

COMPUESTOS DE PIPERIDINA UREA 4-METILSULFONIL-
SUSTITUIDOS PARA EL TRATAMIENTO DE MIOCARDIOPATÍA
DILATADA (MCD)

5

REFERENCIAS CRUZADAS A SOLICITUDES RELACIONADAS

[0001] La presente solicitud reivindica el beneficio de prioridad del documento de Solicitud Provisional de Estados Unidos con n.º de Serie 62/106.571, presentado el 22 de enero de 2015, el contenido completo del cual se incorpora en la presente memoria por referencia.

10

**DECLARACIÓN REFERENTE A LOS DERECHOS DE INVENCIONES
REALIZADAS BAJO INVESTIGACIÓN Y DESARROLLO PATROCINADOS
FEDERALMENTE**

15

[0002] NO APLICABLE

ANTECEDENTES	DE	LA	INVENCIÓN
--------------	----	----	-----------

[0003] La miocardiopatía dilatada (MCD) comprende un grupo de trastornos del miocardio que conducen a dilatación ventricular izquierda y disfunción sistólica (anomalía de la contracción). La MCD se puede subdividir en isquémica (atribuida debido a enfermedad arterial coronaria) o no isquémica (enfermedades primarias del miocardio). En lo sucesivo en el presente documento, MCD se refiere a enfermedades primarias no isquémicas del miocardio. MCD se puede asignar a un diagnóstico clínico de MCD "idiopática" si no se puede descubrir ninguna causa identificable (excepto genética). La MCD idiopática se puede subcategorizar además basándose en si se puede identificar una causa genética. Las mutaciones en más de 30 genes, incluyendo genes de sarcómero, perturban un conjunto diverso de proteínas del miocardio para causar un fenotipo de MCD. Los datos epidemiológicos indican que aproximadamente 1 de cada 2500 individuos en la población general tienen MCD idiopática.

20

25

30

[0004] Las mutaciones en los genes de sarcómero que causan MCD son altamente penetrantes, pero existe una amplia variabilidad en la gravedad clínica y el curso clínico. Algunos genotipos están asociados a un curso más maligno, pero existe una considerable variabilidad entre e incluso dentro de las familias que portan la misma mutación. Aunque

5 numerosos pacientes con MCD informan síntomas mínimos o ningún síntoma durante períodos de tiempo prolongados, MCD es una enfermedad progresiva con una carga de morbilidad y mortalidad acumulada significativa. El distintivo de la MCD es un ventrículo izquierdo dilatado, de forma más esférica que lo habitual, y con función sistólica disminuida. Los pacientes presentan habitualmente síntomas de insuficiencia cardíaca: disnea, ortopnea,

10 intolerancia al ejercicio, fatiga, incomodidad abdominal y poco apetito. Se pueden encontrar signos que incluyen taquicardia sinusal, ritmo de galope, soplo de regurgitación mitral, crepitaciones pulmonares, distensión venosa yugular, hepatomegalia, edema periférico y extremidades frías. Al igual que con muchos otros trastornos, los síntomas tienden a empeorar con la edad. La etapa como paciente se ve interrumpida con hospitalizaciones por

15 insuficiencia cardíaca descompensada y un aumento de riesgo de muerte arrítmica súbita y muerte por fallo de bombeo.

[0005] El diagnóstico depende de la historia del paciente y del examen físico. Los biomarcadores plasmáticos tales como péptido natriurético de tipo B (BNP) o su pro-proteína N-terminal (NT-proBNP) pueden ayudar en el diagnóstico y el control de MCD,

20 especialmente para distinguir insuficiencia cardíaca de enfermedad pulmonar comórbida. La angiopatía coronaria puede identificar si la insuficiencia cardíaca se debe a etiología isquémica. La biopsia endomiocárdica puede distinguir MCD de patologías que podrían requerir una estrategia de control alternativa, tal como miocarditis, enfermedad de almacenamiento, sarcoidosis o hemocromatosis.

[0006] La terapia médica sigue siendo la base en pacientes con MCD e insuficiencia cardíaca. Beta-bloqueantes, inhibidores de ACE o ARB, bloqueantes de receptores mineralocorticoides, y diuréticos de bucle continúan siendo las opciones de tratamiento convencionales para el tratamiento de síntomas de insuficiencia cardíaca y reducción de riesgo de muerte cardiovascular y hospitalización por insuficiencia cardíaca. Los

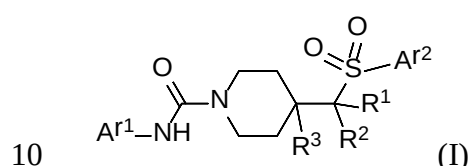
25 desfibriladores cardioversores implantables (ICD) para pacientes con una fracción de eyección ventricular izquierda de menos de un 30 % pueden reducir la muerte arrítmica súbita. Además, se ha mostrado que la terapia de resincronización cardíaca (CRT) mejora la supervivencia sin insuficiencia cardíaca en pacientes seleccionados. A pesar de estas

30

intervenciones, la morbilidad y la mortalidad por insuficiencia cardíaca sigue siendo elevada, y la hospitalización por insuficiencia cardíaca sigue siendo la razón más común de hospitalización en la vejez. La presente invención proporciona nuevos agentes terapéuticos y métodos que remedian la necesidad no satisfecha de tratamiento mejorado de MCD y trastornos cardíacos relacionados.

BREVE COMPENDIO DE LA INVENCIÓN

[0007] En un aspecto, se proporciona un compuesto que tiene la fórmula (I):



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

[0008] En la fórmula (I), Ar¹ es un heteroarilo de 5 a 6 miembros que tiene al menos un átomo de nitrógeno miembro del anillo; y está opcionalmente sustituido con 1-3 R^a. Ar² es un arilo o heteroarilo de 5 a 10 miembros que está opcionalmente sustituido con 1-5 R^b. Los símbolos R¹ y R² son cada uno independientemente un miembro seleccionado entre H, F, alquilo C₁-C₄, deuterioalquilo C₁-C₄, y haloalquilo C₁-C₄; u opcionalmente R¹ y R² se pueden combinar para formar un anillo carbocíclico C₃ a C₅ que está opcionalmente sustituido con uno o dos F. El símbolo R³ representa un miembro seleccionado entre H, F, OH y alquilo C₁-C₄.

[0009] Los sustituyentes para cada uno de Ar¹ y Ar² son los que siguen a continuación: cada R^a se selecciona independientemente del grupo que consiste en halo, CN, hidroxilo, alquilo C₁-C₄, haloalquilo C₁-C₄, hidroxialquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, haloalcoxi C₁-C₄, -COR^{a1}, -CO₂R^{a1}, -SO₂R^{a1}, -SO₂NR^{a1}R^{a2}, y -CONR^{a1}R^{a2}, en donde cada R^{a1} y R^{a2} se selecciona independientemente del grupo que consiste en H y alquilo C₁-C₄ u opcionalmente R^{a1} y R^{a2} cuando están unidos a un átomo de nitrógeno se combinan para formar un anillo de 4 a 6 miembros; u opcionalmente, dos sustituyentes R^a en miembros de anillo adyacentes se combinan para formar un anillo de 5 o 6 miembros que tiene 0, 1 o 2 miembros de anillo seleccionados entre O, N y S; y cada R^b se selecciona independientemente del grupo que consiste en halo, CN, hidroxilo, alquilo C₁-C₄, deuterioalquilo C₁-C₄, haloalquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, haloalcoxi C₁-C₄, cicloalquilo C₃-C₆, -NR^{b1}R^{b2}, -COR^{b1}, -CO₂R^{b1}, -SO₂R^{b1}, -

SO₂NR^{b1}R^{b2}, -CONR^{b1}R^{b2}, y un heteroarilo de 5 o 6 miembros que está opcionalmente sustituido con alquilo C₁-C₄, y en donde cada R^{b1} y R^{b2} se selecciona independientemente del grupo que consiste en H y alquilo C₁-C₄ u opcionalmente R^{b1} y R^{b2} cuando están unidos a un átomo de nitrógeno se combinan para formar un anillo de 4 a 6 miembros; u opcionalmente,
5 dos sustituyentes R^b en miembros de anillo adyacentes se combinan para formar un anillo de 5 o 6 miembros que tiene 0, 1 o 2 miembros de anillo seleccionados entre O, N y S.

[0010] En otro aspecto, la invención proporciona una composición farmacéutica que contiene un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo como se describe en la presente memoria y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

10 **[0011]** En otro aspecto, la invención proporciona un método para tratar miocardiopatía dilatada. El método incluye administrar a un sujeto con necesidad del mismo una cantidad eficaz de un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo como se describe en la presente memoria.

15 **BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS**

[0012] Las Figuras 1A, 1B, 1C, 1D y 1E muestran rutas esquemáticas para la síntesis de los compuestos o las sales farmacéuticamente aceptables que se describen en la presente memoria.

20 **DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION**

I. General

[0013] Se ha descubierto que una serie de piperidina ureas 4-metilsulfonil-sustituidas y sales farmacéuticamente aceptables de las mismas aumenta la contractilidad mediante el aumento de la liberación de fosfato de la miosina sin prolongar la sístole o acortar la diástole.

25 Como tales, los compuestos pueden mejorar la función sistólica de pacientes con MCD, ayudándoles a superar la disnea y fatiga debilitantes del esfuerzo que a menudo acompaña a la enfermedad. Los compuestos también se pueden usar para tratar otros trastornos cardíacos caracterizados por la disminución del gasto cardíaco

II. Definiciones

[0014] Como se usa en la presente memoria, el término “alquilo” se refiere a un radical alifático, saturado, lineal o ramificado, que tiene el número de átomos de carbono indicado. Alquilo puede incluir cualquier número de carbonos, tal como C₁₋₂, C₁₋₃, C₁₋₄, C₁₋₅, C₁₋₆, C₁₋₇, C₁₋₈, C₂₋₃, C₂₋₄, C₂₋₅, C₂₋₆, C₃₋₄, C₃₋₅, C₃₋₆, C₄₋₅, C₄₋₆ y C₅₋₆. Por ejemplo, alquilo C₁₋₆ incluye, pero no se limita a, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, pentilo, isopentilo, hexilo, etc. Alquilo se puede referir a grupos alquilo que tienen hasta 20 átomos de carbono, tales como, pero no limitados a heptilo, octilo, nonilo, decilo, etc. A menos que se indique otra cosa, los grupos alquilo están sin sustituir. Un grupo "alquilo sustituido" puede estar sustituido con uno o más restos seleccionados entre halo, hidroxilo, amino, alquilamino, nitro, ciano, y alcoxi.

[0015] Como se usa en la presente memoria, el término “cicloalquilo” se refiere a un conjunto de anillos monocíclico, bicíclico condensado o policíclico como puente, saturado o parcialmente insaturado, que contiene de 3 a 12 átomos de anillo, o el número de átomos indicado. Cicloalquilo puede incluir cualquier número de carbonos, tal como C₃₋₆, C₄₋₆, C₅₋₆, C₃₋₈, C₄₋₈, C₅₋₈, y C₆₋₈. Algunos anillos de cicloalquilo monocíclico saturado incluyen, por ejemplo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, y ciclooctilo. Algunos anillos de cicloalquilo bicíclico y policíclico saturado incluyen, por ejemplo, norbornano, [2.2.2] biciclooctano, decahidronaftaleno y adamantano. Los grupos cicloalquilo también pueden estar parcialmente insaturados, teniendo uno o más dobles enlaces en el anillo. Los grupos cicloalquilo representativos que están parcialmente insaturados incluyen, pero no se limitan a, ciclobuteno, ciclopenteno, ciclohexeno, ciclohexadieno (isómeros 1,3 y 1,4), ciclohepteno, cicloheptadieno, cicloocteno, ciclooctadieno (isómeros 1,3, 1,4 y 1,5), norborneno, y norbornadieno. A menos que se indique otra cosa, los grupos cicloalquilo están sin sustituir. Un grupo "cicloalquilo sustituido" puede estar sustituido con uno o más restos seleccionados entre halo, hidroxilo, amino, alquilamino, nitro, ciano, y alcoxi.

[0016] Como se usa en la presente memoria, el término “heterocicloalquilo” se refiere a un sistema de anillos saturado que tiene de 3 a 12 miembros de anillo y de 1 a 4 heteroátomos seleccionados entre N, O y S. También pueden estar presentes en un grupo heterocicloalquilo heteroátomos adicionales que incluyen, pero no se limitan a, B, Al, Si y P. Los heteroátomos pueden estar oxidados para formar restos tales como, pero no limitados a, -S(O)- y -S(O)₂-. Los grupos heterocicloalquilo pueden incluir cualquier número de átomos de anillo, tal como,

3 a 6, 4 a 6, 5 a 6, o 4 a 7 miembros de anillo. Se puede incluir cualquier número adecuado de heteroátomos en los grupos heterocicloalquilo, tal como 1, 2, 3 o 4, o 1 a 2, 1 a 3, 1 a 4, 2 a 3, 2 a 4, o 3 a 4. Algunos ejemplos de grupos heterocicloalquilo incluyen, pero no se limitan a, aziridina, azetidina, pirrolidina, piperidina, azepano, azocano, quinuclidina, pirazolidina, imidazolidina, piperazina (isómeros 1,2, 1,3 y 1,4), oxirano, oxetano, tetrahidrofurano, oxano (tetrahidropirano), oxepano, tiirano, tietano, tiolano (tetrahidrotiofeno), tiano (tetrahidrotiopirano), oxazolidina, isoxazolidina, tiazolidina, isotiazolidina, dioxolano, ditiolano, morfolina, tiomorfolina, dioxano, o ditiano. Los grupos heterocicloalquilo están sin sustituir, pero se pueden describir, en algunas realizaciones, como sustituidos. Los grupos "heterocicloalquilo sustituido" pueden estar sustituidos con uno o más restos seleccionados entre halo, hidroxilo, amino, alquilamino, nitro, ciano, y alcoxi.

[0017] El término "arilo" o la expresión "anillo aromático" significa, a menos que se indique otra cosa, un grupo hidrocarburo poliinsaturado, por lo general aromático, que puede tener un anillo individual o múltiples anillos (hasta tres anillos) que están condensados conjuntamente o unidos covalentemente. Algunos ejemplos no limitantes de grupos arilo incluyen fenilo, naftilo y bifenilo.

[0018] Como se usa en la presente memoria, el término "heteroarilo" se refiere a un conjunto de anillos aromático monocíclico, o bicíclico o tricíclico condensado que contiene de 5 a 16 átomos de anillo, donde de 1 a 5 de los átomos de anillo son un heteroátomo tal como N, O o S. También pueden estar presentes en un grupo heteroarilo heteroátomos adicionales que incluyen, pero no se limitan a, B, Al, Si y P. Los heteroátomos pueden estar oxidados para formar restos tales como, pero no limitados a, $-S(O)-$ y $-S(O)_2-$. Los grupos heteroarilo pueden incluir cualquier número de átomos de anillo, tal como, 5 a 6, 5 a 8, 6 a 8, 5 a 9, 5 a 10, 5 a 11, o 5 a 12 miembros de anillo. Se puede incluir cualquier número adecuado de heteroátomos en los grupos heteroarilo, tal como 1, 2, 3, 4 o 5, o 1 a 2, 1 a 3, 1 a 4, 1 a 5, 2 a 3, 2 a 4, 2 a 5, 3 a 4, o 3 a 5. Los grupos heteroarilo pueden tener de 5 a 8 miembros de anillo y de 1 a 4 heteroátomos, o de 5 a 8 miembros de anillo y de 1 a 3 heteroátomos, o de 5 a 6 miembros de anillo y de 1 a 4 heteroátomos, o de 5 a 6 miembros de anillo y de 1 a 3 heteroátomos. Algunos ejemplos de grupos heteroarilo incluyen, pero no se limitan a, pirrol, piridina, imidazol, pirazol, triazol, tetrazol, pirazina, pirimidina, piridazina, triazina (isómeros 1,2,3, 1,2,4 y 1,3,5), tiofeno, furano, tiazol, isotiazol, oxazol, e isoxazol. Los grupos heteroarilo están sin sustituir, pero se pueden describir, en algunas realizaciones,

como sustituidos. Los grupos "heteroarilo sustituido" pueden estar sustituidos con uno o más restos seleccionados entre halo, hidroxí, amino, alquilamino, nitro, ciano, y alcoxi.

5 [0019] Como se usa en la presente memoria, el término "alcoxi" se refiere a un grupo alquilo que tiene un átomo de oxígeno que conecta el grupo alquilo al punto de unión: es decir, alquil-O-. Al igual que para las partes de alquilo, los grupos alcoxi pueden tener cualquier número adecuado de átomos de carbono, tal como C₁₋₆ o C₁₋₄. Algunos grupos alcoxi incluyen, por ejemplo, metoxi, etoxi, propoxi, iso-propoxi, butoxi, 2-butoxi, iso-butoxi, sec-butoxi, terc-butoxi, pentoxi, hexoxi, etc. Los grupos alcoxi están sin sustituir, pero se pueden describir, en algunas realizaciones, como sustituidos. Los grupos "alcoxi
10 sustituido" pueden estar sustituidos con uno o más restos seleccionados entre halo, hidroxí, amino, alquilamino, nitro, ciano, y alcoxi.

[0020] Como se usa en la presente memoria, los términos "halo" y "halógeno" se refieren a flúor, cloro, bromo y yodo.

15 [0021] Como se usa en la presente memoria, la expresión "farmacéuticamente aceptable" se refiere a una sustancia que es compatible con un compuesto de la invención, así como con cualquier otro ingrediente con el que se formule el compuesto. Además, una sustancia farmacéuticamente aceptable no es perjudicial para el receptor de la sustancia.

20 [0022] Como se usa en la presente memoria, el término "sal" se refiere a una sal de ácido o base de un compuesto de la invención. Las sales farmacéuticamente aceptables se pueden obtener, por ejemplo, a partir de ácidos minerales (ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido fosfórico, y similares), ácidos orgánicos (ácido acético, ácido propiónico, ácido glutámico, ácido cítrico y similares), e iones de amonio cuaternario. Se entiende que las sales farmacéuticamente aceptables no son tóxicas. Se puede encontrar información adicional de sales farmacéuticamente aceptables adecuadas en Remington's Pharmaceutical Sciences, 17^a
25 ed., Mack Publishing Company, Easton, Pa., 1985, que se incorpora en la presente memoria por referencia.

[0023] La forma neutra de un compuesto se puede regenerar poniendo en contacto la sal con una base o un ácido y aislando el compuesto precursor de forma convencional. La forma precursora del compuesto difiere de las diversas formas de sal en ciertas propiedades físicas, tales como solubilidad en disolventes polares, pero de otro modo las sales son equivalentes a
30 la forma precursora del compuesto para los fines de la invención.

[0024] Ciertos compuestos de la presente invención poseen átomos de carbono asimétricos (centros ópticos) o dobles enlaces; se pretende que todos los racematos, diastereómeros, isómeros geométricos, regioisómeros e isómeros individuales (por ejemplo, enantiómeros separados) estén incluidos dentro del alcance de la presente invención. Cuando se muestra una representación estereoquímica, se pretende referir al compuesto en el que uno de los isómeros está presente y está básicamente exento del otro isómero. "Básicamente exento de" otro isómero indica al menos una proporción 70/30 de los dos isómeros en el centro estereoquímico mostrado, más preferiblemente o 80/20, 90/10, o 95/5 o más. En algunas realizaciones, uno de los isómeros estará presente en una cantidad de al menos un 99 %.

[0025] Los compuestos de la presente invención también pueden contener proporciones no naturales de isótopos atómicos en uno o más de los átomos que constituyen tales compuestos. Proporciones no naturales de un isótopo se puede definir como una variación de la cantidad encontrada en la naturaleza hasta una cantidad que consiste en un 100 % del átomo en cuestión. Por ejemplo, los compuestos pueden incorporar isótopos radioactivos, tales como tritio (^3H), yodo-125 (^{125}I) o carbono-14 (^{14}C), e isótopos no radioactivos, tales como deuterio (^2H) o carbono-13 (^{13}C). Tales variaciones isotópicas pueden proporcionar utilidades adicionales a las que se describen en otra parte en la presente solicitud. Por ejemplo, las variantes isotópicas de los compuestos de la invención pueden encontrar una utilidad adicional, que incluye, pero no se limita a, como reactivos de diagnóstico y/o formación de imágenes, o como agentes terapéuticos citotóxicos/radiotóxicos. Además, las variantes isotópicas de los compuestos de la invención pueden tener características farmacocinéticas y farmacodinámicas alteradas, que pueden contribuir a una mejora de la seguridad, tolerabilidad o eficacia durante el tratamiento. Se pretende que todas las variaciones isotópicas de los compuestos de la presente invención, ya sean radioactivas o no, estén incluidas dentro del alcance de la presente invención. Cuando se hace referencia específica a, tal como, deuteroalquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$ - el término se refiere a un grupo alquilo con el número indicado de átomos de carbono y que tiene átomos de hidrógeno reemplazados por deuterio en un número de uno a una forma perdeuterada, en donde el reemplazo con deuterio es mayor que la abundancia natural del deuterio - por lo general un 50 %, 60 %, 70 %, 80 %, 90 %, 95 % o más reemplazo con deuterio. Algunos ejemplos de deuteroalquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$ son $-\text{CD}_3$, $-\text{CH}_2\text{CD}_3$, $-\text{CD}_2\text{CD}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{D}$, y similares.

[0026] Como se usa en la presente memoria, la expresión "composición farmacéutica" se refiere a un producto que comprende un compuesto de la invención, un excipiente como se

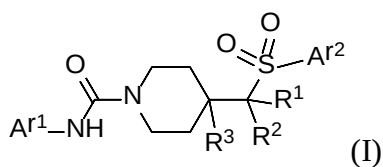
define en la presente memoria, y otros ingredientes opcionales en las cantidades especificadas, así como a cualquier producto que resulte directa o indirectamente de la composición de los ingredientes especificados en las cantidades especificadas.

[0027] Como se usa en la presente memoria, el término "excipiente" se refiere a una sustancia que ayuda a la administración de un agente activo a un sujeto. Algunos excipientes farmacéuticos útiles en la presente invención incluyen, pero no se limitan a, aglutinantes, cargas, disgregantes, lubricantes, revestimientos, edulcorantes, aromas y colorantes. El experto en la materia reconocerá que pueden ser útiles otros excipientes en la presente invención.

[0028] Como se usa en la presente memoria, los términos "tratar", "tratando" y "tratamiento" se refieren a cualquier indicio de éxito en el tratamiento o la mejora de una patología, lesión, afección, o síntoma relacionado con miocardiopatía dilatada, incluyendo cualquier parámetro objetivo o subjetivo tal como reducción; remisión; disminución de síntomas; hacer la patología, lesión, afección, o síntoma más tolerable al paciente; disminución de la frecuencia o duración de la patología, lesión, afección, o síntoma; o, en algunas situaciones, evitar el inicio de la patología, lesión, afección, o síntoma. El tratamiento o la mejora se puede basar en cualquier parámetro objetivo o subjetivo; incluyendo, por ejemplo, el resultado de un examen físico.

III. Compuestos

[0029] En un aspecto, en la presente memoria se proporcionan compuestos que tienen la fórmula:



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde

Ar^1 es un heteroarilo de 5 a 6 miembros que tiene al menos un átomo de nitrógeno miembro del anillo; y que está opcionalmente sustituido con 1-3 R^a ;

Ar^2 es un arilo o heteroarilo de 5 a 10 miembros que está opcionalmente sustituido con 1-5 R^b ;

R^1 y R^2 son cada uno independientemente un miembro seleccionado del grupo que consiste en H, F, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$, deuterioalquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$, y haloalquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$; u opcionalmente R^1

y R^2 se pueden combinar para formar un anillo carbocíclico C_3 a C_5 que está opcionalmente sustituido con uno o dos F;

R^3 es un miembro seleccionado del grupo que consiste en H, F, OH y alquilo C_1-C_4 ;

cada R^a se selecciona independientemente del grupo que consiste en halo, CN, hidroxilo, alquilo C_1-C_4 , haloalquilo C_1-C_4 , hidroxialquilo C_1-C_4 , alcoxi C_1-C_4 , haloalcoxi C_1-C_4 , $-\text{COR}^{a1}$, $-\text{CO}_2\text{R}^{a1}$, $-\text{SO}_2\text{R}^{a1}$, $-\text{SO}_2\text{NR}^{a1}\text{R}^{a2}$, y $-\text{CONR}^{a1}\text{R}^{a2}$, en donde cada R^{a1} y R^{a2} se selecciona independientemente del grupo que consiste en H y alquilo C_1-C_4 u opcionalmente R^{a1} y R^{a2} cuando están unidos a un átomo de nitrógeno se combinan para formar un anillo de 4 a 6 miembros; u opcionalmente, dos sustituyentes R^b en miembros de anillo adyacentes se combinan para formar un anillo de 5 o 6 miembros que tiene 0, 1 o 2 miembros de anillo seleccionados entre O, N y S; y

cada R^b se selecciona independientemente del grupo que consiste en halo, CN, hidroxilo, alquilo C_1-C_4 , deuteroalquilo C_1-C_4 , haloalquilo C_1-C_4 , alcoxi C_1-C_4 , haloalcoxi C_1-C_4 , cicloalquilo C_3-C_6 , $-\text{NR}^{b1}\text{R}^{b2}$, $-\text{COR}^{b1}$, $-\text{CO}_2\text{R}^{b1}$, $-\text{SO}_2\text{R}^{b1}$, $-\text{SO}_2\text{NR}^{b1}\text{R}^{b2}$, $-\text{CONR}^{b1}\text{R}^{b2}$, y un heteroarilo de 5 o 6 miembros que está opcionalmente sustituido con alquilo C_1-C_4 , y en donde cada R^{b1} y R^{b2} se selecciona independientemente del grupo que consiste en H y alquilo C_1-C_4 u opcionalmente R^{b1} y R^{b2} cuando están unidos a un átomo de nitrógeno se combinan para formar un anillo de 4 a 6 miembros; u opcionalmente, dos sustituyentes R^b en miembros de anillo adyacentes se combinan para formar un anillo de 5 o 6 miembros que tiene 0, 1 o 2 miembros de anillo seleccionados entre O, N y S.

[0030] En algunas realizaciones, se proporcionan compuestos de Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, en donde Ar^1 se selecciona del grupo que consiste en piridilo, piridazinilo, oxazolilo, isoxazolilo, pirazolilo, 1,2,3-tiadiazolilo, isotiazolilo, y tiazolilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1 o 2 R^a .

[0031] En otras realizaciones, se proporcionan compuestos de Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, en donde Ar^2 se selecciona del grupo que consiste en fenilo, piridilo y pirazolilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1 a 3 R^b . En algunas de estas realizaciones, R^b se selecciona del grupo que consiste en halo, CN, alquilo C_1-C_4 , haloalquilo C_1-C_4 , alcoxi C_1-C_4 y haloalcoxi C_1-C_4 .

[0032] En otras realizaciones más, se proporcionan compuestos de Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, en donde R^1 se selecciona del grupo que consiste en H, F y CH_3 .

[0033] En otras realizaciones más, se proporcionan compuestos de Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, en donde R^2 se selecciona del grupo que
5 consiste en H, F y CH_3 .

[0034] En algunas realizaciones, se proporcionan compuestos de Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, R^1 y R^2 se toman junto con el átomo de carbono al que está unido cada uno para formar un anillo de ciclopropano o ciclobutano.

10 **[0035]** En otras realizaciones, se proporcionan compuestos de Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, en donde R^1 y R^2 son cada uno F.

[0036] En otras realizaciones, se proporcionan compuestos de Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, en donde $R^1 \neq R^2$, y uno de R^1 o R^2 se selecciona entre F y CH_3 para formar un centro quiral cuaternario.

15 **[0037]** En otras realizaciones, se proporcionan compuestos de Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, en donde $R^1 \neq R^2$, y uno de R^1 o R^2 se selecciona entre F y CH_3 para formar un centro quiral cuaternario que tiene una configuración R.

[0038] En otras realizaciones más, se proporcionan compuestos de Fórmula I, o una sal
20 farmacéuticamente aceptable de los mismos, en donde R^3 es H o F.

[0039] En algunas realizaciones particulares, se proporcionan compuestos de Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, en donde Ar^1 es 4-piridinilo y Ar^2 es fenilo, opcionalmente sustituido con 1 a 3 R^b . En otras realizaciones más, R^3 es H, y cada uno de R^1 y R^2 es F. En otras realizaciones más, R^3 es H, y cada uno de R^1 y R^2 es CH_3 . En otras
25 realizaciones, R^3 es H, R^1 es CH_3 , y R^2 es F.

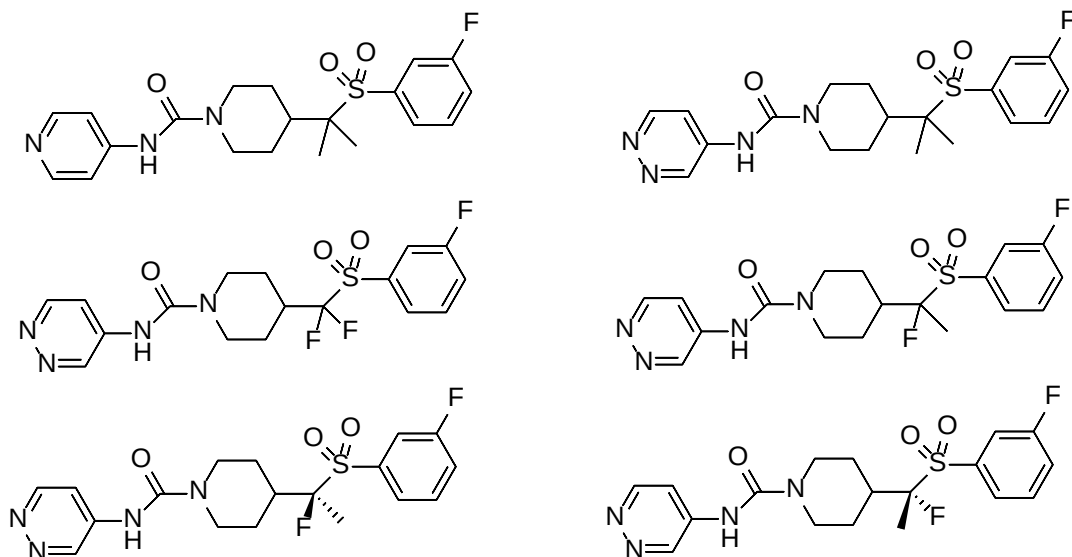
[0040] En otras realizaciones particulares, se proporcionan compuestos de Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, en donde Ar^1 es 4-piridazinilo y Ar^2 es fenilo, opcionalmente sustituido con 1 a 3 R^b . En otras realizaciones más, R^3 es H, y cada uno de R^1 y R^2 son F. En otras realizaciones más, R^3 es H, y cada uno de R^1 y R^2 son CH_3 . En
30 otras realizaciones, R^3 es H, R^1 es CH_3 , y R^2 es F.

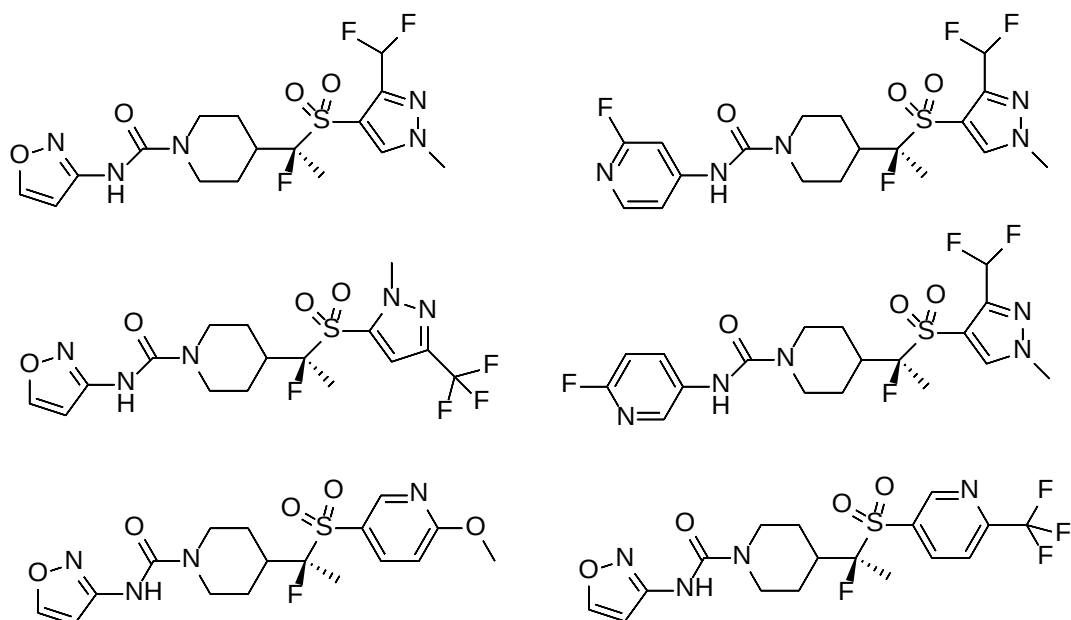
[0041] En otras realizaciones particulares más, se proporcionan compuestos de Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, en donde Ar¹ se selecciona del grupo que consiste en oxazol-5-ilo, isoxazol-3-ilo, isoxazol-4-ilo, pirazol-3-ilo, pirazol-4-ilo, 1,2,3-tiadiazol-5-ilo, isotiazol-5-ilo, y tiazol-5-ilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con un R^a. En otras realizaciones más, R³ es H, y cada uno de R¹ y R² son F. En otras realizaciones más, R³ es H, y cada uno de R¹ y R² son CH₃. En otras realizaciones, R³ es H, R¹ es CH₃, y R² es F.

[0042] En otras realizaciones seleccionadas, se proporcionan compuestos de Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, en donde R¹ y R² no son iguales, y al menos uno de R¹ y R² es F o CH₃ para formar un centro quiral en el átomo de carbono que porta R¹ y R² que tiene una configuración R.

[0043] En algunas realizaciones seleccionadas, se proporcionan compuestos de Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, seleccionados de la Tabla 2 y que tienen un nivel de actividad de ++ o +++.

[0044] En algunas realizaciones, se proporcionan compuestos de Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, seleccionados entre:





[0045] Los compuestos o sus sales farmacéuticamente aceptables proporcionados en la presente memoria pueden tener cualquier combinación de los grupos Ar^1 , Ar^2 , R^1 , R^2 , R^3 , R^a , R^{a1} , R^{a2} , R^b , R^{b1} y R^{b2} indicada anteriormente. Las realizaciones seleccionadas indicadas para R^2 , por ejemplo, se pueden combinar con cualquiera de las realizaciones seleccionadas indicadas para R^1 que, a su vez, se pueden combinar con cualquiera de las realizaciones seleccionadas indicadas para R^3 o Ar^1 o Ar^2 .

[0046] Los compuestos de fórmula (I) se pueden preparar mediante los métodos que se perfilan de forma general en las Figuras 1A, 1B y 1C, o que se proporcionan en los Ejemplos y se perfilan en la Tabla 1. El experto en la materia entenderá que los compuestos de la invención se pueden preparar usando otros métodos sintéticos, incluyendo las transformaciones que se describen, por ejemplo, en LaRock (*Comprehensive Organic Transformations: A Guide to Functional Group Preparations*, Wiley, 1999), como sustitutivas de las transformaciones que se proporcionan en los Ejemplos.

IV. Composiciones

[0047] En otro aspecto, en la presente memoria se proporciona una composición farmacéutica que contiene un compuesto de fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y un excipiente farmacéuticamente aceptable. Las composiciones son útiles para tratar miocardiopatía dilatada en seres humanos y otros sujetos.

[0048] Las composiciones farmacéuticas para la administración de los compuestos o sus sales farmacéuticamente aceptables que se proporcionan en la presente memoria pueden estar

presentes convenientemente en forma de dosificación unitaria y se pueden preparar mediante cualquiera de los métodos conocidos en la técnica de farmacia y suministro de fármacos. Todos los métodos incluyen la etapa de poner en asociación el ingrediente activo con un vehículo que contiene uno o más ingredientes accesorios. En general, las composiciones farmacéuticas se preparan poniendo en asociación uniforme e íntima el ingrediente activo con un vehículo líquido o un vehículo sólido finamente dividido o ambos, y a continuación, si fuera necesario, dando forma al producto en la formulación deseada. En la composición farmacéutica, el agente activo se incluye generalmente en una cantidad suficiente para aumentar la contractilidad del miocardio (es decir, para mejorar la disfunción sistólica en MCD) y para mejorar o no empeorar la relajación ventricular izquierda en la diástole. Tal relajación mejorada puede aliviar síntomas en miocardiopatía dilatada y otras etiologías de disfunción diastólica, tales como insuficiencia cardíaca con fracción de eyección preservada (HFpEF). También puede mejorar los efectos de la disfunción diastólica que causa el deterioro del flujo sanguíneo coronario, mejorando el último como un agente adyuvante en angina de pecho e insuficiencia cardíaca isquémica. También puede conferir beneficios en una remodelación ventricular izquierda saludable en MCD y otras causas de disfunción ventricular izquierda debida a insuficiencia cardíaca isquémica o sobrecarga crónica de volumen o presión de, por ejemplo, infarto de miocardio, enfermedad cardíaca valvular o hipertensión sistémica.

[0049] Las composiciones farmacéuticas que contienen el ingrediente activo pueden estar en una forma adecuada para uso oral, por ejemplo, como comprimidos, trociscos, grageas, suspensiones acuosas u oleaginosas, polvos o gránulos dispersables, emulsiones, cápsulas duras o blandas, jarabes, elixires, soluciones, parches bucales, gel oral, goma de mascar, comprimidos masticables, polvo efervescente y comprimidos efervescentes. Las composiciones destinadas a uso oral se pueden preparar de acuerdo con cualquier método conocido en la técnica para la fabricación de composiciones farmacéuticas y tales composiciones pueden contener uno o más agentes seleccionados del grupo que consiste en agentes edulcorantes, agentes aromatizantes, agentes colorantes, antioxidantes y agentes conservantes con el fin de proporcionar preparaciones farmacéuticamente elegantes y sabrosas. Los comprimidos contienen el ingrediente activo en una mezcla con excipientes farmacéuticamente aceptables no tóxicos que son adecuados para la fabricación de comprimidos. Estos excipientes pueden ser, por ejemplo, diluyentes inertes, tales como celulosa, dióxido de silicio, óxido de aluminio, carbonato de calcio, carbonato sódico,

glucosa, manitol, sorbitol, lactosa, fosfato de calcio o fosfato sódico; agentes disgregantes y de granulación, por ejemplo, almidón de maíz, o ácido algínico; agentes aglutinantes, por ejemplo PVP, celulosa, PEG, almidón, gelatina o goma arábica, y agentes lubricantes, por ejemplo estearato de magnesio, ácido esteárico o talco. Los comprimidos pueden estar sin revestir o pueden estar revestidos, entéricamente o de otro modo, mediante técnicas conocidas para retrasar la disgregación y absorción en el tracto gastrointestinal y proporcionar de ese modo una acción sostenida durante un período mayor. Por ejemplo, se puede emplear un material de retraso temporal tal como monoestearato de glicerilo y diestearato de glicerilo. También se pueden revestir para formar comprimidos terapéuticos osmóticos para liberación controlada.

[0050] Las formulaciones para uso oral también se pueden presentar en forma de cápsulas de gelatina dura en donde el ingrediente activo se mezcla con un diluyente sólido inerte, por ejemplo, carbonato de calcio, fosfato de calcio o caolín, o en forma de cápsulas de gelatina blanda en donde el ingrediente activo se mezcla con agua o un medio oleaginoso, por ejemplo aceite de cacahuete, parafina líquida, o aceite de oliva. Además, se pueden preparar emulsiones con un ingrediente no miscible en agua tal como aceites y estabilizar con tensioactivos tales como mono-diglicéridos, ésteres de PEG y similares.

[0051] Las suspensiones acuosas contienen los materiales activos en una mezcla con excipientes adecuados para la fabricación de suspensiones acuosas. Tales excipientes son agentes de suspensión, por ejemplo carboximetilcelulosa sódica, metilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, alginato sódico, polivinilpirrolidona, goma de tragacanto y goma arábica; los agentes dispersantes o humectantes pueden ser un fosfátido de origen natural, por ejemplo lecitina, o los productos de condensación de un óxido de alquileo con ácidos grasos, por ejemplo estearato de polioxietileno, o los productos de condensación de óxido de etileno con alcoholes alifáticos de cadena larga, por ejemplo heptadecaetilenoxicetanol, o los productos de condensación de óxido de etileno con ésteres parciales obtenidos a partir de ácidos grasos y un hexitol tales como monooleato de polioxietileno sorbitol, o los productos de condensación de óxido de etileno con ésteres parciales obtenidos a partir de ácidos grasos y anhídridos de hexitol, por ejemplo monooleato de polietileno sorbitán. Las suspensiones acuosas también pueden contener uno o más conservantes, por ejemplo, p-hidroxibenzoato de etilo, o n-propilo, uno o más agentes colorantes, uno o más agentes aromatizantes, y uno o más agentes edulcorantes, tales como sacarosa o sacarina.

[0052] Las suspensiones oleaginosas se pueden formular por suspensión del ingrediente activo en un aceite vegetal, por ejemplo aceite de cacahuete, aceite de oliva, aceite de sésamo o aceite de coco, o en un aceite mineral tal como parafina líquida. Las suspensiones oleaginosas pueden contener una gente espesante, por ejemplo cera de abeja, parafina dura o alcohol cetílico. Se pueden añadir agentes edulcorantes tales como los que se han expuesto anteriormente, y agentes aromatizantes para proporcionar una preparación oral sabrosa. Estas composiciones se pueden conservar mediante la adición de un antioxidante tal como ácido ascórbico.

[0053] Los polvos y gránulos dispersables adecuados para la preparación de una suspensión acuosa mediante la adición de agua proporcionan el ingrediente activo en una mezcla con un agente dispersante o humectante, un agente de suspensión y uno o más conservantes. Los agentes dispersantes o humectantes y los agentes de suspensión adecuados se muestran a modo de ejemplo mediante los que ya se han mencionado anteriormente. También pueden estar presentes excipientes adicionales, por ejemplo agentes edulcorantes, aromatizantes y colorantes.

[0054] Las composiciones farmacéuticas que se proporcionan en la presente memoria también pueden estar en forma de emulsiones de aceite en agua. La fase oleaginosa puede ser un aceite vegetal, por ejemplo aceite de oliva o aceite de cacahuete, o un aceite mineral, por ejemplo parafina líquida o las mezclas de estos. Algunos agentes emulgentes adecuados pueden ser gomas de origen natural, por ejemplo goma arábica o goma de tragacanto, fosfátidos de origen natural, por ejemplo lecitina de haba de soja, y ésteres o ésteres parciales obtenidos a partir de ácidos grasos y anhídridos de hexitol, por ejemplo monooleato de sorbitán, y los productos de condensación de dichos ésteres parciales con óxido de etileno, por ejemplo monooleato de polioxietileno sorbitán. Las emulsiones también pueden contener agentes edulcorantes y aromatizantes.

[0055] Los jarabes y elixires se pueden formular con agentes edulcorantes, por ejemplo glicerol, propilenglicol, sorbitol o sacarosa. Tales formulaciones también pueden contener un demulcente, un conservante y agentes aromatizantes y colorantes. Las soluciones orales se preparan en combinación con, por ejemplo, ciclodextrina, PEG y tensioactivos.

[0056] Las composiciones farmacéuticas pueden estar en forma de una suspensión acuosa u oleaginosa inyectable estéril. Esta suspensión se puede formular de acuerdo con la técnica conocida usando los agentes dispersantes o humectantes y los agentes de suspensión

adecuados que se han mencionado anteriormente. La preparación inyectable estéril también puede ser una solución o suspensión inyectable estéril en un diluyente o disolvente parenteralmente aceptable no tóxico, por ejemplo en forma de una solución en 1,3-butanodiol. Entre los vehículos y disolventes aceptables que se pueden emplear se encuentran

5 agua, solución de Ringer y solución isotónica de cloruro sódico. Además, se emplean de forma convencional aceites estériles no volátiles como disolvente o medio de suspensión. Para este fin se puede emplear cualquier aceite no volátil insípido incluyendo mono o diglicéridos sintéticos. Además, los ácidos grasos tales como el ácido oleico encuentran uso en la preparación de inyectables.

- 10 **[0057]** Los compuestos o sus sales farmacéuticamente aceptables que se proporcionan en la presente memoria también se pueden administrar en forma de supositorios para administración rectal del fármaco. Estas composiciones se pueden preparar por mezcla del fármaco con un excipiente no irritante adecuado que es sólido a temperaturas ordinarias pero líquido a la temperatura rectal y por lo tanto se fundirá en el recto para liberar el fármaco.
- 15 Tales materiales incluyen manteca de cacao y polietilenglicoles. Además, los compuestos se pueden administrar a través de suministro ocular por medio de soluciones o pomadas. Aún más, se puede llevar a cabo el suministro transdérmico de los compuestos objeto por medio de parches iontoforéticos y similares. Para uso tópico, se emplean cremas, pomadas, jaleas, soluciones o suspensiones, etc., que contienen los compuestos o sus sales farmacéuticamente
- 20 aceptables que se proporcionan en la presente memoria. Como se usa en la presente memoria, la aplicación tópica también pretende incluir el uso de lavados y gárgaras bucales.

- [0058]** Los compuestos de la presente invención también se pueden acoplar a un vehículo que es un polímero adecuado para vehículos de fármaco dirigibles. Tales polímeros pueden incluir polivinilpirrolidona, copolímero de pirano, polihidroxi-propil-metacrilamida-fenol,
- 25 polihidroxietil-aspartamida-fenol, u óxido de polietileno-polilisina sustituida con restos palmitoílo. Además, los compuestos o sus sales farmacéuticamente aceptables que se proporcionan en la presente memoria se pueden acoplar a un vehículo que es un polímero biodegradable útil en la consecución de la liberación controlada de un fármaco, tal como ácido poliláctico, ácido poliglicólico, copolímeros de ácido poliláctico y poliglicólico,
- 30 poliépsilon caprolactona, ácido polihidroxi butírico, poliortoésteres, poliacetales, polidihidropiranos, policianoacrilatos y copolímeros en bloque reticulados o anfipáticos de hidrogeles. Se pueden formar polímeros y matrices de polímero semipermeables en artículos conformados, tales como válvulas, endoprótesis, tubería, prótesis y similares.

V. Métodos de tratamiento de trastornos cardíacos

[0059] Las mutaciones que conducen a la MCD causan perturbaciones considerables en la mecánica de la miosina. Estas mutaciones ejercen sus efectos a través de distintos mecanismos dependiendo de sus ubicaciones en el gen de la miosina. Sin el deseo de quedar
5 unidos a ninguna teoría particular, se cree que los compuestos o sus sales farmacéuticamente aceptables que se proporcionan en la presente memoria se pueden unir directamente a las proteínas sarcoméricas mutantes y corregir su función anómala, ya sea en *cis* (afectando a la misma función específica) o en *trans* (alterando a una función complementaria). Como tales, proporcionan un beneficio terapéutico para pacientes con MCD contrarrestando la
10 hipocontracción y/o la relajación deficiente asociadas a esta enfermedad. Además, estos compuestos que aumentan la función sistólica mantienen la promesa de tratar un amplio espectro de trastornos en los que los síntomas y/o resultados clínicos son atribuibles a disfunción sistólica (insuficiencia hepática del lado izquierdo o derecho) o una reducción de la reserva sistólica (por ejemplo, HFpEF).

[0060] Por consiguiente, la invención proporciona un método para tratar miocardiopatía dilatada (MCD) o un trastorno cardíaco que tiene uno o más rasgos fisiopatológicos asociadas a MCD, tales como trastornos con disfunción sistólica o una reducción de la reserva sistólica. El método incluye administrar a un sujeto con necesidad del mismo una cantidad eficaz de un compuesto proporcionado en la presente memoria.

[0061] Los compuestos de la invención o sus sales farmacéuticamente aceptables pueden alterar la historia natural de la MCD y otras enfermedades en lugar de paliar meramente los síntomas. Los mecanismos que confieren un beneficio clínico a los pacientes con MCD se pueden extender a pacientes con otras formas de enfermedad cardíaca que comparten una fisiopatología similar, con o sin influencia genética demostrable. Por ejemplo, un tratamiento
25 eficaz para MCD, al mejorar la contracción ventricular, también puede ser eficaz en una población más amplia caracterizada por disfunción sistólica. Los compuestos de la invención o sus sales farmacéuticamente aceptables pueden fijar como diana específicamente las causas fundamentales de las afecciones o actuar sobre otras rutas corriente abajo. Por consiguiente, los compuestos de la invención o sus sales farmacéuticamente aceptables también pueden
30 conferir un beneficio a los pacientes que padecen insuficiencia cardíaca con fracción de eyección reducida (HFrEF), HFpEF, insuficiencia cardíaca congestiva crónica, insuficiencia cardíaca aguda, insuficiencia cardíaca del lado derecho (o ventricular derecha), choque

cardiogénico y soporte inotrópico después de cirugía cardíaca. Los compuestos de la invención o sus sales farmacéuticamente aceptables pueden mejorar potencialmente la función cardíaca en los siguientes segmentos de pacientes: miocardiopatía dilatada idiopática, miocardiopatía dilatada definida genéticamente o familiar, miocardiopatía isquémica o posterior a infarto, miocardiopatía o miocarditis viral, miocardiopatías tóxicas (por ejemplo, posterior a terapia anticancerígena con antraciclinas), miocardiopatías metabólicas (junto con terapia de reemplazo enzimático), insuficiencia cardíaca diastólica (con reserva sistólica disminuida), insuficiencia cardíaca derecha debida a hipertensión pulmonar, y disfunción ventricular debida a cirugía cardiovascular de derivación. Los compuestos de la invención o sus sales farmacéuticamente aceptables también pueden estimular una remodelación inversa ventricular saludable de la disfunción ventricular izquierda debida a isquemia o sobrecarga de volumen o presión; por ejemplo, infartos de miocardio, regurgitación mitral crónica, estenosis aórtica crónica, o hipertensión sistémica crónica. Al reducir las presiones de llenado del ventrículo izquierdo, los compuestos podrían mejorar los síntomas de disnea y reducir el riesgo de edema pulmonar e insuficiencia respiratoria. La reducción o eliminación de la regurgitación mitral funcional y/o la disminución de las presiones de la aurícula izquierda pueden reducir el riesgo de fibrilación auricular paroxística o permanente, y con ello reducir el consiguiente riesgo de complicaciones tromboembólicas arteriales incluyendo, pero sin limitarse a, apoplejía embólica arterial cerebral. Los compuestos o sus sales farmacéuticamente aceptables pueden reducir la gravedad del estado isquémico crónico asociado a MCD y reducir de ese modo el riesgo de Muerte Cardíaca Súbita (SCD) o su equivalente en pacientes con desfibriladores cardioversores implantables (descargas frecuentes y/o repetidas de los ICD) y/o la necesidad de medicaciones antiarrítmicas potencialmente tóxicas. Los compuestos o sus sales farmacéuticamente aceptables podrían ser valiosos en la reducción o eliminación de la necesidad de medicaciones concomitantes con sus consiguientes toxicidades potenciales, interacciones fármaco-fármaco, y/o efectos secundarios. Los compuestos o sus sales farmacéuticamente aceptables pueden reducir la fibrosis de miocardio intersticial y/o ralentizar el progreso, detener, o revertir la rigidez ventricular izquierda y disfunción diastólica.

[0062] Dependiendo de la enfermedad que se va a tratar y de las condiciones del sujeto, los compuestos o sus sales farmacéuticamente aceptables que se proporcionan en la presente memoria se pueden administrar mediante las vías de administración oral, parenteral (por ejemplo, inyección o infusión intramuscular, intraperitoneal, intravenosa, ICV, intracisternal,

inyección subcutánea, o implante), mediante implante (por ejemplo, como cuando el compuesto se acopla a un dispositivo de endoprótesis), mediante pulverización de inhalación, nasal, vaginal, rectal, sublingual, o tópica y se pueden formular, solos o conjuntamente, en formulaciones de dosificación unitaria adecuadas que contienen vehículos, adyuvantes y excipientes farmacéuticamente aceptables no tóxicos convencionales apropiados para cada vía de administración.

[0063] En el tratamiento o la prevención de afecciones que requieren una contracción ventricular mejorada sin deterioro de la relajación diastólica, un nivel de dosificación apropiado será aproximadamente de 0,001 a 100 mg por kg de peso corporal de paciente por día que se puede administrar en dosis individuales o múltiples. Preferiblemente, el nivel de dosificación será de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 25 mg/kg por día; más preferiblemente de aproximadamente 0,05 a aproximadamente 10 mg/kg por día. Un nivel de dosificación adecuado puede ser aproximadamente de 0,01 a 25 mg/kg por día, aproximadamente de 0,05 a 10 mg/kg por día, o aproximadamente de 0,1 a 5 mg/kg por día.

Dentro de este intervalo la dosificación puede ser de 0,005 a 0,05, de 0,05 a 0,5 o de 0,5 a 5,0 mg/kg por día. Para administración oral, las composiciones se proporcionan preferiblemente en forma de comprimidos que contienen de 1,0 a 1000 miligramos del ingrediente activo, particularmente 1,0, 5,0, 10,0, 15,0, 20,0, 25,0, 50,0, 75,0, 100,0, 150,0, 200,0, 250,0, 300,0, 400,0, 500,0, 600,0, 750,0, 800,0, 900,0, y 1000,0 miligramos del ingrediente activo para el ajuste sintomático de la dosificación al paciente que se va a tratar. Los compuestos se pueden administrar en un régimen de 1 a 4 veces por día, preferiblemente una o dos veces por día.

[0064] Sin embargo, se ha de entender que el nivel de dosis específico y la frecuencia de dosificación para cualquier paciente particular puede variar y dependerá de una diversidad de factores que incluyen la actividad del compuesto específico empleado, la estabilidad metabólica y duración de acción de ese compuesto, la edad, peso corporal, características hereditarias, estado general de salud, sexo y dieta del sujeto, así como el modo y tiempo de administración, tasa de excreción, combinación de fármacos, y la gravedad de la afección particular para el sujeto que experimenta la terapia.

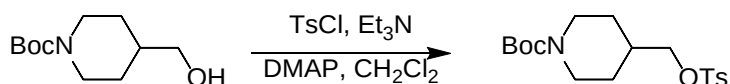
[0065] Los compuestos y las composiciones que se proporcionan en la presente memoria se pueden usar en combinación con otros fármacos que se usan en el tratamiento, prevención, supresión o mejora de las enfermedades o afecciones para las que son útiles los compuestos y

las composiciones que se proporcionan en la presente memoria. Tales otros fármacos se pueden administrar, mediante una vía y en una cantidad usadas habitualmente para los mismos, contemporánea o secuencialmente con un compuesto o composición que se proporciona en la presente memoria. Cuando un compuesto o composición que se proporciona en la presente memoria se usa contemporáneamente con uno o más de otros fármacos, es preferible una composición farmacéutica que contiene tales otros fármacos además del compuesto o la composición que se proporciona en la presente memoria. Por consiguiente, las composiciones farmacéuticas que se proporcionan en la presente memoria incluyen las que también contienen uno o más de otros ingredientes activos o agentes terapéuticos, además de un compuesto o composición que se proporciona en la presente memoria. Algunos agentes activos adicionales adecuados incluyen, por ejemplo: terapias que retardan el progreso de la insuficiencia cardíaca mediante regulación negativa de la estimulación neurohormonal del corazón e intentan prevenir la remodelación cardíaca (por ejemplo, inhibidores de ACE, bloqueantes de los receptores de angiotensina (ARB), β -bloqueantes, antagonistas de los receptores de aldosterona, o inhibidores de endopeptidasa neural); terapias que mejoran la función cardíaca por estimulación de la contractilidad cardíaca (por ejemplo, agentes inotrópicos positivos, tales como el agonista β -adrenérgico dobutamina o el inhibidor de fosfodiesterasa milrinona); y terapias que reducen la precarga (por ejemplo, diuréticos, tales como furosemida) o poscarga (vasodilatadores de cualquier clase, que incluyen pero no se limitan a bloqueantes de los canales de calcio, inhibidores de fosfodiesterasa, antagonistas de los receptores de endotelina, inhibidores de renina, o moduladores de la miosina del músculo liso) cardíaca. Los compuestos o sus sales farmacéuticamente aceptables se pueden usar en combinación con un beta-bloqueante (una clase de fármacos con efectos secundarios conocidos debidos a un efecto inotrópico negativo) para conferir una tolerabilidad única de valoración de beta-bloqueante a dosis diana. Los compuestos o sus sales farmacéuticamente aceptables se pueden usar en combinación con un agente lusitrópico para el tratamiento de insuficiencia cardíaca diastólica (o HFpEF, un trastorno con disfunción diastólica y reserva sistólica reducida). La proporción en peso del compuesto que se proporciona en la presente memoria con respecto al segundo ingrediente activo puede variar y dependerá de la dosis eficaz de cada ingrediente. Generalmente, se usará una dosis eficaz de cada uno.

VI. Ejemplos

[0066] ac: acuoso; BBr₃: tribromuro de boro; BTC: carbonato de bis(triclorometilo); CH₂Cl₂: diclorometano; CH₃CN: acetonitrilo; CH₃OH: metanol; DAST: trifluoruro de dietilaminoazufre; DIAD: azodicarboxilato de diisopropilo; DIEA: diisopropil etilamina; 5 DMF: dimetil formamida; DMSO: dimetilsulfóxido; dppf: [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II), complejo con diclorometano; DPPA: difenilfosforil azida; eq: equivalente(s); Et₃N: trimetilamina; Et₂O: dietil éter; EtOH: etanol; h, hr: hora(s); HATU: (hexafluorofosfato de 3-óxido de 1-[bis(dimetilamino)metilen]-1H-1,2,3-triazolo[4,5-b]piridinio); HCl: cloruro de hidrógeno; H₂O: agua; K₂CO₃: carbonato 10 potásico; KHSO₄: bisulfato potásico; KNCO: isocianato potásico; LDA: diisopropilamida de litio; mCPBA: ácido meta-cloroperbenzoico; MgSO₄: sulfato de magnesio; ml: mililitro(s); MW: microondas (reacción realizada en un reactor de microondas); NaCl: cloruro sódico; NaH: hidruro sódico; NaHCO₃: bicarbonato sódico; NaOEt: etóxido sódico; NaOH: hidróxido sódico; NaOMe: metóxido sódico; Na₂SO₄: sulfato sódico; Na₂SO₃: sulfito sódico; 15 NBS: N-bromosuccinimida; NFSI: N-fluorobencenosulfonimida; NH₄Cl: cloruro de amonio; NMP: n-metil pirrolidinona; pH: -log [H⁺]; POCl₃: tricloruro de fosforilo; PPTS: p-toluenosulfonato de piridinio; RP-HPLC: cromatografía líquida de alta presión en fase inversa; TA: temperatura ambiente; TR_x: tiempo de retención; SFC: cromatografía en fluido supercrítico; TEBAAC: cloruro de trietilbencilamonio; TFA: ácido trifluoroacético; y THF: 20 tetrahidrofurano.

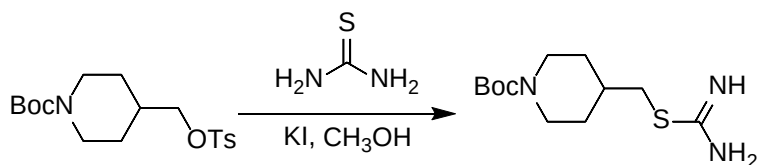
Ejemplo 1. Preparación de 4-(((1-isopropil-1H-pirazol-4-il)sulfonil)metil)-N-(piridin-4-il)piperidina-1-carboxamida.



25 **Compuesto 1.1. 4-((Tosiloxi)metil)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo.**

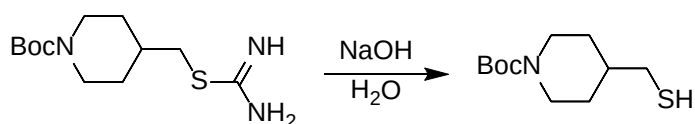
[0067] Una solución de 4-(hidroximetil)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (50 g, 232,25 mmol, 1,00 eq), trietilamina (35,2 g, 347,86 mmol, 1,50 eq), 4-dimetilaminopiridina (2,8 g, 22,92 mmol, 0,10 eq) y cloruro de 4-metilbenceno-1-sulfonilo (53 g, 278,00 mmol, 1,20 eq) en CH₂Cl₂ (500 ml) se agitó en atmósfera de argón durante una noche a temperatura 30 ambiente. Los sólidos se retiraron por filtración, y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por columna de gel de sílice (acetato de etilo/éter de petróleo = 1/3 9v/v)) para proporcionar 78 g (91 %) en forma de un sólido de color amarillo. RMN ¹H

(400 MHz, DMSO-d₆): δ 7,78 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,48 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 3,87 (m, 4H), 2,49 (m, 2H), 2,42 (s, 3H), 1,76 (m, 1H), 1,53 (m, 2H), 1,36 (s, 9H), 0,96 (m, 2H) ppm.



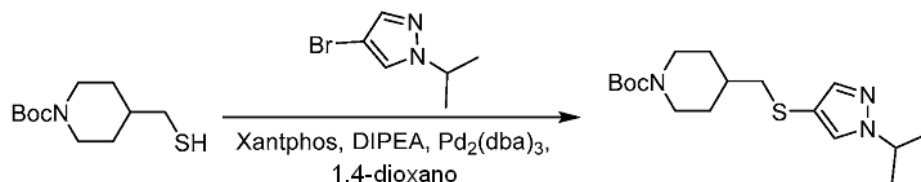
5 **Compuesto 1.2. 4-((Carbamimidoiltio)metil)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo.**

[0068] Una solución de 4-((tosiloxi)metil)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (**1.1**, 11 g, 29,77 mmol, 1,00 eq), tiourea (4,5 g, 59,13 mmol, 2,00 eq) y yoduro potásico (2,47 g, 14,88 mmol, 0,50 eq) en CH₃OH (110 ml) se agitó durante una noche a 70 °C en atmósfera de argón. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se concentró a presión reducida. El producto resultante (15 g, en bruto) se usó como tal en la siguiente reacción sin purificación adicional.



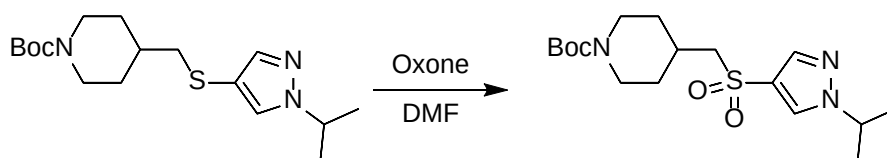
Compuesto 1.3. 4-(Mercaptometil)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo.

15 [0069] Una solución de 4-((carbamimidoiltio)metil)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (**1.2**, 15 g, 1,00 eq, en bruto) e hidróxido sódico (2,2 g, 55,00 mmol, 1,00 eq) en CH₃OH/H₂O 1:2 (v/v) (150 ml) se agitó durante 2 h a 60 °C en atmósfera de argón. A continuación, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente. El valor del pH de la solución se ajustó a 7 con HCl_(ac.) (35 %). La solución resultante se extrajo con EtOAc (3 x 50 ml) y las fases orgánicas se combinaron. La fase orgánica se lavó con solución salina saturada (2 x 50 ml). La mezcla se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc/éter de petróleo = 1:8 (v/v)) para proporcionar 5,6 g (44 %) en forma de un aceite de color amarillo. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 4,13 (m, 2H), 2,69 (m, 2H), 2,46 (m, 2H), 1,82 (m, 2H), 1,50 (s, 9H), 1,32 (m, 1H), 1,18 (m, 2H) ppm.



Compuesto 1.4. 4-(((1-Isopropil-1H-pirazol-4-il)tio)metil)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo.

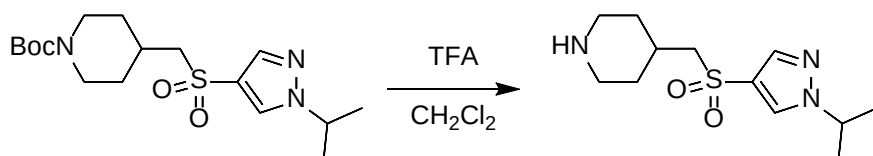
- 5 [0070] Una solución de 4-(mercaptometil)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (**1.3**, 300 mg, 1,30 mmol, 1,00 eq), Xantphos (123 mg, 0,21 mmol, 0,20 eq), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3\text{-CHCl}_3$ (144 mg, 0,10 eq), 4-bromo-1(propan-2-il)-1H-pirazol (246 mg, 1,30 mmol, 1,00 eq) y N,N-diisopropiletilamina (195 mg, 1,51 mmol, 1,50 eq) en 1,4-dioxano (5 ml) se agitó durante una noche a 90 °C en atmósfera de argón. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente
- 10 y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc/éter de petróleo = 7:3 (v/v)) para proporcionar 400 mg (en bruto) de un aceite de color amarillo. El producto se usó directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional.



15

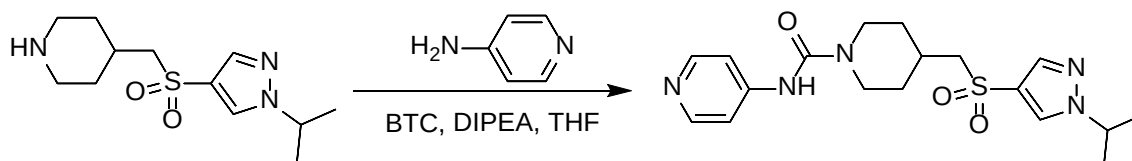
Compuesto 1.5. 4-(((1-Isopropil-1H-pirazol-4-il)sulfonil)metil)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo.

- [0071] Una solución de 4-(((1-isopropil-1H-pirazol-4-il)tio)metil)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (**1.4**, 400 mg, 1,18 mmol, 1,00 eq) y Oxone (2,17 g, 3,00 eq) en DMF (10 ml) se agitó durante una noche a temperatura ambiente en atmósfera de argón. Los sólidos se retiraron por filtración, y el filtrado se diluyó con EtOAc (25 ml). El filtrado se lavó con H_2O (3 x 15 ml), se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró, y se concentró a presión reducida para proporcionar 200 mg (en bruto) de un aceite de color amarillo. El producto se usó
- 20 directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional.
- 25



Compuesto 1.6. 4-(((1-Isopropil-1H-pirazol-4-il)sulfonil)metil)piperidina.

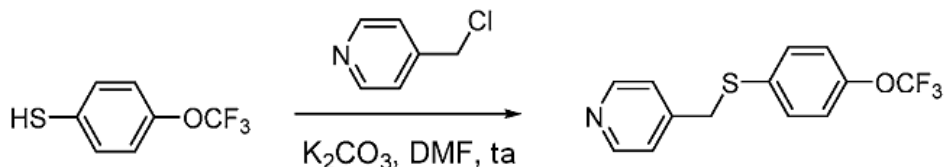
[0072] Una solución de 4-(((1-isopropil-1H-pirazol-4-il)sulfonil)metil)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (**1.5**, 200 mg, 0,54 mmol, 1,00 eq) en ácido trifluoroacético/CH₂Cl₂ (1:1 (v/v), 10 ml) se agitó durante 2 h a temperatura ambiente en atmósfera de argón, y a continuación se concentró a presión reducida para proporcionar 100 mg (en bruto) de un aceite de color amarillo. El producto se usó directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional.



Compuesto 1.4-(((1-Isopropil-1H-pirazol-4-il)sulfonil)metil)-N-(piridin-4-il)piperidina-1-carboxamida.

[0073] A una solución de piridin-4-amina (34,7 mg, 0,368 mmol, 1,00 eq) y BTC (43,7 mg, 0,40 eq) en THF (3 ml) en atmósfera de argón se añadió gota a gota N,N-diisopropiletilamina (143 mg, 1,11 mmol, 3,00 eq) con agitación a 0 °C. La solución resultante se agitó durante 20 min a 0 °C antes de que se añadiera gota a gota una solución de 4-(((1-isopropil-1H-pirazol-4-il)sulfonil)metil)piperidina (**1.6**, 100 mg, 0,37 mmol, 1,00 eq) en THF (1 ml) con agitación a 0 °C. La solución resultante se agitó durante 1 h a 0 °C antes de que se inactivara mediante la adición de Na₂CO_{3(ac.)} saturado (10 ml). La solución resultante se extrajo con EtOAc (2 x 20 ml), y las fases orgánicas combinadas se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por HPLC preparativa [Columna: X Bridge C18, 19*150 mm, 5 µm; Fase Móvil A: Agua/10 mmol/l de NH₄HCO₃, Fase Móvil B: ACN; Caudal: 30 ml/min; Gradiente: 25 % de B a 65 % de B en 8 min; Detector UV, 254 nm] para proporcionar 8,7 mg (6 %) de un sólido de color blanco. LC-MS (ES, m/z): 392 [M + H]⁺; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8,89 (s, 1H), 8,48 (s, 1H), 8,29 (d, J = 6,4 Hz, 2H), 7,91 (s, 1H), 7,46 (m, 2H), 4,60 (m, 1H), 4,01 (m, 2H), 3,29 (m, 2H), 2,87 (m, 2H), 2,07 (m, 1H), 1,81 (m, 2H), 1,45 (m, 6H), 1,27 (m, 2H) ppm.

Ejemplo 2. Preparación de N-(Piridazin-4-il)-4-(1-((4-(trifluorometoxi)fenil)sulfonil)ciclopropil)piperidina-1-carboxamida.



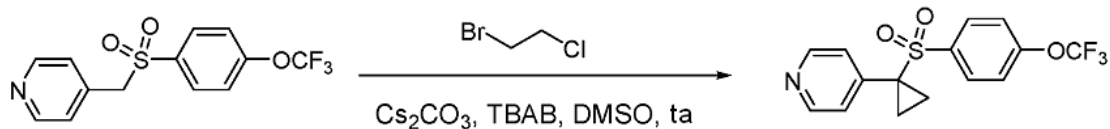
5 Compuesto 2.1. 4-(((4-(Trifluorometoxi)fenil)tio)metil)piridina.

[0074] Una solución de de 4-(clorometil)piridina (625 mg, 4,90 mmol, 1,00 eq), K₂CO₃ (1,35 g, 9,70 mmol, 2,00 eq) y 4-(trifluorometoxi)benceno-1-tiol (950 mg, 4,89 mmol, 1,00 eq) en DMF (10 ml) se agitó durante una noche a temperatura ambiente en atmósfera de argón, y los sólidos se retiraron por filtración. El filtrado se diluyó con H₂O (30 ml), y la solución resultante se extrajo con EtOAc (3 x 20 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con solución salina saturada (2 x 20 ml), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo resultante se purificó sobre gel de sílice (EtOAc/éter de petróleo) para proporcionar 1,3 g (93 %) de un aceite de color amarillo claro.



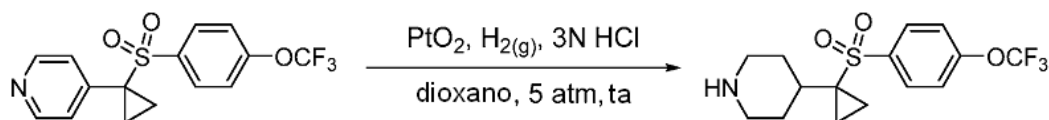
Compuesto 2.2. 4-(((4-(Trifluorometoxi)fenil)sulfonil)metil)piridina.

[0075] Una solución de 4-(((4-(trifluorometoxi)fenil)tio)metil)piridina (**2.1**, 800 mg, 2,80 mmol, 1,00 eq) y mCPBA (1,07 g, 6,17 mmol, 2,20 eq) en CH₂Cl₂ (20 ml) se agitó durante 2 h a temperatura ambiente en atmósfera de argón. A continuación, la solución se lavó con Na₂CO_{3(ac.)} saturado (2 x 20 ml) y solución salina saturada (20 ml). La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó sobre gel de sílice (EtOAc/éter de petróleo = 1/1 (v/v)) para proporcionar 900 mg (96 %) de un sólido de color blanco. MS (ES, m/z): 318 [M + H]⁺.



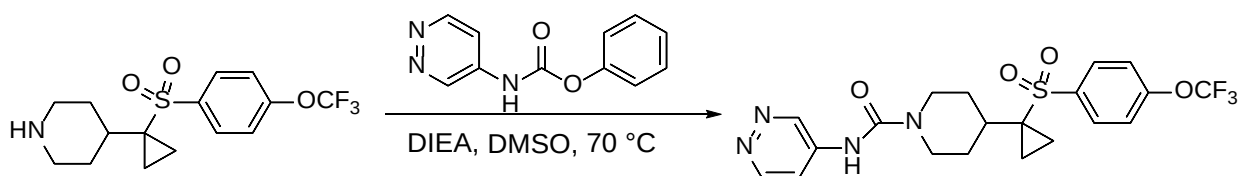
Compuesto 2.3. 4-(1-((4-(Trifluorometoxi)fenil)sulfonyl)ciclopropil)piridina.

[0076] Una solución de 4-((4-(trifluorometoxi)fenilsulfonyl)metil)piridina (**2.2**, 770 mg, 2,43 mmol, 1,00 eq), 1-bromo-2-cloroetano (1,47 g, 10,25 mmol, 3,00 eq), Cs₂CO₃ (2,37 g, 7,27 mmol, 3,00 eq) y bromuro de tetrabutilamonio (157 mg, 0,49 mmol, 0,20 eq) en DMSO (20 ml) se agitó durante 2 h a temperatura ambiente en atmósfera de argón. La reacción se interrumpió a continuación mediante la adición de H₂O (30 ml), y se extrajo con EtOAc (2 x 30 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con solución salina saturada (2 x 20 ml), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron, y se concentraron a presión reducida. El residuo resultante se purificó sobre gel de sílice (EtOAc/éter de petróleo = 2/3 (v/v)) para proporcionar 600 mg (72 %) de un sólido de color amarillo claro. MS (ES, m/z): 344 [M + H]⁺; RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 8,51 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 7,55 (d, J = 7,6 Hz, 2H), 7,25 (d, J = 7,6 Hz, 2H), 7,13 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 1,97-2,09 (m, 2H), 1,28-1,34 (m, 2H) ppm.



Compuesto 2.4. 4-(1-((4-(Trifluorometoxi)fenil)sulfonyl)ciclopropil)piperidina.

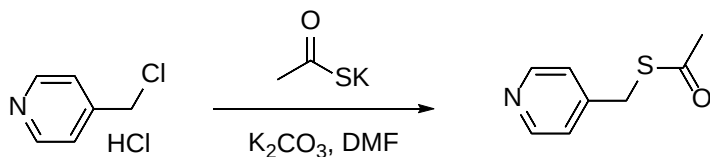
[0077] Una mezcla de 4-(1-((4-(trifluorometoxi)fenil)sulfonyl)ciclopropil)piridina (**2.3**, 400 mg, 1,17 mmol, 1,00 eq) y PtO₂ (80 mg) en HCl 3 N/dioxano (10 ml) se agitó durante 5 h a temperatura ambiente en un tubo cerrado herméticamente en una atmósfera de H_{2(g)} (5 atm). [Precaución: el matraz de reacción se purgó con N_{2(g)} antes de purgarse con H_{2(g)}.] Los sólidos se retiraron por filtración. El filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar 400 mg (98 %) de un sólido de color amarillo claro. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆): δ 8,08 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,65 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 3,16 (m, 2H), 2,76 (m, 2H), 2,08 (m, 1H), 1,65 (m, 2H), 1,46 (m, 2H), 1,29 (m, 2H), 1,07 (m, 2H) ppm.



Compuesto 2. N-(Piridazin-4-il)-4-(1-((4-(trifluorometoxi)fenil)sulfonil)ciclopropil)piperidina-1-carboxamida.

[0078] Una solución de 4-(1-((4-(trifluorometoxi)fenil)sulfonil)ciclopropil)piperidina (**2.4**, 58 mg, 0,17 mmol, 1,00 eq), piridazin-4-ilcarbamato de fenilo (**5.1**, 36 mg, 0,17 mmol, 1,00 eq) y N-etil-N-isopropilpropan-2-amina (65 mg, 0,50 mmol, 3,00 eq) en DMSO (1 ml) se agitó durante 2 h a 70 °C en atmósfera de argón. Después de enfriar a temperatura ambiente la reacción se interrumpió mediante la adición de H₂O (10 ml), y la mezcla resultante se extrajo con CH₂Cl₂ (3 x 20 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con solución salina saturada (2 x 10 ml), se secaron sobre MgSO₄ anhidro, se filtraron, y se concentraron a presión reducida. El residuo resultante se purificó por HPLC preparativa [Columna: XBridge Prep C18 OBD Columna 19*150 mm 5 um 13 nm; Fase Móvil A: Agua con 10 mmol de NH₄HCO₃, Fase Móvil B: ACN; Gradiente: 25 % de B a 55 % de B en 10 min; Detector, UV 254 nm] para proporcionar 32,0 mg (41 %) de un sólido de color blanco. MS (ES, m/z): 471 [M + H]⁺; RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆): δ 9,23 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 9,08 (s, 1H), 8,85 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 8,08 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 7,72 (dd, J = 1,8 Hz, 6,0 Hz, 1H), 7,67 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 4,03-4,14 (m, 2H), 2,73-2,86 (m, 2H), 1,97-2,08 (m, 1H), 1,41-1,52 (m, 4H), 0,92-1,13 (m, 4H) ppm.

Ejemplo 3. Preparación de 4-(((2-Ciano-4-(trifluorometil)fenil)sulfonil)-difluorometil)-N-(piridazin-4-il)piperidina-1-carboxamida.

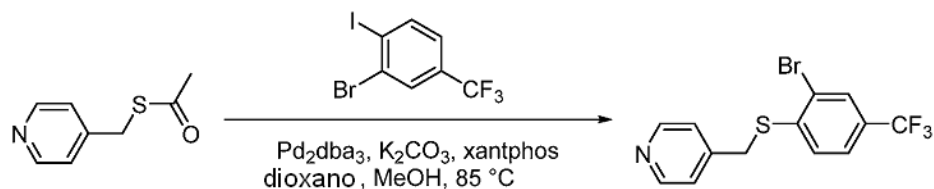


Compuesto 3.1. Etanotioato de S-(piridin-4-ilmetilo).

[0079] A una mezcla de hidrocloreto de 4-(clorometil)piridina (9 g, 54,87 mmol, 1,00 eq) y K₂CO₃ (7,6 g, 54,99 mmol, 1,50 eq) en DMF (50 ml) en atmósfera de argón se añadió tioacetato potásico (9,38 g, 82,13 mmol, 1,00 eq) en varios lotes a 0 °C. La mezcla resultante se agitó durante 1 h a 50 °C en un baño de aceite. Después de enfriar a temperatura ambiente la reacción se interrumpió mediante la adición de agua en hielo (500 ml). La solución

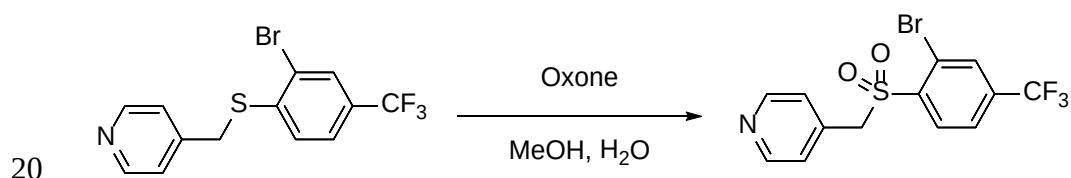
resultante se extrajo con EtOAc (3 x 300 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con solución salina saturada (2 x 500 ml), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron, y se concentraron a presión reducida para proporcionar 9 g (98 %) de un líquido de color pardo. MS (ES, m/z): 168 [M + H]⁺.

5



Compuesto 3.2. 4-(((2-Bromo-4-(trifluorometil)fenil)tio)metil)piridina.

[0080] Una mezcla de etanotioato de S-(piridin-4-ilmetilo) (**3.1**, 4,75 g, 28,40 mmol, 1,20 eq), Pd₂(dba)₃-CHCl₃ (2,94 g, 2,84 mmol, 0,10 eq), carbonato potásico (9,8 g, 70,91 mmol, 2,50 eq), 2-bromo-1-yodo-4-(trifluorometil)benceno (8,3 g, 23,65 mmol, 1,00 eq) y Xantphos (3,29 g, 5,69 mmol, 0,20 eq) en 1,4-dioxano (50 ml) se agitó durante 10 min a 85 °C en un baño de aceite en un tubo cerrado herméticamente. Esto fue seguido de la adición gota a gota de MeOH (9,1 g, 284,02 mmol, 10,00 eq) a 85 °C. La mezcla resultante se agitó durante 2 h a 85 °C en un baño de aceite. Después de enfriar a temperatura ambiente los sólidos se retiraron por filtración, y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc/éter de petróleo = 1/1 (v/v)) para proporcionar 6 g (73 %) de aceite de color pardo. MS (ES, m/z): 349 [M + H]⁺, 388 [M + H + CH₃CN]⁺.



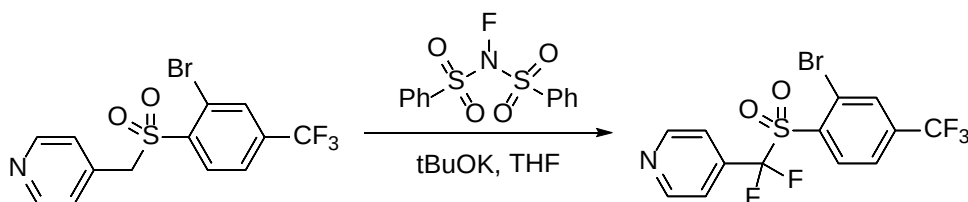
20

Compuesto 3.3. 4-(((2-Bromo-4-(trifluorometil)fenil)sulfonil)metil)piridina.

[0081] Una solución de 4-(((2-bromo-4-(trifluorometil)fenil)tio)metil)piridina (**3.2**, 4,6 g, 13,21 mmol, 1,00 eq) y Oxone (20,35 g, 33,02 mmol, 2,5 eq) en metanol/agua (1:1, 50 ml) se agitó durante una noche a temperatura ambiente. La mezcla se disolvió con agua (800 ml), y el valor de pH de la solución se ajustó a 9-10 con K₂CO_{3(ac.)}. Los sólidos se recogieron por filtración para proporcionar 5 g (100 %) de un sólido de color amarillo. RMN ¹H (400 MHz,

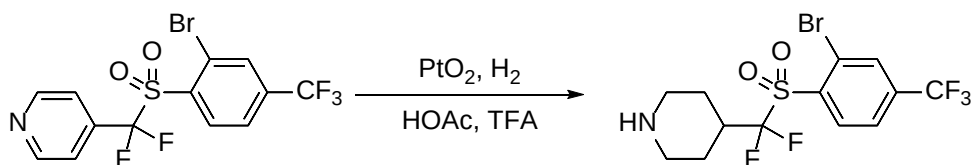
25

DMSO-d₆, ppm): δ 8,53 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 8,40 (m, 1H), 7,97 (m, 2H), 7,24-7,25 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 5,03 (s, 2H).



5 **Compuesto 3.4. 4-(((2-Bromo-4-(trifluorometil)fenil)sulfonil)difluorometil)piridina.**

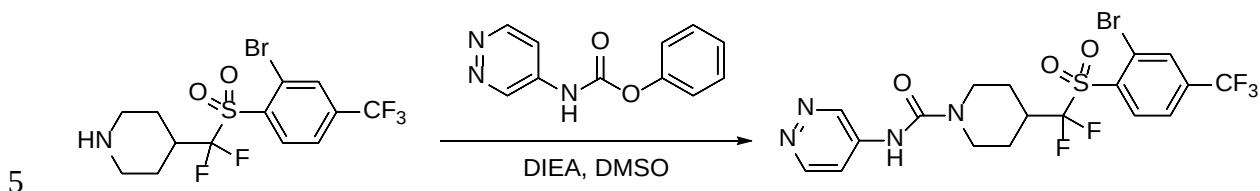
[0082] A una solución de 4-(((2-bromo-4-(trifluorometil)fenil)sulfonil)metil)piridina (**3.3**, 2,45 g, 6,44 mmol, 1,00 eq) en THF (40 ml) se añadió gota a gota t-BuOK (1 M en THF, 19,4 ml, 19,32 mmol, 3 eq) a -10 °C en atmósfera de argón. La solución resultante se agitó durante 30 min a -10 °C. Esto fue seguido de la adición gota a gota de N-fluorobencenosulfonimida (5,1 g, 16,17 mmol, 2,50 eq) en THF (5 ml) con agitación a -10 °C. La solución resultante se agitó durante 1 hora a -10 °C. La reacción se interrumpió a continuación mediante la adición de NH₄Cl_(sat.) (50 ml). La mezcla resultante se extrajo con EtOAc (3 x 50 ml) y las fases orgánicas se combinaron. La solución se concentró al vacío. El residuo resultante se purificó por HPLC preparativa ultrarrápida [Columna, C18; fase móvil, CH₃CN:H₂O = 0:100 aumentando a CH₃CN:H₂O = 100:0 en 35 min; Detector, UV 254 nm] para proporcionar 1 g (37 %) de en forma de un sólido de color amarillo. MS (ES, m/z): [M + H + CH₃CN]⁺ 458.



20 **Compuesto 3.5. 4-(((2-Bromo-4-(trifluorometil)fenil)sulfonil)difluorometil) piperidina.**

[0083] A una mezcla de 4-(((2-bromo-4-(trifluorometil)fenil)sulfonil)difluorometil)-piridina (**3.4**, 500 mg, 1,20 mmol, 1,00 eq) y PtO₂ (200 mg, 40 %) en un reactor de tanque a presión se añadieron HOAc (6 ml) y ácido trifluoroacético (6 ml). La mezcla de reacción se purgó con H_{2(g)} (20 atm) y la solución se agitó durante 2 días a 60 °C en un baño de aceite. [Precaución: el matraz de reacción se purgó con N_{2(g)} antes de purgarse con H_{2(g)}.] Los sólidos se retiraron por filtración. Se añadió una segunda alícuota de PtO₂ (200 mg, 40 %) y la solución resultante se agitó durante otros 2 días a 60 °C en un baño de aceite. Los sólidos

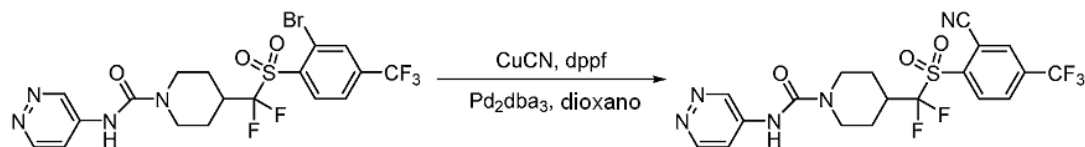
se retiraron por filtración y el filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar 500 mg (en bruto) de un sólido de color pardo. El producto se usó en la siguiente etapa directamente sin purificación adicional.



Compuesto 3.6. 4-(((2-Bromo-4-(trifluorometil)fenil)sulfonyl)difluorometil)-N-(piridazin-4-il)piperidina-1-carboxamida.

[0084] Una solución de 4-(((2-bromo-4-(trifluorometil)fenil)sulfonyl)difluorometil)-piperidina (**3.5**, 0,5 g, 1,15 mmol, 1,00 eq), DIEA (1,5 g, 5,75 mmol, 5,00 eq) y piridazin-4-ilcarbamato de fenilo (**5.1**, 0,5 g, 2,30 mmol, 2,00 eq) en DMSO (10 ml) se agitó durante 3 h a 70 °C en un baño de aceite en atmósfera de argón. La mezcla se purificó directamente por HPLC preparativa ultrarrápida [Columna, C18; fase móvil, CH₃CN:H₂O = 0:100 aumentando a CH₃CN:H₂O = 100:0 en 35 min; Detector, UV 254 nm] para proporcionar 240 mg (36 %) de un sólido de color pardo. MS (ES, m/z): [M + H]⁺ 543, [M + H + CH₃CN]⁺ 584.

10



Compuesto 3. 4-(((2-Ciano-4-(trifluorometil)fenil)sulfonyl)difluorometil)-N-(piridazin-4-il)piperidina-1-carboxamida.

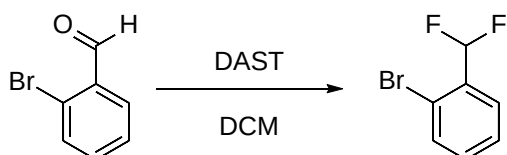
[0085] Una mezcla de 4-(((2-bromo-4-(trifluorometil)fenil)sulfonyl)difluorometil)-N-(piridazin-4-il)piperidina-1-carboxamida (**3.6**, 190 mg, 0,35 mmol, 1,00 eq), CuCN (125 mg, 1,4 mmol, 4,00 eq), dppf (156 mg, 0,28 mmol, 0,80 eq) y Pd₂(dba)₃CHCl₃ (145 mg, 0,14 mmol, 0,40 eq) en 1,4-dioxano (10 ml) se agitó durante 1 hora a 100 °C en un baño de aceite en atmósfera de argón. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla resultante se diluyó con H₂O (40 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 50 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con FeSO₄(sat.) (30 ml) y se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro. La solución se concentró al vacío, y el residuo resultante se purificó por HPLC preparativa [Columna, SUNFIRE, 19*150 mm, 5 um; fase móvil, Fase Móvil A: Agua/NH₄HCO₃

20

25

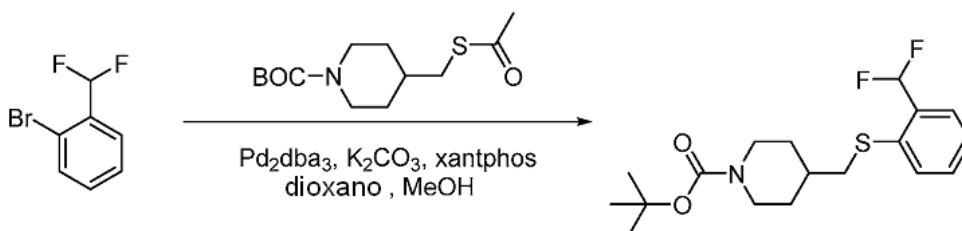
10 mM, Fase Móvil B: CH₃CN; Caudal: 20 ml/min; Gradiente: 25-75 % de B en 8 min; Detector, 254 nm] para proporcionar 53,1 mg (31 %) de un sólido de color amarillo claro. MS (ES, m/z): [M + H]⁺ 490, [M + Na]⁺ 512; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆, ppm): δ 9,28 (m, 2H), 8,88 (m, 2H), 8,45 (m, 2H), 7,75 (d, J = 3,2 Hz, 1H), 4,26 (m, 2H), 2,93-3,04 (m, 3H), 2,05 (m, 2H), 1,51-1,60 (m, 2H). RMN ¹⁹F (400 MHz, DMSO-d₆, ppm): 62,107, 104,437.

Ejemplo 4. Preparación de 4-(((2-(difluorometil)fenil)sulfonyl)difluorometil)-N-(piridazin-4-il)piperidina-1-carboxamida.



Compuesto 4.1. 1-Bromo-2-(difluorometil)benceno.

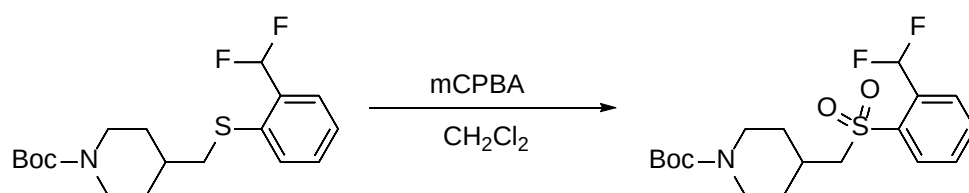
[0086] A una solución de 2-bromobenzaldehído (10,0 g, 54,05 mmol, 1,00 eq) en CH₂Cl₂ (100 ml) en atmósfera de argón se añadió gota a gota DAST (17,4 g, 107,95 mmol, 2,00 eq) con agitación a 0 °C. La solución resultante se agitó durante 3 h a temperatura ambiente. La reacción se interrumpió a continuación mediante la adición lenta y cuidadosa de NaHCO₃(sat.) (200 ml). La mezcla resultante se extrajo con CH₂Cl₂ (3 x 100 ml) y las fases orgánicas combinadas se lavaron con solución salina saturada (150 ml), se secaron sobre sulfato sódico anhidro, se filtraron, y se concentraron a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc/éter de petróleo (1:40)) para proporcionar 9,0 g (80 %) de un aceite incoloro. RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz, ppm): δ 7,68 (m, 1H), 7,61 (m, 1H), 7,42 (m, 1H), 7,33 (m, 1H), 6,79-7,05 (t, J = 52 Hz, 1H). RMN ¹⁹F (CDCl₃, 400 MHz, ppm): δ 114,63.



Compuesto 4.2. 4-(((2-(Difluorometil)fenil)tio)metil)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo.

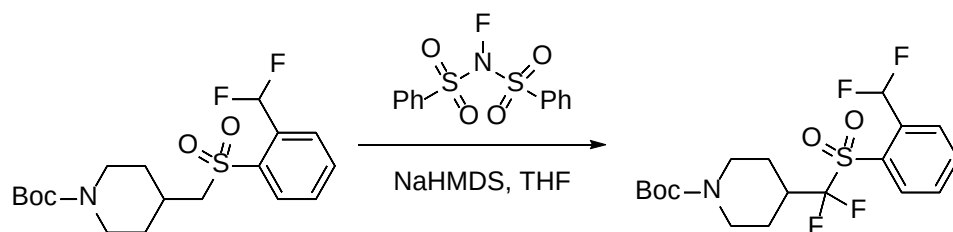
[0087] Una mezcla de 1-bromo-2-(difluorometil)benceno (**4.1**, 3,0 g, 14,49 mmol, 1,00 eq), Pd₂(dba)₃-CHCl₃ (750 mg, 0,82 mmol, 0,05 eq), carbonato potásico (6,04 g, 43,70 mmol,

3,00 eq), Xantphos (838 mg, 1,45 mmol, 0,10 eq) y 4-[(acetilsulfanil)metil]piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (3,96 g, 14,48 mmol, 1,00 eq) en 1,4-dioxano (80 ml) se agitó durante 10 min a 80 °C en un baño de aceite en atmósfera de argón. Esto fue seguido de la adición de metanol (4,6 g, 143,57 mmol, 10,00 eq) gota a gota a 80 °C. La solución resultante se agitó durante 1 h a 80 °C en un baño de aceite. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, y a continuación se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc/éter de petróleo (1:10)) para proporcionar 3,0 g (58 %) de un aceite incoloro. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃, ppm): δ 7,65 (m, 1H), 7,35-7,48 (m, 3H), 6,97-7,24 (t, J = 52 Hz, 1H), 4,10 (m, 2H) , 2,83 (m, 2H) , 2,66 (m, 2H), 1,57 (m, 2H) , 1,45 (s, 9H) , 1,16-1,27(m, 3H).



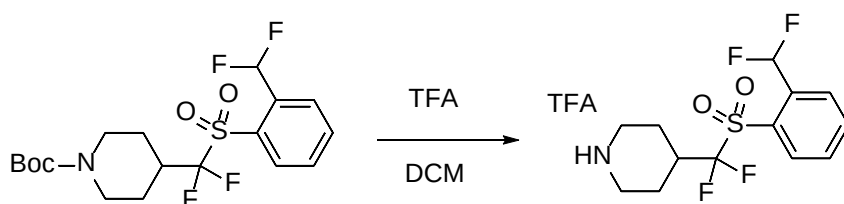
Compuesto 4.3. 4-(((2-(Difluorometil)fenil)sulfonil)metil)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo.

[0088] A una solución de 4-(((2-(difluorometil)fenil)tio)metil)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (**4.2**, 2,0 g, 5,60 mmol, 1,00 eq) en CH₂Cl₂ (40 ml) se añadió mCPBA(4,8 g, 27,82 mmol, 4,00 eq) en varios lotes a 0 °C. La solución resultante se agitó durante 2 h a temperatura ambiente. La reacción se interrumpió a continuación mediante la adición de NaHCO₃(sat.) (150 ml). La solución resultante se extrajo con CH₂Cl₂ (3 x 100 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con H₂O (2 x 100 ml) y solución salina saturada (150 ml), se secaron sobre sulfato sódico anhidro y se concentraron a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc/éter de petróleo (1:10)) para proporcionar 800 mg (37 %) de un aceite incoloro. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃, ppm): δ 8,09 (m, 1H), 7,92 (m, 1H) ,7,79 (m, 1H) ,7,71 (m, 1H), 7,49-7,70 (t, J = 44 Hz, 1H), 4,07 (m, 2H), 3,10 (m, 2H) , 2,74 (m, 2H) , 2,23 (m, 1H), 1,87 (m, 2H), 1,47 (s, 9H), 1,26 (m, 2H).



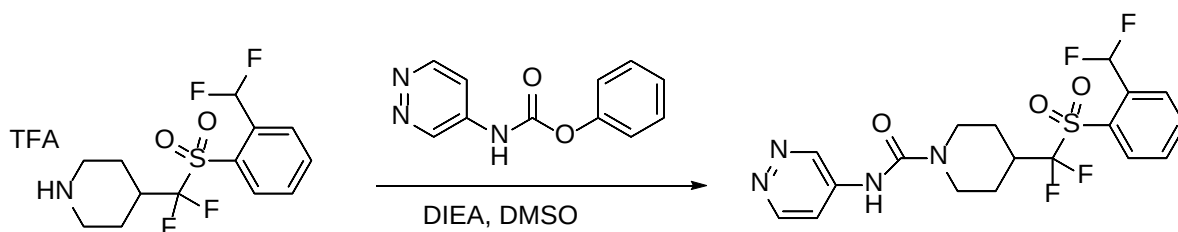
Compuesto 4.4. 4-(((2-(Difluorometil)fenil)sulfonyl)difluorometil) piperidina-1-carboxilato de terc-butilo.

[0089] A una mezcla de 4-(((2-(difluorometil)fenil)sulfonyl)methyl)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (**4.3**, 800 mg, 2,05 mmol, 1,00 eq) y NFSI (3,2 g, 5,00 eq) en THF (20 ml) en atmósfera de argón se añadió gota a gota una solución de NaHMDS (2,0 M en THF, 8 ml, 8,00 eq) con agitación a -78 °C. La solución resultante se agitó durante 1 hora a -78 °C, y la reacción se interrumpió a continuación mediante la adición de $\text{NH}_4\text{Cl}_{(\text{sat.})}$ (100 ml). La solución resultante se extrajo con EtOAc (3 x 100 ml) y las fases orgánicas combinadas se lavaron con H_2O (2 x 100 ml) y solución salina saturada (150 ml), se secaron sobre sulfato sódico anhidro y se concentraron a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc/éter de petróleo = 1/3 (v/v)) para proporcionar 600 mg (69 %) de un aceite incoloro. RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 8,006 (m, 2H), 7,90 (m, 1H), 7,74 (m, 1H), 7,26-7,48 (t, $J = 44$ Hz, 1H), 4,26 (m, 2H), 2,76 (m, 3H), 2,07 (m, 2H), 1,61 (m, 2H), 1,47 (s, 9H) ppm. RMN ^{19}F (376 MHz, CDCl_3): δ -106,80, -109,33 ppm.



Compuesto 4.5. Sal de ácido trifluoroacético de 4-(((2-(difluorometil)fenil)sulfonyl)difluorometil)piperidina.

[0090] Una solución de 4-(((2-(difluorometil)fenil)sulfonyl)difluorometil)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (**4.4**, 600 mg, 1,41 mmol, 1,00 eq) y ácido trifluoroacético (4 ml) en CH_2Cl_2 (4 ml) se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente en atmósfera de argón. La mezcla resultante se concentró a presión reducida para proporcionar 600 mg de un aceite de color pardo en bruto. El producto se usó en la siguiente etapa directamente sin purificación adicional. MS (ES, m/z): 325 $[\text{M} + \text{H}]^+$, 367 $[\text{M} + \text{CH}_3\text{CN} + \text{H}]^+$.

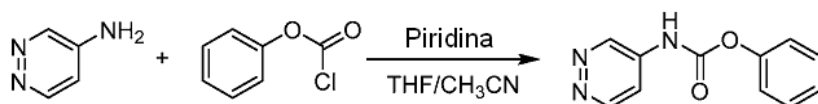


Compuesto 4. 4-(((2-(Difluorometil)fenil)sulfonyl)difluorometil)-N-(piridazin-4-il)piperidina-1-carboxamida.

[0091] Una mezcla de sal de ácido trifluoroacético de 4-(((2-
 5 (difluorometil)fenil)sulfonyl)difluorometil)piperidina (**4.5**, 460 mg, 1,05 mmol, 1,00 eq),
 DIEA (731 mg, 5,66 mmol, 4,00 eq) y piridazin-4-ilcarbamato de fenilo (**5.1**, 609 mg,
 2,83 mmol, 2,00 eq) en DMSO (5 ml) se agitó durante 1 hora a 80 °C en un baño de aceite en
 atmósfera de argón. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se purificó
 directamente por HPLC preparativa ultrarrápida [Columna, C18; fase móvil, CH₃CN:H₂O =
 10 0:100 (v/v) aumentando a CH₃CN:H₂O = 100:0 (v/v) en 35 min; Detector, UV 254 nm] para
 proporcionar 350 mg (75 %) de un sólido de color blanquecino. LC-MS (ES, m/z): 447
 [M + H]⁺, 488 [M + CH₃CN + H]⁺; RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD): δ 9,24 (m, 1H), 8,87 (m,
 1H), 8,02-8,14 (m, 3H), 7,88 (m, 2H), 7,37-7,64 (t, J = 56 Hz, 1H), 4,34 (m, 2H), 2,91-3,13
 (m, 3H), 2,18 (m, 2H), 1,74 (m, 2H) ppm.

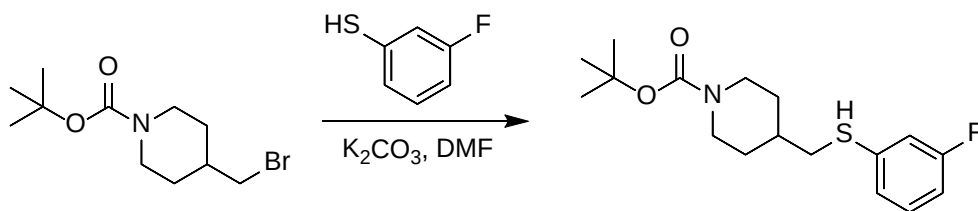
15

Ejemplo 5. Preparación de 4-(difluoro((3-fluorofenil)sulfonyl)metil)-N-(piridazin-4-il)piperidina-1-carboxamida.



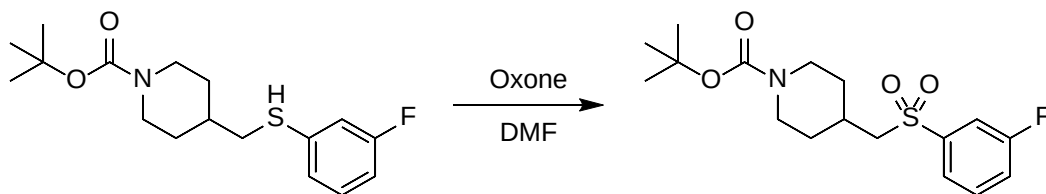
Compuesto 5.1. Piridazin-4-ilcarbamato de fenilo.

20 [0092] A una suspensión de 4-aminopiridazina (1,00 g, 10,51 mmol) en una mezcla 1:1 de
 THF (10 ml) y acetonitrilo (10 ml) a 0 °C se añadió piridina (1,03 ml, 12,62 mmol), seguido
 de la adición gota a gota de cloroformato de fenilo (1,58 ml, 12,62 mmol) durante un período
 de 10 minutos. La mezcla de reacción se agitó durante 2 h mientras se calentaba a
 temperatura ambiente. El precipitado se aisló por filtración y se secó durante 1 h a alto vacío
 25 para proporcionar el producto deseado en forma de un polvo blanquecino (0,923 g, 41 %).
 LC-MS (ES, m/z): 216 [M + H]⁺; RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 11,00 (s a, 1H), 9,25 (d, J =
 1,96 Hz, 1H), 9,03 (d, J = 5,87 Hz, 1H), 7,76 (dd, J = 5,87, 2,74 Hz, 1H), 7,38 - 7,51 (m, 2H),
 7,19 - 7,35 (m, 3H) ppm.



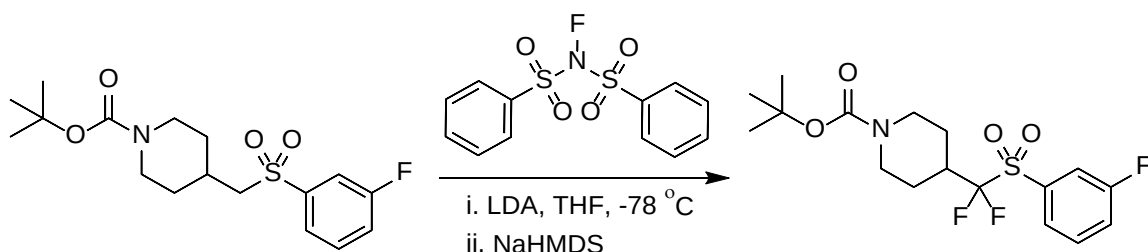
Compuesto 5.2. 4-(((3-Fluorofenil)-l3-sulfanil)metil)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo.

- 5 **[0093]** A una solución de 4-(bromometil)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (10,0 g, 35,94 mmol) en DMF (100 ml) se añadió carbonato potásico (7,45 g, 53,90 mmol), seguido de 3-fluorotiofenol (3,20 ml, 37,87 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 24 h. La mezcla de reacción se diluyó con H₂O, y se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se lavó con H₂O, NaCl saturado, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró.
- 10 El producto deseado se obtuvo en forma de un aceite transparente (11,8 g) y se usó sin purificación. LC-MS (ES, m/z): 324 [M - H]⁻.



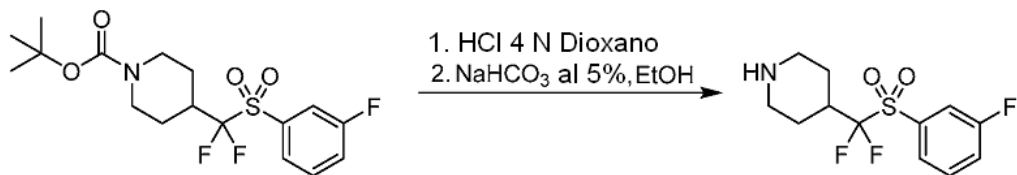
Compuesto 5.3. 4-(((3-Fluorofenil)sulfonil)metil)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo.

- 15 **[0094]** A una solución de 4-(((3-fluorofenil)-l3-sulfanil)metil)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (5.2, 11,8 g) en DMF (110 ml) se añadió Oxone (66,4 g, 107,9 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. La mezcla de reacción se diluyó con H₂O, y se extrajo en EtOAc. La fase orgánica se lavó con NaOH 0,5 N, NaCl saturado, se secó con Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El residuo resultante se purificó por cromatografía ultrarrápida (20 % - 40 % de EtOAc en hexanos) para proporcionar el producto deseado en
- 20 forma de un sólido de color blanco (7,48 g, 56 % en dos etapas). LC-MS (ES, m/z): 302 [M - 56 + H]⁺; RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 7,72 (d, J = 7,83 Hz, 1H), 7,54 - 7,65 (m, 2H), 7,37 (td, J = 8,22, 2,74 Hz, 1H), 3,97 - 4,20 (m, 2H), 3,02 (d, J = 6,26 Hz, 2H), 2,74 (m, 2H), 2,13 - 2,26 (m, 1H), 1,89 - 1,86 (m, 2H), 1,44 (s, 9 H), 1,19 - 1,33 (m, 2H) ppm.



Compuesto 5.4. 4-(Difluoro((3-fluorofenil)sulfonyl)metil)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo.

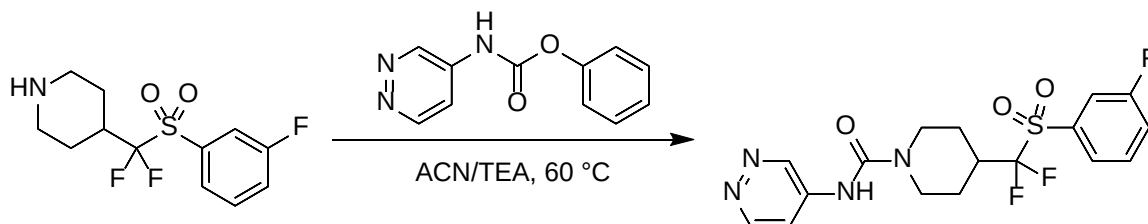
[0095] A una solución de 4-(((3-fluorofenil)sulfonyl)methyl)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (**5.3**, 1,00 g, 2,80 mmol) y *N*-fluorobenceno sulfonimida (3,50 g, 11,1 mmol) en THF seco (50 ml) a -78 °C en atmósfera de nitrógeno se añadió gota a gota LDA (2,0 M en THF, 3,5 ml, 3,50 mmol)). La mezcla de reacción se agitó durante 25 minutos a -78 °C. Se añadió gota a gota una segunda alícuota de LDA (2,0 M en THF, 2,0 ml, 2,00 mmol), y la mezcla de reacción se agitó a -78 °C durante 40 minutos. Se añadió lentamente NaHMDS (1,0 M en THF, 7,0 ml, 7,00 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a -78 °C durante 1,5 h. Se añadieron hexanos (150 ml) a la mezcla de reacción, y el precipitado se retiró por filtración. El filtrado se lavó con NaHCO₃ saturado, NaCl saturado, se secó con Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El residuo resultante se purificó por cromatografía ultrarrápida (0 - 20 % de EtOAc en hexanos) para proporcionar el producto deseado en forma de un sólido de color blanco (0,6 g, 54 %). LC-MS (ES, *m/z*): 338 [M - 56 + H]⁺; RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 7,77 (d, *J* = 7,83 Hz, 1H), 7,65 - 7,70 (m, 1H), 7,62 (m, 1H), 7,46 (m, 1H), 4,25 (s a, 2H), 2,60 - 2,87 (m, 3H), 2,07 (d, *J* = 13,30 Hz, 2H), 1,55 - 1,67 (m, 2H), 1,46 (s, 9H) ppm.



Compuesto 5.5. 4-(Difluoro((3-fluorofenil)sulfonyl)metil)piperidina.

[0096] A una solución de 4-(difluoro((3-fluorofenil)sulfonyl)metil)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (**5.4**, 8,0 g, 20,35 mmol) en dioxano (30 ml) se añadió HCl 4 N/dioxano (30 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h, y a continuación se concentró. El residuo resultante se disolvió en EtOH (30 ml) y se añadieron 150 ml de NaHCO₃ al 5 % en agua. El sólido machacado se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. El sólido se filtró, se lavó con agua y se secó para proporcionar el producto deseado

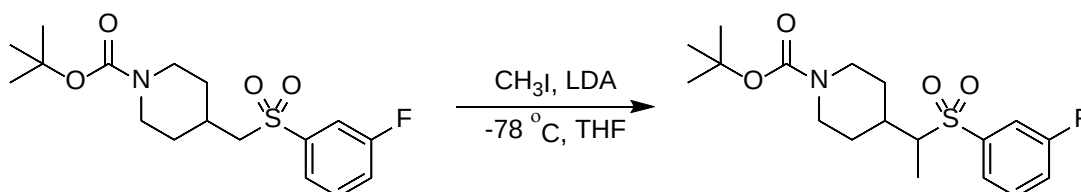
en forma de un sólido de color blanco que se usó sin purificación adicional (4,68 g). LC-MS (ES, m/z): 294 [M + H]⁺.



Compuesto 5. 4-(Difluoro((3-fluorofenil)sulfonil)metil)-N-(piridazin-4-il)piperidina-1-carboxamida.

[0097] A una solución de 4-(difluoro((3-fluorofenil)sulfonil)metil)piperidina (**5.5**, 4,68 g, 15,95 mmol) y 1-fenil-3-(piridazina-4-il)urea (3,50 g, 16,27 mmol) en acetonitrilo (50 ml) se añadió trietilamina (31,9 mmol, 3,22 g) en un tubo de cierre hermético. La mezcla de reacción se calentó a 60 °C durante 2 h detrás de una protección perforada. El residuo resultante se purificó por cromatografía ultrarrápida (0-7 % (v/v) de MeOH/DCM) para proporcionar el producto deseado en forma de un sólido de color blanco (6,2 g). LC-MS (ES, m/z): 415 [M + H]⁺; RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD): δ 9,23 (dd, J = 2,7, 0,8 Hz, 1H), 8,80-8,94 (m, 1H), 7,82-7,96 (m, 2H), 7,70-7,80 (m, 2H), 7,58-7,68 (m, 1H), 4,32 (d, J = 14,1 Hz, 2H), 3,03 (t, J = 12,3 Hz, 2H), 2,83-2,97 (m, 1H), 2,16 (d, J = 12,9 Hz, 2H), 1,63-1,78 (m, 2H) ppm.

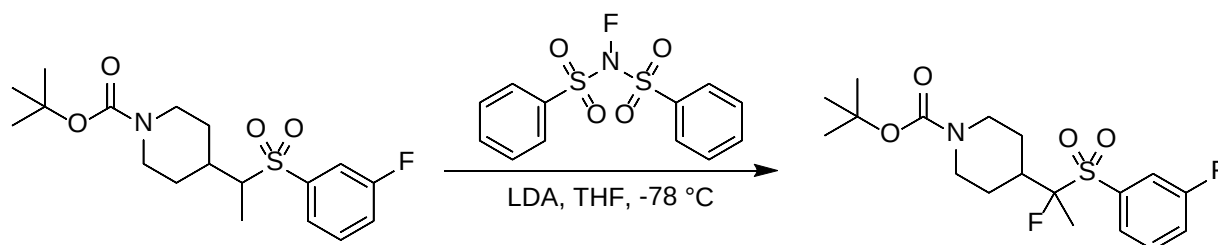
Ejemplo 6. Preparación de 4-(1-fluoro-1-((3-fluorofenil)sulfonil)etil)-N-(piridazin-4-il)piperidina-1-carboxamida.



Compuesto 6.1. 4-(1-((3-Fluorofenil)sulfonil)etil)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo.

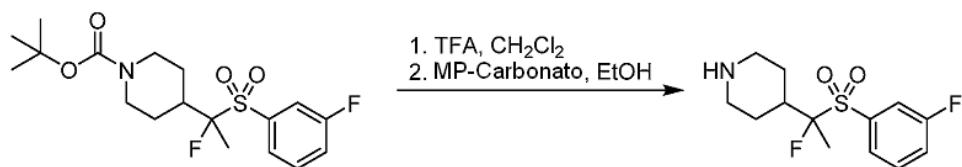
[0098] A una solución de 4-(((3-fluorofenil)sulfonil)metil)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (**5.3**, 0,10 g, 0,279 mmol) en THF seco (1 ml) a -78 °C se añadió LDA (2,0 M en THF, 0,168 ml, 0,336 mmol). La mezcla de reacción se agitó a -78 °C en atmósfera de nitrógeno durante 15 minutos antes de que se añadiera yoduro de metilo (0,017 ml, 0,279 mmol). La mezcla de reacción se mantuvo en agitación durante 18 h mientras se calentaba a temperatura

ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con H₂O y se extrajo en EtOAc. La fase orgánica se secó con Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El residuo resultante se purificó por cromatografía ultrarrápida (20 % de EtOAc en hexanos) para proporcionar el producto deseado en forma de un aceite incoloro (0,103 g, 98 %). LC-MS (ES, m/z): 316 [M - 56 + H]⁺; RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 7,66 - 7,71 (m, 1H), 7,53 - 7,62 (m, 2H), 7,33 - 7,40 (m, 2H), 3,98 - 4,33 (m, 2H), 3,00 - 2,94 (m, 1H), 2,63 - 2,80 (m, 2H), 2,44 - 2,37 (m, 1H), 1,96 - 1,92 (m, 1H), 1,45 (s, 9H), 1,23 - 1,42 (m, 2H), 1,20 (d, J = 7,04 Hz, 3H) ppm.



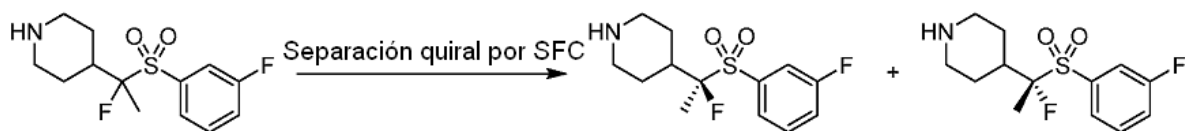
Compuesto 6.2. 4-(1-Fluoro-1-((3-fluorofenil)sulfonyl)etil)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo.

[0099] A una solución de 4-(1-((3-fluorofenil)sulfonyl)etil)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (**6.1**, 0,103 g, 0,277 mmol) en THF seco (1 ml) a -78 °C se añadió LDA (2,0 M en THF, 0,173 ml, 0,346 mmol). La mezcla de reacción se agitó a -78 °C durante 15 minutos antes de que se añadiera *N*-fluorobenceno sulfinimida (0,087 g, 0,277 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 2 h a -78 °C. Se añadió una segunda alícuota tanto de LDA (2,0 M en THF, 0,173 ml, 0,346 mmol) como de *N*-fluorobenceno sulfinimida (0,087 g, 0,277 mmol), y la mezcla de reacción se agitó durante un período adicional de 30 minutos a -78 °C. La mezcla de reacción se diluyó con H₂O, se calentó a temperatura ambiente y se extrajo en EtOAc. La fase orgánica se secó con Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El residuo resultante se purificó por cromatografía ultrarrápida (20 % de EtOAc en hexanos para proporcionar el producto deseado en forma de un aceite incoloro (0,028 g, 26 %). LC-MS (ES, m/z): 334 [M - 56 + H]⁺; RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 7,74 - 7,72 (m, 1H), 7,54 - 7,67 (m, 2H), 7,42 (ddt, J = 8,27, 6,99, 1,37, 1,37 Hz, 1H), 4,30 - 4,15 (m, 2H), 2,77 - 2,64 (m, 3H), 2,40 - 2,53 (m, 1H), 2,21 - 2,17 (m, 1H), 1,81 - 1,78 (m, 2H), 1,48 - 1,58 (m, 3H), 1,46 (s, 9H) ppm.



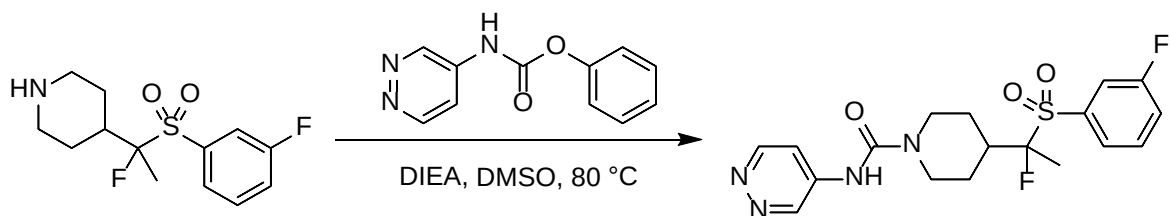
Compuesto 6.3. 4-(1-Fluoro-1-((3-fluorofenil)sulfonyl)etil)piperidina.

[0100] A una solución de 4-(1-fluoro-1-((3-fluorofenil)sulfonyl)etil)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (**6.2**, 0,046 g, 0,119 mmol) en CH₂Cl₂ (1 ml) se añadió TFA (0,20 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 h, y a continuación se concentró. El residuo resultante se disolvió en EtOH (1 ml) y se añadió MP-carbonato (0,376 g, 1,19 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos a temperatura ambiente. El sólido se retiró por filtración y el filtrado se concentró para proporcionar el producto deseado en forma de un aceite incoloro que se usó sin purificación adicional (0,026 g, 75 %). LC-MS (ES, m/z): 290 [M + H]⁺.



Compuesto 6.3a. (R)-4-(1-fluoro-1-((3-fluorofenil)sulfonyl)etil)piperidina y Compuesto 6.3b. (S)-4-(1-fluoro-1-((3-fluorofenil)sulfonyl)etil)piperidina.

[0101] Los enantiómeros de 4-(1-fluoro-1-((3-fluorofenil)sulfonyl)etil)piperidina (**6.3**, 1,89 g) se separaron usando SFC preparativa (Columna: Phenomenex Lux® 3u Celloluse-2, 4,6*100 mm, 3 um; Fase Móvil A: CO₂, Fase Móvil B: EtOH (0,1 % de DEA) gradiente del 10 % al 50 % en 4,0 min, mantener 2,0 min al 50 %; Caudal: 150 ml/min; 220 nm) para proporcionar TR₁ = 2,16 min (**6.3a**, 0,938 g, 98 %) en forma de un sólido de color blanco y TR₂ = 2,75 min (**6.3b**, 0,948 g, 98 %) en forma de un sólido de color blanco.

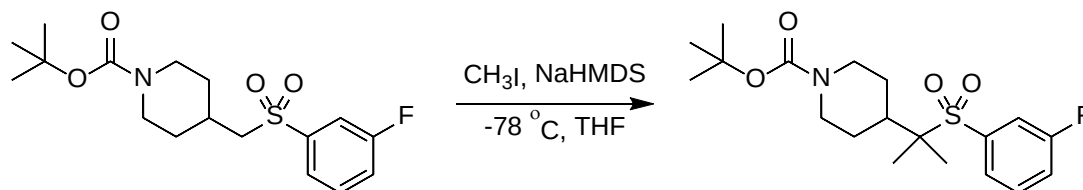


Compuesto 6. Sal de ácido trifluoroacético de 4-(1-fluoro-1-((3-fluorofenil)sulfonyl)etil)-N-(piridazin-4-il)piperidina-1-carboxamida.

[0102] A una solución de 4-(1-fluoro-1-((3-fluorofenil)sulfonyl)etil)piperidina (**6.3**, 0,026 g, 0,089 mmol) en DMSO (1 ml) se añadió piridazin-4-ilcarbamato de fenilo (**5.1**,

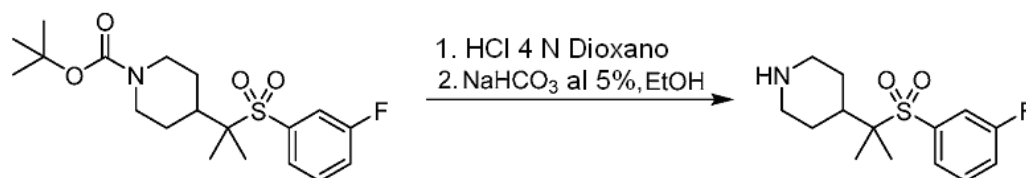
0,028 g, 0,132 mmol), seguido de DIEA (0,055 ml, 0,309 mmol). La mezcla de reacción se sumergió en un baño de aceite calentado previamente a 80 °C y se agitó durante 2 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con EtOAc y H₂O. Las dos fases se separaron. La fase orgánica se secó con Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El residuo resultante se purificó usando cromatografía líquida a alta presión en fase inversa (0 - 90 % (v/v) de CH₃CN en H₂O (conteniendo ambos un 0,1 % de TFA)) para proporcionar el producto deseado en forma de un sólido de color blanco (0,015 g, 42 %). LC-MS- (ES, m/z): 411 [M + H]⁺; RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 10,55 (s, 1H), 9,60 (d, J = 1,96 Hz, 1H), 8,77 (d, J = 7,04 Hz, 1H), 8,67 (dd, J = 6,85, 2,15 Hz, 1H), 7,74 (d, J = 7,43 Hz, 1H), 7,56 - 7,67 (m, 2H), 7,43 (td, J = 8,12, 2,15 Hz, 1H), 4,49 (t, J = 12,91 Hz, 2H), 2,96 (s a, 2H), 2,55 - 2,68 (m, 1H), 2,33 (d, J = 12,91 Hz, 1H), 1,96 (d, J = 13,30 Hz, 1H), 1,42 - 1,59 (m, 5H) ppm.

Ejemplo 7. Preparación de 4-(2-((3-Fluorofenil)sulfonyl)propan-2-il)-N-(piridazin-4-il)piperidina-1-carboxamida.



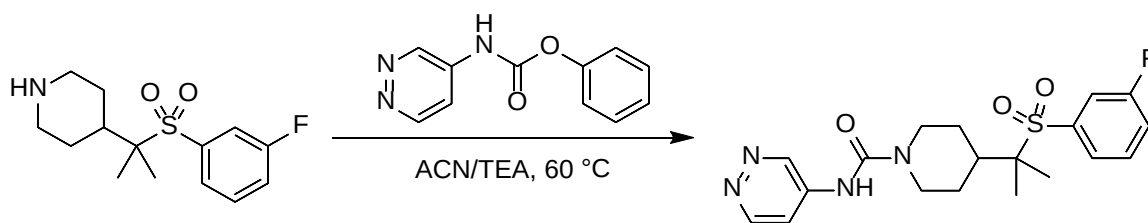
Compuesto 7.1. 4-(2-((3-Fluorofenil)sulfonyl)propan-2-il)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo

[0103] El compuesto 7.1 se preparó de una forma similar que el compuesto 6.1 con la excepción de la sustitución de bis(trimetilsilil)amida sódica por LDA y el uso de 3,5 equivalentes de yoduro de metilo para proporcionar el producto deseado en forma de un sólido de color blanco (1,8 g, 83 %) que se usó sin purificación en la siguiente reacción.



Compuesto 7.2. 4-(2-((3-Fluorofenil)sulfonyl)propan-2-il)piperidina.

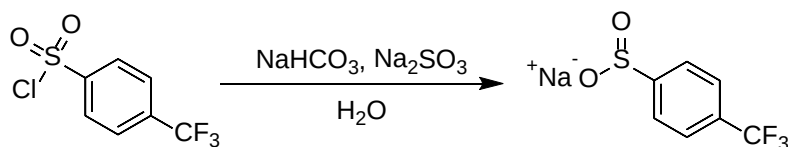
[0104] El compuesto 7.2 se preparó de una forma similar que el compuesto 5.5 para proporcionar el producto deseado que se usó sin purificación en la siguiente reacción.



Compuesto 7. 4-(2-((3-Fluorofenil)sulfonil)propan-2-il)-N-(piridazin-4-il)piperidina-1-carboxamida.

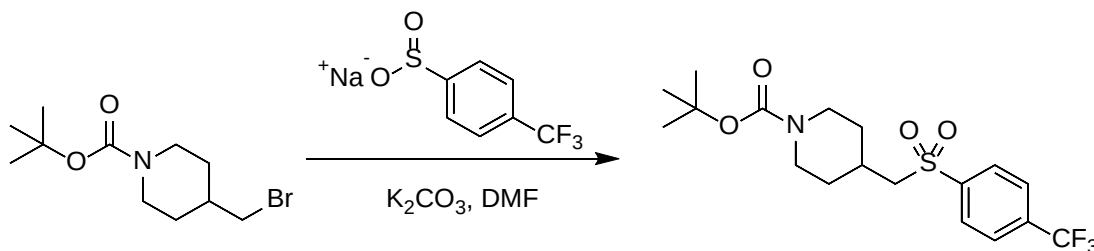
[0105] El compuesto 7 se preparó de una forma similar que el compuesto 5 para proporcionar el producto deseado en forma de un sólido de color blanco (0,56 g, 72 %). LC-MS (ES, m/z): 407 [M + H]⁺; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆, ppm): δ 9,28 (s, 1H), 9,17 (s, 1H), 8,88 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 7,78 - 7,66 (m, 5H), 4,23 - 4,20 (m, 2H), 2,83 - 2,77 (m, 2H), 2,08 - 1,94 (m, 3H), 1,40 - 1,37 (m, 2H), 1,19 (s, 6H) ppm.

Ejemplo 8. Preparación de 4-(1-fluoro-1-((4-(trifluorometil)fenil)sulfonil)etil)-N-(isoxazol-3-il)piperidina-1-carboxamida



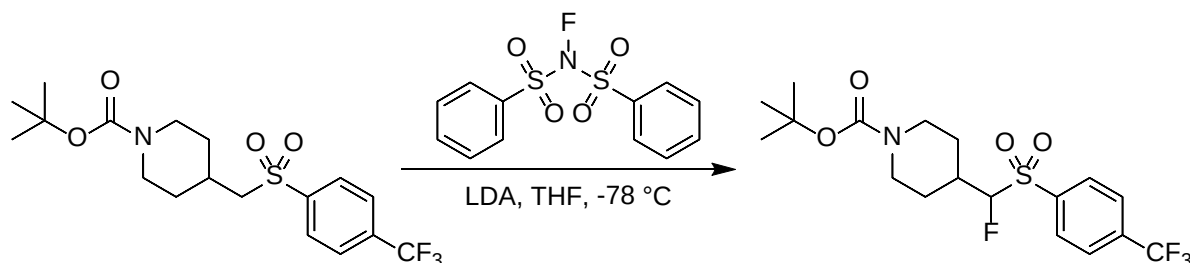
Compuesto 8.1. 4-(Trifluorometil)bencenosulfinato sódico

[0106] A una solución de cloruro de 4-(trifluorometil)bencenosulfonilo (0,424 g, 1,73 mmol) en H₂O (2,5 ml) se añadieron NaHCO₃ (0,291 g, 3,46 mmol) y Na₂SO₃ (0,437 g, 3,46 mmol). La mezcla de reacción se sumergió en un baño de aceite calentado previamente a 80 °C y se agitó durante 3 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se suspendió en EtOH (5 ml) y los sólidos se retiraron por filtración. El filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar el producto deseado en forma de un sólido de color blanco que se usó sin purificación adicional (0,40 g, 99 %). LC-MS (ES, m/z): 232 [M + H]⁺.



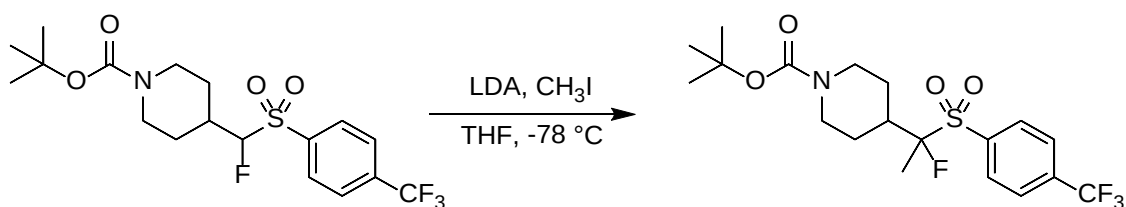
Compuesto 8.2. 4-(((4-(Trifluorometil)fenil)sulfonil)metil)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo.

[0107] A una solución de 4-(((4-(trifluorometil)fenil)sulfonyl)metil)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (**8.1**, 0,40 g, 1,79 mmol) en DMF (10 ml) se añadieron K₂CO₃ (0,495 g, 3,58 mmol) y 4-(bromometil)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (0,499 g, 1,79 mmol). La mezcla de reacción se sumergió en un baño de aceite calentado previamente a 80 °C y se agitó durante 3 h. A continuación, la mezcla de reacción se agitó durante una noche mientras se enfriaba a temperatura ambiente. Los sólidos se retiraron por filtración. El filtrado se diluyó con EtOAc (15 ml) y H₂O (10 ml) y las dos fases se separaron. La fase orgánica se secó con Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El residuo resultante se purificó por cromatografía ultrarrápida (20 % de EtOAc en hexanos para proporcionar el producto deseado en forma de un aceite incoloro (0,21 g, 73 %). LC-MS (ES, m/z): 222 [M - 56 + H]⁺; RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 8,09 (d, J = 8,07 Hz, 2H), 7,88 (d, J = 8,19 Hz, 2H), 4,10 (d, J = 13,69 Hz, 2H), 3,05 (d, J = 6,36 Hz, 2H), 2,77 (t, J = 12,72 Hz, 2H), 2,24 (s, 1H), 1,92 (d, J = 12,23 Hz, 2H), 1,47 (s, 9H), 1,22-1,38 (m, 2H) ppm.



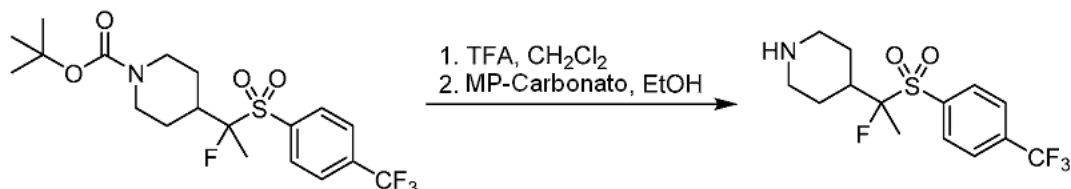
Compuesto 8.3. 4-(Fluoro((4-(trifluorometil)fenil)sulfonyl)metil)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo

[0108] A una solución de 4-(((4-(trifluorometil)fenil)sulfonyl)metil)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (**8.2**, 0,207 g, 0,508 mmol) en THF (3 ml) a -78 °C se añadió LDA (2,0 M en THF, 0,279 ml, 0,559 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 25 minutos antes de que se añadiera NFSI (0,241 g, 0,762 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 4 h a -78 °C, a continuación se diluyó con EtOAc (5 ml) y se calentó a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con H₂O (5 ml) y las dos fases se separaron. La fase orgánica se secó con Na₂SO₄, se filtró y a continuación se concentró. El residuo resultante se purificó por cromatografía ultrarrápida (20 % de EtOAc en hexanos para proporcionar el producto deseado en forma de un aceite incoloro (0,16 g, 21 %) que se usó como tal en la siguiente reacción. LC-MS (ES, m/z): 370 [M - 56 + H]⁺.



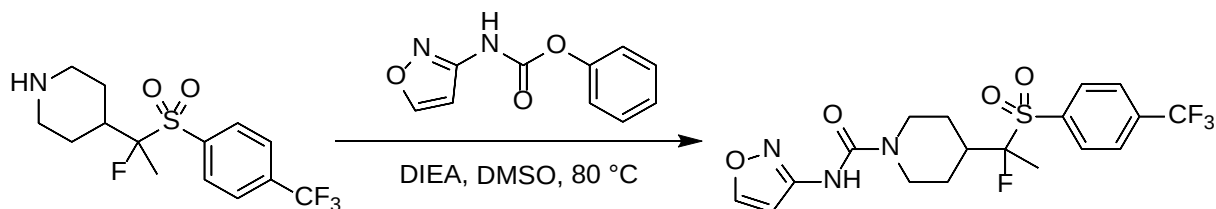
Compuesto 8.4. 4-(1-Fluoro-1-((4-(trifluorometil)fenil)sulfonil)etil)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo

[0109] A una solución de 4-(((4-(trifluorometil)fenil)sulfonil)metil)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (**8.3**, 0,160 g, 0,377 mmol) en THF (3 ml) a -78 °C se añadió LDA (2,0 M en THF, 0,235 ml, 0,471 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 20 minutos antes de que se añadiera yodometano (0,094 g, 0,659 mmol). La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (6 ml) y H₂O (2 ml) y se calentó a temperatura ambiente. Las dos fases se separaron y la fase orgánica se secó con Na₂SO₄, se filtró y a continuación se concentró. El residuo resultante se purificó por cromatografía ultrarrápida (20 % (v/v) de EtOAc en hexanos) para proporcionar el producto deseado en forma de un aceite incoloro (0,09 g, 55 %), que se usó como tal en la siguiente reacción. LC-MS (ES, m/z): 384 [M - 56 + H]⁺.



Compuesto 8.5. 4-(1-Fluoro-1-((4-(trifluorometil)fenil)sulfonil)etil)piperidina

[0110] El compuesto **8.5** se preparó de una forma similar que el compuesto **6.3** para proporcionar el producto deseado que se usó sin purificación en la siguiente reacción.

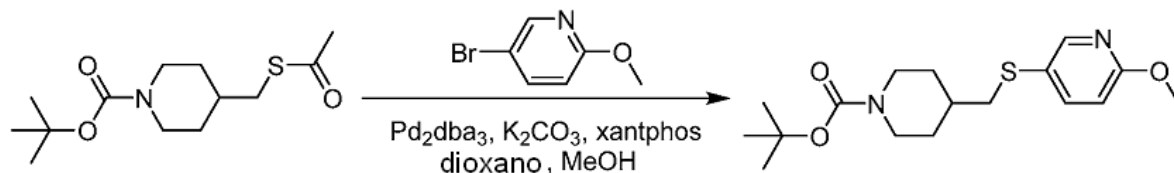


Compuesto 8. 4-(1-Fluoro-1-((4-(trifluorometil)fenil)sulfonil)etil)-N-(isoxazol-3-il)piperidina-1-carboxamida

[0111] El compuesto **8** se preparó de una forma similar que el compuesto **6** para proporcionar el producto deseado en forma de un sólido de color blanco (0,010 g, 33 %). LC-MS (ES, m/z): 450,1 [M + H]⁺; RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 8,41 (s, 1H), 8,16 (s, 1H), 8,00 (d, J = 7,95 Hz, 2H), 7,80 (d, J = 8,19 Hz, 2H), 6,92 (s, 1H), 4,16-4,30 (m, 2H), 2,83-

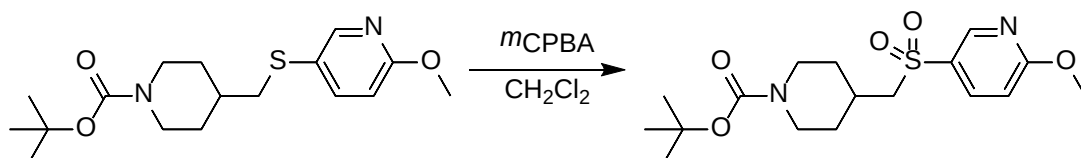
2,95 (m, 2H), 2,51-2,61 (m, 1H), 2,25 (d, J = 13,00 Hz, 1H), 1,86 (d, J = 12,96 Hz, 1H), 1,35-1,54 (m, 5H) ppm.

Ejemplo 9. Preparación de 4-(1-fluoro-1-((6-metoxipiridin-3-il)sulfonil)etil)-N-(piridazin-4-il)piperidina-1-carboxamida



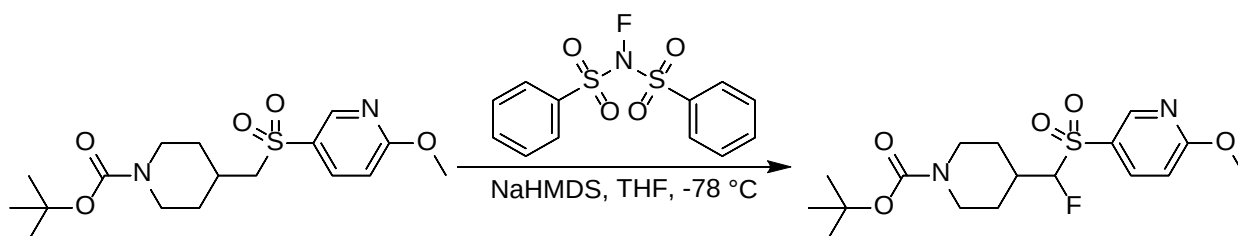
Compuesto 9.1. 4-(((6-Metoxipiridin-3-il)tio)metil)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo

[0112] El compuesto **9.1** se preparó de una forma similar que el compuesto **4.2** para proporcionar el producto deseado en forma de un sólido de color amarillo (1,78 g, 48 %). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,17 - 8,23 (dd, J = 2,4, 0,7 Hz, 1H), 7,59 - 7,67 (dd, J = 8,6, 2,5 Hz, 1H), 6,68 - 6,75 (dd, J = 8,6, 0,7 Hz, 1H), 4,05 - 4,15 (m, 2H), 3,94 (s, 3H), 2,59 - 2,75 (m, 4H), 1,76 - 1,87 (m, 2H), 1,50 - 1,64 (m, 1H), 1,42 - 1,48 (s, 9H), 1,06 - 1,21 (m, 2H) ppm.



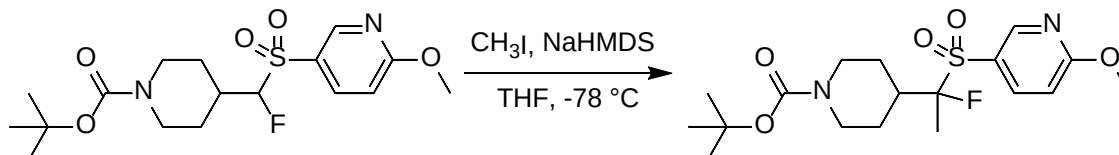
Compuesto 9.2. 4-(((6-Metoxipiridin-3-il)sulfonil)metil)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo

[0113] El compuesto **9.2** se preparó de una forma similar que el compuesto **4.3** para proporcionar el producto deseado en forma de un sólido de color blanco (0,20 g, 81 %). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 8,63 - 8,70 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 7,91 - 8,04 (dd, J = 8,8, 2,6 Hz, 1H), 6,79 - 6,89 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 3,97 - 4,11 (m, 5H), 2,94 - 3,02 (d, J = 6,3 Hz, 2H), 2,63 - 2,79 (m, 2H), 2,08 - 2,22 (m, 1H), 1,72 - 1,91 (m, 2H), 1,41 (s, 9H), 1,15 - 1,34 (m, 2H) ppm.



Compuesto 9.3. 4-(Fluoro((6-metoxipiridin-3-il)sulfonil)metil)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo

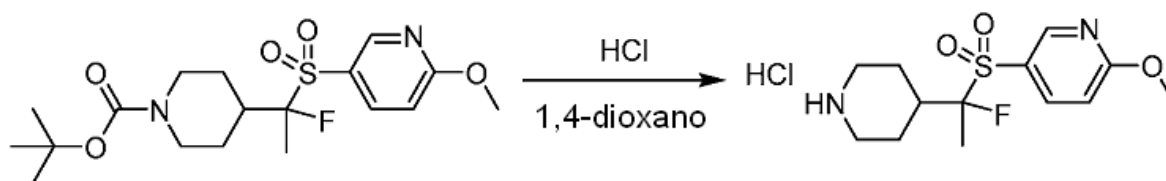
[0114] A una solución de 4-[(6-metoxipiridina-3-sulfonil)metil]piperidina-1-carboxilato de
 5 terc-butilo (**9.2**, 1,00 g, 2,70 mmol) en THF (10 ml) a -78 °C se añadió gota a gota NaHMDS
 (2,0 M en THF, 1,4 ml, 0,700 mmol) seguido de la adición gota a gota de una solución de
 NFSI (840 mg, 2,66 mmol) en THF (5 ml). La solución resultante se agitó durante 2 h
 mientras se calentaba a temperatura ambiente. La solución resultante se diluyó con hexanos
 (100 ml), y los sólidos se retiraron por filtración. El filtrado se lavó con NaCl saturado
 10 (50 ml), se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, y se concentró. El residuo resultante se purificó por
 cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc/éter de petróleo (1:10-1:5 (v/v))) para proporcionar
 el producto deseado en forma de un sólido de color blanquecino (0,75 g, 72 %). LC-MS (ES,
 m/z): 288,9 [M - 56 + H]⁺.



Compuesto 9.4. 4-(1-Fluoro-1-((6-metoxipiridin-3-il)sulfonil)etil)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo

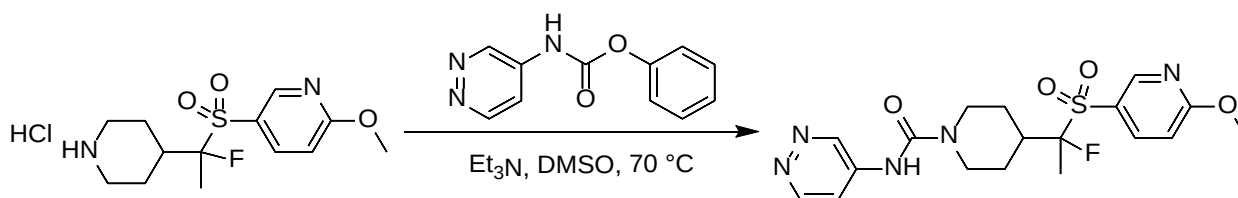
[0115] A una solución de 4-[fluoro(6-metoxipiridina-3-sulfonil)metil]piperidina-1-
 carboxilato de terc-butilo (**9.3**, 0,700 g, 1,80 mmol) en THF (15 ml) a -78 °C se añadió
 20 NaHMDS (2,0 M en THF, 1 ml, 2,00 mmol) seguido de la adición gota a gota de yodometano
 (0,282 g, 1,98 mmol). La solución resultante se agitó durante 2 h mientras se calentaba a
 temperatura ambiente. La reacción se interrumpió a continuación mediante la adición de
 NH₄Cl_(ac.) saturado (40 ml). La solución resultante se extrajo con EtOAc (3 x 10 ml) y las
 fases orgánicas combinadas se lavaron con NaCl saturado (50 ml), se secaron sobre Na₂SO₄,
 25 se filtraron y se concentraron. El residuo resultante se purificó por columna de gel de sílice
 con (EtOAc/éter de petróleo (1:10-1:5 (v/v))) para proporcionar el producto deseado en forma
 de un aceite de color amarillo (0,600 g, 83 %). RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8,64 (d, J =
 2,7 Hz, 1H), 8,10 (dd, J = 8,7, 1,5 Hz, 1H), 7,10 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 4,03 (m, 2H), 3,99 (s,

3H), 2,71 (s, 1H), 2,32 (m, 1H), 2,02 (m, 1H), 1,62 (m, 1H), 1,52 (d, J = 22,8 Hz, 1H), 1,40 (s, 9H), 1,24-1,39 (m, 5H) ppm.



Compuesto 9.5. Hidrocloruro de 5-(1-fluoro-1-(piperidin-4-il)etilsulfonil)-2-metoxipiridina

[0116] A una solución de 4-[1-fluoro-1-(6-metoxipiridina-3-sulfonil)etil]piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (**9.4**, 0,600 g, 1,49 mmol) en 1,4-dioxano (5 ml) se añadió HCl 4 N en 1,4-dioxano (5 ml) gota a gota. La solución resultante se agitó durante 1 h a temperatura ambiente y a continuación se concentró. El residuo resultante (0,500 g, en bruto) se usó como tal en la siguiente reacción sin purificación. LC-MS (ES, m/z): 302,7 [M + H]⁺.

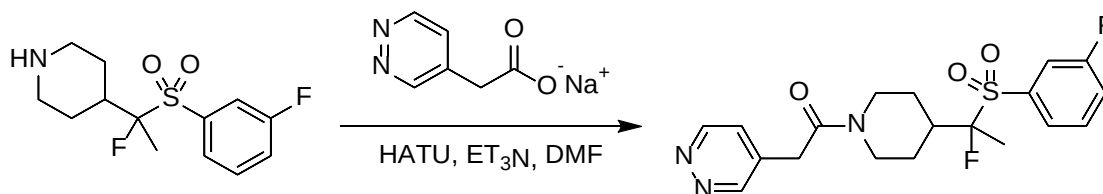


Compuesto 9. 4-(1-Fluoro-1-((6-metoxipiridin-3-il)sulfonil)etil)-N-(piridazin-4-il)piperidina-1-carboxamida

[0117] A una solución de hidrocloruro de 5-(1-fluoro-1-(piperidin-4-il)etilsulfonil)-2-metoxipiridina (**9.5**, 0,300 g, en bruto) en DMSO (7 ml) se añadieron trietilamina (0,400 g, 3,95 mmol) y N-(piridazin-4-il)carbamato de fenilo (0,312 mg, 1,45 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 1 h a 70 °C. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y a continuación se inactivó mediante la adición de H₂O (20 ml). La solución resultante se extrajo con EtOAc (3 x 10 ml) y las fases orgánicas combinadas se lavaron con NaCl saturado (50 ml), se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron. El residuo resultante se purificó por HPLC preparativa (Columna: X Bridge RP, 19*150 mm, 5 µm; Fase Móvil A: H₂O/NH₄HCO₃ 10 mM, Fase Móvil B: ACN; Caudal: 20 ml/min; Gradiente: 24 % de B a 33 % de B en 10 min; 254 nm) para proporcionar el producto deseado en forma de un sólido de color blanco (0,216 g, 39 %). LC-MS (ES, m/z): 424,1 [M + H]⁺; RMN ¹H (300 MHz, CD₃OD): δ 9,24 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 8,86 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 8,65 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,09 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,86 (dd, J = 2,7, 6,0 Hz, 1H), 7,02 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 4,40-

4,25 (m, 2H), 4,05 (s, 3H), 2,96 (t, J = 13,2 Hz, 2H), 2,68-2,48 (m, 1H), 2,27 (d, J = 12,9 Hz, 1H), 1,89 (d, J = 12,9 Hz, 1H), 1,65-1,45 (m, 2H), 1,58 (d, J = 22,5 Hz, 3H) ppm.

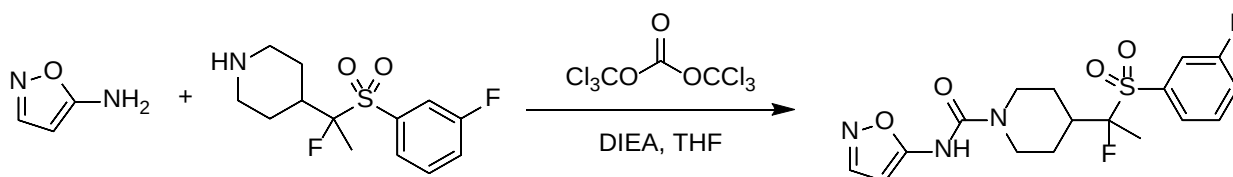
5 **Ejemplo 10. Preparación de 1-(4-(1-fluoro-1-((3-fluorofenil)sulfonil)etil)piperidin-1-il)-2-(piridazin-4-il)etan-1-ona**



10 **Compuesto 10. 1-(4-(1-Fluoro-1-((3-fluorofenil)sulfonil)etil)piperidin-1-il)-2-(piridazin-4-il)etan-1-ona**

[0118] A una solución de 4-(1-fluoro-1-((3-fluorofenil)sulfonil)etil)piperidina (6.3, 0,025 g, 0,086 mmol) y 2-(piridazin-4-il)acetato sódico (0,014 g, 0,086 mmol) en DMF (1 ml) se añadieron trietil amina (0,024 ml, 0,172 mmol) y HATU (0,039 g, 0,103 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 18 h a temperatura ambiente y la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (5 ml) y H₂O (2 ml). Las dos fases se separaron y la fase orgánica se secó con Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El residuo resultante se purificó usando cromatografía líquida a alta presión en fase inversa (0 - 90 % de CH₃CN en H₂O (conteniendo ambos un 0,1 % de TFA)) para proporcionar el producto deseado en forma de un sólido de color blanco (0,015 g, 42 %). LC-MS (ES, m/z): 410 [M + H]⁺; RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 9,28 (m, 2H), 7,73 (t, J = 6,04 Hz, 1H), 7,66 (d, J = 7,83 Hz, 1H), 7,60 (m, 3H), 7,41 - 7,32 (m, 1H), 4,73 - 4,61 (m, 1H), 4,00 - 3,86 (m, 1H), 3,80 (s, 2H), 3,04 (m, 1H), 2,39 - 2,15 (m, 2H), 1,79 (m, 1H), 1,52 - 1,27 (m, 5H) ppm.

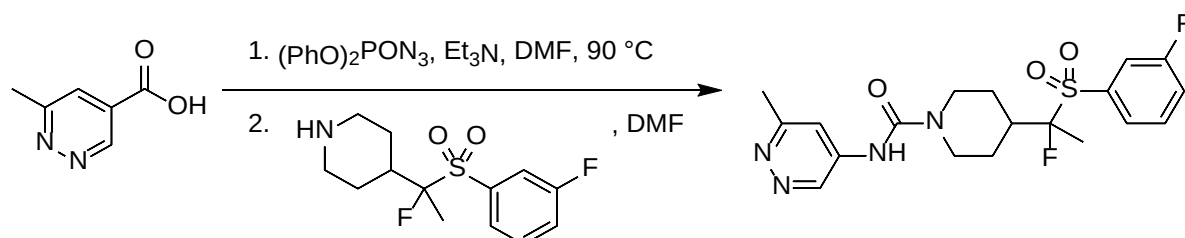
25 **Ejemplo 11. Preparación de 4-(1-fluoro-1-((3-fluorofenil)sulfonil)etil)-N-(isoxazol-5-il)piperidina-1-carboxamida**



Compuesto 11. 4-(1-Fluoro-1-((3-fluorofenil)sulfonil)etil)-N-(isoxazol-5-il)piperidina-1-carboxamida

[0119] A una solución de 4-(1-fluoro-1-((3-fluorofenil)sulfonyl)etil)piperidina (**6.3**, 0,050 g, 0,172 mmol) en THF (1 ml) a 0 °C se añadió DIEA (0,184 ml, 1,03 mmol) seguido de trifosgeno (0,017 g, 0,057 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 15 minutos antes de que se añadiera isoxazol-5-amina (0,014 g, 0,172 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante una noche a temperatura ambiente y a continuación se diluyó con EtOAc (5 ml) y se inactivó con H₂O (2 ml). Las dos fases se separaron, y la fase orgánica se concentró. El residuo resultante se purificó usando cromatografía líquida a alta presión en fase inversa (0 - 90 % de CH₃CN en H₂O (conteniendo ambos un 0,1 % de TFA)) para proporcionar el producto deseado en forma de un sólido de color blanco (0,015 g, 42 %). LC-MS (ES, m/z): 400 [M + H]⁺; RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 8,06 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,70 - 7,62 (m, 1H), 7,60 - 7,48 (m, 2H), 7,30 (m, 2H), 6,14 (m, 1H), 4,18 - 4,00 (m, 2H), 2,99 - 2,83 (m, 2H), 2,62 - 2,49 (m, 1H), 2,30 (m, 1H), 1,94 (m, 1H), 1,51 - 1,33 (m, 5H) ppm.

Ejemplo 12. Preparación de 4-(1-fluoro-1-((3-fluorofenil)sulfonyl)etil)-N-(6-metilpiridazin-4-il)piperidina-1-carboxamida

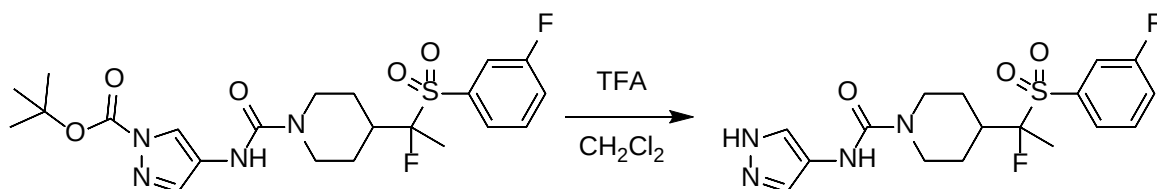


Compuesto 12. 4-(1-Fluoro-1-((3-fluorofenil)sulfonyl)etil)-N-(6-metilpiridazin-4-il)piperidina-1-carboxamida

[0120] A una solución de ácido 6-metilpiridazina-4-carboxílico (0,060 g, 0,345 mmol) y trietil amina (0,058 ml, 0,414 mmol) en DMF (1 ml) se añadió DPPA (0,082 ml, 0,372 mmol). La mezcla de reacción se sumergió en un baño de aceite calentado previamente a 90 °C y se agitó durante 10 minutos. Se añadió lentamente una solución de 4-(1-fluoro-1-((3-fluorofenil)sulfonyl)etil)piperidina (**6.3**, 0,025 g, 0,086 mmol) en DMF (1 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 3,5 h mientras se enfriaba a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (5 ml) y H₂O (2 ml) y las dos fases se separaron. La fase orgánica se concentró y el residuo resultante se purificó usando cromatografía líquida a alta presión en fase inversa (0 - 90 % de CH₃CN en H₂O (conteniendo ambos un 0,1 % de TFA)) para proporcionar el producto deseado en forma de un sólido de color blanco (0,047 g, 4 %). LC-MS (ES, m/z): 425 [M + H]⁺; RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 10,58 (s a, 1H), 9,44 (m,

1H), 8,53 (m, 1H), 7,76 (d, J = 8,19 Hz, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,45 (dt, J = 1,83, 8,19 Hz, 1H), 7,15 (m, 1H), 4,57 - 4,38 (m, 2H), 2,94 - 2,78 (m, 2H), 2,71 (s, 3H), 2,43 (m, 1H), 2,37 (m, 1H), 1,96 - 1,84 (m, 1H), 1,58 - 1,37 (m, 5H) ppm.

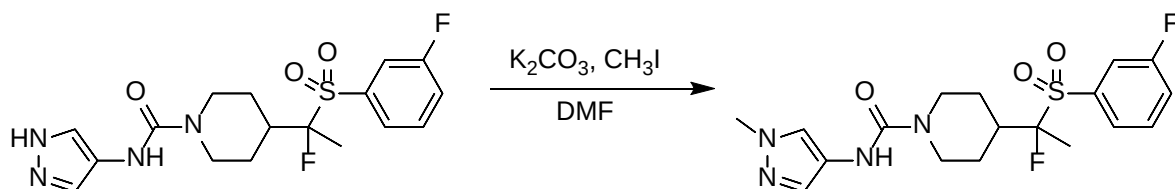
5 **Ejemplo 13. Preparación de 4-(1-fluoro-1-((3-fluorofenil)sulfonyl)etil)-N-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piperidina-1-carboxamida**



Compuesto 13.1. 4-(1-Fluoro-1-((3-fluorofenil)sulfonyl)etil)-N-(1H-pirazol-4-il)piperidina-1-carboxamida

10 **[0121]** Una solución de 4-(4-(1-fluoro-1-((3-fluorofenil)sulfonyl)etil)piperidina-1-carboxamido)-1H-pirazol-1-carboxilato de terc-butilo (0,093 g, 0,185 mmol) se disolvió en DCM (2 ml) y se añadió lentamente ácido trifluoroacético (0,20 ml, 2,61 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se concentró y el residuo resultante se purificó usando cromatografía líquida a alta presión en fase inversa (0 - 90 % (v/v) de CH₃CN en H₂O (conteniendo ambos un 0,1 % de TFA)) para proporcionar el producto deseado en forma de un sólido de color blanco (0,032 g, 70 %). LC-MS (ES, m/z): 499,1 [M + H]⁺; RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 8,31 (s, 1H), 7,78 (m, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,69 (m, 2H), 7,49 (m, 1H), 6,33 (s a, 1H), 4,29 - 4,06 (m, 2H), 3,05 - 2,88 (m, 2H), 2,54 (m, 1H), 2,27 (m, 1H), 2,02 (m, 1H), 1,72 - 1,40 (m, 14H) ppm.

20



Compuesto 13. 4-(1-Fluoro-1-((3-fluorofenil)sulfonyl)etil)-N-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piperidina-1-carboxamida

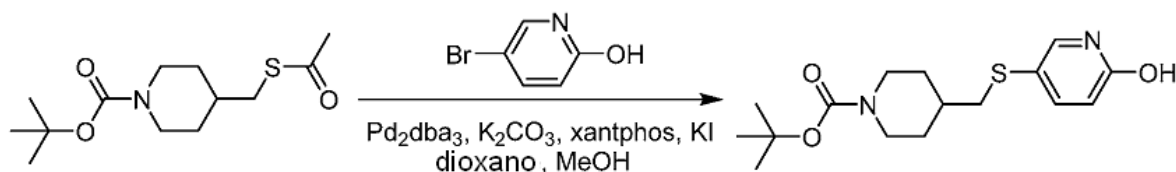
25 **[0122]** A una solución de 4-(1-fluoro-1-((3-fluorofenil)sulfonyl)etil)-N-(1H-pirazol-4-il)piperidina-1-carboxamida (**13.1**, 0,030 g, 0,075 mmol) y K₂CO₃ (0,026 g, 0,188 mmol) en DMF (1 ml) se añadió yodometano (0,005 ml, 0,090 mmol). La mezcla de reacción se

sumergió en un baño de aceite calentado previamente a 60 °C y se agitó durante 18 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se concentró y el residuo resultante se purificó usando cromatografía líquida a alta presión en fase inversa (0 - 90 % (v/v) de CH₃CN en H₂O (conteniendo ambos un 0,1 % de TFA)) para proporcionar el

5 producto deseado en forma de un sólido de color blanco (0,032 g, 70 %). LC-MS (ES, m/z): 399,1 [M + H]⁺; RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 7,88 (s a, 2H), 7,68 (d, J = 7,70 Hz, 1H), 7,62 - 7,51 (m, 2H), 7,49 - 7,32 (m, 2H), 4,28 - 4,02 (m, 2H), 2,95 (m, 2H), 2,59 (m, 2H), 2,20 (d, J = 11,86 Hz, 1H), 1,85 (d, J = 12,35 Hz, 1H), 1,54 - 1,31 (m, 5H) ppm.

Ejemplo 14. Preparación de 4-(1-((6-(difluorometoxi)piridin-3-il)sulfonyl)-1-fluoroetil)-N-(piridazin-4-il)piperidina-1-carboxamida

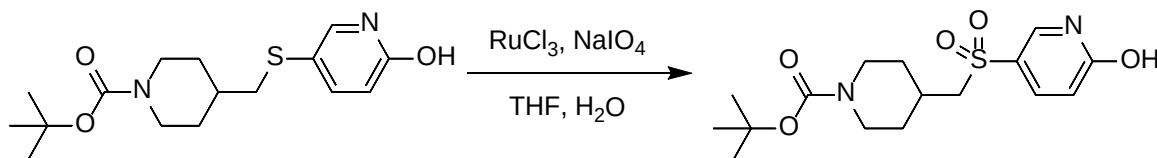
10



Compuesto 14.1. 4-(((6-Hidroxipiridin-3-il)tio)metil)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo

[0123] El compuesto **14.1** se preparó de una forma similar que el compuesto **4.2** para proporcionar el producto deseado en forma de un sólido de color amarillo (4,00 g, 72 %).

15 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,50 - 7,65 (m, 3H), 6,62 - 6,70 (m, 1H), 6,53 - 6,60 (d, J = 10,4 Hz, 1H), 2,60 - 2,73 (m, 4H), 1,76 - 1,84 (m, 2H), 1,50 - 1,63 (m, 1H), 1,41 - 1,46 (s, 9H), 1,22 - 1,32 (m, 3H), 1,06 - 1,20 (m, 2H) ppm.

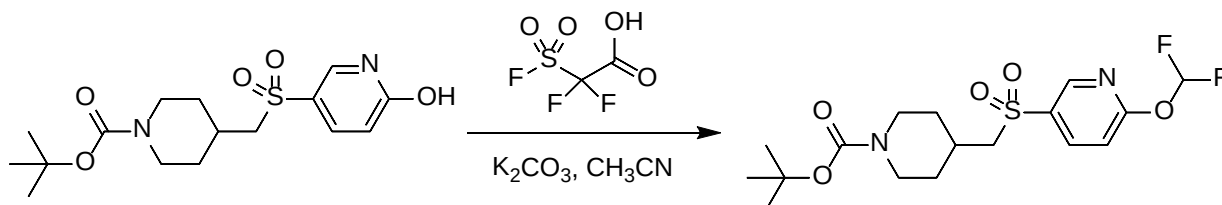


Compuesto 14.2. 4-(((6-Hidroxipiridin-3-il)sulfonyl)metil)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo

[0124] A una solución de 4-[[[(6-hidroxipiridin-3-il)sulfanil]metil]piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (**14.1**, 4,00 g, 12,33 mmol) y cloruro de rutenio (III) (0,80 g, 3,85 mmol) en

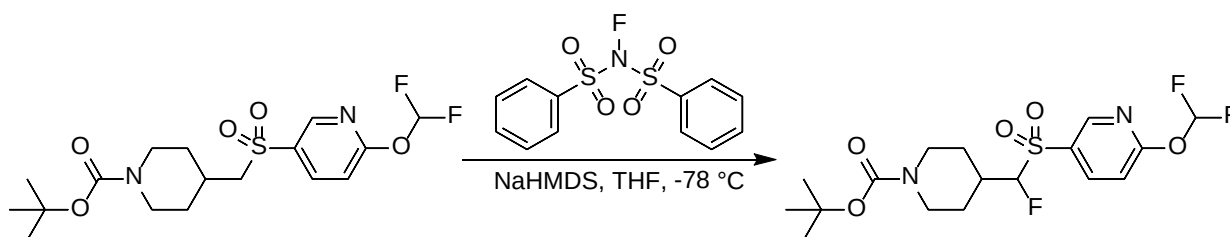
25 THF/H₂O (1:1 (v/v), 60 ml) se añadió gota a gota una solución de NaIO₄ (12,0 g, 49,3 mmol) en agua (5 ml). La solución resultante se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. La reacción se interrumpió a continuación mediante la adición de H₂O (30 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 20 ml), se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró. El residuo

resultante se purificó por columna de gel de sílice con (EtOAc/éter de petróleo (100:1)) para proporcionar el producto deseado en forma de un sólido de color blanco (2,40 g, 55 %). RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ 12,35 (s, 1H), 7,89 - 7,95 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 7,67 - 7,75 (m, 1H), 6,41 - 6,48 (d, J = 9,7 Hz, 1H), 3,78 - 3,86 (d, J = 13,3 Hz, 2H), 3,23 - 3,28 (d, J = 6,3 Hz, 4H), 2,73 (s, 1H), 1,91 - 2,02 (m, 1H), 1,70 - 1,78 (m, 2H), 1,34 - 1,39 (s, 9H), 1,07 - 1,20 (m, 2H) ppm.



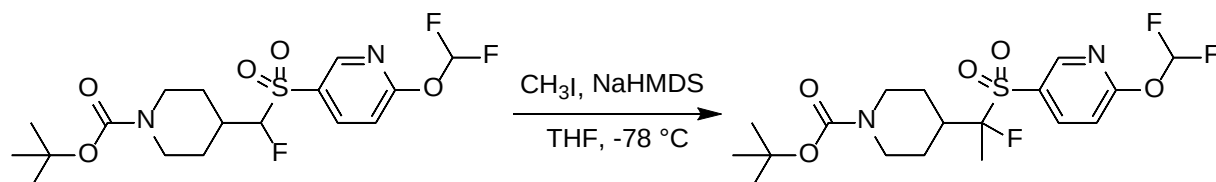
Compuesto 14.3. 4-(((6-(Difluorometoxi)piridin-3-il)sulfonyl)methyl)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo

[0125] A una solución de 4-(((6-hidroxipiridin-3-il)sulfonyl)methyl)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (**14.2**, 1,00 g, 2,81 mmol) y K_2CO_3 (0,590 g, 5,57 mmol) en CH_3CN (20 ml) se añadió ácido 2,2-difluoro-2-(fluorosulfonyl)acético (0,550 g, 3,09 mmol). La solución resultante se agitó durante 2 h a temperatura ambiente. La reacción se interrumpió a continuación mediante la adición de H_2O (50 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 30 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con solución salina saturada (50 ml), se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron. El residuo resultante se purificó por columna de gel de sílice con (EtOAc/éter de petróleo (1:10 - 1:3 (v/v))) para proporcionar el producto deseado en forma de un sólido de color blanco (1,00 g, 88 %). RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ 8,74 (d, J = 2,4, 1H) , 8,21 (dd, J = 2,4 Hz, 8,7 Hz, 1H) , 7,31-7,78 (t, J = 71,7 Hz, 1H), 7,08 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 4,08 (d, J = 13,5 Hz, 2H), 3,04 (d, J = 6,3 Hz, 2H), 2,72-2,81 (m, 2H), 2,22 (m, 1H), 1,92 (d, J = 12,9 Hz, 2H), 1,46 (s, 9H), 1,24-1,37 (m, 2H) ppm.



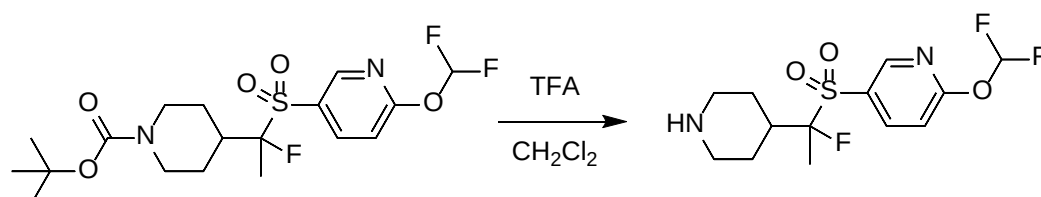
Compuesto 14.4. 4-(((6-(Difluorometoxi)piridin-3-il)sulfonyl)fluorometil)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo

[0126] El compuesto **14.4** se preparó de una forma similar que el compuesto **9.3** para proporcionar el producto deseado en forma de un aceite de color amarillo (0,20 g, 34 %). RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 8,74 (d, *J* = 2,4, 1H), 8,22 (m, 1H), 7,31-7,80 (t, *J* = 71,7 Hz, 1H), 7,15 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 4,77-4,95 (dd, *J* = 6,0, 18,0 Hz, 1H), 4,19 (m, 2H), 2,79 (m, 2H), 2,40-2,60 (m, 1H), 2,00 (m, 1H), 1,50-1,60 (m, 3H), 1,47 (s, 9H) ppm.



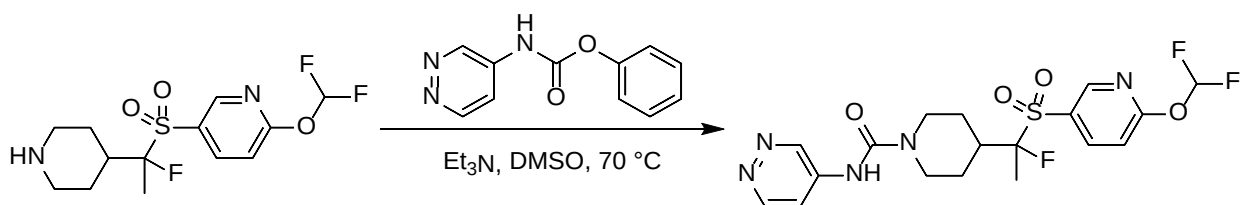
Compuesto 14.5. 4-(1-((6-(Difluorometoxi)piridin-3-il)sulfonil)-1-fluoroetil)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo

[0127] El compuesto **14.5** se preparó de una forma similar que el compuesto **9.4** para proporcionar el producto deseado en forma de un aceite de color amarillo (0,100 g, 48 %). RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 8,70 (d, *J* = 2,4, 1H), 8,20 (m, 1H), 7,37-7,73 (t, *J* = 71,6 Hz, 1H), 7,08 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 4,24 (m, 2H), 2,69-2,77 (m, 2H), 2,43-2,59 (m, 1H), 2,18 (m, 1H), 1,81 (d, *J* = 12,0 Hz, 1H), 1,55 (d, *J* = 22 Hz, 3H), 1,50 (s, 9H), 1,31-1,40 (m, 2H) ppm.



Compuesto 14.6. 2-(Difluorometoxi)-5-((1-fluoro-1-(piperidin-4-il)etil)sulfonil)piridina

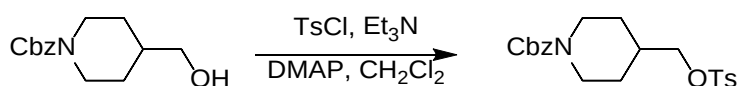
[0128] El compuesto **14.6** se preparó de una forma similar que el compuesto **4.5** para proporcionar el producto deseado en forma de un aceite de color amarillo (0,300 g). El producto deseado se usó como tal en la siguiente reacción sin purificación. LC-MS (ES, *m/z*): 339,0 [*M* + *H*]⁺.



Compuesto 14. 4-(1-((6-(Difluorometoxi)piridin-3-il)sulfonil)-1-fluoroetil)-N-(piridazin-4-il)piperidina-1-carboxamida

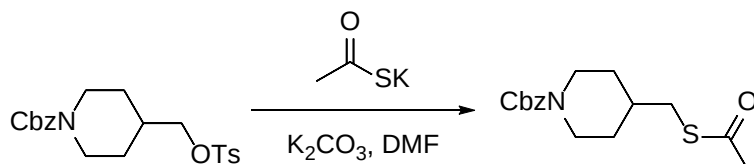
[0129] El compuesto **14** se preparó de una forma similar que el compuesto **9** para proporcionar el producto deseado en forma de un sólido de color blanco (0,116 g, 29 %). LC-MS (ES, m/z): 460,1 [M + H]⁺; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 9,28 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 9,21 (s, 1H), 8,88 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 8,77 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,37 (dd, J = 8,4, 1,6 Hz, 1H), 7,83 (t, J = 71,6 Hz, 1H), 7,77 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,41 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 4,23 - 4,31 (m, 2H), 2,89 (m, 2H), 2,47 (m, 1H), 2,10 (m, 1H), 1,73 (m, 1H), 1,57 (d, J = 22,8 Hz, 3H), 1,40 (m, 2H) ppm.

Ejemplo 15. Preparación de 4-(1-((3-cloro-1-metil-1H-pirazol-5-il)sulfonil)-1-fluoroetil)-N-(piridazin-4-il)piperidina-1-carboxamida



Compuesto 15.1. 4-((Tosiloxi)metil)piperidina-1-carboxilato de bencilo

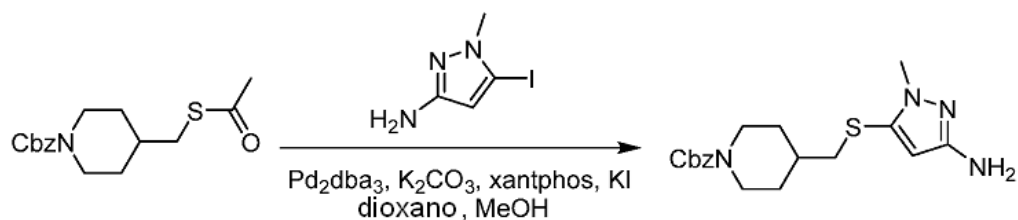
[0130] El compuesto **15.1** se preparó de una forma similar que el compuesto **1.1** para proporcionar el producto deseado en forma de un sólido de color blanco (13,0 g, 80 %). LC-MS (ES, m/z): 404,2 [M + H]⁺; RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 7,78 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,38-7,78 (m, 7H), 5,10 (s, 2H), 4,20-4,15 (m, 2H), 3,85 (d, J = 6,3 Hz, 2H), 2,77-2,69 (m, 2H), 2,41 (s, 3H), 1,89-1,79 (m, 1H), 1,69-1,64 (m, 2H), 1,19-1,15 (m, 2H) ppm.



Compuesto 15.2. 4-((Carbamimidoiltio)metil)piperidina-1-carboxilato de bencilo

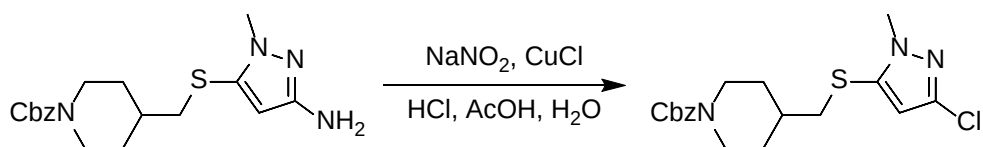
[0131] El compuesto **15.2** se preparó de una forma similar que el compuesto **3.1** para proporcionar el producto deseado en forma de un aceite de color pardo (25,0 g). El material

se usó como tal en la siguiente reacción sin purificación adicional. LC-MS (ES, m/z): 308,1 [M + H]⁺.



5 **Compuesto 15.3. 4-(((3-Amino-1-metil-1H-pirazol-5-il)tio)metil)piperidina-1-carboxilato de bencilo**

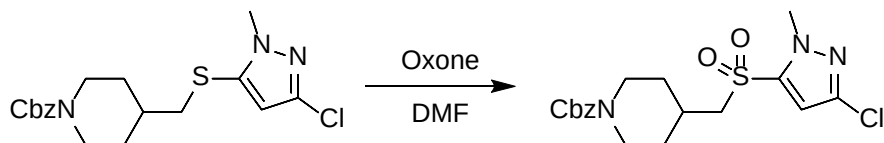
[0132] El compuesto 15.3 se preparó de una forma similar que el compuesto 4.2 para proporcionar el producto deseado en forma de un aceite de color amarillo (8,3 g, 59 %). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,29-7,39 (m, 5H), 5,65 (s, 1H), 5,12 (s, 2H), 4,05-4,19 (m, 2H), 3,71 (s, 3H), 2,66-2,79 (m, 2H), 2,64 (m, 2H), 1,73-1,85 (m, 2H), 1,60-1,72 (m, 1H), 1,10-1,35 (m, 2H) ppm.



15 **Compuesto 15.4. 4-(((3-Cloro-1-metil-1H-pirazol-5-il)tio)metil)piperidina-1-carboxilato de bencilo**

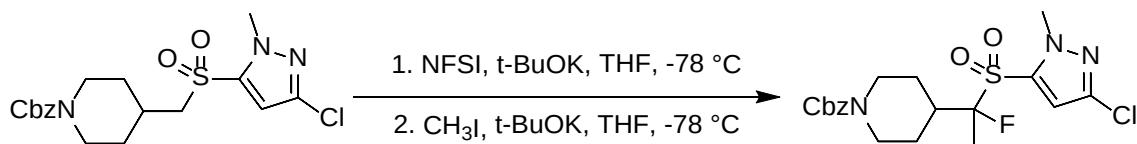
[0133] A una solución de 4-(((3-amino-1-metil-1H-pirazol-5-il)tio)metil)piperidina-1-carboxilato de bencilo (1,9 g, 5,27 mmol) en HCl concentrado (9,5 ml) y AcOH (57 ml) a 0 °C se añadió gota a gota una solución de nitrato sódico (0,551 g, 7,99 mmol) en H₂O (9,5 ml). La solución resultante se agitó durante 30 minutos a 0 °C. La temperatura se aumentó a 80 °C, y se añadió gota a gota una solución de cloruro de cobre (I) (2,09 g, 21,1 mmol) en HCl concentrado (9,5 ml) y AcOH (19 ml). La solución resultante se agitó durante un período adicional de 10 min mientras la temperatura se mantenía a 70 °C. La solución resultante se extrajo con EtOAc (100 ml) y las fases orgánicas se combinaron. La solución resultante se lavó con solución salina saturada (50 ml), se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró, y a continuación se concentró. El residuo resultante se purificó por columna de gel de sílice con (EtOAc/éter de petróleo (1:2 (v/v))) para proporcionar el producto deseado en forma de un sólido de color blanco (0,700 g, 35 %). RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃):

δ 7,29-7,39 (m, 5H), 6,19 (s, 1H), 5,12 (s, 2H), 4,23-4,19 (m, 2H), 3,83 (s, 3H), 2,68-2,80 (m, 3H), 1,69-1,85 (m, 2H), 1,60 (m, 1H), 1,22 (m, 2H) ppm.



5 **Compuesto 15.5. 4-(((3-Cloro-1-metil-1H-pirazol-5-il)sulfonil)metil)piperidina-1-carboxilato de bencilo**

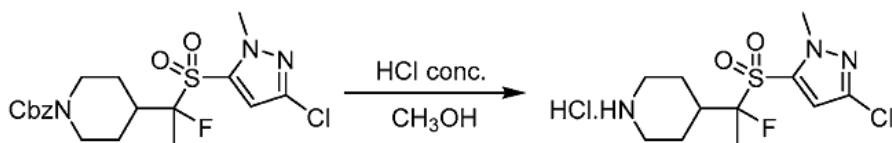
[0134] El compuesto 15.5 se preparó de una forma similar que el compuesto 5.3 para proporcionar el producto deseado en forma de un aceite de color amarillo (8,3 g, 59 %).
 RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 7,26-7,39 (m, 5H), 6,14 (s, 1H), 5,12 (s, 2H), 4,17-4,28 (m,
 10 2H), 4,09 (s, 3H), 3,09 (m, 2H), 2,84 (m, 2H), 2,19-2,29 (m, 1H), 1,91 (m, 2H), 1,27-1,40 (m, 2H) ppm.



15 **Compuesto 15.6. 4-(1-((3-Cloro-1-metil-1H-pirazol-5-il)sulfonil)-1-fluoroetil)piperidina-1-carboxilato de bencilo**

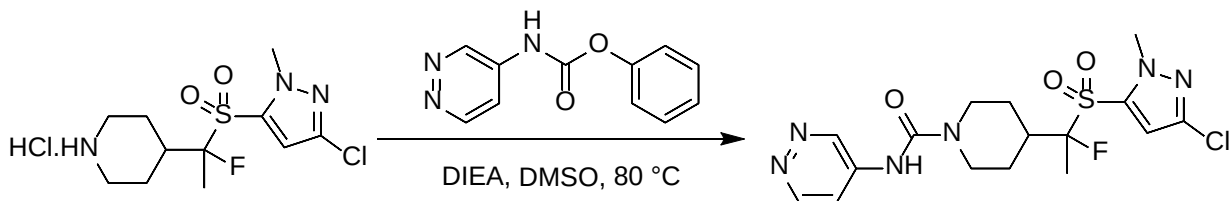
[0135] A una solución de 4-[(3-cloro-1-metil-1H-pirazol-5- sulfonil)metil]piperidina-1-carboxilato de bencilo (15.5, 2,9 g, 7,04 mmol) en THF (120 ml) a -78 °C se añadió gota a gota t-BuOK (7 ml, 7,04 mmol, 1 M en THF), seguido de una solución de NFSI (1,33 g, 4,22 mmol) en THF (20 ml) gota a gota. La solución resultante se agitó durante 1 h a -78 °C
 20 antes de que se añadiera gota a gota una cantidad tradicional de t-BuOK (21,1 ml, 21,12 mmol, 1 M en THF). La solución resultante se agitó durante 30 min a -78 °C antes de que se añadiera gota a gota yodometano (3,00 g, 21,14 mmol). La solución resultante se agitó durante un período adicional de 30 min a -78 °C antes de que se inactivara mediante la adición de n-hexano (50 ml). La mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente, los
 25 sólidos se retiraron por filtración, y el filtrado se concentró. El residuo resultante se purificó por HPLC preparativa (ACN/ H_2O 10:90 (v/v) aumentando a ACN/ H_2O 80:20 (v/v) en 50 min; Detector, UV 254 nm) para proporcionar el producto en forma de un sólido de color blanco (1,5 g, 83 %). RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 7,35 (m, 5H), 6,80 (s, 1H), 5,13 (s, 2H),

4,09-4,33 (m, 2H), 4,07 (s, 3H), 2,56-2,82 (m, 2H), 2,52 (m, 1H), 2,12 (m, 1H), 1,84 (m, 1H), 1,59 (d, J = 24,0 Hz, 3H), 1,40 (m, 2H) ppm.



Compuesto 15.7. Hidrocloruro de 4-(1-((3-cloro-1-metil-1H-pirazol-5-il)sulfonyl)-1-fluoroetil)piperidina

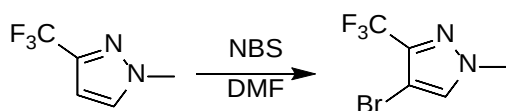
[0136] A una solución de 4-[1-(3-cloro-1-metil-1H-pirazol-5-sulfonyl)-1-fluoroetil]piperidina-1-carboxilato de bencilo (**15.6**, 1,00 g, 2,25 mmol, 1,00) en metanol (5 ml) se añadió HCl concentrado (15 ml). La solución resultante se agitó durante 3 h a 70 °C en un baño de aceite, y a continuación se concentró. El residuo resultante se precipitó con metanol (2 ml). El producto en bruto se purificó por recristalización en éter para proporcionar el producto deseado en forma de un sólido de color blanco (0,429 g, 55 %). LC-MS (ES, m/z): 310,1 [M + H]⁺; RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD): δ 7,05 (s, 1H), 4,09 (s, 3H), 3,50 (m, 2H), 3,03-3,13 (m, 2H), 2,64-2,73 (m, 1H), 2,35 (m, 1H), 2,10 (m, 2H), 1,70-1,85 (m, 2H), 1,65 (d, J = 24,0 Hz, 3H) ppm; RMN ¹⁹F (376 MHz, CD₃OD): δ -146,30 ppm.



Compuesto 15. 4-(1-((3-Cloro-1-metil-1H-pirazol-5-il)sulfonyl)-1-fluoroetil)-N-(piridazin-4-il)piperidina-1-carboxamida

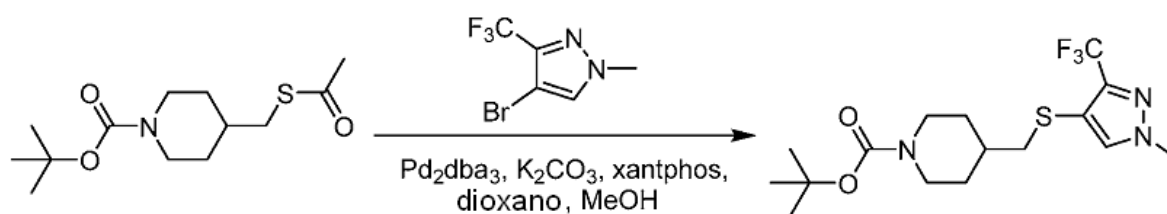
[0137] El compuesto **15** se preparó de una forma similar que el compuesto **6** para proporcionar el producto deseado en forma de un sólido de color blanquecino (0,012 g, 8 %). LC-MS (ES, m/z): 430,1 [M + H]⁺; RMN ¹H (300 MHz, CD₃OD): δ 9,20 (m, 1H), 8,84 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,83 (m, 1H), 6,99 (s, 1H), 4,33 (m, 2H), 4,03 (s, 3H), 2,99 (m, 2H), 2,56 (m, 1H), 2,17 (m, 1H), 1,90 (m, 1H), 1,66 - 1,42 (m, 5H) ppm; RMN ¹⁹F (376 MHz, CD₃OD): δ -77,12, -145,34 ppm.

Ejemplo 16. Preparación de 4-(1-fluoro-1-((1-metil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-il)sulfonyl)etil)-N-(isoxazol-3-il)piperidina-1-carboxamida



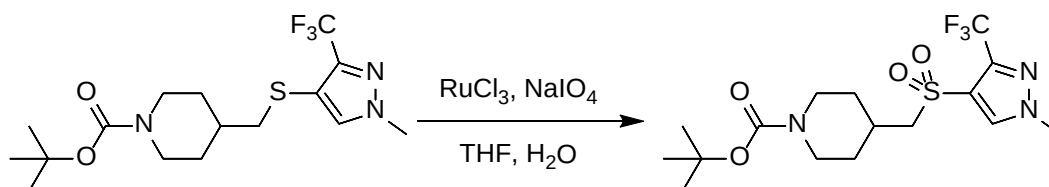
Compuesto 16.1. 4-Bromo-1-metil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol

[0138] En un tubo de cierre hermético de 10 ml purgado y mantenido con una atmósfera inerte de argón, se puso una solución de 1-metil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol (10,0 g, 66,62 mmol) y NBS (16,2 g, 66,62 mmol) en DMF (100 ml). La solución resultante se agitó durante una noche a 50 °C en un baño de aceite. La reacción se interrumpió a continuación mediante la adición de agua en hielo (1 l). La solución resultante se extrajo con éter (3 x 200 ml), las fases orgánicas se combinaron y se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y a continuación se concentraron para proporcionar el producto deseado en forma de un aceite de color amarillo (12,0 g, en bruto), que se usó como tal sin purificación adicional. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 7,46 (s, 1H), 3,94 (s, 3H) ppm.



Compuesto 16.2. 4-(((1-Metil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-il)tio)metil)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo

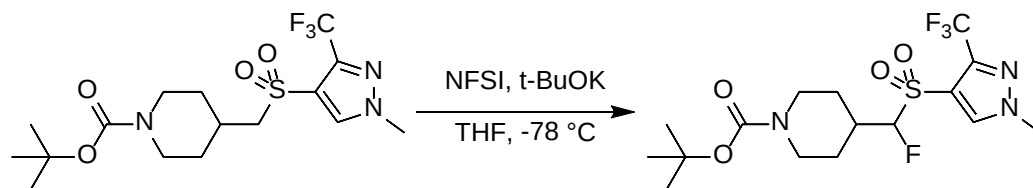
[0139] El compuesto 16.2 se preparó de una forma similar que el compuesto 4.2 para proporcionar el producto deseado en forma de un sólido de color amarillo (0,200 g, en bruto). El producto deseado se usó como tal en la siguiente reacción sin purificación adicional. LC-MS (ES, m/z): 279,9 [M + H - Boc]⁺.



Compuesto 16.3. 4-(((1-Metil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-il)sulfonil)metil)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo

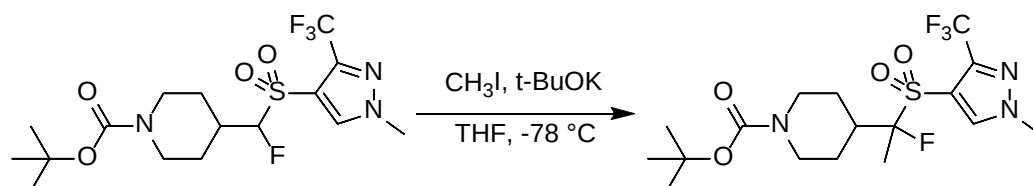
[0140] El compuesto 16.3 se preparó de una forma similar que el compuesto 14.2 para proporcionar el producto deseado en forma de un sólido de color amarillo (0,200 g, 15 %). El

producto deseado se usó como tal en la siguiente reacción sin purificación adicional. RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 7,96 (s, 1H), 4,07 (m, 2H), 4,02 (s, 3H), 3,14 (d, $J = 6,4$ Hz, 2H), 2,74 (m, 1H), 2,22 (m, 2H), 1,90 (m, 2H), 1,46 (s, 9H), 1,25-1,35 (m, 2H) ppm.



Compuesto 16.4. 4-(Fluoro((1-metil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-il)sulfonil)metil)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo

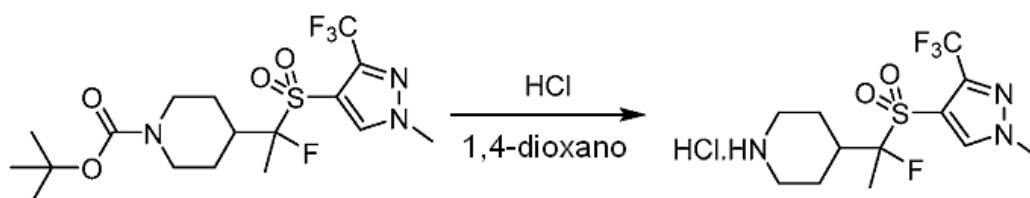
[0141] A una solución de 4-[[1-metil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-sulfonil]metil]piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (**16.3**, 0,450 mg, 1,09 mmol) en THF (20 ml) a -78°C se añadió gota a gota una solución de t-BuOK (11 ml, 1,0 M en THF, 5,54 mmol). La solución resultante se agitó durante 0,5 h antes de que se añadiera una solución de NFSI (2,42 g, 7,63 mmol) en THF (2 ml). La solución resultante se agitó durante un período adicional de 1 h a -78°C antes de que se inactivara mediante la adición de agua en hielo (50 ml). La mezcla resultante se extrajo con EtOAc (3 x 50 ml), y las fases orgánicas se combinaron, a continuación se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron. El residuo resultante se purificó por HPLC preparativa (ACN/ H_2O 0:100 (v/v) aumentando a ACN/ H_2O 100:0 (v/v) en 50 min; Detector, UV 254 nm) para proporcionar el producto en forma de un sólido de color blanco (0,200 g, 43 %). RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 7,99 (s, 1H), 4,87-5,00 (m, 1H), 4,18 (d, $J = 13,2$ Hz, 2H), 4,03 (s, 3H), 2,71-2,82 (m, 2H), 2,42 - 2,54 (m, 1H), 1,93-2,01 (m, 2H), 1,40-1,60 (m, 11H) ppm.



Compuesto 16.5. 4-(1-Fluoro-1-((1-metil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-il)sulfonil)etil)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo

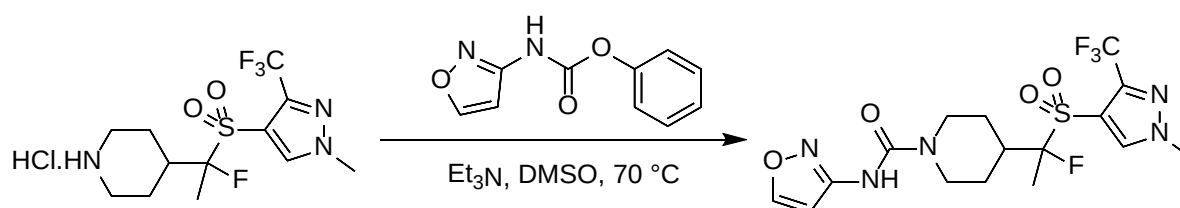
[0142] A una solución de 4-[fluoro[1-metil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-sulfonil]metil]piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (**16.4**, 0,060 g, 0,14 mmol) en THF (3 ml) a -78°C se añadió una solución de t-BuOK (0,45 ml, 1,0 M en THF, 0,56 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 0,5 h a -78°C antes de que se añadiera gota a gota yodometano (0,052 g, 0,37 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante un período

adicional de 4 horas a -78 °C antes de que se inactivara mediante la adición de agua en hielo (30 ml). La solución resultante se extrajo con EtOAc (3 x 30 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron para proporcionar el producto deseado en forma de un sólido (0,040 g, en bruto) que se usó como tal en la siguiente reacción sin purificación adicional. LC-MS (ES, m/z): 344 [M + H - Boc]⁺.



Compuesto 16.6. Hidrocloruro de 4-(1-fluoro-1-((1-metil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-il)sulfonil)etil)piperidina

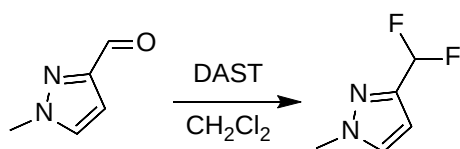
[0143] El compuesto **16.4** se preparó de una forma similar que el compuesto **9.5** para proporcionar el producto deseado de color blanco (0,104 g, 93 %). LC-MS (ES, m/z): 343,9 [M + H]⁺; RMN ¹H (400 MHz, D₂O): δ 8,39 (s, 1H), 3,93 (s, 3H), 3,38-3,50 (m, 2H), 2,88-3,02 (m, 2H), 2,53 (m, 1H), 2,21 (d, J = 14,5 Hz, 1H), 2,01 (dt, J = 14,4, 3,0 Hz, 1H), 1,58-1,77 (m, 4H), 1,55 (s, 2H) ppm.



Compuesto 16. 4-(1-Fluoro-1-((1-metil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-il)sulfonil)etil)-N-(isoxazol-3-il)piperidina-1-carboxamida

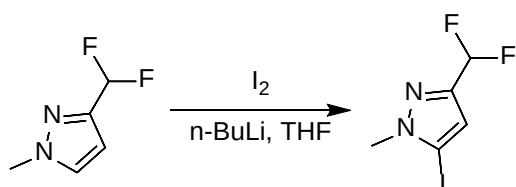
[0144] El compuesto **16** se preparó de una forma similar que el compuesto **9** para proporcionar el producto deseado en forma de un sólido de color blanco (0,09 g, 22 %). LC-MS (ES, m/z): 454,1 [M + H]⁺; RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD): δ 8,39 (d, J = 1,5 Hz, 2H), 6,68 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 4,00-4,30 (m, 2H), 3,98 (s, 3H), 2,84-2,93 (m, 2H), 2,48-2,58 (m, 1H), 2,18 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 1,84 (d, J = 12,6 Hz, 1H), 1,33-1,61 (m, 5H) ppm; RMN ¹⁹F (376 MHz, CD₃OD): δ -61,149, -61,182, -144,269, -144,300 ppm.

Ejemplo 17. Preparación de 4-(1-((3-(difluorometil)-1-metil-1H-pirazol-5-il)sulfonil)-1-fluoroetil)-N-(piridazin-4-il)piperidina-1-carboxamida



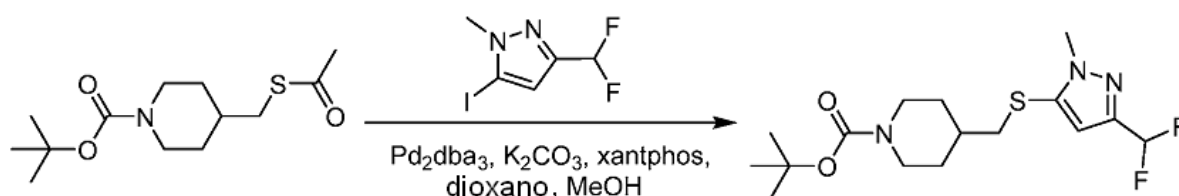
Compuesto 17.1. 3-(Difluorometil)-1-metil-1H-pirazol

[0145] A una solución de 1-metil-1H-pirazol-3-carbaldehído (4,00 g, 36,33 mmol) en CH₂Cl₂ (50 ml) a 0 °C se añadió gota a gota DAST (23,4 g, 145,17 mmol, 4,00 eq). La mezcla de reacción se agitó durante una noche a temperatura ambiente y a continuación se inactivó mediante la adición de NaHCO₃ saturado (100 ml), y se extrajo con CH₂Cl₂ (3 x 200 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron para proporcionar el producto deseado en forma de un aceite (4,8 g, en bruto) que se usó en la siguiente reacción sin purificación adicional. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 7,32-7,37 (m, 1H), 6,44-6,45 (t, 1H), 6,80 (m, 1H), 3,90 (s, 3H) ppm.



Compuesto 17.2. 3-(Difluorometil)-5-yodo-1-metil-1H-pirazol

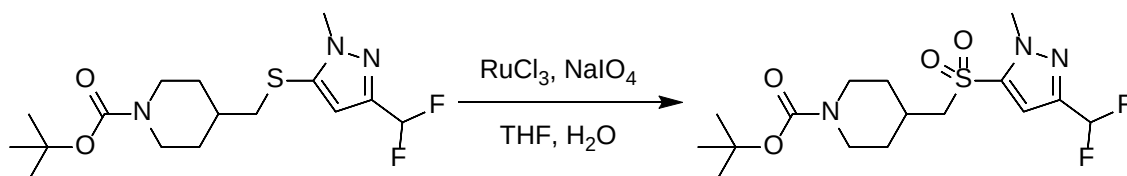
[0146] A una solución de 3-(difluorometil)-1-metil-1H-pirazol (**17.1**, 4,8 g, 36,33 mmol) en THF (50 ml) a -78 °C se añadió gota a gota n-BuLi (20,0 ml, 2,5 M en n-hexano). La solución resultante se agitó durante 30 min a -78 °C antes de que se añadiera gota a gota una solución de I₂ (13,8 g, 54,49 mmol) en THF (50 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 2 h a -78 °C antes de que se inactivara mediante la adición de NH₄Cl_(sat.) (100 ml). La solución resultante se extrajo con Et₂O (2 x 200 ml) y las fases orgánicas combinadas se lavaron con Na₂S₂O_{3(ac.)} saturado (2 x 100 ml), se secaron sobre MgSO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron para proporcionar el producto deseado (9,0 g, en bruto), que se usó como tal en la siguiente reacción sin purificación adicional. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 6,51-6,78 (m, 2H), 3,97 (s, 3H) ppm.



Compuesto 17.3. 4-(((3-(Difluorometil)-1-metil-1H-pirazol-5-il)tio)metil)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo

[0147] El compuesto 17.3 se preparó de una forma similar que el compuesto 4.2 para proporcionar el producto deseado en forma de un aceite de color rojo oscuro (0,370 g, 38 %).

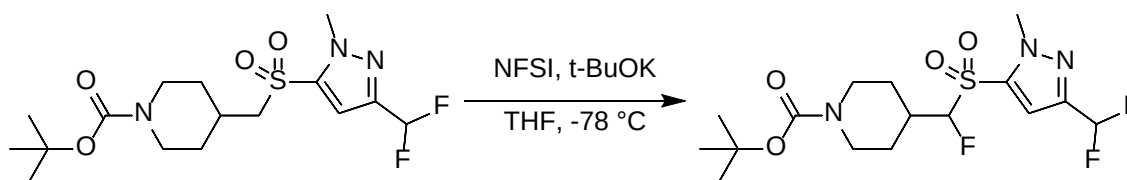
- 5 El producto deseado se usó como tal en la siguiente reacción sin purificación adicional. RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 6,44-6,74 (m, 2H), 4,08-4,17 (m, 2H), 3,83-3,96 (m, 3H), 2,62-2,76 (m, 4H), 1,82 (d, $J = 13,2$ Hz, 2H), 1,60 (m, 2H), 1,46 (s, 8H), 1,09-1,28 (m, 2H) ppm.



10 **Compuesto 17.4. 4-(((3-(Difluorometil)-1-metil-1H-pirazol-5-il)sulfonil)metil)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo**

[0148] El compuesto 17.4 se preparó de una forma similar que el compuesto 14.2 para proporcionar el producto deseado en forma de un aceite de color rojo oscuro (0,200 g, 68 %).

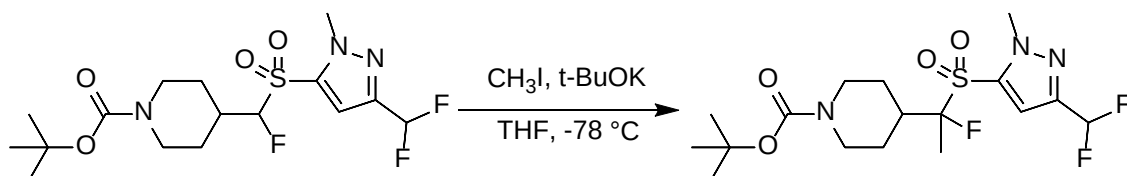
- 15 El producto deseado se usó como tal en la siguiente reacción sin purificación adicional. RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 7,05 (s, 1H), 6,67 (t, $J = 54,7$ Hz, 1H), 4,17 (m, 5H), 3,11 (d, $J = 6,4$ Hz, 2H), 2,68-2,84 (m, 2H), 2,24 (m, 1H), 1,90 (d, $J = 13,5$ Hz, 2H), 1,45 (s, 9H), 1,22-1,41 (m, 2H) ppm.



20 **Compuesto 17.5. 4-(((3-(Difluorometil)-1-metil-1H-pirazol-5-il)sulfonil)fluorometil)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo**

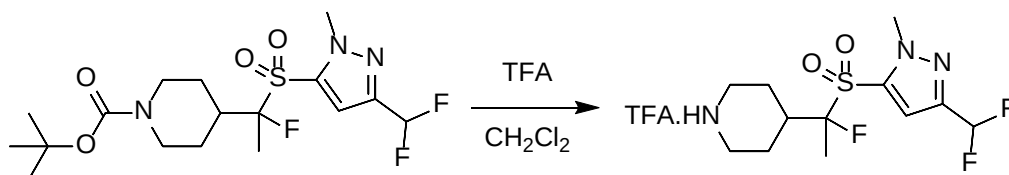
[0149] El compuesto 17.5 se preparó de una forma similar que el compuesto 16.4 para proporcionar el producto deseado en forma de un aceite de color amarillo (0,900 g, 29 %).

- 25 RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 7,11 (s, 1H), 6,68 (t, $J = 54,7$ Hz, 1H), 5,03 (d, $J = 6,4$ Hz, 0,5H), 4,87 (d, $J = 6,4$ Hz, 0,5H), 4,16 (s, 5H), 2,86 - 2,69 (m, 2H), 2,45 (s, 1H), 2,04 - 1,91 (m, 2H), 1,59 - 1,50 (m, 2H), 1,46 (s, 9H) ppm.



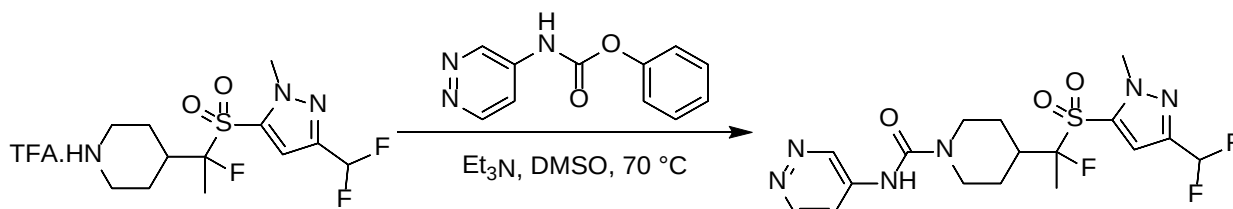
Compuesto 17.6. 4-(1-((3-(difluorometil)-1-metil-1H-pirazol-5-il)sulfonil)-1-fluoroetil)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo

[0150] El compuesto **17.6** se preparó de una forma similar que el compuesto **16.5** para proporcionar el producto deseado en forma de un aceite transparente (0,900 g, 29 %). RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 7,11 (s, 1H), 6,70 (t, $J = 54,7$ Hz, 1H), 4,25 (m, 2H), 4,14 (s, 3H), 2,74 (m, 2H), 2,51 (m, 1H), 2,13 (d, $J = 12,2$ Hz, 1H), 1,81 (m, 1H), 1,53-1,65 (m, 4H), 1,47 (s, 9H) ppm.



Compuesto 17.7. Sal de ácido trifluoroacético de 4-[1-[3-(difluorometil)-1-metil-1H-pirazol-5-sulfonil]1-fluoroetil]piperidina

[0151] El compuesto **17.7** se preparó de una forma similar que el compuesto **4.5** para proporcionar el producto deseado en forma de un sólido de color blanco (0,496 g, 69 %). El producto deseado se usó como tal en la siguiente reacción sin purificación adicional. LC-MS (ES, m/z): 326,1 $[\text{M} + \text{H}]^+$, 367,1 $[\text{M} + \text{H} + \text{CH}_3\text{CN}]^+$; RMN ^1H (300 MHz, CD_3OD): δ 7,24 (s, 1H), 6,80 (t, $J = 54,5$ Hz, 1H), 4,11 (s, 3H), 3,47 (m, 2H), 3,05 (m, 2H), 2,69 (m, 1H), 2,28-2,40 (m, 1H), 2,09 (m, 1H), 1,57-1,87 (m, 5H) ppm.



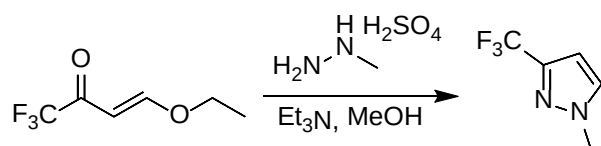
Compuesto 17. Sal de ácido trifluoroacético de 4-(1-((3-(difluorometil)-1-metil-1H-pirazol-5-il)sulfonil)-1-fluoroetil)-N-(piridazin-4-il)piperidina-1-carboxamida fluoroetil]piperidina

[0152] El compuesto **17** se preparó de una forma similar que el compuesto **9** para proporcionar el producto deseado en forma de un sólido de color blanco (0,068 g, 60 %). LC-

MS (ES, m/z): 447,0 [M + H]⁺; RMN ¹H (300 MHz, CD₃OD): δ 9,20 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,84 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 7,84 - 7,81 (m, 1H), 7,21 (s, 1H), 6,79 (t, J = 54,3 Hz, 1H), 4,34 - 4,26 (m, 2H), 4,11 (s, 3H), 3,03 - 2,94 (m, 2H), 2,64 - 2,53 (m, 1H), 2,19 - 2,15 (m, 1H), 1,90 - 1,86 (m, 1H), 1,65 - 1,48 (m, 5H) ppm.

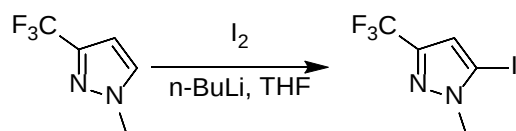
5

Ejemplo 18. Preparación de (R)-4-(1-fluoro-1-((1-metil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il)sulfonil)etil)-N-(isoxazol-3-il)piperidina-1-carboxamida



10 **Compuesto 18.1. 1-Metil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol**

[0153] A una solución de (3E)-4-etoxi-1,1,1-trifluorobut-3-en-2-ona (29,0 g, 172,50 mmol) en metanol (300 ml) se añadió en porciones metilhidrazina de ácido sulfúrico (39,8 g, 276,10 mmol), seguido de la adición en porciones de trietilamina (18,0 g, 177,88 mmol). La solución resultante se agitó durante una noche a 40 °C. La mezcla resultante se enfrió a continuación a temperatura ambiente y se concentró al vacío. La reacción se interrumpió a continuación mediante la adición de agua en hielo (200 ml) y se extrajo con Et₂O (3 x 200 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con solución salina saturada (2 x 200 ml), se secaron sobre MgSO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron para proporcionar el producto deseado en forma de un aceite de color pardo claro (29,0 g, en bruto) que se usó como tal en la siguiente reacción. LC-MS (ES, m/z): 151,0 [M + H]⁺, 192,0 [M + H + CH₃CN]⁺; RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 7,37 (m, 1H), 6,48 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 3,94 (s, 3H) ppm.

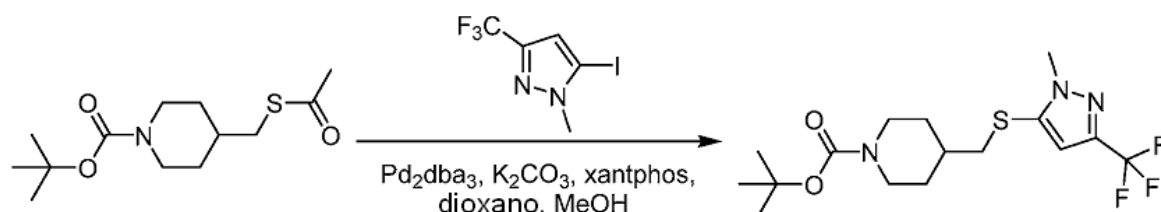


25 **Compuesto 18.2. 5-Yodo-1-metil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol**

[0154] A una solución de 1-metil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol (**18.1**, 3,7 g, 24,65 mmol) en THF (40 ml) a -78 °C se añadió gota a gota n-BuLi (2,5 M en n-hexano, 11,2 ml, 27,11 mmol). La solución resultante se agitó durante 10 min a -78 °C antes de que se añadiera gota a gota una solución de solución de I₂ (10,0 g, 39,44 mmol) en THF (10 ml). La mezcla de reacción se agitó a -78 °C durante 30 minutos antes de que se inactivara mediante la

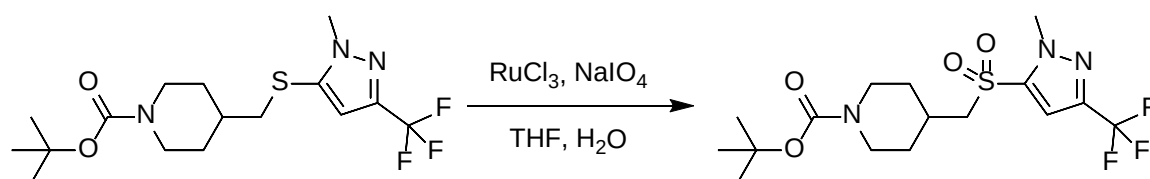
30

adición de $\text{NH}_4\text{Cl}_{(\text{ac.})}$ saturado (100 ml) y se extrajo con Et_2O (3 x 200 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3_{(\text{ac.})}$ saturado (2 x 100 ml) y solución salina saturada (2 x 50 ml), se secaron sobre MgSO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron para proporcionar el producto deseado en forma de un sólido de color amarillo (8,0 g, en bruto) que se usó como tal en la siguiente reacción. LC-MS (ES, m/z): 276,8 $[\text{M} + \text{H}]^+$, 317,8 $[\text{M} + \text{H} + \text{CH}_3\text{CN}]^+$; RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ 6,67 (s, 1H), 3,96 (s, 3H) ppm.



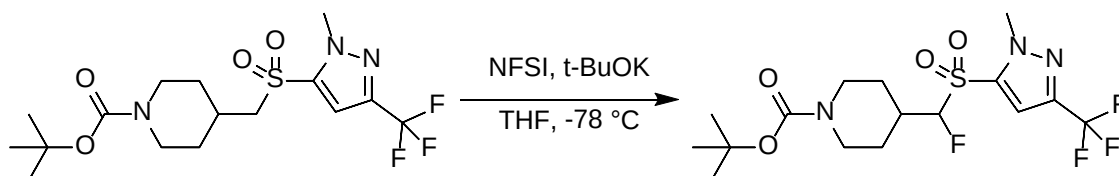
Compuesto 18.3. 4-(((1-Metil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il)tio)metil)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo

[0155] El compuesto **18.3** se preparó de una forma similar que el compuesto **4.2** para proporcionar el producto deseado en forma de un aceite de color rojo oscuro (2,20 g, 85 %). El producto deseado se usó como tal en la siguiente reacción sin purificación adicional. RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ 6,53 (s, 1H), 4,13 (d, $J = 13,1$ Hz, 2H), 3,94 (s, 3H), 2,60-2,78 (m, 4H), 1,82 (d, $J = 13,5$ Hz, 2H), 1,53-1,70 (m, 1H), 1,46 (s, 9H), 1,07-1,29 (m, 2H) ppm.



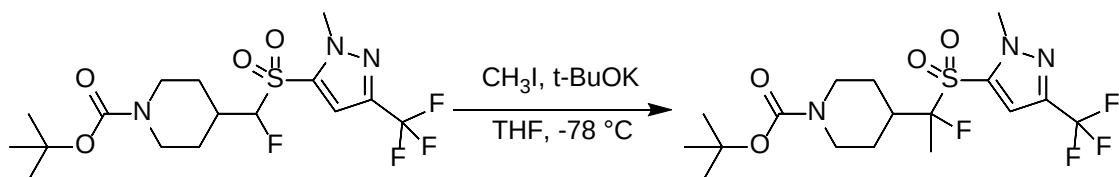
Compuesto 18.4. 4-(((1-Metil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il)sulfonyl)metil)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo

[0156] El compuesto **18.4** se preparó de una forma similar que el compuesto **14.2** para proporcionar el producto deseado en forma de un aceite de color rojo oscuro (3,5 g, 92 %). El producto deseado se usó como tal en la siguiente reacción sin purificación adicional. RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD): δ 7,09 (s, 1H), 4,20 (s, 3H), 4,12 (m, 2H), 3,12 (d, $J = 6,4$ Hz, 2H), 2,71-2,83 (m, 2H), 2,27 (m, 1H), 1,90 (d, $J = 12,9$ Hz, 2H), 1,45 (s, 9H), 1,30 (m, 2H) ppm.



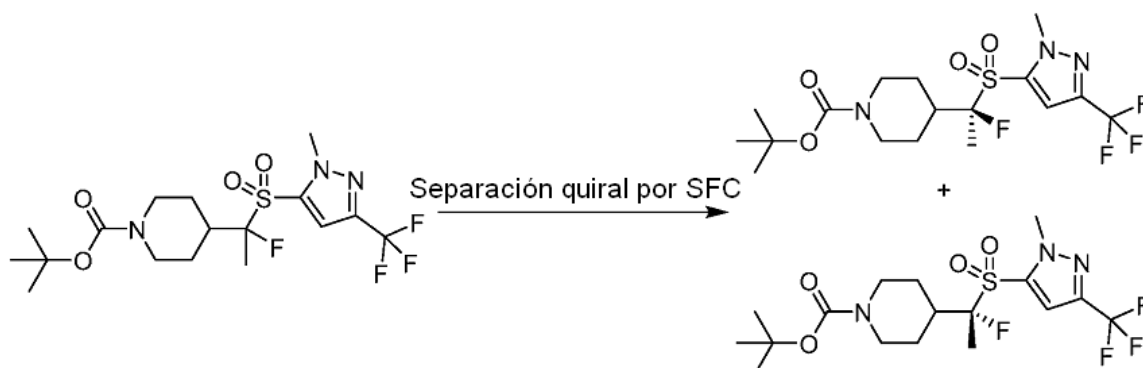
Compuesto 18.5. 4-(Fluoro((1-metil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il)sulfonil)metil)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo

[0157] El compuesto **18.5** se preparó de una forma similar que el compuesto **16.4** para proporcionar el producto deseado en forma de un aceite de color amarillo (0,100 g, 27 %). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 7,15 (s, 1H), 4,97 (dd, J = 48,0, 6,5 Hz, 1H), 4,21 (m, 5H), 2,71-2,82 (m, 2H), 2,48 (m, 1H), 1,97 (t, J = 12,8 Hz, 2H), 1,48 (m, 2H), 1,46 (s, 9H) ppm.



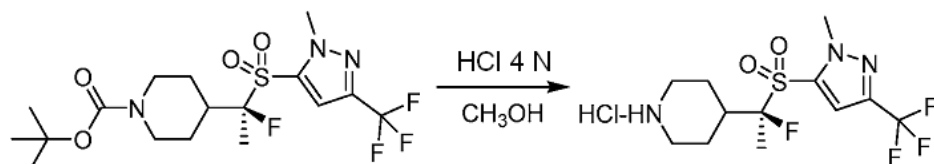
Compuesto 18.6. 4-(1-Fluoro-1-((1-metil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il)sulfonil)etil)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo

[0158] El compuesto **18.6** se preparó de una forma similar que el compuesto **16.5** para proporcionar el producto deseado en forma de un aceite transparente (10,0 g, 86 %). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 7,12 (s, 1H), 4,25 (d, J = 15,2 Hz, 2H), 4,15 (s, 3H), 2,70 (tt, J = 12,9, 2,6 Hz, 2H), 2,48 (m, 1H), 2,08 (d, J = 13,2 Hz, 1H), 1,79 (d, J = 13,3 Hz, 1H), 1,58 (d, J = 22,4 Hz, 3H), 1,44 (s, 9H), 1,19-1,40 (m, 2H) ppm.



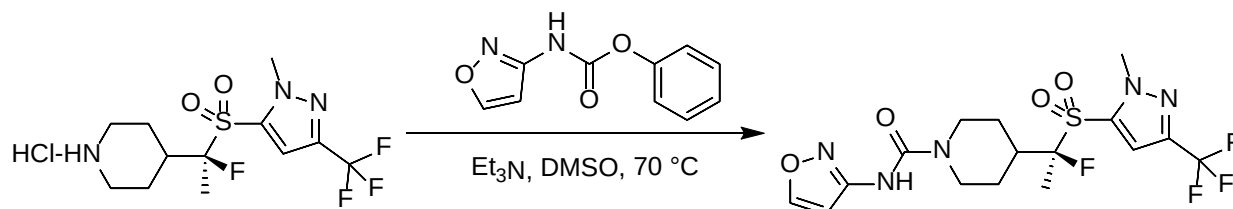
Compuesto 18.6a. (R)-4-(1-Fluoro-1-((1-metil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il)sulfonil)etil)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo y Compuesto 18.6b. (S)-4-(1-Fluoro-1-((1-metil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il)sulfonil)etil)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo

[0159] Los enantiómeros de 4-(1-fluoro-1-((1-metil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il)sulfonyl)etil)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (**18.6**, 3,3 g) se separaron usando SFC preparativa (Columna: Phenomenex Lux 5u Cellulose-4250*50 mm; Fase Móvil A: CO₂: 80, Fase Móvil B: MeOH: 20; Caudal: 150 ml/min; 220 nm) para proporcionar TR₁ = 3,04 min (**18.6a**, 1,3 g, 78 %) en forma de un sólido de color blanco y TR₂ = 3,59 min (**18.6b**, 1,3 g, 78 %) en forma de un sólido de color blanco.



Compuesto 18.7. Hidrocloruro de (R)-4-(1-fluoro-1-((1-metil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il)sulfonyl)etil)piperidina

[0160] A una solución de 4-[(1R)-1-fluoro-1-[1-metil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-sulfonyl]etil]piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (**18.6a**, 1,3 g, 2,93 mmol) en CH₂Cl₂ (10 ml) se añadió HCl 4 N en CH₃OH (10 ml). La solución resultante se agitó durante 1 h a temperatura ambiente y a continuación se concentró. El residuo resultante se disolvió en CH₃OH (5 ml) y se precipitó mediante la adición de Et₂O (8 ml) para proporcionar el producto deseado (1,03 g, 92 %) en forma de un sólido de color blanco. LC-MS (ES, m/z): 344,0 [M + H]⁺, 385,0 [M + H + CH₃CN]⁺; RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD): δ 7,42 (s, 1H), 4,16 (s, 3H), 3,46 (d, J = 8,9 Hz, 2H), 3,06 (dt, J = 14,0, 10,5 Hz, 2H), 2,62-2,79 (m, 1H), 2,34 (d, J = 14,6 Hz, 1H), 2,09 (d, J = 14,5 Hz, 1H), 1,77 (t, J = 12,8 Hz, 2H), 1,66 (d, J = 22,9 Hz, 3H) ppm.

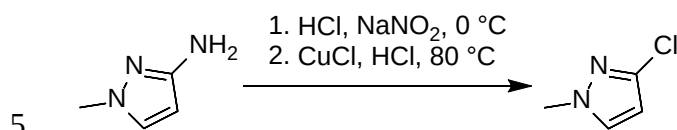


Compuesto 18. (R)-4-(1-Fluoro-1-((1-metil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il)sulfonyl)etil)-N-(isoxazol-3-il)piperidina-1-carboxamida

[0161] El compuesto **18** se preparó de una forma similar que el compuesto **9** para proporcionar el producto deseado en forma de un sólido de color blanco (0,09 g, 22 %). LC-MS (ES, m/z): 454,1 [M + H]⁺; RMN ¹H (400 MHz, CD₃CN): δ 8,36 (s, 1H), 8,01-8,16 (m,

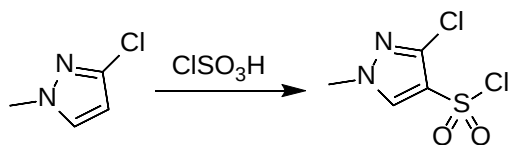
1H), 8,09 (s a, 1H), 7,39 (s, 1H), 6,85 (s, 1H), 4,17 (s, 5H), 2,82-3,00 (m, 2H), 2,45-2,61 (m, 1H), 2,05-2,17 (m, 1H), 1,76-1,90 (m, 1H), 1,59-1,72 (m, 3H), 1,41-1,58 (m, 2H) ppm.

Ejemplo 19. Preparación de 4-(1-((3-cloro-1-metil-1H-pirazol-4-il)sulfonil)-1-fluoroetil)-N-(isoxazol-3-il)piperidina-1-carboxamida



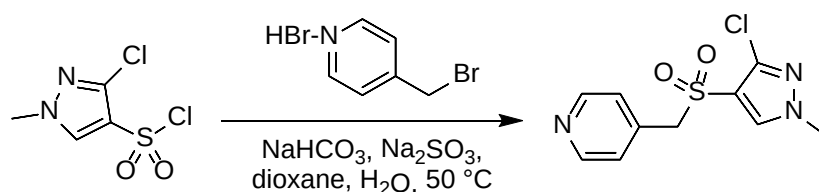
Compuesto 19.1. 3-Cloro-1-metil-1H-pirazol

[0162] A una solución de 1-metil-1H-pirazol-3-amina (5,0 g, 51,48 mmol) en HCl_(ac.) concentrado (50 ml) a 0 °C se añadió NaNO₂ (3,56 g, 51,59 mmol). La solución resultante se agitó durante 30 min a 0 °C antes de que se añadiera a una solución de CuCl (5,1 g, 51,48 mmol) en HCl_(ac.) concentrado (50 ml). La mezcla de reacción se agitó durante una noche a 80 °C y a continuación se inactivó mediante la adición de H₂O (100 ml). La solución resultante se extrajo con EtOAc (50 ml), se lavó con solución salina saturada (3 x 50 ml), se secó sobre MgSO₄ anhidro, se filtró y se concentró. El residuo resultante se purificó por cromatografía ultrarrápida (CH₂Cl₂/éter de petróleo = 1:1 (v/v)) para proporcionar el producto deseado en forma de un sólido (1,9 g, 32 %). RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD): δ 7,57 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 6,22 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 3,85 (s, 3H) ppm.



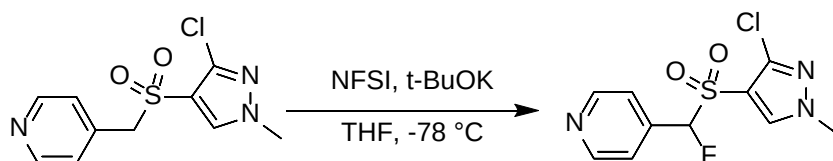
Compuesto 19.2. Cloruro de 3-cloro-1-metil-1H-pirazol-4-sulfonilo

20 [0163] Se añadió 3-cloro-1-metil-1H-pirazol (**19.1**, 3,0 g, 25,74 mmol) a ácido clorosulfúrico (20 ml) y la mezcla de reacción se agitó durante una noche a 100 °C. La reacción se interrumpió a continuación mediante la adición de agua/hielo (200 ml), se extrajo con EtOAc (3 x 200 ml), se lavó con solución salina saturada (3 x 200 ml), se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. El residuo resultante se purificó por cromatografía ultrarrápida (10 % (v/v) de CH₃OH en CH₂Cl₂) para proporcionar el producto deseado en forma de un sólido de color blanco (4,2 g, 76 %). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 12,48 (d, J = 6,1 Hz, 1H), 7,90 (d, J = 3,0 Hz, 3H) ppm.



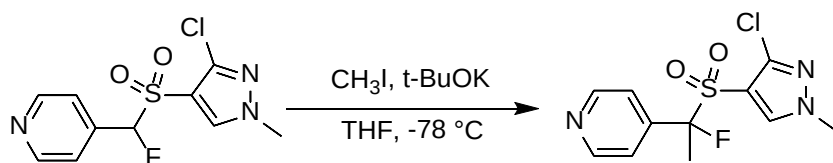
Compuesto 19.3. 4-(((3-Cloro-1-metil-1H-pirazol-4-il)sulfonyl)metil)piridina

[0164] A una solución de NaHCO₃ (5,86 g, 69,75 mmol) y Na₂SO₃ (5,86 g, 69,75 mmol) en H₂O (7,5 ml) a 50 °C se añadió una solución de cloruro de 3-cloro-1-metil-1H-pirazol-4-sulfonilo (**19.2**, 5,0 g, 23,25 mmol) en dioxano (2,5 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 1,5 h a 50 °C y a continuación se concentró. El residuo resultante se añadió a continuación a una solución de hidrobromuro de 4-(bromometil)piridina (4,94 g, 19,53 mmol) en DMF (100 ml). La solución resultante se agitó durante 15 min a temperatura ambiente y a continuación se calentó a 50 °C durante un período adicional de 2 h. La reacción se interrumpió a continuación mediante la adición de H₂O (200 ml), se extrajo con EtOAc (3 x 100 ml), se lavó con solución salina saturada (100 ml), se secó sobre NaSO₄, se filtró y se concentró para proporcionar el producto deseado en forma de un sólido de color blanco (3,7 g, en bruto), que se usó como tal en la siguiente reacción sin purificación. LC-MS (ES, m/z): 271,9 [M + H]⁺, 312,9 [M + CH₃CN]⁺; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8,56 (m, 2H), 8,31 (s, 1H), 7,24 (m, 2H), 4,72 (s, 2H), 3,84 (s, 3H) ppm.



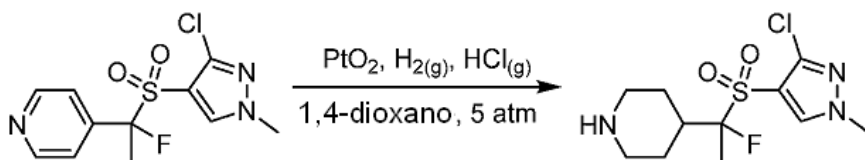
Compuesto 19.4. 4-(((3-Cloro-1-metil-1H-pirazol-4-il)sulfonyl)fluorometil)piridina

[0165] A una solución de 4-[(3-cloro-1-metil-1H-pirazol-4-sulfonyl)metil]piridina (**19.3**, 200 mg, 0,74 mmol) en THF (5 ml) a -78 °C se añadieron t-BuOK (0,44 ml, 0,44 mmol, 1 M en THF) y NFSI (127 mg, 0,41 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 2 h a -78 °C, y a continuación se inactivó mediante la adición de H₂O (20 ml). La solución resultante se extrajo con EtOAc (3 x 20 ml), se lavó con solución salina saturada (3 x 20 ml), se secó sobre MgSO₄ anhidro, se filtró y se concentró para proporcionar el producto deseado en forma de un sólido de color blanco (0,100 g, 47 %). LC-MS (ES, m/z): 290,0 [M + H]⁺, 331,2 [M + CH₃CN]⁺.



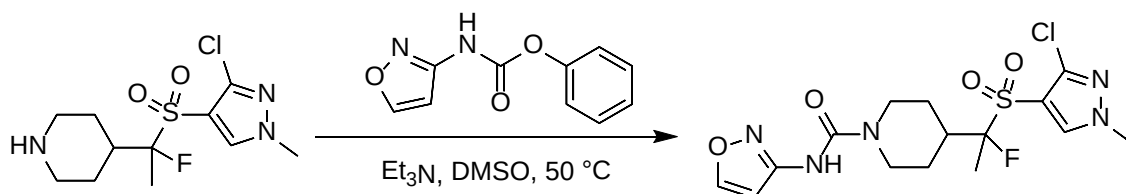
Compuesto 19.5. 4-(1-((3-Cloro-1-metil-1H-pirazol-4-il)sulfonyl)-1-fluoroetil)piridina

[0166] A una solución de 4-[(3-cloro-1-metil-1H-pirazol-4-sulfonyl)(fluorometil)piridina (**19.4**, 0,100 g, 0,35 mmol) en THF (5 ml) a -78 °C se añadieron t-BuOK (0,42 ml, 0,42 mmol, 1 M en THF) y yodometano (0,58 g, 0,41 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 2 h a -78 °C, y a continuación se inactivó mediante la adición de H₂O (20 ml). La solución resultante se extrajo con EtOAc (3 x 20 ml), se lavó con solución salina saturada (3 x 20 ml), se secó sobre MgSO₄ anhidro, se filtró y se concentró. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (EtOAc/éter de petróleo = 4:1 (v/v)) para proporcionar el producto deseado en forma de un sólido de color blanco (0,80 g, 76 %). LC-MS (ES, m/z): 303,9 [M + H]⁺; RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD): δ 8,70 - 8,59 (m, 2H), 8,15 (s, 1H), 7,59 - 7,48 (m, 2H), 3,89 (s, 3H), 2,14 (d, J = 22,8 Hz, 3H) ppm.



Compuesto 19.6. 4-(1-((3-Cloro-1-metil-1H-pirazol-4-il)sulfonyl)-1-fluoroetil)piperidina

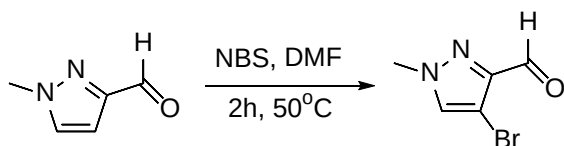
[0167] A un reactor de tanque de presión que contenía una solución de 4-(1-((3-cloro-1-metil-1H-pirazol-4-il)sulfonyl)-1-fluoroetil)piridina (0,150 g, 0,49 mmol) en HCl 4 N en dioxano (3 ml) se añadió PtO₂ (0,75 g, 0,245 mmol). El sistema se purgó y a continuación se mantuvo con una atmósfera de H_{2(g)} (5 atm), y se agitó durante 2 h a 35 °C. La mezcla de reacción se enfrió a continuación a temperatura ambiente, se evacuó y se purgó con N_{2(g)}. Los sólidos se retiraron por filtración y la mezcla de reacción se concentró para proporcionar el producto deseado en forma de un sólido de color amarillo (0,120 g, en bruto). El material se usó como tal en la siguiente reacción. LC-MS (ES, m/z): 310,0 [M + H]⁺, 351,1 [M + CH₃CN]⁺.



Compuesto 19. 4-(1-((3-Cloro-1-metil-1H-pirazol-4-il)sulfonil)-1-fluoroetil)-N-(isoxazol-3-il)piperidina-1-carboxamida

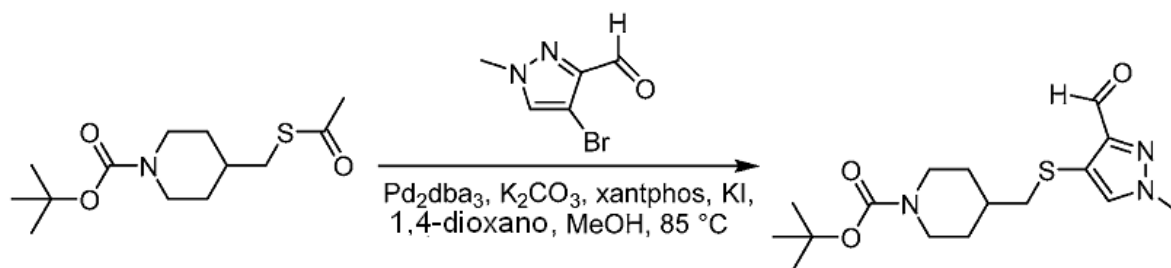
[0168] El compuesto **19** se preparó de una forma similar que el compuesto **9** para proporcionar el producto deseado en forma de un sólido de color blanco (0,011 g, 7 %). LC-MS (ES, m/z): 420,2 $[M + H]^+$, 465,3 $[M + Na + CH_3CN]^+$; RMN 1H (400 MHz, CD_3OD): δ 8,45 (d, $J = 1,8$ Hz, 1H), 8,30 (s, 1H), 6,76 (d, $J = 1,8$ Hz, 1H), 4,30 (t, $J = 16,4$ Hz, 2H), 3,95 (s, 3H), 2,93 (m, 2H), 2,52 (m, 1H), 2,25 (d, $J = 13,4$ Hz, 1H), 1,88 (d, $J = 13,0$ Hz, 1H), 1,66 (d, $J = 23,0$ Hz, 3H), 1,52 (m, 2H) ppm.

Ejemplo 20. Preparación de (R)-4-(1-((3-(difluorometil)-1-metil-1H-pirazol-4-il)sulfonil)-1-fluoroetil)-N-(isoxazol-3-il)piperidina-1-carboxamida



Compuesto 20.1. 4-Bromo-1-metil-1H-pirazol-3-carbaldehído

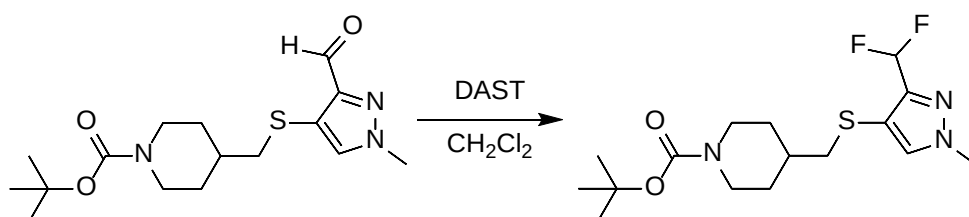
[0169] A una solución de 1-metil-1H-pirazol-3-carbaldehído (150 g, 1,36 mol) en DMF (1000 ml) se añadió NBS (240 g, 1,35 mol). La solución resultante se agitó durante 2 h a 50 °C y a continuación se inactivó mediante la adición de agua en hielo (2000 ml). La mezcla de reacción se enfrió a -10 °C con un baño de hielo/sal, y los sólidos se recogieron por filtración para proporcionar el producto deseado en forma de un sólido de color blanco (200 g, 78 %). RMN 1H (300 MHz, $CDCl_3$): δ 9,90 (d, $J = 0,7$ Hz, 1H), 7,46 (s, 1H), 3,96 (s, 3H) ppm.



Compuesto 20.2. 4-(((3-Formil-1-metil-1H-pirazol-4-il)tio)metil)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo

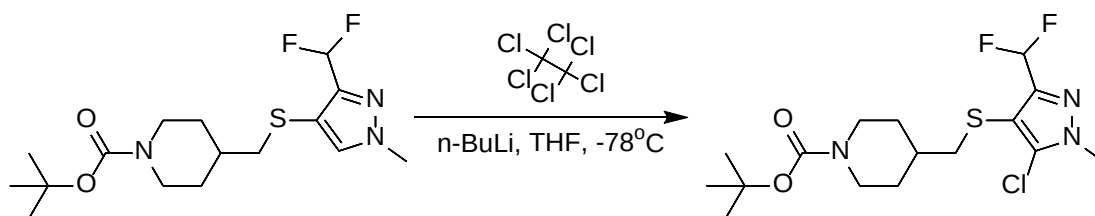
[0170] A una solución de 4-bromo-1-metil-1H-pirazol-3-carbaldehído (**20.1**, 20 g, 105,81 mmol), en 1,4-dioxano (300 ml) se añadieron $Pd_2(dba)_3 \cdot CHCl_3$ (5,4 g, 5,22 mmol),

K₂CO₃ (36 g, 260,47 mmol), Xantphos (6,1 g, 10,54 mmol), KI (1,7 g, 10,58 mmol) y 4-[(acetilsulfanil)metil]piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (34 g, 124,36 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 80 °C y se añadió gota a gota MeOH (40 g, 1,25 mol). La mezcla de reacción se agitó durante 12 h a 85 °C. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente con un baño de agua en hielo, y los sólidos se retiraron por filtración. El filtrado se concentró y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (EtOAc/éter de petróleo = 1/2 (v/v)) para proporcionar el producto deseado en forma de un sólido de color amarillo (24 g, 60 %). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 10,02 (d, J = 0,8 Hz, 1H), 7,35 (s, 1H), 4,11 (m, 2H), 4,00 (s, 3H), 2,77 (d, J = 6,9 Hz, 2H), 2,68 (t, J = 12,9 Hz, 2H), 1,89 - 1,79 (m, 2H), 1,70 - 1,58 (m, 1H), 1,47 (s, 9H), 1,32 - 1,11 (m, 2H) ppm.



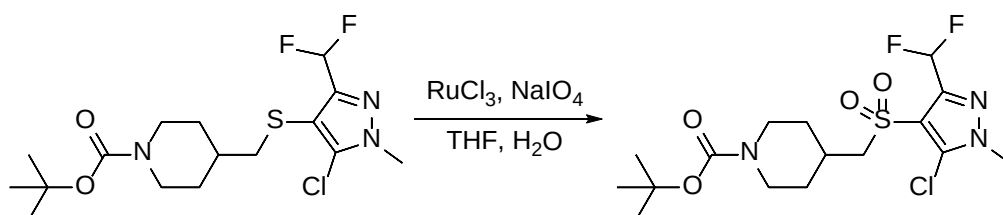
Compuesto 20.3. 4-(((3-(Difluorometil)-1-metil-1H-pirazol-4-il)tio)metil)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo

[0171] A una solución de 4-(((3-formil-1-metil-1H-pirazol-4-il)tio)metil)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (**20.2**, 50 g, 147,30 mmol) en diclorometano (500 ml) a 0 °C se añadió gota a gota DAST (95 g, 589,37 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante una noche a 30 °C. La temperatura se hizo disminuir a 0 °C y la mezcla de reacción se inactivó con NaHCO_{3(ac.)} saturado. La solución resultante se extrajo con EtOAc (3 x 1000 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con solución salina saturada (500 ml), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron. El residuo resultante se purificó por cromatografía ultrarrápida (EtOAc/éter de petróleo = 1/5 (v/v)) para proporcionar el producto deseado en forma de un sólido de color amarillo (35 g, 66 %). RMN ¹H (300 MHz, CD₃OD): δ 7,73 (s, 1H), 6,74 (t, J = 53,9 Hz, 1H), 4,07 - 3,95 (m, 2H), 3,87 (d, J = 1,1 Hz, 3H), 2,66 (d, J = 12,6 Hz, 2H), 2,58 (d, J = 6,9 Hz, 2H), 1,81 (d, J = 13,0 Hz, 2H), 1,54 (m, 1H), 1,41 (s, 9H), 1,07 (m, 2H) ppm.



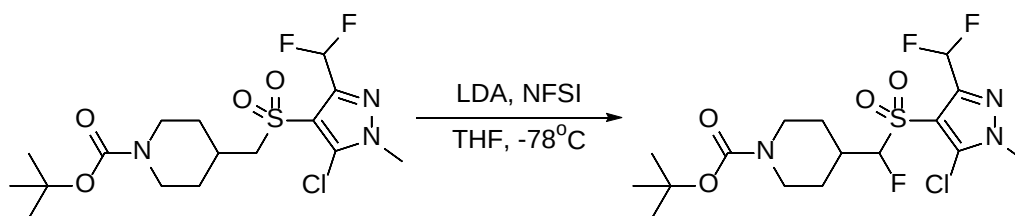
Compuesto 20.4. 4-(((5-Cloro-3-(difluorometil)-1-metil-1H-pirazol-4-il)tio)metil)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo

[0172] A una solución de 4-(((3-(difluorometil)-1-metil-1H-pirazol-4-il)tio)metil)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (**20.3**, 30 g, 83,00 mmol) en THF (400 ml) a -78 °C se añadió gota a gota una solución de n-BuLi (50 ml, 124,5 mmol, 2,5 M en n-hexano). La mezcla de reacción se agitó durante 20 minutos antes de que se añadiera gota a gota una solución de percloroetano (23,6 g, 99,72 mmol) en THF (30 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 30 min a -78 °C antes de que se inactivara mediante la adición de saturado $\text{NH}_4\text{Cl}_{(\text{ac.})}$ (100 ml). La solución resultante se extrajo con EtOAc (3 x 500 ml), se lavó con solución salina saturada (300 ml), se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y a continuación se concentró para proporcionar el producto deseado en forma de un sólido de color blanco (30 g, en bruto) que se usó como tal en la siguiente reacción sin purificación adicional. RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 6,68 (t, $J = 53,8$ Hz, 1H), 4,16 - 4,04 (m, 2H), 3,90 (t, $J = 0,9$ Hz, 3H), 2,71 - 2,56 (m, 4H), 1,91 - 1,75 (m, 2H), 1,45 (m, 10H), 1,19 - 1,04 (m, 2H) ppm.



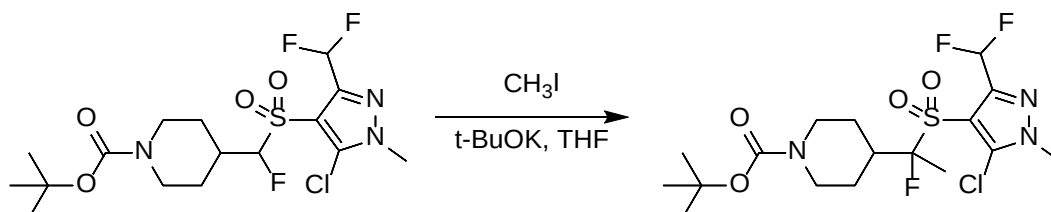
Compuesto 20.5. 4-(((5-Cloro-3-(difluorometil)-1-metil-1H-pirazol-4-il)sulfonil)metil)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo

[0173] El compuesto **20.5** se preparó de una forma similar que el compuesto **14.2** para proporcionar el producto deseado en forma de un sólido de color blanco (28 g, 86 %). RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 7,03 (t, $J = 53,8$ Hz, 1H), 4,12 - 4,03 (m, 2H), 3,96 (s, 3H), 3,10 (d, $J = 6,3$ Hz, 2H), 2,74 (m, 2H), 1,90 (m, 2H), 1,44 (s, 9H), 1,36 - 1,18 (m, 3H) ppm.



Compuesto 20.6. 4-(((5-Cloro-3-(difluorometil)-1-metil-1H-pirazol-4-il)sulfonyl)fluorometil)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo

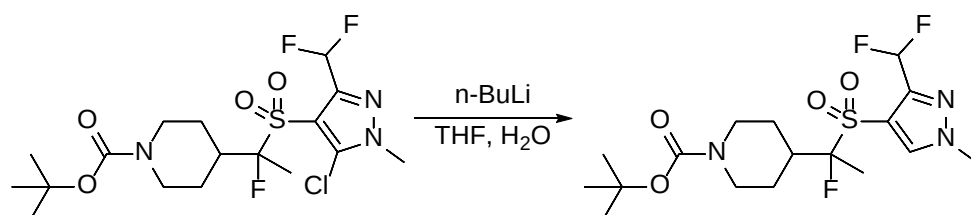
[0174] A una solución de 4-(((5-cloro-3-(difluorometil)-1-metil-1H-pirazol-4-il)sulfonyl)metil)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (**20.5**, 25 g, 58,43 mmol) en THF (300 ml) a -78 °C se añadió gota a gota LDA (43 ml, 87,64 mmol, 2,0 M en THF), seguido de la adición gota a gota de una solución de NFSI (22 g, 58,43 mmol) en THF (100 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 30 min a -78 °C y a continuación se inactivó mediante la adición de saturado $\text{NH}_4\text{Cl}_{(\text{ac.})}$ (500 ml). La mezcla de reacción se extrajo con EtOAc (3 x 500 ml), se lavó con solución salina saturada (500 ml), se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró, y se concentró. El residuo resultante se purificó por cromatografía ultrarrápida (EtOAc/éter de petróleo = 1/4 (v/v)) para proporcionar el producto deseado en forma de un sólido de color blanco (18 g, 69 %). RMN ^1H (300 MHz, CD_3OD): δ 6,96 (t, J = 53,2 Hz, 1H), 5,27 (d, J = 6,4 Hz, 1H), 5,11 (d, J = 6,4 Hz, 1H), 4,16 - 4,02 (m, 2H), 3,94 (s, 3H), 2,80 (s, 2H), 2,42 (m, 1H), 1,92 (m, 2H), 1,43 (s, 9H), 0,95 - 0,74 (m, 2H) ppm.



Compuesto 20.7. 4-(1-((5-Cloro-3-(difluorometil)-1-metil-1H-pirazol-4-il)sulfonyl)-1-fluoroetil)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo

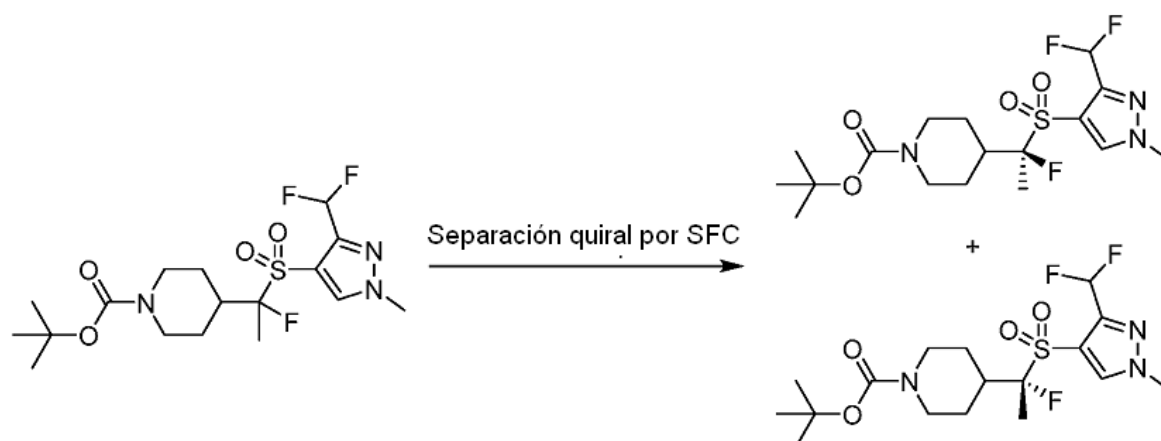
[0175] A una solución de 4-(((5-cloro-3-(difluorometil)-1-metil-1H-pirazol-4-il)sulfonyl)fluorometil)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (**20.6**, 15,6 g, 34,99 mmol) en THF (250 ml) a -78 °C se añadió gota a gota una solución de t-BuOK (70 ml, 69,98 mmol, 1,0 M en THF). La mezcla de reacción se agitó durante 5 minutos antes de que se añadiera gota a gota yodometano (7,4 g, 52,14 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 15 min a -78 °C antes de que se inactivara mediante la adición de saturado $\text{NH}_4\text{Cl}_{(\text{ac.})}$ (500 ml). La solución resultante se extrajo con EtOAc (3 x 500 ml), se lavó con solución salina saturada (300 ml), se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y a continuación se concentró para

proporcionar el producto deseado en forma de un sólido de color blanco (15 g, en bruto), que se usó directamente en la siguiente etapa sin purificación.



5 **Compuesto 20.8. 4-(1-((3-(Difluorometil)-1-metil-1H-pirazol-4-il)sulfonil)-1-fluoroetil)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo**

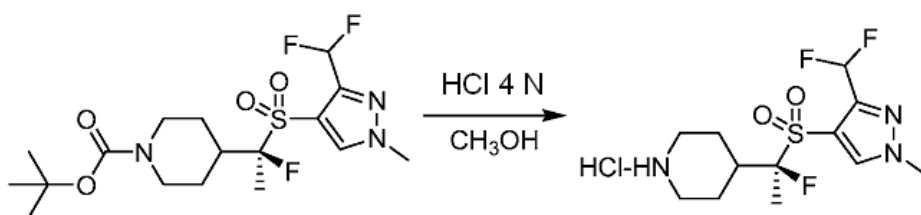
[0176] A una solución de 4-(1-((5-cloro-3-(difluorometil)-1-metil-1H-pirazol-4-il)sulfonil)-1-fluoroetil)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (**20.7**, 25 g, 54,36 mmol) en THF (400 ml) a -78 °C se añadió gota a gota n-BuLi (28 ml, 70,66 mmol, 2,5 M en hexanos). La mezcla de
 10 reacción se agitó durante 30 min a -78 °C antes de que se inactivara mediante la adición de agua en hielo (200 ml). La mezcla resultante se extrajo con EtOAc (3 x 500 ml), se lavó con solución salina saturada (300 ml), se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró, y a continuación se concentró. El residuo resultante se purificó por HPLC preparativa ultrarrápida (Columna, gel de sílice C18; fase móvil, ACN:H₂O = 20:80 (v/v) aumentando a ACN:H₂O = 95:5 (v/v) en
 15 60 min; Detector, UV 254 nm) para proporcionar el producto deseado en forma de un sólido de color blanco (15 g, 65 %). RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 7,85 (s, 1H), 6,95 (t, J = 53,3 Hz, 1H), 4,18 (m, 2H), 4,01 (s, 3H), 2,79 - 2,59 (m, 2H), 2,43 (m, 1H), 2,16 - 2,05 (m, 1H), 1,77 (m, 1H), 1,53 (d, J = 22,2 Hz, 3H), 1,43 (s, 9H), 1,32 (m, 2H) ppm.



20 **Compuesto 20.8a. (R)-4-(1-((3-(Difluorometil)-1-metil-1H-pirazol-4-il)sulfonil)-1-fluoroetil)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo y Compuesto 20.8b. (S)-4-(1-((3-**

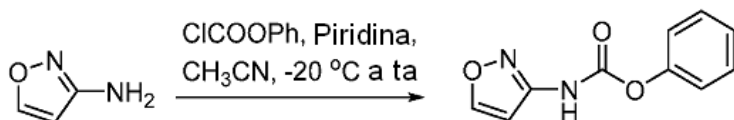
(Difluorometil)-1-metil-1H-pirazol-4-il)sulfonil)-1-fluoroetil)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo

[0177] Los enantiómeros de 4-(1-((3-(difluorometil)-1-metil-1H-pirazol-4-il)sulfonil)-1-fluoroetil)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (**20.8**, 63,6 g) se separaron usando SFC preparativa (Columna: Phenomenex Lux Cellulose-4 (5*25 cm, 5 μ m); Fase Móvil A: CO₂: 70, Fase Móvil B: EtOH: 30; Caudal: 150 ml/min; 220 nm) para proporcionar TR₁ = 1,448 min (**20.8a**, 24,0 g, 91 %, [α] = -26,9 (C = 0,37 g/100 ml, T = 23,6 °C, MeOH)) en forma de un sólido de color blanco y TR₂ = 1,744 min (**20.8b**, 24,0 g, 91 %, [α] = +23,4 (C = 0,33 g/100 ml, T = 24,6 °C, MeOH)) en forma de un sólido de color blanco.



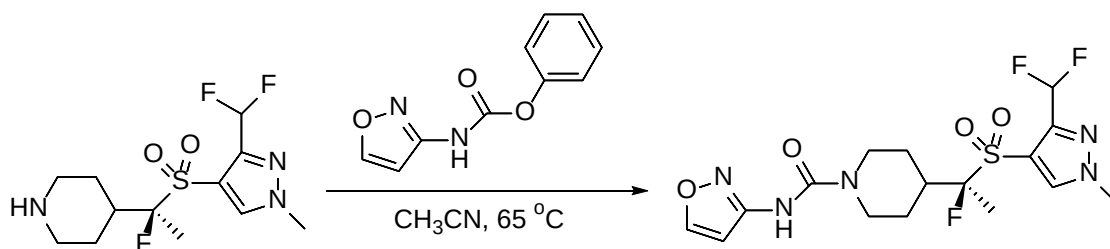
Compuesto 20.9. Hidrocloruro de (R)-4-(1-((3-(difluorometil)-1-metil-1H-pirazol-4-il)sulfonil)-1-fluoroetil)piperidina

[0178] El compuesto **20.9** se preparó de una forma similar que el compuesto **18.7** para proporcionar el producto deseado en forma de un sólido de color blanco (15,0 g, 85 %). LC-MS (ES, m/z): 326,0 [M + H]⁺; RMN ¹H (300 MHz, CD₃OD): δ 8,29 (s, 1H), 6,92 (t, J = 53,1 Hz, 1H), 4,01 (s, 3H), 3,19 - 3,07 (m, 2H), 2,62 - 2,52 (m, 1H), 2,41 - 2,38 (m, 1H), 2,10 - 2,03 (m, 1H), 1,76 - 1,73 (m, 1H), 1,56 - 1,38 (m, 5H) ppm.



Compuesto 20.10. Isoxazol-3-ilcarbamato de fenilo

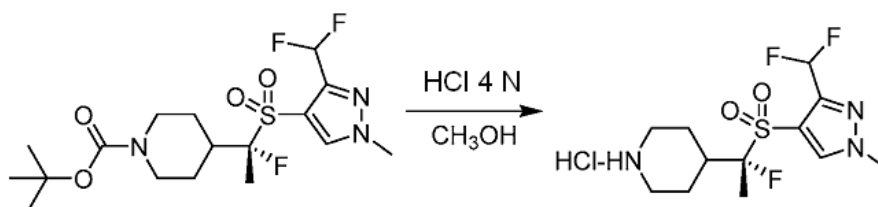
[0179] A una solución de 3-amino-isoxazol (25 g, 0,297 mmol) y piridina (29,0 ml, 0,356 mmol) en acetonitrilo (600 ml) se añadió gota a gota cloroformiato de fenilo (39,1 ml, 0,312 mmol) a -20 °C durante 15 min. La mezcla de reacción se calentó gradualmente a ta y se agitó a ta durante una noche. Posteriormente, la mezcla de reacción se concentró y el residuo se añadió a agua en hielo (500 ml). La suspensión se filtró y el sólido se lavó con agua y se secó al vacío para dar el producto deseado en forma de un sólido de color blanco (58,76 g, 97 % de rendimiento).



Compuesto 20. (R)-4-(1-((3-(Difluorometil)-1-metil-1H-pirazol-4-il)sulfonil)-1-fluoroetil)-N-(isoxazol-3-il)piperidina-1-carboxamida

5 **[0180]** A una solución de (R)-4-(1-((3-(difluorometil)-1-metil-1H-pirazol-4-il)sulfonil)-1-fluoroetil)piperidina (**20.9**, 20,0 g, 61,46 mmol) en acetonitrilo (246 ml, 0,5 M) se añadió en porciones 3-aminoisoxazol carbamato de fenilo (13,18 g, 64,54 mmol) a 65 °C durante 5 minutos. Después de agitar a 65 °C durante una noche, la mezcla de reacción se concentró y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (ISCO CombiFlash, 10 columna de 330 g, n.º de catálogo 69-2203-330) usando MeOH/DCM = 0 % a 2 % (v/v) como eluyente para dar el producto deseado en forma de un sólido de color blanco (25,6 g, 96 % de rendimiento). LC-MS- (ES, m/z): 436,0 [M + H]⁺; RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 8,23 (s, 1H), 8,11 (s, 1H), 7,89 (s, 1H), 6,98 (t, J = 53,1 Hz, 1H), 6,98 (s, 1H), 4,32 - 4,25 (m, 2H), 4,04 (s, 3H), 2,99 - 2,90 (m, 2H), 2,62 - 2,54 (m, 1H), 2,27 - 2,24 (m, 1H), 1,94 - 1,91 (m, 1H), 1,53 - 1,47 (m, 5H) ppm; RMN ¹⁹F (376 MHz, CDCl₃): δ -114,3 a -117,1 (m, 2F), -144,8 (s, 1F) ppm.

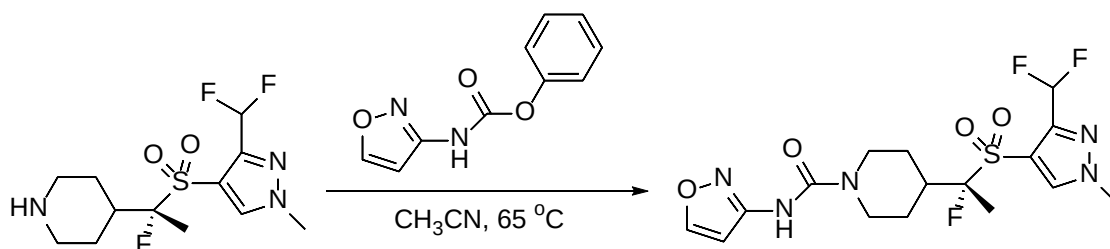
Ejemplo 21. Preparación de (S)-4-(1-((3-(difluorometil)-1-metil-1H-pirazol-4-il)sulfonil)-1-fluoroetil)-N-(isoxazol-3-il)piperidina-1-carboxamida



Compuesto 21.1. Hidrocloruro de (S)-4-(1-((3-(difluorometil)-1-metil-1H-pirazol-4-il)sulfonil)-1-fluoroetil)piperidina

20 **[0181]** El compuesto **21.1** se preparó de una forma similar que el compuesto **18.7** para proporcionar el producto deseado en forma de un sólido de color blanco (15,0 g, 85 %). LC-MS (ES, m/z): 326,0 [M + H]⁺; RMN ¹H (300 MHz, CD₃OD): δ 8,29 (s, 1H), 6,92 (t, J = 25

53,1 Hz, 1H), 4,01 (s, 3H), 3,19 - 3,07 (m, 2H), 2,62 - 2,52 (m, 1H), 2,41 - 2,38 (m, 1H), 2,10 - 2,03 (m, 1H), 1,76 - 1,73 (m, 1H), 1,56 - 1,38 (m, 5H) ppm.

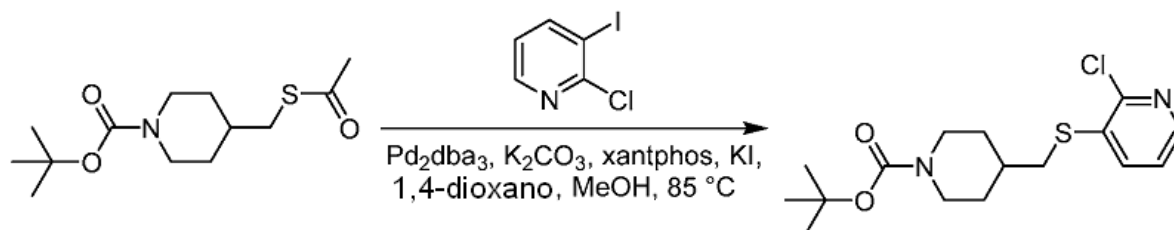


5

Compuesto 21. (S)-4-(1-((3-(Difluorometil)-1-metil-1H-pirazol-4-il)sulfonyl)-1-fluoroetil)-N-(isoxazol-3-il)piperidina-1-carboxamida

[0182] A una solución de (S)-4-(1-((3-(difluorometil)-1-metil-1H-pirazol-4-il)sulfonyl)-1-fluoroetil)piperidina (**21.1**, 0,20 g, 0,553 mmol) en acetonitrilo (2 ml) se añadió 3-aminoisoxazol carbamato de fenilo (0,118 g, 0,580 mmol) seguido de trimetilamina (0,167 g, 1,65 mmol). Después de agitar a 65 °C durante una noche, la mezcla de reacción se concentró y el residuo se purificó por cromatografía líquida a alta presión en fase inversa (0 - 90 % de CH₃CN en H₂O (conteniendo ambos un 0,1 % de TFA)) para proporcionar el producto deseado en forma de un sólido de color blanco (0,162 g, 67 %). LC-MS (ES, m/z): 436,0 [M + H]⁺; RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 8,60 (s, 1H), 8,22 (s, 1H), 7,89 (s, 1H), 6,99 (t, J = 52,0 Hz, 1H), 6,99 (s, 1H), 4,37 - 4,25 (m, 2H), 4,04 (s, 3H), 2,99 - 2,90 (m, 2H), 2,62 - 2,54 (m, 1H), 2,27 - 2,24 (m, 1H), 1,94 - 1,91 (m, 1H), 1,53 - 1,47 (m, 5H) ppm; RMN ¹⁹F (376 MHz, CDCl₃): δ -114,3 a -117,1 (m, 2F), -144,8 (s, 1F) ppm.

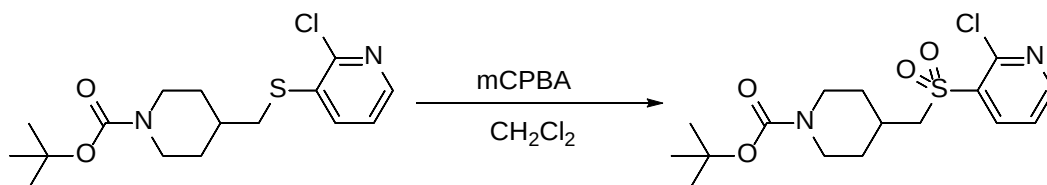
Ejemplo 22. Preparación de 4-(difluoro(imidazo[1,2-a]piridin-8-ilsulfonyl)metil)-N-(piridazin-4-il)piperidina-1-carboxamida



Compuesto 22.1. 4-(((2-Cloropiridin-3-il)tio)metil)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo

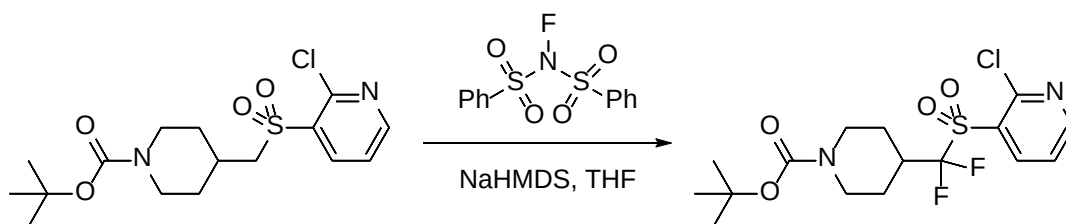
25

[0183] El compuesto **22.1** se preparó de una forma similar que el compuesto **4.2** para proporcionar el producto deseado en forma de un sólido de color amarillo (1,99 g, 55 %). RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆): δ 8,16-8,18 (dd, J = 4,4, 1,6 Hz, 1H), 7,827,85 (dd, J = 8,0, 1,6 Hz, 1H), 7,39-7,42 (dd, J = 8,0, 4,8 Hz, 1H), 3,92-3,95 (d, J = 12,0 Hz, 2H), 2,99-3,00 (d, J = 6,8 Hz, 2H), 2,70 (m, 2H), 1,79-1,82 (d, J = 12,8 Hz, 2H), 1,68-1,75(m, 1H), 1,39 (s, 9H), 1,10-1,14 (m, 2H) ppm.



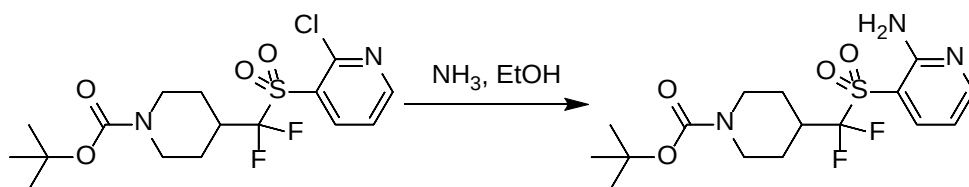
Compuesto 22.2. 4-(((2-Cloropiridin-3-il)sulfonil)metil)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo

[0184] El compuesto **22.2** se preparó de una forma similar que el compuesto **4.3** para proporcionar el producto deseado en forma de un sólido de color amarillo (0,72 g, 53 %). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8,74-8,76 (dd, J = 4,8, 1,6 Hz, 1H), 8,44-8,46 (dd, J = 8,0, 2,0 Hz, 1H), 7,73-7,76 (dd, J = 7,6, 4,8 Hz, 1H), 3,84-3,87 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 3,56-3,57 (d, J = 6,4 Hz, 2H), 2,65 (m, 2H), 2,07(m, 1H), 1,72-1,75 (d, J = 12,0 Hz, 2H), 1,38 (s, 9H), 1,17-1,26 (m, 2H) ppm.



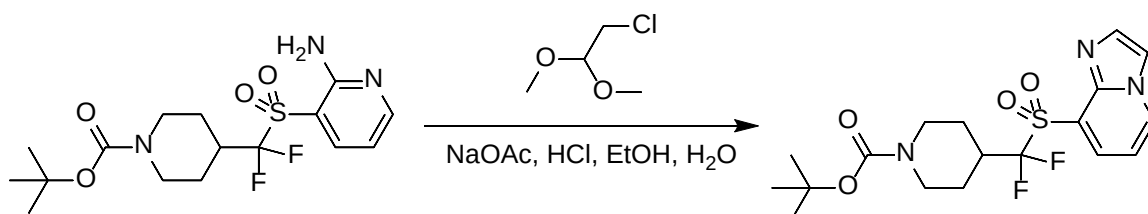
Compuesto 22.3. 4-(((2-Cloropiridin-3-il)sulfonil)difluorometil)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo

[0185] El compuesto **22.3** se preparó de una forma similar que el compuesto **4.4** para proporcionar el producto deseado en forma de un sólido de color amarillo (0,36 g, 66 %). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 8,70-8,71 (dd, J = 4,8, 2,0 Hz, 1H), 8,41-8,43 (dd, J = 8,0, 2,0 Hz, 1H), 7,51-7,54 (dd, J = 7,6, 4,8, 4,8 Hz, 1H), 4,27 (s, 2H), 2,74-2,77 (m, 3H), 2,06-2,09 (d, J = 13,6 Hz, 2H), 1,60-1,64 (m, 2H), 1,47 (s, 9H) ppm.



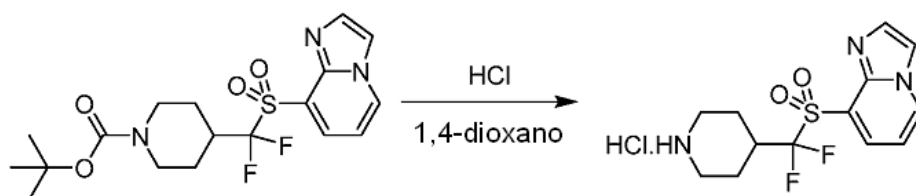
Compuesto 22.4. 4-(((2-Aminopiridin-3-il)sulfonil)difluorometil)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo

[0186] A una solución de 4-(((2-cloropiridin-3-il)sulfonil)difluorometil)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (**22.3**, 0,360 g, 0,88 mmol) en EtOH (2 ml) se añadió NH₃ saturado en EtOH (10 ml). La solución resultante se agitó durante 2 h a temperatura ambiente y a continuación se concentró. El residuo resultante se purificó por cromatografía ultrarrápida (EtOAc/éter de petróleo = 1/1 (v/v)) para proporcionar el producto deseado en forma de un sólido de color amarillo claro (0,100 g, 29 %). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 8,31-8,33 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 7,94-7,96 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 6,76-6,80 (dd, J = 7,5, 4,8 Hz, 1H), 6,15 (s, 2H), 4,22-4,25 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 2,62-2,78(m, 3H), 2,04-2,08 (d, J = 12,9 Hz, 2H), 1,61-1,66 (m, 2H), 1,46 (s, 9H) ppm.



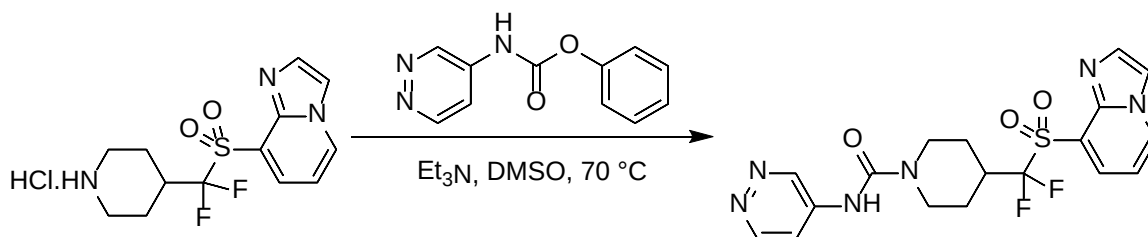
Compuesto 22.5. 4-(Difluoro(imidazo[1,2-a]piridin-8-ilsulfonil)metil)-piperidina-1-carboxilato de terc-butilo

[0187] A una solución de 4-(((2-aminopiridin-3-il)sulfonil)difluorometil)-piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (**22.4**, 0,100 g, 0,26 mmol) en EtOH (1,2 ml) y H₂O (1,4 ml) se añadieron NaOAc (0,526 g, 2,52 eq), 2-cloro-1,1-dimetoxietano (0,59 g, 0,47 mmol) y HCl 6 N (0,1 ml). La solución resultante se agitó durante una noche a 75 °C. El EtOH se retiró al vacío y la solución resultante se extrajo con EtOAc (3 x 5 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con solución salina saturada (2 x 5 ml), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (EtOAc/éter de petróleo = 1/1 (v/v)) para proporcionar el producto deseado en forma de un sólido de color amarillo claro (0,75 g, 71 %). LC-MS (ES, m/z): 316 [M + H]⁺.



Compuesto 22.6. Hidrocloruro de 8-((difluoro(piperidin-4-il)metil)sulfonil)imidazo[1,2-a]piridina

[0188] El compuesto 22.6 se preparó de una forma similar que el compuesto 9.5 para proporcionar el producto deseado en forma de un sólido de color amarillo (0,51 g, en bruto). LC-MS (ES, m/z): 316 [M + H]⁺.

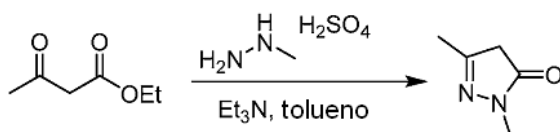


Compuesto 22. 4-((Difluoro(imidazo[1,2-a]piridin-8-il)sulfonil)metil)-N-(piridazin-4-il)piperidina-1-carboxamida

[0189] El compuesto 22 se preparó de una forma similar que el compuesto 9 para proporcionar el producto deseado en forma de un sólido de color amarillo (0,33 g, 47 %). LC-MS (ES, m/z): 437 [M + H]⁺; RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆): δ 9,25-9,26 (m, 1H), 9,23 (s, 1H), 9,04-9,06 (dd, J = 6,9, 1,2 Hz, 1H), 8,84-8,86 (dd, J = 6,0, 0,6 Hz, 1H), 8,22-8,23 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 8,03-8,05 (dd, J = 7,2, 0,9 Hz, 1H), 7,77-7,78 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,73-7,76 (dd, J = 6,0, 2,8 Hz, 1H), 7,18-7,20 (t, J = 7,0 Hz, 1H), 4,22-4,27 (d, J = 14,1 Hz, 2H), 2,89-2,97 (t, J = 12,8 Hz, 3H), 2,08-2,10 (d, J = 5,4 Hz, 2H), 1,48-1,54 (m, 2H) ppm.

Ejemplo 23. Preparación de 4-(((1,3-dimetil-1H-pirazol-5-il)sulfonil)difluorometil)-N-(piridazin-4-il)piperidina-1-carboxamida

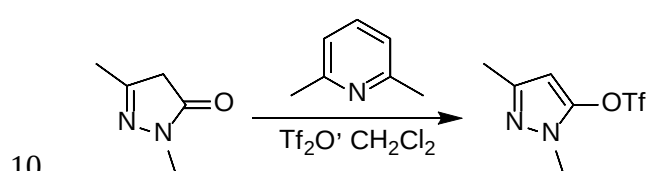
20



Compuesto 23.1. 2,5-Dimetil-2,4-dihidro-3H-pirazol-3-ona

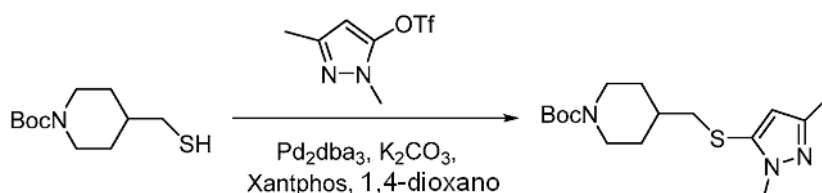
[0190] A una solución de ácido metilhidrazina sulfúrico (5,47 g, 37,95 mmol) en tolueno (100 ml) a 0 °C se añadió gota a gota trietilamina (30,7 g, 303,39 mmol). La solución

resultante se agitó durante 30 min a 0 °C antes de que se añadiera gota a gota 3-oxobutanoato de etilo (5 g, 38,42 mmol) seguido de la adición en porciones de sulfato de magnesio (9,12 g, 2,00 eq). La solución resultante se dejó reaccionar, con agitación, durante un período adicional de 2 días a temperatura ambiente. Los sólidos se retiraron por filtración y el filtrado se concentró. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (6 % (v/v) de CH₃OH en CH₂Cl₂) para proporcionar el producto deseado en forma de un sólido de color amarillo (8 g, en bruto). RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 3,28 (s, 3H), 3,19 (s, 2H), 2,10 (s, 3H) ppm.



Compuesto 23.2. Trifluorometanosulfonato de 1,3-dimetil-4,5-dihidro-1H-pirazol-5-ilo

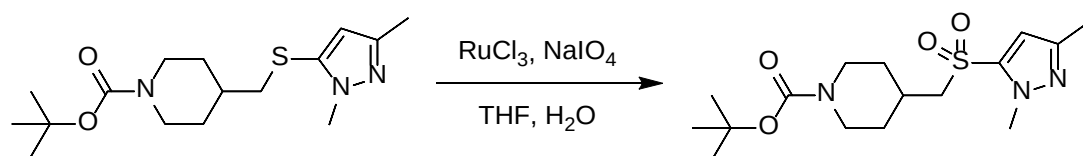
[0191] A una solución de 2,5-dimetil-2,4-dihidro-3H-pirazol-3-ona (**23.1**, 2 g, 17,84 mmol) en diclorometano (20 ml) a 0 °C se añadió gota a gota 2,6-dimetilpiridina (2,86 g, 26,76 mmol), seguido de la adición gota a gota de anhídrido triflico (6,54 g, 23,18 mmol). La solución resultante se agitó durante 2 h a temperatura ambiente y a continuación se inactivó mediante la adición de H₂O (20 ml). La solución resultante se extrajo con diclorometano (2 x 25 ml) y las fases orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron. El residuo resultante se purificó por cromatografía ultrarrápida (9 % (v/v) de EtOAc en éter de petróleo) para proporcionar el producto deseado en forma de un aceite de color amarillo (0,750 g, 17 %). RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 5,93 (s, 1H), 3,75 (s, 3H), 2,24 (s, 3H) ppm.



Compuesto 23.3. 4-(((1,3-Dimetil-1H-pirazol-5-ilo)tio)metil)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo

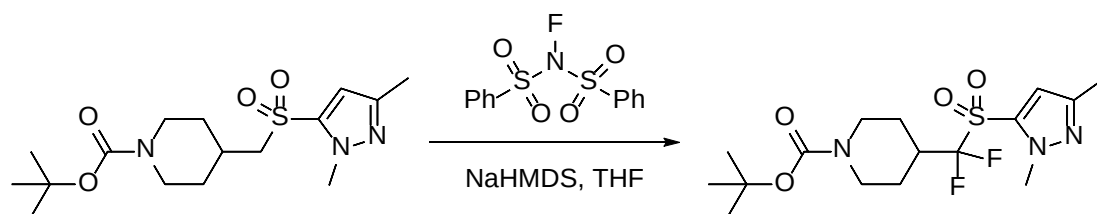
[0192] A una solución de trifluorometanosulfonato de 1,3-dimetil-4,5-dihidro-1H-pirazol-5-ilo (**23.2**, 1,9 g, 7,78 mmol) en 1,4-dioxano (50 ml) se añadieron 4-

(mercaptometil)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (**1.3**, 1,8 g, 7,78 mmol), carbonato potásico (2,69 g, 19,46 mmol), Xantphos (0,450 g, 0,78 mmol) y $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (0,403 g, 0,44 mmol). La solución resultante se agitó durante 4 h a 100 °C. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, los sólidos se retiraron por filtración, y el filtrado se concentró. El residuo resultante se purificó por cromatografía ultrarrápida (22 % de EtOAc en éter de petróleo) para proporcionar el producto deseado en forma de un aceite de color amarillo (1,95 g, 77 %). RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ 6,08 (s, 1H), 4,13-4,09 (m, 2H), 3,84 (s, 3H), 2,71-2,63 (m, 4H), 2,25 (s, 3H), 1,82 (d, J = 12,9 Hz, 2H), 1,60-1,50 (m, 1H), 1,45 (s, 9H), 1,23-1,12 (m, 2H) ppm.



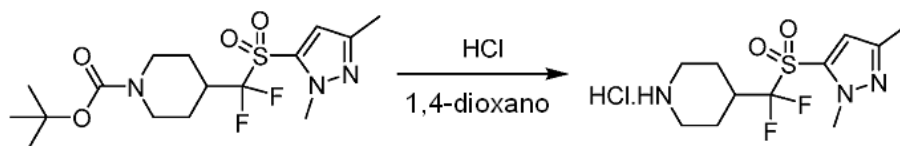
Compuesto 23.4. 4-(((1,3-Dimetil-1H-pirazol-5-il)sulfonil)metil)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo

[0193] El compuesto **23.4** se preparó de una forma similar que el compuesto **14.2** para proporcionar el producto deseado en forma de un aceite de color amarillo (1,60 g, 7 %). LC-MS (ES, m/z): 437 $[\text{M} + \text{H}]^+$; RMN ^1H (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 6,61 (s, 1H), 4,16-4,06 (m, 5H), 3,07 (d, J = 6,3 Hz, 2H), 2,79-2,70 (m, 2H), 2,28 (s, 3H), 2,19-2,10 (m, 1H), 1,87 (d, J = 13,5 Hz, 2H), 1,45 (s, 9H), 1,31-1,24 (m, 2H) ppm.



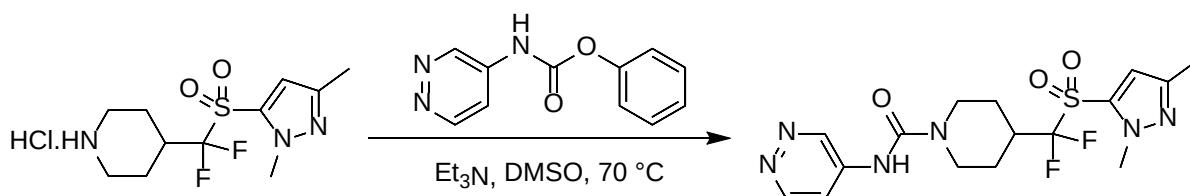
Compuesto 23.5. 4-(((1,3-Dimetil-1H-pirazol-5-il)sulfonil)difluorometil)-piperidina-1-carboxilato de terc-butilo

[0194] El compuesto **23.5** se preparó de una forma similar que el compuesto **4.4** para proporcionar el producto deseado en forma de un sólido de color amarillo (0,66 g, en bruto), que se usó como tal en la siguiente reacción sin purificación. RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 6,77 (s, 1H), 4,22-4,27 (d, J = 13,2 Hz, 3H), 4,06 (s, 3H), 2,67-2,79 (m, 3H), 2,31 (s, 3H), 2,03-2,07 (d, J = 12,9 Hz, 2H), 1,57-1,67 (m, 2H), 1,46 (s, 9H), 1,28 (m, 2H) ppm.



Compuesto 23.6. Hidrocloruro de 4-(((1,3-dimetil-1H-pirazol-5-il)sulfonyl)difluorometil)piperidina

- 5 [0195] El compuesto 23.6 se preparó de una forma similar que el compuesto 9.5 para proporcionar el producto deseado en forma de un sólido de color amarillo (0,51 g, en bruto). LC-MS (ES, m/z): 294 [M + H]⁺.

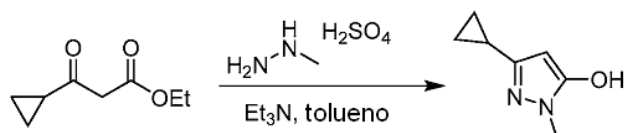


10 **Compuesto 23. 4-(((1,3-Dimetil-1H-pirazol-5-il)sulfonyl)difluorometil)-N-(piridazin-4-il)piperidina-1-carboxamida**

- [0196] El compuesto 23 se preparó de una forma similar que el compuesto 9 para proporcionar el producto deseado en forma de un sólido de color amarillo (0,33 g, 47 %). LC-MS (ES, m/z): 415 [M + H]⁺; RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆): δ 9,27-9,23 (m, 2H), 8,88 (m, 1H), 7,45 (m, 1H), 7,03 (s, 1H), 4,24 (d, J = 13,2 Hz, 2H), 4,00 (s, 3H), 3,02-2,88 (m, 3H), 2,25 (s, 3H), 2,01 (d, J = 12,0 Hz, 2H), 1,59-1,46 (m, 2H) ppm.

Ejemplo 24. Preparación de 4-(((3-ciclopropil-1-metil-1H-pirazol-5-il)sulfonyl)difluorometil)-N-(piridazin-4-il)piperidina-1-carboxamida

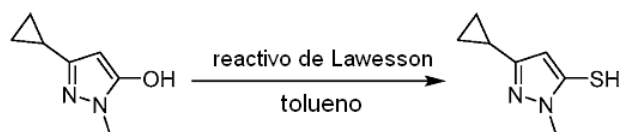
20



Compuesto 24.1. 3-Ciclopropil-1-metil-1H-pirazol-5-ol

- [0197] El compuesto 24.1 se preparó de una forma similar que el compuesto 23.1 para proporcionar el producto deseado en forma de un sólido de color amarillo (1,60 g, 45 %). LC-

MS (ES, m/z): 139 [M + H]⁺; RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d6): δ 10,61(s, 1H), 5,02 (s, 1H), 3,58 (s, 3H), 1,62-1,73 (m, 1H), 0,72-0,81 (m, 2H), 0,53-0,67 (m, 2H) ppm.

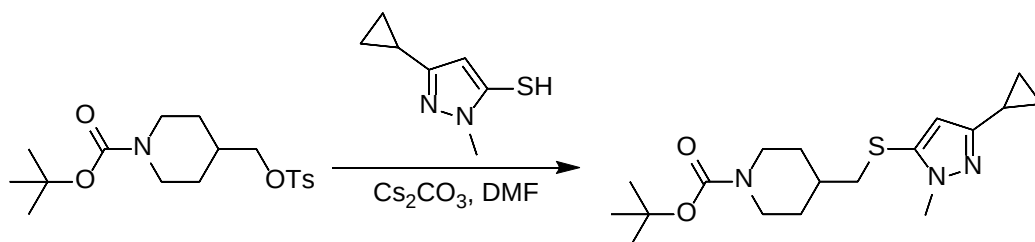


5

Compuesto 24.2. 3-Ciclopropil-1-metil-1H-pirazol-5-tiol

[0198] A una solución de 3-ciclopropil-1-metil-1H-pirazol-5-ol (1,6 g, 11,58 mmol) en tolueno (30 ml) se añadió reactivo de Lawesson (4,68 g, 11,58 mmol). La solución resultante se agitó durante una noche a 60 °C, se enfrió a temperatura ambiente y a continuación se concentró. El residuo resultante se purificó por cromatografía ultrarrápida (cloroformo/metanol = 20/1 (v/v)) para proporcionar el producto deseado en forma de un aceite de color amarillo (1,1 g, 62 %). LC-MS (ES, m/z): 155 [M + H]⁺.

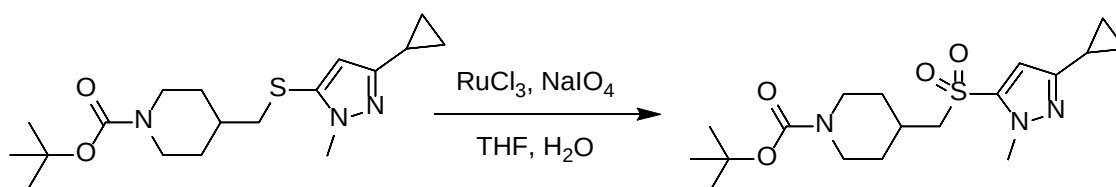
10



15 Compuesto 24.3. 4-(((3-Ciclopropil-1-metil-1H-pirazol-5-il)tio)metil)-piperidina-1-carboxilato de terc-butilo

[0199] A una solución de 3-ciclopropil-1-metil-1H-pirazol-5-tiol (**24.2**, 1,1 g, 7,13 mmol) en DMF (20 ml) se añadieron 4-((tosiloxi)metil)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (**1.1**, 2,63 g, 7,12 mmol), y Cs₂CO₃ (4,6 g, 14,12 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 3 h a temperatura ambiente, y a continuación se inactivó mediante la adición de H₂O (100 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 30 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron para proporcionar el producto deseado en forma de un aceite de color amarillo (1,5 g, 60 %). LC-MS (ES, m/z): 352 [M + H]⁺.

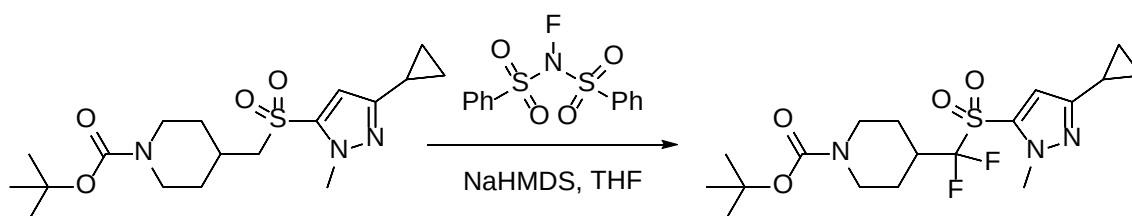
20



Compuesto 24.4. 4-(((3-Ciclopropil-1-metil-1H-pirazol-5-il)sulfonil)metil)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo

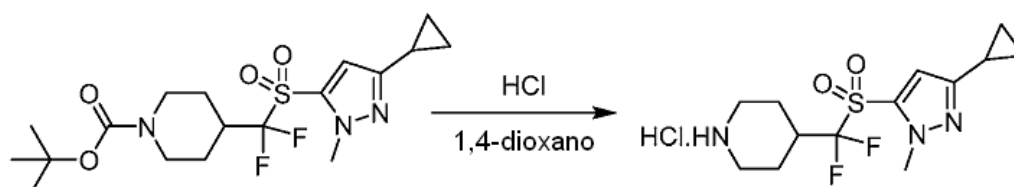
[0200] El compuesto **24.4** se preparó de una forma similar que el compuesto **14.2** para proporcionar el producto deseado en forma de un aceite de color amarillo (1,60 g, 7 %). LC-MS (ES, m/z): 406 [M + Na]⁺; RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆): δ 6,66 (s, 1H), 3,96 (s, 3H), 3,83-3,87 (d, J = 18,6 Hz, 2H), 3,40-3,42 (d, J = 6,3 Hz, 2H), 2,74 (s, 1H), 1,99-2,03 (m, 1H), 1,87-1,93 (m, 1H), 1,72-1,75 (d, J = 11,1 Hz, 2H), 1,38 (s, 9H), 1,15-1,25 (m, 2H), 0,80-0,90 (m, 2H), 0,65-0,70 (m, 2H) ppm.

10



Compuesto 24.5. 4-(((3-Ciclopropil-1-metil-1H-pirazol-5-il)sulfonil)difluorometil)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo

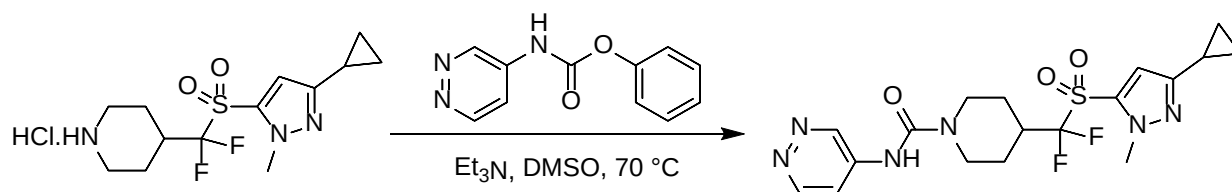
[0201] El compuesto **24.5** se preparó de una forma similar que el compuesto **4.4** para proporcionar el producto deseado en forma de un sólido de color amarillo (0,70 g, 64 %). LC-MS (ES, m/z): 406 [M - CH₃ + H]⁺.



Compuesto 24.6. Hidrocloruro de 4-(((3-ciclopropil-1-metil-1H-pirazol-5-il)sulfonil)difluorometil)-piperidina

[0202] El compuesto **24.6** se preparó de una forma similar que el compuesto **9.5** para proporcionar el producto deseado en forma de un sólido de color rojo (0,40 g, en bruto). LC-MS (ES, m/z): 320 [M + H]⁺.

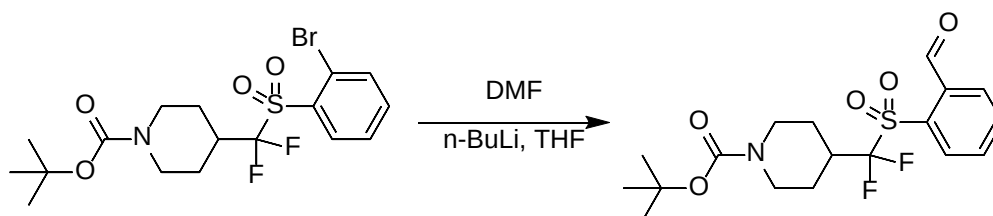
20



Compuesto 24. 4-(((3-Ciclopropil-1-metil-1H-pirazol-5-il)sulfonil)difluorometil)-N-(piridazin-4-il)piperidina-1-carboxamida

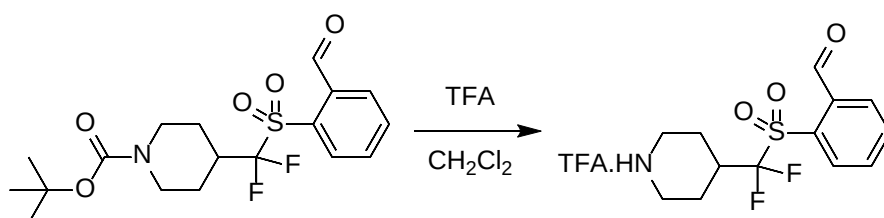
[0203] El compuesto **24** se preparó de una forma similar que el compuesto **9** para proporcionar el producto deseado en forma de un sólido de color amarillo (0,33 g, 47 %). LC-MS (ES, m/z): 441 [M + H]⁺; RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 9,13-9,14 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,88-8,90 (d, J = 6,3 Hz, 1H), 8,63 (s, 1H), 8,02-8,05 (m, 1H), 6,66 (s, 1H), 4,39-4,43 (d, J = 13,5 Hz, 2H), 4,03 (s, 3H), 2,92-3,00 (m, 2H), 2,71-2,79 (m, 1H), 2,12-2,16 (d, J = 2,4 Hz, 2H), 1,88-1,96 (m, 1H), 1,66-1,76 (m, 2H), 0,99 (m, 2H), 0,98 (m, 2H) ppm.

Ejemplo 25. Preparación de 4-(difluoro((2-(hidroximetil)fenil)sulfonil)metil)-N-(piridazin-4-il)piperidina-1-carboxamida



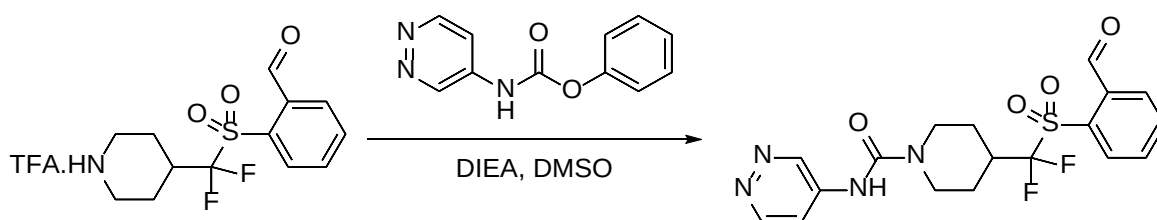
Compuesto 25.1. 4-(Difluoro((2-formilfenil)sulfonil)metil)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo

[0204] A una solución de 4-[[2-bromobenceno)sulfonil]difluorometil]piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (600 mg, 1,32 mmol) en THF (15 ml) a -78 °C se añadió gota a gota n-BuLi (0,52 ml, 2,5 M en n-hexano, 2,64 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos a -78 °C antes de que se añadiera DMF (0,300 g, 4,10 mmol). La solución resultante se dejó reaccionar, con agitación, durante un período adicional de 5 min mientras la temperatura se mantenía a -78 °C. La reacción se interrumpió a continuación mediante la adición de NH₄Cl_(sat.) (2 ml). La solución resultante se extrajo con EtOAc (3 x 100 ml) y las fases orgánicas se combinaron y se secaron sobre sulfato sódico anhidro y se concentraron al vacío para proporcionar (0,600 g, en bruto) del producto deseado en forma de un aceite de color amarillo que se usó sin purificación adicional. LC-MS (ES, m/z): 425,9 [M + H]⁺.



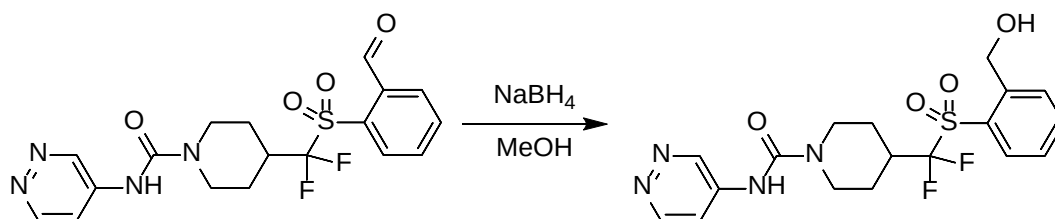
Compuesto 25.2. 2-((Difluoro(1-(2,2,2-trifluoroacetil)-1H-piperidin-4-il)metil)sulfonyl)benzaldehído

[0205] El compuesto 25.2 se preparó de una forma similar que el compuesto 4.5 para proporcionar el producto deseado en forma de un sólido de color amarillo (0,40 g, en bruto) que se usó como tal sin purificación adicional. LC-MS (ES, m/z): 304 [M + H]⁺.



Compuesto 25.3. 4-(Difluoro((2-formilfenil)sulfonyl)metil)-N-(piridazin-4-il)piperidina-1-carboxamida

[0206] El compuesto 25.2 se preparó de una forma similar que el compuesto 4 para proporcionar el producto deseado en forma de un sólido de color amarillo (0,150 g, 27 %). LC-MS (ES, m/z): 425 [M + H]⁺; RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆): δ 10,57 (s, 1H), 9,33 - 9,15 (m, 2H), 8,87 (m, 1H), 8,17 - 7,88 (m, 4H), 7,81 - 7,69 (m, 1H), 4,24 (d, J = 13,2 Hz, 2H), 3,01 (m, 3H), 2,00 (d, J = 19,3 Hz, 2H), 1,54 (m, 2H) ppm.

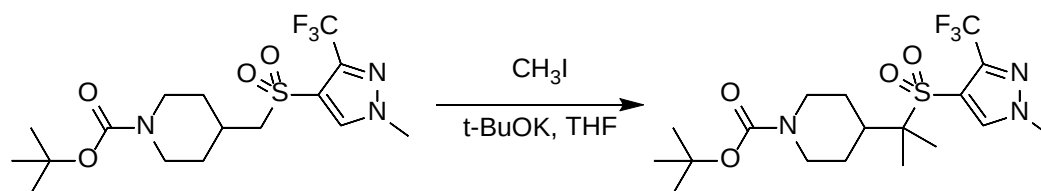


Compuesto 25. 4-(Difluoro((2-(hidroximetil)fenil)sulfonyl)metil)-N-(piridazin-4-il)piperidina-1-carboxamida

[0207] A una solución de 4-(difluoro((2-formilfenil)sulfonyl)metil)-N-(piridazin-4-il)piperidina-1-carboxamida (25.3, 0,150 g, 0,35 mmol) en metanol (10,0 g, 312,09 mmol) a 0 °C se añadió NaBH₄ (0,017 g, 0,45 mmol). La solución resultante se agitó durante 1 h a

temperatura ambiente. La reacción se interrumpió a continuación mediante la adición de $\text{NH}_4\text{Cl}_{(\text{sat.})}$ (20 ml). La solución resultante se extrajo con EtOAc (3 x 50 ml) y las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato sódico anhidro y se concentraron. El residuo resultante se purificó por HPLC preparativa (Columna: X Bridge C18, 19*250 mm, 10 μm ; Fase Móvil A: Agua/ NH_4HCO_3 10 mM, Fase Móvil B: ACN; Caudal: 30 ml/min; Gradiente: 15-60 % de B en 6 min; 254 nm) para proporcionar (0,0356 g, 24 %) del producto deseado en forma de un sólido de color blanco. LC-MS (ES, m/z): 427 $[\text{M} + \text{H}]^+$; RMN ^1H (300 MHz, CD_3OD): δ 9,22-9,26 (m, 2H), 8,87-8,89 (m, 1H), 7,89-7,99 (m, 3H), 7,73-7,75 (m, 1H), 6,60-6,64 (m, 1H), 5,56-5,58 (t, $J = 5,6$ Hz, 1H), 4,90-4,92 (d, $J = 5,6$ Hz, 2H), 4,22-4,25 (m, 2H), 2,88-2,97 (m, 3H), 2,00-2,07 (m, 2H), 1,46-1,57 (m, 2H) ppm.

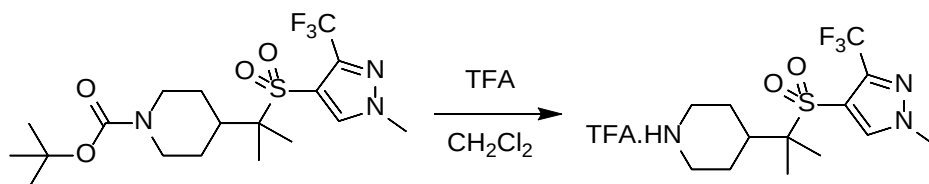
Ejemplo 26. N-(Isoxazol-3-il)-4-(2-((1-metil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-il)sulfonil)propan-2-il)piperidina-1-carboxamida



Compuesto 26.1. 4-(2-((1-Metil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-il)sulfonil)propan-2-il)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo

[0208] A una solución de 4-(((1-metil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-il)sulfonil)metil)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (**16.3**, 1,0 g, 2,43 mmol) en THF (20 ml) a -78°C se añadió gota a gota una solución de t-BuOK (1 N en THF, 7,2 ml, 7,29 mmol). La solución resultante se agitó durante 20 min a -78°C antes de que se añadiera gota a gota una solución de MeI (858 mg, 6,07 mmol) en THF (2 ml). La solución resultante se dejó reaccionar, con agitación, durante un período adicional de 1 h mientras la temperatura se mantenía a -60°C en un baño de nitrógeno líquido. La reacción se interrumpió a continuación mediante la adición de $\text{NH}_4\text{Cl}_{(\text{sat.})}$ (50 ml). La solución resultante se extrajo con EtOAc (3 x 100 ml), se lavó con solución salina saturada (2 x 100 ml), se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró. El residuo resultante se purificó por HPLC preparativa ultrarrápida ((IntelFlash-1): Columna, gel de sílice C18; fase móvil, $\text{CH}_3\text{CN}:\text{H}_2\text{O} = 20:80$ (v/v) aumentando a $\text{CH}_3\text{CN}:\text{H}_2\text{O} = 95:5$ (v/v) en 35 min; Detector, UV 254 nm) para

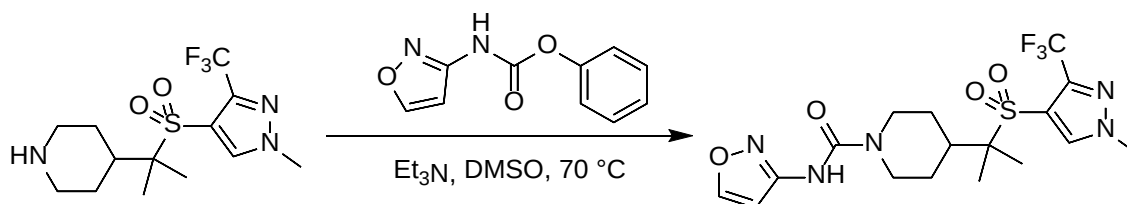
proporcionar el producto deseado en forma de un sólido de color blanco (0,150 g, 14 %). LC-MS (ES, m/z): 462,1 [M + H]⁺.



5 **Compuesto 26.2. 4-(2-((1-Metil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-il)sulfonil)propan-2-il)piperidina**

[0209] El compuesto 26.2 se preparó de una forma similar que el compuesto 4.5 para proporcionar el producto deseado en forma de un sólido de color amarillo (0,25 g, en bruto) que se usó como tal sin purificación adicional. LC-MS (ES, m/z): 340,0 [M + H]⁺.

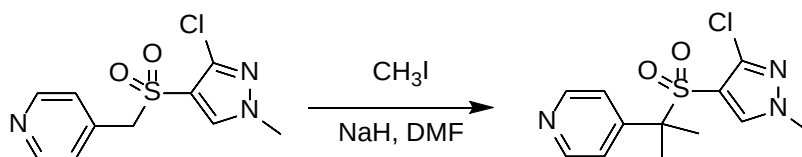
10



Compuesto 26. N-(Isoxazol-3-il)-4-(2-((1-metil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-il)sulfonil)propan-2-il)piperidina-1-carboxamida

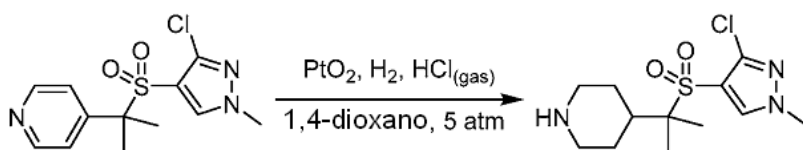
15 [0210] El compuesto 26 se preparó de una forma similar que el compuesto 9 para proporcionar el producto deseado en forma de un sólido de color amarillo (0,024 g, 13 %). LC-MS (ES, m/z): 448,0 [M + H]⁺; RMN ¹H (300 MHz, CD₃OD): δ 8,40 (s, 1H), 8,33 (s, 1H), 6,70 (s, 1H), 4,21 (d, J = 13,8 Hz, 2H), 3,99 (s, 3H), 2,90-2,81 (m, 2H), 2,22-2,03 (m, 3H), 1,49-1,44 (m, 2H), 1,27 (s, 6H) ppm.

20 **Ejemplo 27. Preparación de 4-(2-((3-cloro-1-metil-1H-pirazol-4-il)sulfonil)propan-2-il)-N-(isoxazol-3-il)piperidina-1-carboxamida**



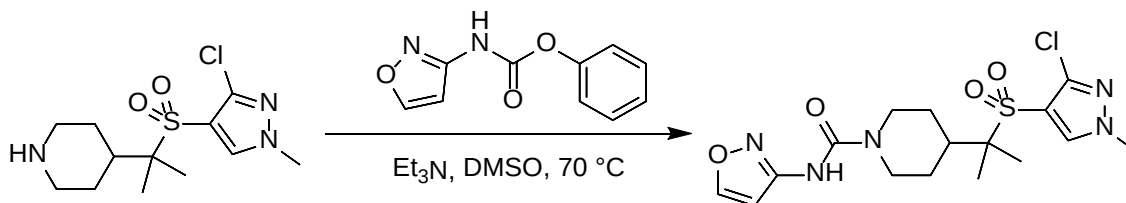
Compuesto 27.1. 4-(2-((3-Cloro-1-metil-1H-pirazol-4-il)sulfonil)propan-2-il)piridina

[0211] A una solución de 4-[(3-cloro-1-metil-1H-pirazol-4- sulfonil)metil]piridina (680 mg, 2,50 mmol) en DMF (10 ml) a 0 °C se añadió hidruro sódico (200 mg, 8,33 mmol), seguido de MeI (713 mg, 5,00 mmol). La solución resultante se agitó durante 2 h a 0 °C en un baño de hielo/sal. La reacción se interrumpió a continuación mediante la adición de agua (20 ml). La solución resultante se extrajo con EtOAc (3 x 20 ml), se lavó con solución salina saturada (3 x 20 ml), se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró y se concentró. El residuo resultante se purificó por cromatografía ultrarrápida (diclorometano/metanol (20:1)) para proporcionar el producto deseado en forma de un sólido de color amarillo (0,650 g, 87 %). LC-MS (ES, m/z): 299,9 [M + H]⁺; RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆): δ 8,60 - 8,53 (m, 2H), 8,25 (s, 1H), 7,47 - 7,40 (m, 2H), 3,84 (s, 3H), 1,73 (s, 6H) ppm.



Compuesto 27.2. 4-(2-((3-Cloro-1-metil-1H-pirazol-4-il)sulfonil)propan-2-il)piperidina

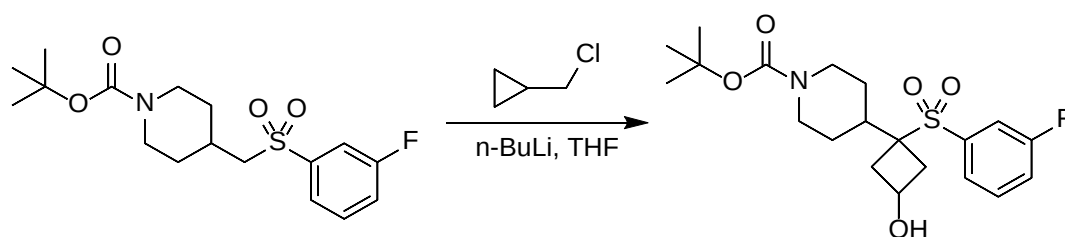
[0212] A una solución de 4-(2-((3-cloro-1-metil-1H-pirazol-4-il)sulfonil)propan-2-il)piridina (27.1, 0,200 g, 0,67 mmol) en HCl 4 N en 1,4-dioxano (3 ml) se añadió PtO₂ (0,80 g, 0,27 mmol). A continuación se introdujo H_{2(g)} en la mezcla y se mantuvo una presión de 5 atm mientras se agitaba la mezcla de reacción a 35 °C durante 48 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se concentró y el residuo resultante se purificó por HPLC preparativa (Columna: Columna XBridge Prep C18 OBD, 5 um, 19*150 m; Fase Móvil A: H₂O (10 mmol/l de NH₄HCO₃), Fase Móvil B: ACN; Caudal: 20 ml/min; Gradiente: 20 % de B a 40 % de B en 8 min; Detector, UV 254 nm) para proporcionar el producto deseado en forma de un sólido de color blanco (0,20 g, 10 %). LC-MS (ES, m/z): 306,0 [M + H]⁺.



25 **Compuesto 27. 4-(2-((3-Cloro-1-metil-1H-pirazol-4-il)sulfonil)propan-2-il)-N-(isoxazol-3-il)piperidina-1-carboxamida**

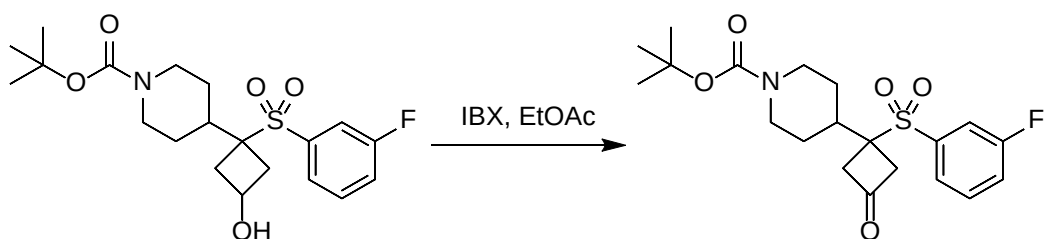
[0213] El compuesto **27** se preparó de una forma similar que el compuesto **9** para proporcionar el producto deseado en forma de un sólido de color amarillo (0,038 g, 16 %). LC-MS (ES, m/z): 416,1 [M + H]⁺; RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD): δ 8,45 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 8,23 (s, 1H), 6,76 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 4,26 (m, 2H), 3,94 (s, 3H), 2,97 - 2,85 (m, 2H), 2,15 (m, 3H), 1,55 - 1,39 (m, 2H), 1,33 (s, 6H) ppm.

Ejemplo 28. Preparación de 4-(3,3-difluoro-1-((3-fluorofenil)sulfonyl)ciclobutil)-N-(piridazin-4-il)piperidina-1-carboxamida



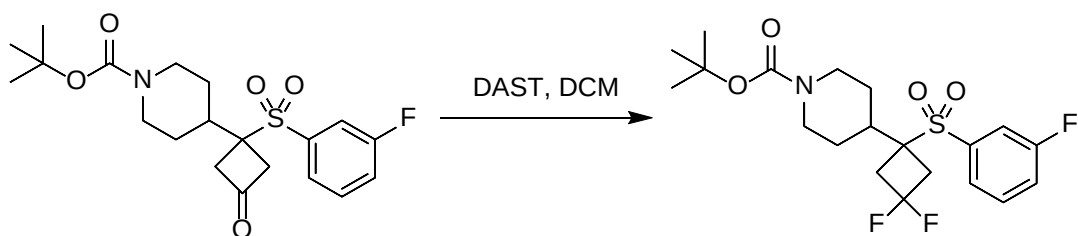
Compuesto 28.1. 4-(1-((3-Fluorofenil)sulfonyl)-3-hidroxiciclobutil)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo

[0214] A una solución de 4-(((3-fluorofenil)sulfonyl)metil)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (**5.3**, 2,0 g, 5,60 mmol) en THF (100 ml) a 10 °C se añadió gota a gota n-BuLi (2,5 M, 6,7 ml, 16,8 mmol). La solución resultante se agitó durante 30 min a -10 °C antes de que se añadiera gota a gota 2-(clorometil)oxirano (1,04 g, 11,24 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante una noche mientras se calentaba a temperatura ambiente, y a continuación se inactivó mediante la adición de agua (30 ml). La solución resultante se extrajo con EtOAc (2 x 50 ml), se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró. El residuo resultante se purificó por HPLC preparativa ((IntelFlash-1): Columna, gel de sílice C18; Fase Móvil A: Agua con 10 mmol de NH₄HCO₃, Fase Móvil B: ACN; Caudal: 50 ml/min; Gradiente: 0 % de B a 100 % de B en 40 min; Detector, UV 254 nm) para proporcionar el producto deseado en forma de un sólido de color amarillo (1,1 g, 47 %). LC-MS (ES, m/z): 414,1 [M + H]⁺.



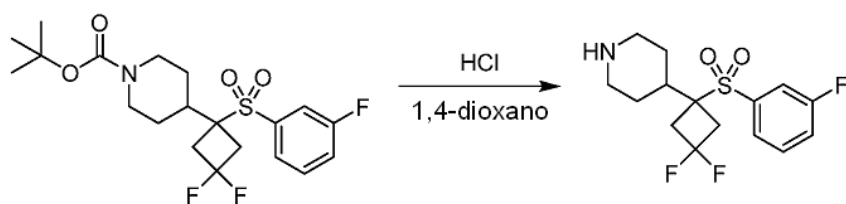
Compuesto 28.2. 4-(1-((3-Fluorofenil)sulfonyl)-3-oxociclobutil)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo

[0215] A una solución de 4-(1-((3-fluorofenil)sulfonyl)-3-hidroxiciclobutil)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (**28.1**, 1,1 g, 2,66 mmol) en EtOAc (40 ml) se añadió IBX (1,49 g, 5,32 mmol). La solución resultante se agitó durante una noche a 75 °C. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y los sólidos se retiraron por filtración. El filtrado se lavó con solución salina saturada (2 x 30 ml), se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró para proporcionar el producto deseado en forma de un aceite de color amarillo (1,0 g, en bruto), que se usó como tal sin purificación adicional. LC-MS (ES, m/z): 397,0 [M - CH₃ + H]⁺.



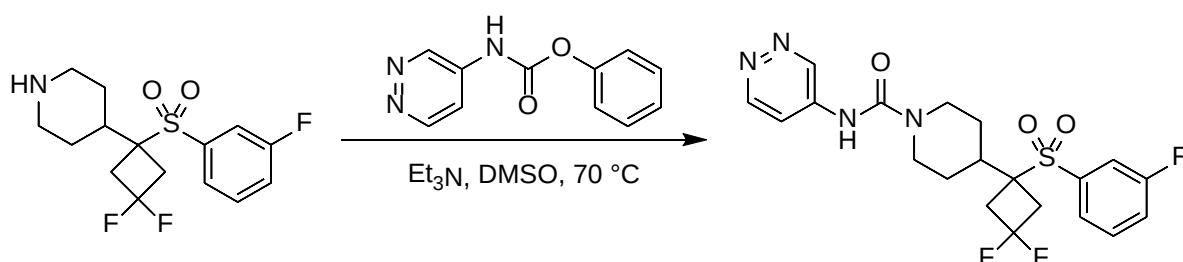
Compuesto 28.3. 4-(3,3-Difluoro-1-((3-fluorofenil)sulfonyl)ciclobutil)-piperidina-1-carboxilato de terc-butilo

[0216] A una solución de 4-(1-((3-fluorofenil)sulfonyl)-3-oxociclobutil)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (0,300 g, 0,73 mmol) en diclorometano (10 ml) se añadió DAST (1,17 g, 7,26 mmol). La solución resultante se agitó durante 3 días a temperatura ambiente. La reacción se interrumpió a continuación mediante la adición de agua (10 ml), y el pH de la solución se ajustó a 7 con la adición de bicarbonato sódico. La solución resultante se extrajo con DCM (2 x 20 ml), se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró y se concentró. El residuo resultante se purificó por cromatografía en capa fina preparativa (éter de petróleo/acetato de etilo = 1/1 (v/v)) para proporcionar el producto deseado en forma de un sólido de color amarillo (0,150 g, 47 %). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 7,72-7,86 (m, 4H), 3,92-4,02 (m, 2H), 3,22-3,32 (m, 4H), 3,08-3,15 (m, 2H), 1,75-1,79 (m, 3H), 1,36 (s, 9H), 1,18-1,20 (m, 2H) ppm.



Compuesto 28.4. 4-(3,3-Difluoro-1-((3-fluorofenil)sulfonyl)ciclobutil)piperidina

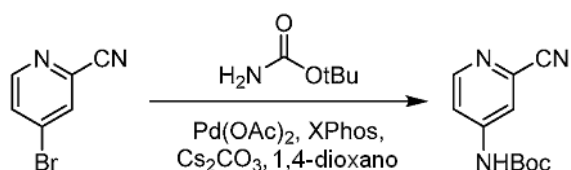
[0217] El compuesto **28.4** se preparó de una forma similar que el compuesto **9.5** para proporcionar el producto deseado en forma de un sólido de color rojo (0,140 g, en bruto). LC-MS (ES, m/z): 334 [M + H]⁺.



Compuesto 28. 4-(3,3-Difluoro-1-((3-fluorofenil)sulfonyl)ciclobutil)-N-(piridazin-4-il)piperidina-1-carboxamida

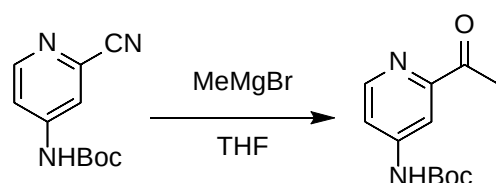
[0218] El compuesto **28** se preparó de una forma similar que el compuesto **4** para proporcionar el producto deseado en forma de un sólido de color blanco (0,027 g, 14 %). LC-MS (ES, m/z): 455 [M + H]⁺; RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆): δ 9,18 (d, J = 0,9 Hz, 1H), 8,83 (dd, J₁ = 0,9 Hz, J₂ = 6,0 Hz, 1H), 7,84-7,66 (m, 4H), 7,57-7,54 (m, 1H), 4,22 (d, J = 13,8 Hz, 2H), 3,33-3,23 (m, 2H), 3,04-2,94 (m, 2H), 2,81-2,73 (m, 2H), 2,00-1,92 (m, 3H), 1,47-1,42 (m, 2H) ppm.

Ejemplo 29. Preparación de 4-((S)-1-((3-(difluorometil)-1-metil-1H-pirazol-4-il)sulfonyl)-1-fluoroetil)-N-(2-((S)-1-hidroxietil)piridin-4-il)piperidina-1-carboxamida



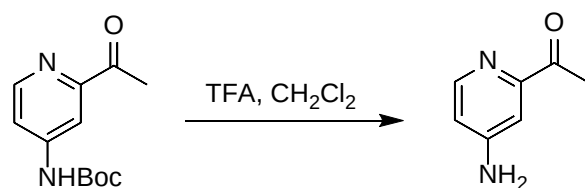
Ejemplo 29.1. (2-Cianopiridin-4-il)carbamato de terc-butilo

[0219] A una solución de 4-bromopiridina-2-carbonitrilo (20 g, 109,29 mmol) en 1,4-dioxano (300 ml) se añadieron Pd(OAc)₂ (2,98 g, 13,27 mmol), XPhos (18,9 g, 39,34), Cs₂CO₃ (50,3 g, 154,38 mmol). La solución resultante se agitó durante 1 h a 100 °C. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y los sólidos se retiraron por filtración. El filtrado se concentró y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (EtOAc/éter de petróleo = 1/3 (v/v)) para proporcionar el producto deseado en forma de un sólido de color amarillo (23 g, 95 %). LC-MS (ES, m/z): 220 [M + H]⁺. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 8,49 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,87 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,43 (dd, J = 5,6, 2,2 Hz, 1H), 6,90 (s, 1H), 1,54 (s, 9H) ppm.



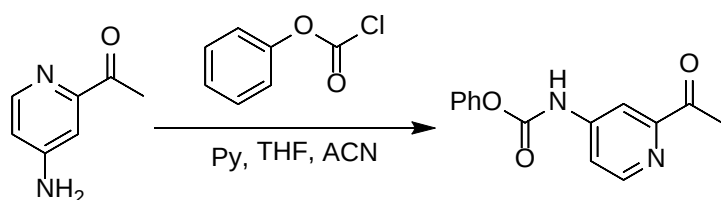
Ejemplo 29.2. (2-Acetilpiridin-4-il)carbamato de terc-butilo

[0220] A una solución de (2-cianopiridin-4-il)carbamato de terc-butilo (**29.1**, 23,0 g, 104,91 mmol) en THF (200 ml) a 0 °C se añadió gota a gota una solución de MeMgBr (1 M en THF, 125,4 mmol, 125,4 ml). La solución resultante se agitó durante 1 h y a continuación se inactivó mediante la adición de agua en hielo (1000 ml). La solución resultante se extrajo con EtOAc (3 x 500 ml) y las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con solución salina saturada (2 x 200 ml) de solución salina saturada, se secaron sobre sulfato sódico anhidro y se concentraron. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (EtOAc/éter de petróleo = 1/4 (v/v)) para proporcionar el producto deseado en forma de un sólido de color blanco (21 g, 85 %). LC-MS (ES, m/z): 237 [M + H]⁺. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 8,49 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 7,81 - 7,71 (m, 2H), 6,89 (s, 1H), 2,68 (s, 3H), 1,51 (s, 9H) ppm.



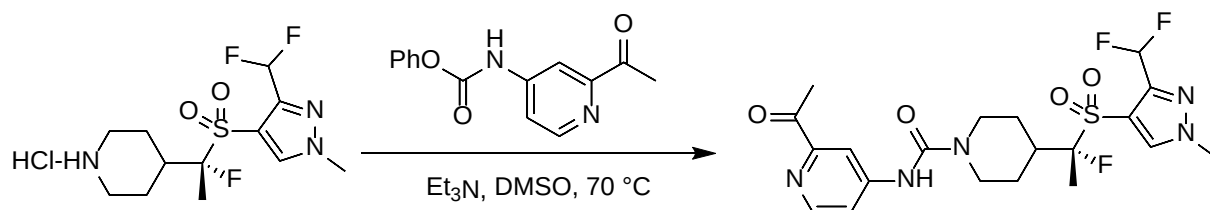
Ejemplo 29.3. 1-(4-Aminopiridin-2-il)etan-1-ona

[0221] A una solución de N-(2-acetilpiridin-4-il)carbamato de terc-butilo (**29.2**, 2,3 g, 9,73 mmol) en diclorometano (5 ml) se añadió ácido trifluoroacético (15 g, 132,70 mmol). La solución resultante se agitó durante una noche a temperatura ambiente y a continuación se concentró. El producto en bruto se precipitó en éter, y los sólidos se recogieron por filtración para proporcionar el producto deseado en forma de un sólido de color blanco (2,0 g, 82 %). RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆): δ 13,33 (s, 1H), 8,28 (s, 2H), 8,08 (d, *J* = 6,8 Hz, 1H), 7,44 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 6,86 (dd, *J* = 6,8, 2,4 Hz, 1H), 2,46 (m, 3H) ppm.



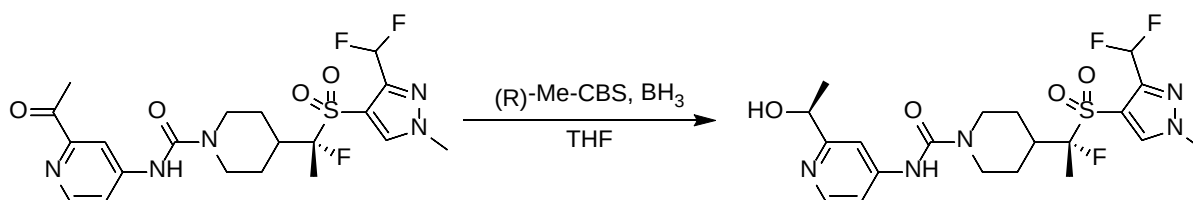
10 **Ejemplo 29.4. (2-Acetilpiridin-4-il)carbamato de fenilo**

[0222] A una solución de 1-(4-aminopiridin-2-il)etan-1-ona (**29.3**, 5 g, 36,72 mmol) en ACN/THF (1:1 (v/v), 50 ml) y piridina (4,74 g, 59,92 mmol) a 0 °C se añadió gota a gota cloroformiato de fenilo (4,68 g, 29,89 mmol). La solución resultante se agitó durante 2 h a temperatura ambiente. La mezcla resultante se concentró al vacío y se lavó con éter (2 x 30 ml) para proporcionar el producto deseado en forma de un sólido de color amarillo (9 g, en bruto), que se usó como tal sin purificación adicional. LC-MS (ES, *m/z*): 257 [M + H]⁺.



20 **Ejemplo 29.5. (S)-N-(2-Acetilpiridin-4-il)-4-(1-((3-(difluorometil)-1-metil-1H-pirazol-4-il)sulfonil)-1-fluoroetil)piperidina-1-carboxamida**

[0223] El compuesto **29.5** se preparó de una forma similar que el compuesto **4** para proporcionar el producto deseado en forma de un sólido de color blanco (0,28 g, 37 %). LC-MS (ES, *m/z*): 488 [M + H]⁺; RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆): δ 9,15 (s, 1H), 8,62 (s, 1H), 8,42 (d, *J* = 5,6 Hz, 1H), 8,05 (d, *J* = 2,1 Hz, 1H), 7,73 (dd, *J* = 5,7, 2,2 Hz, 1H), 6,92 (d, *J* = 53,0 Hz, 1H), 4,20 (d, *J* = 12,6 Hz, 2H), 3,96 (s, 3H), 2,81 (m, 2H), 2,56 (s, 3H), 2,46 (m, 1H), 1,99 (d, *J* = 13,2 Hz, 1H), 1,69 (d, *J* = 12,5 Hz, 1H), 1,53 (d, *J* = 22,8 Hz, 3H), 1,42 - 1,30 (m, 2H) ppm.

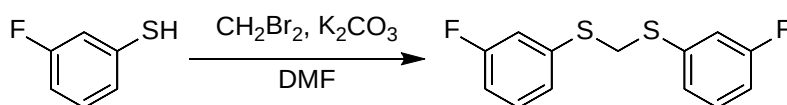


Ejemplo 29. 4-((S)-1-((3-(Difluorometil)-1-metil-1H-pirazol-4-il)sulfonil)-1-fluoroetil)-N-(2-((S)-1-hidroxietil)piridin-4-il)piperidina-1-carboxamida

- 5 **[0224]** A una solución de 4-((S)-1-((3-(difluorometil)-1-metil-1H-pirazol-4-il)sulfonil)-1-fluoroetil)-N-(2-((S)-1-hidroxietil)piridin-4-il)piperidina-1-carboxamida (**29.5**, 0,120 g, 0,25 mmol) en THF (2 ml) a 0 °C se añadió gota a gota (R)-Me-CBS (0,074 ml, 0,75 mmol), seguido de la adición gota a gota de BH₃-THF (0,37 ml, 0,375 mmol). La solución resultante se agitó durante 1 h a 0 °C en un baño de agua/hielo y a continuación se inactivó mediante la
- 10 adición de metanol (2 ml). La mezcla de reacción se concentró y el residuo resultante se purificó por HPLC preparativa ((IntelFlash-1): Columna, gel de sílice C18; fase móvil, CH₃CN:H₂O = 5:95 aumentando a CH₃CN:H₂O = 95:5 en 30 min; Detector, UV 254 nm) para proporcionar el producto deseado en forma de un racemato. El racemato (50 mg) se purificó por SFC preparativa ((Prep SFC100): Columna, CHIRALPAK-AD-H-SL002,
- 15 20*250 mm; Fase Móvil A: CO₂: 50, Fase Móvil B: IPA: 50; Caudal: 40 ml/min; 220 nm; TR1 = 4,68 min; TR2 = 5,98 min) para proporcionar el producto deseado en forma de un sólido de color blanco (0,029, 24 %). LC-MS (ES, m/z): 490,2 [M + H]⁺; RMN ¹H (300 MHz, CD₃OD): δ 8,33 (s, 1H), 8,18 (d, J = 5,8 Hz, 1H), 7,59 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,38 (dd, J = 5,8, 2,2 Hz, 1H), 6,94 (t, J = 53,1 Hz, 1H), 4,76 (m, 1H), 4,27 (m, 2H), 4,00 (s, 3H),
- 20 3,00 - 2,80 (m, 2H), 2,51 (s, 1H), 2,18 (d, J = 13,2 Hz, 1H), 1,84 (d, J = 13,3 Hz, 1H), 1,65 - 1,36 (m, 8H) ppm.

Ejemplo 30. Preparación de 4-fluoro-4-(2-((3-fluorofenil)sulfonil)propan-2-il)-N-(piridazin-4-il)piperidina-1-carboxamida

25

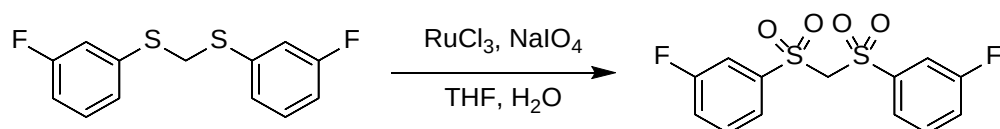


Ejemplo 30.1. Bis((3-fluorofenil)tio)metano

[0225] A una solución de 3-fluorobenceno-1-tiol (2 g, 15,60 mmol) y carbonato potásico (3,23 g, 23,37 mmol) en DMF (10 ml) se añadió CH₂Br₂ (1,5 g, 8,58 mmol). La solución

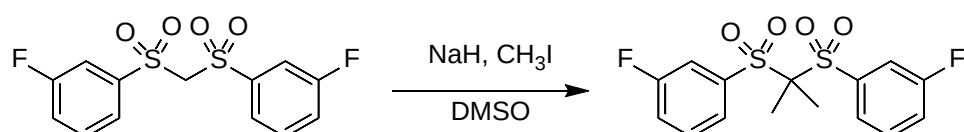
resultante se agitó durante una noche a 70 °C, se enfrió a temperatura ambiente y a continuación se concentró. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (EtOAc/éter de petróleo = 1/10 (v/v)) para proporcionar el producto deseado en forma de un sólido (2,1 g, 50 %). RMN ¹H (300 MHz, CD₃OD): δ 7,30-7,40 (m, 4H), 7,21-

5 7,23 (m, 2H), 7,04-7,09 (m, 2H), 4,82 (s, 2H) ppm.



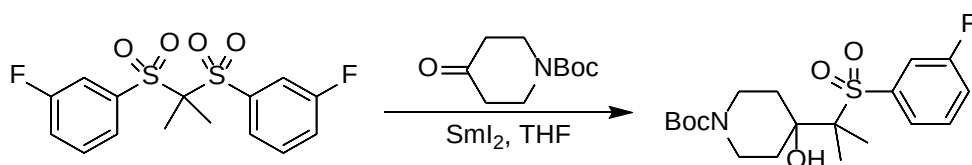
Ejemplo 30.2. Bis((3-fluorofenil)sulfonil)metano

[0226] A una solución de bis((3-fluorofenil)sulfonil)metano (**30.1**, 0,200 g, 0,75 mmol) en THF/H₂O (1:1 (v/v), 10 ml) se añadieron NaIO₄ (1,6 g, 7,5 mmol) y RuCl₃ (0,15 g, 0,075 mmol). La solución resultante se agitó durante 1 h a temperatura ambiente y a continuación se inactivó mediante la adición de agua (20 ml). La solución resultante se extrajo con EtOAc (3 x 20 ml), se lavó con solución salina saturada (3 x 20 ml), se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró y se concentró para proporcionar el producto deseado en forma de un sólido de color amarillo (0,180 g, 73 %), que se usó sin purificación adicional. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 7,63-7,76 (m, 8H), 6,13 (s, 2H) ppm.



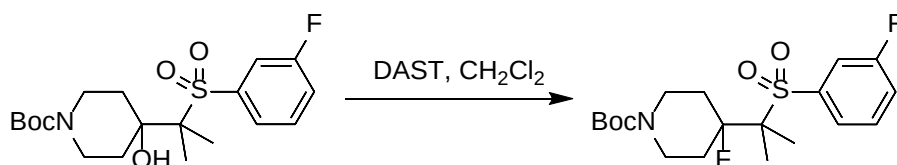
Ejemplo 30.3. 3,3'-(Propano-2,2-diildisulfonil)bis(fluorobenceno)

[0227] A una solución de bis((3-fluorofenil)sulfonil)metano (**30.2**, 2,0 g, 6,02 mmol) en DMSO (15 ml) se añadió hidruro sódico (0,600 g, 15,00 mmol), seguido de la adición de MeI (2,55 g, 17,96 mmol) durante 30 minutos. La solución resultante se agitó durante 2 h a temperatura ambiente y a continuación se inactivó mediante la adición de agua (80 ml). La solución resultante se extrajo con EtOAc (3 x 30 ml), se lavó con solución salina saturada (2 x 30 ml), se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (EtOAc/éter de petróleo = 1/1 (v/v)) para proporcionar el producto deseado en forma de un sólido de color blanco (1,8 g, 83 %). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 7,72-7,88 (m, 8H), 1,65 (s, 6H) ppm.



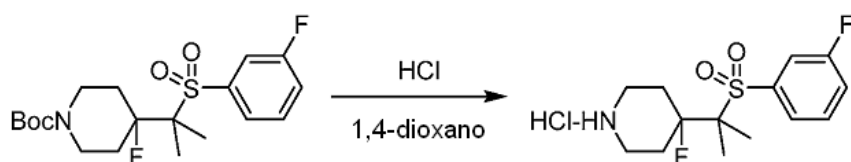
Ejemplo 30.4. 4-(2-((3-Fluorofenil)sulfonil)propan-2-il)-4-hidroxipiperidina-1-carboxilato de terc-butilo

[0228] A una solución de 3,3'-(propano-2,2-diildisulfonil)bis(fluorobenceno) (**30.3**, 1,0 g, 2,77 mmol) y 4-oxopiperidina-1-carboxilato de terc-butilo (1,6 g, 8,03 mmol) en THF (5 ml) se añadió SmI₂ (83 ml, 8,31 mmol). La solución resultante se agitó durante 1 h a temperatura ambiente y a continuación se inactivó mediante la adición de NH₄Cl saturado (400 ml) y agua (10 ml). La solución resultante se extrajo con EtOAc (3 x 150 ml), se lavó con solución salina saturada (2 x 100 ml), se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró. El residuo resultante se purificó por cromatografía ultrarrápida (EtOAc/éter de petróleo = 1/3 (v/v)) para proporcionar el producto deseado en forma de un sólido de color blanco (0,830 g, 75 %). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 7,57-7,70 (m, 4H), 4,97 (m, 1H), 3,77-3,79 (d, J = 10,8, 2H), 2,95-2,97 (m, 2H), 1,76-1,97 (m, 4H), 1,41 (s, 9H), 1,22 (s, 6H) ppm.



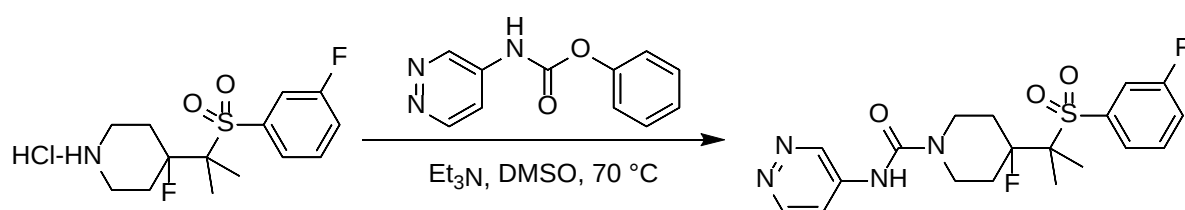
Ejemplo 30.5. 4-Fluoro-4-(2-((3-fluorofenil)sulfonil)propan-2-il)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo

[0229] A una solución de 4-fluoro-4-(2-((3-fluorofenil)sulfonil)propan-2-il)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (**30.4**, 0,040 g, 0,10 mmol) en DCM (3 ml) a -30 °C se añadió DAST (0,024 g, 0,15 mmol). La solución resultante se agitó durante una noche mientras se calentaba a 0 °C. La reacción se interrumpió a continuación mediante la adición de agua (10 ml), se extrajo con EtOAc (3 x 10 ml), se lavó con solución salina saturada (2 x 10 ml), se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (acetato de etilo/éter de petróleo = 1/3 (v/v)) para proporcionar el producto deseado en forma de un sólido de color blanco (0,025 g). LC-MS (ES, m/z): 389 [M - CH₃ + H]⁺.



Ejemplo 30.6. Hidrocloruro de 4-fluoro-4-(2-((3-fluorofenil)sulfonyl)propan-2-il)piperidina

[0230] El compuesto **30.6** se preparó de una forma similar que el compuesto **9.5** para proporcionar el producto deseado en forma de un sólido de color blanco (0,350 g, en bruto) que se usó como tal sin purificación adicional. LC-MS (ES, m/z): 304 [M + H]⁺.

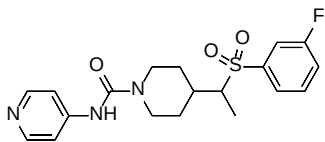
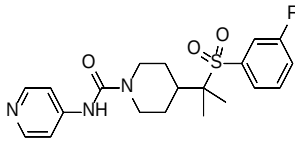
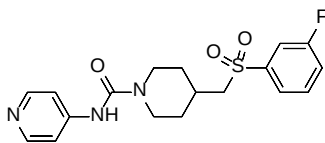
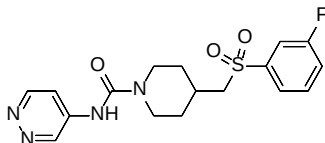


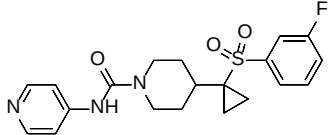
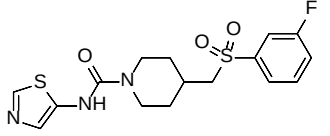
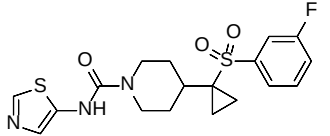
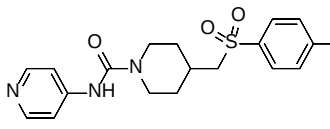
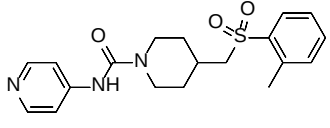
Ejemplo 30. 4-Fluoro-4-(2-((3-fluorofenil)sulfonyl)propan-2-il)-N-(piridazin-4-il)piperidina-1-carboxamida

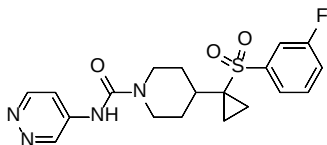
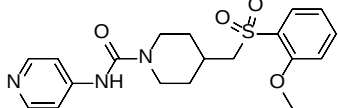
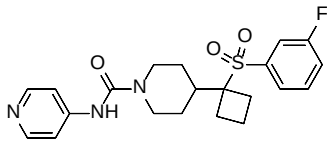
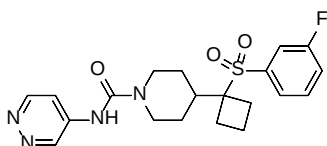
[0231] El compuesto **30** se preparó de una forma similar que el compuesto **4** para proporcionar el producto deseado en forma de un sólido de color blanco (0,070 g, 14 %). LC-MS (ES, m/z): 425 [M + H]⁺; RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆): δ 9,26-9,28 (m, 2H), 8,87-8,89 (d, *J* = 6,0 Hz, 1H), 7,62-7,77 (m, 5H), 4,10-4,15 (d, *J* = 14,8 Hz, 2H), 2,96-3,32 (m, 2H), 2,22-2,52 (m, 2H), 1,359 (s, 6H) ppm.

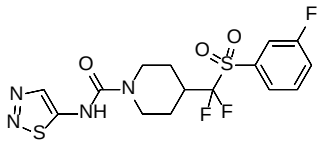
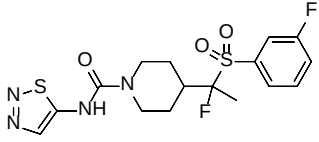
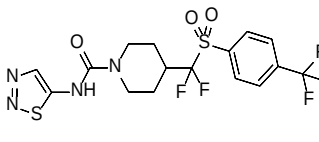
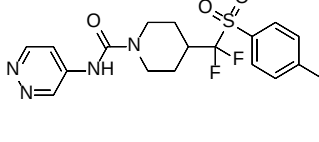
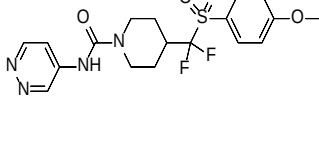
[0232] Los compuestos de la **Tabla 1** se prepararon de acuerdo con los ejemplos que se han descrito anteriormente.

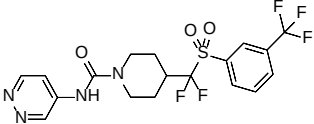
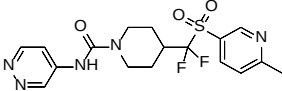
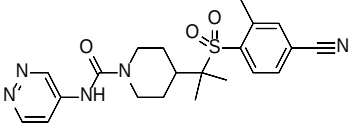
Tabla 1. Compuestos representativos de la invención y datos analíticos

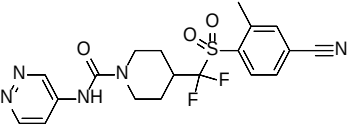
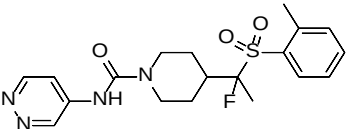
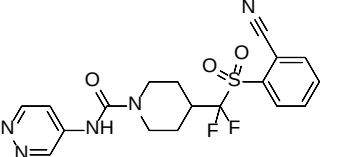
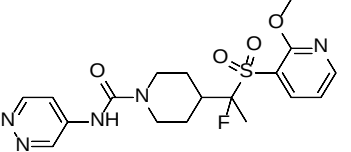
Estructura	Nombre	N.º de Comp.	Ejempl o de Ref.	Masa Obs. (M + H) ⁺	RMN ¹ H
	4-(1-((3-fluorofenil)sulfonyl)etil)-N-(piridin-4-il)piperidina-1-carboxamida	31	2	392	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 9,10 (s, 1H), 8,33 (d, J = 6,4 Hz, 2H), 7,76 - 7,72 (m, 3H), 7,68 - 7,64 (m, 1H), 7,53 - 7,52 (m, 2H), 4,19 - 4,18 (m, 2H), 3,50 - 3,47 (m, 1H), 2,86 - 2,76 (m, 2H), 2,28 - 2,24 (m, 1H), 1,84 - 1,80 (m, 1H), 1,65 - 1,62 (m, 1H), 1,40 - 1,32 (m, 2H), 1,10 (d, J = 7,2 Hz, 3H) ppm
	4-(2-((3-fluorofenil)sulfonyl)propan-2-il)-N-(piridin-4-il)piperidina-1-carboxamida	32	7	406	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 8,98 (s, 1H), 8,31 (d, J = 6,4 Hz, 2H), 7,78 - 7,65 (m, 4H), 7,50 (d, J = 6,4 Hz, 2H), 4,22 - 4,18 (m, 2H), 2,80 - 2,73 (m, 2H), 2,07 - 1,93 (m, 3H), 1,38 - 1,35 (m, 2H), 1,19 (s, 6H) ppm
	4-(((3-fluorofenil)sulfonyl)metil)-N-(piridin-4-il)piperidina-1-carboxamida	33	5	378	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 8,87 (s, 1H), 8,29 - 8,27 (m, 2H), 7,80 - 7,72 (m, 3H), 7,66 - 7,64 (m, 1H), 7,46 - 7,44 (m, 2H), 4,04 - 4,00 (m, 2H), 3,43 - 3,42 (m, 2H), 2,88 - 2,82 (m, 2H), 2,10 - 2,06 (m, 1H), 1,80 - 1,77 (m, 2H), 1,29 - 1,24 (m, 2H) ppm
	4-(((3-fluorofenil)sulfonyl)metil)-N-(piridazin-4-il)piperidina-1-carboxamida	34	5	379	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 9,25 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 9,13 (s, 1H), 8,86 - 8,85 (m, 1H), 7,80 - 7,71 (m, 4H), 7,66 - 7,62 (m, 1H), 4,04 - 4,01 (m, 2H), 3,43 (d, J = 6,4 Hz, 2H), 2,92 - 2,86 (m, 2H), 2,08 - 2,04 (m, 1H), 1,82 - 1,79 (m, 2H), 1,31 - 1,22 (m, 2H) ppm

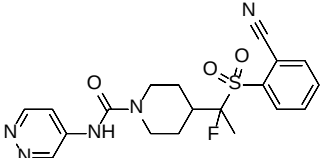
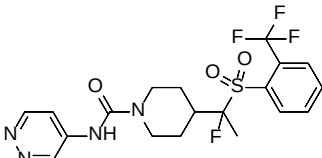
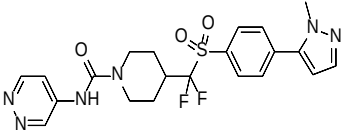
	4-(1-((3-fluorofenil)sulfonil)ciclopropil)-N-(piridin-4-il)piperidina-1-carboxamida	35	5	404	RMN ¹ H (300 MHz, CDCl ₃): δ 8,83 - 8,29 (m, 2H), 7,71 - 7,68 (m, 1H), 7,61 - 7,57 (m, 4H), 7,41 - 7,36 (m, 1H), 4,18 - 4,11 (m, 2H), 2,83 - 2,75 (m, 2H), 2,15 - 2,08 (m, 1H), 1,74 - 1,70 (m, 2H), 1,61 - 1,56 (m, 3H), 1,37 - 1,26 (m, 2H), 1,00 - 0,95 (m, 2H) ppm
	4-(((3-fluorofenil)sulfonil)metil)-N-(tiazol-5-il)piperidina-1-carboxamida	36	5	384	RMN ¹ H (400 MHz, CD ₃ OD): δ 8,44 (s, 1H), 7,82 - 7,80 (m, 1H), 7,75 - 7,68 (m, 2H), 7,54 - 7,50 (m, 2H), 4,14 - 4,10 (m, 2H), 3,15 - 3,00 (m, 2H), 2,97 - 2,94 (m, 2H), 2,26 - 2,20 (m, 1H), 1,98 - 1,95 (m, 2H), 1,40 - 1,37 (m, 2H) ppm
	4-(1-((3-fluorofenil)sulfonil)ciclopropil)-N-(tiazol-5-il)piperidina-1-carboxamida	37	5	410	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃): δ 8,14 (s, 1H), 7,72 - 7,70 (m, 1H), 7,62 - 7,57 (m, 4H), 7,42 - 7,40 (m, 1H), 4,10 - 4,07 (m, 2H), 2,85 - 2,79 (m, 2H), 2,13 - 2,05 (m, 1H), 1,62 - 1,35 (m, 4H), 1,00 - 0,93 (m, 2H), 0,89 - 0,85 (m, 2H) ppm
	N-(piridin-4-il)-4-(tosilmetil)piperidina-1-carboxamida	38	2	374	RMN ¹ H (300 MHz, DMSO-d ₆): δ 8,86 (s, 1H), 8,28 (d, J = 4,8 Hz, 2H), 7,81 (d, J = 6,3 Hz, 2H), 7,48 - 7,44 (m, 4H), 4,02 - 3,99 (m, 2H), 3,31 - 3,29 (m, 2H), 2,82 (m, 2H), 2,52 - 2,49 (m, 3H), 2,00 (m, 1H), 1,78 - 1,75 (m, 2H), 1,23 (m, 2H) ppm
	N-(piridin-4-il)-4-((o-tolilsulfonil)metil)piperidina-1-carboxamida	39	5	374	RMN ¹ H (300 MHz, DMSO-d ₆): δ 8,86 (s, 1H), 8,28 - 8,26 (m, 2H), 7,92 - 7,89 (m, 1H), 7,63 - 7,60 (m, 1H), 7,50 - 7,44 (m, 4H), 4,05 - 4,00 (m, 2H), 3,32 - 3,28 (m, 2H), 2,85 - 2,82 (m, 2H), 2,64 (s, 3H), 2,08 - 2,00 (m, 1H), 1,79 -

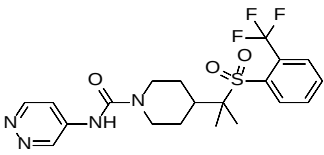
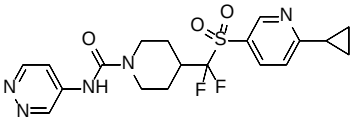
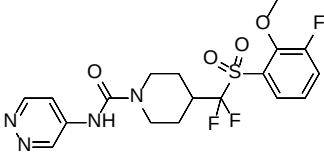
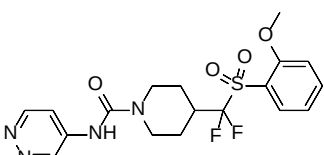
					1,75 (m, 2H), 1,32 - 1,25 (m, 2H) ppm
	4-(1-((3-fluorofenil)sulfonyl)ciclopropil)-N-(piridazin-4-il)piperidina-1-carboxamida	40	5	405	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 9,23 (s, 1H), 9,05 (s, 1H), 8,85 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 7,80 - 7,65 (m, 5H), 4,08 - 4,05 (m, 2H), 2,74 - 2,68 (m, 2H), 2,08 - 2,05 (m, 1H), 1,48 - 1,41 (m, 4H), 1,10 - 1,08 (m, 2H), 1,05 - 1,01 (m, 2H) ppm
	4-(((2-metoxifenil)sulfonyl)metil)-N-(piridin-4-il)piperidina-1-carboxamida	41	5	390	RMN ¹ H (400 MHz, CD ₃ OD): δ 8,29 - 8,27 (m, 2H), 7,93 - 7,90 (m, 1H), 7,74 - 7,69 (m, 1H), 7,49 - 7,47 (m, 2H), 7,30 - 7,28 (m, 1H), 7,21 - 7,14 (m, 1H), 4,11 - 4,10 (m, 2H), 4,01 (s, 3H), 3,43 - 3,41 (m, 2H), 2,95 - 2,88 (m, 2H), 2,16 - 2,13 (m, 1H), 2,03 - 1,89 (m, 2H), 1,45 - 1,36 (m, 2H) ppm
	4-(1-((3-fluorofenil)sulfonyl)ciclobutil)-N-(piridin-4-il)piperidina-1-carboxamida	42	5	418	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 10,21 (s, 1H), 8,55 (d, J = 7,2 Hz, 2H), 7,91 (d, J = 7,2 Hz, 2H), 7,79 - 7,65 (m, 4H), 4,21 - 4,17 (m, 2H), 2,81 - 2,74 (m, 2H), 2,62 - 2,54 (m, 2H), 2,29 - 2,22 (m, 2H), 1,91 - 1,88 (m, 3H), 1,77 - 1,362 (m, 2H), 1,45 - 1,39 (m, 2H) ppm
	4-(1-((3-fluorofenil)sulfonyl)ciclobutil)-N-(piridazin-4-il)piperidina-1-carboxamida	43	5	419	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 9,27 (s, 1H), 9,14 (s, 1H), 8,88 - 8,86 (m, 1H), 7,79 - 7,66 (m, 5H), 4,20 - 4,17 (m, 2H), 2,75 - 2,69 (m, 2H), 2,63 - 2,60 (m, 2H), 2,31 - 2,23 (m, 2H), 1,88 - 1,85 (m, 3H), 1,78 - 1,71 (m, 2H), 1,69 - 1,66 (m, 2H) ppm

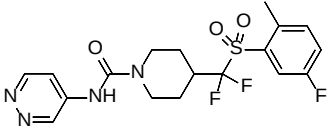
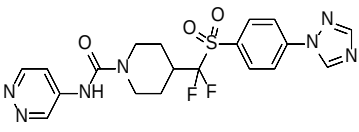
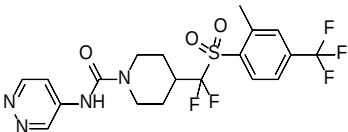
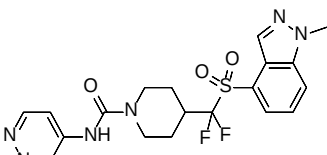
	4-(difluoro((3-fluorofenil)sulfonyl)metil)-N-(1,2,3-tiadiazol-5-il)piperidina-1-carboxamida	44	5	421	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 10,97 (s, 1H), 8,53 (s, 1H), 7,76-7,89 (m, 4H), 4,21 (d, J = 13,3 Hz, 2H), 2,78-3,15 (m, 3H), 1,94-2,11 (m, 2H), 1,40-1,65 (m, 2H) ppm
	4-(1-fluoro-1-((3-fluorofenil)sulfonyl)etil)-N-(1,2,3-tiadiazol-5-il)piperidina-1-carboxamida	45	6	417	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃): δ 9,29 (s, 1H), 8,55 (s, 1 H), 7,73 (d, J = 7,83 Hz, 1 H), 7,56 - 7,67 (m, 2 H), 7,44 (td, J = 8,22, 1,96 Hz, 1 H), 4,24 - 4,44 (m, 2 H), 2,96 - 3,13 (m, 2 H), 2,55 - 2,84 (m, 3H), 2,35 (d, J = 13,30 Hz, 1 H), 1,99 (d, J = 12,13 Hz, 1 H), 1,43 - 1,59 (m, 3H) ppm
	4-(difluoro((4-(trifluorometil)fenil)sulfonyl)metil)-N-(1,2,3-tiadiazol-5-il)piperidina-1-carboxamida	46	5	422	RMN ¹ H (400 MHz, CD ₃ OD): δ 8,49 (s, 1H), 8,20 (d, J = 8,22 Hz, 2H), 8,05 (d, J = 8,22 Hz, 2H), 4,31 (d, J = 13,69 Hz, 2H), 3,03 - 3,15 (m, 2H), 2,86 - 3,03 (m, 1H), 2,18 (d, J = 13,30 Hz, 2H), 1,68 (cd, J = 12,78, 4,30 Hz, 2H) ppm
	4-(((4-cianofenil)sulfonyl)difluorometil)-N-(piridazin-4-il)piperidina-1-carboxamida	47	5	472	RMN ¹ H (400 MHz, CD ₃ CN): δ 9,19 - 9,22 (m, 1 H) 8,84 - 8,88 (m, 1 H) 8,12 - 8,17 (m, 2 H) 8,05 - 8,09 (m, 2 H) 7,77 (dd, J = 5,87, 2,74 Hz, 1 H) 7,69 (s a, 1 H) 4,21 - 4,28 (m, 2 H) 2,94 - 3,03 (m, 2 H) 2,79 - 2,92 (m, 1 H) 2,08 - 2,14 (m, 2 H) 1,60 - 1,71 (m, 2 H) ppm
	4-(difluoro((4-(trifluorometoxi)fenil)sulfonyl)metil)-N-(piridazin-4-il)piperidina-1-carboxamida	48	5	481	RMN ¹ H (400 MHz, CD ₃ CN): δ 9,18 - 9,21 (m, 1 H) 8,84 - 8,88 (m, 1 H) 8,10 (d, J = 9,00 Hz, 2 H) 7,78 (dd, J = 5,87, 2,74 Hz, 1 H) 7,68 (s a, 1 H) 7,61 (d, J = 7,83 Hz, 2 H) 4,20 - 4,28 (m, 2 H) 2,94 - 3,03 (m, 2 H) 2,79 - 2,93 (m, 1 H) 2,09 - 2,13 (m, 2

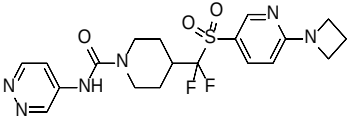
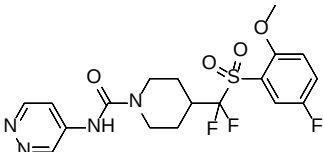
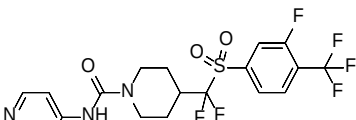
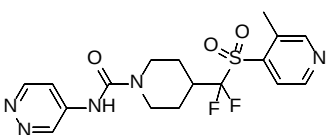
					H) 1,59 - 1,71 (m, 2 H) ppm
	4-(difluoro((3-(trifluorometil)fenil)sulfonyl)metil)-N-(piridazin-4-il)piperidina-1-carboxamida	49	5	465	RMN ¹ H (400 MHz, CD ₃ OD): δ 9,21 - 9,26 (m, 1H), 8,83 - 8,89 (m, 1H), 8,27 (d, J = 7,83 Hz, 1H), 8,17 - 8,24 (m, 2H), 7,96 (t, J = 8,22 Hz, 1H), 7,87 (dd, J = 6,26, 2,74 Hz, 1H), 4,33 (d, J = 13,69 Hz, 2H), 2,88 - 3,10 (m, 3H), 2,17 (d, J = 12,13 Hz, 2H), 1,69 (cd, J = 12,72, 4,11 Hz, 2H) ppm
	4-(difluoro((6-metilpiridin-3-il)sulfonyl)metil)-N-(piridazin-4-il)piperidina-1-carboxamida	50	4	412	RMN ¹ H (400 MHz, CD ₃ OD): δ 9,27 (d, J = 2,35 Hz, 1 H) 9,10 (d, J = 7,04 Hz, 1 H) 8,91 (d, J = 2,35 Hz, 1 H) 8,36 (dd, J = 7,04, 2,74 Hz, 1 H) 8,23 (dd, J = 8,61, 2,35 Hz, 1 H) 7,62 (d, J = 8,22 Hz, 1 H) 4,31 - 4,39 (m, 2 H) 3,06 - 3,15 (m, 2 H) 2,92 - 3,03 (m, 1 H) 2,69 (s, 3 H) 2,16 - 2,24 (m, 2 H) 1,65 - 1,79 (m, 2 H) ppm
	4-(2-((4-ciano-2-metilfenil)sulfonyl)propan-2-il)-N-(piridazin-4-il)piperidina-1-carboxamida	51	4	428	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃): δ 10,46 (s, 1 H), 9,56 (d, J = 2,35 Hz, 1H), 8,77 (d, J = 7,04 Hz, 1H), 8,65 (dd, J = 6,85, 2,54 Hz, 1H), 8,09 (d, J = 8,22 Hz, 1H), 7,63 - 7,75 (m, 2H), 7,19 - 7,27 (m, 1H), 4,43 (d, J = 13,30 Hz, 2H), 3,07 - 3,24 (m, 1H), 2,86 - 3,09 (m, 3H), 2,54 (d, J = 3,13 Hz, 1H), 2,13 (d, J = 12,91 Hz, 1H), 1,74 (d, J = 12,91 Hz, 1H), 1,43 - 1,63 (m, 2H), 1,35 (t, J = 7,43 Hz, 3H), 1,15 (d, J = 7,04 Hz, 3H) ppm

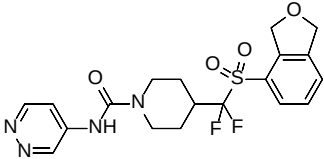
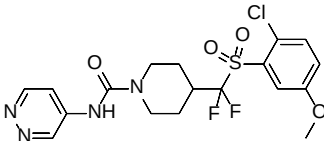
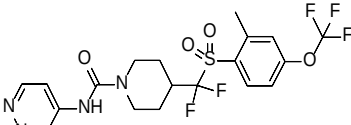
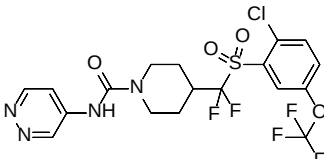
	4-(((4-ciano-2-metilfenil)sulfonil)difluorometil)-N-(piridazin-4-il)piperidina-1-carboxamida	52	3	436	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃): δ 10,46 (s, 1H), 9,58 (d, J = 2,74 Hz, 1H), 8,81 (d, J = 6,65 Hz, 1H), 8,69 (dd, J = 6,85, 2,54 Hz, 1H), 8,11 (d, J = 8,22 Hz, 1H), 7,64 - 7,75 (m, 2H), 4,51 (d, J = 13,69 Hz, 2H), 3,02 (t, J = 12,91 Hz, 2H), 2,85 (t, J = 13,11 Hz, 1H), 2,75 (s, 3H), 2,21 (d, J = 12,13 Hz, 2H), 1,72 (cd, J = 12,78, 3,91 Hz, 2H) ppm
	4-(1-fluoro-1-(o-tolilsulfonil)etil)-N-(piridazin-4-il)piperidina-1-carboxamida	53	6	407	RMN ¹ H (300 MHz, CD ₃ OD): δ 9,20 (dd, J = 0,9, 2,7 Hz, 1H), 8,83 (dd, J = 0,9, 3,0 Hz, 1H), 7,94 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,83 (dd, J = 3,0, 6,0 Hz, 1H), 7,65-7,58 (m, 1H), 7,48-7,40 (m, 2H), 4,38-4,22 (m, 2H), 2,92 (t, J = 12,9 Hz, 2H), 2,66 (s, 3H), 2,62-2,45 (m, 1H), 2,25 (d, J = 13,5 Hz, 1H), 1,88 (d, J = 12,6 Hz, 1H), 1,60-1,40 (m, 2H), 1,50 (d, J = 22,5 Hz, 3H) ppm
	4-(((2-cianofenil)sulfonil)difluorometil)-N-(piridazin-4-il)piperidina-1-carboxamida	54	2,3	422	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 10,20 (s, 1H), 9,29 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 9,13 (d, J = 6,4 Hz, 1H), 8,38-8,30 (m, 1H), 8,28-8,20 (m, 1H), 8,16-8,08 (m, 3H), 4,25 (d, J = 13,6 Hz, 2H), 3,15-2,98 (m, 3H), 2,08 (d, J = 12,0 Hz, 2H), 1,66-1,50 (m, 2H) ppm
	4-(1-fluoro-1-((2-metoxipiridin-3-il)sulfonil)etil)-N-(piridazin-4-il)piperidina-1-carboxamida	55	9	424	RMN ¹ H (400 MHz, CD ₃ OD): δ 9,27 (s, 1H), 9,10 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 8,51 (dd, J = 1,8, 5,0 Hz, 1H), 8,36 (dd, J = 2,8, 7,2 Hz, 1H), 8,25 (dd, J = 1,6, 7,6 Hz, 1H), 7,22 (dd, J = 5,0, 7,8 Hz, 1H), 4,42-4,28 (m, 2H), 4,06 (s, 3H),

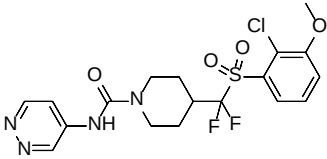
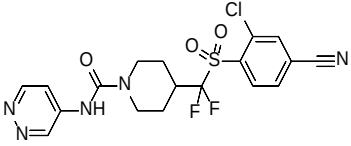
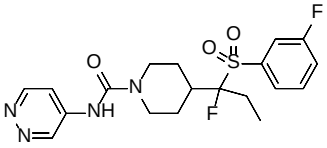
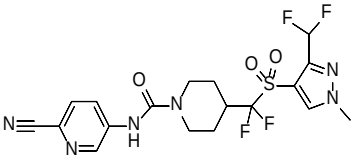
					3,02 (t, J = 12,6 Hz, 2H), 2,66-2,53 (m, 1H), 2,32 (d, J = 13,2 Hz, 1H), 1,93 (d, J = 13,2 Hz, 1H), 1,70-1,48 (m, 2H), 1,63 (d, J = 23,2 Hz, 3H) ppm
	4-(1-((2-cianofenil)sulfonyl)-1-fluoroetil)-N-(piridazin-4-il)piperidina-1-carboxamida	56	6	418	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 10,26 (s, 1H), 9,31 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 9,20-9,10 (m, 1H), 8,30-8,23 (m, 1H), 8,22-8,12 (m, 2H), 8,10-8,02 (m, 2H), 4,28 (d, J = 13,2 Hz, 2H), 3,00 (c, J = 11,2 Hz, 2H), 2,67-2,49 (m, 1H), 2,15 (d, J = 12,4 Hz, 1H), 1,80 (d, J = 12,4 Hz, 1H), 1,59 (d, J = 23,2 Hz, 3H), 1,57-1,43 (m, 2H) ppm
	4-(1-fluoro-1-((2-(trifluorometil)fenil)sulfonyl)etil)-N-(piridazin-4-il)piperidina-1-carboxamida	57	2,6	461	RMN ¹ H (300 MHz, CD ₃ OD): δ 9,22-9,18 (m, 1H), 8,83 (dd, J = 0,9, 6,0 Hz, 1H), 8,27-8,20 (m, 1H), 8,08-8,00 (m, 1H), 7,97-7,88 (m, 2H), 7,85-7,81 (m, 1H), 4,35-4,23 (m, 2H), 3,02-2,88 (m, 2H), 2,72-2,55 (m, 1H), 2,20 (d, J = 12,9 Hz, 1H), 1,88 (d, J = 13,2 Hz, 1H), 1,56 (d, J = 22,5 Hz, 3H), 1,60-1,43 (m, 2H) ppm
	4-(difluoro((4-(1-metil-1H-pirazol-5-il)fenil)sulfonyl)metil)-N-(piridazin-4-il)piperidina-1-carboxamida	58	5	477	RMN ¹ H (300 MHz, CDCl ₃): δ 9,27 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,92 (d, J = 6 Hz, 1H), 8,11-8,08 (m, 1H), 8,05 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,69 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,56 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 6,44 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 4,42 (d, J = 14,4 Hz, 2H), 3,95 (s, 3H), 3,02 (t, J = 12 Hz, 2H), 2,89-2,81 (m, 1H), 2,37 (s, 1H), 2,26 (d, J = 12 Hz, 2H), 1,82-1,68 (m, 2H) ppm

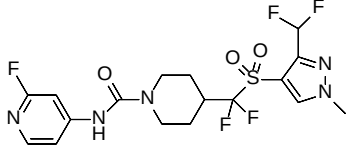
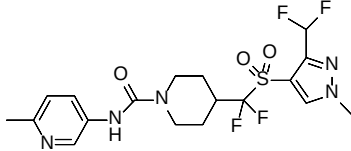
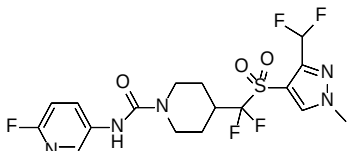
	N-(piridazin-4-il)-4-(2-((2-(trifluorometil)fenil)sulfonyl)propan-2-il)piperidina-1-carboxamida	59	7	457	RMN ¹ H (300 MHz, CD ₃ OD): δ 9,23 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,84 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 8,25-8,18 (m, 1H), 8,10-8,00 (m, 1H), 7,95-7,80 (m, 3H), 4,30 (d, J = 13,5 Hz, 2H), 2,95 (t, J = 12,6 Hz, 2H), 2,45-2,30 (m, 1H), 2,10 (d, J = 12,9 Hz, 2H), 1,60-1,40 (m, 2H), 1,30 (s, 6H) ppm
	4-(((6-ciclopropilpiridin-3-il)sulfonyl)difluorometil)-N-(piridazin-4-il)piperidina-1-carboxamida	60	4	438	RMN ¹ H (300 MHz, DMSO-d ₆): δ 10,16 (s, 1H), 9,28 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 9,12 (d, J = 6,3 Hz, 1H), 8,87 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,20 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,18-8,08 (m, 1H), 7,72 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 4,25 (d, J = 13,5 Hz, 2H), 3,12-2,85 (m, 3H), 2,40-2,30 (m, 1H), 2,05 (d, J = 12,6 Hz, 2H), 1,65-1,45 (m, 2H), 1,20-1,07 (m, 4H) ppm
	4-(difluoro((3-fluoro-2-metoxifenil)sulfonyl)metil)-N-(piridazin-4-il)piperidina-1-carboxamida	61	4	445	RMN ¹ H (400 MHz, CD ₃ OD): δ 9,29 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 9,09 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 8,33 (dd, J = 2,8, 6,8 Hz, 1H), 7,75 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,70-7,64 (m, 1H), 7,41-7,35 (m, 1H), 4,36 (d, J = 14 Hz, 2H), 4,05 (s, 3H), 3,10 (t, J = 12,4 Hz, 2H), 3,00-2,85 (m, 1H), 2,21 (d, J = 12,8 Hz, 2H), 1,80-1,60 (m, 2H) ppm
	4-(difluoro((2-metoxifenil)sulfonyl)metil)-N-(piridazin-4-il)piperidina-1-carboxamida	62	2,3	427	RMN ¹ H (300 MHz, DMSO-d ₆): δ 9,26 (dd, J = 0,9, 2,7 Hz, 1H), 9,22 (s, 1H), 8,88 (dd, J = 0,9, 6 Hz, 1H), 7,90-7,81 (m, 2H), 7,75 (dd, J = 2,7, 6,0 Hz, 1H), 7,37 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,25 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 4,25 (d, J = 13,2 Hz, 2H), 3,92 (s, 3H), 3,05-2,70 (m, 3H), 2,03 (d, J = 12,0 Hz, 2H), 1,57-

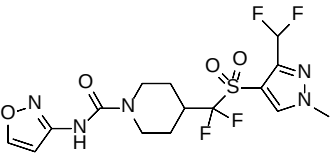
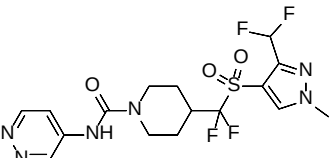
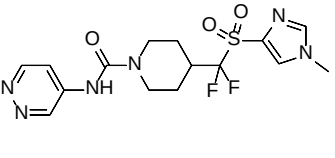
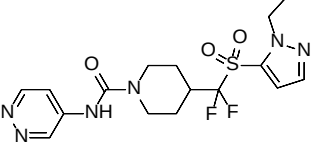
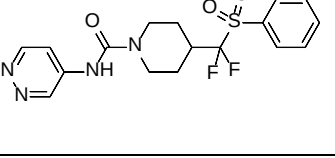
					1,40 (m, 2H) ppm
	4-(difluoro((5-fluoro-2-metilfenil)sulfonil)metil)-N-(piridazin-4-il)piperidina-1-carboxamida	63	4	429	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 10,00 (s, 1 H) 9,26 (d, J = 2,74 Hz, 1 H) 9,07 (d, J = 6,65 Hz, 1 H) 8,03 (dd, J = 6,65, 2,74 Hz, 1 H) 7,60 - 7,73 (m, 3 H) 4,19 - 4,28 (m, 2 H) 2,89 - 3,08 (m, 3 H) 2,60 (s, 3 H) 1,99 - 2,08 (m, 2 H) 1,47 - 1,60 (m, 2 H) ppm
	4-(((4-(1H-1,2,4-triazol-1-il)fenil)sulfonil)difluorometil)-N-(piridazin-4-il)piperidina-1-carboxamida	64	5	464	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 9,56 (s, 1H), 9,25 (d, J = 13,2 Hz, 2H), 8,88 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 8,38 (s, 1H), 8,29 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 8,18 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,75 (dd, J = 2,4, 6,0 Hz, 1H), 4,26 (d, J = 12,8 Hz, 2H), 3,05-2,85 (m, 3H), 2,05 (d, J = 11,2 Hz, 2H), 1,60-1,48 (m, 2H).
	4-(difluoro((2-metil-4-(trifluorometil)fenil)sulfonil)metil)-N-(piridazin-4-il)piperidina-1-carboxamida	65	4	479	RMN ¹ H (300 MHz, DMSO-d ₆): δ 10,20 (s, 1H), 9,29 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 9,13 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 8,17 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 8,15-8,06 (m, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,95 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 4,27 (d, J = 13,2 Hz, 2H), 3,15-2,90 (m, 3H), 2,74 (s, 3H), 2,05 (d, J = 11,7 Hz, 2H), 1,68-1,48 (m, 2H) ppm
	4-(difluoro((1-metil-1H-indazol-4-il)sulfonil)metil)-N-(piridazin-4-il)piperidina-1-carboxamida	66	4	451	RMN ¹ H (400 MHz, CD ₃ OD): δ 9,23 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,86 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 8,29 (s, 1H), 8,10 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,90-7,85 (m, 2H), 7,69 (dd, J = 7,2, 8,4 Hz, 1H), 4,33 (d, J = 13,6 Hz, 2H), 4,17 (s, 3H), 3,10-2,85 (m, 3H), 2,20 (d, J = 11,6 Hz, 2H), 1,78-1,62 (m, 2H) ppm

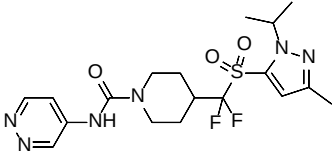
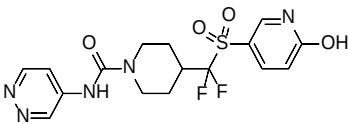
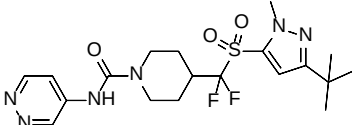
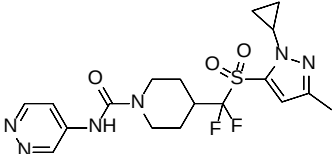
	4-(((6-(azetidin-1-yl)piridin-3-yl)sulfonyl)difluorometil)-N-(piridazin-4-yl)piperidina-1-carboxamida	67	4	453	RMN ¹ H (300 MHz, DMSO-d6): δ 9,26 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 9,22 (s, 1H), 8,88 (d, J = 5,7 Hz, 1H), 8,43 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,85-7,72 (m, 2H), 6,47 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 4,25 (d, J = 13,8 Hz, 2H), 4,14 (t, J = 7,7 Hz, 4H), 3,00-2,70 (m, 3H), 2,45-2,35 (m, 2H), 2,00 (d, J = 12,9 Hz, 2H), 1,58-1,40 (m, 2H) ppm
	4-(difluoro((5-fluoro-2-metoxifenil)sulfonyl)metil)-N-(piridazin-4-yl)piperidina-1-carboxamida	68	4	445	RMN ¹ H (300 MHz, DMSO-d6): δ 9,26 (dd, J = 0,9, 2,7 Hz, 1H), 9,22 (s, 1H), 8,88 (dd, J = 0,9, 6,0 Hz, 1H), 7,83-7,70 (m, 2H), 7,64 (dd, J = 3,3, 7,8 Hz, 1H), 7,44 (dd, J = 3,9, 9,3 Hz, 1H), 4,25 (d, J = 13,5 Hz, 2H), 3,92 (s, 3H), 3,05-2,70 (m, 3H), 2,00 (d, J = 12,0 Hz, 2H), 1,60-1,40 (m, 2H) ppm
	4-(difluoro((3-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)sulfonyl)metil)-N-(piridazin-4-yl)piperidina-1-carboxamida	69	4	483	RMN ¹ H (300 MHz, CD ₃ OD): δ 9,20 (dd, J = 0,9, 2,7 Hz, 1H), 8,83 (dd, J = 0,9, 6,0 Hz, 1H), 8,12-8,05 (m, 1H), 7,98 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,84 (dd, J = 2,9, 6,2 Hz, 1H), 4,30 (d, J = 13,5 Hz, 2H), 3,10-2,80 (m, 3H), 2,13 (d, J = 12,6 Hz, 2H), 1,66 (cd, J = 4,0, 8,9 Hz, 2H) ppm
	4-(difluoro((3-metilpiridin-4-yl)sulfonyl)metil)-N-(piridazin-4-yl)piperidina-1-carboxamida	70	4	412	RMN ¹ H (300 MHz, CD ₃ OD): δ 9,20 (dd, J = 0,9, 2,7 Hz, 1H), 8,83 (dd, J = 0,9, 6,0 Hz, 1H), 8,78-8,70 (m, 2H), 7,88-7,80 (m, 2H), 4,30 (d, J = 13,8 Hz, 2H), 3,10-2,80 (m, 3H), 2,67 (s, 3H), 2,13 (d, J = 12,3 Hz, 2H), 1,75-1,57 (m, 2H) ppm

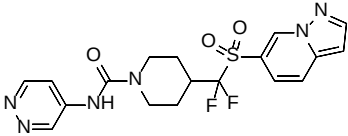
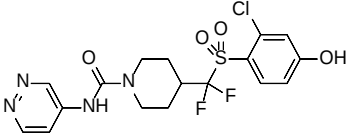
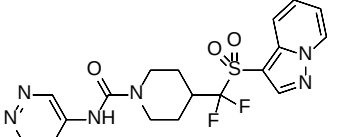
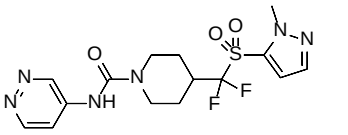
	4-(((1,3-dihidroisobenzofuran-4-il)sulfonyl)difluorometil)-N-(piridazin-4-il)piperidina-1-carboxamida	71	4	439	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 10,10 (s a, 1H), 9,29 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 9,10 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 8,10-8,04 (m, 1H), 7,89 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,83 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,71 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 5,24 (s, 2H), 5,11 (s, 2H), 4,25 (d, J = 13,2 Hz, 2H), 3,10-2,88 (m, 3H), 2,05 (d, J = 17,2 Hz, 2H), 1,64-1,47 (m, 2H) ppm
	4-(((2-cloro-5-metoxifenil)sulfonyl)difluorometil)-N-(piridazin-4-il)piperidina-1-carboxamida	72	4	461	RMN ¹ H (400 MHz, CD ₃ OD): δ 9,23 (dd, J = 1,0, 3,0 Hz, 1H), 8,86 (dd, J = 0,8, 6,0 Hz, 1H), 7,87 (dd, J = 2,8, 6,0 Hz, 1H), 7,63-7,55 (m, 2H), 3,35 (dd, J = 2,8, 8,8 Hz, 1H), 4,32 (d, J = 14,0 Hz, 2H), 3,89 (s, 3H), 3,08-2,85 (m, 3H), 2,16 (d, J = 12,8 Hz, 2H), 1,75-1,60 (m, 2H) ppm
	4-(difluoro((2-metil-4-(trifluorometoxi)fenil)sulfonyl)metil)-N-(piridazin-4-il)piperidina-1-carboxamida	73	3	495	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃): δ 10,50 (s, 1H), 9,61 (d, J = 2,35 Hz, 1H), 8,79 (d, J = 7,04 Hz, 1H), 8,70 (dd, J = 6,85, 2,54 Hz, 1H), 8,04 (d, J = 9,00 Hz, 1H), 7,15 - 7,28 (m, 2H), 4,51 (d, J = 12,52 Hz, 2H), 3,01 (t, J = 11,54 Hz, 2H), 2,77 - 2,92 (m, 1H), 2,67 - 2,76 (m, 3H), 2,22 (d, J = 12,52 Hz, 2H), 1,64 - 1,82 (m, 2H) ppm
	4-(((2-cloro-5-(trifluorometoxi)fenil)sulfonyl)difluorometil)-N-(piridazin-4-il)piperidina-1-carboxamida	74	4	515	RMN ¹ H (300 MHz, DMSO-d ₆): δ 8,44 (s a, 1H), 8,06 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,19 (s a, 1H), 7,10-7,02 (m, 2H), 6,98-6,90 (m, 1H), 3,53 (d, J = 21,2 Hz, 2H), 2,32-2,08 (m, 3H), 1,36 (d, J = 15,2 Hz, 2H), 0,98-0,75 (m, 2H) ppm

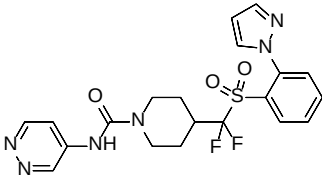
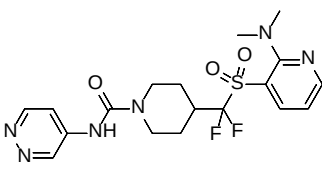
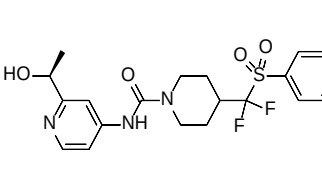
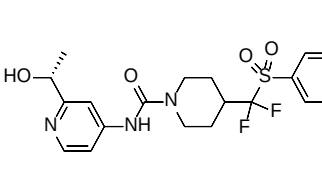
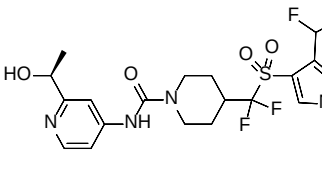
	4-(((2-cloro-3-metoxifenil)sulfonyl)difluorometil)-N-(piridazin-4-il)piperidina-1-carboxamida	75	4	460	RMN ¹ H (300 MHz, DMSO-d ₆): δ 9,25 (dd, J = 0,9, 2,7 Hz, 1H), 8,88 (dd, J = 0,9, 6,0 Hz, 1H), 7,74 (dd, J = 2,7, 6,0 Hz, 1H), 7,70-7,65 (m, 3H), 4,24 (d, J = 13,5 Hz, 2H), 3,97 (s, 3H), 3,05-2,80 (m, 3H), 2,02 (d, J = 10,8 Hz, 2H), 1,62-1,42 (m, 2H) ppm
	4-(((2-cloro-4-cianofenil)sulfonyl)difluorometil)-N-(piridazin-4-il)piperidina-1-carboxamida	76	4	456	RMN ¹ H (300 MHz, DMSO-d ₆): δ 9,27-9,20 (m, 2H), 8,88 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 8,50 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 8,30-8,25 (m, 1H), 8,20-8,15 (m, 1H), 7,74 (dd, J = 2,7, 6,0 Hz, 1H), 4,24 (d, J = 12,6 Hz, 2H), 2,98 (t, J = 11,8 Hz, 3H), 2,02 (d, J = 13,2 Hz, 2H), 1,64-1,45 (m, 2H) ppm
	4-(1-fluoro-1-((3-fluorofenil)sulfonyl)propil)-N-(piridazin-4-il)piperidina-1-carboxamida	77	6	425	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃): δ 10,45 (s, 1H), 9,53 (d, J = 2,35 Hz, 1H), 8,81 (d, J = 7,04 Hz, 1H), 8,63 (dd, J = 7,04, 2,35 Hz, 1H), 7,73 (d, J = 7,83 Hz, 1H), 7,55 - 7,66 (m, 2H), 7,42 (td, J = 8,22, 1,96 Hz, 1H), 4,46 (d, J = 13,30 Hz, 2H), 2,89 (t, J = 12,33 Hz, 2H), 2,44 - 2,59 (m, 1H), 2,19 (d, J = 13,69 Hz, 1H), 1,98 (td, J = 15,16, 8,41 Hz, 3H), 1,61 - 1,79 (m, 2H), 0,95 (t, J = 7,63 Hz, 3H) ppm
	N-(6-cianopiridin-3-il)-4-(((3-(difluorometil)-1-metil-1H-pirazol-4-il)sulfonyl)difluorometil)piperidina-1-carboxamida	78	4, 20	475	RMN ¹ H (400 MHz, MeOH-d ₄) δ ppm 8,90 (d, J = 2,45 Hz, 1H), 8,38 (s, 1H), 8,29 (dd, J ₁ = 8,80, J ₂ = 2,45 Hz, 1H), 7,69 (d, J = 8,93 Hz, 1H), 6,84 (t, J = 52,0 Hz, 1H), 4,24 (d, J = 13,69 Hz, 2H), 3,94 (s, 3H), 2,92 (t, J = 12,17 Hz, 2H), 2,72 - 2,87 (m, 1H), 2,61 (s, 3H), 2,05 (d, J =

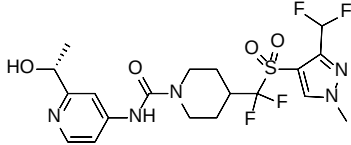
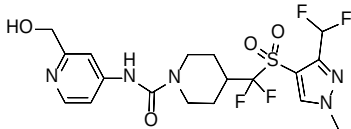
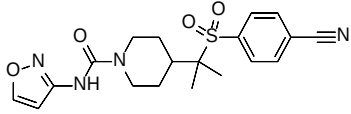
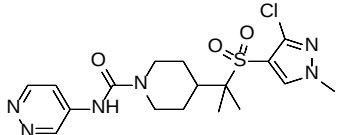
					11,62 Hz, 2 H), 1,56 (cd, J1 = 12,76, J2 = 4,16 Hz, 2 H) ppm
	4-(((3-(difluorometil)-1-metil-1H-pirazol-4-il)sulfonyl)difluorometil)-N-(2-fluoropiridin-4-il)piperidina-1-carboxamida	79	4, 20	468	RMN ¹ H (400 MHz, MeOH-d4) δ ppm 8,63 (d, J = 2,20 Hz, 1 H), 8,37 (s, 1 H), 7,99 (dd, J1 = 8,68, J2 = 2,57 Hz, 1 H), 7,66 (d, J = 8,68 Hz, 1 H), 6,67 - 7,04 (m, 1 H), 4,21 (d a, J = 13,69 Hz, 2 H), 3,90 - 3,96 (m, 3 H), 2,87 - 2,96 (m, 2 H), 2,64 - 2,85 (m, 1 H), 2,04 (d a, J = 11,74 Hz, 2 H), 1,56 (cd, J1 = 12,76, J2 = 4,16 Hz, 2 H) ppm
	4-(((3-(difluorometil)-1-metil-1H-pirazol-4-il)sulfonyl)difluorometil)-N-(6-metilpiridin-3-il)piperidina-1-carboxamida	80	4, 20	464	RMN ¹ H (400 MHz, MeOH-d4) δ ppm 8,90 (d, J = 2,45 Hz, 1 H), 8,38 (s, 1 H), 8,29 (dd, J1 = 8,80, J2 = 2,45 Hz, 1 H), 7,69 (d, J = 8,93 Hz, 1 H), 6,84 (t, J = 52,0 Hz, 1H), 4,24 (d a, J = 13,69 Hz, 2 H), 3,94 (s, 3 H), 2,92 (t a, J = 12,17 Hz, 2 H), 2,71 - 2,87 (m, 1 H), 2,61 (s, 3 H), 2,05 (d a, J = 11,62 Hz, 2 H), 1,56 (cd, J = 12,76, 4,16 Hz, 2 H) ppm
	4-(((3-(difluorometil)-1-metil-1H-pirazol-4-il)sulfonyl)difluorometil)-N-(6-fluoropiridin-3-il)piperidina-1-carboxamida	81	4, 20	468	RMN ¹ H (400 MHz, MeOH-d4) δ ppm 8,37 (s, 1 H), 8,09 (dd, J1 = 2,63, J2 = 0,92 Hz, 1 H), 7,88 (ddd, J1 = 8,86, J2 = 7,03, J3 = 2,81 Hz, 1 H), 6,65 - 7,01 (m, 2 H), 4,19 (d a, J = 13,82 Hz, 2 H), 3,93 (s, 3 H), 2,84 - 2,96 (m, 2 H), 2,64 - 2,82 (m, 1 H), 1,98 - 2,08 (m, 2 H), 1,55 (cd, J1 = 12,76, J2 = 4,16 Hz, 2 H) ppm

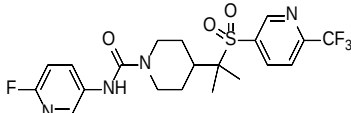
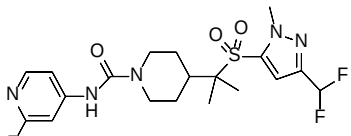
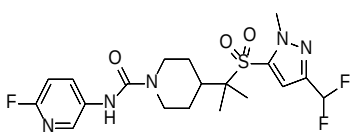
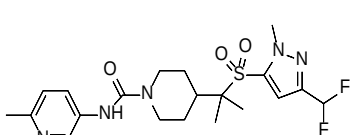
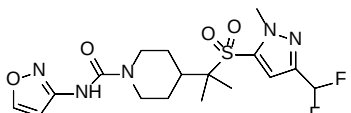
	4-(((3-(difluorometil)-1-metil-1H-pirazol-4-il)sulfonyl)difluorometil)-N-(isoxazol-3-il)piperidina-1-carboxamida	82	4, 20	440	RMN ¹ H (400 MHz, ACETONITRILLO-d3) δ ppm 8,36 (s, 1 H), 8,26 (s, 1 H), 8,04 (s, 1 H), 7,00 (t, J = 52 Hz, 1 H), 6,84 (s, 1H), 4,21 (d, J = 13,69 Hz, 2 H), 4,00 (s, 3 H), 2,95 (t, J = 12,96 Hz, 2 H), 2,65 - 2,88 (m, 1 H), 2,08 (d, J = 12,72 Hz, 2 H), 1,62 (cd, J = 12,67, 3,79 Hz, 2 H)
	4-(((3-(difluorometil)-1-metil-1H-pirazol-4-il)sulfonyl)difluorometil)-N-(piridazin-4-il)piperidina-1-carboxamida	83	4, 20	451,1	RMN ¹ H (300 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 9,24 - 9,16 (m, 1H), 8,83 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 8,43 (s, 1H), 7,84 (m, 1H), 6,91 (t, J = 53,1 Hz, 1H), 4,29 (d, J = 13,6 Hz, 2H), 4,00 (s, 3H), 3,07 - 2,91 (m, 2H), 2,84 (s, 1H), 2,12 (d, J = 13,4 Hz, 2H), 1,75 - 1,54 (m, 2H)
	4-(difluoro((1-metil-1H-imidazol-4-il)sulfonyl)metil)-N-(piridazin-4-il)piperidina-1-carboxamida	84	3, 4	401	RMN ¹ H (300 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 9,20 - 9,19 (m, 1H), 8,84 - 8,81 (m, 1H), 8,05 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 7,87 - 7,82 (m, 2H), 4,29 - 4,25 (m, 2H), 3,81 (s, 3H), 3,00 - 2,92 (m, 2H), 2,81 - 2,73 (m, 1H), 2,14 - 2,10 (m, 2H), 1,68 - 1,53 (m, 2H)
	4-(((1-etil-1H-pirazol-5-il)sulfonyl)difluorometil)-N-(piridazin-4-il)piperidina-1-carboxamida	85	3, 4	415	RMN ¹ H (300 MHz, CDCl ₃) δ ppm 9,11 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,83 (d, J = 6,3 Hz, 1H), 8,01 - 7,98 (m, 1H), 7,62 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 6,95 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 4,49 - 4,38 (m, 4H), 2,95 - 2,87 (m, 2H), 2,80 - 2,76 (m, 1H), 2,23 - 2,20 (m, 2H), 1,71 - 1,67 (m, 2H), 1,47 (t, J = 7,2 Hz, 3H)
	4-(((2-(1H-1,2,4-triazol-1-il)fenil)sulfonyl)difluorometil)-N-(piridazin-4-il)piperidina-1-carboxamida	86	5, 20	464,2	RMN ¹ H (300 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 9,23 (dd, J = 2,7, 1,0 Hz, 1H), 8,87 (dd, J = 6,1, 1,0 Hz, 1H), 8,77 (s, 1H), 8,29 (dd, J = 7,9, 1,5 Hz, 1H), 8,19 (s, 1H), 8,07 (m, 1H),

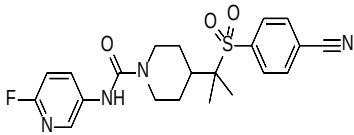
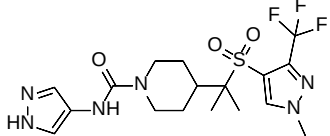
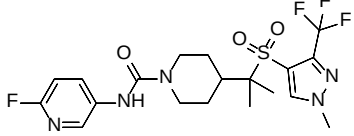
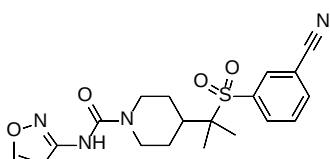
	1-carboxamida				7,84 - 8,00 (m, 2H), 7,73 (m, 1H), 4,28 (d, J = 13,8 Hz, 2H), 2,99 (m, 2H), 2,69 - 2,87 (m, 1H), 1,59 (m, 2H), δ 1,99 - 2,09 (m, 2H)
	4-(difluoro((1-isopropil-3-metil-1H-pirazol-5-il)sulfonyl)metil)-N-(piridazin-4-il)piperidina-1-carboxamida	87	23	443,2	RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 10,48 (s, 1H), 9,58 (s, 1H), 8,86 - 8,85 (m, 1H), 8,70 - 8,69 (m, 1H), 6,74 (s, 1H), 5,12 - 5,05 (m, 1H), 4,53 - 4,49 (m, 2H), 3,05 - 2,99 (m, 2H), 2,84 - 2,78 (m, 1H), 2,35 (s, 3H), 2,23 - 2,20 (m, 2H), 1,78 - 1,69 (m, 2H), 1,51 (d, J = 6,4 Hz, 6H)
	4-(difluoro((6-idroxi-piridin-3-il)sulfonyl)metil)-N-(piridazin-4-il)piperidina-1-carboxamida	88	4	414	RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 9,23 - 9,22 (m, 1H), 8,87 - 8,85 (m, 1H), 8,19 - 8,18 (m, 1H), 7,88 - 7,85 (m, 1H), 7,75 - 7,72 (m, 1H), 6,56 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 4,33 - 4,29 (m, 2H), 3,04 - 3,01 (m, 2H), 2,92 - 2,82 (m, 1H), 2,20 - 2,16 (m, 2H), 1,71 - 1,60 (m, 2H)
	4-(((3-(terc-butil)-1-metil-1H-pirazol-5-il)sulfonyl)difluorometil)-N-(piridazin-4-il)piperidina-1-carboxamida	89	24	457,1	RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9,27 - 9,24 (m, 2H), 8,89 - 8,87 (m, 1H), 7,76 - 7,3 (m, 1H), 7,11 (m, 1H), 4,26 - 4,22 (m, 2H), 4,02 (m, 3H), 3,02 - 2,93 (m, 3H), 2,02 - 1,99 (m, 2H), 1,55 - 1,49 (m, 2H), 1,27 (s, 9H)
	4-(((1-ciclopropil-3-metil-1H-pirazol-5-il)sulfonyl)difluorometil)-N-(piridazin-4-il)piperidina-1-carboxamida	90	24	441,1	RMN ^1H (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9,26 - 9,23 (m, 2H), 8,89 - 8,87 (m, 1H), 7,76 - 7,73 (m, 1H), 7,02 (s, 1H), 4,26 - 4,22 (m, 2H), 4,08 - 4,03 (m, 1H), 3,02 - 2,94 (m, 3H), 2,22 (s, 3H), 2,03 - 2,00 (m, 2H), 1,60 - 1,47 (m, 2H), 1,23 - 1,20 (m, 2H), 1,19 - 1,18 (m, 2H)

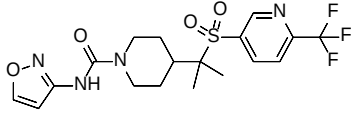
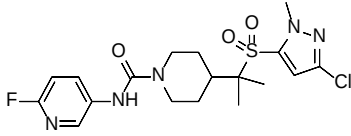
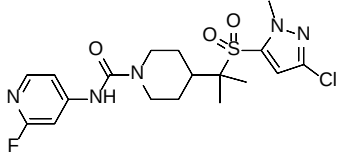
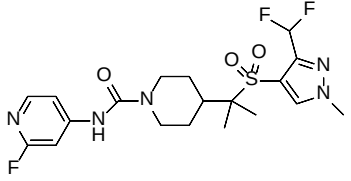
	4- (difluoro(pirazolo[1,5-a]piridin-6-ilsulfonil)metil)-N-(piridazin-4-il)piperidina-1-carboxamida	91	4	437,1	RMN ¹ H (300 MHz, DMSO-d6) δ ppm 9,44 - 9,43 (m, 1H), 9,26 - 9,23 (m, 2H), 8,89 - 8,86 (m, 1H), 8,41 - 8,40 (m, 1H), 8,00 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,76 - 7,73 (m, 1H), 7,49 - 7,46 (m, 1H), 6,94 - 6,93 (m, 1H), 4,26 - 4,22 (m, 2H), 3,02 - 2,94 (m, 3H), 2,06 - 2,02 (m, 2H), 1,60 - 1,50 (m, 2H)
	4-(((2-cloro-4-hidroxifenil)sulfonil)difluorometil)-N-(piridazin-4-il)piperidina-1-carboxamida	92	4	446,9	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 10,1 - 10,0 (m, 1H), 9,27 (s, 1H), 9,12 - 9,10 (m, 1H), 8,10 - 8,07 (m, 1H), 7,92 - 7,90 (m, 1H), 7,21 (s, 1H), 7,03 - 7,01 (m, 1H), 4,26 - 4,22 (m, 2H), 3,06 - 3,00 (m, 2H), 2,94 - 2,91 (m, 1H), 2,07 - 2,03 (m, 2H), 1,58 - 1,49 (m, 2H)
	4- (difluoro(pirazolo[1,5-a]piridin-3-ilsulfonil)metil)-N-(piridazin-4-il)piperidina-1-carboxamida	93	4	437	RMN ¹ H (300 MHz, DMSO-d6) δ ppm 9,26 - 9,23 (m, 2H), 9,08 - 9,06 (m, 1H), 8,89 - 8,87 (m, 1H), 8,65 (s, 1H), 7,94 - 7,92 (m, 1H), 7,84 - 7,81 (m, 1H), 7,76 - 7,73 (m, 1H), 7,40 - 7,35 (m, 1H), 4,25 - 4,21 (m, 2H), 3,00 - 2,82 (m, 3H), 2,07 - 2,02 (m, 2H), 1,58 - 1,44 (m, 2H)
	4-((difluoro((1-metil-1H-pirazol-5-il)sulfonil)metil)-N-(piridazin-4-il)piperidina-1-carboxamida	94	4	401,2	RMN ¹ H (300 MHz, DMSO-d6) δ ppm 9,26 - 9,23 (m, 2H), 8,89 - 8,87 (m, 1H), 7,84 - 7,83 (m, 1H), 7,76 - 7,73 (m, 1H), 7,25 - 7,24 (m, 1H), 4,26 - 4,22 (m, 2H), 4,09 (s, 3H), 2,98 - 2,89 (m, 3H), 2,03 - 1,99 (m, 2H), 1,59 - 1,46 (m, 2H)

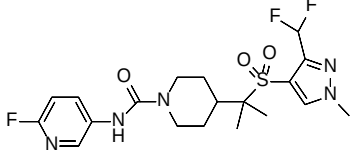
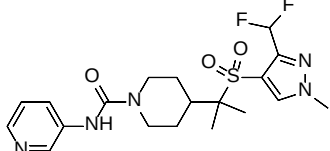
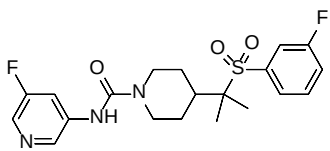
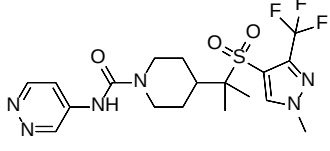
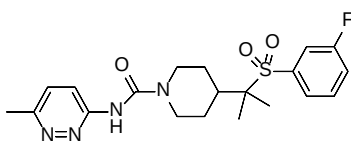
	4-(((2-(1H-pirazol-1-il)fenil)sulfonil)difluorometil)-N-(piridazin-4-il)piperidina-1-carboxamida	95	4	463,1	RMN ¹ H (300 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 9,23 (s, 1H), 8,92 - 8,86 (m, 1H), 8,25 - 8,23 (m, 1H), 8,02 - 8,00 (m, 2H), 7,99 - 7,94 (m, 2H), 7,75 (s, 1H), 7,63 - 7,60 (m, 1H), 6,51 - 6,49 (m, 1H), 4,29 - 4,25 (m, 2H), 3,00 - 2,94 (m, 2H), 2,81 - 2,78 (m, 1H), 2,08 - 2,01 (m, 2H), 1,62 - 1,52 (m, 2H)
	4-(((2-(dimetilamino)piridin-3-il)sulfonil)difluorometil)-N-(piridazin-4-il)piperidina-1-carboxamida	96	4	441	RMN ¹ H (300 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 9,25(d, J = 1,8 Hz, 1H), 9,21(s, 1H), 8,88(m, 1H), 8,49(m, 1H), 8,13(d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,74(m, 1H), 7,07(m, 1H), 4,22(d, J = 12,9 Hz, 2H), 4,23(d, J = 13,2 Hz, 2H), 3,02(s, 6H), 2,72-2,96(m, 3H), 1,97(d, J = 12,9 Hz, 2H), 1,42-1,51(m, 2H)
	(S)-4-(difluoro((3-fluorofenil)sulfonil)metil)-N-(2-(1-hidroxietil)piridin-4-il)piperidina-1-carboxamida	97	29	458,1	RMN ¹ H (300 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 8,19 - 8,17 (m, 1H), 7,81 - 7,59 (m, 5H), 7,39 - 7,37 (m, 1H), 4,79 - 4,73 (m, 1H), 4,30 - 4,25 (m, 2H), 3,03 - 2,81 (m, 3H), 2,14 (m, 2H), 1,69 - 1,56 (m, 2H), 1,26 - 1,24 (m, 3H)
	(R)-4-(difluoro((3-fluorofenil)sulfonil)metil)-N-(2-(1-hidroxietil)piridin-4-il)piperidina-1-carboxamida	98	29	458,1	RMN ¹ H (300 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 8,19 - 8,17 (m, 1H), 7,81 - 7,59 (m, 5H), 7,39 - 7,37 (m, 1H), 4,79 - 4,73 (m, 1H), 4,30 - 4,25 (m, 2H), 3,03 - 2,81 (m, 3H), 2,14 (m, 2H), 1,69 - 1,56 (m, 2H), 1,26 - 1,24 (m, 3H)
	(S)-4-(((3-(difluorometil)-1-metil-1H-pirazol-4-il)sulfonil)difluorometil)-N-(2-(1-hidroxietil)piridin-4-il)piperidina-1-carboxamida	99	29	494,2	RMN ¹ H (300 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 8,43 (s, 1H), 8,19 - 8,17 (m, 2H), 7,9 - 7,58 (m, 1H), 7,39 - 7,36 (m, 1H), 6,74 (t, J = 53,1 Hz, 1H), 4,79 - 4,72 (m, 1H), 4,29 - 4,25 (m, 2H), 4,03 (s,

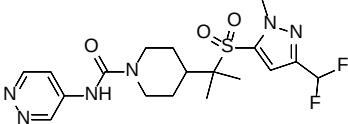
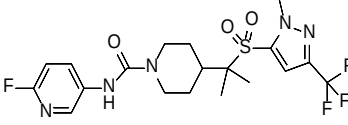
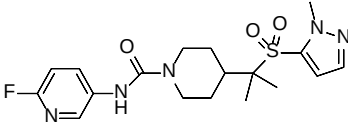
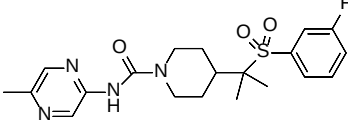
	il)piperidina-1-carboxamida				3H), 3,04 - 2,74 (m, 3H), 2,13 - 2,08 (m, 2H), 1,69 - 1,55 (m, 2H), 1,42 (d, J = 6,6 Hz, 3H)
	(R)-4-(((3-(difluorometil)-1-metil-1H-pirazol-4-il)sulfonyl)difluorometil)-N-(2-(1-hidroxi-etil)piridin-4-il)piperidina-1-carboxamida	100	29	494,2	RMN ¹ H (300 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 8,43 (s, 1H), 8,19 - 8,17 (m, 2H), 7,9 - 7,58 (m, 1H), 7,39 - 7,36 (m, 1H), 6,74 (t, J = 53,1 Hz, 1H), 4,79 - 4,72 (m, 1H), 4,29 - 4,25 (m, 2H), 4,03 (s, 3H), 3,04 - 2,74 (m, 3H), 2,13 - 2,08 (m, 2H), 1,69 - 1,55 (m, 2H), 1,42 (d, J = 6,6 Hz, 3H)
	4-(((3-(difluorometil)-1-metil-1H-pirazol-4-il)sulfonyl)difluorometil)-N-(2-(hidroximetil)piridin-4-il)piperidina-1-carboxamida	101	20	480	RMN ¹ H (300 MHz, Acetonitrilo-d ₃) δ ppm 8,69 (s, 1H), 8,18 - 8,14 (m, 2H), 7,77 - 7,76 (m, 1H), 7,67 - 7,64 (m, 1H), 6,88 (t, J = 56,1 Hz, 1H), 4,70 (s, 2H), 4,17 - 4,14 (m, 2H), 3,88 (s, 3H), 2,92 - 2,86 (m, 2H), 2,76 - 2,69 (m, 1H), 2,02 - 1,99 (m, 2H), 1,60 - 1,49 (m, 2H)
	4-(2-((4-cianofenil)sulfonyl)propan-2-il)-N-(isoxazol-3-il)piperidina-1-carboxamida	102	3, 26	403	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 9,64 (s, 1H), 8,61 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 8,12 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 7,99 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 6,72 (s, 1H), 4,19 - 4,14 (m, 2H), 2,72 - 2,64 (m, 2H), 1,94 - 1,85 (m, 3H), 1,32 - 1,24 (m, 2H), 1,12 (s, 6H)
	4-(2-((3-cloro-1-metil-1H-pirazol-4-il)sulfonyl)propan-2-il)-N-(piridazin-4-il)piperidina-1-carboxamida	103	27	427,1	RMN ¹ H (400 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 9,30 (s, 1H), 9,12 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 8,38 - 8,36 (m, 1H), 8,23 (s, 1H), 4,35 - 4,31 (m, 2H), 3,94 (s, 3H), 3,04 - 2,97 (m, 2H), 2,20 - 2,17 (m, 3H), 1,58 - 1,49 (m, 2H), 1,34 (s, 6H)

	N-(6-fluoropiridin-3-yl)-4-(2-((6-(trifluorometil)piridin-3-il)sulfonyl)propan-2-il)piperidina-1-carboxamida	104	4, 7	475	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ ppm 9,19 (s, 1H), 8,39 (d, J = 7,83 Hz, 1H), 8,11 (s, 2H), 7,95 (d, J = 8,31 Hz, 1H), 6,94 (s, 1H), 4,23 - 4,20 (m, 2H), 3,11 - 3,00 (m, 2H), 2,38 - 2,33 (m, 1H), 2,20 - 2,18 (m, 2H), 1,31 - 1,28 (s, 8H)
	4-(2-((3-(difluorometil)-1-metil-1H-pirazol-5-il)sulfonyl)propan-2-il)-N-(2-fluoropiridin-4-il)piperidina-1-carboxamida	105	17, 26	460	RMN ¹ H (400 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 7,98-8,15 (m, 1H), 7,39-7,51 (m, 2H), 7,13 (s, 1H), 6,83 (t, J = 56,0 Hz, 1H), 4,26-4,39 (m, 2H), 4,20 (s, 3H), 2,87-3,06 (m, 2H), 2,21-2,37 (m, 1H), 2,04-2,18 (m, 2H), 1,43-1,66 (m, 2H), 1,34 (s, 6H)
	4-(2-((3-(difluorometil)-1-metil-1H-pirazol-5-il)sulfonyl)propan-2-il)-N-(6-fluoropiridin-3-il)piperidina-1-carboxamida	106	17, 26	460	RMN ¹ H (400 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 8,05-8,13 (m, 1H), 7,83-7,91 (m, 1H), 7,01 (s, 1H), 6,88-6,95 (m, 1H), 6,72 (t, J = 56,00 Hz, 1H), 4,12-4,23 (m, 2H), 4,09 (s, 3H), 2,74-2,88 (m, 2H), 2,10-2,23 (m, 1H), 1,93-2,03 (m, 2H), 1,34-1,51 (m, 2H), 1,23 (s, 6H)
	4-(2-((3-(difluorometil)-1-metil-1H-pirazol-5-il)sulfonyl)propan-2-il)-N-(6-metilpiridin-3-il)piperidina-1-carboxamida	107	17, 26	456	RMN ¹ H (400 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 9,01 (s, 1H), 8,34-8,43 (m, 1H), 7,76-7,85 (m, 1H), 7,08-7,16 (m, 1H), 6,82 (t, J = 56,00 Hz, 1H), 4,27-4,39 (m, 2H), 4,20 (s, 3H), 2,90-3,03 (m, 2H), 2,72 (s, 3H), 2,23-2,36 (m, 1H), 2,07-2,17 (m, 2H), 1,47-1,64 (m, 2H), 1,35 (s, 6H)
	4-(2-((3-(difluorometil)-1-metil-1H-pirazol-5-il)sulfonyl)propan-2-il)-N-(isoxazol-3-il)piperidina-1-carboxamida	108	17, 26	432	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 9,74 (s, 1H), 8,67 (s, 1H), 7,24 (s, 1H), 7,18 (t, J = 53,0 Hz, 1H), 6,78 (s, 1H), 4,17-4,27 (m, 2H), 4,13 (s, 3H), 2,69-2,85 (m, 2H), 2,05-2,18 (m, 1H),

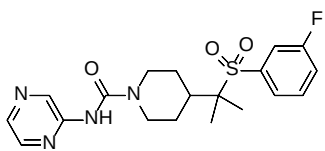
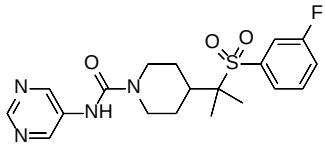
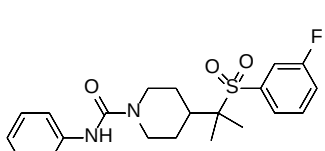
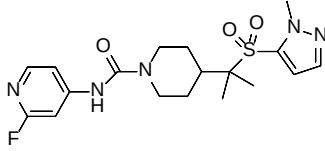
					1,84-1,96 (m, 2H), 1,27-1,44 (m, 2H), 1,24 (s, 6H)
	4-(2-((4-cianofenil)sulfonil)propan-2-il)-N-(6-fluoropiridin-3-il)piperidina-1-carboxamida	109	3, 26	431	RMN ¹ H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 8,06 (s a, 2H), 7,93 (d, J = 8,07 Hz, 2H), 7,81 (d, J = 8,07 Hz, 2H), 6,81-6,95 (m, 2H), 4,12 (d, J = 13,20 Hz, 2H), 2,89 (t, J = 12,65 Hz, 2H), 2,21 (t, J = 11,80 Hz, 1H), 2,07 (d, J = 12,96 Hz, 2H), 1,44 (d, J = 12,10 Hz, 2H), 1,16 (s, 6H)
	4-(2-((1-metil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-il)sulfonil)propan-2-il)-N-(1H-pirazol-4-il)piperidina-1-carboxamida	110	26	449	RMN ¹ H (400 MHz, ACETONITRILLO-d3) d ppm 8,13 (s, 1 H) 7,62 (s, 2 H) 7,19 (s a, 1 H) 4,11 (d, J = 13,33 Hz, 2 H) 3,97 (s, 3 H) 2,81 (t, J = 12,84 Hz, 2 H) 2,14 (t, J = 11,98 Hz, 1 H) 1,99 - 2,05 (m, 2 H) 1,39 (cd, J = 12,49, 3,36 Hz, 2 H) 1,27 (s, 6 H)
	N-(6-fluoropiridin-3-il)-4-(2-((1-metil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-il)sulfonil)propan-2-il)piperidina-1-carboxamida	111	26	478	RMN ¹ H (400 MHz, ACETONITRILLO-d3) d ppm 8,21 (s a, 1 H) 8,13 (s, 1 H) 7,99 (t, J = 8,07 Hz, 1 H) 7,37 (s a, 1 H) 6,95 (dd, J = 8,80, 2,69 Hz, 1 H) 4,17 (d, J = 13,45 Hz, 2 H) 3,98 (s, 3 H) 2,86 (t, J = 12,90 Hz, 2 H) 2,18 (t, J = 11,98 Hz, 1 H) 2,04 (d, J = 12,96 Hz, 2 H) 1,44 (cd, J = 12,55, 3,30 Hz, 2 H) 1,29 (s, 6 H)
	4-(2-((3-cianofenil)sulfonil)propan-2-il)-N-(isoxazol-3-il)piperidina-1-carboxamida	112	3, 26	403,1	RMN ¹ H (300 MHz, DMSO-d6) δ ppm 9,65 (s, 1H), 8,61 (s, 1H), 8,25 - 8,21 (m, 2H), 8,13 - 8,10 (m, 1H), 7,87 - 7,81 (m, 1H), 6,72 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 4,19 - 4,15 (m, 2H), 2,73 - 2,65 (m, 2H), 2,00 - 1,86 (m, 3H), 1,33 - 1,22 (m, 2H), 1,13 (s,

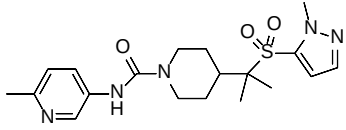
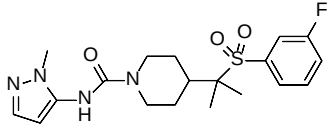
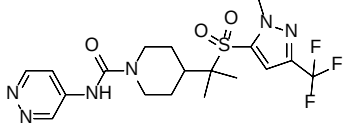
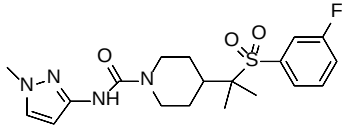
					6H)
	N-(isoxazol-3-yl)-4-(2-((6-(trifluorometil)piridin-3-il)sulfonyl)propan-2-il)piperidina-1-carboxamida	113	26	447	RMN ¹ H (300 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 9,70 (s a, 1H), 9,17 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 8,65 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 8,57 - 8,53 (m, 1H), 8,22 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,77 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 4,24 - 4,20 (m, 2H), 2,80 - 2,71 (m, 2H), 2,08 - 1,92 (m, 3H), 1,40 - 1,27 (m, 2H), 1,22 (s, 6H)
	4-(2-((3-cloro-1-metil-1H-pirazol-5-il)sulfonyl)propan-2-il)-N-(6-fluoropiridin-3-il)piperidina-1-carboxamida	114	19, 26	444	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ ppm 8,03 (s a, 1H), 7,18 (s, 1H), 6,89 (d, J = 8,31 Hz, 1H), 6,64 (s, 1H), 4,11 (d, J = 13,08 Hz, 2H), 4,03 (s, 3H), 2,82-2,95 (m, 2H), 2,16-2,29 (m, 1H), 1,99-2,12 (m, 2H), 1,36-1,53 (m, 2H), 1,23 (s, 6H)
	4-(2-((3-cloro-1-metil-1H-pirazol-5-il)sulfonyl)propan-2-il)-N-(2-fluoropiridin-4-il)piperidina-1-carboxamida	115	19, 26	444	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ ppm 7,89-8,01 (m, 1H), 7,49-7,59 (m, 1H), 7,38-7,48 (m, 1H), 7,18 (s, 1H), 6,64 (s, 1H), 4,11-4,47 (m, 2H), 4,03 (s, 3H), 2,89 (t, J = 12,65 Hz, 2H), 2,17-2,32 (m, 1H), 2,05 (d, J = 12,84 Hz, 2H), 1,34-1,54 (m, 2H), 1,22 (s, 6H)
	4-(2-((3-(difluorometil)-1-metil-1H-pirazol-4-il)sulfonyl)propan-2-il)-N-(2-fluoropiridin-4-il)piperidina-1-carboxamida	116	21, 26	478	RMN ¹ H (400 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 8,31 (s, 1 H), 7,96 (d, J = 5,62 Hz, 1 H), 7,31 (d, J = 5,62 Hz, 1 H), 7,27 (s, 1H), 7,07 (t, J = 54 Hz, 1 H) 4,28 (d, J = 13,45 Hz, 2 H) 4,04 (s, 3 H) 2,92 (t, J = 12,84 Hz, 2 H) 2,21 (t, J = 12,10 Hz, 1 H) 2,12 (d, J = 13 Hz, 2 H) 1,40 - 1,61 (m, 2 H) 1,31 (s, 6 H)

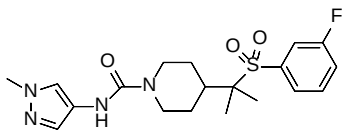
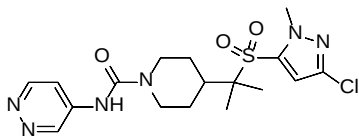
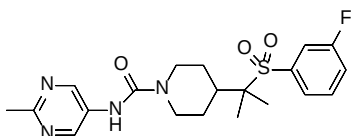
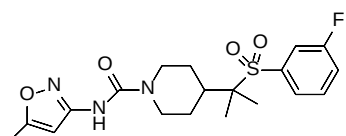
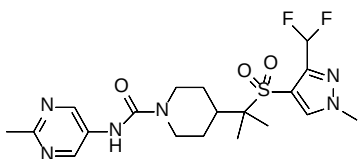
	4-(2-((3-(difluorometil)-1-metil-1H-pirazol-4-il)sulfonyl)propan-2-il)-N-(6-fluoropiridin-3-il)piperidina-1-carboxamida	117	21, 27	460	RMN ¹ H (400 MHz, MeOH-d ₄) δ ppm 8,32 (s, 1 H), 8,20 (s, 1 H), 7,92 - 8,06 (m, 1 H), 6,91 - 7,26 (m, 2 H), 4,27 (d a, J = 13,20 Hz, 2 H), 4,04 (s, 3 H), 2,91 (t a, J = 12,90 Hz, 2 H), 2,06 - 2,27 (m, 3 H), 1,42 - 1,58 (m, 2 H), 1,25 - 1,38 (m, 7 H)
	4-(2-((3-(difluorometil)-1-metil-1H-pirazol-4-il)sulfonyl)propan-2-il)-N-(piridin-3-il)piperidina-1-carboxamida	118	21, 26	442	RMN ¹ H (400 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 8,62 (s, 1H), 8,29 (s, 1H), 8,18 (d, J = 4,65 Hz, 1H), 7,90-7,98 (m, 1H), 7,35-7,45 (m, 1H), 7,03 (t, J = 54,00 Hz, 1H), 4,21-4,32 (m, 2H), 4,01 (s, 3H), 2,83-2,95 (m, 2H), 2,13-2,24 (m, 1H), 2,03-2,13 (m, 2H), 1,40-1,58 (m, 2H), 1,29 (s, 6H)
	4-(2-((3-fluorofenil)sulfonyl)propan-2-il)-N-(5-fluoropiridin-3-il)piperidina-1-carboxamida	119	5, 26	424	RMN ¹ H (400 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 8,37-8,43 (m, 1H), 8,03-8,09 (m, 1H), 7,82-7,90 (m, 1H), 7,60-7,76 (m, 3H), 7,48-7,58 (m, 1H), 4,20-4,31 (m, 2H), 2,82-2,95 (m, 2H), 2,04-2,22 (m, 3H), 1,41-1,58 (m, 2H), 1,26 (s, 6H)
	4-(2-((1-metil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-il)sulfonyl)propan-2-il)-N-(piridazin-4-il)piperidina-1-carboxamida	120	26	461	RMN ¹ H (400 MHz, ACETONITRILIO-d ₃) δ ppm 9,17 (s, 1 H) 8,78 - 8,96 (m, 2 H) 8,17 (d, J = 6,72 Hz, 1 H) 8,02 (s, 1 H) 4,13 (d, J = 13,69 Hz, 2 H) 3,86 (s, 3 H) 2,84 (t, J = 12,65 Hz, 2 H) 2,11 (t, J = 11,98 Hz, 1 H) 1,98 (d, J = 12,84 Hz, 2 H) 1,30 - 1,43 (m, 2 H) 1,18 (s, 6 H)
	4-(2-((3-fluorofenil)sulfonyl)propan-2-il)-N-(6-metilpiridazin-3-il)piperidina-1-carboxamida	121	5, 26	421	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 10,62 (s a, 1 H), 8,34 (d, J = 9,29 Hz, 1 H), 7,95 (d, J = 9,29 Hz, 1 H), 7,51 - 7,78 (m, 4 H), 4,22 (d a, J = 13,20 Hz, 2 H), 2,76 (t a, J = 12,53 Hz, 2 H),

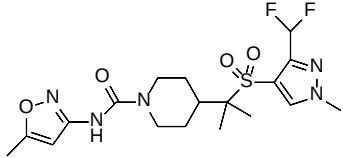
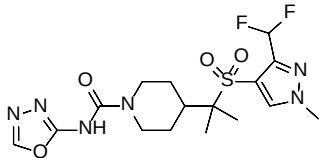
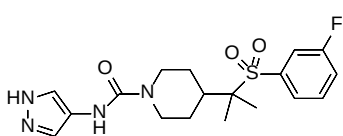
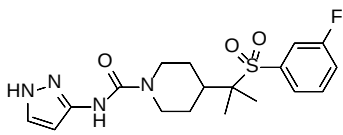
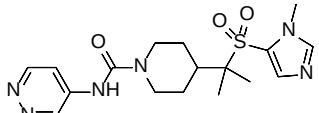
					2,59 (s, 2 H), 2,56 - 2,64 (m, 1 H), 1,83 - 2,06 (m, 3 H), 1,24 - 1,40 (m, 2 H), 1,11 (s, 6 H)
	4-(2-((3-(difluorometil)-1-metil-1H-pirazol-5-il)sulfonyl)propan-2-il)-N-(piridazin-4-il)piperidina-1-carboxamida	122	21, 26	443,1	RMN ¹ H (400 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 9,20 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,83 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 7,84 - 7,81 (m, 1H), 7,07 (s, 1H), 6,77 (t, J = 54,6 Hz, 1H), 4,29 - 4,24 (m, 2H), 4,15 (s, 3H), 2,96 - 2,87 (m, 2H), 2,28 - 2,20 (m, 1H), 2,09 - 2,05 (m, 2H), 1,56 - 1,44 (m, 2H), 1,29 (s, 6H)
	N-(6-fluoropiridin-3-il)-4-(2-((1-metil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il)sulfonyl)propan-2-il)piperidina-1-carboxamida	123	18, 26	478	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 8,78 (s, 1H), 8,21 (s, 1H), 7,97 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 7,51 (s, 1H), 4,17 (d, J = 13,1 Hz, 2), 4,11 (s, 3H), 2,73 (t, J = 12,5 Hz, 2H), 2,07 (t, J = 11,9 Hz, 1H), 1,86 (d, J = 12,4 Hz, 2H), 1,33 (m, 2H), 1,20 (s, 6H)
	N-(6-fluoropiridin-3-il)-4-(2-((1-metil-1H-pirazol-5-il)sulfonyl)propan-2-il)piperidina-1-carboxamida	124	4, 26	410	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 8,56 (s, 1H), 8,28 (s, 1H), 8,04 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,72 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 7,06 (dd, J ₁ = 8,8 Hz, J ₂ = 3,1 Hz, 1H), 6,96 (s, 1H), 4,23 (d, J = 13,2 Hz, 2H), 4,08 (s, 3H), 2,78 (t, J = 12,6 Hz, 2H), 2,09 (t, J = 11,9 Hz, 1H), 1,91 (d, J = 12,6 Hz, 2H), 1,35 (m, 2H), 1,22 (s, 6H)
	4-(2-((3-fluorofenil)sulfonyl)propan-2-il)-N-(5-metilpirazin-2-il)piperidina-1-carboxamida	125	5, 26	421	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 9,53 (s, 1H), 8,92 (s, 1H), 8,26 (s, 1H), 7,76 - 7,65 (m, 4H), 4,25 (d, J = 13,1 Hz, 2H), 2,75 (t, J = 12,8 Hz, 2H), 2,43 (s, 3H), 2,04 - 1,91 (m, 3H), 1,33 (m, 2H), 1,17 (s, 6H)

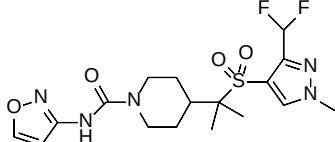
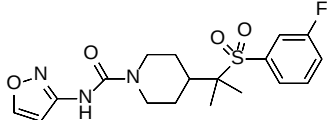
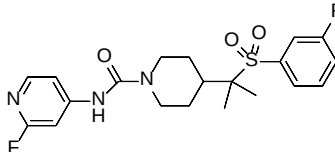
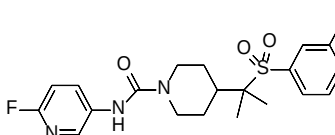
	N-(isoxazol-3-yl)-4-(2-((1-metil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il)sulfonyl)propan-2-il)piperidina-1-carboxamida	126	18, 26	450	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆): 9,75 (s, 1H), 8,67 (s, 1H), 7,57 (s, 1H), 6,78 (s, 1H), 4,23 (d, J = 13,2 Hz, 2H), 4,17 (s, 3H), 2,78 (t, J = 12,4 Hz, 2H), 2,12 (t, J = 12,0 Hz, 1H), 1,90 (d, J = 12,8 Hz, 2H), 1,34 (m, 2H), 1,25 (s, 6H)
	N-(2-fluoropiridin-4-il)-4-(2-((1-metil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il)sulfonyl)propan-2-il)piperidina-1-carboxamida	127	18, 26	478	RMN ¹ H (400 MHz, MeOH-d ₄) δ ppm 8,08 (d a, J = 5,99 Hz, 1 H), 7,42 - 7,55 (m, 2 H), 7,30 (s, 1 H), 4,32 (d a, J = 13,20 Hz, 2 H), 4,24 (s, 3 H), 2,97 (t a, J = 12,78 Hz, 2 H), 2,30 (t a, J = 11,86 Hz, 1 H), 2,12 (d a, J = 12,84 Hz, 2 H), 1,46 - 1,64 (m, 2 H), 1,35 (s, 6 H)
	N-(isoxazol-3-yl)-4-(2-((1-metil-1H-pirazol-5-il)sulfonyl)propan-2-il)piperidina-1-carboxamida	128	4, 26	382	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 9,66 (s, 1 H), 8,60 (s, 1 H), 7,65 (d, J = 1,96 Hz, 1 H), 6,88 (d, J = 1,83 Hz, 1 H), 6,70 (s, 1 H), 4,16 (d a, J = 13,33 Hz, 2 H), 4,00 (s, 3 H), 2,69 (t a, J = 12,65 Hz, 2 H), 2,01 (t a, J = 11,92 Hz, 1 H), 1,83 (d a, J = 12,59 Hz, 2 H), 1,20 - 1,37 (m, 2 H), 1,14 (s, 6 H)
	4-(2-((3-cloro-1-metil-1H-pirazol-5-il)sulfonyl)propan-2-il)-N-(isoxazol-3-il)piperidina-1-carboxamida	129	15, 26	416	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 9,65 (s, 1 H), 8,59 (s, 1 H), 7,07 (s, 1 H), 6,70 (s, 1 H), 4,15 (d a, J = 13,20 Hz, 2 H), 3,97 (s, 3 H), 2,70 (t a, J = 12,53 Hz, 2 H), 1,97 - 2,11 (m, 2 H), 1,82 (d a, J = 12,47 Hz, 2 H), 1,20 - 1,34 (m, 2 H), 1,17 (s, 7 H)
	4-(2-((1-metil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il)sulfonyl)propan-2-il)-N-(6-metil-2-piridinil)piperidina-1-carboxamida	130	26	474	RMN ¹ H (400 MHz, MeOH-d ₄) δ ppm 8,93 (d, J = 2,20 Hz, 1 H), 8,31 (dd, J = 8,80, 2,32 Hz, 1 H), 7,73 (d, J = 8,80 Hz, 1 H), 7,22 (s, 1 H), 4,26 (d a, J = 13,45 Hz, 2 H), 4,16

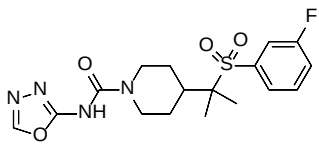
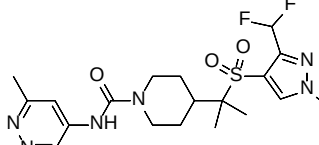
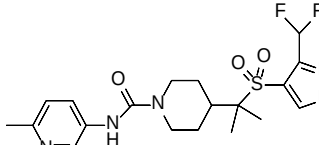
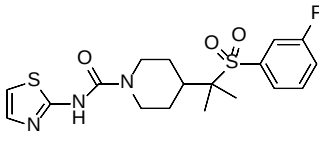
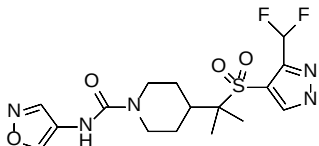
	metilpiridin-3-il)piperidina-1-carboxamida				(s, 3 H), 2,90 (t a, J = 12,65 Hz, 2 H), 2,64 (s, 3 H), 2,22 (t a, J = 12,04 Hz, 1 H), 2,05 (d a, J = 12,84 Hz, 2 H), 1,48 (cd, J = 12,57, 3,61 Hz, 2 H), 1,27 (s, 6 H)
	4-(2-((3-fluorofenil)sulfonyl)propan-2-il)-N-(pirazin-2-il)piperidina-1-carboxamida	131	5, 26	407	RMN ¹ H (400 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 9,02 (s, 1H), 8,24-8,33 (m, 1H), 8,12-8,18 (m, 1H), 7,59-7,78 (m, 3H), 7,44-7,58 (m, 1H), 4,20-4,39 (m, 2H), 2,81-2,98 (m, 2H), 2,02-2,22 (m, 3H), 1,40-1,60 (m, 2H), 1,27 (s, 6H)
	4-(2-((3-fluorofenil)sulfonyl)propan-2-il)-N-(pirimidin-5-il)piperidina-1-carboxamida	132	5, 26	407	RMN ¹ H (400 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 8,88 (s, 1H), 8,76 (s, 1H), 7,59-7,78 (m, 5H), 7,46-7,58 (m, 1H), 4,18-4,32 (m, 2H), 2,83-2,97 (m, 2H), 2,02-2,24 (m, 3H), 1,42-1,57 (m, 2H), 1,27 (s, 6H)
	4-(2-((3-fluorofenil)sulfonyl)propan-2-il)-N-(piridin-3-il)piperidina-1-carboxamida	133	5, 26	406	RMN ¹ H (400 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 8,60-8,66 (m, 1H), 8,15-8,21 (m, 1H), 7,91-8,01 (m, 1H), 7,60-7,79 (m, 3H), 7,47-7,59 (m, 1H), 7,36-7,46 (m, 1H), 4,21-4,32 (m, 2H), 2,79-2,96 (m, 2H), 2,03-2,22 (m, 3H), 1,39-1,58 (m, 2H), 1,27 (s, 6H)
	N-(2-fluoropiridin-4-il)-4-(2-((1-metil-1H-pirazol-5-il)sulfonyl)propan-2-il)piperidina-1-carboxamida	134	26	410	RMN ¹ H (400 MHz, MeOH-d ₄) δ ppm 8,01 (d a, J = 6,24 Hz, 1 H), 7,54 (d, J = 1,96 Hz, 1 H), 7,40 - 7,50 (m, 2 H), 6,80 (d, J = 1,96 Hz, 1 H), 4,21 (d a, J = 13,20 Hz, 2 H), 4,04 (s, 3 H), 2,85 (t a, J = 12,78 Hz, 2 H), 2,11 - 2,22 (m, 1 H), 2,00 (d a, J = 13,08 Hz, 2 H), 1,37 - 1,55 (m, 2 H), 1,20 (s, 6 H)

	4-(2-((1-metil-1H-pirazol-5-il)sulfonyl)propan-2-il)-N-(6-metilpiridin-3-il)piperidina-1-carboxamida	135	26	406	RMN ¹ H (400 MHz, MeOH-d ₄) δ ppm 9,02 (d, J = 2,20 Hz, 1 H), 8,41 (dd, J ₁ = 8,93, J ₂ = 2,32 Hz, 1 H), 7,81 (d, J = 8,93 Hz, 1 H), 7,66 (d, J = 2,08 Hz, 1 H), 6,92 (d, J = 1,96 Hz, 1 H), 4,34 (d a, J = 13,45 Hz, 2 H), 4,16 (s, 3 H), 2,96 (t a, J = 12,84 Hz, 2 H), 2,73 (s, 3 H), 2,27 (t a, J = 12,10 Hz, 1 H), 2,12 (d a, J = 13,08 Hz, 2 H), 1,54 (cd, J ₁ = 12,70, J ₂ = 3,85 Hz, 2 H), 1,28 (m, 6 H)
	4-(2-((3-fluorofenil)sulfonyl)propan-2-il)-N-(1-metil-1H-pirazol-5-il)piperidina-1-carboxamida	136	5, 26	409	RMN ¹ H (400 MHz, MeOH-d ₄) δ ppm 9,02 (d, J = 2,20 Hz, 1 H), 8,41 (dd, J ₁ = 8,93, J ₂ = 2,32 Hz, 1 H), 7,81 (d, J = 8,93 Hz, 1 H), 7,66 (d, J = 2,08 Hz, 1 H), 6,92 (d, J = 1,96 Hz, 1 H), 4,34 (d a, J = 13,45 Hz, 2 H), 4,16 (s, 3 H), 2,96 (t a, J = 12,84 Hz, 2 H), 2,73 (s, 3 H), 2,27 (t a, J = 12,10 Hz, 1 H), 2,12 (d a, J = 13,08 Hz, 2 H), 1,54 (cd, J ₁ = 12,70, J ₂ = 3,85 Hz, 2 H), 1,28 - 1,37 (m, 6 H)
	4-(2-((1-metil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il)sulfonyl)propan-2-il)-N-(piridazin-4-il)piperidina-1-carboxamida	137	26	461,1	RMN ¹ H (400 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 9,23 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 8,86 (d, J = 4,5 Hz, 1H), 7,87 - 7,85 (m, 1H), 7,27 (s, 1H), 4,31 - 4,28 (m, 2H), 4,22 (s, 3H), 2,98 - 2,92 (m, 2H), 2,31 - 2,24 (m, 1H), 2,11 - 2,03 (m, 2H), 1,58 - 1,48 (m, 2H), 1,33 (s, 6H)
	4-(2-((3-fluorofenil)sulfonyl)propan-2-il)-N-(1-metil-1H-pirazol-3-il)piperidina-1-carboxamida	138	5, 26	409	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 9,20 (s a, 1 H), 7,55 - 7,84 (m, 5 H), 4,21 (d a, J = 12,84 Hz, 2 H), 3,73 (s, 3 H), 2,68 (t a, J = 12,41 Hz, 2 H), 1,83 - 2,06 (m, 3 H), 1,22 - 1,38 (m, 2 H),

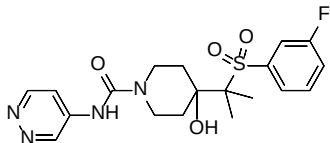
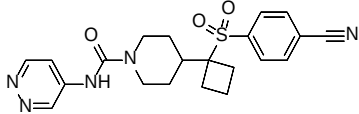
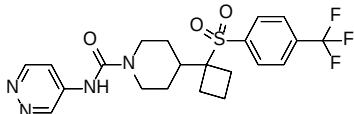
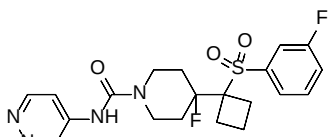
					1,17 (s, 6 H)
	4-(2-((3-fluorofenil)sulfonyl)propan-2-il)-N-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piperidina-1-carboxamida	139	5, 26	409	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 7,53 - 7,74 (m, 5 H), 7,34 (s, 1 H), 4,08 (d a, J = 13,20 Hz, 2 H), 3,70 (s, 3 H), 2,61 (t a, J = 12,23 Hz, 2 H), 1,78 - 1,99 (m, 3 H), 1,22 (cd, J ₁ = 12,37, J ₂ = 3,24 Hz, 2 H), 1,11 (s, 6 H)
	4-(2-((3-cloro-1-metil-1H-pirazol-5-il)sulfonyl)propan-2-il)-N-(piridazin-4-il)piperidina-1-carboxamida	140	15, 26	428,9	RMN ¹ H (300 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 9,96 (s a, 1H), 9,29 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 9,08 (d, J = 6,6 Hz, 1H), 8,06 - 8,03 (m, 1H), 7,14 (s, 1H), 4,25 - 4,21 (m, 2H), 4,05 (s, 3H), 2,94 - 2,86 (m, 2H), 2,19 - 2,11 (m, 1H), 2,07 - 1,98 (m, 2H), 1,45 - 1,34 (m, 2H), 1,25 (s, 6H)
	4-(2-((3-fluorofenil)sulfonyl)propan-2-il)-N-(2-metilpirimidin-5-il)piperidina-1-carboxamida	141	5, 26	421	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 8,82 - 8,90 (m, 2 H), 7,53 - 7,77 (m, 5 H), 4,17 (d a, J = 13,08 Hz, 2 H), 2,71 (t a, J = 12,41 Hz, 2 H), 2,52 (s, 3 H), 1,83 - 2,03 (m, 3 H), 1,22 - 1,38 (m, 2 H), 1,12 (s, 6 H)
	4-(2-((3-fluorofenil)sulfonyl)propan-2-il)-N-(5-metilisoxazol-3-il)piperidina-1-carboxamida	142	5, 27	410	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 9,50 (s, 1 H), 7,50 - 7,77 (m, 4 H), 6,40 (s, 1 H), 4,13 (d a, J = 13,20 Hz, 2 H), 2,64 (t a, J = 12,53 Hz, 2 H), 2,26 (s, 3 H), 1,77 - 2,01 (m, 3 H), 1,15 - 1,36 (m, 2 H), 1,10 (s, 6 H)
	4-(2-((3-(difluorometil)-1-metil-1H-pirazol-4-il)sulfonyl)propan-2-il)-N-(2-metilpirimidin-5-il)piperidina-1-carboxamida	143	21, 26	457	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 9,06 (s, 1 H), 8,89 (s, 2 H), 8,56 (s, 1 H), 7,12 (t, J = 52,0 Hz, 1H), 4,23 (d a, J = 13,20 Hz, 2 H), 3,99 (s, 3 H), 2,73 - 2,89 (m, 2 H), 2,58 (s, 3 H), 2,03 - 2,13 (m, 1 H), 1,96 (d a, J =

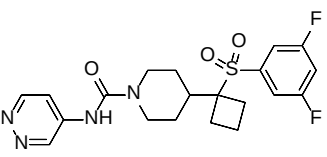
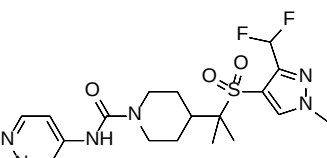
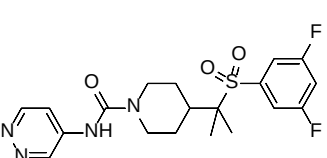
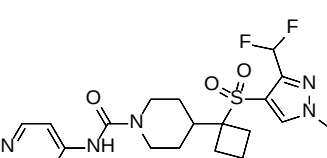
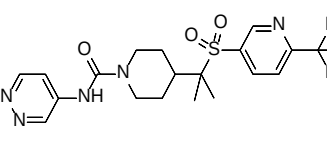
	1-carboxamida				12,47 Hz, 2 H), 1,27 - 1,45 (m, 2 H), 1,20 (s, 6 H)
	4-(2-((3-(difluorometil)-1-metil-1H-pirazol-4-il)sulfonyl)propan-2-il)-N-(5-metilisoxazol-3-il)piperidina-1-carboxamida	144	21, 26	446	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 9,57 (s, 1 H), 8,55 (s, 1 H), 7,11 (t, J = 65,0 Hz, 1H), 7,29 (m, 1 H), 6,47 (s, 1 H), 4,20 (d a, J = 13,20 Hz, 2 H), 3,98 (s, 3 H), 2,72 (t a, J = 12,41 Hz, 2 H), 2,33 (s, 3 H), 2,02 (t a, J = 11,80 Hz, 1 H), 1,91 (d a, J = 12,10 Hz, 2 H), 1,25 - 1,38 (m, 2 H), 1,18 (s, 6 H)
	4-(2-((3-(difluorometil)-1-metil-1H-pirazol-4-il)sulfonyl)propan-2-il)-N-(1,3,4-oxadiazol-2-il)piperidina-1-carboxamida	145	21, 26	433	RMN ¹ H (400 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 8,47-8,71 (m, 1H), 8,29 (s, 1H), 7,04 (t, J = 56,00 Hz, 1H), 4,16-4,41 (m, 2H), 4,01 (s, 3H), 2,75-3,00 (m, 2H), 2,01-2,23 (m, 3H), 1,37-1,54 (m, 2H), 1,28 (s, 6H)
	4-(2-((3-fluorofenil)sulfonyl)propan-2-il)-N-(1H-pirazol-4-il)piperidina-1-carboxamida	146	5, 26	395	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 8,46 (s, 1 H), 7,56 - 7,73 (m, 4 H), 7,53 (s, 2 H), 4,07 (d a, J = 13,33 Hz, 2 H), 2,61 (t a, J = 12,17 Hz, 2 H), 1,77 - 2,01 (m, 3 H), 1,15 - 1,31 (m, 2 H), 1,11 (s, 6 H)
	4-(2-((3-fluorofenil)sulfonyl)propan-2-il)-N-(1H-pirazol-3-il)piperidina-1-carboxamida	147	5, 26	395	RMN ¹ H (400 MHz, MeOH-d ₄) δ ppm 7,94 (s a, 1 H), 7,40 - 7,69 (m, 4 H), 6,21 (s a, 1 H), 4,18 (d a, J = 12,59 Hz, 2 H), 2,82 (t a, J = 12,53 Hz, 2 H), 1,96 - 2,16 (m, 3 H), 1,40 (c, J = 10,88 Hz, 2 H), 1,17 (s, 6 H)
	4-(2-((1-metil-1H-imidazol-5-il)sulfonyl)propan-2-il)-N-(piridazin-4-il)piperidina-1-carboxamida	148	4, 26	393	RMN ¹ H (400 MHz, ACETONITRIL-O-d ₃) δ ppm 9,28 (d, J = 2,69 Hz, 1 H) 8,96 (d, J = 6,97 Hz, 1 H) 8,40 (s a, 1 H) 8,34 (dd, J = 6,97, 2,81 Hz, 1H) 7,91 (s a, 1 H) 4,26 (d, J = 12,23 Hz, 2 H) 3,96 (s, 3 H) 2,98 (t, J

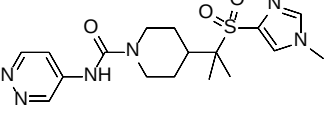
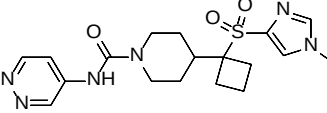
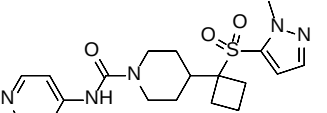
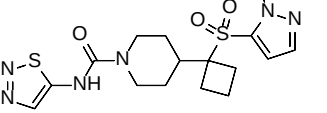
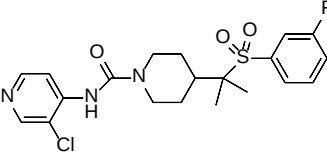
					= 12,35 Hz, 2 H) 2,24 (tt, J = 12,03, 3,07 Hz, 1 H) 2,08 (d, J = 13,20 Hz, 2 H) 1,52 (cd, J = 12,70, 3,73 Hz, 2 H) 1,32 (s, 6 H)
	4-(2-((3-(difluorometil)-1-metil-1H-pirazol-4-il)sulfonyl)propan-2-il)-N-(isoxazol-3-il)piperidina-1-carboxamida	149	21, 26	432	RMN ¹ H (400 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 8,43 (s, 1H), 8,29 (s, 1H), 7,05 (t, J = 56,00 Hz, 1H), 6,73 (s, 1H), 4,22 (s a, 2H), 4,01 (s, 3H), 2,80-2,96 (m, 3H), 2,12-2,24 (m, 1H), 2,02-2,11 (m, 2H), 1,38-1,54 (m, 2H), 1,28 (s, 6H)
	4-(2-((3-fluorofenil)sulfonyl)propan-2-il)-N-(isoxazol-3-il)piperidina-1-carboxamida	150	5, 26	393	RMN ¹ H (400 MHz, MeOH-d ₄) δ ppm 8,36 (s a, 1 H), 7,58 - 7,67 (m, 2 H), 7,50 - 7,56 (m, 1 H), 7,38 - 7,49 (m, 1 H), 6,65 (s, 1 H), 4,15 (d a, J = 13,33 Hz, 2 H), 2,77 (t a, J = 12,59 Hz, 2 H), 1,93 - 2,11 (m, 3 H), 1,37 (cd, J ₁ = 12,51, J ₂ = 2,93 Hz, 2 H), 1,16 (s, 6 H)
	4-(2-((3-fluorofenil)sulfonyl)propan-2-il)-N-(2-fluoropiridin-4-il)piperidina-1-carboxamida	151	5, 26	424	RMN ¹ H (400 MHz, MeOH-d ₄) δ ppm 8,10 (dd, J ₁ = 6,30, J ₂ = 1,16 Hz, 1 H), 7,69 - 7,78 (m, 2 H), 7,63 - 7,67 (m, 1 H), 7,46 - 7,59 (m, 3 H), 4,30 (d a, J = 13,57 Hz, 2 H), 2,94 (t a, J = 12,35 Hz, 2 H), 2,08 - 2,22 (m, 3 H), 1,48 - 1,60 (m, 2 H), 1,29 (s, 6 H)
	4-(2-((3-fluorofenil)sulfonyl)propan-2-il)-N-(6-fluoropiridin-3-il)piperidina-1-carboxamida	152	5, 26	424	RMN ¹ H (400 MHz, MeOH-d ₄) δ ppm 8,19 (d, J = 1,47 Hz, 1 H), 7,94 - 8,04 (m, 1 H), 7,63 - 7,79 (m, 3 H), 7,50 - 7,61 (m, 1 H), 7,02 (dd, J ₁ = 8,86, J ₂ = 2,87 Hz, 1 H), 4,27 (d a, J = 13,45 Hz, 2 H), 2,89 (t a, J = 12,17 Hz, 2 H), 2,05 - 2,23 (m, 3 H), 1,43 - 1,60 (m, 2 H), 1,29 (s, 6 H)

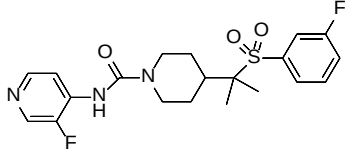
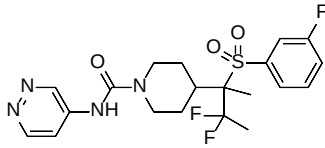
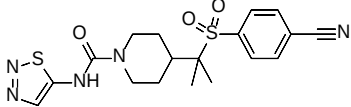
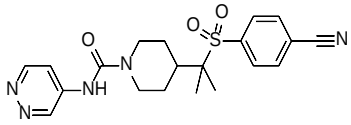
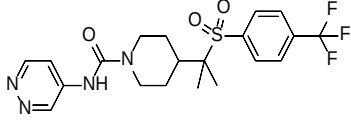
	4-(2-((3-fluorophenyl)sulfonyl)propan-2-yl)-N-(1,3,4-oxadiazol-2-yl)piperidine-1-carboxamida	153	5, 26	397	RMN ¹ H (400 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 8,60-8,64 (m, 1H), 7,61-7,75 (m, 3H), 7,47-7,56 (m, 1H), 4,21-4,38 (m, 2H), 2,78-2,94 (m, 2H), 2,02-2,19 (m, 3H), 1,38-1,54 (m, 2H), 1,26 (s, 6H)
	4-(2-((3-(difluorometil)-1-metil-1H-pirazol-4-il)sulfonyl)propan-2-il)-N-(6-metilpiridazin-4-il)piperidina-1-carboxamida	154	21, 26	457	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ ppm 8,18-8,30 (m, 1H), 7,68 (s, 1H), 6,79-7,29 (m, 3H), 4,21-4,35 (m, 1H), 3,94 (s, 3H), 2,46-2,64 (m, 3H), 2,41 (s, 3H), 1,92-2,12 (m, 3H), 1,13-1,31 (m, 1H), 1,08 (s, 6H)
	4-(2-((3-(difluorometil)-1-metil-1H-pirazol-4-il)sulfonyl)propan-2-il)-N-(6-metilpiridin-3-il)piperidina-1-carboxamida	155	21, 26	456	RMN ¹ H (400 MHz, MeOH-d ₄) δ ppm 9,01 (d, J = 2,45 Hz, 1 H), 8,37 (dd, J ₁ = 8,86, J ₂ = 2,51 Hz, 1 H), 8,32 (s, 1 H), 7,81 (d, J = 8,93 Hz, 1 H), 7,07 (t, J = 52,0 Hz, 1H), 4,31 (d a, J = 13,45 Hz, 2 H), 4,04 (s, 3 H), 2,88 - 3,03 (m, 2 H), 2,06 - 2,28 (m, 3 H), 2,72 (s, 3 H), 1,52 (cd, J = 12,53, 3,97 Hz, 2 H), 1,32 (s, 6 H)
	4-(2-((3-fluorofenil)sulfonyl)propan-2-il)-N-(tiazol-2-il)piperidina-1-carboxamida	156	5, 26	412	RMN ¹ H (400 MHz, MeOH-d ₄) δ ppm 7,51 - 7,81 (m, 5 H), 7,37 (s a, 1 H), 4,31 (d a, J = 12,84 Hz, 2 H), 3,03 (t a, J = 12,59 Hz, 2 H), 2,11 - 2,28 (m, 3 H), 1,56 (cd, J ₁ = 12,70, J ₂ = 3,00 Hz, 2 H), 1,29 (s, 6 H)
	4-(2-((3-(difluorometil)-1-metil-1H-pirazol-4-il)sulfonyl)propan-2-il)-N-(isoxazol-4-il)piperidina-1-carboxamida	157	21, 26	432	RMN ¹ H (400 MHz, MeOH-d ₄) δ ppm 8,63 (s, 1 H), 8,34 (s, 1 H), 8,19 (s, 1 H), 6,95 (t, J = 54,0 Hz, 1H), 4,09 (d a, J = 13,57 Hz, 2 H), 3,92 - 3,96 (m, 1 H), 2,78 (t a, J = 12,17 Hz, 2 H), 1,91 - 2,17 (m, 3 H), 1,35 (cd, J = 12,59, 3,91 Hz, 2 H), 1,16 - 1,24 (m, 8 H)

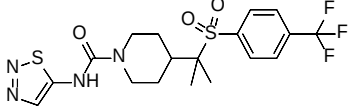
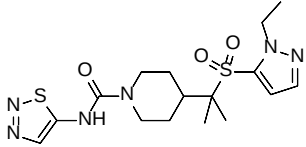
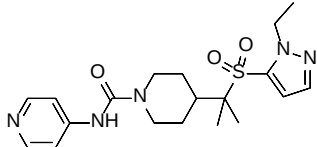
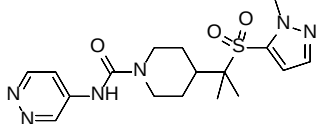
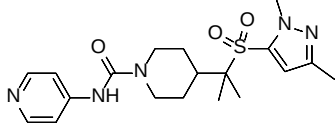
	4-(2-((3-fluorophenyl)sulfonyl)propan-2-yl)-N-(isoxazol-4-yl)piperidine-1-carboxamida	158	5, 26	396	RMN ¹ H (400 MHz, MeOH-d ₄) δ ppm 8,70 - 8,82 (m, 1 H), 8,45 (s, 1 H), 7,49 - 7,80 (m, 4 H), 4,21 (d a, J = 13,45 Hz, 2 H), 2,81 - 2,97 (m, 2 H), 2,01 - 2,24 (m, 3 H), 1,36 - 1,56 (m, 2 H), 1,28 (s, 6 H)
	N-(6-cloropiridin-3-il)-4-(2-((3-fluorofenil)sul fonil)propan-2-il)piperidina-1-carboxamida	159	5, 26	440	RMN ¹ H (400 MHz, MeOH-d ₄) δ ppm 8,55 (d, J = 2,45 Hz, 1 H), 8,01 (dd, J ₁ = 8,80, J ₂ = 2,81 Hz, 1 H), 7,62 - 7,80 (m, 3 H), 7,51 - 7,61 (m, 1 H), 7,48 (d, J = 8,68 Hz, 1 H), 4,28 (d a, J = 13,57 Hz, 2 H), 2,90 (t a, J = 12,29 Hz, 2 H), 2,07 - 2,23 (m, 3 H), 1,42 - 1,61 (m, 2 H), 1,29 (s, 6 H)
	N-(2-cloropiridin-4-il)-4-(2-((3-fluorofenil)sul fonil)propan-2-il)piperidina-1-carboxamida	160	5, 26	440	RMN ¹ H (400 MHz, MeOH-d ₄) δ ppm 8,35 (d, J = 6,72 Hz, 1 H), 8,02 (d, J = 2,08 Hz, 1 H), 7,51 - 7,81 (m, 5 H), 4,32 (d a, J = 13,45 Hz, 2 H), 2,96 (t a, J = 12,65 Hz, 2 H), 2,09 - 2,27 (m, 3 H), 1,54 (cd, J ₁ = 12,72, J ₂ = 2,93 Hz, 2 H), 1,29 (s, 6 H)
	4-(2-((3-fluorofenil)sul fonil)propan-2-il)-N-(6-metoxipiridin-3-il)piperidina-1-carboxamida	161	5, 26	436	RMN ¹ H (400 MHz, MeOH-d ₄) δ ppm 7,93 (d, J = 7,09 Hz, 1 H), 7,50 - 7,66 (m, 4 H), 7,40 - 7,49 (m, 1 H), 7,33 (dd, J ₁ = 7,09, J ₂ = 1,83 Hz, 1 H), 4,22 (d a, J = 13,45 Hz, 2 H), 4,03 (s, 3 H), 2,84 (t a, J = 12,90 Hz, 2 H), 2,01 - 2,16 (m, 3 H), 1,36 - 1,51 (m, 2 H), 1,17 (s, 6 H)
	4-(2-((3-fluorofenil)sul fonil)propan-2-il)-N-(6-metilpiridin-3-il)piperidina-1-carboxamida	162	5, 26	420	RMN ¹ H (400 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 9,01 (d, J = 2,20 Hz, 1 H), 8,38 (dd, J ₁ = 8,93, J ₂ = 2,45 Hz, 1 H), 7,69 - 7,85 (m, 3 H), 7,62 - 7,68 (m, 1 H), 7,50 - 7,61 (m, 1 H), 4,32 (d a, J = 13,45 Hz, 2 H), 2,94 (t a, J = 12,41 Hz,

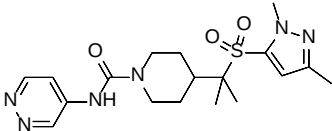
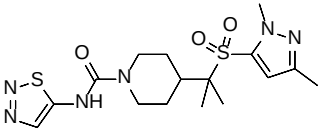
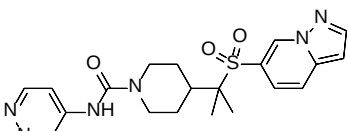
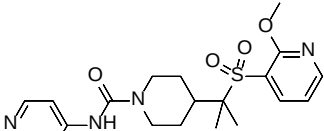
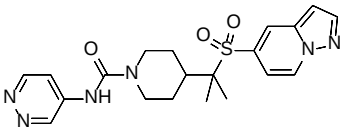
					2 H), 2,72 (s, 3 H), 2,09 - 2,27 (m, 3 H), 1,44 - 1,61 (m, 2 H), 1,29 (s, 6 H)
	4-(2-((3-fluorophenyl)sulfonyl)propan-2-yl)-4-hidroxi-N-(piridazin-4-il)piperidina-1-carboxamida	163	30	423	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 9,27-9,28(s, 1H), 9,18-9,27 (s, 1H), 8,86-8,88(d, J = 6,9 Hz, 1H), 7,58-7,77 (m, 5H), 5,07 (s, 1H), 4,00-4,04 (d, J = 13,2 Hz, 2H), 3,06-3,13 (m, 2H), 1,85-1,99 (m, 4H), 1,26 (s, 6H)
	4-(1-((4-cianofenil)sulfonyl)ciclobutil)-N-(piridazin-4-il)piperidina-1-carboxamida	164	2	426	RMN ¹ H (400 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 9,25 (d, J = 0,8 Hz, 1H), 8,88 - 8,87 (m, 1H), 8,15 - 8,13 (m, 2H), 8,06 - 8,04 (m, 2H), 7,88 - 7,86 (m, 1H), 4,29 - 4,26 (m, 2H), 2,87 - 2,81 (m, 2H), 2,77 - 2,69 (m, 2H), 2,38 - 2,31 (m, 2H), 2,05 - 1,81 (m, 5H), 1,61 - 1,55 (m, 2H)
	N-(piridazin-4-il)-4-(1-((4-(trifluorometil)fenil)sulfonyl)ciclobutil)pipe ridina-1-carboxamida	165	2	469,2	RMN ¹ H (300 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 9,27 - 9,26 (m, 1H), 9,15 (s, 1H), 8,88 - 8,86 (m, 1H), 8,17 - 8,14 (m, 2H), 8,07 - 8,04 (m, 2H), 7,76 - 7,73 (m, 1H), 4,21 - 4,16 (m, 2H), 3,33 - 3,16 (m, 2H), 2,77 - 2,72 (m, 2H), 2,60 - 2,57 (m, 2H), 1,91 - 1,62 (m, 5H), 1,46 - 1,34 (m, 2H)
	4-fluoro-4-(1-((3-fluorofenil)sulfonyl)ciclobutil)-N-(piridazin-4-il)piperidina-1-carboxamida	166	2, 30	437,1	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 9,26 - 9,25 (m, 1H), 8,88 - 8,86 (m, 1H), 7,83 - 7,65 (m, 5H), 4,12 - 4,10 (m, 2H), 3,00 - 2,94 (m, 2H), 2,71 - 2,63 (m, 2H), 2,52 - 2,48 (m, 2H), 2,16 - 2,10 (m, 2H), 1,98 - 1,75 (m, 3H), 1,57 - 1,55 (m, 2H)

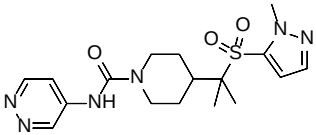
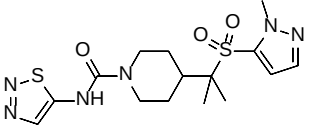
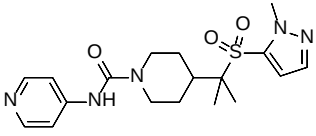
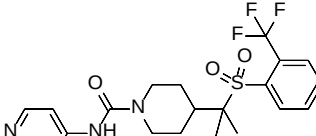
	4-(1-((3,5-difluorophenyl)sulfonyl)cyclobutyl)-N-(pyridazin-4-yl)piperidine-1-carboxamide	167	2	437,2	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 9,27 - 9,26 (m, 1H), 9,15 (s, 1H), 8,87 - 8,86 (m, 1H), 7,84 - 7,68 (m, 4H), 4,20 - 4,16 (m, 2H), 2,76 - 2,70 (m, 2H), 2,65 - 2,62 (m, 2H), 2,32 - 2,24 (m, 2H), 1,88 - 1,69 (m, 5H), 1,58 - 1,55 (m, 2H)
	4-(2-((3-(difluoromethyl)-1-metil-1H-pirazol-4-il)sulfonyl)propan-2-il)-N-(piridazin-4-il)piperidina-1-carboxamida	168	21	443	RMN ¹ H (400 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 9,23 - 9,22 (m, 1H), 8,86 - 8,84 (m, 1H), 8,29 (s, 1H), 7,87 - 7,84 (m, 1H), 7,05 (t, J = 53,2 Hz, 1H), 4,29 - 4,26 (m, 2H), 4,01 (s, 3H), 2,95 - 2,89 (m, 2H), 2,22 - 2,03 (m, 3H), 1,54 - 1,147 (m, 2H), 1,43 (s, 6H)
	4-(2-((3,5-difluorophenyl)sulfonyl)propan-2-il)-N-(piridazin-4-il)piperidina-1-carboxamida	169	4, 26	425,2	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 9,28 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 9,17 (s, 1H), 8,88 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 7,83 - 7,74 (m, 2H), 7,62 - 7,59 (m, 2H), 4,23 - 4,19 (m, 2H), 2,84 - 2,78 (m, 2H), 2,09 - 2,06 (m, 1H), 1,97 - 1,94 (m, 2H), 1,41 - 1,32 (m, 2H), 1,21 (s, 6H)
	4-(1-((3-(difluoromethyl)-1-metil-1H-pirazol-4-il)sulfonyl)ciclobutil)-N-(piridazin-4-il)piperidina-1-carboxamida	170	2	455,2	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ ppm 9,38 (s, 1H), 8,94 - 8,92 (m, 1H), 8,16 - 8,14 (m, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,02 (t, J = 53,6 Hz, 1H), 4,40 - 4,36 (m, 2H), 4,06 (s, 3H), 2,95 - 2,91 (m, 2H), 2,79 - 2,68 (m, 2H), 2,63 - 2,57 (m, 2H), 2,31 - 2,24 (m, 3H), 2,11 - 2,05 (2H), 1,93 - 1,82 (m, 2H), .68 - 1,62 (m, 2H)
	N-(piridazin-4-il)-4-(2-((6-(trifluorometil)piridin-3-il)sulfonyl)propan-2-il)piperidina-1-carboxamida	171	26	458,1	RMN ¹ H (300 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 9,28 - 9,27 (m, 1H), 9,19 - 9,17 (m, 2H), 8,88 - 8,86 (m, 1H), 8,58 - 8,54 (m, 1H), 8,23 - 8,20 (m, 1H), 7,77 - 7,74 (m, 1H),

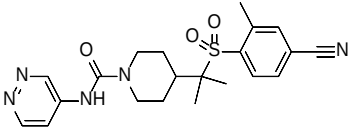
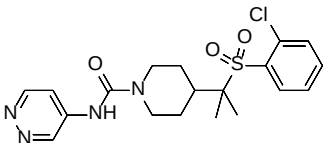
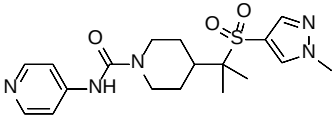
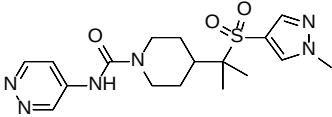
					4,24 - 4,20 (m, 2H), 2,87 - 2,79 (m, 2H), 2,13 - 1,97 (m, 3H), 1,44 - 1,40 (m, 2H), 1,23 (s, 6H)
	4-(2-((1-metil-1H-imidazol-4-il)sulfonyl)propan-2-il)-N-(piridazin-4-il)piperidina-1-carboxamida	172	4, 26	393	RMN ¹ H (300 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 9,23 - 9,22 (m, 1H), 8,86 - 8,84 (m, 1H), 7,86 - 7,82 (m, 3H), 4,28 - 4,24 (m, 2H), 3,82 (s, 3H), 2,92 - 2,86 (m, 2H), 2,17 - 2,09 (m, 3H), 1,50 - 1,46 (m, 2H), 1,30 (s, 6H)
	4-(1-((1-metil-1H-imidazol-4-il)sulfonyl)ciclobutil)-N-(piridazin-4-il)piperidina-1-carboxamida	173	2	405	RMN ¹ H (300 MHz, CDCl ₃) δ ppm 9,23 - 9,22 (m, 1H), 8,89 (d, J = 6,3 Hz, 1H), 8,30 (s, 1H), 8,00 - 7,97 (m, 1H), 7,60 - 7,56 (m, 2H), 4,32 - 4,27 (m, 2H), 3,80 (s, 3H), 2,87 - 2,70 (m, 4H), 2,24 - 2,18 (m, 3H), 2,16 - 2,11 (m, 2H), 1,90 - 1,82 (m, 2H), 1,79 - 1,59 (m, 2H)
	4-(1-((1-metil-1H-pirazol-5-il)sulfonyl)ciclobutil)-N-(piridazin-4-il)piperidina-1-carboxamida	174	2	405	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ ppm 9,21 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,92 - 8,90 (m, 1H), 8,05 - 8,03 (m, 1H), 7,60 (s, 1H), 6,87 (s, 1H), 4,36 - 4,32 (m, 2H), 4,17 (s, 3H), 2,91 - 2,85 (m, 2H), 2,59 - 2,53 (m, 2H), 2,31 - 2,26 (m, 2H), 2,11 - 2,02 (m, 3H), 1,83 - 1,81 (m, 2H), 1,79 - 1,74 (m, 2H)
	4-(1-((1-metil-1H-pirazol-5-il)sulfonyl)ciclobutil)-N-(1,2,3-tiadiazol-5-il)piperidina-1-carboxamida	175	2	411	RMN ¹ H (300 MHz, CDCl ₃) δ ppm 8,70 (s, 1H), 7,69 (s, 1H), 6,89 - 6,82 (m, 2H), 4,37 - 4,33 (m, 2H), 4,18 (s, 3H), 2,96 - 2,84 (m, 2H), 2,63 - 2,53 (m, 2H), 2,30 - 2,23 (m, 2H), 2,10 - 2,02 (m, 3H), 1,79 - 1,63 (m, 4H)
	N-(3-cloropiridin-4-il)-4-(2-((3-fluorofenil)sulfonyl)propan-2-il)piperidina-1-carboxamida	176	5, 26	440	RMN ¹ H (400 MHz, MeOH-d ₄) δ ppm 8,82 (s, 1 H), 8,44 - 8,52 (m, 1 H), 8,37 - 8,43 (m, 1 H), 7,48 - 7,78 (m, 4 H), 4,26 (d, J = 12,91 Hz, 2 H),

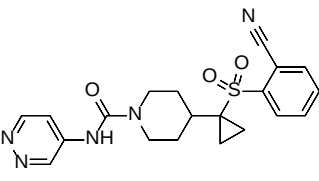
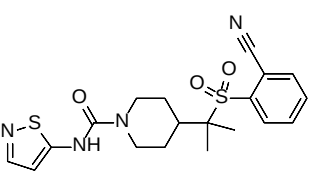
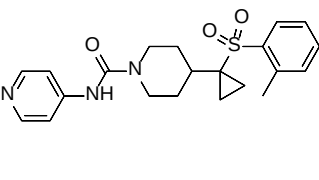
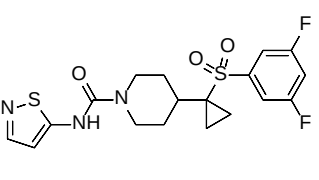
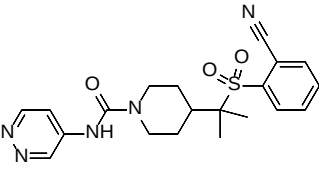
	1-carboxamida				2,93 - 3,13 (m, 2 H), 2,07 - 2,26 (m, 3 H), 1,49 - 1,70 (m, 2 H), 1,27 (s, 5 H)
	4-(2-((3-fluorofenil)sulfonyl)propan-2-il)-N-(3-fluoropiridin-4-il)piperidina-1-carboxamida	177	5, 26	424	RMN ¹ H (400 MHz, MeOH-d ₄) δ ppm 8,74 (s a, 1 H), 8,33 - 8,48 (m, 2 H), 7,49 - 7,79 (m, 4 H), 4,27 (d a, J = 12,91 Hz, 2 H), 2,97 (t a, J = 12,91 Hz, 2 H), 2,08 - 2,24 (m, 3 H), 1,50 - 1,65 (m, 2 H), 1,33 (s, 1 H) 1,27 (s, 6 H)
	4-(3,3-difluoro-2-((3-fluorofenil)sulfonyl)butan-2-il)-N-(piridazin-4-il)piperidina-1-carboxamida	178	5, 26	457	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ ppm 10,41 (s a, 1H), 9,56 (s, 1H), 8,74-8,82 (m, 1H), 8,60-8,72 (m, 1H), 7,61-7,95 (m, 3H), 7,52 (t, J = 9,20 Hz, 1H), 4,36-4,53 (m, 2H), 2,87-3,05 (m, 2H), 2,27-2,41 (m, 1H), 2,06-2,19 (m, 2H), 1,42-1,60 (m, 2H), 1,24 (s, 6H)
	4-(2-((4-cianofenil)sulfonyl)propan-2-il)-N-(1,2,3-tiadiazol-5-il)piperidina-1-carboxamida	179	3, 26	420,1	RMN ¹ H (300 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 8,46 (s, 1H), 8,05 - 7,9 (m, 4H), 4,25 - 4,21 (m, 2H), 2,97 - 2,89 (m, 2H), 2,18 - 2,08 (m, 3H), 1,53 - 1,44 (m, 2H), 1,23 (s, 6H)
	4-(2-((4-cianofenil)sulfonyl)propan-2-il)-N-(piridazin-4-il)piperidina-1-carboxamida	180	3, 26	414,1	RMN ¹ H (400 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 9,23 - 9,22 (m, 1H), 8,86 - 8,84 (m, 1H), 8,07 - 8,01 (m, 4H), 7,87 - 7,84 (m, 1H), 4,29 - 4,26 (m, 2H), 2,94 - 2,88 (m, 2H), 2,19 - 2,09 (m, 3H), 1,56 - 1,45 (m, 2H), 1,26 (s, 6H)
	N-(piridazin-4-il)-4-(2-((4-(trifluorometil)fenil)sulfonyl)propan-2-il)piperidina-1-carboxamida	181	4, 26	457,2	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 9,28 - 9,27 (m, 1H), 9,17 (s, 1H), 8,88 - 8,86 (m, 1H), 8,09 - 8,04 (m, 4H), 7,76 - 7,74 (m, 1H), 4,23 - 4,20 (m, 2H), 2,84 - 2,78 (m, 2H), 2,08 - 1,96 (m, 3H), 1,41 - 1,33 (m, 2H), 1,19 (s, 6H)

	N-(1,2,3-tiadiazol-5-il)-4-(2-((4-(trifluorometil)fenil)sulfonyl)propan-2-il)piperidina-1-carboxamida	182	4, 26	463	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 10,9 (m, 1H), 8,53 (s, 1H), 8,09 - 8,04 (m, 4H), 4,22 - 4,18 (m, 2H), 2,92 - 2,85 (m, 2H), 2,09 - 2,01 (m, 3H), 1,42 - 1,35 (m, 2H), 1,18 (6H)
	4-(2-((1-etil-1H-pirazol-5-il)sulfonyl)propan-2-il)-N-(1,2,3-tiadiazol-5-il)piperidina-1-carboxamida	183	4, 26	412,9	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 10,8 (s a, 1H), 8,53 (s, 1H), 7,77 - 7,76 (m, 1H), 6,94 - 6,93 (m, 1H), 4,47 - 4,41 (m, 2H), 4,23 - 4,20 (m, 2H), 2,93 - 2,87 (m, 2H), 2,17 - 2,08 (m, 1H), 1,96 - 1,93 (m, 2H), 1,41 - 1,33 (m, 5H), 1,20 (6H)
	4-(2-((1-etil-1H-pirazol-5-il)sulfonyl)propan-2-il)-N-(piridin-4-il)piperidina-1-carboxamida	184	4, 26	406	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 8,92 (m, 1H), 8,30 - 8,29 (m, 2H), 7,76 (s, 1H), 7,48 - 7,46 (m, 2H), 6,93 (s, 1H), 4,47 - 4,42 (m, 2H), 4,23 - 4,20 (m, 2H), 2,82 - 2,76 (m, 2H), 2,13 - 2,08 (m, 1H), 1,93 - 1,89 (m, 2H), 1,41 - 1,30 (m, 5H), 1,18 (s, 6H)
	4-(2-((1-etil-1H-pirazol-5-il)sulfonyl)propan-2-il)-N-(piridazin-4-il)piperidina-1-carboxamida	185	4, 26	407	RMN ¹ H (300 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 9,27 (s, 1H), 9,17 (s, 1H), 8,88 (d, J = 5,7 Hz, 1H), 7,76 - 7,73 (m, 2H), 6,93 - 6,92 (m, 1H), 4,47 - 4,40 (m, 2H), 4,24 - 4,19 (m, 2H), 2,86 - 2,78 (m, 2H), 2,16 - 2,08 (m, 1H), 1,94 - 1,90 (m, 2H), 1,41 - 1,35 (m, 5H), 1,21 (s, 6H)
	4-(2-((1,3-dimetil-1H-pirazol-5-il)sulfonyl)propan-2-il)-N-(piridin-4-il)piperidina-1-carboxamida	186	23, 26	406,1	RMN ¹ H (300 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 8,87 (s, 1H), 8,25 - 8,23 (m, 2H), 7,43 - 7,41 (m, 2H), 6,67 (s, 1H), 4,18 - 4,14 (m, 2H), 3,94 (s, 3H), 2,79 - 2,70 (m, 2H), 2,17 (s, 3H), 2,09 - 2,01 (m, 1H), 1,89 - 1,84 (m, 2H), 1,35 - 1,27 (m, 2H), 1,23 (s, 6H)

	4-(2-((1,3-dimetil-1H-pirazol-5-il)sulfonyl)propan-2-il)-N-(piridazin-4-il)piperidina-1-carboxamida	187	23, 26	407,1	RMN ¹ H (300 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 9,23 - 9,22 (m, 1H), 9,12 (s a, 1H), 8,83 - 8,81 (m, 1H), 7,72 - 7,69 (m, 1H), 6,68 (s, 1H), 4,19 - 4,15 (m, 2H), 3,94 (s, 3H), 2,83 - 2,75 (m, 2H), 2,17 (s, 3H), 2,11 - 2,03 (m, 1H), 1,90 - 1,86 (m, 2H), 1,38 - 1,29 (m, 2H), 1,17 (s, 6H)
	4-(2-((1,3-dimetil-1H-pirazol-5-il)sulfonyl)propan-2-il)-N-(1,2,3-tiadiazol-5-il)piperidina-1-carboxamida	188	23, 26	413	RMN ¹ H (300 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 10,8 (s a, 1H), 8,49 (s, 1H), 6,68 (s, 1H), 4,18 - 4,14 (m, 2H), 3,94 (s, 3H), 2,90 - 2,82 (m, 2H), 2,17 (s, 3H), 2,12 - 2,03 (m, 1H), 1,92 - 1,88 (m, 2H), 1,38 - 1,30 (m, 2H), 1,16 (s, 6H)
	4-(2-(pirazolo[1,5-a]piridin-6-ilsulfonyl)propan-2-il)-N-(piridazin-4-il)piperidina-1-carboxamida	189	4, 26	429,1	RMN ¹ H (300 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 9,27 (s, 1H) 9,16 - 9,14 (m, 2H), 8,88 - 8,86 (m, 1H), 8,31 - 8,30 (M, 1H), 7,92 - 7,89 (m, 1H), 7,76 - 7,73 (m, 1H), 7,46 - 7,43 (m, 1H), 6,86 (s, 1H), 4,23 - 4,19 (m, 2H), 2,86 - 2,78 (m, 2H), 2,10 - 1,98 (m, 3H), 1,38 - 1,30 (m, 2H), 1,25 (s, 6H)
	4-(2-(2-metoxipiridin-3-il)sulfonyl)propan-2-il)-N-(piridazin-4-il)piperidina-1-carboxamida	190	4, 26	420	RMN ¹ H (300 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 9,23 - 9,22 (m, 1H), 8,86 - 8,84 (m, 1H), 8,48 - 8,46 (m, 1H), 8,22 - 8,20 (m, 1H), 7,87 - 7,84 (m, 1H), 7,21 - 7,18 (m, 1H), 4,30 - 4,26 (m, 2H), 4,05 (s, 3H), 2,93 - 2,87 (m, 2H), 2,22 - 2,11 (m, 3H), 1,53 - 1,42 (m, 2H), 1,30 (s, 6H)
	4-(2-(pirazolo[1,5-a]piridin-5-ilsulfonyl)propan-2-il)-N-(piridazin-4-il)piperidina-1-carboxamida	191	4, 26	429,1	RMN ¹ H (300 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 9,27 - 9,26 (m, 1H), 9,16 (s a, 1H), 8,91 - 8,85 (m, 2H), 8,35 (s, 1H), 8,24 - 8,23 (m, 1H), 7,76 - 7,73 (m, 1H), 7,16 - 7,13 (m, 1H), 7,05 - 7,04 (m,

					1H), 4,23 - 4,19 (m, 2H), 2,85 - 2,77 (m, 2H), 2,12 - 1,97 (m, 3H), 1,42 - 1,30 (m, 2H), .24 (s, 6H)
	4-(2-((1-metil-1H-pirazol-5-il)sulfonyl)propan-2-il)-N-(piridazin-4-il)piperidina-1-carboxamida	192	4, 26	393,1	RMN ¹ H (300 MHz, DMSO-d6) δ ppm 9,27 - 9,26 (m, 1H), 9,17 (s, 1H), 8,88 - 8,85 (m, 1H), 7,76 - 7,71 (m, 2H), 6,96 - 6,95 (m, 1H), 4,24 - 4,19 (m, 2H), 4,07 (s, 3H), 2,87 - 2,72 (m, 2H), 2,15 - 2,08 (m, 1H), 1,95 - 1,91 (m, 2H), 1,43 - 1,30 (m, 2H), 1,22 (s, 6H)
	4-(2-((1-metil-1H-pirazol-5-il)sulfonyl)propan-2-il)-N-(1,2,3-tiadiazol-5-il)piperidina-1-carboxamida	193	4, 26	399	RMN ¹ H (300 MHz, DMSO-d6) δ ppm 10,9 (s a, 1H), 8,53 (s, 1H), 7,71 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 6,96 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 4,23 - 4,18 (m, 2H), 4,07 (s, 3H), 2,95 - 2,86 (m, 2H), 2,17 - 2,09 (m, 1H), 1,97 - 1,92 (m, 2H), 1,43 - 1,32 (m, 2H), 1,21 (s, 6H)
	4-(2-((1-metil-1H-pirazol-5-il)sulfonyl)propan-2-il)-N-(piridin-4-il)piperidina-1-carboxamida	194	4, 26	392	RMN ¹ H (300 MHz, DMSO-d6) δ ppm 8,91 (s, 1H), 8,30 - 8,28 (m, 2H), 7,72 - 7,71 (m, 1H), 7,47 - 7,45 (m, 2H), 6,95 (s, 1H), 4,23 - 4,18 (m, 2H), 4,07 (s, 3H), 2,83 - 2,75 (m, 2H), 2,14 - 2,07 (m, 1H), 1,93 - 1,89 (m, 2H), 1,40 - 1,29 (m, 2H), 1,21 (s, 6H)
	N-(piridazin-4-il)-4-(2-((2-(trifluorometil)fenil)sulfonyl)propan-2-il)piperidina-1-carboxamida	195	4, 26	457,1	RMN ¹ H (300 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 9,23 - 9,22 (m, 1H), 8,85 - 8,83 (m, 1H), 8,20 - 8,17 (m, 1H), 8,06 - 8,02 (m, 1H), 7,93 - 7,83 (m, 3H), 4,30 - 4,26 (m, 2H), 2,98 - 2,90 (m, 2H), 2,41 - 2,34 (m, 1H), 2,10 - 2,00 (m, 2H), 1,56 - 1,46 (m, 2H), 1,23 (s, 6H)

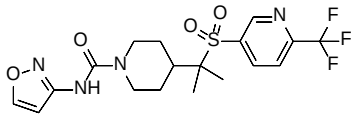
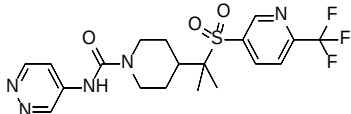
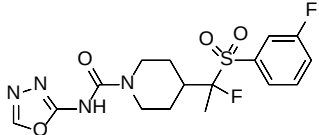
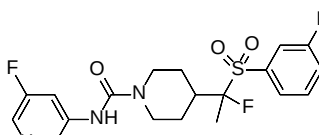
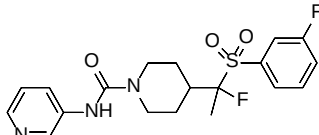
	4-(2-((4-ciano-2-metilfenil)sulfonil)propan-2-il)-N-(piridazin-4-il)piperidina-1-carboxamida	196	4, 26	428	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ ppm 9,56 (d, J = 2,35 Hz, 1H), 8,77 (d, J = 7,04 Hz, 1H), 8,65 (dd, J = 2,54, 6,85 Hz, 1H), 8,09 (d, J = 8,22 Hz, 1H), 7,63-7,75 (m, 2H), 7,19-7,27 (m, 1H), 6,77-6,87 (m, 1H), 4,37-4,54 (m, 2H), 3,07-3,24 (m, 1H), 2,86-3,09 (m, 3H), 2,48-2,62 (m, 1H), 2,06-2,20 (m, 1H), 1,69-1,80 (m, 1H), 1,43-1,63 (m, 2H), 1,35 (t, J = 7,43 Hz, 3H), 1,15 (d, J = 7,04 Hz, 3H)
	4-(2-((2-clorofenil)sulfonil)propan-2-il)-N-(piridazin-4-il)piperidina-1-carboxamida	197	4, 26	423	RMN ¹ H (300 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 9,20 - 9,19 (m, 1H), 8,83 - 8,81 (m, 1H), 8,04 - 8,01 (m, 1H), 7,84 - 7,81 (m, 1H), 7,69 - 7,52 (m, 3H), 4,27 - 4,23 (m, 2H), 2,94 - 2,86 (m, 2H), 2,29 - 2,21 (m, 1H), 2,12 - 2,08 (m, 2H), 1,53 - 1,40 (m, 2H), 1,20 (s, 6H)
	4-(2-((1-metil-1H-pirazol-4-il)sulfonil)propan-2-il)-N-(piridin-4-il)piperidina-1-carboxamida	198	4, 26	392,1	RMN ¹ H (300 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 8,43 (d, J = 7,5 Hz, 2H), 8,16 (s, 1H), 7,93 (d, J = 7,5 Hz, 2H), 7,75 (s, 1H), 4,28 - 4,23 (m, 2H), 3,94 (s, 3H), 2,96 - 2,88 (m, 2H), 2,12 - 2,05 (m, 3H), 1,54 - 1,41 (m, 2H), 1,25 (s, 6H)
	4-(2-((1-metil-1H-pirazol-4-il)sulfonil)propan-2-il)-N-(piridazin-4-il)piperidina-1-carboxamida	199	4, 26	393	RMN ¹ H (400 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 9,25 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 8,87 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 8,21 (s, 1H), 7,88 - 7,86 (m, 1H), 7,80 (s, 1H), 4,30 - 4,27 (m, 2H), 3,99 (s, 3H), 2,96 - 2,89 (m, 2H), 2,14 - 2,09 (m, 3H), 1,54 - 1,44 (m, 2H), 1,30 (s, 6H)

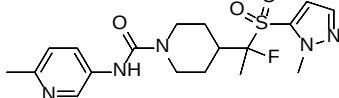
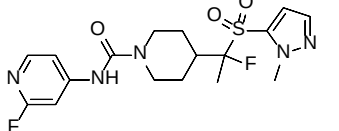
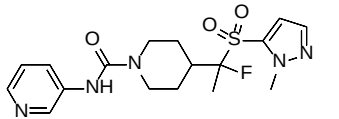
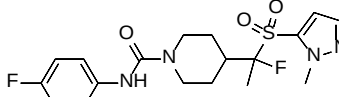
	4-(1-((2-cianofenil)sulfonil)ciclopropil)-N-(piridazin-4-il)piperidina-1-carboxamida	200	3, 2	412,1	RMN ¹ H (400 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 9,27 (s, 1H), 9,11 - 9,09 (m, 1H), 8,35 - 8,33 (m, 1H), 8,22 - 8,20 (m, 1H), 8,11 - 8,09 (m, 1H), 7,99 - 7,91 (m, 2H), 4,23 - 4,19 (m, 2H), 2,94 - 2,88 (m, 2H), 2,28 - 2,22 (m, 1H), 1,81 - 1,78 (m, 2H), 1,70 - 1,67 (m, 2H), 1,26 - 1,16 (m, 4H)
	4-(2-((2-cianofenil)sulfonil)propan-2-il)-N-(isotiazol-5-il)piperidina-1-carboxamida	201	3, 26	419,1	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 8,21 - 8,18 (m, 1H), 8,11 - 8,07 (m, 2H), 8,01 - 7,95 (m, 2H), 6,80 (s, 1H), 4,23 - 4,19 (m, 2H), 2,90 - 2,82 (2H), 2,17 - 2,13 (m, 1H), 2,02 - 1,98 (m, 2H), 1,45 - 1,30 (m, 2H), 1,24 (s, 6H)
	N-(piridin-4-il)-4-(1-(o-tolilsulfonil)ciclopropil)piperidina-1-carboxamida	202	2	400,1	RMN ¹ H (400 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 8,28 (d, J = 6,4 Hz, 2H), 8,03 - 8,01 (m, 1H), 7,62 - 7,58 (m, 1H), 7,46 - 7,44 (m, 4H), 4,13 - 4,10 (m, 2H), 2,73 - 2,67 (m, 5H), 2,01 - 1,98 (m, 1H), 1,68 - 1,65 (m, 2H), 1,50 - 1,47 (m, 2H), 1,19 - 1,09 (4H)
	4-(1-((3,5-difluorofenil)sulfonil)ciclopropil)-N-(isotiazol-5-il)piperidina-1-carboxamida	203	2	427,9	RMN ¹ H (300 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 8,06 (s, 1H), 7,60 - 7,53 (m, 2H), 7,42 - 7,35 (m, 1H), 6,78 (s, 1H), 4,12 - 4,08 (m, 2H), 2,87 - 2,78 (m, 2H), 2,14 - 2,04 (m, 1H), 1,69 - 1,65 (m, 2H), 1,53 - 1,49 (m, 2H), 1,18 - 1,04 (m, 4H)
	4-(2-((2-cianofenil)sulfonil)propan-2-il)-N-(piridazin-4-il)piperidina-1-carboxamida	204	3, 26	414,2	RMN ¹ H (300 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 9,25 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,87 - 8,85 (m, 1H), 8,15 - 8,07 (m, 2H), 7,99 - 7,85 (m, 3H), 4,32 - 4,28 (m, 2H), 3,08 - 2,92 (m, 2H), 2,31 - 2,15 (m, 3H), 1,60 - 1,47 (m, 2H), 1,29 (s, 6H)

	N-(piridazin-4-il)-4-(1-((4-(trifluorometoxi)fenil)sulfonil)ciclopropil)piperidina-1-carboxamida	205	2	471	RMN ¹ H (300 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 9,23 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 9,09 (s a, 1H), 8,85 - 8,83 (m, 1H), 8,09 - 8,06 (m, 2H), 7,72 - 7,64 (m, 3H), 4,20 - 4,18 (m, 2H), 3,71 - 2,58 (m, 2H), 2,10 - 2,08 (m, 1H), 1,41 - 1,37 (m, 4H), 1,11 - 1,06 (m, 4H)
	N-(piridin-4-il)-4-(1-((4-(trifluorometoxi)fenil)sulfonil)ciclopropil)piperidina-1-carboxamida	206	2	470,1	RMN ¹ H (300 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 8,80 (s, 1H), 8,28 - 8,26 (m, 2H), 8,09 - 8,06 (m, 2H), 7,66 - 7,63 (m, 2H), 7,44 - 7,42 (m, 2H), 4,20 - 4,16 (m, 2H), 2,70 - 2,66 (m, 2H), 2,11 - 2,06 (m, 1H), 1,43 - 1,40 (m, 4H), 1,11 - 0,98 (m, 4H)
	N-(isotiazol-5-il)-4-(1-((4-(trifluorometoxi)fenil)sulfonil)ciclopropil)piperidina-1-carboxamida	207	2	476	RMN ¹ H (300 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 10,4 (s a, 1H), 8,09 - 8,05 (m, 3H), 7,66 - 7,63 (m, 2H), 6,78 (s, 1H), 4,08 - 4,04 (m, 2H), 2,77 - 2,69 (m, 2H), 2,10 - 2,02 (m, 1H), 1,50 - 1,38 (m, 4H), 1,14 - 1,07 (m, 4H)
	4-(2-((2-clorofenil)sulfonil)propan-2-il)-N-(isotiazol-5-il)piperidina-1-carboxamida	208	3, 26	428,1	RMN ¹ H (400 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 8,21 - 8,20 (m, 1H), 8,08 - 8,06 (m, 1H), 7,73 - 7,67 (m, 2H), 7,61 - 7,57 (m, 1H), 6,89 (s, 1H), 4,29 - 4,6 = 26 (m, 2H), 3,02 - 2,95 (m, 2H), 2,34 - 2,28 (m, 1H), 2,17 - 2,14 (m, 2H), 1,56 - 1,45 (m, 2H), 2,28 (s, 6H)
	4-(2-((2-cianofenil)sulfonil)propan-2-il)-N-(piridin-4-il)piperidina-1-carboxamida	209	3, 26	413,2	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 8,90 (s, 1H), 8,29 - 8,28 (m, 2H), 8,21 - 8,19 (m, 1H), 8,10 - 8,08 (m, 1H), 8,02 - 7,98 (m, 2H), 7,47 - 7,46 (m, 2H), 4,23 - 4,19 (m, 2H), 2,83 - 2,76 (m, 2H), 2,12 - 2,10 (m, 1H), 1,99 - 1,96 (m, 2H), 1,40 - 1,35 (m, 2H), 1,24 (s, 6H)

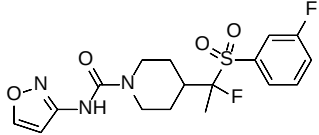
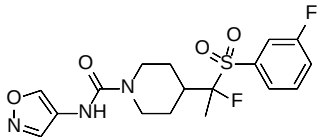
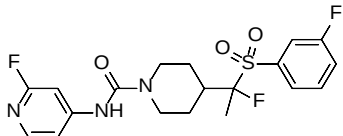
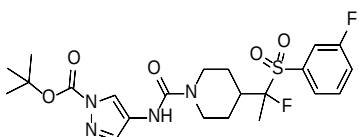
					6H)
	4-(2-((3,5-difluorofenil)sulfonyl)propan-2-il)-N-(isotiazol-5-il)piperidina-1-carboxamida	210	4, 26	430	RMN ¹ H (400 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 8,13 (s, 1H), 7,55 - 7,54 (m, 2H), 7,48 - 7,43 (m, 1H), 6,86 (s, 1H), 4,29 - 4,26 (m, 2H), 2,99 - 2,93 (m, 2H), 2,24 - 2,11 (m, 3H), 1,55 - 1,46 (m, 2H), 1,28 (s, 6H)
	4-(2-((3-fluorofenil)sulfonyl)propan-2-il)-N-(1,3,4-tiadiazol-5-il)piperidina-1-carboxamida	211	5, 26	413	RMN ¹ H (400 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 8,55 (s, 1H), 7,62-7,78 (m, 3H), 7,49-7,60 (m, 1H), 4,23-4,35 (m, 2H), 2,92-3,06 (m, 2H), 2,10-2,27 (m, 3H), 1,45-1,60 (m, 2H), 1,28 (s, 6H)
	N-(piridin-4-il)-4-(2-(o-tolilsulfonyl)propan-2-il)piperidina-1-carboxamida	212	4, 26	402,1	RMN ¹ H (300 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 8,90 (s, 1H), 8,30 - 8,27 (m, 2H), 7,83 - 7,80 (m, 1H), 7,64 - 7,61 (m, 1H), 7,50 - 7,45 (m, 4H), 4,22 - 4,18 (m, 2H), 2,77 - 2,73 (m, 2H), 2,65 (s, 3H), 2,20 - 2,18 (m, 1H), 1,96 - 1,92 (m, 2H), 1,36 - 1,30 (m, 2H), 1,14 (s, 6H)
	N-(isotiazol-5-il)-4-(2-(o-tolilsulfonyl)propan-2-il)piperidina-1-carboxamida	213	4, 26	408,1	RMN ¹ H (300 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 10,5 (s, 1H), 8,12 - 8,11 (m, 1H), 7,83 - 7,80 (m, 1H), 7,66 - 7,61 (m, 1H), 7,50 - 7,45 (m, 2H), 6,82 (s, 1H), 4,21 - 4,17 (m, 2H), 2,89 - 2,80 (m, 2H), 2,58 (s, 3H), 2,20 - 2,17 (m, 1H), 1,98 - 1,94 (m, 2H), 1,39 - 1,35 (m, 2H), 1,15 (s, 6H)
	4-(2-((3-fluorofenil)sulfonyl)propan-2-il)-N-(3-metilpiridin-4-il)piperidina-1-carboxamida	214	5, 26	420,1	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 8,25 - 8,20 (m, 2H), 8,06 (s, 1H), 7,77 - 7,65 (m, 4H), 7,43 - 7,42 (m, 1H), 4,17 - 4,13 (m, 2H), 2,80 - 2,74 (m, 2H), 2,16 (s, 3H), 2,07 - 1,92 (m,

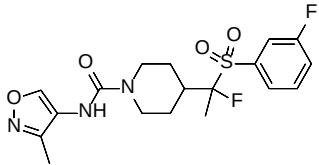
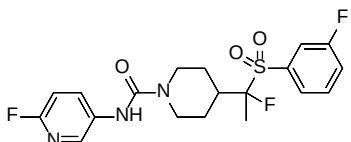
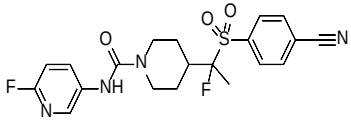
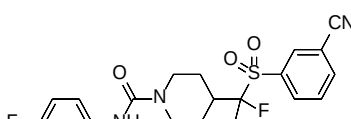
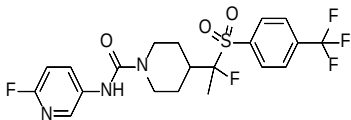
					3H), 1,41 - 1,30 (m, 2H), 1,18 (s, 6H)
	N-(isotiazol-5-yl)-4-(2-((2-metoxifenil)sulfonyl)propan-2-yl)piperidina-1-carboxamida	215	4, 26	424	RMN ¹ H (300 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 8,12 (s, 1H), 7,86 - 7,83 (m, 1H), 7,73 - 7,68 (m, 1H), 7,28 - 7,26 (m, 1H), 7,19 - 7,14 (m, 1H), 6,85 - 6,84 (m, 1H), 4,27 - 4,22 (m, 2H), 3,94 (s, 3H), 2,95 - 2,87 (m, 2H), 2,24 - 2,0 (m, 3H), 1,51 - 1,40 (m, 2H), 1,23 (s, 6H)
	4-(2-((2-metoxifenil)sulfonyl)propan-2-yl)-N-(piridin-4-yl)piperidina-1-carboxamida	216	4, 26	418,1	RMN ¹ H (300 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 8,29 - 8,27 (m, 2H), 7,87 - 7,84 (m, 1H), 7,74 - 7,69 (m, 1H), 7,50 - 7,48 (m, 2H), 7,28 - 7,26 (m, 1H), 7,19 - 7,14 (m, 1H), 4,29 - 4,24 (m, 2H), 3,94 (s, 3H), 2,91 - 2,82 (m, 2H), 2,22 - 2,09 (m, 3H), 1,51 - 1,40 (m, 2H), 1,29 (s, 6H)
	4-(1-((3-fluorofenil)sulfonyl)ciclopropil)-N-(isotiazol-5-yl)piperidina-1-carboxamida	217	2	410	RMN ¹ H (400 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 8,18 (s, 1H), 7,81 - 7,79 (m, 1H), 7,73 - 7,68 (m, 2H), 7,55 - 7,51 (m, 1H), 6,86 (s, 1H), 4,15 - 4,12 (m, 2H), 2,89 - 2,83 (m, 2H), 2,16 - 2,09 (m, 1H), 1,70 - 1,67 (m, 2H), 1,56 - 1,55 (m, 2H), 1,20 - 1,10 (m, 4H)
	4-(2-((3-fluorofenil)sulfonyl)propan-2-yl)-N-(isotiazol-5-yl)piperidina-1-carboxamida	218	5, 26	412,1	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 10,5 (s, 1H), 8,11 (s, 1H), 7,75 - 7,65 (m, 4H), 6,82 (s, 1H), 4,20 - 4,16 (m, 2H), 2,85 - 2,79 (m, 2H), 2,03 - 1,93 (m, 3H), 1,35 - 1,31 (m, 2H), 1,17 (s, 6H)
	4-(2-((3-fluorofenil)sulfonyl)propan-2-yl)-N-metil-N-(piridin-4-yl)piperidina-1-carboxamida	219	5, 26	420,2	RMN ¹ H (300 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 8,33 - 8,31 (m, 2H), 7,77 - 7,63 (m, 4H), 6,92 - 6,90 (m, 2H), 3,85 - 3,80 (m, 2H), 3,11 (s, 3H), 2,82 -

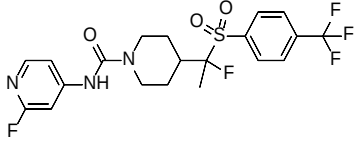
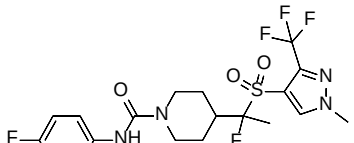
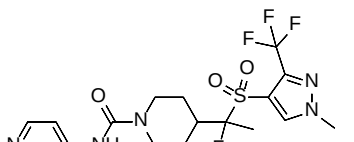
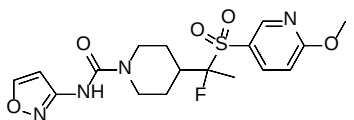
					2,74 (m, 2H), 1,99 - 1,87 (m, 3H), 1,38 - 1,23 (m, 2H), 1,16 (s, 6H)
	N-(isoxazol-3-il)-4-(2-((6-(trifluorometil)piridin-3-il)sulfonil)propan-2-il)piperidina-1-carboxamida	220	4, 7	447	RMN ¹ H (300 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 9,70 (s, 1H), 9,18 - 9,17 (m, 1H), 8,65 (s, 1H), 8,57 - 8,56 (m, 1H), 8,22 - 8,19 (m, 1H), 6,77 (s, 1H), 4,24 - 4,20 (m, 2H), 2,80 - 2,71 (m, 2H), 2,08 - 1,92 (m, 3H), 1,40 - 1,27 (m, 2H), 1,22 (s, 6H)
	N-(piridazin-4-il)-4-(2-((6-(trifluorometil)piridin-3-il)sulfonil)propan-2-il)piperidina-1-carboxamida	221	4, 7	458,1	RMN ¹ H (300 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 9,28 - 9,27 (m, 1H), 9,19 - 9,17 (m, 2H), 8,88 - 8,86 (m, 1H), 8,58 - 8,54 (m, 1H), 8,23 - 8,20 (m, 1H), 7,77 - 7,74 (m, 1H), 4,24 - 4,20 (m, 2H), 2,87 - 2,79 (m, 2H), 2,13 - 1,97 (m, 3H), 1,44 - 1,32 (m, 2H), 1,23 (s, 6H)
	4-(1-fluoro-1-((3-fluorofenil)sulfonyl)etil)-N-(1,3,4-oxadiazol-2-il)piperidina-1-carboxamida	222	5, 6	401	RMN ¹ H (400 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 8,45-8,58 (m, 1H), 7,77 (s, 3H), 7,52-7,62 (m, 1H), 4,25-4,45 (m, 2H), 2,79-2,95 (m, 2H), 2,44-2,56 (m, 1H), 2,16-2,28 (m, 1H), 1,76-1,90 (m, 1H), 1,40-1,64 (m, 5H)
	4-(1-fluoro-1-((3-fluorofenil)sulfonyl)etil)-N-(5-fluoropiridin-3-il)piperidina-1-carboxamida	223	5, 6	427,6	RMN ¹ H (400 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 8,40 (s, 1H), 8,05-8,10 (m, 1H), 7,83-7,90 (m, 1H), 7,64-7,81 (m, 3H), 7,53-7,62 (m, 1H), 4,23-4,35 (m, 2H), 2,85-2,97 (m, 2H), 2,46-2,59 (m, 1H), 2,20-2,29 (m, 1H), 1,81-1,91 (m, 1H), 1,43-1,63 (m, 5H)
	4-(1-fluoro-1-((3-fluorofenil)sulfonyl)etil)-N-(piridin-3-il)piperidina-1-carboxamida	224	5, 6	410,1	RMN ¹ H (400 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 8,54-8,61 (m, 1H), 8,16 (d, J = 4,77 Hz, 1H), 7,86-7,94 (m, 1H), 7,77 (m, 3H), 7,52-7,63 (m, 1H), 7,30-

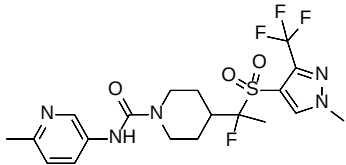
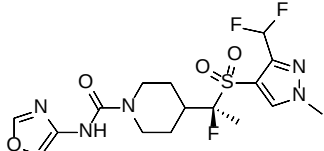
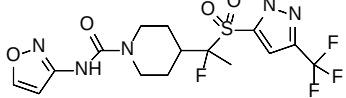
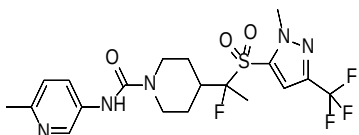
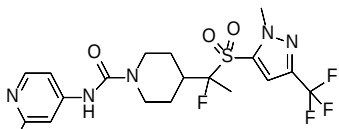
					7,40 (m, 1H), 4,22-4,36 (m, 2H), 2,84-2,97 (m, 2H), 2,45-2,60 (m, 1H), 2,19-2,30 (m, 1H), 1,81-1,92 (m, 1H), 1,41-1,65 (m, 5H)
	4-(1-fluoro-1-((1-metil-1H-pirazol-5-il)sulfonyl)etil)-N-(6-metilpiridin-3-il)piperidina-1-carboxamida	225	5, 6	409,9	RMN ¹ H (400 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 8,97 (s, 1H), 8,30 (d, J = 9,06 Hz, 1H), 7,76 (d, J = 8,80 Hz, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,01 (s, 1H), 4,31 (t, J = 14,31 Hz, 2H), 4,10 (s, 3H), 2,96 (t, J = 12,96 Hz, 2H), 2,68 (s, 3H), 2,59 (d, J = 7,95 Hz, 1H), 2,21 (d, J = 12,84 Hz, 1H), 1,90 (d, J = 12,96 Hz, 1H), 1,45-1,67 (m, 5H)
	4-(1-fluoro-1-((1-metil-1H-pirazol-5-il)sulfonyl)etil)-N-(2-fluoropiridin-4-il)piperidina-1-carboxamida	226	5, 6	414	RMN ¹ H (400 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 7,91-7,97 (m, 1H), 7,63-7,68 (m, 1H), 7,27-7,31 (m, 1H), 7,23-7,27 (m, 1H), 6,98-7,03 (m, 1H), 4,22-4,36 (m, 2H), 4,10 (s, 3H), 2,88-2,99 (m, 2H), 2,50-2,64 (m, 1H), 2,14-2,25 (m, 1H), 1,84-1,92 (m, 1H), 1,42-1,67 (m, 5H)
	4-(1-fluoro-1-((1-metil-1H-pirazol-5-il)sulfonyl)etil)-N-(piridin-3-il)piperidina-1-carboxamida	227	5, 6	396,1	RMN ¹ H (400 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 9,13-9,20 (m, 1H), 8,37-8,47 (m, 2H), 7,89-7,98 (m, 1H), 7,66 (s, 1H), 6,97-7,05 (m, 1H), 4,26-4,41 (m, 2H), 4,10 (s, 3H), 2,90-3,04 (m, 2H), 2,53-2,67 (m, 1H), 2,15-2,26 (m, 1H), 1,85-1,96 (m, 1H), 1,45-1,70 (m, 5H)
	4-(1-fluoro-1-((1-metil-1H-pirazol-5-il)sulfonyl)etil)-N-(6-fluoropiridin-3-il)piperidina-1-carboxamida	228	5, 6	413,8	RMN ¹ H (400 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 8,15-8,20 (m, 1H), 7,92-8,00 (m, 1H), 7,60-7,71 (m, 1H), 6,97-7,05 (m, 2H), 4,22-4,37 (m, 2H), 4,10 (s, 3H), 2,86-2,98 (m, 2H), 2,48-2,62 (m, 1H), 2,14-2,23 (m, 1H), 1,82-1,93 (m, 5H)

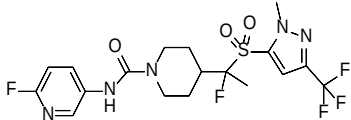
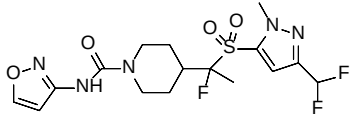
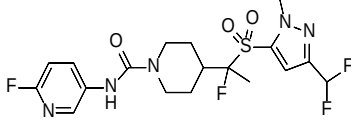
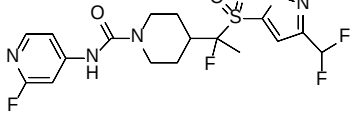
					1H), 1,59 (s, 5H)
	(S)-4-(1-fluoro-1-((1-metil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il)sulfonyl)etil)-N-(isoxazol-3-il)piperidina-1-carboxamida	229	18	453,8	RMN ¹ H (400 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 8,43 (s, 1H), 7,43 (s, 1H), 6,73 (s, 1H), 4,22-4,39 (m, 2H), 4,18 (s, 3H), 2,85-3,05 (m, 2H), 2,54-2,70 (m, 1H), 2,10-2,23 (m, 1H), 1,84-1,94 (m, 1H), 1,38-1,73 (m, 5H)
	(S)-4-(1-fluoro-1-((1-metil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il)sulfonyl)etil)-N-(2-fluoropiridin-4-il)piperidina-1-carboxamida	230	18	481,8	RMN ¹ H (400 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 7,94 (d, J = 5,87 Hz, 1H), 7,43 (s, 1H), 7,26-7,30 (m, 1H), 7,24 (s, 1H), 4,23-4,43 (m, 2H), 4,18 (s, 3H), 2,88-3,04 (m, 2H), 2,55-2,71 (m, 1H), 2,11-2,23 (m, 1H), 1,84-1,97 (m, 1H), 1,39-1,72 (m, 5H)
	(S)-4-(1-((3-(difluorometil)-1-metil-1H-pirazol-4-il)sulfonyl)-1-fluoroetil)-N-(2-fluoropiridin-4-il)piperidina-1-carboxamida	231	20	464	RMN ¹ H (400 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 8,36 (s, 1H), 7,93 (d, J = 5,75 Hz, 1H), 7,26-7,30 (m, 1H), 7,24 (s, 1H), 6,97 (t, J = 52,0 Hz, 1H), 4,17-4,41 (m, 2H), 4,02 (s, 3H), 2,92 (s, 2H), 2,42-2,63 (m, 1H), 2,12-2,29 (m, 1H), 1,79-1,92 (m, 1H), 1,37-1,68 (m, 5H)
	(R)-4-(1-fluoro-1-((1-metil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il)sulfonyl)etil)-N-(2-metilpiridin-4-il)piperidina-1-carboxamida	232	18	477,8	RMN ¹ H (400 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 8,31 (d, J = 7,21 Hz, 1H), 7,77 (s, 2H), 7,42 (s, 1H), 4,25-4,42 (m, 2H), 4,18 (s, 3H), 2,92-3,10 (m, 2H), 2,58-2,72 (m, 4H), 2,15-2,27 (m, 1H), 1,87-2,00 (m, 1H), 1,46-1,73 (m, 5H)
	(R)-4-(1-((3-(difluorometil)-1-metil-1H-pirazol-4-il)sulfonyl)-1-fluoroetil)-N-(2-metilpiridin-4-il)piperidina-1-carboxamida	233	20	460	RMN ¹ H (400 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 8,36 (s, 1H), 8,31 (d, J = 7,34 Hz, 1H), 7,73-7,80 (m, 2H), 6,80-7,12 (t, J = 52,4 Hz, 1H), 4,23-4,38 (m, 2H), 4,02 (s, 3H)

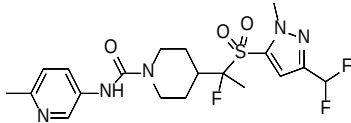
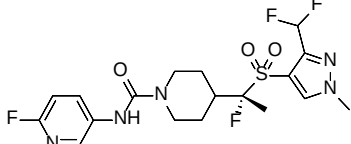
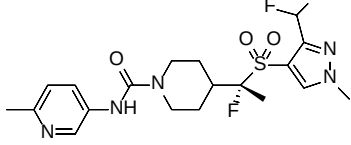
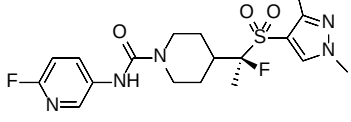
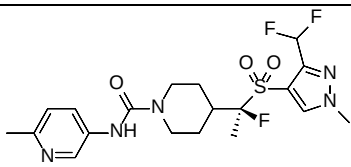
	il)piperidina-1-carboxamida				2,91-3,05 (m, 2H), 2,50-2,67 (m, 4H), 2,19-2,30 (m, 1H), 1,85-1,95 (m, 1H), 1,43-1,67 (m, 5H)
	4-(1-fluoro-1-((3-fluorofenil)sulfonyl)etil)-N-(isoxazol-3-yl)piperidina-1-carboxamida	234	6	400	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ ppm 7,93 (s, 1H), 7,13-7,31 (m, 3H), 7,08 (t, J = 8,41 Hz, 1H), 6,23 (s, 1H), 3,78 (t, J = 10,96 Hz, 2H), 2,81 (s, 3H), 2,40 (t, J = 13,11 Hz, 2H), 1,91-2,13 (m, 1H), 1,73 (d, J = 13,30 Hz, 1H), 1,35 (d, J = 13,30 Hz, 1H), 0,87-1,16 (m, 3H)
	4-(1-fluoro-1-((3-fluorofenil)sulfonyl)etil)-N-(isoxazol-4-yl)piperidina-1-carboxamida	235	6	400	RMN ¹ H (400 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 8,73 (s, 1H), 8,43 (s, 1H), 7,77 (s, 3H), 7,58 (s, 1H), 4,23 (t, J = 12,13 Hz, 2H), 2,90 (t, J = 12,91 Hz, 2H), 2,44-2,60 (m, 1H), 2,23 (d, J = 12,91 Hz, 1H), 1,85 (d, J = 12,91 Hz, 1H), 1,37-1,66 (m, 5H)
	4-(1-fluoro-1-((3-fluorofenil)sulfonyl)etil)-N-(2-fluoropiridin-4-yl)piperidina-1-carboxamida	236	6	428	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ ppm 8,06 (d, J = 5,8 Hz, 1H), 7,76 (dd, J = 1,16, 7,89 Hz, 1H), 7,70 - 7,59 (m, 2H), 7,47 (ddt, J = 0,86, 2,57, 8,25 Hz, 1H), 7,33 (d, J = 15,16 Hz, 2H), 7,19 (d, J = 5,62 Hz, 1H), 4,35 - 4,16 (m, 2H), 3,06 - 2,93 (m, 2H), 2,60 - 2,72 (m, 1H), 2,35 (d, J = 13,33 Hz, 1H), 1,99 (d, J = 13,20 Hz, 1H), 1,62 - 1,42 (m, 5H)
	4-(4-(1-fluoro-1-((3-fluorofenil)sulfonyl)etil)piperidin-1-carboxamido)-1H-pirazol-1-carboxilato de terc-butilo	237	6	499,1	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ ppm 8,31 (s, 1H), 7,78 (m, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,69 (m, 2H), 7,49 (m, 1H), 6,33 (s a, 1H), 4,29 - 4,06 (m, 2H), 3,05 - 2,88 (m, 2H), 2,54 (m, 1H), 2,27 (m, 1H), 2,02 (m, 1H), 1,72 - 1,40 (m, 14H)

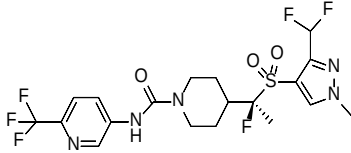
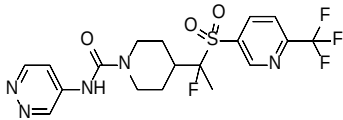
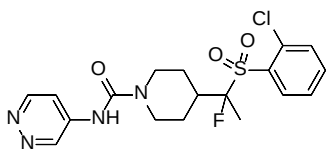
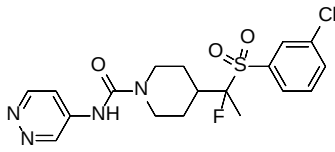
	4-(1-fluoro-1-((3-fluorofenil)sulfonyl)etil)-N-(3-metilisoxazol-4-il)piperidina-1-carboxamida	238	12	414	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ ppm 8,63 (s, 1H), 7,66 (d, J = 7,70 Hz, 1H), 7,60 - 7,48 (m, 2H), 7,32-7,41 (m, 1H), 5,78 (s, 1H), 3,94-4,18 (m, 2H), 2,81-2,99 (m, 2H), 2,47-2,61 (m, 1H), 2,16-2,30 (m, 3H), 1,80-2,08 (m, 2H), 1,34-1,52 (m, 5H)
	4-(1-fluoro-1-((3-fluorofenil)sulfonyl)etil)-N-(6-fluoropiridin-3-il)piperidina-1-carboxamida	239	6	428,1	RMN ¹ H (400 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 8,19 (d, J = 1,47 Hz, 1H), 7,95-8,03 (m, 1H), 7,67-7,84 (m, 3H), 7,56-7,66 (m, 1H), 7,02 (dd, J = 2,93, 8,80 Hz, 1H), 4,25-4,37 (m, 2H), 2,87-3,00 (m, 2H), 2,48-2,61 (m, 1H), 2,22-2,31 (m, 1H), 1,83-1,93 (m, 1H), 1,46-1,65 (m, 5H)
	4-(1-((4-cianofenil)sulfonyl)-1-fluoroetil)-N-(6-fluoropiridin-3-il)piperidina-1-carboxamida	240	3, 5, 9	435,1	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ ppm 8,05 (s a, 2H), 7,99 (d, J = 8,07 Hz, 2H), 7,84 (d, J = 8,19 Hz, 2H), 6,91 (d, J = 8,44 Hz, 1H), 6,75 (s a, 1H), 4,09 (m, 2H), 2,91 (m, 2H), 2,58 (m, 1H), 2,24 (m, 1H), 1,88 (m, 1H), 1,34-1,55 (m, 5H)
	4-(1-((3-cianofenil)sulfonyl)-1-fluoroetil)-N-(6-fluoropiridin-3-il)piperidina-1-carboxamida	241	3, 5, 9	435,1	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ ppm 8,25 (s, 1H), 8,09-8,22 (m, 3H), 8,03 (d, J = 7,58 Hz, 1H), 6,96 (d, J = 8,31 Hz, 1H), 6,74 (s, 1H), 4,17-4,37 (m, 2H), 2,90-3,08 (m, 2H), 2,61-2,75 (m, 1H), 2,33 (d, J = 13,08 Hz, 1H), 1,81-2,09 (m, 2H), 1,45-1,62 (m, 5H)
	4-(1-fluoro-1-((4-(trifluorometil)fenil)sulfonyl)etil)-N-(6-fluoropiridin-3-il)piperidina-1-carboxamida	242	8	478,1	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ ppm 7,97-8,08 (m, 4H), 7,81 (d, J = 8,19 Hz, 2H), 6,89 (d, J = 9,29 Hz, 1H), 6,77 (s a, 1H), 4,06-4,26 (m, 2H), 2,83-2,99 (m, 2H), 2,51-2,65 (m, 1H), 2,20-

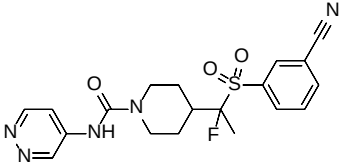
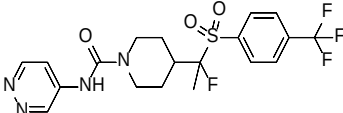
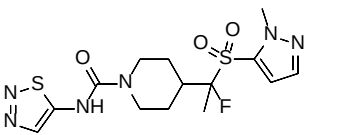
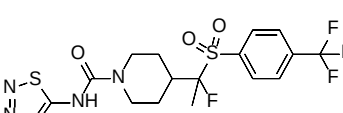
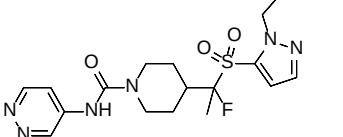
					2,31 (m, 1H), 1,83-1,93 (m, 1H), 1,36-1,53 (m, 5H)
	4-(1-fluoro-1-((4-(trifluorometil)fenil)sulfonyl)etil)-N-(2-fluoropiridin-4-il)piperidina-1-carboxamida	243	8	478,1	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ ppm 8,76 (s a, 1H), 7,90-8,04 (m, 3H), 7,80 (d, J = 7,95 Hz, 2H), 7,64 (s a, 1H), 7,58 (s a, 1H), 4,25-4,39 (m, 2H), 2,84-3,00 (m, 2H), 2,52-2,66 (m, 1H), 2,21-2,32 (m, 1H), 1,84-1,94 (m, 1H), 1,36-1,52 (m, 5H)
	4-(1-fluoro-1-((1-metil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-il)sulfonyl)etil)-N-(6-fluoropiridin-3-il)piperidina-1-carboxamida	244	16	482,1	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ ppm 8,04 (s a, 2H), 7,88 (s, 1H), 6,88 (d, J = 8,19 Hz, 1H), 6,69 (s a, 1H), 4,00-4,28 (m, 2H), 3,97 (s, 3H), 2,79-2,97 (m, 2H), 2,51 (d, J = 10,51 Hz, 1H), 2,21 (d, J = 12,96 Hz, 1H), 1,87 (d, J = 11,98 Hz, 1H), 1,31-1,59 (m, 5H)
	4-(1-fluoro-1-((1-metil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-il)sulfonyl)etil)-N-(2-fluoropiridin-4-il)piperidina-1-carboxamida	245	16	482,1	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ ppm 8,44 (s a, 1H), 7,88-8,01 (m, 2H), 7,45-7,63 (m, 2H), 4,35 (d, J = 13,08 Hz, 1H), 4,23 (d, J = 12,35 Hz, 1H), 3,97 (s, 3H), 2,81-2,99 (m, 2H), 2,54 (s a, 1H), 2,20 (d, J = 13,45 Hz, 1H), 1,89 (d, J = 12,35 Hz, 1H), 1,32-1,58 (m, 5H)
	4-(1-fluoro-1-((6-metoxipiridin-3-il)sulfonyl)etil)-N-(isoxazol-3-il)piperidina-1-carboxamida	246	9	413,1	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ ppm 8,60 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,15 (s, 1H), 7,92 (d, J = 8,68 Hz, 1H), 6,97 (s, 1H), 6,82 (d, J = 8,80 Hz, 1H), 4,12-4,29 (m, 2H), 3,97 (s, 3H), 2,89 (c, J = 11,70 Hz, 2H), 2,46-2,61 (m, 1H), 2,26 (d, J = 13,20 Hz, 1H), 1,87 (d, J = 13,20 Hz, 1H), 1,29-1,54 (m, 5H)

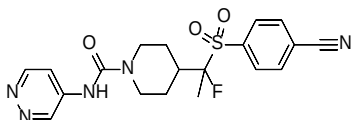
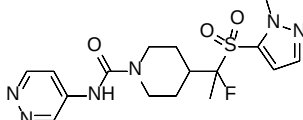
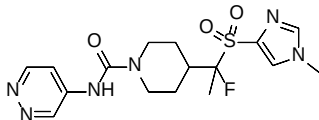
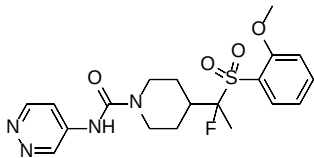
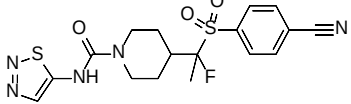
	4-(1-fluoro-1-((1-metil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-il)sulfonil)etil)-N-(6-metilpiridin-3-il)piperidina-1-carboxamida	247	16	478,1	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ ppm 9,14 (s, 1H), 9,05 (s, 1H), 8,92 (d, J = 8,56 Hz, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,42 (d, J = 8,80 Hz, 1H), 4,30-4,47 (m, 2H), 3,96 (s, 3H), 2,75-2,94 (m, 2H), 2,67 (s, 3H), 2,46-2,59 (m, 1H), 2,10-2,21 (m, 1H), 1,79-1,91 (m, 1H), 1,29-1,57 (m, 5H)
	(R)-4-(1-((3-(difluorometil)-1-metil-1H-pirazol-4-il)sulfonil)-1-fluoroetil)-N-(oxazol-4-il)piperidina-1-carboxamida	248	20	436,1	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ ppm 8,17 (s, 1H), 7,82 (m, 3H), 6,75-7,06 (m, 1H), 4,61-5,07 (m, 2H), 3,97 (s, 3H), 2,87 (m, 3H), 2,21 (d, J = 12,84 Hz, 1H), 1,88 (d, J = 12,35 Hz, 1H), 1,32-1,58 (m, 5H)
	4-(1-fluoro-1-((1-metil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il)sulfonil)etil)-N-(isoxazol-3-il)piperidina-1-carboxamida	249	18	454	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 9,78 (s, 1H), 8,67 (s, 1H), 7,75 (s, 1H), 6,77 (s, 1H), 4,29 - 4,26 (m, 2H), 4,14 (s, 3H), 2,87 - 2,81 (m, 2H), 1,99 - 1,96 (m, 1H), 1,75 - 1,60 (m, 4H), 1,47 - 1,35 (m, 2H)
	4-(1-fluoro-1-((1-metil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il)sulfonil)etil)-N-(6-metilpiridin-3-il)piperidina-1-carboxamida	250	18	478,1	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 9,77 (s, 1H), 8,98 (s, 1H), 8,54 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,80 - 7,75 (m, 2H), 4,37 - 4,34 (m, 2H), 4,15 (s, 3H), 2,95 - 2,84 (m, 2H), 2,64 (s, 3H), 2,58 - 2,50 (m, 1H), 2,07 - 2,00 (m, 1H), 1,77 - 1,74 (m, 1H), 1,61 (d, J = 23,2 Hz, 3H), 1,48 - 1,39 (m, 2H)
	4-(1-fluoro-1-((1-metil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il)sulfonil)etil)-N-(2-fluoropiridin-4-il)piperidina-1-carboxamida	251	18	482,1	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 9,41 (s, 1H), 7,97 (d, J = 5,7 Hz, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,40 - 7,38 (m, 1H), 7,31 (s, 1H), 4,31 - 4,26 (m, 2H), 4,41 (s, 3H), 2,92 - 2,82 (m, 2H), 2,56 - 2,50 (m, 1H), 2,02 - 1,99 (m, 1H), 1,76 - 1,73 (m, 1H), 1,61 (d, J = 23,2 Hz, 3H), 1,47 -

					1,39 (m, 2H)
	4-(1-fluoro-1-((1-metil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il)sulfonyl)etil)-N-(6-fluoropiridin-3-il)piperidina-1-carboxamida	252	18	482,1	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 8,80 (s, 1H), 8,26 (s, 1H), 8,04 - 7,99 (m, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,09 - 7,06 (m, 1H), 4,27 - 4,21 (m, 2H), 4,15 (s, 3H), 2,91 - 2,80 (m, 2H), 2,52 - 2,50 (m, 1H), 2,02 - 1,99 (m, 1H), 1,76 - 1,72 (m, 1H), 1,62 (d, J = 23,1 Hz, 3H), 1,49 - 1,38 (m, 2H)
	4-(1-((3-(difluorometil)-1-metil-1H-pirazol-5-il)sulfonyl)-1-fluoroetil)-N-(isoxazol-3-il)piperidina-1-carboxamida	253	17	434	RMN ¹ H (400 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 9,77 (s, 1H), 8,66 (s, 1H), 7,42 (s, 1H), 7,12 (t, J = 54,1 Hz, 1H), 6,77 (s, 1H), 4,29 - 4,23 (m, 2H), 4,10 (s, 3H), 2,87 - 2,77 (m, 2H), 2,50 - 2,47 (m, 1H), 1,99 - 1,96 (m, 1H), 1,72 - 1,69 (m, 1H), 1,58 (d, J = 23,2 Hz, 3H), 1,49 - 1,35 (m, 2H)
	4-(1-((3-(difluorometil)-1-metil-1H-pirazol-5-il)sulfonyl)-1-fluoroetil)-N-(6-fluoropiridin-3-il)piperidina-1-carboxamida	254	17	462	RMN ¹ H (400 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 8,21 (s, 1H), 8,02 - 7,97 (m, 1H), 7,26 (s, 1H), 7,04 - 7,01 (m, 1H), 6,84 (t, J = 54,5 Hz, 1H), 4,36 - 4,29 (m, 2H), 4,16 (s, 3H), 2,98 - 2,92 (m, 2H), 2,63 - 2,61 (m, 1H), 2,22 - 2,18 (m, 1H), 1,92 - 1,89 (m, 1H), 1,69 - 1,52 (m, 5H)
	4-(1-((3-(difluorometil)-1-metil-1H-pirazol-5-il)sulfonyl)-1-fluoroetil)-N-(2-fluoropiridin-4-il)piperidina-1-carboxamida	255	17	462	RMN ¹ H (400 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 8,03 (d, J = 6,4 Hz, 1H), 7,48 - 7,41 (m, 2H), 7,14 (s, 1H), 6,72 (t, J = 54,3 Hz, 1H), 4,27 - 4,20 (m, 2H), 3,21 (s, 3H), 2,92 - 2,85 (m, 2H), 2,53 - 2,48 (m, 1H), 2,12 - 2,09 (m, 1H), 1,84 - 1,80 (m, 1H), 1,57 - 1,42 (m, 5H)

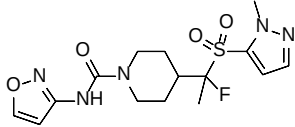
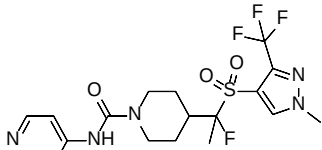
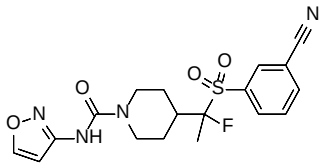
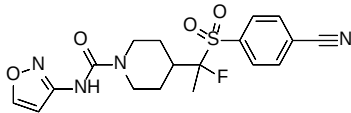
	4-(1-((3-(difluorometil)-1-metil-1H-pirazol-5-il)sulfonil)-1-fluoroetil)-N-(6-metilpiridin-3-il)piperidina-1-carboxamida	256	17	458	RMN ¹ H (400 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 9,02 (s, 1H), 8,42 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,82 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,26 (s, 1H), 6,85 (t, J = 54,5 Hz, 1H), 4,41 - 4,34 (m, 2H), 4,16 (s, 3H), 3,02 - 2,96 (m, 2H), 2,72 (s, 3H), 2,68 - 2,60 (m, 1H), 2,23 - 2,20 (m, 1H), 1,95 - 1,92 (m, 1H), 1,69 - 1,51 (m, 5H)
	(S)-4-(1-((3-(difluorometil)-1-metil-1H-pirazol-4-il)sulfonil)-1-fluoroetil)-N-(6-fluoropiridin-3-il)piperidina-1-carboxamida	257	21	464	RMN ¹ H (400 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 8,77 (s, 1H), 8,60 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 7,98 - 7,94 (m, 1H), 7,11 - 6,84 (m, 2H), 4,21 - 4,13 (m, 2H), 3,93 (s, 3H), 2,80 - 2,70 (m, 2H), 2,43 - 2,35 (m, 1H), 1,97 - 1,94 (1H), 1,66 - 1,63 (m, 1H), 1,47 (d, J = 23,0 Hz, 3H), 1,39 - 1,26 (m, 2H)
	(S)-4-(1-((3-(difluorometil)-1-metil-1H-pirazol-4-il)sulfonil)-1-fluoroetil)-N-(6-metilpiridin-3-il)piperidina-1-carboxamida	258	21	460	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 9,01 (s, 1H), 8,41 - 8,39 (m, 2H), 7,82 - 7,80 (m, 2H), 6,98 (t, J = 53,1 Hz, 1H), 4,39 - 4,31 (m, 2H), 4,05 (s, 3H), 3,00 - 2,94 (m, 2H), 2,72 (s, 3H), 2,57 - 2,56 (m, 1H), 1,92 - 1,89 (m, 1H), 1,65 - 1,61 (m, 1H), 1,59 - 1,50 (m, 5H)
	(R)-4-(1-((3-(difluorometil)-1-metil-1H-pirazol-4-il)sulfonil)-1-fluoroetil)-N-(6-fluoropiridin-3-il)piperidina-1-carboxamida	259	20	464,1	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 8,26 (s, 1H), 8,07 - 8,06 (m, 1H), 7,89 - 7,84 (m, 1H), 7,00 - 6,74 (m, 2H), 4,23 - 4,17 (m, 2H), 3,92 (s, 3H), 2,85 - 2,74 (m, 2H), 2,45 - 2,41 (m, 1H), 2,12 - 1,93 (m, 1H), 1,78 - 1,75 (m, 1H), 1,53 - 1,36 (m, 5H)
	(R)-4-(1-((3-(difluorometil)-1-metil-1H-pirazol-4-il)sulfonil)-1-fluoroetil)-N-(6-metilpiridin-3-il)piperidina-1-carboxamida	260	20	460	RMN ¹ H (400 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 8,38 (s, 1H), 8,21 (s, 1H), 8,02 - 7,97 (m, 2H), 7,12 - 6,86 (m, 2H), 4,34 - 4,26 (m, 2H),

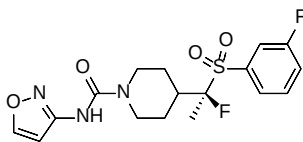
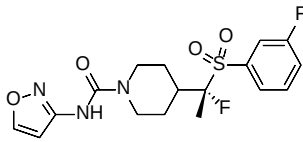
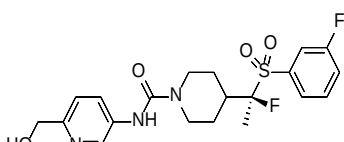
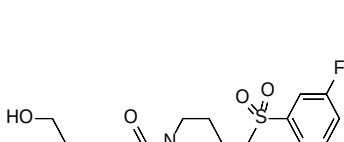
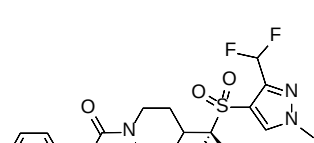
	(6-metilpiridin-3-il)piperidina-1-carboxamida				4,04 (s, 3H), 2,97 - 2,90 (m, 2H), 2,55 - 2,52 (m, 1H), 2,24 - 2,20 (m, 1H), 1,90 - 1,87 (m, 1H), 1,65 - 1,46 (m, 5H)
	(R)-4-(1-((3-(difluorometil)-1-metil-1H-pirazol-4-il)sulfonyl)-1-fluoroetil)-N-(6-(trifluorometil)piridin-3-il)piperidina-1-carboxamida	261	20	514,1	RMN ¹ H (400 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 8,63 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,26 (s, 1H), 8,02 - 7,99 (m, 1H), 7,61 (d, J = 8,64 Hz, 1H), 6,87 (t, J = 53,1 Hz, 1H), 4,26 - 4,21 (m, 2H), 3,92 (s, 3H), 2,87 - 2,80 (m, 2H), 2,46 - 2,41 (m, 1H), 2,13 - 2,10 (m, 1H), 1,79 - 1,76 (m, 1H), 1,53 - 1,38 (m, 5H)
	4-(1-fluoro-1-((6-(trifluorometil)piridin-3-il)sulfonyl)etil)-N-(piridazin-4-il)piperidina-1-carboxamida	262	5, 9	462	RMN ¹ H (300 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 9,28 - 9,20 (m, 3H), 8,88 (m, 1H), 8,62 (m, 1H), 8,29 (m, 1H), 7,75 (m, 1H), 4,23 (m, 2H), 2,90 (m, 2H), 2,50 (m, 1H), 2,11 (m, 1H), 1,76 (m, 1H), 1,64 (d, J = 23,1 Hz, 3H), 1,54 - 1,43 (m, 2H)
	4-(1-((2-clorofenil)sulfonyl)-1-fluoroetil)-N-(piridazin-4-il)piperidina-1-carboxamida	263	5, 9	427,2	RMN ¹ H (400 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 9,23 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,86 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 8,10 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 7,86 (m, 1H), 7,71 - 7,69 (m, 2H), 7,62 - 7,57 (m, 2H), 4,32 (m, 2H), 2,95 (m, 2H), 2,62 (m, 1H), 2,28 (m, 1H), 1,92 (m, 1H), 1,63 - 1,50 (m, 5H)
	4-(1-((3-clorofenil)sulfonyl)-1-fluoroetil)-N-(piridazin-4-il)piperidina-1-carboxamida	264	5, 9	427,2	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 9,27 (d, J = 2 Hz, 1H), 9,20 (s, 1H), 8,87 (d, J = 6 Hz, 1H), 7,97 (d, J = 0,8 Hz, 1H), 7,89 (m, 2H), 7,77 (m, 2H), 4,24 (d, J = 13,2 Hz, 2H), 2,87 (m, 2H), 2,43 (m, 1H), 2,07 (m, 1H), 1,73 (m, 1H), 1,53 (d, J = 21 Hz, 3H), 1,41 (m, 2H)

	4-((1-((3-cianofenil)sulfonil)-1-fluoroetil)-N-(piridazin-4-il)piperidina-1-carboxamida	265	3, 5, 9	418	RMN ¹ H (2300 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 9,22 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 9,16 (br. S., 1H), 8,82 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 8,32 - 8,28 (m, 2H), 8,18 (m, 1H), 7,89 (m, 1H), 7,70 (m, 1H), 4,23 (m, 2H), 2,83 (m, 2H), 2,45 (m, 1H), 2,03 (m, 1H), 1,69 (m, 1H), 1,47 - 1,32 (m, 5H)
	4-(1-fluoro-1-((4-(trifluorometil)fenil)sulfonyl)etil)-N-(piridazin-4-il)piperidina-1-carboxamida	266	8	461,2	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 9,28 (m, 1H), 9,19 (s a, 1H), 8,88 (m, 1H), 8,15 - 8,10 (m, 4H), 7,76 (M, 1H), 4,26 (m, 2H), 2,91 - 2,83 (m, 2H), 2,47 (m, 1H), 2,10 (m, 1H), 1,74 (m, 1H), 1,58 (d, J = 23,2 Hz, 3H), 1,49 (m, 2H)
	4-(1-fluoro-1-((1-metil-1H-pirazol-5-il)sulfonyl)etil)-N-(1,2,3-tiadiazol-5-il)piperidina-1-carboxamida	267	5, 9	402,9	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 10,96 (s a, 1H), 8,54 (s, 1H), 7,78 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,12 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 4,23 (m, 2H), 4,08 (s, 3H), 2,93 (m, 2H), 2,49 (m, 1H), 2,06 (m, 1H), 1,77 (m, 1H), 1,61 (d, J = 23,2 Hz, 3H), 1,54 - 1,46 (m, 2H)
	4-(1-fluoro-1-((4-(trifluorometil)fenil)sulfonyl)etil)-N-(1,2,3-tiadiazol-5-il)piperidina-1-carboxamida	268	8	467,2	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 10,97 (s a, 1H), 8,54 (s, 1H), 8,13 (m, 4H), 4,25 (m, 2H), 2,94 (m, 2H), 2,44 (m, 1H), 2,09 (m, 1H), 1,75 (m, 1H), 1,58 (d, J = 22,8 Hz, 3H), 1,50 - 1,41 (m, 2H)
	4-((1-((1-etil-1H-pirazol-5-il)sulfonyl)-1-fluoroetil)-N-(piridazin-4-il)piperidina-1-carboxamida	269	5, 9	411	RMN ¹ H (300 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 9,27 (m, 2H), 8,89 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 7,82 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,76 (m, 1H), 7,10 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 4,43 (m, 2H), 4,27 (m, 2H), 2,90 (m, 2H), 2,46 (m, 1H), 2,05 (m, 1H), 1,76 (m, 1H), 1,63 (d, J = 23,1 Hz, 3H), 1,39 - 1,17 (m, 5H)

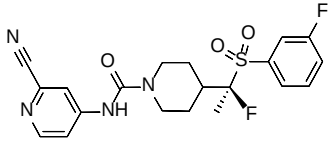
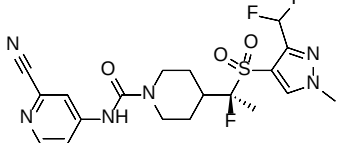
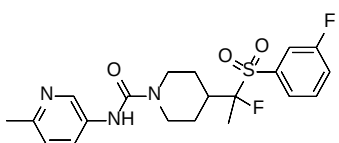
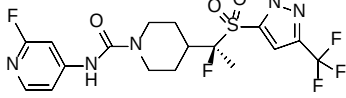
	4-(1-((4-cianofenil)sulfonyl)-1-fluoroetil)-N-(piridazin-4-il)piperidina-1-carboxamida	270	3, 5, 9	418	RMN ¹ H (400 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 9,25 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,88 (m, 1H), 8,14 (m, 2H), 8,08 (m, 2H), 7,88 (m, 1H), 4,33 (m, 2H), 2,94 (m, 2H), 2,59 (m, 1H), 2,29 (m, 1H), 1,90 (m, 1H), 1,62 - 1,57 (m, 5H)
	4-(1-fluoro-1-((1-metil-1H-pirazol-5-il)sulfonyl)etil)-N-(piridazin-4-il)piperidina-1-carboxamida	271	5, 9	396,9	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 9,28 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 9,20 (s, 1H), 8,88 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 7,77 (m, 2H), 7,12 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 4,27 (m, 2H), 4,07 (s, 3H), 2,86 (m, 2H), 2,46 (m, 1H), 2,05 (m, 1H), 1,79 (m, 1H), 1,62 (d, J = 23,2 Hz, 3H), 1,53 - 1,46 (m, 2H)
	4-(1-fluoro-1-((1-metil-1H-imidazol-4-il)sulfonyl)etil)-N-(piridazin-4-il)piperidina-1-carboxamida	272	16	396,9	RMN ¹ H (400 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 9,25 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,88 (m, 1H), 7,96 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 7,88 (m, 2H), 4,36 (m, 2H), 3,86 (s, 3H), 2,94 (m, 2H), 2,54 (m, 1H), 2,32 (m, 1H), 1,90 (m, 1H), 1,69 (d, J = 22,4 Hz, 3H), 1,56 - 1,48 (m, 2H)
	4-(1-fluoro-1-((2-metoxifenil)sulfonyl)etil)-N-(piridazin-4-il)piperidina-1-carboxamida	273	5, 9	423	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 9,26 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 9,19 (s, 1H), 8,85 (m, 1H), 7,81 - 7,74 (m, 3H), 7,34 (d, J = 10,8 Hz, 1H), 7,17 (m, 1H), 4,27 (m, 2H), 3,90 (s, 3H), 2,85 (m, 2H), 2,38 (m, 1H), 2,10 (m, 1H), 1,73 (m, 1H), 1,49 (d, J = 23,2 Hz, 3H), 1,42 - 1,34 (m, 2H)
	4-(1-((4-cianofenil)sulfonyl)-1-fluoroetil)-N-(1,2,3-tiadiazol-5-il)piperidina-1-carboxamida	274	3, 5, 9	424	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 10,93 (s, 1H), 8,54 (s, 1H), 8,22 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 8,10 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 4,24 (m, 2H), 2,92 (m, 2H), 2,44 (m, 1H), 2,10 (m, 1H), 1,73 (m, 1H), 1,57 (d, J = 22,8 Hz, 3H), 1,49 - 1,36 (m, 2H)

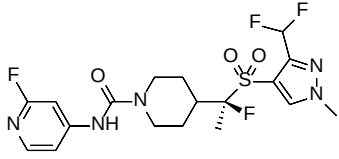
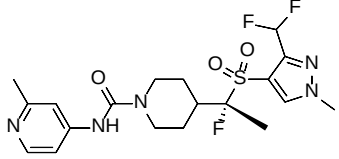
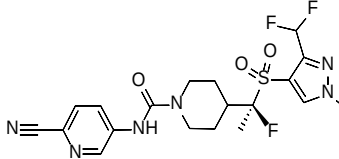
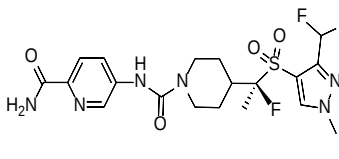
					2H)
	4-(1-((3,5-difluorofenil)sulfonyl)-1-fluoroetil)-N-(piridazin-4-il)piperidina-1-carboxamida	275	6	429	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 9,28 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,87 (m, 1H), 7,90 (m, 1H), 7,77 (m, 1H), 7,67 (m, 2H), 4,27 (m, 2H), 2,90 (m, 2H), 2,47 (m, 1H), 2,08 (m, 1H), 1,75 (m, 1H), 1,61 (d, J = 22,8 Hz, 3H), 1,49 - 1,40 (m, 2H)
	4-(1-((3-(difluorometil)-1-metil-1H-pirazol-4-il)sulfonyl)-1-fluoroetil)-N-(piridazin-4-il)piperidina-1-carboxamida	276	20	447	RMN ¹ H (400 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 9,23 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,86 (d, J = 6,4 Hz, 1H), 8,36 (s, 1H), 7,85 (m, 1H), 6,97 (t, J = 53,2 Hz, 1H), 4,31 (m, 2H), 4,02 (s, 3H), 2,94 (m, 2H), 2,56 (m, 1H), 2,23 (m, 1H), 1,90 (m, 1H), 1,63 - 1,53 (m, 5H)
	4-(1-fluoro-1-((1-metil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il)sulfonyl)etil)-N-(piridazin-4-il)piperidina-1-carboxamida	277	18	465,4	RMN ¹ H (400 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 9,20 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,84 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,84 (m, 1H), 7,39 (s, 1H), 4,34 (m, 2H), 3,91 (s, 3H), 2,99 (m, 2H), 2,62 (m, 1H), 2,19 (m, 1H), 1,91 (m, 1H), 1,67 - 1,45 (m, 5H)
	(R)-4-(1-fluoro-1-((3-fluorofenil)sulfonyl)etil)-N-(piridazin-4-il)piperidina-1-carboxamida	278	6	411	RMN ¹ H (400 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 9,23 (d, J = 2 Hz, 1H), 8,86 (d, J = 6 Hz, 1H), 7,87 (m, 1H), 7,79 - 7,66 (m, 3H), 7,60 (m, 1H), 4,33 (m, 2H), 2,94 (m, 2H), 2,52 (m, 1H), 2,27 (m, 1H), 1,89 (m, 1H), 1,59 - 1,49 (m, 5H)
	(S)-4-(1-fluoro-1-((3-fluorofenil)sulfonyl)etil)-N-(piridazin-4-il)piperidina-1-carboxamida	279	6	411,2	RMN ¹ H (400 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 9,23 (d, J = 2 Hz, 1H), 8,86 (d, J = 6 Hz, 1H), 7,87 (m, 1H), 7,79 - 7,66 (m, 3H), 7,60 (m, 1H), 4,33 (m, 2H), 2,94 (m, 2H), 2,52 (m, 1H), 2,27 (m, 1H), 1,89 (m, 1H)

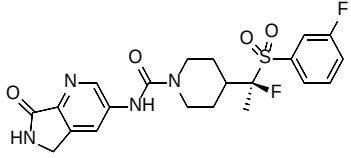
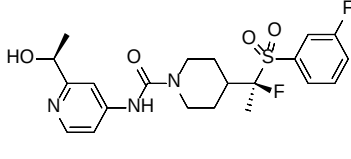
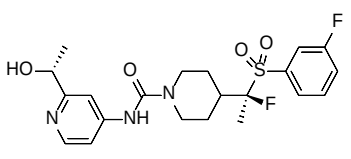
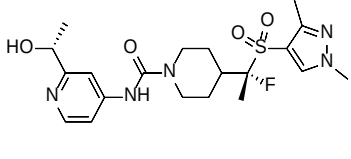
					1H), 1,59 - 1,49 (m, 5H)
	4-(1-fluoro-1-((1-metil-1H-pirazol-5-il)sulfonyl)etil)-N-(isoxazol-3-il)piperidina-1-carboxamida	280	5, 9	386	RMN ¹ H (400 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 8,45 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,68 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,03 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 6,75 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 4,31 (m, 2H), 4,12 (s, 3H), 2,93 (m, 2H), 2,56 (m, 1H), 2,22 (m, 1H), 1,95 (m, 1H), 1,67 (d, J = 22,8 Hz, 3H), 1,58 (m, 2H)
	4-(1-fluoro-1-((1-metil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-il)sulfonyl)etil)-N-(piridazin-4-il)piperidina-1-carboxamida	281	16	465	RMN ¹ H (400 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 9,23 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,86 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 8,43 (s, 1H), 7,86 (m, 1H), 4,31 (m, 2H), 3,91 (s, 3H), 2,95 (m, 2H), 2,57 (m, 1H), 2,22 (m, 1H), 1,91 (m, 1H), 1,63 - 1,55 (m, 5H)
	4-(1-((3-cianofenil)sulfonyl)-1-fluoroetil)-N-(isoxazol-3-il)piperidina-1-carboxamida	282	3, 5, 9	407	RMN ¹ H (300 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 9,69 (s, 1H), 8,61 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 8,31 - 8,28 (m, 2H), 8,18 - 8,15 (m, 1H), 7,92 - 7,86 (m, 1H), 6,73 (s, 1H), 4,22 - 4,18 (m, 1H), 2,80 - 2,72 (m, 2H), 2,46 - 2,45 (m, 1H), 2,03 - 1,97 (m, 1H), 1,61 - 1,54 (m, 1H), 1,40 - 1,32 (m, 5H)
	4-(1-((4-cianofenil)sulfonyl)-1-fluoroetil)-N-(isoxazol-3-il)piperidina-1-carboxamida	283	3, 5, 9	407,1	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 9,74 (s, 1H), 8,66 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 8,22 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 8,10 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 6,77 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 4,30 (m, 2H), 2,79 (m, 2H), 2,50 (m, 1H), 2,19 (m, 1H), 1,63 (m, 1H), 1,58 (d, J = 22,8 Hz, 3H), 1,47 (m, 2H)

	(R)-4-(1-fluoro-1-((3-fluorofenil)sulfonyl)etil)-N-(isoxazol-3-il)piperidina-1-carboxamida	284	6	400	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 9,74 (s, 1H), 8,66 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,83 - 7,70 (m, 4H), 6,77 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 4,25 (m, 2H), 2,78 (m, 2H), 2,40 (m, 1H), 2,05 (m, 1H), 1,69 (m, 1H), 1,56 (d, J = 22,8 Hz, 3H), 1,45 - 1,34 (m, 2H)
	(S)-4-(1-fluoro-1-((3-fluorofenil)sulfonyl)etil)-N-(isoxazol-3-il)piperidina-1-carboxamida	285	6	400	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 9,74 (s, 1H), 8,66 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,83 - 7,70 (m, 4H), 6,77 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 4,25 (m, 2H), 2,78 (m, 2H), 2,40 (m, 1H), 2,05 (m, 1H), 1,69 (m, 1H), 1,56 (d, J = 22,8 Hz, 3H), 1,45 - 1,34 (m, 2H)
	(R)-4-(1-fluoro-1-((3-fluorofenil)sulfonyl)etil)-N-(6-(hidroximetil)piridin-3-il)piperidina-1-carboxamida	286	6	440	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 8,65 (s, 1H), 8,52 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,86 - 7,71 (m, 5H), 7,30 (m, 1H), 5,26 (m, 1H), 4,48 (m, 2H), 4,25 (m, 2H), 2,84 (m, 2H), 2,49 (m, 1H), 2,07 (m, 1H), 1,68 (m, 1H), 1,52 (d, J = 22,8 Hz, 3H), 1,14 - 1,02 (m, 2H)
	(R)-4-(1-fluoro-1-((3-fluorofenil)sulfonyl)etil)-N-(2-(hidroximetil)piridin-4-il)piperidina-1-carboxamida	287	6	440,2	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 8,95 (s, 1H), 8,19 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,82 - 7,71 (m, 4H), 7,56 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,39 (m, 1H), 5,32 (m, 1H), 4,45 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 4,26 (m, 2H), 2,81 (m, 2H), 2,46 (m, 1H), 2,07 (m, 1H), 1,71 (m, 1H), 1,57 (d, J = 23,0 Hz, 3H), 1,47 - 1,35 (m, 2H)
	(R)-4-(1-((3-(difluorometil)-1-metil-1H-pirazol-4-il)sulfonyl)-1-fluoroetil)-N-(piridin-3-il)piperidina-1-carboxamida	288	20	446	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 9,24 (s, 1H), 8,92 (d, J = 2,45 Hz, 1H), 8,59 (s, 1H), 8,32-8,38 (m, 1H), 8,22-8,29 (m, 1H), 7,72 (dd, J = 5,32, 8,62 Hz, 1H), 6,98 (t, J = 52,00 Hz,

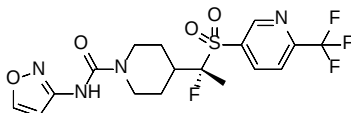
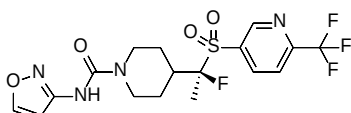
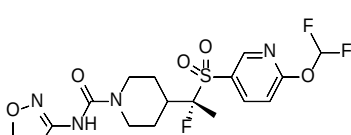
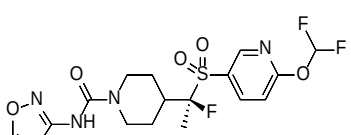
					1H), 4,12-4,27 (m, 2H), 2,74-2,94 (m, 2H), 2,47 (s, 3H), 2,33-2,41 (m, 1H), 1,91-2,04 (m, 1H), 1,64-1,74 (m, 1H), 1,50 (d, J = 23,00 Hz, 3H), 1,25-1,45 (m, 2H)
	(R)-4-(1-((3-(difluorometil)-1-metil-1H-pirazol-4-il)sulfonyl)-1-fluoroetil)-N-(1H-pirazol-4-il)piperidina-1-carboxamida	289	20	435	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 8,59 (s, 1H), 8,47 (s, 1H), 7,51 (s, 2H), 6,97 (t, J = 52,00 Hz, 1H), 4,04-4,18 (m, 23H), 3,93 (s, 3H), 2,59-2,76 (m, 2H), 2,23-2,39 (m, 1H), 1,87-1,98 (m, 1H), 1,57-1,66 (m, 1H), 1,49 (d, J = 23,00 Hz, 3H), 1,18-1,39 (m, 2H)
	(R)-4-(1-((3-(difluorometil)-1-metil-1H-pirazol-4-il)sulfonyl)-1-fluoroetil)-N-(1H-pirazol-3-il)piperidina-1-carboxamida	290	20	435	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 8,59 (s, 1H), 8,47 (s, 1H), 7,51 (s, 2H), 6,97 (t, J = 52,00 Hz, 1H), 4,04-4,18 (m, 23H), 3,93 (s, 3H), 2,59-2,76 (m, 2H), 2,23-2,39 (m, 1H), 1,87-1,98 (m, 1H), 1,57-1,66 (m, 1H), 1,49 (d, J = 23,00 Hz, 3H), 1,18-1,39 (m, 2H)
	(S)-N-(6-cianopiridin-3-il)-4-(1-fluoro-1-((3-(3-fluorofenil)sulfonyl)etil)piperidina-1-carboxamida	291	6	435	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 9,24 (s, 1H), 8,81 (d, J = 2,45 Hz, 1H), 8,11 (dd, J = 2,57, 8,68 Hz, 1H), 7,89 (d, J = 8,68 Hz, 1H), 7,68-7,85 (m, 4H), 4,18-4,31 (m, 2H), 2,79-2,95 (m, 2H), 2,38-2,48 (m, 1H), 2,03-2,13 (m, 1H), 1,68-1,77 (m, 1H), 1,34-1,62 (m, 5H)
	(R)-N-(6-cianopiridin-3-il)-4-(1-fluoro-1-((3-(3-fluorofenil)sulfonyl)etil)piperidina-1-carboxamida	292	6	435	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 9,24 (s, 1H), 8,81 (d, J = 2,45 Hz, 1H), 8,11 (dd, J = 2,57, 8,68 Hz, 1H), 7,89 (d, J = 8,68 Hz, 1H), 7,69-7,85 (m, 4H), 4,19-4,32 (m, 2H), 2,79-2,94 (m, 2H), 2,37-2,49 (m, 1H), 2,03-

					2,14 (m, 1H), 1,67-1,77 (m, 1H), 1,35-1,62 (m, 5H)
	(R)-N-(2-cianopiridin-4-il)-4-(1-fluoro-1-((3-fluorofenil)sulfonyl)etil)piperidina-1-carboxamida	293	6	435	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 9,38 (s, 1H), 8,47 (d, J = 5,75 Hz, 1H), 8,05 (d, J = 2,08 Hz, 1H), 7,68-7,86 (m, 5H), 4,18-4,30 (m, 3H), 2,80-2,94 (m, 2H), 2,39-2,48 (m, 1H), 2,04-2,14 (m, 1H), 1,67-1,78 (m, 1H), 1,34-1,62 (m, 5H)
	(R)-N-(2-cianopiridin-4-il)-4-(1-((3-(difluorometil)-1-metil-1H-pirazol-4-il)sulfonyl)-1-fluoroetil)piperidina-1-carboxamida	294	20	435	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 9,37 (s, 1H), 8,67 (s, 1H), 8,47 (d, J = 5,75 Hz, 1H), 8,06 (d, J = 2,20 Hz, 1H), 7,72 (dd, J = 2,20, 5,75 Hz, 1H), 7,05 (t, J = 52,00 Hz, 1H), 4,16-4,33 (m, 2H), 4,00 (s, 3H), 2,79-2,96 (m, 2H), 2,39-2,49 (m, 1H), 2,00-2,10 (m, 1H), 1,69-1,79 (m, 1H), 1,57 (d, J = 23,00 Hz, 3H), 1,32-1,52 (m, 2H)
	4-(1-fluoro-1-((3-fluorofenil)sulfonyl)etil)-N-(6-metilpiridin-3-il)piperidina-1-carboxamida	295	6	424	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 9,20 (s, 1H), 8,80 (d, J = 2,45 Hz, 1H), 8,20 (dd, J = 2,45, 8,80 Hz, 1H), 7,56-7,81 (m, 4H), 4,09-4,24 (m, 2H), 2,72-2,90 (m, 3H), 2,30-2,49 (m, 4H), 1,95-2,06 (m, 1H), 1,62-1,75 (m, 1H), 1,26-1,56 (m, 5H)
	(R)-4-(1-fluoro-1-((1-metil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il)sulfonyl)etil)-N-(2-fluoropiridin-4-il)piperidina-1-carboxamida	296	18, 5	482	RMN ¹ H (400 MHz, CD ₃ CN) δ ppm 7,97 (d, J = 5,99 Hz, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,39 (s, 1H), 7,26 (s, 2H), 4,20-4,31 (m, 2H), 4,17 (s, 3H), 2,82-3,00 (m, 2H), 2,47-2,63 (m, 1H), 2,06-2,18 (m, 1H), 1,79-1,90 (m, 1H), 1,41-1,73 (m, 5H)

	(R)-4-(1-((3-(difluorometil)-1-metil-1H-pirazol-4-il)sulfonyl)-1-fluoroetil)-N-(2-fluoropiridin-4-il)piperidina-1-carboxamida	297	20	464	RMN ¹ H (400 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 8,38 (s, 1H), 7,96 (d, J = 5,87 Hz, 1H), 7,30 (td, J = 1,60, 5,84 Hz, 1H), 7,26 (d, J = 1,83 Hz, 1H), 6,99 (t, J = 52,00 Hz, 1H), 4,24-4,39 (m, 2H), 4,05 (s, 3H), 2,95 (dt, J = 2,57, 13,08 Hz, 2H), 2,49-2,63 (m, 1H), 2,18-2,29 (m, 1H), 1,84-1,94 (m, 1H), 1,43-1,69 (m, 5H)
	(S)-4-(1-((3-(difluorometil)-1-metil-1H-pirazol-4-il)sulfonyl)-1-fluoroetil)-N-(2-metilpiridin-4-il)piperidina-1-carboxamida	298	21	461	RMN ¹ H (400 MHz, CD ₃ CN) δ ppm 8,63 (s, 1H), 8,23 (d, J = 6,85 Hz, 1H), 8,16 (s, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,71 (d, J = 6,97 Hz, 1H), 7,02 (t, J = 52,00 Hz, 1H), 4,18-4,33 (m, 2H), 4,00 (s, 3H), 2,87-3,04 (m, 2H), 2,62 (s, 3H), 2,46-2,58 (m, 1H), 2,11-2,22 (m, 1H), 1,80-1,91 (m, 1H), 1,41-1,66 (m, 5H)
	(R)-N-(6-cianopiridin-3-il)-4-(1-((3-(difluorometil)-1-metil-1H-pirazol-4-il)sulfonyl)-1-fluoroetil)piperidina-1-carboxamida	299	20	471	RMN ¹ H (400 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 9,03-9,09 (m, 1H), 8,71-8,77 (m, 1H), 8,38 (s, 1H), 8,10 (dd, J = 2,57, 8,68 Hz, 1H), 7,78 (d, J = 8,68 Hz, 1H), 6,99 (t, J = 52,00 Hz, 1H), 4,24-4,40 (m, 2H), 4,05 (s, 3H), 2,96 (dt, J = 2,57, 13,08 Hz, 2H), 2,51-2,64 (m, 1H), 2,20-2,29 (m, 1H), 1,84-1,95 (m, 1H), 1,44-1,68 (m, 5H)
	(R)-5-(4-(1-((3-(difluorometil)-1-metil-1H-pirazol-4-il)sulfonyl)-1-fluoroetil)piperidina-1-carboxamido)picolinamida	300	20	489	RMN ¹ H (400 MHz, METANOL-d ₄) δ ppm 8,70 (t, J = 1,47 Hz, 1H), 8,27 (s, 1H), 7,99 (d, J = 1,47 Hz, 2H), 6,88 (t, J = 52,00 Hz, 1H), 4,14-4,30 (m, 2H), 3,93 (s, 3H), 2,85 (dt, J = 2,38, 13,05 Hz, 2H), 2,39-2,52 (m, 1H), 2,07-2,18 (m, 1H), 1,74-1,84 (m, 1H), 1,33-1,57 (m, 5H)

					5H)
	(R)-4-(1-fluoro-1-((3-fluorofenil)sulfonyl)etil)-N-(7-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrol-3-yl)piperidina-1-carboxamida	301	6	465	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 9,03 (s, 1H), 8,69 - 8,66 (m, 2H), 8,19 - 8,19 (m, 1H), 7,80 - 7,71 (m, 4H), 4,32 - 4,25 (m, 4H), 2,85 - 2,83 (m, 2H), 2,50 - 2,49 (m, 1H), 2,07 - 2,02 (m, 1H), 1,70 - 1,166 (m, 1H), 1,58 - 1,44 (m, 5H)
	4-((R)-1-fluoro-1-((3-fluorofenil)sulfonyl)etil)-N-(2-((S)-1-hidroxi-1-etil)piridin-4-il)piperidina-1-carboxamida	302	6, 29	454	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 8,95 (s, 1H), 8,19 - 8,18 (m, 1H), 7,83 - 7,71 (m, 4H), 7,58 (s, 1H), 7,41 - 7,40 (m, 1H), 5,27 - 5,26 (m, 1H), 4,65 - 4,59 (m, 1H), 4,26 - 4,23 (m, 2H), 2,84 - 2,77 (m, 2H), 2,43 - 2,38 (m, 1H), 2,07 - 2,04 (m, 1H), 1,71 - 1,68 (m, 1H), 1,57 - 1,41 (m, 8H)
	4-((R)-1-fluoro-1-((3-fluorofenil)sulfonyl)etil)-N-(2-((R)-1-hidroxi-1-etil)piridin-4-il)piperidina-1-carboxamida	303	6, 29	454	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 8,95 (s, 1H), 8,19 - 8,18 (m, 1H), 7,80 - 7,71 (m, 4H), 7,58 (s, 1H), 7,41 - 7,39 (m, 1H), 5,27 - 5,26 (m, 1H), 4,63 - 4,61 (m, 1H), 4,26 - 4,23 (m, 2H), 2,81 - 2,79 (m, 2H), 2,50 - 2,49 (m, 1H), 2,07 - 2,04 (m, 1H), 1,71 - 1,68 (m, 1H), 1,52 - 1,23 (m, 8H)
	4-((S)-1-((3-(difluorometil)-1-metil-1H-pirazol-4-il)sulfonyl)-1-fluoroetil)-N-(2-((R)-1-hidroxi-1-etil)piridin-4-il)piperidina-1-carboxamida	304	29	490,2	RMN ¹ H (400 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 8,33 (s, 1H), 8,18 (d, J = 5,8 Hz, 1H), 7,59 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,38 (dd, J = 5,8, 2,2 Hz, 1H), 6,94 (t, J = 53,1 Hz, 1H), 4,76 (m, 1H), 4,27 (t, J = 14,0 Hz, 2H), 4,00 (s, 3H), 3,00 - 2,80 (m, 2H), 2,52 (s, 1H), 2,18

					(d, J = 13,4 Hz, 1H), 1,84 (d, J = 13,1 Hz, 1H), 1,65 - 1,36 (m, 8H).
	(S)-4-(1-((3-(difluorometil)-1-(metil-d3)-1H-pirazol-4-il)sulfonyl)-1-fluoroetil-2,2,2-d3)-N-(isoxazol-3-il)piperidina-1-carboxamida	305	20	442	RMN ¹ H (400 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 8,33 (s, 1H), 8,25 (s, 1H), 6,87 (t, J = 53,1 Hz, 1H), 6,63 (s, 1H), 4,21 - 4,17 (m, 2H), 2,84 - 2,77 (m, 2H), 2,47 - 2,37 (m, 1H), 2,11 - 2,07 (m, 1H), 1,77 - 1,73 (m, 1H), 1,77 - 1,31 (m, 2H)
	(R)-4-(1-((3-(difluorometil)-1-(metil-d3)-1H-pirazol-4-il)sulfonyl)-1-fluoroetil-2,2,2-d3)-N-(isoxazol-3-il)piperidina-1-carboxamida	306	20	442	RMN ¹ H (400 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 8,33 (s, 1H), 8,25 (s, 1H), 6,87 (t, J = 53,1 Hz, 1H), 6,63 (s, 1H), 4,21 - 4,17 (m, 2H), 2,84 - 2,77 (m, 2H), 2,47 - 2,37 (m, 1H), 2,11 - 2,07 (m, 1H), 1,77 - 1,73 (m, 1H), 1,77 - 1,31 (m, 2H)
	(S)-4-(1-fluoro-1-((6-metoxipiridin-3-il)sulfonyl)etil)-N-(isoxazol-3-il)piperidina-1-carboxamida	307	9	435,0 (M + Na) ⁺	RMN ¹ H (300 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 9,73 (s a, 1H), 8,65 (s, 2H), 8,11 - 8,09 (m, 1H), 7,12 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 6,77 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 4,26 - 4,24 (m, 2H), 3,99 (s, 3H), 2,83 - 2,75 (m, 2H), 2,41 - 2,40 (m, 1H), 2,07 - 2,02 (m, 1H), 1,69 - 1,65 (m, 1H), 1,56 (d, J = 22,8 Hz, 3H), 1,42 - 1,35 (m, 2H)
	(R)-4-(1-fluoro-1-((6-metoxipiridin-3-il)sulfonyl)etil)-N-(isoxazol-3-il)piperidina-1-carboxamida	308	9	413	RMN ¹ H (300 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 9,71 (s a, 1H), 8,63 (s, 2H), 8,10 - 8,07 (m, 1H), 7,10 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 6,75 - 6,74 (m, 1H), 4,25 - 4,20 (m, 2H), 3,97 (s, 3H), 2,87 - 2,73 (m, 2H), 2,48 - 2,37 (m, 1H), 2,05 - 2,00 (m, 1H), 1,67 - 1,63 (m, 1H), 1,55 (d, J = 23,0 Hz, 3H), 1,44 - 1,27 (m, 2H)

	(S)-4-(1-fluoro-1-((6-(trifluoromethyl)pyridin-3-yl)sulfonyl)ethyl)-N-(isoxazol-3-yl)piperidine-1-carboxamida	309	4, 6	451	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 9,73 (s, 1H), 9,24 - 9,21 (m, 1H), 8,68 - 8,59 (m, 2H), 8,26 - 8,24 (m, 1H), 6,75 (s, 1H), 4,25 - 4,22 (m, 2H), 2,83 - 2,77 (m, 2H), 2,65 - 2,59 (m, 1H), 2,05 - 2,00 (m, 1H), 1,68 - 1,51 (m, 4H), 1,47 - 1,34 (m, 2H)
	(R)-4-(1-fluoro-1-((6-(trifluoromethyl)pyridin-3-yl)sulfonyl)ethyl)-N-(isoxazol-3-yl)piperidine-1-carboxamida	310	4, 6	451	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 9,73 (s, 1H), 9,21 (s, 1H), 8,64 - 8,59 (m, 2H), 8,26 - 8,24 (m, 1H), 6,75 (s, 1H), 4,25 - 4,22 (m, 2H), 2,83 - 2,77 (m, 2H), 2,65 - 2,59 (m, 1H), 2,05 - 2,00 (m, 1H), 1,68 - 1,51 (m, 4H), 1,47 - 1,34 (m, 2H)
	(S)-4-(1-((6-(difluoromethoxy)pyridin-3-yl)sulfonyl)-1-fluoroethyl)-N-(isoxazol-3-yl)piperidine-1-carboxamida	311	14	449	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 9,88 (s, 1H), 8,73 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,64 (s, 1H), 8,36 - 8,33 (m, 1H), 7,80 (t, J = 71,6 Hz, 1H), 7,40 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 6,75 (s, 1H), 4,24 - 4,22 (m, 2H), 2,82 - 2,76 (m, 2H), 2,49 - 2,31 (m, 1H), 2,05 - 2,00 (m, 1H), 1,67 - 1,64 (m, 1H), 1,51 (d, J = 23,0 Hz, 3H), 1,42 - 1,31 (m, 2H)
	(R)-4-(1-((6-(difluoromethoxy)pyridin-3-yl)sulfonyl)-1-fluoroethyl)-N-(isoxazol-3-yl)piperidine-1-carboxamida	312	14	449	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 9,88 (s, 1H), 8,73 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,64 (s, 1H), 8,36 - 8,33 (m, 1H), 7,80 (t, J = 71,6 Hz, 1H), 7,40 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 6,75 (s, 1H), 4,24 - 4,22 (m, 2H), 2,82 - 2,76 (m, 2H), 2,49 - 2,31 (m, 1H), 2,05 - 2,00 (m, 1H), 1,67 - 1,64 (m, 1H), 1,51 (d, J = 23,0 Hz, 3H), 1,42 - 1,31 (m, 2H)

Ejemplo 8. Ensayo de activación de miosina

[0233] Se evaluaron agentes de molécula pequeña para su capacidad de activar la actividad enzimática de miosina cardíaca bovina usando un ensayo bioquímico que acopla la liberación de ADP (difosfato de adenosina) de la miosina cardíaca a un sistema de acoplamiento enzimático que consiste en piruvato quinasa y lactato deshidrogenasa (PK/LDH) y monitorización de la disminución de la absorbancia de NADH (a 340 nm) en función del tiempo. PK convierte ADP en ATP (trifosfato de adenosina) por conversión de PEP (fosfoenolpiruvato) en piruvato. El piruvato se convierte a continuación en lactato mediante LDH por conversión de NADH (nicotinamida adenina dinucleótido) en NAD (nicotinamida adenina dinucleótido oxidado). La fuente de miosina cardíaca fue corazón bovino en forma de miofibrillas despellejadas. Antes de someter a ensayo los agentes de molécula pequeña, las miofibrillas bobinas se evaluaron para su capacidad de respuesta al calcio y la concentración de calcio que consigue una activación de un 50 % (pCa_{50} o $pCa = \sim 6$) o < 5 % ($pCa = 10$) del sistema de miofibrillas se seleccionó como la concentración final para someter a ensayo la actividad de activación de los agentes de molécula pequeña. Toda la actividad enzimática se midió en una solución tamponada que contenía PIPES 12 mM (ácido piperazina-N,N'-bis(2-etanosulfónico), y cloruro de magnesio 2 mM a pH 6,8 (tampón PM12). Las condiciones de ensayo finales fueron 1 mg/ml de miofibrillas cardíacas bobinas, PK/LDH 0,4 mM, ATP 50 μ M, 0,1 mg/ml de BSA (albúmina de suero bovino), 10 ppm de antiespumante, BME 2 mM, NADH 0,5 mM, PEP 1,5 mM con la concentración deseada de calcio libre requerida para conseguir una activación de un 50 % o < 5 % de las miofibrillas.

[0234] Se creó una serie de diluciones de los compuestos en DMSO de un modo tal que se consiguiera la concentración final deseada de compuesto en un volumen de 100 μ l con una concentración fija de DMSO de un 3,3 % (v/v). Por lo general se añadió 1 μ l de la serie de diluciones a una placa de 384 pocillos para conseguir una respuesta a dosis de 10 puntos. Después de la adición de 14 μ l de una solución que contenía miofibrillas cardíacas bobinas, PK/LDH y una solución de calcio (que conseguía la activación deseada), la reacción enzimática se inició con la adición de 15 μ l de una solución que contenía ATP, PEP y NADH. El progreso de la reacción se siguió en un lector de placas Envision de PerkinElmer a temperatura ambiente usando placas de fondo transparente. El lector de placas se configuró a una absorbancia de lectura de 340 nm en modo cinético durante 15 minutos. Los datos se registraron como la pendiente de la respuesta de absorbancia con respecto al tiempo. Las pendientes de la respuesta de absorbancia en función del tiempo se normalizaron a pendientes en la placa que contenía DMSO. Esta cantidad normalizada se representó a continuación en

función de la concentración de molécula pequeña y los datos se ajustaron mediante un ajuste de cuatro parámetros usando EXCEL XLfit. La concentración para la que se aumenta la respuesta total en un veinte o un cincuenta por ciento se informa como CA₂₀ o CA₅₀. Cualquier agente que fracasara en conseguir el porcentaje de activación correspondiente para la concentración más alta sometida a ensayo se informa como una CA₂₀ o CA₅₀ mayor que la mayor concentración sometida a ensayo (es decir, CA₅₀ > 50 uM).

5

[0235] Tabla 2. Activación de miosina de compuestos seleccionados^a

N.º de compuesto	Activación de miosina
1	+
2	+++
3	+++
4	++
5	++
6	++
7	+++
8	+++
9	+++
10	+
11	++
12	+
13	+
13,1	++
14	+++
15	+++
16	++
17	+++
18	+++
19	+
20	+++
21	+
22	+
23	++

24	++
25	++
26	++
27	+
28	++
29	+
30	++
31	++
32	+++
33	+
34	+
35	+++
36	+
37	+++
38	+
39	+
40	+++
40	+
42	+++
43	+++
44	+
45	+++
46	++
47	++
48	++
49	++
50	++
51	++
52	++
53	+++
54	++
55	++

56	+++
57	++
58	+
59	++
60	++
61	++
62	+
63	++
64	++
65	++
66	++
67	++
68	+
69	++
70	++
71	++
72	+++
73	++
74	+++
75	++
76	++
77	++
78	+
79	+
80	+
81	+
82	+
83	++
84	+
85	+
86	++
87	+

88	+
89	+
90	+
91	++
92	++
93	++
94	+
95	+
96	+
97	+
98	+
99	+
100	+
101	++
102	+
103	++
104	+
105	+++
106	++
107	++
108	++
109	+
110	++
111	++
112	++
113	+
114	+++
115	++
116	+++
117	++
118	+++
119	++

120	++
121	+
122	+++
123	++
124	+
125	+
126	++
127	++
128	++
129	+++
130	++
131	+
132	+
133	++
134	++
135	+
136	+
137	+++
138	+
139	+
140	+++
141	+
142	+
143	+
144	+
145	+
146	++
147	+
148	+
149	++
150	+
151	++

152	++
153	+
154	+
155	++
156	+
157	+++
158	+++
159	++
160	++
161	+
162	+
163	+
164	+++
165	+++
166	++
167	+++
168	+++
169	+++
170	+++
171	++
172	+
173	+
174	+++
175	+++
176	+
177	+
178	+++
179	+++
180	++
181	++
182	+++
183	++

184	++
185	+
186	+++
187	+++
188	+++
189	+++
190	++
191	+++
192	+++
193	+++
194	++
195	++
196	++
197	+++
198	+
199	+
200	++
201	+
202	+++
203	+++
204	+
205	+++
206	+++
207	+++
208	++
209	++
210	+++
211	+++
212	+++
213	+++
214	+
215	++

216	+++
217	+++
218	++
219	+
220	+
221	++
222	+
223	+
224	++
225	++
226	+
227	+
228	++
229	+
230	+
231	+
232	+++
233	+++
234	+++
235	+++
236	++
237	+
238	+
239	++
240	++
241	+
242	++
243	++
244	+
245	++
246	++
247	+

248	+
249	++
250	++
251	++
252	++
253	+++
254	+
255	++
256	++
257	+
258	+
259	+++
260	++
261	+
262	+++
263	+++
264	+++
265	+++
266	++
267	+++
268	+++
269	++
270	+++
271	++
272	+
273	++
274	+++
275	+++
276	+++
277	+++
278	+++
279	+

280	+
281	++
282	++
283	++
284	+++
285	+
286	+
287	+++
288	++
289	++
290	++
291	+
292	++
293	+
294	++
295	+
296	+++
297	+++
298	+
299	+++
300	++
301	++
302	+
303	+
304	+
305	+
306	+++
307	+
308	++
309	+
310	++
311	+

312	+++
-----	-----

^a +++ representa un valor de activación de miosina CA₂₀ < 2 µM; ++ representa un valor de activación de miosina CA₂₀ de 2 µM - 5 µM; + representa un valor de activación de miosina CA₂₀ > 5 µM.

5 [0236] Se evaluó la selectividad frente a miofibrillas esqueléticas de conejo como se ha descrito anteriormente con la excepción de que la fuente de miosina fue miosina esquelética de conejo en ayuno en forma de miofibrillas. Las respuestas a dosis frente a miofibrillas esqueléticas de conejo también se determinaron como se ha descrito anteriormente.

Ejemplo 9. Ensayo de contractilidad de cardiomiocitos.

10 [0237] La contractilidad de miocitos ventriculares de rata adulta se determina mediante detección de bordes con un sistema de contractilidad IonOptix. Se colocan alícuotas de miocitos en tampón de Tyrode (NaCl 137 mM, KCl 3,7 mM, MgCl₂ 0,5 mM, CaCl₂ 1,5 mM, HEPES 4 mM, glucosa 11 mM) en una cámara de perfusión (RC-27NE Serie 20; Warner Instruments), se deja que se adhieran al cubreobjetos, y a continuación se perfunden con
15 tampón de Tyrode a 37 °C. Los miocitos se presentan estimulados a 1 Hz y 10 V. Solo se usan para los experimentos de contractilidad los miocitos con claras estriaciones, quiescentes en lugar de marcando el ritmo, con una longitud celular de 120-180 micrómetros, un acortamiento fraccional basal de un 3-8 % de la longitud celular, y una velocidad de contracción mayor de 100 micrómetros por segundo. Para determinar la respuesta a los
20 compuestos, los miocitos se perfunden en primer lugar durante 60 segundos con tampón de Tyrode seguido de 5 minutos de compuesto y un lavado de 140 segundos con tampón de Tyrode. Los datos se registran de forma continua usando el software IonOptix. Los datos de contractilidad se analizan usando el software Ionwizard (IonOptix). Para cada célula, se promediaron 10-20 transiciones de contractilidad y se compararon con las condiciones
25 basales (sin compuesto) y con tratamiento de compuesto. La actividad de compuesto se mide por los efectos del acortamiento fraccional (FS), donde el acortamiento fraccional es la proporción de la longitud de pico de la célula en la contracción dividida por la longitud celular basal normalizada a un 100 % para una célula sin tratar.

30 [0238] **Tabla 3.** Activación de la contracción de cardiomiocitos mediante compuestos seleccionados^a

N.º de compuesto	Actividad a 10 uM	Actividad a 3,0 uM	Actividad a 1,0 uM
5	+++		++
6	++		
7	++		++
18			+++
20		++	+
32			++
129		+++	
149		++	
246		+++	
287		++	++

^a + representa una activación de acortamiento fraccional < 20 % sobre la basal. ++ representa valores de activación de acortamiento fraccional de un 20 % a un 50 % sobre los basales. +++ representa valores de activación de acortamiento fraccional mayores de un 50 % sobre los basales.

[0239] Aunque la invención precedente se ha descrito en cierto detalle a modo de ilustración y ejemplo con fines de claridad de comprensión, el experto en la técnica entenderá que se pueden poner en práctica ciertos cambios y modificaciones dentro del alcance de las reivindicaciones anexas. Además, cada referencia proporcionada en la presente memoria se incorpora por referencia en su totalidad en la misma extensión que si cada referencia se incorporara individualmente por referencia. Cuando exista un conflicto entre la presente solicitud y una referencia proporcionada en la presente memoria, predominará la presente solicitud.