

Industria y Comercio
S U P E R I N T E N D E N C I A

DELEGATURA DE PROPIEDAD INDUSTRIAL

División de Nuevas Creaciones

**SOLICITUD
PATENTE DE INVENCION**

21. **EXPEDIENTE No.** 10-63301

54. **TÍTULO** _____

51. **CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL** _____

71. **SOLICITANTE** _____

DOMICILIO _____

74. **APODERADO** _____

22. **BOGOTÁ, D.C.,** _____



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

PCT

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
INVENTARIO

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

10-63301

21. EXPEDIENTE No.

54. TÍTULO: **"PEPTIDIL NITRILOS Y USO DE LOS MISMOS
COMO INHIBIDORES DE DIPEPTIDIL PEPTIDASA I"**

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL **C07D 205/04**

71. SOLICITANTE : **ASTRAZENECA AB**

DOMICILIO: **SÖDERTÄLJE, SUECIA**

74. REPRESENTANTE LEGAL **ALICIA LLOREDA RICAURTE**
T.P. 53.215

22. BOGOTÁ, D.C. **12-07-2010**

(FORMA P 10).

12-07-2010
No 2a

PETITORIO



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 10-063301- -00000-0000

Fecha: 2010-05-26 16:29:10 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 207

FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD DE PATENTE PCT ENTRADA EN FASE NACIONAL

①

SOLICITUD DE:

☒ Patente de Invención

☐ Patente de Modelo de Utilidad

☒ Capítulo I.

☐ Capítulo II.

②

SOLICITANTE (71)

Nombre: **ASTRAZENECA AB**

Dirección: SE-151 85 Södertälje, Suecia.

Nacionalidad o Domicilio: Södertälje, Suecia.

Lugar de Constitución: Suecia.

Teléfono: 3264270 Fax: 6069701

E-mail: jllcco@lloredacamacho.com

IDENTIFICACION

C.C. ☐ NIT ☐
C.E. ☐ Otro ☐

Cual _____

Número _____

③

REPRESENTANTE O APODERADO

Nombre: **ALICIA LLOREDA RICAURTE**

Dirección: Calle 72 No. 5-83 Piso 5º, Bogotá, Colombia

Teléfono: 3264270 Fax: 6069701

E-mail: jllcco@lloredacamacho.com

C.C. ☒ NIT ☐
C.E. ☐ Otro ☐

Cual _____

Número 39.690.713 TP 53.215

④

INVENTOR(ES) (72)

Nombre: CAGE, Peter, Alan; FURBER, Mark; LUCKHURST, Christopher, Andrew; SANGANEE, Hitesh, Jayantilal; STEIN, Linda, Anne.

Dirección: AstraZeneca Intellectual Property, S-151 85 Södertälje y Astrazeneca R & D Charnwood, Bakewell Road, Loughborough, Leicestershire LE11 5RH.

Nacionalidad o Domicilio: Suecia y Reino Unido.

⑤

PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/GB2008/051173

Fecha: 10/12/08

Publicación Internacional No. WO 2009/074829 A1

Fecha: 18/06/09

⑥

TÍTULO (54)

"PEPTIDIL NITRILOS Y USO DE LOS MISMOS COMO INHIBIDORES DE DIPEPTIDIL PEPTIDASA I"

⑦

Clasificación Internacional (51) C07D 205/04

⑧

Prioridad

SI ☒ NO ☐

(33) País de Origen

US

(32) Fecha

12-12-07

(31) Número de Solicitud

61/012,972

⑨

Comprobante de Pago No. 10-32,422

Fecha: 26-04-2010

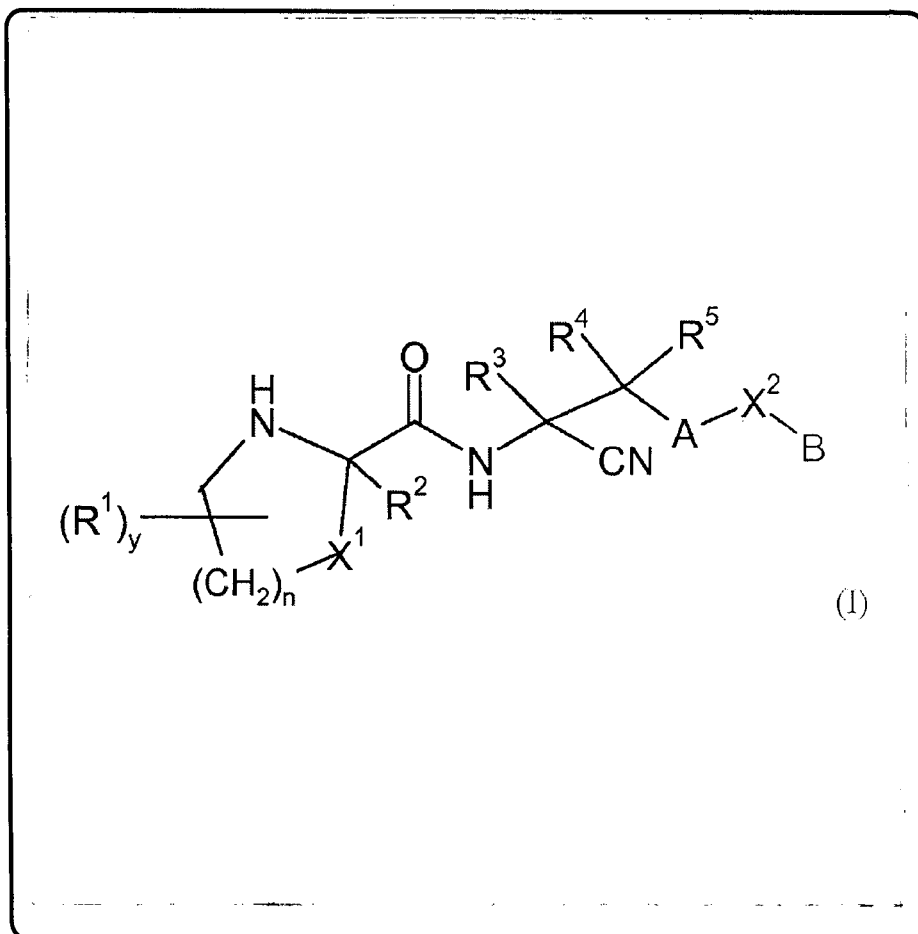
10

ANEXOS

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.
- ☒ Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
- ☒ Documento de Representación Legal.
- ☐ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.
- ☐ Declaraciones
- ☐ Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones)
- ☒ Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones)
- ☐ Copia del Reporte Preliminar Internacional sobre patentabilidad.
- ☐ Traducción del Reporte Preliminar Internacional sobre patentabilidad.
- ☐ De ser el caso, copia del contrato de acceso.
- ☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.
- ☒ Arte Final 12X12.
- ☐ De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionados parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- ☐ De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional.
- ☒ Otros: Reporte de Búsqueda Internacional y Publicación.

11

FIGURA CARACTERISTICA:



12

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: ALICIA LLOREDA

FIRMA:

[Handwritten signature]

C.C. 39.690.713 Usaquén T.P. 53.215

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 10 - 32,422
FECHA : ABRIL 26 DE 2010

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 10-063301- -00000-0000

Fecha: 2010-05-26 16:29:10 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 207

***** C O

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
LLOREDA Y CIA S. A	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	52797286	26/04/2010	28,698,000.00

***** C O N C E P T O *****

CANT. RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1 50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	554,000.00
	TOTAL :	\$ 554,000.00

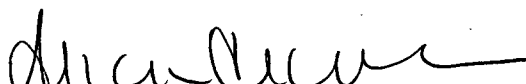
SON: QUINIENTOS CINCUENTA Y CUATRO MIL PESOS

RESPONSABLE :

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

ANEXO

El documento que acredita la calidad de REPRESENTANTES LEGALES en Bogotá de los doctores **ALICIA LLOREDA** y/o **GUSTAVO TAMAYO** y/o **IGNACIO SANTAMARIA** y/o **ENRIQUE ALVAREZ** para TODOS LOS ASUNTOS RELACIONADOS CON LA PROPIEDAD INDUSTRIAL de la sociedad peticionaria, que faculta a cada uno de dichos abogados para actuar individualmente, se está presentando con esta solicitud. En consecuencia, ruego a usted reconocer la personería de cada uno de dichos Representantes Legales para actuar dentro del presente expediente, a fin de que cualquiera de ellos pueda intervenir en cualquier tiempo respecto de la solicitud en él contenida.


ALICIA LLOREDA RICAURTE

T.P. No. 53.215

TRADUCCION OFICIAL No. 2004-08-09-397 de un documento escrito en Inglés,
la cual para efectos del presente lleva el sello personal de **Martha Lucía
Arciniegas M.**, Traductora e Intérprete Oficial en virtud de la Res 1523 /88 del
Ministerio de Justicia.

Legalización de un Poder de Representación Legal conferido a: ALICIA
LLOREDA, y/o GUSTAVO TAMAYO, y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE
ALVAREZ otorgado por **AstraZeneca AB**

Firmado por:

SIMON RICHARD REEVES

Certificación Notarial

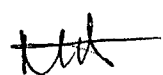
Certificación de la firma precedente, debidamente legalizada por Notario Público,
John Haig Ekserdjian

[Sello Lacrado de Notario Público]

JOHN HAIG EKSERDJIAN

Notario Público de Wilmslow, Cheshire, Inglaterra




MARTHA LUCÍA ARCINIEGAS M.
TRADUCTORA E INTERPRETE OFICIAL
RESOLUCION 1523/88 MINJUSTICIA

APOSTILLA

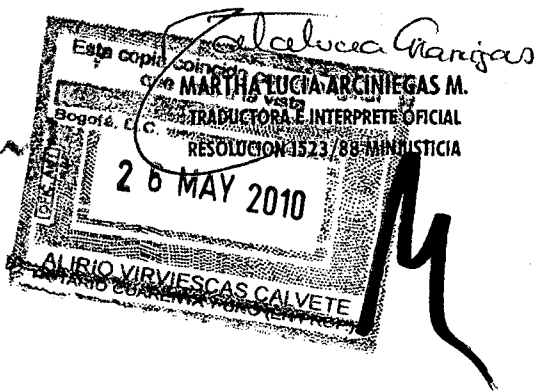
(Convención de La Haya del 5 de Octubre de 1961)

- 1. País: Reino Unido de Gran Bretaña e Irlanda del Norte
- Este documento público
- 2. ha sido firmado por **John Haig Erkserdjian**
- 3. actuando como **Notario Público**
- 4. y lleva el sello/estampilla **del Mencionado Notario Público**

Certificado

- 5. en Londres
- 6. el 2 de agosto del 2004
- 7. Por el Secretario Principal de Su Majestad para Asuntos Exteriores y del Commonwealth
- 8. No. **G479981**
- 9. Timbre/Sello
- 10. Firma
- Aparece el Sello de la Oficina
- E.M. Fitzgerald
- de Asuntos Exteriores y del Commonwealth

Según mi leal saber y entender, ésta en una traducción fiel y completa de su original en inglés, de la cual se deja copia para futuras referencias.



COPIA AUTOGRAFADA

12-06

REGISTRACIONES

750168

Martha Arriaga

COPIA FIRMADA EN EL
DOCUMENTO DE EMPLEO
LAS FUNCIONES INDICADAS

Esta copia coincide con el original
que tiene a la vista
26 MAY 2010
LAURIO M. VIESCAS CALVETE
SECRETARIO DE TURISMO

Los abajo firmados, AstraZeneca AB, una sociedad organizada y existente de conformidad con las leyes de Suecia,

con domicilio en

SE-15185 Sodertalje, Suecia,

nombramos por el presente a ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ, domiciliados en Bogotá, Colombia, con oficinas en dicha ciudad, Calle 72 No. 5-83, piso 6o., nuestros representantes legales y verdaderos en Bogotá, con facultades para recibir notificaciones y nombrar apoderados judiciales o extrajudiciales, con el fin de dar cumplimiento al parágrafo 1o. del artículo 543 del decreto 410 de 1971.

Los doctores ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ, o los apoderados que cualquiera de ellos designe, quedan especialmente facultados para presentarnos ante las autoridades colombianas, administrativas, judiciales o de policía, en todos los trámites relativos a la propiedad industrial, a cuyo efecto les facultamos para dar ante dichas autoridades todos los pasos necesarios al objeto indicado; elevar solicitudes, declaraciones, reclamos, recursos y presentar desistimientos; formular descripciones, enmiendas, limitar el alcance de las solicitudes y los registros, presentar oposiciones y apelaciones; instaurar cancelaciones, renunciar total o parcialmente a los registros, abonar todos los impuestos y cuotas y efectuar todo otro pago determinado por la ley; recibir todos los documentos y valores, dando el descargo respectivo; llenar cualesquiera otros requisitos y tomar, en fin, todas las medidas que creyeren conducentes al resguardo de nuestros intereses; y adicionalmente quedan facultados para tomar intervención como demandantes o demandados ante los jueces que sean competentes, pudiendo transar, someter a arbitros, desistir, percibir, conciliar y apelar, con todas las demás facultades que resulten necesarias, y por el presente declaramos desde ahora válido y bueno cuanto dichos representantes y/o los apoderados que cualquiera de ellos nombre hicieren en nuestro beneficio.

Asimismo, facultamos a los doctores ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ, para solicitar en la Oficina de Propiedad Industrial la protocolización de este documento y de cualquier poder que cualquiera de ellos otorgue a nombre nuestro.

Dado y firmado el 22 de Julio de 2004 en Macclesfield, Inglaterra

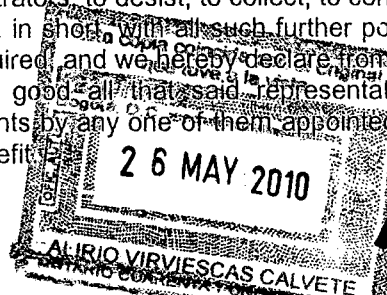
The undersigned, AstraZeneca AB, a corporation organized and existing under the laws of Sweden,

domiciled at

SE-15185 Sodertalje
Sweden

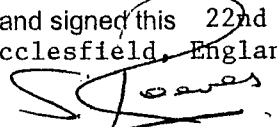
hereby appoint, ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ, of Bogota, Colombia, with offices in said town, Calle 72 No. 5-83, Sixth Floor, our true and legal representatives in Bogotá, with power to receive notifications and to appoint judicial or extrajudicial agents, so as to comply with paragraph 1o. of article 543 of decree 410 of 1971.

Doctors ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ, or the agents by any one of them appointed, are especially empowered to represent us before the administrative, judicial or police authorities of Colombia, in all proceedings pertaining to industrial property, for which purpose we authorize them to take before the said authorities all the necessary steps for the said end; to file petitions, declarations, claims, recourses and withdrawals, to draw up specifications; to file amendments, to limit the scope of applications and registrations, file oppositions; file cancellations total or partially waive registrations, to pay all installments and effect all other payments prescribed by law; to receive proper receipts, to comply with all other requirements and, in short, to take all those measures which they may deem fit for the protection of our interests; and additionally we authorize said agents to act on our behalf, as complainants as well as defendants, before the competent judges, with full powers to make arrangements, to submit to arbitrators, to desist, to collect, to conciliate, to appeal and, in short, with all such further powers as may be required, and we hereby declare from now on as valid and good all that said representatives and/or the agents by any one of them appointed may do for our benefit.



We also authorize doctors ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ, to apply for protocolization of this document and of any power of attorney by any one of them conferred in our name, before the Office of Industrial Property.

Given and signed this 22nd day of July 2004 at Macclesfield, England


SIMON RICHARD REEVES
Duly Authorised Signatory

CERTIFICADO NOTARIAL (SOCIEDAD)

{ss

Hoy 26 de Julio de 2004, compareció
Simon Richard Reeves, a quien conozco y
de quien me consta que firmó el anterior documento,
y quien debidamente juramentado declaró y dijo que
él es firmante autorizado

de, **AstraZeneca AB,**

la compañía nombrada en el documento que
antecede, una sociedad debidamente organizada y
existente conforme a las leyes de Suecia

, domiciliada en la
ciudad de Vastra Malarehamnen 9, SE-151
85 Sodertalje, Suecia,
legalmente constituida para un período de duración
que aún no ha terminado, que ejerce su objeto social
conforme a las leyes de Suecia

que el declarante está autorizado por dicha
Compañía para conferir este poder; que el sello
estampado por él al pie de tal poder, en nombre y en
representación de la expresada Compañía, es el
sello oficial de ella; y que el objeto para el cual se
confiere este instrumento está comprendido dentro
del de la sociedad.

El suscrito Notario ha visto los Estatutos de
incorporación firmados en Stockholm

, con fecha Oct. 31/1913

y certifica que de conformidad con la legislación de
dicho Estado la anterior declaración juramentada es
prueba suficiente de que los hechos sobre que ella
versa son ciertos o verdaderos, de lo cual da fe.

Notary Public (Notario Público).

NOTARIAL CERTIFICATE (CORPORATION)

{ss

On this 26th day of July, 2004,
personally Simon Richard Reeves
came

to me known, and known to me to be the person who
signed the foregoing instrument, who being by me
duly sworn did depose and say that he is the a

duly authorised signatory of, **AstraZeneca AB,**
the company named within, a Corporation organized
and existing under the laws of Sweden

, domiciled at
Vastra-Malarehamnen 9, SE-151 85 Sodertalje,
Sweden

legally constituted for a period of tenure not yet
expired, which exercises its corporate purposes
according to the laws of Sweden

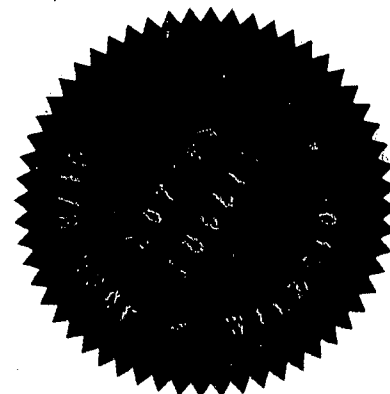
that the deponent is authorized by said Company to
confer this power of attorney; that the seal affixed
hereunto by the deponent in the name and on behalf
of said Corporation is the corporate seal thereof; and
that the purpose for which this instrument is granted
is included within the corporate purposes of the
Company.

The undersigned Notary Public has seen the articles
of Incorporation of said Corporation executed at
STOCKHOLM

under date of 31 October 1913

and hereby certifies that under the laws of said State
the foregoing acknowledgment is sufficient proof that
the facts therein contained are true, which he attests.

J. H. Hsueh
Notary Public
Wilkesbarre
Cheshire
England



APOSTILLE
(Hague Convention of 5 October 1961 / Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

UNITED KINGDOM OF GREAT BRITAIN AND NORTHERN IRELAND

1. Country: United Kingdom of Great Britain and Northern Ireland
Pays: Royaume-Uni de Grande-Bretagne et d'Irlande du Nord

This public document / Le présent acte public

2. Has been signed by **John Haig Ekserdjian**
a été signé par
3. Acting in the capacity of **Notary Public**
agissant en qualité de
4. Bears the seal/stamp of **The Said Notary Public**
est revêtu du sceau/timbre de

5. at London/à Londres
6. the/le **02 August 2004**
7. by Her Majesty's Principal Secretary of State for Foreign and Commonwealth Affairs /
par le Secrétaire d'Etat Principal de Sa Majesté aux Affaires Etrangères et du Commonwealth.

8. Number/sous No **G479981**

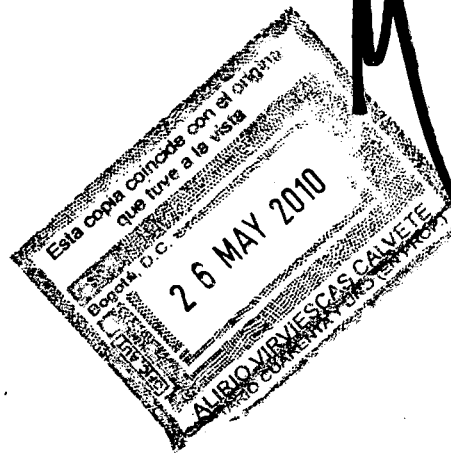
9. Stamp:
timbre:

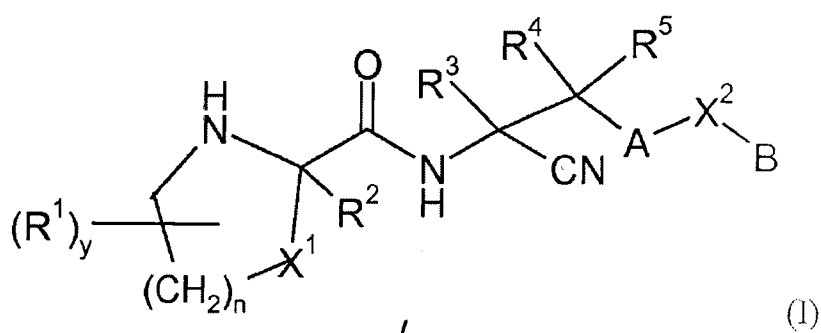
10. Signature: **E. M. Fitzgerald**



For the Secretary of State / Pour le Secrétaire d'Etat

If this document is to be used in a country which is not party to the Hague Convention of 5 October 1961, it should be presented to the consular section of the mission representing that country. An apostille or legalisation certificate only confirms that the signature, seal or stamp on the document is genuine. It does not mean that the contents of the document are correct or that the Foreign & Commonwealth Office approves of the contents.





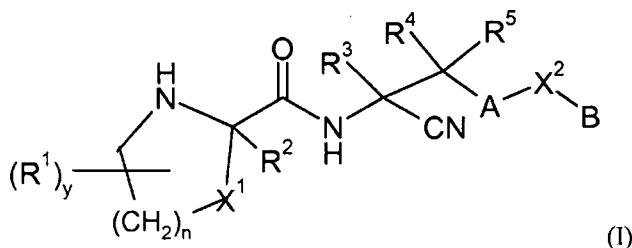
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES
EXTRACTO PARA PUBLICACIÓN
SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCION PCT

(21) N° de solicitud: (22) Fecha de solicitud: 26-05-10 (30) Prioridad (31) No. Prioridad (32) Fecha (33) País 61/012,972 12-12-07 US	(51) Int Cl: C07D 205/04 (71) Solicitante(s): ASTRAZENECA AB (72) Inventor(es): CAGE, Peter, Alan; FURBER, Mark; LUCKHURST, Christopher, Andrew; SANGANEE, Hitesh, Jayantilal; STEIN, Linda, Anne. (74) Apoderado: ALICIA LLORED A RICAURTE
(85) Fecha límite inicio fase nacional: 12-07-10 (86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT Fecha de presentación de la solicitud: 10-12-08 No. de solicitud: PCT/GB2008/051173	(87) Publicación internacional Fecha: 18-06-09 N° publicación: WO 2009/074829 A1
(54) Título: PEPTIDIL NITRILOS Y USO DE LOS MISMOS COMO INHIBIDORES DE DIPEPTIDIL PEPTIDASA I	

Resumen - Reivindicación(es):

Reivindicación número 1.-

Un compuesto de formula (I)



en donde

n representa independientemente 0, 1, 2, 3 o 4;
 X^1 representa un grupo metileno;
y representa 0, 1 o 2;
cada R^1 representa independientemente halógeno, hidroxilo, carboxilo, ciano, alquilo C_1-C_6 , alcoxi C_1-C_6 , trifluorometilo, NR^6R^7 , $C(O)NR^6R^7$, $NR^{6a}C(O)R^{7a}$, $SO_2NR^6R^7$, $NR^{6a}SO_2R^{7a}$ o $S(O)_mR^8$ y R^1 está opcionalmente sustituido con hidroxilo, halógeno o alcoxi C_1-C_6 ;

R² representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido por al menos un sustituyente seleccionado de halógeno, hidroxilo, carboxilo, ciano, trifluorometilo, alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, NR⁹R¹⁰, C(O)NR¹¹R¹², NR¹³C(O)R¹⁴, SO₂NR¹⁵R¹⁶, NR¹⁷SO₂R¹⁸ y S(O)_pR¹⁹,

R³ representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido por al menos un sustituyente seleccionado de halógeno, hidroxilo, carboxilo, ciano, trifluorometilo, alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, NR²⁰R²¹, C(O)NR²²R²³, NR²⁴C(O)R²⁵, SO₂NR²⁶R²⁷, NR²⁸SO₂R²⁹ y S(O)_dR³⁰,

R⁴ representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido por al menos un sustituyente seleccionado de halógeno, hidroxilo, carboxilo, ciano, trifluorometilo, alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, NR³¹R³², C(O)NR³³R³⁴, NR³⁵C(O)R³⁶, SO₂NR³⁷R³⁸, NR³⁹SO₂R⁴⁰ y S(O)_rR⁴¹,

R⁵ representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido por al menos un sustituyente seleccionado de halógeno, hidroxilo, carboxilo, ciano, trifluorometilo, alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, NR⁴²R⁴³, C(O)NR⁴⁴R⁴⁵, NR⁴⁶C(O)R⁴⁷, SO₂NR⁴⁸R⁴⁹, NR⁵⁰SO₂R⁵¹ y S(O)_tR⁵²,
0

R³ y R⁴ junto con los átomos de carbono a los cuales están unidos representan un anillo ciclopropilo, o

R⁴ y R⁵ junto con el átomo de carbono al cual están unidos forman un anillo carbocíclico o heterocíclico de 3 a 6 miembros, saturado o insaturado, cuyo anillo puede estar opcionalmente sustituido con al menos un sustituyente seleccionado de halógeno, hidroxilo, carboxilo y alquilo C₁-C₆;

A y B representan cada uno independientemente un sistema de anillo aromático de 5 a 10 miembros que comprende opcionalmente al menos un heteroátomo de anillo seleccionado de nitrógeno, oxígeno y azufre, estando el sistema de anillo opcionalmente sustituido por al menos un sustituyente seleccionado de halógeno, carboxilo, hidroxilo, oxo, nitro, ciano, mercapto, cicloalquilo C₃-C₆, alqueno C₂-C₆, trifluorometilo, alcoxi C₁-C₆, alquilcarbonilo C₁-C₆, alquilcarboniloxi C₁-C₆, alcoxicarbonilo C₁-C₆, -NR⁵³R⁵⁴, -C(O)NR⁵⁵R⁵⁶, NR⁵⁷C(O)R⁵⁸, SO₂NR⁵⁹R⁶⁰, NR⁶¹SO₂R⁶², S(O)VR⁶³, heterocicliloxi de 4 a 7 miembros saturado, benciloxi, alquil C₁-C₆piperazinilo y un grupo alquilo C₁-C₆ (a su vez opcionalmente sustituido por hidroxilo, alcoxi C₁-C₆, NR⁶⁴R⁶⁵, fenilo o morfolinilo);

m, p, q, r, t y v representan cada uno independientemente 0, 1 o 2;

X² representa un enlace, un átomo de oxígeno o azufre, SO, SO₂, NR⁶⁶, C(O)NR⁶⁶, NR⁶⁶C(O), SO₂NR⁶⁶, NR⁶⁶SO₂, alquilo C₁-C₃, etenilo o etinilo;

R⁶ y R⁷ representan cada uno independientemente hidrógeno, alquilo C₁-C₆ o cicloalquilo C₃-C₆, o R⁶ y R⁷ junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos forman un anillo heterocíclico saturado de 4 a 7 miembros;

R⁹ y R¹⁰ representan cada uno independientemente hidrógeno, alquilo C₁-C₆ o cicloalquilo C₃-C₆, o R⁹ y R¹⁰ junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos forman un anillo heterocíclico saturado de 4 a 7 miembros;

R¹¹ y R¹² representan cada uno independientemente hidrógeno, alquilo C₁-C₆ o cicloalquilo C₃-C₆, o R¹¹ y R¹² junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos forman un anillo heterocíclico saturado de 4 a 7 miembros;

R¹⁵ y R¹⁶ representan cada uno independientemente hidrógeno, alquilo C₁-C₆ o cicloalquilo C₃-C₆, o R¹⁵ y R¹⁶ junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos forman un anillo heterocíclico saturado de 4 a 7 miembros;

R²⁰ y R²¹ representan cada uno independientemente hidrógeno, alquilo C₁-C₆ o cicloalquilo C₃-C₆, o R²⁰ y R²¹ junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos forman un anillo heterocíclico saturado de 4 a 7 miembros;

R²² y R²³ representan cada uno independientemente hidrógeno, alquilo C₁-C₆ o cicloalquilo C₃-C₆, o R²² y R²³ junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos forman un anillo heterocíclico saturado de 4 a 7 miembros;

R²⁶ y R²⁷ representan cada uno independientemente hidrógeno, alquilo C₁-C₆ o cicloalquilo C₃-C₆, o junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos forman un anillo heterocíclico saturado de 4 a 7 miembros;

R³¹ y R³² representan cada uno independientemente hidrógeno, alquilo C₁-C₆ o cicloalquilo C₃-C₆, o R³¹ y R³² junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos forman un anillo heterocíclico saturado de 4 a 7 miembros;

R³³ y R³⁴ representan cada uno independientemente hidrógeno, alquilo C₁-C₆ o cicloalquilo C₃-C₆, o R³³ y R³⁴ junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos forman un anillo heterocíclico saturado de 4 a 7 miembros;

R³⁷ y R³⁸ representan cada uno independientemente hidrógeno, alquilo C₁-C₆ o cicloalquilo C₃-C₆, o R³⁷ y R³⁸ junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos forman un anillo heterocíclico saturado de 4 a 7 miembros;

R⁴² y R⁴³ representan cada uno independientemente hidrógeno, alquilo C₁-C₆ o cicloalquilo C₃-C₆, o R⁴² y R⁴³ junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos forman un anillo heterocíclico saturado de 4 a 7 miembros;

R⁴⁴ y R⁴⁵ representan cada uno independientemente hidrógeno, alquilo C₁-C₆ o cicloalquilo C₃-C₆, o R⁴⁴ y R⁴⁵ junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos forman un anillo heterocíclico saturado de 4 a 7 miembros;

R⁴⁸ y R⁴⁹ representan cada uno independientemente hidrógeno, alquilo C₁-C₆ o cicloalquilo C₃-C₆, o R⁴⁸ y R⁴⁹ junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos forman un anillo heterocíclico saturado de 4 a 7 miembros;

R⁵³ y R⁵⁴ representan cada uno independientemente hidrógeno, alquilo C₁-C₆ o cicloalquilo C₃-C₆, o R⁵³ y R⁵⁴ junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos forman un anillo heterocíclico saturado de 4 a 7 miembros;

R⁵⁵ y R⁵⁶ representan cada uno independientemente hidrógeno, alquilo C₁-C₆ o cicloalquilo C₃-C₆, o R⁵⁵ y R⁵⁶ junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos forman un anillo heterocíclico saturado de 4 a 7 miembros;

R⁵⁹ y R⁶⁰ representan cada uno independientemente hidrógeno, alquilo C₁-C₆ o cicloalquilo C₃-C₆, o R⁵⁹ y R⁶⁰ junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos forman un anillo heterocíclico saturado de 4 a 7 miembros;

R⁶⁴ y R⁶⁵ representan cada uno independientemente hidrógeno, alquilo C₁-C₆ o cicloalquilo C₃-C₆, o R⁶⁴ y R⁶⁵ junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos forman un anillo heterocíclico saturado de 4 a 7 miembros;

Cada grupo R^{6a}, R^{7a}, R⁸, R¹³, R¹⁴, R¹⁷, R¹⁸, R¹⁹, R²⁴, R²⁵, R²⁸, R²⁹, R³⁰, R³⁵, R³⁶, R³⁹, R⁴⁰, R⁴¹, R⁴⁶, R⁴⁷, R⁵⁰, R⁵¹, R⁵², R⁵⁷, R⁵⁸, R⁶¹, R⁶² y R⁶³ representa independientemente un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C₁-C₆ o cicloalquilo C₃-C₆; y

R⁶⁶ representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C₁-C₆; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

PATENTE DE INVENCION ____ PCT X MODELO DE UTILIDAD ____ DISEÑO INDUSTRIAL ____

(21) N° de solicitud:

(22) Fecha de solicitud: 26-05-10

(51) Clasificación Internacional: C07D 205/04

(71) Solicitante(s): **ASTRAZENECA AB**

(72) Inventor(es): CAGE, Peter, Alan; FURBER, Mark; LUCKHURST, Christopher, Andrew; SANGANEE, Hitesh, Jayantilal; STEIN, Linda, Anne.

(74) Apoderado: **ALICIA LLOREDA RICAURTE**

(30) Prioridad

(31)

No. Prioridad

(32)

Fecha

(33)

País

61/012,972

12-12-07

US

(85) Fecha limite inicio fase nacional: 12-07-10

(86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT

Fecha de presentación de la solicitud: 10-12-08

No. de solicitud: **PCT/GB2008/051173**

(87) Publicación internacional

Fecha: **18-06-09**

N° publicación: **WO 2009/074829 A1**

(54) Título: **PEPTIDIL NITRILOS Y USO DE LOS MISMOS COMO INHIBIDORES DE DIPEPTIDIL PEPTIDASA I**



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

TARJETA ARCHIVO TEMÁTICO

PATENTE DE INVENCION ____ PCT X MODELO DE UTILIDAD ____ DISEÑO INDUSTRIAL ____

(21) N° de solicitud: (22) Fecha de solicitud: 26-05-10

(51) Clasificación Internacional: C07D 205/04

(71) Solicitante(s): **ASTRAZENECA AB**

(72) Inventor(es): CAGE, Peter, Alan; FURBER, Mark; LUCKHURST, Christopher, Andrew; SANGANEE, Hitesh, Jayantilal; STEIN, Linda, Anne.

(74) Apoderado: **ALICIA LLOREDA RICAURTE**

(30) Prioridad	(31) No. Prioridad	(32) Fecha	(33) País
	61/012,972	12-12-07	US

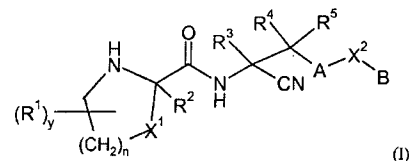
(85) Fecha límite inicio fase nacional: 12-07-10

(86) Datos relativos a la presentación de la solíc. PCT
Fecha de presentación de la solicitud: 10-12-08
No. de solicitud: **PCT/GB2008/051173**

(87) Publicación internacional:

Fecha: **18-06-09**

No. Publicación : **WO 2009/074829 A1**

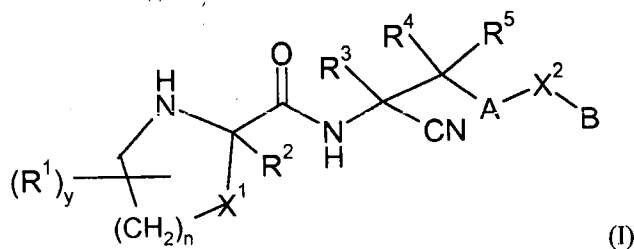


(54) Título: **PEPTIDIL NITRILOS Y USO DE LOS MISMOS COMO INHIBIDORES DE DIPEPTIDIL PEPTIDASA I**

(57) Resumen:

Reivindicación número 1.-

Un compuesto de formula (I)



(I)

en donde

n representa independientemente 0, 1, 2, 3 o 4;

X¹ representa un grupo metileno;

y representa 0, 1 o 2;

cada R¹ representa independientemente halógeno, hidroxilo, carboxilo, ciano, alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, trifluorometilo, NR⁶R⁷, C(O)NR⁶R⁷, NR^{6a}C(O)R^{7a}, SO₂NR⁶R⁷, NR^{6a}SO₂R^{7a} o S(O)_mR⁸ y R¹ está opcionalmente sustituido con hidroxilo, halógeno o alcoxi C₁-C₆;

R² representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido por al menos un sustituyente seleccionado de halógeno, hidroxilo, carboxilo, ciano, trifluorometilo, alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, NR⁹R¹⁰, C(O)NR⁹R¹⁰, NR¹³C(O)R¹⁴, SO₂NR¹⁵R¹⁶, NR¹⁷SO₂R¹⁸ y S(O)_pR¹⁹;

R³ representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido por al menos un sustituyente seleccionado de halógeno, hidroxilo, carboxilo, ciano, trifluorometilo, alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, NR²⁰R²¹, C(O)NR²²R²³, NR²⁴C(O)R²⁵, SO₂NR²⁶R²⁷, NR²⁸SO₂R²⁹ y S(O)_qR³⁰;

R⁴ representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido por al menos un sustituyente seleccionado de halógeno, hidroxilo, carboxilo, ciano, trifluorometilo, alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, NR³¹R³², C(O)NR³³R³⁴, NR³⁵C(O)R³⁶, SO₂NR³⁷R³⁸, NR³⁹SO₂R⁴⁰ y S(O)_rR⁴¹;

R⁵ representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido por al menos un sustituyente seleccionado de halógeno, hidroxilo, carboxilo, ciano, trifluorometilo, alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, NR⁴²R⁴³, C(O)NR⁴⁴R⁴⁵, NR⁴⁶C(O)R⁴⁷, SO₂NR⁴⁸R⁴⁹, NR⁵⁰SO₂R⁵¹ y S(O)_tR⁵², o

R³ y R⁴ junto con los átomos de carbono a los cuales están unidos representan un anillo ciclopropilo, o

R⁴ y R⁵ junto con el átomo de carbono al cual están unidos forman un anillo carbocíclico o heterocíclico de 3 a 6 miembros, saturado o insaturado, cuyo anillo puede estar opcionalmente sustituido con al menos un sustituyente seleccionado de halógeno, hidroxilo, carboxilo y alquilo C₁-C₆;

A y B representan cada uno independientemente un sistema de anillo aromático de 5 a 10 miembros que comprende opcionalmente al menos un heteroátomo de anillo seleccionado de nitrógeno, oxígeno y azufre, estando el sistema de anillo opcionalmente sustituido por al menos un sustituyente seleccionado de halógeno, carboxilo, hidroxilo, oxo, nitro, ciano, mercapto, cicloalquilo C₃-C₆, alqueno C₂-C₆, trifluorometilo, alcoxi C₁-C₆, alquilcarbonilo C₁-C₆, alquilcarbonilo C₁-C₆, alcoxycarbonilo C₁-C₆, -NR⁵³R⁵⁴, -C(O)NR⁵⁵R⁵⁶, NR⁵⁷C(O)R⁵⁸, SO₂NR⁵⁹R⁶⁰, NR⁶¹SO₂R⁶², S(O)_vR⁶³, heterociclilo de 4 a 7 miembros saturado, bencilóxi, alquil C₁-C₆piperazínilo y un grupo alquilo C₁-C₆ (a su vez opcionalmente sustituido por hidroxilo, alcoxi C₁-C₆, NR⁶⁴R⁶⁵, fenilo o morfolinilo);

m, p, q, r, t y v representan cada uno independientemente 0, 1 o 2;

X² representa un enlace, un átomo de oxígeno o azufre, SO, SO₂, NR⁶⁶, C(O)NR⁶⁶, NR⁶⁶C(O), SO₂NR⁶⁶, NR⁶⁶SO₂, alquilo C₁-C₃, etenilo o etinilo;

R⁶ y R⁷ representan cada uno independientemente hidrógeno, alquilo C₁-C₆ o cicloalquilo C₃-C₆, o R⁶ y R⁷ junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos forman un anillo heterocíclico saturado de 4 a 7 miembros;

R⁹ y R¹⁰ representan cada uno independientemente hidrógeno, alquilo C₁-C₆ o cicloalquilo C₃-C₆, o R⁹ y R¹⁰ junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos forman un anillo heterocíclico saturado de 4 a 7 miembros;

R¹¹ y R¹² representan cada uno independientemente hidrógeno, alquilo C₁-C₆ o cicloalquilo C₃-C₆, o R¹¹ y R¹² junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos forman un anillo heterocíclico saturado de 4 a 7 miembros;

R¹⁵ y R¹⁶ representan cada uno independientemente hidrógeno, alquilo C₁-C₆ o cicloalquilo C₃-C₆, o R¹⁵ y R¹⁶ junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos forman un anillo heterocíclico saturado de 4 a 7 miembros;

R²⁰ y R²¹ representan cada uno independientemente hidrógeno, alquilo C₁-C₆ o cicloalquilo C₃-C₆, o R²⁰ y R²¹ junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos forman un anillo heterocíclico saturado de 4 a 7 miembros;

R²² y R²³ representan cada uno independientemente hidrógeno, alquilo C₁-C₆ o cicloalquilo C₃-C₆, o R²² y R²³ junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos forman un anillo heterocíclico saturado de 4 a 7 miembros;

R²⁶ y R²⁷ representan cada uno independientemente hidrógeno, alquilo C₁-C₆ o cicloalquilo C₃-C₆, o junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos forman un anillo heterocíclico saturado de 4 a 7 miembros;

R³¹ y R³² representan cada uno independientemente hidrógeno, alquilo C₁-C₆ o cicloalquilo C₃-C₆, o R³¹ y R³² junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos forman un anillo heterocíclico saturado de 4 a 7 miembros;

R³³ y R³⁴ representan cada uno independientemente hidrógeno, alquilo C₁-C₆ o cicloalquilo C₃-C₆, o R³³ y R³⁴ junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos forman un anillo heterocíclico saturado de 4 a 7 miembros;

R³⁷ y R³⁸ representan cada uno independientemente hidrógeno, alquilo C₁-C₆ o cicloalquilo C₃-C₆, o R³⁷ y R³⁸ junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos forman un anillo heterocíclico saturado de 4 a 7 miembros;

R⁴² y R⁴³ representan cada uno independientemente hidrógeno, alquilo C₁-C₆ o cicloalquilo C₃-C₆, o R⁴² y R⁴³ junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos forman un anillo heterocíclico saturado de 4 a 7 miembros;

R⁴⁴ y R⁴⁵ representan cada uno independientemente hidrógeno, alquilo C₁-C₆ o cicloalquilo C₃-C₆, o R⁴⁴ y R⁴⁵ junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos forman un anillo heterocíclico saturado de 4 a 7 miembros;

R⁴⁸ y R⁴⁹ representan cada uno independientemente hidrógeno, alquilo C₁-C₆ o cicloalquilo C₃-C₆, o R⁴⁸ y R⁴⁹ junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos forman un anillo heterocíclico saturado de 4 a 7 miembros;

R⁵³ y R⁵⁴ representan cada uno independientemente hidrógeno, alquilo C₁-C₆ o cicloalquilo C₃-C₆, o R⁵³ y R⁵⁴ junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos forman un anillo heterocíclico saturado de 4 a 7 miembros;

R⁵⁵ y R⁵⁶ representan cada uno independientemente hidrógeno, alquilo C₁-C₆ o cicloalquilo C₃-C₆, o R⁵⁵ y R⁵⁶ junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos forman un anillo heterocíclico saturado de 4 a 7 miembros;

R⁵⁹ y R⁶⁰ representan cada uno independientemente hidrógeno, alquilo C₁-C₆ o cicloalquilo C₃-C₆, o R⁵⁹ y R⁶⁰ junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos forman un anillo heterocíclico saturado de 4 a 7 miembros;

R⁶⁴ y R⁶⁵ representan cada uno independientemente hidrógeno, alquilo C₁-C₆ o cicloalquilo C₃-C₆, o R⁶⁴ y R⁶⁵ junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos forman un anillo heterocíclico saturado de 4 a 7 miembros;

Cada grupo R^{6a}, R^{7a}, R⁸, R¹³, R¹⁴, R¹⁷, R¹⁸, R¹⁹, R²⁴, R²⁵, R²⁸, R²⁹, R³⁰, R³⁵, R³⁶, R³⁹, R⁴⁰, R⁴¹, R⁴⁶, R⁴⁷, R⁵⁰, R⁵¹, R⁵², R⁵⁷, R⁵⁸, R⁶¹, R⁶² y R⁶³ representa independientemente un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C₁-C₆ o cicloalquilo C₃-C₆; y

R⁶⁶ representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C₁-C₆; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

DIVISION DE SIGNOS DISTINTIVOS

RESOLUCION NO 002347

POR LA CUAL SE RESUELVE UN RECURSO DE REPOSICION

EXPEDIENTE NO. 93 383349

LA JEFE DE LA DIVISION DE SIGNOS DISTINTIVOS,
en ejercicio de sus facultades legales, y

CONSIDERANDO :

PRIMERO : Que mediante Resolución No. 11833 de marzo 29 de 1994, la División de Signos Distintivos negó el registro de la marca: TU TELLA solicitada por TEXFERIA LTDA. para distinguir los productos comprendidos en la clase 25 por considerar que el literal d) del art. 82 de la Decisión 344 del Acuerdo de Cartagena prohíbe dicho registro.

SEGUNDO : Que dentro del término legal el apoderado de la Sociedad solicitante, Dr. (a) EDUARDO MURGUITIO GALARZA, interpuso recurso de reposición y en subsidio apelación contra la Resolución citada en el considerando anterior, aduciendo en síntesis los siguientes

ARGUMENTOS DE IMPUGNACION

Sostiene que la expresión escogida como signo no es indicativa de cualidad de los productos de la clase 25 sino es una expresión, aunque descriptiva de la cualidad de un producto de vestido, es sobre todo evocativa y trae a colación varios extractos de citas doctrinarias evidenciando que es marca evocativa y concluye sosteniendo que el signo solicitado es distintivo.

ANALISIS DEL DESPACHO :
Estudados los argumentos del recurrente, el examen que habrá de emprender este Despacho determinará si la expresión: TU TELLA se enmarca o no dentro de la prementada causal de irreregistrabilidad, que dice : "Consistan exclusivamente en un signo o indicación que pueda servir en el comercio para designar o para describir la especie, la calidad, la cantidad, el destino, el valor, el lugar de origen, la época de producción u otros datos, características o informaciones de los productos o de los servicios para los cuales ha de usarse".

Ahora bien, se establece en la citada norma la prohibición, entre otras, del registro como marca de las expresiones descriptivas, es decir aquellas que, de acuerdo con la definición que del término "descripción" suministra el Diccionario de la Lengua Española de la Real Academia Española, definen imperfectamente una cosa dando una idea general de sus partes o propiedades, en razón a que tales expresiones carecen del carácter distintivo que, por definición, debe poseer toda marca de productos o servicios. Y carecen de distintividad toda vez que dichas expresiones pueden ser aplicadas válidamente a muchos productos del mismo género.

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

(PCT Article 18 and Rules 43 and 44)

Applicant's or agent's file reference 103010-1P WO	FOR FURTHER ACTION see Form PCT/ISA/220 as well as, where applicable, item 5 below.	
International application No. PCT/GB2008/051173	International filing date (day/month/year) 10/12/2008	(Earliest) Priority Date (day/month/year) 12/12/2007
Applicant ASTRAZENECA AB		

This international search report has been prepared by this International Searching Authority and is transmitted to the applicant according to Article 18. A copy is being transmitted to the International Bureau.

This international search report consists of a total of 6 sheets.

☒ It is also accompanied by a copy of each prior art document cited in this report.

1. Basis of the report

a. With regard to the **language**, the international search was carried out on the basis of:

- ☒ the international application in the language in which it was filed
☐ a translation of the international application into _____, which is the language of a translation furnished for the purposes of international search (Rules 12.3(a) and 23.1(b))

b. ☐ This international search report has been established taking into account the **rectification of an obvious mistake** authorized by or notified to this Authority under Rule 91 (Rule 43.6bis(a)).

c. ☐ With regard to any **nucleotide and/or amino acid sequence** disclosed in the international application, see Box No. I.

2. ☐ **Certain claims were found unsearchable** (See Box No. II)

3. ☐ **Unity of invention is lacking** (see Box No III)

4. With regard to the **title**,

- ☐ the text is approved as submitted by the applicant
☒ the text has been established by this Authority to read as follows:

PEPTIDYL NITRILES AND USE THEREOF AS DIPEPTIDYL PEPTIDASE I INHIBITORS

5. With regard to the **abstract**,

- ☐ the text is approved as submitted by the applicant
☒ the text has been established, according to Rule 38.2(b), by this Authority as it appears in Box No. IV. The applicant may, within one month from the date of mailing of this international search report, submit comments to this Authority

6. With regard to the **drawings**,

- a. the figure of the **drawings** to be published with the abstract is Figure No. _____
☐ as suggested by the applicant
☐ as selected by this Authority, because the applicant failed to suggest a figure
☐ as selected by this Authority, because this figure better characterizes the invention
b. ☐ none of the figures is to be published with the abstract

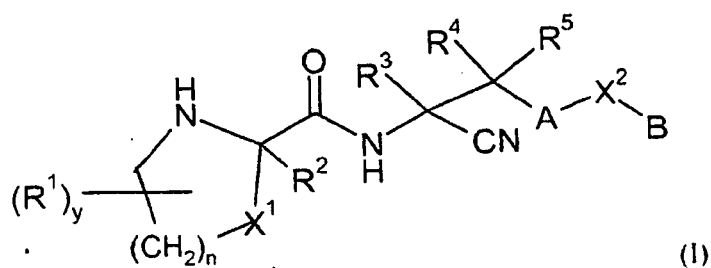
INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/GB2008/051173

Box No. IV Text of the abstract (Continuation of item 5 of the first sheet)

The present invention provides compounds of formula
(I)



in which n , y , X^1 , X^2 , A , B , R^1 , R^2 , R^3 , R^4 and R^5 are as defined in the specification, a process for their preparation, pharmaceutical compositions containing them and their use as dipeptidyl peptidase I (DPPI) inhibitors.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/GB2008/051173

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER INV. C07D205/04 C07D207/16 C07D211/60 C07D401/12 C07D407/12 C07D409/12 C07D413/12 C07D417/12 A61K31/45 A61K31/4015 A61P11/06 A61P11/08 A61P37/08 According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) C07D Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched Electronic data base consulted during the International search (name of data base and, where practical, search terms used) EPO-Internal, WPI Data, CHEM ABS Data, BEILSTEIN Data		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	BONDEBJERG J ET AL: "Dipeptidyl nitriles as human dipeptidyl peptidase I inhibitors" BIOORGANIC & MEDICINAL CHEMISTRY LETTERS, PERGAMON, ELSEVIER SCIENCE, GB, vol. 16, no. 13, 1 July 2006 (2006-07-01), pages 3614-3617, XP025107425 ISSN: 0960-894X [retrieved on 2006-07-01] table 1; compound 9	1-16
A	WO 03/002531 A (SMITHKLINE BEECHAM CORP [US]; HAFFNER CURT DALE [US]; MCDOUGALD DARRYL) 9 January 2003 (2003-01-09) abstract; claim 1 ----- -/--	1-16
☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.		
☒ See patent family annex.		
* Special categories of cited documents : "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier document but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 26 February 2009		Date of mailing of the international search report 09/03/2009
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer Bérillon, Laurent

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/GB2008/051173

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 00/34241 A (NOVARTIS AG [CH]; NOVARTIS ERFIND VERWALT GMBH [AT]; VILLHAUER EDWIN B) 15 June 2000 (2000-06-15) abstract; claim 1 -----	1-16
A	WO 03/002553 A (SMITHKLINE BEECHAM CORP [US]; HAFFNER CURT DALE [US]; MCDUGALD DARRYL) 9 January 2003 (2003-01-09) abstract; claim 1 -----	1-16

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/GB2008/051173

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 03002531	A	09-01-2003	AT 374181 T	15-10-2007
			AU 2002322344 B2	11-08-2005
			BR 0210644 A	20-07-2004
			CA 2450722 A1	09-01-2003
			CZ 20033521 A3	12-05-2004
			DE 60222667 T2	17-07-2008
			EP 1406873 A2	14-04-2004
			ES 2296979 T3	01-05-2008
			HU 0400321 A2	30-08-2004
			JP 3909056 B2	25-04-2007
			JP 2004535445 T	25-11-2004
			JP 2006306886 A	09-11-2006
			JP 2007063286 A	15-03-2007
			MX PA03011907 A	26-03-2004
			NZ 529973 A	27-01-2006
			PL 367527 A1	21-02-2005
WO 0034241	A	15-06-2000	AT 307112 T	15-11-2005
			AU 759773 B2	01-05-2003
			AU 1658000 A	26-06-2000
			BR 9915985 A	04-09-2001
			CA 2350609 A1	15-06-2000
			CN 1329593 A	02-01-2002
			CZ 20012028 A3	12-09-2001
			DE 69927844 T2	27-07-2006
			DE 122008000007 I1	17-04-2008
			DE 122008000017 I1	07-08-2008
			DK 1137635 T3	13-02-2006
			EP 1137635 A1	04-10-2001
			ES 2251847 T3	01-05-2006
			HK 1040394 A1	15-09-2006
			HU 0104495 A2	29-04-2002
			ID 28796 A	05-07-2001
			JP 3681110 B2	10-08-2005
			JP 2002531547 T	24-09-2002
			JP 2005112864 A	28-04-2005
			KR 20050047561 A	20-05-2005
			LU 91409 A9	17-03-2008
			LU 91435 A9	09-07-2008
			NL 300333 I1	03-03-2008
			NL 300345 I1	01-07-2008
			NO 20012853 A	07-08-2001
			NO 2008001 I1	18-02-2008
			NO 2008004 I1	02-06-2008
			NZ 511935 A	28-11-2003
			PL 348043 A1	06-05-2002
			SK 7892001 A3	06-11-2001
			TR 200101478 T2	22-10-2001
			TW 509674 B	11-11-2002
			US 6166063 A	26-12-2000
			UY 25843 A1	27-08-2001
			ZA 200104581 A	22-05-2002
WO 03002553	A	09-01-2003	AT 370943 T	15-09-2007
			DE 60221983 T2	15-05-2008
			EP 1399433 A2	24-03-2004
			ES 2291477 T3	01-03-2008
			JP 2005500321 T	06-01-2005

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



PCT



(43) International Publication Date
18 June 2009 (18.06.2009)

(10) International Publication Number
WO 2009/074829 A1

<i>C07D 205/04</i> (2006.01)	<i>C07D 417/12</i> (2006.01)
<i>C07D 207/16</i> (2006.01)	<i>A61K 31/45</i> (2006.01)
<i>C07D 211/60</i> (2006.01)	<i>A61K 31/4015</i> (2006.01)
<i>C07D 401/12</i> (2006.01)	<i>A61P 11/06</i> (2006.01)
<i>C07D 407/12</i> (2006.01)	<i>A61P 11/08</i> (2006.01)
<i>C07D 409/12</i> (2006.01)	<i>A61P 37/08</i> (2006.01)
<i>C07D 413/12</i> (2006.01)	

Christopher, Andrew [GB/GB]; AstraZeneca R & D Charnwood, Bakewell Road, Loughborough, Leicestershire LE11 5RH (GB). **SANGANEE, Hitesh, Jayantilal** [GB/GB]; AstraZeneca R & D Charnwood, Bakewell Road, Loughborough, Leicestershire LE11 5RH (GB). **STEIN, Linda, Anne** [GB/GB]; AstraZeneca R & D Charnwood, Bakewell Road, Loughborough, Leicestershire LE11 5RH (GB).

(21) International Application Number: PCT/GB2008/051173

(74) Agent: **ASTRAZENECA INTELLECTUAL PROP-
ERTY**; AstraZeneca AB, S-151 85 Södertälje (SE).

(22) International Filing Date:
10 December 2008 (10.12.2008)

(81) **Designated States** (unless otherwise indicated, for every kind of national protection available): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data: 61/012,972 12 December 2007 (12.12.2007) US

(71) Applicant (for all designated States except MG, US): AS-TRAZENECA AB [SE/SE]; S-SE-151 85 Södertälje (SE).

(71) Applicant (for MG only): ASTRAZENECA UK LIMITED [GB/GB]; 15 Stanhope Gate, London Greater, London W1K 1LN (GB).

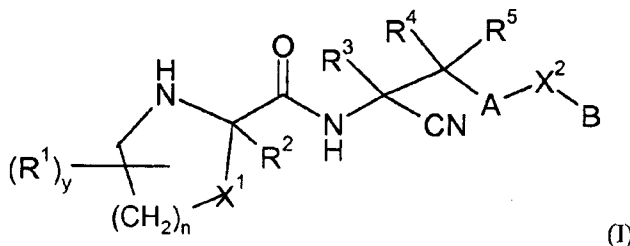
(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): CAGE, Peter, Alan [GB/PT]; AstraZeneca Intellectual Property, S-151 85 Södertälje (SE). **FURBER, Mark** [GB/GB]; AstraZeneca R & D Charnwood, Bakewell Road, Loughborough, Leicestershire LE11 5RH (GB). **LUCKHURST,**

(84) **Designated States** (unless otherwise indicated, for every kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MT, NL, NO, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Published:
— with international search report

(54) Title: PEPTIDYL NITRILES AND USE THEREOF AS DIPEPTIDYL PEPTIDASE I INHIBITORS

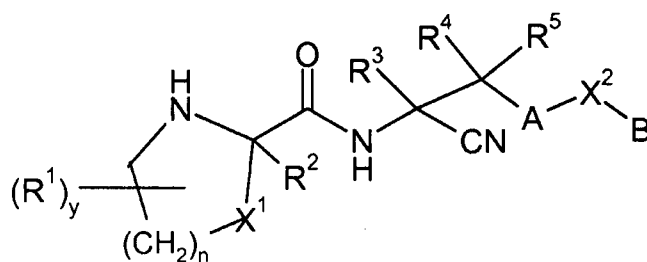


(57) Abstract: The present invention provides compounds of formula (I) in which n, y, X¹, X², A, B, R¹, R², R³, R⁴ and R⁵ are as defined in the specification, a process for their preparation, pharmaceutical compositions containing them and their use as dipeptidyl peptidase I (DPPi) inhibitors.

WO 2009/074829 A1

**PEPTIDIL NITRILOS Y USO DE LOS MISMOS COMO INHIBIDORES DE
DIPEPTIDIL PEPTIDASA I**

RESUMEN, OBJETO Y FINALIDAD DE LA INVENCION



La presente invención provee compuestos de formula (I) en la cual n, y, X¹, X², A, B, R¹, R², R³, R⁴ y R⁵ son como se definen en la descripción, un proceso para su preparación, composiciones farmacéuticas que los contienen, y su uso como inhibidores de dipeptidil peptidasa I (DPPI)

PEPTIDIL NITRILOS Y USO DE LOS MISMOS COMO INHIBIDORES DE DIPEPTIDIL PEPTIDASA I

La presente invención se relaciona con peptidil nitrilos, procesos para su preparación, composiciones farmacéuticas que los contienen y su uso en terapia.

La dipeptidil peptidasa I (DPPI; EC 3.4.14.1), también conocida como catepsina C, es una cisteína proteasa lisosómica que pertenece a la familia de la papaína que tiene un peso molecular de 200 kDa. La DPPI fue primero descubierta por Gutman y Fruton en 1948 (*J Biol Chem*, **174**, 851-858); sin embargo, el ADNc de la enzima humana fue primero descrito en 1995 (Paris et al. 1995, *FEBS Lett*, **369**, 326-330). La DPPI es el único miembro de la familia de la papaína que es funcional como un tetrámero, que consiste de cuatro subunidades idénticas. Cada subunidad está compuesta de un fragmento N-terminal, una cadena pesada y una cadena ligera (Dolenc et al. 1995, *J Biol Chem*, **270**, 21626- 21631).

La DPPI está expresada constitutivamente en muchos tejidos con los niveles más altos en el pulmón, riñón, hígado y bazo. La DPPI cataliza la remoción de dipéptidos del extremo N terminal de sustratos de polipéptido con especificidad amplia. Datos recientes sugieren que además de ser una enzima importante en la degradación de proteína lisosómica, la DPPI también funciona como una enzima clave en la activación de las serina proteasas de gránulo en los linfocitos T citotóxicos y las células asesinas (granzimas A y B), mastocitos (quimasa y triptasa) y neutrófilos (catepsina G y elastasa).

Los mastocitos se encuentran en muchos tejidos pero están presentes en mayor número junto con los revestimientos epiteliales del cuerpo, tal como la piel, tracto respiratorio y tracto gastrointestinal. En humanos se han

identificado dos tipos de mastocitos. El tipo T, que expresa solamente triptasa, y el tipo TC, que expresa tanto triptasa como quimasa. En humanos, los mastocitos del tipo T están localizados principalmente en tejido alveolar y mucosa intestinal mientras que las células del tipo TC predominan en la piel y conjuntiva. La triptasa y quimasa parecen ser mediadores importantes de enfermedades alérgicas que están involucradas en procesos de inflamación, broncoconstricción y secreción de moco.

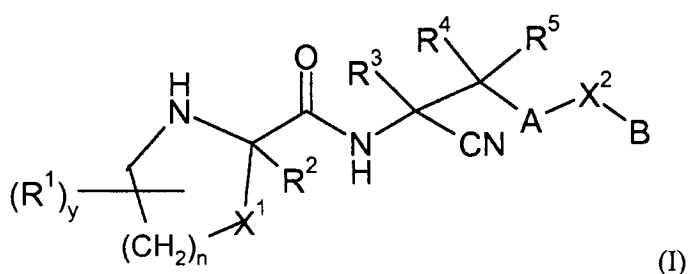
Los neutrófilos juegan un papel crítico en la defensa del hospedero contra patógenos invasores. Los neutrófilos son producidos en la médula espinal y están totalmente maduros cuando se liberan a la circulación para tomar su papel como la primera línea de defensa celular. Los mediadores pro-inflamatorios y los atractores quimiotácticos activan los neutrófilos y los llevan al sitio de infección, en donde actúan para tragar bacterias mediante fagocitosis, asaltándolas con un arsenal de compuestos anti-bacterianos que usan métodos de ataque oxidantes y no oxidantes. La potente serina proteasa, la neutrófilo elastasa, es uno de estos compuestos anti-bacterianos que están claramente involucrados en la destrucción de bacterias. La neutrófilo elastasa es liberada en el fagolisoma que rodea el microorganismo, que procede a destruir. La neutrófilo elastasa es capaz de atacar la proteína de membrana exterior, OmpA, en bacterias gram-negativas, ayudando a eliminar directamente el patógeno degradando su membrana, así como permitiendo que otros compuestos anti-bacterianos ganen acceso al patógeno. Adicionalmente, la neutrófilo elastasa puede ayudar a procesar otros compuestos antibacterianos, convirtiéndolos en pro-péptidos inactivos en sus estados activos, tal como para catelicidina.

Aún la neutrófilo elastasa puede también causar problemas para su hospedero. Es una de las enzimas más destructoras en el cuerpo, con la capacidad de degradar las proteínas de matriz extracelular (incluyendo

colágenos, proteoglicano, fibronectina, receptores de plaqueta, receptor de complemento, trombomodulina, surfactante pulmonar y cadherinas) y proteínas de plasma clave (incluyendo coagulación y factores de complemento, inmunoglobulinas, varias proteasas e inhibidores de proteasas). Bajo condiciones fisiológicas, los inhibidores de proteasa endógenos, tales como $\alpha 1$ -antitripsina, regulan estrechamente la actividad de la neutrófilo elastasa. Sin embargo, en sitios inflamatorios, la neutrófilo elastasa es capaz de evadir la regulación, y una vez disregulada, puede inducir a la liberación de citoquinas pro-inflamatorias, tales como interleucina-6 e interleucina-8, conduciendo a la lesión pulmonar aguda. Puede incluso dañar la defensa del hospedero contra la infección por degradación de los receptores de superficie del fagocito y opsoninas. Su papel negativo está ilustrado por su participación en la destrucción de tejido e inflamación que caracteriza numerosas enfermedades, incluyendo enfisema hereditario, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, fibrosis quística, síndrome de distrés respiratorio del adulto, lesión isquémica-reperusión y artritis reumatoide.

Hay una fuerte evidencia que asocia la triptasa y la quimasa con un número de enfermedades alérgicas, inmunológicas e inflamatorias mediadas por mastocitos. El hecho que también parece que la neutrófilo elastasa, la catepsina G y la proteineasa 3 juegan papeles significativos en estos tipos de enfermedades apuntan a que la DPPI sea un objetivo terapéutico válido debido a su papel central en la activación de estas proteasas (Adkison et al. **2002**, *J Clin Invest*, 109, 363-271; Pham et al. **2004**, *J Immunol*, 173, 7277-7281).

De acuerdo con la presente invención, se provee por lo tanto, un compuesto de formula (I)



en donde

n representa independientemente 0, 1, 2, 3 o 4;

X^1 representa un grupo metileno;

y representa 0, 1 o 2;

cada R^1 representa independientemente halógeno, hidroxilo, carboxilo, ciano, alquilo C_1-C_6 , alcoxi C_1-C_6 , trifluorometilo, NR^6R^7 , $C(O)NR^6R^7$, $NR^{6a}C(O)R^{7a}$, $SO_2NR^6R^7$, $NR^{6a}SO_2R^{7a}$ o $S(O)_mR^8$ y R^1 está opcionalmente sustituido con hidroxilo, halógeno o alcoxi C_1-C_6 ;

R^2 representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido por al menos un sustituyente seleccionado de halógeno, hidroxilo, carboxilo, ciano, trifluorometilo, alquilo C_1-C_6 , cicloalquilo C_3-C_6 , NR^9R^{10} , $C(O)NR^{11}R^{12}$, $NR^{13}C(O)R^{14}$, $SO_2NR^{15}R^{16}$, $NR^{17}SO_2R^{18}$ y $S(O)_pR^{19}$;

R^3 representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido por al menos un sustituyente seleccionado de halógeno, hidroxilo, carboxilo, ciano, trifluorometilo, alquilo C_1-C_6 , cicloalquilo C_3-C_6 , $NR^{20}R^{21}$, $C(O)NR^{22}R^{23}$, $NR^{24}C(O)R^{25}$, $SO_2NR^{26}R^{27}$, $NR^{28}SO_2R^{29}$ y $S(O)_qR^{30}$;

R^4 representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido por al menos un sustituyente seleccionado de halógeno, hidroxilo, carboxilo, ciano, trifluorometilo, alquilo C_1-C_6 , cicloalquilo

C_3-C_6 , $NR^{31}R^{32}$, $C(O)NR^{33}R^{34}$, $NR^{35}C(O)R^{36}$, $SO_2NR^{37}R^{38}$, $NR^{39}SO_2R^{40}$ y $S(O)_tR^{41}$,

R^5 representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido por al menos un sustituyente seleccionado de halógeno, hidroxilo, carboxilo, ciano, trifluorometilo, alquilo C_1-C_6 , cicloalquilo C_3-C_6 , $NR^{42}R^{43}$, $C(O)NR^{44}R^{45}$, $NR^{46}C(O)R^{47}$, $SO_2NR^{48}R^{49}$, $NR^{50}SO_2R^{51}$ y $S(O)_tR^{52}$, o

R^3 y R^4 junto con los átomos de carbono a los cuales están unidos representan un anillo ciclopropilo, o

R^4 y R^5 junto con el átomo de carbono al cual están unidos forman un anillo carbocíclico o heterocíclico de 3 a 6 miembros, saturado o insaturado, cuyo anillo puede estar opcionalmente sustituido con al menos un sustituyente seleccionado de halógeno, hidroxilo, carboxilo y alquilo C_1-C_6 ;

A y B representan cada uno independientemente un sistema de anillo aromático de 5 a 10 miembros que comprende opcionalmente al menos un heteroátomo de anillo seleccionado de nitrógeno, oxígeno y azufre, estando el sistema de anillo opcionalmente sustituido por al menos un sustituyente seleccionado de halógeno, carboxilo, hidroxilo, oxo, nitro, ciano, mercapto, cicloalquilo C_3-C_6 , alqueno C_2-C_6 , trifluorometilo, alcoxi C_1-C_6 , alquilcarbonilo C_1-C_6 , alquilcarboniloxi C_1-C_6 , alcoxicarbonilo C_1-C_6 , $-NR^{53}R^{54}$, $-C(O)NR^{55}R^{56}$, $NR^{57}C(O)R^{58}$, $SO_2NR^{59}R^{60}$, $NR^{61}SO_2R^{62}$, $S(O)VR^{63}$, heterocicliloxi de 4 a 7 miembros saturado, benciloxi, alquil C_1-C_6 piperazinilo y un grupo alquilo C_1-C_6 (a su vez opcionalmente sustituido por hidroxilo, alcoxi C_1-C_6 , $NR^{64}R^{65}$, fenilo o morfolinilo);

m, p, q, r, t y v representan cada uno independientemente 0, 1 o 2;

X^2 representa un enlace, un átomo de oxígeno o azufre, SO, SO₂, NR⁶⁶, C(O)NR⁶⁶, NR⁶⁶C(O), SO₂NR⁶⁶, NR⁶⁶SO₂, alquilo C₁-C₃, etenilo o etinilo;

R⁶ y R⁷ representan cada uno independientemente hidrógeno, alquilo C₁-C₆ o cicloalquilo C₃-C₆, o R⁶ y R⁷ junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos forman un anillo heterocíclico saturado de 4 a 7 miembros;

R⁹ y R¹⁰ representan cada uno independientemente hidrógeno, alquilo C₁-C₆ o cicloalquilo C₃-C₆, o R⁹ y R¹⁰ junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos forman un anillo heterocíclico saturado de 4 a 7 miembros;

R¹¹ y R¹² representan cada uno independientemente hidrógeno, alquilo C₁-C₆ o cicloalquilo C₃-C₆, o R¹¹ y R¹² junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos forman un anillo heterocíclico saturado de 4 a 7 miembros;

R¹⁵ y R¹⁶ representan cada uno independientemente hidrógeno, alquilo C₁-C₆ o cicloalquilo C₃-C₆, o R¹⁵ y R¹⁶ junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos forman un anillo heterocíclico saturado de 4 a 7 miembros;

R²⁰ y R²¹ representan cada uno independientemente hidrógeno, alquilo C₁-C₆ o cicloalquilo C₃-C₆, o R²⁰ y R²¹ junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos forman un anillo heterocíclico saturado de 4 a 7 miembros;

R²² y R²³ representan cada uno independientemente hidrógeno, alquilo C₁-C₆ o cicloalquilo C₃-C₆, o R²² y R²³ junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos forman un anillo heterocíclico saturado de 4 a 7 miembros;

R^{26} y R^{27} representan cada uno independientemente hidrógeno, alquilo C_1-C_6 o cicloalquilo C_3-C_6 , o junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos forman un anillo heterocíclico saturado de 4 a 7 miembros;

R^{31} y R^{32} representan cada uno independientemente hidrógeno, alquilo C_1-C_6 o cicloalquilo C_3-C_6 , o R^{31} y R^{32} junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos forman un anillo heterocíclico saturado de 4 a 7 miembros;

R^{33} y R^{34} representan cada uno independientemente hidrógeno, alquilo C_1-C_6 o cicloalquilo C_3-C_6 , o R^{33} y R^{34} junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos forman un anillo heterocíclico saturado de 4 a 7 miembros;

R^{37} y R^{38} representan cada uno independientemente hidrógeno, alquilo C_1-C_6 o cicloalquilo C_3-C_6 , o R^{37} y R^{38} junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos forman un anillo heterocíclico saturado de 4 a 7 miembros;

R^{42} y R^{43} representan cada uno independientemente hidrógeno, alquilo C_1-C_6 o cicloalquilo C_3-C_6 , o R^{42} y R^{43} junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos forman un anillo heterocíclico saturado de 4 a 7 miembros;

R^{44} y R^{45} representan cada uno independientemente hidrógeno, alquilo C_1-C_6 o cicloalquilo C_3-C_6 , o R^{44} y R^{45} junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos forman un anillo heterocíclico saturado de 4 a 7 miembros;

R^{48} y R^{49} representan cada uno independientemente hidrógeno, alquilo C_1-C_6 o cicloalquilo C_3-C_6 , o R^{48} y R^{49} junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos forman un anillo heterocíclico saturado de 4 a 7 miembros;

R^{53} y R^{54} representan cada uno independientemente hidrógeno, alquilo C_1-C_6 o cicloalquilo C_3-C_6 , o R^{53} y R^{54} junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos forman un anillo heterocíclico saturado de 4 a 7 miembros;

R^{55} y R^{56} representan cada uno independientemente hidrógeno, alquilo C_1-C_6 o cicloalquilo C_3-C_6 , o R^{55} y R^{56} junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos forman un anillo heterocíclico saturado de 4 a 7 miembros;

R^{59} y R^{60} representan cada uno independientemente hidrógeno, alquilo C_1-C_6 o cicloalquilo C_3-C_6 , o R^{59} y R^{60} junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos forman un anillo heterocíclico saturado de 4 a 7 miembros;

R^{64} y R^{65} representan cada uno independientemente hidrógeno, alquilo C_1-C_6 o cicloalquilo C_3-C_6 , o R^{64} y R^{65} junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos forman un anillo heterocíclico saturado de 4 a 7 miembros;

Cada grupo R^{6a} , R^{7a} , R^8 , R^{13} , R^{14} , R^{17} , R^{18} , R^{19} , R^{24} , R^{25} , R^{28} , R^{29} , R^{30} , R^{35} , R^{36} , R^{39} , R^{40} , R^{41} , R^{46} , R^{47} , R^{50} , R^{51} , R^{52} , R^{57} , R^{58} , R^{61} , R^{62} y R^{63} representa independientemente un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C_1-C_6 o cicloalquilo C_3-C_6 ; y

R^{66} representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C_1-C_6 ; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En el contexto de la presente descripción, a menos que se especifique de otra forma, un grupo sustituyente alquilo o alquenilo o una mitad alquilo o alquenilo es un gruposustituyente puede ser lineal o ramificada. Ejemplos de grupos/mitades alquilo C_1-C_6 incluyen metilo, etilo, propilo, 2-metil-1-propilo, 2-metil-2-propilo, 2-metil-1-butilo, 3-metil-1-butilo, 2-metil-3-butilo, 2,2-dimetil-1-propilo, 2-metil-pentilo, 3-metil-1-pentilo, 4-metil-1-pentilo, 2-metil-2-pentilo, 3-

metil-2-pentilo, 4-metil-2-pentilo, 2,2-dimetil-1-butilo, 3,3-dimetil-1-butilo, 2-etil-1-butilo, n-butilo, isobutilo, *ter*-butilo, n-pentilo, isopentilo, neopentilo y n-hexilo. Ejemplos de grupos/mitades alquenilo C₂-C₆ incluyen etenilo, propenilo, 1-butenilo, 2-butenilo, 1-pentenilo, 1-hexenilo, 1,3-butadienilo, 1,3-pentadienilo, 1,4-pentadienilo y 1-hexadienilo.

Igualmente, un grupo/mitad alquileo puede ser lineal o ramificado. Ejemplos de grupos/mitades alquileo C₁-C₆ incluyen metileno, etileno, n-propileno, n-butileno, n-pentileno, n-hexileno, 1-metiletileno, 2-metiletileno, 1,2-dimetil etileno, 1-etiletileno, 2-etiletileno, 1, 2 o 3-metilpropileno y 1, 2 o 3-etilpropileno.

Un grupo cicloalquilo C₃-C₆ es un grupo ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo.

Cuando, por ejemplo, R⁶ y R⁷ representan ambos un grupo alquilo C₁-C₆ o ambos representan un grupo cicloalquilo C₃-C₆, los grupos alquilo o cicloalquilo pueden ser iguales o diferentes entre sí.

Un anillo heterocíclico saturado de 4 a 7 miembros definido, por ejemplo, en R⁶ y R⁷ o R²⁰ y R²¹ contendrá no más de dos heteroátomos de anillo: el átomo de anillo de nitrógeno al cual R⁶ y R⁷ o R²⁰ y R²¹ están unidos, y opcionalmente, un átomo de anillo de nitrógeno u oxígeno.

Un grupo sustituyente heterocíclico saturado de 4 a 7 miembros (definido en A o B) contendrá al menos un heteroátomo de anillo seleccionado de nitrógeno, oxígeno y azufre, y contiene preferiblemente un solo átomo de anillo de nitrógeno.

Cuando R^4 y R^5 juntos forman un anillo carbocíclico o heterocíclico de 3 a 6 miembros, saturado o insaturado, se debe entender que el anillo puede estar parcialmente insaturado, pero no totalmente insaturado. Un anillo heterocíclico contendrá al menos un heteroátomo de anillo seleccionado de nitrógeno, oxígeno y azufre.

Para evitar dudas, se debe entender que las definiciones de los anillos heterocíclicos en la fórmula (I) son pretender incluir estructuras inestables o cualquier enlace O-O, O-S o S-S y que un sustituyente, si está presente, puede estar unido a cualquier átomo de anillo adecuado siempre y cuando el compuesto resultante no sea inestable.

Cualquier mitad o grupo químico en la fórmula (I) se describe como si estuviera opcionalmente sustituido, se apreciará que la mitad o grupo puede estar no sustituida o sustituida por uno o más de los sustituyentes especificados. Se apreciará que el número y naturaleza de sustituyentes se seleccionará con el fin de evitar combinaciones estéricamente indeseadas.

En una realización de la invención, n es 0, 1 o 2, particularmente 2.

X^1 representa un grupo metileno ($-\text{CH}_2-$).

En una realización de la invención, y es 0.

En otra realización, y es 1 y R^1 representa halógeno (p.e., flúor, cloro, bromo o yodo), hidroxilo, carboxilo, ciano, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, o $\text{C}_1\text{-C}_4$, o $\text{C}_1\text{-C}_2$ (p.e., metilo, etilo, *n*-propilo, isopropilo, *n*-butilo, isobutilo, *ter*-butilo, *n*-pentilo o *n*-hexilo), alcoxi $\text{C}_1\text{-C}_6$, o $\text{C}_1\text{-C}_4$, o $\text{C}_1\text{-C}_2$ (p.e., metoxi, etoxi, *n*-propoxi, isopropoxi, *n*-butoxi, isobutoxi, *ter*-butoxi, *n*-pentoxi o *n*-hexoxi), trifluorometilo, NR^6R^7 , $\text{C}(\text{O})\text{NR}^6\text{R}^7$, $\text{NR}^{6a}\text{C}(\text{O})\text{R}^{7a}$, $\text{SO}_2\text{NR}^6\text{R}^7$, $\text{NR}^{6a}\text{SO}_2\text{R}^{7a}$ o $\text{S}(\text{O})_m\text{R}^8$.

En una realización, y es 1 y R^1 representa hidroxilo.

R^2 representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C_1-C_6 , o C_1-C_4 , o C_1-C_2 (p.e., metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, *ter*-butilo, n-pentilo o n-hexilo) opcionalmente sustituido por al menos un sustituyente (p.e., uno, dos, tres o cuatro sustituyentes independientemente) seleccionados de halógeno (p.e., flúor, cloro, bromo o yodo), hidroxilo, carboxilo, ciano, trifluorometilo, alquilo C_1-C_6 , o C_1-C_4 , o alquilo C_1-C_2 (p.e., metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, *ter*-butilo, n-pentilo o n-hexilo), cicloalquilo C_3-C_6 (ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo), NR^9R^{10} , $C(O)NR^{11}R^{12}$, $NR^{13}C(O)R^{14}$, $SO_2NR^{15}R^{16}$, $NR^{17}SO_2R^{18}$ y $S(O)_pR^{19}$.

En una realización de la invención, R^2 representa un átomo de hidrógeno.

R^3 representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C_1-C_6 , o C_1-C_4 , o C_1-C_2 (p.e., metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, *ter*-butilo, n-pentilo o n-hexilo) opcionalmente sustituido por al menos un sustituyente (p.e., uno, dos, tres o cuatro sustituyentes independientemente) seleccionados de halógeno (p.e., flúor, cloro, bromo o yodo), hidroxilo, carboxilo, ciano, trifluorometilo, alquilo C_1-C_6 , o C_1-C_4 , o C_1-C_2 (p.e., metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, *ter*-butilo, n-pentilo o n-hexilo), cicloalquilo C_3-C_6 (ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo), $NR^{20}R^{21}$, $C(O)NR^{22}R^{23}$, $NR^{24}C(O)R^{25}$, $SO_2NR^{26}R^{27}$, $NR^{28}SO_2R^{29}$ y $S(O)_qR^{30}$.

En una realización de la invención, R^3 representa un átomo de hidrógeno.

R^4 representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C_1-C_6 , o C_1-C_4 , o C_1-C_2 (p.e., metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, *ter*-butilo, n-

pentilo o n-hexilo) opcionalmente sustituido por al menos un sustituyente (p.e., uno, dos, tres o cuatro sustituyentes independientemente) seleccionado de halógeno (p.e., flúor, cloro, bromo o yodo), hidroxilo, carboxilo, ciano, trifluorometilo, alquilo C₁-C₆, o C₁-C₄, o C₁-C₂ (p.e., metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, *ter*-butilo, n-pentilo o n-hexilo), cicloalquilo C₃-C₆ (ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo), NR³¹R³², C(O)NR³³R³⁴, NR³⁵C(O)R³⁶, SO₂NR³⁷R³⁸, NR³⁹SO₂R⁴⁰ y S(O)_rR⁴¹.

En una realización de la invención, R⁴ representa un átomo de hidrógeno.

R⁵ representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C₁-C₆, o C₁-C₄, o C₁-C₂ (p.e., metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, *ter*-butilo, n-pentilo o n-hexilo) opcionalmente sustituido por al menos un sustituyente (p.e., uno, dos, tres o cuatro sustituyentes independientemente) seleccionado de halógeno (p.e., flúor, cloro, bromo o yodo), hidroxilo, carboxilo, ciano, trifluorometilo, alquilo C₁-C₆, o C₁-C₄, o alquilo C₁-C₂ (p.e., metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, *ter*-butilo, n-pentilo o n-hexilo), cicloalquilo C₃-C₆ (ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo), NR⁴²R⁴³, C(O)NR⁴⁴R⁴⁵, NR⁴⁶C(O)R⁴⁷, SO₂NR⁴⁸R⁴⁹, NR⁵⁰SO₂R⁵¹ y S(O)_tR⁵².

En una realización de la invención, R⁵ representa un átomo de hidrógeno.

Alternativamente, R³ y R⁴ junto con los átomos de carbono a los cuales están unidos representan un anillo ciclopropilo, o R⁴ y R⁵ junto con el átomo de carbono al cual están unidos forman un anillo carbocíclico o heterocíclico de 3, 4, 5 o 6 miembros, saturado o insaturado, cuya anillo puede estar opcionalmente sustituido con al menos un sustituyente (p.e., uno, dos o tres sustituyentes independientemente) seleccionado de halógeno (p.e., flúor, cloro,

bromo o yodo), hidroxilo, carboxilo y alquilo C₁-C₆, o C₁-C₄, o C₁-C₂ (p.e., metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, *ter*-butoxi, n-pentilo o n-hexilo).

A y B representan cada uno independientemente un sistema de anillo aromático de 5 o 6 a 7, 8, 9 o 10 miembros que comprende opcionalmente al menos un heteroátomo de anillo (p.e., uno, dos, tres o cuatro heteroátomos de anillo seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre), estando el sistema de anillo opcionalmente sustituido por al menos un sustituyente (p.e., uno, dos, tres o cuatro sustituyentes independientemente) seleccionado de

halógeno (p.e., flúor, cloro, bromo o yodo),

carboxilo,

hidroxilo,

oxo (=O),

nitro,

ciano,

mercapto (=S),

cicloalquilo C₃-C₆ (ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo),

alqueno C₂-C₆ o C₂-C₄ (tal como etenilo, prop-1-enilo, prop-2-enilo, but-1-enilo, pent-1-enilo, hex-1-enilo o 2-metil-pent-2-enilo),

trifluorometilo,

alcoxi C₁-C₆, o C₁-C₄, o C₁-C₂ (p.e., metoxi, etoxi, n-propoxi, isopropoxi, n-butoxi, isobutoxi, *ter*-butoxi, n-pentoxi o n-hexoxi),

alquilcarbonilo C₁-C₆, o C₁-C₄, o C₁-C₂ (p.e., metilcarbonilo, etilcarbonilo, n-propilcarbonilo, isopropilcarbonilo, n-butilcarbonilo, isobutilcarbonilo, *ter*-butilcarbonilo, n-pentilcarbonilo o n-hexilcarbonilo),

alquilcarboniloxi C₁-C₆, o C₁-C₄, o C₁-C₂ (p.e., metilcarboniloxi, etilcarboniloxi, n-propilcarboniloxi, isopropilcarboniloxi, n-butilcarboniloxi, isobutilcarboniloxi, *ter*-butilcarboniloxi, n-pentilcarboniloxi o n-hexilcarboniloxi),

alcoxicarbonilo C₁-C₆, o C₁-C₄, o C₁-C₂ (p.e., metoxycarbonilo, etoxycarbonilo, n-propoxycarbonilo, isopropoxycarbonilo, n-butoxicarbonilo, isobutoxicarbonilo, *ter*-butoxicarbonilo, n-pentoxycarbonilo o n-hexoxi carbonilo),

-NR⁵³R⁵⁴,

-C(O)NR⁵⁵R⁵⁶,

NR⁵⁷C(O)R⁵⁸,

NR⁶¹SO₂R⁶²,

S(O)_vR⁶³,

Heterocicliloxi saturado de 4 a 7 miembros (p.e., un heterocicliloxi que contiene nitrógeno tal como pirrolidiniloxi),

benciloxi,

alquilpiperazinilo C₁-C₆, o C₁-C₄, o C₁-C₂ (p.e., metilpiperazinilo) y

un grupo alquilo C₁-C₆, o C₁-C₄, o C₁-C₂ (p.e., metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, *ter*-butilo, n-pentilo o n-hexilo) (a su vez opcionalmente sustituido por hidroxilo, NR⁶⁴R⁶⁵, fenilo o morfolinilo).

El sistema de anillo aromático de 5 a 10 miembros en A o B puede ser carbocíclico o heterocíclico. Ejemplos de sistemas de anillo adecuados, que pueden ser monocíclicos o policíclicos (p.e., bicíclicos o tricíclicos) en donde dos o más anillos (al menos uno de los cuales es aromático) están fusionados, incluyen uno o más de fenilo, naftilo, benzofuranilo, benzotienilo, 1,3-benzodioxolilo, 1,4-benzodioxanilo, isoquinolinilo, quinolinilo, 1,2-dihidroquinolinilo, 1,2,3,4-tetrahidroquinolinilo, 2,3-dihidrobenzoxazinilo, 3,4-dihidrobenzoxazinilo, quinazolinilo, 1,2,3,4-tetrahidroquinazolinilo, indazolilo, naftiridinilo (p.e., 1,8- naftiridinilo, 2,7-naftiridinilo), 5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridinilo, isoindolilo, indolinilo, bencisoxazolilo, benzotiazolilo, purinilo, cinolinilo, quinoxalinilo, 2,3-dihidrobenzofuranilo, pirazolilo, pirazinilo, tiazolidinilo, indanilo, tienilo, oxadiazolilo, oxazolilo, isotiazolilo, isoxazolilo, piridazinilo, tiadiazolilo, pirrolilo, furanilo, tiazolilo, indolilo, isoindolilo, 2,3-dihidroisoindolilo, imidazolilo, pirimidinilo, 1,6- dihidropirimidinilo,

bencimidazolilo, triazolilo, tetrazolilo, piridinilo, oxazolidinilo, imidazolidinilo, azaindolilo, tieno[2,3-b]piridinilo, tieno[2,3-b]pirazinilo, tieno[2,3-b]quinolinilo, benzoxazolilo, benzoxazolinilo y benzotiazolinilo.

Los sistemas de anillo aromático de 5 a 10 miembros preferidos incluyen fenilo, pirazolilo, piridinilo, indolilo, oxazolilo, quinolinilo, pirimidinilo, tienilo, 2,3-dihidrobenzoxazinilo, 3,4-dihidrobenzoxazinilo, benzotiazinilo, benzoxazolinilo y benzotiazolinilo.

En una realización de la invención, A representa un anillo fenilo.

En una realización de la invención, B representa un sistema de anillo aromático de 5 a 10 miembros que comprende opcionalmente uno o dos heteroátomos de anillo seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre, estando el sistema de anillo opcionalmente sustituido por al menos un sustituyente (p.e., uno, dos, tres o cuatro sustituyentes independientemente) seleccionado de selected halógeno, carboxilo, hidroxilo, ciano, alcoxi C₁-C₆, o C₁-C₄, o C₁-C₂ (p.e., metoxi, etoxi, n-propoxi, isopropoxi, n-butoxi, isobutoxi, *ter*-butoxi, n-pentoxi o n-hexoxi), -NR⁵³R⁵⁴, -C(O)NR⁵⁵R⁵⁶, NR⁵⁷C(O)R⁵⁸, SO₂NR⁵⁹R⁶⁰, S(O)_vR⁶³, pirrolidiniloxi, benciloxi, metilpiperazinilo y un grupo alquilo C₁-C₆, o C₁-C₄, o C₁-C₂ (p.e., metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, *ter*-butilo, n-pentilo o n-hexilo) (a su vez opcionalmente sustituido por hidroxilo, alcoxi C₁-C₆, NR⁶⁴R⁶⁵, fenilo o morfolinilo).

En una realización adicional de la invención, B representa un sistema de anillo aromático de 5 a 10 miembros que comprende opcionalmente uno o dos heteroátomos de anillo seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre, estando el sistema de anillo opcionalmente sustituido por uno, dos o tres sustituyentes independientemente seleccionados de flúor, cloro,

carboxilo, hidroxilo, ciano, alcoxi C₁-C₃ (p.e., metoxi o n-propoxi), -NR⁵³R⁵⁴ (p.e., N(CH₃)₂), -C(O)NR⁵⁵R⁵⁶ (p.e., C(O)NH₂ o C(O)N(CH₃)₂), NR⁵⁷C(O)R⁵⁸ (p.e., NHC(O)CH₃), SO₂NR⁵⁹R⁶⁰ (p.e., SO₂N(CH₃)₂), S(O)_vR⁶³ (p.e., SCH₃ o SO₂C₂H₅), pirrolidiniloxi, benciloxi, metilpiperazinilo y alquilo C₁-C₃ (p.e., metilo, etilo, o n-propilo), estando el sustituyente alquilo a su vez opcionalmente sustituido por hidroxilo, metoxi, NR⁶⁴R⁶⁵ (p.e., NH₂ o piperidina), fenilo o morfolinilo.

Un aún una realización adicional B representa fenilo, pirazolilo, piridinilo, indolilo, oxazolilo, quinolinilo, pirimidinilo, tienilo, 2,3-dihidrobenzoxazinilo, 3,4-dihidrobenzoxazinilo, benzoxazolinilo y benzotiazolinilo, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido por uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente de flúor, cloro, carboxilo, hidroxilo, ciano, alcoxi C₁-C₃ (p.e., metoxi o n-propoxi), -NR⁵³R⁵⁴ (p.e., N(CH₃)₂), -C(O)NR⁵⁵R⁵⁶ (p.e., C(O)NH₂ o C(O)N(CH₃)₂), NR⁵⁷C(O)R⁵⁸ (p.e., NHC(O)CH₃), SO₂NR⁵⁹R⁶⁰ (p.e., SO₂N(CH₃)₂), S(O)_vR⁶³ (p.e., SCH₃ o SO₂C₂H₅), pirrolidiniloxi, benciloxi, metilpiperazinilo y alquilo C₁-C₃ (p.e., metilo o n-propilo), estando el sustituyente alquilo a su vez opcionalmente sustituido por hidroxilo, NR⁶⁴R⁶⁵ (p.e., NH₂ o piperidina), fenilo o morfolinilo.

En una realización de la invención, X² representa un enlace.

En una realización de la invención,

n represents 0, 1 o 2;

X¹ representa un grupo metileno;

y representa 0 o 1;

R¹ representa hidroxilo;

R² representa un átomo de hidrógeno;

R³ representa un átomo de hidrógeno;

R⁴ representa un átomo de hidrógeno;

R⁵ representa un átomo de hidrógeno;

A representa fenilo;

B representa un sistema de anillo aromático de 5 a 10 miembros que comprende opcionalmente uno o dos heteroátomos de anillo seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre, estando el sistema de anillo opcionalmente sustituido por uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente de flúor, cloro, carboxilo, hidroxilo, ciano, alcoxi C₁-C₃, N(CH₃)₂, C(O)NH₂, C(O)N(CH₃)₂, NHC(O)CH₃, SO₂N(CH₃)₂, SCH₃, SO₂C₂H₅, pirrolidinilo, bencilo, metilpiperazinilo y alquilo C₁-C₃ (a su vez opcionalmente sustituido por hidroxilo, metoxi, NH₂, piperidina, fenilo o morfolinilo); y

X² representa un enlace.

Ejemplos de compuestos de la invención incluyen:

(S)-N-((S)-2-(3'-clorobifenil-4-il)-1-cianoetil)piperidin-2-carboxamida,
 (S)-N-((S)-1-ciano-2-(3'-(piperidin-1-ilmetil)bifenil-4-il)etil)piperidin-2-carboxamida,
 (S)-N-((S)-2-(bifenil-4-il)-1-cianoetil)pirrolidin-2-carboxamida,
 (S)-N-((S)-2-(4-(1-bencil-1H-pirazol-4-il)fenil)-1-cianoetil)-piperidin-2-carboxamida, (S)-N-((S)-2-(4'-carbamoilbifenil-4-il)-1-cianoetil)piperidin-2-carboxamida,
 (S)-N-((S)-1-ciano-2-(3'-cianobifenil-4-il)etil)piperidin-2-carboxamida,
 (S)-N-((S)-2-(3'-(aminometil)bifenil-4-il)-1-cianoetil)piperidin-2-carboxamida,
 (S)-N-((S)-2-(3'-acetamidobifenil-4-il)-1-cianoetil)piperidin-2-carboxamida,
 (S)-N-((S)-1-ciano-2-(4'-(morfolinometil)bifenil-4-il)etil)piperidin-2-carboxamida,
 (S)-N-((S)-1-ciano-2-(4-(piridin-3-il)fenil)etil)piperidin-2-carboxamida,
 (S)-N-((S)-1-ciano-2-(4'-hidroxi-2'-metilbifenil-4-il)etil)piperidin-2-carboxamida,
 Ácido 4'-((S)-2-ciano-2-((S)-piperidin-2-carboxamido)etil)bifenil-3-carboxílico,

(S)-N-((S)-1-ciano-2-(2'-((R)-pirrolidin-3-iloxi)bifenil-4-il)etil)piperidin-2-carboxamida,
 (S)-N-((S)-2-(4-(1H-indol-2-il)fenil)-1-cianoetil)piperidin-2-carboxamida,
 (2S)-N-[(1S)-1-ciano-2-(3'-metoxibifenil-4-il)etil]piperidin-2-carboxamida,
 (2-bifenil-4-il-1-ciano-etil)-amida del ácido piperidin-2-carboxílico,
 (2S,4R)-N-((S)-2-(bifenil-4-il)-1-cianoetil)-4-hidroxipirrolidin-2-carboxamida,
 (R)-N-((S)-2-(bifenil-4-il)-1-cianoetil)tiazolidin-4-carboxamida,
 (S)-N-((S)-1-ciano-2-(3'-cianobifenil-4-il)etil)azetidín-2-carboxamida,
 (2S)-N-[(1S)-1-ciano-2-[4-[4-(dimetilsulfamoil)fenil]fenil]etil]piperidin-2-carboxamida,
 (2S)-N-[(1S)-1-ciano-2-(4-1,2-oxazol-4-ilfenil)etil]piperidin-2-carboxamida,
 (2S)-N-[(1S)-1-ciano-2-[4-(3-metilsulfanilfenil)fenil]etil]piperidin-2-carboxamida,
 (2S)-N-[(1S)-1-ciano-2-[4-(4-hidroxifenil)fenil]etil]piperidin-2-carboxamida,
 (2S)-N-[(1S)-1-ciano-2-[4-(4-cianofenil)fenil]etil]piperidin-2-carboxamida,
 (2S)-N-[(1S)-1-ciano-2-[4-(4-metoxifenil)fenil]etil]piperidin-2-carboxamida,
 (2S)-N-[(1S)-1-ciano-2-[4-(1-metilpirazol-4-il)fenil]etil]piperidin-2-carboxamida,
 (2S)-N-[(1S)-1-ciano-2-[4-[4-(3-hidroxipropil)fenil]fenil]etil]piperidin-2-carboxamida,
 (2S)-N-[(1S)-2-(4-benzo[1,3]dioxol-5-ilfenil)-1-ciano-etil]piperidin-2-carboxamida,
 (2S)-N-[(1S)-1-ciano-2-[4-(3,4-difluorofenil)fenil]etil]piperidin-2-carboxamida,
 (2S)-N-[(1S)-1-ciano-2-[4-(4-fluoro-2-fenilmetoxi-fenil)fenil]etil]piperidin-2-carboxamida,
 (2S)-N-[(1S)-1-ciano-2-[4-(3-fluoro-4-metoxi-fenil)fenil]etil]piperidin-2-carboxamida,
 (2S)-N-[(1S)-1-ciano-2-[4-(3,4-dimetoxifenil)fenil]etil]piperidin-2-carboxamida,
 (2S)-N-[(1S)-1-ciano-2-[4-(2,4-dimetoxifenil)fenil]etil]piperidin-2-carboxamida,
 (2S)-N-[(1S)-2-[4-(3-carbamoilfenil)fenil]-1-ciano-etil]piperidin-2-carboxamida,
 (2S)-N-[(1S)-1-ciano-2-[4-(2,5-dioxabicyclo[4.4.0]deca-7,9,11-trien-8-il)fenil]etil]piperidin-2-carboxamida,

(2S)-N-[(1S)-2-[4-[4-(aminometil)fenil]fenil]-1-ciano-etil]piperidin-2-carboxamida,
 (2S)-N-[(1S)-1-ciano-2-[4-(2-dimetilaminopirimidin-5-il)fenil]etil]piperidin-2-carboxamida,
 (2S)-N-[(1S)-1-ciano-2-[4-(4-metiltiofen-3-il)fenil]etil]piperidin-2-carboxamida,
 (2S)-N-[(1S)-1-ciano-2-[4-(3-fluoro-4-propoxi-fenil)fenil]etil]piperidin-2-carboxamida,
 (2S)-N-[(1S)-1-ciano-2-[4-(2-metoxipiridin-3-il)fenil]etil]piperidin-2-carboxamida,
 (2S)-N-[(1S)-1-ciano-2-[4-(2-metilpirazol-3-il)fenil]etil]piperidin-2-carboxamida,
 (2S)-N-[(1S)-1-ciano-2-[4-[3-(dimetilcarbamoil)fenil]fenil]etil]piperidin-2-carboxamida,
 (2S)-N-[(1S)-1-ciano-2-[4-(4-etilsulfonil-2-metil-fenil)fenil]etil]piperidin-2-carboxamida,
 (2S)-N-[(1S)-1-ciano-2-[4-(3,5-difluoro-2-metoxi-fenil)fenil]etil]piperidin-2-carboxamida,
 (2S)-N-[(1S)-1-ciano-2-[4-[3-(idroximetil)fenil]fenil]etil]piperidin-2-carboxamida,
 (2S)-N-[(1S)-1-ciano-2-[4-(2-metoxipirimidin-5-il)fenil]etil]piperidin-2-carboxamida,
 (2S)-N-[(1S)-1-ciano-2-[4-[6-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-3-il]fenil]etil]piperidin-2-carboxamida,
 (2S)-N-[(1S)-1-ciano-2-[4-(2-idroxifenil)fenil]etil]piperidin-2-carboxamida,
 (2S)-N-[(1S)-1-ciano-2-(4-quinolin-8-ilfenil)etil]piperidin-2-carboxamida,
 (2S)-N-[(1S)-1-ciano-2-[4-(2-metilfenil)fenil]etil]piperidin-2-carboxamida,
 (2S)-N-[(1S)-1-ciano-2-[4-(2-fenilmetoxifenil)fenil]etil]piperidin-2-carboxamida,
 (2S)-N-[(1S)-1-ciano-2-[4-(2-metilpiridin-3-il)fenil]etil]piperidin-2-carboxamida,
 (S)-N-((S)-1-ciano-2-(4-(6-cianopiridin-3-il)fenil)etil)piperidin-2-carboxamida,
 (S)-N-((S)-1-ciano-2-(4-(3-(2-idroxietil)-2-oxo-2,3-dihidrobenzo[d]tiazol-5-il)fenil)etil)piperidin-2-carboxamida,
 (S)-N-((S)-1-ciano-2-(4-(3-(2-metoxietil)-2-oxo-2,3-dihidrobenzo[d]tiazol-5-il)fenil)etil)piperidin-2-carboxamida,
 (S)-N-((S)-1-ciano-2-(4'-ciano-3'-fluorobifenil-4-il)etil)piperidin-2-carboxamida,

(S)-N-((S)-1-ciano-2-(4'-ciano-3'-(metiltio)bifenil-4-il)etil)-piperidin-2-carboxamida,
 (S)-N-((S)-1-ciano-2-(4'-ciano-3'-(metilsulfonil)bifenil-4-il)etil)piperidin-2-carboxamida,
 (S)-N-((S)-1-ciano-2-(4'-ciano-3'-(etilsulfonil)bifenil-4-il)etil)piperidin-2-carboxamida,
 (S)-N-((S)-1-ciano-2-(4'-ciano-3'-(propilsulfonil)bifenil-4-il)etil)piperidin-2-carboxamida,
 (2S)-N-((1S)-2-(4'-carbamoil-3'-(metilsulfinil)bifenil-4-il)-1-cianoetil)piperidin-2-carboxamida,
 (2S)-N-((1S)-1-ciano-2-(4'-ciano-3'-(2-metil-1H-imidazol-1-il)bifenil-4-il)etil)piperidin-2-carboxamida,
 (S)-N-((S)-1-ciano-2-(3'-ciano-4'-(metiltio)bifenil-4-il)etil)piperidin-2-carboxamida,
 (S)-N-((S)-1-ciano-2-(3'-ciano-4'-(metilsulfonil)bifenil-4-il)etil)piperidin-2-carboxamida,
 (S)-*ter*-butil 2-((S)-1-ciano-2-(3'-ciano-4'-(propilsulfonil)bifenil-4-il)etilcarbamoil)piperidin-1-carboxilato,
 (S)-N-((S)-1-ciano-2-(4-(3-metil-2-oxo-2,3-dihidrobenzo[d]tiazol-5-il)fenil)etil)piperidin-2-carboxamida,
 (2S)-N-((1S)-1-ciano-2-[4-(1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,2-bencisotiazol-5-il)fenil]etil)piperidin-2-carboxamida,
 (S)-N-((S)-1-ciano-2-(4-(3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]tiazin-7-il)fenil)etil)piperidin-2-carboxamida,
 (2S)-N-((1S)-1-ciano-2-[4-(2-metil-1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,2-benzisotiazol-5-il)fenil]etil)piperidin-2-carboxamida,
 Trifluoroacetato de (S)-N-((S)-1-ciano-2-(4'-etilbifenil-4-il)etil)piperidin-2-carboxamida,
 Trifluoroacetato de (S)-N-((S)-1-ciano-2-(4'-(N-metilsulfamoil)bifenil-4-il)etil)piperidin-2-carboxamida,

Trifluoroacetato de (S)-N-((S)-2-(4'-(azetidin-1-ilsulfonil)bifenil-4-il)-1-cianoetil)piperidin-2-carboxamida,
 (S)-N-((S)-1-ciano-2-(4'-(N-(2-idroxi-etil)sulfamoi)bifenil-4-il)etil)piperidin-2-carboxamida,
 Trifluoroacetato de (S)-N-((S)-1-ciano-2-(4'-(metilcarbamoil)bifenil-4-il)etil)piperidin-2-carboxamida,
 Trifluoroacetato de (S)-N-((S)-1-ciano-2-(4'-(pirrolidin-1-carbonil)bifenil-4-il)etil)piperidin-2-carboxamida,
 Trifluoroacetato de (S)-N-((S)-1-ciano-2-(4'-(4-metilpiperazin-1-carbonil)bifenil-4-il)etil)piperidin-2-carboxamida,
 Trifluoroacetato de (S)-N-((S)-1-ciano-2-(6-(4-cianofenil)piridin-3-il)etil)piperidin-2-carboxamida,
 Trifluoroacetato de (S)-N-((S)-1-ciano-2-(6-(3-cianofenil)piridin-3-il)etil)piperidin-2-carboxamida,
 (S)-N-((S)-1-ciano-2-(6-(2-idroxi-fenil)piridin-3-il)etil)piperidin-2-carboxamida,
 Trifluoroacetato de (S)-N-((S)-1-ciano-2-(6-(4-(N,N-dimetilsulfamoi)fenil)piridin-3-il)etil)piperidin-2-carboxamida,
 Trifluoroacetato de (S)-N-((S)-2-(6-(3-cloro-5-(dimetilcarbamoil)fenil)piridin-3-il)-1-cianoetil)piperidin-2-carboxamida,
 Trifluoroacetato de (S)-N-((S)-1-ciano-2-(4'-(trifluorometil)bifenil-4-il)etil)piperidin-2-carboxamida,
 Trifluoroacetato de (S)-N-((S)-1-ciano-2-(3'-(piperidin-1-carbonil)bifenil-4-il)etil)piperidin-2-carboxamida,
 Trifluoroacetato de (S)-N-((S)-1-ciano-2-(3'-(tiazol-2-ilcarbamoil)bifenil-4-il)etil)piperidin-2-carboxamida,
 (S)-N-((S)-1-ciano-2-(3'-(2-cianoetilcarbamoil)bifenil-4-il)etil)piperidin-2-carboxamida,
 Trifluoroacetato de (S)-N-((S)-2-(3'-(2-amino-2-oxoetil)bifenil-4-il)-1-cianoetil)piperidin-2-carboxamida,

Trifluoroacetato de (S)-N-((S)-1-ciano-2-(3'-(N,N-dimetilsulfamoil)bifenil-4-il)etil)piperidin-2-carboxamida,

Trifluoroacetato de (S)-N-((S)-1-ciano-2-(3'-(pirrolidin-1-ilsulfonil)bifenil-4-il)etil)piperidin-2-carboxamida,

Trifluoroacetato de (S)-N-((S)-1-ciano-2-(3'-(metilsulfonamidometil)bifenil-4-il)etil)piperidin-2-carboxamida,

Trifluoroacetato de (S)-N-((S)-2-(3'-(acetamidometil)bifenil-4-il)-1-cianoetil)piperidin-2-carboxamida,

Trifluoroacetato de (S)-N-((S)-1-ciano-2-(4'-(4-cianopiperidin-1-ilsulfonil)bifenil-4-il)etil)piperidin-2-carboxamida,

Trifluoroacetato de (S)-N-((S)-1-ciano-2-(4'-(morfolinosulfonil)bifenil-4-il)etil)piperidin-2-carboxamida,

Trifluoroacetato de (S)-N-((S)-1-ciano-2-(4'-(4-metilpiperazin-1-ilsulfonil)bifenil-4-il)etil)piperidin-2-carboxamida,

(S)-N-((S)-1-ciano-2-(4-(3-metil-2-oxo-2,3-dihidrobenzo[d]oxazol-5-il)fenil)etil)piperidin-2-carboxamida,

(S)-N-((S)-1-ciano-2-(4-(3-(2-metoxietil)-2-oxo-2,3-dihidrobenzo[d]oxazol-5-il)fenil)etil)piperidin-2-carboxamida,

(S)-N-((S)-1-ciano-2-(4-(3-metil-2-oxo-2,3-dihidrobenzo[d]tiazol-6-il)fenil)etil)piperidin-2-carboxamida,

(S)-N-((S)-1-ciano-2-(4-(3-(2-idroxi-etil)-2-oxo-2,3-dihidrobenzo[d]tiazol-6-il)fenil)etil)piperidin-2-carboxamida,

Trifluoroacetato de (S)-N-((S)-1-ciano-2-(4'-cianobifenil-3-il)etil)piperidin-2-carboxamida,

Trifluoroacetato de (S)-N-((S)-1-ciano-2-(4'-(cianometil)-3'-(metilsulfonil)bifenil-4-il)etil)-piperidin-2-carboxamida,

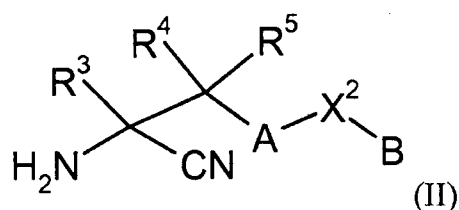
(S)-N-((S)-1-ciano-2-(4-(fenilsulfonil)fenil)etil)piperidin-2-carboxamida,

Trifluoroacetato de (S)-N-((1*R*,2*R*)-1-ciano-2-(4'-cianobifenil-4-il)ciclopropil)piperidin-2-carboxamida,

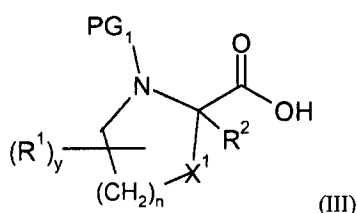
Trifluoroacetato de (S)-N-((1R,2R)-2-(4'-(azetidin-1-ilsulfonil)bifenil-4-il)-1-cianociclopropil)piperidin-2-carboxamida,
 (S)-N-((S)-1-ciano-2-(4'-(trifluorometoxi)bifenil-4-il)etil)piperidin-2-carboxamida,
 (S)-N-((S)-1-ciano-2-(4'-(metilsulfonil)bifenil-4-il)etil)piperidin-2-carboxamida,
 Ditrifluoroacetato de ((2S)-N-(1-ciano-2-(4'-(4-etilpiperazin-1-ilsulfonil)bifenil-4-il)etil)piperidin-2-carboxamida,
 Ditrifluoroacetato de (2S)-N-(1-ciano-2-(4'-(4-metil-1,4-diazepan-1-ilsulfonil)bifenil-4-il)etil)piperidin-2-carboxamida,
 Ditrifluoroacetato de (S)-N-((S)-1-ciano-2-(3'-(morfolinometil)bifenil-4-il)etil)piperidin-2-carboxamida, o
 Ditrifluoroacetato de (S)-N-((S)-1-ciano-2-(4-(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il)fenil)etil)piperidin-2-carboxamida
 y sales farmacéuticamente aceptables de cualquiera de los mismos.

Se debe notar que cada uno de los compuestos químicos listados anteriormente representa un aspecto particular e independiente de la invención.

La presente invención provee además un proceso para la preparación de un compuesto de formula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo definida anteriormente, que comprende la reacción de un compuesto de formula (II)



en donde R^3 , R^4 , R^5 , A, X^2 y B son como se definieron en la formula (I), con un compuesto de formula (III)

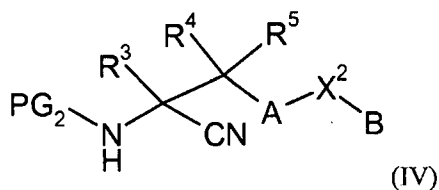


en donde PG_1 representa un grupo protector y n , X^1 , y , R^1 y R^2 son como se definieron en la formula (I), y posteriormente, de manera opcional, realizar uno o más de los siguientes procedimientos:

- convertir un compuesto de formula (I) en otro compuesto de formula (I)
- remover cualquier grupo protector
- formar una sal farmacéuticamente aceptable.

El proceso de la invención se realiza convenientemente en la presencia de una base tal como diisopropiletilamina o trietilamina y un agente de activación tal como un reactivo de "uranio" (por ejemplo, tetrafluoroborato de 2-(1-*H*-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio) o un agente deshidratante (por ejemplo, anhídrido de ácido propano fosfónico). La reacción se realiza convenientemente en un solvente orgánico tal como *N,N*-dimetilformamida o tetrahidrofurano a una temperatura, por ejemplo, en el rango de 20 °C a 100 °C, en particular a temperatura ambiente (25°C).

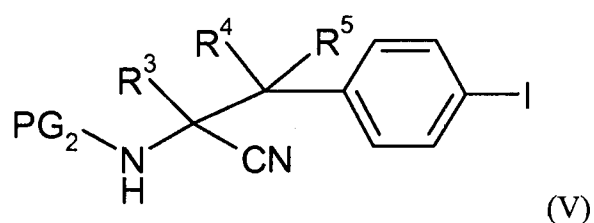
Los compuestos de formula (II) se pueden preparar contactando un compuesto de formula (IV)



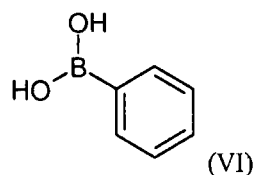
en donde PG_2 representa un grupo protector (p.e., *ter*-butoxicarbonilo) y R^3 , R^4 , R^5 , A , X^2 y B son como se definieron en la formula (II), con un reactivo

adecuado para remover el grupo protector PG₂. Un ejemplo de un reactivo adecuado es ácido fórmico.

Los compuestos de formula (IV) en los cuales A y B representan ambos un grupo fenilo y X² representa un enlace, se pueden preparar mediante la reacción de un compuesto de formula (V)

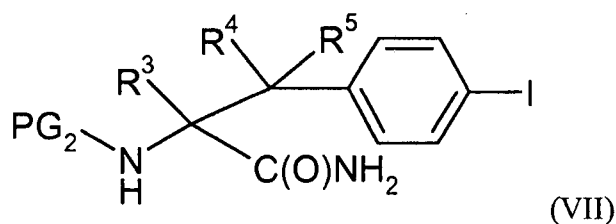


en donde PG₂, R³, R⁴ y R⁵ son como se definieron en la formula (IV), con un compuesto de formula (VI) o un éster del mismo



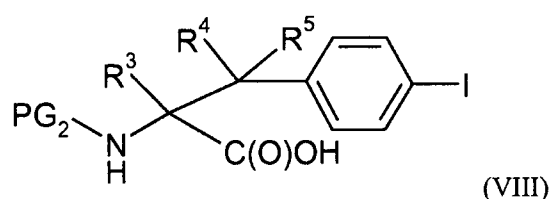
en la presencia de un catalizador tal como bis[bis(1,2-difenilfosfino)etano]paladio (0) y una base tal como carbonato de potasio. La reacción se realiza convenientemente en un solvente tal como mezcla de dioxano/agua a una temperatura, for ejemplo, en el rango de 20 °C a 100 °C, particularmente a 75 °C.

Los compuestos de formula (V) se pueden preparar a partir de un compuesto de formula (VII)



en la cual PG_2 , R^3 , R^4 y R^5 son como se definieron en la formula (V), usando procedimientos estándar de la literatura para la deshidratación de una amida, por ejemplo con hidróxido de (metoxycarbonilsulfamoil)tri-etil amonio, el cual se puede preparar in situ con trietilamina y metil clorosulfonilcarbamato, en un solvente tal como DCM a una temperatura en el rango de $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ a $25\text{ }^{\circ}\text{C}$, por ejemplo a $0\text{ }^{\circ}\text{C}$.

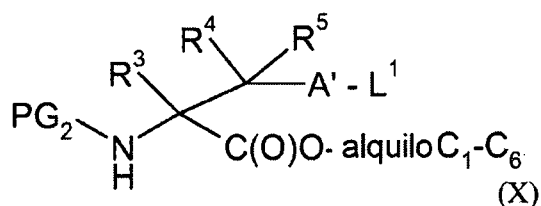
Los compuestos de formula (VII) se pueden preparar mediante la reacción de un compuesto de formula (VIII)



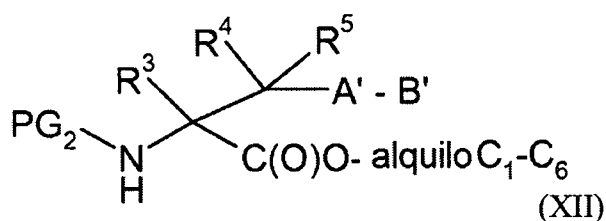
en la cual PG_2 , R^3 , R^4 y R^5 son como se definieron en la formula (VII), con una solución de amoníaco acuoso, usando procedimientos estándar de la literatura para la formación de una amida, por ejemplo, en la presencia de una base tal como *N*-etil-morfolina y un agente de activación tal como un reactivo de "uranio" (por ejemplo, tetrafluoroborato de 2-(1-*H*-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio). La reacción se realiza convenientemente en un solvente orgánico tal como *N,N*-dimetilformamida, a una temperatura en el rango de $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ a $100\text{ }^{\circ}\text{C}$, por ejemplo a $0\text{ }^{\circ}\text{C}$.

Los compuestos de formula (VIII) están disponibles comercialmente, son conocidos en la literatura (p.e., en *Tetrahedron: Asymmetry*, **1998**, 9, 503) o se pueden preparar usando técnicas conocidas.

Otros compuestos de formula (IV) en la cual uno o ambos de A y B representan un grupo heteroarilo y X^2 represent un enlace, se pueden preparar mediante la reacción de un compuesto de formula (X)

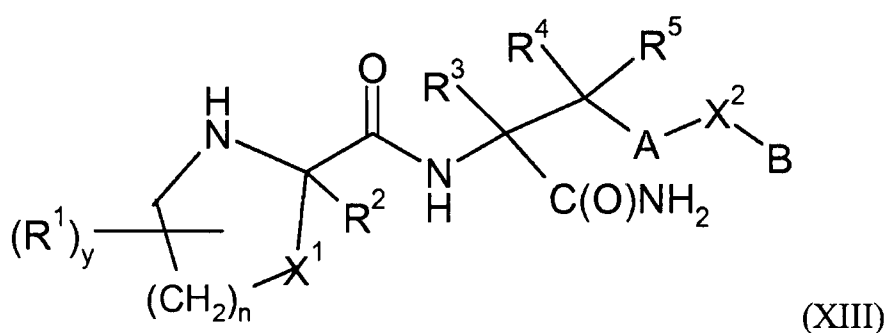


en la cual PG₂, R³, R⁴ y R⁵ son como se definieron en la formula (IV), A' representa un grupo arilo o heteroarilo y L¹ representa un grupo saliente tal como halógeno, con un compuesto de formula (VI) o formula (XI), B'- B(OH)₂, en la cual B' representa un grupo heteroarilo, para formar un compuesto de formula (XII)



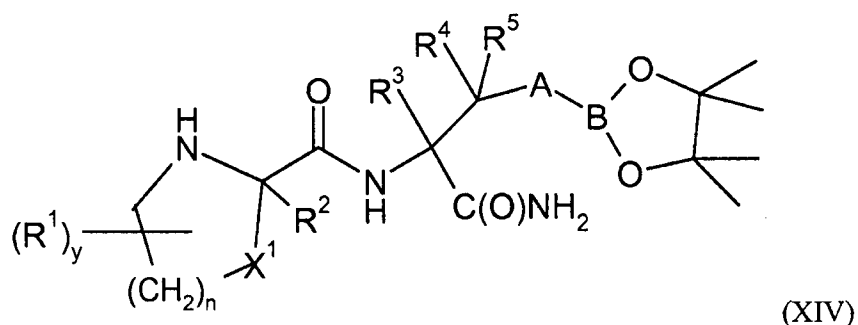
en la cual PG₂, R³, R⁴, R⁵, A' y B' son como se definieron anteriormente. Los compuestos de formula (XII) pueden entonces ser convertidos a compuestos de formula (IV) mediante procesos conocidos en la técnica, por ejemplo, descritos en *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2002**, 12, 3059 o Solicitud de Patente US Publicada No. 2007/0099835.

La presente invención provee además un proceso para la preparación de un compuesto de formula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, definido anteriormente, que comprende la reacción de un compuesto de formula (XIII)

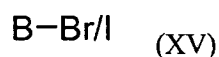


en donde A, B, X¹, y, n, R¹, R², R³, R⁴ y R⁵ son como se definieron anteriormente, usando procedimientos estándar de la literatura para la deshidratación de una amida, por ejemplo con hidróxido de (metoxycarbonilsulfamoil)tri-etil amonio, el cual se puede preparar in situ con trietilamina y metil clorosulfonilcarbamato, en un solvente tal como DCM a una temperatura en el rango de -20 °C a 25 °C, por ejemplo a 0 °C.

Un compuesto de formula (XIII) en el cual X² representa un enlace, se puede preparar mediante la reacción de un compuesto de formula (XIV)



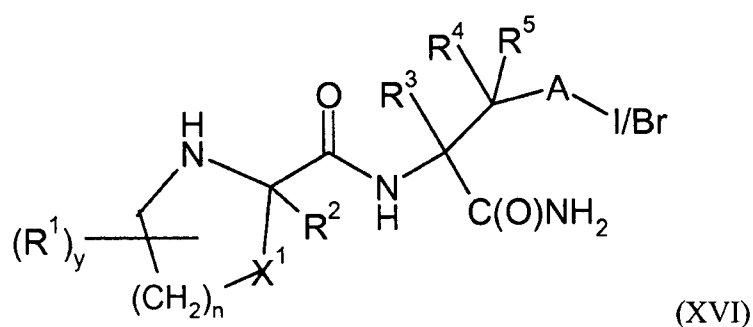
con un haluro de formula (XV) en la cual B es como se definió en la formula (I)



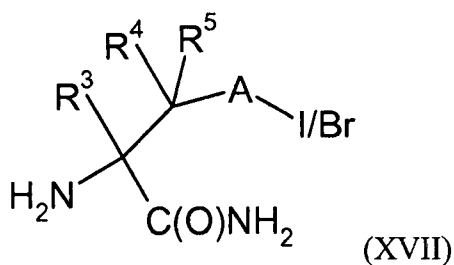
en la presencia de un catalizador tal como bis[bis(1,2-difenilfosfino)etano]paladio (0) y una base tal como carbonato de potasio. La reacción se realiza convenientemente en un solvente tal como mezcla de

dioxano/agua a una temperatura, por ejemplo, en el rango de 20 °C a 100 °C, particularmente a 75 °C.

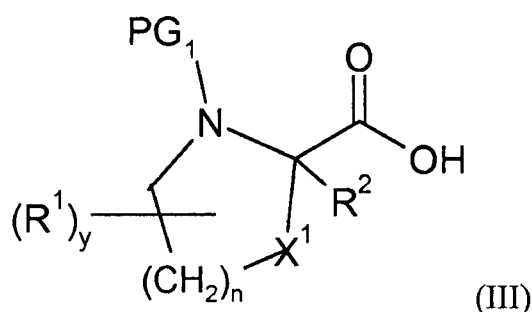
Un compuesto de formula (XIV) se puede preparar mediante la reacción de un compuesto de formula (XVI) con 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) en la presencia de un catalizador adecuado tal como complejo DCM 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno-paladio(II)dicloruro y 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno, con una base adecuada tal como acetato de potasio, en un solvente tal como dimetilsulfóxido a una temperatura en el rango de 60 °C a 100 °C, por ejemplo a 80 °C.



Un compuesto de formula (XVI) se puede preparar mediante la reacción de un compuesto de formula (XVII)

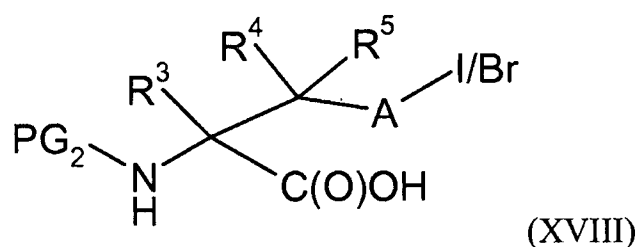


con un compuesto de formula (III)



en la presencia de una base tal como diisopropiletilamina o trietilamina y un agente de deshidratación (por ejemplo, anhídrido de ácido propano fosfórico). La reacción se realiza convenientemente en un solvente orgánico tal como *N,N*-dimetilformamida o tetrahidrofurano a una temperatura, por ejemplo, en el rango de 20 °C a 100 °C, en particular a temperatura ambiente (25 °C).

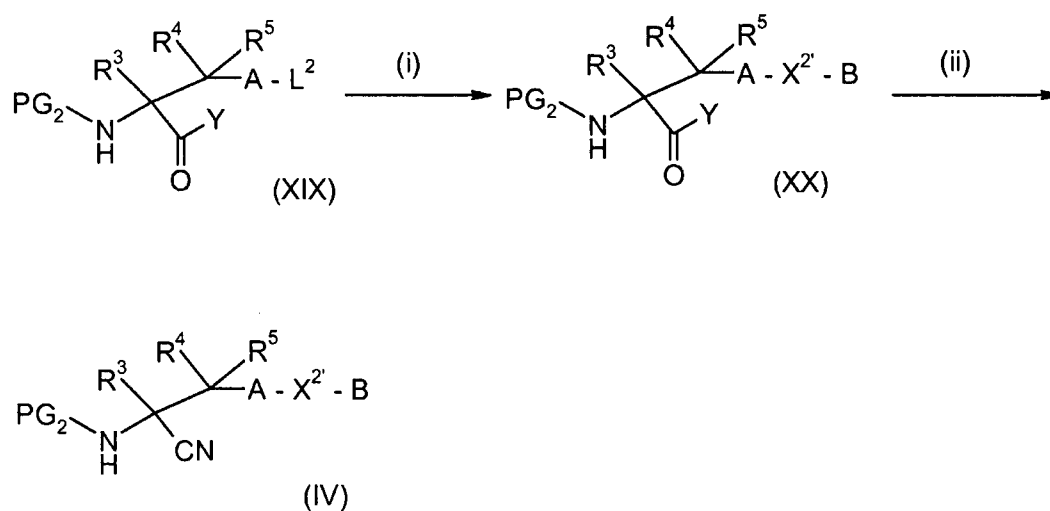
Los compuestos of formula (XVII) se pueden preparar mediante la reacción de un compuesto de formula (XVIII)



en la cual PG₂, R³, R⁴ y R⁵ son como se definieron en la formula (VII), con una solución acuosa de amoníaco, usando procedimientos estándar de la literatura para la formación de una amida, por ejemplo, en la presencia de una base tal como *N*-etil-morfolina y un agente de activación tal como un reactivo de "uranio" (por ejemplo, tetrafluoroborato de 2-(1-H-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio). La reacción se realiza convenientemente en un solvente orgánico tal como *N,N*-dimetilformamida, a una temperatura en el rango de -20 °C a 100°C, por ejemplo a 0 °C.

Los compuestos de formula (VIII) están disponibles comercialmente, son conocidos en la literatura (p.e., en *Tetrahedron: Asymmetry*, **1998**, 9, 503) o se pueden preparar usando técnicas conocidas.

Los compuestos de formula (IV) en la cual X^2 representa oxígeno, azufre o NR^{66} se pueden preparar como se describe en el siguiente esquema de reacción 1 en el cual PG_2 , R^3 , R^4 , R^5 , A y B son como se definieron en la formula (IV), X^2 representa oxígeno, azufre o NR^{66} , Y represents O-alquilo (p.e., O-t-butilo), OH o NH_2 y L representa un grupo saliente (p.e., halógeno):

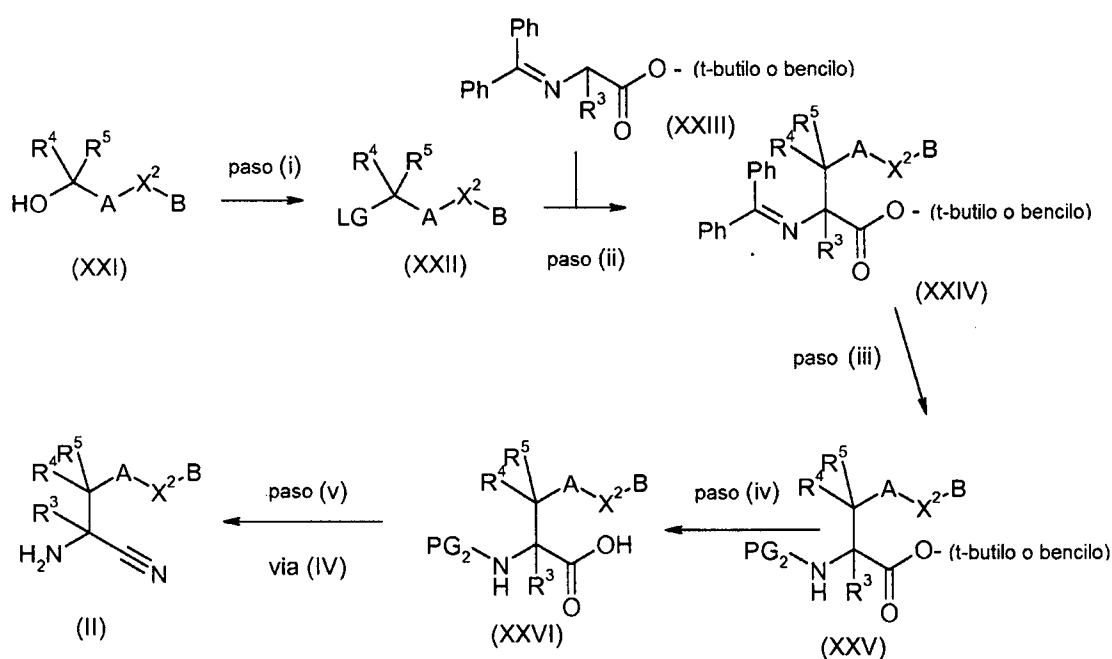


Esquema de Reacción 1

Los compuestos de formula (IV) se pueden obtener de los de formula (XX) (paso (ii), Esquema de Reacción 1) usando métodos indicados anteriormente para la formación de compuestos de formula (V). A su vez, los compuestos de formula (XX) se pueden obtener de los de formula (XIX) por desplazamiento bajo condiciones térmicas, si es necesario, con un catalizador tal como paladio(0) con el alcohol, amina o tiol apropiado (paso (i), Esquema de Reacción 1). Para $X^2 = O$, N o S, ejemplos de tales transformaciones son conocidos en la literatura y se describen en *Org. Lett.* **2002**, 4, 2885; *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, 121, 4369; *Curr. Org. Chem.* **2004**, 8, 1235; *J. Med. Chem.*

2005, 48, 4254 y referencias de estos. Alternativamente, los compuestos de formula (XX), donde X^2 representa O o N, se pueden preparar a partir de compuestos de formula (XIX), donde L^2 representa OH o NH_2 , con los ácidos borónicos correspondientes de formula (VI) o (XI).

Ejemplos de esta transformación también son conocidos en la literatura (*Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2006**, 16, 6316; *J. Org. Chem.* **2007**, 72, 666). Los compuestos de formula (IV) en la cual X^2 representa SO o SO_2 se pueden preparar a partir del compuesto de tioéter correspondiente de formula (IV) en la cual X representa azufre, mediante la oxidación con un agente oxidante adecuado tal como Oxona®.



Esquema de Reacción 2

Los compuestos de formula (II) en la cual X^2 es $C(O)NR^{66}$, $NR^{66}C(O)$, SO_2NR^{66} , $NR^{66}SO_2$, alquilo C_1-C_3 , etenilo, o etinilo se pueden preparar mediante la metodología alternativa mostrada en el Esquema de Reacción 2. Los compuestos de formula (II) se pueden formar a partir de los de formula (XXVI)

(paso (v)) usando métodos indicados anteriormente para la formación de compuestos de formula (V). Se puede acceder a los compuestos de formula (XXVI) (paso (iv)) a partir de la desprotección del grupo éster en el compuesto de formula (XXV) con hidróxido de litio en THF acuoso.

Se puede acceder a los compuestos de formula (XXV) a partir de los compuestos de formula (XXIV) por intercambio de un grupo protector mediante desprotección del grupo difenilmetilen imina con ácido cítrico acuoso, seguido por la protección con un grupo tal como *ter*-butoxicarbonilo. Se puede acceder a los compuestos de formula (XXIV) con metodología que utiliza alquilación catalítica de transferencia de fase asimétrica de una glicina imina de formula (XXIII) con un electrófilo de formula (XXII), por ejemplo, descrito en *Synlett* **2004**, 326. Se puede acceder a los compuestos electrofílicos de formula (XXII), donde LG es por ejemplo *p*-toluensulfonato, metanosulfonato o haluro (por ejemplo bromuro) a partir de la activación de la mitad alcohol en un compuesto de formula (XXI), por ejemplo, por métodos de acuerdo con Houben-Weil, *Methoden Organischen Chemie, Alkohole III*, 6/lb, Thieme-Verlag 1984, 4th Ed., pp. 927-939; *Comprehensive Organic Transformations. A guide to functional group preparations*, VCH Publishers 1989, 1st Ed., pp. 353-363 y *J. Org. Chem.* **1971**, 36, 3044-45.

Los compuestos de formula (XXI) en la cual X^2 es $CONR^{66}$ (p.e., *Tetrahedron Lett.* **2002**, 43, 7221), $NR^{66}CO$ (p.e., *Tetrahedron Lett.* **2005**, 46, 8401), SO_2NR^{66} (p.e., WO2006038594(A1)), $NR^{66}SO_2$ (p.e., *Bioorganic Med. Chem.* **2007**, 15, 2156, *Bioorganic Med. Chem.* **1998**, 6, 15), alquilo C_1-C_3 (p.e., *J. Org. Chem.* **2001**, 66, 2874; *Chem. Commun.* **2004**, 3, 316; US 2007/0066820(A1); WO 2006/057870(A1); *J. Org. Chem.* **1984**, 49, 1607), etenilo (p.e., *J. Org. Chem.* **2005**, 70, 6066, *Chem. Commun.* **2004**, 3, 316); o etinilo (p.e.,

WO 2007/071766(A2, A3)) son conocidos en la literatura, en donde se describen sus preparaciones.

Los compuestos of formula (IV) en la cual R^3 y R^4 junto con los átomos de carbono a los cuales están unidos, representan un anillo ciclopropilo son conocidos, por ejemplo, en WO 2007/012180.

Los compuestos de formulas (VI), (X) y (XI) están disponibles comercialmente, son conocidos en la literatura o se pueden preparar usando técnicas conocidas.

Los expertos en la técnica apreciarán que en los procesos de la presente invención ciertos grupos funcionales, tales como grupos hidroxilo o amino en los reactivos, pueden requerir ser protegidos por grupos protectores. Así, la preparación de los compuestos de formula (I) puede involucrar, en una etapa apropiada, la remoción de uno o más grupos protectores.

La protección y desprotección de grupos funcionales se describe en 'Protective Groups in Organic Chemistry', editado por J.W.F. McOmie, Plenum Press (1973) y 'Protective Groups in Organic Synthesis', 3ª edición, T. W. Greene y P. G. M. Wuts, Wiley-Interscience (1999).

Los compuestos de formula (I) anteriores pueden ser convertidos a una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, preferiblemente una sal de acidión de ácido tal como un a clorhidrato, bromhidrato, trifluoroacetato, sulfato, fosfato, acetato, fumarato, maleato, tartrato, lactato, citrato, piruvato, succinato, oxalato, metanosulfonato o *p*-toluensulfonato.

Los compuestos de formula (I) y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, pueden existir en formas solvatadas, por ejemplo hidratadas, así como no solvatadas, y la presente invención abarca tales formas solvatadas.

Los compuestos de formula (I) son capaces de existir en formas estereoisoméricas. Se entenderá que la invención abarca el uso de todos los isómeros geométricos y ópticos (incluyendo atropisómeros) de los compuestos de formula (I) y mezclas de los mismos, incluyendo racematos. El uso de tautómeros y mezclas de los mismos también forma un aspecto de la presente invención. Las formas enantioméricamente puras son particularmente deseadas.

Los compuestos de formula (I) y sus sales farmacéuticamente aceptables tiene actividad como farmacéuticos, en particular como inhibidores de la actividad de dipeptidil peptidasa I, y por ende, se pueden usar en el tratamiento de:

1. tracto respiratorio: enfermedades obstructivas de las vías aéreas incluyendo: asma, que incluye bronquial, alérgica, intrínseca, extrínseca, asma inducida por el ejercicio, inducida por fármaco (incluyendo inducida por aspirina y AINE) e inducida por polvo, tanto intermitente como persistente y de todas las severidades, y otras causas de hiperrespuesta de las vías aéreas; enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC); bronquitis, incluyendo bronquitis infecciosa y eosinofílica; enfisema, bronquiectasis, fibrosis quística, sarcoidosis, pulmón de granjero y enfermedades relacionadas; neumonitis hipersensible; fibrosis pulmonar, incluyendo alveolitos fibrosante criptogénica, neumonías intersticiales idiopáticas, fibrosis que complica la terapia anti-neoplásica e infección crónica, incluyendo tuberculosis y aspergilosis y otras infecciones fúngicas; complicaciones de trasplante pulmonar; trastornos vasculíticos y trombóticos de la vasculatura pulmonar e hipertensión pulmonar; actividad

antitusiva incluyendo tratamiento de la tos crónica asociada con condiciones inflamatorias y secretoras de las vías aéreas, y tos iatrogénica, rinitis aguda y crónica, incluyendo rinitis medicamentosa, y rinitis vasomotora; rinitis alérgica perenne y estacional incluyendo rinitis nerviosa (fiebre del heno); poliposis nasal; infección viral aguda incluyendo el resfriado común, e infección debida al virus sincitial respiratorio; influenza, coronavirus (incluyendo SARS) y adenovirus;

2. piel: soriasis, dermatitis atópica, dermatitis de contacto, otras dermitidas eccematosas, reacciones de hipersensibilidad del tipo retardado; fito y fotodermatitis; dermatitis seborréica, dermatitis hepertiforme, Linquen plano, linquen escleroso y atrópico, pioderma gangrenoso, sarcoide de piel, lupus eritematoso discorde, pénfigo, penfigoide, epidermólisis ampollar, urticaria, angioderma, vasculitidas, eritemas tóxicos, eosinofilias cutáneas, alopecia areata, calvicie de patrón masculino, síndrome de Sweet, síndrome de Weber-Christian, eritema multiforme, celulitis tanto infecciosa como no infecciosa; paniculitis, linfomas cutáneos, cáncer de piel diferente a melanoma y otras lesiones displásicas, trastornos inducidos por fármacos incluyendo erupciones por fijación de fármaco;

3. ojos: blefaritis; conjuntivitis, incluyendo conjuntivitis alérgica perenne y vernal; iriítis; uveítis anterior y posterior; coroiditis; trastornos autoinmunes, degenerativos o inflamatorios que afectan la retina; oftalmitis incluyendo oftalmitis simpática, sarcoidosis; infecciones incluyendo viral, fúngica y bacteriana;

4. genitourinario: nefritis incluyendo intersticial y glomerulonefritis; síndrome nefrótico; cistitis incluyendo cistitis aguda y crónica (intersticial) y úlcera de Hunner; uretritis aguda y crónica, prostatitis, epididimitis, ooforitis y

salpingitis; vulvo-vaginitis; enfermedad de Peyronie; disfunción eréctil (tanto masculina como femenina).

5. rechazo de aloinjerto: agudo o crónico, seguido de por ejemplo, trasplante de riñón, corazón, hígado, pulmón, médula ósea, piel y córnea, o seguido de transfusión de sangre; o injerto crónico versus enfermedad hospedera.

6. Otros trastornos autoinmunes y alérgicos incluyendo artritis reumatoide, síndrome de intestino irritable, lupus eritematoso sistémico, esclerosis múltiple, tiroiditis de Hashimoto, enfermedad de Grave, enfermedad de Addison, diabetes mellitus, púrpura trombocitopénica idiopática, fascitis eosinofílica, síndrome de hiper-IgE, síndrome de antifosfolípido y síndrome de Sazary;

7. oncología: tratamiento de cánceres comunes incluyendo de próstata, seno, pulmón, ovario, pancreático, intestino y colon, estómago, piel y tumores cerebrales, y malignidades que afectan la médula espinal (incluyendo leucemias) y sistemas linfoproliferativos, tales como linfoma de Hodgking o diferente de Hodgkin; incluyendo la prevención y tratamiento de enfermedad metastásica y recurrencias de tumor; y síndromes paraneoplásticos; y

8. enfermedades infecciosas: enfermedades por virus tales como verrugas genitales, verrugas comunes, verrugas plantares, hepatitis B, hepatitis C, virus del herpes simple, molusco contagioso, variola, virus de inmunodeficiencia humana (VIH), virus de papiloma humano (VPH), citomegalovirus (CMV), virus de varicela zóster (VZV), rinovirus, adenovirus, coronavirus, influenza, parainfluenza; enfermedades bacterianas tales como tuberculosis y mycobacterium avium, lepra; otras enfermedades infecciosas, tales como enfermedades fúngicas, clamidia, Candida, aspergilus, meningitis criptocócica,

Pneumocistis carinii, criptosporidiosis, histoplasmosis, toxoplasmosis, infección por trypanosoma y leishmaniasis.

Así, la presente invención provee un compuesto de formula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo como se definió aquí anteriormente para uso en terapia.

En un aspecto adicional, la presente invención provee el uso de un compuesto de formula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo como se definió aquí anteriormente, en la fabricación de un medicamento para uso en terapia.

En el contexto de la presente descripción, el término "terapia" también incluye "profilaxis" a menos que se hagan indicaciones específicas de lo contrario. Los términos "terapéutico" y "terapéuticamente" se deben interpretar concordantemente.

Se espera que la profilaxis sea particularmente relevante al tratamiento de personas que han sufrido un episodio previo, o se considera de otra forma que están en riesgo aumentado de la enfermedad o condición en cuestión. Las personas en riesgo de desarrollar una enfermedad o condición particular incluyen generalmente aquellas que tienen una historia familiar de la enfermedad o condición, o aquellas que han sido identificadas mediante pruebas genéticas o detección que son particularmente susceptibles a desarrollar la enfermedad o condición.

En particular, los compuestos de la invención (incluyendo sales farmacéuticamente aceptables) se pueden usar en el tratamiento del asma {tal como bronquial, alérgica, intrínseca, extrínseca o asma por polvo, particularmente asma crónica o inveterada (por ejemplo asma tardía o

hipersensibilidad de las vías aéreas}}, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD) o rinitis alérgica.

La invención provee también un método de tratamiento, o reducción del riesgo de una enfermedad o condición obstructiva de las vías aéreas (p.e., asma o EPOC) que comprende administrar a un paciente en necesidad del mismo, una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo como se definió aquí anteriormente.

Para los usos terapéuticos mencionados anteriormente, la dosis administrada variará, por supuesto, con el compuesto empleado, el modo de administración, el tratamiento deseado y el trastorno indicado. Por ejemplo, la dosis diaria del compuesto de la invención, si es inhalado, puede estar en el rango de 0.05 microgramos por kilogramo de peso corporal ($\mu\text{g/kg}$) a 100 microgramos por kilogramo de peso corporal ($\mu\text{g/kg}$). Alternativamente, si el compuesto es administrado oralmente, entonces la dosis diaria del compuesto de la invención puede estar en el rango de 0.01 microgramos por kilogramo de peso corporal ($\mu\text{g/kg}$) a 100 miligramos por kilogramo de peso corporal (mg/kg).

Los compuestos de fórmula (I) y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos se pueden usar solos, pero generalmente serán administrados en la forma de una composición farmacéutica en la cual el compuesto/sal de fórmula (I) (ingrediente activo) está en asociación con un adyuvante, diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable. Los procedimientos convencionales para la selección y preparación de formulaciones farmacéuticas adecuadas se describen en, por ejemplo, "Pharmaceuticals - The Science of Dosage Form Designs", M. E. Aulton, Churchill Livingstone, 1988.

Dependiendo del modo de administración, la composición farmacéutica comprenderá preferiblemente de 0.05 a 99 %p (por ciento en peso), más preferiblemente de 0.05 a 80 %p, aún más preferiblemente de 0.10 a 70 %p, e incluso más preferiblemente de 0.10 a 50 %p, del ingrediente activo, estando todos los porcentajes en peso con base en la composición total.

La presente invención también provee una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo como se definió aquí anteriormente, en asociación con un adyuvante, diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable.

La invención provee además un proceso para la preparación de una composición farmacéutica de la invención, el cual comprende mezclar un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo como se definió aquí anteriormente, con un adyuvante, diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable.

Las composiciones farmacéuticas pueden ser administradas tópicamente (p.e., a la piel o al pulmón y/o vías aéreas) en la forma, p.e., de cremas, soluciones, suspensiones, aerosoles con heptafluoroalcano (HFA) y formulaciones en polvo seco, por ejemplo, formulaciones en el dispositivo inhalador conocido como el Turbuhaler®; o sistémicamente, p.e., mediante administración oral en la forma de tabletas, cápsulas, jarabes, polvos o gránulos; o mediante administración parenteral en la forma de una solución estéril, suspensión o emulsión para inyección (incluyendo intravenosa, subcutánea, intramuscular, intravascular o infusión); o mediante administración rectal en la forma de supositorios.

Las formulaciones en polvo seco y aerosoles de HFA presurizados de los compuestos de la invención (esto es, los compuestos de fórmula (I) y sales

farmacéuticamente aceptables de los mismos) se pueden administrar mediante inhalación oral o nasal. Para inhalación, el compuesto es deseablemente finamente dividido. El compuesto finamente dividido tiene preferiblemente un diámetro de masa media de menos de 10 micrómetros (μm), y puede estar suspendido en una mezcla propelente con la ayuda de un dispersante, tal como un ácido graso $\text{C}_8\text{-C}_{20}$ o sal del mismo, (por ejemplo, ácido oleico), una sal biliar, un fosfolípido, un alquil sacárido, un surfactante perfluorado o polietoxilado, u otro dispersante farmacéuticamente aceptable.

Los compuestos de la invención también pueden ser administrados mediante un inhalador de polvo seco. El inhalador puede ser un inhalador de dosis única o múltiple, y puede ser un inhalador de polvo seco activado por respiración.

Una posibilidad es mezclar el compuesto finamente dividido con una sustancia vehículo, por ejemplo, un mono, di o polisacárido, un alcohol de azúcar, u otro poliol. Vehículos adecuados son los azúcares, por ejemplo, lactosa, glucosa, rafinosa, melezitosa, lactitol, maltitol, trehalosa, sacarosa, manitol; y almidón. Alternativamente, el compuesto finamente dividido puede estar recubierto por otra sustancia. La mezcla en polvo puede también ser dispensada en cápsulas de gelatina duras, cada una conteniendo la dosis deseada del compuesto activo.

Otra posibilidad es procesar el polvo finamente dividido en esferas que se rompen durante el procedimiento de inhalación. Este polvo esferonizado puede ser llenado en el depósito de fármaco de un inhalador de dosis múltiples, por ejemplo, el conocido como Turbuhaler® en el cual una unidad dosificadora dosifica la dosis deseada, la cual es luego inhalada por el paciente. Con este sistema, el ingrediente activo con o sin una sustancia vehículo, es liberado al paciente.

Para administración oral, el compuesto de la invención puede ser mezclado con un adyuvante o un vehículo, por ejemplo, lactosa, sacarosa, sorbitol, manitol; un almidón, por ejemplo, almidón de papa, almidón de maíz o amilopectina; un derivado de celulosa; un aglutinante, por ejemplo, gelatina o polivinilpirrolidona; y/o un lubricante, por ejemplo, estearato de magnesio, estearato de calcio, polietilen glicol, una cera, parafina, y similares, y luego comprimido en tabletas. Si se requieren tabletas recubiertas, los núcleos, preparados como se describió anteriormente, pueden ser recubiertos con una solución concentrada de azúcar la cual puede contener, por ejemplo, goma arábrica, gelatina, talco y dióxido de titanio. Alternativamente, la tableta puede ser recubierta con un polímero adecuado disuelto en un solvente orgánico fácilmente volátil.

Para la preparación de cápsulas de gelatina blandas, el compuesto de la invención puede ser mezclado con, por ejemplo, un aceite vegetal o polietilen glicol. Las cápsulas de gelatina duras pueden contener gránulos del compuesto usando cualquiera de los excipientes mencionados anteriormente para tabletas. Formulaciones líquidas y semisólidas del compuesto de la invención también pueden ser llenadas en cápsulas de gelatina duras.

Las preparaciones líquidas para aplicación oral pueden estar en la forma de jarabes o suspensiones, por ejemplo, soluciones que contienen el compuesto de la invención, siendo el resto azúcar y una mezcla de etanol, agua, glicerol y propilen glicol. Opcionalmente, tales preparaciones líquidas pueden contener agentes colorantes, agentes saborizantes, sacarina y/o carboximetilcelulosa como agente espesante, u otros excipientes conocidos por los expertos en la técnica.

Los compuestos de la invención (esto es, compuestos de fórmula (I) y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos) pueden ser administrados también en conjunto con otros compuestos usados para el tratamiento de las condiciones anteriores.

La invención, por lo tanto, se relaciona además con terapias de combinación en donde un compuesto de la invención o una composición o formulación farmacéutica que comprende un compuesto de la invención es administrada concurrentemente o secuencialmente o como una preparación combinada con otro agente o agentes terapéuticos, para el tratamiento de una o más de las condiciones listadas.

En particular, para el tratamiento de enfermedades inflamatorias tales como (pero sin restringirse a) artritis reumatoide, osteoartritis, asma, rinitis alérgica, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), soriasis, y enfermedad inflamatoria del intestino, los compuestos de la invención pueden ser combinados con los siguientes agentes: agentes anti-inflamatorios no-esteroidales (de aquí en adelante AINES) incluyendo inhibidores de ciclo-oxigenasa COX-1 / COX-2 no selectivos ya sea aplicados tópicamente o sistémicamente (tales como piroxicam, diclofenaco, ácidos propiónicos tales como naproxeno, flurbiprofeno, fenoprofeno, ketoprofeno e ibuprofeno, fenamatos tales como ácido mefenámico, indometacina, sulindac, azapropazona, pirazolonas tales como fenilbutazona, salicilatos tales como aspirina); inhibidores de COX-2 selectivos (tales como meloxicam, celecoxib, rofecoxib, valdecoxib, lumarocoxib, parecoxib y etoricoxib); donadores de óxido nítrico que inhiben ciclo-oxigenasa (CINODs); glucocorticosteroides (ya sea administrados mediante rutas tópicas, orales, intramusculares, intravenosas, o intra-articulares); metotrexato; leflunomida; hidroxiclороquina; d-penicilamina; auranofina u otras preparaciones de oro parenteral u oral; analgésicos;

diacereína; terapias intra-articulares tales como derivados de ácido hialurónico; y suplementos nutricionales tales como glucosamina.

La presente invención se relaciona aún además con la combinación de un compuesto de la invención junto con una citoquina o agonista o antagonista de la función de citoquina, (incluyendo agentes que actúan en las rutas de señalización de citoquina tales como moduladores del sistema SOCS) incluyendo alfa-, beta-, y gamma-interferones; factor de crecimiento del tipo insulina, tipo I (IGF-1); interleucinas (IL) incluyendo IL1 a 17, y antagonistas o inhibidores de interleucina tales como anakinra; inhibidores del factor alfa de necrosis de tumor (TNF- α) tales como anticuerpos anti-TNF monoclonales (por ejemplo infliximab; adalimumab, y CDP-870) y antagonistas del receptor de TNF incluyendo moléculas de inmunoglobulina (tales como etanercept) y agentes de bajo peso molecular tales como pentoxifilina.

Adicionalmente la invención se relaciona con una combinación de un compuesto de la invención, con un anticuerpo monoclonal que marca Linfocitos B (tal como CD20 (rituximab), MRA-aIL16R y linfocitos T, CTLA4-Ig, HuMax IL-15).

La presente invención se relaciona aún además con la combinación de un compuesto de la invención con un modulador de la función del receptor de quimioquina tal como un antagonista de CCR1, CCR2, CCR2A, CCR2B, CCR3, CCR4, CCR5, CCR6, CCR7, CCR8, CCR9, CCR10 y CCR11 (para la familia C-C); CXCR1, CXCR2, CXCR3, CXCR4 y CXCR5 (para la familia C-X-C) y CX₃CR1 para la familia C-X₃-C.

La presente invención se relaciona además con la combinación de un compuesto de la invención con un inhibidor de metaloproteasa de matriz (MMPs), p.e., las estromelisinás, las colagenasas, y las gelatinasas, así como

agrecanasa; especialmente colagenasa-1 (MMP-1), colagenasa-2 (MMP-8), colagenasa-3 (MMP-13), estromelisina-1 (MMP-3), estromelisina-2 (MMP-10), y estromelisina-3 (MMP-11) y MMP-9 y MMP-12, incluyendo agentes tales como doxiciclina.

La presente invención se relaciona aún además con la combinación de un compuesto de la invención, y un inhibidor de la biosíntesis de leucotrieno, inhibidor de 5-lipoxigenasa (5-LO) o antagonista de la proteína activadora de 5-lipoxigenasa (FLAP) tal como; zileuton; ABT-761; fenleuton; tepoxalin; Abbott-79175; Abbott-85761; una N-(5-sustituida)-tiofen-2-alquilsulfonamida; 2,6-di-*ter*-butilfenolhidrazonas; un metoxitetrahidropirano tal como Zeneca ZD-2138; el compuesto SB-210661; un compuesto 2-cianonaftaleno piridinil-sustituido tal como L-739,010; un compuesto de 2-cianoquinolina tal como L-746,530; o un compuesto de indol o quinolina tal como MK-591, MK-886, y BAY x 1005.

La presente invención se relaciona además con la combinación de un compuesto de la invención y un antagonista receptor para leucotrienos (LT) B₄, LTC₄, LTD₄, y LTE₄. seleccionado del grupo que consiste de las fenotiazin-3-*il*s tal como L-651,392; compuestos de amidino tal como CGS-25019c; benzoxalaminas tales como ontazolast; bencenocarboximidamidas tales como BIIL 284/260; y compuestos tales como zafirlukast, ablukast, montelukast, pranlukast, verlukast (MK-679), RG-12525, Ro-245913, iralukast (CGP 45715A), y BAY x 7195.

La presente invención se relaciona aún además con la combinación de un compuesto de la invención y un inhibidor de fosfodiesterasa (PDE) tal como una metilxantanina incluyendo teofilina y aminofilina; un inhibidor de la isoenzima PDE selectivo incluyendo un inhibidor de PDE₄, un inhibidor de la isoforma PDE_{4D}, o un inhibidor de PDE₅.

La presente invención se relaciona además con la combinación de un compuesto de la invención y un antagonista del receptor de histamina tipo 1 tal como cetirizina, loratadina, desloratadina, fexofenadina, acrivastina, terfenadina, astemizol, azelastina, levocabastina, clorfeniramina, prometazina, ciclizina, o mizolastina; aplicado oralmente, tópicamente o parenteralmente.

La presente invención se relaciona aún además con la combinación de un compuesto de la invención y un inhibidor de bomba de protón (tal como omeprazol) o un antagonista del receptor de histamina tipo 2 gastroprotector.

La presente invención se relaciona además con la combinación de un compuesto de la invención y un antagonista del receptor de histamina tipo 4.

La presente invención se relaciona aún además con la combinación de un compuesto de la invención y un agente simpatomimético vasoconstrictor agonista del adrenoreceptor alfa-1/alfa-2, tal como propilhexedrina, fenilefrina, fenilpropanolamina, efedrina, pseudoefedrina, clorhidrato de nafazolina, clorhidrato de oximetazolina, clorhidrato de tetrahidrozolina, clorhidrato de xilometazolina, clorhidrato de tramazolina o clorhidrato de etilnorepinefrina.

La presente invención se relaciona además con la combinación de un compuesto de la invención y un agente anticolinérgico incluyendo antagonista del receptor muscarínico (M1, M2, y M3) tal como atropina, hioscina, glicopirrolato, bromuro de ipratropio, bromuro de tiotropio, bromuro de oxitropio, pirenzepina o telenzepina.

La presente invención se relaciona aún además con la combinación de un compuesto de la invención y un agonista del beta-adrenoreceptor (incluyendo subtipos 1-4 de receptor beta) tal como isoprenalina, salbutamol,

formoterol, salmeterol, terbutalina, orciprenalina, mesilato de bitolterol, o pirbuterol, o un enantiómero quiral de los mismos.

La presente invención se relaciona además con la combinación de un compuesto de la invención y una cromona, tal como cromoglicato de sodio o nedocromil sódico.

La presente invención se relaciona además con la combinación de un compuesto de la invención con un glucocorticoide, tal como flunisolida, triamcinolona acetona, dipropionato de beclometasona, budesonida, propionato de fluticasona, ciclesonida o furoato de mometasona.

La presente invención se relaciona además con la combinación de un compuesto de la invención con un agente que modula un receptor de hormona nuclear tal como PPARs.

La presente invención se relaciona aún además con la combinación de un compuesto de la invención junto con una inmunoglobulina (Ig) o preparación de Ig o un antagonista o anticuerpo que modula la función de Ig tal como anti-IgE (por ejemplo omalizumab).

La presente invención se relaciona además con la combinación de un compuesto de la invención y otro agente anti-inflamatorio aplicado sistémica o tópicamente, tal como talidomida o un derivado del mismo, un retinoide, diltanol o calcipotriol.

La presente invención se relaciona aún además con la combinación de un compuesto de la invención y combinaciones de aminosalicilatos y sulfapiridina tales como sulfasalazina, mesalazina, balsalazida, y olsalazina; y agentes inmunomoduladores tales como las tiopurinas.

La presente invención se relaciona además con la combinación de un compuesto de la invención junto con un agente antibacteriano tal como un derivado de penicilina, una tetraciclina, un macrólido, una beta-lactama, una fluoroquinolona, metronidazol, un aminoglicósido inhalado; un agente antiviral incluyendo aciclovir, famciclovir, valaciclovir, ganciclovir, cidofovir, amantadina, rimantadina, ribavirin, zanamavir y oseltamavir; un inhibidor de proteasa tal como indinavir, nelfinavir, ritonavir, y saquinavir; un inhibidor de transcriptasa reversa nucleósido tal como didanosina, lamivudina, stavudina, zalcitabina o zidovudina; o un inhibidor de transcriptasa reversa no nucleósido tal como nevirapina o efavirenz.

La presente invención se relaciona aún además con la combinación de un compuesto de la invención y un agente cardiovascular tal como un bloqueador del canal de calcio, un bloqueador del beta-adrenoceptor, un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina (ACE), un antagonista del receptor 2 de angiotensina; un agente de disminución de lípido tal como una estatina o un fibrato; un modulador de la morfología de célula sanguínea tal como pentoxifilina; trombolítico, o un anticoagulante tal como un inhibidor de agregación de plaqueta.

La presente invención se relaciona además con la combinación de un compuesto de la invención y un agente del SNC tal como un antidepresivo (tal como sertralina), un fármaco anti-Parkinsoniano (tal como deprenil, L-dopa, ropinirol, pramipexol, un inhibidor de MAOB tal como selegina y rasagilina, un inhibidor de comP tal como tasmar, un inhibidor de A-2, un inhibidor de la recaptación de dopamina, un antagonista de NMDA, un agonista de nicotina, un agonista de dopamina o un inhibidor de la óxido nítrico sintasa neuronal), o un fármaco anti-Alzheimer tal como donepezil, rivastigmina, tacrina, un inhibidor de COX-2, propentofilina o metrifonato.

La presente invención se relaciona aún además con la combinación de un compuesto de la invención y un agente para el tratamiento del dolor agudo o crónico, tal como un analgésico que actúa centralmente o periféricamente (por ejemplo un opioide o derivado del mismo), carbamazepina, fenitoína, valproato de sodio, amitriptilina u otros agentes anti-depresivos, paracetamol, o un agente anti-inflamatorio no esteroideal.

La presente invención se relaciona además con la combinación de un compuesto de la invención junto con un agente anestésico local aplicado parenteralmente o tópicamente (incluyendo inhalado) tal como lignocaína o un derivado de la misma.

Un compuesto de la presente invención también se puede usar en combinación con un agente anti-osteoporosis que incluye un agente hormonal tal como raloxifeno, o un bifosfonato tal como alendronato.

La presente invención se relaciona aún además con la combinación de un compuesto de la invención junto con un: (i) inhibidor de triptasa; (ii) antagonista del factor activador de plaqueta (PAF); (iii) inhibidor de la enzima convertidora de interleucina (ICE); (iv) inhibidor de IMPDH; (v) inhibidores de molécula de adhesión incluyendo antagonista de VLA-4; (vi) catepsina; (vii) inhibidor de quinasa tal como un inhibidor de tirosina quinasa (tal como Btk, Itk, Jak3 o MAP, por ejemplo Gefitinib o mesilato de Imatinib), una serina/treonina quinasa (tal como un inhibidor de una MAP quinasa tal como p38, JNK, proteína quinasa A, B o C, o IKK), o una quinasa involucrada en la regulación del ciclo celular (tal como una quinasa dependiente de ciclina); (viii) inhibidor de glucosa-6 fosfato deshidrogenasa; (ix) antagonista del receptor de quinina B.sub1. - o B.sub2. -; (x) agente anti-gota, por ejemplo colchicina; (xi) inhibidor de xantina oxidasa, por ejemplo alopurinol; (xii) agente uricosúrico, por ejemplo

probenecid, sulfinpirazona o benzbromarona; (xiii) secretagógo de la hormona de crecimiento; (xiv) factor de crecimiento de transformación (TGF β); (xv) factor de crecimiento derivado de plaqueta (PDGF); (xvi) factor de crecimiento de fibroblasto, por ejemplo factor de crecimiento de factor de fibroblasto básico (bFGF); (xvii) factor de estimulación de colonia de macrófago granulocito (GM-CSF); (xviii) crema de capsaicina; (xix) antagonista del receptor de taquiquinina NK.sub1. o NK.sub3. tal como NKP-608C, SB-233412 (talnetant) o D-4418; (xx) inhibidor de elastasa tal como UT-77 o ZD-0892; (xxi) inhibidor de la enzima convertidora de TNF-alfa (TACE); (xxii) inhibidor de la óxido nítrico sintasa inducida (iNOS); (xxiii) molécula homóloga del receptor quimioatractor expresada en células TH2, (tal como un antagonista de CRTH2); (xxiv) inhibidor de p38; (xxv) agente modulador de la función de receptores tipo Toll (TLR), (xxvi) agente modulador de la actividad de receptores purinérgicos tal como P2X7; (xxvii) inhibidor de la activación del factor de transcripción tal como NFkB, API, o STATS; o (xxviii) un agonista del receptor glucocorticoide.

En un aspecto adicional, la presente invención provee una combinación (por ejemplo para el tratamiento de EPOC, asma o rinitis alérgica) de un compuesto de formula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo definido aquí anteriormente, y uno o más agentes seleccionados independientemente de:

- un agonista del receptor glucocorticoide no esteroide (GR-receptor);
- un agonista del adrenoceptor β 2 selectivo (tal como metaproterenol, isoproterenol, isoprenalina, albuterol, salbutamol, formoterol, salmeterol, terbutalina, orciprenalina, mesilato de bitolterol, pirbuterol o indacaterol);
- un inhibidor de fosfodiesterasa (tal como inhibidor de PDE4);
- un inhibidor de proteasa (tal como un inhibidor de elastasa neutrófila o de metaloproteasa de matriz MMP-12);
- un glucocorticoide;

- un modulador de la función del receptor de quimioquina (tal como un antagonista del receptor CCR1); y
- un inhibidor de la función p38 quinasa (tales como las quinasas p38 o IKK).

La invención también provee un producto farmacéutico que comprende, en combinación, una preparación de un primer ingrediente activo, el cual es un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo como se describió aquí anteriormente, y una preparación de un segundo ingrediente activo, el cual es

- un agonista del receptor glucocorticoide no esteroide (GR-receptor);
- un agonista adrenoreceptor β 2 selectivo;
- un inhibidor de fosfodiesterasa;
- un inhibidor de proteasa;
- un glucocorticoide;
- un agente anticolinérgico;
- un modulador de la función del receptor de quimioquina; o,
- un inhibidor de la función de quinasa

para uso simultáneo, secuencial o separado en terapia.

En otro aspecto, la invención provee un kit que comprende una preparación de un primer ingrediente activo, el cual es un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo como se definió aquí anteriormente, y una preparación de un segundo ingrediente activo, el cual es:

- un agonista del receptor glucocorticoide no esteroide (GR-receptor);
- un agonista adrenoreceptor β 2 selectivo;
- un inhibidor de fosfodiesterasa;

- un inhibidor de proteasa;
- un glucocorticoide;
- un agente anticolinérgico;
- un modulador de la función del receptor de quimioquina; o,
- un inhibidor de la función de quinasa;

e instrucciones para la administración simultánea, secuencial o separada de las preparaciones a un paciente en necesidad del mismo.

Un compuesto de la invención también puede usarse en combinación con un agente terapéutico existente para el tratamiento del cáncer, por ejemplo agentes adecuados incluyen:

(i) un fármaco antiproliferativo/antineoplásico o una combinación de los mismos, como se usa en oncología médica, tal como un agente alquilante (por ejemplo cis-platino, carboplatino, ciclofosfamida, mostaza de nitrógeno, melfalan, clorambucil, busulfan o una nitrosoúrea); un antimetabolito (por ejemplo un antifolato tal como una fluoropirimidina como 5-fluorouracilo o tegafur, raltitrexed, metotrexato, citosina arabinosida, hidroxiaurea, gemcitabina o paclitaxel); un antibiótico antitumor (por ejemplo un antraciclina como adriamicina, bleomicina, doxorubicina, daunomicina, epirubicina, idarubicina, mitomicina-C, dactinomicina o mitramicina); un agente antimetabólico (por ejemplo un alcaloide vinca tal como vincristina, vinblastina, vindesina o vinorelbina, o un taxoide como taxol o taxotero); o un inhibidor de topoisomerasa (por ejemplo una epipodofilotoxina como etoposida, teniposida, amsacrina, topotecan o una camptotecina);

(ii) un agente citoestático tal como un antiestrógeno (por ejemplo tamoxifeno, toremifeno, raloxifeno, droloxifeno o yodoxifeno), un regulador descendente del receptor de estrógeno (por ejemplo fulvestrant), un antiandrógeno (por ejemplo bicalutamida, flutamida, nilutamida o acetato de

ciproterona), un antagonista de LHRH o agonista de LHRH (por ejemplo goserelin, leuprorelin o buserelin), un progestógeno (por ejemplo acetato de megestrol), un inhibidor de aromatasa (por ejemplo un anastrozol, letrozol, vorazol o exemestano) o un inhibidor de la 5 α -reductasa como finasterida;

(iii) un agente que inhibe la invasión de célula de cáncer (por ejemplo un inhibidor de metaloproteinasa como marimastat o un inhibidor de la función del receptor activador de uroquinasa plasminógena);

(iv) un inhibidor de la función del factor de crecimiento, por ejemplo: un anticuerpo del factor de crecimiento (por ejemplo el anticuerpo anti-erbb2 trastuzumab o el anticuerpo anti-erbb1 cetuximab [C225]), un inhibidor de farnesil transferasa, un inhibidor de tirosina quinasa o un inhibidor de serina/treonina quinasa, un inhibidor de la familia del factor de crecimiento epidérmico (por ejemplo un inhibidor de la familia EGFR de tirosina quinasa tal como N-(3-cloro-4-fluorofenil)-7-metoxi-6-(3-morfolinpropoxi)quinazolin-4-amina (gefitinib, AZD1839), N-(3-etinilfenil)-6,7-bis(2-metoxietoxi)quinazolin-4-amina (erlotinib, OSI-774) y 6-acrilamido-N-(3-cloro-4-fluorofenil)-7-(3-morfolinpropoxi)quinazolin-4-amina (CI 1033)), un inhibidor de la familia del factor de crecimiento derivado de plaqueta o un inhibidor de la familia del factor de crecimiento hepatocito;

(v) un agente antiangiogénico tal como uno que inhibe los efectos del factor de crecimiento endotelial vascular, (por ejemplo el anticuerpo bevacizumab del factor de crecimiento celular endotelial anti-vascular, un compuesto revelado en WO 97/22596, WO 97/30035, WO 97/32856 y WO 98/13354) o un compuesto que trabaja mediante otro mecanismo (por ejemplo linomida, un inhibidor de la función integrina $\alpha v \beta 3$ o una angioestatina);

(vi) un agente de daño vascular tal como Combretastatina A4 o un compuesto revelado en WO99/02166, WO00/40529, WO00/41669, WO01/92224, WO02/04434 o WO02/08213;

(vii) un agente usado en terapia en contra sentido, por ejemplo uno dirigido a los objetivos listados anteriormente, tal como ISIS 2503, un contrasentido anti-ras;

(viii) un agente usado en criterio de terapia del gen, incluyendo por ejemplo, criterios para reemplazar genes aberrantes tales como p53 aberrante o BRCA1 o BRCA2 aberrante, criterios GDEPT (terapia de profármaco de enzima dirigida al gen) tales como aquellas que usan citosina desaminasa, timidina quinasa o una enzima de nitroreductasa bacteriana, y criterios para aumentar la tolerancia del paciente a la quimioterapia o radioterapia, tales como terapia del gen de resistencia multi-fármaco; o

(ix) un agente usado en un criterio de inmunoterapia, incluyendo por ejemplo criterios ex-vivo e in-vivo para aumentar la inmunogenicidad de las células de tumor del paciente, tales como transfección con citoquinas como interleucina 2, interleucina 4 o factor de estimulación de colonia granulocito-macrófago, criterios para disminuir la anergia de célula T, criterios que usan células inmunes transfectadas tales como células dendríticas transfectadas con citoquina, criterios que usan líneas celulares de tumor transfectadas con citoquina y criterios que usan anticuerpos anti-idiotípicos.

Ahora la invención se ilustrará mediante los siguientes Ejemplos no limitantes, en los cuales, a menos que se indique de otra forma:

(i) cuando se reportan, los datos de RMN ^1H están citados y están en forma de valores delta para protones de diagnostico mayores, dados en partes por millón

(ppm) relativas al tetrametilsilano (TMS) como un estándar interno, determinados a 300 MHz o 400 MHz usando perdeuterio d6-DMSO (CD₃SOCD₃) o CDCl₃ como solvente, a menos que se especifique de otra manera;

(ii) Los espectros de masas (MS) se corrieron con una energía de electrón de 70 voltios de electrón en el modo ionización química (CI) usando un tubo de exposición direct. En donde se indique, la ionización se efectuó mediante electropulverización (ES) o ionización química a presión atmosférica (APCI); o ionización de multimodo, una combinación de ionización ES y APCI. Cuando se dan valores m/z, generalmente solo se reportan iones que indican la masa base, y los iones de masa citados son los iones de masa positiva o negativa: [M]⁺, [M+H]⁺ o [M-H]⁻;

(iii) los compuestos del título y el subtítulo de los ejemplos y preparaciones fueron nombrados usando el programa de nombramiento de IUPAC Struct=Name 9.0.7 de CambridgeSoft Corporation,

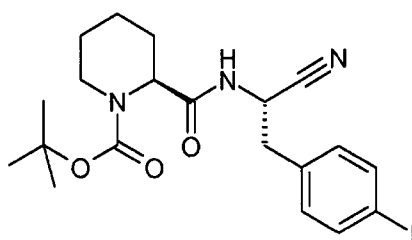
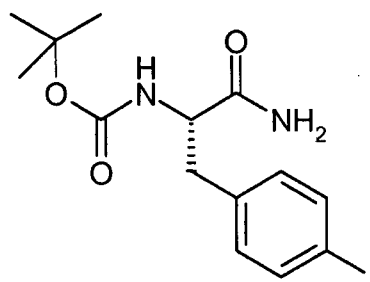
(iv) a menos que se indique de otra forma, la HPLC de fase reversa se condujo usando una columna de sílice de fase reversa Symmetry[®], NovaPak[®] o Xterra[®], todas disponibles en Waters Corp.; y

(vi) se usan las siguientes abreviaturas:

AIBN	2,2'-azobisisobutironitrilo
Reactivo de Burgess	Hidróxido de metil(carbonilsulfamoil)triethyl amonio, sal interna
CbzC1	Benciloxicarbonilcloruro
d	Día(s)
DCE	1,2-dicloroetano

DCM	Diclorometano
DMF	<i>N,N</i> -dimetilformamida
DMSO	Sulfóxido de dimetilo
g	Gramo(s)
h	Hora(s)
HATU	Hexafluorofosfato de 2-(1 <i>H</i> -7-azabenzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio
HM-N	Cartucho de tierra de diatomácea Argonaut Isolute®
HPLC	Cromatografía líquida de alto desempeño
Base de Hunig	Diisopropiletilamina (DIPEA)
LCMS	Cromatografía líquida-Espectroscopía de masa
min	Minuto(s)
mL	Mililitro(s)
<i>n</i> -BuLi	<i>n</i> -butillitio
NMP	1-metilpirrolidin-2-ona
RPHPLC	Cromatografía líquida de alto desempeño de fase reversa
TA	Temperatura ambiente
SXC	Resina de intercambio catiónico fuerte
TBAF	Fluoruro de tetrabutilamonio
TBTU	Tetrafluoroborato de O-(benzotriazol-1-il)- <i>N,N,N',N'</i> -tetrametiluronio
TEA	Trietilamina
TFA	Ácido tricluoroacético
THF	THF

Intermediario 1: *ter*-Butil (2*S*)-2-({[(1*S*)-1-ciano-2-(4-yodofenil)etil]amino}-carbonil)piperidin-1-carboxilato

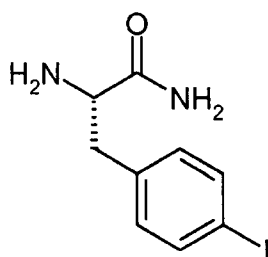
a) N-(*ter*-butoxicarbonil)-4-yodo-(L)-fenilalaninamida

Se disolvió N-(*ter*-butoxicarbonil)-4-yodo-(L)-fenilalanina [*Tetrahedron: Asymmetry*, **1998**, 9, 503] (12.73 g) en DMF (120 mL) y a la solución resultante se le agregó *N*-etil-morfolina (6.2 mL) y tetrafluoroborato de 2-(1-*H*-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio (10.45 g). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente por 0.5 h, luego se enfrió hasta 0 °C. Se añadió amoníaco acuoso (35%, 3.6 mL) y se dejó que la mezcla alcanzara la temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se vertió en agua (800 mL) y el precipitado que se formó fue removido mediante filtración y se secó para dar el compuesto del subtítulo (10.3 g) como un sólido blanco.

RMN ¹H (299.947 MHz, d6-DMSO) δ 7.62 (d, J= 8.1 Hz, 2H), 7.36 (s, 1H), 7.07 (d, J= 8.3 Hz, 2H), 7.01 (s, 1H), 6.80 (d, J= 8.7 Hz, 1H), 4.10 - 4.00 (m, 1H), 2.94 - 2.86 (m, 1H), 2.73 - 2.62 (m, 1H), 1.30 (s, 9H)

m/z 389 [M-H]⁺

b) 4-yodo-(L)-fenilalaninamida

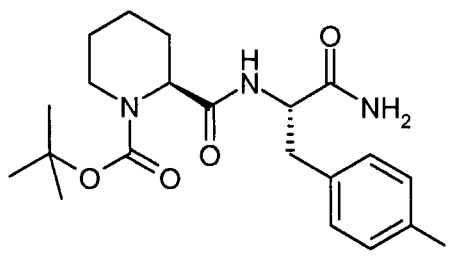


Se disolvió N-(*ter*-butoxicarbonil)-4-yodo-(L)-fenilalaninamida (4.24 g) en DCM (20 mL) y a la solución se le agregó TFA (20 mL). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente, por 0.5 h, luego se concentró hasta sequedad bajo presión reducida. El material crudo obtenido fue cargado en un cartucho de SCX. Las impurezas no básicas fueron lavadas con una mezcla 1:1 de DCM y metanol, luego el cartucho fue eluido con amoníaco al 10% en metanol. El eluyente del último fue concentrado hasta sequedad para dar la base libre del compuesto del subtítulo (3 g) como un sólido blanco.

RMN ^1H NMR (299.947 MHz, $\text{d}_6\text{-DMSO}$) δ 7.63 - 7.59 (m, 2H), 7.29 (s, 1H), 7.04 (dt, $J = 8.7, 2.1$ Hz, 2H), 6.94 (s, 1H), 3.32 - 3.28 (m, 1H), 2.84 (dd, $J = 13.4, 5.1$ Hz, 1H), 2.60 - 2.53 (m, 1H), 1.68 (s, 2H).

m/z 291 $[\text{M}+\text{H}]^+$

c) (S)-*ter*-butil 2-((5)-1-amino-3-(4-yodofenil)-1-oxopropan-2-ilcarbamoil)piperidin-1-carboxilato



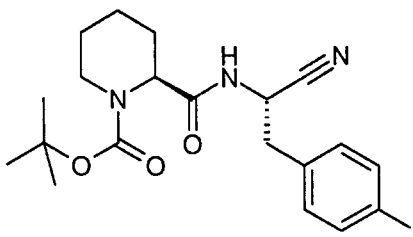
Se disolvieron 4-yodo-(L)-fenilalaninamida (2 g), ácido (2S)-1-(*ter*-butoxicarbonil)piperidin-2-carboxílico (2.4 g) y diisopropiletilamina (3 mL) en DMF (10 mL) y a la solución se le agregó tetrafluoroborato de 2-(1-*H*-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio (3.3 g). La mezcla de reacción se

agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se diluyó con dietil éter (200 mL), luego se lavó con agua (250 mL) y salmuera (4x 250 mL). Los orgánicos fueron secados sobre sulfato de magnesio, filtrados y concentrados *al vacío*. El producto crudo fue purificado mediante cromatografía instantánea de sílice eluyendo con etil acetato para dar el compuesto del subtítulo (2.88 g) como un aceite.

RMN ^1H (299.946 MHz, CDCl_3) δ 7.63 (dd, $J = 6.4, 1.8$ Hz, 2H), 6.98 (dd, $J = 8.6, 2.0$ Hz, 2H), 6.49 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 6.18 - 6.04 (m, 1H), 5.48 (s, 1H), 4.77 - 4.62 (m, 2H), 3.90 - 3.78 (m, 1H), 3.15 - 3.00 (m, 2H), 2.43 - 2.31 (m, 1H), 2.24 - 2.14 (m, 1H), 1.68 - 1.43 (m, 14H).

m/z 401 $[\text{M-BOC}+\text{H}]^+$

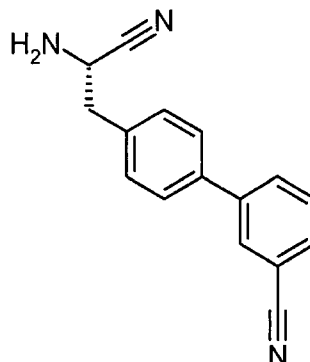
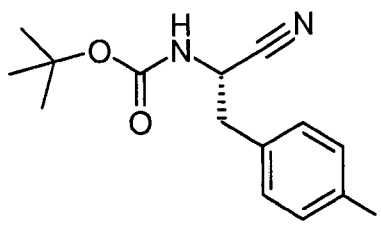
d) (S)-*ter*-butil 2-((S)-1-ciano-2-(4-yodofenil)etilcarbamoil)piperidin-1-carboxilato



Se disolvió (S)-*ter*-butil 2-((S)-1-amino-3-(4-yodofenil)-1-oxopropan-2-ilcarbamoil)piperidin-1-carboxilato (2.88 g) en DCM (40 mL) y a la solución se le agregó hidróxido de (metoxycarbonilsulfamoil)triethyl amonio (3.42 g). La mezcla de reacción se agitó bajo nitrógeno, a temperatura ambiente durante la noche, luego se concentró *al vacío*. El material crudo fue purificado mediante cromatografía instantánea de sílice eluyendo con 20% de etil acetato en isohexano para dar el compuesto del título (2.7 g) como un sólido blanco.

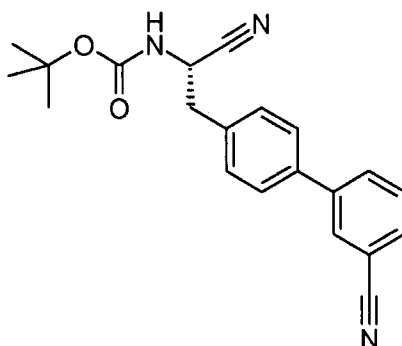
RMN ^1H (299.946 MHz, CDCl_3) δ 7.68 (dt, $J = 8.6, 2.0$ Hz, 2H), 7.02 - 6.99 (m, 2H), 6.54 (s, 1H), 5.20 - 5.08 (m, 1H), 4.68 (s, 1H), 3.94 (s, 1H), 3.15 - 2.96 (m, 2H), 2.49 - 2.32 (m, 1H), 2.24 - 2.14 (m, 1H), 1.67 - 1.32 (m, 14H).

m/z 482 $[\text{M-H}]^-$

Intermediario 2: (S)-4'-(2-amino-2-cianoetil)bifenil-3-carbonitrilo**a) (S)-*ter*-butil 1-ciano-2-(4-yodofenil)etilcarbamato**

Se agitó trietilamina (43.2 mL) en DCM (150 mL) bajo nitrógeno, en un baño de agua fría y se agregó por gotas clorosulfonilcarbamato (21.01 g) en DCM (200 mL). Una vez la adición estaba completa, el baño de agua fría fue removido y la mezcla se agitó a temperatura ambiente por 30 min. Se añadió (S)-*ter*-butil 1-amino-3-(4-yodofenil)-1-oxopropan-2-ilcarbamato (18.9 g) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente por 18 h. La mezcla se lavó con agua y salmuera, luego se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y concentró *al vacío*. El producto crudo fue purificado mediante cromatografía instantánea de sílice, eluyendo con 20% de etil acetato en isohexano. Las fracciones pueras fueron evaporadas hasta sequedad para dar (S)-*ter*-butil 1-ciano-2-(4-yodofenil)etilcarbamato (16.46g).

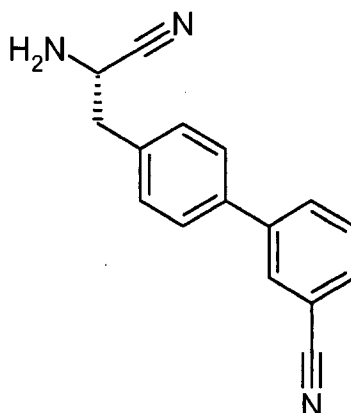
RMN ^1H (299.946 MHz, CDCl_3) δ 7.70 (dt, $J = 8.7, 2.1$ Hz, 2H), 7.03 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 4.89 - 4.67 (m, 2H), 3.02 (m, 2H), 1.44 (s, 9H).

b) (S)-*ter*-butil 1-ciano-2-(3'-cianobifenil-4-il)etilcarbamato

Una solución de ácido 3-cianofenilborónico (4.74 g), (S)-*ter*-butil 1-ciano-2-(4-yodofenil)etilcarbamato (10 g) y bis[bis(1,2-difenilfosfeno)-etano]paladio (0) (0.243 g) en dioxano (100 mL) bajo nitrógeno, se agitó por 10 min. Se agregó una solución de carbonato de potasio (7.43 g) en agua (30 mL) y la solución resultante se agitó a 75 °C por 3 h. La mezcla enfriada fue vertida en agua que contiene salmuera, y se extrajo con etil acetato (3 x 150 mL). Los orgánicos combinados fueron lavados con salmuera saturada (3 x 50 mL), secados sobre sulfato de sodio y se adsorbieron en sílice. El producto crudo fue purificado mediante cromatografía instantánea de sílice, eluyendo con 20 % de etil acetato en isohexano. Las fracciones puras fueron evaporadas hasta sequedad para dar (S)-*ter*-butil 1-ciano-2-(3'-cianobifenil-4-il)etilcarbamato (8.42 g) como un sólido amarillo pálido.

RMN ¹H (399.824 MHz, CDCl₃) δ 7.86 (s, 1H), 7.80 (dt, J = 7.9, 1.3 Hz, 1H), 7.65 (dt, J = 7.7, 1.2 Hz, 1H), 7.59 - 7.53 (m, 3H), 7.41 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 4.94 - 4.74 (m, 2H), 3.17 (dd, J = 13.7, 5.8 Hz, 1H), 3.11 (dd, J = 13.7, 7.0 Hz, 1H), 1.45 (s, 9H).

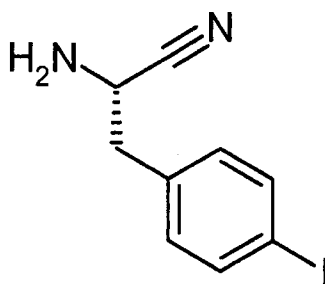
c) (S)-4'-(2-amino-2-cianoetil)bifenil-3-carbonitrilo



Una suspensión de (S)-*ter*-butil 1-ciano-2-(3'-cianobifenil-4-il)etilcarbamato (8.4 g) en ácido fórmico (100 mL) se agitó y calentó hasta 50 °C por 10 min. La mezcla fue concentrada *al vacío*. El material crudo se disolvió en metanol (10 mL) y se cargó en un cartucho de SCX de 50 g. Las impurezas fueron lavadas con metanol (100 mL) y descartadas. El producto fue eluido con amoníaco metabólico 1N (150 mL) y evaporado *al vacío*. El residuo fue purificado adicionalmente mediante cromatografía instantánea, eluyendo con etil acetato para dar (S)-4'-(2-amino-2-cianoetil)bifenil-3-carbonitrilo (3.32 g).

RMN ¹H (299.946 MHz, CDCl₃) δ 7.89 - 7.77 (m, 2H), 7.65 (dt, J = 7.7, 1.1 Hz, 1H), 7.60 - 7.52 (m, 3H), 7.43 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 4.05 - 3.94 (m, 1H), 3.18 - 3.03 (m, 2H), 1.73 - 1.63 (m, 2H)

Intermediario 3: (S)-2-amino-3-(4-yodofenil)propanonitrilo

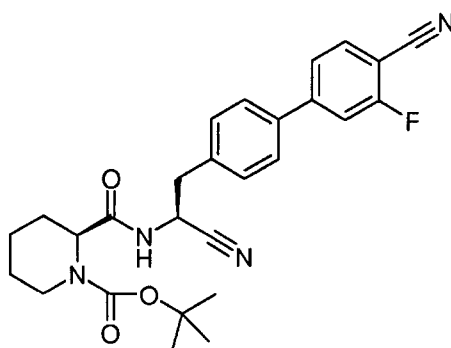


El (S)-*ter*-butil 1-ciano-2-(4-yodofenil)etilcarbamato (1.4 g) y ácido fórmico (3 mL) se combinaron y calentaron a 50 °C por 10 min. El solvente fue removido *al vacío* y el material crudo se cargó en un cartucho de SCX. Las impurezas no

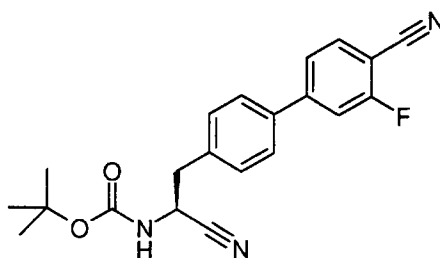
básicas fueron lavadas con metanol, luego el producto fue eluido con amoníaco al 10% en metanol. El solvente fue removido *al vacío* para dar (S)-2-amino-3-(4-yodofenil)propanenitrilo (0.900 g).

RMN¹H (399.826 MHz, d6-DMSO) δ 7.68 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.11 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 3.93 (dd, J = 7.9, 6.9 Hz, 1H), 3.39 - 3.28 (m, 2H), 2.92 - 2.80 (m, 2H).

Intermediario 4: (S)-*ter*-butil 2-((S)-1-ciano-2-(4'-ciano-3'-fluorobifenil-4-il)etilcarbamoil)piperidin-1-carboxilato



a) (S)-*ter*-butil 1-ciano-2-(4'-ciano-3'-fluorobifenil-4-il)etilcarbamato

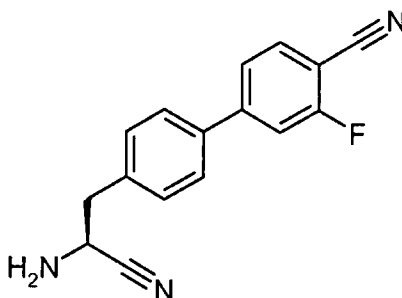


Una solución de ácido 4-ciano-3-fluorofenilborónico (0.736 g) disuelto en dioxano (10 mL) se agregó a una solución agitada de (S)-*ter*-butil 1-ciano-2-(4-yodofenil)etilcarbamato (1.51 g) y bis[bis(1,2-difenilfosfino)etano]paladio (0) (0.037 g) en dioxano (20 mL) bajo nitrógeno. La mezcla resultante se agitó por 10 min. Se adicionó una solución de carbonato de potasio (1.121 g) en agua (5 mL) y la solución resultante se agitó a 75 °C por 3 h. La mezcla enfriada fue evaporada hasta sequedad. El residuo fue recuperado en etil acetato (150 mL) y lavado con salmuera saturada (3 x 50 mL), secado sobre sulfato de sodio y

adsorbido sobre sílice. El producto crudo fue purificado mediante cromatografía instantánea de sílice, eluyendo con 20 % de etil acetato en isohexano. Las fracciones puras fueron evaporadas hasta sequedad para dar el compuesto del subtítulo como un sólido incoloro (0.568 g).

RMN ^1H (299.946 MHz, CDCl_3) δ 7.70 (dd, $J = 8.0, 6.6$ Hz, 1H), 7.59 (dt, $J = 8.4, 2.0$ Hz, 2H), 7.49 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H), 7.45 (dd, $J = 6.2, 1.6$ Hz, 1H), 7.42 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 4.94 - 4.76 (m, 2H), 3.23 - 3.06 (m, 2H), 1.45 (s, 9H)

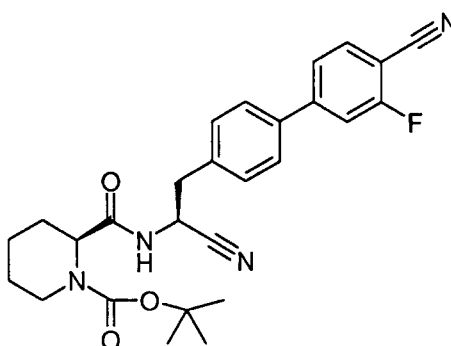
b) (S)-4'-(2-amino-2-cianoetil)-3-fluorobifenil-4-carbonitrilo



Se agitó (S)-*ter*-butil 1-ciano-2-(4'-ciano-3'-fluorobifenil-4-il)etilcarbamato (0.580 g) en ácido fórmico (8 mL) y se calentó a 50 $^{\circ}\text{C}$ por 10 min. La mezcla enfriada fue evaporada, disuelta en metanol y aplicada a una columna de SCX de 10 g. La columna se lavó con metanol, luego fue eluída con amoníaco al 10% en metanol. El eluido fue evaporado para dar un sólido (0.335g).

RMN ^1H (399.824 MHz, CDCl_3) δ 7.69 (dd, $J = 8.2, 6.7$ Hz, 1H), 7.58 (dt, $J = 8.3, 1.9$ Hz, 2H), 7.47 (dd, $J = 8.1, 1.7$ Hz, 1H), 7.44 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.42 (dd, $J = 10.1, 1.4$ Hz, 1H), 4.02 - 3.96 (m, 1H), 3.15 - 3.05 (m, 2H), 1.66 (s, 2H)

c) (S)-*ter*-butil 2-((S)-ciano-2-(4'-ciano-3'-fluorobifenil-4-il)etilcarbamoil)-piperidin-1-carboxilato

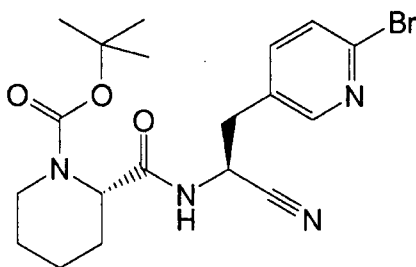


Una solución al 50 % de anhídrido del ácido propano fosfórico (0.964 g) (T3P) en DMF se agregó a una solución agitada de ácido (S)-1-(*ter*-butoxicarbonil)piperidin-2-carboxílico (0.290 g), (S)-4'-(2-amino-2-cianoetil)-3-fluorobifenil-4-carbonitrilo (0.335 g) y trietilamina (0.880 mL) en DMF (3 mL) a 0 °C. La solución resultante se dejó tibia hasta TA y se agitó por 18 h. La mezcla se vertió en agua y salmuera y la mezcla se extrajo con etil acetato. Los orgánicos fueron lavados con salmuera saturada, secados y evaporados. El producto crudo fue purificado mediante cromatografía instantánea de sílice, eluyendo con 30% de etil acetato en isohexano. Las fracciones puras fueron evaporadas hasta sequedad para dar (S)-*ter*-butil 2-((S)-1-ciano-2-(4'-ciano-3'-fluorobifenil-4-il)etilcarbamoil)piperidin-1-carboxilato como un sólido incoloro (0.443 g).

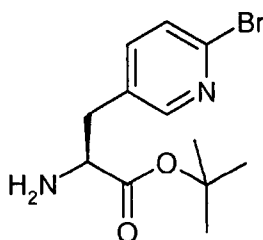
RMN ¹H (399.824 MHz, CDCl₃) δ 7.70 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 7.57 (d, J = 7.7 Hz, 2H), 7.46 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.43 - 7.38 (m, 3H), 5.26 - 5.15 (m, 1H), 4.72 - 4.65 (m, 1H), 4.04 - 3.88 (m, 1H), 3.22 - 3.11 (m, 2H), 2.58 - 2.40 (m, 1H), 2.25 - 2.15 (m, 2H), 1.69 - 1.58 (m, 4H), 1.45 (s, 9H).

Intermediario 5

(S)-*ter*-butil 2-((S)-2-(6-bromopiridin-3-il)-1-cianoetilcarbamoil)piperidin-1-carboxilato



a) (S)-*ter*-butil 2-amino-3-(6-bromopiridin-3-il)propanoato



Se preparó de acuerdo con los procedimientos detallados en la Patente WO2006/127948.

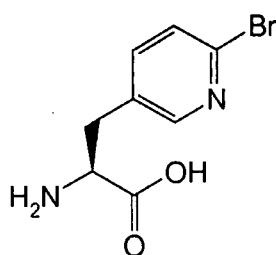
A una suspensión de 2-bromo-5-metilpiridina (10.29 g) y N-bromosuccinimida (5.32 g) en tetracloruro de carbono (150 mL) se le agregó AIBN (200 mg) y el recipiente de reacción fue purgado con nitrógeno. La mezcla de reacción fue calentada bajo reflujo por 1.5 h, luego se dejó enfriar hasta temperatura ambiente. La mezcla de reacción fue filtrada y el filtrado fue concentrado *al vacío* para dar 2-bromo-5-(bromometil)piridina (4g). Esto, junto con *ter*-butil 2-(difenilmetilenamino)acetato (4.71 g) y (2S,4S,5R)-2-((R)-aliloxi(quinolin-4-il)metil)-1-(antracen-9-ilmetil)-5-vinil-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano bromuro (1.073 g)

Se disolvió en DCM (100 mL) y la solución fue enfriada hasta -78°C bajo nitrógeno. Se agregó por gotas 2-*ter*-butilimino-2-dietilamino-1,3-dimetilperhidro-1,3,2-diazafosforina (5 mL) durante 5 min y la mezcla se agitó a -78°C por 7 h, luego se dejó que alcanzara TA durante la noche. La mezcla de reacción fue concentrada *al vacío* y se dividió entre etil acetato y agua. El etil acetato fue lavado con salmuera, secado sobre sulfato de magnesio, filtrado y concentrado *al vacío*. El material obtenido, (S)-*ter*-butil 3-(6-bromopiridin-3-il)-2-(difenilmetilenamino)propanoato (6 g), se disolvió en THF (75 mL) y a la

solución se le agregó ácido cítrico (22 g) en agua (75 mL). La mezcla se agitó vigorosamente por 6 h, luego fue concentrada *al vacío* y cargada en un cartucho de SCX. El cartucho fue lavado con agua, luego metanol. El producto fue eluido con amoníaco al 10% en metanol. El solvente fue removido *al vacío* para dar el compuesto del subtítulo (4.0 g).

m/z 301/303 [M+H]⁺

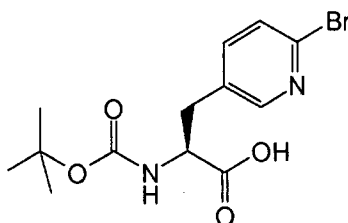
b) ácido (S)-2-amino-3-(6-bromopiridin-3-il)propanóico



Se disolvió (S)-*ter*-butil 2-amino-3-(6-bromopiridin-3-il)propanoato (4 g) en DCM (20 mL) y la solución obtenida se trató con TFA (20 mL). La mezcla se agitó por 0.5 h, se concentró *al vacío*, azeotropando con tolueno, y se cargó en un cartucho de NH₂-sílice. Las impurezas no ácidas fueron eluidas con acetonitrilo, luego el producto deseado fue eluido con ácido acético al 10% en acetonitrilo. El solvente fue removido *al vacío* para dar el compuesto del subtítulo (2-5 g).

m/z 245/257 [M+H]⁺

c) ácido (S)-3-(6-bromopiridin-3-il)-2-(*ter*-butoxicarbonilamino)propanóico

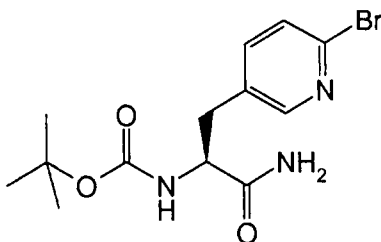


Una suspensión de ácido (S)-2-amino-3-(6-bromopiridin-3-il)propanóico (2.4 g) en dioxano (20 mL) fue enfriada hasta 0 °C y se agregó hidróxido de sodio (19.59 mL, 1M) seguido por di-*ter*-butildicarbonato (2.73 mL). La mezcla de

reacción se agitó a 0 °C por 1 h, luego a TA por 2 h. El pH de la mezcla de reacción fue revisado y llevado hasta pH9 mediante la adición de una gota de hidróxido de sodio (1M). El solvente fue removido *al vacío* y el residuo fue dividido entre etil acetato y agua. El agua fue llevada hasta pH 2-3 con ácido clorhídrico 2M y el producto se extrajo con etil acetato. El etil acetato fue lavado con salmuera, secado sobre sulfato de magnesio, filtrado y concentrado *al vacío* para el compuesto del subtítulo (1.82 g).

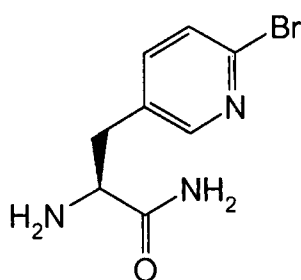
RMN ¹H (399.826 MHz, d6-DMSO) δ 8.25 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.64 (dd, J = 8.2, 2.3 Hz, 1H), 7.57 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.19 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 4.16 - 4.09 (m, 1H), 3.08 - 3.01 (m, 1H), 2.84 - 2.76 (m, 1H), 1.30 (s, 9H) 1 resonancia faltante (ácida).

d) (S)-*ter*-butil 1-amino-3-(6-bromopiridin-3-il)-1-oxopropan-2-ilcarbamato



Se combinaron ácido (S)-3-(6-bromopiridin-3-il)-2-(*ter*-butoxicarbonilamino)propanóico (1.72 g), N- etilmorfolina (1.261 mL) y TBTU (2.4 g) en DMF (5 mL) y la solución se agitó a temperatura ambiente por 0.5 h, luego fue enfriada hasta 0 °C. Se agregó amoníaco acuoso 880 (0.827 mL) y se dejó que la mezcla alcanzara TA durante la noche. La mezcla de reacción se diluyó con etil acetato, se lavó con agua, luego salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y concentró *al vacío* para dar el compuesto del sub-título (1.5 g).

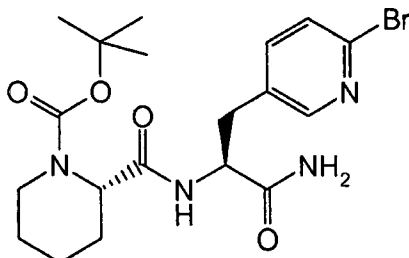
e) (S)-2-amino-3-(6-bromopiridin-3-il)propanamida



Se disolvió (S)-*ter*-butil 1-amino-3-(6-bromopiridin-3-il)-1-oxopropan-2-ilcarbamato (1.5 g) en DCM (20 mL) y a la solución se le agregó TFA (10 mL). La mezcla de reacción se agitó por 0.5 h, luego se concentró *al vacío*. El material crudo se disolvió en metanol y se cargó en un cartucho de SCX. Las impurezas no básicas fueron lavadas con metanol, luego el producto fue eluido con amoníaco al 10% en metanol para dar el compuesto del sub-título (1.0 g).

RMN ^1H (399.826 MHz, $\text{d}_6\text{-DMSO}$) δ 8.22 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 7.60 (dd, $J = 8.2, 2.6$ Hz, 1H), 7.55 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.32 (s, 1H), 6.98 (s, 1H), 3.37 - 3.27 (m, 1H), 2.86 (dd, $J = 13.6, 5.1$ Hz, 1H), 2.62 (dd, $J = 13.6, 8.2$ Hz, 1H), 1.91 (s, 2H)

f) (S)-*ter*-butil 2-((S)-1-amino-3-(6-bromopiridin-3-il)-1-oxopropan-2-ilcarbamoyl)piperidin-1-carboxilato

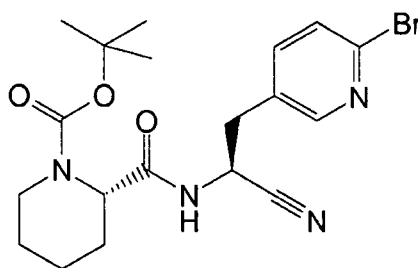


Se agitaron (S)-2-amino-3-(6-bromopiridin-3-il)propanamida (1 g), ácido (S)-1-(*ter*-butoxicarbonil)piperidin-2-carboxílico (0.939 g) y trietilamina (2.86 mL) en DMF (3 mL) bajo nitrógeno a 0 $^{\circ}\text{C}$. Se añadió 2,4,6-tripropil-1,3,5,2,4,6-trioxatрифосоринан-2,4,6-trióxido (3.13 g) y se continuó la agitación a 0 $^{\circ}\text{C}$ por 1 h. Se dejó que la mezcla de reacción alcanzara TA, luego se diluyó con etil acetato, se lavó con agua y salmuera secuencialmente, se secó sobre sulfato

de magnesio, se filtró y concentró *al vacío* para dar el compuesto del sub-título (1.740 g).

m/z 355/357 [M+H]⁺

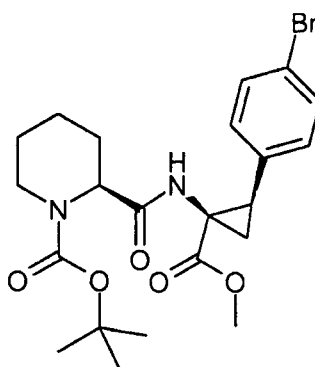
g) (S)-*ter*-butil 2-((S)-2-(6-bromopiridin-3-il)-1-cianoetilcarbamoil)piperidin-1-carboxilato



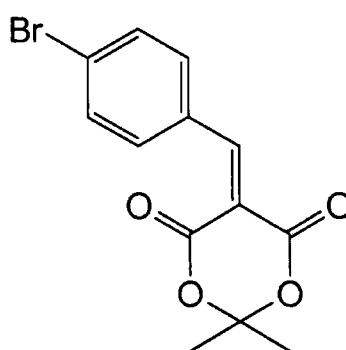
Trietilamina (3.46 mL) en DCM (5 mL) se agitó bajo nitrógeno y a la solución se le agregó una solución de metil clorosulfonilcarbamato (1.658 g) en DCM (5 mL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente por 15 min, luego se añadió una solución de (S)-*ter*-butil 2-((S)-1-amino-3-(6-bromopiridin-3-il)-1-oxopropan-2-ilcarbamoil)piperidin-1-carboxilato (1.74 g) en DCM (5 mL). La agitación continuó durante la noche. La mezcla de reacción fue lavada con agua, luego salmuera, secada sobre sulfato de magnesio, filtrada y concentrada *al vacío*. El producto crudo fue purificado mediante cromatografía instantánea de sílice eluyendo con 40% de etil acetato en isohexano para dar el compuesto del título (1.2 g) como un sólido blanco.

RMN ¹H (299.947 MHz, d6-DMSO) δ 8.64 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 8.31 - 8.27 (m, 1H), 7.73 - 7.66 (m, 1H), 7.61 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 5.16 - 5.07 (m, 1H), 4.58 - 4.33 (m, 1H), 3.80 - 3.69 (m, 1H), 3.23 - 3.11 (m, 2H), 2.88 - 2.77 (m, 1H), 1.96 - 1.86 (m, 1H), 1.58 - 1.20 (m, 13H), 1.06 - 0.90 (m, 1H)

Intermediario 6: (S)-*ter*-butil 2-((1R,2R)-2-(4-bromofenil)-1-(metoxycarbonil)ciclopropilcarbamoil)piperidin-1-carboxilato



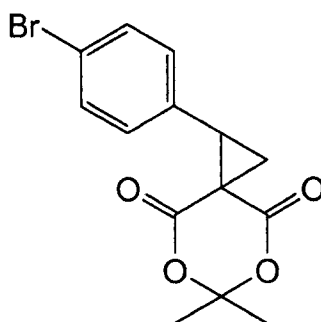
a) 5-(4-bromobenciliden)-2,2-dimetil-1,3-dioxano-4,6-diona



Una mezcla de bromuro de N,N,N-trimetilhexadecan-1-aminio (15.76 g), 4-bromobenzaldehído (80 g) y 2,2-dimetil-1,3-dioxano-4,6-diona (68.6 g) se calentó y agitó a 60 °C por 1 h, tiempo durante el cual un sólido se precipitó de la solución. La mezcla se dejó enfriar hasta temperatura ambiente. El sólido fue recolectado mediante filtración y lavado con agua fría (600 mL), secado *al vacío* a 50 °C para dar 5-(4-bromobenciliden)-2,2-dimetil-1,3-dioxano-4,6-diona (108 g) como un sólido incoloro.

RMN ¹H (299.946 MHz, CDCl₃) δ 8.35 (s, 1H), 7.94 (dd, J = 8.6, 1.2 Hz, 2H), 7.63 (d, J = 15.5 Hz, 2H), 1.85 (s, 6H).

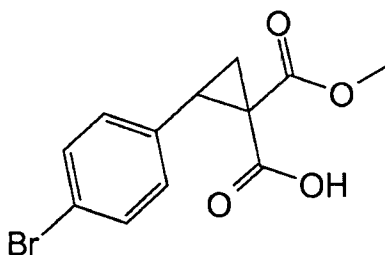
b) 1-(4-bromofenil)-6,6-dimetil-5,7-dioxaspiro[2.5]octan-4,8-diona



A una solución enfriada de 5-(4-bromobenciliden)-2,2-dimetil-1,3-dioxano-4,6-diona (1.48 g) en DMF (20 mL) a 0-5 °C se le agregó por gotas una solución preparada de dimetilsufoxonio-metilida de hidruro de sodio (60% en aceite) (0.209 g), yoduro de trimetilsulfoxonio (1.152 g) en DMF (20 mL) a temperatura ambiente. A la terminación de la adición, la mezcla se agitó a esta temperatura por un adicional de 20 min. La mezcla fue entonces vertida cuidadosamente en una mezcla agitada de hielo/agua y etil acetato. El producto crudo se extrajo en etil acetato, se lavó bien con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de sodio. La filtración y evaporación produjeron el producto crudo. Esta muestra fue entonces recristalizada de una mezcla de etil acetato:isohexano (3:1) para dar el compuesto del subtítulo (0.670 g) como un sólido incoloro.

RMN ¹H (299.946 MHz, CDCl₃) δ 7.48 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.20 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 3.39 (t, J = 9.4 Hz, 1H), 2.63 (dd, J = 9.3, 4.9 Hz, 1H), 2.55 (ddd, J = 9.5, 4.9, 0.6 Hz, 1H), 1.73 (d, J = 9.8 Hz, 6H).

c) ácido (E)-2-(4-bromofenil)-1-(metoxicarbonil)ciclopropanocarboxílico

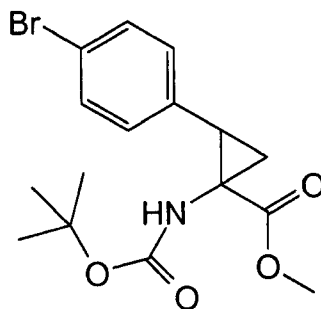


A una suspensión de 1-(4-bromofenil)-6,6-dimetil-5,7-dioxaespiro[2.5]octano-4,8-diona (0.437 g) en metanol (5 mL) se le agregó una solución patrón (10 mL) preparada de hidróxido de potasio (0.75 g) en metanol (100 mL). A la adición

siguió una solución clara y esta mezcla se agitó por 1 h. La mezcla fue evaporada hasta sequedad y el residuo recuperado en agua, filtrado, y el filtrado fue entonces acidificado hasta pH 3 mediante la adición de ácido clorhídrico 1N. El precipitado oleoso se extrajo en etil acetato y se secó sobre sulfato de sodio. La filtración y evaporación dieron el compuesto del subtítulo (0.350 g) como una goma incolora.

RMN ^1H (399.824 MHz, CDCl_3) δ 7.42 (dd, $J = 8.7, 2.1$ Hz, 2H), 7.13 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 3.87 (s, 3H), 3.26 (t, $J = 9.1$ Hz, 1H), 2.43 (dd, $J = 8.8, 5.0$ Hz, 1H), 2.18 (dd, $J = 9.5, 4.9$ Hz, 1H), resonancia ácida ausente.

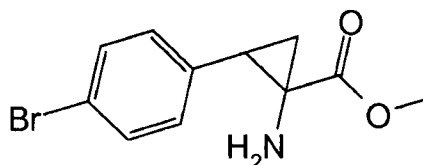
d) (Z)-Metil 2-(4-bromofenil)-1-(*ter*-butoxicarbonilamino)ciclopropano carboxilato



Una mezcla de difenil posforazidato (7.59 g), ácido 2-(4-bromofenil)-1-(metoxycarbonil)ciclopropanocarboxílico (7.5 g), trietilamina (3.84 mL) en una mezcla de tolueno (300 mL) y *ter*-butanol (300 mL) se calentó a 85 $^{\circ}\text{C}$ por 10 h. La mezcla fue diluida con agua y la mezcla se extrajo con éter, se lavó con ácido cítrico acuoso al 5%, seguido por solución de hidrógeno carbonato de sodio saturado y se secó sobre sulfato de magnesio. El producto crudo fue purificado mediante cromatografía instantánea de sílice, eluyendo con dietil éter/isohexano 1:1. Las fracciones puras fueron evaporadas hasta sequedad para dar metil 2-(4-bromofenil)-1-(*ter*-butoxicarbonilamino)ciclopropanocarboxilato (4.60 g) como un sólido incoloro.

RMN ^1H (399.824 MHz, CDCl_3) δ 7.43 (dt, $J = 8.8, 2.2$ Hz, 2H), 7.06 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 4.58 (s, 1H), 3.78 (s, 3H), 2.92 (t, $J = 8.8$ Hz, 1H), 2.13 - 2.02 (m, 1H), 1.75 - 1.65 (m, 1H), 1.35 (s, 9H).

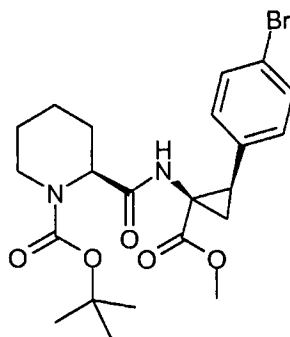
e) Clorhidrato de (Z)-metil 1-amino-2-(4-bromofenil)ciclopropanocarboxilato



A una solución de (Z)-metil 2-(4-bromofenil)-1-(*ter*-butoxicarbonilamino)ciclopropanocarboxilato (0.23 g) en dioxano (10 mL) se le agregó cloruro de hidrógeno 4.0 M en solución de dioxano (10 mL) y la mezcla se dejó reposar por 1 h a TA. La mezcla fue evaporada hasta sequedad y el residuo fue triturado con dietil éter para dar un sólido beige. Este fue enfriado y secado para dar el compuesto del subtítulo (0.161 g).

RMN ^1H (399.826 MHz, $\text{d}_6\text{-DMSO}$) δ 8.72 (s, 3H), 7.47 (dd, $J = 63.6, 8.2$ Hz, 4H), 3.78 (s, 3H), 3.02 (t, $J = 9.1$ Hz, 1H), 1.97 - 1.89 (m, 2H).

f) (*S*)-*ter*-butil 2-((1R,2R)-2-(4-bromofenil)-1-(metoxicarbonil)-ciclopropilcarbamoil)piperidin-1-carboxilato



A una solución de ácido (*S*)-1-(*ter*-butoxicarbonil)piperidin-2-carboxílico (0.116 g) en DMF (10 mL) se le agregó base de Hunig (0.240 mL) seguida por HATU (0.192 g). La mezcla se dejó agitar a temp ambiente por 10 min. A esta solución se le agregó, en una porción, clorhidrato de (Z)-metil 1-amino-2-(4-

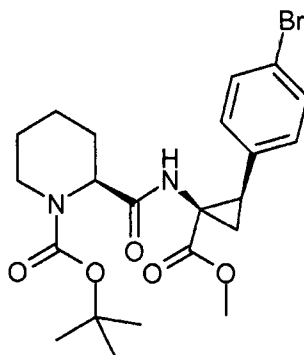
bromofenil)ciclopropanocarboxilato (0.140 g) y la mezcla se agitó durante la noche. La mezcla fue evaporada hasta sequedad, el residuo se extrajo en éter y se lavó bien con agua y salmuera, luego se secó sobre sulfato de sodio. El producto crudo fue purificado mediante cromatografía instantánea de sílice, eluyendo con 50% de dietil éter/isohexano para dar dos diastereómeros. Las fracciones puras fueron evaporadas hasta sequedad para dar el compuesto del título (0.052 g).

RMN ^1H (299.947 MHz, $\text{d}_6\text{-DMSO}$) δ 7.91 (s, 1H), 7.26 (dd, $J = 79.7, 8.2$ Hz, 4H), 4.32 (s, 1H), 3.72 - 3.52 (m, 4H), 3.10 - 2.94 (m, 1H), 2.78 (t, $J = 28.6$ Hz, 1H), 1.80 - 1.53 (m, 3H), 1.44 - 1.03 (m, 14H).

Notas sobre la asignación de estereoquímica

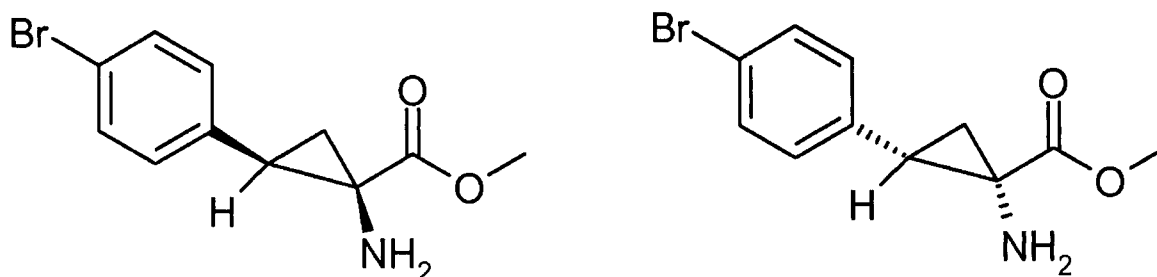
La estereoquímica del Intermediario 6 fue asignada por derivatización a compuestos conocidos [Mapelli, C; Kimura, H.; Stammer, Charles H. Synthesis of four diastereomeric enkephalins incorporating cyclopropyl phenylalanine. *International Journal of Peptide & Protein Research* **1986**, 28(4), 347-59].

(S)-ter-butil 2-((1R,2R)-2-(4-bromofenil)-1-(metoxicarbonil)-ciclopropilcarbamoil)piperidin-1-carboxilato



a) clorhidrato de (1R,2R)-metil 1-amino-2-(4-bromofenil)ciclopropanocarboxilato

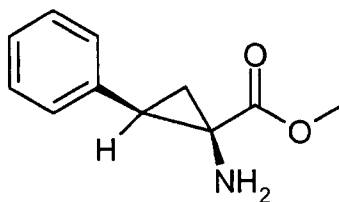
b) clorhidrato de (1S,2S)-metil 1-amino-2-(4-bromofenil)ciclopropanocarboxilato



El racemato de clorhidrato de (Z)-metil 1-amino-2-(4-bromofenil)ciclopropanocarboxilato (1.3 g) fue separado usando una columna CHIRALPAK AD-H, eluyendo con metanol puro para dar los dos enantiómeros individuales con estereoquímica no asignada.

Pureza quiral de la muestra (b) 97.96% y muestra (a) 86.21% (13.79% de otro enantiómero).

a) (1R,2R)-metil 1-amino-2-fenilciclopropanocarboxilato

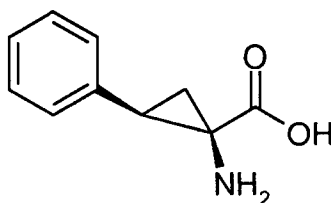


Una mezcla de clorhidrato de (1R,2R)-metil 1-amino-2-(4-bromofenil)ciclopropanocarboxilato (120 mg) y paladio sobre carbono (10%) (47.3 mg) en metanol (20 mL) se agitó a 5 bar de hidrógeno por 48 h. El catalizador fue removido mediante filtración y el filtrado fue evaporado hasta sequedad. El residuo fue purificado mediante HPLC preparativa sobre una columna Phenomenex Gemini usando un gradiente de 95-5% de amoníaco acuoso al 0.1% en acetonitrilo como eluyente. Las fracciones que contienen el

compuesto deseado fueron evaporadas hasta sequedad para dar (1R,2R)-metil 1-amino-2-fenilciclopropanocarboxilato (18 mg) como un aceite incoloro.

RMN ^1H (399.824 MHz, CDCl_3) δ 7.35 - 7.22 (m, 5H), 3.77 (s, 3H), 2.83 (dd, J = 9.4, 7.8 Hz, 1H), 1.84 (dd, J = 9.7, 4.9 Hz, 1H), 1.57 (s, 2H), 1.44 (dd, J = 7.6, 5.0 Hz, 1H).

b) clorhidrato del ácido (1R,2R)-1-amino-2-fenilciclopropanocarboxílico



Una mezcla de (1R,2R)-metil 1-amino-2-fenilciclopropanocarboxilato (14 mg), agua (4 mL) y ácido clorhídrico (37% p/v, 6 mL) se calentó bajo reflujo por 6 h. La mezcla fue evaporada hasta sequedad, triturada con dietil éter y el sólido recolectado y secado para dar el compuesto del subtítulo (14 mg) como un sólido incoloro.

Rotación óptica: $[\alpha]_D = +82.23$ a 589 nm, solvente agua, $c=1.362$ g/mL

Pureza Quiral 86.21% (contiene 13.79% del enantiómero (1S,2S))

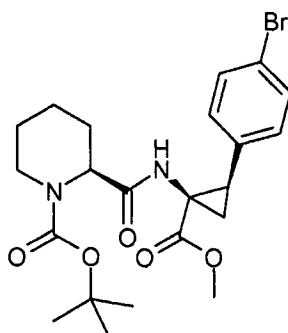
RMN ^1H (399.825 MHz, D_2O) δ 7.50 - 7.40 (m, 5H), 3.27 (t, J = 9.1 Hz, 1H), 2.05 (dd, J = 9.9, 6.8 Hz, 1H), 1.90 (t, J = 7.6 Hz, 1H).

Valor de la Literatura: $[\alpha]_D = +100$ ($c=0.7$, agua).

Mapelli, C; Kimura, H.; Stammer, Charles H. Synthesis of four diastereomeric enkephalins incorporating cyclopropyl phenylalanine. *International Journal of Peptide & Protein Research* **1986**, 28(4), 347-59.

Comparando el valor de rotación con la literatura, a esta muestra y a los precursores iniciales se les asignó la estereoquímica (1R,2R).

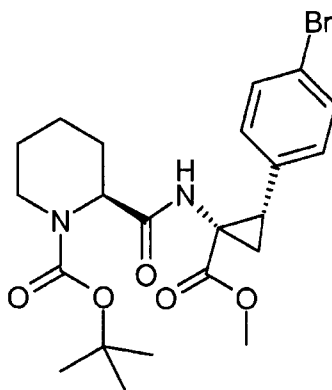
(S)-*ter*-butil 2-((1R,2R)-2-(4-bromofenil)-1-(metoxycarbonil)ciclopropil-carbamoil)piperidin-1-carboxilato



A una solución de ácido (S)-1-(*ter*-butoxicarbonil)piperidin-2-carboxílico (9.05 mg) en DMF (3 mL) se le agregó base de Hunig (0.019 mL) seguida por HATU (15 mg). La mezcla se dejó agitar a temp ambiente por 10 min. A esta solución se le agregó, en una porción, clorhidrato de (1R,2R)-metil 1-amino-2-(4-bromofenil)ciclopropanocarboxilato (11 mg) y la mezcla se agitó durante la noche. La mezcla fue evaporada hasta sequedad, el residuo se extrajo en dietil éter y se lavó bien con agua y salmuera, luego se secó sobre sulfato de sodio. La muestra fue pasada a través de un pequeño tapón de sílice / eluyendo con dietil éter para dar (S)-*ter*-butil 2-((1R,2R)-2-(4-bromofenil)-1-(metoxycarbonil)ciclopropilcarbamoil) piperidin-1-carboxilato (6 mg) como un aceite incoloro.

La RMN y la TLC corresponde con el Intermediario 6, por lo tanto al Intermediario 6 se le puede asignar la estereoquímica (1R,2R).

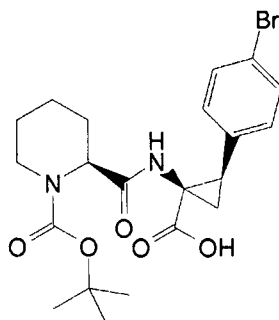
Intermediario 7: (S)-*ter*-butil 2-((1S,2S)-2-(4-bromofenil)-1-(metoxycarbonil)ciclopropilcarbamoil)piperidin-1-carboxilato



Obtenido a partir del Intermediario 6, paso (f).

RMN ^1H (299.947 MHz, $\text{d}_6\text{-DMSO}$) δ 7.77 (s, 1H), 7.39 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 7.13 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 4.40 (s, 1H), 3.70 (s, 1H), 3.63 (s, 3H), 2.98 (t, $J = 8.7$ Hz, 1H), 2.67 (t, $J = 12.1$ Hz, 1H), 1.87 (d, $J = 13.1$ Hz, 1H), 1.82 - 1.67 (m, 2H), 1.46 - 0.99 (m, 14H).

Intermediario 8: ácido (1R,2R)-2-(4-bromofenil)-1-((S)-1-(*ter*-butoxicarbonil) piperidin-2-carboxamido)ciclopropanocarboxílico

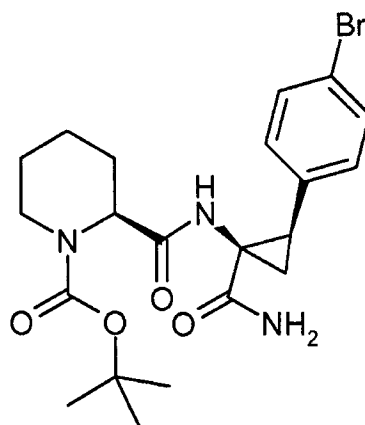


A una solución agitada de (S)-*ter*-butil 2-((1R,2R)-2-(4-bromofenil)-1-(metoxycarbonil)-ciclopropilcarbamoil)piperidin-1-carboxilato (3 g) en THF (45 mL) y agua (30 mL) se le agregó hidróxido de litio monohidrato (0.298 g). La mezcla se agitó a TA por 2 h. La mezcla fue dividida entre HCl(ac) 0.1 N y etil acetato, y la fase acuosa se extrajo dos veces más con etil acetato. Las fases orgánicas combinadas fueron secadas sobre sulfato de sodio, filtradas y concentradas *al vacío* para dejar el compuesto del título (2.90 g) como un sólido blanco.

RMN ^1H (399.826 MHz, $\text{d}_6\text{-DMSO}$) δ 12.46 (s, 1H), 7.99 (s, 0.5H), 7.95 (s, 0.5H), 7.43 - 7.35 (m, 2H), 7.13 (d, $J = 6.4$ Hz, 2H), 4.46 (s, 0.5H), 4.34 (s, 0.5H), 3.74 - 3.66 (m, 0.5H), 3.63 - 3.53 (m, 0.5H), 3.32 (s, 1H), 2.99 - 2.89 (m, 1H), 2.74 - 2.63 (m, 0.5H), 2.58 - 2.49 (m, 0.5H), 1.89 - 1.82 (m, 1H), 1.76 - 1.66 (m, 2H), 1.37 (s, 4.5H), 1.27 (s, 4.5H), 1.21 - 0.82 (m, 4H); mezcla 1:1 de rotámeros.

m/z $[\text{M-BOC}+\text{H}]^+ = 367, 369$; $[\text{M-H}]^- = 465, 467$.

Intermediario 9: (S)-*ter*-butil 2-((1R,2R)-2-(4-bromofenil)-1-carbamoil-ciclopropilcarbamoil)piperidin-1-carboxilato

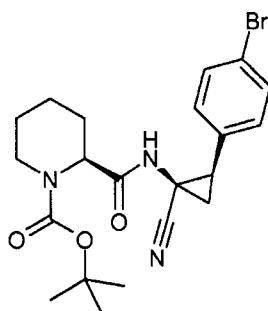


Se disolvió ácido (1R,2R)-2-(4-bromofenil)-1-((S)-1-(*ter*-butoxicarbonil)piperidin-2-carboxamido)ciclopropanocarboxílico (3 g) en DMF (17 mL) y a la solución se le agregó N-etilmorfolina (1.219 mL) seguida por TBTU (3.09 g). La mezcla de reacción se agitó a TA por 20 min, luego se dejó enfriar hasta 0 $^{\circ}\text{C}$. Se añadió amoníaco acuoso (1.461 mL) y se dejó que la mezcla alcanzara TA durante 1 h. La reacción parecía haber procedido -70%, de forma que se dejó en agitación por 2 h adicionales. La LCMS mostró un pequeño cambio, entonces se agregaron TBTU (400 mg) y amoníaco (0.3 mL) adicionales, y la mezcla se agitó por 2 h adicionales. La mezcla de reacción fue dividida entre etil acetato y se diluyó con salmuera, y se re-extrajo en etil acetato dos veces más. Las fases orgánicas combinadas fueron secadas sobre sulfato de sodio,

filtradas y concentradas *al vacío* para dar el compuesto del título (2.75 g) como una goma pálida.

m/z [M-BOC+H]⁺ = 366, 368.

Intermediario 10: (S)-ter-butil 2-((1R,2R)-2-(4-bromofenil)-1-ciano ciclopropilcarbamoil)piperidin-1-carboxilato

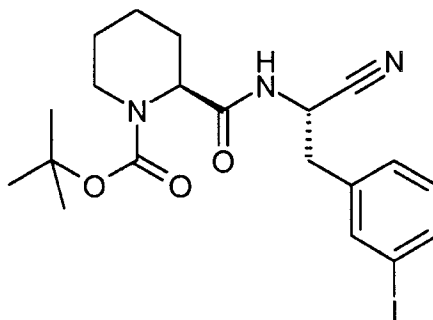


Se agitó trietilamina (5.26 mL) en DCM (50 mL) bajo nitrógeno, en un baño de agua fría y se agregó metil clorosulfonilcarbamato (2.56 g) por porciones. Una vez la adición estaba completa, el baño de agua fría fue removido y la mezcla se agitó a temperatura ambiente por 30 min. Se adicionó por gotas (S)-ter-butil 2-((1R,2R)-2-(4-bromofenil)-1-carbamoilciclopropilcarbamoil)piperidin-1-carboxilato (2.75 g) en DCM (60 mL) y la mezcla se agitó a TA por 18 h. La mezcla se lavó con agua y salmuera, luego se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y concentró *al vacío*. El producto crudo fue purificado mediante cromatografía instantánea de sílice, eluyendo con 1:2 a 1:1 de etil acetato en isohexano. Las fracciones apropiadas fueron concentradas *al vacío* para dar el compuesto del título (2.2 g) como una goma incolora.

RMN ¹H (399.826 MHz, d₆-DMSO) δ 8.44 (s, 1H), 7.46 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.18 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 4.46 - 4.30 (m, 1H), 3.71 - 3.53 (m, 1H), 3.05 (t, J = 9.1 Hz, 2H), 2.44 - 2.29 (m, 1H), 1.97 (d, J = 9.4 Hz, 2H), 1.77 (d, J = 13.8 Hz, 1H), 1.40 - 1.26 (m, 10H), 1.17 (t, J = 7.7 Hz, 2H), 0.79 - 0.66 (m, 1H).

m/z [M-BOC+H]⁺ = 348, 350; [M-H]⁻ = 446, 448.

Intermediario 12: *ter*-butil (2*S*)-2-([(1*S*)-1-ciano-2-(3-yodofenil)etil]amino)-carbonil)piperidin-1-carboxilato

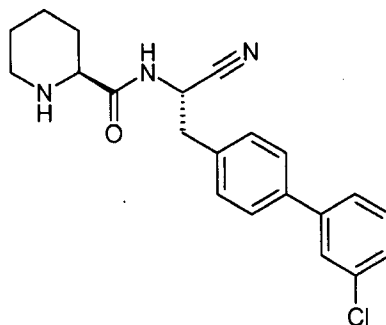


Preparado análogamente al método usado para el Intermediario 1, partiendo de *N*-(*ter*-butoxicarbonil)-3-yodo-(*L*)-fenilalanina, cuya síntesis está descrita en la Patente WO2005058943.

Ejemplos

Método 1

Ejemplo 1: Trifluoroacetato de (S)-N-((S)-2-(3'-clorobifenil-4-il)-1-cianoetil)piperidin-2-carboxamida



Se disolvieron (S)-*ter*-butil 2-((S)-1-ciano-2-(4-yodofenil)etilcarbamoil)piperidin-1-carboxilato (0.15 g) y bis[bis(1,2-difenilfosfino)etano]paladio(0) (2.80 mg) en THF (2.5 mL) y se agitaron bajo nitrógeno. Se agregó ácido 3-clorofenilborónico (0.063 g) en metanol (0.5 mL) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente por 10 min. Se añadió carbonato de potasio (2M, 0.310 mL) y la mezcla de reacción se calentó a 75 °C durante la noche. La mezcla de

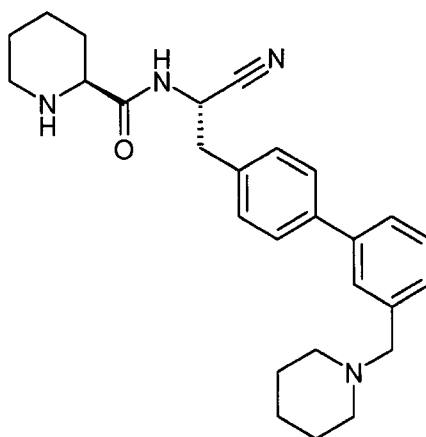
reacción cruda fue vertida en un cartucho HM-N Isolute® y el producto fue eluído con DCM. El DCM fue removido bajo presión reducida y el residuo se disolvió en ácido fórmico (5 mL). La solución ácida fue calentada a 50 °C por 0.5 h, luego concentrada *al vacío*. El material crudo se disolvió en metanol (5 mL) y se cargó en un cartucho de SCX de 10g. Las impurezas fueron lavadas con metanol (200 mL) y descartadas. El producto fue eluído con amoníaco metanólico 1N (200 mL) y evaporado *al vacío* para dar un sólido blanco. Este fue purificado mediante HPLC preparativa en una columna Waters X-Bridge usando un gradiente de 95-5% de TFA acuoso al 0.1% en acetonitrilo como eluyente. Las fracciones que contienen el compuesto deseado fueron evaporadas hasta sequedad para dar la sal de TFA del compuesto del título (0.07g) como un sólido blanco.

RMN ¹H (299.947 MHz, d6-DMSO) δ 9.30 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 9.03 - 8.93 (m, 1H), 8.83 - 8.67 (m, 1H), 7.75 - 7.62 (m, 4H), 7.53 - 7.39 (m, 4H), 5.06 (q, J = 7.5 Hz, 1H), 3.83 - 3.72 (m, 2H), 3.00 - 2.86 (m, 1H), 2.09 - 2.01 (m, 1H), 1.81 - 1.41 (m, 6H)

m/z 368 [M+H]⁺

Método 2

Ejemplo 2: Di-trifluoroacetato de (S)-N-((S)-1-ciano-2-(3'-(piperidin-1-ilmetil)bifenil-4-il)etil)piperidin-2-carboxamida



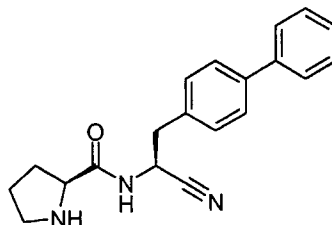
Se disolvieron (S)-*ter*-butil 2-((S)-1-ciano-2-(4-yodofenil)etilcarbamoil)piperidin-1-carboxilato (0.150 g) y bis[bis(1,2-difenilfosfino)etano]paladio (0) (2.80 mg) en dioxano (5.0 mL) y se agitaron bajo nitrógeno. Se agregó clorhidrato de 1-(3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)bencil)piperidina (0.157 g) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente por 10 min. Se agregó carbonato de potasio (2M, 0.466 mL) y la mezcla de reacción se calentó a 75 °C durante la noche. La mezcla de reacción cruda fue vertida en un cartucho HM-N Isolute y el producto se eluyó con DCM. El DCM fue removido mediante evaporación bajo presión reducida y el residuo crudo se disolvió en ácido fórmico (5 mL). Esta solución ácida se calentó a 50 °C por 0.5 h, luego se concentró *al vacío*. El producto crudo fue purificado mediante RPHPLC en una columna Sunfire usando un gradiente de 95-5% de TFA acuoso al 0.1% en acetonitrilo como eluyente. Las fracciones que contienen el compuesto deseado fueron evaporadas hasta sequedad para dar la sal de TFA del compuesto del título (0.06 g) como un sólido blanco.

RMN ¹H (399.826 MHz, d6-DMSO) δ 9.73 (s, 1H), 9.38 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 9.09 - 9.02 (m, 1H), 8.82 - 8.73 (m, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.77 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.70 - 7.66 (m, 2H), 7.56 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.50 - 7.43 (m, 3H), 5.05 (q, J = 7.4 Hz, 1H), 4.35 (d, J = 4.9 Hz, 2H), 3.83 - 3.75 (m, 1H), 3.36 (d, J = 11.8 Hz, 2H), 3.27 - 3.18 (m, 3H), 2.96 - 2.86 (m, 3H), 2.10 - 2.04 (m, 1H), 1.86 - 1.75 (m, 3H), 1.73 - 1.31 (m, 8H)

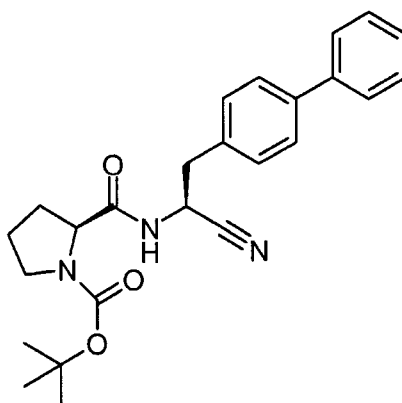
m/z 431 [M+H]⁺

Método 3

Ejemplo 3: (S)-N-((S)-2-(bifenil-4-il)-1-cianoetil)pirrolidin-2-carboxamida



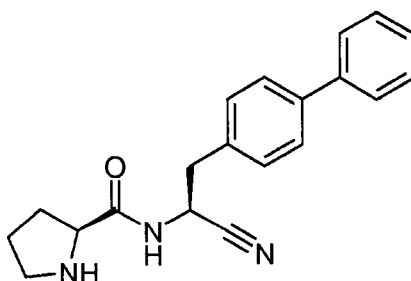
- a) (S)-*ter*-butil 2-((S)-2-(bifenil-4-il)-1-cianoetilcarbamoil)pirrolidin-1-carboxilato



Una solución de anhídrido del ácido propano fosfónico (T3P, 50% en DMF, 344 mg) se agregó a una solución agitada de (S)-2-amino-3-(bifenil-4-il)propanenitrilo (100 mg), N-*ter*-butoxicarbonil-(L)-prolina (107 mg) y trietilamina (0.314 mL) en DMF (3 mL) a 20 °C. La solución resultante se agitó a 20 °C por 1 hora. Se agregó agua (15 mL) y la mezcla se extrajo con etil acetato (3 x 5 mL). Los orgánicos fueron lavados con salmuera saturada (5 x 5 mL), secados sobre sulfato de sodio y evaporados para dar el compuesto del subtítulo (178 mg).

RMN ¹H (299.946 MHz, CDCl₃) δ 7.60 - 7.54 (m, 4H), 7.48 - 7.41 (m, 2H), 7.39 - 7.29 (m, 3H), 5.27 - 5.04 (m, 1H), 4.33 - 4.18 (m, 1H), 3.56 - 3.23 (m, 2H), 3.22 - 3.04 (m, 2H), 2.52 - 2.06 (m, 1H), 1.92 - 1.68 (m, 3H), 1.45 (s, 9H).

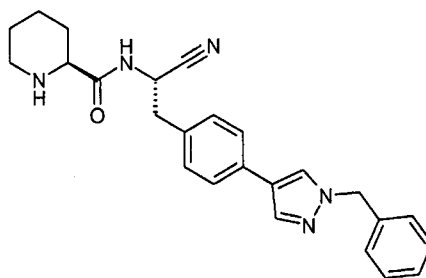
- b) (S)-N-((S)-2-(bifenil-4-il)-1-cianoetil)pirrolidin-2-carboxamida



Una solución de (S)-*ter*-butil 2-((S)-2-(bifenil-4-il)-1-cianoetilcarbamoil)pirrolidin-1-carboxilato (178 mg) en ácido fórmico (5 mL) se agitó y calentó a 50 °C por 10 min. El solvente fue evaporado. El material crudo se disolvió en metanol (2 mL) y se cargó en un cartucho de SCX de 10g. Las impurezas fueron lavadas con metanol (20 mL) y descartadas. El producto fue eluido con amoníaco metanólico 0.7 N (15 mL) y evaporado *al vacío*. El residuo fue triturado con etil acetato (3 mL) y el sólido recolectado, lavado con un poco de etil acetato y secado para dar el compuesto del título (92 mg).

RMN ¹H (399.826 MHz, d6-DMSO) δ 8.64 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.66 - 7.58 (m, 4H), 7.46 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 7.38 - 7.33 (m, 3H), 5.05 - 4.97 (m, 1H), 3.53 (m, 1H), 3.20 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 2.95 - 2.85 (m, 1H), 2.81 (m, 1H), 2.67 (m, 1H), 1.82 (m, 1H), 1.53 - 1.31 (m, 3H).

Ejemplo 4: Trifluoroacetato de (S)-N-((S)-2-(4-(1-bencil-1H-pirazol-4-il)fenil)-1-cianoetil)-piperidin-2-carboxamida

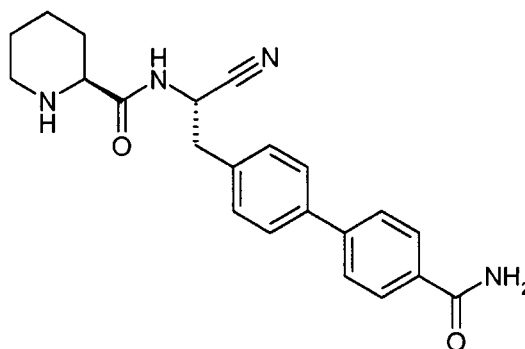


Preparado mediante un proceso análogo al proceso descrito en el Método 1, Ejemplo 1.

RMN ¹H (399.826 MHz, d6-DMSO) δ 9.26 (d, J= 7.4 Hz, 1H), 9.00 - 8.83 (m, 1H), 8.80 - 8.65 (m, 1H), 8.27 (d, J= 3.8 Hz, 1H), 7.91 (d, J= 4.6 Hz, 1H), 7.56 - 7.50 (m, 2H), 7.37 - 7.24 (m, 7H), 5.34 (s, 2H), 5.04 - 4.97 (m, 1H), 3.80 - 3.71 (m, 1H), 3.24 - 3.00 (m, 3H), 2.97 - 2.86 (m, 1H), 2.10 - 2.02 (m, 1H), 1.80 - 1.40 (m, 5H)

m/z 414 [M+H]⁺

Ejemplo 5: Trifluoroacetato de (S)-N-((S)-2-(4'-carbamoilbifenil-4-il)-1-cianoetil)piperidin-2-carboxamida

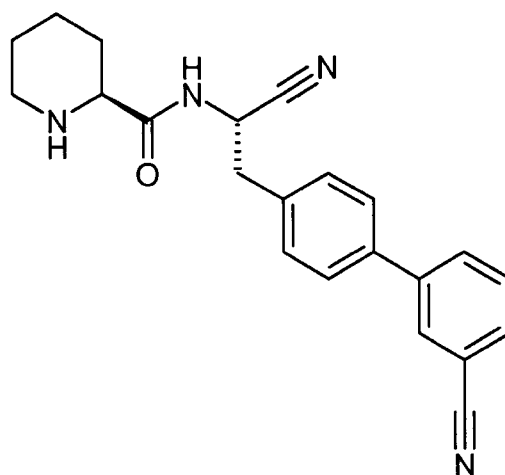


Preparado mediante un proceso análogo al proceso descrito en el Método 2, Ejemplo 2.

RMN ^1H (399.826 MHz, d_6 -DMSO) δ 9.31 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 9.01 - 8.95 (m, 1H), 8.80 - 8.69 (m, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.97 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 7.77 - 7.70 (m, 4H), 7.44 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 7.39 (s, 1H), 5.06 (q, $J = 7.5$ Hz, 1H), 3.82 - 3.73 (m, 2H), 3.26 - 3.17 (m, 2H), 2.98 2.87 (m, 1H), 2.06 (d, $J = 12.8$ Hz, 1H), 1.81 - 1.44 (m, 5H)

m/z 377 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Ejemplo 6: Trifluoroacetato de (S)-N-((S)-1-ciano-2-(3'-cianobifenil-4-il)etil)piperidin-2-carboxamida

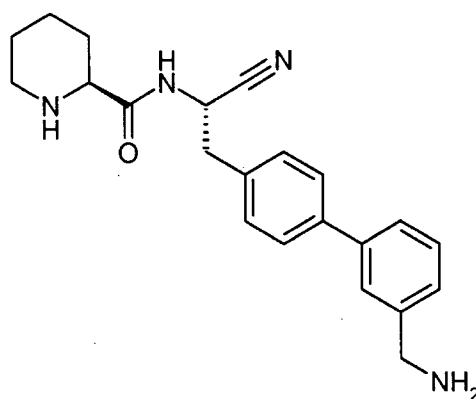


Preparado mediante un proceso análogo al proceso descrito en el Método 2, Ejemplo 2.

RMN ^1H (299.947 MHz, d6-DMSO) δ 9.31 (d, $J = 7.3$ Hz, 1H), 9.02 - 8.90 (m, 1H), 8.83 - 8.71 (m, 1H), 8.17 (s, 1H), 8.04 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.84 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.78 - 7.64 (m, 3H), 7.46 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 5.07 (q, $J = 7.4$ Hz, 1H), 3.83 - 3.71 (m, 1H), 3.21 (d, $J = 7.1$ Hz, 3H), 2.98 - 2.86 (m, 1H), 2.10 - 2.01 (m, 1H), 1.81 - 1.42 (m, 5H)

m/z 359 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Ejemplo 7: Ditrifluoroacetato de (S)-N-((S)-2-(3'-(aminometil)bifenil-4-il)-1-cianoetil)piperidin-2-carboxamida

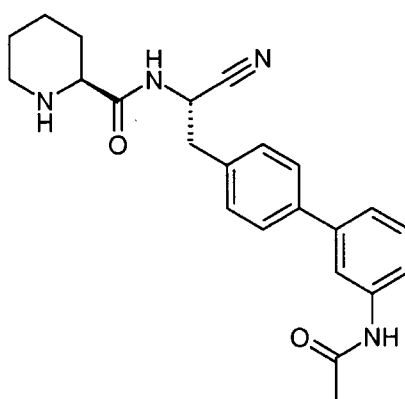


Preparado mediante un proceso análogo al proceso descrito en el Método 1, Ejemplo 1.

RMN ^1H (399.826 MHz, d6-DMSO) δ 9.37 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 9.09 - 8.92 (m, 1H), 8.84 - 8.67 (m, 1H), 8.34 - 8.22 (m, 3H), 7.80 (s, 1H), 7.71 - 7.65 (m, 3H), 7.52 (t, $J = 7.7$ Hz, 1H), 7.47 - 7.42 (m, 3H), 5.16 - 5.01 (m, 1H), 4.12 (d, $J = 5.4$ Hz, 2H), 3.83 - 3.75 (m, 1H), 3.26 - 3.18 (m, 3H), 2.98 - 2.87 (m, 1H), 2.09 - 2.03 (m, 1H), 1.81 - 1.41 (m, 5H)

m/z 362 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Ejemplo 8: Trifluoroacetato de (S)-N-((S)-2-(3'-acetamidobifenil-4-il)-1-cianoetil)piperidin-2-carboxamida

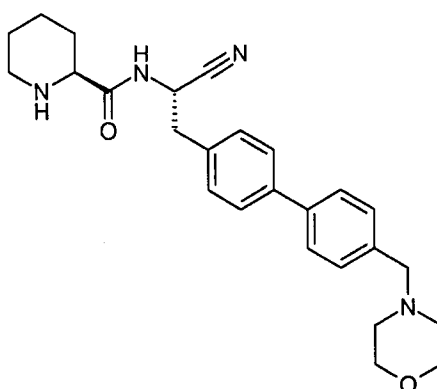


Preparado mediante un proceso análogo al proceso descrito en el Método 2, Ejemplo 2.

RMN ^1H (399.826 MHz, d6-DMSO) δ 10.04 (s, 1H), 9.29 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 9.00 - 8.94 (m, 1H), 8.80 - 8.70 (m, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.58 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.48 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.43 - 7.35 (m, 3H), 7.31 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 5.06 (q, J = 7.4 Hz, 1H), 3.82 - 3.74 (m, 1H), 3.25 - 3.16 (m, 3H), 2.98 - 2.87 (m, 1H), 2.08 - 2.02 (m, 4H), 1.80 - 1.43 (m, 5H)

m/z 391 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Ejemplo 9: Trifluoroacetato de (S)-N-((S)-1-ciano-2-(4'-(morfolinometil)bifenil-4-il)etil)piperidin-2-carboxamida



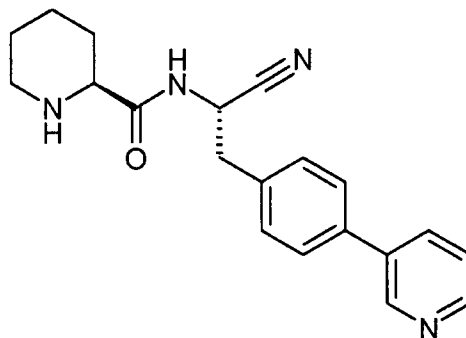
Preparado mediante un proceso análogo al proceso descrito en el Método 1, Ejemplo 1.

RMN ^1H (399.826 MHz, d6-DMSO) δ 9.36 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 9.10 - 9.00 (m, 1H), 8.84 - 8.70 (m, 1H), 7.79 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.70 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.59

(d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 7.44 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 5.08 - 5.02 (m, 1H), 4.39 (s, 2H), 4.02 - 3.59 (m, 5H), 3.33 - 3.10 (m, 7H), 2.98 - 2.87 (m, 1H), 2.10 - 2.03 (m, 1H), 1.81 - 1.44 (m, 5H)

m/z 433 $[M+H]^+$

Ejemplo 10: Trifluoroacetato de (S)-N-((S)-1-ciano-2-(4-(piridin-3-il)fenil)etil)piperidin-2-carboxamida

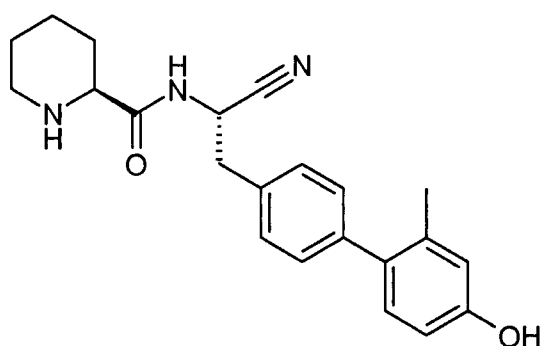


Preparado mediante un proceso análogo al proceso descrito en el Método 1, Ejemplo 1.

RMN ^1H (399.826 MHz, d_6 -DMSO) δ 9.40 - 9.29 (m, 1H), 9.01 - 8.87 (m, 2H), 8.80 - 8.66 (m, 1H), 8.61 (dd, $J = 4.9, 1.5$ Hz, 1H), 8.17 (dt, $J = 8.1, 1.9$ Hz, 1H), 7.73 (t, $J = 7.9$ Hz, 2H), 7.56 (dd, $J = 7.9, 4.9$ Hz, 1H), 7.49 - 7.44 (m, 2H), 5.19 - 5.04 (m, 1H), 3.82 - 3.74 (m, 1H), 3.28 - 3.09 (m, 2H), 2.98 - 2.87 (m, 1H), 2.09 - 2.03 (m, 1H), 1.94 - 1.22 (m, 6H)

m/z 335 $[M+H]^+$

Ejemplo 11: Trifluoroacetato de (S)-N-((S)-1-ciano-2-(4'-hidroxi-2'-metilbifenil-4-il)etil)piperidin-2-carboxamida

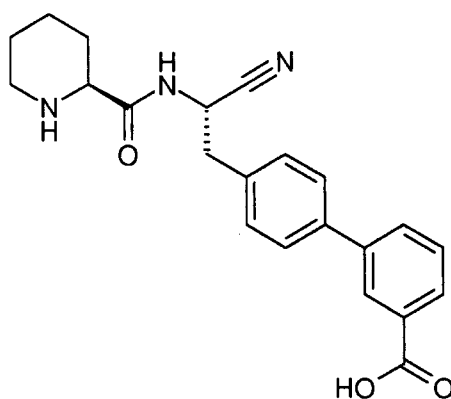


Preparado mediante un proceso análogo al proceso descrito en el Método 1, Ejemplo 1.

RMN ^1H (399.826 MHz, d6-DMSO) δ 9.40 - 9.34 (m, 1H), 9.30 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 9.02 - 8.93 (m, 1H), 8.81 - 8.70 (m, 1H), 7.33 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 7.27 - 7.21 (m, 2H), 6.98 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 6.70 - 6.63 (m, 2H), 5.06 - 4.98 (m, 1H), 3.81 - 3.73 (m, 1H), 3.26 - 3.16 (m, 3H), 2.99 - 2.88 (m, 1H), 2.15 (s, 3H), 2.05 - 1.99 (m, 1H), 1.79 - 1.43 (m, 5H)

m/z 364 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Ejemplo 12: Trifluoroacetato de ácido 4'-((S)-2-ciano-2-((S)-piperidin-2-carboxamido)etil)bifenil-3-carboxílico



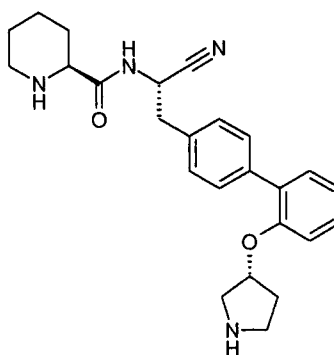
Preparado mediante un proceso análogo al proceso descrito en el Método 1, Ejemplo 1.

RMN ^1H (399.826 MHz, d6-DMSO) δ 9.24 (1H, d), 8.18 (1H, s), 7.97 - 7.89 (2H, m), 7.72 - 7.66 (2H, m), 7.60 (1H, t), 7.44 (2H, d), 5.07 (1H, q), 3.76 - 3.69 (1H,

m), 3.37 - 3.14 (5H, m), 2.95 - 2.83 (1H, m), 2.06 - 1.98 (1H, m), 1.79 - 1.41 (5H, m).

m/z 378 [M+H]⁺

Ejemplo 13: Ditrifluoroacetato de (S)-N-((S)-1-ciano-2-(2'-((R)-pirrolidin-3-iloxi)bifenil-4-il)etil)piperidin-2-carboxamida

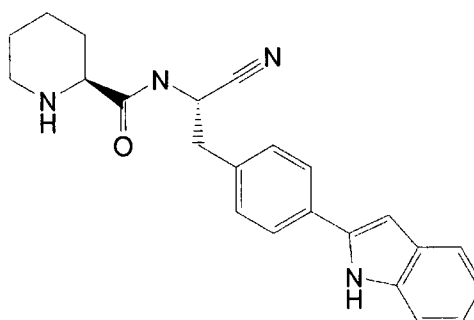


Preparado mediante un proceso análogo al proceso descrito en el Método 2, Ejemplo 2.

RMN ¹H (399.826 MHz, d6-DMSO) δ 9.40 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 9.21 - 9.01 (m, 3H), 8.86 - 8.70 (m, 1H), 7.54 - 7.46 (m, 2H), 7.39 - 7.32 (m, 4H), 7.15 - 7.08 (m, 2H), 5.08 - 4.98 (m, 2H), 3.84 - 3.76 (m, 1H), 3.56 - 3.08 (m, 6H), 2.98 - 2.87 (m, 1H), 2.21 - 2.11 (m, 1H), 2.09 - 1.98 (m, 2H), 1.80 - 1.45 (m, 6H)

m/z 417 [M-H]⁻

Ejemplo 14: Trifluoroacetato de (S)-N-((S)-2-(4-(1H-indol-2-il)fenil)-1-cianoetil)piperidin-2-carboxamida

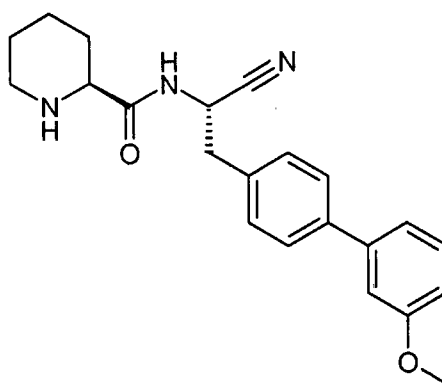


Preparado mediante un proceso análogo al proceso descrito en el Método 2, Ejemplo 2.

RMN ^1H (399.826 MHz, d6-DMSO) δ 11.51 (s, 1H), 9.37 - 9.26 (m, 1H), 8.94 - 8.68 (m, 2H), 7.82 (t, $J = 8.5$ Hz, 2H), 7.52 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 7.42 - 7.37 (m, 3H), 7.10 (t, $J = 7.2$ Hz, 1H), 6.99 (t, $J = 7.0$ Hz, 1H), 6.91 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H), 5.18 - 5.03 (m, 1H), 3.81 - 3.75 (m, 1H), 3.25 - 3.16 (m, 3H), 2.96 - 2.88 (m, 1H), 2.08 - 2.03 (m, 1H), 1.80 - 1.23 (m, 5H)

m/z 373 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Ejemplo 15: Trifluoroacetato de (2S)-N-[(1S)-1-ciano-2-(3'-metoxibifenil-4-il)etil]piperidin-2-carboxamida

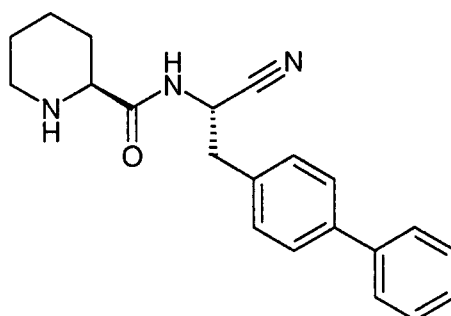


Preparado mediante un proceso análogo al proceso descrito en el Método 1, Ejemplo 1.

RMN ^1H (399.826 MHz, CD_3OD) δ 7.53 (2H, d), 7.33-7.29 (4H, m), 7.14-7.08 (2H, m), 6.88 (1H, d), 4.89 (1H, br s), 4.05 (1H, br s), 3.85 (3H, s), 3.45 (1H, br s), 3.19-3.00 (3H, m), 2.11- 1.50 (6H, m).

m/z 364 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Ejemplo 16: (2-bifenil-4-il-1-ciano-etil)-amida del ácido piperidin-2-carboxílico

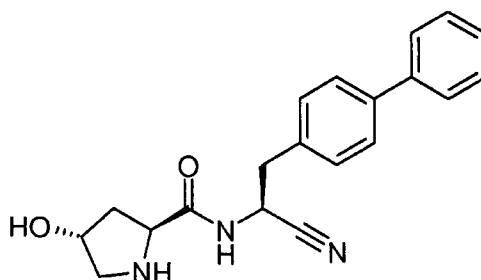


Preparado mediante un proceso análogo al proceso descrito en el Método 1, Ejemplo 1.

RMN ^1H (399.826 MHz, $\text{d}_6\text{-DMSO}$) δ 9.23 (d, $J = 10.3$ Hz, 1H), 7.65 - 7.61 (m, 4H), 7.46 - 7.40 (m, 4H), 7.39 - 7.33 (m, 1H), 5.01 (q, $J = 7.5$ Hz, 1H), 4.29 (s, 1H), 3.80 (d, $J = 13.6$ Hz, 1H), 3.28 - 3.19 (m, 3H), 2.96 - 2.89 (m, 1H), 2.49 (t, $J = 2.6$ Hz, 2H), 2.11 - 2.07 (m, 1H), 1.80 - 1.45 (m, 3H)

m/z $[\text{M}+\text{H}]^+ = 334$

Ejemplo 17: (2S,4R)-N-((S)-2-(bifenil-4-il)-1-cianoetil)-4-hidroxipirrolidin-2-carboxamida



Preparado mediante un proceso análogo al proceso descrito en el Método 3, Ejemplo 3.

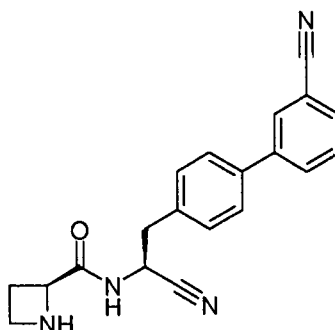
a) (2S,4R)-*ter*-butil 2-((S)-2-(bifenil-4-il)-1-cianoetilcarbamoil)-4-hidroxipirrolidin-1-carboxilato

RMN ^1H (399.824 MHz, CDCl_3) δ 7.59 - 7.54 (m, 4H), 7.47 - 7.42 (m, 2H), 7.38 - 7.31 (m, 3H), 5.21 - 5.07 (m, 1H), 4.40 (t, $J = 6.7$ Hz, 2H), 3.41 - 3.34 (m, 2H), 3.20 - 3.06 (m, 2H), 2.63 - 2.51 (m, 1H), 2.03 - 1.92 (m, 1H), 1.59 (d, $J = 3.8$ Hz, 1H), 1.46 (s, 9H).

b) (2S,4R)-N-((S)-2-(bifenil-4-il)-1-cianoetil)-4-hidroxipirrolidin-2-carboxamida

RMN ^1H (399.826 MHz, d6-DMSO) δ 8.67 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.62 (m, 4H), 7.46 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H), 7.35 (m, 3H), 5.01 (m, 1H), 4.59 (d, $J = 3.3$ Hz, 1H), 4.02 (s, 1H), 3.69 (t, $J = 8.2$ Hz, 1H), 3.19 (d, $J = 7.7$ Hz, 2H), 3.16 - 2.98 (m, 1H), 2.69 (m, 2H), 1.81 (m, 1H), 1.31 (m, 1H)

Ejemplo 19: (S)-N-((S)-1-ciano-2-(3'-cianobifenil-4-il)etil)azetidin-2-carboxamida



Preparado mediante un proceso análogo al proceso descrito en el Método 3, Ejemplo 3 usando el Intermediario 2.

a) (S)-*ter*-butil 2-((S)-1-ciano-2-(3'-cianobifenil-4-il)etilcarbamoil)azetidin-1-carboxilato

RMN ^1H (399.824 MHz, CDCl_3) δ 7.84 (td, $J = 1.5, -0.1$ Hz, 1H), 7.80 (dt, $J = 7.8, 1.5$ Hz, 1H), 7.64 (dt, $J = 7.7, 1.4$ Hz, 1H), 7.58 - 7.52 (m, 3H), 7.40 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 5.18 - 5.07 (m, 1H), 4.67 (t, $J = 7.9$ Hz, 1H), 3.91 (q, $J = 8.2$ Hz, 1H), 3.72 (dd, $J = 13.8, 8.5$ Hz, 1H), 3.24 - 3.12 (m, 2H), 2.54 - 2.30 (m, 2H), 1.44 (s, 9H)

b) (S)-N-((S)-1-ciano-2-(3'-cianobifenil-4-il)etil)azetidin-2-carboxamida

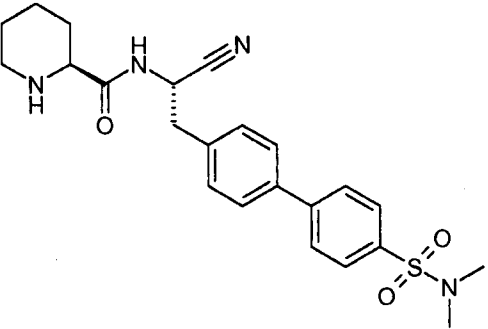
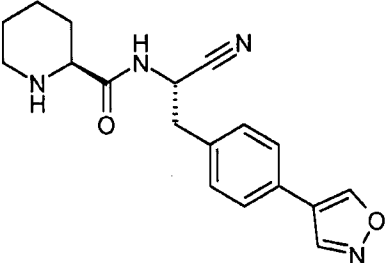
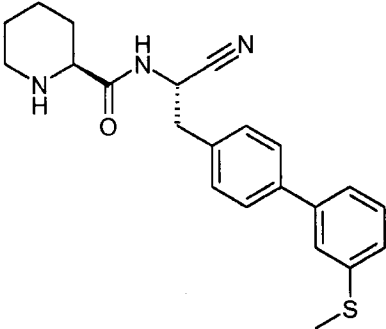
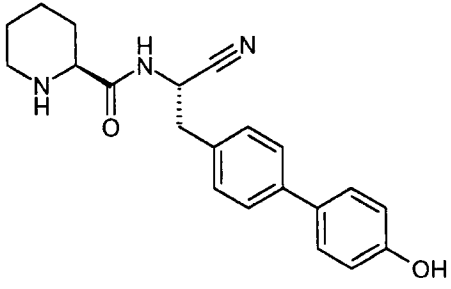
RMN ^1H (399.826 MHz, d6-DMSO) δ 8.74 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.02 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.82 (d, $J = 7.4$ Hz, 1H), 7.74 (d, $J = 7.7$ Hz, 2H), 7.66 (t, $J =$

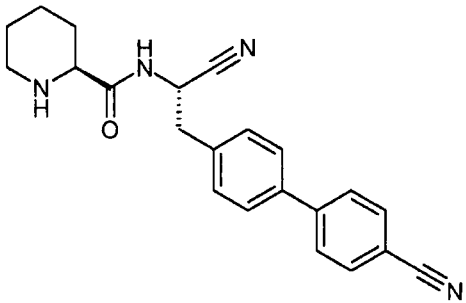
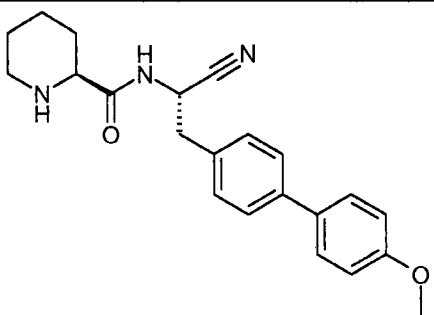
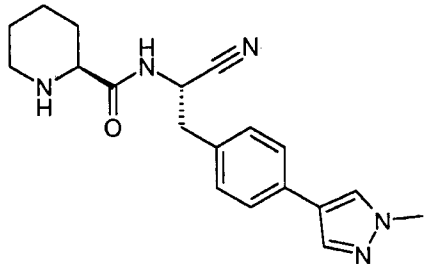
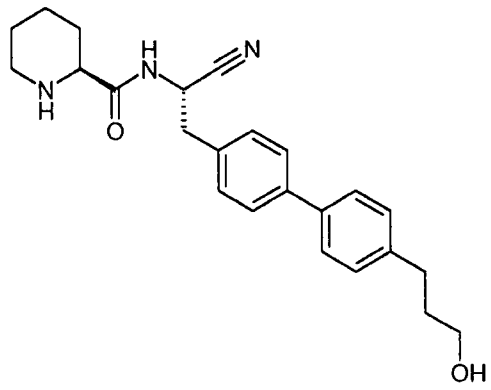
7.7 Hz, 1H), 7.46 (d, J = 7.7 Hz, 2H), 5.06 (q, J = 7.9 Hz, 1H), 4.12 (t, J = 8.2 Hz, 1H), 3.53 (q, J = 7.9 Hz, 1H), 3.26 (d, J = 7.7 Hz, 2H), 3.19 - 3.11 (m, 1H), 2.43 - 2.31 (m, 2H), 1.92 - 1.81 (m, 1H)

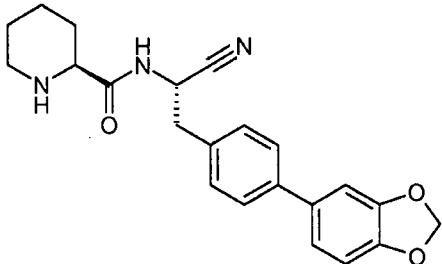
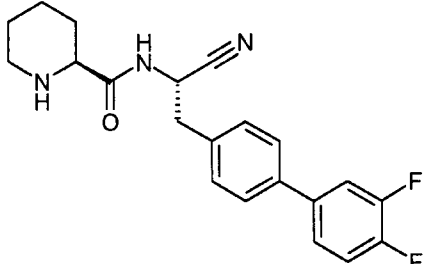
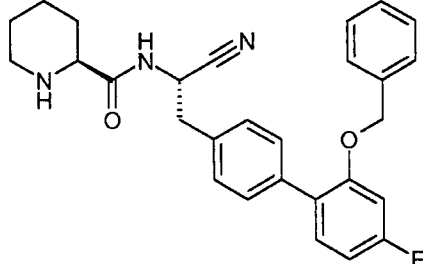
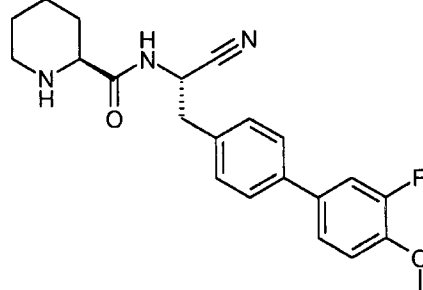
Método 4 para síntesis paralela

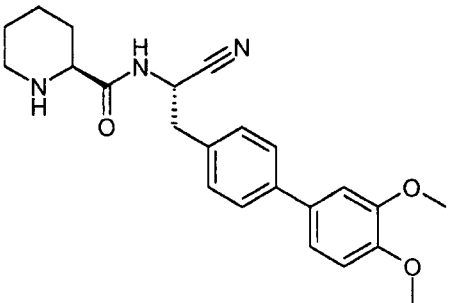
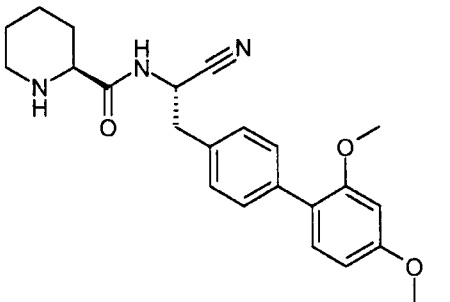
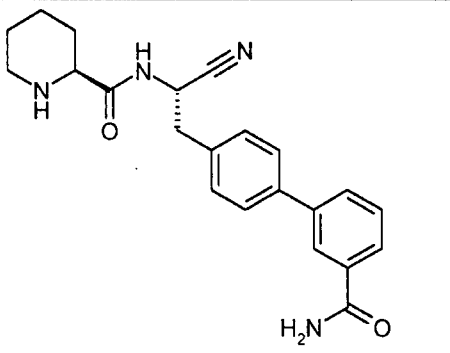
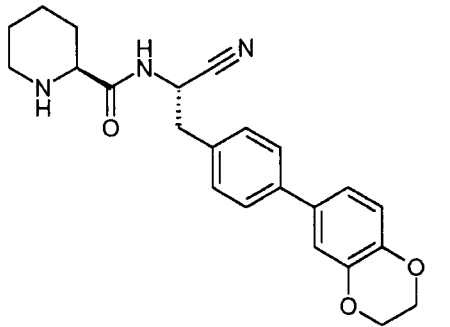
A cada ácido borónico o éster (0.4 mmol) se le agregó (S)-*ter*-butil 2-((S)-1-ciano-2-(4-yodofenil)etilcarbamoil)piperidin-1-carboxilato (0.31 mmol) en dioxano (3 mL). Se agregó bis[bis(1,2-difenilfosfino)etano]paladio (0) (2 mg) y las mezclas resultantes se agitaron por 10 min. Se agregó una solución acuosa de carbonato de potasio (2M, 0.3 mL) y las mezclas de reacción se calentaron a 75 °C durante la noche. Después de enfriamiento hasta temperatura ambiente, cada mezcla de reacción se vertió en un cartucho HM-N Isolute y el producto crudo fue eluído con DCM. El DCM fue evaporado bajo presión reducida y a cada residuo se le agregó ácido fórmico (2 mL). Las soluciones formadas fueron calentadas a 50 °C por 1 h. El ácido fórmico fue entonces removido *al vacío*. Se agregó dimetilsulfóxido (0.5 mL) a cada uno de los residuos y las soluciones crudas formadas fueron purificadas mediante RPHPLC dirigida a la masa en una columna de 30 mm MS C18 usando un gradiente de 95-05% de TFA acuoso al 0.1% en acetonitrilo como eluyente. Las fracciones que contienen el compuesto deseado fueron evaporadas hasta sequedad para dar el compuestos de la siguiente Tabla 1.

Tabla 1: compuestos de síntesis paralela

Ej. No.	Nombre	Estructura	m/z
20	trifluoroacetato de (2 <i>S</i>)-N-[(1 <i>S</i>)-1-Ciano-2-[4-[4-(dimetilsulfamoi)fenil]fenil]etil]piperidin-2-carboxamida		441[M+H] ⁺
21	trifluoroacetato de (2 <i>S</i>)-N-[(1 <i>S</i>)-1-Ciano-2-(4-1,2-oxazol-4-ilfenil)etil]piperidin-2-carboxamida		325[M+H] ⁺
22	trifluoroacetato de (2 <i>S</i>)-N-[(1 <i>S</i>)-1-Ciano-2-[4-(3-metilsulfanilfenil)fenil]etil]piperidin-2-carboxamida		380[M+H] ⁺
23	trifluoroacetato de (2 <i>S</i>)-N-[(1 <i>S</i>)-1-Ciano-2-[4-(4-hidroxifenil)fenil]etil]piperidin-2-carboxamida		350[M+H] ⁺

Ej. No.	Nombre	Estructura	m/z
24	trifluoroacetato de (2 <i>S</i>)-N-[(1 <i>S</i>)-1-Ciano-2-[4-(4-cianofenil)fenil]etil] piperidin -2-carboxamida		359[M+H] ⁺
25	trifluoroacetato de (2 <i>S</i>)-N-[(1 <i>S</i>)-1-Ciano-2-[4-(4-metoxifenil)fenil] etil]piperidin -2-carboxamida		364[M+H] ⁺
26	trifluoroacetato de (2 <i>S</i>)-N-[(1 <i>S</i>)-1-Ciano -2-[4-(1-metilpirazol- 4-il) fenil]etil]piperidin -2-carboxamida		338[M+H] ⁺
27	trifluoroacetato de (2 <i>S</i>)-N-[(1 <i>S</i>)-1-Ciano -2-[4-[4-(3-hidroxiopropil)fenil] fenil] etil]piperidin -2-carboxamida		392[M+H] ⁺

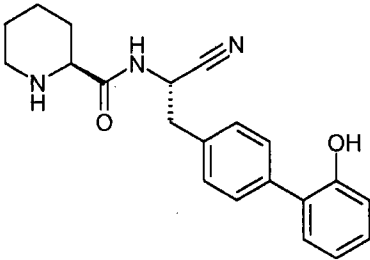
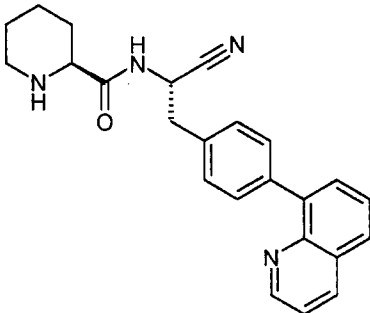
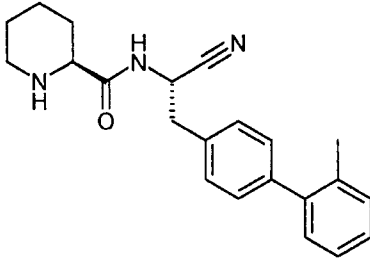
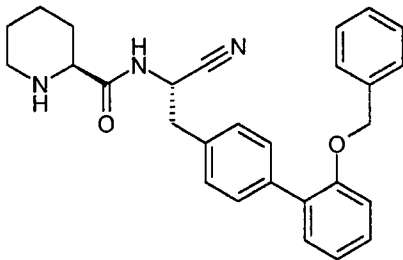
Ej. No.	Nombre	Estructura	m/z
28	trifluoroacetato de (2 <i>S</i>)-N-[(1 <i>S</i>)-2-(4-Benzo[1,3]dioxol-5-ilfenil)-1-ciano-etil]piperidin -2-carboxamida		378[M+H] ⁺
29	trifluoroacetato de (2 <i>S</i>)-N-[(1 <i>S</i>)-1-Ciano-2-[4-(3,4-difluorofenil)fenil]etil]piperidin -2-carboxamida		370[M+H] ⁺
30	trifluoroacetato de (2 <i>S</i>)-N-[(1 <i>S</i>)-1-Ciano-2-[4-(4-fluoro-2-fenilmetoxi -fenil)fenil]etil]piperidin -2-carboxamida		458[M+H] ⁺
31	trifluoroacetato de (2 <i>S</i>)-N-[(1 <i>S</i>)-1-Ciano -2-[4-(3-fluoro-4-metoxi -fenil)fenil]etil]piperidin -2-carboxamida		382[M+H] ⁺

Ej. No.	Nombre	Estructura	m/z
32	trifluoroacetato de (2 <i>S</i>)-N-[(1 <i>S</i>)-1-Ciano-2-[4-(3,4-dimetoxifenil)fenil]etil]piperidin-2-carboxamida		394[M+H] ⁺
33	trifluoroacetato de (2 <i>S</i>)-N-[(1 <i>S</i>)-1-Ciano-2-[4-(2,4-dimetoxifenil)fenil]etil]piperidin-2-carboxamida		394[M+H] ⁺
34	trifluoroacetato de (2 <i>S</i>)-N-[(1 <i>S</i>)-2-[4-(3-Carbamoilfenil)fenil]-1-ciano-etil]piperidin-2-carboxamida		377[M+H] ⁺
35	trifluoroacetato de (2 <i>S</i>)-N-[(1 <i>S</i>)-1-Ciano-2-[4-(2,5-dioxabicyclo[4.4.0]deca-7,9,11-trien-8-il)fenil]etil]piperidin-2-carboxamida		392[M+H] ⁺

Ej . No.	Nombre	Estructura	m/z
36	trifluoroacetato de (2 <i>S</i>)-N-[(1 <i>S</i>)-2-[4-[4-(Aminometil)fenil]fenil]-1-ciano- etil]piperidin-2- carboxamida		363[M+H] ⁺
37	trifluoroacetato de (2 <i>S</i>)-N-[(1 <i>S</i>)-1-Ciano- 2-[4-(2- dimetilaminopirimidin -5- il)fenil]etil]piperidin -2-carboxamida		379[M+H] ⁺
38	trifluoroacetato de (2 <i>S</i>)-N-[(1 <i>S</i>)-1-Ciano- 2-[4-(4- metiltiofen-3- il)fenil]etil]piperidin -2-carboxamida		354[M+H] ⁺
39	trifluoroacetato de (2 <i>S</i>)-N-[(1 <i>S</i>)-1-Ciano- 2-[4-(3-fluoro-4- propoxi - fenil)fenil]etil]piperidin -2-carboxamida		410[M+H] ⁺

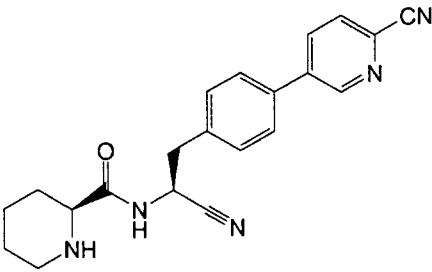
Ej. No.	Nombre	Estructura	m/z
40	trifluoroacetato de (2 <i>S</i>)-N-[(1 <i>S</i>)-1-Ciano-2-[4-(2-metoxipiridin-3-il) fenil]etil]piperidin-2-carboxamida		365[M+H] ⁺
41	trifluoroacetato de (2 <i>S</i>)-N-[(1 <i>S</i>)-1-Ciano-2-[4-(2-metilpirazol-3-il) fenil]etil]piperidin-2-carboxamida		338[M+H] ⁺
42	trifluoroacetato de (2 <i>S</i>)-N-[(1 <i>S</i>)-1-Ciano-2-[4-[3-(dimetilcarbamoil)fenil] fenil]etil]piperidin-2-carboxamida		405[M+H] ⁺
43	trifluoroacetato de (2 <i>S</i>)-N-[(1 <i>S</i>)-1-Ciano-2-[4-(4-etilsulfonil-2-metil-fenil) fenil]etil]piperidin-2-carboxamida		440[M+H] ⁺

E j. No.	Nombre	Estructura	m/z
44	trifluoroacetato de (2 <i>S</i>)-N-[(1 <i>S</i>)-1-Ciano-2-[4-(3,5-difluoro-2-metoxi-fenil)fenil]etil]piperidin-2-carboxamida		400[M+H] ⁺
45	trifluoroacetato de (2 <i>S</i>)-N-[(1 <i>S</i>)-1-Ciano-2-[4-[3-(hidroximetil)fenil]fenil]etil]piperidin-2-carboxamida		364[M+H] ⁺
46	trifluoroacetato de (2 <i>S</i>)-N-[(1 <i>S</i>)-1-Ciano-2-[4-(2-metoxipirimidin-5-il)fenil]etil]piperidin-2-carboxamida		366[M+H] ⁺
47	trifluoroacetato de (2 <i>S</i>)-N-[(1 <i>S</i>)-1-Ciano-2-[4-[6-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-3-il]fenil]etil]piperidin-2-carboxamida		433[M+H] ⁺

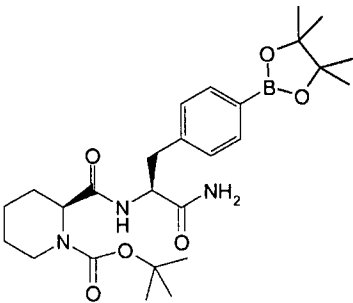
Ej. No.	Nombre	Estructura	m/z
48	trifluoroacetato de (2 <i>S</i>)-N-[(1 <i>S</i>)-1-Ciano-2-[4-(2-hidroxifenil)fenil]etil]piperidin -2-carboxamida		350[M+H] ⁺
49	trifluoroacetato de (2 <i>S</i>)-N-[(1 <i>S</i>)-1-Ciano-2-(4-quinolin-8-ilfenil)etil]piperidin -2-carboxamida		385[M+H] ⁺
50	trifluoroacetato de (2 <i>S</i>)-N-[(1 <i>S</i>)-1-Ciano-2-[4-(2-metilfenil)fenil]etil] piperidin -2-carboxamida		348[M+H] ⁺
51	trifluoroacetato de (2 <i>S</i>)-N-[(1 <i>S</i>)-1-Ciano-2-[4-(2-fenilmetoxifenil)fenil]etil]piperidin -2-carboxamida		440[M+H] ⁺

Ej. No.	Nombre	Estructura	m/z
52	trifluoroacetato de (2 <i>S</i>)-N-[(1 <i>S</i>)-1-Ciano-2-[4-(2-metilpiridin-3-il) fenil]etil]piperidin-2-carboxamida		349[M+H] ⁺

Ejemplo 53: (S)-N-((S)-1-ciano-2-(4-(6-cianopiridin-3-il)fenil)etil)piperidin-2-carboxamida



a) (S)-*ter*-butil 2-((S)-1-amino-1-oxo-3-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)propan-2-ilcarbamoil)piperidin-1-carboxilato



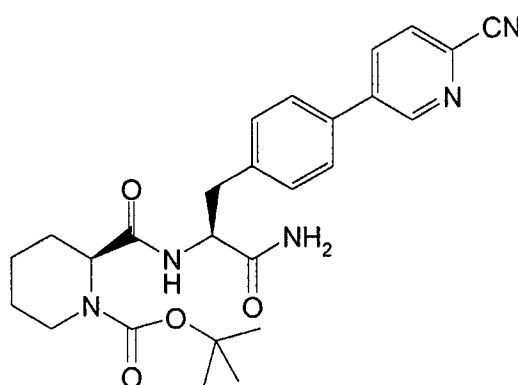
Se agitaron 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno (0.097 g) y complejo en DCM de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno-paladio(II)dicloruro (0.141 g) en dimetilsulfóxido seco (5 mL) bajo nitrógeno por 10 minutos. Se agregaron acetato de potasio (1.016 g), (S)-*ter*-butil 2-((S)-1-amino-3-(4-yodofenil)-1-oxopropan-2-

ilcarbamoil)piperidin-1-carboxilato (1.73 g) disuelto en DMSO seco (5 mL) y 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) (1.165 g) y la reacción se calentó a 80 °C durante la noche. La mezcla de reacción fue enfriada, diluida con agua y extraída con etil acetato. Los extractos fueron lavados con salmuera, luego secados y evaporados. El material crudo fue purificado mediante cromatografía instantánea de sílice, eluyendo con etil acetato para dar el compuesto del subtítulo como una espuma incolora (1.28 g).

RMN ¹H (399.824 MHz, CDCl₃) δ 7.75 (d, J= 7.9 Hz, 2H), 7.24 (d, J= 7.9 Hz, 2H), 6.48 - 6.39 (m, 1H), 5.30 - 5.23 (m, 1H), 4.72 (q, J= 7.6 Hz, 1H), 4.67 - 4.62 (m, 1H), 3.22 - 3.14 (m, 1H), 3.13 - 3.06 (m, 1H), 2.48 - 2.36 (m, 1H), 2.25 - 2.18 (m, 1H), 1.53 - 1.45 (m, 4H), 1.42 (s, 9H), 1.33 (s, 12H).

m/z [M-BOC+H]⁺ =402.

b) (S)-*ter*-butil 2-((S)-1-amino-3-(4-(6-cianopiridin-3-il)fenil)-1-oxopropan-2-ilcarbamoil)piperidin-1-carboxilato



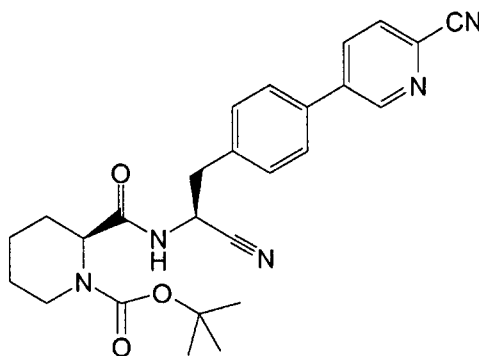
Una solución de (S)-*ter*-butil 2-((S)-1-amino-1-oxo-3-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)propan-2-ilcarbamoil)piperidin-1-carboxilato (0.150 g) en dioxano (1 mL) se agregó a una solución agitada de 5-bromopicolinonitrilo (0.055 g) y bis[bis(1,2-difenilfosfino)etano]paladio (0) (0.003 g) en dioxano (1 mL) bajo nitrógeno. La mezcla resultante se agitó por 10 min. Se añadió una solución de carbonato de potasio (0.124 g) en agua (0.75 mL) y la solución resultante se agitó a 75 °C por 16 h. La mezcla enfriada fue evaporada hasta

sequedad. El residuo fue recuperado en etil acetato y lavado con salmuera saturada, secado sobre sulfato de sodio y adsorbido sobre sílice. El producto crudo fue purificado mediante cromatografía instantánea de sílice, eluyendo con etil acetato/ isohexano 3:1). Las fracciones puras fueron evaporadas hasta sequedad para dar el compuesto del subtítulo (0.113 g).

RMN ^1H (399.824 MHz, CDCl_3) δ 7.56 - 7.52 (m, 2H), 7.48 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.37 - 7.31 (m, 3H), 7.18 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H), 5.40 - 5.30 (m, 1H), 4.70 - 4.63 (m, 1H), 3.51 (s, 3H), 3.26 - 3.11 (m, 2H), 2.51 - 2.30 (m, 1H), 2.26 - 2.18 (m, 1H), 1.56 - 1.46 (m, 2H), 1.43 (s, 9H), 1.41 - 1.28 (m, 4H).

m/z $[\text{M-BOC}+\text{H}]^+ = 378$.

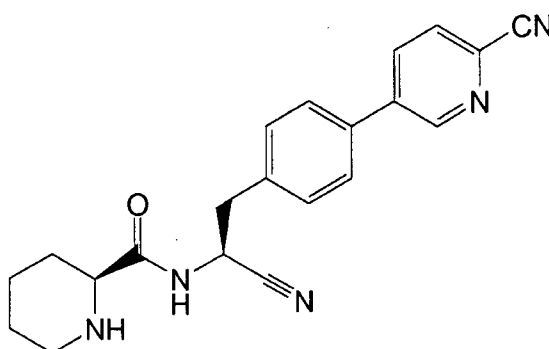
c) (S)-*ter*-butil 2-((S)-1-ciano-2-(4-(6-cianopiridin-3-il)fenil)etilcarbamoil)-piperidin-1-carboxilato



Se agitó trietilamina (0.209 mL) en DCM (5 mL) bajo nitrógeno, en un baño de agua fría y se agregó metil clorosulfonilcarbamato (0.102 g). El baño de agua fría fue removido y la mezcla se agitó a temperatura ambiente por 30 min. Se agregó una solución de (S)-*ter*-butil 2-((S)-1-amino-3-(4-(6-cianopiridin-3-il)fenil)-1-oxopropan-2-ilcarbamoil)piperidin-1-carboxilato (0.112g) en DCM (5 mL) a la mezcla anterior, y la suspensión resultante fue lavada a TA por 18 h. La mezcla se lavó con agua y salmuera, luego se secó y concentró *al vacío*. El residuo fue purificado mediante cromatografía instantánea de sílice eluyendo con 30% de etil acetato en isohexano para dar el compuesto del subtítulo como una espuma (0.074 g).

m/z $[M-H]^- = 458$.

d) (S)-N-((S)-1-ciano-2-(4-(6-cianopiridin-3-il)fenil)etil)piperidin-2-carboxamida

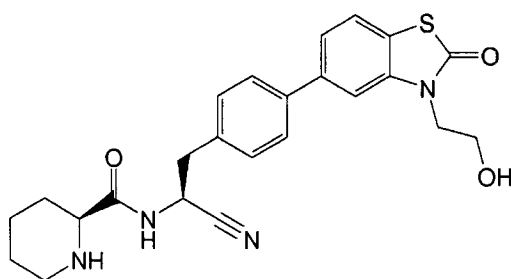


Se calentó (S)-*ter*-butil 2-((S)-1-ciano-2-(4-(6-cianopiridin-3-il)fenil)etilcarbamoyl)-piperidin-1-carboxilato (0.074 g) en ácido fórmico (3 mL) a 50 °C por 10 min. La mezcla fue evaporada, disuelta en metanol y aplicada a una columna de SCX de 10g. La columna fue lavada con metanol, luego eluída con amoníaco al 10% en metanol. El eluído fue evaporado. El residuo fue triturado con isopropanol y el sólido recolectado, lavado con un poco de isopropanol y dietil éter, luego secado para dejar el compuesto del título como un sólido (0.048 g).

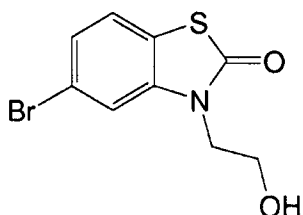
RMN ^1H (499.914 MHz, d6-DMSO) δ 9.10 (d, $J = 1.3$ Hz, 1H), 8.52 (d, $J = 7.4$ Hz, 1H), 8.35 (dd, $J = 8.2, 2.2$ Hz, 1H), 8.12 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.82 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.48 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 5.08 - 5.00 (m, 1H), 3.26 - 3.15 (m, 3H), 3.06 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 2.78 (d, $J = 12.4$ Hz, 1H), 2.47 - 2.43 (m, 2H), 2.30 - 2.14 (m, 1H), 1.58 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H), 1.41 (d, $J = 14.4$ Hz, 1H), 1.35 - 1.18 (m, 1H).

m/z $[M+H]^+ = 378$.

Ejemplo 54: (S)-N-((S)-1-ciano-2-(4-(3-(2-hidroxietil)-2-oxo-2,3-dihidrobenzo[d]tiazol-5-il)fenil)etil)piperidin-2-carboxamida



a) 5-bromo-3-(2-hidroxietil)benzo[d]tiazol-2(3H)-ona



Se agitaron 5-bromobenzo[d]tiazol-2(3H)-ona (1 g) y carbonato de potasio (1.5 g) en DMF (7 mL) a temperatura ambiente y se agregó 2-bromoetanol (0.4 mL). La mezcla se agitó por 48 h. La mezcla fue vertida en agua y acidificada con ácido clorhídrico diluido y se extrajo con etil acetato. Los extractos fueron lavados con ácido clorhídrico diluido, agua y salmuera, luego secados sobre sulfato de sodio y evaporados. La purificación mediante cromatografía instantánea de sílice, eluyendo con 25% de etil acetato en isohexano, produjo el compuesto del subtítulo como un sólido incoloro (0.540 g).

RMN ^1H (399.826 MHz, $\text{d}_6\text{-DMSO}$) δ 7.64 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 7.61 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.36 (dd, $J = 8.5, 1.8$ Hz, 1H), 4.91 (t, $J = 5.8$ Hz, 1H), 4.01 (t, $J = 5.5$ Hz, 2H), 3.64 (q, $J = 5.6$ Hz, 2H).

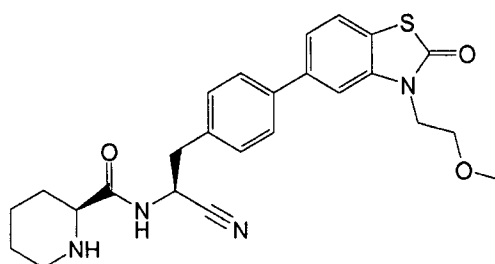
b) (S)-N-((S)-1-ciano-2-(4-(3-(2-hidroxietil)-2-oxo-2,3-dihidrobenzo[d]tiazol-5-il)fenil)etil)piperidin-2-carboxamida

Preparada mediante el método del Ejemplo 53, usando 5-bromo-3-(2-hidroxietil)benzo[d]tiazol-2(3H)-ona para dar el compuesto del título como un sólido incoloro.

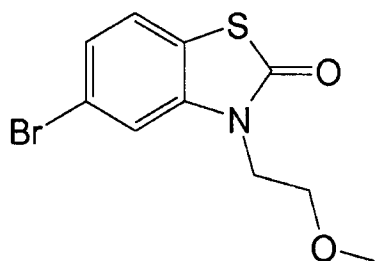
RMN ^1H (399.826 MHz, d6-DMSO) δ 10.65 (s, 1H), 9.30 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 9.03 - 8.67 (m, 1H), 7.64 - 7.60 (m, 3H), 7.49 (dd, $J = 8.5, 2.1$ Hz, 1H), 7.38 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 7.05 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 5.03 (q, $J = 7.4$ Hz, 1H), 3.81 - 3.72 (m, 1H), 3.50 (s, 2H), 3.25 - 3.13 (m, 4H), 2.98 - 2.86 (m, 1H), 2.09 - 2.01 (m, 1H), 1.81 - 1.74 (m, 1H), 1.73 - 1.65 (m, 1H), 1.64 - 1.53 (m, 1H), 1.52 - 1.43 (m, 1H).

m/z $[\text{M}+\text{H}]^+ = 421$.

Ejemplo 55: (S)-N-((S)-1-ciano-2-(4-(3-(2-metoxietil)-2-oxo-2,3-dihidrobenzo[d]tiazol-5-il)fenil)etil)piperidin-2-carboxamida



a) 5-bromo-3-(2-metoxietil)benzo[d]tiazol-2(3H)-ona



Se agitaron 5-bromobenzo[d]tiazol-2(3H)-ona (1 g) y carbonato de potasio (1.502 g) en DMF (7 mL) a temperatura ambiente y se agregó 1-bromo-2-metoxietano (0.408 mL). La mezcla se agitó por 24 h. La mezcla fue vertida en agua y se extrajo con etil acetato. Los extractos fueron lavados con ácido clorhídrico diluido, agua y salmuera, luego secados sobre sulfato de sodio y evaporados. La purificación mediante cromatografía instantánea de sílice,

eluyendo con 10% de etil acetato en isohexano, produjo el compuesto del subtítulo como un sólido incoloro (0.73 g).

RMN ^1H (399.824 MHz, CDCl_3) δ 7.36 (t, $J = 1.0$ Hz, 1H), 7.28 - 7.26 (m, 2H), 4.09 (t, $J = 5.5$ Hz, 2H), 3.68 (t, $J = 5.5$ Hz, 2H), 3.34 (s, 3H).

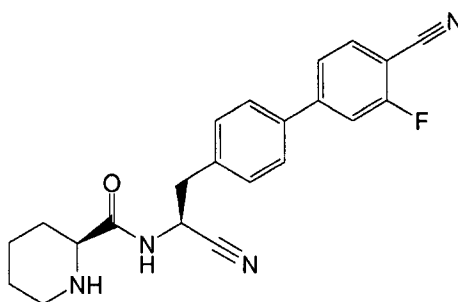
b) (S)-N-((S)-1-ciano-2-(4-(3-(2-hidroxietil)-2-oxo-2,3-dihidrobencod]tiazol-5-il)fenil)etil)piperidin-2-carboxamida

Preparada mediante el método del Ejemplo 53 usando 5-bromo-3-(2-metoxietil)bencod]tiazol-2(3H)-ona para dar el compuesto del título como un sólido incoloro.

RMN ^1H (399.826 MHz, $\text{d}_6\text{-DMSO}$) δ 9.29 (d, $J = 7.4$ Hz, 1H), 8.96 - 8.88 (m, 1H), 8.81 - 8.70 (m, 1H), 7.75 - 7.68 (m, 3H), 7.63 (s, 1H), 7.50 (dd, $J = 8.2, 1.5$ Hz, 1H), 7.44 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 5.06 (q, $J = 7.5$ Hz, 1H), 4.24 (t, $J = 5.3$ Hz, 2H), 3.81 - 3.73 (m, 1H), 3.65 (t, $J = 5.3$ Hz, 2H), 3.24 (s, 3H), 3.22 - 3.17 (m, 3H), 2.99 - 2.87 (m, 1H), 2.10 - 2.03 (m, 1H), 1.81 - 1.74 (m, 1H), 1.73 - 1.66 (m, 1H), 1.65 - 1.44 (m, 3H).

m/z $[\text{M}+\text{H}]^+ = 465$.

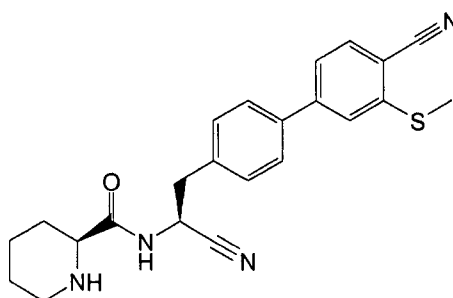
Ejemplo 56: (S)-N-((S)-1-ciano-2-(4'-ciano-3'-fluorobifenil-4-il)etil)piperidin-2-carboxamida



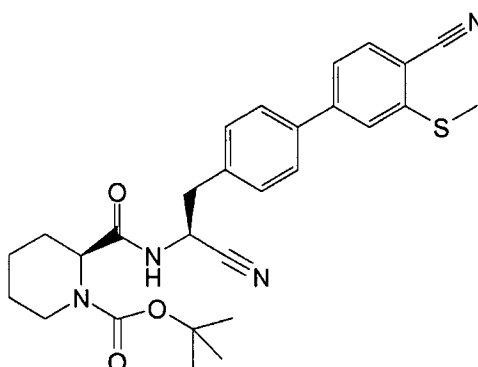
Preparada a partir del Intermediario 4 mediante el método análogo al Ejemplo 53(d).

RMN ^1H (399.826 MHz, d6-DMSO) δ 8.51 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 8.00 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.89 (dd, $J = 11.1, 1.4$ Hz, 1H), 7.81 - 7.73 (m, 3H), 7.45 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 5.07 - 4.99 (m, 1H), 3.26 - 3.14 (m, 2H), 3.09 - 3.03 (m, 1H), 2.81 - 2.75 (m, 1H), 2.49 - 2.42 (m, 1H), 1.63 - 1.54 (m, 2H), 1.46 - 1.36 (m, 1H), 1.36 - 1.18 (m, 3H). m/z $[\text{M}+\text{H}]^+ = 377$.

Ejemplo 57: (S)-N-((S)-1-ciano-2-(4'-ciano-3'-(metiltio)bifenil-4-il)etil)-piperidin-2-carboxamida



a) (S)-*ter*-butil 2-((S)-1-ciano-2-(4'-ciano-3'-(metiltio)bifenil-4-il)etilcarbamoil)-piperidin-1-carboxilato



Una solución del Intermediario 4 (0.250 g) y metanotiolato de sodio (0.0368 g) en DMSO (1 mL) se calentó en el microondas por 1 min a 100 $^{\circ}\text{C}$. La mezcla se diluyó con agua y salmuera y se extrajo con etil acetato. Los extractos fueron lavados con salmuera, luego secados sobre sulfato de sodio y evaporador para dejar una espuma. La purificación mediante cromatografía instantánea de sílice eluyendo con 30% etil acetato en isohexano produjo el compuesto del sub-título como un sólido (0.215 g).

$m/z [M-H]^- = 503$.

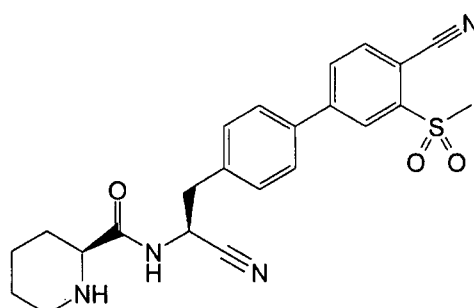
b) (S)-N-((S)-1-ciano-2-(4'-ciano-3'-(metiltio)bifenil-4-il)etil)piperidin-2-carboxamida

El (S)-*ter*-butil 2-((S)-1-ciano-2-(4'-ciano-3'-(metiltio)bifenil-4-il)etilcarbamoil)-piperidin-1-carboxilato fue convertido usando un método análogo al Ejemplo 53(d), al compuesto del título como un sólido incoloro.

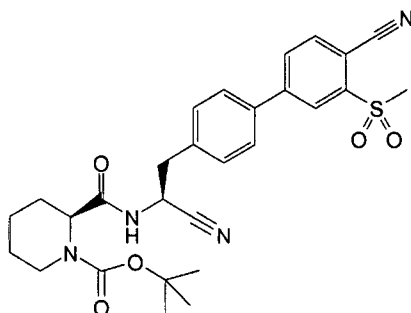
RMN ^1H (399.826 MHz, d_6 -DMSO) δ 9.29 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 9.01 - 8.69 (m, 1H), 7.88 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.78 (t, $J = 7.8$ Hz, 2H), 7.64 - 7.56 (m, 2H), 7.47 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 5.07 (q, $J = 7.4$ Hz, 1H), 3.82 - 3.71 (m, 2H), 3.28 - 3.17 (m, 3H), 2.98 - 2.86 (m, 1H), 2.70 (s, 3H), 2.10 - 2.00 (m, 1H), 1.82 - 1.74 (m, 1H), 1.73 - 1.65 (m, 1H), 1.64 - 1.42 (m, 2H).

$m/z [M+H]^+ = 405$.

Ejemplo 58: (S)-N-((S)-1-ciano-2-(4'-ciano-3'-(metilsulfonil)bifenil-4-il)etil)piperidin-2-carboxamida



a) (S)-*ter*-butil 2-((S)-1-ciano-2-(4'-ciano-3'-(metilsulfonil)bifenil-4-il)etilcarbamoil)piperidin-1-carboxilato



Se agregó ácido 3-cloroperoxibenzóico (0.151 g) a una solución de (S)-*ter*-butil 2-((S)-1-ciano-2-(4'-ciano-3'-(metiltio)bifenil-4-il)etilcarbamoyl)piperidin-1-carboxilato (0.103 g) en DCM (20 mL) a 0 °C, y la mezcla se agitó y se dejó alcanzar temperatura ambiente durante la noche. La mezcla fue lavada con solución saturada de bicarbonato de sodio, solución de metabisulfito de sodio, agua y salmuera, luego secada sobre sulfato de sodio, y evaporada. La purificación mediante cromatografía instantánea, eluyendo con 30% de etil acetato en isohexano, produjo el compuesto del subtítulo como un sólido incoloro (58 mg).

RMN ¹H (399.824 MHz, CDCl₃) δ 8.40 (dd, J = 4.6, 1.5 Hz, 1H), 8.02 - 7.92 (m, 2H), 7.65 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.44 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 5.25 - 5.14 (m, 1H), 4.75 - 4.66 (m, 1H), 4.06 - 3.90 (m, 1H), 3.33 (s, 3H), 3.18 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 2.61 - 2.42 (m, 1H), 2.27 - 2.15 (m, 1H), 1.68 - 1.49 (m, 4H), 1.45 (s, 9H), 1.42 - 1.30 (m, 2H).

b) (S)-N-((S)-1-ciano-2-(4'-ciano-3'-(metilsulfonyl)bifenil-4-il)etil)piperidin-2-carboxamida

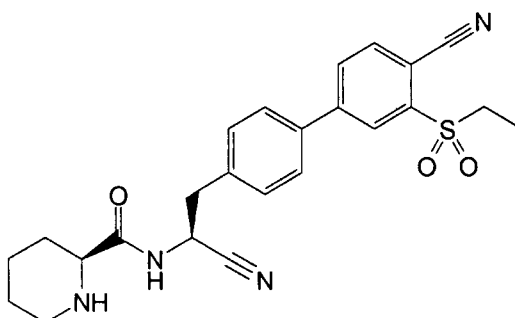
Preparada usando (S)-*ter*-butil 2-((S)-1-ciano-2-(4'-ciano-3'-(metilsulfonyl)bifenil-4-il)etilcarbamoyl)piperidin-1-carboxilato mediante un método análogo al Ejemplo 53(d)

RMN ¹H (399.826 MHz, d6-DMSO) δ 8.52 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 8.30 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 8.27 - 8.20 (m, 2H), 7.82 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.49 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 5.09 - 5.01 (m, 1H), 3.46 (s, 3H), 3.27 - 3.16 (m, 2H), 3.10 - 3.03 (m, 1H), 2.82 -

2.75 (m, 1H), 2.48 - 2.42 (m, 1H), 1.61 - 1.54 (m, 2H), 1.45 - 1.37 (m, 1H), 1.37 - 1.17 (m, 3H).

m/z $[M+H]^+ = 437$.

Ejemplo 59: (S)-N-((S)-1-Ciano-2-(4'-ciano-3'-(etilsulfonil)bifenil-4-il)etil)piperidin-2-carboxamida

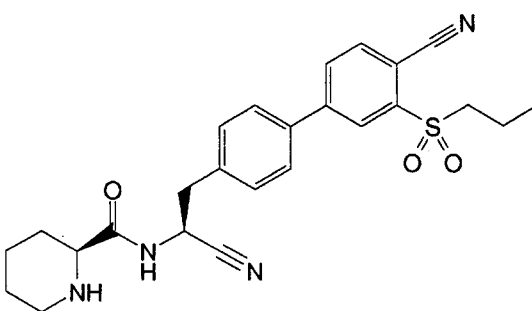


Preparada por un método análogo al Ejemplo 58.

RMN ^1H (399.826 MHz, d_6 -DMSO) δ 8.56 - 8.47 (m, 1H), 8.29 - 8.22 (m, 3H), 7.81 (d, J 8.5 Hz, 2H), 7.49 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 5.09 - 5.01 (m, 1H), 3.55 (q, J = 7.3 Hz, 2H), 3.28 - 3.16 (m, 3H), 3.09 - 3.04 (m, 1H), 2.81 - 2.74 (m, 1H), 2.31 - 2.18 (m, 1H), 1.57 (d, J = 10.3 Hz, 2H), 1.44 - 1.37 (m, 1H), 1.37 - 1.23 (m, 2H), 1.21 (t, J = 7.4 Hz, 3H).

m/z $[M+H]^+ = 451$.

Ejemplo 60: (S)-N-((S)-1-ciano-2-(4'-ciano-3'-(propilsulfonil)bifenil-4-il)etil)piperidin-2-carboxamida

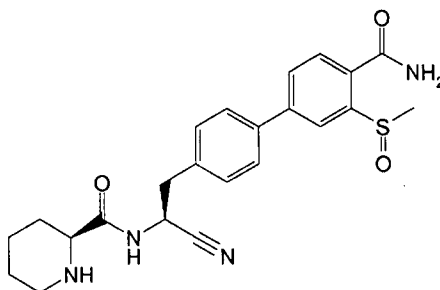


Preparada mediante un método análogo al Ejemplo 58.

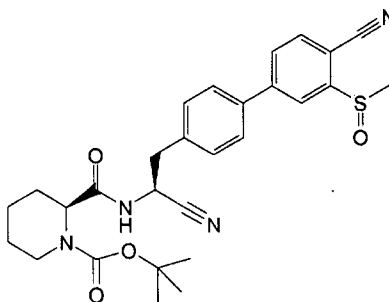
RMN ^1H (399.826 MHz, d_6 -DMSO) δ 8.63 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 8.28 - 8.20 (m, 4H), 7.82 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 7.50 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 5.09 - 5.02 (m, 1H), 3.55 - 3.50 (m, 2H), 3.28 - 3.19 (m, 3H), 3.19 - 3.12 (m, 1H), 2.86 - 2.79 (m, 1H), 1.72 - 1.56 (m, 4H), 1.48 - 1.40 (m, 1H), 1.38 - 1.21 (m, 3H), 0.97 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H).

m/z $[\text{M}+\text{H}]^+ = 465$.

Ejemplo 61: (2S)-N-((1S)-2-(4'-carbamoil-3'-(metilsulfinil)bifenil-4-il)-1-cianoetil)piperidin-2-carboxamida



a) (2S)-*ter*-butil 2-((1S)-1-ciano-2-(4'-ciano-3'-(metilsulfinil)bifenil-4-il)etilcarbamoil)piperidin-1-carboxilato



Se agregó ácido 3-cloroperoxibenzóico (0.137 g) a una solución de (S)-*ter*-butil 2-((S)-1-ciano-2-(4'-ciano-3'-(metiltio)bifenil-4-il)etilcarbamoil)piperidin-1-carboxilato (0.140 g) en DCM (20 mL) a 0 °C y la mezcla se agitó por 2 h, luego se dejó tibia hasta TA. La mezcla fue lavada con solución saturada de bicarbonato de sodio, solución de metabisulfito de sodio, agua y salmuera, luego secada sobre sulfato de sodio y evaporada. La purificación mediante

cromatografía instantánea de sílice eluyendo con 30-50% de etil acetato en isohexano produjo un sólido incoloro (0.08 g).

m/z $[M-H]^- = 519$.

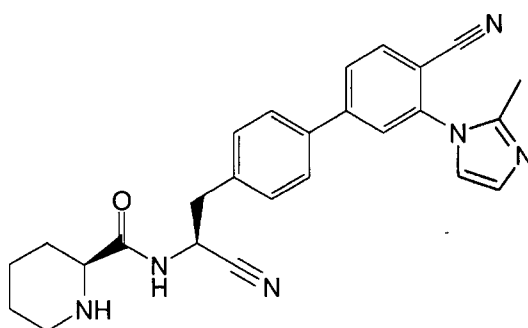
b) (2S)-N-((1S)-2-(4'-carbamoil-3'-(metilsulfmil)bifenil-4-il)-1-cianoetil)piperidin-2-carboxamida

Una solución de (2S)-*ter*-butil 2-((1S)-1-ciano-2-(4'-ciano-3'-(metilsulfinil)bifenil-4-il)etilcarbamoil)piperidin-1-carboxilato (0.08 g) en ácido fórmico (2 mL) se agitó y calentó a 50 °C por 10 min. La mezcla fue evaporada y aplicada a una columna de SCX de 10g. La columna fue lavada con metanol, luego eluída con amoníaco al 10% en metanol. El eluido fue evaporado y el residuo disuelto en isopropanol y precipitado con dietil éter. El sólido fue recolectado, lavado con dietil éter y secado sobre sulfato de magnesio. La purificación mediante RPHPLC usando TFA acuoso al 0.1% produjo el producto más importante como un sólido incoloro (0.027 g).

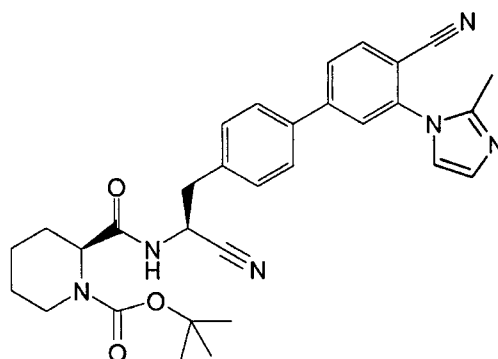
RMN ^1H (399.826 MHz, d_6 -DMSO) δ 9.28 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 9.01 - 8.67 (m, 1H), 8.35 (t, $J = 1.9$ Hz, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.01 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.93 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.77 (d, $J = 7.7$ Hz, 2H), 7.73 (s, 1H), 7.49 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 5.13 - 5.05 (m, 1H), 3.82 - 3.73 (m, 2H), 3.29 - 3.16 (m, 2H), 3.00 - 2.87 (m, 1H), 2.82 (s, 3H), 2.06 (d, $J = 11.5$ Hz, 1H), 1.78 (d, $J = 11.8$ Hz, 1H), 1.69 (d, $J = 12.6$ Hz, 1H), 1.65 - 1.42 (m, 3H).

m/z $[M+H]^+ = 439$.

Ejemplo 62: (2S)-N-((1S)-1-ciano-2-(4'-ciano-3'-(2-metil-1H-imidazol-1-il)bifenil-4-il)etil)piperidin-2-carboxamida



- a) (2S)-*ter*-butil 2-(((1S)-1-ciano-2-(4'-ciano-3'-(2-metil-1H-imidazol-1-il)bifenil-4-il)etilcarbamoil)piperidin-1-carboxilato



Una solución del Intermediario 4 (0.1 g) y 2-metil-1H-imidazol (0.086 g) en NMP (200 μ L) se calentó en el microondas por 5 min a 150 $^{\circ}$ C. El calentamiento continuó a 150 $^{\circ}$ C por 35 min. Se agregó 2-metil-1H-imidazol adicional (0.02 g) y el calentamiento continuó a 150 $^{\circ}$ C por 40 min. La mezcla fue concentrada *al vacío*. La purificación mediante cromatografía instantánea de sílice, eluyendo con 80% de etil acetato en isohexano, produjo el compuesto del subtítulo como un sólido (0.116 g).

m/z $[M+H]^+ = 539$.

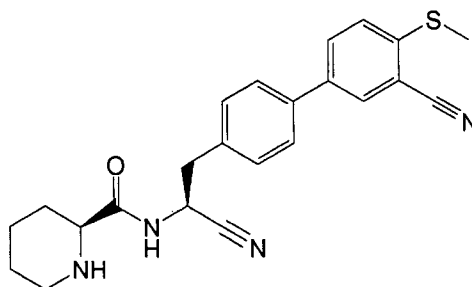
- b) (2S)-N-(((1S)-1-ciano-2-(4'-ciano-3'-(2-metil-1H-imidazol-1-il)bifenil-4-il)etil)carbamoyl)piperidin-2-carboxamida

Preparada usando (2S)-*ter*-butil 2-(((1S)-1-ciano-2-(4'-ciano-3'-(2-metil-1H-imidazol-1-il)bifenil-4-il)etilcarbamoil)piperidin-1-carboxilato mediante un método análogo al Ejemplo 53(d).

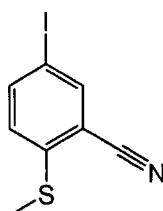
RMN ^1H (399.826 MHz, d6-DMSO) δ 9.47 - 9.32 (m, 1H), 9.07 - 8.64 (m, 1H), 8.31 - 8.24 (m, 2H), 8.22 - 8.16 (m, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.89 - 7.81 (m, 2H), 7.78 (s, 1H), 7.55 - 7.47 (m, 2H), 5.18 - 5.03 (m, 1H), 3.86 - 3.73 (m, 1H), 3.31 - 3.10 (m, 3H), 2.98 - 2.84 (m, 1H), 2.54 (s, 3H), 2.09 - 1.89 (m, 1H), 1.81 - 1.37 (m, 5H).

m/z $[\text{M}+\text{H}]^+ = 439$.

Ejemplo 63: (S)-N-((S)-1-ciano-2-(3'-ciano-4'-(metiltio)bifenil-4-il)etil)piperidin-2-carboxamida



a) 5-yodo-2-(metiltio)benzonitrilo



Se agregó tiometóxido de sodio (0.142 g) a una solución de 2-fluoro-5-yodobenzonitrilo (0.5 g) en DMSO (1 mL) y la mezcla se agitó. Se notó una exotermia. Después de agitación por 90 min, se agregó agua y el sólido que se precipitó fue recolectado, lavado con agua y secado a 50 $^{\circ}\text{C}$ al vacío para dejar el compuesto del subtítulo como un sólido blanco opaco (0.52 g).

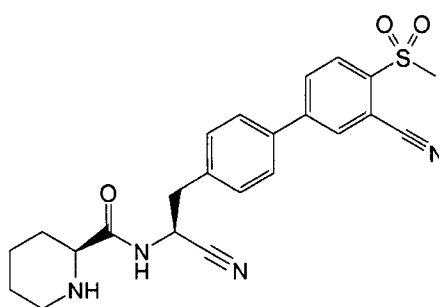
RMN ^1H (399.826 MHz, d6-DMSO) δ 8.16 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 7.99 (dd, $J = 8.6, 1.9$ Hz, 1H), 7.25 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 2.57 (s, 3H).

b) (S)-N-((S)-1-ciano-2-(3'-ciano-4'-(metiltio)bifenil-4-il)etil)piperidin-2-carboxamida

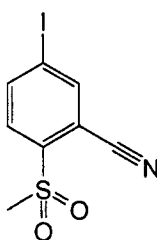
Preparada usando 5-yodo-2-(metiltio)benzonitrilo mediante un método análogo al Ejemplo 53. RMN ^1H (399.826 MHz, d_6 -DMSO) δ 8.51 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 8.12 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 7.98 (dd, $J = 8.5, 2.1$ Hz, 1H), 7.71 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 7.55 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.40 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 5.06 - 4.97 (m, 1H), 3.24 - 3.12 (m, 2H), 3.10 - 3.02 (m, 1H), 2.79 (d, $J = 12.6$ Hz, 1H), 2.63 (s, 3H), 2.47 - 2.42 (m, 1H), 1.59 (d, $J = 10.3$ Hz, 2H), 1.42 (d, $J = 10.8$ Hz, 1H), 1.36 - 1.17 (m, 3H).

m/z $[M+H]^+ = 405$.

Ejemplo 64: (S)-N-((S)-1-ciano-2-(3'-ciano-4'-(metilsulfonil)bifenil-4-il)etil)piperidin-2-carboxamida



a) 5-yodo-2-(metilsulfonil)benzonitrilo



Una solución de 5-yodo-2-(metiltio)benzonitrilo (0.3 g) en DCM (10 mL) a 0 °C se trató con ácido 3-cloroperoxibenzóico (0.733 g) y la mezcla se agitó durante la noche a TA. La mezcla fue diluida con DCM y lavada con solución saturada

de bicarbonato de sodio, solución de metabisulfito de sodio, agua y salmuera, luego secada sobre sulfato de sodio y evaporada para dejar el compuesto del subtítulo como un sólido incoloro (0.27 g).

RMN ^1H (399.824 MHz, CDCl_3) δ 8.23 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H), 8.18 (dd, $J = 8.3, 1.7$ Hz, 1H), 7.89 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 3.27 (s, 3H).

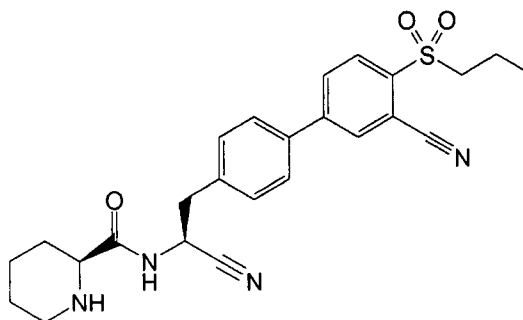
b) (S)-N-((S)-1-ciano-2-(3'-ciano-4'-(metilsulfonil)bifenil-4-il)etil)piperidin-2-carboxamida

Preparada usando 5-yodo-2-(metilsulfonil)benzonitrilo mediante un método análogo al Ejemplo 53.

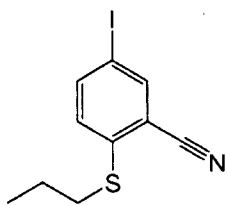
RMN ^1H (399.826 MHz, $\text{d}_6\text{-DMSO}$) δ 8.57 - 8.52 (m, 1H), 8.51 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 8.28 (dd, $J = 8.3, 1.9$ Hz, 1H), 8.17 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.84 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 7.48 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 5.09 - 5.01 (m, 1H), 3.42 (s, 3H), 3.25 - 3.18 (m, 2H), 3.11 - 3.05 (m, 1H), 2.82 - 2.75 (m, 1H), 2.48 - 2.43 (m, 1H), 1.63 - 1.55 (m, 2H), 1.46 - 1.37 (m, 1H), 1.37 - 1.18 (m, 3H).

m/z $[\text{M}+\text{H}]^+ = 437$.

Ejemplo 65: (S)-*ter*-butil 2-((S)-1-ciano-2-(3'-ciano-4'-(propilsulfonil)bifenil-4-il)etilcarbamoil)piperidin-1-carboxilato



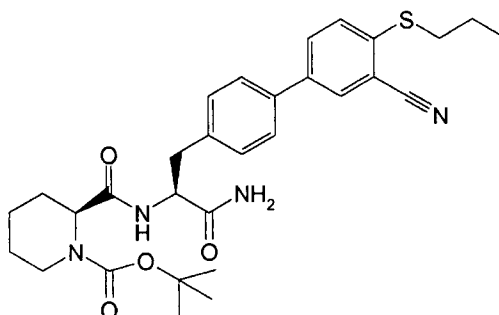
a) 5-yodo-2-(propiltio)benzonitrilo



Preparado mediante el método del Ejemplo 63(a).

RMN ^1H (399.824 MHz, CDCl_3) δ 7.88 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 7.78 (dd, $J = 8.5, 1.8$ Hz, 1H), 7.11 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 3.00 - 2.95 (m, 2H), 1.76 - 1.66 (m, 2H), 1.06 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H).

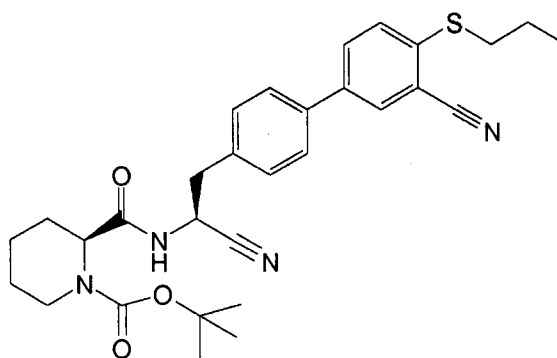
b) (S)-*ter*-butil 2-((S)-1-amino-3-(3'-ciano-4'-(propiltio)bifenil-4-il)-1-oxopropan-2-ilcarbamoil)piperidin-1-carboxilato



Preparado mediante el método del Ejemplo 53(b).

m/z $[\text{M}-\text{H}]^- = 549$.

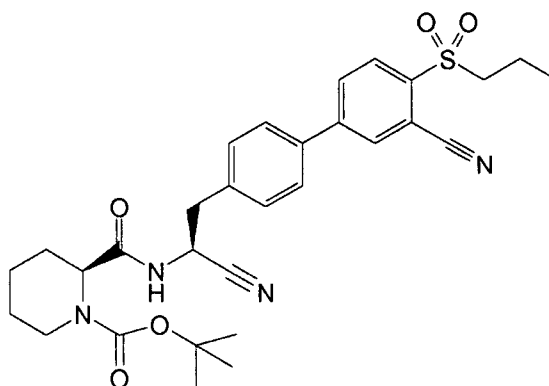
c) (S)-*ter*-butil 2-((S)-1-ciano-2-(3'-ciano-4'-(propiltio)bifenil-4-il)etilcarbamoil)piperidin-1-carboxilato



Preparado mediante el método del Ejemplo 53(c).

m/z $[M-H]^- = 531$.

d) (S)-*ter*-butil 2-((S)-1-ciano-2-(3'-ciano-4'-(propilsulfonil)bifenil-4-il)etilcarbamoil)piperidin-1-carboxilato



Se agregó ácido 3-cloroperoxibenzóico (0.171 g) a una solución de (S)-*ter*-butil 2-((S)-1-ciano-2-(3'-ciano-4'-(propiltio)bifenil-4-il)etilcarbamoil)piperidin-1-carboxilato (0.123 g) en DCM (5 mL) agitada en un baño de hielo. Después de 1 h, la mezcla se tibió hasta TA y se agitó durante la noche. La solución fue lavada con solución saturada de bicarbonato de, solución de metabisulfito de sodio y salmuera, luego secada sobre sulfato de sodio y evaporada. La purificación mediante cromatografía instantánea de sílice, eluyendo con 30% de etil acetato en isohexano produjo el compuesto del subtítulo como una película incolora (101 mg).

m/z $[M-H]^- = 563$.

e) (S)-*ter*-butil 2-((S)-1-ciano-2-(3'-ciano-4'-(propilsulfonil)bifenil-4-il)etilcarbamoil)piperidin-1-carboxilato

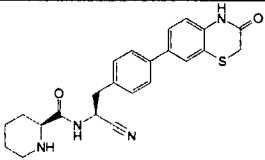
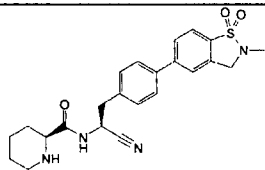
Preparado mediante el método del Ejemplo 53(d).

RMN ^1H (399.826 MHz, d_6 -DMSO) δ 8.60 (s, 1H), 8.51 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H), 8.28 (dd, $J = 8.2, 1.8$ Hz, 1H), 8.14 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.85 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 7.48 (d, $J = 7.9$ Hz, 2H), 5.09 - 5.00 (m, 1H), 3.48 (t, $J = 7.7$ Hz, 2H), 3.25 - 3.18 (m,

3H), 3.13 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 2.83 (d, J = 12.6 Hz, 1H), 1.72 - 1.56 (m, 4H), 1.49 - 1.39 (m, 1H), 1.36 - 1.21 (m, 3H), 0.97 (t, J = 7.4 Hz, 3H).
m/z [M+H]⁺ =465.

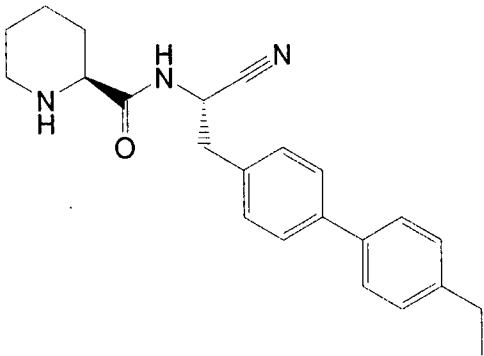
Tabla 2: Ejemplos adicionales preparados de acuerdo con el método del Ejemplo 53.

Ej.	Nombre	Estructura	RMN	m/z [M+H] ⁺
66	(S)-N-((S)-1-Ciano-2-(4-(3-metil-2-oxo-2,3-dihidrobenzo[d]tiazol-5-il)fenil)etil) piperidin -2-carboxamida		RMN ¹ H (399.826 MHz, d6-DMSO) δ 8.60 - 8.49 (m, 1H), 7.76 - 7.70 (m, 3H), 7.57 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.51 (dd, J = 8.2, 1.5 Hz, 1H), 7.42 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 5.06 - 4.97 (m, 1H), 3.49 (s, 3H), 3.22 - 3.15 (m, 2H), 3.14 - 3.08 (m, 1H), 2.85 - 2.78 (m, 1H), 1.66 - 1.56 (m, 2H), 1.47 - 1.39 (m, 1H), 1.36 - 1.20 (m, 4H)	421
67	(2S)-N-{(1S)-1-Ciano-2-[4-(1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,2-benzisotiazol-5-il)fenil]etil} piperidin -2-carboxamida		RMN ¹ H (399.826 MHz, d6-DMSO) δ 8.52 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.90 - 7.79 (m, 4H), 7.70 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.44 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 5.07 - 4.99 (m, 1H), 4.45 (s, 2H), 3.29 (s, 1H), 3.25 - 3.14 (m, 2H), 3.10 - 3.06 (m, 1H), 2.82 - 2.75 (m, 1H), 1.59 (d, J = 11.5 Hz, 2H), 1.46 - 1.37 (m, 1H), 1.37 - 1.19 (m, 3H)	425

Ej.	Nombre	Estructura	RMN	m/z [M+H] ⁺
68	(S)-N-((S)-1-Ciano-2-(4-(3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]tiazin-7-il)fenil)etil)piperidin-2-carboxamida		RMN ¹ H (399.826 MHz, d6-DMSO) δ 10.65 (s, 1H), 9.30 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 9.03 - 8.67 (m, 1H), 7.64 - 7.60 (m, 3H), 7.49 (dd, J = 8.5, 2.1 Hz, 1H), 7.38 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.05 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 5.03 (q, J = 7.4 Hz, 1H), 3.81 - 3.72 (m, 1H), 3.50 (s, 2H), 3.25 - 3.13 (m, 4H), 2.98 - 2.86 (m, 1H), 2.09 - 2.01 (m, 1H), 1.81 - 1.74 (m, 1H), 1.73 - 1.65 (m, 1H), 1.64 - 1.53 (m, 1H), 1.52 - 1.43 (m, 1H)	421
69	2S)-N-((1S)-1-Ciano-2-[4-(2-metil-1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,2-benzisotiazol-5-il)fenil]etil)piperidin-2-carboxamida		RMN ¹ H (399.826 MHz, d6-DMSO) δ 8.52 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.93 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.89 - 7.84 (m, 2H), 7.71 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.44 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 5.03 (q, J = 6.9 Hz, 1H), 4.45 (s, 2H), 3.25 - 3.15 (m, 2H), 3.11 - 3.05 (m, 1H), 2.84 (s, 3H), 2.82 - 2.75 (m, 1H), 2.48 - 2.43 (m, 1H), 1.63	439

Ej.	Nombre	Estructura	RMN	m/z [M+H] ⁺
			- 1.54 (m, 2H), 1.45 - 1.38 (m, 1H), 1.37 - 1.18 (m, 3H)	

Ejemplo 70: Trifluoroacetato de (S)-N-((S)-1-ciano-2-(4'-etilbifenil-4-il)etil)piperidin-2-carboxamida

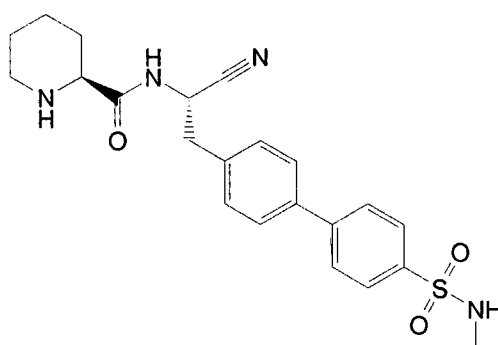


Preparada mediante un proceso análogo al descrito en el Método 2, Ejemplo 2 usando (S)-*ter*-butil 2-((S)-1-ciano-2-(4-yodofenil)etilcarbamoil)piperidin-1-carboxilato y ácido 4-etilfenilborónico.

RMN ¹H (399.826 MHz, d6-DMSO) δ 8.58 - 8.48 (m, 2H), 7.61 - 7.55 (m, 4H), 7.36 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.29 (d, J= 8.2 Hz, 2H), 5.04 - 4.94 (m, 1H), 3.21 - 3.12 (m, 2H), 3.08 (dd, J = 9.2, 2.6 Hz, 2H), 2.82 - 2.76 (m, 1H), 2.64 (q, J= 7.6 Hz, 2H), 2.53 - 2.44 (m, 1H), 1.66 - 1.55 (m, 2H), 1.45 - 1.38 (m, 1H), 1.34 - 1.18 (m, 6H).

m/z 362 [M+H]⁺

Ejemplo 71: Trifluoroacetato de (S)-N-((S)-1-ciano-2-(4'-(N-metilsulfamoil)bifenil-4-il)etil)piperidin-2-carboxamida

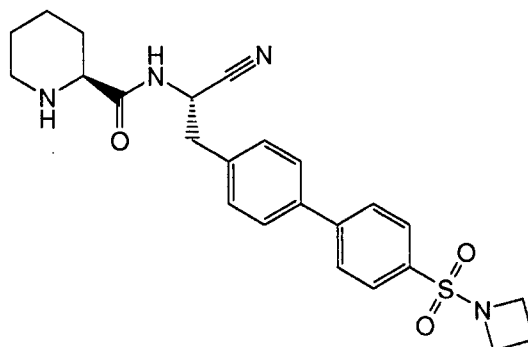


Preparada mediante un proceso análogo al descrito en el Método 2, Ejemplo 2 usando (S)-*ter*-butil 2-((S)-1-ciano-2-(4-yodofenil)etilcarbamoil)piperidin-1-carboxilato y ácido 4-(N-metilsulfamoil)fenilborónico.

RMN ^1H (399.826 MHz, d_6 -DMSO) δ 9.32 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 9.02 - 8.94 (m, 1H), 8.80 - 8.71 (m, 1H), 7.90 (dd, J = 6.7, 2.1 Hz, 2H), 7.85 (dd, J = 6.7, 2.1 Hz, 2H), 7.74 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.53 - 7.45 (m, 3H), 5.10 - 5.04 (m, 1H), 3.81 - 3.74 (m, 1H), 3.25 - 3.19 (m, 3H), 2.97 - 2.87 (m, 1H), 2.45 (d, J = 4.9 Hz, 3H), 2.08 - 2.02 (m, 1H), 1.80 - 1.74 (m, 1H), 1.72 - 1.66 (m, 1H), 1.62 - 1.44 (m, 3H).

m/z 427 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Ejemplo 72: Trifluoroacetato de (S)-N-((S)-2-(4'-(azetidín-1-ilsulfonil)bifenil-4-il)-1- cianoetil)piperidín-2-carboxamida

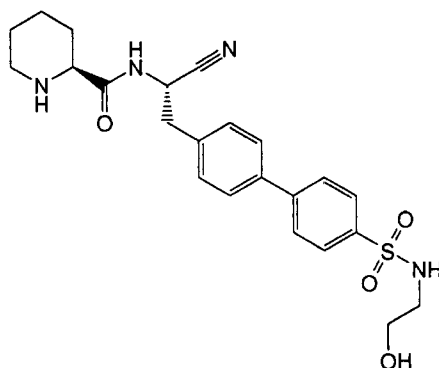


Preparada mediante un proceso análogo al descrito en el Método 2, Ejemplo 2 usando (S)-*ter*-butil 2-((S)-1-ciano-2-(4-yodofenil)etilcarbamoil)piperidin-1-carboxilato y ácido 4-(N-metilsulfamoil)fenilborónico.

RMN ^1H (399.826 MHz, d_6 -DMSO) δ 9.31 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 9.01 - 8.92 (m, 1H), 8.81 - 8.70 (m, 1H), 7.99 (dd, J = 6.7, 1.8 Hz, 2H), 7.88 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.78 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.48 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 5.11 - 5.04 (m, 1H), 3.82 - 3.67 (m, 5H), 3.25 - 3.19 (m, 3H), 2.97 - 2.86 (m, 1H), 2.08 - 1.97 (m, 3H), 1.80 - 1.43 (m, 5H).

m/z 453 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Ejemplo 73: (S)-N-((S)-1-ciano-2-(4'-(N-(2-hidroxietil)sulfamoil)bifenil-4-il)etil)piperidin-2-carboxamida



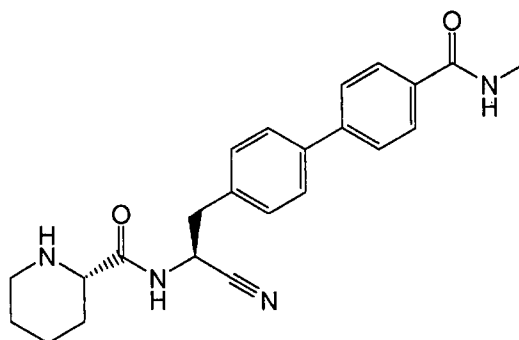
Se agregaron (S)-*ter*-butil 2-((S)-1-ciano-2-(4-yodofenil)etilcarbamoil)piperidin-1-carboxilato (0.15 g) y bis[1,2-bis(difenilfosfino)etano]paladio (0) (2.80 mg, 3.10 μmol) a dioxano (3 mL) y se adicionó ácido 4-(N-(2-(*ter*-butildimetilsililoxi)etil)sulfamoil)-fenilborónico (0.167 g) a la mezcla la cual fue luego agitada, bajo nitrógeno, por 10 min. Se añadió carbonato de potasio (solución 2M) (0.310 mL) y la mezcla de reacción se calentó a 75 $^{\circ}\text{C}$ por 3 h. La mezcla de reacción fue vertida en un cartucho HM-N Isolute y el producto fue eluído con DCM. El solvente fue removido *al vacío* y el residuo se disolvió en THF (5 mL). La solución resultante fue enfriada en un baño de hielo y se agregó TBAF (solución 1M en THF, 0.626 mL) y la agitación continuó por 2 h. La mezcla de reacción fue concentrada *al vacío* y disuelta en ácido fórmico (5 mL). La solución resultante fue calentada a 50 $^{\circ}\text{C}$ por 10 min. La mezcla de reacción fue concentrada *al vacío*, disuelta en metanol y cargada en un

cartucho de SCX. Las impurezas no básicas fueron lavadas con metanol, luego el compuesto deseado fue eluido con amoníaco al 10% en metanol. El solvente fue removido *al vacío* para dar el compuesto del título (0.025 g).

RMN ^1H (399.826 MHz, d6-DMSO) δ 8.81 - 8.73 (m, 1H), 7.90 - 7.84 (m, 4H), 7.72 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.65 (t, J= 5.9 Hz, 1H), 7.44 (d, J= 8.2 Hz, 2H), 5.08 - 5.01 (m, 1H), 4.72 - 4.67 (m, 1H), 3.41 - 3.15 (m, 6H), 2.92 (d, J= 11.8 Hz, 1H), 2.82 (q, J= 6.2 Hz, 2H), 2.68 - 2.58 (m, 1H), 1.77 - 1.71 (m, 1H), 1.67 - 1.62 (m, 1H), 1.53 - 1.48 (m, 1H), 1.40 - 1.30 (m, 3H).

m/z 457 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Ejemplo 74: Trifluoroacetato de (S)-N-((S)-1-ciano-2-(4'-(metilcarbamoil)bifenil-4-il)etil)piperidin-2-carboxamida



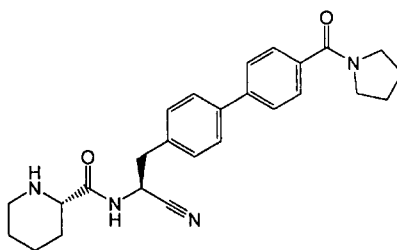
Se agitaron ácido 4'-((S)-2-((S)-1-(*ter*-butoxicarbonil)piperidin-2-carboxamido)-2-cianoetil)bifenil-4-carboxílico (0.08 g), clorhidrato de metilamina (0.011 g) y trietilamina (0.140 mL) en DMF (3 mL) bajo nitrógeno a 0 $^{\circ}\text{C}$. Se añadió 2,4,6-tripropil-1,3,5,2,4,6-trioxatрифосоринан-2,4,6-trióxido (0.128 g) y la agitación continuó a temperatura ambiente continua durante la noche. La mezcla fue diluida con etil acetato, lavada con agua, luego salmuera, secada sobre sulfato de magnesio, filtrada y concentrada *al vacío*. El producto crudo se disolvió en ácido fórmico (3 mL) y la solución se calentó a 50 $^{\circ}\text{C}$ por 0.5 h. La mezcla de reacción fue concentrada *al vacío* y el producto crudo fue purificado mediante HPLC preparativa en una columna Sunfire usando un gradiente de 95-5% de

TFA acuoso al 0.1% e acetonitrilo como eluyente. Las fracciones que contienen el compuesto deseado fueron evaporadas hasta sequedad para dar el compuesto del título (0.012 g) como un sólido blanco.

RMN ^1H (399.826 MHz, d6-DMSO) δ 9.28 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 9.00 - 8.90 (m, 1H), 8.81 - 8.69 (m, 1H), 8.50 - 8.45 (m, 1H), 7.93 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 7.79 - 7.69 (m, 4H), 7.44 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 5.10 - 5.03 (m, 1H), 3.81 - 3.73 (m, 1H), 3.25 - 3.17 (m, 3H), 2.98 - 2.87 (m, 1H), 2.80 (d, $J = 4.4$ Hz, 3H), 2.09 - 2.03 (m, 1H), 1.81 - 1.74 (m, 1H), 1.72 - 1.66 (m, 1H), 1.64 - 1.42 (m, 3H).

m/z 391 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Ejemplo 75: Trifluoroacetato de (S)-N-((S)-1-ciano-2-(4'-(pirrolidin-1-carbonil)bifenil-4-il)etil)piperidin-2-carboxamida

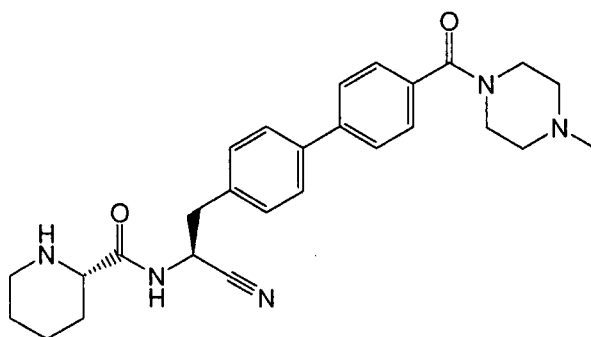


Preparada mediante un proceso análogo al descrito en el Ejemplo 74, usando ácido 4'-((S)-2-((S)-1-(*ter*-butoxicarbonil)piperidin-2-carboxamido)-2-cianoetil)bifenil-4-carboxílico, 2,4,6-tripropil-1,3,5,2,4,6-trioxatrisfosorinan-2,4,6-trióxido, trietilamina y pirrolidina.

RMN ^1H (399.826 MHz, d6-DMSO) δ 9.27 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 9.00 - 8.87 (m, 1H), 8.80 - 8.69 (m, 1H), 7.74 - 7.68 (m, 4H), 7.61 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 7.43 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 5.09 - 5.03 (m, 1H), 3.80 - 3.41 (m, 5H), 3.25 - 3.18 (m, 3H), 2.98 - 2.86 (m, 1H), 2.08 - 2.02 (m, 1H), 1.91 - 1.46 (m, 9H).

m/z 431 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Ejemplo 76: Trifluoroacetato de (S)-N-((S)-1-ciano-2-(4'-(4-metilpiperazin-1-carbonil)bifenil-4-il)etil)piperidin-2-carboxamida

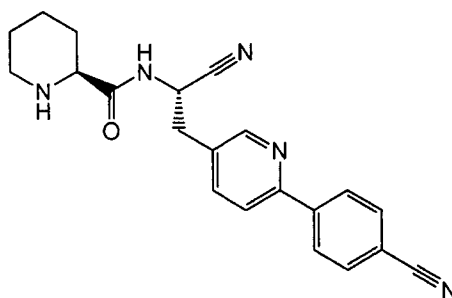


Preparado mediante un proceso análogo al descrito en Ejemplo 74, usando ácido 4'-((S)-2-((S)-1-(*ter*-butoxicarbonil)piperidin-2-carboxamido)-2-cianoetil)bifenil-4-carboxílico, 2,4,6-tripropil-1,3,5,2,4,6-trioxatrifosorinan-2,4,6-trióxido, trietilamina y 1-metilpiperazina.

RMN ^1H (399.826 MHz, d6-DMSO) δ 9.32 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 9.04 - 8.95 (m, 1H), 8.83 - 8.70 (m, 1H), 7.78 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.71 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.56 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.45 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 5.09 - 5.02 (m, 1H), 3.82 - 3.74 (m, 1H), 3.26 - 3.06 (m, 8H), 2.99 - 2.87 (m, 1H), 2.83 (s, 3H), 2.09 - 2.03 (m, 1H), 1.81 - 1.43 (m, 8H).

m/z 460 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Ejemplo 77: Trifluoroacetato de (S)-N-((S)-1-ciano-2-(6-(4-cianofenil)piridin-3-il)etil)piperidin-2-carboxamida



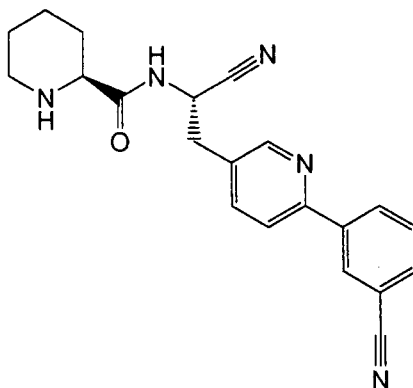
Preparado mediante un proceso análogo al descrito en el Método 2, Ejemplo 2 usando (S)-*ter*-butil 2-((S)-2-(6-bromopiridin-3-il)-1-cianoetilcarbamoil)piperidin-1-carboxilato (Intermediario 5) y ácido 4-cianofenilborónico.

RMN ^1H (399.826 MHz, d6-DMSO) δ 9.31 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 8.98 - 8.84 (m, 1H), 8.80 - 8.64 (m, 2H), 8.32 - 8.26 (m, 2H), 8.11 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.97 (d, J

= 8.5 Hz, 2H), 7.92 (dd, J = 8.2, 2.1 Hz, 1H), 5.20 - 5.14 (m, 1H), 3.82 - 3.74 (m, 1H), 3.29 - 3.16 (m, 3H), 2.97 - 2.85 (m, 1H), 2.08 - 2.01 (m, 1H), 1.80 - 1.39 (m, 5H).

m/z 360 [M+H]⁺

Ejemplo 78: Trifluoroacetato de (S)-N-((S)-1-ciano-2-(6-(3-cianofenil)piridin-3-il)etil)piperidin-2-carboxamida

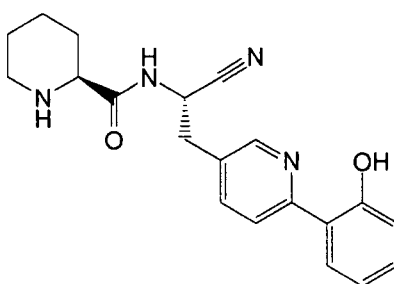


Preparado mediante un proceso análogo al descrito en el Método 2, Ejemplo 2 usando (S)-*ter*-butil 2-((S)-2-(6-bromopiridin-3-il)-1-cianoetilcarbamoil)piperidin-1-carboxilato y ácido 3-cianofenilborónico.

RMN ¹H (399.826 MHz, d6-DMSO) δ 9.32 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 8.99 - 8.84 (m, 1H), 8.81 - 8.67 (m, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.52 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 8.45 (dt, J = 8.1, 1.4 Hz, 1H), 8.11 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.92 (dd, J = 8.3, 1.9 Hz, 2H), 7.72 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 5.20 - 5.13 (m, 1H), 3.83 - 3.74 (m, 1H), 3.28 - 3.16 (m, 3H), 2.97 - 2.85 (m, 1H), 2.08 - 2.01 (m, 1H), 1.80 - 1.40 (m, 5H).

m/z 360 [M+H]⁺

Ejemplo 79: (S)-N-((S)-1-ciano-2-(6-(2-hidroxifenil)piridin-3-il)etil)piperidin-2-carboxamida

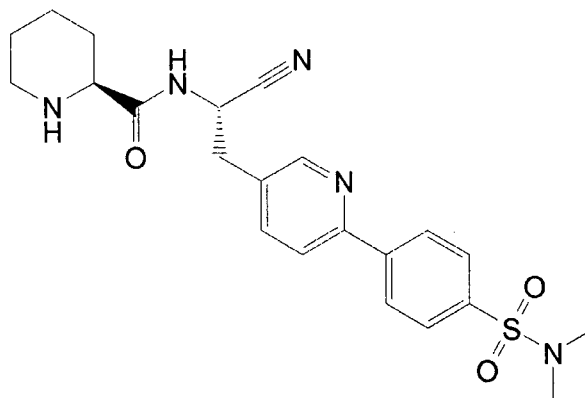


Preparada mediante un proceso análogo al descrito en el Método 2, Ejemplo 2 usando (S)-*ter*-butil 2-((S)-2-(6-bromopiridin-3-il)-1-cianoetilcarbamoil)piperidin-1-carboxilato y ácido 2-hidroxifenilborónico.

RMN ^1H (399.826 MHz, d_6 -DMSO) δ 8.62 - 8.54 (m, 1H), 8.52 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.18 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 8.02 - 7.93 (m, 2H), 7.30 (dd, J = 15.4, 1.5 Hz, 1H), 6.94 - 6.89 (m, 2H), 5.17 - 5.09 (m, 1H), 3.25 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 3.05 (dd, J = 9.5, 2.8 Hz, 1H), 2.79 - 2.74 (m, 1H), 2.54 - 2.43 (m, 5H), 1.57 - 1.49 (m, 1H), 1.43 - 1.37 (m, 1H), 1.32 - 1.14 (m, 3H).

m/z 351 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Ejemplo 80: Trifluoroacetato de (S)-N-((S)-1-ciano-2-(6-(4-(N,N-dimetilsulfamoyl)fenil)piridin-3-il)etil)piperidin-2-carboxamida

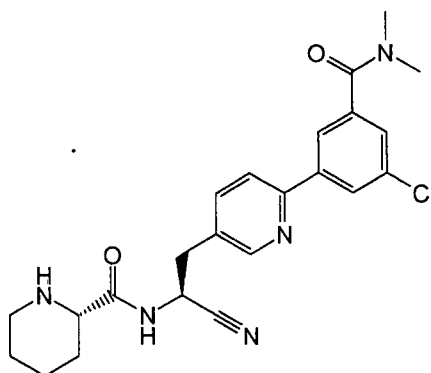


Preparada mediante un proceso análogo al descrito en el Método 2, Ejemplo 2 usando (S)-*ter*-butil 2-((S)-2-(6-bromopiridin-3-il)-1-cianoetilcarbamoil)piperidin-1-carboxilato y N,N-dimetil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)bencenosulfonamida.

RMN ^1H (399.826 MHz, d6-DMSO) δ 9.31 (d, $J = 7.4$ Hz, 1H), 8.95 - 8.82 (m, 1H), 8.78 - 8.62 (m, 2H), 8.37 - 8.30 (m, 2H), 8.12 - 8.06 (m, 1H), 7.92 (dd, $J = 14.9, 2.3$ Hz, 1H), 7.86 (d, $J = 7.7$ Hz, 2H), 5.26 - 5.14 (m, 1H), 3.33 - 3.15 (m, 3H), 2.97 - 2.84 (m, 1H), 2.68 - 2.63 (m, 6H), 2.07 - 2.01 (m, 1H), 1.80 - 1.74 (m, 1H), 1.73 - 1.40 (m, 5H).

m/z 442 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Ejemplo 81: Trifluoroacetato de (S)-N-((S)-2-(6-(3-cloro-5-(dimetilcarbamoil) fenil)piridin-3-il)-1-cianoetil)piperidin-2-carboxamida

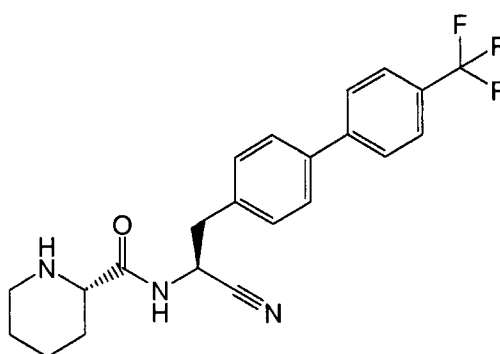


Preparado mediante un proceso análogo al descrito en Método 2, Ejemplo 2 usando (S)-*ter*-butil 2-((S)-2-(6-bromopiridin-3-il)-1-cianoetilcarbamoil)piperidin-1-carboxilato y ácido 3-cloro-5-(dimetilcarbamoil)fenilborónico. Producto aislado como una mezcla 7:3 de diastereómeros en la aminonitrilo metina.

RMN ^1H (299.947 MHz, d6-DMSO) δ 9.37 (d, $J = 8.1$ Hz, 0.3H), 9.28 (d, $J = 7.3$ Hz, 0.7H), 8.95 - 8.66 (m, 2H), 8.62 (s, 1H), 8.23 - 8.18 (m, 1H), 8.15 - 8.04 (m, 2H), 7.93 - 7.85 (m, 1H), 7.54 (s, 1H), 5.27 - 5.11 (m, 1H), 3.86 - 3.70 (m, 2H), 3.31 - 3.12 (m, 3H), 3.02 (s, 3H), 2.93 (s, 3H), 2.09 - 1.86 (m, 1H), 1.82 - 1.38 (m, 4H), 1.31 - 1.20 (m, 1H).

m/z $[\text{M}+\text{H}]^+ = 440, 442$; $[\text{M}-\text{H}]^- = 438, 440$.

Ejemplo 82: Trifluoroacetato de (S)-N-((S)-1-ciano-2-(4'-(trifluorometil)bifenil-4-il)etil)piperidin-2-carboxamida

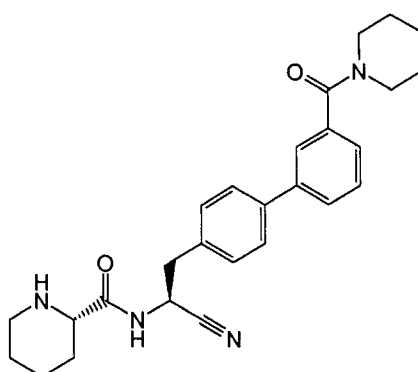


Preparado mediante un proceso análogo al descrito en el Método 2, Ejemplo 2 usando (S)-*ter*-butil 2-((S)-1-ciano-2-(4-yodofenil)etilcarbamoyl)piperidin-1-carboxilato y ácido 4-(trifluorometil)fenilborónico.

RMN ^1H (399.826 MHz, $\text{d}_6\text{-DMSO}$) δ 9.29 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 8.98 - 8.89 (m, 1H), 8.80 - 8.70 (m, 1H), 7.90 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 7.82 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 7.74 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 7.47 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 5.07 (q, $J = 7.5$ Hz, 1H), 3.82 - 3.72 (m, 2H), 3.25 - 3.15 (m, 2H), 2.99 - 2.86 (m, 1H), 2.09 - 2.01 (m, 1H), 1.81 - 1.38 (m, 5H).

m/z $[\text{M}+\text{H}]^+ = 402$; $[\text{M}-\text{H}]^- = 400$.

Ejemplo 83: Trifluoroacetato de (S)-N-((S)-1-ciano-2-(3'-(piperidin-1-carbonil)bifenil-4-il)etil)piperidin-2-carboxamida

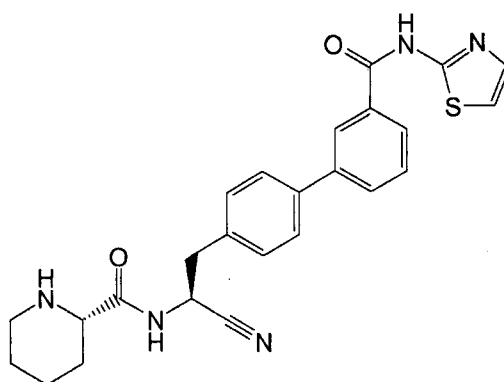


Preparado mediante un proceso análogo al descrito en el Método 2, Ejemplo 2 usando (S)-*ter*-butil 2-((S)-1-ciano-2-(4-yodofenil)etilcarbamoyl)piperidin-1-carboxilato y ácido 3-(piperidin-1-carbonil)fenilborónico.

RMN ^1H (399.826 MHz, d6-DMSO) δ 9.29 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 9.00 - 8.91 (m, 1H), 8.81 - 8.69 (m, 1H), 7.74 (dd, J = 7.8, 1.2 Hz, 1H), 7.69 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.63 - 7.61 (m, 1H), 7.53 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.43 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.35 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 5.06 (q, J = 7.5 Hz, 1H), 3.77 (t, J = 10.5 Hz, 1H), 3.64 - 3.55 (m, 2H), 3.34 - 3.17 (m, 5H), 2.97 - 2.87 (m, 1H), 2.08 - 2.02 (m, 1H), 1.81 - 1.40 (m, 11H).

m/z $[\text{M}+\text{H}]^+ = 445$; $[\text{M}-\text{H}]^- = 443$.

Ejemplo 84: Trifluoroacetato de (S)-N-((S)-1-ciano-2-(3'-(tiazol-2-ilcarbamoil)bifenil-4-il)etil)piperidin-2-carboxamida

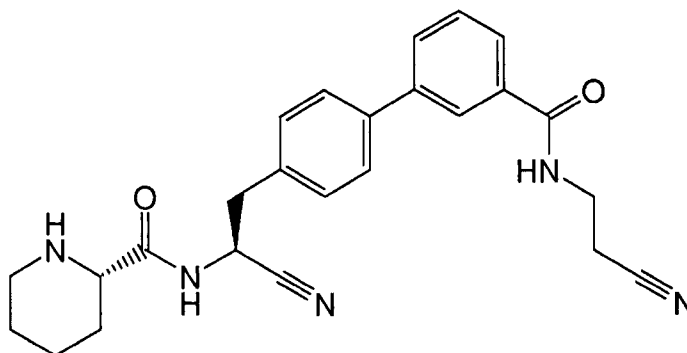


Preparado mediante un proceso análogo al descrito en el Método 2, Ejemplo 2 usando (S)-*ter*-butil 2-((S)-1-ciano-2-(4-yodofenil)etilcarbamoil)piperidin-1-carboxilato y ácido 3-(tiazol-2-ilcarbamoil)fenilborónico.

RMN ^1H (399.826 MHz, d6-DMSO) δ 9.31 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 9.01 - 8.91 (m, 1H), 8.82 - 8.69 (m, 1H), 8.46 - 8.41 (m, 1H), 8.06 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.95 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.82 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.65 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.59 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 7.47 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.31 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 5.08 (q, J = 7.4 Hz, 1H), 3.83 - 3.71 (m, 2H), 3.27 - 3.18 (m, 3H), 2.99 - 2.86 (m, 1H), 2.11 - 2.01 (m, 1H), 1.82 - 1.42 (m, 5H).

m/z $[\text{M}+\text{H}]^+ = 460$; $[\text{M}-\text{H}]^- = 458$.

Ejemplo 85: (S)-N-((S)-1-ciano-2-(3'-(2-cianoetilcarbamoil)bifenil-4-il)etil)piperidin-2-carboxamida

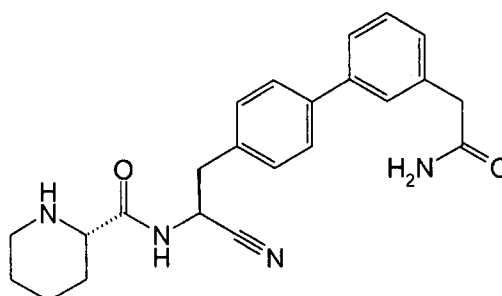


Preparada mediante un proceso análogo al descrito en el Método 2, Ejemplo 2 usando (S)-*ter*-butil 2-((S)-1-ciano-2-(4-yodofenil)etilcarbamoil)piperidin-1-carboxilato y ácido 3-(2-cianoetilcarbamoil)fenilborónico. La RMN parecía mostrar el producto como una base libre.

RMN ^1H (500.303 MHz, $\text{d}_6\text{-DMSO}$) δ 9.00 - 8.94 (m, 1H), 8.56 - 8.48 (m, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.84 (dd, J = 8.0, 2.1 Hz, 2H), 7.69 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.57 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.43 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 5.06 - 4.98 (m, 1H), 3.53 (q, J = 6.4 Hz, 2H), 3.21 - 3.16 (m, 2H), 3.09 - 3.05 (m, 1H), 2.80 - 2.77 (m, 1H), 2.80 (t, J = 6.7 Hz, 2H), 1.62 - 1.56 (m, 2H), 1.44 - 1.20 (m, 6H).

m/z $[\text{M}+\text{H}]^+ = 430$; $[\text{M}-\text{H}]^- = 428$.

Ejemplo 86: Trifluoroacetato de (S)-N-((S)-2-(3'-(2-amino-2-oxoetil)bifenil-4-il)-1-cianoetil)piperidin-2-carboxamida

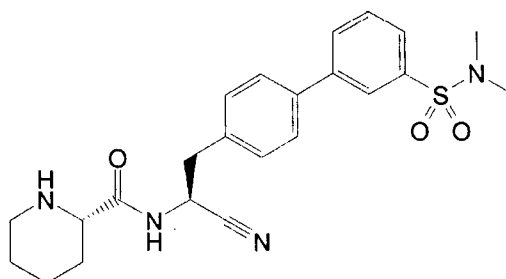


Preparado mediante un proceso análogo al descrito en el Método 2, Ejemplo 2 usando (S)-*ter*-butil 2-((S)-1-ciano-2-(4-yodofenil)etilcarbamoil)piperidin-1-carboxilato y 2-(3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)acetamida.

RMN ^1H (399.826 MHz, d6-DMSO) δ 9.32 (d, $J = 7.4$ Hz, 1H), 9.05 - 8.98 (m, 1H), 8.82 - 8.70 (m, 1H), 7.62 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 7.55 (s, 1H), 7.53 - 7.50 (m, 2H), 7.42 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 7.38 (d, $J = 7.3$ Hz, 1H), 7.25 (d, $J = 7.3$ Hz, 1H), 6.89 (s, 1H), 5.05 (q, $J = 7.5$ Hz, 1H), 3.83 - 3.74 (m, 1H), 3.45 (s, 2H), 3.25 - 3.16 (m, 3H), 2.98 - 2.86 (m, 1H), 2.08 - 2.02 (m, 1H), 1.81 - 1.40 (m, 5H).

m/z $[M+H]^+ = 391$; $[M-H]^- = 389$.

Ejemplo 87: Trifluoroacetato de (S)-N-((S)-1-ciano-2-(3'-(N,N-dimetilsulfamoil)bifenil-4-il)etil)piperidin-2-carboxamida

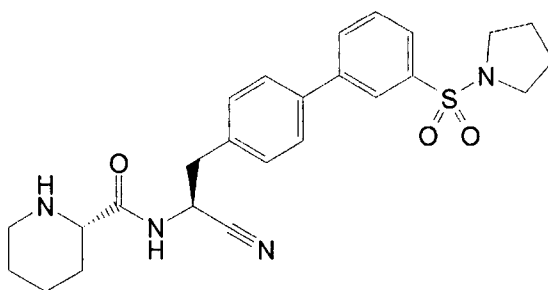


Preparado mediante un proceso análogo al descrito en el Método 2, Ejemplo 2 usando (S)-*ter*-butil 2-((S)-1-ciano-2-(4-yodofenil)etilcarbamoil)piperidin-1-carboxilato y ácido 3-(N,N-dimetilsulfamoil)fenilborónico.

RMN ^1H (399.826 MHz, d6-DMSO) δ 9.33 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 9.05 - 8.97 (m, 1H), 8.81 - 8.71 (m, 1H), 8.05 - 8.00 (m, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.80 - 7.69 (m, 4H), 7.47 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 5.07 (q, $J = 7.4$ Hz, 1H), 3.83 - 3.73 (m, 1H), 3.26 - 3.15 (m, 3H), 2.99 - 2.87 (m, 1H), 2.66 (s, 6H), 2.09 - 2.02 (m, 1H), 1.81 - 1.42 (m, 5H).

m/z $[M+H]^+ = 441$; $[M-H]^- = 439$.

Ejemplo 88: Trifluoroacetato de (S)-N-((S)-1-Ciano-2-(3'-(pirrolidin-1-ilsulfonil)bifenil-4-il)etil)piperidin-2-carboxamida

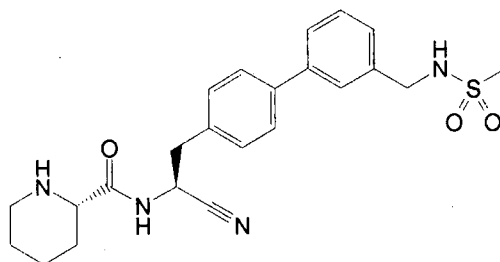


Preparado mediante un proceso análogo al descrito en el Método 2, Ejemplo 2 usando (S)-*ter*-butil 2-((S)-1-ciano-2-(4-yodofenil)etilcarbamoyl)piperidin-1-carboxilato y ácido 3-(pirrolidin-1-ilsulfonyl)fenilborónico.

RMN ^1H (399.826 MHz, d6-DMSO) δ 9.31 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 9.00 - 8.93 (m, 1H), 8.79 - 8.71 (m, 1H), 8.01 (dm, $J = 7.7$ Hz, 1H), 7.96 - 7.94 (m, 1H), 7.81 (dm, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.76 - 7.71 (m, 3H), 7.47 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 5.07 (q, $J = 7.4$ Hz, 1H), 3.83 - 3.73 (m, 1H), 3.27 - 3.14 (m, 7H), 2.97 - 2.87 (m, 1H), 2.08 - 2.02 (m, 1H), 1.80 - 1.44 (m, 9H).

m/z $[\text{M}+\text{H}]^+ = 467$; $[\text{M}-\text{H}]^- = 465$.

Ejemplo 89: Trifluoroacetato de (S)-N-((S)-1-ciano-2-(3'-(metilsulfonamidometil)bifenil-4-il)etil)piperidin-2-carboxamida



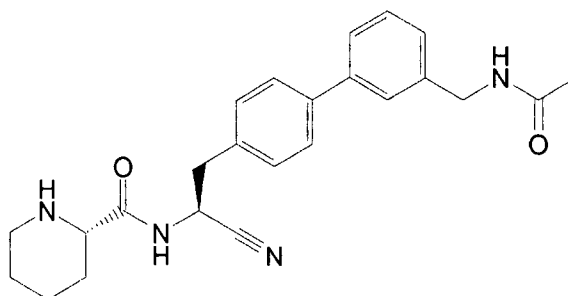
Preparado mediante un proceso análogo al descrito en el Método 2, Ejemplo 2 usando (S)-*ter*-butil 2-((S)-1-ciano-2-(4-yodofenil)etilcarbamoyl)piperidin-1-carboxilato y ácido 3-(metilsulfonamidometil)fenilborónico.

RMN ^1H (399.826 MHz, d6-DMSO) δ 9.29 (d, $J = 7.4$ Hz, 1H), 9.00 - 8.91 (m, 1H), 8.81 - 8.68 (m, 1H), 7.67 - 7.54 (m, 5H), 7.47 - 7.39 (m, 3H), 7.34 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 5.06 (q, $J = 7.4$ Hz, 1H), 4.23 (d, $J = 6.2$ Hz, 2H), 3.82 - 3.73 (m, 1H),

3.26 - 3.17 (m, 3H), 2.98 - 2.89 (m, 1H), 2.89 (s, 3H), 2.08 - 2.02 (m, 1H), 1.80 - 1.43 (m, 5H).

m/z $[M+H]^+ = 441$; $[M-H]^- = 439$.

Ejemplo 90: Trifluoroacetato de (S)-N-((S)-2-(3'-(acetamidometil)bifenil-4-il)-1-cianoetil)-piperidin-2-carboxamida

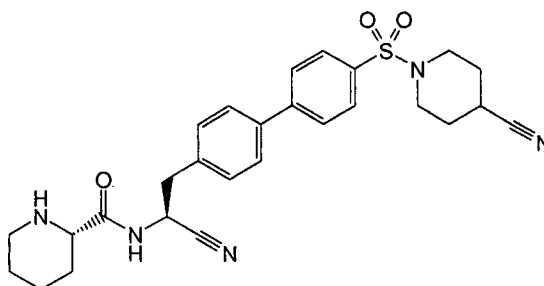


Preparado mediante un proceso análogo al descrito en el Método 2, Ejemplo 2 usando (S)-*ter*-butil 2-((S)-1-ciano-2-(4-yodofenil)etilcarbamoil)piperidin-1-carboxilato y ácido 3-(acetamidometil)fenilborónico.

RMN ^1H (399.826 MHz, d_6 -DMSO) δ 9.28 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 8.99 - 8.91 (m, 1H), 8.80 - 8.69 (m, 1H), 8.38 (t, $J = 5.8$ Hz, 1H), 7.62 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 7.55 - 7.50 (m, 2H), 7.44 - 7.38 (m, 3H), 7.25 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 5.05 (q, $J = 7.5$ Hz, 1H), 4.31 (d, $J = 5.9$ Hz, 2H), 3.81 - 3.72 (m, 1H), 3.25 - 3.16 (m, 3H), 2.98 - 2.87 (m, 1H), 2.08 - 2.01 (m, 1H), 1.88 (s, 3H), 1.80 - 1.43 (m, 5H).

m/z $[M+H]^+ = 405$; $[M-H]^- = 403$.

Ejemplo 91: Trifluoroacetato de (S)-N-((S)-1-ciano-2-(4'-(4-cianopiperidin-1-ilsulfonil)bifenil-4-il)etil)piperidin-2-carboxamida

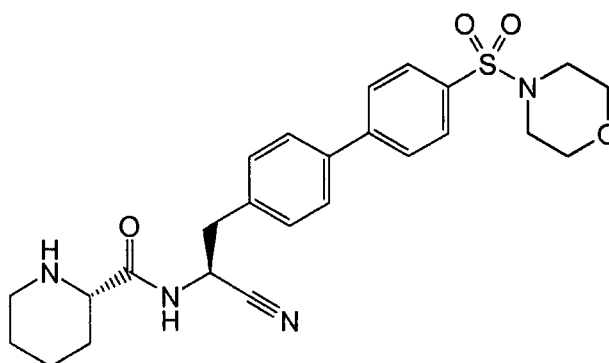


Preparado mediante un proceso análogo al descrito en el Método 2, Ejemplo 2 usando (S)-*ter*-butil 2-((S)-1-ciano-2-(4-yodofenil)etilcarbamoil)piperidin-1-carboxilato y ácido 4-(4-cianopiperidin-1-ilsulfonil)fenilborónico (a su vez preparado a partir de 2-(4-bromofenil)-6-metil-1,3,6,2-dioxazaborocano de acuerdo con el método de la Patente WO2004/041833).

RMN ^1H (399.826 MHz, d_6 -DMSO) δ 9.27 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 8.97 - 8.87 (m, 1H), 8.80 - 8.68 (m, 1H), 7.95 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 7.82 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 7.76 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 7.47 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 5.07 (q, $J = 7.8$ Hz, 1H), 3.81 - 3.71 (m, 1H), 3.26 - 3.12 (m, 5H), 3.00 - 2.89 (m, 2H), 2.87 - 2.78 (m, 2H), 2.09 - 1.39 (m, 10H).

m/z $[M+H]^+ = 506$; $[M-H]^- = 504$.

Ejemplo 94: Trifluoroacetato de (S)-N-((S)-1-ciano-2-(4'-(morfolinosulfonil)bifenil-4-il)etil)piperidin-2-carboxamida

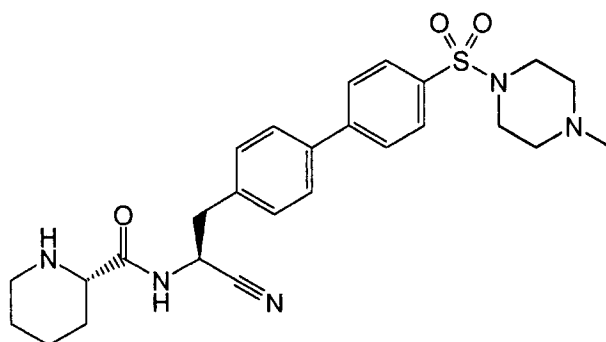


Preparado como una mezcla 7:3 (S)/(R) de diastereómeros en la aminonitrilo metina mediante un proceso análogo al descrito en el Método 2, Ejemplo 2 usando (S)-*ter*-butil 2-((S)-1-ciano-2-(4-yodofenil)etilcarbamoil)piperidin-1-carboxilato y ácido 4-(morfolinosulfonil)fenilborónico.

RMN ^1H (399.826 MHz, d_6 -DMSO) δ 9.29 (d, $J = 7.4$ Hz, 1H), 8.97 - 8.84 (m, 1H), 8.79 - 8.64 (m, 1H), 7.97 - 7.94 (m, 2H), 7.83 - 7.73 (m, 4H), 7.49 - 7.45 (m, 2H), 5.08 (q, $J = 7.5$ Hz, 1H), 3.82 - 3.72 (m, 1H), 3.67 - 3.62 (m, 4H), 3.26 - 3.16 (m, 4H), 2.94 - 2.88 (m, 4H), 2.08 - 2.02 (m, 1H), 1.81 - 1.41 (m, 5H).

m/z $[M+H]^+ = 483$.

Ejemplo 95: Trifluoroacetato de (S)-N-((S)-1-ciano-2-(4'-(4-metilpiperazin-1-ilsulfonil)bifenil-4-il)etil)piperidin-2-carboxamida

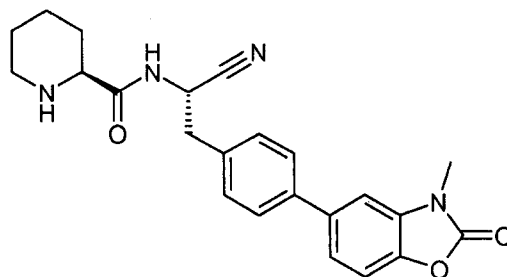


Preparado mediante un proceso análogo al descrito en Método 2, Ejemplo 2 usando (S)-*ter*-butil 2-((S)-1-ciano-2-(4-yodofenil)etilcarbamoil)piperidin-1-carboxilato y 1-metil-4-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenilsulfonil)piperazina.

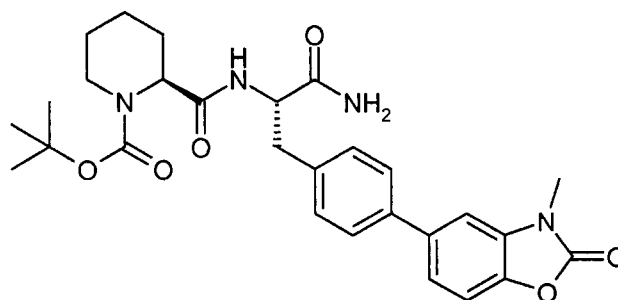
RMN ^1H (399.826 MHz, d_6 -DMSO) δ 9.37 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 9.04 (d, $J = 9.7$ Hz, 1H), 8.77 (d, $J = 10.3$ Hz, 1H), 7.98 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.85 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.75 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.49 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 5.07 (q, $J = 7.4$ Hz, 1H), 3.93 - 3.54 (m, 8H), 3.23 (t, $J = 7.2$ Hz, 4H), 2.93 (d, $J = 10.8$ Hz, 1H), 2.79 (s, 3H), 2.06 (d, $J = 11.3$ Hz, 1H), 1.81 - 1.40 (m, 5H).

m/z $[M+H]^+ = 496$.

Ejemplo 96: (S)-N-((S)-1-ciano-2-(4-(3-metil-2-oxo-2,3-dihidrobenzo[d]oxazol-5-il)fenil)etil)piperidin-2-carboxamida



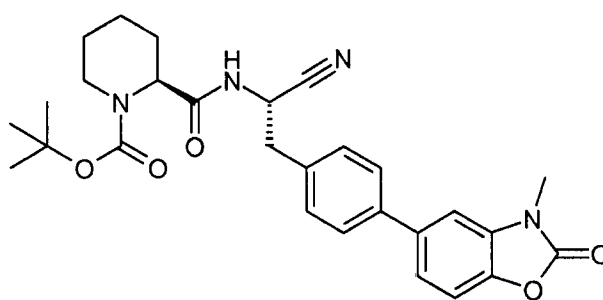
- a) (S)-*ter*-butil 2-((S)-1-amino-3-(4-(3-metil-2-oxo-2,3-dihidrobenzo[d]oxazol-5-il)fenil)-1-oxopropan-2-ilcarbamoil)piperidin-1-carboxilato



Una mezcla de (S)-*ter*-butil 2-((S)-1-amino-1-oxo-3-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)propan-2-ilcarbamoil)piperidin-1-carboxilato (113 mg), 5-bromo-3-metilbenzo[d]oxazol-2(3H)-ona (51.4 mg), [1,1'-bis[bis(1,1-dimetiletil)fosfino-κP]ferroceno]dicloro paladio (7.34 mg) y carbonato de potasio (93 mg) en acetonitrilo (0.7 mL) y agua (0.35 mL) se agitó a 75 °C por 2 h. El solvente fue removido *al vacío* y el residuo fue purificado mediante cromatografía instantánea de sílice eluyendo con isohexano / acetona 1:1 para dar el compuesto del subtítulo (112 mg).

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 7.51 (d, J= 8.1 Hz, 2H), 7.32 (d, J= 8.1 Hz, 2H), 7.28 - 7.22 (m, 2H), 7.11 (s, 1H), 6.56 (d, J= 8.1 Hz, 1H), 6.16 - 6.04 (m, 1H), 5.45 (s, 1H), 4.78 (t, J = 7.3 Hz, 1H), 4.70 - 4.63 (m, 1H), 3.91 - 3.75 (m, 1H), 3.45 (s, 3H), 3.28 - 3.08 (m, 2H), 2.48 - 2.30 (m, 1H), 2.17 (s, 6H), 1.61 - 1.20 (m, 9H).

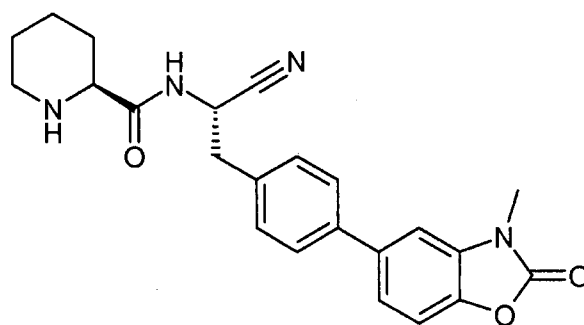
- b) (S)-*ter*-butil 2-((S)-1-ciano-2-(4-(3-metil-2-oxo-2,3-dihidrobenzo[d]oxazol-5-il)fenil)etilcarbamoil)piperidin-1-carboxilato



Se agregó hidróxido de (metoxycarbonilsulfamoil)triethylamonio, sal interna (137 mg) a una solución de (S)-*ter*-butil 2-((S)-1-amino-3-(4-(3-metil-2-oxo-2,3-dihidrobenzo[d]oxazol-5-il)fenil)-1-oxopropan-2-ilcarbamoil)piperidin-1-carboxilato (120 mg) y trietilamina (0.128 ml) en diclorometano (1 mL) y se agitó por 3 h. Se añadió agua y la mezcla se extrajo con DCM (3 veces). Las capas orgánicas fueron secadas sobre (sulfato de magnesio), evaporadas y purificadas mediante cromatografía instantánea de sílice eluyendo con acetona isohexano/acetona 1:2 para dar el compuesto del subtítulo (87 mg).

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 7.55 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 7.38 - 7.20 (m, 4H), 7.12 (s, 1H), 5.26 - 5.13 (m, 1H), 4.70 (s, 1H), 4.07 - 3.85 (m, 1H), 3.47 (s, 3H), 3.20 - 3.13 (m, 2H), 2.58 - 2.38 (m, 1H), 2.28 - 2.14 (m, 2H), 1.70 - 1.15 (m, 14H).

c) (S)-N-((S)-1-ciano-2-(4-(3-metil-2-oxo-2,3-dihidrobenzo[d]oxazol-5-il)fenil)etil)carbamoyl)piperidin-2-carboxamida



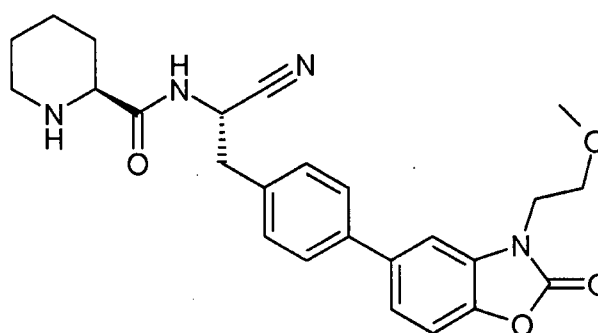
Una solución de (S)-*ter*-butil 2-((S)-1-ciano-2-(4-(3-metil-2-oxo-2,3-dihidrobenzo[d]oxazol-5-il)fenil)etilcarbamoil)piperidin-1-carboxilato (87 mg) en ácido fórmico (1 mL) se agitó a 50 $^{\circ}\text{C}$ por 15 min. El solvente fue removido *al vacío* y el residuo fue purificado mediante cromatografía instantánea de sílice

eluyendo con amoníaco en metanol/DCM 1:29 para dar un sólido blanco, el cual fue triturado con dietil éter para dar el compuesto del título (46 mg) como un sólido blanco.

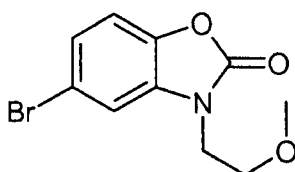
RMN ^1H (400 MHz, d_6 -DMSO) δ 8.51 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.66 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.57 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 7.43 - 7.37 (m, 5H), 5.05 - 4.97 (m, 1H), 3.40 (s, 3H), 3.20 - 3.14 (m, 3H), 3.10 - 3.05 (m, 1H), 2.83 - 2.76 (m, 1H), 1.64 - 1.56 (m, 2H), 1.45 - 1.19 (m, 4H).

m/z $[\text{M}+\text{H}]^+ = 405$.

Ejemplo 97: (S)-N-((S)-1-ciano-2-(4-(3-(2-metoxietil)-2-oxo-2,3-dihidrobenzo[d]-oxazol-5-il)fenil)etil)piperidin-2-carboxamida



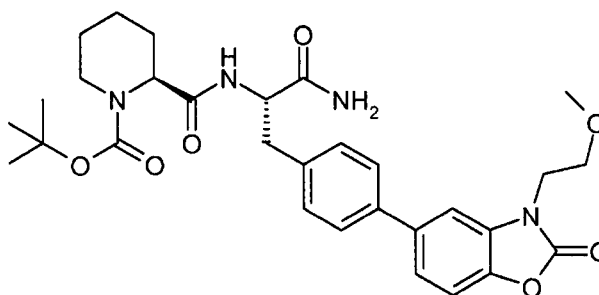
a) 5-bromo-3-(2-metoxietil)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona



Una mezcla de 5-bromobenzo[d]oxazol-2(3H)-ona (2.06 g), 1-bromo-2-metoxietano (1.085 mL) y carbonato de potasio (3.99 g) en acetonitrilo (15 mL) se calentó a 60 $^{\circ}\text{C}$ por 16 h. Se añadió agua y la mezcla se extrajo con etil acetato (3 veces). Las capas orgánicas fueron secadas sobre sulfato de magnesio, evaporadas y purificadas mediante cromatografía instantánea de sílice eluyendo con isohexano/acetona 5:1 para dar el compuesto del subtítulo (1.359 g).

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 7.28 - 7.18 (m, 2H), 7.06 (d, J = 16.1 Hz, 1H), 3.97 (t, J = 5.1 Hz, 2H), 3.69 (t, J = 5.1 Hz, 2H), 3.36 (s, 3H).

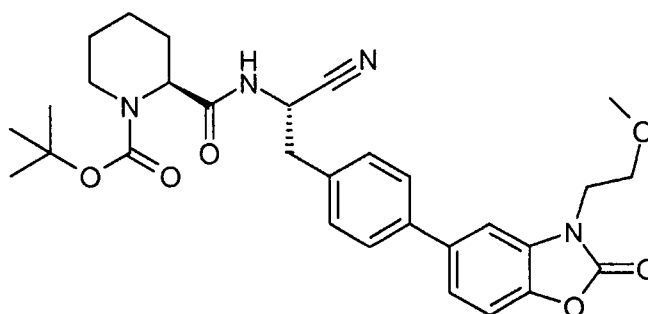
b) (S)-*ter*-butil 2-((S)-1-amino-3-(4-(3-(2-metoxietil)-2-oxo-2,3-dihidrobenzo[*d*]oxazol-5-il)fenil)-1-oxopropan-2-ilcarbamoil)piperidin-1-carboxilato



El compuesto del sub-título se preparó mediante el método del Ejemplo 96, paso (a) usando 5-bromo-3-(2-metoxietil)benzo[*d*]oxazol-2(3H)-ona y (S)-*ter*-butil 2-((S)-1-amino-1-oxo-3-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)propan-2-ilcarbamoil)piperidin-1-carboxilato.

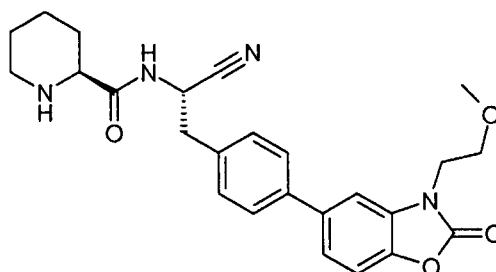
RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7.52 - 7.48 (m, 2H), 7.35 - 7.21 (m, 5H), 6.52 (d, J = 18.0 Hz, 1H), 5.42 - 5.33 (m, 2H), 4.82 - 4.62 (m, 4H), 4.04 (t, J = 5.3 Hz, 2H), 3.91 - 3.77 (m, 3H), 3.75 - 3.62 (m, 3H), 3.35 (s, 3H), 3.27 - 3.02 (m, 4H), 1.63 - 1.39 (m, 9H).

c) (S)-*ter*-butil 2-((S)-1-ciano-2-(4-(3-(2-metoxietil)-2-oxo-2,3-dihidrobenzo[*d*]oxazol-5-il)fenil)etilcarbamoil)piperidin-1-carboxilato



El compuesto del sub-título se preparó mediante el método del Ejemplo 96, paso (b) usando (S)-*ter*-butil 2-((S)-1-amino-3-(4-(3-(2-metoxietil)-2-oxo-2,3-dihidrobenzo[d]oxazol-5-il)fenil)-1-oxopropan-2-ilcarbamoil)piperidin-1-carboxilato. m/z $[M-H]^- = 547$.

d) (S)-N-((S)-1-ciano-2-(4-(3-(2-metoxietil)-2-oxo-2,3-dihidrobenzo[d]oxazol-5-il)fenil)etil)piperidin-2-carboxamida

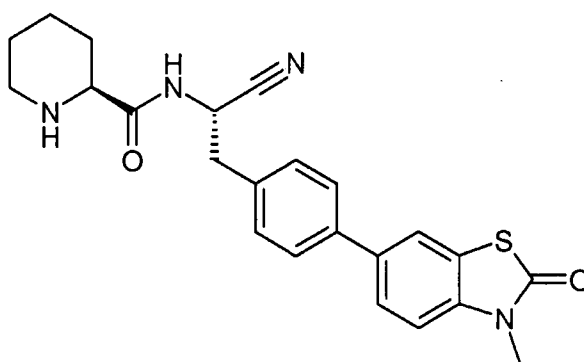


Una solución de (S)-*ter*-butil 2-((S)-1-ciano-2-(4-(3-(2-metoxietil)-2-oxo-2,3-dihidrobenzo[d]oxazol-5-il)fenil)etilcarbamoil)piperidin-1-carboxilato (38 mg) en ácido fórmico (1 mL) se agitó a 50 °C por 10 min. El solvente fue removido *al vacío* y el residuo fue purificado mediante cromatografía instantánea de sílice eluyendo con amoníaco en metanol 2M/DCM 1:24 para dar, después de trituración con dietil éter, el compuesto del título (27 mg) como un sólido amarillo pálido.

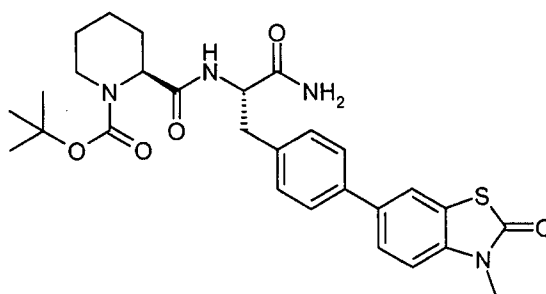
RMN ^1H (400 MHz, d_6 -DMSO) δ 8.57 - 8.45 (m, 1H), 7.64 (t, $J = 8.2$ Hz, 3H), 7.39 (d, $J = 4.6$ Hz, 4H), 5.06 - 4.97 (m, 1H), 4.07 (t, $J = 5.0$ Hz, 2H), 3.67 (t, $J = 5.3$ Hz, 2H), 3.25 (s, 3H), 3.20 - 3.15 (m, 3H), 3.11 - 3.05 (m, 2H), 2.79 (d, $J = 12.3$ Hz, 1H), 1.63 - 1.54 (m, 2H), 1.46 - 1.19 (m, 4H).

m/z $[M+H]^+ = 449$.

Ejemplo 98: (S)-N-((S)-1-ciano-2-(4-(3-metil-2-oxo-2,3-dihidrobenzo[d]tiazol-6-il)fenil)etil)piperidin-2-carboxamida



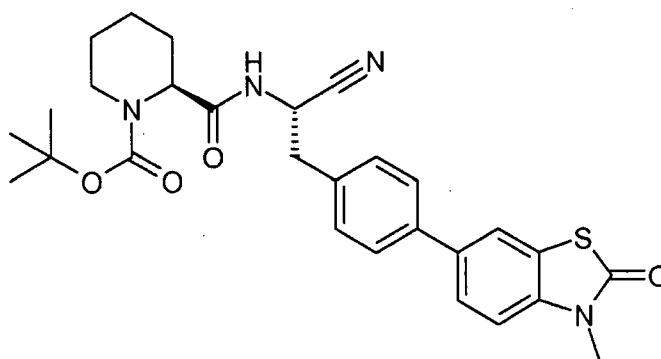
- a) (S)-*ter*-butil 2-((S)-1-amino-3-(4-(3-metil-2-oxo-2,3-dihidrobenzo[d]tiazol-6-il)fenil)-1-oxopropan-2-ilcarbamoil)piperidin-1-carboxilato



El compuesto del subtítulo se preparó mediante el método del Ejemplo 96, paso (a) usando (S)-*ter*-butil 2-((S)-1-amino-1-oxo-3-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)propan-2-ilcarbamoil)piperidin-1-carboxilato y 6-bromo-3-metilbenzo[d]tiazol-2(3H)-ona.

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 7.64 (s, 1H), 7.55 - 7.47 (m, 3H), 7.35 - 7.25 (m, 3H), 7.10 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 6.56 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 6.15 (s, 1H), 5.50 (s, 1H), 4.80 (q, $J = 6.9$ Hz, 1H), 4.70 - 4.64 (m, 1H), 3.91 - 3.75 (m, 1H), 3.51 - 3.46 (m, 3H), 3.28 - 3.08 (m, 2H), 2.48 - 2.30 (m, 1H), 2.01 (t, $J = 1.4$ Hz, 1H), 1.60 - 1.46 (m, 3H), 1.43 (s, 9H), 1.34 - 1.18 (m, 1H).

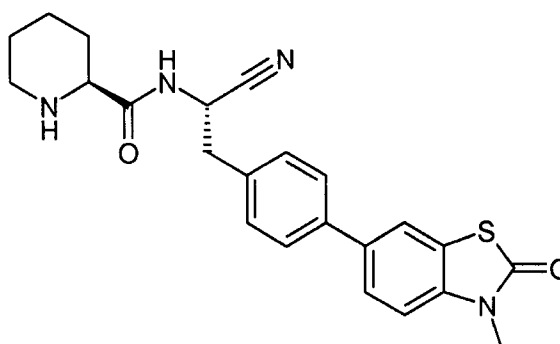
- b) (S)-*ter*-butil 2-((S)-1-ciano-2-(4-(3-metil-2-oxo-2,3-dihidrobenzo[d]tiazol-6-il)fenil)etilcarbamoil)piperidin-1-carboxilato



El compuesto del sub-título se preparó mediante el método del Ejemplo 96, paso (b) usando (S)-*ter*-butil 2-((S)-1-amino-3-(4-(3-metil-2-oxo-2,3-dihidrobenzo[d]tiazol-6-il)fenil)-1-oxopropan-2-ilcarbamoyl)piperidin-1-carboxilato.

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 7.65 - 7.46 (m, 4H), 7.39 - 7.22 (m, 2H), 7.11 (d, J = 20.5 Hz, 1H), 5.25 - 5.13 (m, 1H), 4.73 - 4.65 (m, 1H), 4.02 - 3.82 (m, 1H), 3.52 - 3.41 (m, 3H), 3.23 - 3.08 (m, 2H), 2.54 - 2.37 (m, 1H), 2.27 - 2.12 (m, 1H), 1.79 - 1.16 (m, 15H).

c) (S)-N-((S)-1-ciano-2-(4-(3-metil-2-oxo-2,3-dihidrobenzo[d]tiazol-6-il)fenil)etil)carbamoylpiperidin-2-carboxamida



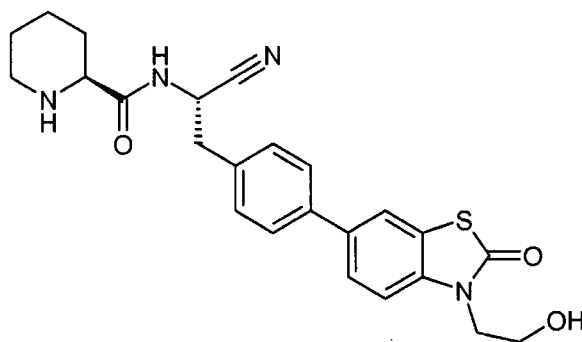
El compuesto del título se preparó mediante el método del Ejemplo 96, paso (c) usando (S)-*ter*-butil 2-((S)-1-ciano-2-(4-(3-metil-2-oxo-2,3-dihidrobenzo[d]tiazol-6-il)fenil)etilcarbamoyl)piperidin-1-carboxilato.

RMN ^1H (400 MHz, $\text{d}_6\text{-DMSO}$) δ 8.54 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 8.00 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.69 (dd, J = 8.5, 2.1 Hz, 1H), 7.64 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.38 (d, J = 32.5 Hz,

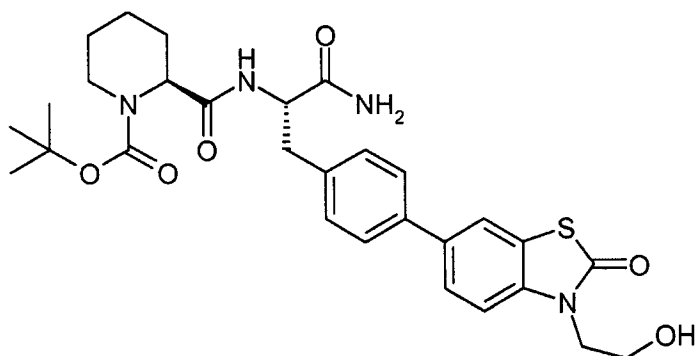
3H), 5.00 (q, J= 12.3 Hz, 1H), 3.48 (s, 3H), 3.21 - 3.07 (m, 5H), 2.85 - 2.77 (m, 1H), 1.65 - 1.56 (m, 2H), 1.46 - 1.39 (m, 1H), 1.36 - 1.20 (m, 3H).

m/z $[M+H]^+ = 421$.

Ejemplo 99: (S)-N-((S)-1-ciano-2-(4-(3-(2-hidroxietil)-2-oxo-2,3-dihidrobenzo[d]tiazol-6-il)fenil)etil)piperidin-2-carboxamida



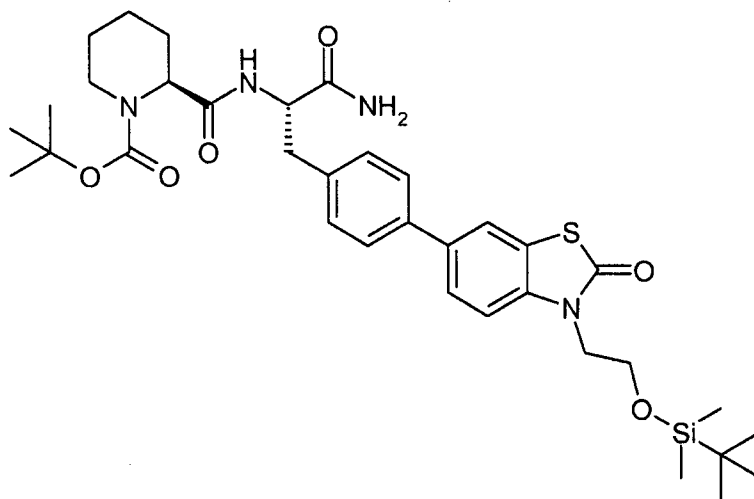
a) (S)-*ter*-butil 2-((S)-1-amino-3-(4-(3-(2-hidroxietil)-2-oxo-2,3-dihidrobenzo[d]tiazol-6-il)fenil)-1-oxopropan-2-ilcarbamoil)piperidin-1-carboxilato



El compuesto del subtítulo se preparó mediante el método del Ejemplo 96, paso (a) usando (S)-*ter*-butil 2-((S)-1-amino-1-oxo-3-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)propan-2-ilcarbamoil)piperidin-1-carboxilato y 6-bromo-3-(2-hidroxietil)benzo[d]tiazol-2(3H)-ona.

m/z $[M-BOC+H]^+ = 469$.

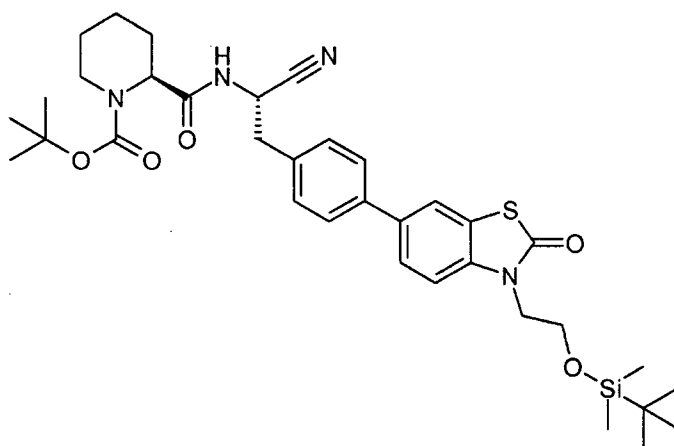
b) (S)-*ter*-butil 2-((S)-1-amino-3-(4-(3-(2-(*ter*-butildimetilsililoxi)etil)-2-oxo-2,3-dihidrobenzo[*d*]tiazol-6-il)fenil)-1-oxopropan-2-ilcarbamoil)piperidin-1-carboxilato



Una solución de (S)-*ter*-butil 2-((S)-1-amino-3-(4-(3-(2-hidroxietil)-2-oxo-2,3-dihidrobenzo[*d*]tiazol-6-il)fenil)-1-oxopropan-2-ilcarbamoil)piperidin-1-carboxilato (138 mg), cloruro de *ter*-butildimetilsililo (40.2 mg) e imidazol (41.3 mg) en DMF (1 mL) se agitó por 16 h. Se agregó cloruro de *ter*-butildimetilsililo (40.2 mg) e imidazol (41.3 mg) adicionales, y se agitaron por 4 h. Se añadió agua y la mezcla se extrajo tres veces con etil acetato. Las capas orgánicas fueron lavadas dos veces con agua, combinadas, secadas sobre sulfato de magnesio, evaporadas y purificadas mediante cromatografía instantánea de sílice eluyendo con acetona/isohexano 1:2 para dar el compuesto del subtítulo (130 mg) como una goma incolora.

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 7.69 - 7.52 (m, 5H), 7.41 - 7.20 (m, 6H), 6.58 (d, J = 18.6 Hz, 1H), 5.45 (s, 1H), 4.86 (q, J = 7.3 Hz, 1H), 4.77 - 4.71 (m, 1H), 4.22 - 4.15 (m, 2H), 4.02 (t, J = 5.4 Hz, 2H), 3.34 - 3.16 (m, 2H), 3.04 (s, 1H), 2.96 (s, 1H), 1.74 - 1.58 (m, 12H), 0.86 (s, 9H), 0.02 (s, 6H).

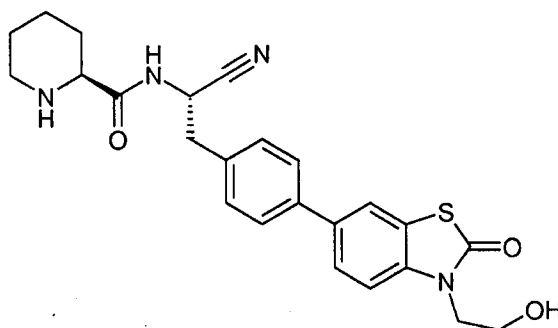
c) (S)-*ter*-butil 2-((S)-2-(4-(3-(2-(*ter*-butildimetilsililoxi)etil)-2-oxo-2,3-dihidrobenzo[*d*]tiazol-6-il)fenil)-1-cianoetilcarbamoil)piperidin-1-carboxilato



El compuesto del subtítulo se preparó mediante el método del Ejemplo 96, paso (c) usando (S)-*ter*-butil 2-((S)-1-amino-3-(4-(3-(2-(*ter*-butildimetilsililoxy)etil)-2-oxo-2,3-dihidrobenzo[d]tiazol-6-il)fenil)-1-oxopropan-2-ilcarbamoil)piperidin-1-carboxilato.

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 7.68 - 7.52 (m, 3H), 7.43 - 7.34 (m, 4H), 5.33 - 5.23 (m, 1H), 4.79 - 4.73 (m, 1H), 4.19 (t, $J = 5.4$ Hz, 2H), 4.02 (t, $J = 5.3$ Hz, 3H), 3.31 - 3.15 (m, 2H), 2.60 - 2.41 (m, 1H), 2.34 - 2.22 (m, 1H), 1.74 - 1.37 (m, 15H), 0.89 (s, 9H), 0.02 (s, 6H).

d) (S)-N-((S)-1-ciano-2-(4-(3-(2-hidroxietil)-2-oxo-2,3-dihidrobenzo[d]tiazol-6-il)fenil)etil)piperidin-2-carboxamida



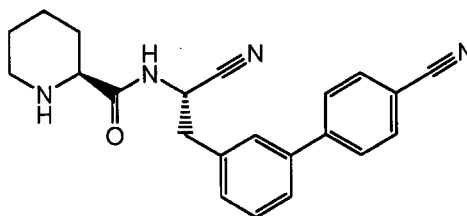
Una solución de (S)-*ter*-butil 2-((S)-2-(4-(3-(2-(*ter*-butildimetilsililoxy)etil)-2-oxo-2,3-dihidrobenzo[d]tiazol-6-il)fenil)-1-cianoetilcarbamoil)piperidin-1-carboxilato (103 mg) en ácido fórmico (1 ml) se agitó a 50 $^{\circ}\text{C}$ por 10 min. El solvente fue removido *al vacío* y el residuo fue purificado mediante cromatografía

instantánea de sílice eluyendo con amoníaco en metanol 2M/DCM 1:14 para dar, después de trituración con dietil éter, el compuesto del título (60 mg) como un sólido blanco.

RMN ^1H (400 MHz, d6-DMSO) δ 8.51 (d, J = 33.1 Hz, 1H), 8.00 - 7.95 (m, 1H), 7.67 - 7.61 (m, 3H), 7.44 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 7.38 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 5.04 - 4.97 (m, 1H), 4.94 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 4.03 (t, J = 5.5 Hz, 2H), 3.68 (q, J = 5.7 Hz, 2H), 3.17 (q, J = 3.9 Hz, 2H), 3.08 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 2.79 (d, J = 13.1 Hz, 1H), 1.63 - 1.55 (m, 2H), 1.45 - 1.19 (m, 5H).

m/z $[\text{M}+\text{H}]^+ = 451$.

Ejemplo 100: Tricluoroacetato de (S)-N-((S)-1-ciano-2-(4'-cianobifenil-3-il)etil)piperidin-2-carboxamida

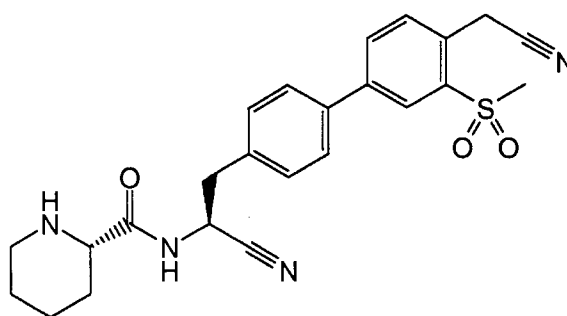


Preparado mediante un proceso análogo al descrito en el Método 2, Ejemplo 2 usando (S)-*ter*-butil 2-((S)-1-ciano-2-(3-yodofenil)etilcarbamoyl)piperidin-1-carboxilato y ácido 4-cianofenilborónico.

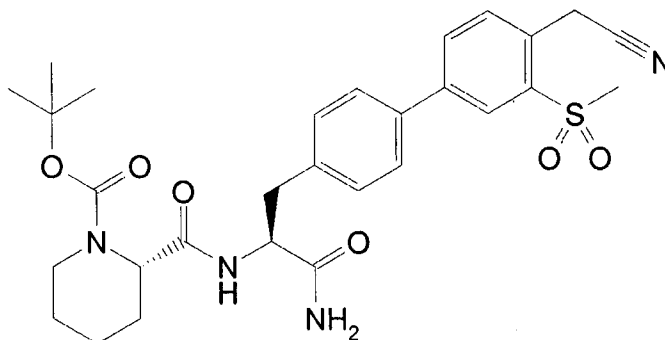
RMN ^1H (399.826 MHz, d6-DMSO) δ 9.30 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 9.01 - 8.93 (m, 1H), 8.79 - 8.70 (m, 1H), 7.97 - 7.94 (m, 2H), 7.92 - 7.88 (m, 2H), 7.75 (s, 1H), 7.68 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.49 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.39 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 5.13 (q, J = 7.5 Hz, 1H), 3.79 - 3.71 (m, 1H), 3.27 - 3.18 (m, 3H), 2.97 - 2.85 (m, 1H), 2.04 - 1.98 (m, 1H), 1.77 - 1.41 (m, 5H).

m/z $[\text{M}+\text{H}]^+ = 359$.

Ejemplo 101: Trifluoroacetato de (S)-N-((S)-1-ciano-2-(4'-(cianometil)-3'-(metilsulfonil)bifenil-4-il)etil)-piperidin-2-carboxamida



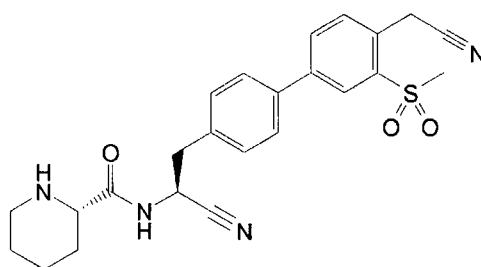
a) (S)-*ter*-butil 2-((S)-1-amino-3-(4'-(cianometil)-3'-(metilsulfonil)bifenil-4-il)-1-oxopropan-2-ilcarbamoil)piperidin-1-carboxilato



Una mezcla de (S)-*ter*-butil 2-((S)-1-amino-1-oxo-3-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)propan-2-ilcarbamoil)piperidin-1-carboxilato (92 mg), 2-(4-bromo-2-(metilsulfonil)fenil)acetonitrilo (75 mg), bis(1,2-bis(difenilfosfino)etano)-paladio(0) (8.29 mg, 9.17 μmol) y carbonato de potasio acuoso 2N (0.229 mL) en dioxano (3 mL) se calentó a 75 $^{\circ}\text{C}$ por 14 h. La mezcla fue vertida en un cartucho HM-N Isolute, eluyendo con DCM, recolectando aproximadamente 100 mL de eluyente. El eluyente fue concentrado *al vacío* para dejar un aceite carmelito. El residuo fue purificado mediante cromatografía instantánea de sílice, eluyendo con etil acetato para dar el compuesto del subtítulo como un sólido blanco (80 mg).

m/z $[\text{M}-\text{BOC}+\text{H}]^+ = 469$; $[\text{M}-\text{H}]^- = 567$.

b) Trifluoroacetato de (S)-N-((S)-1-ciano-2-(4'-(cianometil)-3'-(metilsulfonil)bifenil-4-il)etil)piperidin-2-carboxamida

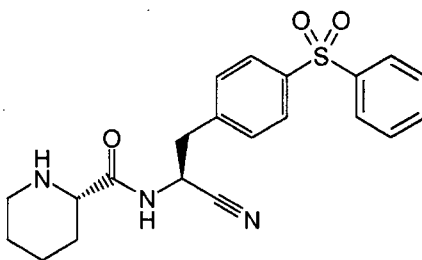


Se agitó trietilamina (0.125 mL) en DCM (2 mL) bajo nitrógeno, en un baño de agua fría y se agregó metil clorosulfonilcarbamato (61 mg) por porciones. Una vez la adición estaba completa, el baño de agua fría fue removido y la mezcla se agitó a TA por 30 min. Se agregó gota a gota (S)-*ter*-butil 2-((S)-1-amino-3-(4'-(cianometil)-3'-(metilsulfonil)bifenil-4-il)-1-oxopropan-2-ilcarbamoil)piperidin-1-carboxilato (80 mg) en DCM (3 mL) y la mezcla se agitó a TA por 18 h. La mezcla se lavó con agua y salmuera, luego se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y concentró *al vacío*. El aceite carmelito se disolvió en ácido fórmico (5 mL) y se calentó a 50 °C por 15 min, luego se concentró *al vacío*. El residuo fue purificado mediante RPHPLC (95 a 50% de TFA(ac) al 0.1%/MeCN) en una columna SunFire® de 30 x 100mm para dar una goma traslúcida que fue triturada con dietil éter para dejar el compuesto del título como un sólido blanco (27 mg).

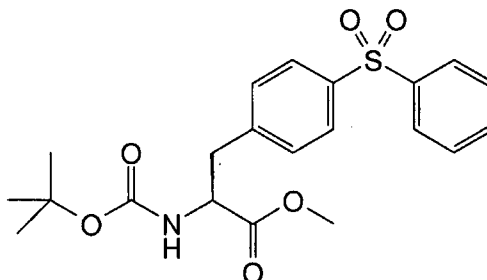
RMN ¹H (399.826 MHz, d6-DMSO) δ 9.27 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 8.98 - 8.88 (m, 1H), 8.80 - 8.69 (m, 1H), 8.18 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.10 (dd, J = 7.9, 2.1 Hz, 1H), 7.81 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.75 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.48 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 5.08 (q, J = 7.4 Hz, 1H), 4.47 (s, 2H), 3.80 - 3.72 (m, 1H), 3.38 (s, 3H), 3.25 - 3.18 (m, 3H), 2.99 - 2.88 (m, 1H), 2.08 - 2.02 (m, 1H), 1.81 - 1.42 (m, 5H).

m/z [M+H]⁺ = 451; [M-H]⁻ = 449.

Ejemplo 102: (S)-N-((S)-1-ciano-2-(4-(fenilsulfonil)fenil)etil)piperidin-2-carboxamida



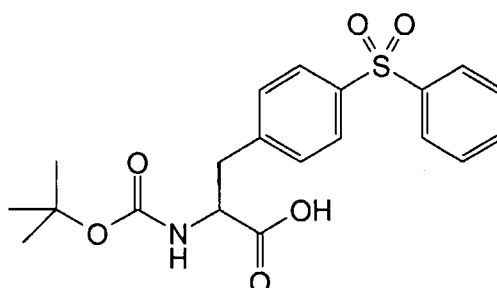
a) (S)-metil 2-(ter-butoxicarbonilamino)-3-(4-(fenilsulfonil)fenil)propanoato



Se pesaron polvo de Zinc (tamaño de partícula menor <10) (0.271 g) y yodo (0.016 g) en un frasco de fondo redondo de 100 mL, de tres cuellos con un agitador magnético. El frasco fue calentado con una pistola de calor por 10 min, luego evacuado y lavado con nitrógeno tres veces, y se dejó enfriar hasta TA. Se agregó DMF seco (0.5 mL) seguido por una solución de (R)-metil 2-(ter-butoxicarbonilamino)-3-yodopropanoato (1.05 g) en DMF (7 mL) por medio de una jeringa a la suspensión bien agitada de polvo de zinc, y la mezcla fue enfriada hasta 0 °C y agitada por 30 min. El baño de hielo fue removido antes de agregar 1-bromo-4-(fenilsulfonil)benceno (0.948 g) y diclorobis(trifenilfosfina)-paladio(II) (0.090 g), y luego la mezcla se calentó a 65 °C por 15 h. La mezcla enfriada fue vertida en una solución de ácido cítrico al 2% p/v y esto se extrajo tres veces con etil acetato. Las fases orgánicas combinadas fueron secadas sobre sulfato de magnesio, filtradas y concentradas *al vacío* para dejar un aceite naranja. Este fue purificado mediante cromatografía instantánea de sílice, eluyendo con etil acetato/isohexano 1:4 a 1:3, para dar el compuesto del subtítulo (0.72 g) como una goma carmelita pálida.

RMN ^1H (299.946 MHz, CDCl_3) δ 7.94 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 7.87 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 7.60 - 7.47 (m, 4H), 7.31 - 7.25 (m, 1H), 5.03 - 4.93 (m, 1H), 4.63 - 4.53 (m, 1H), 3.69 (s, 3H), 3.19 (dd, $J = 13.6, 5.7$ Hz, 1H), 3.10 - 2.98 (m, 1H), 1.36 (s, 9H).

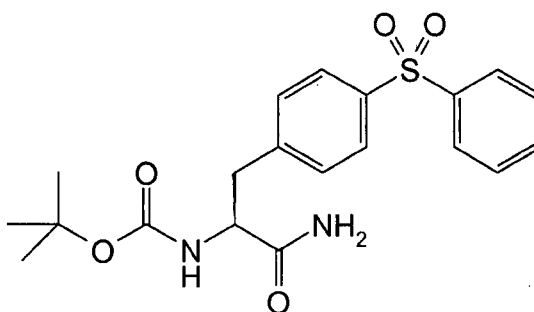
b) ácido (S)-2-(*ter*-butoxicarbonilamino)-3-(4-(fenilsulfonil)fenil)propanóico



A una solución agitada de (S)-metil 2-(*ter*-butoxicarbonilamino)-3-(4-(fenilsulfonil)fenil)propanoato (700 mg) en THF (15 mL) y agua (10 mL) se le agregó hidróxido de litio monohidrato (140 mg). La mezcla se agitó a TA por 2 h. La mezcla fue dividida entre HCl(ac) 0.1 N y etil acetato, y la fase acuosa se extrajo dos veces más con etil acetato. Las fases orgánicas combinadas fueron secadas sobre sulfato de sodio, filtradas y concentradas *al vacío* para dejar el compuesto del subtítulo (675 mg) como un sólido blanco.

m/z $[\text{M-tBu+H}]^+ = 349$; $[\text{M-BOC+H}]^+ = 306$; $[\text{M-H}]^- = 404$.

c) (S)-*ter*-butil 1-amino-1-oxo-3-(4-(fenilsulfonil)fenil)propan-2-ilcarbamato



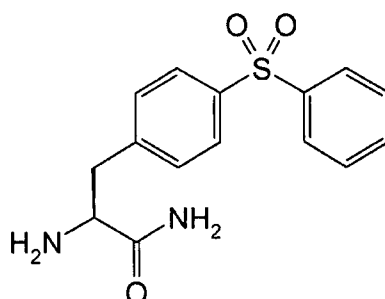
Se disolvió ácido (S)-2-(*ter*-butoxicarbonilamino)-3-(4-(fenilsulfonil)fenil)propanóico (675 mg) en DMF (8 mL) y a la solución se le

agregó N-etilmorfolina (0.316 mL) seguida por TBTU (802 mg). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente por 20 min, luego se enfrió hasta 0°C. Se añadió amoníaco acuoso (0.379 mL) y se dejó que la mezcla alcanzara la temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se dejó agitar por 2 h adicionales. La LCMS mostró poco cambio, de manera que se agregaron TBTU (400 mg) y amoníaco (0.3 mL) adicionales, y la mezcla se agitó por 2 h adicionales. La mezcla de reacción fue dividida entre etil acetato y salmuera diluida, y la fase acuosa se extrajo en etil acetato dos veces más. Las fases orgánicas combinadas fueron secadas sobre sulfato de sodio, filtradas y concentradas *al vacío* para dar una goma pálida. Esto fue purificado mediante cromatografía instantánea de sílice, eluyendo con etil acetato para dar el compuesto del subtítulo (450 mg) como una goma incolora.

RMN ¹H (399.826 MHz, d6-DMSO) δ 7.93 (d, J = 7.4 Hz, 2H), 7.86 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.68 (tm, J = 7.2 Hz, 1H), 7.60 (t, J = 7.7 Hz, 2H), 7.48 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.37 (s, 1H), 7.04 (s, 1H), 6.84 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 4.15 - 4.06 (m, 1H), 3.04 (dd, J = 13.7, 4.2 Hz, 1H), 2.80 - 2.71 (m, 1H), 1.19 (s, 9H).

m/z [M-BOC+H]⁺ = 305.

d) (S)-2-amino-3-(4-(fenilsulfonil)fenil)propanamida

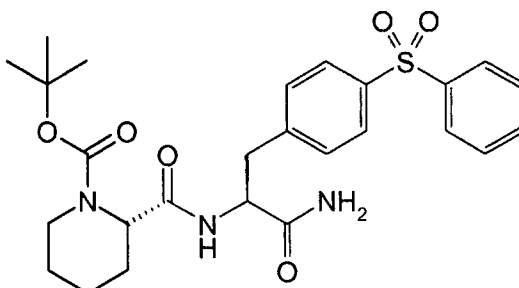


A una solución agitada de (S)-*ter*-butil 1-amino-1-oxo-3-(4-(fenilsulfonil)fenil)propan-2-ilcarbamato (440 mg) en DCM (10 mL) a 0 °C se le agregó TFA (2.51 mL). La mezcla se dejó tibia hasta TA y se agitó por 1 h. La mezcla fue concentrada *al vacío* y dividida entre bicarbonato de sodio saturado

y etil acetato, secada sobre sulfato de sodio, filtrada y concentrada *al vacío* para dejar el compuesto del subtítulo (175 mg) como un sólido blanco.

m/z $[M+H]^+ = 305$; $[M-H]^- = 303$.

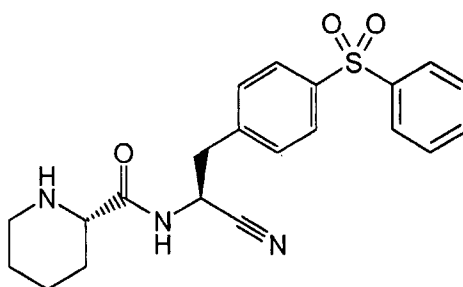
e) (S)-*ter*-butil 2-((S)-1-amino-1-oxo-3-(4-(fenilsulfonil)fenil)propan-2-ilcarbamoil)piperidin-1-carboxilato



Una solución al 50% de anhídrido cíclico del ácido 1-propilfosfónico en DMF (226 mg) se agregó a una solución agitada de ácido (S)-(-)-1-(*ter*-butoxicarbonil)-2-piperidincarboxílico (81 mg), (S)-2-amino-3-(4-(fenilsulfonil)fenil)propanamida (90 mg) y trietilamina (0.206 mL) en DMF (2 mL) a 0 °C. La solución resultante se agitó a 0 °C por 30 min, luego se tibió hasta temperatura ambiente y se agitó por 30 min adicionales. Se añadieron agua (50 mL) y salmuera saturada (30 mL) y la mezcla se extrajo con etil acetato (2 x 50 mL). Las fases orgánicas combinadas fueron lavadas con agua/salmuera saturada 1:1 (2 x 50 mL), secadas sobre sulfato de magnesio y el filtrado fue concentrado *al vacío* para dar un aceite oscuro contaminado con DMF. Esto fue purificado mediante cromatografía instantánea de sílice, eluyendo con etil acetato/isohexano 1:2, luego 2:1, luego etil acetato para dar el compuesto del subtítulo (125 mg) como un aceite carmelito.

m/z $[M-BOC+H]^+ = 416$; $[M-H]^- = 514$.

f) Trifluoroacetato de (S)-N-((S)-1-ciano-2-(4-(fenilsulfonil)fenil)etil)piperidin-2-carboxamida

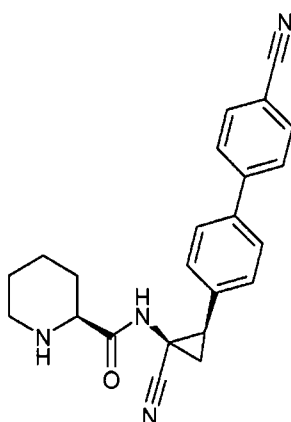


A una solución de (S)-*ter*-butil 2-((S)-1-amino-1-oxo-3-(4-(fenilsulfonil)fenil)propan-2-ilcarbamoi)l)piperidin-1-carboxilato (120 mg) y trietilamina (0.130 mL) en DCM (4 mL) se le agregó reactivo de Burgess (139 mg) en pequeñas porciones, y la mezcla se agitó a TA por 18 h. La mezcla fue diluida con dietil éter, lavada con agua/salmuera 1:1, luego secada sobre sulfato de sodio, filtrada y concentrada *al vacío*. Esto se disolvió en ácido fórmico (5 mL) y se calentó a 50 °C por 15 min, luego se concentró *al vacío*. El residuo fue purificado mediante RPHPLC (95 a 50% de TFA(ac) al 0.1%/MeCN) usando una columna SunFire® de 30 x 100mm para dar una goma traslúcida que fue triturada con dietil éter para dejar el compuesto del título (72 mg) como un sólido blanco.

RMN ¹H (399.826 MHz, d6-DMSO) δ 9.21 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 8.96 - 8.84 (m, 1H), 8.78 - 8.65 (m, 1H), 7.99 - 7.91 (m, 4H), 7.70 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.63 (t, J = 7.8 Hz, 2H), 7.55 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 5.08 (q, J = 8.0 Hz, 1H), 3.76 - 3.68 (m, 1H), 3.28 - 3.16 (m, 3H), 2.94 - 2.84 (m, 1H), 1.96 - 1.89 (m, 1H), 1.74 - 1.39 (m, 5H).

m/z [M+H]⁺ = 398; [M-H]⁻ = 396.

Ejemplo 103: Trifluoroacetato de (S)-N-((1R,2R)-1-ciano-2-(4'-cianobifenil-4-il)ciclopropil)piperidin-2-carboxamida

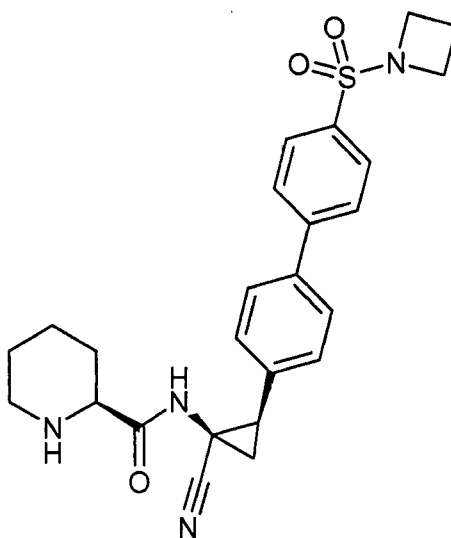


Preparado mediante un proceso análogo al descrito en Método 2, Ejemplo 2 usando (S)-*ter*-butil 2-((1R,2R)-2-(4-bromofenil)-1-cianociclopropilcarbamoyl) piperidin-1-carboxilato (Intermediario 10) y ácido 4-cianofenilborónico.

RMN ^1H (399.826 MHz, d_6 -DMSO) δ 9.02 (s, 1H), 8.92 - 8.83 (m, 1H), 8.74 - 8.65 (m, 1H), 7.95 - 7.89 (m, 4H), 7.74 (dm, $J = 8.3$ Hz, 2H), 7.37 (dm, $J = 8.7$ Hz, 2H), 3.65 - 3.57 (m, 1H), 3.23 - 3.11 (m, 2H), 2.90 - 2.80 (m, 1H), 2.19 (dd, $J = 10.0, 6.9$ Hz, 1H), 1.92 - 1.82 (m, 2H), 1.76 - 1.34 (m, 5H).

m/z $[M+H]^+ = 371$; $[M-H]^- = 369$.

Ejemplo 104: Trifluoroacetato de (S)-N-((1R,2R)-2-(4'-(azetidín-1-ilsulfonil)bifenil-4-il)-1-cianociclopropil)piperidin-2-carboxamida

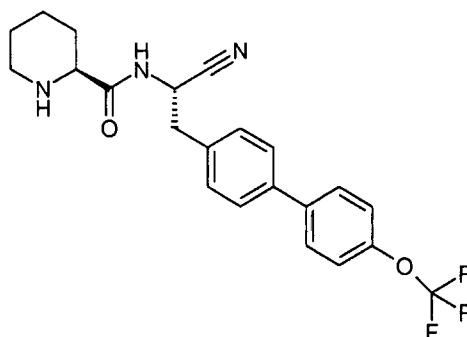


Preparado mediante un proceso análogo al descrito en Método 2, Ejemplo 2 usando (S)-*ter*-butil 2-((1R,2R)-2-(4-bromofenil)-1-cianociclopropilcarbamoil) piperidin-1-carboxilato (Intermediario 10) y ácido 4-(azetidin-1-ilsulfonil)fenilborónico.

RMN ^1H (399.826 MHz, d6-DMSO) δ 9.02 (s, 1H), 8.90 - 8.82 (m, 1H), 8.74 - 8.63 (m, 1H), 7.99 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.88 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.77 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.39 (d, J = 9.4 Hz, 2H), 3.74 - 3.66 (m, 4H), 3.65 - 3.56 (m, 1H), 3.24 - 3.12 (m, 2H), 2.91 - 2.80 (m, 1H), 2.19 (dd, J = 10.0, 6.9 Hz, 1H), 2.06 - 1.97 (m, 2H), 1.92 - 1.82 (m, 2H), 1.76 - 1.33 (m, 5H).

m/z $[\text{M}+\text{H}]^+ = 465$; $[\text{M}-\text{H}]^- = 463$.

Ejemplo 105: (S)-N-((S)-1-ciano-2-(4'-(trifluorometoxi)bifenil-4-il)etil)piperidin-2-carboxamida



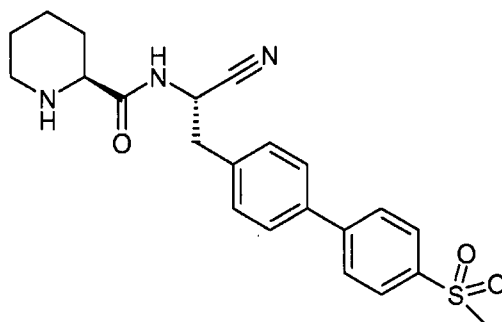
Se agitaron (S)-*ter*-butil 2-((S)-1-ciano-2-(4-yodofenil)etilcarbamoil)piperidin-1-carboxilato (0.2 g), dicloro[1,1'-bis(di-*ter*-butilfosfino)ferroceno]paladio(II) (8.09 mg), ácido 4-(trifluorometoxi)fenilborónico (0.128 g) y carbonato de potasio (0.114 g) y se calentaron por 20 h a 75 $^{\circ}\text{C}$ en dioxano (15 mL), bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción fue enfriada hasta temperatura ambiente y la mezcla fue purificada mediante cromatografía instantánea de sílice eluyendo con 30% de dietil éter en isohexano para dar un aceite (200 mg). El aceite se disolvió en ácido fórmico (1 mL) y la solución se calentó hasta 60 $^{\circ}\text{C}$ con agitación por aproximadamente 10min. La solución enfriada fue diluida con agua (20 mL) y se hizo básica con amoníaco acuoso 0.880. La

mezcla se extrajo con dietil éter (2 x 50 mL) y los extractos combinaos fueron concentrados para dar un sólido. El material crudo fue purificado mediante cromatografía instantánea de sílice eluyendo con acetona para dar el compuesto del título (88 mg) como un sólido de color crema.

RMN ^1H (399.825 MHz, $\text{CDCl}_3 + \text{D}_2\text{O}$) δ 7.61 - 7.53 (m, 4H), 7.37 (d, 2H), 7.29 (d, 2H), 5.19 (t, 1H), 3.26 (dd, 1H), 3.15 (d, 2H), 2.93 - 2.86 (m, 1H), 2.69 - 2.61 (m, 1H), 1.91 - 1.82 (m, 1H), 1.75 - 1.67 (m, 1H), 1.57 - 1.51 (m, 1H), 1.47 - 1.29 (m, 3H).

$m/z = 418 [\text{M}+\text{H}]^+$

Ejemplo 106: (S)-N-((S)-1-ciano-2-(4'-(metilsulfonil)bifenil-4-il)etil)piperidin-2-carboxamida



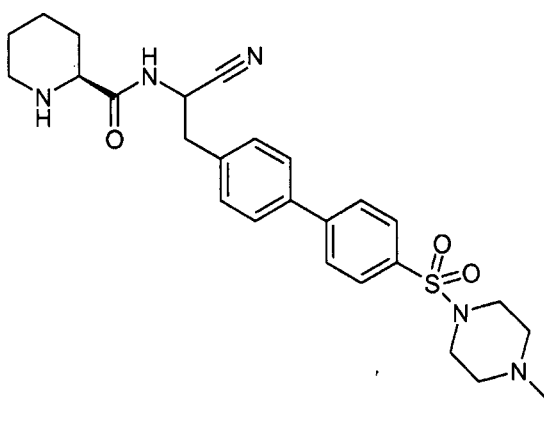
El (S)-*ter*-butil 2-((S)-1-amino-1-oxo-3-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)propan-2-ilcarbamoyl)piperidin-1-carboxilato (250 mg), carbonato de potasio (207 mg), dicloro[1,1'-bis(di-*ter*-butilfosfino)ferroceno]paladio(II) (6.50 mg) y 1-bromo-4-(metilsulfonil)benceno (117 mg) en dioxano (10 mL) y agua (0.75 mL) se calentaron bajo una atmósfera de nitrógeno a 75 °C por 20 h. La mezcla de reacción enfriada fue purificada mediante cromatografía instantánea de sílice eluyendo con etil acetato para dar una espuma (100 mg). La espuma se agitó por 20 h en una mezcla de diclorometano (10 mL) y reactivo de Burgess (135 mg). La mezcla de reacción fue entonces purificada mediante cromatografía instantánea de sílice eluyendo con etil acetato para dar el producto como una goma incolora (100 mg). La goma fue entonces disuelta en ácido fórmico (0.5 mL) y se agitó y calentó a 50 °C por 10 minutos. La mezcla

de reacción enfriada fue diluida con agua (20 mL) y la solución se hizo básica con amoníaco acuoso 0.880. La base liberada se extrajo en etil acetato (2 x 25 mL), y los extractos se secaron sobre sulfato de magnesio y se concentraron. El residuo fue recrystalizado de etil acetato (1 mL) para dar el compuesto del título (26 mg) como un sólido incoloro.

RMN ^1H (399.825 MHz, $\text{CDCl}_3 + \text{D}_2\text{O}$) δ 8.02 (d, 2H), 7.76 (d, 2H), 7.62 (d, 2H), 7.41 (d, 2H), 5.20 (t, 1H), 3.26 (dd, 1H), 3.17 (d, 2H), 3.10 (s, 3H), 2.94 - 2.87 (m, 1H), 2.69 - 2.62 (m, 1H), 1.91 - 1.84 (m, 1H), 1.75 - 1.68 (m, 1H), 1.59 - 1.52 (m, 1H), 1.46 - 1.29 (m, 3H).

$m/z = 412 [\text{M}+\text{H}]^+$

Ejemplo 107: **Ditrifluoroacetato** **de** **((2S)-N-(1-ciano-2-(4'-(4-etilpiperazin-1-ilsulfonil)bifenil-4-il)etil)piperidin-2-carboxamida**



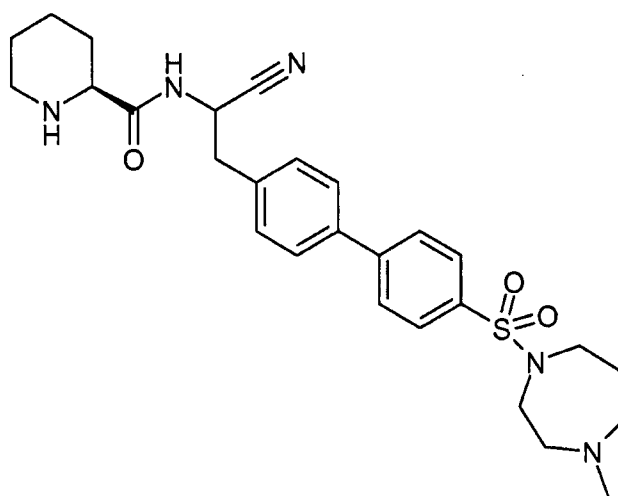
Se agitaron (S)-*ter*-butil 2-((S)-1-ciano-2-(4-yodofenil)etilcarbamoyl)piperidin-1-carboxilato (0.2 g), dicloro[1,1'-bis(di-*ter*-butilfosfino)ferroceno]paladio(II) (8.45 mg), ácido 4-(4-etilpiperazin-1-ilsulfonil)fenilborónico (0.190 g) y carbonato de potasio (0.114 g) y calentaron por 20 h a 80 $^{\circ}\text{C}$ en dioxano (15 mL) y agua (0.2 mL) bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción fue enfriada hasta temperatura ambiente y purificada mediante cromatografía instantánea de sílice, eluyendo con etil acetato para dar un aceite (100 mg). El aceite se disolvió en ácido fórmico (1 mL) y la solución se calentó hasta 50 $^{\circ}\text{C}$ por ~5

minutos. La solución enfriada se diluyó con agua (15 mL) y se basificó cuidadosamente con amoníaco acuoso '880'. Los productos se extrajeron en etil acetato (30 mL) y los extractos combinados fueron secados sobre sulfato de magnesio, y se concentraron hasta sequedad. El producto crudo fue purificado mediante cromatografía instantánea de sílice, eluyendo con acetona para dar una goma (40 mg). El producto crudo fue purificado mediante HPLC preparativa sobre una columna Sunfire usando TFA acuoso al 0.1% en acetonitrilo como eluyente. Las fracciones que contienen el compuesto deseado fueron evaporadas hasta sequedad para dar el compuesto del título como un sólido (30 mg).

RMN ^1H (399.825 MHz, D_2O) δ 7.88 (s, 4H), 7.72 - 7.65 (m, 2H), 7.46 - 7.39 (m, 2H), 5.23 - 5.16 (m, 0.5H), 5.08 - 5.01 (m, 0.5H), 4.01 - 3.90 (m, 2H), 3.87 - 3.77 (m, 1H), 3.67 - 3.56 (m, 2H), 3.46 - 3.11 (m, 8H), 3.05 - 2.91 (m, 1H), 2.86 - 2.75 (m, 2H), 2.10 - 2.00 (m, 0.5H), 1.93 - 1.33 (m, 6.5H), 1.24 (t, 3H).

$m/z = 510 [\text{M}+\text{H}]^+$

Ejemplo 108: Ditrifluoroacetato de (2S)-N-(1-ciano-2-(4'-(4-metil-1,4-diazepan-1-ilsulfonil)bifenil-4-il)etil)piperidin-2-carboxamida

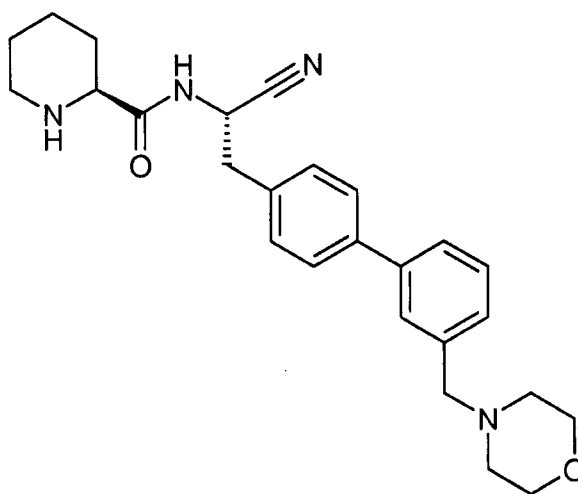


Preparado mediante un proceso análogo al descrito en el Ejemplo 107 usando (S)-*ter*-butil 2-((S)-1-ciano-2-(4-yodofenil)etilcarbamoil)piperidin-1-carboxilato y ácido 4-(4-metil-1,4- diazepan-1-ilsulfonil)fenilborónico.

RMN ^1H (399.825 MHz, D_2O) δ 7.97 - 7.84 (m, 4H), 7.77 - 7.69 (m, 2H), 7.51 - 7.43 (m, 2H), 5.28 - 5.05 (m, 1H), 3.91 - 3.74 (m, 2H), 3.74 - 3.16 (m, 10H), 3.08 - 2.96 (m, 1H), 2.95 (s, 3H), 2.32 - 2.19 (m, 1H), 2.17 - 2.01 (m, 2H), 1.98 - 1.37 (m, 5H).

$m/z = 510 [\text{M}+\text{H}]^+$

Ejemplo 109: ditrifluoroacetato de (S)-N-((S)-1-ciano-2-(3'-(morfolinometil)bifenil-4-il)etil)piperidin-2-carboxamida



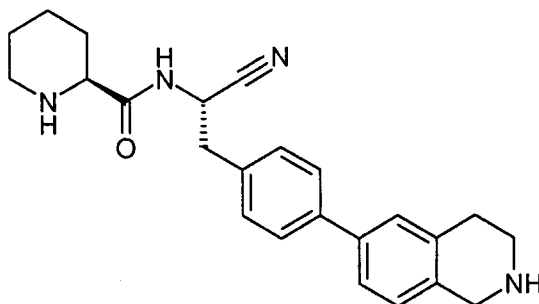
El (S)-*ter*-butil 2-((S)-1-ciano-2-(4-yodofenil)etilcarbamoil)piperidin-1-carboxilato (200 mg) y 1,1 bis(di-*ter*-butilfosfino)ferroceno paladio dicloruro (2.70 mg) en dioxano (5 mL) se trataron con 4-(3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)bencil)morfolina (188 mg) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente por 15 min bajo nitrógeno. Se agregó una solución acuosa de carbonato de potasio (2M, 0.414 mL) y la mezcla se agitó por 18 h a 75 $^{\circ}\text{C}$. Después de 4 adiciones de 1,1 bis(di-*ter*-butilfosfino)ferroceno paladio dicloruro, la mezcla se calentó por un total de 48 h. La mezcla fue evaporada y se agregó etil acetato. La mezcla carmelito oscuro resultante fue purificada mediante cromatografía instantánea de sílice, eluyendo con 20% de etil acetato en isohexano y luego

con 40% de etil acetato en isohexano que contiene 0.5% de trietilamina, para dar un aceite incoloro. Se añadió ácido fórmico (2 mL) y la mezcla se calentó a 50 °C por 12 min. La mezcla enfriada fue basificada con amoníaco acuoso 0.880 y se extrajo con etil acetato. La capa orgánica fue lavada con agua, secada sobre sulfato de sodio, filtrada y el solvente fue evaporado. El aceite resultante fue purificado mediante HPLC preparativa en una columna X-Bridge Waters usando un gradiente de 95-5% de TFA acuoso al 0.1% en acetonitrilo como eluyente. Las fracciones que contienen el compuesto deseado fueron evaporadas hasta sequedad para dar el compuesto del título (0.054g) como un aceite amarillo.

RMN ¹H (399.825 MHz, D₂O) δ 7.82 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.73 - 7.68 (m, 2H), 7.62 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.52 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.49 - 7.43 (m, 2H), 5.08 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 4.45 (s, 2H), 4.11 (d, J = 12.3 Hz, 2H), 3.90 - 3.83 (m, 1H), 3.79 (t, J = 12.3 Hz, 2H), 3.48 (d, J = 12.3 Hz, 3H), 3.43 - 3.18 (m, 4H), 3.02 (t, J = 21.7 Hz, 1H), 2.16 - 2.04 (m, 1H), 1.99 - 1.82 (m, 2H), 1.80 - 1.44 (m, 3H)

m/z 433 [M+H]⁺

Ejemplo 110: Ditrifluoroacetato de (S)-N-((S)-1-ciano-2-(4-(1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-6-il)fenil)etil)piperidin-2-carboxamida



Preparado mediante un proceso análogo al descrito en el Ejemplo 109 usando *ter*-butil 6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-carboxilato para dar el compuesto del título (0.01 g) como un sólido incoloro.

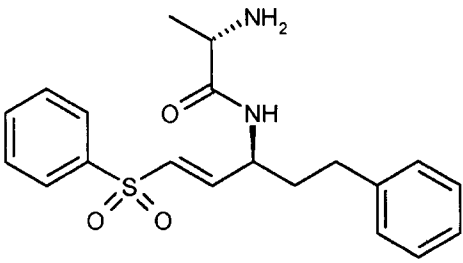
RMN ^1H (399.826 MHz, $\text{d}_6\text{-DMSO}$) δ 9.30 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 9.06 (s, 1H), 9.00 - 8.66 (m, 1H), 7.68 - 7.62 (m, 2H), 7.58 - 7.53 (m, 2H), 7.44 - 7.39 (m, 2H), 7.31 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 5.04 (q, $J = 7.5$ Hz, 1H), 4.34 - 4.29 (m, 2H), 3.83 - 3.72 (m, 2H), 3.46 - 3.38 (m, 2H), 3.27 - 3.14 (m, 3H), 3.06 (t, $J = 6.2$ Hz, 2H), 2.99 - 2.86 (m, 1H), 2.10 - 2.02 (m, 1H), 1.81 - 1.22 (m, 4H)
 m/z 389 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Ensayo Biológico

Ensayo de Fluorescencia para DPP1 humana recombinante (rh)

Se determinó la actividad de DPP1 midiendo la liberación enzimática de aminometil cumarina (AMC) del sustrato de péptido (H-Gly-Arg-AMC), que conduce a un aumento de la intensidad de fluorescencia a $\lambda_{\text{ex}} = 350\text{nm}$ y $\lambda_{\text{em}} = 450\text{nm}$. El ensayo se realizó en placas negras de 384 pozos en un volumen final de 50 μl a 22°C. Las condiciones del ensayo contenían lo siguiente: amortiguador de piperazina 25mM pH5.0; NaCl 50mM, DTT 5mM; 0.01% (v/v) de Triton X-100; 100 μM de H-Gly-Arg-AMC y rhDPP1 (~50pM). Los inhibidores potenciales se prepararon en DMSO y luego se diluyeron en el ensayo para dar una concentración final de 1% (v/v) de DMSO. Se evaluó una dilución media-log de 12 puntos de los inhibidores (concentración máxima de 10 μM) y se determinó el pIC50 usando una acuación logística de 4 parámetros en una rutina de ajuste de curva no lineal. Se usó un inhibidor de DPP1 estándar (vinil sulfona, ver más adelante) como un control positivo en el ensayo. Rutinariamente, los inhibidores fueron pre-incubados con rhDPP1 por 30min antes de la adición del sustrato de péptido para iniciar la reacción por 60min adicionales a 22°C. Después de esto, las placas fueron inmediatamente leídas en un lector de fluorescencia de placa, usando las longitudes de onda de emisión y excitación anteriores, [modificadas de Kam, CM, Gotz, MG, Koot, G, McGuire, MJ, Thiele, DL, Hudig, D & Powers, JC (2004). Arch Biochem Biophys, 427, 123-134 & McGuire, MJ, Lipsky, PE & Thiele, DL (1992). Arch Biochem

Biophis, 295, 280-288]. Los resultados obtenidos se muestran en la Tabla 1 siguiente.



vinil sulfona

Tabla 1

Compuesto del Ejemplo	Actividad de DPP1 , pIC ₅₀
1	7.2
2	7.1
3	6.5
4	7.5
5	7.2
6	7.2
7	7.0
8	6.9
9	6.8
10	6.6
11	6.5
12	6.4
13	6.1
14	8.1
15	7.0
16	6.9
17	6.7
19	6.7
20	7.6
21	7.3
22	7.2
23	7.2
24	7.8
25	7.2
26	7.2
27	7.2
28	7.0
29	7.0
30	7.0

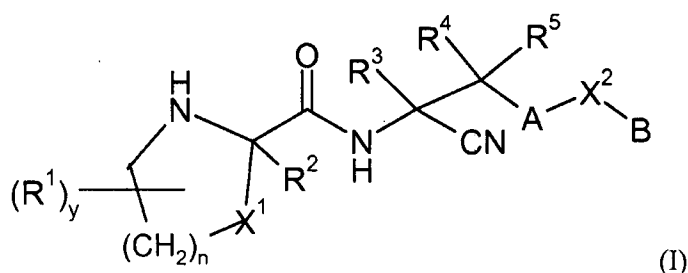
Compuesto del Ejemplo	Actividad de DPP1 , pIC ₅₀
31	6.8
32	6.8
33	6.7
34	6.7
35	6.6
36	6.6
37	6.5
38	6.5
39	6.5
40	6.5
41	6.4
42	6.3
43	6.2
44	6.2
45	6.1
46	5.9
47	5.9
48	5.8
49	5.7
50	5.7
51	5.7
52	5.5
53	7.5
54	8.3
55	8.3
56	8.0
57	8.5
58	7.8
59	7.8
60	7.7

Compuesto del Ejemplo	Actividad de DPP1 , pIC ₅₀
61	7.4
62	7.8
63	8.1
64	8.0
65	8.0
66	8.7
67	8.0
68	7.8
69	7.9
70	7.7
71	8.2
72	8.4
73	8.0
74	7.0
75	6.7
76	6.8
77	7.5
78	7.0
79	6.5
80	7.5
81	6.1
82	8.3
83	6.7
84	7.6
85	6.9
86	7.1
87	7.3
88	7.2
89	7.2
90	6.9

Compuesto del Ejemplo	Actividad de DPP1, pIC ₅₀
91	7.9
94	7.8
95	8.5
96	8.1
97	7.8
98	7.3
99	7.2
100	6.0
101	7.4
102	5.5
103	6.8
104	7.1
105	7.7
106	7.9
107	8.3
108	7.5
109	6.8
110	6.8

Reivindicaciones

1. Un compuesto de formula (I)



en donde

n representa independientemente 0, 1, 2, 3 o 4;

X¹ representa un grupo metileno;

y representa 0, 1 o 2;

cada R¹ representa independientemente halógeno, hidroxilo, carboxilo, ciano, alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, trifluorometilo, NR⁶R⁷, C(O)NR⁶R⁷, NR⁶ᵃC(O)R⁷ᵃ, SO₂NR⁶R⁷, NR⁶ᵃSO₂R⁷ᵃ o S(O)ₘR⁸ y R¹ está opcionalmente sustituido con hidroxilo, halógeno o alcoxi C₁-C₆;

R² representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido por al menos un sustituyente seleccionado de halógeno, hidroxilo, carboxilo, ciano, trifluorometilo, alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, NR⁹R¹⁰, C(O)NR¹¹R¹², NR¹³C(O)R¹⁴, SO₂NR¹⁵R¹⁶, NR¹⁷SO₂R¹⁸ y S(O)ₚR¹⁹;

R³ representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido por al menos un sustituyente seleccionado de halógeno, hidroxilo, carboxilo, ciano, trifluorometilo, alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, NR²⁰R²¹, C(O)NR²²R²³, NR²⁴C(O)R²⁵, SO₂NR²⁶R²⁷, NR²⁸SO₂R²⁹ y S(O)ₑR³⁰;

R^4 representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido por al menos un sustituyente seleccionado de halógeno, hidroxilo, carboxilo, ciano, trifluorometilo, alquilo C_1-C_6 , cicloalquilo C_3-C_6 , $NR^{31}R^{32}$, $C(O)NR^{33}R^{34}$, $NR^{35}C(O)R^{36}$, $SO_2NR^{37}R^{38}$, $NR^{39}SO_2R^{40}$ y $S(O)_tR^{41}$,

R^5 representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido por al menos un sustituyente seleccionado de halógeno, hidroxilo, carboxilo, ciano, trifluorometilo, alquilo C_1-C_6 , cicloalquilo C_3-C_6 , $NR^{42}R^{43}$, $C(O)NR^{44}R^{45}$, $NR^{46}C(O)R^{47}$, $SO_2NR^{48}R^{49}$, $NR^{50}SO_2R^{51}$ y $S(O)_tR^{52}$, o

R^3 y R^4 junto con los átomos de carbono a los cuales están unidos representan un anillo ciclopropilo, o

R^4 y R^5 junto con el átomo de carbono al cual están unidos forman un anillo carbocíclico o heterocíclico de 3 a 6 miembros, saturado o insaturado, cuyo anillo puede estar opcionalmente sustituido con al menos un sustituyente seleccionado de halógeno, hidroxilo, carboxilo y alquilo C_1-C_6 ;

A y B representan cada uno independientemente un sistema de anillo aromático de 5 a 10 miembros que comprende opcionalmente al menos un heteroátomo de anillo seleccionado de nitrógeno, oxígeno y azufre, estando el sistema de anillo opcionalmente sustituido por al menos un sustituyente seleccionado de halógeno, carboxilo, hidroxilo, oxo, nitro, ciano, mercapto, cicloalquilo C_3-C_6 , alquenilo C_2-C_6 , trifluorometilo, alcoxi C_1-C_6 , alquilcarbonilo C_1-C_6 , alquilcarboniloxi C_1-C_6 , alcoxicarbonilo C_1-C_6 , $-NR^{53}R^{54}$, $-C(O)NR^{55}R^{56}$, $NR^{57}C(O)R^{58}$, $SO_2NR^{59}R^{60}$, $NR^{61}SO_2R^{62}$, $S(O)VR^{63}$, heterocicliloxi de 4 a 7 miembros saturado, benciloxi, alquil C_1-C_6 piperazinilo y un grupo alquilo C_1-C_6

(a su vez opcionalmente sustituido por hidroxilo, alcoxi C₁-C₆, NR⁶⁴R⁶⁵, fenilo o morfolinilo);

m, p, q, r, t y v representan cada uno independientemente 0, 1 o 2;

X² representa un enlace, un átomo de oxígeno o azufre, SO, SO₂, NR⁶⁶, C(O)NR⁶⁶, NR⁶⁶C(O), SO₂NR⁶⁶, NR⁶⁶SO₂, alquilo C₁-C₃, etenilo o etinilo;

R⁶ y R⁷ representan cada uno independientemente hidrógeno, alquilo C₁-C₆ o cicloalquilo C₃-C₆, o R⁶ y R⁷ junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos forman un anillo heterocíclico saturado de 4 a 7 miembros;

R⁹ y R¹⁰ representan cada uno independientemente hidrógeno, alquilo C₁-C₆ o cicloalquilo C₃-C₆, o R⁹ y R¹⁰ junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos forman un anillo heterocíclico saturado de 4 a 7 miembros;

R¹¹ y R¹² representan cada uno independientemente hidrógeno, alquilo C₁-C₆ o cicloalquilo C₃-C₆, o R¹¹ y R¹² junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos forman un anillo heterocíclico saturado de 4 a 7 miembros;

R¹⁵ y R¹⁶ representan cada uno independientemente hidrógeno, alquilo C₁-C₆ o cicloalquilo C₃-C₆, o R¹⁵ y R¹⁶ junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos forman un anillo heterocíclico saturado de 4 a 7 miembros;

R²⁰ y R²¹ representan cada uno independientemente hidrógeno, alquilo C₁-C₆ o cicloalquilo C₃-C₆, o R²⁰ y R²¹ junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos forman un anillo heterocíclico saturado de 4 a 7 miembros;

R^{22} y R^{23} representan cada uno independientemente hidrógeno, alquilo C_1-C_6 o cicloalquilo C_3-C_6 , o R^{22} y R^{23} junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos forman un anillo heterocíclico saturado de 4 a 7 miembros;

R^{26} y R^{27} representan cada uno independientemente hidrógeno, alquilo C_1-C_6 o cicloalquilo C_3-C_6 , o junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos forman un anillo heterocíclico saturado de 4 a 7 miembros;

R^{31} y R^{32} representan cada uno independientemente hidrógeno, alquilo C_1-C_6 o cicloalquilo C_3-C_6 , o R^{31} y R^{32} junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos forman un anillo heterocíclico saturado de 4 a 7 miembros;

R^{33} y R^{34} representan cada uno independientemente hidrógeno, alquilo C_1-C_6 o cicloalquilo C_3-C_6 , o R^{33} y R^{34} junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos forman un anillo heterocíclico saturado de 4 a 7 miembros;

R^{37} y R^{38} representan cada uno independientemente hidrógeno, alquilo C_1-C_6 o cicloalquilo C_3-C_6 , o R^{37} y R^{38} junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos forman un anillo heterocíclico saturado de 4 a 7 miembros;

R^{42} y R^{43} representan cada uno independientemente hidrógeno, alquilo C_1-C_6 o cicloalquilo C_3-C_6 , o R^{42} y R^{43} junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos forman un anillo heterocíclico saturado de 4 a 7 miembros;

R^{44} y R^{45} representan cada uno independientemente hidrógeno, alquilo C_1-C_6 o cicloalquilo C_3-C_6 , o R^{44} y R^{45} junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos forman un anillo heterocíclico saturado de 4 a 7 miembros;

R^{48} y R^{49} representan cada uno independientemente hidrógeno, alquilo C_1-C_6 o cicloalquilo C_3-C_6 , o R^{48} y R^{49} junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos forman un anillo heterocíclico saturado de 4 a 7 miembros;

R^{53} y R^{54} representan cada uno independientemente hidrógeno, alquilo C_1-C_6 o cicloalquilo C_3-C_6 , o R^{53} y R^{54} junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos forman un anillo heterocíclico saturado de 4 a 7 miembros;

R^{55} y R^{56} representan cada uno independientemente hidrógeno, alquilo C_1-C_6 o cicloalquilo C_3-C_6 , o R^{55} y R^{56} junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos forman un anillo heterocíclico saturado de 4 a 7 miembros;

R^{59} y R^{60} representan cada uno independientemente hidrógeno, alquilo C_1-C_6 o cicloalquilo C_3-C_6 , o R^{59} y R^{60} junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos forman un anillo heterocíclico saturado de 4 a 7 miembros;

R^{64} y R^{65} representan cada uno independientemente hidrógeno, alquilo C_1-C_6 o cicloalquilo C_3-C_6 , o R^{64} y R^{65} junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos forman un anillo heterocíclico saturado de 4 a 7 miembros;

Cada grupo R^{6a} , R^{7a} , R^8 , R^{13} , R^{14} , R^{17} , R^{18} , R^{19} , R^{24} , R^{25} , R^{28} , R^{29} , R^{30} , R^{35} , R^{36} , R^{39} , R^{40} , R^{41} , R^{46} , R^{47} , R^{50} , R^{51} , R^{52} , R^{57} , R^{58} , R^{61} , R^{62} y R^{63} representa independientemente un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C_1-C_6 o cicloalquilo C_3-C_6 ; y

R^{66} representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C_1-C_6 ; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

2. A compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde n es 2.

3. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o reivindicación 2, en donde X es metileno.
4. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde R^2 representa un átomo de hidrógeno.
5. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en donde R^3 , R^4 y R^5 representa cada uno un átomo de hidrógeno.
6. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en donde A representa fenilo.
7. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en donde B representa un sistema de anillo aromático de 5 a 10 miembros que comprende opcionalmente uno o dos heteroátomos de anillo seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre, estando el sistema de anillo opcionalmente sustituido por al menos un sustituyente seleccionado de halógeno, carboxilo, hidroxilo, ciano, alcoxi C_1-C_6 , $-NR^{53}R^{54}$, $-C(O)NR^{55}R^{56}$, $NR^{57}C(O)R^{58}$, $SO_2NR^{59}R^{60}$, $S(O)_vR^{63}$, pirrolidinilo, benciloxi, metilpiperazinilo y alquilo C_1-C_6 (a su vez opcionalmente sustituido por hidroxilo, aloxi C_1-C_6 , $NR^{64}R^{65}$, fenilo o morfolinilo).
8. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 7, en donde el sistema de anillo aromático en B se selecciona de fenilo, pirazolilo, piridinilo, indolilo, oxazolilo, quinolinilo, pirimidinilo y tienilo,
9. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en donde X representa un enlace.
10. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, que es:

(S)-N-((S)-2-(3'-clorobifenil-4-il)-1-cianoetil)piperidin-2-carboxamida,
 (S)-N-((S)-1-ciano-2-(3'-(piperidin-1-ilmetil)bifenil-4-il)etil)piperidin-2-carboxamida,
 (S)-N-((S)-2-(bifenil-4-il)-1-cianoetil)pirrolidin-2-carboxamida,
 (S)-N-((S)-2-(4-(1-bencil-1H-pirazol-4-il)fenil)-1-cianoetil)-piperidin-2-carboxamida,
 (S)-N-((S)-2-(4'-(carbamoil)bifenil-4-il)-1-cianoetil)piperidin-2-carboxamida,
 (S)-N-((S)-1-ciano-2-(3'-cianobifenil-4-il)etil)piperidin-2-carboxamida,
 (S)-N-((S)-2-(3'-(aminometil)bifenil-4-il)-1-cianoetil)piperidin-2-carboxamida,
 (S)-N-((S)-2-(3'-acetamidobifenil-4-il)-1-cianoetil)piperidin-2-carboxamida,
 (S)-N-((S)-1-ciano-2-(4'-(morfolinometil)bifenil-4-il)etil)piperidin-2-carboxamida,
 (S)-N-((S)-1-ciano-2-(4-(piridin-3-il)fenil)etil)piperidin-2-carboxamida,
 (S)-N-((S)-1-ciano-2-(4'-hidroxi-2'-metilbifenil-4-il)etil)piperidin-2-carboxamida,
 Ácido 4'-((S)-2-ciano-2-((S)-piperidin-2-carboxamido)etil)bifenil-3-carboxílico,
 (S)-N-((S)-1-ciano-2-(2'-((R)-pirrolidin-3-iloxi)bifenil-4-il)etil)piperidin-2-carboxamida,
 (S)-N-((S)-2-(4-(1H-indol-2-il)fenil)-1-cianoetil)piperidin-2-carboxamida,
 (2S)-N-[(1S)-1-ciano-2-(3'-metoxibifenil-4-il)etil]piperidin-2-carboxamida,
 (2-bifenil-4-il-1-ciano-etil)-amida del ácido piperidin-2-carboxílico,
 (2S,4R)-N-((S)-2-(bifenil-4-il)-1-cianoetil)-4-hidroxipirrolidin-2-carboxamida,
 (R)-N-((S)-2-(bifenil-4-il)-1-cianoetil)tiazolidin-4-carboxamida,
 (S)-N-((S)-1-ciano-2-(3'-cianobifenil-4-il)etil)azetidin-2-carboxamida,
 (2S)-N-[(1S)-1-ciano-2-[4-[4-(dimetilsulfamoil)fenil]fenil]etil]piperidin-2-carboxamida,
 (2S)-N-[(1S)-1-ciano-2-(4-1,2-oxazol-4-il)fenil]etil]piperidin-2-carboxamida,
 (2S)-N-[(1S)-1-ciano-2-[4-(3-metilsulfanil)fenil]fenil]etil]piperidin-2-carboxamida,
 (2S)-N-[(1S)-1-ciano-2-[4-(4-hidroxifenil)fenil]etil]piperidin-2-carboxamida,
 (2S)-N-[(1S)-1-ciano-2-[4-(4-cianofenil)fenil]etil]piperidin-2-carboxamida,
 (2S)-N-[(1S)-1-ciano-2-[4-(4-metoxifenil)fenil]etil]piperidin-2-carboxamida,
 (2S)-N-[(1S)-1-ciano-2-[4-(1-metilpirazol-4-il)fenil]etil]piperidin-2-carboxamida,

(2S)-N-[(1S)-1-ciano-2-[4-[4-(3-idroxiipropil)fenil]fenil]etil]piperidin-2-carboxamida,

(2S)-N-[(1S)-2-(4-benzo[1,3]dioxol-5-ilfenil)-1-ciano-etil]piperidin-2-carboxamida, (2S)-N-[(1S)-1-ciano-2-[4-(3,4-difluorofenil)fenil]etil]piperidin-2-carboxamida,

(2S)-N-[(1S)-1-ciano-2-[4-(4-fluoro-2-fenilmetossi-fenil)fenil]etil]piperidin-2-carboxamida,

(2S)-N-[(1S)-1-ciano-2-[4-(3-fluoro-4-metossi-fenil)fenil]etil]piperidin-2-carboxamida,

(2S)-N-[(1S)-1-ciano-2-[4-(3,4-dimetossifenil)fenil]etil]piperidin-2-carboxamida,

(2S)-N-[(1S)-1-ciano-2-[4-(2,4-dimetossifenil)fenil]etil]piperidin-2-carboxamida,

(2S)-N-[(1S)-2-[4-(3-carbamoilfenil)fenil]-1-ciano-etil]piperidin-2-carboxamida,

(2S)-N-[(1S)-1-ciano-2-[4-(2,5-dioxabicciclo[4.4.0]deca-7,9,11-trien-8-il)fenil]etil]piperidin-2-carboxamida,

(2S)-N-[(1S)-2-[4-[4-(aminometil)fenil]fenil]-1-ciano-etil]piperidin-2-carboxamida,

(2S)-N-[(1S)-1-ciano-2-[4-(2-dimetilaminopirimidin-5-il)fenil]etil]piperidin-2-carboxamida,

(2S)-N-[(1S)-1-ciano-2-[4-(4-metiltiofen-3-il)fenil]etil]piperidin-2-carboxamida,

(2S)-N-[(1S)-1-ciano-2-[4-(3-fluoro-4-propossi-fenil)fenil]etil]piperidin-2-carboxamida,

(2S)-N-[(1S)-1-ciano-2-[4-(2-metossipiridin-3-il)fenil]etil]piperidin-2-carboxamida,

(2S)-N-[(1S)-1-ciano-2-[4-(2-metilpirazol-3-il)fenil]etil]piperidin-2-carboxamida,

(2S)-N-[(1S)-1-ciano-2-[4-[3-(dimetilcarbamoil)fenil]fenil]etil]piperidin-2-carboxamida,

(2S)-N-[(1S)-1-ciano-2-[4-(4-etilsulfonil-2-metil-fenil)fenil]etil]piperidin-2-carboxamida,

(2S)-N-[(1S)-1-ciano-2-[4-(3,5-difluoro-2-metossi-fenil)fenil]etil]piperidin-2-carboxamida,

(2S)-N-[(1S)-1-ciano-2-[4-[3-(idrossimetil)fenil]fenil]etil]piperidin-2-carboxamida,

(2S)-N-[(1S)-1-ciano-2-[4-(2-metoxipirimidin-5-il)fenil]etil]piperidin-2-carboxamida,

(2S)-N-[(1S)-1-ciano-2-[4-[6-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-3-il]fenil]etil]piperidin-2-carboxamida,

(2S)-N-[(1S)-1-ciano-2-[4-(2-idroksifenil)fenil]etil]piperidin-2-carboxamida,

(2S)-N-[(1S)-1-ciano-2-(4-quinolin-8-ilfenil)etil]piperidin-2-carboxamida,

(2S)-N-[(1S)-1-ciano-2-[4-(2-metilfenil)fenil]etil]piperidin-2-carboxamida,

(2S)-N-[(1S)-1-ciano-2-[4-(2-fenilmetoksifenil)fenil]etil]piperidin-2-carboxamida,

(2S)-N-[(1S)-1-ciano-2-[4-(2-metilpiridin-3-il)fenil]etil]piperidin-2-carboxamida,

(S)-N-((S)-1-ciano-2-(4-(6-cianopiridin-3-il)fenil)etil)piperidin-2-carboxamida,

(S)-N-((S)-1-ciano-2-(4-(3-(2-idroksietil)-2-oks-2,3-dihidrobenzo[d]tiazol-5-il)fenil)etil)piperidin-2-carboxamida,

(S)-N-((S)-1-ciano-2-(4-(3-(2-metoksietil)-2-oks-2,3-dihidrobenzo[d]tiazol-5-il)fenil)etil)piperidin-2-carboxamida,

(S)-N-((S)-1-ciano-2-(4'-ciano-3'-fluorobifenil-4-il)etil)piperidin-2-carboxamida,

(S)-N-((S)-1-ciano-2-(4'-ciano-3'-(metiltio)bifenil-4-il)etil)-piperidin-2-carboxamida,

(S)-N-((S)-1-ciano-2-(4'-ciano-3'-(metilsulfonil)bifenil-4-il)etil)piperidin-2-carboxamida,

(S)-N-((S)-1-ciano-2-(4'-ciano-3'-(etilsulfonil)bifenil-4-il)etil)piperidin-2-carboxamida,

(S)-N-((S)-1-ciano-2-(4'-ciano-3'-(propilsulfonil)bifenil-4-il)etil)piperidin-2-carboxamida,

(2S)-N-((1S)-2-(4'-karbamoil-3'-(metilsulfinil)bifenil-4-il)-1-cianoetil)piperidin-2-carboxamida,

(2S)-N-((1S)-1-ciano-2-(4'-ciano-3'-(2-metil-1H-imidazol-1-il)bifenil-4-il)etil)piperidin-2-carboxamida,

(S)-N-((S)-1-ciano-2-(3'-ciano-4'-(metiltio)bifenil-4-il)etil)piperidin-2-carboxamida,

(S)-N-((S)-1-ciano-2-(3'-ciano-4'-(metilsulfonil)bifenil-4-il)etil)piperidin-2-carboxamida,

(S)-*ter*-butil 2-((S)-1-ciano-2-(3'-ciano-4'-(propilsulfonil)bifenil-4-il)etilcarbamoil)piperidin-1-carboxilato,

(S)-N-((S)-1-ciano-2-(4-(3-metil-2-oxo-2,3-dihidrobenzo[d]tiazol-5-il)fenil)etil)piperidin-2-carboxamida,

(2S)-N-((1S)-1-ciano-2-[4-(1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,2-bencisotiazol-5-il)fenil]etil)piperidin-2-carboxamida,

(S)-N-((S)-1-ciano-2-(4-(3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]tiazin-7-il)fenil)etil)piperidin-2-carboxamida,

(2S)-N-((1S)-1-ciano-2-[4-(2-metil-1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,2-benzisotiazol-5-il)fenil]etil)piperidin-2-carboxamida,

Trifluoroacetato de (S)-N-((S)-1-ciano-2-(4'-etilbifenil-4-il)etil)piperidin-2-carboxamida,

Trifluoroacetato de (S)-N-((S)-1-ciano-2-(4'-(N-metilsulfamoil)bifenil-4-il)etil)piperidin-2-carboxamida,

Trifluoroacetato de (S)-N-((S)-2-(4'-(azetidin-1-ilsulfonil)bifenil-4-il)-1-cianoetil)piperidin-2-carboxamida,

(S)-N-((S)-1-ciano-2-(4'-(N-(2-idroxi-etil)sulfamoil)bifenil-4-il)etil)piperidin-2-carboxamida,

Trifluoroacetato de (S)-N-((S)-1-ciano-2-(4'-(metilcarbamoil)bifenil-4-il)etil)piperidin-2-carboxamida,

Trifluoroacetato de (S)-N-((S)-1-ciano-2-(4'-(pirrolidin-1-carbonil)bifenil-4-il)etil)piperidin-2-carboxamida,

Trifluoroacetato de (S)-N-((S)-1-ciano-2-(4'-(4-metilpiperazin-1-carbonil)bifenil-4-il)etil)piperidin-2-carboxamida,

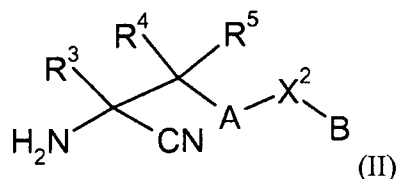
Trifluoroacetato de (S)-N-((S)-1-ciano-2-(6-(4-cianofenil)piridin-3-il)etil)piperidin-2-carboxamida,

Trifluoroacetato de (S)-N-((S)-1-ciano-2-(6-(3-cianofenil)piridin-3-il)etil)piperidin-2-carboxamida,

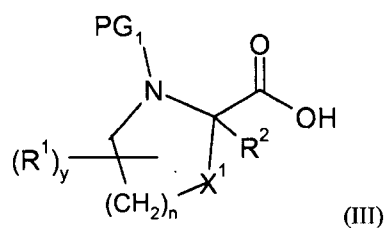
(S)-N-((S)-1-ciano-2-(6-(2-hidroxifenil)piridin-3-il)etil)piperidin-2-carboxamida,
 Trifluoroacetato de (S)-N-((S)-1-ciano-2-(6-(4-(N,N-dimetilsulfamoil)fenil)piridin-3-il)etil)piperidin-2-carboxamida,
 Trifluoroacetato de (S)-N-((S)-2-(6-(3-cloro-5-(dimetilcarbamoil)fenil)piridin-3-il)-1-cianoetil)piperidin-2-carboxamida,
 Trifluoroacetato de (S)-N-((S)-1-ciano-2-(4'-(trifluorometil)bifenil-4-il)etil)piperidin-2-carboxamida,
 Trifluoroacetato de (S)-N-((S)-1-ciano-2-(3'-(piperidin-1-carbonil)bifenil-4-il)etil)piperidin-2-carboxamida,
 Trifluoroacetato de (S)-N-((S)-1-ciano-2-(3'-(tiazol-2-ilcarbamoil)bifenil-4-il)etil)piperidin-2-carboxamida,
 (S)-N-((S)-1-ciano-2-(3'-(2-cianoetilcarbamoil)bifenil-4-il)etil)piperidin-2-carboxamida,
 Trifluoroacetato de (S)-N-((S)-2-(3'-(2-amino-2-oxoetil)bifenil-4-il)-1-cianoetil)piperidin-2-carboxamida,
 Trifluoroacetato de (S)-N-((S)-1-ciano-2-(3'-(N,N-dimetilsulfamoil)bifenil-4-il)etil)piperidin-2-carboxamida,
 Trifluoroacetato de (S)-N-((S)-1-ciano-2-(3'-(pirrolidin-1-ilsulfonil)bifenil-4-il)etil)piperidin-2-carboxamida,
 Trifluoroacetato de (S)-N-((S)-1-ciano-2-(3'-(metilsulfonamidometil)bifenil-4-il)etil)piperidin-2-carboxamida,
 Trifluoroacetato de (S)-N-((S)-2-(3'-(acetamidometil)bifenil-4-il)-1-cianoetil)piperidin-2-carboxamida,
 Trifluoroacetato de (S)-N-((S)-1-ciano-2-(4'-(4-cianopiperidin-1-ilsulfonil)bifenil-4-il)etil)piperidin-2-carboxamida,
 Trifluoroacetato de (S)-N-((S)-1-ciano-2-(4'-(morfolinosulfonil)bifenil-4-il)etil)piperidin-2-carboxamida,
 Trifluoroacetato de (S)-N-((S)-1-ciano-2-(4'-(4-metilpiperazin-1-ilsulfonil)bifenil-4-il)etil)piperidin-2-carboxamida,

(S)-N-((S)-1-ciano-2-(4-(3-metil-2-oxo-2,3-dihidrobenzo[d]oxazol-5-il)fenil)etil)piperidin-2-carboxamida,
 (S)-N-((S)-1-ciano-2-(4-(3-(2-metoxietil)-2-oxo-2,3-dihidrobenzo[d]-oxazol-5-il)fenil)etil)piperidin-2-carboxamida,
 (S)-N-((S)-1-ciano-2-(4-(3-metil-2-oxo-2,3-dihidrobenzo[d]tiazol-6-il)fenil)etil)piperidin-2-carboxamida,
 (S)-N-((S)-1-ciano-2-(4-(3-(2-hidroxietil)-2-oxo-2,3-dihidrobenzo[d]tiazol-6-il)fenil)etil)piperidin-2-carboxamida,
 Trifluoroacetato de (S)-N-((S)-1-ciano-2-(4'-cianobifenil-3-il)etil)piperidin-2-carboxamida,
 Trifluoroacetato de (S)-N-((S)-1-ciano-2-(4'-(cianometil)-3'-(metilsulfonil)bifenil-4-il)etil)-piperidin-2-carboxamida,
 (S)-N-((S)-1-ciano-2-(4-(fenilsulfonil)fenil)etil)piperidin-2-carboxamida,
 Trifluoroacetato de (S)-N-((1*R*,2*R*)-1-ciano-2-(4'-cianobifenil-4-il)ciclopropil)piperidin-2-carboxamida,
 Trifluoroacetato de (S)-N-((1*R*,2*R*)-2-(4'-(azetidin-1-ilsulfonil)bifenil-4-il)-1-cianociclopropil)piperidin-2-carboxamida,
 (S)-N-((S)-1-ciano-2-(4'-(trifluorometoxi)bifenil-4-il)etil)piperidin-2-carboxamida,
 (S)-N-((S)-1-ciano-2-(4'-(metilsulfonil)bifenil-4-il)etil)piperidin-2-carboxamida,
 Ditrifluoroacetato de ((2*S*)-N-(1-ciano-2-(4'-(4-etilpiperazin-1-ilsulfonil)bifenil-4-il)etil)piperidin-2-carboxamida,
 Ditrifluoroacetato de (2*S*)-N-(1-ciano-2-(4'-(4-metil-1,4-diazepan-1-ilsulfonil)bifenil-4-il)etil)piperidin-2-carboxamida,
 Ditrifluoroacetato de (S)-N-((S)-1-ciano-2-(3'-(morfolinometil)bifenil-4-il)etil)piperidin-2-carboxamida, o
 Ditrifluoroacetato de (S)-N-((S)-1-ciano-2-(4-(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il)fenil)etil)piperidin-2-carboxamida
 y una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

11. Un proceso para la preparación de un compuesto de formula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo definido en la reivindicación 1, que comprende la reacción de un compuesto de formula (II)



en donde R^3 , R^4 , R^5 , A, X^2 y B son como se definieron en la formula (I), con un compuesto de formula (III)



en donde PG_1 representa un grupo protector y n, X^1 , y, R^1 y R^2 son como se definieron en la formula (I), y posteriormente, de manera opcional, realizar uno o más de los siguientes procedimientos:

- convertir un compuesto de formula (I) en otro compuesto de formula (I)
- remover cualquier grupo protector
- formar una sal farmacéuticamente aceptable.

12. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de formula (I) reivindicado en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en asociación con un adyuvante, diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable.

13. Un compuesto de formula (I) reivindicado en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,

para uso en el tratamiento del asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, o rinitis alérgica.

14. Uso de un compuesto de fórmula (I) reivindicado en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la fabricación de un medicamento para uso en el tratamiento del asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica o rinitis alérgica.

15. Un método para el tratamiento de una enfermedad obstructiva de las vías aéreas en un paciente que sufre, o está en riesgo de dicha enfermedad, que comprende administrar al paciente una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de fórmula (I) reivindicado en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

16. Una combinación de un compuesto de fórmula (I) reivindicado en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y uno o más agentes seleccionados independientemente de:

- un agonista del receptor glucocorticoide no esteroide;
- un agonista adrenoreceptor β_2 selectivo;
- un inhibidor de fosfodiesterasa;
- un inhibidor de proteasa;
- un glucocorticoide;
- un agente anticolinérgico;
- un modulador de la función del receptor de quimioquina; y,
- un inhibidor de la función de quinasa

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 10-063301 - 000000-0000

Fecha: 2010-05-26 16:29:10 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 207



LISTA DE CHEQUEO
ADMISIÓN A TRÁMITE - NUEVAS CREACIONES

PATENTE DE INVENCION ☐

MODELO DE UTILIDAD ☐

Art 33 Decisión 486/00

☐
☐
☐
☐
☐

Indicación que se solicita una patente.

Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud

Descripción de la invención

Dibujos de ser estos pertinentes

Comprobante de pago de las tasas establecidas (De ser el caso formato de descuento)

Completa ☐

Incompleta ☐

PATENTE DE INVENCION PCT ☒

MODELO DE UTILIDAD PCT ☐

Art.33 Decisión 486/00, Circular Única

☒

Indicación que se solicita una PCT (1)

☒

Copia de la solicitud en español, tal como fue presentada inicialmente (capítulo descriptivo, reivindicatorio, resumen) (20)

☐

Dibujos de ser estos pertinentes

☒

Comprobante de pago de las tasas establecidas (de ser el caso formato de descuento) (2)

Completa ☒

Incompleta ☐

DISEÑO INDUSTRIAL ☐

(Art. 119 Decisión 486/00)

☐

Indicación que se solicita Diseño Industrial

☐

Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud

☐

Representación gráfica y fotográfica del Diseño Industrial o muestra del material que incorpora el diseño

☐

Comprobante de pago de las tasas establecidas

Completa ☐

Incompleta ☐

ESQUEMA DE TRAZADO ☐

(Art. 82 Decisión 486/00)

☐

Indicación que se solicita un esquema de trazado

☐

Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud

☐

Representación gráfica de un esquema de trazado

☐

Comprobante de pago de las tasas establecidas

Completa ☐

Incompleta ☐



Bogotá D.C.,
2020

Doctor(a)
LLOREDA RICAURTE ALICIA
Apoderado(a) y/o Representante de
ASTRAZENECA AB

REFERENCIA	Radicación No.	10 063301
	Solicitud internacional	PCT/GB2008/051173
	Fecha inicio fase nacional	12/07/2010
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	430
	Oficio No.	09389

Como resultado del examen de forma, realizado con fundamento en el artículo 38 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, artículo 27 del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), regla 51 bis del Reglamento y Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se le comunica que:

1. La solicitud no contiene la copia del documento en que consta la cesión del derecho a la patente del inventor al solicitante o a su causante, conforme a lo establecido por el artículo 26 literal k) de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina. Cuando se trate de documentos otorgados en el extranjero, estos deberán legalizarse de conformidad con lo dispuesto por los artículos 259 y 260 del Código de Procedimiento Civil. Cuando se trate de las declaraciones a que hace referencia la Regla 4.17 ii) del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes PCT., el alcance de las tales declaraciones se determinará según indiquen claramente una cesión de derechos del inventor al solicitante o su causante, de conformidad con lo dispuesto en el numeral 5.2.15 del Capítulo Quinto, Título X de la Circular Única de Superintendencia de Industria y Comercio.

En cumplimiento de lo dispuesto por el artículo 39 de la Decisión 486, se le requiere para que dentro del término de dos meses siguientes a la fecha de notificación del presente oficio, complete los requisitos anteriormente enunciados. En caso de no dar cumplimiento al presente requerimiento, la solicitud se considerará abandonada y perderá su prelación.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Única No. 10 de 2001.

ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL
Directora de Nuevas Creaciones (c)

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha
adpa11

30 JUL 2010



Bogotá D.C.,
2020

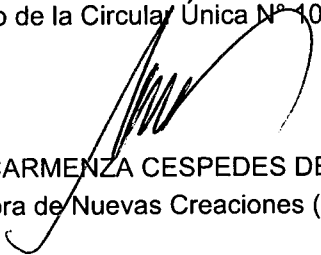
Doctor(a)
LLOREDA RICAURTE ALICIA
Apoderado(a) y/o Representante de
ASTRAZENECA AB

REFERENCIA	Radicación No.	10 063301
	Solicitud internacional	PCT/GB2008/051173
	Fecha inicio fase nacional	12/07/2010
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	430
	Oficio No.	09390

Teniendo en cuenta que el capítulo reivindicatorio presentado excede de diez reivindicaciones, es necesario que cancele la tasa establecida por cada reivindicación adicional presentada, de conformidad con lo dispuesto en la resolución de tasas vigente para la fecha de presentación de la solicitud, so pena de que no sean tenidas en cuenta dentro del presente trámite administrativo.

En consecuencia, con fundamento en lo previsto por el artículo 12 del Código Contencioso Administrativo, se le requiere para que dentro del término de dos (2) meses siguientes a la fecha de notificación del presente oficio atienda el requerimiento aquí señalado. Lo anterior, con el alcance que para tal efecto establece el artículo 13 de la misma codificación, respecto de las reivindicaciones adicionales.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Única N° 10 de 2001.


ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL
Directora de Nuevas Creaciones (c)

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha 30 JUL. 2010
adpa11