 (1H, m), 2,52 - 2,60 (1H, m), 2,78 - 2,88 (2H, m), 2,90 - 3,00 (1H, m), 3,33 - 3,41 (1H, m), 3,56 - 3,69 (2H, m), 3,85 - 3,94 (1H, m), 4,55 - 4,67 (1H, m), 6,58 - 6,70 (1H, m), 6,85 - 6,93 (2H, m), 7,20 - 7,34 (5H, m), 7,46 - 7,54 (1H, m), 7,69 - 7,76 (2H, m), 7,88 - 8,00 (2H, m), 8,64 - 8,72 (1H, m).

60 ESI - EM (m/e): 508,2 [M + H]<sup>+</sup>

## Ejemplo 92

Síntesis de *N*-({3-bencil-1-[(1-metil-1H-imidazol-4-il)sulfonil]piperidin-3-il}metil)-4-isopropoxibenzamida

- 5 El compuesto del título se sintetizó como en el Ejemplo 13, mediante el uso del compuesto del título del Ejemplo de producción 14 y de cloruro de 1-metil-1H-imidazol-4-sulfonilo como el material de partida.  
 RMN-<sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ): 1,31 - 1,38 (7H, m), 1,40 - 1,49 (1H, m), 1,65 - 1,89 (2H, m), 2,50 - 2,57 (1H, m), 2,71 - 2,79 (1H, m), 2,82 - 2,94 (2H, m), 3,30 - 3,37 (1H, m), 3,44 - 3,56 (2H, m), 3,75 (3H, s), 3,79 - 3,88 (1H, m), 4,57 - 4,66 (1H, m), 6,51 - 6,61 (1H, m), 6,84 - 6,91 (2H, m), 7,21 - 7,27 (1H, m), 7,28 - 7,35 (4H, m), 7,41 - 7,49 (2H, m),  
 10 7,67 - 7,73 (2H, m).  
 ESI - EM (m/e): 511,2 [M + H]<sup>+</sup>

## Ejemplo 93

- 15 Síntesis de 3-metil-*N*-({1-[(1-metil-1H-imidazol-4-il)sulfonil]-3-fenilpiperidin-3-il}metil)-1H-pirazol-5-carboxamida

- Se añadieron diisopropiletilamina (0,02 ml, 0,112 mmol) y HATU (37 mg, 0,097 mmol) a una disolución en DMF (1 ml) del compuesto del título (25 mg, 0,075 mmol) del Ejemplo de producción 15 y ácido 3-metil-1H-pirazol-5-carboxílico (10 mg, 0,079 mmol), y la mezcla se agitó a la temperatura ambiente durante 24 horas. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y se lavó dos veces con agua destilada y una vez con salmuera saturada. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó después mediante el uso de una cromatografía en columna en gel de sílice para obtener el compuesto del título (12 mg, 36 %).  
 20 RMN-<sup>1</sup>H (CD<sub>3</sub>OD) δ: 1,51 - 1,63 (1H, m), 1,69 - 1,88 (2H, m), 2,07 - 2,19 (1H, m), 2,31 (3H, s), 2,89 - 2,96 (1H, m), 3,01 - 3,08 (1H, m), 3,49 - 3,56 (1H, m), 3,68 - 3,74 (1H, m), 3,78 - 3,85 (4H, m), 6,42 (1H, s), 7,25 - 7,31 (1H, m), 7,37 - 7,44 (2H, m), 7,52 - 7,57 (2H, m), 7,72 - 7,75 (1H, m), 7,77 - 7,80 (1H, m).  
 25 ESI - EM (m/e): 443,2 [M + H]<sup>+</sup>

## Ejemplo 94

- 30 Síntesis de 3-etil-*N*-({1-[(1-metil-1H-imidazol-4-il)sulfonil]-3-fenilpiperidin-3-il}metil)-1H-pirazol-5-carboxamida

- El compuesto del título se sintetizó como en el Ejemplo 93, mediante el uso del compuesto del título del Ejemplo de producción 15 y de ácido 3-etil-1H-pirazol-5-carboxílico como el material de partida.  
 35 RMN-<sup>1</sup>H (CD<sub>3</sub>OD) δ: 1,28 (3H, t, J = 7,6 Hz), 1,50 - 1,63 (1H, m), 1,68 - 1,87 (2H, m), 2,07 - 2,18 (1H, m), 2,70 (2H, c, J = 7,6 Hz), 2,86 - 2,97 (1H, m), 3,00 - 3,08 (1H, m), 3,48 - 3,57 (1H, m), 3,68 - 3,74 (1H, m), 3,77 - 3,86 (4H, m), 6,45 (1H, s), 7,25 - 7,31 (1H, m), 7,37 - 7,43 (2H, m), 7,52 - 7,57 (2H, m), 7,73 - 7,75 (1H, m), 7,77 - 7,79 (1H, m).  
 ESI - EM (m/e): 457,2 [M + H]<sup>+</sup>

- 40 Ejemplo 95

Síntesis de 3-isopropil-*N*-({1-[(1-metil-1H-imidazol-4-il)sulfonil]-3-fenilpiperidin-3-il}metil)-1H-pirazol-5-carboxamida

- 45 El compuesto del título se sintetizó como en el Ejemplo 93, mediante el uso del compuesto del título del Ejemplo de producción 15 y de ácido 3-isopropil-1H-pirazol-5-carboxílico como el material de partida.  
 RMN-<sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ): 1,26 (6H, dd, J = 7,0, 2,0 Hz), 1,50 - 1,62 (1H, m), 1,66 - 1,85 (2H, m), 2,02 - 2,14 (1H, m), 2,93 - 3,05 (2H, m), 3,08 - 3,16 (1H, m), 3,32 - 3,40 (1H, m), 3,50 - 3,59 (1H, m), 3,62 - 3,70 (1H, m), 3,75 (3H, s), 3,79 - 3,86 (1H, m), 6,49 (1H, s), 6,62 - 6,71 (1H, m), 7,21 - 7,28 (1H, m), 7,34 - 7,40 (2H, m), 7,45 - 7,53 (3H, m).  
 50 ESI - EM (m/e): 471,2 [M + H]<sup>+</sup>

## Ejemplo 96

Síntesis de 3-ciclopropil-*N*-({1-[(1-metil-1H-imidazol-4-il)sulfonil]-3-fenilpiperidin-3-il}metil)-1H-pirazol-5-carboxamida

- 55 El compuesto del título se sintetizó como en el Ejemplo 93, mediante el uso del compuesto del título del Ejemplo de producción 15 y de ácido 3-ciclopropil-1H-pirazol-5-carboxílico como el material de partida.  
 RMN-<sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ): 0,66 - 0,72 (2H, m), 0,92 - 0,99 (2H, m), 1,51 - 1,63 (1H, m), 1,66 - 1,90 (3H, m), 2,02 - 2,13 (1H, m), 2,95 - 3,04 (1H, m), 3,10 - 3,18 (1H, m), 3,31 - 3,39 (1H, m), 3,50 - 3,58 (1H, m), 3,62 - 3,70 (1H, m), 3,75 (3H, s), 3,77 - 3,84 (1H, m), 6,31 (1H, s), 6,61 - 6,70 (1H, m), 7,21 - 7,29 (1H, m), 7,33 - 7,40 (2H, m), 7,41 - 7,52 (4H, m).  
 60 ESI - EM (m/e): 469,2 [M + H]<sup>+</sup>

## Ejemplo 97

Síntesis de *N*-({1-[(1-Metil-1H-imidazol-4-il)sulfonil]-3-fenilpiperidin-3-il}metil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida

5 El compuesto del título se sintetizó como en el Ejemplo 93, mediante el uso del compuesto del título del Ejemplo de producción 15 y de ácido 3-trifluorometil-1H-pirazol-5-carboxílico como el material de partida.

10 RMN-<sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ): 1,59 - 1,73 (1H, m), 1,82 - 1,98 (3H, m), 3,05 - 3,17 (1H, m), 3,29 - 3,39 (1H, m), 3,46 - 3,54 (1H, m), 3,59 - 3,69 (2H, m), 3,76 (3H, s), 3,85 - 3,94 (1H, m), 6,59 - 6,66 (1H, m), 6,73 - 6,80 (1H, m), 7,21 - 7,30 (1H, m), 7,32 - 7,38 (2H, m), 7,39 - 7,44 (2H, m), 7,46 - 7,49 (1H, m), 7,51 - 7,54 (1H, m).

ESI - EM (m/e): 497,1 [M + H]<sup>+</sup>

## Ejemplo 98

15 Síntesis de 3-isobutil-*N*-({1-[(1-metil-1H-imidazol-4-il)sulfonil]-3-fenilpiperidin-3-il}metil)-1H-pirazol-5-carboxamida

El compuesto del título se sintetizó como en el Ejemplo 93, mediante el uso del compuesto del título del Ejemplo de producción 15 y de ácido 3-isobutil-1H-pirazol-5-carboxílico como el material de partida.

20 RMN-<sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ): 0,91 (6H, d, J = 6,7 Hz), 1,51 - 1,63 (1H, m), 1,65 - 1,83 (2H, m), 1,85 - 1,94 (1H, m), 2,05 - 2,13 (1H, m), 2,51 (2H, d, J = 7,0 Hz), 2,93 - 3,03 (1H, m), 3,08 - 3,15 (1H, m), 3,33 - 3,40 (1H, m), 3,51 - 3,58 (1H, m), 3,60 - 3,69 (1H, m), 3,75 (3H, s), 3,80 - 3,86 (1H, m).

ESI - EM (m/e): 485,2 [M + H]<sup>+</sup>

## Ejemplo 99

25 Síntesis de *N*-({1-[(1-metil-1H-imidazol-4-il)sulfonil]-3-fenilpiperidin-3-il}metil)-3-fenil-1H-pirazol-5-carboxamida

El compuesto del título se sintetizó como en el Ejemplo 93, mediante el uso del compuesto del título del Ejemplo de producción 15 y de ácido 3-fenil-1H-pirazol-5-carboxílico como el material de partida.

30 RMN-<sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 1,36 - 1,46 (1H, m), 1,60 - 1,76 (2H, m), 2,09 - 2,20 (1H, m), 2,67 - 2,83 (1H, m), 2,91 - 3,01 (1H, m), 3,43 - 3,51 (1H, m), 3,54 - 3,63 (1H, m), 3,75 (3H, s), 3,79 - 3,85 (1H, m), 7,07 (1H, s), 7,20 - 7,56 (10H, m), 7,77 - 7,82 (1H, m), 7,83 - 7,86 (1H, m).

ESI - EM (m/e): 505,2 [M + H]<sup>+</sup>

35 Ejemplo 100

Síntesis de 3-(2-furil)-*H*-({1-[(1-metil-1H-imidazol-4-il)sulfonil]-3-fenilpiperidin-3-il}metil)-1H-pirazol-5-carboxamida

40 El compuesto del título se sintetizó como en el Ejemplo 93, mediante el uso del compuesto del título del Ejemplo de producción 15 y de ácido 3-(2-furil)-1H-pirazol-5-carboxílico como el material de partida.

RMN-<sup>1</sup>H (CD<sub>3</sub>OD) δ: 1,50 - 1,64 (1H, m), 1,69 - 1,87 (2H, m), 2,09 - 2,21 (1H, m), 2,86 - 2,97 (1H, m), 3,01 - 3,10 (1H, m), 3,48 - 3,58 (1H, m), 3,70 - 3,76 (1H, m), 3,79 - 3,88 (4H, m), 6,51 - 6,60 (1H, m), 6,72 - 6,80 (1H, m), 6,84 - 6,92 (1H, m), 7,25 - 7,32 (1H, m), 7,37 - 7,45 (2H, m), 7,53 - 7,59 (2H, m), 7,62 (1H, s), 7,72 - 7,81 (2H, m).

ESI - EM (m/e): 495,2 [M + H]<sup>+</sup>

45 Ejemplo 101

Síntesis de 3-*tert*-butil-*H*-({1-[(1-metil-1H-imidazol-4-il)sulfonil]-3-fenilpiperidin-3-il}metil)-1H-pirazol-5-carboxamida

50 El compuesto del título se sintetizó como en el Ejemplo 93, mediante el uso del compuesto del título del Ejemplo de producción 15 y de ácido 3-*tert*-butil-1H-pirazol-5-carboxílico como el material de partida.

RMN-<sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ): 1,30 (9H, s), 1,51 - 1,86 (3H, m), 2,02 - 2,12 (1H, m), 2,98 - 3,08 (1H, m), 3,10 - 3,18 (1H, m), 3,31 - 3,40 (1H, m), 3,49 - 3,57 (1H, m), 3,70 - 3,87 (5H, m), 6,48 - 6,52 (1H, m), 6,56 - 6,64 (1H, m), 7,21 - 7,28 (1H, m), 7,33 - 7,40 (2H, m), 7,42 - 7,45 (1H, m), 7,46 - 7,51 (3H, m).

55 ESI - EM (m/e): 485,2 [M + H]<sup>+</sup>

## Ejemplo 102

Síntesis de *H*-({1-[(1-metil-1H-imidazol-4-il)sulfonil]-3-fenilpiperidin-3-il}metil)-3-propil-1H-pirazol-5-carboxamida

60 El compuesto del título se sintetizó como en el Ejemplo 93, mediante el uso del compuesto del título del Ejemplo de producción 15 y de ácido 3-propil-1H-pirazol-5-carboxílico como el material de partida.

65 RMN-<sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ): 0,95 (3H, t, J = 7,3 Hz), 1,47 - 1,84 (5H, m), 2,04 - 2,14 (1H, m), 2,62 (2H, t, J = 7,3 Hz), 2,90 - 3,00 (1H, m), 3,06 - 3,16 (1H, m), 3,31 - 3,42 (1H, m), 3,52 - 3,62 (2H, m), 3,76 (3H, s), 3,79 - 3,88 (1H, m), 6,49 (1H, s), 6,71 - 6,82 (1H, m), 7,20 - 7,28 (1H, m), 7,33 - 7,39 (2H, m), 7,41 - 7,53 (4H, m).

ESI - EM (m/e): 471,2 [M + H]<sup>+</sup>

## Ejemplo 103

Síntesis de 3-etil -H-(5-isopropoxipiridin-2-il)-1-[(1-metil-1H-imidazol-4-il)sulfonil]piperidin-3-carboxamida

5 El compuesto del título se sintetizó como en el Ejemplo 44, mediante el uso del compuesto del título del Ejemplo de producción 16 y del compuesto del título del Ejemplo de producción 20 como el material de partida.

RMN-<sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ): 0,89 (3H, t, J = 7,6 Hz), 1,33 (6H, d, J = 5,9 Hz), 1,50 - 1,63 (1H, m), 1,68 - 1,88 (4H, m), 2,14 - 2,23 (1H, m), 2,84 - 2,90 (1H, m), 2,94 - 3,03 (1H, m), 3,56 - 3,64 (1H, m), 3,77 (3H, s), 3,80 - 3,87 (1H, m), 4,45 - 4,55 (1H, m), 7,20 - 7,25 (1H, m), 7,48 - 7,52 (2H, m), 7,98 - 8,01 (1H, m), 8,11 - 8,15 (1H, m), 8,51 (1H, s a).

10 ESI - EM (m/e): 436,2 [M + H]<sup>+</sup>

## Ejemplo 104

Síntesis de 3-etil-N-(5-isopropoxi-1H-pirazol-3-il)-1-[(1-metil-1H-imidazol-4-il)sulfonil]piperidin-3-carboxamida

15 (1) Síntesis de 3-etil-N-(5-isopropoxi-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1H-pirazol-3-il)-1-[(1-metil-1H-imidazol-4-il)sulfonil]piperidin-3-carboxamida

20 El compuesto del título se sintetizó como en el Ejemplo 44, mediante el uso del compuesto del título del Ejemplo de producción 16 y del compuesto del título del Ejemplo de producción 21 como el material de partida.

(2) Síntesis del compuesto del título

25 Se agitaron el compuesto (83 mg, 0,15 mmol) sintetizado en (1), TFA (0,9 ml) y agua destilada (0,1 ml) a la temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se diluyó con una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se recogió y se lavó una vez con salmuera saturada. La capa orgánica se secó después sobre sulfato de magnesio y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó después mediante el uso de una cromatografía en columna en gel de sílice para obtener el compuesto del título (32 mg, 50 %).

30 RMN-<sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ): 0,86 (3H, t, J = 7,6 Hz), 1,18 - 1,44 (8H, m), 1,56 - 1,77 (2H, m), 1,81 - 1,92 (1H, m), 2,22 - 2,33 (1H, m), 2,61 - 2,77 (2H, m), 3,70 - 3,83 (4H, m), 3,99 - 4,08 (1H, m), 4,65 - 4,75 (1H, m), 5,51 (1H, s), 7,47 - 7,56 (2H, m), 9,14 (1H, s a).

ESI - EM (m/e): 425,2 [M + H]<sup>+</sup>

## Ejemplo 105

Síntesis de (1R\*,4S\*,6R\*)-N-(5-isopropoxi-1H-pirazol-3-il)-2-[(1-metil-1H-imidazol-4-il)sulfonil]-2-azabicyclo[2.2.2]octan-6-carboxamida

40 El compuesto del título se sintetizó como en el Ejemplo 104, mediante el uso del compuesto del título del Ejemplo de producción 6 y del compuesto del título del Ejemplo de producción 21 como el material de partida.

RMN-<sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ): 1,34 (6H, d, J = 6,3 Hz), 1,41 - 1,52 (1H, m), 1,54 - 1,64 (1H, m), 1,70 - 1,89 (3H, m), 1,99 - 2,07 (1H, m), 2,18 - 2,27 (1H, m), 3,06 - 3,17 (2H, m), 3,41 - 3,49 (1H, m), 3,78 (3H, s), 4,22 - 4,27 (1H, m), 4,55 - 4,66 (1H, m), 5,69 (1H, s a), 7,44 - 7,50 (1H, m), 7,56 - 7,60 (1H, m), 10,45 (1H, s a).

45 ESI - EM (m/e): 423,2 [M + H]<sup>+</sup>

## Ejemplo 106

Síntesis de 3-isopropil-N-{1-[(1-metil-1H-imidazol-4-il)sulfonil]-3-fenilpiperidin-3-il}-1H-pirazol-5-carboxamida

50 El compuesto del título se sintetizó como en el Ejemplo 93, mediante el uso del compuesto del título del Ejemplo de producción 17 y de ácido 3-isopropil-1H-pirazol-5-carboxílico como el material de partida.

55 RMN-<sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ): 1,27 (6H, d, J = 7,3 Hz), 1,71 - 1,82 (1H, m), 1,87 - 2,02 (2H, m), 2,67 - 2,81 (2H, m), 2,93 - 3,07 (2H, m), 3,73 (3H, s), 3,84 - 3,96 (2H, m), 7,20 - 7,27 (2H, m), 7,29 - 7,35 (2H, m), 7,41 - 7,44 (1H, m), 7,46 - 7,53 (3H, m), 7,68 - 7,74 (1H, m).

ESI - EM (m/e): 457,2 [M + H]<sup>+</sup>

## Ejemplo 107

60 Síntesis de 3-ciclopropil-N-{1-[(1-metil-1H-imidazol-4-il)sulfonil]-3-fenilpiperidin-3-il}-1H-pirazol-5-carboxamida

El compuesto del título se sintetizó como en el Ejemplo 93, mediante el uso del compuesto del título del Ejemplo de producción 17 y de ácido 3-ciclopropil-1H-pirazol-5-carboxílico como el material de partida.

65 RMN-<sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ): 0,69 - 0,75 (2H, m), 0,92 - 0,99 (2H, m), 1,69 - 1,79 (1H, m), 1,83 - 2,02 (3H, m), 2,67 - 2,82 (2H, m), 2,96 - 3,06 (1H, m), 3,73 (3H, s), 3,84 - 3,96 (2H, m), 6,37 (1H, s), 7,20 - 7,26 (1H, m), 7,29 - 7,35 (2H, m), 7,42 - 7,51 (4H, m), 7,67 (1H, s a).

ESI - EM (m/e): 455,2 [M + H]<sup>+</sup>

Ejemplo 108

5 Síntesis de 4-isopropoxi-*N*-{1-[(1-metil-1*H*-imidazol-4-il)sulfonil]-3-fenilpiperidin-3-il} benzamida

El compuesto del título se sintetizó como en el Ejemplo 93, mediante el uso del compuesto del título del Ejemplo de producción 17 y de ácido 4-isopropoxibenzoico como el material de partida.

10 RMN-<sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ): 1,36 (6H, d, J = 5,4 Hz), 1,73 - 2,06 (3H, m), 2,66 - 2,74 (1H, m), 2,76 - 2,84 (2H, m), 3,07 - 3,16 (1H, m), 3,71 (3H, s), 3,85 - 4,00 (2H, m), 4,55 - 4,69 (1H, m), 6,89 - 6,95 (2H, m), 7,20 - 7,28 (1H, m), 7,30 - 7,50 (7H, m), 7,83 - 7,90 (2H, m).

ESI - EM (m/e): 483,2 [M + H]<sup>+</sup>

Ejemplo de producción 1

15

Síntesis del ácido (1*R*\*,4*S*\*,6*R*\*)-2-(butil sulfonil)-2-azabicyclo[2.2.2]octan-6-carboxílico

(1) Síntesis de (1*R*\*,4*S*\*,6*R*\*)-2-(butil sulfonil)-2-azabicyclo[2.2.2]octan-6-carboxilato de metilo

20

Se añadieron trietilamina (0,51 ml, 3,7 mmol) y cloruro de 1-butansulfonilo (0,233 ml, 1,84 mmol) a una disolución en cloroformo (5 ml) de 2-azabicyclo[2.2.2]octan-6-carboxilato yodhidrato de metilo (298 mg, 0,989 mmol) sintetizado de acuerdo con el método descrito en la bibliografía (Chem. Pharm. Bull. 53 (1) 81 - 85(2005)), y la mezcla se agitó a la temperatura ambiente durante 13 horas. La mezcla de reacción se lavó una vez con agua destilada y una vez con una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó después mediante el uso de una cromatografía en columna en gel de sílice para obtener el objetivo (157 mg, 55 %).

25

(2) Síntesis del compuesto del título

30

Se añadió una solución acuosa de hidróxido sódico 5 N (1,5 ml) se añadió a una disolución en metanol (5 ml) del compuesto (145 mg, 0,5 mmol) obtenida en (1), y la mezcla se agitó a la temperatura ambiente durante 17 horas. La mezcla de reacción se enfrió en hielo, se neutralizó con una solución acuosa de ácido clorhídrico 5 N y se extrajo con cloroformo. La capa orgánica se recogió, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a presión reducida para obtener el compuesto del título (134 mg, 97 %).

35

Ejemplo de producción 2

Síntesis de clorhidrato de (1*R*\*,4*S*\*,6*R*\*)-*N*(4-isopropoxifenil)-2-azabicyclo[2.2.2]octan-6-carboxamida

40

(1) Síntesis de 6-metil(1*R*\*,4*S*\*,6*R*\*)-2-azabicyclo[2.2.2]octan-2,6-dicarboxilato de 2-*terc*-butilo

Se añadieron trietilamina (4,4 ml, 31,8 mmol), dicarbonato de di-*terc*-butilo (3,47 g, 15,9 mmol) y *N,N*-dimetil-4-aminopiridina (97 mg, 0,79 mmol) a una disolución en cloroformo (30 ml) de 2-azabicyclo[2.2.2]octan-6-carboxilato yodhidrato de metilo (2,36 g, 7,94 mmol) sintetizado de acuerdo con el método descrito en la bibliografía (Chem. Pharm. Bull. 53 (1) 81 - 85 (2005)), y la mezcla se agitó a la temperatura ambiente durante 24 horas. Después de lavar la mezcla de reacción dos veces con una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico, la capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó después mediante el uso de una cromatografía en columna en gel de sílice para obtener el objetivo (2,05 g, 96 %).

45

50

(2) Síntesis del ácido (1*R*\*,4*S*\*,6*R*\*)-2-(*terc*-butoxicarbonil)-2-azabicyclo[2.2.2]octan-6-carboxílico

El objetivo se obtuvo como en el Ejemplo de producción 1(2), mediante el uso del compuesto obtenido en (1).

55

(3) Síntesis de (1*R*\*,4*S*\*,6*R*\*)-6-[[4-isopropoxifenil]amino]carbonil]-2-azabicyclo [2.2.2]octan-2-carboxilato de *terc*-butilo

Se añadieron 4-isopropoxianilina (1,49 g, 9,87 mmol) y clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil) carbodiimida (en lo sucesivo, "WSC"; 1,89 g, 9,87 mmol) a una disolución en piridina (20 ml) del compuesto (1,68 g, 6,58 mmol) sintetizado en (2), y la mezcla se agitó a la temperatura ambiente durante 14 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, y, después de la adición de acetato de etilo, se lavó una vez con agua destilada, una vez con una solución acuosa de ácido clorhídrico 1 N y una vez con una solución acuosa de hidróxido sódico 1 N. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó después mediante el uso de una cromatografía en columna en gel de sílice para obtener el objetivo (1,26 g, 49 %).

60

65

## (4) Síntesis del compuesto del título

5 Se añadió una solución de ácido clorhídrico 4 N-acetato de etilo (8,1 ml) a una disolución en cloroformo (10 ml) del compuesto (1,26 g, 3,24 mmol) sintetizado en (3), y la mezcla se agitó a la temperatura ambiente durante 13 horas. Después la mezcla de reacción se concentró a presión reducida para obtener el compuesto del título (1,15 g, 100 %).

## Ejemplo de producción 3

10 Síntesis de clorhidrato de (1R\*,2R\*,5R\*)-N-(4-isopropoxifenil)-8-azabicyclo[3.2.1]octan-2-carboxamida

(1) Síntesis del ácido (1R\*,2R\*,5R\*)-8-(*terc*-butoxicarbonil)-8-azabicyclo[3.2.1]octan-2-carboxílico

15 El objetivo se obtuvo como en el Ejemplo de producción 1(2), mediante el uso de 2-metil(1R\*,2R\*,5R\*)-8-azabicyclo[3.2.1]octan-2,8-dicarboxilato de 8-*terc*-butilo sintetizado de acuerdo con el método descrito en la bibliografía (Tetrahedron Letteres, Vol. 38, N° 18, 3247 - 3248, 1997).

(2) Síntesis de (1R\*,2R\*,5R\*)-2-[[4-isopropoxifenil]amino]carbonil]-8-azabicyclo[3.2.1]octan-8-carboxilato de *terc*-butilo

20 El compuesto del título se sintetizó como en el Ejemplo de producción 2(3), mediante el uso del compuesto sintetizado en (1) y de 4-isopropoxianilina.

(3) Síntesis del compuesto del título

25 El compuesto del título se obtuvo como en el Ejemplo de producción 2(4), mediante el uso del compuesto sintetizado en (2).

## Ejemplo de producción 4

30 Síntesis del ácido (1R\*,4S\*,6R\*)-2-(fenilsulfonyl)-2-azabicyclo[2.2.2]octan-6-carboxílico

35 El compuesto del título se sintetizó como en el Ejemplo de producción 1, mediante el uso de 2-azabicyclo[2.2.2]octan-6-carboxilato yodhidrato de metilo y de cloruro de bencensulfonyl como el material de partida.

## Ejemplo de producción 5

Síntesis del ácido (1R\*,4S\*,6R\*)-2-(piridin-2-il-sulfonyl)-2-azabicyclo[2.2.2]octan-6-carboxílico

40 El compuesto del título se sintetizó como en el Ejemplo de producción 1, mediante el uso de 2-azabicyclo[2.2.2]octan-6-carboxilato yodhidrato de metilo y de cloruro de piridin-2-sulfonyl como el material de partida.

## Ejemplo de producción 6

45 Síntesis del ácido (1R\*,4S\*,6R\*)-2-[(1-metil-1H-imidazol-4-il)sulfonyl]-2-azabicyclo[2.2.2]octan-6-carboxílico

50 El compuesto del título se sintetizó como en el Ejemplo de producción 1, mediante el uso de 2-azabicyclo[2.2.2]octan-6-carboxilato yodhidrato de metilo y de cloruro de 1-metil-1H-imidazol-4-sulfonyl como el material de partida.

## Ejemplo de producción 7

Síntesis de clorhidrato de 2-metoxi-N-(piperidin-3-ilmetil) benzamida

55 (1) Síntesis de 3-[(1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)metil]piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo

60 Se añadió azodicarboxilato de diisopropilo (1,17 ml, 6,04 mmol) a una disolución en THF (15 ml) de 3-(hidroximetil)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (1 g, 4,64 mmol), ftalimida (888 mg, 6,04 mmol) y trifetilfosfina (1,58 g, 6,04 mmol), y la mezcla se agitó a la temperatura ambiente durante 24 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, y el residuo resultante se purificó mediante el uso de una cromatografía en columna en gel de sílice para obtener el objetivo (1,45 g, 90 %).

(2) Síntesis de 3-(aminometil)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo

Se añadió hidracina monohidratada (1 ml, 20,58 mmol) a una disolución en etanol (20 ml) del compuesto (1,45 g, 4,21 mmol) sintetizado en (1), y la mezcla se agitó a la temperatura ambiente durante 24 horas. La solución de reacción se filtró, y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se resuspendió en etanol y se dejó reposar enfriado en hielo. Después de la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida para obtener el objetivo (823 mg, 91 %).

(3) Síntesis de 3-[[2-metoxi benzoil]amino]metil]piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo

Se añadió HATU (293 mg, 0,77 mmol) a una disolución en DMF (3 ml) del compuesto (150 mg, 0,7 mmol) sintetizado en (2), ácido 2-metoxibenzoico (117 mg, 0,77 mmol), y diisopropiletamina (0,27 ml, 1,54 mmol), y la mezcla se agitó a la temperatura ambiente durante 24 horas. Después de la adición de acetato de etilo, la mezcla de reacción se lavó dos veces con agua destilada y una vez con salmuera saturada. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó después mediante el uso de una cromatografía en columna en gel de sílice para obtener el objetivo (244 mg, 100 %).

## (4) Síntesis del compuesto del título

El compuesto del título se obtuvo como en el Ejemplo de producción 2 (4), mediante el uso del compuesto obtenido en (3).

## Ejemplo de producción 8

Síntesis de clorhidrato de 2-metoxi-*N*-[(3-fenilpiperidin-3-il)metil] benzamida(1) Síntesis de 3-(aminometil)-3-fenilpiperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo

El objetivo se sintetizó como en el Ejemplo de producción 7 (1) (2), mediante el uso del material de partida 3-(hidroximetil)-3-fenilpiperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo sintetizado de acuerdo con el método descrito en la bibliografía (documento WO9410165).

## (2) Síntesis del compuesto del título

El compuesto del título se sintetizó como en el Ejemplo de producción 7 (3) (4), mediante el uso del compuesto sintetizado en (1) como el material de partida.

## Ejemplo de producción 9

Síntesis de clorhidrato de 4-isopropoxi-*N*-[(3-fenilpiperidin-3-il)metil] benzamida

El compuesto del título se sintetizó como en el Ejemplo de producción 7, mediante el uso del material de partida 3-(hidroximetil)-3-fenilpiperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo y de ácido 4-isopropoxibenzoico sintetizado de acuerdo con el método descrito en la bibliografía (documento WO9410165).

## Ejemplo de producción 10

Síntesis de clorhidrato de 5-isopropoxi-*N*-[(3-fenilpiperidin-3-il)metil] piridin-2-carboxamida

El compuesto del título se sintetizó como en el Ejemplo de producción 7, mediante el uso del material de partida 3-(hidroximetil)-3-fenilpiperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo y de ácido 5-isopropoxipiridin-2-carboxílico sintetizado de acuerdo con los procedimientos descritos en las bibliografías del documento WO9410165 y del documento JP2000344666A, respectivamente.

## Ejemplo de producción 11

Síntesis de clorhidrato de 4-isopropoxi-*N*-[(3-metilpiperidin-3-il)metil] benzamida(1) Síntesis de 1-3-etil 3-metilpiperidin-1,3-dicarboxilato de *terc*-butilo

Se añadió gota a gota una disolución en THF (5 ml) de 3-etilpiperidin-1,3-dicarboxilato de de 1-*terc*-butilo (1 g, 3,89 mmol) a una disolución en THF (15 ml) de diisopropilamida de litio (5,83 mmol) en una atmósfera de nitrógeno a -78 grados durante 5 minutos, La mezcla se elevó hasta la temperatura ambiente, y se agitó durante 50 minutos. La temperatura de la mezcla de reacción se redujo hasta -78 grados de nuevo y se añadió gota a gota yoduro de metilo (1,21 ml, 19,43 mmol) a -78 grados durante 5 minutos. La mezcla de reacción se elevó de nuevo hasta la temperatura ambiente, y se agitó durante 5 horas. Después de añadirla a una solución acuosa saturada de cloruro

de amonio, la mezcla de reacción se agitó durante un momento y se extrajo con éter dietílico. La capa orgánica se recogió, se lavó una vez con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó después mediante el uso de una cromatografía en columna en gel de sílice para obtener el objetivo (698 mg, 66 %).

- 5 (2) Síntesis de 3-(hidroximetil)-3-metilpiperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo
- Se añadió gota a gota THF (5 ml) a hidruro de litio y aluminio (97 mg, 2,55 mmol) en una atmósfera de nitrógeno a 0 grados, y la mezcla se agitó durante un momento. Después se añadió gota a gota a 0 grados una disolución en THF (5 ml) del compuesto (693 mg, 2,55 mmol) obtenida en (1). La mezcla de reacción se elevó hasta la temperatura ambiente, y se agitó adicionalmente durante 2 horas. Después de la adición de sulfato sódico decahidratado, la mezcla de reacción se agitó durante 24 horas. Después de la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida para obtener el objetivo (418 mg, 71 %).
- 10
- 15 (3) Síntesis del compuesto del título
- El compuesto del título se sintetizó como en el Ejemplo de producción 7, mediante el uso del compuesto sintetizado en (2) y de ácido 4-isopropoxibenzoico.
- 20 Ejemplo de producción 12
- Síntesis de clorhidrato de *N*-[(3-etilpiperidin-3-il)metil]-4-isopropoxibenzamida
- (1) Síntesis de 3-etil 3-etilpiperidin-1,3-dicarboxilato de 1-*terc*-butilo
- 25 El objetivo se sintetizó como en el Ejemplo de producción 11 (1), mediante el uso de 3-etilpiperidin-1,3-dicarboxilato de 1-*terc*-butilo y de yoduro de etilo como el material de partida.
- (2) Síntesis del compuesto del título
- 30 El compuesto del título se sintetizó como en el Ejemplo de producción 11 (2) (3), mediante el uso del compuesto sintetizado en (1).
- Ejemplo de producción 13
- 35 Síntesis de clorhidrato de 4-isopropoxi-*N*-[(3-isopropilpiperidin-3-il)metil] benzamida
- El compuesto del título se sintetizó como en el Ejemplo de producción 11, mediante el uso de 3-etilpiperidin-1,3-dicarboxilato de 1-*terc*-butilo y de 2-bromopropano como el material de partida.
- 40 Ejemplo de producción 14
- Síntesis de clorhidrato de *N*-[(3-bencilpiperidin-3-il)metil]-4-isopropoxibenzamida
- 45 El compuesto del título se sintetizó como en el Ejemplo de producción 11, mediante el uso de 3-etilpiperidin-1,3-dicarboxilato de 1-*terc*-butilo y de bromuro de bencilo como el material de partida.
- Ejemplo de producción 15
- 50 Síntesis de 1-{1-[(1-metil-1H-imidazol-4-il)sulfonil]-3-fenilpiperidin-3-il} metanoamina
- (1) Síntesis de 1-[(1-metil-1H-imidazol-4-il)sulfonil]-3-fenilpiperidin-3-carboxilato de metilo
- 55 El objetivo se sintetizó como en el Ejemplo de producción 1 (1), mediante el uso del material de partida 3-fenilpiperidin-3-carboxilato de metilo descrito en la bibliografía (Tetrahedron Letters 42 (2001) 1645 - 1646) y de cloruro de 1-metil-1H-imidazol-4-sulfonilo.
- (2) Síntesis de {1-[(1-metil-1H-imidazol-4-il)sulfonil]-3-fenilpiperidin-3-il} metanol
- 60 El objetivo se sintetizó como en el Ejemplo de producción 11 (2), mediante el uso del compuesto obtenido en (1) como el material de partida.
- (3) Síntesis del compuesto del título
- 65 El compuesto del título se obtuvo como en el Ejemplo de producción 7 (1) (2), mediante el uso del compuesto sintetizado en (2) como el material de partida.

Ejemplo de producción 16

Síntesis de del ácido 3-etil-1-[(1-metil-1H-imidazol-4-il)sulfonil]piperidin-3-carboxílico

5 (1) Síntesis de 3-etilpiperidin-3-carboxilato clorhidrato de etilo

El objetivo se obtuvo como en el Ejemplo de producción 2(4), mediante el uso del compuesto sintetizado en el Ejemplo de producción 12 (1) como el material de partida.

10 (2) Síntesis del compuesto del título

El compuesto del título se sintetizó como en el Ejemplo de producción 1, mediante el uso del compuesto sintetizado en (1) y de cloruro de 1-metil-1H-imidazol-4-sulfonilo como el material de partida.

15 Ejemplo de producción 17

Síntesis de clorhidrato de 1-[(1-metil-1H-imidazol-4-il)sulfonil]-3-fenilpiperidin-3-amina

20 (1) Síntesis del ácido 1-[(1-metil-1H-imidazol-4-il)sulfonil]-3-fenilpiperidin-3-carboxílico

El objetivo se obtuvo como en el Ejemplo de producción 1 (2), mediante el uso del compuesto sintetizado en el Ejemplo de producción 15 (1) como el material de partida.

25 (2) Síntesis de 3-isocianato-1-[(1-metil-1H-imidazol-4-il)sulfonil]-3-fenilpiperidina

Se añadieron trietilamina (0,3 ml, 2,15 mmol) y DPPA (0,463 ml, 2,15 mmol) a una disolución en *tert*-butanol (5 ml) del compuesto (500 mg, 1,43 mmol) sintetizado en (1), y la mezcla se calentó a reflujo durante 2 horas. La solución se llevó de nuevo hasta la temperatura ambiente y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se disolvió en acetato de etilo y se lavó una vez con una solución acuosa de hidróxido sódico 1 N. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se filtró después del lavado con éter dietílico y se secó a presión reducida para obtener el objetivo (393 mg, 79 %).

(3) Síntesis del compuesto del título

35 El compuesto (383 mg, 1,1 mmol) sintetizado en (2) se disolvió en una solución de ácido clorhídrico 4 N-1,4-dioxano (2,76 ml, 11,1 mmol), y la mezcla se agitó a 80 grados durante 24 horas. La solución se llevó de nuevo hasta la temperatura ambiente y se concentró a presión reducida para obtener el compuesto del título (401 mg, 100 %).

40 Ejemplo de producción 18

Síntesis de clorhidrato de *N*-(2-metoxifenil)-*N*-[(3-fenilpiperidin-3-il)metil] urea

(1) Síntesis de 3-[[[(2-metoxifenil)amino]carbonil]amino]metil]-3-fenilpiperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo

45 Se añadieron trietilamina (0,036 ml, 0,258 mmol) e isocianato de 2-metoxifenilo (28,2 mg, 0,189 mmol) a una disolución en cloroformo (1 ml) del compuesto (50 mg, 0,172 mmol) sintetizado en el Ejemplo de producción 8 (1), y la mezcla se agitó a la temperatura ambiente durante 24 horas. La mezcla de reacción se lavó una vez con agua destilada y una vez con una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó después mediante el uso de una cromatografía en columna en gel de sílice para obtener el objetivo (76 mg, 100 %).

(2) Síntesis del compuesto del título

55 El compuesto del título se obtuvo como en el Ejemplo de producción 2(4), mediante el uso del compuesto sintetizado en (1) como el material de partida.

Ejemplo de producción 19

Síntesis de clorhidrato de (1R\*,4S\*,6R\*)-*N*-(3-metoxipiridin-2-il)-2-azabicyclo[2.2.2]octan-6-carboxamida

60 El compuesto del título se sintetizó como en el Ejemplo de producción 2, mediante el uso de 2-azabicyclo[2.2.2]octan-6-carboxilato yodhidrato de metilo y de 2-amino-3-metoxipiridina como el material de partida.

## Ejemplo de producción 20

## Síntesis de clorhidrato de 5-isopropoxipiridin-2-amina

## 5 (1) Síntesis de 2-bromo-5-isopropoxipiridina

Se añadieron sucesivamente 2-bromopropano (1,13 ml, 12 mmol) y carbonato potásico (1,43 g, 10,4 mmol) a una disolución en DMF (10 ml) de 6-bromopiridin-3-ol (1 g, 5,75 mmol), y la mezcla se agitó a 80 grados durante 2 horas. La solución se llevó de nuevo hasta la temperatura ambiente, se diluyó con acetato de etilo y se lavó dos veces con agua destilada y una vez con salmuera saturada. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a presión reducida para obtener el objetivo (1,28 g, 100 %).

## (2) Síntesis del ácido etil 5-isopropoxipiridin-2-carboxílico

15 Se añadieron acetato de paladio (31,2 mg, 0,14 mmol) y 1,1'-bis(difenilfosfino) ferroceno (77,1 mg, 0,14 mmol) a una mezcla de etanol (6 ml) y DMF (3 ml) que contenía el compuesto (600 mg, 2,78 mmol) obtenido en (1) y se agitaron a 50 grados durante 22 horas en presencia de monóxido de carbono. Después, la mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y se lavó dos veces con una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico y una vez con salmuera saturada. La capa orgánica resultante se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó después mediante el uso de una cromatografía en columna en gel de sílice para obtener el objetivo (386 mg, 66 %).

## (3) Síntesis del ácido 5-isopropoxipiridin-2-carboxílico

25 A una solución acuosa de hidróxido sódico 5 N (1,8 ml) se añadió una disolución en etanol (3 ml) del compuesto (386 mg, 1,84 mmol) obtenido en (2), y la mezcla se agitó a 50 grados durante 3 horas. La mezcla de reacción se enfrió en hielo, se neutralizó con una solución acuosa de ácido clorhídrico 5 N y se extrajo con cloroformo. La capa orgánica se recogió, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a presión reducida para obtener el objetivo (258 mg, 78 %).

30 (4) Síntesis de (5-isopropoxipiridin-2-il)carbamato de *terc*-butilo

35 Se añadieron sucesivamente trietilamina (0,585 ml, 4,2 mmol) y difenilfosforil azida (0,453 ml, 2,1 mmol) a una disolución en *terc*-butanol (5 ml) del compuesto (255 mg, 1,4 mmol) obtenido en (3), y la mezcla se agitó a 100 grados durante 5 horas. La mezcla de reacción se llevó de nuevo hasta la temperatura ambiente y se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en acetato de etilo y se lavó dos veces con una solución acuosa de hidróxido sódico 1 N y una vez con salmuera saturada. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó después mediante el uso de una cromatografía en columna en gel de sílice para obtener el objetivo (137 mg, 39 %).

## 40 (5) Síntesis del compuesto del título

45 Se añadió una solución de ácido clorhídrico 4 N-acetato de etilo (4,5 ml) a una disolución en cloroformo (5 ml) del compuesto (137 mg, 0,54 mmol) obtenido en (4), y la mezcla se agitó a la temperatura ambiente durante 18 horas. Después, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida para obtener el compuesto del título (102 mg, 100 %).

## Ejemplo de producción 21

## 50 Síntesis de 5-isopropoxi-1-[[2-(trimetilosilil)etoxi]metil]-1H-pirazol-3-amina

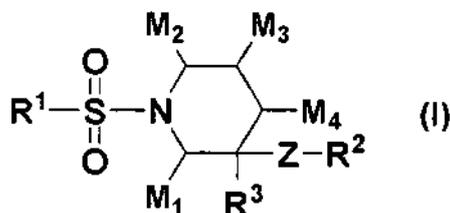
Se añadió hidruro de sodio (60 %, 425 mg, 10,63 mmol) a una disolución en DMF (ml) de 5-isopropoxi-1H-pirazol-3-amina (1,5 g, 10,63 mmol) a -18 grados, y la mezcla se agitó durante 30 minutos. Después se añadió gota a gota cloruro de 2-(trimetilosilil) etoximetilo (1,89 ml, 10,63 mmol) y se agitó a la temperatura ambiente durante 24 horas. Después, la mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y se lavó una vez con agua destilada y una vez con salmuera saturada. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó después mediante el uso de una cromatografía en columna en gel de sílice para obtener el compuesto del título (462 mg, 16 %).

60 **Aplicabilidad industrial**

65 Un compuesto de acuerdo con la presente invención tiene un excelente efecto inhibidor de la LCE y por lo tanto es útil como un remedio para diversas enfermedades que implican a la LCE, por ejemplo, tales como una enfermedad cardiovascular, una enfermedad neurológica, una enfermedad metabólica, una enfermedad reproductiva y una enfermedad digestiva. Un compuesto de acuerdo con la presente invención también es útil como un herbicida.

## REIVINDICACIONES

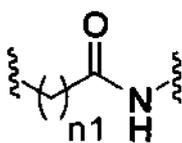
1. Un compuesto representado por la siguiente Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;



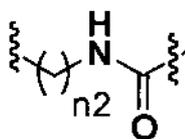
5

en la que

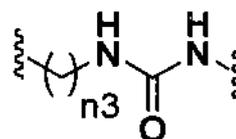
Z se elige del grupo que consiste en las siguientes Fórmulas (II-1), (II-2) y (II-3)



(II-1)



(II-2)



(II-3)

en las que n1, n2 y n3 son 0, 1 o 2, respectivamente  
en las que,

10

R<sup>1</sup> representa alquilo C<sub>1-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-8</sub>, arilo o heteroarilo, en los que el alquilo, el cicloalquilo, el arilo o el heteroarilo pueden estar sustituidos con un sustituyente elegido de entre el grupo que consiste en: hidroxilo, ciano, carboxilo, sulfo, halógeno, alquilo C<sub>1-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-8</sub>, alcoxi C<sub>1-6</sub>, haloalcoxi C<sub>1-6</sub>, amino (estando el amino opcionalmente sustituido con entre 1 y 2 alquilos, arilos o heteroarilos C<sub>1-6</sub>), carbamoilo (estando el carbamoilo opcionalmente sustituido con entre 1 y 2 alquilos, arilos o heteroarilos C<sub>1-6</sub>), sulfanilo (estando el sulfanilo opcionalmente sustituido con un alquilo, arilo o heteroarilo C<sub>1-6</sub>), alquilsulfonilo C<sub>1-6</sub>, arilsulfonilo, heteroarilsulfonilo, alquilsulfonilo C<sub>1-6</sub>, arilsulfonilo, heteroarilsulfonilo, sulfamoilo (estando el sulfamoilo opcionalmente sustituido con entre 1 y 2 alquilos, arilos o heteroarilos C<sub>1-6</sub>), alquilsulfonilamino C<sub>1-6</sub>, arilsulfonilamino, heteroarilsulfonilamino, alquilcarbonilo C<sub>1-6</sub>, arilcarbonilo, heteroarilcarbonilo, alcocarbonilo C<sub>1-6</sub>, ariloxicarbonilo, heteroariloxicarbonilo, carbamoilamino (estando el carbamoilamino opcionalmente sustituido con entre 1 y 2 alquilos, arilos o heteroarilos C<sub>1-6</sub>), alcocarbonilamino C<sub>1-6</sub>, ariloxicarbonilamino, heteroariloxicarbonilamino, alquilcarbonilamino C<sub>1-6</sub>, arilcarbonilamino, heteroarilcarbonilamino, arilo, heteroarilo, aralquilo, heteroaralquilo, aralquiloxi y heteroaralquiloxi;

15

20

25

30

35

R<sup>2</sup> representa fenilo o heteroarilo, en donde el fenilo o el heteroarilo pueden estar sustituidos con un sustituyente elegido de entre el grupo que consiste en: hidroxilo, ciano, carboxilo, sulfo, halógeno, alquilo C<sub>1-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-8</sub>, alcoxi C<sub>1-6</sub>, haloalcoxi C<sub>1-6</sub>, amino (estando el amino opcionalmente sustituido con entre 1 y 2 alquilos, arilos o heteroarilos C<sub>1-6</sub>), carbamoilo (estando el carbamoilo opcionalmente sustituido con entre 1 y 2 alquilos, arilos o heteroarilos C<sub>1-6</sub>), sulfanilo (estando el sulfanilo opcionalmente sustituido con un alquilo, arilo o heteroarilo C<sub>1-6</sub>), alquilsulfonilo C<sub>1-6</sub>, arilsulfonilo, heteroarilsulfonilo, alquilsulfonilo C<sub>1-6</sub>, arilsulfonilo, heteroarilsulfonilo, sulfamoilo (estando el sulfamoilo opcionalmente sustituido con entre 1 y 2 alquilos, arilos o heteroarilos C<sub>1-6</sub>), alquilsulfonilamino C<sub>1-6</sub>, arilsulfonilamino, heteroarilsulfonilamino, alquilcarbonilo C<sub>1-6</sub>, arilcarbonilo, heteroarilcarbonilo, alcocarbonilo C<sub>1-6</sub>, ariloxicarbonilo, heteroariloxicarbonilo, carbamoilamino (estando el carbamoilamino opcionalmente sustituido con entre 1 y 2 alquilos, arilos o heteroarilos C<sub>1-6</sub>), alcocarbonilamino C<sub>1-6</sub>, ariloxicarbonilamino, heteroariloxicarbonilamino, alquilcarbonilamino C<sub>1-6</sub>, arilcarbonilamino, heteroarilcarbonilamino, arilo (estando el arilo opcionalmente sustituido con alcoxi C<sub>1-6</sub>), heteroarilo, ariloxi, heteroariloxi, aralquilo, heteroaralquilo, aralquiloxi y heteroaralquiloxi;

40

R<sup>3</sup> representa un átomo de hidrógeno, alquilo C<sub>1-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-8</sub>, aralquilo, heteroaralquilo, arilo o el heteroarilo pueden estar sustituidos con un sustituyente elegido de entre el grupo que consiste en halógeno, alquilo C<sub>1-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, alcoxi C<sub>1-6</sub> y haloalcoxi C<sub>1-6</sub>; y M<sub>1</sub>, junto con M<sub>2</sub>, M<sub>3</sub> o M<sub>4</sub>, forma -CH<sub>2</sub>- o -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>- o M<sub>4</sub>, junto con M<sub>2</sub>, forma -CH<sub>2</sub>- o -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>- y el resto de los miembros de M<sub>1</sub>, M<sub>2</sub>, M<sub>3</sub> y M<sub>4</sub> representan cada uno independientemente un átomo de hidrógeno o alquilo C<sub>1-6</sub> que puede estar sustituido con halógeno;

45

o un compuesto elegido de entre:

2-metoxi-N-[[3-fenil-1-(piridin-2-ilsulfonil)piperidin-3-il]metil] benzamida;  
4-isopropoxi-N-[[3-fenil-1-(piridin-2-ilsulfonil)piperidin-3-il]metil] benzamida; y  
5-isopropoxi-N-[[3-fenil-1-(piridin-2-ilsulfonil)piperidin-3-il]metil] piridin-2-carboxamida;

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

- 5 2. El compuesto o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con la reivindicación 1, en los que R<sup>1</sup> es alquilo C<sub>1-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-8</sub>, arilo o heteroarilo y en los que el alquilo C<sub>1-6</sub>, el cicloalquilo C<sub>3-8</sub>, el arilo y el heteroarilo están cada uno opcionalmente sustituidos con un sustituyente elegido de entre el grupo que consiste en halógeno, alquilo C<sub>1-6</sub> y alcoxi C<sub>1-6</sub>.
- 10 3. El compuesto o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con la reivindicación 1, en los que R<sup>1</sup> es uno de propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, ciclopropilo, fenilo, 2-clorofenilo, 3-clorofenilo, 4-clorofenilo, 2-fluorofenilo, 3-fluorofenilo, 4-fluorofenilo, 2-trifluorometilfenilo, 3-trifluorometilfenilo, 4-trifluorometilfenilo, 2-metoxifenilo, 3-metoxifenilo, 4-metoxifenilo, piridin-2-ilo, piridin-3-ilo, piridin-4-ilo, pirimidin-2-ilo, piracin-2-ilo, piridacin-3-ilo, 2-tienilo, 3-tienilo, 1-metil-1H-imidazol-4-ilo, 5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-ilo, 1,3-tiazol-2-ilo, 1,3-oxazol-2-ilo y 1,3,4-tiadiazol-2-ilo.
- 15 4. El compuesto o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en los que R<sup>2</sup> es fenilo o heteroarilo y en los que el fenilo y el heteroarilo están cada uno opcionalmente sustituidos con un sustituyente elegido de entre el grupo que consiste en halógeno, alquilo C<sub>1-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, alcoxi C<sub>1-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-6</sub>, arilo, aralquilo y aralquiloxi.
- 20 5. El compuesto o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en los que R<sup>2</sup> es uno de fenilo, 2-fluorofenilo, 3-fluorofenilo, 4-fluorofenilo, 2-clorofenilo, 3-clorofenilo, 4-clorofenilo, 2-metoxifenilo, 3-metoxifenilo, 4-metoxifenilo, 2-metilfenilo, 3-metilfenilo, 4-metilfenilo, 2-isopropilfenilo, 3-isopropilfenilo, 4-isopropilfenilo, 2-isopropoxifenilo, 3-isopropoxifenilo, 4-isopropoxifenilo, 2-bencilfenilo, 3-bencilfenilo, 4-bencilfenilo, 2-benciloxifenilo, 3-benciloxifenilo, 4-benciloxifenilo, 5-isopropoxifenilpiridin-2-ilo, 6-isopropoxifenilpiridin-3-ilo, 5-isopropoxipirimidin-2-ilo, 3-metoxipiridin-2-ilo, 3-ciclopropil-1H-pirazol-5-ilo y 5-isopropoxi-1H-pirazol-3-ilo.
- 25 6. El compuesto o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en los que Z es de la Fórmula (II-1) y en los que n<sub>1</sub> es 0 o en los que Z es de la Fórmula (II-2) y en los que n<sub>2</sub> es 1.
- 30 7. El compuesto o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en los que R<sup>3</sup> es un átomo de hidrógeno.
- 35 8. El compuesto o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en los que M<sub>1</sub>, junto con M<sub>3</sub>, forma -CH<sub>2</sub>- o -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>- y M<sub>2</sub> y M<sub>4</sub> representan independientemente un átomo de hidrógeno o alquilo C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido con halógeno.
- 40 9. El compuesto o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con la reivindicación 8, en los que M<sub>1</sub>, junto con M<sub>3</sub>, forma -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>- y M<sub>2</sub> y M<sub>4</sub> representan cada uno un átomo de hidrógeno.
- 45 10. El compuesto o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en los que M<sub>1</sub>, junto con M<sub>2</sub>, forma -CH<sub>2</sub>- o -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>- y M<sub>3</sub> y M<sub>4</sub> representan independientemente un átomo de hidrógeno o alquilo C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido con halógeno.
- 50 11. El compuesto o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con la reivindicación 10, en los que M<sub>1</sub>, junto con M<sub>2</sub>, forma -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub> y M<sub>3</sub> y M<sub>4</sub> representan cada uno un átomo de hidrógeno.
12. El compuesto o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con la reivindicación 1, en los que el compuesto de Fórmula (I) se elige del grupo que consiste en:
- (1R<sup>\*\*</sup>,4S<sup>\*\*</sup>,6R<sup>\*\*</sup>)-N-(4-isopropoxifenil)-2-[(1-metil-1H-imidazol-4-il)sulfonil]-2-azabicyclo[2.2.2]octan-6-carboxamida;
- 55 (1S<sup>\*\*</sup>,4R<sup>\*\*</sup>,6S<sup>\*\*</sup>)-N-(4-isopropoxifenil)-2-[(1-metil-1H-imidazol-4-il)sulfonil]-2-azabicyclo[2.2.2]octan-6-carboxamida;
- (1R<sup>\*</sup>,4S<sup>\*</sup>,6R<sup>\*</sup>)-2-(butilsulfonil)-N-(3-ciclopropil-1H-pirazol-5-il)-2-azabicyclo[2.2.2]octan-6-carboxamida;
- (1R<sup>\*</sup>,4S<sup>\*</sup>,6R<sup>\*</sup>)-N-(5-isopropoxipiridin-2-il)-2-(piridin-2-ilsulfonil)-2-azabicyclo[2.2.2]octan-6-carboxamida;
- (1R<sup>\*\*</sup>,4S<sup>\*\*</sup>,6R<sup>\*\*</sup>)-N-(5-isopropoxipiridin-2-il)-2-[(1-metil-1H-imidazol-4-il)sulfonil]-2-azabicyclo[2.2.2]octan-6-carboxamida;
- 60 (1S<sup>\*\*</sup>,4R<sup>\*\*</sup>,6S<sup>\*\*</sup>)-N-(5-isopropoxipiridin-2-il)-2-[(1-metil-1H-imidazol-4-il)sulfonil]-2-azabicyclo[2.2.2]octan-6-carboxamida;
- 2-metoxi-N-[[3-fenil-1-(piridin-2-ilsulfonil)piperidin-3-il]metil] benzamida;
- 4-isopropoxi-N-[[3-fenil-1-(piridin-2-ilsulfonil)piperidin-3-il]metil] benzamida;
- 5-isopropoxi-N-[[3-fenil-1-(piridin-2-ilsulfonil)piperidin-3-il]metil]piridin-2-carboxamida; y
- 65 (1R<sup>\*</sup>,4S<sup>\*</sup>,6R<sup>\*</sup>)-N-(5-isopropoxi-1H-pirazol-3-il)-2-[(1-metil-1H-imidazol-4-il)sulfonil]-2-azabicyclo[2.2.2]octan-6-carboxamida.

13. Una composición farmacéutica, que comprende el compuesto o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12.

5 14. Un medicamento preventivo o un remedio para la diabetes sacarina, la obesidad o el hígado graso no alcohólico, que comprende el compuesto o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12 como un principio activo.