

Señor  
**Director de la Dirección de Nuevas Creaciones**  
Superintendencia de Industria y Comercio  
Ministerio de Comercio, Industria y Turismo  
E.                    S.                    D.

Re.: Expediente No. **NC2017/0008398**  
Solicitud de Patente PCT entrada en Fase Nacional, para:  
**“COMPUESTOS DE PIPERIDINA UREA 4 METILSULFONIL-SUSTITUIDOS”**  
(Nuevo Título)  
Solicitante: **MYOKARDIA, INC.**

## **RESPUESTA A EXAMEN DE FONDO**

Yo, **MARGARITA CASTELLANOS ABONDANO**, mayor de edad, identificada y domiciliada como aparece al pie de mi firma, obrando en mi calidad de apoderada de la sociedad solicitante del asunto citado en la referencia, en atención a su No. **1966** del 1 de abril de 2019, atentamente me permito dar respuesta al mismo de la siguiente manera:

### **1. Título**

El Examinador indica que el solicitante en el escrito radicado bajo el N° NC2017/0008398 el 17 de agosto de 2017, tituló la invención como: “COMPUESTOS DE PIPERIDINA UREA 4 METILSULFONILSUSTITUIDOS PARA EL TRATAMIENTO DE MIOCARDIOPATÍA DILATADA (MCD)”. Este título hace referencia a métodos de tratamiento que es materia no patentable.

- Se modifica el título así: **“COMPUESTOS DE PIPERIDINA UREA 4 METILSULFONIL-SUSTITUIDOS”**.

### **2. Modificación a las Reivindicaciones**

De acuerdo con lo establecido en el Artículo 34 de la Decisión 486 y en vista de las observaciones realizadas por el examinador, se presenta en esta oportunidad un nuevo pliego reivindicatorio conformado por 32 reivindicaciones. Se desea enfatizar en lo siguiente:

- 2.1.** Las expresiones “una sal farmacéuticamente aceptable del mismo” presentes en las reivindicaciones 1, 2, 29, 30 y 31 respectivamente, son

de carácter general que sugieren de forma imprecisa que la protección se extiende a posibles variaciones o modificaciones.

- El Solicitante no comparte la opinión del Examinador considerando que la práctica local establece que las solicitudes del campo de la farmacéutica pueden incluir este tipo de expresiones. Adicionalmente, tal como se indica en el punto 3 de este memotial sí se mencionan dichas sales en la descripción, ya que es de vital importancia para el cliente cubrir las formas de sal farmacéuticamente aceptables de los compuestos, los cuales son nuevos e inventivos. Es claro para el experto versado en la materia que a las sales que se hacen referencia son a los de los compuestos reclamados, por lo que la protección no se extiende de manera alguna a posibles variaciones o modificaciones.

2.2. La reivindicación 1 no es concisa porque las definiciones de R1, R2, R3, Ar1 y Ar2 son géneros funcionales, se sugiere restringir a una razonable generalización del tipo de compuestos que han sido sintetizados o probados, es decir, que se encuentren debidamente sustentados.

- A fin de superar esta objeción, se ha realizado una "generalización razonable" basándose en los compuestos ejemplares sintetizados en la descripción de la presente solicitud, de tal manera que se ha reducido el alcance de los sustituyentes enumerados en las reivindicaciones.

La siguiente tabla refleja los sustituyentes en los compuestos ejemplificados:

| R <sup>a</sup>                  |                                                                                                                                                                                                   |
|---------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Compuesto #                     | Sustituyente                                                                                                                                                                                      |
| 29.5                            | -COCH <sub>3</sub>                                                                                                                                                                                |
| 301                             | dos sustituyentes de R <sup>a</sup> en miembros de anillo adyacentes pueden combinarse para formar un anillo de 5 o 6 miembros que tiene 0 o, 1 o 2 miembros de anillo seleccionados de O, N y S; |
| R <sup>1</sup> & R <sup>2</sup> |                                                                                                                                                                                                   |
| Compuesto #                     | Sustituyente                                                                                                                                                                                      |
|                                 | -CH <sub>3</sub> , H, F, -CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> , y entre R <sup>1</sup> y R <sup>2</sup> pueden formar ciclopropilo y ciclobutilo.<br>R3 es H, -OH y F                                 |
| 178                             | -CF <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>                                                                                                                                                                  |
| 305                             | -CD <sub>3</sub>                                                                                                                                                                                  |
| 228                             | - Ciclobutano sustituyente flúor                                                                                                                                                                  |
| R <sup>b</sup>                  |                                                                                                                                                                                                   |
| Compuesto #                     | Sustituyente                                                                                                                                                                                      |
| 311                             | -OCHF <sub>2</sub>                                                                                                                                                                                |
| 25.2                            | -C(=O)H                                                                                                                                                                                           |
| 25                              | -CH <sub>2</sub> OH                                                                                                                                                                               |
| 71                              | dos sustituyentes R <sub>b</sub> en miembros de anillo adyacentes se pueden combinar para formar un anillo de 5 o 6 miembros que tiene 0, 1 o 2 miembros de anillo seleccionados de O, N y S.     |

| Ar <sup>1</sup> & Ar <sup>2</sup> |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
|-----------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Compuesto #                       | Sustituyente                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
|                                   | piridilo, piridazinilo, oxazolilo, isoxazolilo, 1,2,3-tiadiazolilo, isotiazolilo y tiazolilo, cada uno de que está sustituido con 0-2 Ra, donde Ra es H, CN, F, -CH <sub>3</sub> , hidroxietilo, hidroximetilo, Cl, metoxi, carboxilato de tercbutilo, trifluorometilo y carboxamida.                                                                                       |
|                                   | Ar <sup>2</sup> es fenilo, piridilo, pirazolilo y pirazolilo y pueden estar sustituidos con 0-2 Rb, donde Rb es F, difluorometilo, trifluorometilo, -CH <sub>3</sub> , -CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> , tercbutilo, isopropilo, trifluorometoxilo, metoxilo, Cl, CN, pirazolilo, metil pirazolilo, triazolilo, -OH, dimetilamino, cicloprilo, azetidinilo, deuterometilo. |

2.3. Considerando la práctica nacional, se ha agregado voluntariamente los compuestos a la reivindicación 26 en lugar de hacer referencia a la Tabla 2.

3. Descripción

Indica el Examinador que en la descripción, la característica técnica conocida como “sales farmacéuticamente aceptables” presenta el número de referencia 1A, 1B, 1C, 1D y 1E dicha referencia técnica no aparece, puesto que en las figuras se muestran rutas sintéticas para los compuestos pero estas no se encuentran relacionadas con la formación de sales farmacéuticamente aceptables.

- De acuerdo con la descripción: "Las Figuras 1A, 1B, 1C, 1D y 1E muestran rutas esquemáticas para la síntesis de los compuestos o sales farmacéuticamente aceptables descritas en el presente documento".

La objeción que surge de la traducción del inglés al español, que debería referirse a "las Figuras 1A, 1B, 1C, 1D y 1E muestra rutas esquemáticas para la síntesis de los compuestos o sus sales farmacéuticamente aceptables descritas en este documento"

Se adjunta la descripción, con la corrección previamente mencionada.

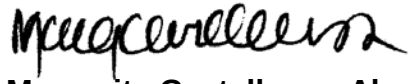
4. Determinación del estado de la técnica

La fecha para determinar el estado de la técnica es el 22 de enero de 2015, que corresponde a la fecha de presentación de la solicitud de prioridad. Sin embargo, consultadas las fuentes de información con las que se cuenta hasta la fecha, no se encontraron documentos que anticipen el objeto de la solicitud tal y como se encuentra reivindicado.

5. Anexos

- Nuevo pliego reivindicatorio conformado por treinta y dos (32) reivindicaciones.
- Nueva descripción.

Señor Director,



**Margarita Castellanos Abondano**

C.C. No. **39.779.654** de Bogotá

T.P.A. No. **70.819** del C.S.J.

Calle 94A No. 7A-09 - Bogotá, D.C.

Teléfono: 7560770

Bogotá, D.C.

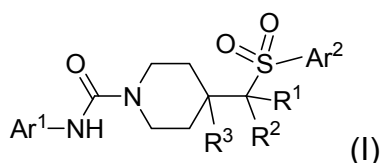
MCA/lt

P4694

RESPUESTA EXAMEN DE FONDO

## **Reivindicaciones**

1. Un compuesto que tiene la fórmula (I):



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde

Ar<sup>1</sup> es seleccionado del grupo que consiste en piridilo, piridazinilo, oxazolilo, isoxazolilo, 1,2,3-tiadiazolilo, isotiazolilo y tiazolilo, cada uno de que está sustituido con 0-3 R<sup>a</sup>;

Ar<sup>2</sup> es seleccionado del grupo que consiste en fenilo, piridilo, pirazolilo y pirazolo [1,5-a] piridilo, cada uno que está sustituido con 0-5 R<sup>b</sup>;

R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> son cada uno independientemente un miembro seleccionado del grupo que consiste en H, F, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, deuteroalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, y haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>; u R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> se pueden combinar para formar un anillo carbocíclico C<sub>3</sub> a C<sub>5</sub> que está sustituido con cero, uno o dos F;

R<sup>3</sup> es un miembro seleccionado del grupo que consiste en H, F, y OH;

cada R<sup>a</sup> se selecciona independientemente del grupo que consiste en halo, CN, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, hidroxialquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, -COR<sup>a1</sup>, -CO<sub>2</sub>R<sup>a1</sup>, y -CONR<sup>a1</sup>R<sup>a2</sup>, en donde cada R<sup>a1</sup> y R<sup>a2</sup> se selecciona independientemente del grupo que consiste en H y alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>; u, dos sustituyentes R<sup>a</sup> 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<sup>b</sup> se selecciona independientemente del grupo que consiste en halo, CN, hidroxilo, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, deuteroalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, haloalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, -NR<sup>b1</sup>R<sup>b2</sup>, -COR<sup>b1</sup>, y un heteroarilo de 5 o 6 miembros que está sustituido con alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, y en donde cada R<sup>b1</sup> y R<sup>b2</sup> se selecciona independientemente del grupo que consiste en H y alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> u R<sup>b1</sup> y

$R^{b2}$  cuando están unidos a un átomo de nitrógeno se combinan para formar un anillo de 4 a 6 miembros; u, 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.

2. Un compuesto de la reivindicación **Error! Reference source not found.**, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde  $Ar^1$  esta sustituido con de 0 a 2  $R^a$ .

3. Un compuesto de la reivindicación **Error! Reference source not found.** o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde  $Ar^2$  está sustituido con 0 a 3  $R^b$ .

4. Un compuesto de la reivindicación **Error! Reference source not found.** o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde  $R^b$  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  $C_1-C_4$ .

5. Un compuesto de la reivindicación **Error! Reference source not found.** o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde  $R^1$  se selecciona del grupo que consiste en H, F y  $CH_3$ .

6. Un compuesto de la reivindicación **Error! Reference source not found.** o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde  $R^2$  se selecciona del grupo que consiste en H, F y  $CH_3$ .

7. Un compuesto de la reivindicación **Error! Reference source not found.** o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde  $R^1$  y  $R^2$  tomados junto con el átomo de carbono al que está unido cada uno forma un anillo de ciclopropano o ciclobutano.

8. Un compuesto de la reivindicación **Error! Reference source not found.** o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde  $R^1$  y  $R^2$  no son iguales y al menos uno de  $R^1$  y  $R^2$  se selecciona entre F y  $CH_3$ .

9. Un compuesto de la reivindicación **Error! Reference source not found.** o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde el átomo de carbono que porta  $R^1$  y  $R^2$  tiene una configuración R.

10. Un compuesto de la reivindicación **Error! Reference source not found.** o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde  $R^3$  es H o F.

11. Un compuesto de la reivindicación **Error! Reference source not found.** o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde  $Ar^1$  es 4-piridinilo y  $Ar^2$  es fenilo, sustituido con 1 a 3  $R^b$ .

12. Un compuesto de la reivindicación **Error! Reference source not found.** o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde  $R^3$  es H, y cada uno de  $R^1$  y  $R^2$  es F.

13. Un compuesto de la reivindicación **Error! Reference source not found.** o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde  $R^3$  es H, y cada uno de  $R^1$  y  $R^2$  es  $CH_3$ .

14. Un compuesto de la reivindicación **Error! Reference source not found.** o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde  $R^3$  es H,  $R^1$  es  $CH_3$  y  $R^2$  es F.

15. Un compuesto de la reivindicación **Error! Reference source not found.** o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde el átomo de carbono que porta  $R^1$  y  $R^2$  tiene una configuración estereoquímica R.

16. Un compuesto de la reivindicación **Error! Reference source not found.** o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde Ar<sup>1</sup> es 4-piridazinilo y Ar<sup>2</sup> es fenilo, sustituido con 1 a 3 R<sup>b</sup>.

17. Un compuesto de la reivindicación **Error! Reference source not found.** o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R<sup>3</sup> es H, y cada uno de R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> es F.

18. Un compuesto de la reivindicación **Error! Reference source not found.** o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R<sup>3</sup> es H, y cada uno de R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> es CH<sub>3</sub>.

19. Un compuesto de la reivindicación **Error! Reference source not found.** o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R<sup>3</sup> es H, R<sup>1</sup> es CH<sub>3</sub> y R<sup>2</sup> es F.

20. Un compuesto de la reivindicación **Error! Reference source not found.** o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde el átomo de carbono que porta R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> tiene una configuración estereoquímica R.

21. Un compuesto de la reivindicación **Error! Reference source not found.** o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde Ar<sup>1</sup> se selecciona del grupo que consiste en 1,2,3-tiadiazol-5-ilo, isotiazol-5-ilo, y tiazol-5-ilo, cada uno de los cuales está sustituido con cero a un R<sup>a</sup>.

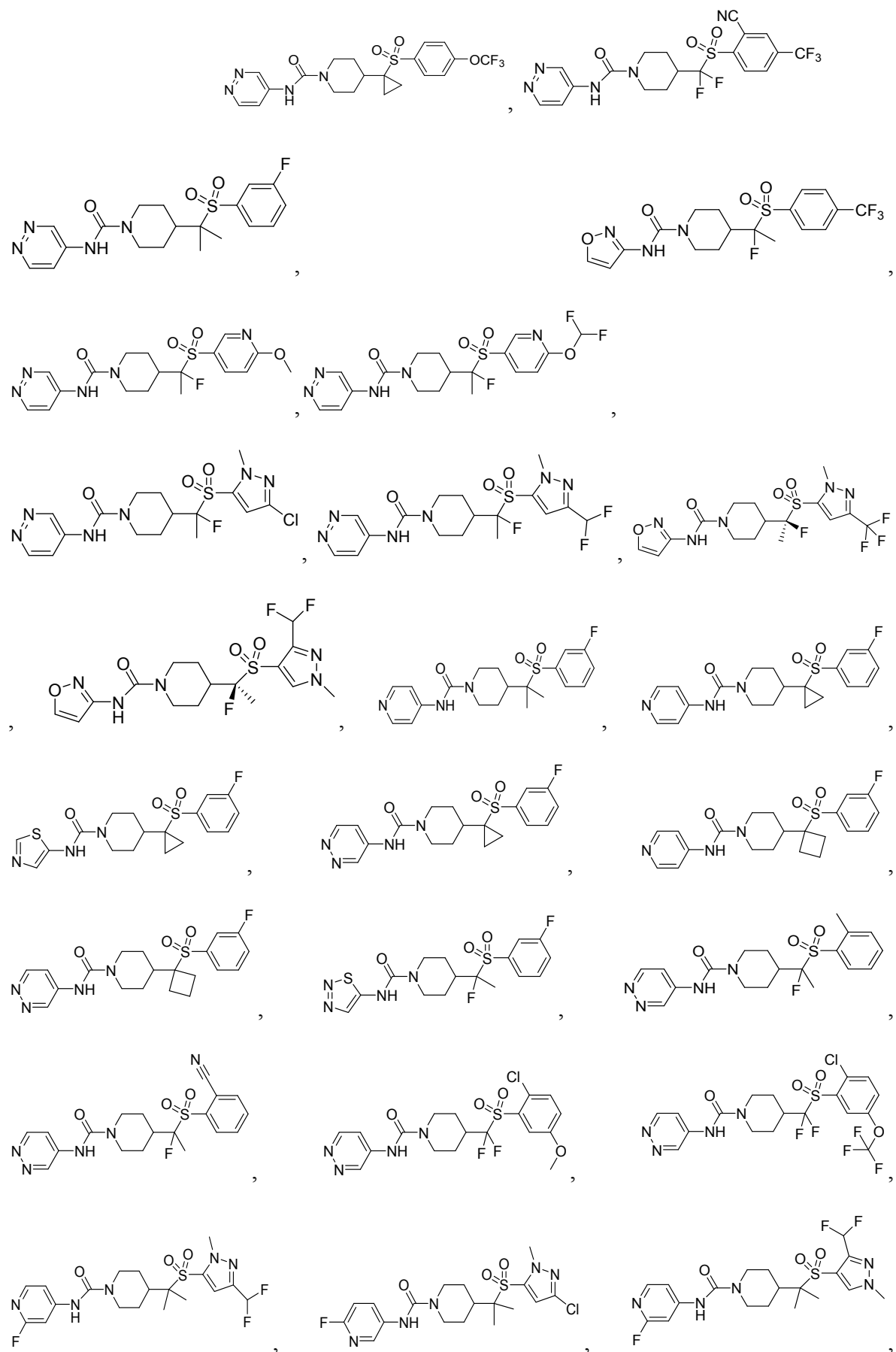
22. Un compuesto de la reivindicación **Error! Reference source not found.** o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R<sup>3</sup> es H, y cada uno de R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> es F.

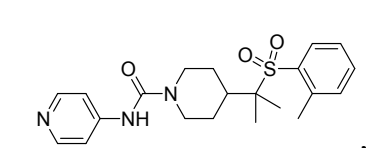
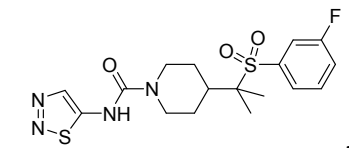
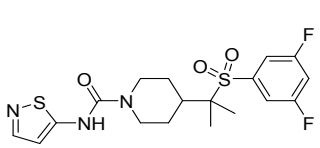
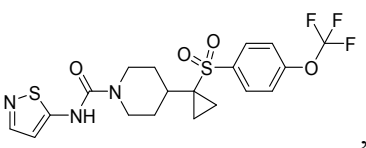
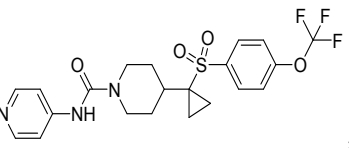
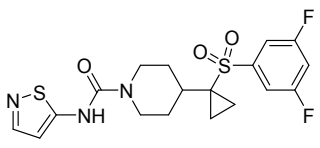
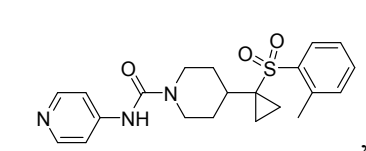
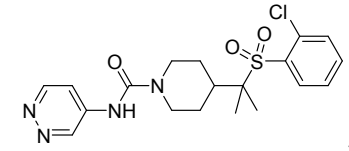
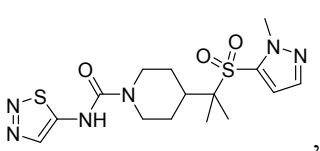
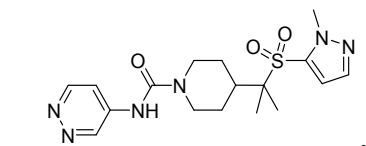
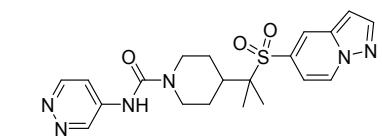
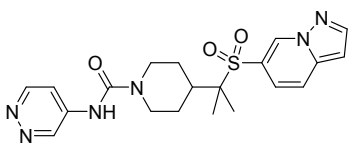
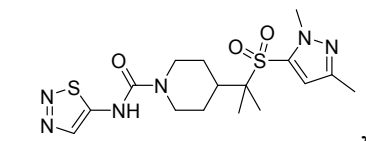
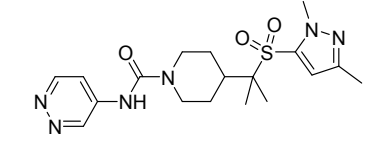
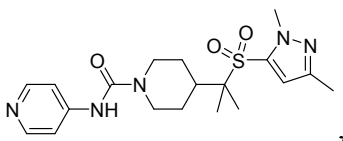
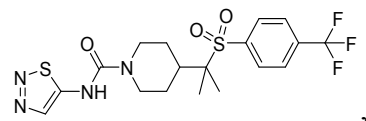
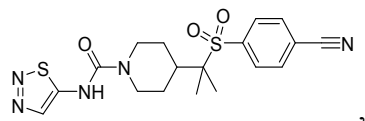
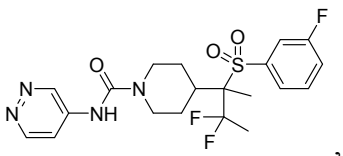
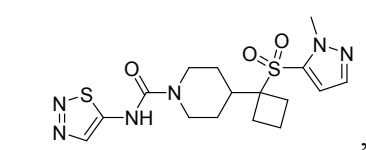
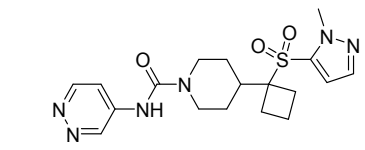
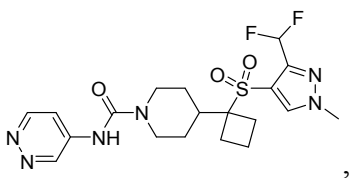
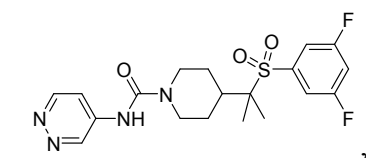
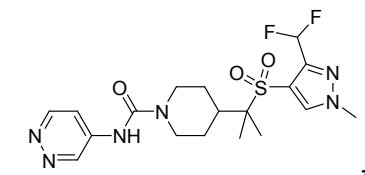
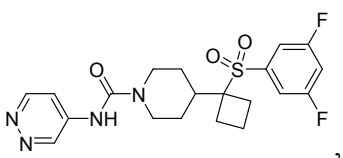
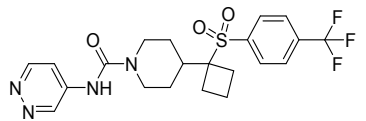
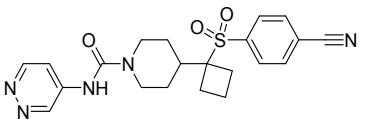
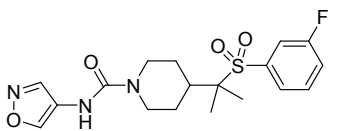
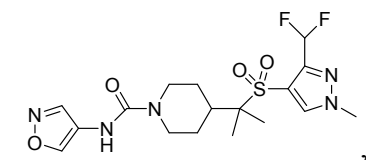
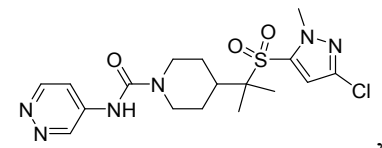
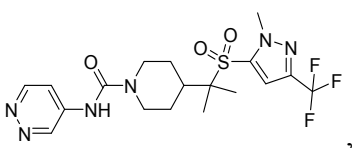
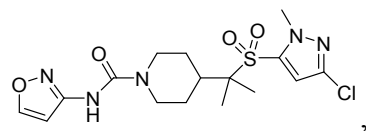
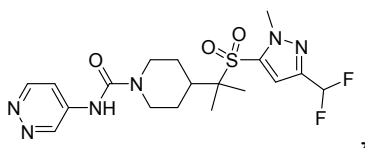
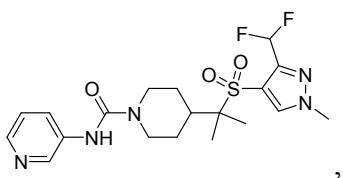
23. Un compuesto de la reivindicación **Error! Reference source not found.** o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R<sup>3</sup> es H, y cada uno de R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> es CH<sub>3</sub>.

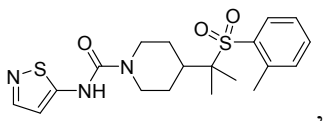
**24.** Un compuesto de la reivindicación **Error! Reference source not found.** o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde  $R^3$  es H,  $R^1$  es  $CH_3$  y  $R^2$  es F.

**25.** Un compuesto de la reivindicación **Error! Reference source not found.** o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde el átomo de carbono que porta  $R^1$  y  $R^2$  tiene una configuración estereoquímica R.

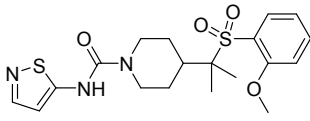
26. Un compuesto de la reivindicación **Error! Reference source not found.**, en donde el compuesto es



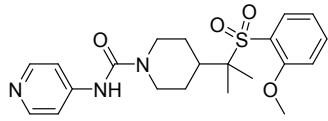




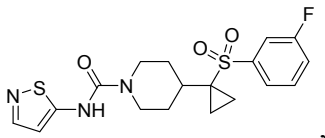
,



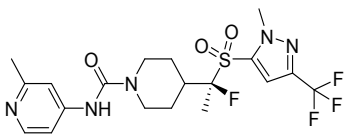
,



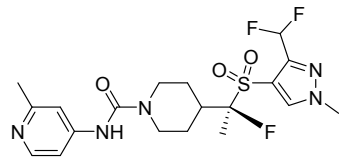
,



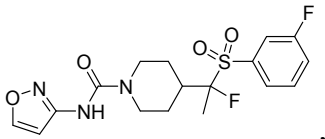
,



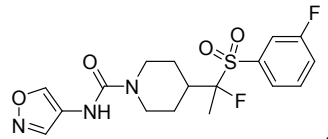
,



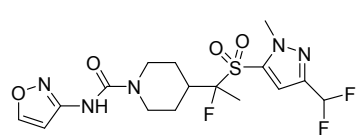
,



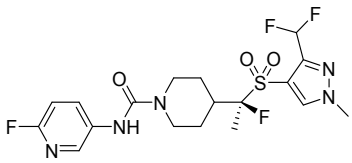
,



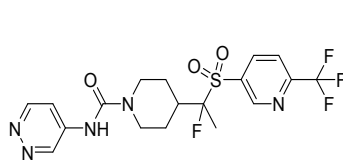
,



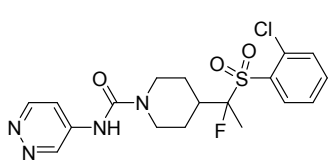
,



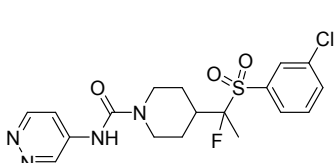
,



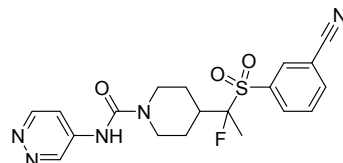
,



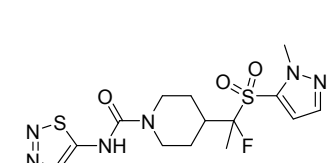
,



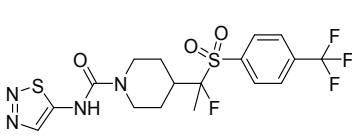
,



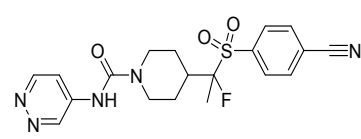
,



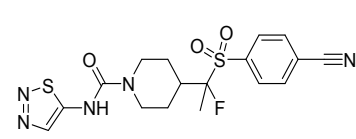
,



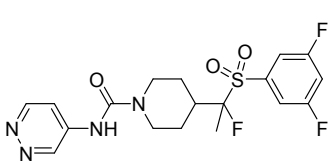
,



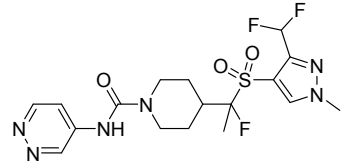
,



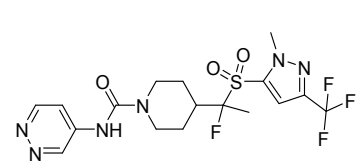
,



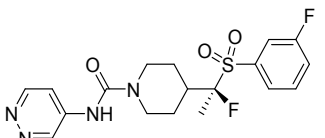
,



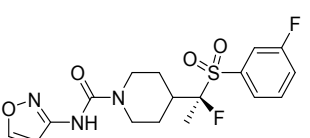
,



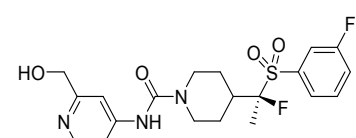
,



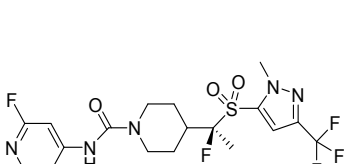
,



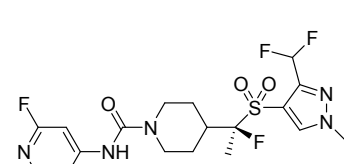
,



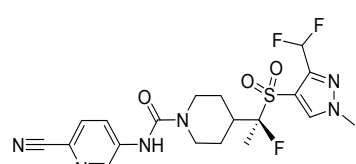
,



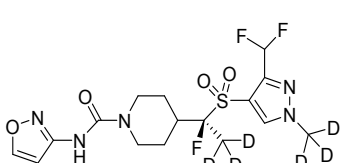
,



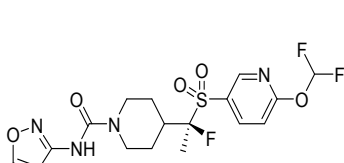
,



,



,

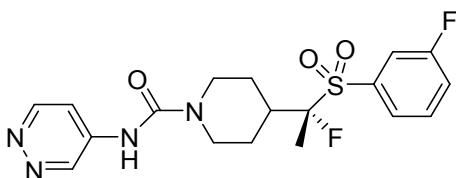


,

, o una sal farmacéuticamente

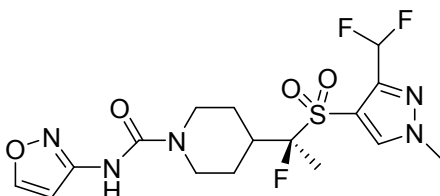
aceptable de la misma.





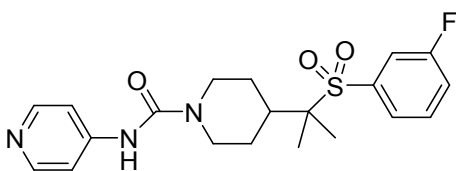
o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.

**30.** Un compuesto de la reivindicación 1, que tiene la formula



o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma

**31.** Un compuesto de la reivindicación 1, que tiene la formula



o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma

**32.** Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones **Error! Reference source not found.- 31** y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

**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

|                     |           |           |                  |
|---------------------|-----------|-----------|------------------|
| <b>ANTECEDENTES</b> | <b>DE</b> | <b>LA</b> | <b>INVENCIÓN</b> |
|---------------------|-----------|-----------|------------------|

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

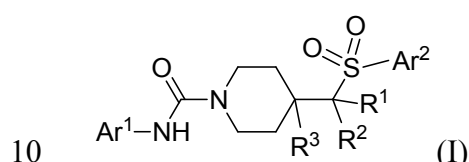
**[0005]** El diagnóstico depende de la historia del paciente y del examen físico. Los biomarcadores plasmáticos tales como péptido natriurético de tipo B (BNP) o su pro-proteína N-terminal (NT-proBNP) pueden ayudar en el diagnóstico y el control de MCD, especialmente para distinguir insuficiencia cardíaca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

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), Ar<sup>1</sup> 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<sup>a</sup>. Ar<sup>2</sup> es un arilo o heteroarilo de 5 a 10 miembros que está opcionalmente sustituido con 1-5 R<sup>b</sup>. Los símbolos R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> son cada uno independientemente un miembro seleccionado entre H, F, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, deutoalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, y haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>; u opcionalmente R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> se pueden combinar para formar un anillo carbocíclico C<sub>3</sub> a C<sub>5</sub> que está opcionalmente sustituido con uno o dos F. El símbolo R<sup>3</sup> representa un miembro seleccionado entre H, F, OH y alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>.

[0009] Los sustituyentes para cada uno de Ar<sup>1</sup> y Ar<sup>2</sup> son los que siguen a continuación: cada R<sup>a</sup> se selecciona independientemente del grupo que consiste en halo, CN, hidroxilo, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, hidroxialquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, haloalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, -COR<sup>a1</sup>, -CO<sub>2</sub>R<sup>a1</sup>, -SO<sub>2</sub>R<sup>a1</sup>, -SO<sub>2</sub>NR<sup>a1</sup>R<sup>a2</sup>, y -CONR<sup>a1</sup>R<sup>a2</sup>, en donde cada R<sup>a1</sup> y R<sup>a2</sup> se selecciona independientemente del grupo que consiste en H y alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> u opcionalmente R<sup>a1</sup> y R<sup>a2</sup> cuando están unidos a un átomo de nitrógeno se combinan para formar un anillo de 4 a 6 miembros; u opcionalmente, dos sustituyentes R<sup>a</sup> 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<sup>b</sup> se selecciona independientemente del grupo que consiste en halo, CN, hidroxilo, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, deutoalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, haloalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, -NR<sup>b1</sup>R<sup>b2</sup>, -COR<sup>b1</sup>, -CO<sub>2</sub>R<sup>b1</sup>, -SO<sub>2</sub>R<sup>b1</sup>, -

SO<sub>2</sub>NR<sup>b1</sup>R<sup>b2</sup>, -CONR<sup>b1</sup>R<sup>b2</sup>, y un heteroarilo de 5 o 6 miembros que está opcionalmente sustituido con alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, y en donde cada R<sup>b1</sup> y R<sup>b2</sup> se selecciona independientemente del grupo que consiste en H y alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> u opcionalmente R<sup>b1</sup> y R<sup>b2</sup> cuando están unidos a un átomo de nitrógeno se combinan para formar un anillo de 4 a 6 miembros; u opcionalmente, dos sustituyentes R<sup>b</sup> 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 sus 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 C<sub>1-2</sub>, C<sub>1-3</sub>, C<sub>1-4</sub>, C<sub>1-5</sub>, C<sub>1-6</sub>, C<sub>1-7</sub>, C<sub>1-8</sub>, C<sub>2-3</sub>, C<sub>2-4</sub>, C<sub>2-5</sub>, C<sub>2-6</sub>, C<sub>3-4</sub>, C<sub>3-5</sub>, C<sub>3-6</sub>, C<sub>4-5</sub>, C<sub>4-6</sub> y C<sub>5-6</sub>. Por ejemplo, alquilo C<sub>1-6</sub> 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 C<sub>3-6</sub>, C<sub>4-6</sub>, C<sub>5-6</sub>, C<sub>3-8</sub>, C<sub>4-8</sub>, C<sub>5-8</sub>, y C<sub>6-8</sub>. 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)<sub>2</sub>-. 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, tetrahydrofurano, 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.

[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 C<sub>1-6</sub> o C<sub>1-4</sub>. 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 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.

[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.

[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<sup>a</sup> 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 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 ( $^3\text{H}$ ), yodo-125 ( $^{125}\text{I}$ ) o carbono-14 ( $^{14}\text{C}$ ), e isótopos no radioactivos, tales como deuterio ( $^2\text{H}$ ) o carbono-13 ( $^{13}\text{C}$ ). 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

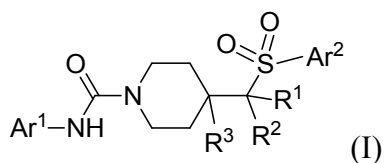
define en la presente memoria, y otros ingredientes opcionales en las cantidades especificadas, así como a cualquier producto que resulte directa o indirectamente de la composición de los ingredientes especificados en las cantidades especificadas.

[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

$\text{Ar}^1$  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  $\text{R}^a$ ;

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

$\text{R}^1$  y  $\text{R}^2$  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  $\text{R}^1$

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  $C_1-C_4$ ,  $-COR^{a1}$ ,  $-CO_2R^{a1}$ ,  $-SO_2R^{a1}$ ,  $-SO_2NR^{a1}R^{a2}$ , y  $-CONR^{a1}R^{a2}$ , en donde cada  $R^{a1}$  y  $R^{a2}$  se selecciona independientemente del grupo que consiste en H y alquilo  $C_1-C_4$  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  $C_3-C_6$ ,  $-NR^{b1}R^{b2}$ ,  $-COR^{b1}$ ,  $-CO_2R^{b1}$ ,  $-SO_2R^{b1}$ ,  $-SO_2NR^{b1}R^{b2}$ ,  $-CONR^{b1}R^{b2}$ , 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  $CH_3$ .

5 **[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 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.

20 **[0038]** En otras realizaciones más, se proporcionan compuestos de Fórmula I, o una sal 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.

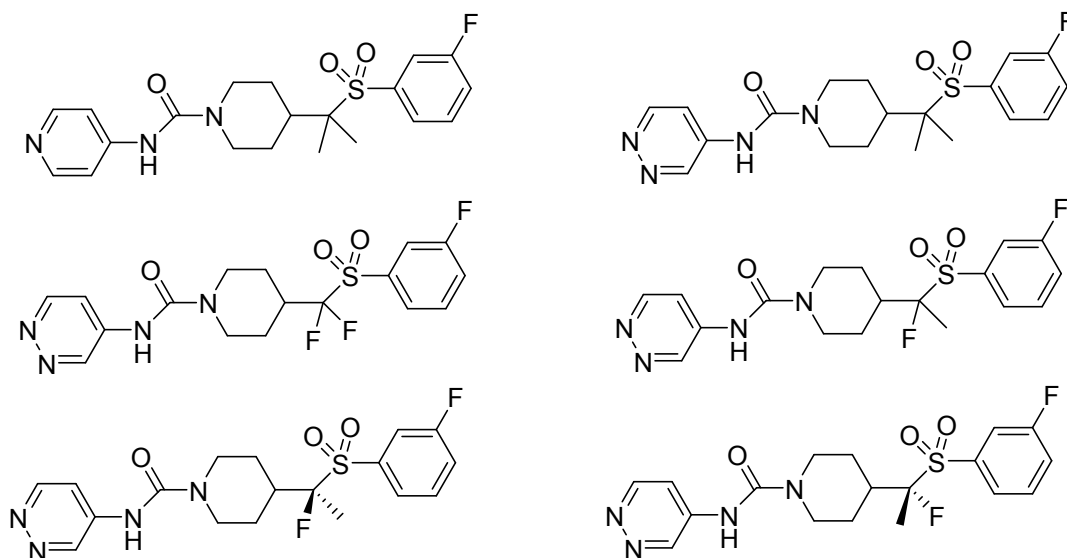
**[0040]** En otras realizaciones particulares, se proporcionan compuestos de Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, en donde  $Ar^1$  es 4-piridazinilo y  $Ar^2$  es fenilo, opcionalmente sustituido con 1 a 3  $R^b$ . En otras realizaciones más,  $R^3$  es H, y cada uno de 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

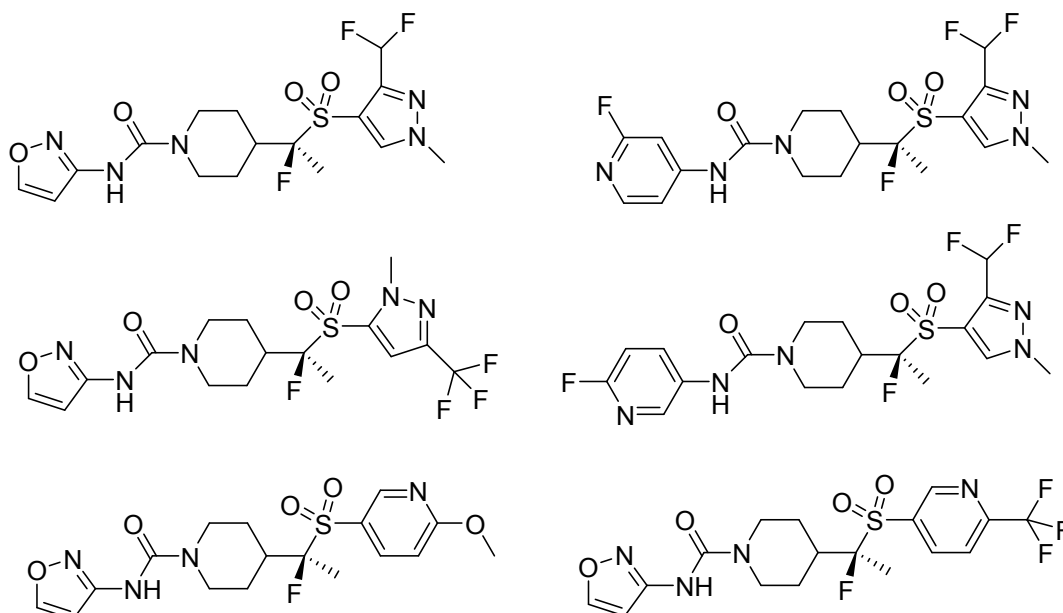
[0041] En otras realizaciones particulares más, se proporcionan compuestos de Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, en donde Ar<sup>1</sup> se selecciona del grupo que consiste en oxazol-5-ilo, isoxazol-3-ilo, isoxazol-4-ilo, pirazol-3-ilo, pirazol-4-ilo, 1,2,3-tiadiazol-5-ilo,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

[0042] En otras realizaciones seleccionadas, se proporcionan compuestos de Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, en donde R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> no son iguales, y al menos uno de R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> es F o CH<sub>3</sub> para formar un centro quiral en el átomo de carbono que porta R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> 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 arábiga, 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 arábiga; 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 arábiga o goma de tragacanto, fosfatidos 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
- 15 líquido a la temperatura rectal y por lo tanto se fundirá en el recto para liberar el fármaco. 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).
- 15 [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.
- 20 [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.

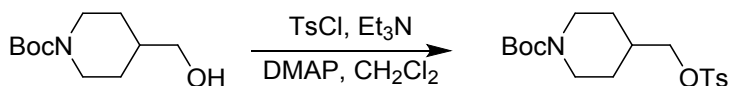
**[0065]** Los compuestos y las composiciones que se proporcionan en la presente memoria se pueden usar en combinación con otros fármacos que se usan en el tratamiento, prevención, supresión o mejora de las enfermedades o afecciones para las que son útiles los compuestos y

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),  $\beta$ -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  $\beta$ -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; BBr<sub>3</sub>: tribromuro de boro; BTC: carbonato de bis(triclorometilo); CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>: diclorometano; CH<sub>3</sub>CN: acetonitrilo; CH<sub>3</sub>OH: 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); Et<sub>3</sub>N: trimetilamina; Et<sub>2</sub>O: 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; H<sub>2</sub>O: agua; K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>: carbonato 10 potásico; KHSO<sub>4</sub>: bisulfato potásico; KNCO: isocianato potásico; LDA: diisopropilamida de litio; mCPBA: ácido meta-cloroperbenzoico; MgSO<sub>4</sub>: sulfato de magnesio; ml: mililitro(s); MW: microondas (reacción realizada en un reactor de microondas); NaCl: cloruro sódico; NaH: hidruro sódico; NaHCO<sub>3</sub>: bicarbonato sódico; NaOEt: etóxido sódico; NaOH: hidróxido sódico; NaOMe: metóxido sódico; Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>: sulfato sódico; Na<sub>2</sub>SO<sub>3</sub>: sulfito sódico; 15 NBS: N-bromosuccinimida; NFSI: N-fluorobencenosulfonimida; NH<sub>4</sub>Cl: cloruro de amonio; NMP: n-metil pirrolidinona; pH: -log [H<sup>+</sup>]; POCl<sub>3</sub>: tricloruro de fosforilo; PPTS: p-toluenosulfonato de piridinio; RP-HPLC: cromatografía líquida de alta presión en fase inversa; TA: temperatura ambiente; TR<sub>x</sub>: tiempo de retención; SFC: cromatografía en fluido supercrítico; TEBAC: cloruro de trietilbencilamonio; TFA: ácido trifluoroacético; y THF: 20 tetrahidrofurano.

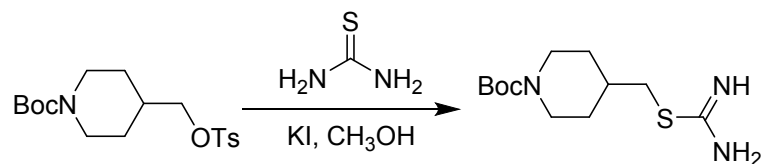
### Ejemplo 1. Preparación de 4-(((1-isopropil-1H-pirazol-4-il)sulfonyl)metil)-N-(piridin-4-il)piperidina-1-carboxamida.



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

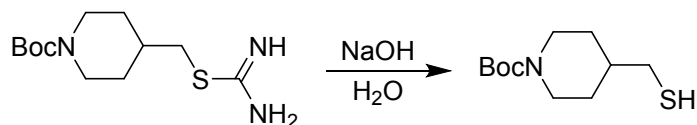
[0067] Una solución de 4-(hidroximetil)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (50 g, 232,25 mmol, 1,00 eq), trietilamina (35,2 g, 347,86 mmol, 1,50 eq), 4-dimetilaminopiridina (2,8 g, 22,92 mmol, 0,10 eq) y cloruro de 4-metilbenceno-1-sulfonyl (53 g, 278,00 mmol, 1,20 eq) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (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 <sup>1</sup>H

(400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  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  $\text{CH}_3\text{OH}$  (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  $\text{CH}_3\text{OH}/\text{H}_2\text{O}$  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  $\text{HCl}_{(\text{ac.})}$  (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  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  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  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  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.

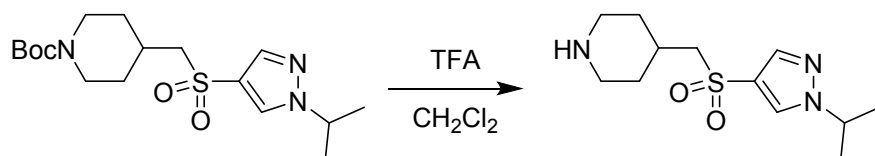
25



Chemical reaction scheme showing the oxidation of a thioether to a sulfone. The starting material is a Boc-protected piperidine ring attached via a methylene group to a thioether (-S-), which is further attached to a 4-isopropyl-1H-1,2,4-triazole ring. The reaction conditions are Oxone in DMF. The product is the corresponding sulfone, where the thioether has been oxidized to a sulfone group (-SO<sub>2</sub>-).

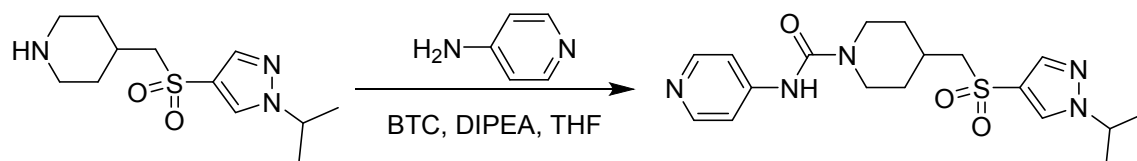
**Compuesto 1.5. 4-(((1-Isopropil-1H-pirazol-4-il)sulfonil)metil)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo.**

**[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<sub>2</sub>O (3 x 15 ml), se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 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 directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional.



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

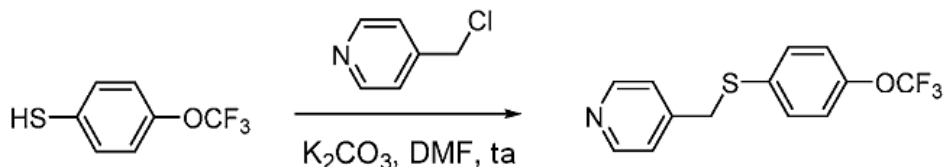
[0072] Una solución de 4-(((1-isopropil-1H-pirazol-4-il)sulfonyl)metil)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (**1.5**, 200 mg, 0,54 mmol, 1,00 eq) en ácido trifluoroacético/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1:1 (v/v), 10 ml) se agitó durante 2 h a temperatura ambiente en atmósfera de argón, y a continuación 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)sulfonyl)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)sulfonyl)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 Na<sub>2</sub>CO<sub>3(ac.)</sub> 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 NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>, 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]<sup>+</sup>; RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 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)sulfonyl)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),  $K_2CO_3$  (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  $H_2O$  (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  $Na_2SO_4$  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.

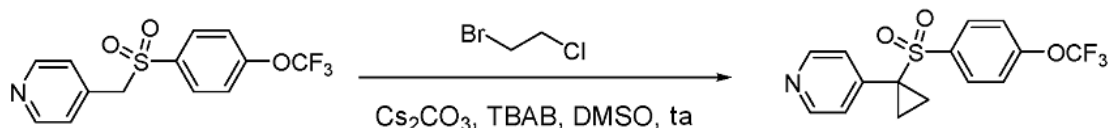
15



**Compuesto 2.2. 4-(((4-(Trifluorometoxi)fenil)sulfonyl)metil)piridina.**

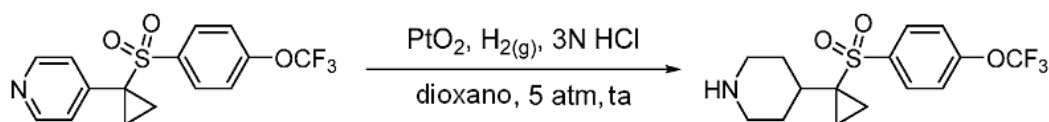
[0075] Una solución de 4-(((4-(trifluorometoxi)fenil)tio)metil)piridina (**2.1**, 800 mg, 2,80 mmol, 1,00 eq) y *m*CPBA (1,07 g, 6,17 mmol, 2,20 eq) en  $CH_2Cl_2$  (20 ml) se agitó durante 2 h a temperatura ambiente en atmósfera de argón. A continuación, la solución se lavó con  $Na_2CO_{3(ac)}$  saturado (2 x 20 ml) y solución salina saturada (20 ml). La fase orgánica se secó sobre  $Na_2SO_4$  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 [ $M + H$ ]<sup>+</sup>.

25



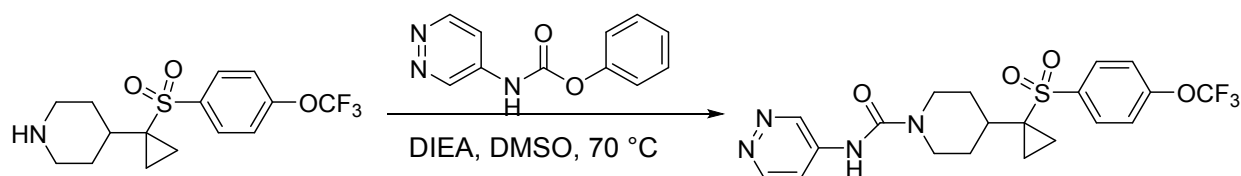
**Compuesto 2.3. 4-(1-((4-(Trifluorometoxi)fenil)sulfonyl)ciclopropil)piridina.**

[0076] Una solución de 4-((4-(trifluorometoxi)fenil)sulfonyl)metilpiridina (**2.2**, 770 mg, 2,43 mmol, 1,00 eq), 1-bromo-2-cloroetano (1,47 g, 10,25 mmol, 3,00 eq), Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (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 H<sub>2</sub>O (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 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 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]<sup>+</sup>; RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 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.**

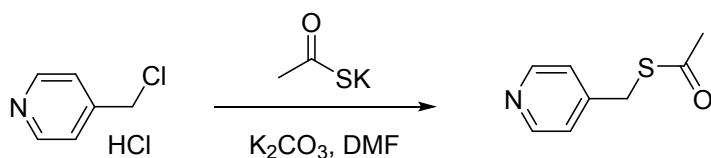
[0077] Una mezcla de 4-(1-((4-(trifluorometoxi)fenil)sulfonyl)ciclopropil)piridina (**2.3**, 400 mg, 1,17 mmol, 1,00 eq) y PtO<sub>2</sub> (80 mg) en HCl 3 N/dioxano (10 ml) se agitó durante 5 h a temperatura ambiente en un tubo cerrado herméticamente en una atmósfera de H<sub>2(g)</sub> (5 atm). [Precaución: el matraz de reacción se purgó con N<sub>2(g)</sub> antes de purgarse con H<sub>2(g)</sub>.] 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 <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 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 H<sub>2</sub>O (10 ml), y la mezcla resultante se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 x 20 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con solución salina saturada (2 x 10 ml), se secaron sobre MgSO<sub>4</sub> 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 NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>, 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]<sup>+</sup>; RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 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.**

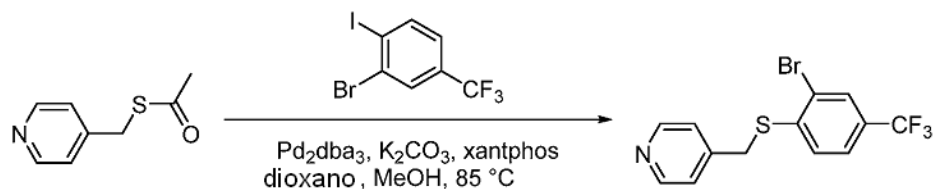


**Compuesto 3.1. Etanotioato de S-(piridin-4-ilmetilo).**

[0079] A una mezcla de hidrocloreto de 4-(clorometil)piridina (9 g, 54,87 mmol, 1,00 eq) y K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (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

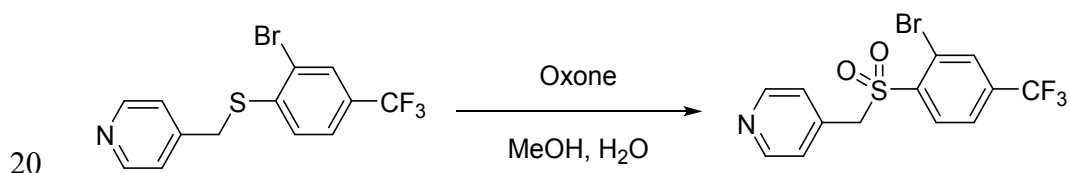
resultante se extrajo con EtOAc (3 x 300 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con solución salina saturada (2 x 500 ml), se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtraron, y se concentraron a presión reducida para proporcionar 9 g (98 %) de un líquido de color pardo. MS (ES, m/z): 168 [M + H]<sup>+</sup>.

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), Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>-CHCl<sub>3</sub> (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]<sup>+</sup>, 388 [M + H + CH<sub>3</sub>CN]<sup>+</sup>.



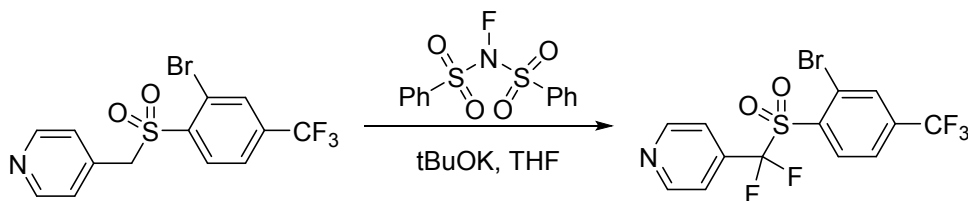
20

### Compuesto 3.3. 4-(((2-Bromo-4-(trifluorometil)fenil)sulfonyl)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 K<sub>2</sub>CO<sub>3(ac.)</sub>. Los sólidos se recogieron por filtración para proporcionar 5 g (100 %) de un sólido de color amarillo. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz,

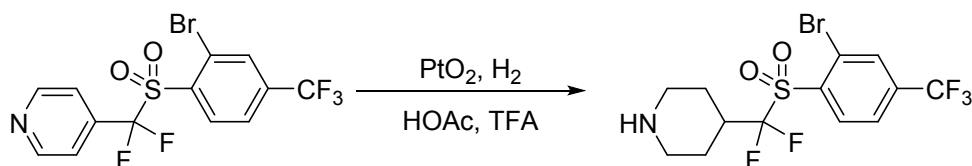
25

DMSO-d<sub>6</sub>, ppm):  $\delta$  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)sulfonyl)difluorometil)piridina.**

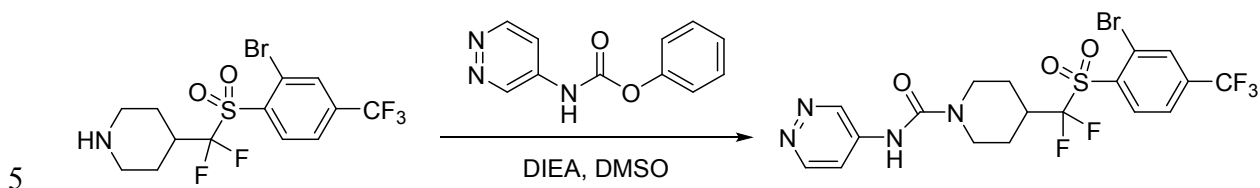
[0082] A una solución de 4-(((2-bromo-4-(trifluorometil)fenil)sulfonyl)metil)piridina (**3.3**, 2,45 g, 6,44 mmol, 1,00 eq) en THF (40 ml) se añadió gota a gota t-BuOK (1 M en THF, 19,4 ml, 19,32 mmol, 3 eq) a -10 °C en atmósfera de argón. La solución resultante se agitó durante 30 min a -10 °C. Esto 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 NH<sub>4</sub>Cl<sub>(sat.)</sub> (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, CH<sub>3</sub>CN:H<sub>2</sub>O = 0:100 aumentando a CH<sub>3</sub>CN:H<sub>2</sub>O = 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 + CH<sub>3</sub>CN]<sup>+</sup> 458.



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

[0083] A una mezcla de 4-(((2-bromo-4-(trifluorometil)fenil)sulfonyl)difluorometil)-piridina (**3.4**, 500 mg, 1,20 mmol, 1,00 eq) y PtO<sub>2</sub> (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<sub>2(g)</sub> (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<sub>2(g)</sub> antes de purgarse con H<sub>2(g)</sub>.] Los sólidos se retiraron por filtración. Se añadió una segunda alícuota de PtO<sub>2</sub> (200 mg, 40 %) y la solución resultante se agitó durante otros 2 días a 60 °C en un baño de aceite. Los sólidos

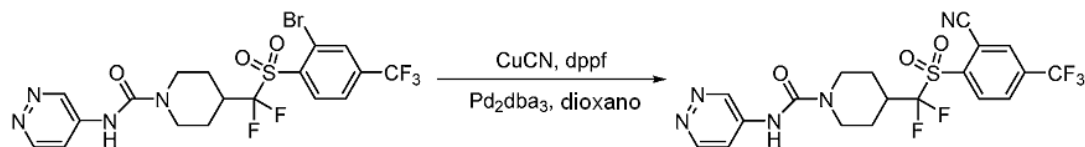
se retiraron por filtración y el filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar 500 mg (en bruto) de un sólido de color pardo. El producto se usó en la siguiente etapa directamente sin purificación adicional.



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

[0084] Una solución de 4-(((2-bromo-4-(trifluorometil)fenil)sulfonil)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, CH<sub>3</sub>CN:H<sub>2</sub>O = 0:100 aumentando a CH<sub>3</sub>CN:H<sub>2</sub>O = 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]<sup>+</sup> 543, [M + H + CH<sub>3</sub>CN]<sup>+</sup> 584.

10



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

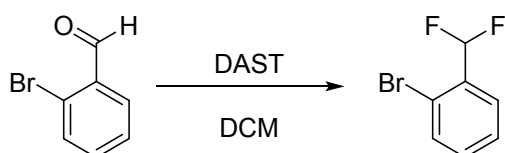
[0085] Una mezcla de 4-(((2-bromo-4-(trifluorometil)fenil)sulfonil)difluorometil)-N-(piridazin-4-il)piperidina-1-carboxamida (**3.6**, 190 mg, 0,35 mmol, 1,00 eq), CuCN (125 mg, 1,4 mmol, 4,00 eq), dppf (156 mg, 0,28 mmol, 0,80 eq) y Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>CHCl<sub>3</sub> (145 mg, 0,14 mmol, 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 H<sub>2</sub>O (40 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 50 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con FeSO<sub>4</sub>(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/NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>

20

25

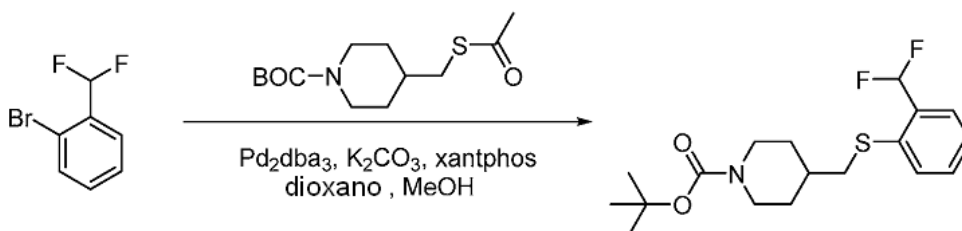
10 mM, Fase Móvil B: CH<sub>3</sub>CN; Caudal: 20 ml/min; Gradiente: 25-75 % de B en 8 min; Detector, 254 nm] para proporcionar 53,1 mg (31 %) de un sólido de color amarillo claro. MS (ES, m/z): [M + H]<sup>+</sup> 490, [M + Na]<sup>+</sup> 512; RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, ppm): δ 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 <sup>19</sup>F (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, 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.**

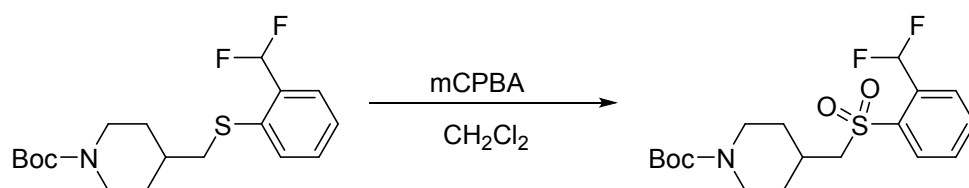
[0086] A una solución de 2-bromobenzaldehído (10,0 g, 54,05 mmol, 1,00 eq) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (100 ml) en atmósfera de argón se añadió gota a gota DAST (17,4 g, 107,95 mmol, 2,00 eq) con agitación a 0 °C. La solución resultante se agitó durante 3 h a temperatura ambiente. La reacción se interrumpió a continuación mediante la adición lenta y cuidadosa de NaHCO<sub>3</sub>(sat.) (200 ml). La mezcla resultante se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (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 <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 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 <sup>19</sup>F (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz, ppm): δ 114,63.



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

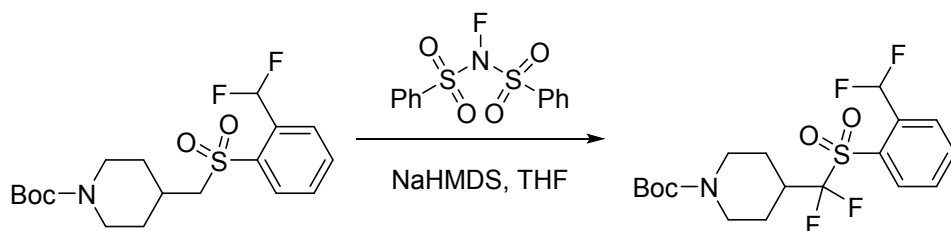
[0087] Una mezcla de 1-bromo-2-(difluorometil)benceno (4.1, 3,0 g, 14,49 mmol, 1,00 eq), Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>-CHCl<sub>3</sub> (750 mg, 0,82 mmol, 0,05 eq), carbonato potásico (6,04 g, 43,70 mmol,

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 <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 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).



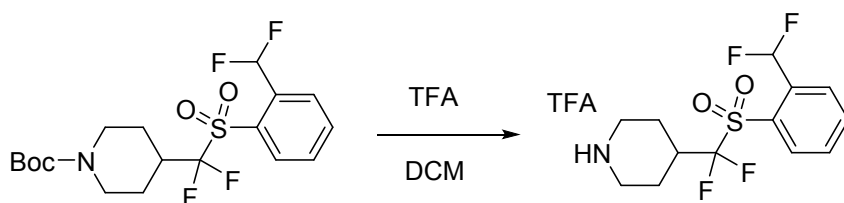
**Compuesto 4.3. 4-(((2-(Difluorometil)fenil)sulfonil)metil)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo.**

**[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 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (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 NaHCO<sub>3</sub>(sat.) (150 ml). La solución resultante se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 x 100 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con H<sub>2</sub>O (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 <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 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).



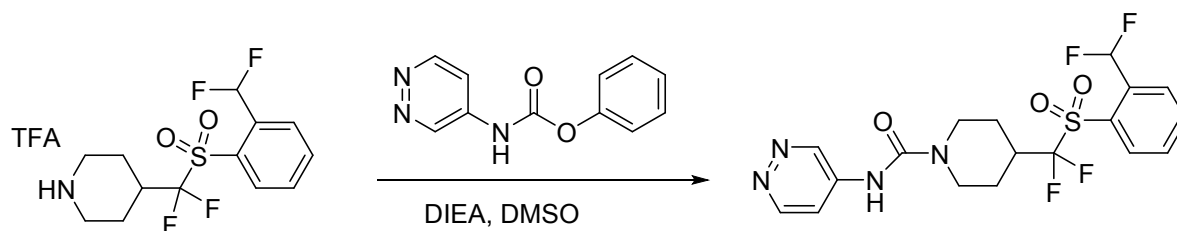
**Compuesto 4.4. 4-(((2-(Difluorometil)fenil)sulfonil)difluorometil) piperidina-1-carboxilato de terc-butilo.**

[0089] A una mezcla de 4-(((2-(difluorometil)fenil)sulfonil)metil)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  $\text{H}_2\text{O}$  (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  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  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  $^{19}\text{F}$  (376 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  -106,80, -109,33 ppm.



**Compuesto 4.5. Sal de ácido trifluoroacético de 4-(((2-(difluorometil)fenil)sulfonil)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo.**

[0090] Una solución de 4-(((2-(difluorometil)fenil)sulfonil)difluorometil)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (**4.4**, 600 mg, 1,41 mmol, 1,00 eq) y ácido trifluoroacético (4 ml) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (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  $[\text{M} + \text{CH}_3\text{CN} + \text{H}]^+$ .

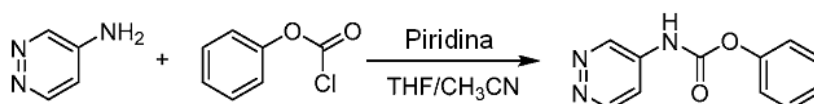


**Compuesto 4. 4-(((2-(Difluorometil)fenil)sulfonil)difluorometil)-N-(piridazin-4-il)piperidina-1-carboxamida.**

[0091] Una mezcla de sal de ácido trifluoroacético de 4-(((2-  
 5 (difluorometil)fenil)sulfonil)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, CH<sub>3</sub>CN:H<sub>2</sub>O =  
 10 0:100 (v/v) aumentando a CH<sub>3</sub>CN:H<sub>2</sub>O = 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]<sup>+</sup>, 488 [M + CH<sub>3</sub>CN + H]<sup>+</sup>; RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): 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.

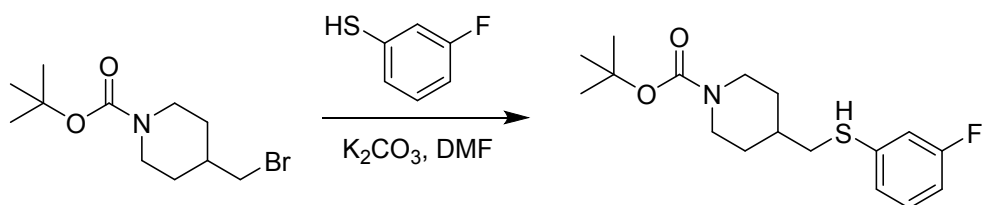
15

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



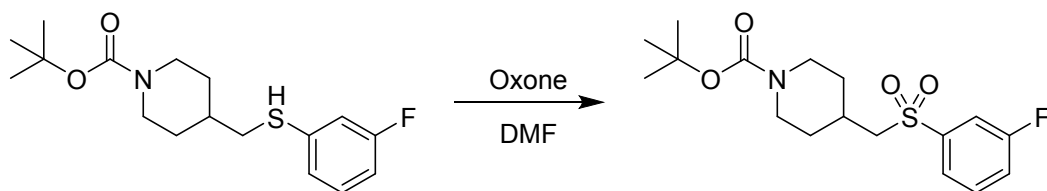
**Compuesto 5.1. Piridazin-4-ilcarbamato de fenilo.**

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 cloroformiato 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]<sup>+</sup>; RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 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.



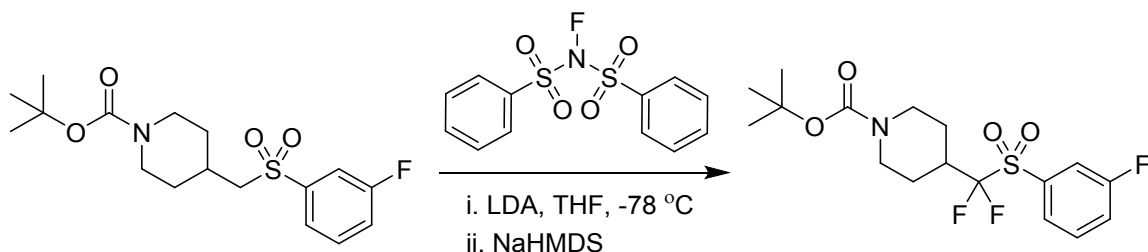
**Compuesto 5.2. 4-(((3-Fluorofenil)-l3-sulfanil)metil)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo.**

- 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 H<sub>2</sub>O, y se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se lavó con H<sub>2</sub>O, NaCl saturado, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, 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]<sup>-</sup>.



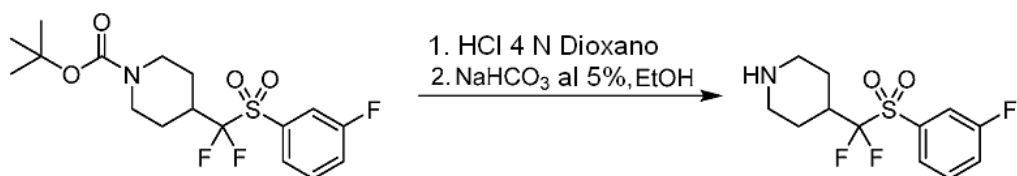
**Compuesto 5.3. 4-(((3-Fluorofenil)sulfonil)metil)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo.**

- 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 H<sub>2</sub>O, y se extrajo en EtOAc. La fase orgánica se lavó con NaOH 0,5 N, NaCl saturado, se secó con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, 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]<sup>+</sup>; RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 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.**

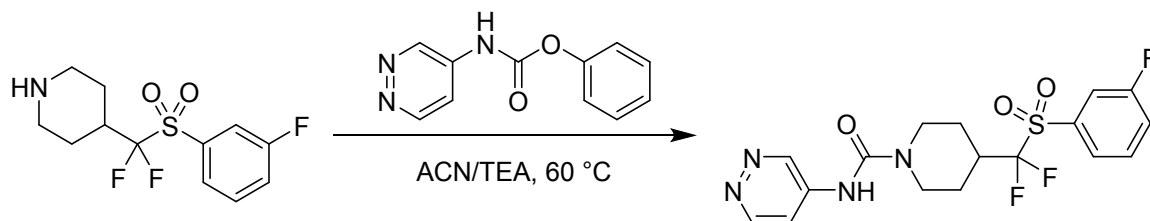
[0095] A una solución de 4-(((3-fluorofenil)sulfonyl)metil)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (**5.3**, 1,00 g, 2,80 mmol) y *N*-fluorobenceno sulfonimida (3,50 g, 11,1 mmol) en THF seco (50 ml) a -78 °C en atmósfera de nitrógeno se añadió gota a gota LDA (2,0 M en THF, 3,5 ml, 3,50 mmol)). La mezcla 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 NaHCO<sub>3</sub> saturado, NaCl saturado, se secó con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, 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]<sup>+</sup>; RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 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 NaHCO<sub>3</sub> 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

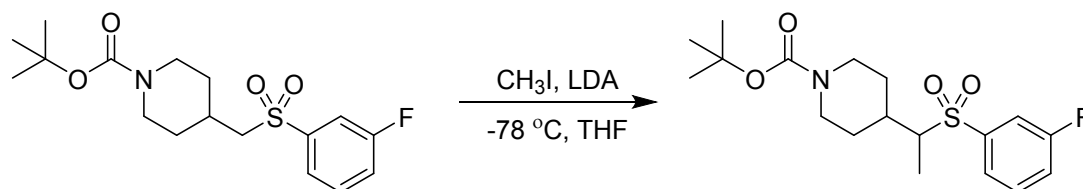
en forma de un sólido de color blanco que se usó sin purificación adicional (4,68 g). LC-MS (ES, m/z): 294 [M + H]<sup>+</sup>.



**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]<sup>+</sup>; RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): 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.

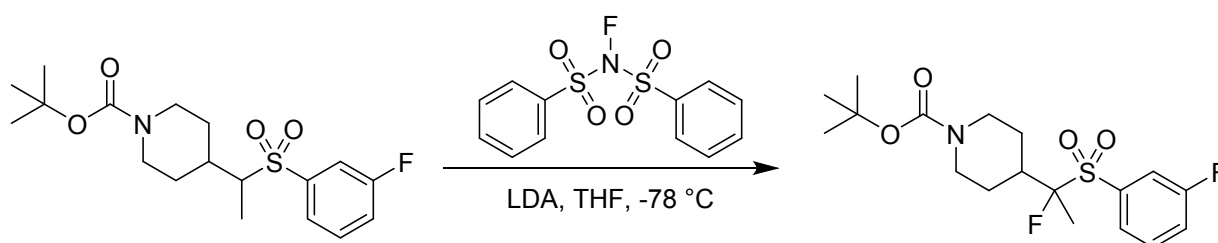
**Ejemplo 6. Preparación de 4-(1-fluoro-1-((3-fluorofenil)sulfonil)etil)-N-(piridazin-4-il)piperidina-1-carboxamida.**



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

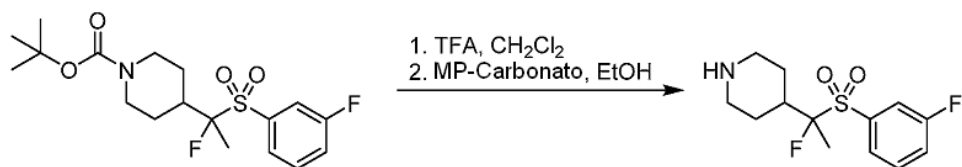
[0098] A una solución de 4-(((3-fluorofenil)sulfonil)metil)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (**5.3**, 0,10 g, 0,279 mmol) en THF seco (1 ml) a -78 °C se añadió LDA (2,0 M en THF, 0,168 ml, 0,336 mmol). La mezcla de reacción se agitó a -78 °C en atmósfera de nitrógeno durante 15 minutos antes de 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 H<sub>2</sub>O y se extrajo en EtOAc. La fase orgánica se secó con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, 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]<sup>+</sup>; RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 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.



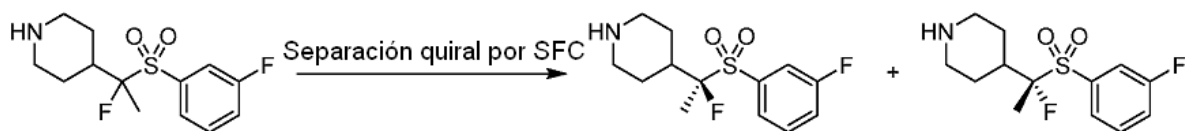
**Compuesto 6.2. 4-(1-Fluoro-1-((3-fluorofenil)sulfonyl)etil)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo.**

[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 H<sub>2</sub>O, se calentó a temperatura ambiente y se extrajo en EtOAc. La fase orgánica se secó con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, 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]<sup>+</sup>; RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 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.



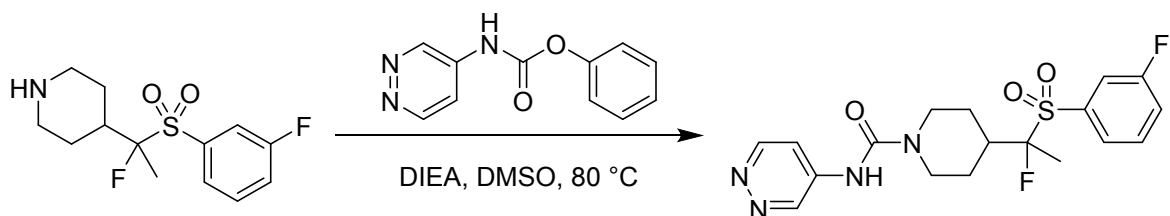
**Compuesto 6.3. 4-(1-Fluoro-1-((3-fluorofenil)sulfonyl)etil)piperidina.**

[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 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (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]<sup>+</sup>.



**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: CO<sub>2</sub>, 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 TR<sub>1</sub> = 2,16 min (**6.3a**, 0,938 g, 98 %) en forma de un sólido de color blanco y TR<sub>2</sub> = 2,75 min (**6.3b**, 0,948 g, 98 %) en forma de un sólido de color blanco.

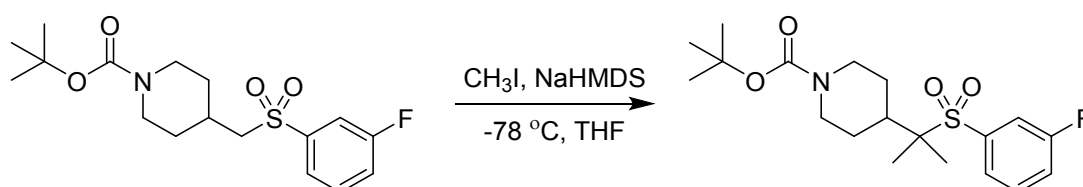


**Compuesto 6. Sal de ácido trifluoroacético de 4-(1-fluoro-1-((3-fluorofenil)sulfonyl)etil)-N-(piridazin-4-il)piperidina-1-carboxamida.**

[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**,

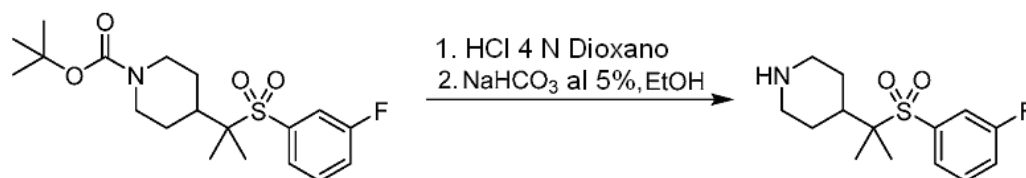
0,028 g, 0,132 mmol), seguido de DIEA (0,055 ml, 0,309 mmol). La mezcla de reacción se sumergió en un baño de aceite calentado previamente a 80 °C y se agitó durante 2 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con EtOAc y H<sub>2</sub>O. Las dos fases se separaron. La fase orgánica se secó con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró. El residuo resultante se purificó usando cromatografía líquida a alta presión en fase inversa (0 - 90 % (v/v) de CH<sub>3</sub>CN en H<sub>2</sub>O (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]<sup>+</sup>; RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 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)sulfonil)propan-2-il)-N-(piridazin-4-il)piperidina-1-carboxamida.**



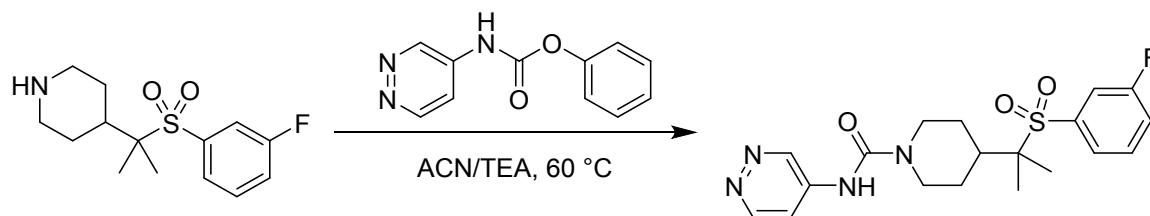
**Compuesto 7.1. 4-(2-((3-Fluorofenil)sulfonil)propan-2-il)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo**

[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)sulfonil)propan-2-il)piperidina.**

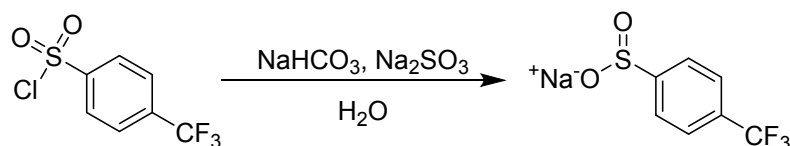
[0104] El compuesto 7.2 se preparó de una forma similar que el compuesto 5.5 para proporcionar el producto deseado que se usó sin purificación en la siguiente reacción.



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

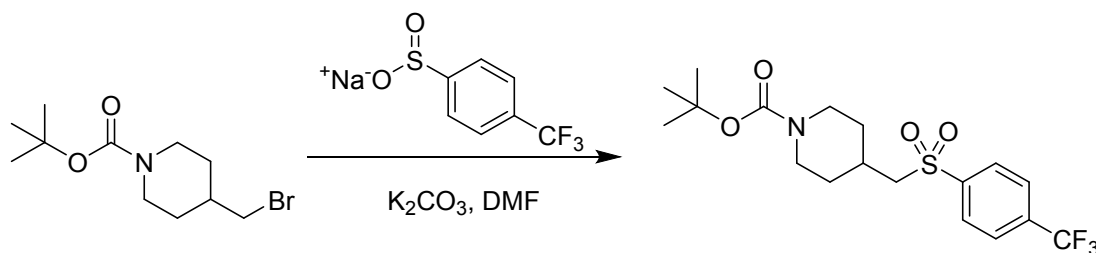
[0105] El compuesto 7 se preparó de una forma similar que el compuesto 5 para proporcionar el producto deseado en forma de un sólido de color blanco (0,56 g, 72 %). LC-MS (ES, m/z): 407 [M + H]<sup>+</sup>; RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, ppm): δ 9,28 (s, 1H), 9,17 (s, 1H), 8,88 (d, J = 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**



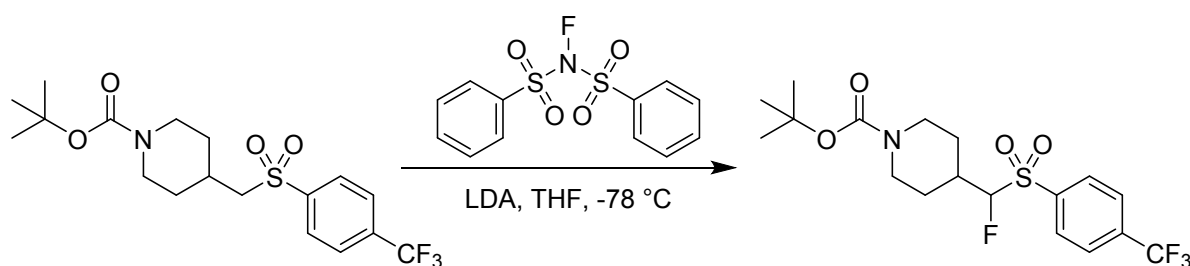
**Compuesto 8.1. 4-(Trifluorometil)bencenosulfonato sódico**

[0106] A una solución de cloruro de 4-(trifluorometil)bencenosulfonilo (0,424 g, 1,73 mmol) en H<sub>2</sub>O (2,5 ml) se añadieron NaHCO<sub>3</sub> (0,291 g, 3,46 mmol) y Na<sub>2</sub>SO<sub>3</sub> (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]<sup>+</sup>.



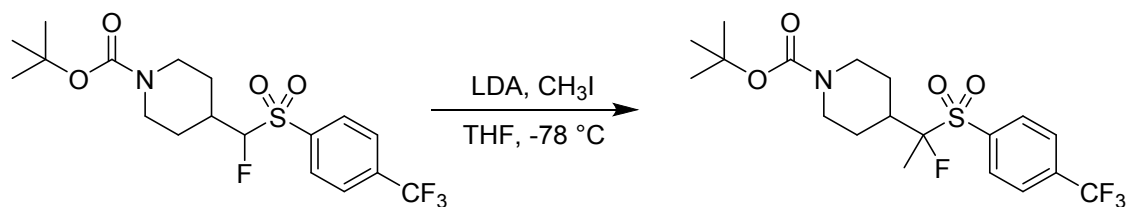
**Compuesto 8.2. 4-(((4-(Trifluorometil)fenil)sulfonil)metil)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo.**

[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 K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (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 H<sub>2</sub>O (10 ml) y las dos fases se separaron. La fase orgánica se secó con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, 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]<sup>+</sup>; RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 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.



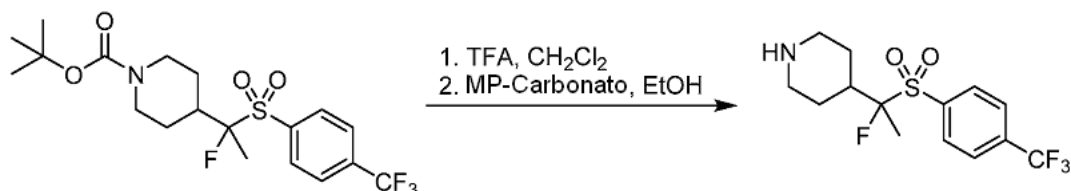
### Compuesto 8.3. 4-(Fluoro((4-(trifluorometil)fenil)sulfonyl)metil)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo

[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 H<sub>2</sub>O (5 ml) y las dos fases se separaron. La fase orgánica se secó con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, 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]<sup>+</sup>.



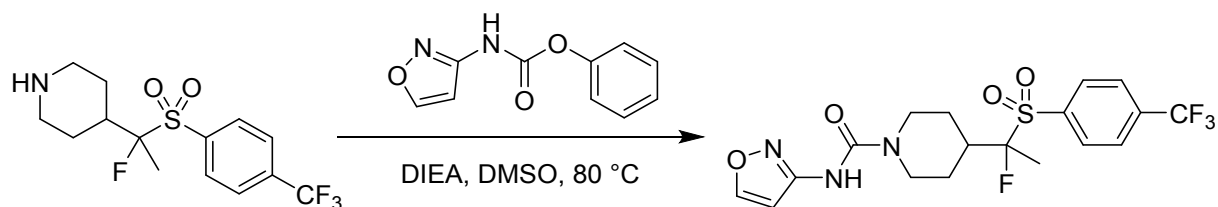
**Compuesto 8.4. 4-(1-Fluoro-1-((4-(trifluorometil)fenil)sulfonil)etil)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo**

[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 H<sub>2</sub>O (2 ml) y se calentó a temperatura ambiente. Las dos fases se separaron y la fase orgánica se secó con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, 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]<sup>+</sup>.



**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.

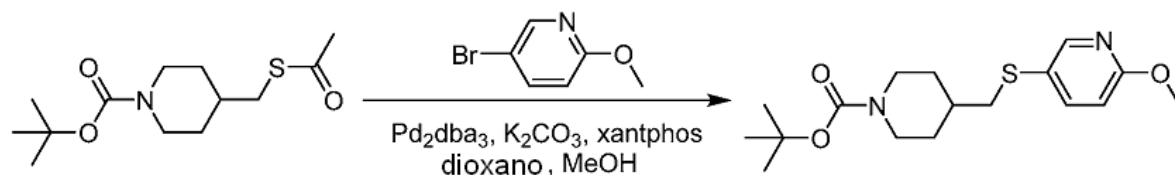


**Compuesto 8. 4-(1-Fluoro-1-((4-(trifluorometil)fenil)sulfonil)etil)-N-(isoxazol-3-il)piperidina-1-carboxamida**

[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]<sup>+</sup>; RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 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-

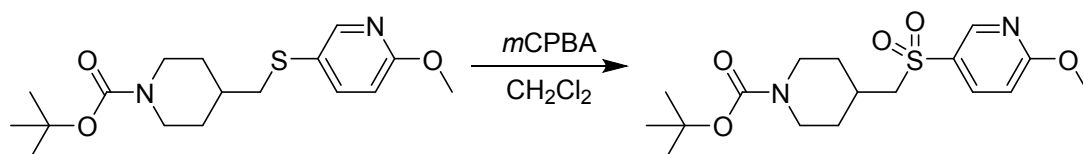
2,95 (m, 2H), 2,51-2,61 (m, 1H), 2,25 (d, J = 13,00 Hz, 1H), 1,86 (d, J = 12,96 Hz, 1H), 1,35-1,54 (m, 5H) ppm.

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



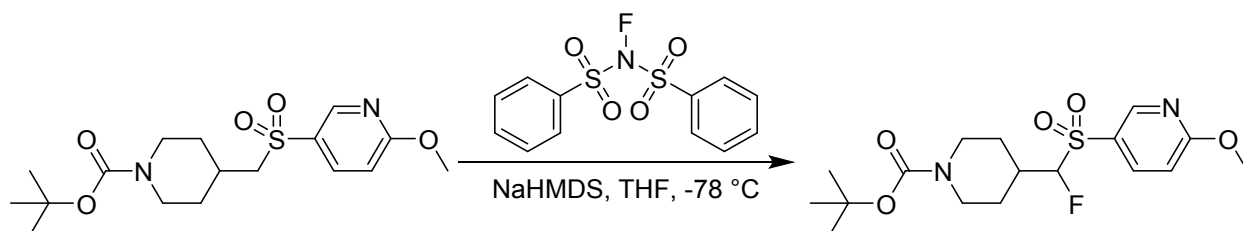
**Compuesto 9.1. 4-(((6-Metoxipiridin-3-il)tio)metil)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo**

[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 <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 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.



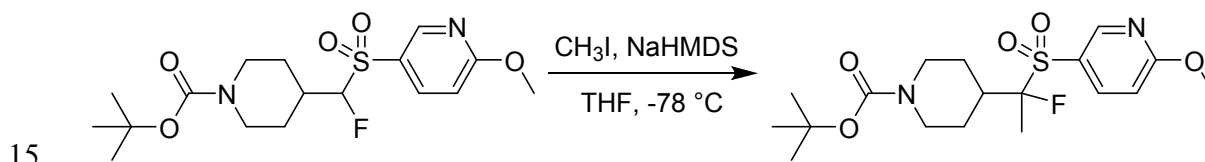
**Compuesto 9.2. 4-(((6-Metoxipiridin-3-il)sulfonil)metil)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo**

[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 <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 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**

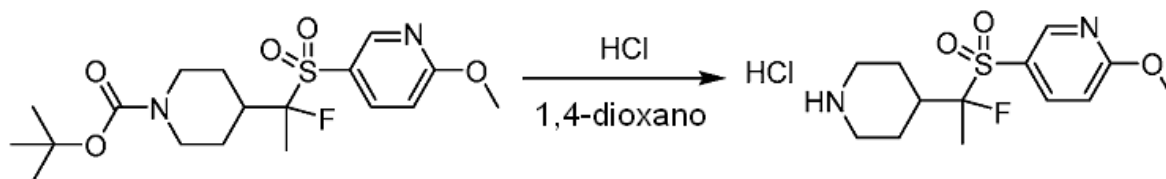
[0114] A una solución de 4-[(6-metoxipiridina-3-sulfonil)metil]piperidina-1-carboxilato de  
 5 terc-butilo (**9.2**, 1,00 g, 2,70 mmol) en THF (10 ml) a -78 °C se añadió gota a gota NaHMDS  
 (2,0 M en THF, 1,4 ml, 0,700 mmol) seguido de la adición gota a gota de una solución de  
 NFSI (840 mg, 2,66 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 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 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]<sup>+</sup>.



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

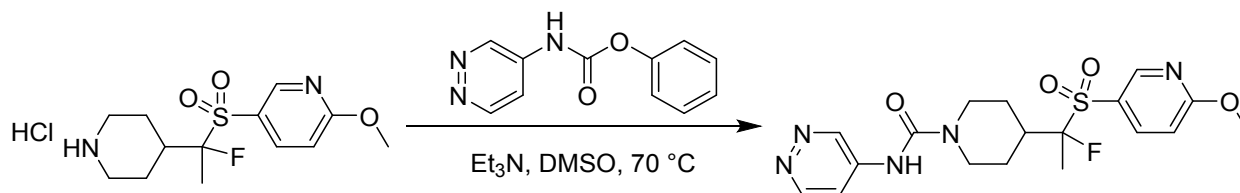
[0115] A una solución de 4-[fluoro(6-metoxipiridina-3-sulfonil)metil]piperidina-1-  
 carboxilato de terc-butilo (**9.3**, 0,700 g, 1,80 mmol) en THF (15 ml) a -78 °C se añadió  
 20 NaHMDS (2,0 M en THF, 1 ml, 2,00 mmol) seguido de la adición gota a gota de yodometano  
 (0,282 g, 1,98 mmol). La solución resultante se agitó durante 2 h mientras se calentaba a  
 temperatura ambiente. La reacción se interrumpió a continuación mediante la adición de  
 NH<sub>4</sub>Cl<sub>(ac.)</sub> 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 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>,  
 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 <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 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]<sup>+</sup>.

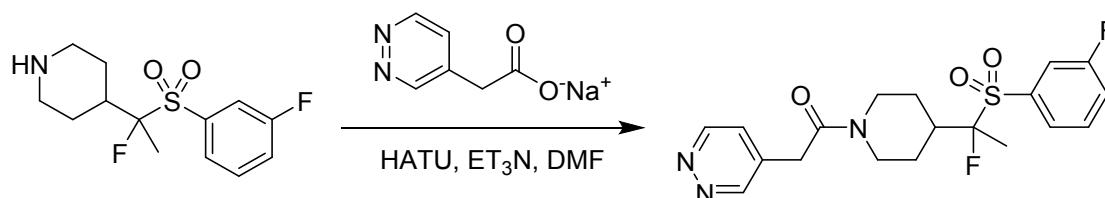


**Compuesto 9. 4-(1-Fluoro-1-((6-metoxipiridin-3-il)sulfonil)etil)-N-(piridazin-4-il)piperidina-1-carboxamida**

[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 H<sub>2</sub>O (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 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, 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: H<sub>2</sub>O/NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub> 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]<sup>+</sup>; RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD): 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.

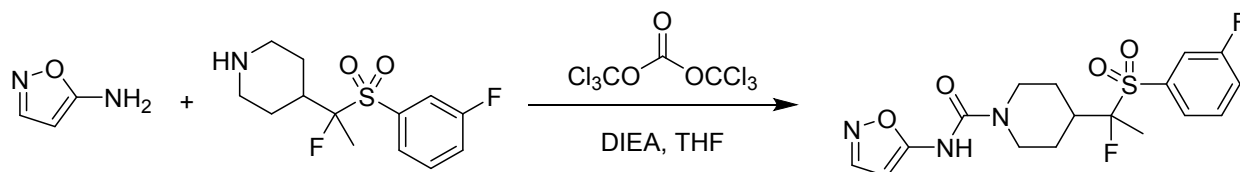
5 **Ejemplo 10. Preparación de 1-(4-(1-fluoro-1-((3-fluorofenil)sulfonil)etil)piperidin-1-il)-2-(piridazin-4-il)etan-1-ona**



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 H<sub>2</sub>O (2 ml). Las dos fases se separaron y la fase orgánica se secó con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró. El residuo resultante se purificó usando cromatografía líquida a alta presión en fase inversa (0 - 90 % de CH<sub>3</sub>CN en H<sub>2</sub>O (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]<sup>+</sup>; RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 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.

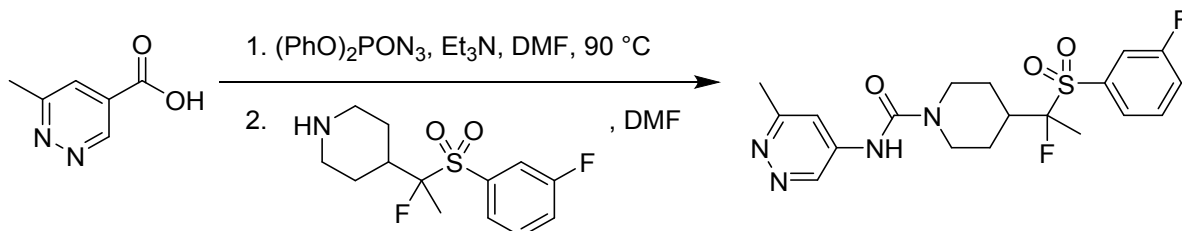
**Ejemplo 11. Preparación de 4-(1-fluoro-1-((3-fluorofenil)sulfonil)etil)-N-(isoxazol-5-il)piperidina-1-carboxamida**



25 **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 H<sub>2</sub>O (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 CH<sub>3</sub>CN en H<sub>2</sub>O (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]<sup>+</sup>; RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 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**

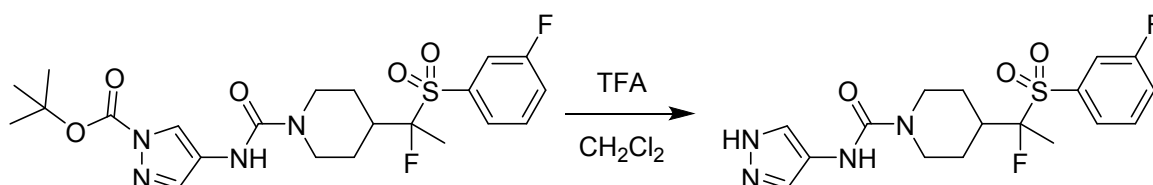


**Compuesto 12. 4-(1-Fluoro-1-((3-fluorofenil)sulfonyl)etil)-N-(6-metilpiridazin-4-il)piperidina-1-carboxamida**

[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 H<sub>2</sub>O (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 CH<sub>3</sub>CN en H<sub>2</sub>O (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]<sup>+</sup>; RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 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.

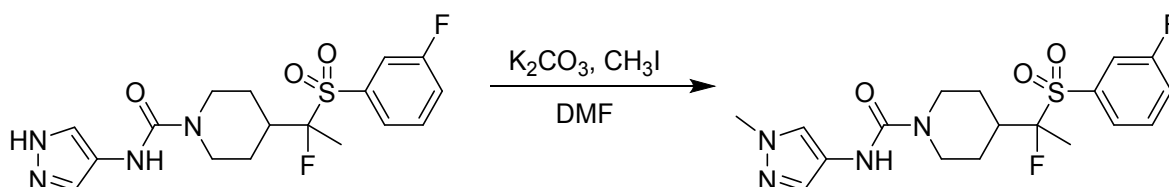
5 **Ejemplo 13. Preparación de 4-(1-fluoro-1-((3-fluorofenil)sulfonil)etil)-N-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piperidina-1-carboxamida**



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

10 **[0121]** Una solución de 4-(4-(1-fluoro-1-((3-fluorofenil)sulfonil)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 CH<sub>3</sub>CN en H<sub>2</sub>O (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]<sup>+</sup>; RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 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)sulfonil)etil)-N-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piperidina-1-carboxamida**

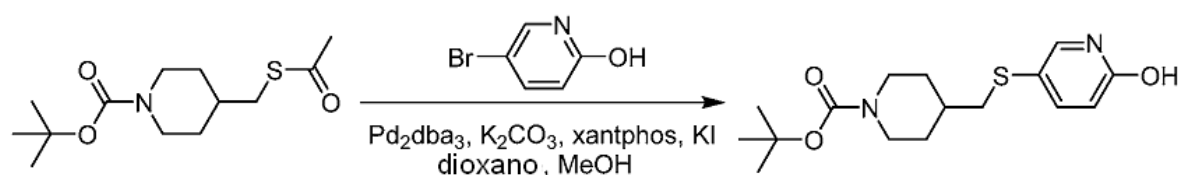
25 **[0122]** A una solución de 4-(1-fluoro-1-((3-fluorofenil)sulfonil)etil)-N-(1H-pirazol-4-il)piperidina-1-carboxamida (**13.1**, 0,030 g, 0,075 mmol) y K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0,026 g, 0,188 mmol) en DMF (1 ml) se añadió yodometano (0,005 ml, 0,090 mmol). La mezcla de reacción se

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 CH<sub>3</sub>CN en H<sub>2</sub>O (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]<sup>+</sup>; RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 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)sulfonil)-1-fluoroetil)-N-(piridazin-4-il)piperidina-1-carboxamida**

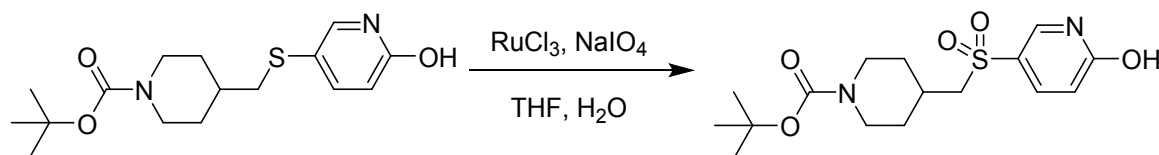
10



**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 <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 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.

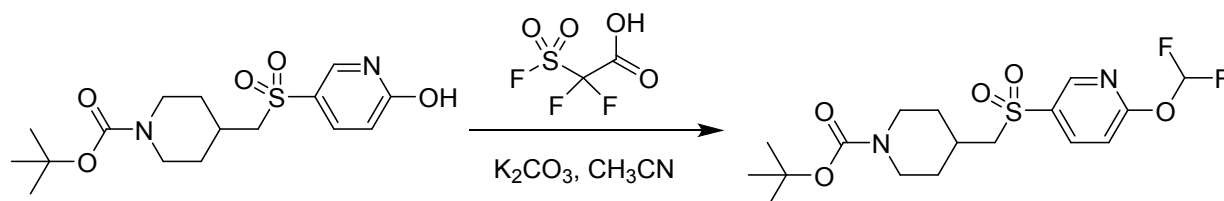


**Compuesto 14.2. 4-(((6-Hidroxipiridin-3-il)sulfonil)metil)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo**

[0124] A una solución de 4-[[[(6-hidroxipiridin-3-il)sulfonil]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

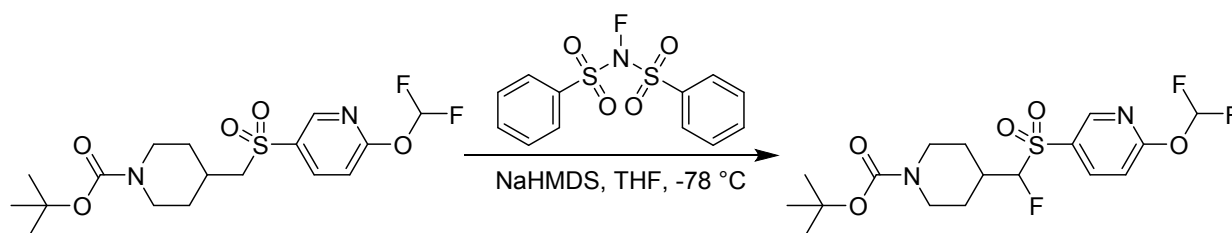
25 THF/H<sub>2</sub>O (1:1 (v/v), 60 ml) se añadió gota a gota una solución de NaIO<sub>4</sub> (12,0 g, 49,3 mmol) en agua (5 ml). La solución resultante se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. La reacción se interrumpió a continuación mediante la adición de H<sub>2</sub>O (30 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 20 ml), se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 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  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  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.



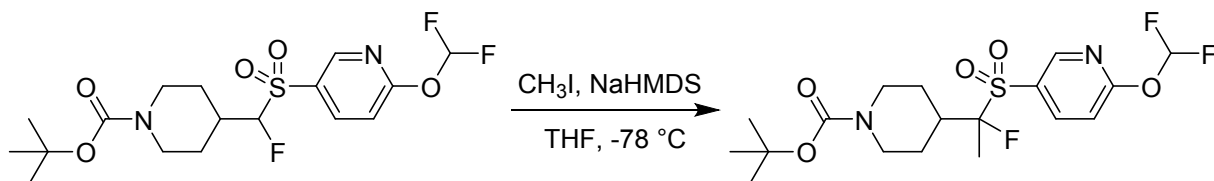
**Compuesto 14.3. 4-(((6-(Difluorometoxi)piridin-3-il)sulfonyl)methyl)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo**

[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  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (0,590 g, 5,57 mmol) en  $\text{CH}_3\text{CN}$  (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  $\text{H}_2\text{O}$  (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  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , 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  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  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.



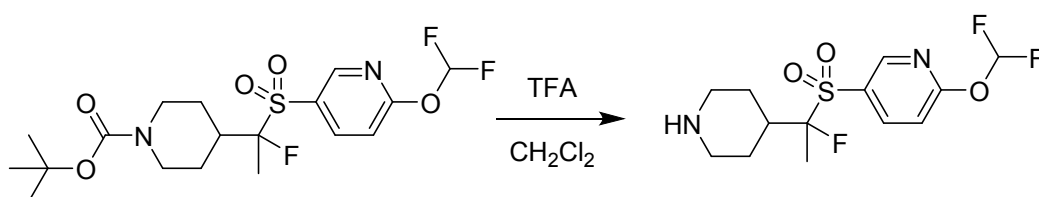
**Compuesto 14.4. 4-(((6-(Difluorometoxi)piridin-3-il)sulfonyl)fluorometil)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo**

[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 <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 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.



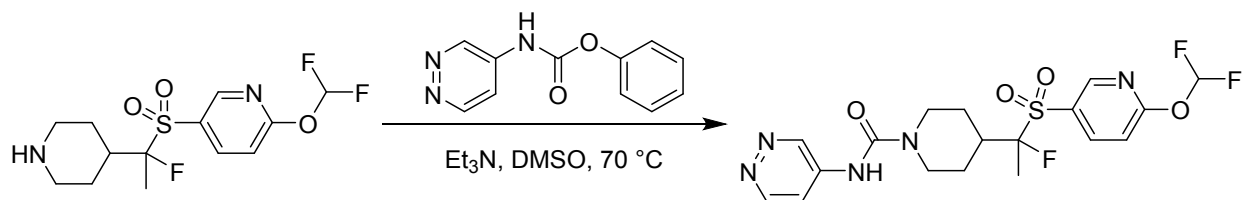
**Compuesto 14.5. 4-(1-((6-(Difluorometoxi)piridin-3-il)sulfonil)-1-fluoroetil)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo**

[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 <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 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**

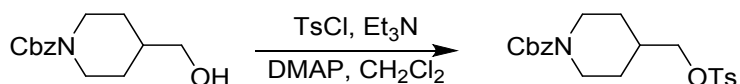
[0128] El compuesto **14.6** se preparó de una forma similar que el compuesto **4.5** para proporcionar el producto deseado en forma de un aceite de color amarillo (0,300 g). El producto deseado se usó como tal en la siguiente reacción sin purificación. LC-MS (ES, *m/z*): 339,0 [*M* + *H*]<sup>+</sup>.



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

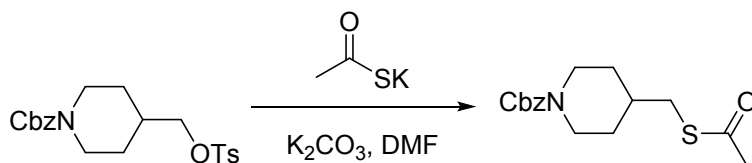
[0129] El compuesto **14** se preparó de una forma similar que el compuesto **9** para proporcionar el producto deseado en forma de un sólido de color blanco (0,116 g, 29 %). LC-MS (ES, m/z): 460,1 [M + H]<sup>+</sup>; RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 9,28 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 9,21 (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)sulfonyl)-1-fluoroetil)-N-(piridazin-4-il)piperidina-1-carboxamida**



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

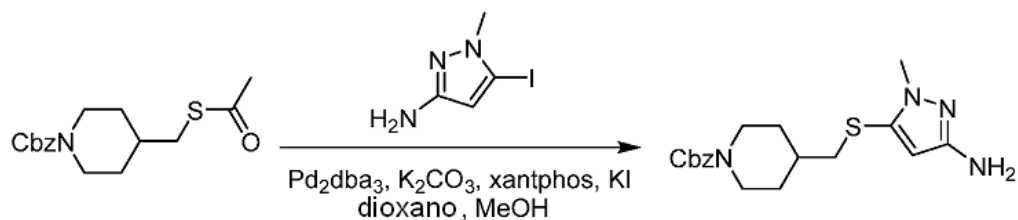
[0130] El compuesto **15.1** se preparó de una forma similar que el compuesto **1.1** para proporcionar el producto deseado en forma de un sólido de color blanco (13,0 g, 80 %). LC-MS (ES, m/z): 404,2 [M + H]<sup>+</sup>; RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7,78 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,38-7,78 (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**

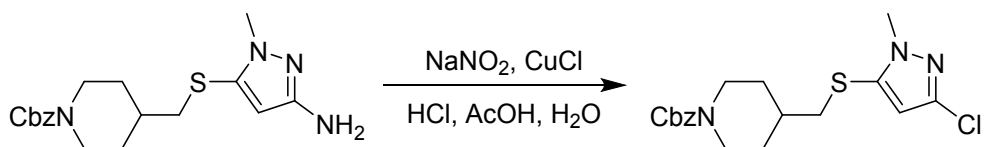
[0131] El compuesto **15.2** se preparó de una forma similar que el compuesto **3.1** para proporcionar el producto deseado en forma de un aceite de color pardo (25,0 g). El material

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



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

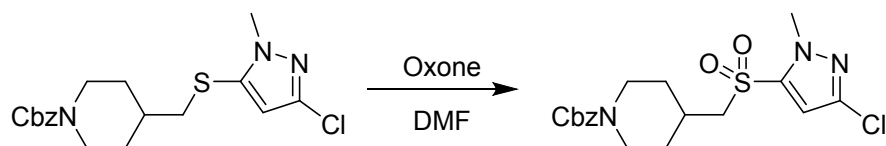
[0132] El compuesto **15.3** se preparó de una forma similar que el compuesto **4.2** para proporcionar el producto deseado en forma de un aceite de color amarillo (8,3 g, 59 %). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,29-7,39 (m, 5H), 5,65 (s, 1H), 5,12 (s, 2H), 4,05-4,19 (m, 2H), 3,71 (s, 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**

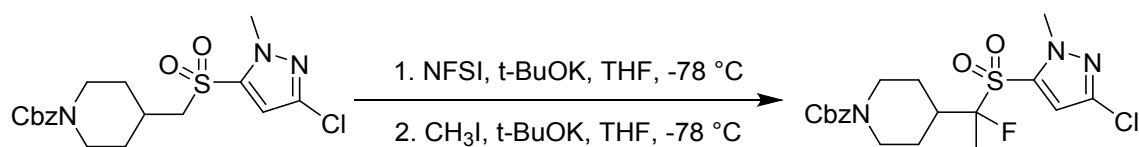
[0133] A una solución de 4-(((3-amino-1-metil-1H-pirazol-5-il)tio)metil)piperidina-1-carboxilato de bencilo (1,9 g, 5,27 mmol) en HCl concentrado (9,5 ml) y AcOH (57 ml) a 0 °C se añadió gota a gota una solución de nitrato sódico (0,551 g, 7,99 mmol) en H<sub>2</sub>O (9,5 ml). La solución resultante 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 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 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 <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):

$\delta$  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**

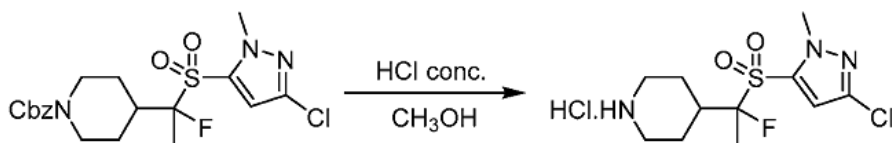
[0134] El compuesto **15.5** se preparó de una forma similar que el compuesto **5.3** para proporcionar el producto deseado en forma de un aceite de color amarillo (8,3 g, 59 %). RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7,26-7,39 (m, 5H), 6,14 (s, 1H), 5,12 (s, 2H), 4,17-4,28 (m, 10 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**

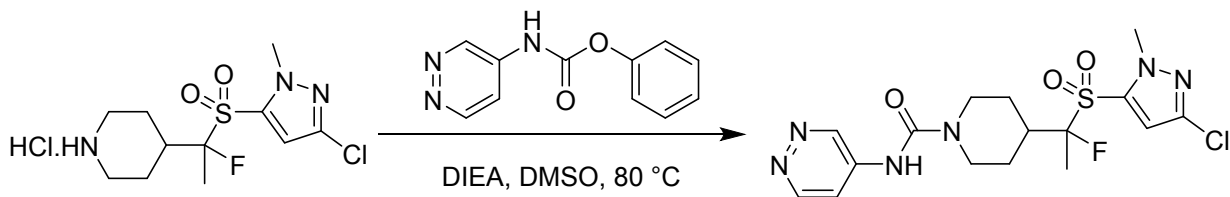
[0135] A una solución de 4-[(3-cloro-1-metil-1H-pirazol-5- sulfonil)metil]piperidina-1-carboxilato de bencilo (**15.5**, 2,9 g, 7,04 mmol) en THF (120 ml) a -78 °C se añadió gota a gota t-BuOK (7 ml, 7,04 mmol, 1 M en THF), seguido de una solución de NFSI (1,33 g, 4,22 mmol) en THF (20 ml) gota a gota. La solución resultante se agitó durante 1 h a -78 °C 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/ $\text{H}_2\text{O}$  10:90 (v/v) aumentando a ACN/ $\text{H}_2\text{O}$  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  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  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)sulfonil)-1-fluoroetil)piperidina**

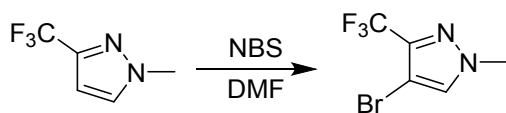
[0136] A una solución de 4-[1-(3-cloro-1-metil-1H-pirazol-5-sulfonil)-1-fluoroetil]piperidina-1-carboxilato de bencilo (**15.6**, 1,00 g, 2,25 mmol, 1,00) en metanol (5 ml) se añadió HCl concentrado (15 ml). La solución resultante se agitó durante 3 h a 70 °C en un baño de aceite, y a continuación se 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]<sup>+</sup>; RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): 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 <sup>19</sup>F (376 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ -146,30 ppm.



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

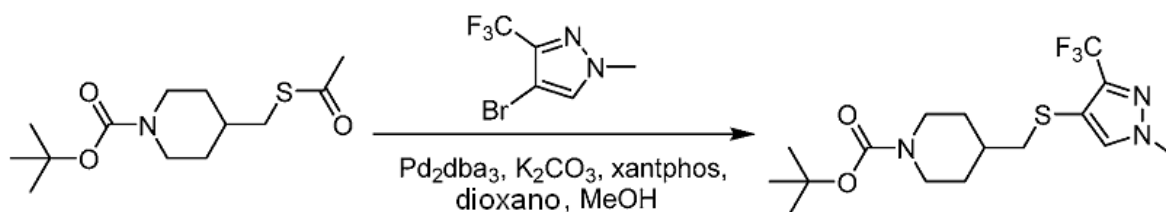
[0137] El compuesto **15** se preparó de una forma similar que el compuesto **6** para proporcionar el producto deseado en forma de un sólido de color blanquecino (0,012 g, 8 %). LC-MS (ES, m/z): 430,1 [M + H]<sup>+</sup>; RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ 9,20 (m, 1H), 8,84 (d, J = 8,0 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 <sup>19</sup>F (376 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ -77,12, -145,34 ppm.

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



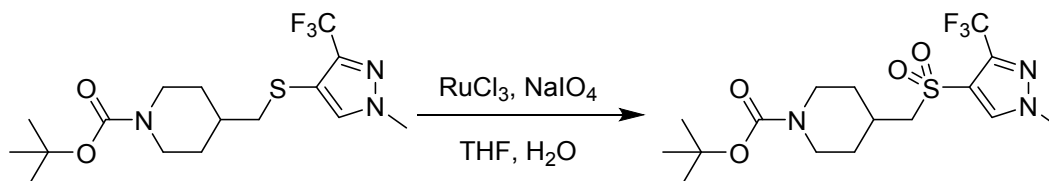
**Compuesto 16.1. 4-Bromo-1-metil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol**

[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 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 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 <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 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**

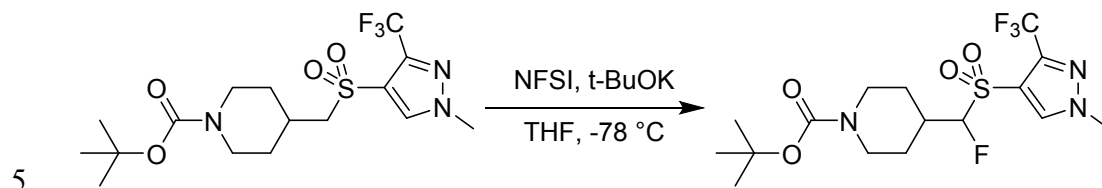
[0139] El compuesto 16.2 se preparó de una forma similar que el compuesto 4.2 para proporcionar el producto deseado en forma de un sólido de color amarillo (0,200 g, en bruto). El producto deseado se usó como tal en la siguiente reacción sin purificación adicional. LC-MS (ES, m/z): 279,9 [M + H - Boc]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



**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  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  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.



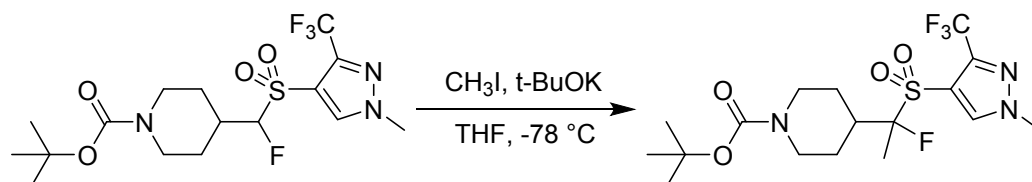
**Compuesto 16.4. 4-(Fluoro((1-metil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-il)sulfonil)metil)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo**

[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  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  y se concentraron. El residuo resultante se purificó por HPLC preparativa (ACN/ $\text{H}_2\text{O}$  0:100 (v/v) aumentando a ACN/ $\text{H}_2\text{O}$  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  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  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.

10

15

20

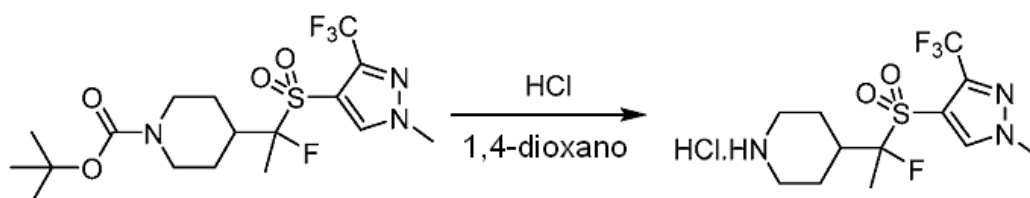


**Compuesto 16.5. 4-(1-Fluoro-1-((1-metil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-il)sulfonil)etil)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo**

[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

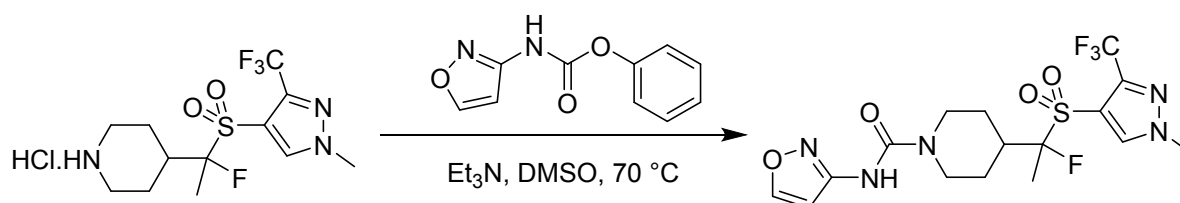
25

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 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, 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]<sup>+</sup>.



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

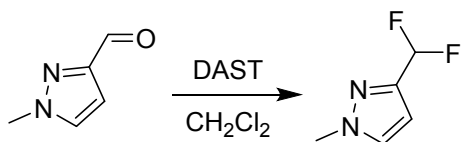
[0143] El compuesto **16.4** se preparó de una forma similar que el compuesto **9.5** para proporcionar el producto deseado de color blanco (0,104 g, 93 %). LC-MS (ES, m/z): 343,9 [M + H]<sup>+</sup>; RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, D<sub>2</sub>O): δ 8,39 (s, 1H), 3,93 (s, 3H), 3,38-3,50 (m, 2H), 2,88-3,02 (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)sulfonyl)etil)-N-(isoxazol-3-il)piperidina-1-carboxamida**

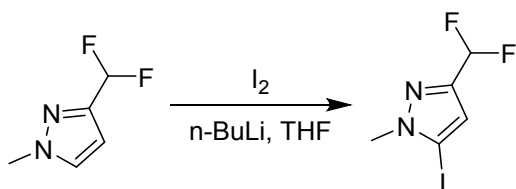
[0144] El compuesto **16** se preparó de una forma similar que el compuesto **9** para proporcionar el producto deseado en forma de un sólido de color blanco (0,09 g, 22 %). LC-MS (ES, m/z): 454,1 [M + H]<sup>+</sup>; RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ 8,39 (d, J = 1,5 Hz, 2H), 6,68 (d, 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 <sup>19</sup>F (376 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ -61,149, -61,182, -144,269, -144,300 ppm.

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



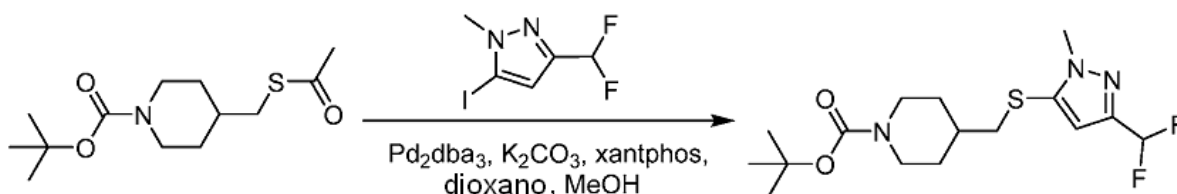
### Compuesto 17.1. 3-(Difluorometil)-1-metil-1H-pirazol

[0145] A una solución de 1-metil-1H-pirazol-3-carbaldehído (4,00 g, 36,33 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (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 NaHCO<sub>3</sub> saturado (100 ml), y se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 x 200 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO<sub>4</sub> 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 <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 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

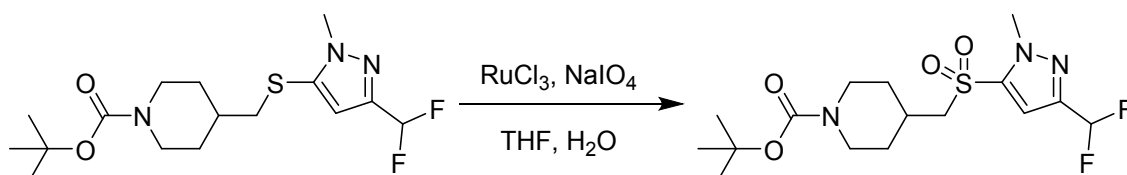
[0146] A una solución de 3-(difluorometil)-1-metil-1H-pirazol (**17.1**, 4,8 g, 36,33 mmol) en THF (50 ml) a -78 °C se añadió gota a gota n-BuLi (20,0 ml, 2,5 M en n-hexano). La solución resultante se agitó durante 30 min a -78 °C antes de que se añadiera gota a gota una solución de I<sub>2</sub> (13,8 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 NH<sub>4</sub>Cl<sub>(sat.)</sub> (100 ml). La solución resultante se extrajo con Et<sub>2</sub>O (2 x 200 ml) y las fases orgánicas combinadas se lavaron con Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3(ac.)</sub> saturado (2 x 100 ml), se secaron sobre MgSO<sub>4</sub> 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 <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 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 %).

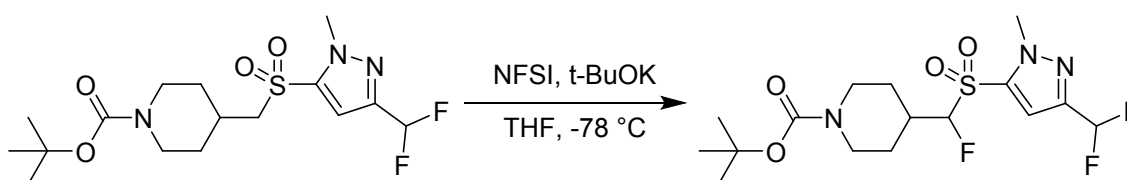
- 5 El producto deseado se usó como tal en la siguiente reacción sin purificación adicional. RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  6,44-6,74 (m, 2H), 4,08-4,17 (m, 2H), 3,83-3,96 (m, 3H), 2,62-2,76 (m, 4H), 1,82 (d,  $J = 13,2$  Hz, 2H), 1,60 (m, 2H), 1,46 (s, 8H), 1,09-1,28 (m, 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 %).

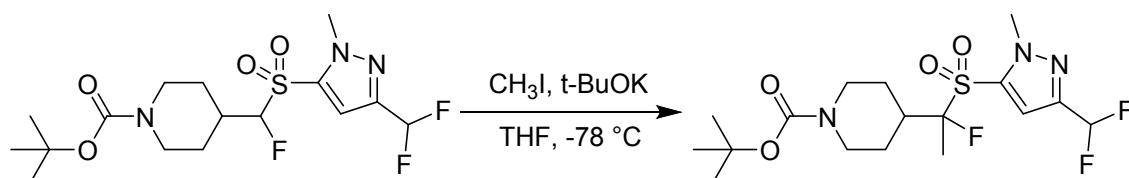
- 15 El producto deseado se usó como tal en la siguiente reacción sin purificación adicional. RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7,05 (s, 1H), 6,67 (t,  $J = 54,7$  Hz, 1H), 4,17 (m, 5H), 3,11 (d,  $J = 6,4$  Hz, 2H), 2,68-2,84 (m, 2H), 2,24 (m, 1H), 1,90 (d,  $J = 13,5$  Hz, 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**

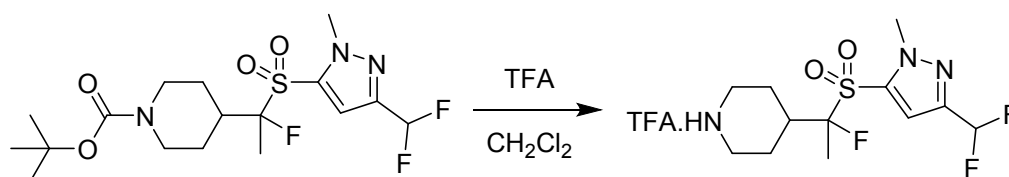
[0149] El compuesto 17.5 se preparó de una forma similar que el compuesto 16.4 para proporcionar el producto deseado en forma de un aceite de color amarillo (0,900 g, 29 %).

- 25 RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  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.



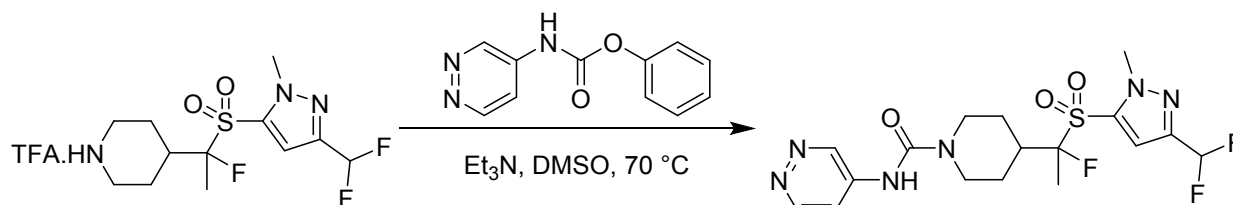
**Compuesto 17.6. 4-(1-((3-(Difluorometil)-1-metil-1H-pirazol-5-il)sulfonil)-1-fluoroetil)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo**

[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  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  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  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  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.



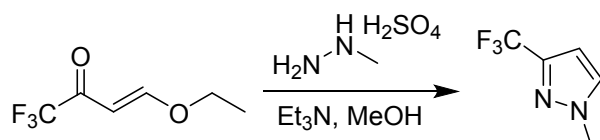
**Compuesto 17. Sal de ácido trifluoroacético de 4-(1-((3-(difluorometil)-1-metil-1H-pirazol-5-il)sulfonil)-1-fluoroetil)-N-(piridazin-4-il)piperidina-1-carboxamida fluoroetil]piperidina**

[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]<sup>+</sup>; RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD): 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**

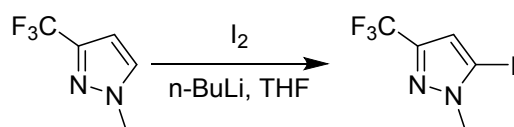


10 **Compuesto 18.1. 1-Metil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol**

[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 Et<sub>2</sub>O (3 x 200 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con solución salina saturada (2 x 200 ml), se secaron sobre MgSO<sub>4</sub> 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]<sup>+</sup>, 192,0 [M + H + CH<sub>3</sub>CN]<sup>+</sup>; RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7,37 (m, 1H), 6,48 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 3,94 (s, 3H) ppm.

15

20

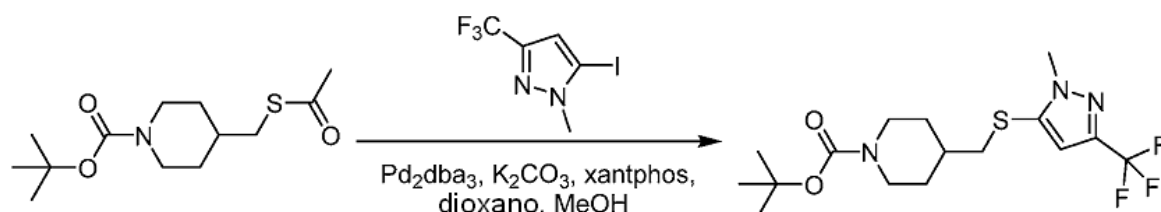


25 **Compuesto 18.2. 5-Yodo-1-metil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol**

[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 I<sub>2</sub> (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

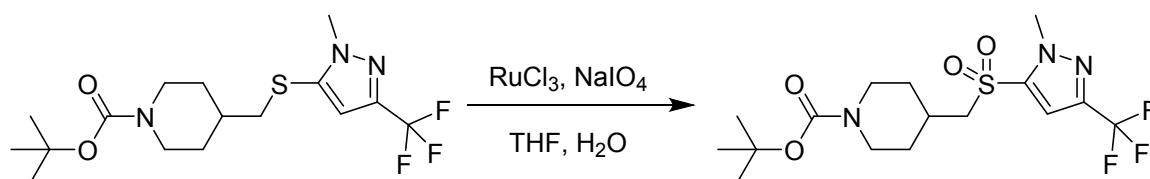
30

adición de  $\text{NH}_4\text{Cl}_{(\text{ac.})}$  saturado (100 ml) y se extrajo con  $\text{Et}_2\text{O}$  (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  $\text{MgSO}_4$  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  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  6,67 (s, 1H), 3,96 (s, 3H) ppm.



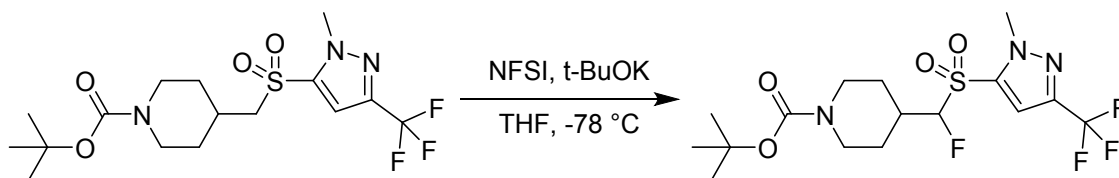
**Compuesto 18.3. 4-(((1-Metil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il)tio)metil)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo**

[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  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  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.



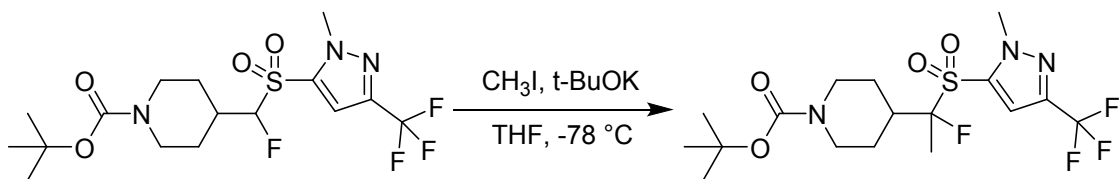
**Compuesto 18.4. 4-(((1-Metil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il)sulfonil)metil)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo**

[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  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  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.



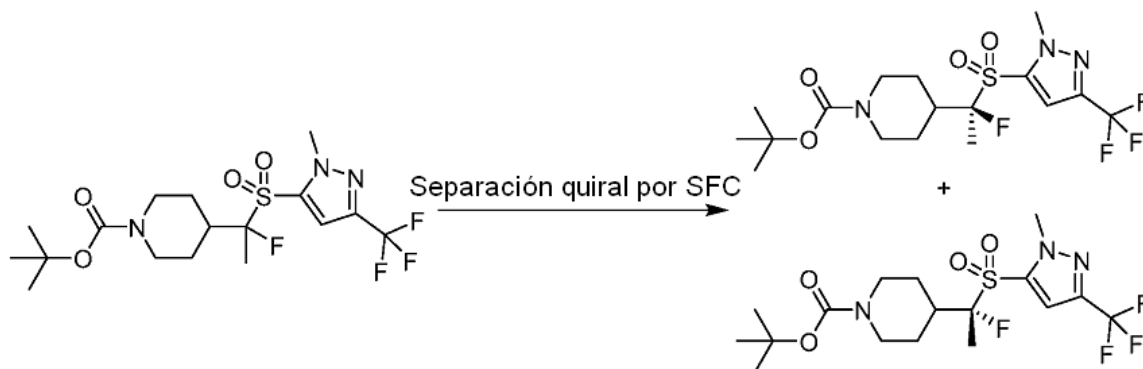
**Compuesto 18.5. 4-(Fluoro((1-metil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il)sulfonil)metil)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo**

[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 <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 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.



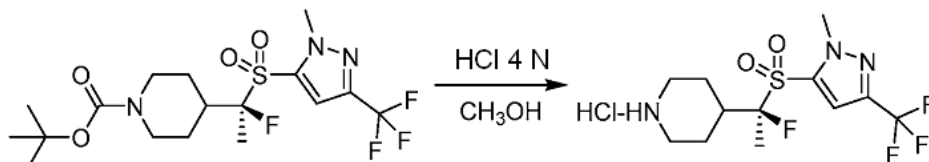
**Compuesto 18.6. 4-(1-Fluoro-1-((1-metil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il)sulfonil)etil)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo**

[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 <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 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.



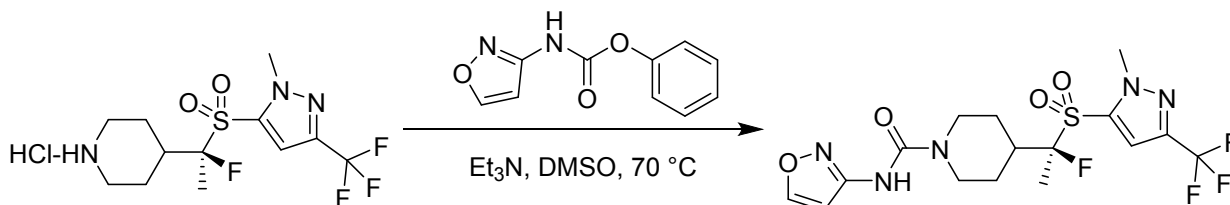
**Compuesto 18.6a. (R)-4-(1-Fluoro-1-((1-metil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il)sulfonil)etil)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo y Compuesto 18.6b. (S)-4-(1-Fluoro-1-((1-metil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il)sulfonil)etil)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo**

[0159] Los enantiómeros de 4-(1-fluoro-1-((1-metil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il)sulfonil)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: CO<sub>2</sub>: 80, Fase Móvil B: MeOH: 20; Caudal: 150 ml/min; 220 nm) para proporcionar TR<sub>1</sub> = 3,04 min (**18.6a**, 1,3 g, 78 %) en forma de un sólido de color blanco y TR<sub>2</sub> = 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)sulfonil)etil)piperidina**

[0160] A una solución de 4-[(1R)-1-fluoro-1-[1-metil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-sulfonil]etil]piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (**18.6a**, 1,3 g, 2,93 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10 ml) se añadió HCl 4 N en CH<sub>3</sub>OH (10 ml). La solución resultante se agitó durante 1 h a temperatura ambiente y a continuación se concentró. El residuo resultante se disolvió en CH<sub>3</sub>OH (5 ml) y se precipitó mediante la adición de Et<sub>2</sub>O (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]<sup>+</sup>, 385,0 [M + H + CH<sub>3</sub>CN]<sup>+</sup>; RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): 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.

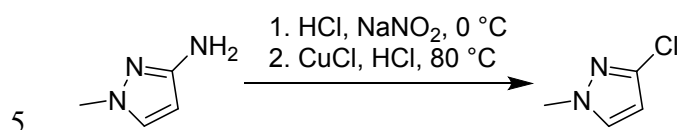


**Compuesto 18. (R)-4-(1-Fluoro-1-((1-metil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il)sulfonil)etil)-N-(isoxazol-3-il)piperidina-1-carboxamida**

[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]<sup>+</sup>; RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>CN): δ 8,36 (s, 1H), 8,01-8,16 (m,

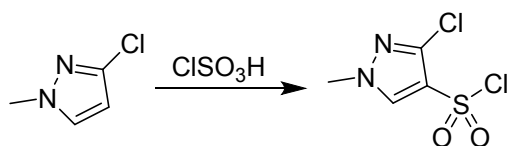
1H), 8,09 (s a, 1H), 7,39 (s, 1H), 6,85 (s, 1H), 4,17 (s, 5H), 2,82-3,00 (m, 2H), 2,45-2,61 (m, 1H), 2,05-2,17 (m, 1H), 1,76-1,90 (m, 1H), 1,59-1,72 (m, 3H), 1,41-1,58 (m, 2H) ppm.

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



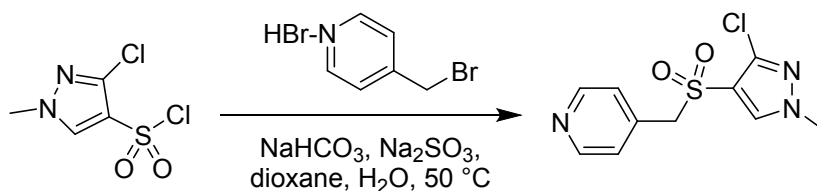
**Compuesto 19.1. 3-Cloro-1-metil-1H-pirazol**

[0162] A una solución de 1-metil-1H-pirazol-3-amina (5,0 g, 51,48 mmol) en  $\text{HCl}_{(\text{ac.})}$  concentrado (50 ml) a 0 °C se añadió  $\text{NaNO}_2$  (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  $\text{CuCl}$  (5,1 g, 51,48 mmol) en  $\text{HCl}_{(\text{ac.})}$  concentrado (50 ml). La mezcla de reacción se agitó durante una noche a 80 °C y a continuación se inactivó mediante la adición de  $\text{H}_2\text{O}$  (100 ml). La solución resultante se extrajo con  $\text{EtOAc}$  (50 ml), se lavó con solución salina saturada (3 x 50 ml), se secó sobre  $\text{MgSO}_4$  anhidro, se filtró y se concentró. El residuo resultante se purificó por cromatografía ultrarrápida ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ /éter de petróleo = 1:1 (v/v)) para proporcionar el producto deseado en forma de un sólido (1,9 g, 32 %). RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  7,57 (d,  $J$  = 2,3 Hz, 1H), 6,22 (d,  $J$  = 2,3 Hz, 1H), 3,85 (s, 3H) ppm.



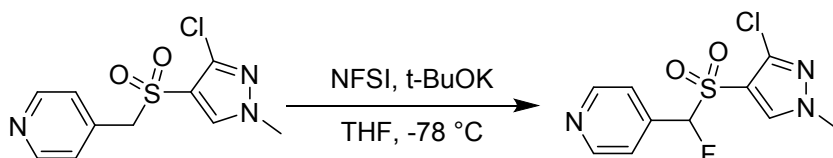
**Compuesto 19.2. Cloruro de 3-cloro-1-metil-1H-pirazol-4-sulfonilo**

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  $\text{EtOAc}$  (3 x 200 ml), se lavó con solución salina saturada (3 x 200 ml), se secó sobre  $\text{MgSO}_4$ , se filtró y se concentró. El residuo resultante se purificó por cromatografía ultrarrápida (10 % (v/v) de  $\text{CH}_3\text{OH}$  en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) para proporcionar el producto deseado en forma de un sólido de color blanco (4,2 g, 76 %). RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  12,48 (d,  $J$  = 6,1 Hz, 1H), 7,90 (d,  $J$  = 3,0 Hz, 3H) ppm.



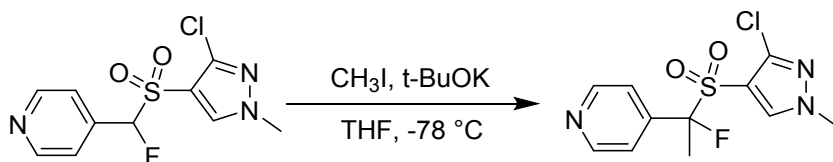
**Compuesto 19.3. 4-(((3-Cloro-1-metil-1H-pirazol-4-il)sulfonyl)metil)piridina**

[0164] A una solución de NaHCO<sub>3</sub> (5,86 g, 69,75 mmol) y Na<sub>2</sub>SO<sub>3</sub> (5,86 g, 69,75 mmol) en H<sub>2</sub>O (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 H<sub>2</sub>O (200 ml), se extrajo con EtOAc (3 x 100 ml), se lavó con solución salina saturada (100 ml), se secó sobre NaSO<sub>4</sub>, 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]<sup>+</sup>, 312,9 [M + CH<sub>3</sub>CN]<sup>+</sup>; RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 8,56 (m, 2H), 8,31 (s, 1H), 7,24 (m, 2H), 4,72 (s, 2H), 3,84 (s, 3H) ppm.



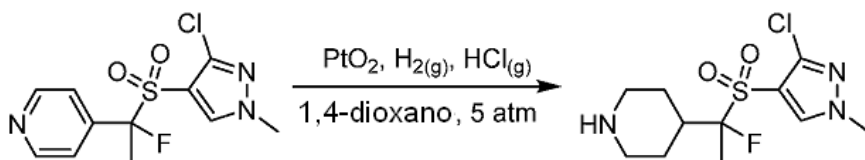
**Compuesto 19.4. 4-(((3-Cloro-1-metil-1H-pirazol-4-il)sulfonyl)fluorometil)piridina**

[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 H<sub>2</sub>O (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 MgSO<sub>4</sub> 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]<sup>+</sup>, 331,2 [M + CH<sub>3</sub>CN]<sup>+</sup>.



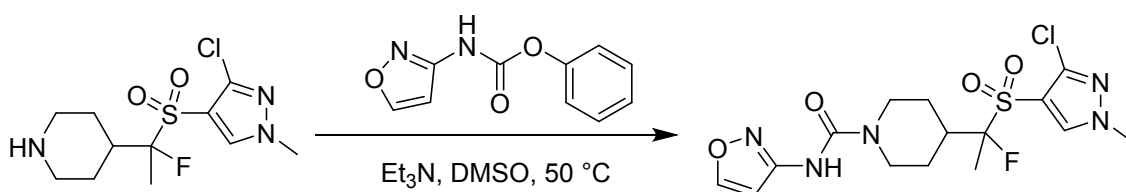
**Compuesto 19.5. 4-(1-((3-Cloro-1-metil-1H-pirazol-4-il)sulfonyl)-1-fluoroetil)piridina**

**[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 H<sub>2</sub>O (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 MgSO<sub>4</sub> 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]<sup>+</sup>; RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): 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**

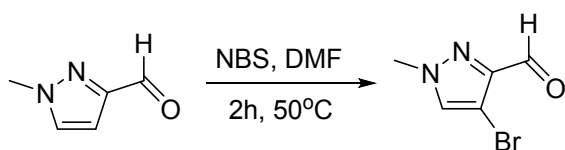
**[0167]** A un reactor de tanque de presión que contenía una solución de 4-(1-((3-cloro-1-metil-1H-pirazol-4-il)sulfonyl)-1-fluoroetil)piridina (0,150 g, 0,49 mmol) en HCl 4 N en dioxano (3 ml) se añadió PtO<sub>2</sub> (0,75 g, 0,245 mmol). El sistema se purgó y a continuación se mantuvo con una atmósfera de H<sub>2(g)</sub> (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<sub>2(g)</sub>. 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]<sup>+</sup>, 351,1 [M + CH<sub>3</sub>CN]<sup>+</sup>.



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

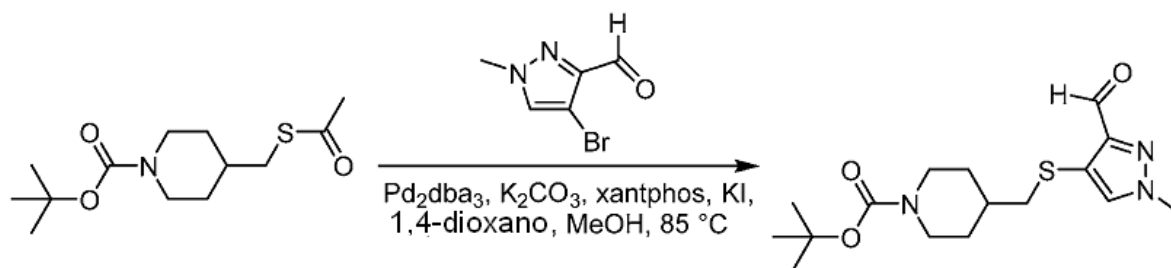
[0168] El compuesto **19** se preparó de una forma similar que el compuesto **9** para proporcionar el producto deseado en forma de un sólido de color blanco (0,011 g, 7 %). LC-MS (ES, m/z): 420,2 [M + H]<sup>+</sup>, 465,3 [M + Na + CH<sub>3</sub>CN]<sup>+</sup>; RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): 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**

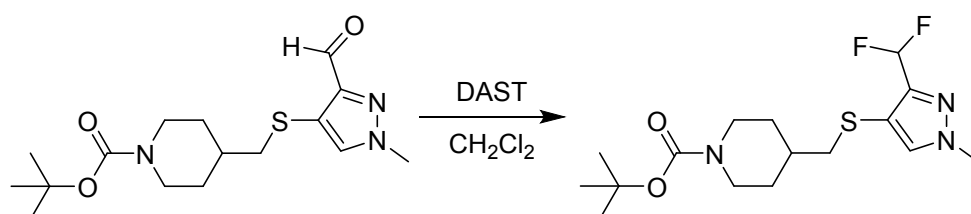
[0169] A una solución de 1-metil-1H-pirazol-3-carbaldehído (150 g, 1,36 mol) en DMF (1000 ml) se añadió NBS (240 g, 1,35 mol). La solución resultante se agitó durante 2 h a 50 °C y a continuación se inactivó mediante la adición de agua en hielo (2000 ml). La mezcla de reacción se enfrió a -10 °C con 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 <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 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**

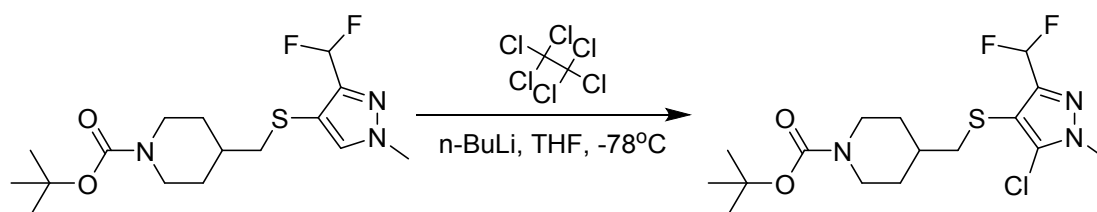
[0170] A una solución de 4-bromo-1-metil-1H-pirazol-3-carbaldehído (**20.1**, 20 g, 105,81 mmol), en 1,4-dioxano (300 ml) se añadieron Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>·CHCl<sub>3</sub> (5,4 g, 5,22 mmol),

K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (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 <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 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.



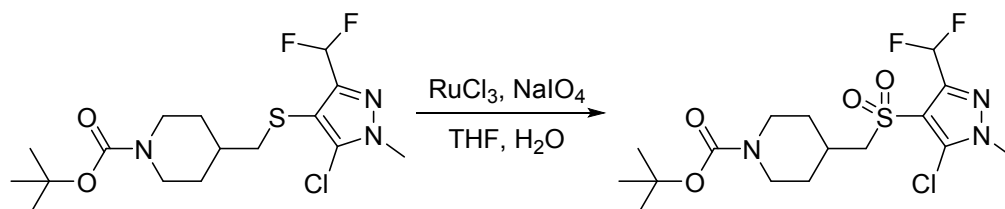
**Compuesto 20.3. 4-(((3-(Difluorometil)-1-metil-1H-pirazol-4-il)tio)metil)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo**

[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<sub>3(ac.)</sub> 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 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 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 <sup>1</sup>H (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD): 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.



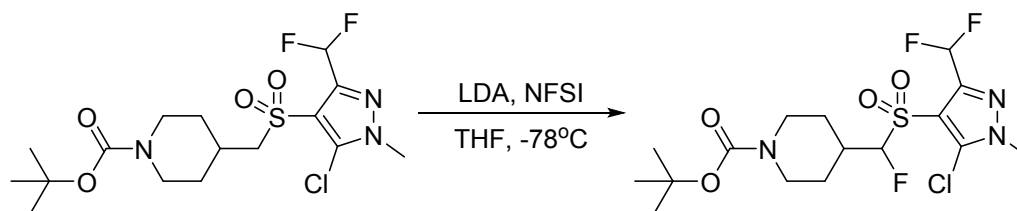
**Compuesto 20.4. 4-(((5-Cloro-3-(difluorometil)-1-metil-1H-pirazol-4-il)tio)metil)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo**

[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  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  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  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  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.



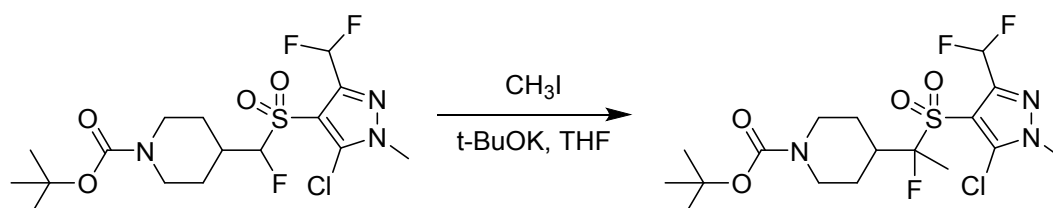
**Compuesto 20.5. 4-(((5-Cloro-3-(difluorometil)-1-metil-1H-pirazol-4-il)sulfonil)metil)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo**

[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  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  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)sulfonil)fluorometil)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo**

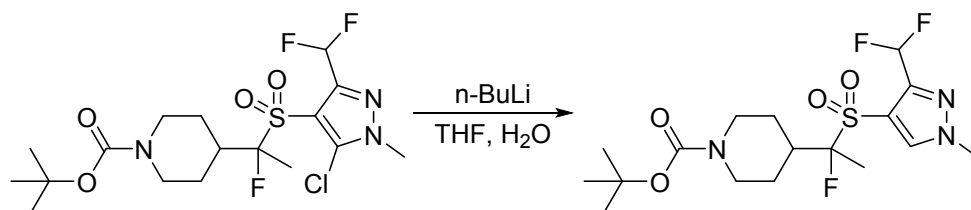
[0174] A una solución de 4-(((5-cloro-3-(difluorometil)-1-metil-1H-pirazol-4-il)sulfonil)metil)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (**20.5**, 25 g, 58,43 mmol) en THF (300 ml) a -78 °C se añadió gota a gota LDA (43 ml, 87,64 mmol, 2,0 M en THF), seguido de la adición gota a gota de una solución de 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  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  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  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  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)sulfonil)-1-fluoroetil)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo**

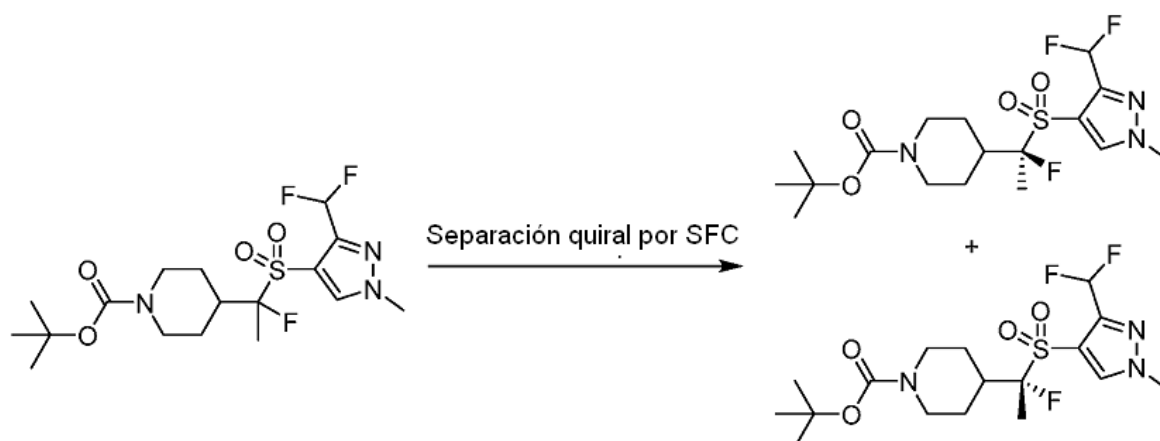
[0175] A una solución de 4-(((5-cloro-3-(difluorometil)-1-metil-1H-pirazol-4-il)sulfonil)fluorometil)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (**20.6**, 15,6 g, 34,99 mmol) en THF (250 ml) a -78 °C se añadió gota a gota una solución de t-BuOK (70 ml, 69,98 mmol, 1,0 M en THF). La mezcla de reacción se 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  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  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)sulfonyl)-1-fluoroetil)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo**

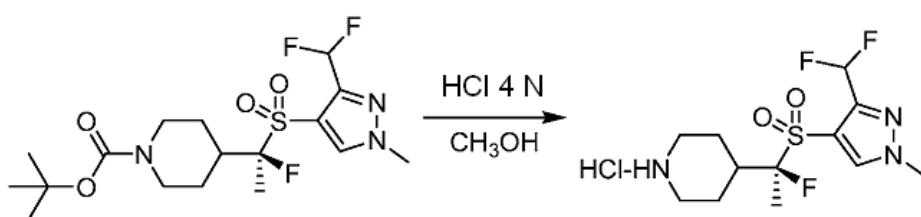
[0176] A una solución de 4-(1-((5-cloro-3-(difluorometil)-1-metil-1H-pirazol-4-il)sulfonyl)-1-fluoroetil)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (**20.7**, 25 g, 54,36 mmol) en THF (400 ml) a -78 °C se añadió gota a gota n-BuLi (28 ml, 70,66 mmol, 2,5 M en hexanos). La mezcla de  
10 reacción se agitó 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 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 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:H<sub>2</sub>O = 20:80 (v/v) aumentando a ACN:H<sub>2</sub>O = 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 <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 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)sulfonyl)-1-fluoroetil)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo y Compuesto 20.8b. (S)-4-(1-((3-**

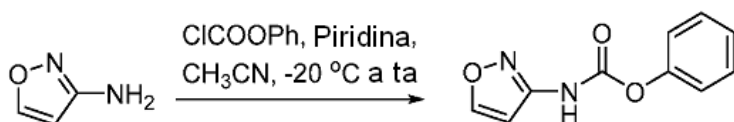
**(Difluorometil)-1-metil-1H-pirazol-4-il)sulfonil)-1-fluoroetil)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo**

[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  $\mu$ m); Fase Móvil A: CO<sub>2</sub>: 70, Fase Móvil B: EtOH: 30; Caudal: 150 ml/min; 220 nm) para proporcionar TR<sub>1</sub> = 1,448 min (**20.8a**, 24,0 g, 91 %, [ $\alpha$ ] = -26,9 (C = 0,37 g/100 ml, T = 23,6 °C, MeOH)) en forma de un sólido de color blanco y TR<sub>2</sub> = 1,744 min (**20.8b**, 24,0 g, 91 %, [ $\alpha$ ] = +23,4 (C = 0,33 g/100 ml, T = 24,6 °C, MeOH)) en forma de un sólido de color blanco.



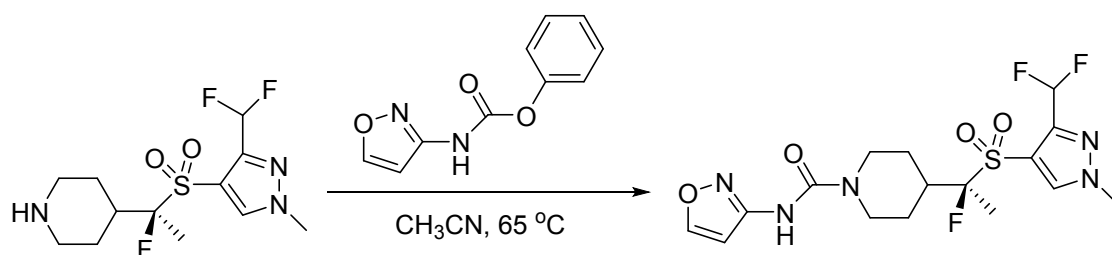
**Compuesto 20.9. Hidrocloruro de (R)-4-(1-((3-(difluorometil)-1-metil-1H-pirazol-4-il)sulfonil)-1-fluoroetil)piperidina**

[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]<sup>+</sup>; RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD):  $\delta$  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**

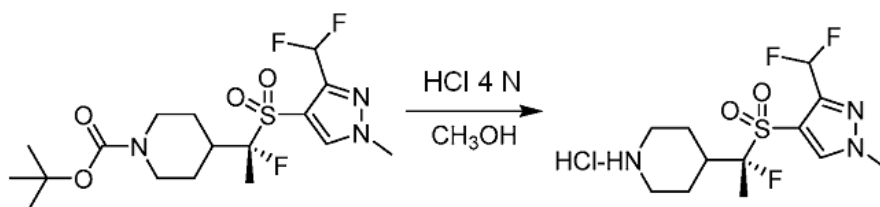
[0179] A una solución de 3-amino-isoxazol (25 g, 0,297 mmol) y piridina (29,0 ml, 0,356 mmol) en acetonitrilo (600 ml) se añadió gota a gota cloroformiato de fenilo (39,1 ml, 0,312 mmol) a -20 °C durante 15 min. La mezcla de reacción se calentó gradualmente a ta y se agitó a ta durante una noche. Posteriormente, 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]<sup>+</sup>; RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 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 <sup>19</sup>F (376 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ -114,3 a -117,1 (m, 2F), -144,8 (s, 1F) ppm.

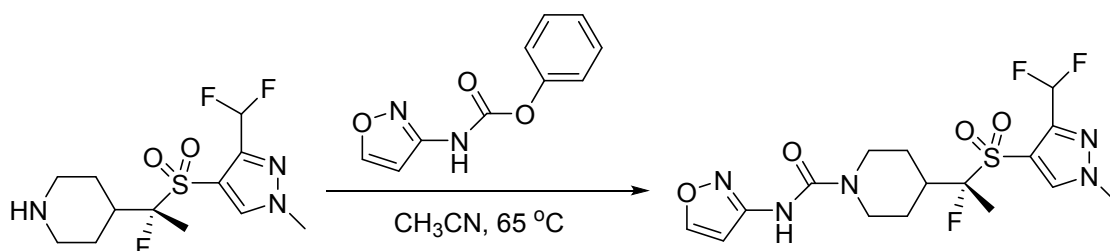
**Ejemplo 21. Preparación de (S)-4-(1-((3-(difluorometil)-1-metil-1H-pirazol-4-il)sulfonil)-1-fluoroetil)-N-(isoxazol-3-il)piperidina-1-carboxamida**



**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]<sup>+</sup>; RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD): 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.

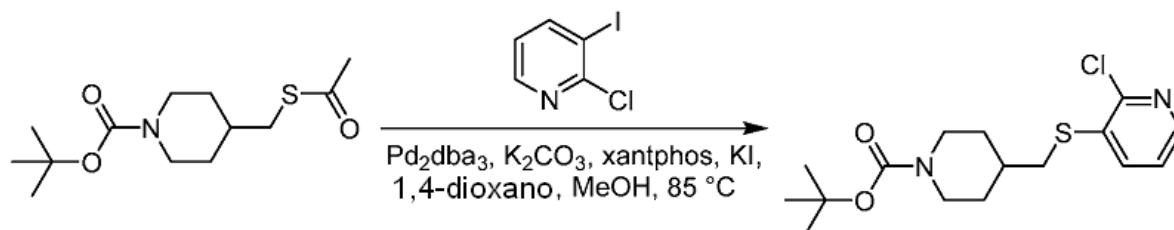


5

**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 CH<sub>3</sub>CN en H<sub>2</sub>O (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]<sup>+</sup>; RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 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 <sup>19</sup>F (376 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ -114,3 a -117,1 (m, 2F), -144,8 (s, 1F) ppm.

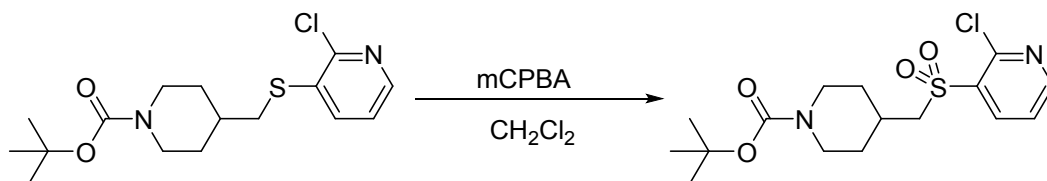
**Ejemplo 22. Preparación de 4-(difluoro(imidazo[1,2-a]piridin-8-ilsulfonyl)metil)-N-(piridazin-4-il)piperidina-1-carboxamida**



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

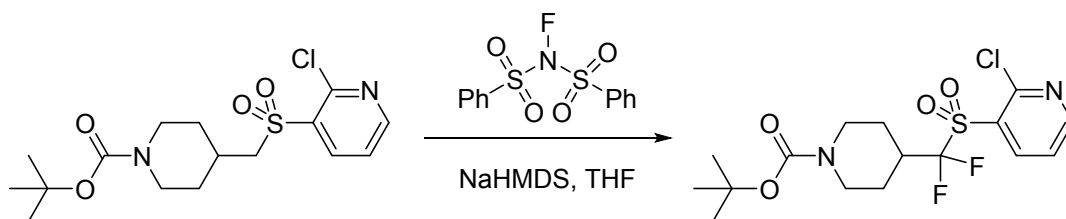
25

[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 <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 8,16-8,18 (dd, J = 4,4, 1,6 Hz, 1H), 7,82-7,85 (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.



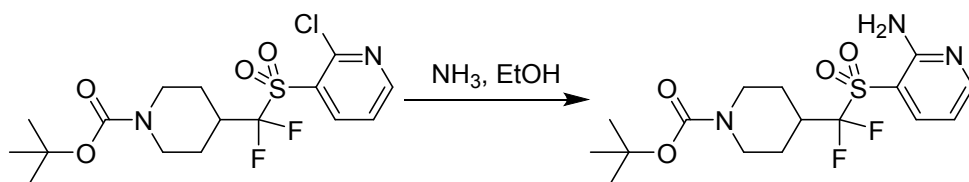
**Compuesto 22.2. 4-(((2-Cloropiridin-3-il)sulfonil)metil)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo**

[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 <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 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.



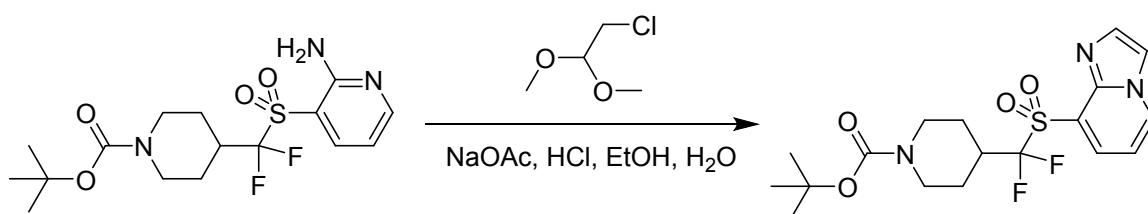
**Compuesto 22.3. 4-(((2-Cloropiridin-3-il)sulfonil)difluorometil)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo**

[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 <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 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.



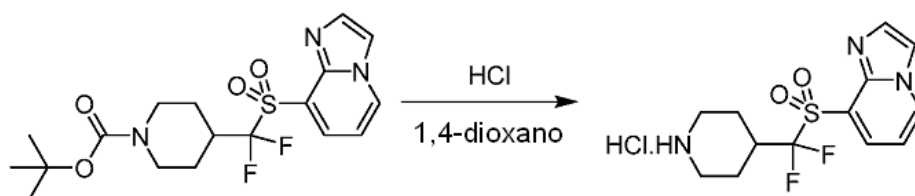
**Compuesto 22.4. 4-(((2-Aminopiridin-3-il)sulfonil)difluorometil)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo**

[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 NH<sub>3</sub> 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 <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 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.



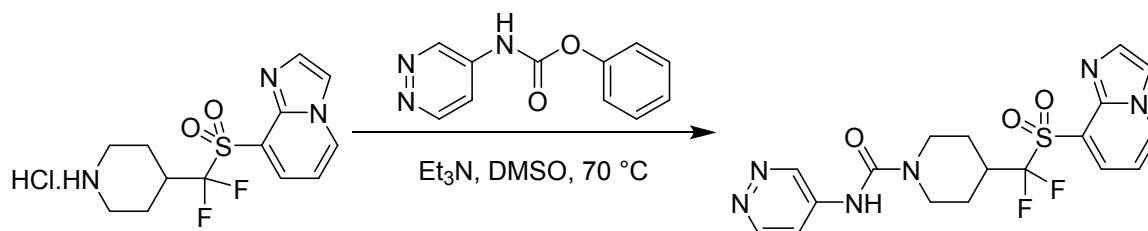
**Compuesto 22.5. 4-(Difluoro(imidazo[1,2-a]piridin-8-ilsulfonil)metil)-piperidina-1-carboxilato de terc-butilo**

[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 H<sub>2</sub>O (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 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 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]<sup>+</sup>.



**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]<sup>+</sup>.

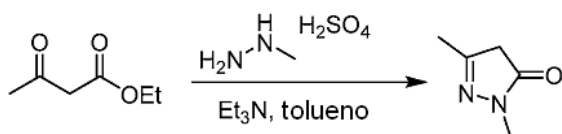


**Compuesto 22. 4-((Difluoro(imidazo[1,2-a]piridin-8-il)sulfonil)metil)-N-(piridazin-4-il)piperidina-1-carboxamida**

[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]<sup>+</sup>; RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 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**

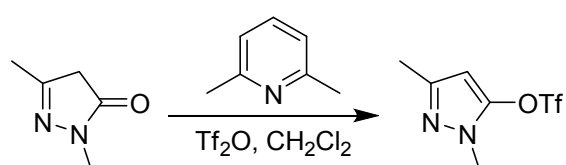
20



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

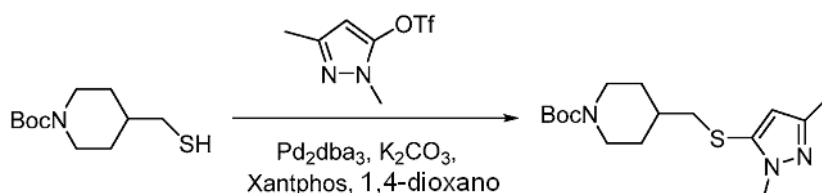
[0190] A una solución de ácido metilhidrazina sulfúrico (5,47 g, 37,95 mmol) en tolueno (100 ml) a 0 °C se añadió gota a gota trietilamina (30,7 g, 303,39 mmol). La solución

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 CH<sub>3</sub>OH en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) para proporcionar el producto deseado en forma de un sólido de color amarillo (8 g, en bruto). RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 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

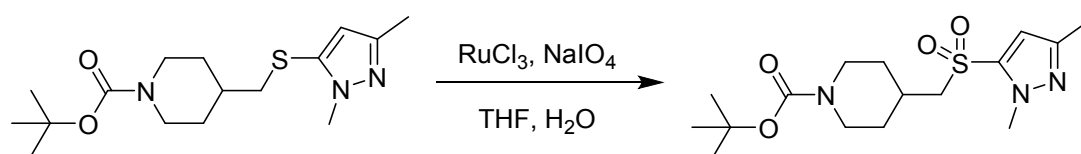
[0191] A una solución de 2,5-dimetil-2,4-dihidro-3H-pirazol-3-ona (**23.1**, 2 g, 17,84 mmol) en diclorometano (20 ml) a 0 °C se añadió gota a gota 2,6-dimetilpiridina (2,86 g, 26,76 mmol), seguido de la adición gota a gota de anhídrido triflico (6,54 g, 23,18 mmol). La solución resultante se agitó durante 2 h a temperatura ambiente y a continuación se inactivó mediante la adición de H<sub>2</sub>O (20 ml). La solución resultante se extrajo con diclorometano (2 x 25 ml) y las fases orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO<sub>4</sub> 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 <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 5,93 (s, 1H), 3,75 (s, 3H), 2,24 (s, 3H) ppm.



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

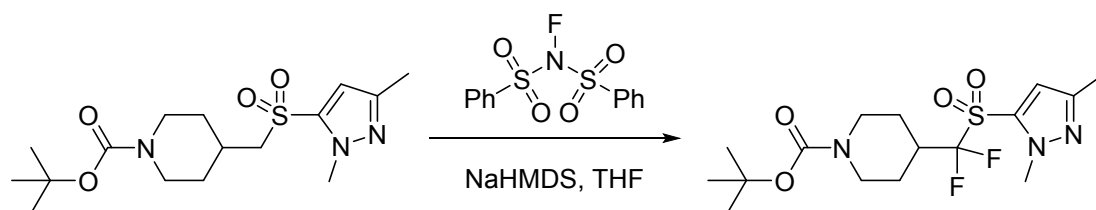
[0192] A una solución de trifluorometanosulfonato de 1,3-dimetil-4,5-dihidro-1H-pirazol-5-ilo (**23.2**, 1,9 g, 7,78 mmol) en 1,4-dioxano (50 ml) se añadieron 4-

(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  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  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.



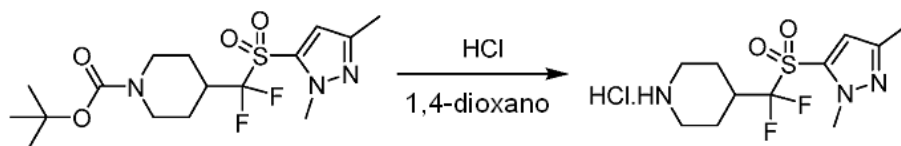
**Compuesto 23.4. 4-(((1,3-Dimetil-1H-pirazol-5-il)sulfonil)metil)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo**

[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  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  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.



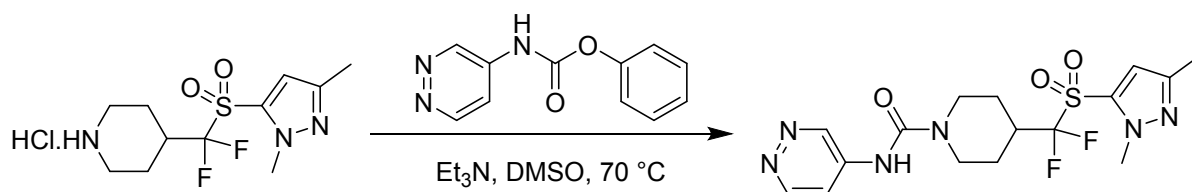
**Compuesto 23.5. 4-(((1,3-Dimetil-1H-pirazol-5-il)sulfonil)difluorometil)-piperidina-1-carboxilato de terc-butilo**

[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  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  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)sulfonil)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]<sup>+</sup>.

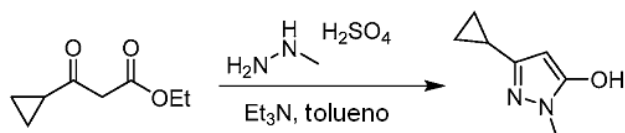


10 **Compuesto 23. 4-(((1,3-Dimetil-1H-pirazol-5-il)sulfonil)difluorometil)-N-(piridazin-4-il)piperidina-1-carboxamida**

- [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]<sup>+</sup>; RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 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)sulfonil)difluorometil)-N-(piridazin-4-il)piperidina-1-carboxamida**

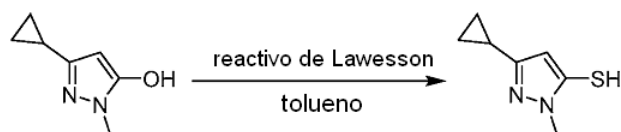
20



**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]<sup>+</sup>; RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 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.

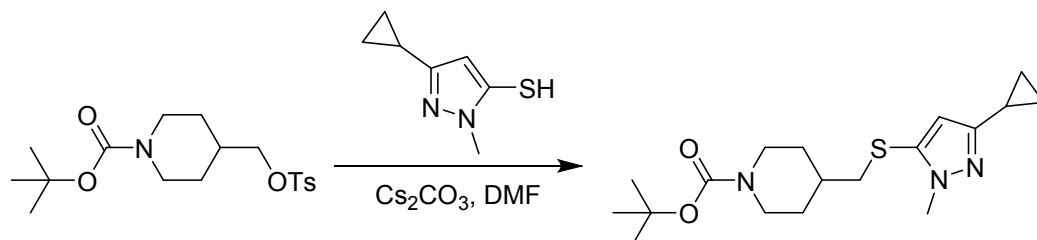


5

### 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]<sup>+</sup>.

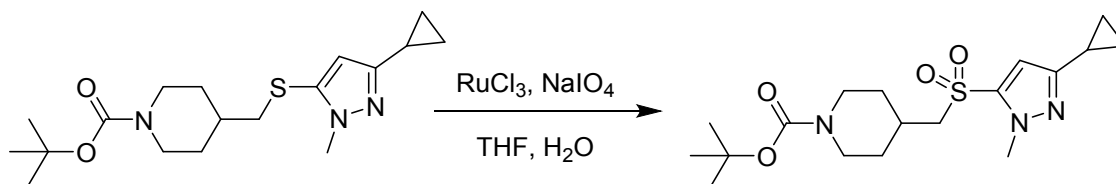
10



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

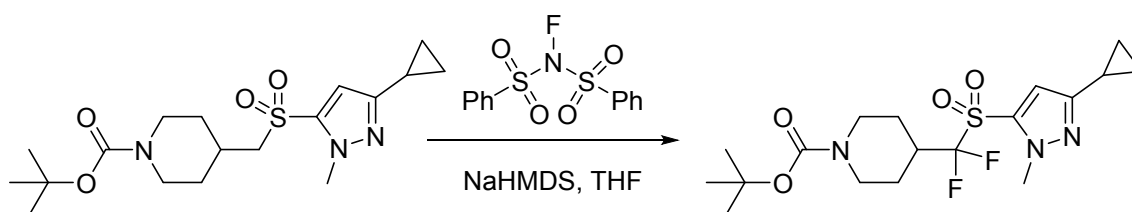
[0199] A una solución de 3-ciclopropil-1-metil-1H-pirazol-5-tiol (**24.2**, 1,1 g, 7,13 mmol) en DMF (20 ml) se añadieron 4-((tosiloxi)metil)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (**1.1**, 2,63 g, 7,12 mmol), y Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (4,6 g, 14,12 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 3 h a temperatura ambiente, y a continuación se inactivó mediante la adición de H<sub>2</sub>O (100 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 30 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 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]<sup>+</sup>.

20



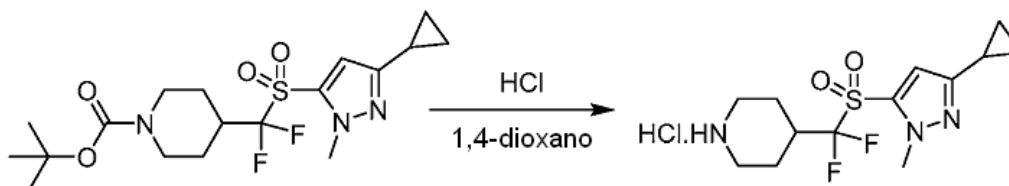
**Compuesto 24.4. 4-(((3-Ciclopropil-1-metil-1H-pirazol-5-il)sulfonil)metil)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo**

[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]<sup>+</sup>; RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 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.



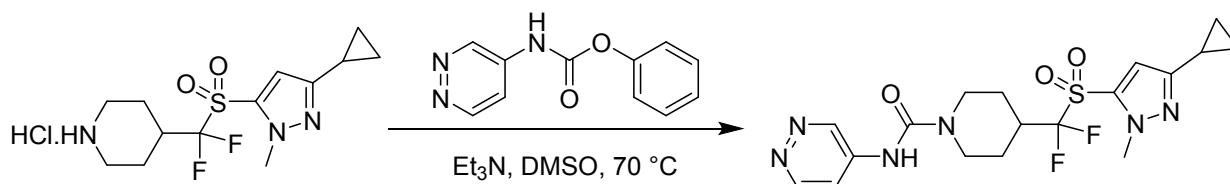
**Compuesto 24.5. 4-(((3-Ciclopropil-1-metil-1H-pirazol-5-il)sulfonil)difluorometil)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo**

[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 - CH<sub>3</sub> + H]<sup>+</sup>.



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

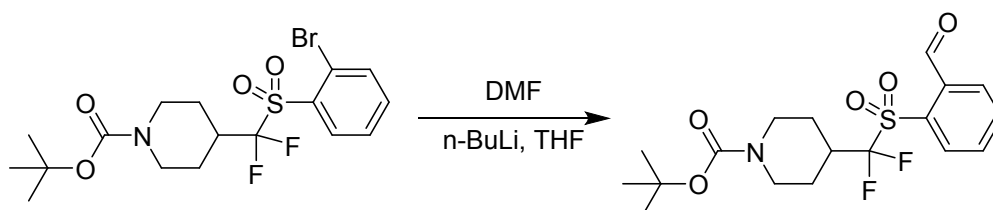
[0202] El compuesto **24.6** se preparó de una forma similar que el compuesto **9.5** para proporcionar el producto deseado en forma de un sólido de color rojo (0,40 g, en bruto). LC-MS (ES, m/z): 320 [M + H]<sup>+</sup>.



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

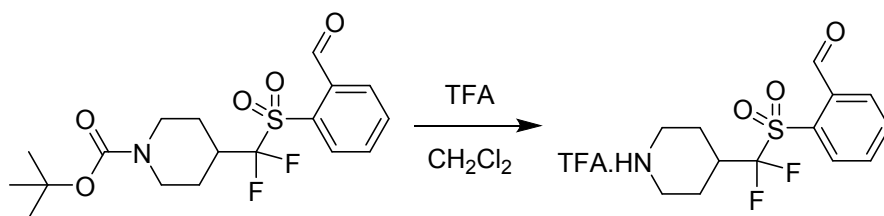
[0203] El compuesto **24** se preparó de una forma similar que el compuesto **9** para proporcionar el producto deseado en forma de un sólido de color amarillo (0,33 g, 47 %). LC-MS (ES, m/z): 441 [M + H]<sup>+</sup>; RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 9,13-9,14 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,88-8,90 (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)sulfonyl)metil)-N-(piridazin-4-il)piperidina-1-carboxamida**



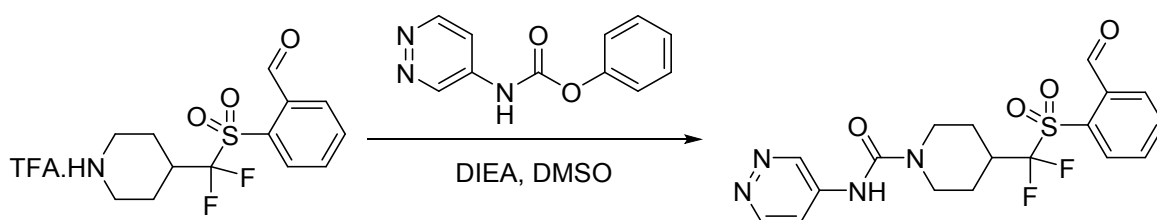
**Compuesto 25.1. 4-(Difluoro((2-formilfenil)sulfonyl)metil)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo**

[0204] A una solución de 4-[[[(2-bromobenceno)sulfonyl]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 NH<sub>4</sub>Cl<sub>(sat.)</sub> (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]<sup>+</sup>.



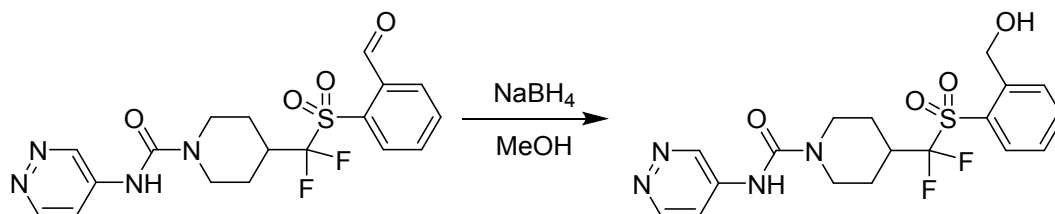
**Compuesto 25.2. 2-((Difluoro(1-(2,2,2-trifluoroacetil)-1H-piperidin-4-il)metil)sulfonyl)benzaldehído**

[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]<sup>+</sup>.



**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]<sup>+</sup>; RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 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.

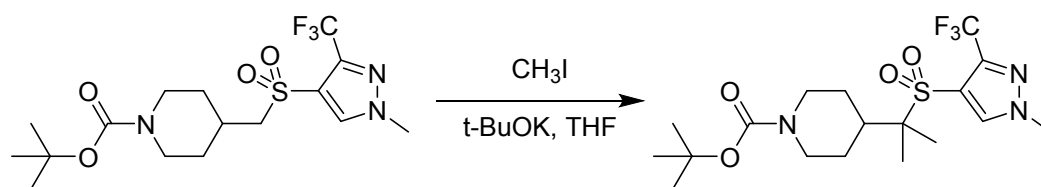


**Compuesto 25. 4-(Difluoro((2-(hidroximetil)fenil)sulfonyl)metil)-N-(piridazin-4-il)piperidina-1-carboxamida**

[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 NaBH<sub>4</sub> (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 um; Fase Móvil A: Agua/ $\text{NH}_4\text{HCO}_3$  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  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  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.

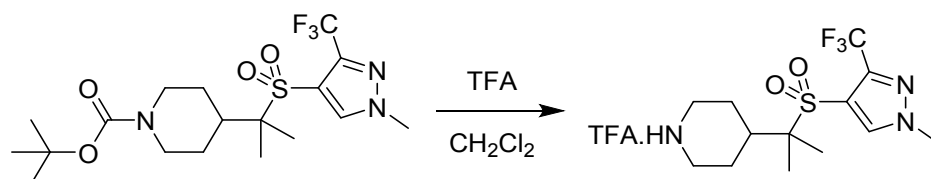
**Ejemplo 26. N-(Isoxazol-3-il)-4-(2-((1-metil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-il)sulfonil)propan-2-il)piperidina-1-carboxamida**



**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  $-78^\circ\text{C}$  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  $-78^\circ\text{C}$  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  $-60^\circ\text{C}$  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

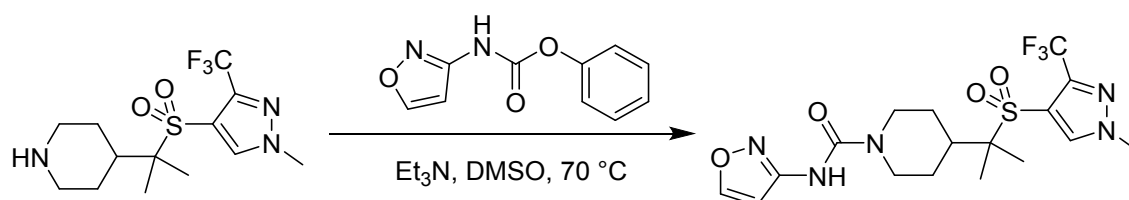
proporcionar el producto deseado en forma de un sólido de color blanco (0,150 g, 14 %). LC-MS (ES, m/z): 462,1 [M + H]<sup>+</sup>.



5 **Compuesto 26.2. 4-(2-((1-Metil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-il)sulfonyl)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]<sup>+</sup>.

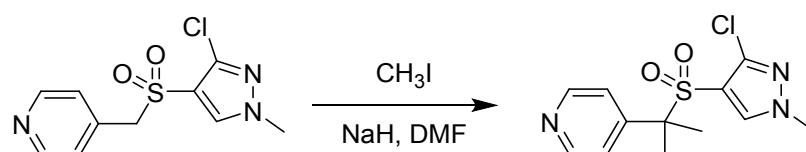
10



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

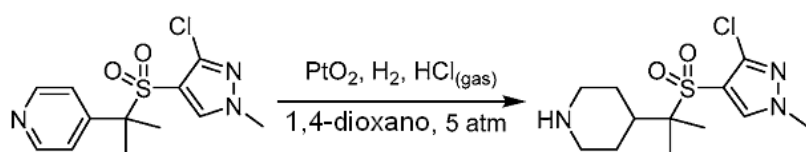
[0210] El compuesto 26 se preparó de una forma similar que el compuesto 9 para proporcionar el producto deseado en forma de un sólido de color amarillo (0,024 g, 13 %). LC-MS (ES, m/z): 448,0 [M + H]<sup>+</sup>; RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ 8,40 (s, 1H), 8,33 (s, 1H), 6,70 (s, 1H), 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)sulfonyl)propan-2-il)-N-(isoxazol-3-il)piperidina-1-carboxamida**



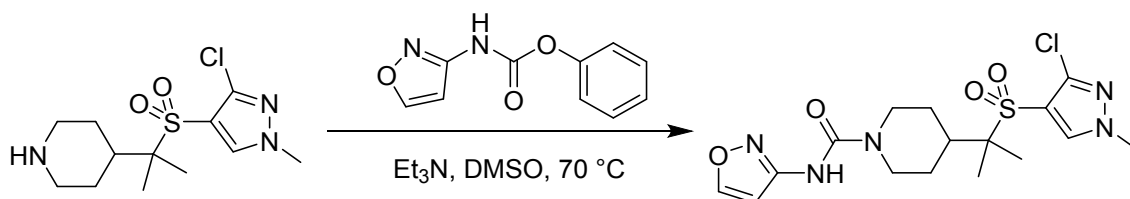
**Compuesto 27.1. 4-(2-((3-Cloro-1-metil-1H-pirazol-4-il)sulfonyl)propan-2-il)piridina**

[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]<sup>+</sup>; RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 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

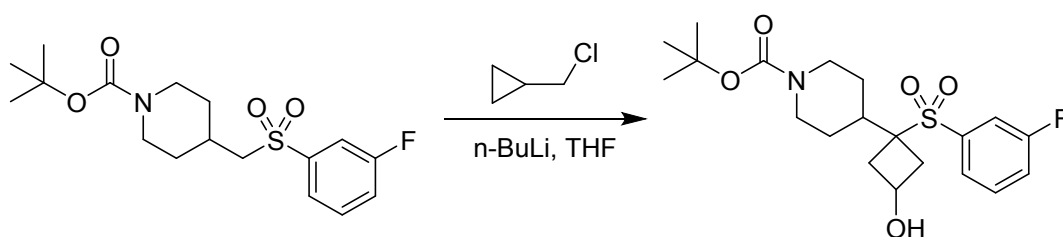
[0212] A una solución de 4-(2-((3-cloro-1-metil-1H-pirazol-4-il)sulfonil)propan-2-il)piridina (**27.1**, 0,200 g, 0,67 mmol) en HCl 4 N en 1,4-dioxano (3 ml) se añadió PtO<sub>2</sub> (0,80 g, 0,27 mmol). A continuación se introdujo H<sub>2(g)</sub> en la mezcla y se mantuvo una presión de 5 atm mientras 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 µm, 19\*150 m; Fase Móvil A: H<sub>2</sub>O (10 mmol/l de NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>), 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]<sup>+</sup>.



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

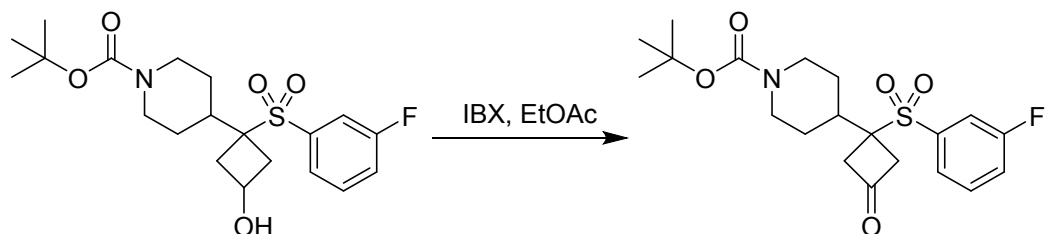
[0213] El compuesto **27** se preparó de una forma similar que el compuesto **9** para proporcionar el producto deseado en forma de un sólido de color amarillo (0,038 g, 16 %). LC-MS (ES, m/z): 416,1 [M + H]<sup>+</sup>; RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ 8,45 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H), 8,23 (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**



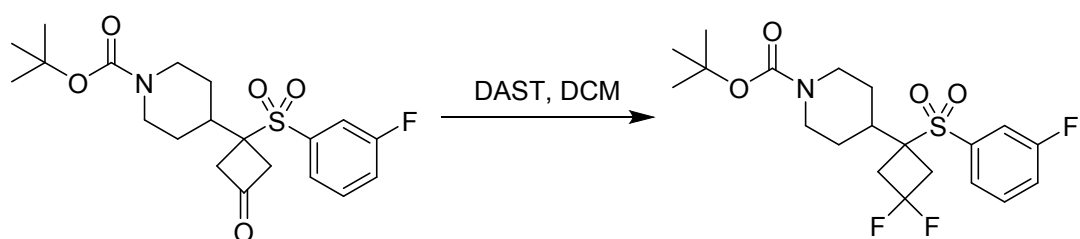
**Compuesto 28.1. 4-(1-((3-Fluorofenil)sulfonyl)-3-hidroxiciclobutil)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo**

[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 NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>, 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]<sup>+</sup>.



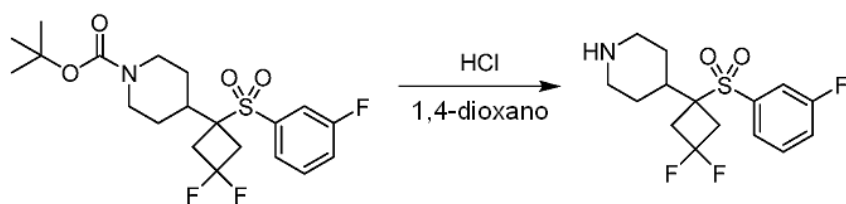
**Compuesto 28.2. 4-(1-((3-Fluorofenil)sulfonyl)-3-oxociclobutil)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo**

[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 - CH<sub>3</sub> + H]<sup>+</sup>.



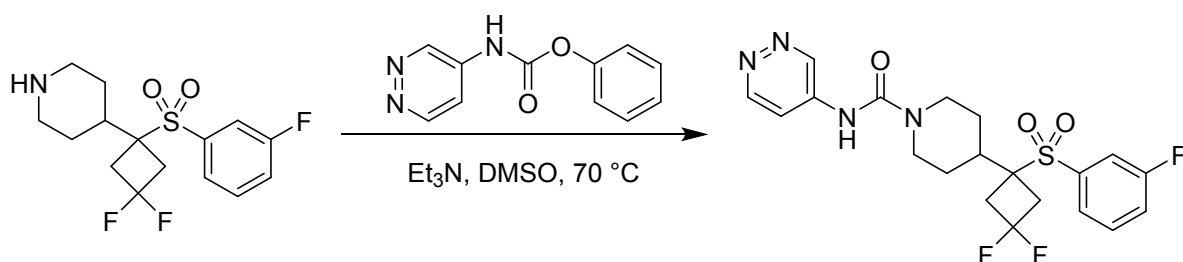
**Compuesto 28.3. 4-(3,3-Difluoro-1-((3-fluorofenil)sulfonyl)ciclobutil)-piperidina-1-carboxilato de terc-butilo**

[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 <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 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**

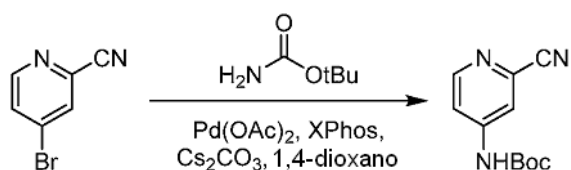
[0217] El compuesto **28.4** se preparó de una forma similar que el compuesto **9.5** para proporcionar el producto deseado en forma de un sólido de color rojo (0,140 g, en bruto). LC-MS (ES, m/z): 334 [M + H]<sup>+</sup>.



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

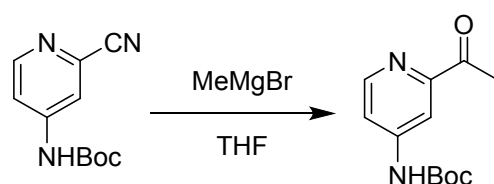
[0218] El compuesto **28** se preparó de una forma similar que el compuesto **4** para proporcionar el producto deseado en forma de un sólido de color blanco (0,027 g, 14 %). LC-MS (ES, m/z): 455 [M + H]<sup>+</sup>; RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 9,18 (d, J = 0,9 Hz, 1H), 8,83 (dd, J<sub>1</sub> = 0,9 Hz, J<sub>2</sub> = 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**



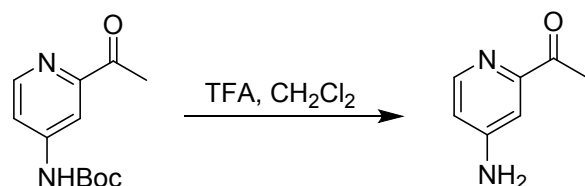
**Ejemplo 29.1. (2-Cianopiridin-4-il)carbamato de terc-butilo**

[0219] A una solución de 4-bromopiridina-2-carbonitrilo (20 g, 109,29 mmol) en 1,4-dioxano (300 ml) se añadieron Pd(OAc)<sub>2</sub> (2,98 g, 13,27 mmol), XPhos (18,9 g, 39,34), Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (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]<sup>+</sup>. RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 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.



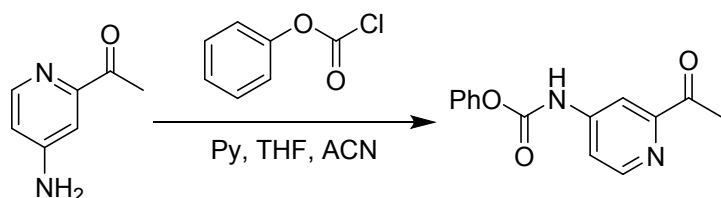
### Ejemplo 29.2. (2-Acetilpiridin-4-il)carbamato de terc-butilo

[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]<sup>+</sup>. RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 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.



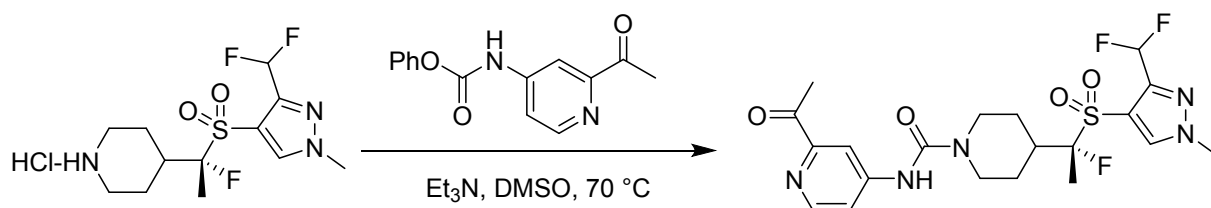
### Ejemplo 29.3. 1-(4-Aminopiridin-2-il)etan-1-ona

**[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 <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 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.



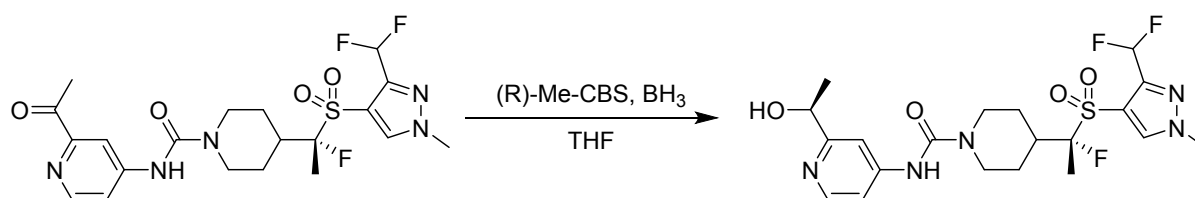
#### 10 Ejemplo 29.4. (2-Acetilpiridin-4-il)carbamato de fenilo

**[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]<sup>+</sup>.



#### 20 Ejemplo 29.5. (S)-N-(2-Acetilpiridin-4-il)-4-(1-((3-(difluorometil)-1-metil-1H-pirazol-4-il)sulfonyl)-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]<sup>+</sup>; RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 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.

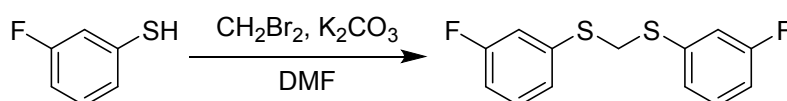


**Ejemplo 29. 4-((S)-1-((3-(Difluorometil)-1-metil-1H-pirazol-4-il)sulfonil)-1-fluoroetil)-N-(2-((S)-1-hidroxietil)piridin-4-il)piperidina-1-carboxamida**

- 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 BH<sub>3</sub>-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, CH<sub>3</sub>CN:H<sub>2</sub>O = 5:95 aumentando a CH<sub>3</sub>CN:H<sub>2</sub>O = 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: CO<sub>2</sub>: 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]<sup>+</sup>; RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD): 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

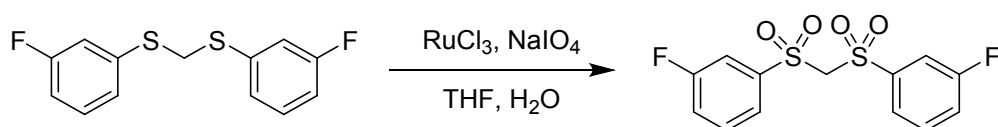


**Ejemplo 30.1. Bis((3-fluorofenil)tio)metano**

**[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 CH<sub>2</sub>Br<sub>2</sub> (1,5 g, 8,58 mmol). La solución

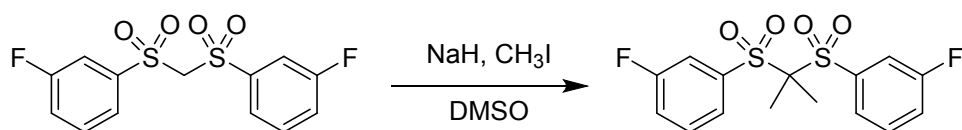
resultante se agitó durante una noche a 70 °C, se enfrió a temperatura ambiente y a continuación se concentró. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (EtOAc/éter de petróleo = 1/10 (v/v)) para proporcionar el producto deseado en forma de un sólido (2,1 g, 50 %). RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD): 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.



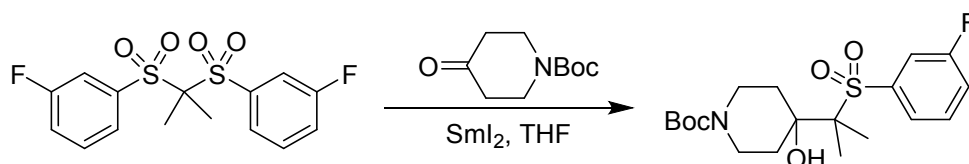
### Ejemplo 30.2. Bis((3-fluorofenil)sulfonil)metano

[0226] A una solución de bis((3-fluorofenil)sulfonil)metano (**30.1**, 0,200 g, 0,75 mmol) en THF/H<sub>2</sub>O (1:1 (v/v), 10 ml) se añadieron NaIO<sub>4</sub> (1,6 g, 7,5 mmol) y RuCl<sub>3</sub> (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 <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 7,63-7,76 (m, 8H), 6,13 (s, 2H) ppm.



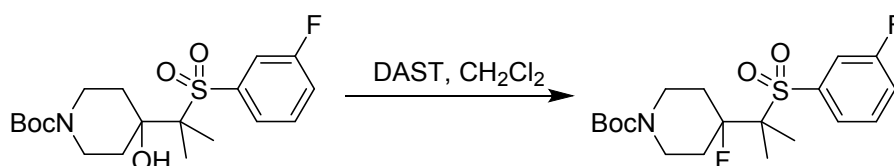
### Ejemplo 30.3. 3,3'-(Propano-2,2-diildisulfonil)bis(fluorobenceno)

[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 <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 7,72-7,88 (m, 8H), 1,65 (s, 6H) ppm.



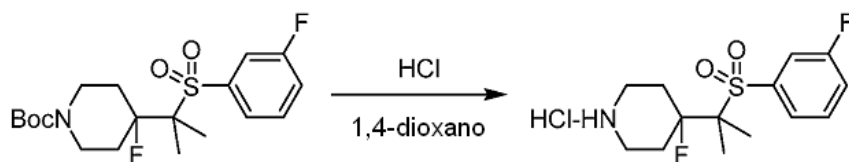
**Ejemplo 30.4. 4-(2-((3-Fluorofenil)sulfonil)propan-2-il)-4-hidroxipiperidina-1-carboxilato de terc-butilo**

[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 SmI<sub>2</sub> (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 NH<sub>4</sub>Cl 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 <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 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.



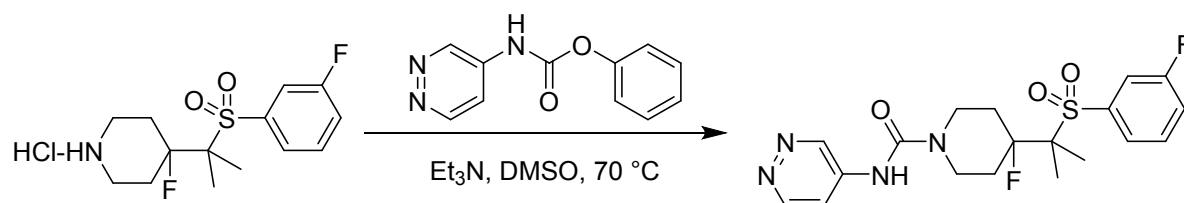
**Ejemplo 30.5. 4-Fluoro-4-(2-((3-fluorofenil)sulfonil)propan-2-il)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo**

[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 - CH<sub>3</sub> + H]<sup>+</sup>.



**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]<sup>+</sup>.

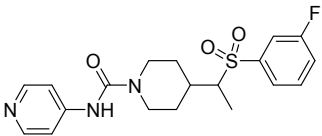
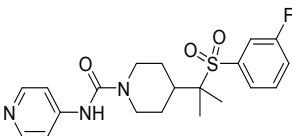
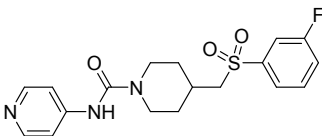
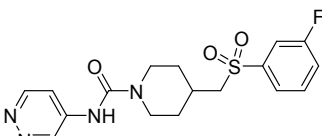


**Ejemplo 30. 4-Fluoro-4-(2-((3-fluorofenil)sulfonyl)propan-2-il)-N-(piridazin-4-il)piperidina-1-carboxamida**

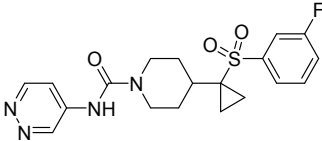
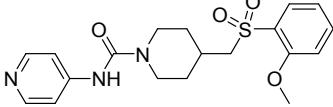
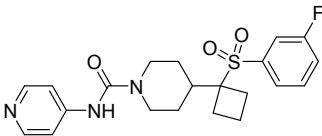
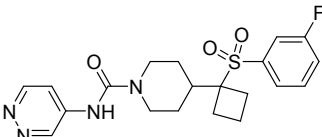
[0231] El compuesto **30** se preparó de una forma similar que el compuesto **4** para proporcionar el producto deseado en forma de un sólido de color blanco (0,070 g, 14 %). LC-MS (ES, m/z): 425 [M + H]<sup>+</sup>; RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 9,26-9,28 (m, 2H), 8,87-8,89 (d, *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.

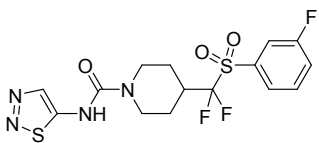
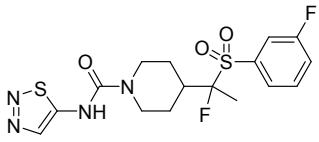
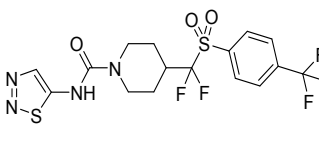
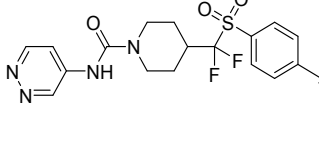
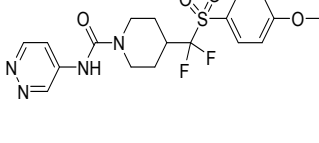
[0232] Los compuestos de la **Error! Reference source not found. 1** se prepararon de acuerdo con los ejemplos que se han descrito anteriormente.

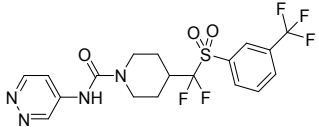
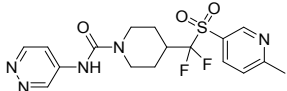
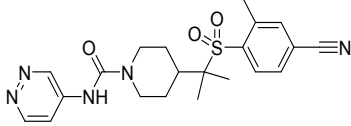
**Tabla 1. Compuestos representativos de la invención y datos analíticos**

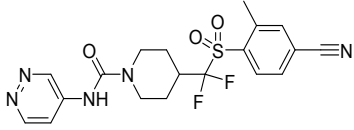
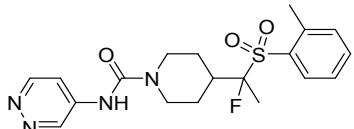
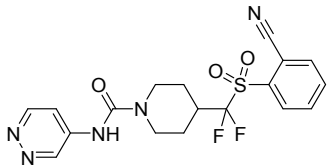
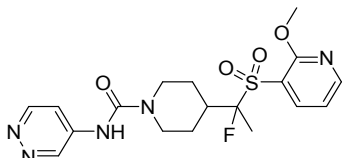
| Estructura                                                                          | Nombre                                                                              | N.º de Comp. | Ejempl o de Ref. | Masa Obs. (M + H) <sup>+</sup> | RMN <sup>1</sup> H                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|--------------|------------------|--------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|    | 4-(1-((3-fluorofenil)sulfonyl)etil)-N-(piridin-4-il)piperidina-1-carboxamida        | 31           | 2                | 392                            | RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ): 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 <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ): 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 <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ): 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 <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ): 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                                           |

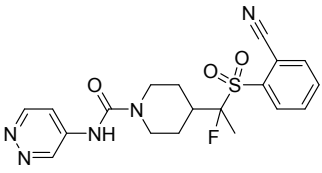
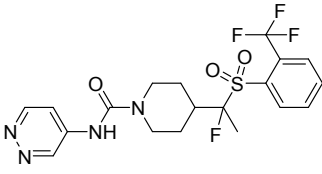
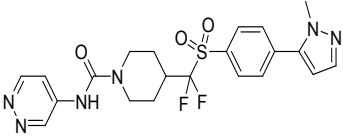
|  |                                                                                     |    |   |     |                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
|--|-------------------------------------------------------------------------------------|----|---|-----|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|  | 4-(1-((3-fluorofenil)sulfonyl)ciclopropil)-N-(piridin-4-il)piperidina-1-carboxamida | 35 | 5 | 404 | RMN <sup>1</sup> H (300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ): 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)sulfonyl)metil)-N-(tiazol-5-il)piperidina-1-carboxamida          | 36 | 5 | 384 | RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, CD <sub>3</sub> 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)sulfonyl)ciclopropil)-N-(tiazol-5-il)piperidina-1-carboxamida  | 37 | 5 | 410 | RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ): 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 <sup>1</sup> H (300 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ): 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-tolilsulfonyl)metil)piperidina-1-carboxamida                 | 39 | 5 | 374 | RMN <sup>1</sup> H (300 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ): 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 -                              |

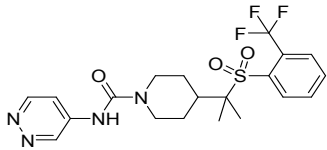
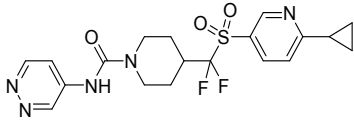
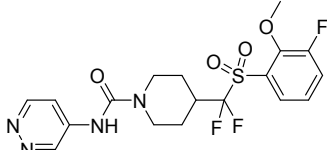
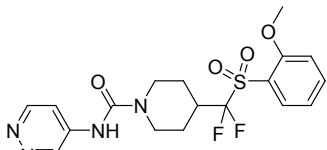
|                                                                                     |                                                                                       |    |   |     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
|-------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|----|---|-----|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                                     |                                                                                       |    |   |     | 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 <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ): 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 <sup>1</sup> H (400 MHz, CD <sub>3</sub> 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 <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ): 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 <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ): 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                                                |

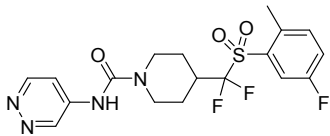
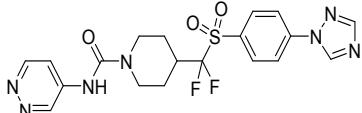
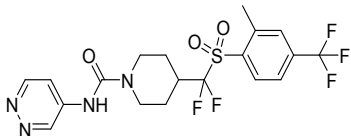
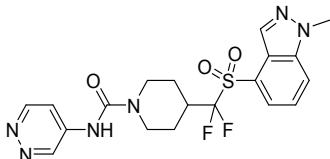
|                                                                                     |                                                                                                       |    |   |     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|---|-----|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|    | 4-(difluoro((3-fluorofenil)sulfonyl)metil)-N-(1,2,3-tiadiazol-5-il)piperidina-1-carboxamida           | 44 | 5 | 421 | RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ): 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 <sup>1</sup> H (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ): δ 9,29 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 7,73 (d, J = 7,83 Hz, 1H), 7,56 - 7,67 (m, 2H), 7,44 (td, J = 8,22, 1,96 Hz, 1H), 4,24 - 4,44 (m, 2H), 2,96 - 3,13 (m, 2H), 2,55 - 2,84 (m, 3H), 2,35 (d, J = 13,30 Hz, 1H), 1,99 (d, J = 12,13 Hz, 1H), 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 <sup>1</sup> H (400 MHz, CD <sub>3</sub> 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 <sup>1</sup> H (400 MHz, CD <sub>3</sub> CN): δ 9,19 - 9,22 (m, 1H) 8,84 - 8,88 (m, 1H) 8,12 - 8,17 (m, 2H) 8,05 - 8,09 (m, 2H) 7,77 (dd, J = 5,87, 2,74 Hz, 1H) 7,69 (s a, 1H) 4,21 - 4,28 (m, 2H) 2,94 - 3,03 (m, 2H) 2,79 - 2,92 (m, 1H) 2,08 - 2,14 (m, 2H) 1,60 - 1,71 (m, 2H) ppm                      |
|  | 4-(difluoro((4-(trifluorometoksi)fenil)sulfonyl)metil)-N-(piridazin-4-il)piperidina-1-carboxamida     | 48 | 5 | 481 | RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, CD <sub>3</sub> CN): δ 9,18 - 9,21 (m, 1H) 8,84 - 8,88 (m, 1H) 8,10 (d, J = 9,00 Hz, 2H) 7,78 (dd, J = 5,87, 2,74 Hz, 1H) 7,68 (s a, 1H) 7,61 (d, J = 7,83 Hz, 2H) 4,20 - 4,28 (m, 2H) 2,94 - 3,03 (m, 2H) 2,79 - 2,93 (m, 1H) 2,09 - 2,13 (m, 2H)                                  |

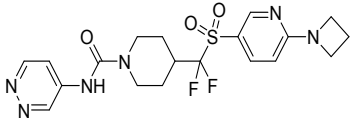
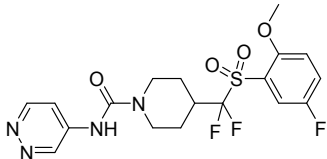
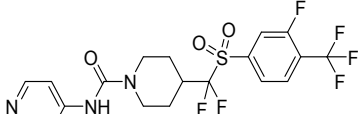
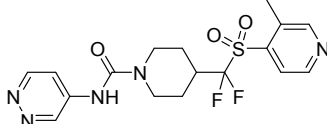
|                                                                                     |                                                                                                 |    |   |     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------|----|---|-----|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                                     |                                                                                                 |    |   |     | 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 <sup>1</sup> H (400 MHz, CD <sub>3</sub> 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 <sup>1</sup> H (400 MHz, CD <sub>3</sub> 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 <sup>1</sup> H (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ): 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 |

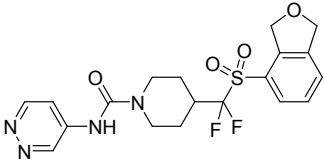
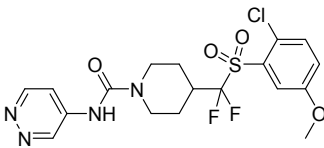
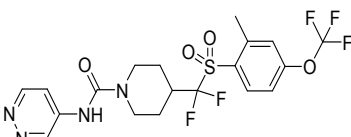
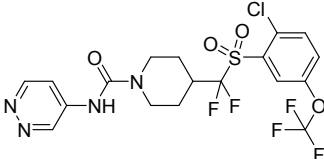
|                                                                                     |                                                                                                |    |     |     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
|-------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------|----|-----|-----|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|    | 4-(((4-ciano-2-metilfenil)sulfonil)difluorometil)-N-(piridazin-4-il)piperidina-1-carboxamida   | 52 | 3   | 436 | RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ): 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 <sup>1</sup> H (300 MHz, CD <sub>3</sub> 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 <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ): 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 <sup>1</sup> H (400 MHz, CD <sub>3</sub> 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),                                                                                                                                              |

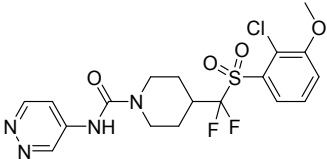
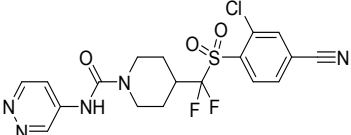
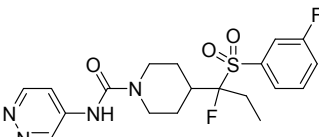
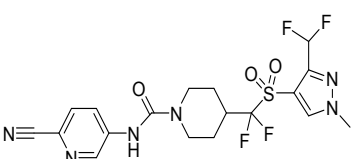
|                                                                                     |                                                                                                          |    |     |     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
|-------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|-----|-----|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                                     |                                                                                                          |    |     |     | 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 <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ): 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 <sup>1</sup> H (300 MHz, CD <sub>3</sub> 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 <sup>1</sup> H (300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ): 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 |

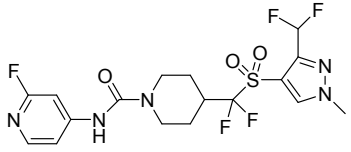
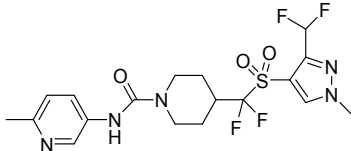
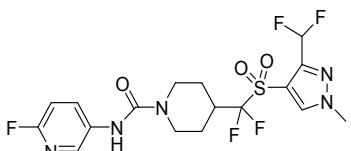
|                                                                                     |                                                                                                   |    |     |     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
|-------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------|----|-----|-----|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|    | N-(piridazin-4-il)-4-(2-((2-(trifluorometil)fenil)sulfonyl)propan-2-il)piperidina-1-carboxamida   | 59 | 7   | 457 | RMN <sup>1</sup> H (300 MHz, CD <sub>3</sub> 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 <sup>1</sup> H (300 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ): 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 <sup>1</sup> H (400 MHz, CD <sub>3</sub> 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 <sup>1</sup> H (300 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ): 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-                          |

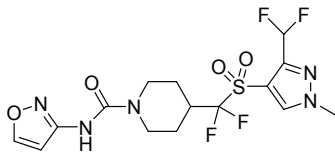
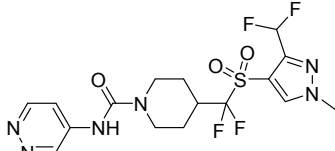
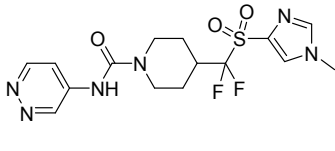
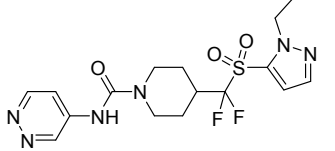
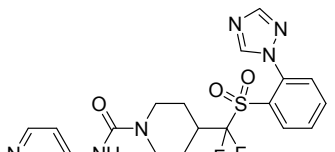
|                                                                                     |                                                                                                         |    |   |     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
|-------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|---|-----|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                                     |                                                                                                         |    |   |     | 1,40 (m, 2H) ppm                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
|    | 4-(difluoro((5-fluoro-2-metilfenil)sulfonil)metil)-N-(piridazin-4-il)piperidina-1-carboxamida           | 63 | 4 | 429 | RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ): 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 <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) 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 <sup>1</sup> H (300 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ): 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 <sup>1</sup> H (400 MHz, CD <sub>3</sub> 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            |

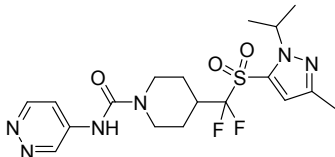
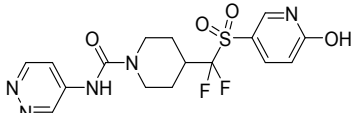
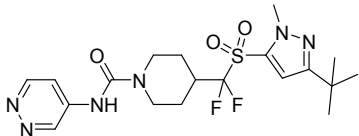
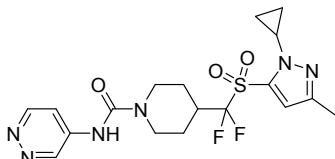
|                                                                                     |                                                                                                          |    |   |     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
|-------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|---|-----|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|    | 4-(((6-(azetidin-1-yl)piridin-3-yl)sulfonyl)difluorometil)-N-(piridazin-4-yl)piperidina-1-carboxamida    | 67 | 4 | 453 | RMN <sup>1</sup> H (300 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ): 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 <sup>1</sup> H (300 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ): 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 <sup>1</sup> H (300 MHz, CD <sub>3</sub> 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 <sup>1</sup> H (300 MHz, CD <sub>3</sub> 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 <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ 10,10 (s, 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 <sup>1</sup> H (400 MHz, CD <sub>3</sub> 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 <sup>1</sup> H (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ): 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 <sup>1</sup> H (300 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ 8,44 (s, 1H), 8,06 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,19 (s, 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                                                                                                                 |

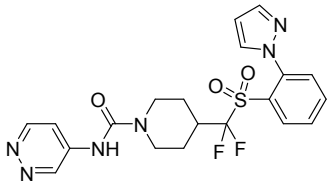
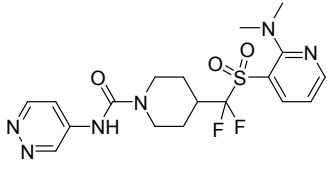
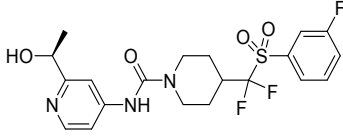
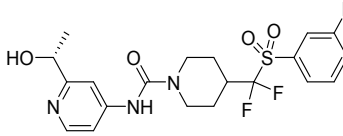
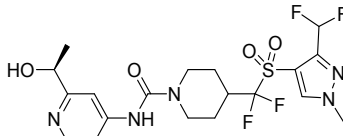
|                                                                                     |                                                                                                                        |    |       |     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
|-------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|-------|-----|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|    | 4-(((2-cloro-3-metoxifenil)sulfonyl)difluorometil)-N-(piridazin-4-il)piperidina-1-carboxamida                          | 75 | 4     | 460 | RMN <sup>1</sup> H (300 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ): 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 <sup>1</sup> H (300 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ): 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 <sup>1</sup> H (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ): 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 <sup>1</sup> H (400 MHz, MeOH-d <sub>4</sub> ) δ ppm 8,90 (d, J = 2,45 Hz, 1H), 8,38 (s, 1H), 8,29 (dd, J <sub>1</sub> = 8,80, J <sub>2</sub> = 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 =                                                                                               |

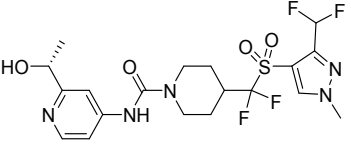
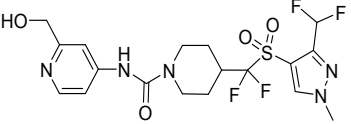
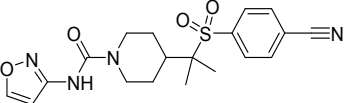
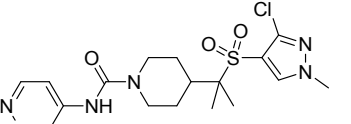
|                                                                                     |                                                                                                                         |    |       |     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|-------|-----|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                                     |                                                                                                                         |    |       |     | 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 <sup>1</sup> H (400 MHz, MeOH-d <sub>4</sub> ) δ ppm<br>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 <sup>1</sup> H (400 MHz, MeOH-d <sub>4</sub> ) δ ppm<br>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 <sup>1</sup> H (400 MHz, MeOH-d <sub>4</sub> ) δ ppm<br>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                                    |

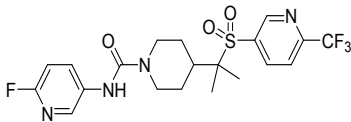
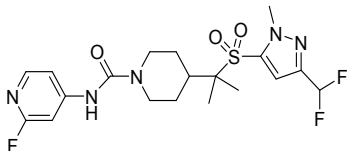
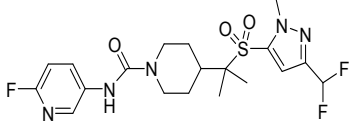
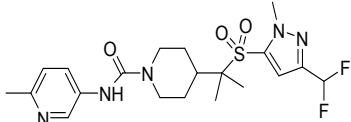
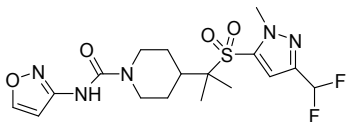
|                                                                                     |                                                                                                                   |    |       |       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|-------|-------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|    | 4-(((3-(difluorometil)-1-metil-1H-pirazol-4-il)sulfonyl)difluorometil)-N-(isoxazol-3-il)piperidina-1-carboxamida  | 82 | 4, 20 | 440   | RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, ACETONITRILLO-d <sub>3</sub> ) 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 <sup>1</sup> H (300 MHz, CD <sub>3</sub> 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 <sup>1</sup> H (300 MHz, CD <sub>3</sub> 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 <sup>1</sup> H (300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) 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-                         | 86 | 5, 20 | 464,2 | RMN <sup>1</sup> H (300 MHz, CD <sub>3</sub> 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), $\delta$ 1,99 - 2,09 (m, 2H)                                                                                                                                                                         |
|    | 4-(difluoro((1-isopropil-3-metil-1H-pirazol-5-il)sulfonil)metil)-N-(piridazin-4-il)piperidina-1-carboxamida    | 87 | 23 | 443,2 | RMN $^1\text{H}$ (400 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ 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-hidroxipiridin-3-il)sulfonil)metil)-N-(piridazin-4-il)piperidina-1-carboxamida                  | 88 | 4  | 414   | RMN $^1\text{H}$ (400 MHz, $\text{CD}_3\text{OD}$ ) $\delta$ 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)sulfonil)difluorometil)-N-(piridazin-4-il)piperidina-1-carboxamida | 89 | 24 | 457,1 | RMN $^1\text{H}$ (400 MHz, $\text{DMSO-d}_6$ ) $\delta$ 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)sulfonil)difluorometil)-N-(piridazin-4-il)piperidina-1-carboxamida  | 90 | 24 | 441,1 | RMN $^1\text{H}$ (300 MHz, $\text{DMSO-d}_6$ ) $\delta$ 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)            |

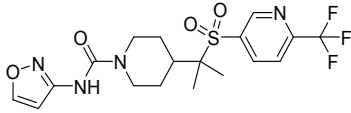
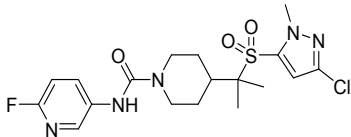
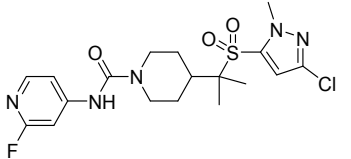
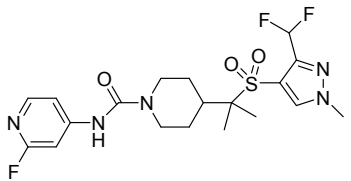


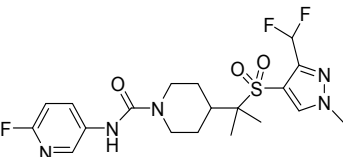
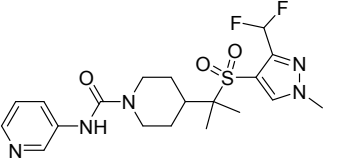
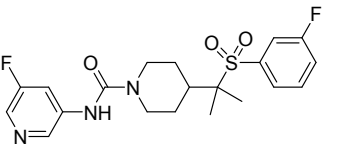
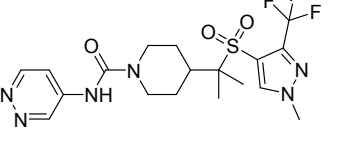
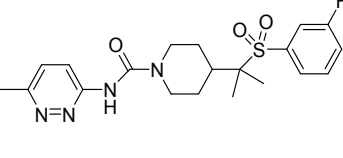
|                                                                                     |                                                                                                                                      |    |    |       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
|-------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|----|-------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|    | 4-(((2-(1H-pirazol-1-il)fenil)sulfonil)difluorometil)-N-(piridazin-4-il)piperidina-1-carboxamida                                     | 95 | 4  | 463,1 | RMN <sup>1</sup> H (300 MHz, CD <sub>3</sub> 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 <sup>1</sup> H (300 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) 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 <sup>1</sup> H (300 MHz, CD <sub>3</sub> 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 <sup>1</sup> H (300 MHz, CD <sub>3</sub> 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 <sup>1</sup> H (300 MHz, CD <sub>3</sub> 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,                                                                                                         |

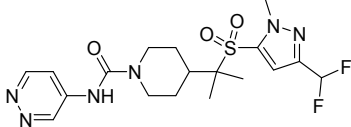
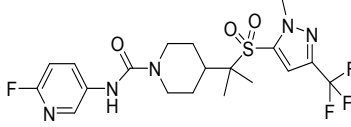
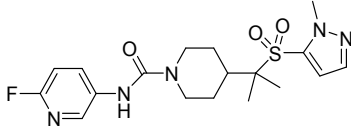
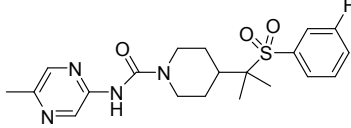
|                                                                                     |                                                                                                                                      |     |       |       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
|-------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|-------|-------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                                     | 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-hidroxietil)piridin-4-il)piperidina-1-carboxamida | 100 | 29    | 494,2 | RMN <sup>1</sup> H (300 MHz, CD <sub>3</sub> 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 <sup>1</sup> H (300 MHz, Acetonitrilo-d <sub>3</sub> ) 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 <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) 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 <sup>1</sup> H (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ ppm 9,30 (s a, 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)                                                            |

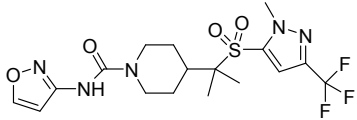
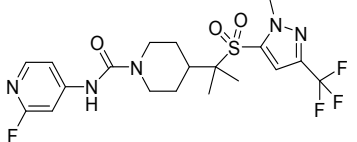
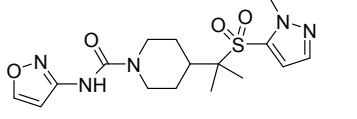
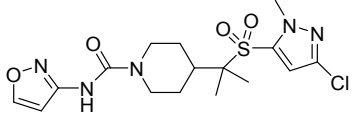
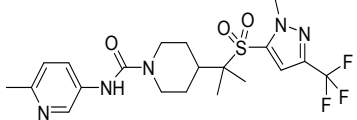
|                                                                                     |                                                                                                                         |     |        |     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|--------|-----|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|    | N-(6-fluoropiridin-3-yl)-4-(2-((6-(trifluorometil)piridin-3-il)sulfonyl)propan-2-il)piperidina-1-carboxamida            | 104 | 4, 7   | 475 | RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) 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 <sup>1</sup> H (400 MHz, CD <sub>3</sub> 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 <sup>1</sup> H (400 MHz, CD <sub>3</sub> 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 <sup>1</sup> H (400 MHz, CD <sub>3</sub> 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 <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) 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),                                                                                |

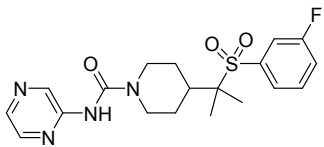
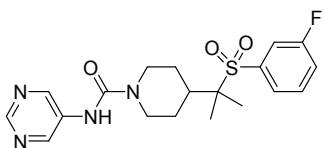
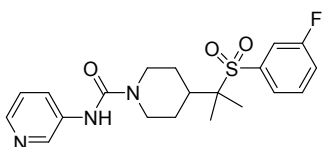
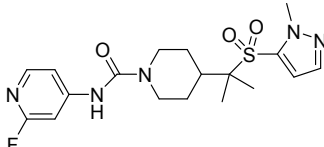
|  |                                                                                                                          |     |       |       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
|--|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|-------|-------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|  |                                                                                                                          |     |       |       | 1,84-1,96 (m, 2H),<br>1,27-1,44 (m, 2H),<br>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 <sup>1</sup> 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 <sup>1</sup> H (400 MHz, ACETONITRILLO-d <sub>3</sub> ) 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 <sup>1</sup> H (400 MHz, ACETONITRILLO-d <sub>3</sub> ) 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 <sup>1</sup> H (300 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) 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,                                                                                  |

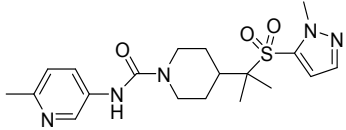
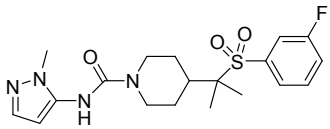
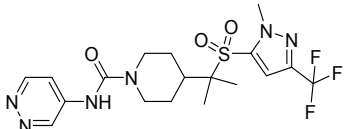
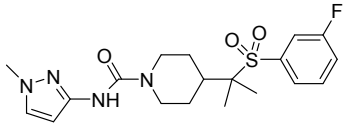
|                                                                                     |                                                                                                                         |     |        |     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|--------|-----|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                                     |                                                                                                                         |     |        |     | 6H)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
|    | N-(isoxazol-3-yl)-4-(2-((6-(trifluoromethyl)pyridin-3-yl)sulfonyl)propan-2-yl)piperidine-1-carboxamida                  | 113 | 26     | 447 | RMN <sup>1</sup> H (300 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 9,70 (s, 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 <sup>1</sup> H (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ ppm 8,03 (s, 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 <sup>1</sup> H (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) 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 <sup>1</sup> H (400 MHz, CD <sub>3</sub> 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) |

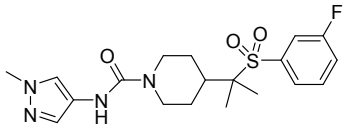
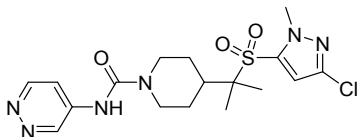
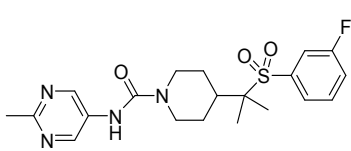
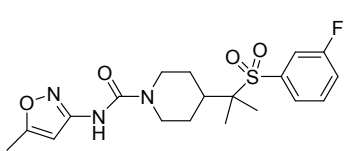
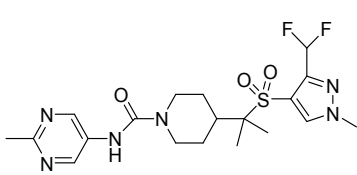
|                                                                                     |                                                                                                                         |     |        |     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|--------|-----|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|    | 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 <sup>1</sup> H (400 MHz, MeOH-d <sub>4</sub> ) 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 <sup>1</sup> H (400 MHz, CD <sub>3</sub> 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 <sup>1</sup> H (400 MHz, CD <sub>3</sub> 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 <sup>1</sup> H (400 MHz, ACETONITRILLO-d <sub>3</sub> ) 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 <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) 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),                                                                                         |

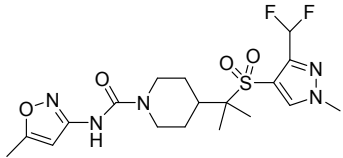
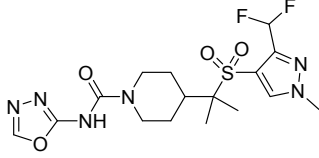
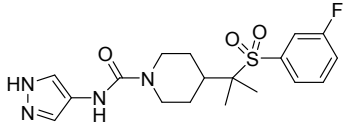
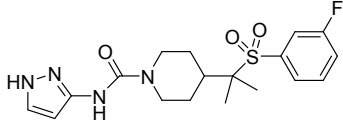
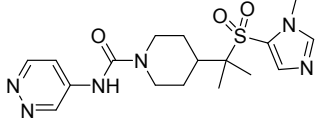
|                                                                                     |                                                                                                                          |     |        |       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
|-------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|--------|-------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                                     |                                                                                                                          |     |        |       | 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 <sup>1</sup> H (400 MHz, CD <sub>3</sub> 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 <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) 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 <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) 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 <sub>1</sub> = 8,8 Hz, J <sub>2</sub> = 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 <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) 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)                                                                                                                                  |

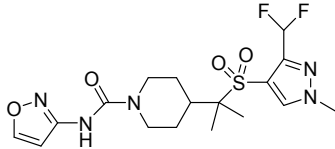
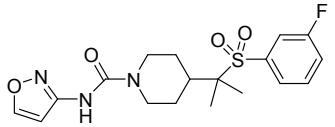
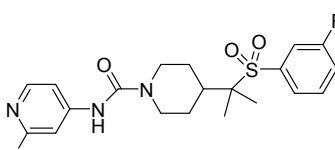
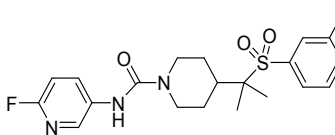
|                                                                                     |                                                                                                                                  |     |        |     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
|-------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|--------|-----|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|    | N-(isoxazol-3-il)-4-(2-((1-metil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il)sulfonyl)propan-2-il)piperidina-1-carboxamida                | 126 | 18, 26 | 450 | RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ): 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 <sup>1</sup> H (400 MHz, MeOH-d <sub>4</sub> ) 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-il)-4-(2-((1-metil-1H-pirazol-5-il)sulfonyl)propan-2-il)piperidina-1-carboxamida                                   | 128 | 4, 26  | 382 | RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) 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 <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) 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-fluoropiridin-4-il)piperidina-1-carboxamida | 130 | 26     | 474 | RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, MeOH-d <sub>4</sub> ) 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                                                                                                                                       |

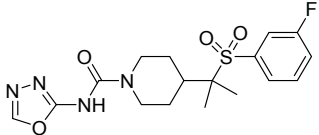
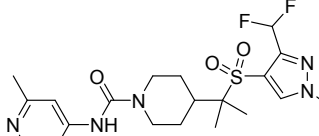
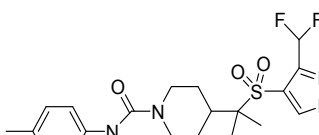
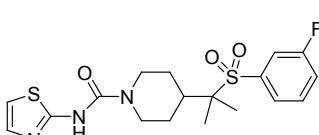
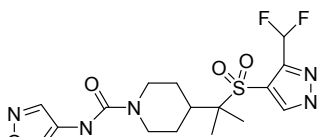
|                                                                                     |                                                                                                       |     |       |     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|-------|-----|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                                     | 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 <sup>1</sup> H (400 MHz, CD <sub>3</sub> 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 <sup>1</sup> H (400 MHz, CD <sub>3</sub> 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 <sup>1</sup> H (400 MHz, CD <sub>3</sub> 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 <sup>1</sup> H (400 MHz, MeOH-d <sub>4</sub> ) 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) |

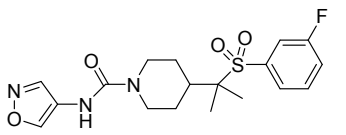
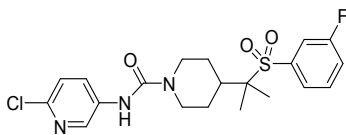
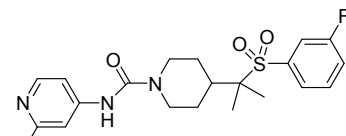
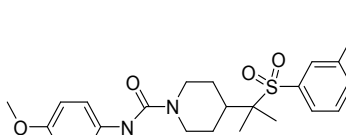
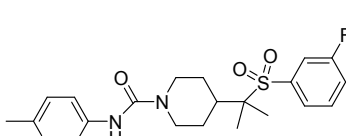
|                                                                                     |                                                                                                                    |     |       |       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
|-------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|-------|-------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|    | 4-(2-((1-metil-1H-pirazol-5-il)sulfonil)propan-2-il)-N-(6-metilpiridin-3-il)piperidina-1-carboxamida               | 135 | 26    | 406   | RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, MeOH-d <sub>4</sub> ) δ ppm 9,02 (d, J = 2,20 Hz, 1 H), 8,41 (dd, J <sub>1</sub> = 8,93, J <sub>2</sub> = 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 <sub>1</sub> = 12,70, J <sub>2</sub> = 3,85 Hz, 2 H), 1,28 (m, 6 H)        |
|  | 4-(2-((3-fluorofenil)sulfonil)propan-2-il)-N-(1-metil-1H-pirazol-5-il)piperidina-1-carboxamida                     | 136 | 5, 26 | 409   | RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, MeOH-d <sub>4</sub> ) δ ppm 9,02 (d, J = 2,20 Hz, 1 H), 8,41 (dd, J <sub>1</sub> = 8,93, J <sub>2</sub> = 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 <sub>1</sub> = 12,70, J <sub>2</sub> = 3,85 Hz, 2 H), 1,28 - 1,37 (m, 6 H) |
|  | 4-(2-((1-metil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il)sulfonil)propan-2-il)-N-(piridazin-4-il)piperidina-1-carboxamida | 137 | 26    | 461,1 | RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, CD <sub>3</sub> 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)sulfonil)propan-2-il)-N-(1-metil-1H-pirazol-3-il)piperidina-1-carboxamida                     | 138 | 5, 26 | 409   | RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) 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),                                                                                                                                                                                                                                                                   |

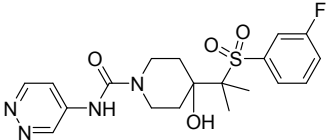
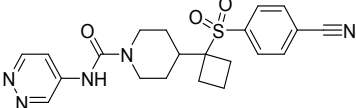
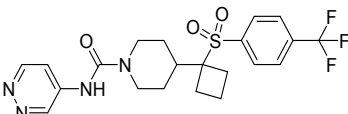
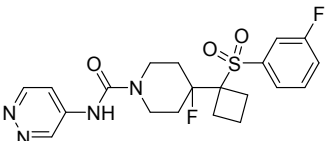
|                                                                                     |                                                                                                                          |     |        |       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
|-------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|--------|-------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                                     |                                                                                                                          |     |        |       | 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 <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) 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 <sub>1</sub> = 12,37, J <sub>2</sub> = 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 <sup>1</sup> H (300 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) 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 <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) 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 <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) 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 <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) 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 =                                            |

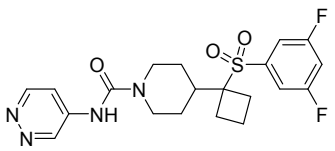
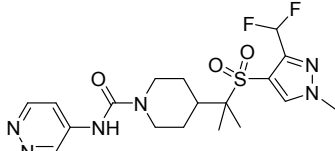
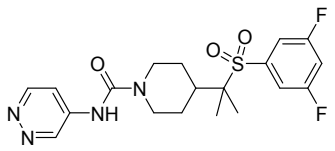
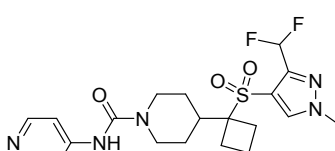
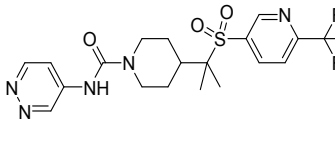
|                                                                                     |                                                                                                                         |     |        |     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|--------|-----|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                                     | 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)sulfonil)propan-2-il)-N-(5-metilisoxazol-3-il)piperidina-1-carboxamida | 144 | 21, 26 | 446 | RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) 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)sulfonil)propan-2-il)-N-(1,3,4-oxadiazol-2-il)piperidina-1-carboxamida | 145 | 21, 26 | 433 | RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, CD <sub>3</sub> 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)sulfonil)propan-2-il)-N-(1H-pirazol-4-il)piperidina-1-carboxamida                                  | 146 | 5, 26  | 395 | RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) 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)sulfonil)propan-2-il)-N-(1H-pirazol-3-il)piperidina-1-carboxamida                                  | 147 | 5, 26  | 395 | RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, MeOH-d <sub>4</sub> ) 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)sulfonil)propan-2-il)-N-(piridazin-4-il)piperidina-1-carboxamida                        | 148 | 4, 26  | 393 | RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, ACETONITRILLO-d <sub>3</sub> ) 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                                                                                                 |

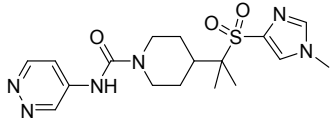
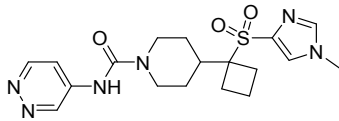
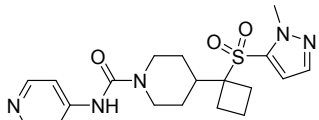
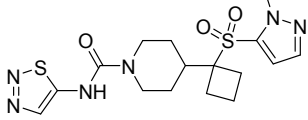
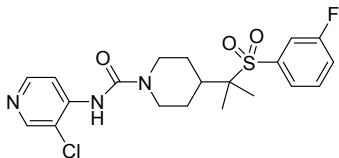
|                                                                                     |                                                                                                                  |     |        |     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
|-------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|--------|-----|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                                     |                                                                                                                  |     |        |     | = 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 <sup>1</sup> H (400 MHz, CD <sub>3</sub> 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 <sup>1</sup> H (400 MHz, MeOH-d <sub>4</sub> ) 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 <sub>1</sub> = 12,51, J <sub>2</sub> = 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 <sup>1</sup> H (400 MHz, MeOH-d <sub>4</sub> ) δ ppm 8,10 (dd, J <sub>1</sub> = 6,30, J <sub>2</sub> = 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 <sup>1</sup> H (400 MHz, MeOH-d <sub>4</sub> ) 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 <sub>1</sub> = 8,86, J <sub>2</sub> = 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) |

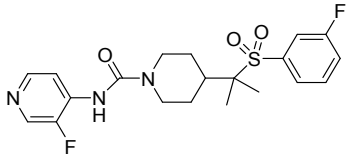
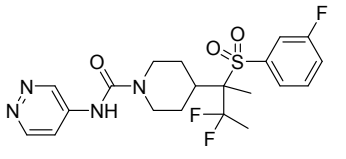
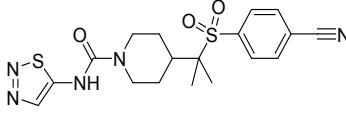
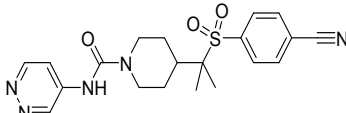
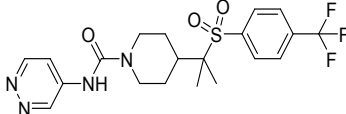
|                                                                                     |                                                                                                                          |     |        |     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
|-------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|--------|-----|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|    | 4-(2-((3-fluorophenyl)sulfonyl)propan-2-yl)-N-(1,3,4-oxadiazol-2-yl)piperidine-1-carboxamida                             | 153 | 5, 26  | 397 | RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, CD <sub>3</sub> 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 <sup>1</sup> H (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) 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 <sup>1</sup> H (400 MHz, MeOH-d <sub>4</sub> ) δ ppm 9,01 (d, J = 2,45 Hz, 1H), 8,37 (dd, J <sub>1</sub> = 8,86, J <sub>2</sub> = 2,51 Hz, 1H), 8,32 (s, 1H), 7,81 (d, J = 8,93 Hz, 1H), 7,07 (t, J = 52,0 Hz, 1H), 4,31 (d a, J = 13,45 Hz, 2H), 4,04 (s, 3H), 2,88 - 3,03 (m, 2H), 2,06 - 2,28 (m, 3H), 2,72 (s, 3H), 1,52 (cd, J = 12,53, 3,97 Hz, 2H), 1,32 (s, 6H) |
|  | 4-(2-((3-fluorofenil)sulfonyl)propan-2-il)-N-(tiazol-2-il)piperidina-1-carboxamida                                       | 156 | 5, 26  | 412 | RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, MeOH-d <sub>4</sub> ) δ ppm 7,51 - 7,81 (m, 5H), 7,37 (s a, 1H), 4,31 (d a, J = 12,84 Hz, 2H), 3,03 (t a, J = 12,59 Hz, 2H), 2,11 - 2,28 (m, 3H), 1,56 (cd, J <sub>1</sub> = 12,70, J <sub>2</sub> = 3,00 Hz, 2H), 1,29 (s, 6H)                                                                                                                |
|  | 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 <sup>1</sup> H (400 MHz, MeOH-d <sub>4</sub> ) δ ppm 8,63 (s, 1H), 8,34 (s, 1H), 8,19 (s, 1H), 6,95 (t, J = 54,0 Hz, 1H), 4,09 (d a, J = 13,57 Hz, 2H), 3,92 - 3,96 (m, 1H), 2,78 (t a, J = 12,17 Hz, 2H), 1,91 - 2,17 (m, 3H), 1,35 (cd, J = 12,59, 3,91 Hz, 2H), 1,16 - 1,24 (m, 8H)                                                                                  |

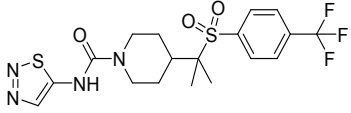
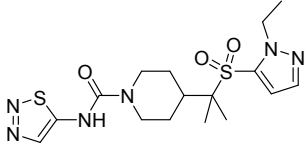
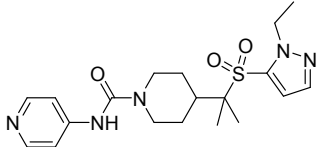
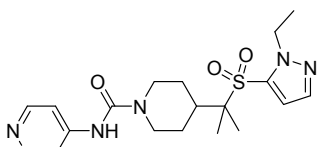
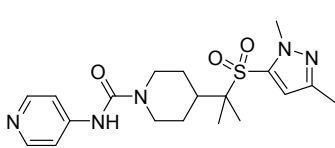
|                                                                                     |                                                                                             |     |       |     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
|-------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------|-----|-------|-----|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|    | 4-(2-((3-fluorofenil)sulfonyl)propan-2-il)-N-(isoxazol-4-il)piperidina-1-carboxamida        | 158 | 5, 26 | 396 | RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, MeOH-d <sub>4</sub> ) 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)sulfonyl)propan-2-il)piperidina-1-carboxamida  | 159 | 5, 26 | 440 | RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, MeOH-d <sub>4</sub> ) δ ppm 8,55 (d, J = 2,45 Hz, 1 H), 8,01 (dd, J <sub>1</sub> = 8,80, J <sub>2</sub> = 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)sulfonyl)propan-2-il)piperidina-1-carboxamida  | 160 | 5, 26 | 440 | RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, MeOH-d <sub>4</sub> ) 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 <sub>1</sub> = 12,72, J <sub>2</sub> = 2,93 Hz, 2 H), 1,29 (s, 6 H)                                            |
|  | 4-(2-((3-fluorofenil)sulfonyl)propan-2-il)-N-(6-metoxipiridin-3-il)piperidina-1-carboxamida | 161 | 5, 26 | 436 | RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, MeOH-d <sub>4</sub> ) 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 <sub>1</sub> = 7,09, J <sub>2</sub> = 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)sulfonyl)propan-2-il)-N-(6-metilpiridin-3-il)piperidina-1-carboxamida  | 162 | 5, 26 | 420 | RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ ppm 9,01 (d, J = 2,20 Hz, 1 H), 8,38 (dd, J <sub>1</sub> = 8,93, J <sub>2</sub> = 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,                                                                         |

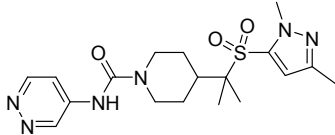
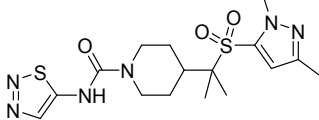
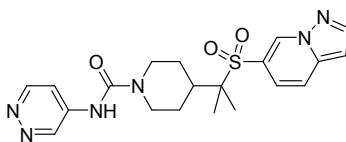
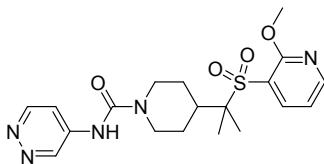
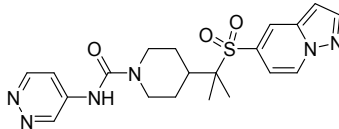
|                                                                                     |                                                                                                  |     |       |       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
|-------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|-------|-------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                                     |                                                                                                  |     |       |       | 2 H), 2,72 (s, 3 H),<br>2,09 - 2,27 (m, 3 H),<br>1,44 - 1,61 (m, 2 H),<br>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 <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm<br>9,27-9,28(s, 1H),<br>9,18-9,27 (s, 1H),<br>8,86-8,88(d, J = 6,9 Hz, 1H), 7,58-7,77 (m, 5H), 5,07 (s, 1H),<br>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 <sup>1</sup> H (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ ppm<br>9,25 (d, J = 0,8 Hz, 1H),<br>8,88 - 8,87 (m, 1H),<br>8,15 - 8,13 (m, 2H),<br>8,06 - 8,04 (m, 2H),<br>7,88 - 7,86 (m, 1H),<br>4,29 - 4,26 (m, 2H),<br>2,87 - 2,81 (m, 2H),<br>2,77 - 2,69 (m, 2H),<br>2,38 - 2,31 (m, 2H),<br>2,05 - 1,81 (m, 5H),<br>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 <sup>1</sup> H (300 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm<br>9,27 - 9,26 (m, 1H),<br>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 <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm<br>9,26 - 9,25 (m, 1H),<br>8,88 - 8,86 (m, 1H),<br>7,83 - 7,65 (m, 5H),<br>4,12 - 4,10 (m, 2H),<br>3,00 - 2,94 (m, 2H),<br>2,71 - 2,63 (m, 2H),<br>2,52 - 2,48 (m, 2H),<br>2,16 - 2,10 (m, 2H),<br>1,98 - 1,75 (m, 3H),<br>1,57 - 1,55 (m, 2H)                            |

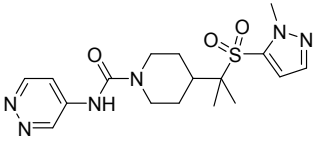
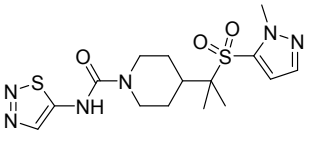
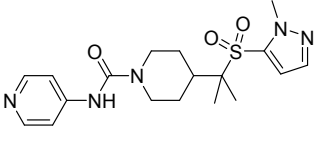
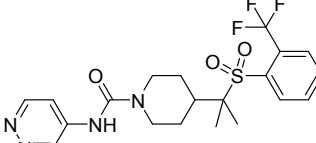
|                                                                                     |                                                                                                            |     |       |       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
|-------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|-------|-------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|    | 4-(1-((3,5-difluorophenyl)sulfonyl)cyclobutyl)-N-(pyridazin-4-yl)piperidine-1-carboxamida                  | 167 | 2     | 437,2 | RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) 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)-1H-pyrazol-4-yl)sulfonyl)propan-2-yl)-N-(pyridazin-4-yl)piperidine-1-carboxamida | 168 | 21    | 443   | RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, CD <sub>3</sub> 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-yl)-N-(pyridazin-4-yl)piperidine-1-carboxamida                 | 169 | 4, 26 | 425,2 | RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) 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)-1H-pyrazol-4-yl)sulfonyl)cyclobutyl)-N-(pyridazin-4-yl)piperidine-1-carboxamida  | 170 | 2     | 455,2 | RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) 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-(pyridazin-4-yl)-4-(2-((6-(trifluoromethyl)pyridin-3-yl)sulfonyl)propan-2-yl)piperidine-1-carboxamida    | 171 | 26    | 458,1 | RMN <sup>1</sup> H (300 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) 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),                                                                                                                                                   |

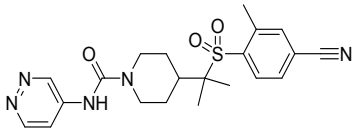
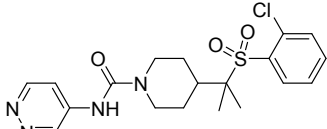
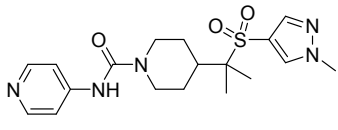
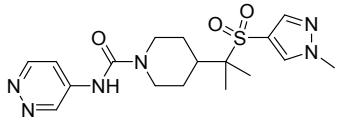
|                                                                                     |                                                                                                       |     |       |     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|-------|-----|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                                     |                                                                                                       |     |       |     | 4,24 - 4,20 (m, 2H),<br>2,87 - 2,79 (m, 2H),<br>2,13 - 1,97 (m, 3H),<br>1,44 - 1,40 (m, 2H),<br>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 <sup>1</sup> H (300 MHz, CD <sub>3</sub> 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)cicl obutil)-N-(piridazin-4-il)piperidina-1-carboxamida      | 173 | 2     | 405 | RMN <sup>1</sup> H (300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) 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)cicl obutil)-N-(piridazin-4-il)piperidina-1-carboxamida       | 174 | 2     | 405 | RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) 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)cicl obutil)-N-(1,2,3-tiadiazol-5-il)piperidina-1-carboxamida | 175 | 2     | 411 | RMN <sup>1</sup> H (300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) 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 <sup>1</sup> H (400 MHz, MeOH-d <sub>4</sub> ) 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),                                                                                                                                                 |

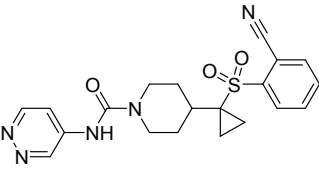
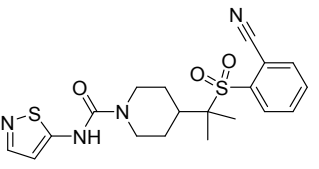
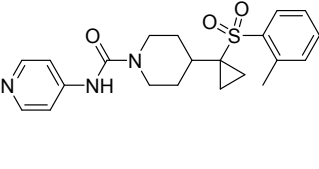
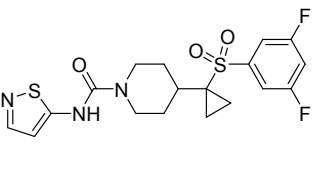
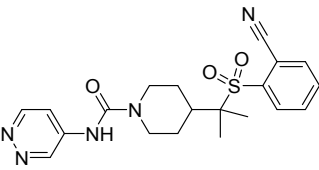
|                                                                                     |                                                                                                   |     |       |       |                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
|-------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|-------|-------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                                     | 1-carboxamida                                                                                     |     |       |       | 2,93 - 3,13 (m, 2 H),<br>2,07 - 2,26 (m, 3 H),<br>1,49 - 1,70 (m, 2 H),<br>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 <sup>1</sup> H (400 MHz, MeOH-d <sub>4</sub> ) 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 <sup>1</sup> H (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) 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 <sup>1</sup> H (300 MHz, CD <sub>3</sub> 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 <sup>1</sup> H (400 MHz, CD <sub>3</sub> 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 <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) 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)                           |

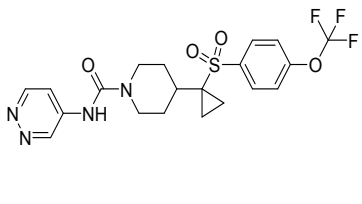
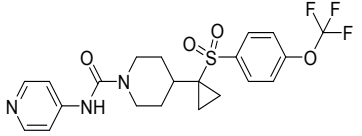
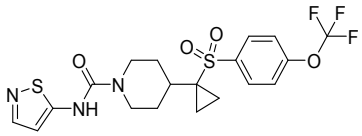
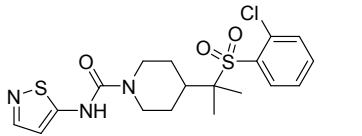
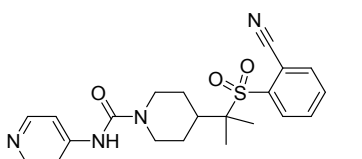
|                                                                                     |                                                                                                       |     |        |       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|--------|-------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|    | N-(1,2,3-tiadiazol-5-il)-4-(2-((4-(trifluorometil)fenil)sulfonyl)propan-2-il)piperidina-1-carboxamida | 182 | 4, 26  | 463   | RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm<br>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 <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm<br>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 <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm<br>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 <sup>1</sup> H (300 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm<br>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 <sup>1</sup> H (300 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm<br>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)                    |

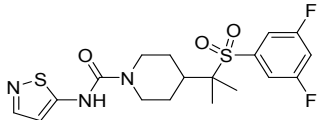
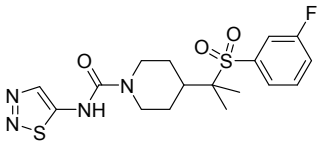
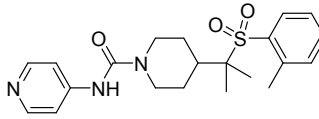
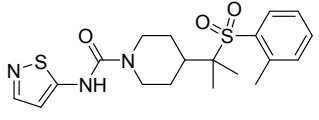
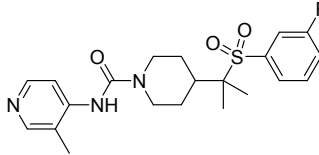
|                                                                                     |                                                                                                           |     |        |       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
|-------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|--------|-------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|    | 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 <sup>1</sup> H (300 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) 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 <sup>1</sup> H (300 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) 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 <sup>1</sup> H (300 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) 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 <sup>1</sup> H (300 MHz, CD <sub>3</sub> 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 <sup>1</sup> H (300 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) 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,                                                                                                    |

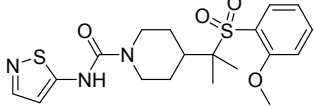
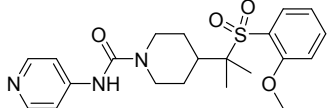
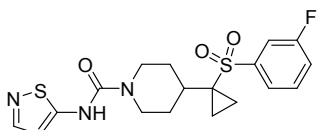
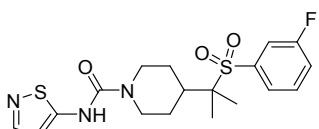
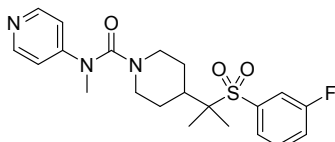
|                                                                                     |                                                                                                       |     |       |       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|-------|-------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                                     |                                                                                                       |     |       |       | 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 <sup>1</sup> H (300 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) 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 <sup>1</sup> H (300 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) 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 <sup>1</sup> H (300 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) 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 <sup>1</sup> H (300 MHz, CD <sub>3</sub> 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)          |

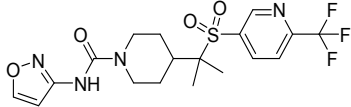
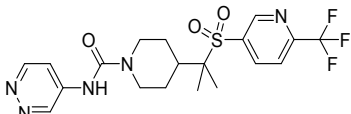
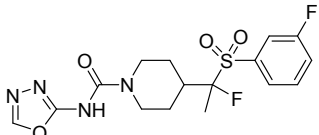
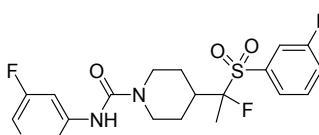
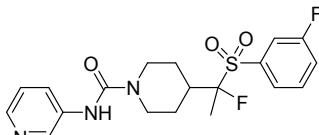
|                                                                                     |                                                                                                 |     |       |       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|-------|-------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|    | 4-(2-((4-ciano-2-metilfenil)sulfonil)propan-2-il)-N-(piridazin-4-il)piperidina-1-carboxamida    | 196 | 4, 26 | 428   | RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) 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 <sup>1</sup> H (300 MHz, CD <sub>3</sub> 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 <sup>1</sup> H (300 MHz, CD <sub>3</sub> 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 <sup>1</sup> H (400 MHz, CD <sub>3</sub> 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)                                                                                                                                                   |

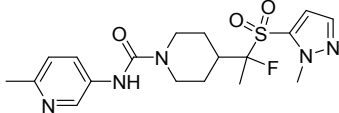
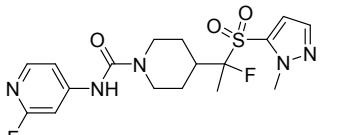
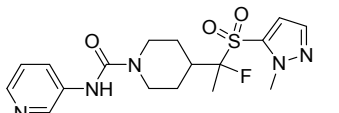
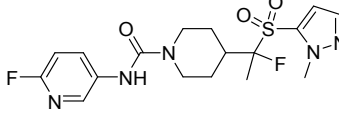
|                                                                                     |                                                                                           |     |       |       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------|-----|-------|-------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|    | 4-(1-((2-cianofenil)sulfonil)ciclopropil)-N-(piridazin-4-il)piperidina-1-carboxamida      | 200 | 3, 2  | 412,1 | RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, CD <sub>3</sub> 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 <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) 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 <sup>1</sup> H (400 MHz, CD <sub>3</sub> 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 <sup>1</sup> H (300 MHz, CD <sub>3</sub> 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 <sup>1</sup> H (300 MHz, CD <sub>3</sub> 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 <sup>1</sup> H (300 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm<br>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 <sup>1</sup> H (300 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm<br>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 <sup>1</sup> H (300 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm<br>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 <sup>1</sup> H (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ ppm<br>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 <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm<br>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, |

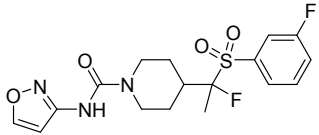
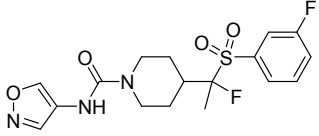
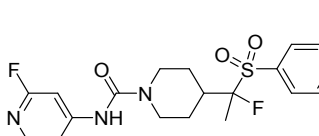
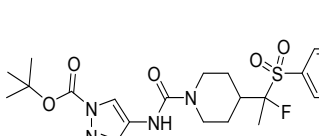
|                                                                                     |                                                                                             |     |       |       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
|-------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------|-----|-------|-------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                                     |                                                                                             |     |       |       | 6H)                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
|    | 4-(2-((3,5-difluorofenil)sulfonyl)propan-2-il)-N-(isotiazol-5-il)piperidina-1-carboxamida   | 210 | 4, 26 | 430   | RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, CD <sub>3</sub> 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-(1,2,3-tiadiazol-5-il)piperidina-1-carboxamida | 211 | 5, 26 | 413   | RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, CD <sub>3</sub> 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 <sup>1</sup> H (300 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) 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 <sup>1</sup> H (300 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) 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 <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) 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,                                                                                                |

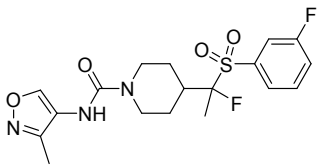
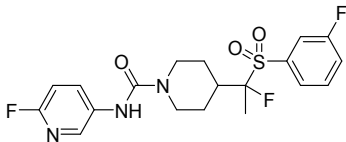
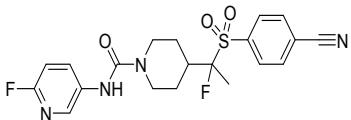
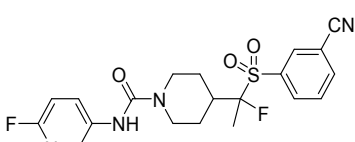
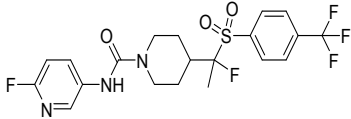
|                                                                                     |                                                                                             |     |       |       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
|-------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------|-----|-------|-------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                                     |                                                                                             |     |       |       | 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 <sup>1</sup> H (300 MHz, CD <sub>3</sub> 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 <sup>1</sup> H (300 MHz, CD <sub>3</sub> 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 <sup>1</sup> H (400 MHz, CD <sub>3</sub> 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 <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) 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 <sup>1</sup> H (300 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) 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 -                                                                                                                                   |

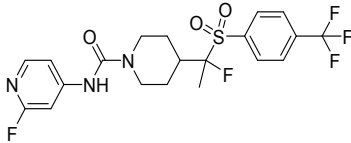
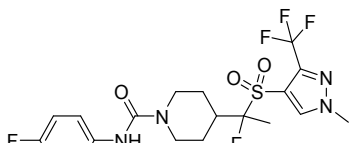
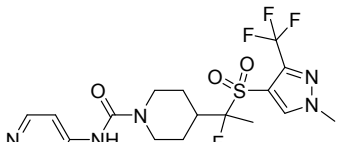
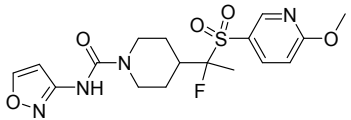
|                                                                                     |                                                                                                        |     |      |       |                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
|-------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|------|-------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                                     |                                                                                                        |     |      |       | 2,74 (m, 2H), 1,99 - 1,87 (m, 3H), 1,38 - 1,23 (m, 2H), 1,16 (s, 6H)                                                                                                                                                                                                                    |
|    | N-(isoxazol-3-yl)-4-(2-((6-(trifluoromethyl)pyridin-3-yl)sulfonyl)propan-2-yl)piperidine-1-carboxamida | 220 | 4, 7 | 447   | RMN <sup>1</sup> H (300 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) 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)sulfonyl)propan-2-il)piperidina-1-carboxamida | 221 | 4, 7 | 458,1 | RMN <sup>1</sup> H (300 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) 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 <sup>1</sup> H (400 MHz, CD <sub>3</sub> 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 <sup>1</sup> H (400 MHz, CD <sub>3</sub> 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 <sup>1</sup> H (400 MHz, CD <sub>3</sub> 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)sulfonil)etil)-N-(6-metilpiridin-3-il)piperidina-1-carboxamida  | 225 | 5, 6 | 409,9 | RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, CD <sub>3</sub> 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)sulfonil)etil)-N-(2-fluoropiridin-4-il)piperidina-1-carboxamida | 226 | 5, 6 | 414   | RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, CD <sub>3</sub> 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)sulfonil)etil)-N-(piridin-3-il)piperidina-1-carboxamida         | 227 | 5, 6 | 396,1 | RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, CD <sub>3</sub> 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)sulfonil)etil)-N-(6-fluoropiridin-3-il)piperidina-1-carboxamida | 228 | 5, 6 | 413,8 | RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, CD <sub>3</sub> 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, 1H)                                                                                                  |

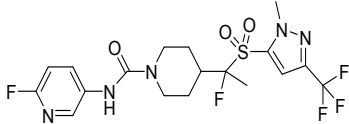
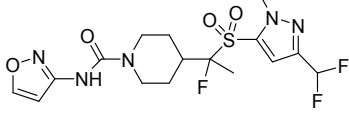
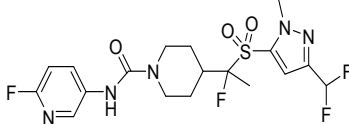
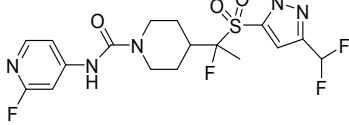
|  |                                                                                                                                |     |    |       |                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
|--|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|----|-------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|  |                                                                                                                                |     |    |       | 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 <sup>1</sup> H (400 MHz, CD <sub>3</sub> 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 <sup>1</sup> H (400 MHz, CD <sub>3</sub> 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 <sup>1</sup> H (400 MHz, CD <sub>3</sub> 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 <sup>1</sup> H (400 MHz, CD <sub>3</sub> 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 <sup>1</sup> H (400 MHz, CD <sub>3</sub> 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),                                                                                                   |

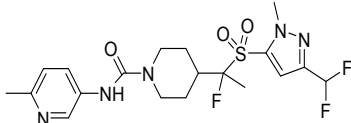
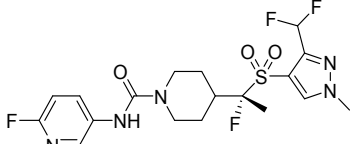
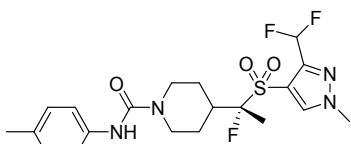
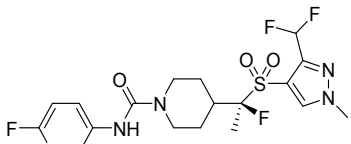
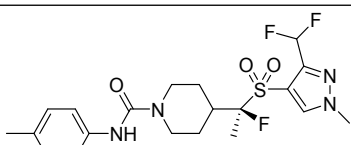
|                                                                                     |                                                                                                                  |     |   |       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
|-------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|---|-------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                                     | 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-il)piperidina-1-carboxamida                           | 234 | 6 | 400   | RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) 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-il)piperidina-1-carboxamida                           | 235 | 6 | 400   | RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, CD <sub>3</sub> 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-il)piperidina-1-carboxamida                    | 236 | 6 | 428   | RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) 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)piperidina-1-carboxamido)-1H-pirazol-1-carboxilato de terc-butilo | 237 | 6 | 499,1 | RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) 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)                                                                                                                              |

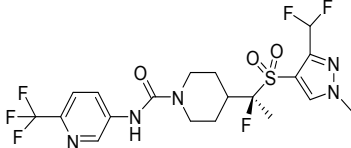
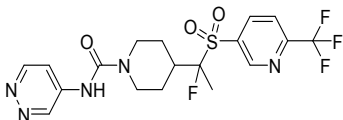
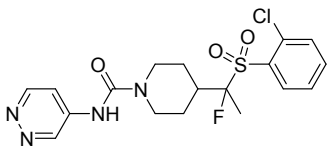
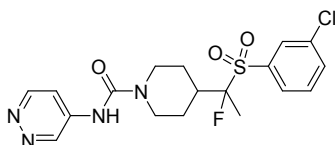
|                                                                                     |                                                                                                         |     |         |       |                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
|-------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|---------|-------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|    | 4-(1-fluoro-1-((3-fluorofenil)sulfonyl)etil)-N-(3-metilisoxazol-4-il)piperidina-1-carboxamida           | 238 | 12      | 414   | RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) 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 <sup>1</sup> H (400 MHz, CD <sub>3</sub> 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 <sup>1</sup> H (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) 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 <sup>1</sup> H (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) 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 <sup>1</sup> H (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) 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-                                                                                |

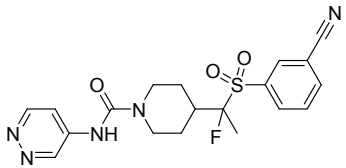
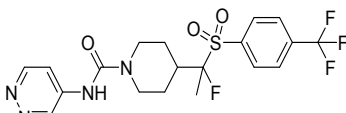
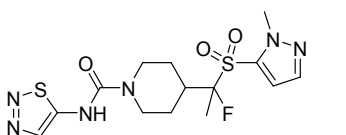
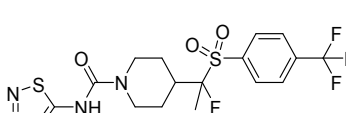
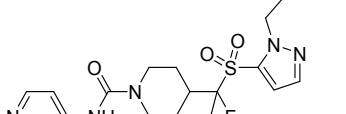
|                                                                                     |                                                                                                                            |     |    |       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
|-------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|----|-------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                                     |                                                                                                                            |     |    |       | 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 <sup>1</sup> H (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) 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 <sup>1</sup> H (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) 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 <sup>1</sup> H (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) 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 <sup>1</sup> H (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) 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)sulfonyl)etil)-N-(6-metilpiridin-3-il)piperidina-1-carboxamida  | 247 | 16 | 478,1 | RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) 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)sulfonyl)-1-fluoroetil)-N-(oxazol-4-il)piperidina-1-carboxamida       | 248 | 20 | 436,1 | RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) 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)sulfonyl)etil)-N-(isoxazol-3-il)piperidina-1-carboxamida        | 249 | 18 | 454   | RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) 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)sulfonyl)etil)-N-(6-metilpiridin-3-il)piperidina-1-carboxamida  | 250 | 18 | 478,1 | RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) 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)sulfonyl)etil)-N-(2-fluoropiridin-4-il)piperidina-1-carboxamida | 251 | 18 | 482,1 | RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) 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 <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) 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 <sup>1</sup> H (400 MHz, CD <sub>3</sub> 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 <sup>1</sup> H (400 MHz, CD <sub>3</sub> 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 <sup>1</sup> H (400 MHz, CD <sub>3</sub> 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)                          |

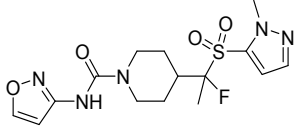
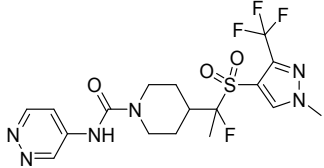
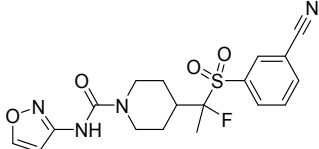
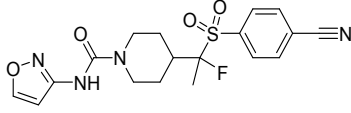
|                                                                                     |                                                                                                                               |     |    |       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|----|-------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|    | 4-(1-((3-(difluorometil)-1-metil-1H-pirazol-5-il)sulfonyl)-1-fluoroetil)-N-(6-metilpiridin-3-il)piperidina-1-carboxamida      | 256 | 17 | 458   | RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, CD <sub>3</sub> 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)sulfonyl)-1-fluoroetil)-N-(6-fluoropiridin-3-il)piperidina-1-carboxamida | 257 | 21 | 464   | RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, CD <sub>3</sub> 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)sulfonyl)-1-fluoroetil)-N-(6-metilpiridin-3-il)piperidina-1-carboxamida  | 258 | 21 | 460   | RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) 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)sulfonyl)-1-fluoroetil)-N-(6-fluoropiridin-3-il)piperidina-1-carboxamida | 259 | 20 | 464,1 | RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) 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)sulfonyl)-1-fluoroetil)-N-(6-metilpiridin-3-il)piperidina-1-carboxamida  | 260 | 20 | 460   | RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, CD <sub>3</sub> 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),                                                                                                                                                                          |

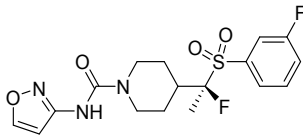
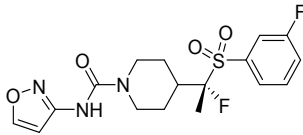
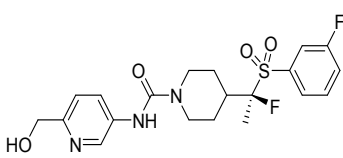
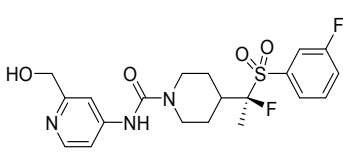
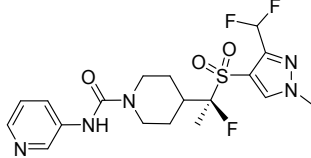
|                                                                                     |                                                                                                                                         |     |      |       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
|-------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|------|-------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                                     | (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 <sup>1</sup> H (400 MHz, CD <sub>3</sub> 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 <sup>1</sup> H (300 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) 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 <sup>1</sup> H (400 MHz, CD <sub>3</sub> 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 <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) 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)                |

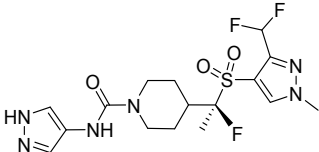
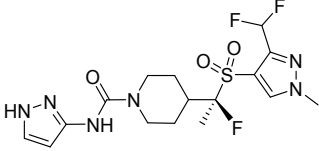
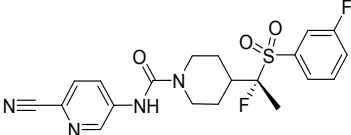
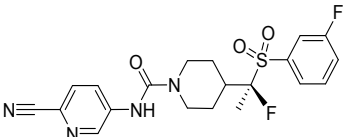
|                                                                                     |                                                                                                         |     |         |       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
|-------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|---------|-------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|    | 4-(1-((3-cianofenil)sulfonil)-1-fluoroetil)-N-(piridazin-4-il)piperidina-1-carboxamida                  | 265 | 3, 5, 9 | 418   | RMN <sup>1</sup> H (2300 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) 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)sulfonil)etil)-N-(piridazin-4-il)piperidina-1-carboxamida       | 266 | 8       | 461,2 | RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) 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)sulfonil)etil)-N-(1,2,3-tiadiazol-5-il)piperidina-1-carboxamida | 267 | 5, 9    | 402,9 | RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) 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)sulfonil)etil)-N-(1,2,3-tiadiazol-5-il)piperidina-1-carboxamida | 268 | 8       | 467,2 | RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) 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)sulfonil)-1-fluoroetil)-N-(piridazin-4-il)piperidina-1-carboxamida        | 269 | 5, 9    | 411   | RMN <sup>1</sup> H (300 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) 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) |

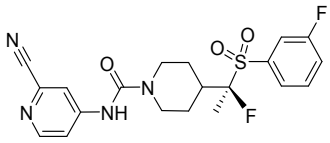
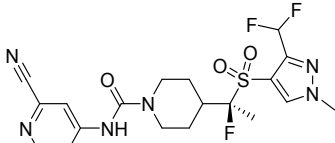
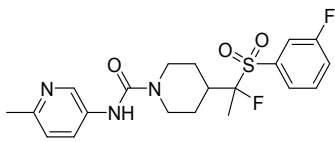
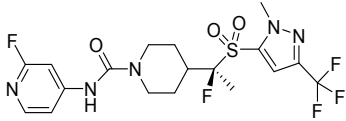
|  |                                                                                                    |     |         |       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
|--|----------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|---------|-------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|  | 4-(1-((4-cianofenil)sulfonil)-1-fluoroetil)-N-(piridazin-4-il)piperidina-1-carboxamida             | 270 | 3, 5, 9 | 418   | RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, CD <sub>3</sub> 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)sulfonil)etil)-N-(piridazin-4-il)piperidina-1-carboxamida  | 271 | 5, 9    | 396,9 | RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) 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)sulfonil)etil)-N-(piridazin-4-il)piperidina-1-carboxamida | 272 | 16      | 396,9 | RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, CD <sub>3</sub> 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)sulfonil)etil)-N-(piridazin-4-il)piperidina-1-carboxamida            | 273 | 5, 9    | 423   | RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) 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)sulfonil)-1-fluoroetil)-N-(1,2,3-tiadiazol-5-il)piperidina-1-carboxamida       | 274 | 3, 5, 9 | 424   | RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) 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)                                                  |

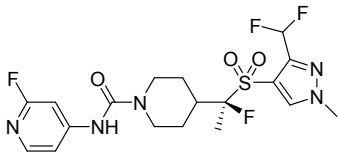
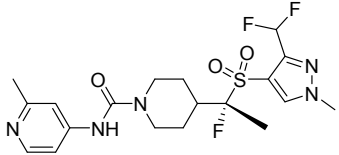
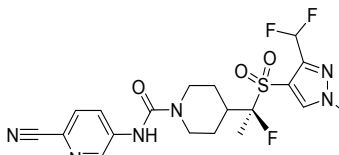
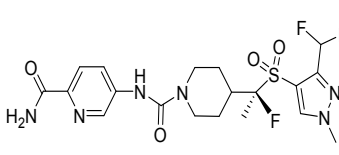
|  |                                                                                                                      |     |    |       |                                                                                                                                                                                                                                                                           |
|--|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|----|-------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|  |                                                                                                                      |     |    |       | 2H)                                                                                                                                                                                                                                                                       |
|  | 4-(1-((3,5-difluorofenil)sulfonyl)-1-fluoroetil)-N-(piridazin-4-il)piperidina-1-carboxamida                          | 275 | 6  | 429   | RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) 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 <sup>1</sup> H (400 MHz, CD <sub>3</sub> 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 <sup>1</sup> H (400 MHz, CD <sub>3</sub> 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 <sup>1</sup> H (400 MHz, CD <sub>3</sub> 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 <sup>1</sup> H (400 MHz, CD <sub>3</sub> 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)                                              |

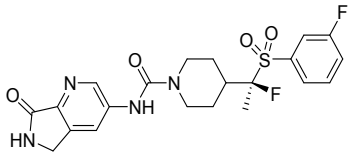
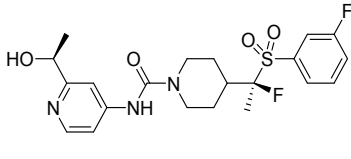
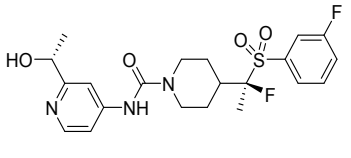
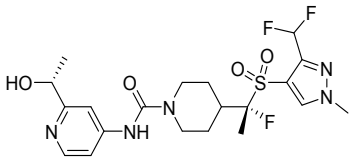
|                                                                                     |                                                                                                                      |     |         |       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
|-------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|---------|-------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                                     |                                                                                                                      |     |         |       | 1H), 1,59 - 1,49 (m, 5H)                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
|    | 4-(1-fluoro-1-((1-metil-1H-pirazol-5-il)sulfonil)etil)-N-(isoxazol-3-il)piperidina-1-carboxamida                     | 280 | 5, 9    | 386   | RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, CD <sub>3</sub> 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)sulfonil)etil)-N-(piridazin-4-il)piperidina-1-carboxamida | 281 | 16      | 465   | RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, CD <sub>3</sub> 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)sulfonil)-1-fluoroetil)-N-(isoxazol-3-il)piperidina-1-carboxamida                                | 282 | 3, 5, 9 | 407   | RMN <sup>1</sup> H (300 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) 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)sulfonil)-1-fluoroetil)-N-(isoxazol-3-il)piperidina-1-carboxamida                                | 283 | 3, 5, 9 | 407,1 | RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) 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 <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) 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 <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) 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 <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) 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 <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) 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 <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) 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,                                                                                                             |

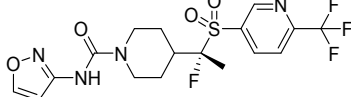
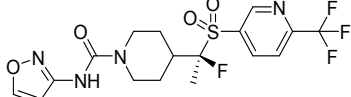
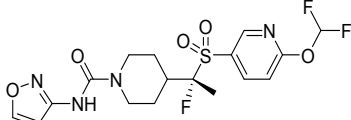
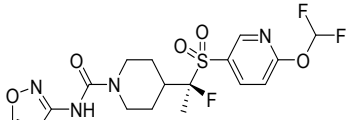
|                                                                                     |                                                                                                                          |     |    |     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
|-------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|----|-----|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                                     |                                                                                                                          |     |    |     | 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 <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) 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 <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) 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-fluorofenil)sulfonyl)etil)piperidina-1-carboxamida                         | 291 | 6  | 435 | RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) 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-fluorofenil)sulfonyl)etil)piperidina-1-carboxamida                         | 292 | 6  | 435 | RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) 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 <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) 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 <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) 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 <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) 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 <sup>1</sup> H (400 MHz, CD <sub>3</sub> CN) δ ppm 7,97 (d, J = 5,99 Hz, 1H), 7,82 (s a, 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 <sup>1</sup> H (400 MHz, CD <sub>3</sub> 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 <sup>1</sup> H (400 MHz, CD <sub>3</sub> 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 <sup>1</sup> H (400 MHz, CD <sub>3</sub> 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 <sup>1</sup> H (400 MHz, METANOL-d <sub>4</sub> ) 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-pirrololo[3,4-b]piridin-3-il)piperidina-1-carboxamida              | 301 | 6     | 465   | RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) 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)etil)piridin-4-il)piperidina-1-carboxamida                             | 302 | 6, 29 | 454   | RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) 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)etil)piridin-4-il)piperidina-1-carboxamida                             | 303 | 6, 29 | 454   | RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) 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)etil)piridin-4-il)piperidina-1-carboxamida | 304 | 29    | 490,2 | RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, CD <sub>3</sub> 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)sulfonil)-1-fluoroetil-2,2,2-d3)-N-(isoxazol-3-il)piperidina-1-carboxamida | 305 | 20 | 442                            | RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, CD <sub>3</sub> 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)sulfonil)-1-fluoroetil-2,2,2-d3)-N-(isoxazol-3-il)piperidina-1-carboxamida | 306 | 20 | 442                            | RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, CD <sub>3</sub> 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)sulfonil)etil)-N-(isoxazol-3-il)piperidina-1-carboxamida                                    | 307 | 9  | 435,0<br>(M + Na) <sup>+</sup> | RMN <sup>1</sup> H (300 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) 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)sulfonil)etil)-N-(isoxazol-3-il)piperidina-1-carboxamida                                    | 308 | 9  | 413                            | RMN <sup>1</sup> H (300 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) 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 <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm<br>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 <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm<br>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 <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm<br>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 <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm<br>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  $\mu$ 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  $\mu$ l con una concentración fija de DMSO de un 3,3 % (v/v). Por lo general se añadió 1  $\mu$ 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  $\mu$ 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  $\mu$ 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 CA<sub>20</sub> o CA<sub>50</sub>. Cualquier agente que fracasara en conseguir el porcentaje de activación correspondiente para la concentración más alta sometida a ensayo se informa como una CA<sub>20</sub> o CA<sub>50</sub> mayor que la mayor concentración sometida a ensayo (es decir, CA<sub>50</sub> > 50 uM).

5

**[0235]** Tabla 2. Activación de miosina de compuestos seleccionados<sup>a</sup>

| <b>N.º de compuesto</b> | <b>Activación de miosina</b> |
|-------------------------|------------------------------|
| 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 | +   |

<sup>a</sup> +++ representa un valor de activación de miosina  $CA_{20} < 2 \mu M$ ; ++ representa un valor de activación de miosina  $CA_{20}$  de  $2 \mu M - 5 \mu M$ ; + representa un valor de activación de miosina  $CA_{20} > 5 \mu M$ .

- 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,  $MgCl_2$  0,5 mM,  $CaCl_2$  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<sup>a</sup>

| 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              |                   | ++                 | ++                 |

<sup>a</sup> + 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.