COMPUESTOS HETEROCÍCLICOS NOVEDOSOS ÚTILES COMO INHIBIDORES SELECTIVOS DE AURORA A

CAMPO TÉCNICO

La presente invención se refiere a compuestos heterocíclicos novedosos útiles como inhibidores selectivos de Aurora A, su síntesis, composiciones farmacéuticas de los mismos y el uso de los compuestos y composiciones farmacéuticas para el tratamiento del cáncer y enfermedades relacionadas con la ocurrencia de cáncer.

ANTECEDENTES DE LA INVENCIÓN

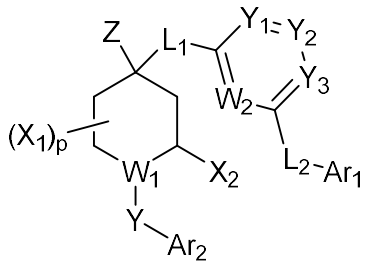
Las cinasas Aurora son una familia de serina/treonina cinasas y son reguladores clave de la mitosis. Existen tres homólogos humanos de las cinasas Aurora, A, B y C, de las cuales Aurora A ha sido implicada en cánceres de diverso origen histológico y pueden poseer propiedades oncogénicas cuando son sobreexpresadas.

La Aurora A se localiza en los centrosomas/polos del huso y se requiere para el ensamble del huso, mientras que Aurora B es una proteína pasajera del cromosoma que requerida para la fosforilación de la histona H3, segregación del cromosoma y citocinesis. Tanto la Aurora A como la B son sobreexpresadas en una amplia gama de diferentes tumores humanos. Adicionalmente, se ha reportado que ciertos inhibidores de Aurora B e inhibidores dobles de Aurora A/B en desarrollo clínico presentan neutropenia y citotoxicidad en la médula ósea en los pacientes, mientras que ciertos inhibidores de Aurora A relativamente selectivos en desarrollo clínico no muestran estos trastornos. Por lo tanto, es deseable inhibir selectivamente la Aurora A y reducir o evitar la inhibición de Aurora B o la inhibición doble de Aurora A/B. Así, la inhibición selectiva de Aurora A puede ser útil para la terapia del cáncer.

Por lo tanto, persiste la necesidad de proveer inhibidores de Aurora A alternativos para el tratamiento del cáncer. También persiste la necesidad de proveer inhibidores de Aurora A selectivos que reduzcan o eviten la inhibición de Aurora B o Aurora A/B. Por consiguiente, la presente invención provee ciertos inhibidores de Aurora A que pueden ser útiles para tratar el cáncer. Los compuestos de la presente invención satisfacen la necesidad de moléculas pequeñas para inhibir la actividad de Aurora A.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LA INVENCIÓN

La presente invención se refiere a compuestos heterocíclicos novedosos útiles como inhibidores selectivos de Aurora A y para el tratamiento de afecciones mediadas por Aurora A. Los compuestos de la invención tienen la estructura general de la fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.



I

y

Z se selecciona de -H, deuterio, halógeno, $-NH_2$, -CN, -OH, $-N_3$, $-NO_2$, carboxilo, alquilo de C_{1-6}, alcoxi de C_{1-6}, alquenilo de C_{2-6}, alquinilo de C_{2-6}, -arilo de C_{6-10}; -heteroarilo de C_{5-10}, anillo heterocíclico de C_{3-10} o anillo carbocíclico de C_{3-10}, y cada heteroarilo y anillo heterocíclico contiene por lo menos un heteroátomo seleccionado de N, O, o S; y cada uno de los mismos, independientemente, está sustituido opcionalmente con deuterio, halógeno, $-NH_2$, -CN, -OH, $-NO_2$, carbonilo, =O, oxo, carboxilo, alcoxi de C_{1-6} o alquilo de C_{1-6};

L_1 y L_2 son, independientemente, O, $CR_{2a}R_{2b}$, o NR_{2a};

cada R_{2a} y R_{2b} es independientemente -H, deuterio, $-NH_2$, -CN, -OH, oxo, carboxilo, -CO-alquilo de C_{1-6}, -COO-alquilo de C_{1-6}, -alquileno de C_{1-6}-CO-alquilo de C_{1-6}, -alcoxi de C_{1-6}, -alquilo de C_{1-6}, -alquenilo de C_{2-6} o -alquinilo de C_{2-6}, y cada uno de los mismos, independientemente, está sustituido opcionalmente con deuterio, halógeno, $-NH_2$, -CN, -OH, $-NO_2$, carbonilo, =O, oxo, carboxilo, alcoxi de C_{1-6}, alquilo de C_{1-6}, -NH(alquilo de C_{1-6}), -N(alquilo de C_{1-6})$_2$, -S-alquilo de C_{1-6}, o $-SO_2$-alquilo de C_{1-6};

Y_1 es independientemente CH, CR_{Y1} o N;

Y_2 es independientemente CH, CR_{Y2} o N;

Y_3 es independientemente CH, CR_{Y3} o N; siempre que, sin embargo, Y_1, Y_2, Y_3 no sean todos N;

R_{Y1}, R_{Y2} y R_{Y3} son, independientemente, deuterio, halógeno, -CN, -OH, $-NH_2$, $-NO_2$, -NH(alquilo de C_{1-6}), -N(alquilo de C_{1-6})$_2$, -CO-alquilo de C_{1-6}, -S-alquilo de C_{1-6}, -SO-alquilo de C_{1-6}, $-SO_2$, $-SO_2$-alquilo de C_{1-6}, alquilo de C_{1-6}, alcoxi de C_{1-6}, anillo carbocíclico de C_{3-10}, arilo de C_{6-10}, anillo heterocíclico de C_{3-10} o heteroarilo de C_{5-10}, y cada anillo heterocíclico y heteroarilo contiene 1, 2 o 3

heteroátomos seleccionados de N, O, o S; y cada uno de los mismos, independientemente, está sustituido opcionalmente con deuterio, halógeno, $-NH_2$, -CN, -OH, $-NO_2$, carbonilo, =O, oxo, carboxilo, alcoxi de C_{1-6}, alquilo de C_{1-6}, -NH(alquilo de C_{1-6}), -N(alquilo de C_{1-6})$_2$, -S-alquilo de C_{1-6} o $-SO_2$-alquilo de C_{1-6};

W_1 es CR_w o N;

W_2 es CR_w o N;

R_w es independientemente -H; halógeno; $-NH_2$; -CN; -OH; $-NO_2$; carboxilo; -alquilo de C_{1-6}; -alcoxi de C_{1-6}; -alquilo de C_{1-6} o -alcoxi de C_{1-6} sustituidos con deuterio, halógeno, $-NH_2$, -CN, -OH, $-NO_2$, carboxilo, -alquilo de C_{1-6} o -alcoxi de C_{1-6};

Cada X_1 y X_2 es independientemente -H, deuterio, -CN, -OH, $-NH_2$, carboxilo, alquilo de C_{1-6}, alcoxi de C_{1-6}, -alquileno de C_{1-6}-NR_2R_3, -alquileno de C_{1-6}-O-alquilo de C_{1-6}, -alquileno de C_{1-6}-CO-OR_2, -alquileno de C_{1-6}-CO-NR_2R_3, -alquileno de C_{1-6}-NR_2CO-NR_2R_3, -alquileno de C_{1-6}-NR_2-CO-alquilo de C_{1-6}, -alquileno de C_{1-6}-anillo heterocíclico de C_{3-10}, -alquileno de C_{1-6}-heteroarilo de C_{5-10}, -CO-alquileno de C_{1-6}-NR_2R_3, -CO-NR_2-anillo heterocíclico de C_{3-10}, -CO-anillo heterocíclico de C_{3-10}, -O-alquileno de C_{1-6}-CO-OR_2, -O-alquileno de C_{1-6}-CO-NR_2R_3, -O-alquileno de C_{1-6}-NR_2R_3, -O-anillo heterocíclico de C_{3-10}, -O-anillo carbocíclico de C_{3-10}, -NR_2-alquileno de C_{1-6}-NR_2R_3, -NR_2-alquileno de C_{1-6}-anillo heterocíclico de C_{3-10}, -NR_2-alquileno de C_{1-6}-heteroarilo de C_{5-10}, -NR_2-CO-heteroarilo de C_{5-10}, -CO-OR_2, $-CONH_2$, -CO-NR_2OR_2, -CO-NR_2R_3, -NR_2R_3, -$N(R_2)(C=O)_qR_2$, -$N(R_2)(C=O)_qNR_2R_3$, -$N(R_2)(C=O)_qOR_2$,-$SO_2NR_2R_3$, $NR_2SO_2R_2$,COR_2,SO_2R_2, arilo de C_{6-10}, heteroarilo de C_{5-10}, anillo heterocíclico de C_{3-10} o anillo carbocíclico de C_{3-10}; y cada uno de los mismos, independientemente, está sustituido opcionalmente con R_a; y cada R_a es independientemente deuterio, halógeno, -CN, -OH, $-NH_2$, $-NO_2$, oxo, $-CONH_2$,$-SO_2NH_2$, -NH(alquilo de C_{1-6}), -N(alquilo de C_{1-6})$_2$, -alquilo de C_{1-6}, -alcoxi de C_{1-6}, -S-alquilo de C_{1-6}, $-SO_2$-alquilo de C_{1-6}, -$NHSO_2$-alquilo de C_{1-6}, -CO-alquilo de C_{1-6}, -CO-alcoxi de C_{1-6}, -NHCO-alcoxi de C_{1-6}, -O-O-alquilo de C_{1-6} o carboxilo; y cada p y q es independientemente 0, 1, 2 o 3; o

X_1 se combina con X_2 para formar un anillo carbocíclico de C_{3-10} o un anillo heterocíclico de C_{3-10} que contiene por lo menos un átomo seleccionado de N, O, o S, en donde los sistemas de anillo están sustituidos opcionalmente con deuterio, halógeno, $-NH_2$, -CN, -OH, $-NO_2$, carbonilo, =O, oxo, carboxilo, alcoxi de C_{1-6} o alquilo de C_{1-6}; o

dos X_1 pueden estar unidos entre sí para formar un anillo carbocíclico de C_{3-10} o un anillo heterocíclico de C_{3-10} que contiene por lo menos un átomo seleccionado de N, O, o S, y cada uno de los mismos, independientemente, está sustituido opcionalmente con deuterio, halógeno, $-NH_2$, -CN, -OH, $-NO_2$, carbonilo, =O, oxo, carboxilo, alcoxi de C_{1-6}, alquilo de C_{1-6}, -NH(alquilo de C_{1-6}), -N(alquilo de C_{1-6})$_2$, -S-alquilo de C_{1-6}, $-SO_2$-alquilo de C_{1-6} o –carbociclo de C_{3-8};

Cada R_2 y R_3 es independientemente -H, deuterio, halógeno, $-NH_2$, -CN, -OH, $-N_3$, -

NO_2, alquilo de C_{1-6}, alcoxi de C_{1-6}, alquenilo de C_{2-6}, -NH(alquilo de C_{1-6}), -N(alquilo de C_{1-6})$_2$, -NH-O-alquilo de C_{1-6}, -NH-alquileno de C_{1-6}-O-alquileno de C_{1-6}, anillo heterocíclico de C_{5-10} o anillo carbocíclico de C_{5-10}, y cada anillo heterocíclico contiene por lo menos un heteroátomo seleccionado de N, O, o S; y cada uno de los mismos, independientemente, está sustituido opcionalmente con deuterio, halógeno, -NH_2, -CN, -OH, -NO_2, carbonilo, =O, oxo, carboxilo, alcoxi de C_{1-6}, alquilo de C_{1-6}, -NH(alquilo de C_{1-6}), -N(alquilo de C_{1-6})$_2$, -S-alquilo de C_{1-6}, -SO_2-alquilo de C_{1-6} o –carbociclo de C_{3-8};

p es 0, 1, 2, 3 o 4;

Y es O, S, SO, -$(CH_2)_m$CO-$(CH_2)_m$-, -$(CH_2)_m$$SO_2$-$(CH_2)_m$- o -$(CH_2)_m$$CR_4R_5$-$(CH_2)_m$-, y m es independientemente 0, 1, 2 o 3;

R_4 y R_5 se seleccionan independientemente de -H; deuterio; halógeno; -CN; carbonilo; =O; oxo; carboxilo; alcoxi de C_{1-6}; alquilo de C_{1-6}; o alquilo de C_{1-6} o alcoxi de C_{1-6} sustituidos independientemente con deuterio, halógeno, -NH_2, -CN, -OH, -NO_2, carboxilo, oxo, =O, -$CONH_2$, -alcoxi de C_{1-6}, -alquilo de C_{1-6}, -alquileno de C_{1-6}-O-alquilo de C_{1-6}, -alquileno de C_{1-6}-COOH, -alquileno de C_{1-6}-$NHCONH_2$, -CO-N(alquilo de C_{1-6})$_2$, -alquileno de C_{1-6}-NHCO-alquilo de C_{1-6}, -CO-CO-N(alquilo de C_{1-6})$_2$, -CO-alquilo de C_{1-6}, -$SONH_2$, -SO_2NH_2, -SO-alquilo de C_{1-6}, -SO_2-alquilo de C_{1-6}, -heterociclo de C_{3-10} o -heteroarilo de C_{5-10}; o

R_4 se combina con R_5 para formar C=O, un anillo carbocíclico de C_{3-10} o un anillo heterocíclico de C_{3-10} que contiene por lo menos un átomo seleccionado de N, O, o S, y cada uno de los mismos, independientemente, está sustituido opcionalmente con deuterio, halógeno, -NH_2, -CN, -OH, -NO_2, carbonilo, =O, oxo, carboxilo, alcoxi de C_{1-6}, alquilo de C_{1-6}, -NH(alquilo de C_{1-6}), -N(alquilo de C_{1-6})$_2$, -S-alquilo de C_{1-6}, -SO_2-alquilo de C_{1-6} o –carbociclo de C_{3-8};

Ar_2 es arilo de C_{6-10}, anillo carbocíclico de C_{3-10}, anillo heterocíclico de C_{3-10} o heteroarilo de C_{5-10}, y cada anillo heterocíclico y heteroarilo contiene por lo menos un átomo seleccionado de N, O, o S; y cada uno de los mismos, independientemente, está sustituido opcionalmente con uno o más de deuterio; halógeno; -CN; -OH; -NH_2; -NO_2; carbonilo; =O; oxo; alquilo de C_{1-6}; alcoxi de C_{1-6}; o alquilo de C_{1-6} o alcoxi de C_{1-6} sustituidos independientemente con deuterio, halógeno, -NH_2, -CN, -OH, -NO_2, carboxilo, oxo, =O, alcoxi de C_{1-6}, alquilo de C_{1-6}, -NH(alquilo de C_{1-6}), -N(alquilo de C_{1-6})$_2$, -S-alquilo de C_{1-6}, -SO_2-alquilo de C_{1-6} o –carbociclo de C_{3-8};

Ar_1 es arilo de C_{6-10}, anillo carbocíclico de C_{3-10}, anillo heterocíclico de C_{3-10} o heteroarilo de C_{5-10}, y cada anillo heterocíclico y heteroarilo contiene por lo menos un átomo seleccionado de N, O, o S; y cada uno de los mismos, independientemente, está sustituido opcionalmente con uno o más de deuterio; halógeno; -CN; -OH; -NH_2; -NO_2; carbonilo; =O; oxo; alquilo de C_{1-6}; alcoxi de C_{1-6}; o alquilo de C_{1-6} o alcoxi de C_{1-6} sustituidos independientemente con deuterio, halógeno, -NH_2, -CN, -OH, -NO_2, carboxilo, oxo, =O, alcoxi de C_{1-6}, alquilo de C_{1-6}, -NH(alquilo de C_{1-6}), -N(alquilo de C_{1-6})$_2$, -S-alquilo de C_{1-6}, -SO_2-alquilo de C_{1-6} o –carbociclo de C_{3-8}.

En algunas modalidades de la fórmula I, Z es -H, deuterio, -F, -Cl, -Br, -I, $-NH_2$, -CN, -OH, $-N_3$, $-NO_2$, carboxilo, alquilo de C_{1-6}, alcoxi de C_{1-6}, alquenilo de C_{2-6}, alquinilo de C_{2-6}, arilo de 6 miembros, arilo de 7 miembros, arilo de 8 miembros, heteroarilo de 5 miembros, heteroarilo de 6 miembros, heteroarilo de 7 miembros, heteroarilo de 8 miembros, anillo heterocíclico de 5 miembros, anillo heterocíclico de 6 miembros, anillo heterocíclico de 7 miembros, anillo heterocíclico de 8 miembros, anillo carbocíclico de 5 miembros, anillo carbocíclico de 6 miembros, anillo carbocíclico de 7 miembros o anillo carbocíclico de 8 miembros, y cada heteroarilo y anillo heterocíclico contiene 1, 2 o 3 heteroátomos seleccionados de N, O, o S; y cada uno de los mismos, independientemente, está sustituido opcionalmente con deuterio, -F, -Cl, -Br, -I, $-NH_2$, -CN, -OH, $-NO_2$, carbonilo, =O, oxo, carboxilo, alcoxi de C_{1-6} o alquilo de C_{1-6}.

En algunas modalidades de la fórmula I, Z es -H, deuterio, -F, -Cl, -Br, -I, $-NH_2$, -CN, -OH, $-N_3$, $-NO_2$, carboxilo, alquilo de C_{1-3}, alcoxi de C_{1-3}, alquenilo de C_{2-4}, alquinilo de C_{2-4}, arilo de 6 miembros, heteroarilo de 5 miembros, heteroarilo de 6 miembros, anillo heterocíclico de 5 miembros, anillo heterocíclico de 6 miembros, anillo carbocíclico de 5 miembros o anillo carbocíclico de 6 miembros, y cada heteroarilo y anillo heterocíclico contiene 1 o 2 heteroátomos seleccionados de N, O, o S; y cada uno de los mismos, independientemente, está sustituido opcionalmente con deuterio, -F, -Cl, -Br, -I, $-NH_2$, -CN, -OH, $-NO_2$, carbonilo, =O, oxo, carboxilo, alcoxi de C_{1-3} o alquilo de C_{1-3}.

En algunas modalidades de la fórmula I, Z es -H, deuterio, -F, -Cl, -Br, -I, $-NH_2$, -CN, -OH, $-N_3$, $-NO_2$, carboxilo, metilo, etilo, propilo, isopropilo, metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, etileno, arilo de 6 miembros, heteroarilo de 5 miembros, heteroarilo de 6 miembros, anillo heterocíclico de 5 miembros, anillo heterocíclico de 6 miembros, anillo carbocíclico de 5 miembros o anillo carbocíclico de 6 miembros, y cada heteroarilo y anillo heterocíclico contiene 1 o 2 heteroátomos seleccionados de N u O; y cada uno de los mismos, independientemente, está sustituido opcionalmente con deuterio, -F, -Cl, -Br, -I, $-NH_2$, -CN, -OH, $-NO_2$, carbonilo, =O, oxo, carboxilo, metilo, etilo, propilo, isopropilo, metoxi, etoxi, propoxi o isopropoxi.

En algunas modalidades de la fórmula I, Z es -H, deuterio, -F, -Cl, -Br, -I, $-NH_2$, -CN, -OH, $-N_3$, $-NO_2$, carboxilo, metilo, etilo, propilo, isopropilo, metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, y cada uno de los mismos, independientemente, está sustituido opcionalmente con deuterio, -F, -Cl, $-NH_2$, -CN, -OH, carbonilo, =O, oxo, carboxilo, metilo, etilo, propilo, isopropilo, metoxi, etoxi, propoxi o isopropoxi.

En algunas modalidades de la fórmula I, Z es –H, deuterio, metilo, $-CHD_2$, $-CH_2D$, $-CD_3$, etilo, $-CHF_2$, $-CH_2F$, $-CF_3$ o carboxilo.

En algunas modalidades de la fórmula I, L_1 y L_2 son independientemente $CR_{2a}R_{2b}$ o NR_{2a}.

En algunas modalidades de la fórmula I, cada R_{2a} y R_{2b} es independientemente -H,

deuterio, $-NH_2$, -CN, -OH, carbonilo, =O, oxo, carboxilo, -CO-alquilo de C_{1-6}, -COO-alquilo de C_{1-6}, -alquileno de C_{1-6}-CO-alquilo de C_{1-6}, -alcoxi de C_{1-6}, -alquilo de C_{1-6}, -alquenilo de C_{2-6} o -alquinilo de C_{2-6}, y cada uno de los mismos, independientemente, está sustituido opcionalmente con deuterio, -F, -Cl, -Br, -I, $-NH_2$, -CN, -OH, $-NO_2$, carbonilo, =O, oxo, carboxilo, alcoxi de C_{1-6}, alquilo de C_{1-6}, -NH(alquilo de C_{1-6}), -N(alquilo de C_{1-6})$_2$, -S-alquilo de C_{1-6} o $-SO_2$-alquilo de C_{1-6}.

En algunas modalidades de la fórmula I, cada R_{2a} y R_{2b} es independientemente -H, deuterio, $-NH_2$, -CN, -OH, carbonilo, =O, oxo, carboxilo, -CO-alquilo de C_{1-3}, -COO-alquilo de C_{1-3}, -alquileno de C_{1-3}-CO-alquilo de C_{1-3}, -alcoxi de C_{1-3} o -alquilo de C_{1-3}, y cada uno de los mismos, independientemente, está sustituido opcionalmente con deuterio, -F, -Cl, -Br, -I, $-NH_2$, -CN, -OH, $-NO_2$, carbonilo, =O, oxo, carboxilo, alcoxi de C_{1-3}, alquilo de C_{1-3}, -NH(alquilo de C_{1-3}), -N(alquilo de C_{1-3})$_2$, -S-alquilo de C_{1-3} o $-SO_2$-alquilo de C_{1-3}.

En algunas modalidades de la fórmula I, cada R_{2a} y R_{2b} es independientemente -H, deuterio, -OH, carbonilo, =O, oxo, carboxilo, metilo, etilo, propilo, isopropilo, metoxi, etoxi, propoxi o isopropoxi, y cada uno de los mismos, independientemente, está sustituido opcionalmente con deuterio, -F, -Cl, -Br, -I, $-NH_2$, -CN, -OH, $-NO_2$, carbonilo, =O, oxo, carboxilo, metilo, etilo, propilo, isopropilo, metoxi, etoxi, propoxi o isopropoxi.

En algunas modalidades de la fórmula I, cada R_{2a} y R_{2b} es independientemente -H, deuterio, metilo, $-CHD_2$, $-CH_2D$, $-CD_3$, etilo, $-CHF_2$, $-CH_2F$, $-CF_3$ o carboxilo.

En algunas modalidades de la fórmula I, cada R_{2a} y R_{2b} es independientemente -H o deuterio.

En algunas modalidades de la fórmula I, L_1 es $-CH_2$-, -CH(COOH)- o -NH-, y L_2 es -NH- o $-CH_2$-.

En algunas modalidades de la fórmula I, L_1 es $-CH_2$- y L_2 es -NH-.

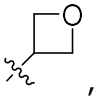
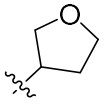
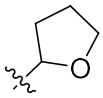
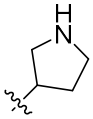
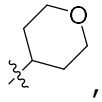
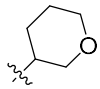
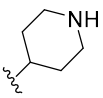
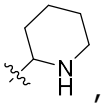
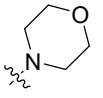
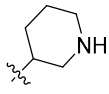
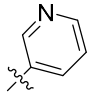
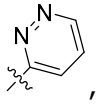
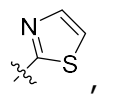
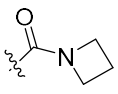
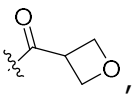
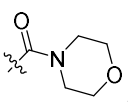
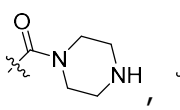
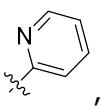
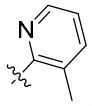
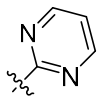
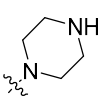
En algunas modalidades de la fórmula I, R_{Y1}, R_{Y2} y R_{Y3} son, independientemente, deuterio, -F, -Cl, -Br, -I, -CN, -OH, $-NH_2$, $-NO_2$, -NH(alquilo de C_{1-6}), -N(alquilo de C_{1-6})$_2$, -COOH, $-CONH_2$, -CO-alquilo de C_{1-6}, -S-alquilo de C_{1-6}, -SO-alquilo de C_{1-6}, $-SO_2$, $-SO_2$-alquilo de C_{1-6}, alquilo de C_{1-6}, alcoxi de C_{1-6}, -CO-anillo heterocíclico de C_{3-8}, anillo carbocíclico de C_{3-8}, arilo de C_{5-6}, anillo heterocíclico de C_{3-8} o heteroarilo de C_{5-6}, y cada anillo heterocíclico y heteroarilo contiene 1, 2 o 3 heteroátomos seleccionados de N, O, o S; y cada uno de los mismos, independientemente, está sustituido opcionalmente con deuterio, -F, -Cl, -Br, -I, $-NH_2$, -CN, -OH, $-NO_2$, carbonilo, =O, oxo, carboxilo, alcoxi de C_{1-6}, alquilo de C_{1-6}, -NH(alquilo de C_{1-6}), -N(alquilo de C_{1-6})$_2$, -S-alquilo de C_{1-6} o $-SO_2$-alquilo de C_{1-6}.

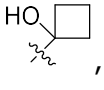
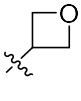
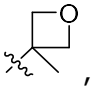
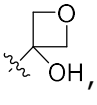
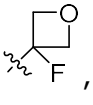
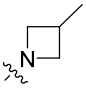
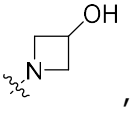
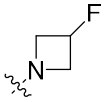
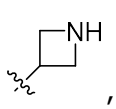
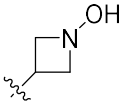
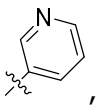
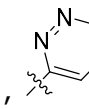
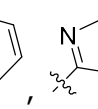
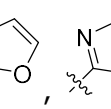
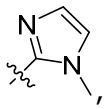
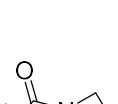
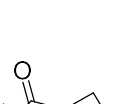
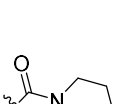
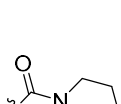
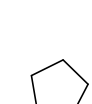
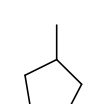
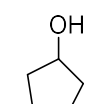
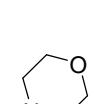
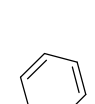
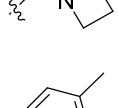
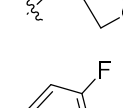
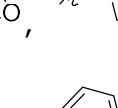
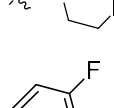
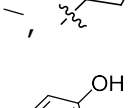
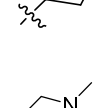
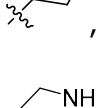
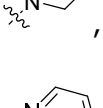
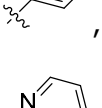
En algunas modalidades de la fórmula I, R_{Y1}, R_{Y2} y R_{Y3} son, independientemente, deuterio, -F, -Cl, -Br, -I, -CN, -OH, $-NH_2$, $-NO_2$, -NH(alquilo de C_{1-3}), -N(alquilo de C_{1-3})$_2$, -COOH, $-CONH_2$, -CO-alquilo de C_{1-3}, -S-alquilo de C_{1-3}, -SO-alquilo de C_{1-3}, $-SO_2$, $-SO_2$-alquilo de C_{1-3}, alquilo de

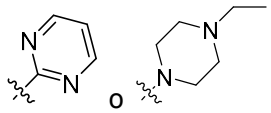
C_{1-3}, alcoxi de C_{1-3}, -CO-anillo heterocíclico de C_{3-8}, anillo carbocíclico de 3 miembros, anillo carbocíclico de 4 miembros, anillo carbocíclico de 5 miembros, anillo carbocíclico de 6 miembros, anillo carbocíclico de 7 miembros, anillo carbocíclico de 8 miembros, arilo de 5 miembros, arilo de 6 miembros, anillo heterocíclico de 3 miembros, anillo heterocíclico de 4 miembros, anillo heterocíclico de 5 miembros, anillo heterocíclico de 6 miembros, anillo heterocíclico de 7 miembros, anillo heterocíclico de 8 miembros, heteroarilo de 5 miembros o heteroarilo de 6 miembros, y cada anillo heterocíclico y heteroarilo contiene 1, 2 o 3 heteroátomos seleccionados de N, O, o S; y cada uno de los mismos, independientemente, está sustituido opcionalmente con deuterio, -F, -Cl, -Br, -I, $-NH_2$, -CN, -OH, $-NO_2$, carbonilo, =O, oxo, carboxilo, alcoxi de C_{1-3}, alquilo de C_{1-3}, -NH(alquilo de C_{1-3}), -N(alquilo de C_{1-3})$_2$, -S-alquilo de C_{1-3} o $-SO_2$-alquilo de C_{1-3}.

En algunas modalidades de la fórmula I, R_{Y1}, R_{Y2} y R_{Y3} son, independientemente, deuterio, -F, -Cl, -Br, -I, -CN, -OH, $-NH_2$, $-NO_2$, -NH(alquilo de C_{1-3}), -N(alquilo de C_{1-3})$_2$, -COOH, $-CONH_2$, -CO-alquilo de C_{1-3}, -S-alquilo de C_{1-3}, -SO-alquilo de C_{1-3}, $-SO_2$, $-SO_2$-alquilo de C_{1-3}, alquilo de C_{1-3}, alcoxi de C_{1-3}, -CO-anillo heterocíclico de 4 miembros, -CO-anillo heterocíclico de 5 miembros, -CO-anillo heterocíclico de 6 miembros, anillo carbocíclico de 3 miembros, anillo carbocíclico de 4 miembros, anillo carbocíclico de 5 miembros, anillo carbocíclico de 6 miembros, arilo de 6 miembros, anillo heterocíclico de 3 miembros, anillo heterocíclico de 4 miembros, anillo heterocíclico de 5 miembros, anillo heterocíclico de 6 miembros, anillo heterocíclico de 7 miembros, anillo heterocíclico de 8 miembros, heteroarilo de 5 miembros o heteroarilo de 6 miembros, y cada anillo heterocíclico y heteroarilo contiene 1 o 2 heteroátomos seleccionados de N, O, o S; y cada uno de los mismos, independientemente, está sustituido opcionalmente con deuterio, -F, -Cl, -Br, -I, $-NH_2$, -CN, -OH, $-NO_2$, carbonilo, =O, oxo, carboxilo, metilo, etilo, propilo, isopropilo, metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, -NH-metilo, -NH-etilo, -NH-propilo, -NH-isopropilo, $-N(CH_3)_2$, $-SCH_3$ o $-SO_2CH_3$.

En algunas modalidades de la fórmula I, R_{Y1}, R_{Y2} y R_{Y3} son, independientemente, deuterio, -F, -Cl, -Br, -I, -CN, -OH, $-NH_2$, $-NO_2$, metilo, etilo, propilo, isopropilo, metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, -NH-metilo, -NH-etilo, -NH-propilo, -NH-isopropilo, $-N(CH_3)_2$, -COOH, $-CONH_2$, $-COCH_3$, $-COCH_2CH_3$, $-CO-C(CH_3)_2$, $-SCH_3$, $-SOCH_3$, $-SO_2$, $-SO_2CH_3$, -CO-anillo heterocíclico de 4 miembros, -CO-anillo heterocíclico de 5 miembros, -CO-anillo heterocíclico de 6 miembros, anillo carbocíclico de 3 miembros, anillo carbocíclico de 4 miembros, anillo carbocíclico de 5 miembros, arilo de 6 miembros, anillo heterocíclico de 3 miembros, anillo heterocíclico de 4 miembros, anillo heterocíclico de 5 miembros, anillo heterocíclico de 6 miembros, heteroarilo de 5 miembros o heteroarilo de 6 miembros, y cada anillo heterocíclico y heteroarilo contiene 1 o 2 heteroátomos seleccionados de N, O, o S; y cada uno de los mismos, independientemente, está sustituido opcionalmente con deuterio, -F, -Cl, -Br, -I, $-NH_2$, -CN, -OH, $-NO_2$, carbonilo, =O, oxo, carboxilo, metilo, etilo, propilo, isopropilo, metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi.

En algunas modalidades de la fórmula I, R_{Y1}, R_{Y2} y R_{Y3} son, independientemente, deuterio, -F, -Cl, -Br, -I, -CN, -OH, $-NH_2$, $-NO_2$, metilo, etilo, propilo, isopropilo, metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, -NH-metilo, -NH-etilo, -NH-propilo, -NH-isopropilo, $-N(CH_3)_2$, -COOH, $-CONH_2$, $-COCH_3$, $-COCH_2CH_3$, $-CO-C(CH_3)_2$, $-SCH_3$, $-SOCH_3$, $-SO_2$, $-SO_2CH_3$,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  , o ; y cada uno de los mismos, independientemente, está sustituido opcionalmente con deuterio, -F, -Cl, $-NH_2$, -CN, -OH, carbonilo, =O, oxo, carboxilo, metilo, etilo, propilo, isopropilo, metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi.

En algunas modalidades de la fórmula I, R_{Y1}, R_{Y2} y R_{Y3} son, independientemente, deuterio, -F, -Cl, -CN, -OH, metilo, etilo, isopropilo, -NH-metilo, -COOH, $-CON(CH_3)_2$, $-COCH_3$, $-COCH_2CH_3$, $-CO-CH(CH_3)_2$, $-CO-C(CH_3)_3$, $-COCF_3$, $-CO-C(CH_3)_2$, $-SOCH_3$, $-SO_2$, $-SO_2CH_3$, $-CHF_2$, $-CF_3$, -CH(F) CH_3, $-C(F)_2CH_3$, $-OCH_3$, $-OCF_3$, $-CH_2OH$, $-CH_2CH_2OH$, $-CHOHCH_3$, $-CH_2F$, $-CH_2D$, CHD_2, $-CD_3$, $-CH_2CH_2F$, $-CH_2CHF_2$, $-CH_2CD_3$, $-CH_2CF_3$, $-CH_2CH_2NH_2$, $-CH_2CH_2NHCH_3$, $-CH_2CH_2N(CH_3)_2$, $-CH_2CH_2CH_2F$, $-CH_2CH_2CD_3$, $-CH_2CH_2CF_3$, $-CH_2N(CH_3)_2$, $-CH(CH_3)(CD_3)$, $-CH(CF_3)_2$, $-CH(CD_3)_2$, $-CH_2NH$-metilo, $-CH_2NH$-etilo, $-CH_2NH$-propilo, $-CH_2NH$-isopropilo,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  , 

 o .

En algunas modalidades de la fórmula I, W_1 es CR_w, y W_2 es CR_w.

En algunas modalidades de la fórmula I, R_w es independientemente -H; -F; -Cl; -Br; -I; $-NH_2$; -CN; -OH; $-NO_2$; carboxilo; -alquilo de C_{1-3}; -alcoxi de C_{1-3}; -alquilo de C_{1-6} o -alcoxi de C_{1-6} sustituidos con deuterio, -F, -Cl, -Br, -I, $-NH_2$, -CN, -OH, $-NO_2$, carboxilo, -alquilo de C_{1-3} o -alcoxi de C_{1-3}.

En algunas modalidades de la fórmula I, R_w es independientemente -H; -F; -Cl; -Br; $-NH_2$; -CN; -OH; $-NO_2$; carboxilo; metilo; etilo; propilo; isopropilo; metoxi; etoxi; propoxi; isopropoxi; -alquilo de C_{1-3} o -alcoxi de C_{1-3} sustituidos con deuterio, -F, -Cl, -Br, $-NH_2$, -CN, -OH, $-NO_2$, carboxilo, metilo, etilo, propilo, isopropilo, metoxi, etoxi, propoxi o isopropoxi.

En algunas modalidades de la fórmula I, R_w es independientemente -H, deuterio, -F, -CN o metilo.

En algunas modalidades de la fórmula I, R_w es –H, -F o -CN.

En algunas modalidades de la fórmula I, W_1 es CH o N, y W_2 es CH, CF o N.

En algunas modalidades de la fórmula I, W_1 es N, y W_2 es N.

En algunas modalidades de la fórmula I, cada X_1 y X_2 es independientemente -H, deuterio, -CN, -OH, $-NH_2$, carboxilo, alquilo de C_{1-6}, alcoxi de C_{1-6}, -alquileno de C_{1-6}-NR_2R_3, -alquileno de C_{1-6}-O-alquilo de C_{1-6}, -alquileno de C_{1-6}-CO-OR_2, -alquileno de C_{1-6}-CO-NR_2R_3, -alquileno de C_{1-6}-NR_2CO-NR_2R_3, -alquileno de C_{1-6}-NR_2-CO-alquilo de C_{1-6}, -alquileno de C_{1-6}-anillo heterocíclico de C_{3-10}, -alquileno de C_{1-6}-heteroarilo de C_{5-10}, -CO-alquileno de C_{1-6}-NR_2R_3, -CO-anillo heterocíclico de C_{3-10}, -O-alquileno de C_{1-6}-CO-OR_2, -O-alquileno de C_{1-6}-CO-NR_2R_3, -O-alquileno de C_{1-6}-NR_2R_3, -O-anillo heterocíclico de C_{3-10}, -O-anillo carbocíclico de C_{3-10}, -NR_2-alquileno de C_{1-6}-NR_2R_3, -NR_2-alquileno de C_{1-6}-anillo heterocíclico de C_{3-10}, -NR_2-alquileno de C_{1-6}-heteroarilo de C_{5-10}, -NR_2-CO-heteroarilo de C_{5-10}, -CO-OR_2, -$CONH_2$, -CO-NR_2OR_2, -CO-NR_2R_3, -NR_2R_3, -$N(R_2)(C{=}O)_qR_2$, -$N(R_2)(C{=}O)_qNR_2R_3$, -$N(R_2)(C{=}O)_qOR_2$,-$SO_2NR_2R_3$, $NR_2SO_2R_2$,COR_2,SO_2R_2, arilo de C_{6-10} o heteroarilo de C_{5-10}; y cada uno de los mismos, independientemente, está sustituido opcionalmente con R_a; y cada R_a es independientemente deuterio, -F, -Cl, -Br, -I, -CN, -OH, $-NH_2$, $-NO_2$, oxo, $-CONH_2$,$-SO_2NH_2$, -NH(alquilo de C_{1-6}), -N(alquilo de C_{1-6})$_2$, -alquilo de C_{1-6}, -alcoxi de C_{1-6}, -S-alquilo de C_{1-6}, -SO_2-alquilo de C_{1-6}, -$NHSO_2$-alquilo de C_{1-6}, -CO-alquilo de C_{1-6}, -CO-alcoxi de C_{1-6}, -$NHCO$-alcoxi de C_{1-6}, -O-O-alquilo de C_{1-6} o carboxilo.

En algunas modalidades de la fórmula I, cada X_1 y X_2 es independientemente -H, deuterio, -CN, -OH, $-NH_2$, carboxilo, alquilo de C_{1-6}, alcoxi de C_{1-6}, -alquileno de C_{1-6}-NR_2R_3, -alquileno de C_{1-6}-O-alquilo de C_{1-6}, -alquileno de C_{1-6}-CO-OR_2, -alquileno de C_{1-6}-CO-NR_2R_3, -alquileno de C_{1-6}-NR_2CO-NR_2R_3, -alquileno de C_{1-6}-anillo heterocíclico de C_{3-8}, -alquileno de C_{1-6}-heteroarilo de C_{5-10}, -

CO-anillo heterocíclico de C_{3-8}, -O-anillo heterocíclico de C_{3-10}, -O-anillo carbocíclico de C_{3-8}, $-NR_2$-alquileno de C_{1-6}-NR_2R_3, $-NR_2$-alquileno de C_{1-6}-anillo heterocíclico de C_{3-8}, $-NR_2$-alquileno de C_{1-6}-heteroarilo de C_{5-10}, $-NR_2$-CO-heteroarilo de C_{5-10}, -CO-OR_2, -CO-NR_2OR_2, -CO-NR_2R_3, $-NR_2R_3$, -$N(R_2)(C=O)_qR_2$, -$N(R_2)(C=O)_qNR_2R_3$, -$N(R_2)(C=O)_qOR_2$, $-SO_2NR_2R_3$, $-NR_2SO_2R_2$, $-COR_2$, o $-SO_2R_2$; y cada uno de los mismos, independientemente, está sustituido opcionalmente con R_a; y cada R_a es independientemente deuterio, -F, -Cl, -Br, -I, -CN, -OH, $-NH_2$, $-NO_2$, oxo, $-CONH_2$,$-SO_2NH_2$, -NH(alquilo de C_{1-3}), -N(alquilo de C_{1-3})$_2$, -alquilo de C_{1-3}, -alcoxi de C_{1-3}, -S-alquilo de C_{1-3}, $-SO_2$-alquilo de C_{1-3}, $-NHSO_2$-alquilo de C_{1-3}, -CO-alquilo de C_{1-3}, -CO-alcoxi de C_{1-3}, -NHCO-alcoxi de C_{1-3}, -O-O-alquilo de C_{1-3} o carboxilo.

En algunas modalidades de la fórmula I, cada X_1 y X_2 es independientemente -H, deuterio, -CN, -OH, $-NH_2$, carboxilo, alquilo de C_{1-3}, alcoxi de C_{1-3}, -alquileno de C_{1-3}-NR_2R_3, -alquileno de C_{1-3}-O-alquilo de C_{1-3}, -alquileno de C_{1-3}-CO-OR_2, -alquileno de C_{1-3}-CO-NR_2R_3, -alquileno de C_{1-3}-NR_2CO-NR_2R_3, -alquileno de C_{1-3}-anillo heterocíclico de C_{3-6}, -alquileno de C_{1-3}-heteroarilo de C_{5-6}, -CO-anillo heterocíclico de C_{3-6}, -O-anillo carbocíclico de C_{3-6}, $-NR_2$-alquileno de C_{1-3}-NR_2R_3, $-NR_2$-alquileno de C_{1-3}-anillo heterocíclico de C_{3-6}, -CO-OR_2, -CO-NR_2OR_2, -CO-NR_2R_3, -$N(R_2)(C=O)_qR_2$, -$N(R_2)(C=O)_qNR_2R_3$, -$N(R_2)(C=O)_qOR_2$, $-SO_2NR_2R_3$, $-NR_2SO_2R_2$, $-COR_2$ o $-SO_2R_2$; y cada uno de los mismos, independientemente, está sustituido opcionalmente con R_a; y cada R_a es independientemente deuterio, -F, -Cl, -Br, -I, -CN, -OH, $-NH_2$, $-NO_2$, oxo, $-CONH_2$,$-SO_2NH_2$, -NH-metilo, -NH-etilo, -NH-propilo, -NH-isopropilo, metilo, etilo, propilo, isopropilo, metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi o carboxilo.

En algunas modalidades de la fórmula I, cada X_1 y X_2 es independientemente -H, deuterio, -CN, -OH, $-NH_2$, alquilo de C_{1-3} o alcoxi de C_{1-3}; y cada uno de los mismos, independientemente, está sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes R_a; y cada R_a es independientemente deuterio, -F, -Cl, -Br, -CN, -OH, $-NH_2$, oxo, metilo, etilo, propilo, isopropilo, metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi o carboxilo.

En algunas modalidades de la fórmula I, cada X_1 y X_2 es independientemente -H, deuterio, -CN, -OH, $-NH_2$, metilo, etilo, propilo, isopropilo, metoxi, etoxi, propoxi o isopropoxi; y cada uno de los mismos, independientemente, está sustituido opcionalmente con R_a; y cada R_a es independientemente deuterio, -F, -Cl, -CN, -OH, $-NH_2$, metilo, etilo, propilo, isopropilo, metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi o carboxilo.

En algunas modalidades de la fórmula I, cada X_1 y X_2 es independientemente -H, deuterio, metilo, $-CHD_2$, $-CH_2D$, $-CD_3$, etilo, o metilo sustituido con uno o más F.

En algunas modalidades de la fórmula I, cada X_1 y X_2 es independientemente -H, metilo, etilo o $-CF_3$.

En algunas modalidades de la fórmula I, X_1 y X_2 son ambos -H.

En algunas modalidades de la fórmula I, X_1 se combina con X_2 para formar un anillo

carbocíclico de C_{3-8} o un anillo heterocíclico de C_{3-8} que contiene 1, 2 o 3 heteroátomos seleccionados de N, O, o S, en donde opcionalmente los sistemas de anillo están sustituido con deuterio, -F, -Cl, -Br, -I, $-NH_2$, -CN, -OH, $-NO_2$, carbonilo, =O, oxo, carboxilo, alcoxi de C_{1-6} o alquilo de C_{1-6}.

En algunas modalidades de la fórmula I, X_1 se combina con X_2 para formar un anillo carbocíclico de 3 miembros, anillo carbocíclico de 4 miembros, anillo carbocíclico de 5 miembros, anillo carbocíclico de 6 miembros, anillo carbocíclico de 7 miembros, anillo carbocíclico de 8 miembros, anillo heterocíclico de 3 miembros, anillo heterocíclico de 4 miembros, anillo heterocíclico de 5 miembros, anillo heterocíclico de 6 miembros, anillo heterocíclico de 7 miembros o anillo heterocíclico de 8 miembros, y cada anillo heterocíclico contiene 1 o 2 heteroátomos seleccionados de N, O, o S; en donde los sistemas de anillo están sustituidos opcionalmente con deuterio, -F, -Cl, -Br, -I, $-NH_2$, -CN, -OH, $-NO_2$, carbonilo, =O, oxo, carboxilo, alcoxi de C_{1-3} o alquilo de C_{1-3}.

En algunas modalidades de la fórmula I, X_1 se combina con X_2 para formar un anillo carbocíclico de 3 miembros, anillo carbocíclico de 4 miembros, anillo carbocíclico de 5 miembros, anillo carbocíclico de 6 miembros, anillo heterocíclico de 3 miembros, anillo heterocíclico de 4 miembros, anillo heterocíclico de 5 miembros o anillo heterocíclico de 6 miembros, y cada anillo heterocíclico contiene 1 o 2 heteroátomos seleccionados de N u O; en donde los sistemas de anillo están sustituidos opcionalmente con deuterio, -F, -Cl, -Br, -I, $-NH_2$, -CN, -OH, $-NO_2$, carbonilo, =O, oxo, carboxilo, metilo, etilo, propilo, isopropilo, metoxi, etoxi, propoxi o isopropoxi.

En algunas modalidades de la fórmula I, X_1 se combina con X_2 para formar un anillo carbocíclico de 3 miembros, anillo carbocíclico de 4 miembros o anillo carbocíclico de 5 miembros, en donde los sistemas de anillo están sustituidos opcionalmente con deuterio, -F, -Cl, metilo o etilo.

En algunas modalidades de la fórmula I, X_1 se combina con X_2 para formar un anillo puenteado de 5 miembros.

En algunas modalidades de la fórmula I, dos X_1 pueden estar unidos entre sí para formar un anillo carbocíclico de C_{3-10} o un anillo heterocíclico de C_{3-10} que contiene 1, 2 o 3 heteroátomos seleccionados de N, O, o S, y cada uno de los mismos, independientemente, está sustituido opcionalmente con deuterio, -F, -Cl, -Br, -I, $-NH_2$, -CN, -OH, $-NO_2$, carbonilo, =O, oxo, carboxilo, alcoxi de C_{1-6}, alquilo de C_{1-6}, -NH(alquilo de C_{1-6}), -N(alquilo de C_{1-6})$_2$, -S-alquilo de C_{1-6}, -SO_2-alquilo de C_{1-6} o -anillo carbocíclico de C_{3-6}.

En algunas modalidades de la fórmula I, dos X_1 pueden estar unidos entre sí para formar un anillo carbocíclico de 3 miembros, anillo carbocíclico de 4 miembros, anillo carbocíclico de 5 miembros, anillo carbocíclico de 6 miembros, anillo carbocíclico de 7 miembros, anillo carbocíclico de 8 miembros, anillo heterocíclico de 3 miembros, anillo heterocíclico de 4 miembros, anillo heterocíclico de 5 miembros, anillo heterocíclico de 6 miembros, anillo heterocíclico de 7 miembros o anillo heterocíclico de 8 miembros, y cada anillo heterocíclico contiene 1 o 2 heteroátomos seleccionados de

N, O, o S, y en donde los sistemas de anillo, independientemente, están sustituidos opcionalmente con deuterio, -F, -Cl, -Br, -I, $-NH_2$, -CN, -OH, $-NO_2$, carbonilo, =O, oxo, carboxilo, alcoxi de C_{1-3}, alquilo de C_{1-3}, -NH(alquilo de C_{1-3}), -N(alquilo de C_{1-3})$_2$, $-SO_2$-alquilo de C_{1-3}, anillo carbocíclico de 3 miembros, anillo carbocíclico de 4 miembros, anillo carbocíclico de 5 miembros o anillo carbocíclico de 6 miembros.

En algunas modalidades de la fórmula I, dos X_1 pueden estar unidos entre sí para formar un anillo carbocíclico de 3 miembros, anillo carbocíclico de 4 miembros, anillo carbocíclico de 5 miembros, anillo carbocíclico de 6 miembros, anillo heterocíclico de 3 miembros, anillo heterocíclico de 4 miembros, anillo heterocíclico de 5 miembros o anillo heterocíclico de 6 miembros, y cada anillo heterocíclico contiene 1 o 2 heteroátomos seleccionados de N u O; y en donde los sistemas de anillo, independientemente, están sustituidos opcionalmente con deuterio, -F, -Cl, -Br, -I, $-NH_2$, -CN, -OH, $-NO_2$, carbonilo, =O, oxo, carboxilo, metilo, etilo, propilo, isopropilo, metoxi, etoxi, propoxi o isopropoxi, -NH-metilo, -NH-etilo, -NH-propilo, -NH-isopropilo o anillo carbocíclico de 3 miembros.

En algunas modalidades de la fórmula I, dos X_1 pueden estar unidos entre sí para formar un anillo carbocíclico de 3 miembros, anillo carbocíclico de 4 miembros, anillo carbocíclico de 5 miembros, anillo heterocíclico de 3 miembros, anillo heterocíclico de 4 miembros, anillo heterocíclico de 5 miembros, y cada uno de los mismos, independientemente, está sustituido opcionalmente con deuterio, -F, -Cl, -Br, -I, $-NH_2$, -CN, -OH, $-NO_2$, carbonilo, =O, oxo, carboxilo, metilo, etilo, propilo, isopropilo, metoxi, etoxi, propoxi o isopropoxi.

En algunas modalidades de la fórmula I, dos X_1 pueden estar unidos entre sí para formar un ciclopropilo, ciclobutilo o ciclopentilo, y cada uno de los mismos, independientemente, está sustituido opcionalmente con deuterio, -F, -Cl, $-NH_2$, -CN, -OH, oxo, carboxilo, metilo, etilo, propilo, isopropilo, metoxi, etoxi, propoxi o isopropoxi.

En algunas modalidades de la fórmula I, dos X_1 pueden estar unidos entre sí para formar un ciclopropilo o ciclobutilo.

En algunas modalidades de la fórmula I, cada R_2 y R_3 es independientemente -H, deuterio, -F, -Cl, -Br, -I, -CN, -OH, $-N_3$, $-NO_2$, alquilo de C_{1-6}, alcoxi de C_{1-6}, alquenilo de C_{2-6}, -NH(alquilo de C_{1-6}), -N(alquilo de C_{1-6})$_2$, -NH-O-alquilo de C_{1-6}, -NH-alquileno de C_{1-6}-O-alquileno de C_{1-6}, anillo heterocíclico de C_{5-10} o anillo carbocíclico de C_{5-10}, y cada anillo heterocíclico contiene 1, 2 o 3 heteroátomos seleccionados de N, O, o S; y cada uno de los mismos, independientemente, está sustituido opcionalmente con deuterio, -F, -Cl, -Br, -I, $-NH_2$, -CN, -OH, $-NO_2$, carbonilo, =O, oxo, carboxilo, alcoxi de C_{1-3}, alquilo de C_{1-3}, -NH(alquilo de C_{1-3}), -N(alquilo de C_{1-3})$_2$, -S-alquilo de C_{1-3}, $-SO_2$-alquilo de C_{1-3} o -anillo carbocíclico de C_{3-6}.

En algunas modalidades de la fórmula I, cada R_2 y R_3 es independientemente -H, deuterio, -F, -Cl, -Br, -I, -CN, -OH, $-N_3$, $-NO_2$, alquilo de C_{1-3}, alcoxi de C_{1-3}, alquenilo de C_{2-4}, -NH(alquilo de C_{1-3}), -N(alquilo de C_{1-3})$_2$, -NH-O-alquilo de C_{1-3}, -NH-alquileno de C_{1-3}-O-alquileno de C_{1-3}, anillo

heterocíclico de 5 miembros, anillo heterocíclico de 6 miembros, anillo heterocíclico de 7 miembros, anillo heterocíclico de 8 miembros, anillo heterocíclico de 9 miembros, anillo carbocíclico de 5 miembros, anillo carbocíclico de 6 miembros, anillo carbocíclico de 7 miembros, anillo carbocíclico de 8 miembros o anillo carbocíclico de 9 miembros, y cada anillo heterocíclico contiene 1 o 2 heteroátomos seleccionados de N, O, o S; y cada uno de los mismos, independientemente, está sustituido opcionalmente con deuterio, -F, -Cl, -Br, -I, $-NH_2$, -CN, -OH, $-NO_2$, carbonilo, =O, oxo, carboxilo, metilo, etilo, propilo, isopropilo, metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, -NH-metilo, -NH-etilo, -NH-propilo, -NH-isopropilo, $-N(CH_3)_2$, $-SCH_3$, $-SO_2CH_3$ o anillo carbocíclico de 3 miembros.

En algunas modalidades de la fórmula I, cada R_2 y R_3 es independientemente -H, deuterio, -F, -Cl, -Br, -I, -CN, -OH, $-N_3$, $-NO_2$, metilo, etilo, propilo, isopropilo, metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, -NH-metilo, -NH-etilo, -NH-propilo, -NH-isopropilo, $-NHOCH_3$, $-NHOCH_2CH_3$, $-NHCH_2OCH_3$, $-NHOCH_2CH_2CH_3$, $-NHCH_2OCH_2CH_3$, $-NHCH_2CH_2OCH_3$, $-NHOCH(CH_3)_2$, anillo heterocíclico de 5 miembros, anillo heterocíclico de 6 miembros, anillo carbocíclico de 5 miembros o anillo carbocíclico de 6 miembros, y cada anillo heterocíclico contiene 1 o 2 heteroátomos seleccionados de N u O; y cada uno de los mismos, independientemente, está sustituido opcionalmente con deuterio, -F, -Cl, $-NH_2$, -CN, -OH, carbonilo, =O, oxo, carboxilo, metilo, etilo, propilo, isopropilo, metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, -NH-metilo, -NH-etilo, -NH-propilo, -NH-isopropilo, $-N(CH_3)_2$, $-SCH_3$, $-SO_2CH_3$ o anillo carbocíclico de 3 miembros.

En algunas modalidades de la fórmula I, cada R_2 y R_3 es independientemente -H, deuterio, -F, -Cl, -CN, -OH, metilo, etilo, propilo, isopropilo, metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, -NH-metilo, -NH-etilo, -NH-propilo, -NH-isopropilo, y cada uno de los mismos, independientemente, está sustituido opcionalmente con deuterio, -F, -Cl, $-NH_2$, -CN, -OH, carbonilo, =O, oxo, carboxilo, metilo, etilo, propilo, isopropilo, metoxi, etoxi, propoxi o isopropoxi.

En algunas modalidades de la fórmula I, cada R_2 y R_3 es independientemente -H, deuterio, -F, -Cl, -CN, -OH, metilo, etilo, propilo, isopropilo, metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, -NH-metilo, -NH-etilo, -NH-propilo, -NH-isopropilo, $-N(CH_3)_2$, $-SCH_3$, $-SO_2CH_3$, $-CH_2F$, $-CHF_2$, $-CF_3$, $-CH_2D$, CHD_2, $-CD_3$, $-CH_2CH_2F$, $-CH_2CHF_2$, $-CH_2CD_3$, $-CH_2CF_3$, $-CH_2CH_2NH_2$, $-CH_2CH_2NHCH_3$, $-CH_2CH_2N(CH_3)_2$, $-CH_2CH_2CH_2F$, $-CH_2CH_2CD_3$, $-CH_2CH_2CF_3$, $-CH_2N(CH_3)_2$, $-CH(CH_3)(CD_3)$, $-CH(CF_3)_2$, $-CH(CD_3)_2$, $-CH_2NH$-metilo, $-CH_2NH$-etilo, $-CH_2NH$-propilo o $-CH_2NH$-isopropilo.

En algunas modalidades de la fórmula I, q es 0, 1 o 2.

En algunas modalidades de la fórmula I, p es 0, 1, 2 o 3.

En algunas modalidades de la fórmula I, Y es O, S, SO, $-(CH_2)_mCO-(CH_2)_m-$, $-(CH_2)_mSO_2-(CH_2)_m-$ o $-(CH_2)_mCR_4R_5-(CH_2)_m-$.

En algunas modalidades de la fórmula I, Y es O, $-(CH_2)_mCO-(CH_2)_m-$, $-(CH_2)_mSO_2-(CH_2)_m-$ o $-(CH_2)_mCR_4R_5-(CH_2)_m-$.

En algunas modalidades de la fórmula I, m es 0, 1 o 2.

En algunas modalidades de la fórmula I, R_4 y R_5 se seleccionan independientemente de -H; deuterio; -F; -Cl; -Br; -I; -CN; carbonilo; =O; oxo; carboxilo; alcoxi de C_{1-6}; alquilo de C_{1-6}; o alquilo de C_{1-6} o alcoxi de C_{1-6} sustituidos independientemente con deuterio, -F, -Cl, -Br, -I, $-NH_2$, -CN, -OH, $-NO_2$, carboxilo, oxo, =O, $-CONH_2$, -alcoxi de C_{1-6}, -alquilo de C_{1-6}, -alquileno de C_{1-6}-O-alquilo de C_{1-6}, -alquileno de C_{1-6}-COOH, -alquileno de C_{1-6}-$NHCONH_2$, -CO-N(alquilo de C_{1-6})$_2$, -alquileno de C_{1-6}-NHCO-alquilo de C_{1-6}, -CO-CO-N(alquilo de C_{1-6})$_2$, -CO-alquilo de C_{1-6}, $-SONH_2$, $-SO_2NH_2$, -SO-alquilo de C_{1-6}, $-SO_2$-alquilo de C_{1-6}, -heterociclo de C_{3-8} o -heteroarilo de C_{5-10}; o

R_4 se combina con R_5 para formar C=O, un anillo carbocíclico de C_{3-8} o un anillo heterocíclico de C_{3-8} que contiene por lo menos un átomo seleccionado de N, O, o S, y cada uno de los mismos, independientemente, está sustituido opcionalmente con deuterio, -F, -Cl, -Br, -I, $-NH_2$, -CN, -OH, $-NO_2$, carbonilo, =O, oxo, carboxilo, alcoxi de C_{1-6}, alquilo de C_{1-6}, -NH(alquilo de C_{1-6}), -N(alquilo de C_{1-6})$_2$, -S-alquilo de C_{1-6}, $-SO_2$-alquilo de C_{1-6} o –carbociclo de C_{3-6}.

En algunas modalidades de la fórmula I, R_4 y R_5 se seleccionan independientemente de -H; deuterio; -F; -Cl; -Br; -I; -CN; carbonilo; =O; oxo; carboxilo; alcoxi de C_{1-3}; alquilo de C_{1-3}; o alquilo de C_{1-6} o alcoxi de C_{1-6} sustituidos independientemente con deuterio, -F, -Cl, -Br, -I, $-NH_2$, -CN, -OH, $-NO_2$, carboxilo, oxo, =O, $-CONH_2$, -alcoxi de C_{1-3}, -alquilo de C_{1-3}, -alquileno de C_{1-3}-O-alquilo de C_{1-3}, -alquileno de C_{1-3}-COOH, -alquileno de C_{1-3}-$NHCONH_2$, -CO-N(alquilo de C_{1-3})$_2$, -alquileno de C_{1-3}-NHCO-alquilo de C_{1-3}, -CO-CO-N(alquilo de C_{1-3})$_2$, -CO-alquilo de C_{1-3}, $-SONH_2$, $-SO_2NH_2$, -SO-alquilo de C_{1-3}, $-SO_2$-alquilo de C_{1-3}, anillo heterocíclico de 3 miembros, anillo heterocíclico de 4 miembros, anillo heterocíclico de 5 miembros, anillo heterocíclico de 6 miembros, anillo heterocíclico de 7 miembros, anillo heterocíclico de 8 miembros, heteroarilo de 5 miembros, heteroarilo de 6 miembros, heteroarilo de 7 miembros o heteroarilo de 8 miembros; y cada anillo heterocíclico y heteroarilo contiene 1, 2 o 3 heteroátomos seleccionados de N, O, o S; o

R_4 se combina con R_5 para formar un anillo carbocíclico de 3 miembros, anillo carbocíclico de 4 miembros, anillo carbocíclico de 5 miembros, anillo carbocíclico de 6 miembros, anillo carbocíclico de 7 miembros, anillo carbocíclico de 8 miembros, anillo heterocíclico de 3 miembros, anillo heterocíclico de 4 miembros, anillo heterocíclico de 5 miembros, anillo heterocíclico de 6 miembros, anillo heterocíclico de 7 miembros o anillo heterocíclico de 8 miembros, y cada anillo heterocíclico contiene 1, 2 o 3 heteroátomos seleccionados de N, O, o S; y cada uno de ellos, independientemente, está sustituido opcionalmente con deuterio, -F, -Cl, -Br, -I, $-NH_2$, -CN, -OH, $-NO_2$, carbonilo, =O, oxo, carboxilo, alcoxi de C_{1-3}, alquilo de C_{1-3}, -NH(alquilo de C_{1-3}), -N(alquilo de C_{1-3})$_2$, -S-alquilo de C_{1-3}, $-SO_2$-alquilo de C_{1-3}, anillo carbocíclico de 3 miembros, anillo carbocíclico de 4 miembros, anillo carbocíclico de 5 miembros o anillo carbocíclico de 6 miembros.

En algunas modalidades de la fórmula I, R_4 y R_5 se seleccionan independientemente

de -H; deuterio; -F; -Cl; -Br; -I; -CN; carbonilo; =O; oxo; carboxilo; metilo; etilo; propilo; isopropilo; metoxi; etoxi; propoxi; isopropoxi; o alquilo de C_{1-3} o alcoxi de C_{1-3} sustituidos independientemente con deuterio, -F, -Cl, -Br, -I, $-NH_2$, -CN, -OH, $-NO_2$, carboxilo, oxo, =O, $-CONH_2$, -alcoxi de C_{1-3}, -alquilo de C_{1-3}, -alquileno de C_{1-3}-O-alquilo de C_{1-3}, -alquileno de C_{1-3}-COOH, -alquileno de C_{1-3}-$NHCONH_2$, -CO-N(alquilo de C_{1-3})$_2$, -alquileno de C_{1-3}-NHCO-alquilo de C_{1-3}, -CO-CO-N(alquilo de C_{1-3})$_2$, -CO-alquilo de C_{1-3}, $-SONH_2$, $-SO_2NH_2$, -SO-alquilo de C_{1-3}, $-SO_2$-alquilo de C_{1-3}, anillo heterocíclico de 3 miembros, anillo heterocíclico de 4 miembros, anillo heterocíclico de 5 miembros, anillo heterocíclico de 6 miembros o heteroarilo de 6 miembros; y cada heteroarilo contiene 1, 2 o 3 heteroátomos seleccionados de N u O; cada anillo heterocíclico contiene 1 o 2 heteroátomos seleccionados de N u O; o

R_4 se combina con R_5 para formar un anillo carbocíclico de 3 miembros, anillo carbocíclico de 4 miembros, anillo carbocíclico de 5 miembros, anillo carbocíclico de 6 miembros, anillo heterocíclico de 3 miembros, anillo heterocíclico de 4 miembros, anillo heterocíclico de 5 miembros o anillo heterocíclico de 6 miembros, y cada anillo heterocíclico contiene 1 o 2 heteroátomos seleccionados de N u O; y cada uno de ellos, independientemente, está sustituido opcionalmente con deuterio, -F, -Cl, -Br, -I, $-NH_2$, -CN, -OH, $-NO_2$, carbonilo, =O, oxo, carboxilo, metilo, etilo, propilo, isopropilo, metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, -NH-metilo, -NH-etilo, -NH-propilo, -NH-isopropilo, $-SCH_3$, $-SO_2CH_3$ o anillo carbocíclico de 3 miembros.

En algunas modalidades de la fórmula I, R_4 y R_5 se seleccionan independientemente de -H; deuterio; -F; -Cl; -Br; -I; -CN; carbonilo; =O; oxo; carboxilo; metilo; etilo; propilo; isopropilo; metoxi; etoxi; propoxi; isopropoxi; o alquilo de C_{1-3} o alcoxi de C_{1-3} sustituidos independientemente con deuterio, -F, -Cl, -Br, -I, $-NH_2$, -CN, -OH, $-NO_2$, carboxilo, oxo, =O, $-CONH_2$, metilo, etilo, propilo, isopropilo, metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, -NH-metilo, -NH-etilo, -NH-propilo, -NH-isopropilo, $-CH_2OCH_3$, $-CH_2OCH_2CH_3$, $-CH_2OCH(CH_3)_2$, $-NHOCH_2CH_3$, $-CH_2$-$NHCONH_2$, -CO-N(CH_3)$_2$, $-CH_2$-NHCO-alquilo de C_{1-3}, -CO-CH_3, $-SONH_2$, $-SO_2NH_2$, $-SOCH_3$, $-SO_2CH_3$, anillo heterocíclico de 3 miembros que contiene 1 heteroátomo seleccionado de N u O; o

R_4 se combina con R_5 para formar un anillo carbocíclico de 3 miembros, anillo carbocíclico de 4 miembros, anillo carbocíclico de 5 miembros, anillo heterocíclico de 4 miembros o anillo heterocíclico de 5 miembros, y cada anillo heterocíclico contiene 1 heteroátomo seleccionado de N u O; y cada uno de ellos, independientemente, está sustituido opcionalmente con deuterio, -F, -Cl, -Br, -I, $-NH_2$, -CN, -OH, $-NO_2$, carbonilo, =O, oxo, carboxilo, metilo, etilo, propilo, isopropilo, metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, -NH-metilo, -NH-etilo, -NH-propilo, -NH-isopropilo, $-SCH_3$, $-SO_2CH_3$ o anillo carbocíclico de 3 miembros.

En algunas modalidades de la fórmula I, R_4 y R_5 se seleccionan independientemente de -H; deuterio; -F; -Cl; -Br; -I; -CN; carbonilo; =O; oxo; carboxilo; metilo; etilo; propilo; isopropilo;

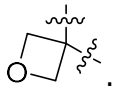
metoxi; etoxi; propoxi; isopropoxi; o metilo, etilo, propilo, isopropilo, metoxi, etoxi, propoxi o isopropoxi sustituido independientemente con deuterio, -F, -Cl, -Br, $-NH_2$, -CN, -OH, $-NO_2$, carboxilo, oxo, =O, $-CONH_2$, metilo, etilo, propilo, isopropilo, metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, -NH-metilo, -NH-etilo, -NH-propilo o -NH-isopropilo; o

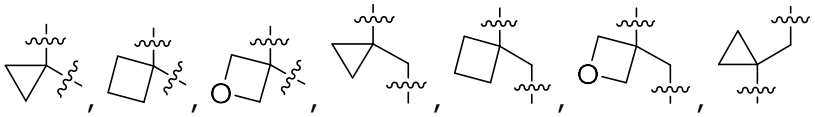
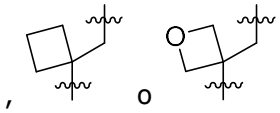
R_4 se combina con R_5 para formar un ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, anillo heterocíclico de 4 miembros, anillo heterocíclico de 5 miembros, y cada anillo heterocíclico contiene 1 heteroátomo seleccionado de O; y cada uno de ellos, independientemente, está sustituido opcionalmente con deuterio, -F, -Cl, -Br, $-NH_2$, -CN, -OH, carbonilo, =O, oxo, carboxilo, metilo, etilo, propilo, isopropilo, metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, -NH-metilo, -NH-etilo, -NH-propilo o -NH-isopropilo.

En algunas modalidades de la fórmula I, R_4 y R_5 se seleccionan independientemente de -H; deuterio; -F; -Cl; metilo; etilo; propilo; isopropilo; metoxi; etoxi; propoxi; isopropoxi; o metilo, etilo, propilo sustituido independientemente con deuterio, -F, -Cl, -Br, $-NH_2$, -CN, -OH, $-NO_2$, carboxilo, oxo, =O, metilo, etilo, propilo, isopropilo, metoxi, etoxi, propoxi o isopropoxi; o

R_4 se combina con R_5 para formar un ciclopropilo, ciclobutilo o anillo heterocíclico de 4 miembros que contiene 1 heteroátomo seleccionado de O; y cada uno de ellos, independientemente, está sustituido opcionalmente con deuterio, -F, -Cl, $-NH_2$, -CN, -OH, $-NO_2$, carbonilo, =O, oxo, carboxilo, metilo, etilo.

En algunas modalidades de la fórmula I, R_4 y R_5 se seleccionan independientemente de –H, deuterio, -F, metilo, $-CH_2D$, $-CHF_2$, $-CH_2F$, $-CD_2H$, $-CD_3$, $-CF_3$, o

R_4 se combina con R_5 para formar ciclopropilo, ciclobutilo o  .

En algunas modalidades de la fórmula I, Y se selecciona independientemente de O, $-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-$, $-CH_2CF_2-$, $-CF_2-$, $-CF_2CH_2-$, $-CH(CH_3)-$, $-C(CH_3)_2-$, $-CH(CF_3)-$, -CO-, $-SO_2-$, $-CH_2-CO-$, $-CH_2-SO_2-$, $-CO-CH_2-$, $-SO_2-CH_2-$,  ,  o .

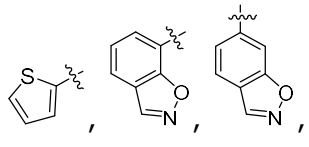
En algunas modalidades de la fórmula I, Ar_2 es arilo de C_{6-10}, anillo carbocíclico de C_{3-8}, anillo heterocíclico de C_{3-8} o heteroarilo de C_{5-10}, y cada anillo heterocíclico y heteroarilo contiene por lo menos un átomo seleccionado de N, O, o S; y cada uno de los mismos, independientemente, está sustituido opcionalmente con uno o más de deuterio; -F, -Cl, -Br, -I, -CN; -OH; $-NH_2$; $-NO_2$; carbonilo; =O; oxo; alquilo de C_{1-6}; alcoxi de C_{1-6}; o alquilo de C_{1-6} o alcoxi de C_{1-6} sustituidos independientemente con deuterio, -F, -Cl, -Br, -I, $-NH_2$, -CN, -OH, $-NO_2$, carboxilo, oxo, =O, alcoxi de C_{1-6}, alquilo de C_{1-6}, -

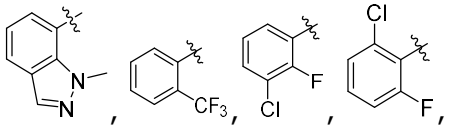
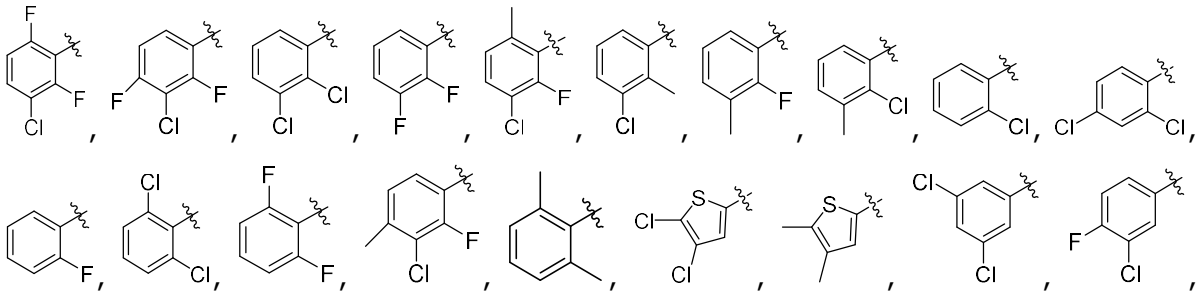
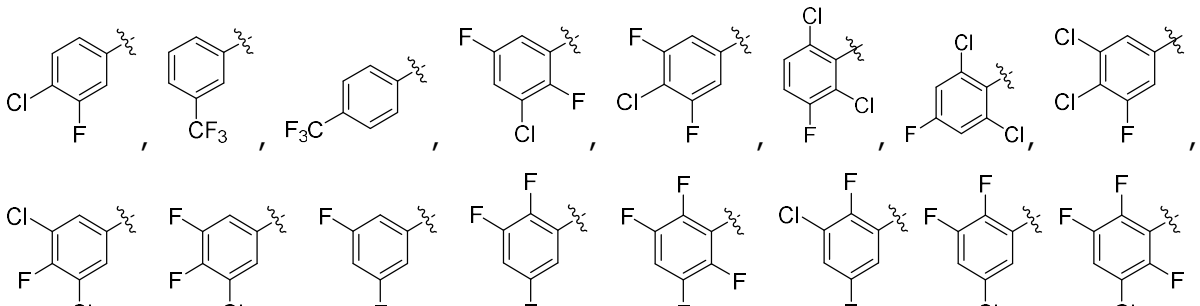
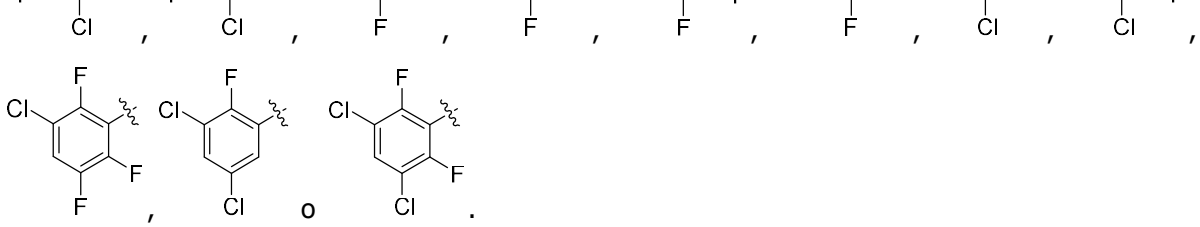
NH(alquilo de C_{1-6}), -N(alquilo de C_{1-6})$_2$, -S-alquilo de C_{1-6}, -SO_2-alquilo de C_{1-6}, o –carbociclo de C_{3-6}.

En algunas modalidades de la fórmula I, Ar_2 es un arilo de 6 miembros, arilo de 7 miembros, arilo de 8 miembros, arilo de 9 miembros, anillo carbocíclico de 3 miembros, anillo carbocíclico de 4 miembros, anillo carbocíclico de 5 miembros, anillo carbocíclico de 6 miembros, anillo carbocíclico de 7 miembros, anillo carbocíclico de 8 miembros, anillo heterocíclico de 3 miembros, anillo heterocíclico de 4 miembros, anillo heterocíclico de 5 miembros, anillo heterocíclico de 6 miembros, anillo heterocíclico de 7 miembros, anillo heterocíclico de 8 miembros, heteroarilo de 5 miembros, heteroarilo de 6 miembros, heteroarilo de 7 miembros, heteroarilo de 8 miembros o heteroarilo de 9 miembros; cada anillo heterocíclico y heteroarilo contiene 1, 2, 3 heteroátomos seleccionados de N, O, o S; y cada uno de los mismos, independientemente, está sustituido opcionalmente con uno o más de deuterio; -F, -Cl, -Br, -I, -CN; -OH; -NH_2; -NO_2; carbonilo; =O; oxo; alquilo de C_{1-3}; alcoxi de C_{1-3}; o alquilo de C_{1-3} o alcoxi de C_{1-3} sustituidos independientemente con deuterio, -F, -Cl, -Br, -I, -NH_2, -CN, -OH, -NO_2, carboxilo, oxo, =O, alcoxi de C_{1-3}, alquilo de C_{1-3}, -NH(alquilo de C_{1-3}), -N(alquilo de C_{1-3})$_2$, -S-alquilo de C_{1-3}, -SO_2-alquilo de C_{1-3}, anillo carbocíclico de 3 miembros, anillo carbocíclico de 4 miembros, anillo carbocíclico de 5 miembros o anillo carbocíclico de 6 miembros.

En algunas modalidades de la fórmula I, Ar_2 es un arilo de 6 miembros, arilo de 7 miembros, arilo de 8 miembros, anillo carbocíclico de 5 miembros, anillo carbocíclico de 6 miembros, anillo carbocíclico de 7 miembros, anillo carbocíclico de 8 miembros, anillo heterocíclico de 5 miembros, anillo heterocíclico de 6 miembros, anillo heterocíclico de 7 miembros, anillo heterocíclico de 8 miembros, heteroarilo de 5 miembros, heteroarilo de 6 miembros, heteroarilo de 7 miembros, heteroarilo de 8 miembros, heteroarilo de 9 miembros; cada anillo heterocíclico y heteroarilo contiene 1, 2 heteroátomos seleccionados de N, O, o S; y cada uno de los mismos, independientemente, está sustituido opcionalmente con uno o más de deuterio; -F; -Cl; -Br; -I; -CN; -OH; -NH_2; -NO_2; carbonilo; =O; oxo; metilo; etilo; propilo; isopropilo; metoxi; etoxi; propoxi; isopropoxi; -CH_2F; -CHF_2; -CF_3; -CH_2D; CHD_2; -CD_3; o alquilo de C_{1-3} o alcoxi de C_{1-3} sustituidos independientemente con deuterio, -F, -Cl, -Br, -I, -NH_2, -CN, -OH, -NO_2, carboxilo, oxo, =O, metilo, etilo, propilo, isopropilo, metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, -NH-metilo, -NH-etilo, -NH-propilo, -NH-isopropilo, -N(CH_3)$_2$,-SCH_3, -SO_2CH_3 o anillo carbocíclico de 3 miembros.

En algunas modalidades de la fórmula I, Ar_2 es un arilo de 6 miembros, heteroarilo de 5 miembros o heteroarilo de 9 miembros, y cada heteroarilo contiene 1 o 2 heteroátomos seleccionados de N, O, o S; y cada uno de los mismos, independientemente, está sustituido opcionalmente con uno o más de deuterio, -F, -Cl, -Br, -CN, -OH, -NH_2, carbonilo, =O, oxo, metilo, etilo, propilo, isopropilo, metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, -CH_2F, -CHF_2, -CF_3, -CH_2D, CHD_2, -CD_3.

En algunas modalidades de la fórmula I, Ar_2 es un fenilo,  , y cada uno de los mismos, independientemente, está sustituido opcionalmente con uno o más de deuterio, -F, -Cl, -Br, -CN, -OH, $-NH_2$, carbonilo, =O, oxo, metilo, etilo, propilo, isopropilo, metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, $-CH_2F$, $-CHF_2$, $-CF_3$, $-CH_2D$, CHD_2, $-CD_3$.

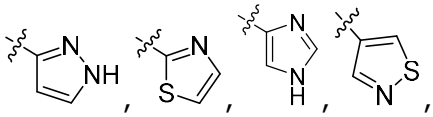
En algunas modalidades de la fórmula I, Ar_2 es  ,  ,  ,  .

En algunas modalidades de la fórmula I, Ar_1 es arilo de C_{6-10}, anillo carbocíclico de C_{3-8}, anillo heterocíclico de C_{3-8} o heteroarilo de C_{5-10}, y cada anillo heterocíclico y heteroarilo contiene 1, 2 o 3 heteroátomos seleccionados de N, O, o S; y cada uno de los mismos, independientemente, está

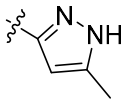
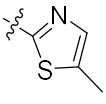
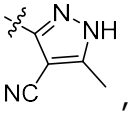
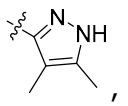
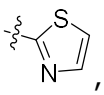
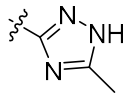
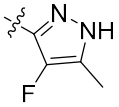
sustituido opcionalmente con uno o más de deuterio; -F; -Cl; -Br; -I; -CN; -OH; $-NH_2$; $-NO_2$; carbonilo; =O; oxo; alquilo de C_{1-6}; alcoxi de C_{1-6}; o alquilo de C_{1-6} o alcoxi de C_{1-6} sustituidos independientemente con deuterio, -F, -Cl, -Br, -I, $-NH_2$, -CN, -OH, $-NO_2$, carboxilo, oxo, =O, alcoxi de C_{1-3}, alquilo de C_{1-3}, -NH(alquilo de C_{1-3}), -N(alquilo de C_{1-3})$_2$, -S-alquilo de C_{1-3}, $-SO_2$-alquilo de C_{1-3} o –carbociclo de C_{3-6}.

En algunas modalidades de la fórmula I, Ar_1 es arilo de 6 miembros, arilo de 7 miembros, arilo de 8 miembros, arilo de 9 miembros, anillo carbocíclico de 3 miembros, anillo carbocíclico de 4 miembros, anillo carbocíclico de 5 miembros, anillo carbocíclico de 6 miembros, anillo carbocíclico de 7 miembros, anillo carbocíclico de 8 miembros, anillo heterocíclico de 3 miembros, anillo heterocíclico de 4 miembros, anillo heterocíclico de 5 miembros, anillo heterocíclico de 6 miembros, anillo heterocíclico de 7 miembros, anillo heterocíclico de 8 miembros, heteroarilo de 5 miembros, heteroarilo de 6 miembros, heteroarilo de 7 miembros o heteroarilo de 8 miembros; cada anillo heterocíclico y heteroarilo contiene 1, 2 o 3 heteroátomos seleccionados de N, O, o S; y cada uno de los mismos, independientemente, está sustituido opcionalmente con uno o más de deuterio; -F; -Cl; -Br; -I; -CN; -OH; $-NH_2$; $-NO_2$; carbonilo; =O; oxo; alquilo de C_{1-3}; alcoxi de C_{1-3}; o alquilo de C_{1-3} o alcoxi de C_{1-3} sustituidos independientemente con deuterio, -F, -Cl, -Br, -I, $-NH_2$, -CN, -OH, $-NO_2$, carboxilo, oxo, =O, alcoxi de C_{1-3}, alquilo de C_{1-3}, -NH(alquilo de C_{1-3}), -N(alquilo de C_{1-3})$_2$, -S-alquilo de C_{1-3}, $-SO_2$-alquilo de C_{1-3}, anillo carbocíclico de 3 miembros, anillo carbocíclico de 4 miembros, anillo carbocíclico de 5 miembros o anillo carbocíclico de 6 miembros.

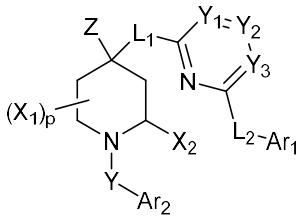
En algunas modalidades de la fórmula I, Ar_1 es heteroarilo de 5 miembros o heteroarilo 6 miembros; cada heteroarilo contiene 1, 2 o 3 heteroátomos seleccionados de N o S; y cada uno de los mismos, independientemente, está sustituido opcionalmente con uno o más de deuterio; -F; -Cl; -Br; -I; -CN; -OH; $-NH_2$; $-NO_2$; carbonilo; =O; oxo; metilo; etilo; propilo; isopropilo; metoxi; etoxi; propoxi; isopropoxi; o metilo, etilo, propilo, isopropilo sustituido independientemente con deuterio, -F, -Cl, -Br, -I, $-NH_2$, -CN, -OH, $-NO_2$, carboxilo, oxo, =O, metilo, etilo, propilo, isopropilo, metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, -NH-metilo, -NH-etilo, -NH-propilo, -NH-isopropilo, $-N(CH_3)_2$,$-SCH_3$, $-SO_2CH_3$.

En algunas modalidades de la fórmula I, Ar_1 es  , que independientemente está sustituido opcionalmente con uno o más de deuterio; -F; -Cl; -Br; -I; -CN; -OH; $-NH_2$; carbonilo; =O; oxo; metilo; etilo; propilo; isopropilo; metoxi; etoxi; propoxi; isopropoxi; $-CH_2F$, $-CHF_2$, $-CF_3$, $-CH_2D$, CHD_2, $-CD_3$, $-CH_2NH$-metilo, $-CH_2NH$-etilo, $-CH_2NH$-propilo, $-CH_2NH$-isopropilo, $-CH_2N(CH_3)_2$.

deuterio, -F, -Cl, -Br, -I, -CN, -OH, $-NH_2$, carbonilo, =O, oxo, metilo, etilo, propilo, isopropilo, metoxi, etoxi, propoxi o isopropoxi.

En algunas modalidades de la fórmula I, Ar_1 es  ,  ,  ,  ,  ,  o  .

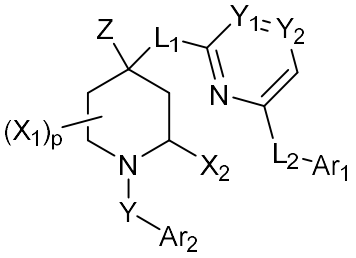
En algunas modalidades de la fórmula I, el compuesto es de la fórmula II:



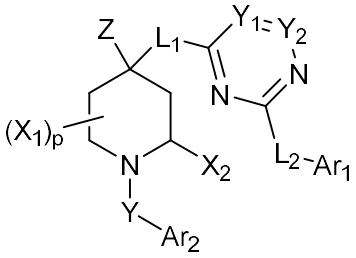
II

en donde Z, L_1, L_2, Y_1, Y_2, Y_3, X_1, X_2, Y, Ar_1, Ar_2 y p son como se define en la presente.

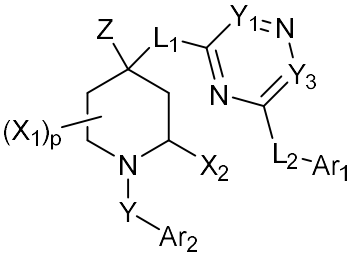
En algunas modalidades de la fórmula I o II, el compuesto es de la fórmula III, IV o V:



III



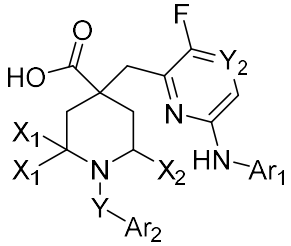
IV



V

en donde Z, L_1, L_2, Y_1, Y_2, X_1, X_2, Y, Ar_1, Ar_2 y p son como se define en la presente.

En algunas modalidades de la fórmula I o II, el compuesto es de la fórmula VI:



VI

en donde:

Y_2 es independientemente CH, CR_{Y2} o N;

R_{Y2} es deuterio, halógeno, -CN, -OH, $-NH_2$, $-NO_2$, -NH(alquilo de C_{1-6}), -N(alquilo de $C_{1-6})_2$, -CO-alquilo de C_{1-6}, -S-alquilo de C_{1-6}, -SO-alquilo de C_{1-6}, $-SO_2$, $-SO_2$-alquilo de C_{1-6}, alquilo de C_{1-6}, alcoxi de C_{1-6}, anillo carbocíclico de C_{3-10}, arilo de C_{6-10}, anillo heterocíclico de C_{3-10} o heteroarilo de C_{5-10}, y cada anillo heterocíclico y heteroarilo contiene 1, 2 o 3 heteroátomos seleccionados de N, O, o S; y cada uno de los mismos, independientemente, está sustituido opcionalmente con deuterio, halógeno, $-NH_2$, -CN, -OH, $-NO_2$, carbonilo, =O, oxo, carboxilo, alcoxi de C_{1-6}, alquilo de C_{1-6}, -NH(alquilo de C_{1-6}), -N(alquilo de $C_{1-6})_2$, -S-alquilo de C_{1-6} o $-SO_2$-alquilo de C_{1-6};

cada X y X_2 es, independientemente, -H, deuterio, halógeno, -CN, -OH, $-NH_2$, $-NO_2$, carboxilo, alquilo de C_{1-6}, alcoxi de C_{1-6}, -alquileno de C_{1-6}-NR_2R_3, -alquileno de C_{1-6}-O-alquilo de C_{1-6}, -alquileno de C_{1-6}-CO-OR_2, -alquileno de C_{1-6}-CO-NR_2R_3, -alquileno de C_{1-6}-NR_2CO-NR_2R_3, -alquileno de C_{1-6}-NR_2-CO-alquilo de C_{1-6}, -alquileno de C_{1-6}-anillo heterocíclico de C_{3-10}, -alquileno de C_{1-6}-heteroarilo de C_{5-10}, -CO-alquileno de C_{1-6}-NR_2R_3, -CO-NR_2-anillo heterocíclico de C_{3-10}, -CO-anillo heterocíclico de C_{3-10}, -O-alquileno de C_{1-6}-CO-OR_2, -O-alquileno de C_{1-6}-CO-NR_2R_3, -O-alquileno de C_{1-6}-NR_2R_3, -O-anillo heterocíclico de C_{3-10}, -O-anillo carbocíclico de C_{3-10}, -NR_2-alquileno de C_{1-6}-NR_2R_3, -NR_2-alquileno de C_{1-6}-anillo heterocíclico de C_{3-10}, -NR_2-alquileno de C_{1-6}-heteroarilo de C_{5-10}, -NR_2-CO-heteroarilo de C_{5-10}, -CO-OR_2, -$CONH_2$, -CO-NR_2OR_2, -CO-NR_2R_3, -NR_2R_3, -N(R_2)(C=O)$_q$$R_2$, -N($R_2$)(C=O)$_q$$NR_2R_3$, -N($R_2$)(C=O)$_q$$OR_2$,-$SO_2NR_2R_3$, $NR_2SO_2R_2$,COR_2,SO_2R_2, arilo de C_{6-10}, heteroarilo de C_{5-10}, anillo heterocíclico de C_{3-10} o anillo carbocíclico de C_{3-10}; y cada uno de los mismos, independientemente, está sustituido opcionalmente con R_a; y cada R_a es independientemente deuterio, halógeno, -CN, -OH, $-NH_2$, $-NO_2$, oxo, -$CONH_2$,-SO_2NH_2, -NH(alquilo de C_{1-6}), -N(alquilo de $C_{1-6})_2$, -alquilo de C_{1-6}, -alcoxi de C_{1-6}, -S-alquilo de C_{1-6}, $-SO_2$-alquilo de C_{1-6}, -$NHSO_2$-alquilo de C_{1-6}, -CO-alquilo de C_{1-6}, -CO-alcoxi de C_{1-6}, -NHCO-alcoxi de C_{1-6}, -O-O-alquilo de C_{1-6} o carboxilo; y cada q es independientemente 0, 1, 2 o 3; o

X_1 se combina con X_2, para formar un anillo carbocíclico de C_{3-10} o un anillo heterocíclico de C_{3-10} que contiene 1, 2 o 3 heteroátomos seleccionados de N, O, o S, en donde los sistemas de anillo están sustituidos opcionalmente con deuterio, halógeno, -CN, -OH, alcoxi de C_{1-6} o alquilo de C_{1-6}; o

dos X_1 pueden estar unidos entre sí para formar un anillo carbocíclico de C_{3-10} o un anillo heterocíclico de C_{3-10} que contiene 1, 2 o 3 heteroátomos seleccionados de N, O, o S, y cada uno de los mismos, independientemente, está sustituido opcionalmente con deuterio, halógeno, $-NH_2$, -CN, -OH, $-NO_2$, carbonilo, =O, oxo, carboxilo, alcoxi de C_{1-6}, alquilo de C_{1-6}, -NH(alquilo de C_{1-6}), -N(alquilo de $C_{1-6})_2$, -S-alquilo de C_{1-6}, $-SO_2$-alquilo de C_{1-6} o -carbociclo de C_{3-8};

cada R_2 y R_3 es, independientemente, -H, deuterio, halógeno, $-NH_2$, -CN, -OH, $-N_3$, $-NO_2$, alquilo de C_{1-6}, alcoxi de C_{1-6}, alquenilo de C_{2-6}, -NH(alquilo de C_{1-6}), -N(alquilo de $C_{1-6})_2$, -NH-O-alquilo de C_{1-6}, -NH-alquileno de C_{1-6}-O-alquileno de C_{1-6}, anillo heterocíclico de C_{5-10} o anillo carbociclo

de C_{5-10}, y cada anillo heterocíclico contiene 1, 2 o 3 heteroátomos seleccionados de N, O, o S; y cada uno de los mismos, independientemente, está sustituido opcionalmente con deuterio, halógeno, $-NH_2$, -CN, -OH, $-NO_2$, carbonilo, =O, oxo, carboxilo, alcoxi de C_{1-6}, alquilo de C_{1-6}, -NH(alquilo de C_{1-6}), -N(alquilo de C_{1-6})$_2$, -S-alquilo de C_{1-6}, $-SO_2$-alquilo de C_{1-6} o -carbociclo de C_{3-8};

Y es O, S, SO, $-(CH_2)_mCO-(CH_2)_m-$, $-(CH_2)_mSO_2-(CH_2)_m-$ o $-(CH_2)_mCR_4R_5-(CH_2)_m-$, y m es independientemente 0, 1, 2 o 3;

R_4 y R_5 se seleccionan independientemente de -H; deuterio; halógeno; -CN; carbonilo; =O; oxo; carboxilo; alcoxi de C_{1-6}; alquilo de C_{1-6}; o alquilo de C_{1-6} o alcoxi de C_{1-6} sustituidos independientemente con deuterio, halógeno, $-NH_2$, -CN, -OH, $-NO_2$, carboxilo, oxo, =O, $-CONH_2$, -alcoxi de C_{1-6}, -alquilo de C_{1-6}, -alquileno de C_{1-6}-O-alquilo de C_{1-6}, -alquileno de C_{1-6}-COOH, -alquileno de C_{1-6}-$NHCONH_2$, -CO-N(alquilo de C_{1-6})$_2$, -alquileno de C_{1-6}-NHCO-alquilo de C_{1-6}, -CO-CO-N(alquilo de C_{1-6})$_2$, -CO-alquilo de C_{1-6}, $-SONH_2$, $-SO_2NH_2$, -SO-alquilo de C_{1-6}, $-SO_2$-alquilo de C_{1-6}, -heterociclo de C_{3-10} o -heteroarilo de C_{5-10}; o

R_4 se combina con R_5 para formar C=O, un anillo carbocíclico de C_{3-10} o un anillo heterocíclico de C_{3-10} que contiene 1, 2 o 3 heteroátomos seleccionados de N, O, o S, y cada uno de ellos, independientemente, está sustituido opcionalmente con deuterio, halógeno, $-NH_2$, -CN, -OH, $-NO_2$, carbonilo, =O, oxo, carboxilo, alcoxi de C_{1-6}, alquilo de C_{1-6}, -NH(alquilo de C_{1-6}), -N(alquilo de C_{1-6})$_2$, -S-alquilo de C_{1-6}, $-SO_2$-alquilo de C_{1-6} o -carbociclo de C_{3-8};

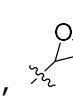
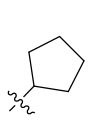
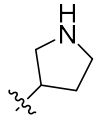
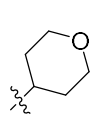
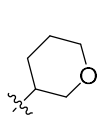
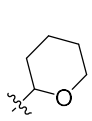
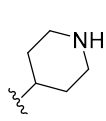
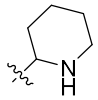
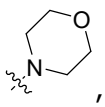
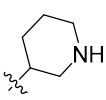
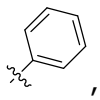
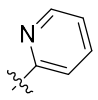
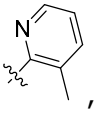
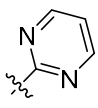
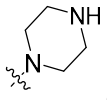
Ar_2 es arilo de C_{6-10}, carbociclo de C_{3-8} o heteroarilo de C_{5-10} que contiene 1, 2 o 3 heteroátomos seleccionados de N, O, o S; y cada uno de los mismos, independientemente, está sustituido opcionalmente con uno o más de deuterio; halógeno; -CN; -OH; $-NH_2$; $-NO_2$; carbonilo; =O; oxo; alquilo de C_{1-6}; alcoxi de C_{1-6}; o alquilo de C_{1-6} o alcoxi de C_{1-6} sustituidos independientemente con deuterio, halógeno, $-NH_2$, -CN, -OH, $-NO_2$, carboxilo, oxo, =O, alcoxi de C_{1-6}, alquilo de C_{1-6}, -NH(alquilo de C_{1-6}), -N(alquilo de C_{1-6})$_2$, -S-alquilo de C_{1-6} o $-SO_2$-alquilo de C_{1-6};

Ar_1 es arilo de C_{6-10}, carbociclo de C_{3-8} o heteroarilo de C_{5-10} que contiene 1, 2 o 3 heteroátomos seleccionados de N, O, o S; y cada uno de los mismos, independientemente, está sustituido opcionalmente con uno o más de deuterio; halógeno; -CN; -OH; $-NH_2$; $-NO_2$; carbonilo; =O; oxo; alquilo de C_{1-6}; alcoxi de C_{1-6}; o alquilo de C_{1-6} o alcoxi de C_{1-6} sustituidos independientemente con deuterio, halógeno, $-NH_2$, -CN, -OH, $-NO_2$, carboxilo, oxo, =O, alcoxi de C_{1-6}, alquilo de C_{1-6}, -NH(alquilo de C_{1-6}), -N(alquilo de C_{1-6})$_2$, -S-alquilo de C_{1-6}, $-SO_2$-alquilo de C_{1-6} o -carbociclo de C_{3-8}.

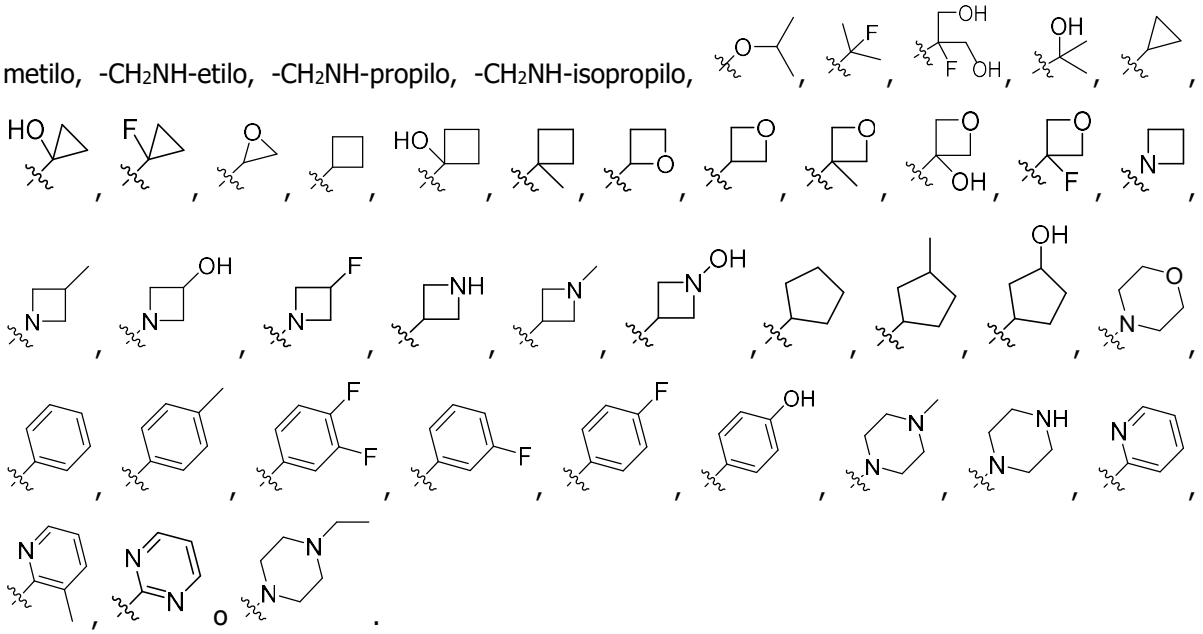
En algunas modalidades de la fórmula VI, R_{Y2} es independientemente deuterio, -F, -Cl, -Br, -I, -CN, -OH, $-NH_2$, $-NO_2$, -NH(alquilo de C_{1-3}), -N(alquilo de C_{1-3})$_2$, -CO-alquilo de C_{1-3}, -S-alquilo de C_{1-3}, -SO-alquilo de C_{1-3}, $-SO_2$, $-SO_2$-alquilo de C_{1-3}, alquilo de C_{1-3}, alcoxi de C_{1-3}, anillo carbocíclico de 3 miembros, anillo carbocíclico de 4 miembros, anillo carbocíclico de 5 miembros, anillo carbocíclico de 6 miembros, anillo carbocíclico de 7 miembros, anillo carbocíclico de 8 miembros, arilo de 5

miembros, arilo de 6 miembros, anillo heterocíclico de 3 miembros, anillo heterocíclico de 4 miembros, anillo heterocíclico de 5 miembros, anillo heterocíclico de 6 miembros, anillo heterocíclico de 7 miembros, anillo heterocíclico de 8 miembros, heteroarilo de 5 miembros o heteroarilo de 6 miembros, y cada anillo heterocíclico y heteroarilo contiene 1, 2 o 3 heteroátomos seleccionados de N, O, o S; y cada uno de los mismos, independientemente, está sustituido opcionalmente con deuterio, -F, -Cl, -Br, -I, $-NH_2$, -CN, -OH, $-NO_2$, carbonilo, =O, oxo, carboxilo, alcoxi de C_{1-3}, alquilo de C_{1-3}, -NH(alquilo de C_{1-3}), -N(alquilo de C_{1-3})$_2$, -S-alquilo de C_{1-3}, o $-SO_2$-alquilo de C_{1-3}.

En algunas modalidades de la fórmula VI, R_{Y2} es independientemente deuterio, -F, -Cl, -Br, -I, -CN, -OH, $-NH_2$, $-NO_2$, metilo, etilo, propilo, isopropilo, metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, -NH-metilo, -NH-etilo, -NH-propilo, -NH-isopropilo, $-N(CH_3)_2$, $-COCH_3$, $-COCH_2CH_3$, $-CO-C(CH_3)_2$, $-SCH_3$, $-SOCH_3$, $-SO_2$, $-SO_2CH_3$, anillo carbocíclico de 3 miembros, anillo carbocíclico de 4 miembros, anillo carbocíclico de 5 miembros, arilo de 6 miembros, anillo heterocíclico de 3 miembros, anillo heterocíclico de 4 miembros, anillo heterocíclico de 5 miembros, anillo heterocíclico de 6 miembros o heteroarilo de 6 miembros, y cada anillo heterocíclico y heteroarilo contiene 1 o 2 heteroátomos seleccionados de N u O; y cada uno de los mismos, independientemente, está sustituido opcionalmente con deuterio, -F, -Cl, -Br, -I, $-NH_2$, -CN, -OH, $-NO_2$, carbonilo, =O, oxo, carboxilo, metilo, etilo, propilo, isopropilo, metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi.

En algunas modalidades de la fórmula VI, R_{Y2} es independientemente deuterio, -F, -Cl, -Br, -I, -CN, -OH, $-NH_2$, $-NO_2$, metilo, etilo, propilo, isopropilo, metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, -NH-metilo, -NH-etilo, -NH-propilo, -NH-isopropilo, $-N(CH_3)_2$, $-COCH_3$, $-COCH_2CH_3$, $-CO-C(CH_3)_2$, $-SCH_3$, $-SOCH_3$, $-SO_2$, $-SO_2CH_3$,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  o ; y cada uno de los mismos, independientemente, está sustituido opcionalmente con deuterio, -F, -Cl, $-NH_2$, -CN, -OH, carbonilo, =O, oxo, carboxilo, metilo, etilo, propilo, isopropilo, metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi.

En algunas modalidades de la fórmula VI, R_{Y2} es independientemente deuterio, -F, -Cl, -CN, metilo, etilo, isopropilo, -NH-metilo, $-COCH_3$, $-COCH_2CH_3$, $-CO-C(CH_3)_2$, $-SOCH_3$, $-SO_2$, $-SO_2CH_3$, $-CHF_2$, $-CF_3$, -CH(F) CH_3, $-C(F)_2CH_3$, $-OCH_3$, $-OCF_3$, $-CH_2OH$, $-CH_2CH_2OH$, $-CHOHCH_3$, $-CH_2F$, $-CH_2D$, CHD_2, $-CD_3$, $-CH_2CH_2F$, $-CH_2CHF_2$, $-CH_2CD_3$, $-CH_2CF_3$, $-CH_2CH_2NH_2$, $-CH_2CH_2NHCH_3$, $-CH_2CH_2N(CH_3)_2$, $-CH_2CH_2CH_2F$, $-CH_2CH_2CD_3$, $-CH_2CH_2CF_3$, $-CH_2N(CH_3)_2$, $-CH(CH_3)(CD_3)$, $-CH(CF_3)_2$, $-CH(CD_3)_2$, $-CH_2NH-$

metilo, -CH_2NH-etilo, -CH_2NH-propilo, -CH_2NH-isopropilo, 

En algunas modalidades de la fórmula VI, cada X_1 y X_2 es independientemente -H, deuterio, -F, -Cl, -Br, -I, -CN, -OH, -NH_2, -NO_2, carboxilo, alquilo de C_{1-3}, alcoxi de C_{1-3}, -alquileno de C_{1-3}-NR_2R_3, -alquileno de C_{1-3}-O-alquilo de C_{1-3}, -alquileno de C_{1-3}-CO-OR_2, -alquileno de C_{1-3}-CO-NR_2R_3, -alquileno de C_{1-3}-NR_2CO-NR_2R_3, -alquileno de C_{1-3}-anillo heterocíclico de C_{3-6}, -alquileno de C_{1-3}-heteroarilo de C_{5-6}, -CO-anillo heterocíclico de C_{3-6}, -O-anillo carbocíclico de C_{3-6}, -NR_2-alquileno de C_{1-3}-NR_2R_3, -NR_2-alquileno de C_{1-3}-anillo heterocíclico de C_{3-6}, -CO-OR_2, -CO-NR_2OR_2, -CO-NR_2R_3, -$N(R_2)(C=O)_qR_2$, -$N(R_2)(C=O)_qNR_2R_3$, -$N(R_2)(C=O)_qOR_2$, -$SO_2NR_2R_3$, -$NR_2SO_2R_2$, -COR_2 o -SO_2R_2; y cada uno de los mismos, independientemente, está sustituido opcionalmente con R_a; y cada R_a es independientemente deuterio, -F, -Cl, -Br, -I, -CN, -OH, -NH_2, -NO_2, oxo, -$CONH_2$,-SO_2NH_2, -NH(alquilo de C_{1-3}), -N(alquilo de C_{1-3})$_2$, -alquilo de C_{1-3}, -alcoxi de C_{1-3}, -S-alquilo de C_{1-3}, -SO_2-alquilo de C_{1-3}, -$NHSO_2$-alquilo de C_{1-3}, -CO-alquilo de C_{1-3}, -CO-alcoxi de C_{1-3}, -$NHCO$-alcoxi de C_{1-3}, -O-O-alquilo de C_{1-3} o carboxilo.

En algunas modalidades de la fórmula VI, cada X_1 y X_2 es independientemente -H, deuterio, -F, -Cl, -CN, -OH, -NH_2, metilo, etilo, propilo, isopropilo, metoxi, etoxi, propoxi o isopropoxi; y cada uno de los mismos, independientemente, está sustituido opcionalmente con R_a; y R_a es independientemente deuterio, -F, -Cl, -Br, -I, -CN, -OH, -NH_2, -NO_2, oxo, -$CONH_2$,-SO_2NH_2, -NH-metilo, -NH-etilo, -NH-propilo, -NH-isopropilo, metilo, etilo, propilo, isopropilo, metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi o carboxilo.

En algunas modalidades de la fórmula VI, cada X_1 y X_2 es independientemente -H, metilo, etilo o -CF_3.

En algunas modalidades de la fórmula VI, X_1 y X_2 son ambos -H.

En algunas modalidades de la fórmula VI, X_1 se combina con X_2 para formar un anillo

carbocíclico de 3 miembros, anillo carbocíclico de 4 miembros, anillo carbocíclico de 5 miembros, anillo carbocíclico de 6 miembros, anillo carbocíclico de 7 miembros, anillo carbocíclico de 8 miembros, anillo heterocíclico de 3 miembros, anillo heterocíclico de 4 miembros, anillo heterocíclico de 5 miembros, anillo heterocíclico de 6 miembros, anillo heterocíclico de 7 miembros o anillo heterocíclico de 8 miembros, y cada anillo heterocíclico contiene 1 o 2 heteroátomos seleccionados de N, O, o S; en donde los sistemas de anillo están sustituidos opcionalmente con deuterio, -F, -Cl, -Br, -I, $-NH_2$, -CN, -OH, $-NO_2$, carbonilo, =O, oxo, carboxilo, alcoxi de C_{1-3} o alquilo de C_{1-3}.

En algunas modalidades de la fórmula VI, X_1 se combina con X_2 para formar un anillo carbocíclico de 3 miembros, anillo carbocíclico de 4 miembros, anillo carbocíclico de 5 miembros, anillo carbocíclico de 6 miembros, anillo heterocíclico de 3 miembros, anillo heterocíclico de 4 miembros, anillo heterocíclico de 5 miembros o anillo heterocíclico de 6 miembros, y cada anillo heterocíclico contiene 1 o 2 heteroátomos seleccionados de N u O; en donde los sistemas de anillo están sustituidos opcionalmente con deuterio, -F, -Cl, -Br, -I, $-NH_2$, -CN, -OH, $-NO_2$, carbonilo, =O, oxo, carboxilo, metilo, etilo, propilo, isopropilo, metoxi, etoxi, propoxi o isopropoxi.

En algunas modalidades de la fórmula VI, X_1 se combina con X_2 para formar un anillo carbocíclico de 3 miembros, anillo carbocíclico de 4 miembros o anillo carbocíclico de 5 miembros, en donde los sistemas de anillo están sustituidos opcionalmente con deuterio, -F, -Cl, metilo o etilo.

En algunas modalidades de la fórmula VI, X_1 se combina con X_2 para formar un anillo puenteado de 5 miembros.

En algunas modalidades de la fórmula VI, dos X_1 pueden estar unidos entre sí para formar un anillo carbocíclico de 3 miembros, anillo carbocíclico de 4 miembros, anillo carbocíclico de 5 miembros, anillo carbocíclico de 6 miembros, anillo carbocíclico de 7 miembros, anillo carbocíclico de 8 miembros, anillo heterocíclico de 3 miembros, anillo heterocíclico de 4 miembros, anillo heterocíclico de 5 miembros, anillo heterocíclico de 6 miembros, anillo heterocíclico de 7 miembros o anillo heterocíclico de 8 miembros, y cada anillo heterocíclico contiene 1, 2 o 3 heteroátomos seleccionados de N, O, o S, y en donde los sistemas de anillo, independientemente, están sustituidos opcionalmente con deuterio, -F, -Cl, -Br, -I, $-NH_2$, -CN, -OH, $-NO_2$, carbonilo, =O, oxo, carboxilo, alcoxi de C_{1-3}, alquilo de C_{1-3}, -NH(alquilo de C_{1-3}), $-N(\text{alquilo de } C_{1-3})_2$, $-SO_2$-alquilo de C_{1-3}, anillo carbocíclico de 3 miembros, anillo carbocíclico de 4 miembros, anillo carbocíclico de 5 miembros o anillo carbocíclico de 6 miembros.

En algunas modalidades de la fórmula VI, dos X_1 pueden estar unidos entre sí para formar un anillo carbocíclico de 3 miembros, anillo carbocíclico de 4 miembros, anillo carbocíclico de 5 miembros, anillo carbocíclico de 6 miembros, anillo heterocíclico de 3 miembros, anillo heterocíclico de 4 miembros, anillo heterocíclico de 5 miembros o anillo heterocíclico de 6 miembros, y cada anillo heterocíclico contiene 1 o 2 heteroátomos seleccionados de N u O; y en donde los sistemas de anillo, independientemente, están sustituidos opcionalmente con deuterio, -F, -Cl, -Br, -I, $-NH_2$, -CN, -OH, -

NO_2, carbonilo, =O, oxo, carboxilo, metilo, etilo, propilo, isopropilo, metoxi, etoxi, propoxi o isopropoxi, -NH-metilo, -NH-etilo, -NH-propilo o -NH-isopropilo.

En algunas modalidades de la fórmula VI, dos X_1 pueden estar unidos entre sí para formar un ciclopropilo, ciclobutilo o ciclopentilo, y cada uno de los mismos, independientemente, está sustituido opcionalmente con deuterio, -F, -Cl, $-NH_2$, -CN, -OH, oxo, carboxilo, metilo, etilo, propilo, isopropilo, metoxi, etoxi, propoxi o isopropoxi.

En algunas modalidades de la fórmula VI, dos X_1 pueden estar unidos entre sí para formar un ciclopropilo o ciclobutilo.

En algunas modalidades de la fórmula VI, cada R_2 y R_3 es independientemente -H, deuterio, -F, -Cl, -Br, -I, -CN, -OH, $-N_3$, $-NO_2$, alquilo de C_{1-3}, alcoxi de C_{1-3}, alquenilo de C_{2-4}, -NH(alquilo de C_{1-3}), -N(alquilo de C_{1-3})$_2$, -NH-O-alquilo de C_{1-3}, -NH-alquileno de C_{1-3}-O-alquileno de C_{1-3}, anillo heterocíclico de 5 miembros, anillo heterocíclico de 6 miembros, anillo heterocíclico de 7 miembros, anillo heterocíclico de 8 miembros, anillo heterocíclico de 9 miembros, anillo carbocíclico de 5 miembros, anillo carbocíclico de 6 miembros, anillo carbocíclico de 7 miembros, anillo carbocíclico de 8 miembros o anillo carbocíclico de 9 miembros, y cada anillo heterocíclico contiene 1 o 2 heteroátomos seleccionados de N, O, o S; y cada uno de los mismos, independientemente, está sustituido opcionalmente con deuterio, -F, -Cl, -Br, -I, $-NH_2$, -CN, -OH, $-NO_2$, carbonilo, =O, oxo, carboxilo, metilo, etilo, propilo, isopropilo, metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, -NH-metilo, -NH-etilo, -NH-propilo, -NH-isopropilo, $-N(CH_3)_2$, $-SCH_3$, $-SO_2CH_3$ o anillo carbocíclico de 3 miembros.

En algunas modalidades de la fórmula VI, cada R_2 y R_3 es independientemente -H, deuterio, -F, -Cl, -Br, -I, -CN, -OH, $-N_3$, $-NO_2$, metilo, etilo, propilo, isopropilo, metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, -NH-metilo, -NH-etilo, -NH-propilo, -NH-isopropilo, $-NHOCH_3$, $-NHOCH_2CH_3$, $-NHCH_2OCH_3$, $-NHOCH_2CH_2CH_3$, $-NHCH_2OCH_2CH_3$, $-NHCH_2CH_2OCH_3$, $-NHOCH(CH_3)_2$, anillo heterocíclico de 5 miembros, anillo heterocíclico de 6 miembros, anillo carbocíclico de 5 miembros o anillo carbocíclico de 6 miembros, y cada anillo heterocíclico contiene 1 o 2 heteroátomos seleccionados de N u O; y cada uno de los mismos, independientemente, está sustituido opcionalmente con deuterio, -F, -Cl, $-NH_2$, -CN, -OH, carbonilo, =O, oxo, carboxilo, metilo, etilo, propilo, isopropilo, metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, -NH-metilo, -NH-etilo, -NH-propilo, -NH-isopropilo, $-N(CH_3)_2$, $-SCH_3$, $-SO_2CH_3$ o anillo carbocíclico de 3 miembros.

En algunas modalidades de la fórmula VI, cada R_2 y R_3 es independientemente -H, deuterio, -F, -Cl, -CN, -OH, metilo, etilo, propilo, isopropilo, metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, -NH-metilo, -NH-etilo, -NH-propilo, -NH-isopropilo, $-N(CH_3)_2$, $-SCH_3$, $-SO_2CH_3$, $-CH_2F$, $-CHF_2$, $-CF_3$, $-CH_2D$, CHD_2, $-CD_3$, $-CH_2CH_2F$, $-CH_2CHF_2$, $-CH_2CD_3$, $-CH_2CF_3$, $-CH_2CH_2NH_2$, $-CH_2CH_2NHCH_3$, $-CH_2CH_2N(CH_3)_2$, $-CH_2CH_2CH_2F$, $-CH_2CH_2CD_3$, $-CH_2CH_2CF_3$, $-CH_2N(CH_3)_2$, $-CH(CH_3)(CD_3)$, $-CH(CF_3)_2$, $-CH(CD_3)_2$, $-CH_2NH$-metilo, $-CH_2NH$-etilo, $-CH_2NH$-propilo o $-CH_2NH$-isopropilo.

En algunas modalidades de la fórmula VI, q es 0 o 1.

En algunas modalidades de la fórmula VI, Y es O, $-(CH_2)_mCO-(CH_2)_m-$, $-(CH_2)_mSO_2-(CH_2)_m-$ o $-(CH_2)_mCR_4R_5-(CH_2)_m-$.

En algunas modalidades de la fórmula VI, m es 0 o 1.

En algunas modalidades de la fórmula VI, R_4 y R_5 se seleccionan independientemente de -H; deuterio; -F, -Cl, -Br, -I, -CN; carbonilo; =O; oxo; carboxilo; alcoxi de C_{1-3}; alquilo de C_{1-3}; o alquilo de C_{1-3} o alcoxi de C_{1-3} sustituidos independientemente con deuterio, -F, -Cl, -Br, -I, $-NH_2$, -CN, -OH, $-NO_2$, carboxilo, oxo, =O, $-CONH_2$, -alcoxi de C_{1-3}, -alquilo de C_{1-3}, -alquileno de C_{1-3}-O-alquilo de C_{1-3}, -alquileno de C_{1-3}-COOH, -alquileno de C_{1-3}-$NHCONH_2$, -CO-N(alquilo de C_{1-3})$_2$, -alquileno de C_{1-3}-NHCO-alquilo de C_{1-3}, -CO-CO-N(alquilo de C_{1-3})$_2$, -CO-alquilo de C_{1-3}, $-SONH_2$, $-SO_2NH_2$, -SO-alquilo de C_{1-3}, $-SO_2$-alquilo de C_{1-3}, anillo heterocíclico de 3 miembros, anillo heterocíclico de 4 miembros, anillo heterocíclico de 5 miembros, anillo heterocíclico de 6 miembros, heteroarilo de 5 miembros o heteroarilo de 6 miembros; y cada heteroarilo contiene 1, 2 o 3 heteroátomos seleccionados de N u O; cada anillo heterocíclico contiene 1 o 2 heteroátomos seleccionados de N u O; o

R_4 se combina con R_5 para formar un anillo carbocíclico de 3 miembros, anillo carbocíclico de 4 miembros, anillo carbocíclico de 5 miembros, anillo carbocíclico de 6 miembros, anillo carbocíclico de 7 miembros, anillo carbocíclico de 8 miembros, anillo heterocíclico de 3 miembros, anillo heterocíclico de 4 miembros, anillo heterocíclico de 5 miembros, anillo heterocíclico de 6 miembros, anillo heterocíclico de 7 miembros o anillo heterocíclico de 8 miembros, y cada anillo heterocíclico contiene 1, 2 o 3 heteroátomos seleccionados de N, O, o S; y cada uno de ellos, independientemente, está sustituido opcionalmente con deuterio, -F, -Cl, -Br, -I, $-NH_2$, -CN, -OH, $-NO_2$, carbonilo, =O, oxo, carboxilo, alcoxi de C_{1-3}, alquilo de C_{1-3}, -NH(alquilo de C_{1-3}), -N(alquilo de C_{1-3})$_2$, -S-alquilo de C_{1-3}, $-SO_2$-alquilo de C_{1-3}, anillo carbocíclico de 3 miembros, anillo carbocíclico de 4 miembros, anillo carbocíclico de 5 miembros o anillo carbocíclico de 6 miembros.

En algunas modalidades de la fórmula VI, R_4 y R_5 se seleccionan independientemente de -H; deuterio; -F, -Cl, -Br, -I, -CN; carbonilo; =O; oxo; carboxilo; metilo; etilo; propilo; isopropilo; metoxi; etoxi; propoxi; isopropoxi; o alquilo de C_{1-3} o alcoxi de C_{1-3} sustituidos independientemente con deuterio, -F, -Cl, -Br, -I, $-NH_2$, -CN, -OH, $-NO_2$, carboxilo, oxo, =O, $-CONH_2$, metilo, etilo, propilo, isopropilo, metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, -NH-metilo, -NH-etilo, -NH-propilo, -NH-isopropilo, $-CH_2OCH_3$, $-CH_2OCH_2CH_3$, $-CH_2OCH(CH_3)_2$, $-NHOCH_2CH_3$, $-CH_2$-$NHCONH_2$, -CO-N$(CH_3)_2$, $-CH_2$-NHCO-alquilo de C_{1-3}, $-CO-CH_3$, $-SONH_2$, $-SO_2NH_2$, $-SOCH_3$, $-SO_2CH_3$, anillo heterocíclico de 3 miembros que contiene 1 heteroátomo seleccionado de N u O; o

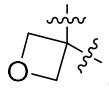
R_4 se combina con R_5 para formar un anillo carbocíclico de 3 miembros, anillo carbocíclico de 4 miembros, anillo carbocíclico de 5 miembros, anillo heterocíclico de 4 miembros o anillo heterocíclico de 5 miembros, y cada anillo heterocíclico contiene 1 heteroátomo seleccionado de

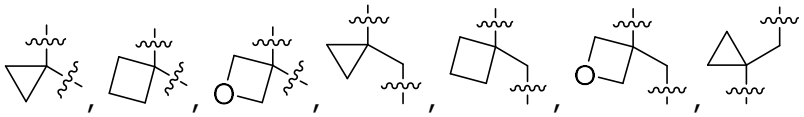
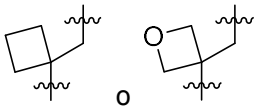
N u O; y cada uno de ellos, independientemente, está sustituido opcionalmente con deuterio, -F, -Cl, -Br, -I, $-NH_2$, -CN, -OH, $-NO_2$, carbonilo, =O, oxo, carboxilo, metilo, etilo, propilo, isopropilo, metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, -NH-metilo, -NH-etilo, -NH-propilo, -NH-isopropilo, $-SCH_3$, $-SO_2CH_3$ o anillo carbocíclico de 3 miembros.

En algunas modalidades de la fórmula VI, R_4 y R_5 se seleccionan independientemente de -H; deuterio; -F, -Cl, -Br, -I, -CN; carbonilo; =O; oxo; carboxilo; metilo; etilo; propilo; isopropilo; metoxi; etoxi; propoxi; isopropoxi; o metilo, etilo, propilo, isopropilo, metoxi, etoxi, propoxi o isopropoxi sustituido independientemente con deuterio, -F, -Cl, -Br, $-NH_2$, -CN, -OH, $-NO_2$, carboxilo, oxo, =O, $-CONH_2$, metilo, etilo, propilo, isopropilo, metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, -NH-metilo, -NH-etilo, -NH-propilo o -NH-isopropilo; o

R_4 se combina con R_5 para formar un ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, anillo heterocíclico de 4 miembros, anillo heterocíclico de 5 miembros, y cada anillo heterocíclico contiene 1 heteroátomo seleccionado de O; y cada uno de ellos, independientemente, está sustituido opcionalmente con deuterio, -F, -Cl, -Br, $-NH_2$, -CN, -OH, carbonilo, =O, oxo, carboxilo, metilo, etilo, propilo, isopropilo, metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, -NH-metilo, -NH-etilo, -NH-propilo o -NH-isopropilo.

En algunas modalidades de la fórmula VI, R_4 y R_5 se seleccionan independientemente de –H, deuterio, -F, metilo, $-CH_2D$, $-CHF_2$, $-CH_2F$, $-CD_2H$, $-CD_3$, $-CF_3$, o

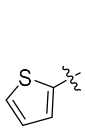
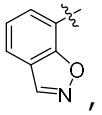
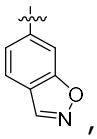
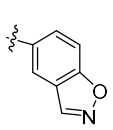
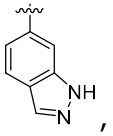
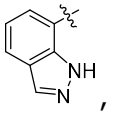
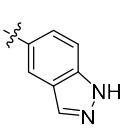
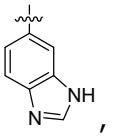
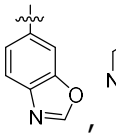
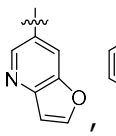
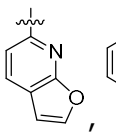
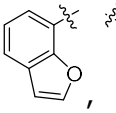
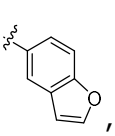
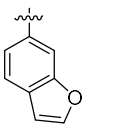
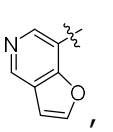
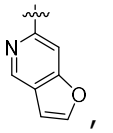
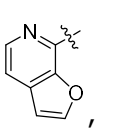
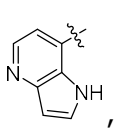
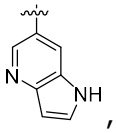
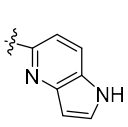
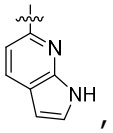
R_4 se combina con R_5 para formar ciclopropilo, ciclobutilo, o  .

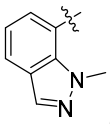
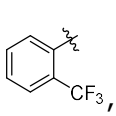
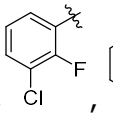
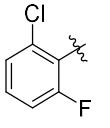
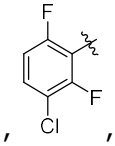
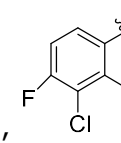
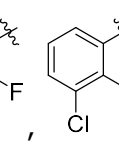
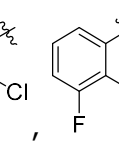
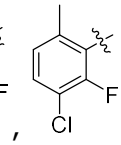
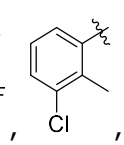
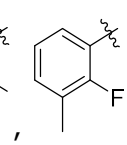
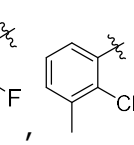
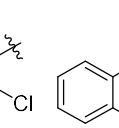
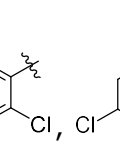
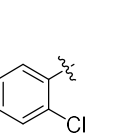
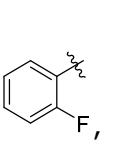
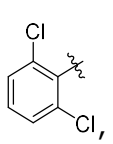
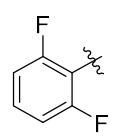
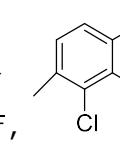
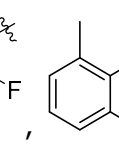
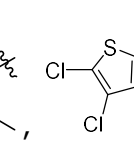
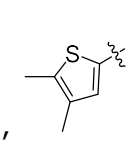
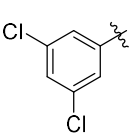
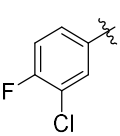
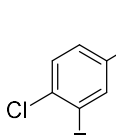
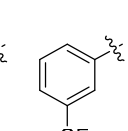
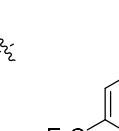
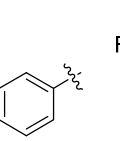
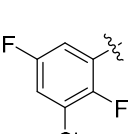
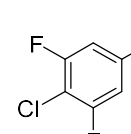
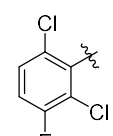
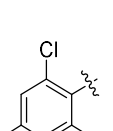
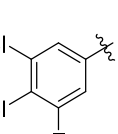
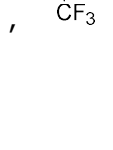
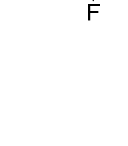
En algunas modalidades de la fórmula VI, Y se selecciona independientemente de O, $-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-$, $-CH_2CF_2-$, $-CF_2-$, $-CF_2CH_2-$, $-CH(CH_3)-$, $-C(CH_3)_2-$, $-CH(CF_3)-$, -CO-, $-SO_2-$, $-CH_2-CO-$, $-CH_2-SO_2-$, -CO-CH_2-, $-SO_2-CH_2-$,  ,  o .

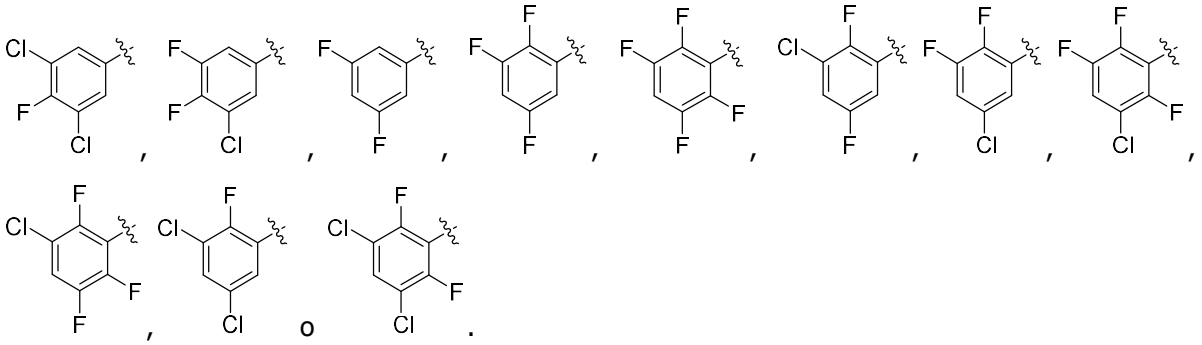
En algunas modalidades de la fórmula VI, Ar_2 es un arilo de 6 miembros, arilo de 7 miembros, arilo de 8 miembros, 9 miembros arilo, anillo heterocíclico de 3 miembros, anillo heterocíclico de 4 miembros, anillo heterocíclico de 5 miembros, anillo heterocíclico de 6 miembros, anillo heterocíclico de 7 miembros, anillo heterocíclico de 8 miembros, heteroarilo de 5 miembros, heteroarilo de 6 miembros, heteroarilo de 7 miembros, heteroarilo de 8 miembros o heteroarilo de 9 miembros; cada heteroarilo contiene 1, 2, 3 heteroátomos seleccionados de N, O, o S; y cada uno de los mismos, independientemente, está sustituido opcionalmente con uno o más de deuterio; -F; -Cl; -Br; -I; -CN; -OH; $-NH_2$; $-NO_2$; carbonilo; =O; oxo; metilo; etilo; propilo; isopropilo; metoxi; etoxi;

propoxi; isopropoxi; o alquilo de C_{1-3} o alcoxi de C_{1-3} sustituidos independientemente con deuterio, -F, -Cl, -Br, -I, $-NH_2$, -CN, -OH, $-NO_2$, carboxilo, oxo, =O, metilo, etilo, propilo, isopropilo, metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, -NH-metilo, -NH-etilo, -NH-propilo, -NH-isopropilo, $-N(CH_3)_2$,$-SCH_3$, $-SO_2CH_3$ o anillo carbocíclico de 3 miembros.

En algunas modalidades de la fórmula VI, Ar_2 es un arilo de 6 miembros, heteroarilo de 5 miembros o heteroarilo de 9 miembros, y cada heteroarilo contiene 1 o 2 heteroátomos seleccionados de N, O, o S; y cada uno de los mismos, independientemente, está sustituido opcionalmente con uno o más de deuterio, -F, -Cl, -Br, -CN, -OH, $-NH_2$, carbonilo, =O, oxo, metilo, etilo, propilo, isopropilo, metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, $-CH_2F$, $-CHF_2$, $-CF_3$, $-CH_2D$, CHD_2, $-CD_3$.

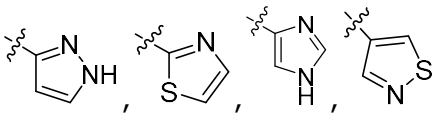
En algunas modalidades de la fórmula VI, Ar_2 es un fenilo,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  o , cada uno de los mismos, independientemente, está sustituido opcionalmente con uno o más de deuterio, -F, -Cl, -Br, -CN, -OH, $-NH_2$, metilo, etilo, propilo, isopropilo, metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, $-CH_2F$, $-CHF_2$, $-CF_3$, $-CH_2D$, CHD_2, $-CD_3$.

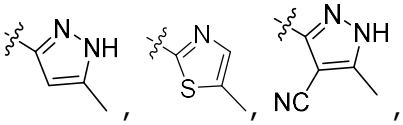
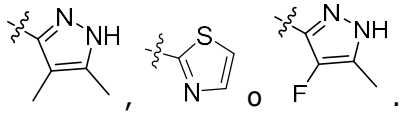
En algunas modalidades de la fórmula VI, Ar_2 es  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  , , ,  ,  ,  , ,  , , , , , , , , , ,



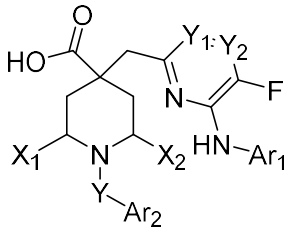
En algunas modalidades de la fórmula VI, Ar_1 es heteroarilo de 5 miembros, heteroarilo de 6 miembros, heteroarilo de 7 miembros o heteroarilo de 8 miembros; cada heteroarilo contiene 1 o 2 heteroátomos seleccionados de N, O, o S; y cada uno de los mismos, independientemente, está sustituido opcionalmente con uno o más de deuterio; -F; -Cl; -Br; -I; -CN; -OH; $-NH_2$; $-NO_2$; carbonilo; =O; oxo; alquilo de C_{1-3}; alcoxi de C_{1-3}; o alquilo de C_{1-3} o alcoxi de C_{1-3} sustituidos independientemente con deuterio, -F, -Cl, -Br, -I, $-NH_2$, -CN, -OH, $-NO_2$, carboxilo, oxo, =O, alcoxi de C_{1-3}, alquilo de C_{1-3}, -NH(alquilo de C_{1-3}), -N(alquilo de C_{1-3})$_2$, -S-alquilo de C_{1-3}, $-SO_2$-alquilo de C_{1-3}, anillo carbocíclico de 3 miembros, anillo carbocíclico de 4 miembros, anillo carbocíclico de 5 miembros o anillo carbocíclico de 6 miembros.

En algunas modalidades de la fórmula VI, Ar_1 es heteroarilo de 5 miembros que contiene 1 o 2 heteroátomos seleccionados de N o S, y que independientemente está sustituido opcionalmente con uno o más de deuterio; -F; -Cl; -Br; -I; -CN; -OH; $-NH_2$; carbonilo; =O; oxo; metilo; etilo; propilo; isopropilo; metoxi; etoxi; propoxi; isopropoxi; $-CH_2F$, $-CHF_2$, $-CF_3$, $-CH_2D$, CHD_2, $-CD_3$, $-CH_2NH$-metilo, $-CH_2NH$-etilo, $-CH_2NH$-propilo, $-CH_2NH$-isopropilo, $-CH_2N(CH_3)_2$.

En algunas modalidades de la fórmula VI, Ar_1 es  o  , que independientemente está sustituido opcionalmente con uno o más de deuterio, -F, -Cl, -Br, -I, -CN, -OH, $-NH_2$, carbonilo, =O, oxo, metilo, etilo, propilo, isopropilo, metoxi, etoxi, propoxi o isopropoxi.

En algunas modalidades de la fórmula VI, Ar_1 es  ,  .

En algunas modalidades de la fórmula I o II, el compuesto es de la fórmula VII:



VII

en donde:

Y_1 es independientemente CH o CR_{Y1};

Y_2 es independientemente CH o CR_{Y2};

R_{Y2} y R_{Y2} se seleccionan independientemente de deuterio, halógeno, -CN, -OH, $-NH_2$, $-NO_2$, -NH(alquilo de C_{1-6}), -N(alquilo de C_{1-6})$_2$, -CO-alquilo de C_{1-6}, -S-alquilo de C_{1-6}, -SO-alquilo de C_{1-6}, $-SO_2$, $-SO_2$-alquilo de C_{1-6}, alquilo de C_{1-6}, alcoxi de C_{1-6}, anillo carbocíclico de C_{3-10}, arilo de C_{6-10}, anillo heterocíclico de C_{3-10} o heteroarilo de C_{5-10}, y cada anillo heterocíclico y heteroarilo contiene 1, 2 o 3 heteroátomos seleccionados de N, O, o S; y cada uno de los mismos, independientemente, está sustituido opcionalmente con deuterio, halógeno, $-NH_2$, -CN, -OH, $-NO_2$, carbonilo, =O, oxo, carboxilo, alcoxi de C_{1-6}, alquilo de C_{1-6}, -NH(alquilo de C_{1-6}), -N(alquilo de C_{1-6})$_2$, -S-alquilo de C_{1-6} o $-SO_2$-alquilo de C_{1-6};

cada X_1 y X_2 se selecciona independientemente de -H, deuterio, halógeno, -CN, -OH, $-NH_2$, $-NO_2$, carboxilo, alquilo de C_{1-6}, alcoxi de C_{1-6}, -alquileno de C_{1-6}-NR_2R_3, -alquileno de C_{1-6}-O-alquilo de C_{1-6}, -alquileno de C_{1-6}-CO-OR_2, -alquileno de C_{1-6}-CO-NR_2R_3, -alquileno de C_{1-6}-NR_2CO-NR_2R_3, -alquileno de C_{1-6}-NR_2-CO-alquilo de C_{1-6}, -alquileno de C_{1-6}-anillo heterocíclico de C_{3-10}, -alquileno de C_{1-6}-heteroarilo de C_{5-10}, -CO-alquileno de C_{1-6}-NR_2R_3, -CO-NR_2-anillo heterocíclico de C_{3-10}, -CO-anillo heterocíclico de C_{3-10}, -O-alquileno de C_{1-6}-CO-OR_2, -O-alquileno de C_{1-6}-CO-NR_2R_3, -O-alquileno de C_{1-6}-NR_2R_3, -O-anillo heterocíclico de C_{3-10}, -O-anillo carbocíclico de C_{3-10}, -NR_2-alquileno de C_{1-6}-NR_2R_3, -NR_2-alquileno de C_{1-6}-anillo heterocíclico de C_{3-10}, -NR_2-alquileno de C_{1-6}-heteroarilo de C_{5-10}, -NR_2-CO-heteroarilo de C_{5-10}, -CO-OR_2, -$CONH_2$, -CO-NR_2OR_2, -CO-NR_2R_3, -NR_2R_3, -$N(R_2)(C=O)_qR_2$, -$N(R_2)(C=O)_qNR_2R_3$, -$N(R_2)(C=O)_qOR_2$,-$SO_2NR_2R_3$, $NR_2SO_2R_2$,COR_2,SO_2R_2, arilo de C_{6-10}, heteroarilo de C_{5-10}, anillo heterocíclico de C_{3-10} o anillo carbocíclico de C_{3-10}; y cada uno de los mismos, independientemente, está sustituido opcionalmente con R_a; y cada R_a es independientemente deuterio, halógeno, -CN, -OH, $-NH_2$, $-NO_2$, oxo, -$CONH_2$,-SO_2NH_2, -NH(alquilo de C_{1-6}), -N(alquilo de C_{1-6})$_2$, -alquilo de C_{1-6}, -alcoxi de C_{1-6}, -S-alquilo de C_{1-6}, $-SO_2$-alquilo de C_{1-6}, -$NHSO_2$-alquilo de C_{1-6}, -CO-alquilo de C_{1-6}, -CO-alcoxi de C_{1-6}, -NHCO-alcoxi de C_{1-6}, -O-O-alquilo de C_{1-6} o carboxilo; y cada q es independientemente 0, 1, 2 o 3; o

X_1 se combina con X_2 para formar un anillo carbocíclico de C_{3-10} o un anillo heterocíclico de C_{3-10} que contiene 1, 2 o 3 heteroátomos seleccionados de N, O, o S, en donde cada sistema de

anillo, independientemente, está sustituido opcionalmente con deuterio, halógeno, -CN, -OH, alcoxi de C_{1-6} o alquilo de C_{1-6}; o

cada R_2 y R_3 se selecciona independientemente de -H, deuterio, halógeno, $-NH_2$, -CN, -OH, $-N_3$, $-NO_2$, alquilo de C_{1-6}, alcoxi de C_{1-6}, alquenilo de C_{2-6}, -NH(alquilo de C_{1-6}), -N(alquilo de C_{1-6})$_2$, -NH-O-alquilo de C_{1-6}, -NH-alquileno de C_{1-6}-O-alquileno de C_{1-6}, anillo heterocíclico de C_{5-10} o anillo carbociclo de C_{5-10}, y cada anillo heterocíclico contiene 1, 2 o 3 heteroátomos seleccionados de N, O, o S; y cada uno de los mismos, independientemente, está sustituido opcionalmente con deuterio, halógeno, $-NH_2$, -CN, -OH, $-NO_2$, carbonilo, =O, oxo, carboxilo, alcoxi de C_{1-6}, alquilo de C_{1-6}, -NH(alquilo de C_{1-6}), -N(alquilo de C_{1-6})$_2$, -S-alquilo de C_{1-6}, $-SO_2$-alquilo de C_{1-6} o -carbociclo de C_{3-8}.

Y se selecciona de O, S, SO, $-(CH_2)_mCO-(CH_2)_m-$, $-(CH_2)_mSO_2-(CH_2)_m-$, o $-(CH_2)_m-CR_4R_5-(CH_2)_m-$, y m es independientemente 0, 1, 2 o 3;

R_4 y R_5 se seleccionan independientemente de -H; deuterio; halógeno; -CN; carbonilo; =O; oxo; carboxilo; alcoxi de C_{1-6}; alquilo de C_{1-6}; o alquilo de C_{1-6} o alcoxi de C_{1-6} sustituidos independientemente con deuterio, halógeno, $-NH_2$, -CN, -OH, $-NO_2$, carboxilo, oxo, =O, $-CONH_2$, -alcoxi de C_{1-6}, -alquilo de C_{1-6}, -alquileno de C_{1-6}-O-alquilo de C_{1-6}, -alquileno de C_{1-6}-COOH, -alquileno de C_{1-6}-$NHCONH_2$, -CO-N(alquilo de C_{1-6})$_2$, -alquileno de C_{1-6}-NHCO-alquilo de C_{1-6}, -CO-CO-N(alquilo de C_{1-6})$_2$, -CO-alquilo de C_{1-6}, $-SONH_2$, $-SO_2NH_2$, -SO-alquilo de C_{1-6}, $-SO_2$-alquilo de C_{1-6}, -heterociclo de C_{3-10} o -heteroarilo de C_{5-10}; o

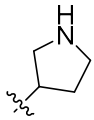
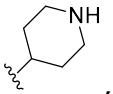
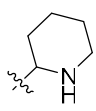
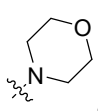
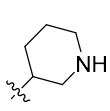
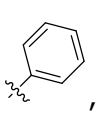
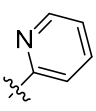
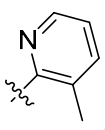
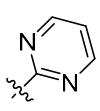
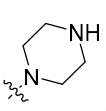
R_4 se combina con R_5 para formar C=O, un anillo carbocíclico de C_{3-10} o un anillo heterocíclico de C_{3-10} que contiene 1, 2 o 3 heteroátomos seleccionados de N, O, o S, y cada uno de ellos, independientemente, está sustituido opcionalmente con deuterio, halógeno, $-NH_2$, -CN, -OH, $-NO_2$, carbonilo, =O, oxo, carboxilo, alcoxi de C_{1-6}, alquilo de C_{1-6}, -NH(alquilo de C_{1-6}), -N(alquilo de C_{1-6})$_2$, -S-alquilo de C_{1-6}, $-SO_2$-alquilo de C_{1-6} o -carbociclo de C_{3-8};

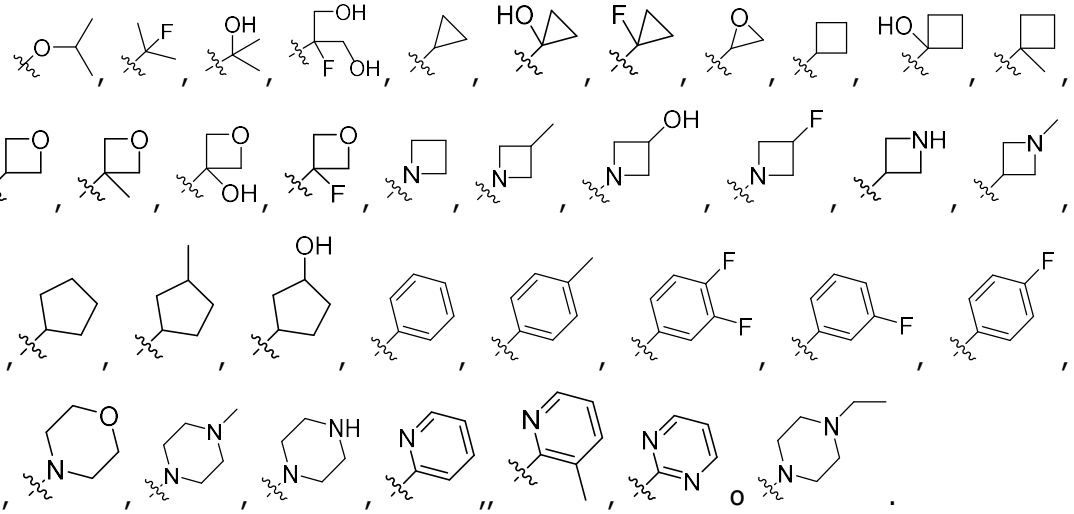
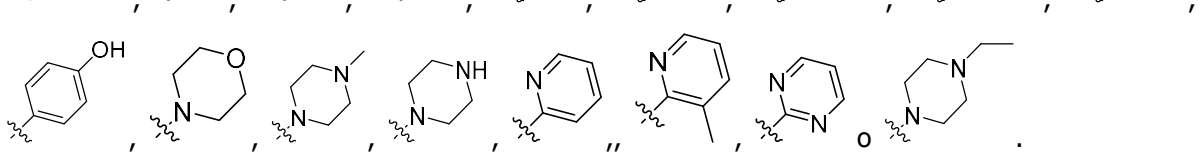
Ar_2 se selecciona de arilo de C_{6-10}, carbociclo de C_{3-8} o heteroarilo de C_{5-10} que contiene 1, 2 o 3 heteroátomos seleccionados de N, O, o S; y cada uno de los mismos, independientemente, está sustituido opcionalmente con deuterio; halógeno; -CN; -OH; $-NH_2$; $-NO_2$; carbonilo; =O; oxo; alquilo de C_{1-6}; alcoxi de C_{1-6}; o alquilo de C_{1-6} o alcoxi de C_{1-6} sustituidos independientemente con uno o más de deuterio, halógeno, $-NH_2$, -CN, -OH, $-NO_2$, carboxilo, oxo, =O, alcoxi de C_{1-6}, alquilo de C_{1-6}, -NH(alquilo de C_{1-6}), -N(alquilo de C_{1-6})$_2$, -S-alquilo de C_{1-6} o $-SO_2$-alquilo de C_{1-6};

Ar_1 se selecciona de arilo de C_{6-10}, carbociclo de C_{3-8} o heteroarilo de C_{5-10} que contiene 1, 2 o 3 heteroátomos seleccionados de N, O, o S; y cada uno de los mismos, independientemente, está sustituido opcionalmente con deuterio; halógeno; -CN; -OH; $-NH_2$; $-NO_2$; carbonilo; =O; oxo; alquilo de C_{1-6}; alcoxi de C_{1-6}; o alquilo de C_{1-6} o alcoxi de C_{1-6} sustituidos independientemente con uno o más de deuterio, halógeno, $-NH_2$, -CN, -OH, $-NO_2$, carboxilo, oxo, =O, alcoxi de C_{1-6}, alquilo de C_{1-6}, -NH(alquilo de C_{1-6}), -N(alquilo de C_{1-6})$_2$, -S-alquilo de C_{1-6}, $-SO_2$-alquilo de C_{1-6} o -carbociclo de C_{3-8}.

En algunas modalidades de la fórmula VII, R_{Y1} y R_{Y2} se seleccionan independientemente de deuterio, -F, -Cl, -Br, -I, -CN, -OH, $-NH_2$, $-NO_2$, -NH(alquilo de C_{1-3}), -N(alquilo de C_{1-3})$_2$, -CO-alquilo de C_{1-3}, -S-alquilo de C_{1-3}, -SO-alquilo de C_{1-3}, $-SO_2$, $-SO_2$-alquilo de C_{1-3}, alquilo de C_{1-3}, alcoxi de C_{1-3}, anillo carbocíclico de 3 miembros, anillo carbocíclico de 4 miembros, anillo carbocíclico de 5 miembros, anillo carbocíclico de 6 miembros, anillo carbocíclico de 7 miembros, anillo carbocíclico de 8 miembros, arilo de 5 miembros, arilo de 6 miembros, anillo heterocíclico de 3 miembros, anillo heterocíclico de 4 miembros, anillo heterocíclico de 5 miembros, anillo heterocíclico de 6 miembros, anillo heterocíclico de 7 miembros, anillo heterocíclico de 8 miembros, heteroarilo de 5 miembros o heteroarilo de 6 miembros, y cada anillo heterocíclico y heteroarilo contiene 1, 2 o 3 heteroátomos seleccionados de N, O, o S; y cada uno de los mismos, independientemente, está sustituido opcionalmente con deuterio, -F, -Cl, -Br, -I, $-NH_2$, -CN, -OH, $-NO_2$, carbonilo, =O, oxo, carboxilo, alcoxi de C_{1-3}, alquilo de C_{1-3}, -NH(alquilo de C_{1-3}), -N(alquilo de C_{1-3})$_2$, -S-alquilo de C_{1-3} o $-SO_2$-alquilo de C_{1-3}.

En algunas modalidades de la fórmula VII, R_{Y1} y R_{Y2} se seleccionan independientemente de deuterio, -F, -Cl, -Br, -I, -CN, -OH, $-NH_2$, $-NO_2$, metilo, etilo, propilo, isopropilo, metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, -NH-metilo, -NH-etilo, -NH-propilo, -NH-isopropilo, $-N(CH_3)_2$, $-COCH_3$, $-COCH_2CH_3$, $-CO-C(CH_3)_2$, $-SCH_3$, $-SOCH_3$, $-SO_2$, $-SO_2CH_3$, anillo carbocíclico de 3 miembros, anillo carbocíclico de 4 miembros, anillo carbocíclico de 5 miembros, arilo de 6 miembros, anillo heterocíclico de 3 miembros, anillo heterocíclico de 4 miembros, anillo heterocíclico de 5 miembros, anillo heterocíclico de 6 miembros o heteroarilo de 6 miembros; y cada anillo heterocíclico y heteroarilo contiene 1 o 2 heteroátomos seleccionados de N u O; y cada uno de los mismos, independientemente, está sustituido opcionalmente con deuterio, -F, -Cl, -Br, -I, $-NH_2$, -CN, -OH, $-NO_2$, carbonilo, =O, oxo, carboxilo, metilo, etilo, propilo, isopropilo, metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi.

En algunas modalidades de la fórmula VII, R_{Y1} y R_{Y2} se seleccionan independientemente de deuterio, -F, -Cl, -Br, -I, -CN, -OH, $-NH_2$, $-NO_2$, metilo, etilo, propilo, isopropilo, metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, -NH-metilo, -NH-etilo, -NH-propilo, -NH-isopropilo, $-N(CH_3)_2$, $-COCH_3$, $-COCH_2CH_3$, $-CO-C(CH_3)_2$, $-SCH_3$, $-SOCH_3$, $-SO_2$, $-SO_2CH_3$,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  , o  ; y cada uno de los mismos, independientemente, está sustituido opcionalmente con deuterio, -F, -Cl, $-NH_2$, -CN, -OH, carbonilo, =O, oxo, carboxilo, metilo, etilo, propilo, isopropilo, metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi.

En algunas modalidades de la fórmula VII, R_{Y1} y R_{Y2} se seleccionan independientemente de deuterio, -F, -Cl, -CN, metilo, etilo, isopropilo, -NH-metilo, $-COCH_3$, $-SOCH_3$, $-SO_2$, $-SO_2CH_3$, $-CHF_2$, $-CF_3$, $-COCH_3$, $-COCH_2CH_3$, $-CO-C(CH_3)_2$, -CH(F) CH_3, $-C(F)_2CH_3$, $-OCH_3$, $-OCF_3$, $-CH_2OH$, $-CH_2CH_2OH$, $-CHOHCH_3$, $-CH_2F$, $-CH_2D$, CHD_2, $-CD_3$, $-CH_2CH_2F$, $-CH_2CHF_2$, $-CH_2CD_3$, $-CH_2CF_3$, $-CH_2CH_2NH_2$, $-CH_2CH_2NHCH_3$, $-CH_2CH_2N(CH_3)_2$, $-CH_2CH_2CH_2F$, $-CH_2CH_2CD_3$, $-CH_2CH_2CF_3$, $-CH_2N(CH_3)_2$, $-CH(CH_3)(CD_3)$, $-CH(CF_3)_2$, $-CH(CD_3)_2$, $-CH_2NH$-metilo, $-CH_2NH$-etilo, $-CH_2NH$-propilo, $-CH_2NH$-isopropilo,  , , ,  , .

En algunas modalidades de la fórmula VII, cada X_1 y X_2 se selecciona independientemente de -H, deuterio, -F, -Cl, -Br, -I, -CN, -OH, $-NH_2$, $-NO_2$, carboxilo, alquilo de C_{1-3}, alcoxi de C_{1-3}, -alquileno de C_{1-3}-NR_2R_3, -alquileno de C_{1-3}-O-alquilo de C_{1-3}, -alquileno de C_{1-3}-CO-OR_2, -alquileno de C_{1-3}-CO-NR_2R_3, -alquileno de C_{1-3}-NR_2CO-NR_2R_3, -alquileno de C_{1-3}-anillo heterocíclico de C_{3-6}, -alquileno de C_{1-3}-heteroarilo de C_{5-6}, -CO-anillo heterocíclico de C_{3-6}, -O-anillo carbocíclico de C_{3-6}, $-NR_2$-alquileno de C_{1-3}-NR_2R_3, $-NR_2$-alquileno de C_{1-3}-anillo heterocíclico de C_{3-6}, -CO-OR_2, -CO-NR_2OR_2, -CO-NR_2R_3, $-N(R_2)(C=O)_qR_2$, $-N(R_2)(C=O)_qNR_2R_3$, $-N(R_2)(C=O)_qOR_2$, $-SO_2NR_2R_3$, $-NR_2SO_2R_2$, $-COR_2$ o $-SO_2R_2$; y cada uno de los mismos, independientemente, está sustituido opcionalmente con R_a; y cada R_a es independientemente deuterio, -F, -Cl, -Br, -I, -CN, -OH, $-NH_2$, $-NO_2$, oxo, $-CONH_2$,-SO_2NH_2, -NH(alquilo de C_{1-3}), -N(alquilo de C_{1-3})$_2$, -alquilo de C_{1-3}, -alcoxi de C_{1-3}, -S-alquilo de C_{1-3}, $-SO_2$-alquilo de C_{1-3}, $-NHSO_2$-alquilo de C_{1-3}, -CO-alquilo de C_{1-3}, -CO-alcoxi de C_{1-3}, -NHCO-alcoxi de C_{1-3}, -O-O-alquilo de C_{1-3} o carboxilo.

En algunas modalidades de la fórmula VII, cada X_1 y X_2 se selecciona independientemente de -H, deuterio, -F, -Cl, -CN, -OH, $-NH_2$, metilo, etilo, propilo, isopropilo, metoxi, etoxi, propoxi o isopropoxi; y cada uno de los mismos, independientemente, está sustituido opcionalmente con R_a; y R_a es independientemente deuterio, -F, -Cl, -Br, -I, -CN, -OH, $-NH_2$, $-NO_2$, oxo, $-CONH_2$,-SO_2NH_2, -NH-metilo, -NH-etilo, -NH-propilo, -NH-isopropilo, metilo, etilo, propilo, isopropilo, metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi o carboxilo.

En algunas modalidades de la fórmula VII, X_1 y X_2 se seleccionan independientemente de -H, metilo, etilo o $-CF_3$.

En algunas modalidades de la fórmula VII, X_1 y X_2 son ambos -H.

En algunas modalidades de la fórmula VII, X_1 se combina con X_2 para formar un anillo carbocíclico de 3 miembros, anillo carbocíclico de 4 miembros, anillo carbocíclico de 5 miembros, anillo carbocíclico de 6 miembros, anillo carbocíclico de 7 miembros, anillo carbocíclico de 8 miembros, anillo heterocíclico de 3 miembros, anillo heterocíclico de 4 miembros, anillo heterocíclico de 5 miembros, anillo heterocíclico de 6 miembros, anillo heterocíclico de 7 miembros o anillo heterocíclico de 8 miembros, y cada anillo heterocíclico contiene 1 o 2 heteroátomos seleccionados de N, O, o S; en donde cada sistema de anillo, independientemente, está sustituido opcionalmente con deuterio, -F, -Cl, -Br, -I, $-NH_2$, -CN, -OH, $-NO_2$, carbonilo, =O, oxo, carboxilo, alcoxi de C_{1-3} o alquilo de C_{1-3}.

En algunas modalidades de la fórmula VII, X_1 se combina con X_2 para formar un anillo carbocíclico de 3 miembros, anillo carbocíclico de 4 miembros, anillo carbocíclico de 5 miembros, anillo carbocíclico de 6 miembros, anillo heterocíclico de 3 miembros, anillo heterocíclico de 4 miembros, anillo heterocíclico de 5 miembros o anillo heterocíclico de 6 miembros, y cada anillo heterocíclico contiene 1 o 2 heteroátomos seleccionados de N u O; en donde cada sistema de anillo, independientemente, está sustituido opcionalmente con deuterio, -F, -Cl, -Br, -I, $-NH_2$, -CN, -OH, $-NO_2$, carbonilo, =O, oxo, carboxilo, metilo, etilo, propilo, isopropilo, metoxi, etoxi, propoxi o isopropoxi.

En algunas modalidades de la fórmula VII, X_1 se combina con X_2 para formar un anillo carbocíclico de 3 miembros, anillo carbocíclico de 4 miembros o anillo carbocíclico de 5 miembros, en donde cada sistema de anillo, independientemente, está sustituido opcionalmente con deuterio, -F, -Cl, metilo o etilo.

En algunas modalidades de la fórmula VII, X_1 se combina con X_2 para formar un anillo puenteado de 5 miembros.

En algunas modalidades de la fórmula VII, cada R_2 y R_3 se selecciona independientemente de -H, deuterio, -F, -Cl, -Br, -I, -CN, -OH, $-N_3$, $-NO_2$, alquilo de C_{1-3}, alcoxi de C_{1-3}, alquenilo de C_{2-4}, -NH(alquilo de C_{1-3}), -N(alquilo de C_{1-3})$_2$, -NH-O-alquilo de C_{1-3}, -NH-alquileno de C_{1-3}-O-alquileno de C_{1-3}, anillo heterocíclico de 5 miembros, anillo heterocíclico de 6 miembros, anillo heterocíclico de 7 miembros, anillo heterocíclico de 8 miembros, anillo heterocíclico de 9 miembros, anillo carbocíclico de 5 miembros, anillo carbocíclico de 6 miembros, anillo carbocíclico de 7 miembros, anillo carbocíclico de 8 miembros o anillo carbocíclico de 9 miembros, y cada anillo heterocíclico contiene 1 o 2 heteroátomos seleccionados de N, O, o S; y cada uno de los mismos, independientemente, está sustituido opcionalmente con deuterio, -F, -Cl, -Br, -I, $-NH_2$, -CN, -OH, $-NO_2$, carbonilo, =O, oxo, carboxilo, metilo, etilo, propilo, isopropilo, metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, -NH-metilo, -NH-etilo, -NH-propilo, -NH-isopropilo, $-N(CH_3)_2$, $-SCH_3$, $-SO_2CH_3$ o anillo carbocíclico de 3

miembros.

En algunas modalidades de la fórmula VII, cada R_2 y R_3 se selecciona independientemente de -H, deuterio, -F, -Cl, -Br, -I, -CN, -OH, $-N_3$, $-NO_2$, metilo, etilo, propilo, isopropilo, metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, -NH-metilo, -NH-etilo, -NH-propilo, -NH-isopropilo, $-NHOCH_3$, $-NHOCH_2CH_3$, $-NHCH_2OCH_3$, $-NHOCH_2CH_2CH_3$, $-NHCH_2OCH_2CH_3$, $-NHCH_2CH_2OCH_3$, $-NHOCH(CH_3)_2$, anillo heterocíclico de 5 miembros, anillo heterocíclico de 6 miembros, anillo carbocíclico de 5 miembros o anillo carbocíclico de 6 miembros, y cada anillo heterocíclico contiene 1 o 2 heteroátomos seleccionados de N u O; y cada uno de los mismos, independientemente, está sustituido opcionalmente con deuterio, -F, -Cl, $-NH_2$, -CN, -OH, carbonilo, =O, oxo, carboxilo, metilo, etilo, propilo, isopropilo, metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, -NH-metilo, -NH-etilo, -NH-propilo, -NH-isopropilo, $-N(CH_3)_2$, $-SCH_3$, $-SO_2CH_3$ o anillo carbocíclico de 3 miembros.

En algunas modalidades de la fórmula VII, cada R_2 y R_3 se selecciona independientemente de -H, deuterio, -F, -Cl, -CN, -OH, metilo, etilo, propilo, isopropilo, metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, -NH-metilo, -NH-etilo, -NH-propilo, -NH-isopropilo, $-N(CH_3)_2$, $-SCH_3$, $-SO_2CH_3$, $-CH_2F$, $-CHF_2$, $-CF_3$, $-CH_2D$, CHD_2, $-CD_3$, $-CH_2CH_2F$, $-CH_2CHF_2$, $-CH_2CD_3$, $-CH_2CF_3$, $-CH_2CH_2NH_2$, $-CH_2CH_2NHCH_3$, $-CH_2CH_2N(CH_3)_2$, $-CH_2CH_2CH_2F$, $-CH_2CH_2CD_3$, $-CH_2CH_2CF_3$, $-CH_2N(CH_3)_2$, $-CH(CH_3)(CD_3)$, $-CH(CF_3)_2$, $-CH(CD_3)_2$, $-CH_2NH$-metilo, $-CH_2NH$-etilo, $-CH_2NH$-propilo o $-CH_2NH$-isopropilo.

En algunas modalidades de la fórmula VII, q es 0 o 1.

En algunas modalidades de la fórmula VII, Y se selecciona de O, $-(CH_2)_mCO-(CH_2)_m-$, $-(CH_2)_mSO_2-(CH_2)_m-$ o $-(CH_2)_m-CR_4R_5-(CH_2)_m-$.

En algunas modalidades de la fórmula VII, m es 0 o 1.

En algunas modalidades de la fórmula VII, R_4 y R_5 se seleccionan independientemente de -H; deuterio; -F, -Cl, -Br, -I, -CN; carbonilo; =O; oxo; carboxilo; alcoxi de C_{1-3}; alquilo de C_{1-3}; o alquilo de C_{1-3} o alcoxi de C_{1-3} sustituidos independientemente con deuterio, -F, -Cl, -Br, -I, $-NH_2$, -CN, -OH, $-NO_2$, carboxilo, oxo, =O, $-CONH_2$, -alcoxi de C_{1-3}, -alquilo de C_{1-3}, -alquileno de C_{1-3}-O-alquilo de C_{1-3}, -alquileno de C_{1-3}-COOH, -alquileno de C_{1-3}-$NHCONH_2$, -CO-N(alquilo de C_{1-3})$_2$, -alquileno de C_{1-3}-NHCO-alquilo de C_{1-3}, -CO-CO-N(alquilo de C_{1-3})$_2$, -CO-alquilo de C_{1-3}, $-SONH_2$, $-SO_2NH_2$, -SO-alquilo de C_{1-3}, $-SO_2$-alquilo de C_{1-3}, anillo heterocíclico de 3 miembros, anillo heterocíclico de 4 miembros, anillo heterocíclico de 5 miembros, anillo heterocíclico de 6 miembros, heteroarilo de 5 miembros o heteroarilo de 6 miembros; y cada heteroarilo contiene 1, 2 o 3 heteroátomos seleccionados de N u O; cada anillo heterocíclico contiene 1 o 2 heteroátomos seleccionados de N u O; o

R_4 se combina con R_5 para formar un anillo carbocíclico de 3 miembros, anillo carbocíclico de 4 miembros, anillo carbocíclico de 5 miembros, anillo carbocíclico de 6 miembros, anillo carbocíclico de 7 miembros, anillo carbocíclico de 8 miembros, anillo heterocíclico de 3 miembros, anillo

heterocíclico de 4 miembros, anillo heterocíclico de 5 miembros, anillo heterocíclico de 6 miembros, anillo heterocíclico de 7 miembros o anillo heterocíclico de 8 miembros, y cada anillo heterocíclico contiene 1, 2 o 3 heteroátomos seleccionados de N, O, o S; y cada uno de ellos, independientemente, está sustituido opcionalmente con deuterio, -F, -Cl, -Br, -I, $-NH_2$, -CN, -OH, $-NO_2$, carbonilo, =O, oxo, carboxilo, alcoxi de C_{1-3}, alquilo de C_{1-3}, -NH(alquilo de C_{1-3}), -N(alquilo de C_{1-3})$_2$, -S-alquilo de C_{1-3}, -SO_2-alquilo de C_{1-3}, anillo carbocíclico de 3 miembros, anillo carbocíclico de 4 miembros, anillo carbocíclico de 5 miembros o anillo carbocíclico de 6 miembros.

En algunas modalidades de la fórmula VII, R_4 y R_5 se seleccionan independientemente de -H; deuterio; -F, -Cl, -Br, -I, -CN; carbonilo; =O; oxo; carboxilo; metilo; etilo; propilo; isopropilo; metoxi; etoxi; propoxi; isopropoxi; o alquilo de C_{1-3} o alcoxi de C_{1-3} sustituidos independientemente con deuterio, -F, -Cl, -Br, -I, $-NH_2$, -CN, -OH, $-NO_2$, carboxilo, oxo, =O, $-CONH_2$, metilo, etilo, propilo, isopropilo, metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, -NH-metilo, -NH-etilo, -NH-propilo, -NH-isopropilo, $-CH_2OCH_3$, $-CH_2OCH_2CH_3$, $-CH_2OCH(CH_3)_2$, $-NHOCH_2CH_3$, $-CH_2$-$NHCONH_2$, $-CO$-$N(CH_3)_2$, $-CH_2$-NHCO-alquilo de C_{1-3}, $-CO-CH_3$, $-SONH_2$, $-SO_2NH_2$, $-SOCH_3$, $-SO_2CH_3$, anillo heterocíclico de 3 miembros que contiene 1 heteroátomo seleccionado de N u O; o

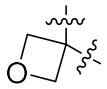
R_4 se combina con R_5 para formar un anillo carbocíclico de 3 miembros, anillo carbocíclico de 4 miembros, anillo carbocíclico de 5 miembros, anillo heterocíclico de 4 miembros o anillo heterocíclico de 5 miembros, y cada anillo heterocíclico contiene 1 heteroátomo seleccionado de N u O; y cada uno de ellos, independientemente, está sustituido opcionalmente con deuterio, -F, -Cl, -Br, -I, $-NH_2$, -CN, -OH, $-NO_2$, carbonilo, =O, oxo, carboxilo, metilo, etilo, propilo, isopropilo, metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, -NH-metilo, -NH-etilo, -NH-propilo, -NH-isopropilo, $-SCH_3$, $-SO_2CH_3$ o anillo carbocíclico de 3 miembros.

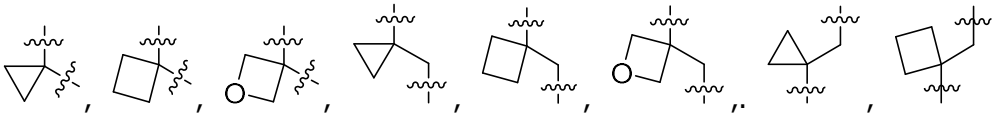
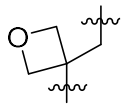
En algunas modalidades de la fórmula VII, R_4 y R_5 se seleccionan independientemente de -H; deuterio; -F, -Cl, -Br, -I, -CN; carbonilo; =O; oxo; carboxilo; metilo; etilo; propilo; isopropilo; metoxi; etoxi; propoxi; isopropoxi; o metilo, etilo, propilo, isopropilo, metoxi, etoxi, propoxi o isopropoxi sustituido independientemente con deuterio, -F, -Cl, -Br, $-NH_2$, -CN, -OH, $-NO_2$, carboxilo, oxo, =O, $-CONH_2$, metilo, etilo, propilo, isopropilo, metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, -NH-metilo, -NH-etilo, -NH-propilo o -NH-isopropilo; o

R_4 se combina con R_5 para formar un ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, anillo heterocíclico de 4 miembros, anillo heterocíclico de 5 miembros, y cada anillo heterocíclico contiene 1 heteroátomo seleccionado de O; y cada uno de ellos, independientemente, está sustituido opcionalmente con deuterio, -F, -Cl, -Br, $-NH_2$, -CN, -OH, carbonilo, =O, oxo, carboxilo, metilo, etilo, propilo, isopropilo, metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, -NH-metilo, -NH-etilo, -NH-propilo o -NH-isopropilo.

En algunas modalidades de la fórmula VII, R_4 y R_5 se seleccionan independientemente

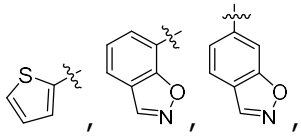
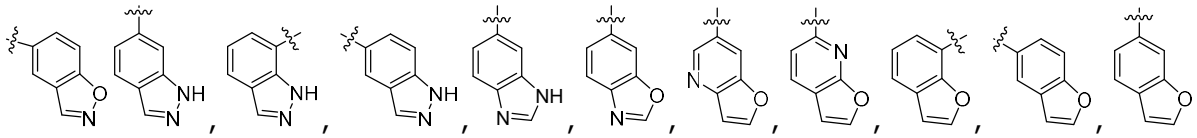
de –H, deuterio, -F, metilo, $-CH_2D$, $-CHF_2$, $-CH_2F$, $-CD_2H$, $-CD_3$, $-CF_3$, o

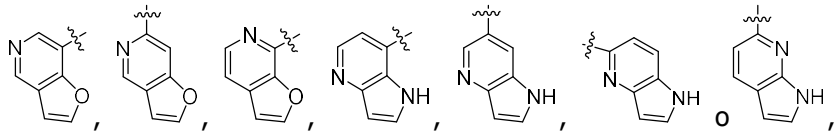
R_4 se combina con R_5 para formar ciclopropilo, ciclobutilo o  .

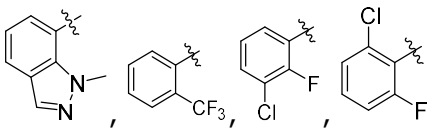
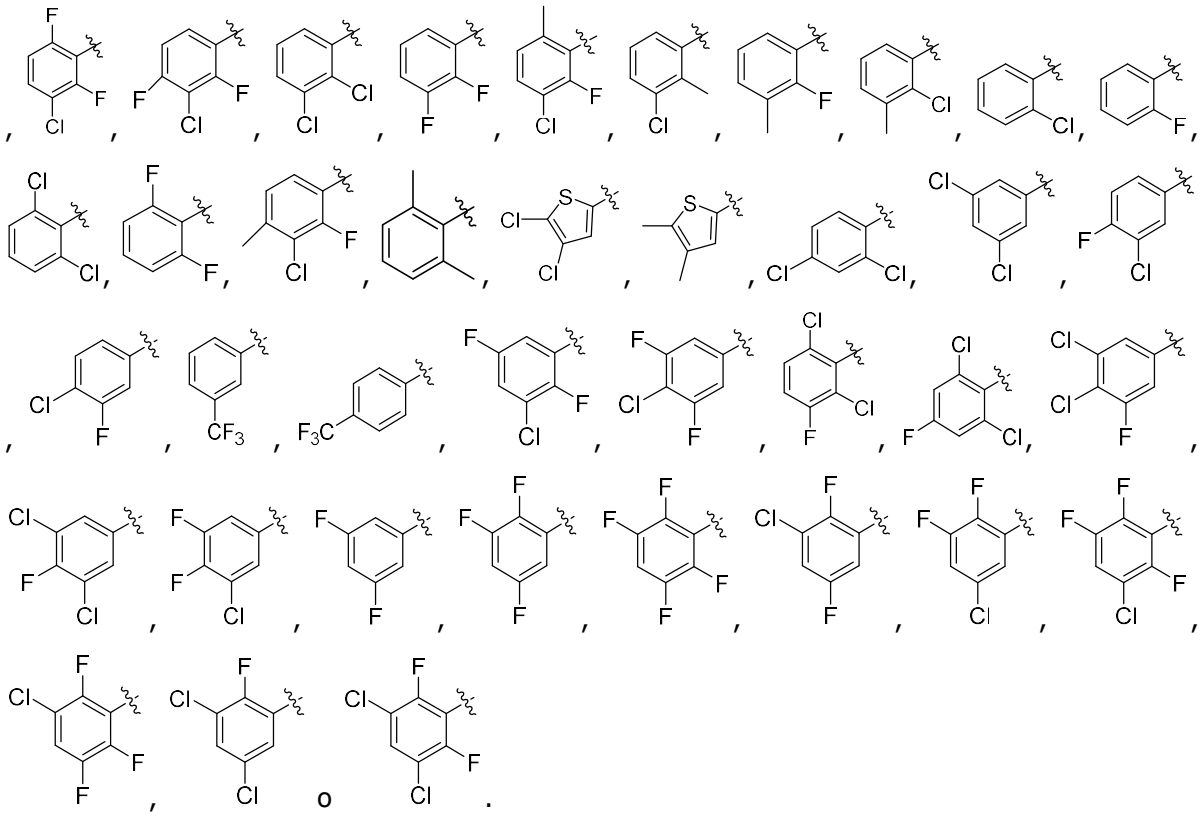
En algunas modalidades de la fórmula VII, Y se selecciona de O, $-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-$, $-CH_2CF_2-$, $-CF_2-$, $-CF_2CH_2-$, $-CH(CH_3)-$, $-C(CH_3)_2-$, $-CH(CF_3)-$, -CO-, $-SO_2-$, $-CH_2-CO-$, $-CH_2-SO_2-$, $-CO-CH_2-$, $-SO_2-CH_2-$,  , o  .

En algunas modalidades de la fórmula VII, Ar_2 es un arilo de 6 miembros, arilo de 7 miembros, arilo de 8 miembros, 9 miembros arilo, anillo heterocíclico de 3 miembros, anillo heterocíclico de 4 miembros, anillo heterocíclico de 5 miembros, anillo heterocíclico de 6 miembros, anillo heterocíclico de 7 miembros, anillo heterocíclico de 8 miembros, heteroarilo de 5 miembros, heteroarilo de 6 miembros, heteroarilo de 7 miembros, heteroarilo de 8 miembros o heteroarilo de 9 miembros; cada heteroarilo contiene 1, 2, 3 heteroátomos seleccionados de N, O, o S; y cada uno de los mismos, independientemente, está sustituido opcionalmente con uno o más de deuterio; -F; -Cl; -Br; -I; -CN; -OH; $-NH_2$; $-NO_2$; carbonilo; =O; oxo; metilo; etilo; propilo; isopropilo; metoxi; etoxi; propoxi; isopropoxi; o alquilo de C_{1-3} o alcoxi de C_{1-3} sustituidos independientemente con deuterio, -F, -Cl, -Br, -I, $-NH_2$, -CN, -OH, $-NO_2$, carboxilo, oxo, =O, metilo, etilo, propilo, isopropilo, metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, -NH-metilo, -NH-etilo, -NH-propilo, -NH-isopropilo, $-N(CH_3)_2$,$-SCH_3$, $-SO_2CH_3$ o anillo carbocíclico de 3 miembros.

En algunas modalidades de la fórmula VII, Ar_2 es un arilo de 6 miembros, heteroarilo de 5 miembros o heteroarilo de 9 miembros, y cada heteroarilo contiene 1 o 2 heteroátomos seleccionados de N, O, o S; y cada uno de los mismos, independientemente, está sustituido opcionalmente con uno o más de deuterio, -F, -Cl, -Br, -CN, -OH, $-NH_2$, carbonilo, =O, oxo, metilo, etilo, propilo, isopropilo, metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, $-CH_2F$, $-CHF_2$, $-CF_3$, $-CH_2D$, CHD_2, $-CD_3$.

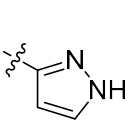
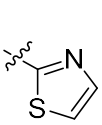
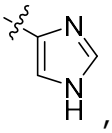
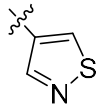
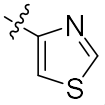
En algunas modalidades de la fórmula VII, Ar_2 es un fenilo,  ,  .

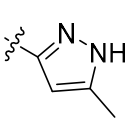
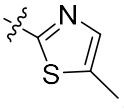
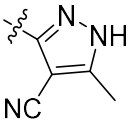
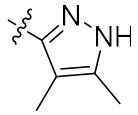
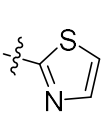
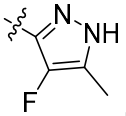

, y cada uno de los mismos, independientemente, está sustituido opcionalmente con uno o más de deuterio, -F, -Cl, -Br, -CN, -OH, $-NH_2$, metilo, etilo, propilo, isopropilo, metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, $-CH_2F$, $-CHF_2$, $-CF_3$, $-CH_2D$, CHD_2, $-CD_3$.

En algunas modalidades de la fórmula VII, Ar_2 es 

.

En algunas modalidades de la fórmula VII, Ar_1 es heteroarilo de 5 miembros, heteroarilo de 6 miembros, heteroarilo de 7 miembros o heteroarilo de 8 miembros; cada heteroarilo contiene 1 o 2 heteroátomos seleccionados de N, O, o S; y cada uno de los mismos, independientemente, está sustituido opcionalmente con uno o más de deuterio; -F; -Cl; -Br; -I; -CN; -OH; $-NH_2$; $-NO_2$; carbonilo; =O; oxo; alquilo de C_{1-3}; alcoxi de C_{1-3}; o alquilo de C_{1-3} o alcoxi de C_{1-3} sustituidos independientemente con uno o más de deuterio, -F, -Cl, -Br, -I, $-NH_2$, -CN, -OH, $-NO_2$, carboxilo, oxo, =O, alcoxi de C_{1-3}, alquilo de C_{1-3}, -NH(alquilo de C_{1-3}), -N(alquilo de C_{1-3})$_2$, -S-alquilo de C_{1-3}, $-SO_2$-alquilo de C_{1-3}, anillo carbocíclico de 3 miembros, anillo carbocíclico de 4 miembros, anillo carbocíclico de 5 miembros o anillo carbocíclico de 6 miembros.

En algunas modalidades de la fórmula VII, Ar_1 es heteroarilo de 5 miembros que contiene 1 o 2 heteroátomos seleccionados de N o S, y que independientemente está sustituido opcionalmente con uno o más de deuterio; -F; -Cl; -Br; -I; -CN; -OH; $-NH_2$; carbonilo; =O; oxo; metilo; etilo; propilo; isopropilo; metoxi; etoxi; propoxi; isopropoxi; $-CH_2F$, $-CHF_2$, $-CF_3$, $-CH_2D$, CHD_2, $-CD_3$, $-CH_2NH$-metilo, $-CH_2NH$-etilo, $-CH_2NH$-propilo, $-CH_2NH$-isopropilo, $-CH_2N(CH_3)_2$.

En algunas modalidades de la fórmula VII, Ar_1 es  ,  ,  ,  o  , que independientemente está sustituido opcionalmente con uno o más de deuterio, -F, -Cl, -Br, -I, -CN, -OH, $-NH_2$, carbonilo, =O, oxo, metilo, etilo, propilo, isopropilo, metoxi, etoxi, propoxi o isopropoxi.

En algunas modalidades de la fórmula VII, Ar_1 es  ,  ,  ,  ,  o  .

La presente invención provee, además, alguna solución técnica preferida con respecto a un compuesto de fórmula I, II, III, IV, V, VI o VII, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y el compuesto incluye el grupo que consiste en:

1.	ácido 1-(3-cloro-2-fluorobencil)-4-((3-fluoro-6-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)piridin-2-il)metil)piperidin-4-carboxílico
2.	ácido 1-(3-cloro-2-fluorobencil)-2-etil-4-((3-fluoro-6-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)piridin-2-il)metil)piperidin-4-carboxílico
3.	ácido 1-(3-cloro-2-fluorobencil)-4-((3-fluoro-6-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)piridin-2-il)metil)-2,6-dimetilpiperidin-4-carboxílico
4.	ácido 1-(3-cloro-2-fluorobencil)-4-((3-fluoro-6-(tiazol-2-ilamino)piridin-2-il)metil)-2-metilpiperidin-4-carboxílico
5.	ácido (2R,4R)-1-(3-cloro-2-fluorobencil)-4-((5-fluoro-6-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)piridin-2-il)metil)-2-metilpiperidin-4-carboxílico
6.	ácido (2R,4R)-1-(3-cloro-2,6-difluorobencil)-4-((3-fluoro-6-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)piridin-2-il)metil)-2-metilpiperidin-4-carboxílico
7.	ácido 4-((3-fluoro-6-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)piridin-2-il)metil)-2-metil-1-((1-metil-1H-indazol-7-il)metil)piperidin-4-carboxílico

8.	ácido (2R,4R)-1-(3-cloro-2-fluorobencil)-2-etil-4-((3-fluoro-6-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)piridin-2-il)metil)piperidin-4-carboxílico
9.	ácido (2R,4R)-1-(3-cloro-2-fluorobencil)-4-((4-ciclopropil-3-fluoro-6-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)piridin-2-il)metil)-2-metilpiperidin-4-carboxílico
10.	ácido (2R,4R)-1-(3-cloro-2-fluorobencil)-2-metil-4-((3-metil-6-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)piridin-2-il)metil)piperidin-4-carboxílico
11.	ácido (2R,4R)-1-(3-cloro-2-fluorobencil)-4-((3-cloro-6-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)piridin-2-il)metil)-2-metilpiperidin-4-carboxílico
12.	ácido (2R,4R)-1-(2,6-difluorobencil)-4-((3-fluoro-6-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)piridin-2-il)metil)-2-metilpiperidin-4-carboxílico
13.	ácido (2R,4R)-1-(2,6-dimetilbencil)-4-((3-fluoro-6-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)piridin-2-il)metil)-2-metilpiperidin-4-carboxílico
14.	ácido (2R,4R)-1-(2,3-diclorobencil)-4-((3-fluoro-6-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)piridin-2-il)metil)-2-metilpiperidin-4-carboxílico
15.	ácido (2R,4R)-1-(2,3-difluorobencil)-4-((3-fluoro-6-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)piridin-2-il)metil)-2-metilpiperidin-4-carboxílico
16.	ácido (2R,4R)-1-(2-fluoro-3-metilbencil)-4-((3-fluoro-6-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)piridin-2-il)metil)-2-metilpiperidin-4-carboxílico
17.	ácido (2R,4R)-1-(2,6-diclorobencil)-4-((3-fluoro-6-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)piridin-2-il)metil)-2-metilpiperidin-4-carboxílico
18.	ácido (2R,4R)-1-(3-cloro-4-fluorobencil)-4-((3-fluoro-6-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)piridin-2-il)metil)-2-metilpiperidin-4-carboxílico
19.	ácido (2R,4R)-1-(4-cloro-3-fluorobencil)-4-((3-fluoro-6-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)piridin-2-il)metil)-2-metilpiperidin-4-carboxílico
20.	ácido (2R,4R)-1-(3,5-diclorobencil)-4-((3-fluoro-6-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)piridin-2-il)metil)-2-metilpiperidin-4-carboxílico
21.	ácido (2R,4R)-4-((3-fluoro-6-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)piridin-2-il)metil)-2-metil-1-(3-(trifluorometil)bencil)piperidin-4-carboxílico
22.	ácido (2R,4R)-1-(3,4-dicloro-5-fluorobencil)-4-((3-fluoro-6-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)piridin-2-il)metil)-2-metilpiperidin-4-carboxílico
23.	ácido (2R,4R)-1-(3,5-dicloro-4-fluorobencil)-4-((3-fluoro-6-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)piridin-2-il)metil)-2-metilpiperidin-4-carboxílico
24.	ácido (2R,4R)-1-(3,5-difluorobencil)-4-((3-fluoro-6-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)piridin-2-il)metil)-2-metilpiperidin-4-carboxílico
25.	ácido (2R,4R)-1-(3-cloro-2-fluorobencil)-2-metil-4-((3-metil-6-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)pirazin-2-il)metil)piperidin-4-carboxílico
26.	ácido (2R,4R)-1-(3-cloro-2-fluorobencil)-4-((5-fluoro-2-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)pirimidin-4-il)metil)-2-metilpiperidin-4-carboxílico
27.	ácido (2R,4R)-1-(3-cloro-2,4-difluorobencil)-4-((3-fluoro-6-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)piridin-2-il)metil)-2-metilpiperidin-4-carboxílico
28.	ácido (2S,4S)-1-(3-cloro-2-fluorobencil)-2-etil-4-((3-fluoro-6-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)piridin-2-il)metil)piperidin-4-carboxílico
29.	ácido (2R,4R)-1-(3-cloro-2-fluorobencil)-2-metil-4-((6-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)piridin-2-il)metil)piperidin-4-carboxílico

30.	ácido (2R,4R)-1-(3-cloro-2-fluorobencil)-4-((4-fluoro-6-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)piridin-2-il)metil)-2-metilpiperidin-4-carboxílico
31.	ácido (2R,4R)-1-(3-cloro-2-fluorobencil)-2-metil-4-((4-metil-6-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)pirimidin-2-il)metil)piperidin-4-carboxílico
32.	ácido (2R,4R)-1-(3-cloro-2-fluorobencil)-4-((3,5-dimetil-6-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)pirazin-2-il)metil)-2-metilpiperidin-4-carboxílico
33.	ácido (2R,4R)-1-(3-cloro-2-fluorobencil)-2-metil-4-((5-metil-6-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)pirazin-2-il)metil)piperidin-4-carboxílico
34.	ácido (2R,4R)-4-((3-fluoro-6-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)piridin-2-il)metil)-2-metil-1-(2-(trifluorometil)bencil)piperidin-4-carboxílico
35.	ácido (2R,4R)-1-(3-cloro-2-fluorobencil)-4-((3-fluoro-5-metil-6-((3-metil-1H-pirazol-5-il)amino)piridin-2-il)metil)-2-metilpiperidin-4-carboxílico
36.	ácido (2R,4R)-1-(3-cloro-2-fluorobencil)-4-(2,6-difluoro-3-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)bencil)-2-metilpiperidin-4-carboxílico
37.	ácido (2R,4R)-4-((3-fluoro-6-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)piridin-2-il)metil)-2-metil-1-(2-(trifluorometil)benzoil)piperidin-4-carboxílico
38.	ácido (2R,4R)-1-(2-(3-cloro-2-fluorofenil)acetil)-4-((3-fluoro-6-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)piridin-2-il)metil)-2-metilpiperidin-4-carboxílico
39.	ácido (2R,4R)-4-((3-fluoro-6-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)piridin-2-il)metil)-2-metil-1-((2-(trifluorometil)fenil)sulfonil)piperidin-4-carboxílico
40.	ácido (2R,4R)-1-((R)-1-(3-cloro-2-fluorofenil)etil)-4-((3-fluoro-6-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)piridin-2-il)metil)-2-metilpiperidin-4-carboxílico
41.	ácido (2R,4R)-1-((S)-1-(3-cloro-2-fluorofenil)etil)-4-((3-fluoro-6-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)piridin-2-il)metil)-2-metilpiperidin-4-carboxílico
42.	ácido (2R,4R)-1-(3-cloro-2-fluorofenetil)-4-((3-fluoro-6-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)piridin-2-il)metil)-2-metilpiperidin-4-carboxílico
43.	ácido (2R,4R)-1-(2,6-diclorofenetil)-4-((3-fluoro-6-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)piridin-2-il)metil)-2-metilpiperidin-4-carboxílico
44.	ácido (2R,4R)-1-(2-(3-cloro-2-fluorofenil)-2-oxoetil)-4-((3-fluoro-6-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)piridin-2-il)metil)-2-metilpiperidin-4-carboxílico
45.	ácido (2R,4R)-1-(3-cloro-2-fluorobencil)-2-metil-4-((6-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)pirazin-2-il)metil)piperidin-4-carboxílico
46.	1-(3-cloro-2-fluorobencil)-4-((3-fluoro-6-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)-4-(oxetan-3-il)piridin-2-il)metil)piperidin-4-carboxílico
47.	ácido (2R,4R)-1-(3-cloro-2-fluorobencil)-4-((3-fluoro-4-(3-hidroxioxetan-3-il)-6-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)piridin-2-il)metil)-2-metilpiperidin-4-carboxílico
48.	ácido (2R,4R)-1-(3-cloro-2-fluorobencil)-4-((3-fluoro-4-(3-fluorooxetan-3-il)-6-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)piridin-2-il)metil)-2-metilpiperidin-4-carboxílico
49.	ácido (2R,4R)-1-(3-cloro-2-fluorobencil)-4-((3-fluoro-4-metil-6-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)piridin-2-il)metil)-2-metilpiperidin-4-carboxílico
50.	ácido (2R,4R)-1-(3-cloro-2,6-difluorobencil)-4-((3-fluoro-4-metil-6-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)piridin-2-il)metil)-2-metilpiperidin-4-carboxílico
51.	ácido 1-(3-cloro-2-fluorobencil)-4-((3-fluoro-4-metil-6-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)piridin-2-il)metil)piperidin-4-carboxílico

52.	ácido 1-(2,3-difluorobencil)-4-((3-fluoro-4-metil-6-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)piridin-2-il)metil)piperidin-4-carboxílico
53.	ácido (2R,4R)-1-(2,3-diclorobencil)-4-((3-fluoro-4-metil-6-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)piridin-2-il)metil)-2-metilpiperidin-4-carboxílico
54.	ácido 1-(2,3-diclorobencil)-4-((3-fluoro-4-metil-6-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)piridin-2-il)metil)piperidin-4-carboxílico
55.	ácido 1-(3-cloro-2,6-difluorobencil)-4-((3-fluoro-4-metil-6-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)piridin-2-il)metil)piperidin-4-carboxílico
56.	ácido 1-(2,3-difluorofenetil)-4-((3-fluoro-4-metil-6-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)piridin-2-il)metil)piperidin-4-carboxílico
57.	ácido 1-(2,3-diclorofenetil)-4-((3-fluoro-4-metil-6-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)piridin-2-il)metil)piperidin-4-carboxílico
58.	ácido 1-(3-cloro-2,6-difluorofenetil)-4-((3-fluoro-4-metil-6-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)piridin-2-il)metil)piperidin-4-carboxílico
59.	ácido 1-(2,6-diclorofenetil)-4-((3-fluoro-4-metil-6-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)piridin-2-il)metil)piperidin-4-carboxílico
60.	ácido 1-(2,4-diclorofenetil)-4-((3-fluoro-4-metil-6-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)piridin-2-il)metil)piperidin-4-carboxílico
61.	ácido (2R,4R)-1-(2,3-difluorobencil)-4-((3-fluoro-4-metil-6-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)piridin-2-il)metil)-2-metilpiperidin-4-carboxílico
62.	ácido (2R,4R)-1-(3-cloro-2-fluorobencil)-4-((3-fluoro-4-(2-hidroxipropan-2-il)-6-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)piridin-2-il)metil)-2-metilpiperidin-4-carboxílico
63.	ácido (2R,4R)-1-(3-cloro-2-fluorobencil)-4-((3-fluoro-4-isopropil-6-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)piridin-2-il)metil)-2-metilpiperidin-4-carboxílico
64.	ácido (2R,4R)-1-(3-cloro-2-fluorobencil)-4-((4-(difluorometil)-3-fluoro-6-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)piridin-2-il)metil)-2-metilpiperidin-4-carboxílico
65.	ácido (2R,4R)-1-(3-cloro-2-fluorobencil)-4-((4-etil-3-fluoro-6-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)piridin-2-il)metil)-2-metilpiperidin-4-carboxílico
66.	ácido 1-(3-cloro-2-fluorobencil)-4-((4-etil-3-fluoro-6-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)piridin-2-il)metil)piperidin-4-carboxílico
67.	ácido (2R,4R)-1-(3-cloro-2-fluorobencil)-4-((4-ciano-3-fluoro-6-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)piridin-2-il)metil)-2-metilpiperidin-4-carboxílico
68.	ácido (2R,4R)-4-((4-acetil-3-fluoro-6-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)piridin-2-il)metil)-1-(3-cloro-2-fluorobencil)-2-metilpiperidin-4-carboxílico
69.	ácido 4-((4-acetil-3-fluoro-6-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)piridin-2-il)metil)-1-(3-cloro-2-fluorobencil)piperidin-4-carboxílico
70.	ácido (2R,4R)-4-((4-acetil-5-fluoro-6-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)piridin-2-il)metil)-1-(3-cloro-2-fluorobencil)-2-metilpiperidin-4-carboxílico
71.	ácido (2R,4R)-1-(3-cloro-2-fluorobencil)-4-((4-(1,1-difluoroetil)-3-fluoro-6-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)piridin-2-il)metil)-2-metilpiperidin-4-carboxílico
72.	ácido (2R,4R)-1-(3-cloro-2-fluorobencil)-4-((4-cloro-3-fluoro-6-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)piridin-2-il)metil)-2-metilpiperidin-4-carboxílico
73.	ácido (2R,4R)-1-(3-cloro-2-fluorobencil)-4-((4-cloro-5-fluoro-6-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)piridin-2-il)metil)-2-metilpiperidin-4-carboxílico

74.	ácido (2R,4R)-1-(3-cloro-2-fluorobencil)-4-((4-cloro-3,5-difluoro-6-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)piridin-2-il)metil)-2-metilpiperidin-4-carboxílico
75.	ácido (2R,4R)-4-((4-(azetidin-1-il)-3-fluoro-6-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)piridin-2-il)metil)-1-(3-cloro-2-fluorobencil)-2-metilpiperidin-4-carboxílico
76.	ácido (2R,4R)-1-(3-cloro-2-fluorobencil)-4-((3-fluoro-4-(1-hidroxietil)-6-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)piridin-2-il)metil)-2-metilpiperidin-4-carboxílico
77.	ácido (2R,4R)-1-(3-cloro-2-fluorobencil)-4-((3-fluoro-4-(1-fluoroetil)-6-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)piridin-2-il)metil)-2-metilpiperidin-4-carboxílico
78.	ácido (2R,4R)-1-(3-cloro-2-fluorobencil)-4-((5-fluoro-4-metil-6-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)piridin-2-il)metil)-2-metilpiperidin-4-carboxílico
79.	ácido 1-(3-cloro-2-fluorobencil)-4-((5-fluoro-4-metil-6-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)piridin-2-il)metil)piperidin-4-carboxílico
80.	ácido (2R,4R)-1-(3-cloro-2-fluorobencil)-4-((3-fluoro-6-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)-4-propionilpiridin-2-il)metil)-2-metilpiperidin-4-carboxílico
81.	ácido (2R,4R)-1-(3-cloro-2-fluorobencil)-4-((3-fluoro-6-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)-4-(metilsulfonil)piridin-2-il)metil)-2-metilpiperidin-4-carboxílico
82.	ácido (2R,4R)-1-(3-cloro-2-fluorobencil)-4-((5-fluoro-3,4-dimetil-6-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)piridin-2-il)metil)-2-metilpiperidin-4-carboxílico
83.	ácido (2R,4R)-1-(3-cloro-2-fluorobencil)-4-((3'-fluoro-6'-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)-[2,4'-bipiridin]-2'-il)metil)-2-metilpiperidin-4-carboxílico
84.	ácido (2R,4R)-1-(3-cloro-2-fluorobencil)-4-((4,5-dicloro-3-fluoro-6-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)piridin-2-il)metil)-2-metilpiperidin-4-carboxílico
85.	ácido (2R,4R)-1-(3-cloro-2-fluorobencil)-4-((3-fluoro-4-isobutiril-6-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)piridin-2-il)metil)-2-metilpiperidin-4-carboxílico
86.	ácido 2-(((2R,4R)-4-carboxi-1-(3-cloro-2-fluorobencil)-2-metilpiperidin-4-il)metil)-3-fluoro-6-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)isonicotínico
87.	ácido (2R,4R)-1-(3-cloro-2-fluorobencil)-4-((4-(dimetilcarbamoil)-3-fluoro-6-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)piridin-2-il)metil)-2-metilpiperidin-4-carboxílico
88.	ácido (2R,4R)-1-(3-cloro-2-fluorobencil)-4-((3-fluoro-6-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)-4-(morfolin-4-carbonil)piridin-2-il)metil)-2-metilpiperidin-4-carboxílico
89.	ácido (2R,4R)-1-(3-cloro-2-fluorobencil)-4-((3-fluoro-6-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)-4-(4-metilpiperazin-1-carbonil)piridin-2-il)metil)-2-metilpiperidin-4-carboxílico
90.	ácido (2R,4R)-1-(3-cloro-2-fluorobencil)-4-((4-ciano-5-fluoro-6-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)piridin-2-il)metil)-2-metilpiperidin-4-carboxílico
91.	ácido (2R,4R)-1-(3-cloro-2-fluorobencil)-4-((3,5-difluoro-6-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)piridin-2-il)metil)-2-metilpiperidin-4-carboxílico
92.	ácido 1-(3-cloro-2-fluorobencil)-4-((3,5-difluoro-6-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)piridin-2-il)metil)piperidin-4-carboxílico
93.	ácido (2R,4R)-1-(3-cloro-2-fluorobencil)-4-((3,5-difluoro-4-metil-6-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)piridin-2-il)metil)-2-metilpiperidin-4-carboxílico
94.	ácido (2R,4R)-4-((6-((1H-pirazol-3-il)amino)-3-fluoro-4-(2-fluoropropan-2-il)piridin-2-il)metil)-1-(3-cloro-2-fluorobencil)-2-metilpiperidin-4-carboxílico
95.	ácido (1R,5S)-8-(3-cloro-2-fluorobencil)-3-((3-fluoro-6-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)piridin-2-il)metil)-8-azabiciclo[3.2.1]octano-3-carboxílico

96.	ácido (2R,4R)-1-(3-cloro-2-fluorobencil)-4-((3-fluoro-6-((4-fluoro-5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)piridin-2-il)metil)-2-metilpiperidin-4-carboxílico
97.	ácido 1-(3-cloro-2-fluorobencil)-4-((3-fluoro-6-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)piridin-2-il)metil)-2-(trifluorometil)piperidin-4-carboxílico
98.	ácido 4-(3-cloro-2-fluorobencil)-7-((3-fluoro-6-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)piridin-2-il)metil)-4-azaespiro[2.5]octano-7-carboxílico
99.	ácido (2R,4S)-1-(3-cloro-2-fluorobencil)-4-((3-fluoro-6-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)piridin-2-il)oxi)-2-metilpiperidin-4-carboxílico
100.	ácido (2R,4R)-1-(2-cloro-6-fluorobencil)-4-((3-fluoro-6-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)piridin-2-il)metil)-2-metilpiperidin-4-carboxílico
101.	ácido (2R,4R)-1-(3-cloro-2-fluorobencil)-4-((3-ciano-6-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)piridin-2-il)metil)-2-metilpiperidin-4-carboxílico
102.	ácido 1-(3-cloro-2-fluorobencil)-4-((6-((4,5-dimetil-1H-pirazol-3-il)amino)-3-fluoropiridin-2-il)metil)-2-metilpiperidin-4-carboxílico
103.	ácido 1-(3-cloro-2-fluorobencil)-4-((6-((4-ciano-5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)-3-fluoropiridin-2-il)metil)-2-metilpiperidin-4-carboxílico
104.	ácido (2R,4R)-1-(3-cloro-2-fluorobencil)-4-((4-ciano-6-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)piridin-2-il)metil)-2-metilpiperidin-4-carboxílico
105.	ácido 1-(3-cloro-2-fluorobencil)-4-((3-fluoro-6-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)-4-(3-metiloxetan-3-il)piridin-2-il)metil)piperidin-4-carboxílico
106.	ácido 1-(3-cloro-2-fluorobencil)-4-((3-fluoro-4-(3-hidroxioxetan-3-il)-6-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)piridin-2-il)metil)piperidin-4-carboxílico
107.	ácido 1-(3-cloro-2-fluorobencil)-4-((3-fluoro-4-(3-hidroxiazetidin-1-il)-6-((5-metiltiazol-2-il)amino)piridin-2-il)metil)piperidin-4-carboxílico
108.	ácido 1-(3-cloro-2-fluorobencil)-4-((3-fluoro-6-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)-4-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-2-il)metil)piperidin-4-carboxílico
109.	ácido (2R,4R)-4-((3-fluoro-6-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)piridin-2-il)metil)-2-metil-1-((S)-1-(2-(trifluorometil)fenil)etil)piperidin-4-carboxílico
110.	ácido (2R,4R)-4-((3-fluoro-6-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)piridin-2-il)metil)-2-metil-1-((R)-1-(2-(trifluorometil)fenil)etil)piperidin-4-carboxílico
111.	ácido (S)-4-((3-fluoro-6-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)piridin-2-il)metil)-1-(1-(2-(trifluorometil)fenil)etil)piperidin-4-carboxílico
112.	ácido (S)-1-(1-(3-cloro-2-fluorofenil)etil)-4-((3-fluoro-6-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)piridin-2-il)metil)piperidin-4-carboxílico
113.	ácido (R)-1-(1-(3-cloro-2-fluorofenil)etil)-4-((3-fluoro-6-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)piridin-2-il)metil)piperidin-4-carboxílico
114.	ácido (R)-4-((3-fluoro-6-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)piridin-2-il)metil)-1-(1-(2-(trifluorometil)fenil)etil)piperidin-4-carboxílico
115.	ácido 4-((3-fluoro-6-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)piridin-2-il)metil)-1-(2-(2-(trifluorometil)fenil)propan-2-il)piperidin-4-carboxílico
116.	ácido 4-((3-fluoro-6-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)piridin-2-il)metil)-1-(1-(2-(trifluorometil)fenil)ciclopropil)piperidin-4-carboxílico
117.	ácido 4-((3-fluoro-6-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)piridin-2-il)metil)-1-(3-(2-(trifluorometil)fenil)oxetan-3-il)piperidin-4-carboxílico

118.	ácido 1-((3-cloro-2-fluorofenil)difluorometil)-4-((3-fluoro-6-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)piridin-2-il)metil)piperidin-4-carboxílico
119.	ácido (R)-1-(1-(3-cloro-2-fluorofenil)-2,2,2-trifluoroetil)-4-((3-fluoro-6-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)piridin-2-il)metil)piperidin-4-carboxílico
120.	ácido (S)-1-(1-(3-cloro-2-fluorofenil)-2,2,2-trifluoroetil)-4-((3-fluoro-6-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)piridin-2-il)metil)piperidin-4-carboxílico
121.	ácido (2R,4R)-1-(3-cloro-2-fluorobenzoil)-2-etil-4-((3-fluoro-6-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)piridin-2-il)metil)piperidin-4-carboxílico
122.	ácido (2R,4R)-2-etil-4-((3-fluoro-6-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)piridin-2-il)metil)-1-(2-(trifluorometil)bencil)piperidin-4-carboxílico
123.	ácido (2R,4R)-2-etil-4-((3-fluoro-6-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)piridin-2-il)metil)-1-(2-(trifluorometil)benzoil)piperidin-4-carboxílico
124.	ácido (2R,4R)-2-etil-4-((3-fluoro-6-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)piridin-2-il)metil)-1-((2-(trifluorometil)fenil)sulfonil)piperidin-4-carboxílico
125.	ácido (2R,4R)-2-etil-4-((3-fluoro-6-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)piridin-2-il)metil)-1-((S)-1-(2-(trifluorometil)fenil)etil)piperidin-4-carboxílico
126.	ácido (2R,4R)-2-etil-4-((3-fluoro-6-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)piridin-2-il)metil)-1-((R)-1-(2-(trifluorometil)fenil)etil)piperidin-4-carboxílico
127.	ácido (2R,4R)-1-((3-cloro-2-fluorofenil)sulfonil)-2-etil-4-((3-fluoro-6-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)piridin-2-il)metil)piperidin-4-carboxílico
128.	ácido (2R,4R)-1-(1-(3-cloro-2-fluorofenil)ciclopropil)-2-etil-4-((3-fluoro-6-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)piridin-2-il)metil)piperidin-4-carboxílico
129.	ácido (2R,4R)-1-((3-cloro-2-fluorofenil)difluorometil)-2-etil-4-((3-fluoro-6-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)piridin-2-il)metil)piperidin-4-carboxílico
130.	ácido (2R,6R)-1-(3-cloro-2-fluorobencil)-4-((3-fluoro-6-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)piridin-2-il)metil)-2,6-dimetilpiperidin-4-carboxílico
131.	ácido (3R)-1-(3-cloro-2-fluorobencil)-4-((3-fluoro-6-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)piridin-2-il)metil)-3-metilpiperidin-4-carboxílico
132.	ácido (2R)-1-(3-cloro-2-fluorobencil)-4-((3-fluoro-6-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)piridin-2-il)metil)-2-metilpiperidin-4-carboxílico
133.	ácido (2R)-1-(3-cloro-2-fluorobencil)-2-etil-4-((3-fluoro-6-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)piridin-2-il)metil)piperidin-4-carboxílico
134.	ácido 1-(3-cloro-2,6-difluorobencil)-4-((3-fluoro-6-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)piridin-2-il)metil)piperidin-4-carboxílico
135.	ácido (2R)-1-(3-cloro-2,6-difluorobencil)-4-((3-fluoro-6-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)piridin-2-il)metil)-2-metilpiperidin-4-carboxílico
136.	ácido (2R)-1-(3-cloro-2,6-difluorobencil)-2-etil-4-((3-fluoro-6-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)piridin-2-il)metil)piperidin-4-carboxílico
137.	ácido 1-(3-cloro-2,4-difluorobencil)-4-((3-fluoro-6-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)piridin-2-il)metil)piperidin-4-carboxílico
138.	ácido (2R)-1-(3-cloro-2,4-difluorobencil)-4-((3-fluoro-6-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)piridin-2-il)metil)-2-metilpiperidin-4-carboxílico
139.	ácido (2R)-1-(3-cloro-2,4-difluorobencil)-2-etil-4-((3-fluoro-6-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)piridin-2-il)metil)piperidin-4-carboxílico

140.	ácido 1-(2,3-diclorobencil)-4-((3-fluoro-6-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)piridin-2-il)metil)piperidin-4-carboxílico
141.	ácido (2R)-1-(2,3-diclorobencil)-4-((3-fluoro-6-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)piridin-2-il)metil)-2-metilpiperidin-4-carboxílico
142.	ácido (2R)-1-(2,3-diclorobencil)-2-etil-4-((3-fluoro-6-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)piridin-2-il)metil)piperidin-4-carboxílico
143.	ácido 1-(2,3-difluorobencil)-4-((3-fluoro-6-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)piridin-2-il)metil)piperidin-4-carboxílico
144.	ácido (2R)-1-(2,3-difluorobencil)-4-((3-fluoro-6-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)piridin-2-il)metil)-2-metilpiperidin-4-carboxílico
145.	ácido (2R)-1-(2,3-difluorobencil)-2-etil-4-((3-fluoro-6-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)piridin-2-il)metil)piperidin-4-carboxílico
146.	ácido 1-(3-cloro-2-fluoro-6-metilbencil)-4-((3-fluoro-6-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)piridin-2-il)metil)piperidin-4-carboxílico
147.	ácido (2R)-1-(3-cloro-2-fluoro-6-metilbencil)-4-((3-fluoro-6-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)piridin-2-il)metil)-2-metilpiperidin-4-carboxílico
148.	ácido (2R)-1-(3-cloro-2-fluoro-6-metilbencil)-2-etil-4-((3-fluoro-6-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)piridin-2-il)metil)piperidin-4-carboxílico
149.	ácido 1-(3-cloro-2-metilbencil)-4-((3-fluoro-6-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)piridin-2-il)metil)piperidin-4-carboxílico
150.	ácido (2R)-1-(3-cloro-2-metilbencil)-4-((3-fluoro-6-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)piridin-2-il)metil)-2-metilpiperidin-4-carboxílico
151.	ácido (2R)-1-(3-cloro-2-metilbencil)-2-etil-4-((3-fluoro-6-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)piridin-2-il)metil)piperidin-4-carboxílico
152.	ácido 4-((6-((1H-pirazol-3-il)amino)-3-fluoropiridin-2-il)metil)-1-(2-fluoro-3-metilbencil)piperidin-4-carboxílico
153.	ácido (2R)-4-((6-((1H-pirazol-3-il)amino)-3-fluoropiridin-2-il)metil)-1-(2-fluoro-3-metilbencil)-2-metilpiperidin-4-carboxílico
154.	ácido (2R)-4-((6-((1H-pirazol-3-il)amino)-3-fluoropiridin-2-il)metil)-2-etil-1-(2-fluoro-3-metilbencil)piperidin-4-carboxílico
155.	ácido 4-((3-fluoro-6-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)piridin-2-il)metil)-1-(2-fluorobencil)piperidin-4-carboxílico
156.	ácido (2R)-4-((3-fluoro-6-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)piridin-2-il)metil)-1-(2-fluorobencil)-2-metilpiperidin-4-carboxílico
157.	ácido (2R)-2-etil-4-((3-fluoro-6-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)piridin-2-il)metil)-1-(2-fluorobencil)piperidin-4-carboxílico
158.	ácido 1-(2,6-diclorobencil)-4-((3-fluoro-6-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)piridin-2-il)metil)piperidin-4-carboxílico
159.	ácido (2R)-1-(2,6-diclorobencil)-4-((3-fluoro-6-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)piridin-2-il)metil)-2-metilpiperidin-4-carboxílico
160.	ácido (2R)-1-(2,6-diclorobencil)-2-etil-4-((3-fluoro-6-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)piridin-2-il)metil)piperidin-4-carboxílico
161.	ácido 1-(2,6-difluorobencil)-4-((3-fluoro-6-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)piridin-2-il)metil)piperidin-4-carboxílico

162.	ácido (2R)-1-(2,6-difluorobencil)-4-((3-fluoro-6-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)piridin-2-il)metil)-2-metilpiperidin-4-carboxílico
163.	ácido (2R)-1-(2,6-difluorobencil)-2-etil-4-((3-fluoro-6-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)piridin-2-il)metil)piperidin-4-carboxílico
164.	ácido 1-(3-cloro-2-fluoro-4-metilbencil)-4-((3-fluoro-6-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)piridin-2-il)metil)piperidin-4-carboxílico
165.	ácido (2R)-1-(3-cloro-2-fluoro-4-metilbencil)-4-((3-fluoro-6-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)piridin-2-il)metil)-2-metilpiperidin-4-carboxílico
166.	ácido (2R)-1-(3-cloro-2-fluoro-4-metilbencil)-2-etil-4-((3-fluoro-6-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)piridin-2-il)metil)piperidin-4-carboxílico
167.	ácido 1-(2-(3-cloro-2-fluorofenil)propan-2-il)-4-((3-fluoro-6-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)piridin-2-il)metil)piperidin-4-carboxílico
168.	ácido (2R,4R)-1-(2-(3-cloro-2-fluorofenil)propan-2-il)-4-((3-fluoro-6-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)piridin-2-il)metil)-2-metilpiperidin-4-carboxílico
169.	ácido (2R,4R)-1-(2-(3-cloro-2-fluorofenil)propan-2-il)-2-etil-4-((3-fluoro-6-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)piridin-2-il)metil)piperidin-4-carboxílico
170.	ácido 1-(1-(3-cloro-2-fluorofenil)ciclopropil)-4-((3-fluoro-6-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)piridin-2-il)metil)piperidin-4-carboxílico
171.	ácido (2R,4R)-1-(1-(3-cloro-2-fluorofenil)ciclopropil)-4-((3-fluoro-6-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)piridin-2-il)metil)-2-metilpiperidin-4-carboxílico
172.	ácido 1-(3-(3-cloro-2-fluorofenil)oxetan-3-il)-4-((3-fluoro-6-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)piridin-2-il)metil)piperidin-4-carboxílico
173.	ácido (2R,4R)-1-(3-(3-cloro-2-fluorofenil)oxetan-3-il)-4-((3-fluoro-6-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)piridin-2-il)metil)-2-metilpiperidin-4-carboxílico
174.	ácido (2R,4R)-1-(3-(3-cloro-2-fluorofenil)oxetan-3-il)-2-etil-4-((3-fluoro-6-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)piridin-2-il)metil)piperidin-4-carboxílico
175.	ácido 1-(1-(3-cloro-2-fluorofenil)ciclobutil)-4-((3-fluoro-6-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)piridin-2-il)metil)piperidin-4-carboxílico
176.	ácido (2R,4R)-1-(1-(3-cloro-2-fluorofenil)ciclobutil)-4-((3-fluoro-6-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)piridin-2-il)metil)-2-metilpiperidin-4-carboxílico
177.	ácido (2R,4R)-1-(1-(3-cloro-2-fluorofenil)ciclobutil)-2-etil-4-((3-fluoro-6-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)piridin-2-il)metil)piperidin-4-carboxílico
178.	ácido (2R,4R)-1-(3-cloro-2-fluorobencil)-4-((3-fluoro-6-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)piridin-2-il)metil)-2-metilpiperidin-4-carboxílico
179.	ácido (2R,4R)-1-(3-cloro-2-fluorobencil)-2-etil-4-((3-fluoro-4-(3-hidroxioxetan-3-il)-6-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)piridin-2-il)metil)piperidin-4-carboxílico
180.	ácido (2R,4R)-1-(3-cloro-2-fluorobencil)-4-((3-fluoro-6-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)-4-(oxetan-3-il)piridin-2-il)metil)-2-metilpiperidin-4-carboxílico
181.	ácido (2R,4R)-1-(3-cloro-2-fluorobencil)-2-etil-4-((3-fluoro-6-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)-4-(oxetan-3-il)piridin-2-il)metil)piperidin-4-carboxílico
182.	ácido 1-(3-cloro-2-fluorobencil)-4-((3-fluoro-4-(3-hidroxiazetidin-1-il)-6-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)piridin-2-il)metil)piperidin-4-carboxílico
183.	ácido (2R,4R)-1-(3-cloro-2-fluorobencil)-2-etil-4-((3-fluoro-4-(3-hidroxiazetidin-1-il)-6-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)piridin-2-il)metil)piperidin-4-carboxílico

184.	ácido (2R,4R)-1-(3-cloro-2-fluorobencil)-4-((3-fluoro-4-(3-hidroxiazetidin-1-il)-6-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)piridin-2-il)metil)-2-metilpiperidin-4-carboxílico
185.	ácido (2R,4R)-1-(3-cloro-2-fluorobencil)-4-((3-fluoro-6-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)-4-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-2-il)metil)-2-metilpiperidin-4-carboxílico
186.	ácido (2R,4R)-1-(3-cloro-2-fluorobencil)-2-etil-4-((3-fluoro-6-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)-4-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-2-il)metil)piperidin-4-carboxílico
187.	ácido (2R,4R)-4-((4-(azetidin-3-il)-3-fluoro-6-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)piridin-2-il)metil)-1-(3-cloro-2-fluorobencil)-2-metilpiperidin-4-carboxílico
188.	ácido 4-((4-(azetidin-3-il)-3-fluoro-6-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)piridin-2-il)metil)-1-(3-cloro-2-fluorobencil)piperidin-4-carboxílico
189.	ácido (2R,4R)-4-((4-(azetidin-3-il)-3-fluoro-6-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)piridin-2-il)metil)-1-(3-cloro-2-fluorobencil)-2-etilpiperidin-4-carboxílico
190.	ácido (2R,4R)-1-(3-cloro-2-fluorobencil)-4-((3-fluoro-6-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)-4-(1-metilazetidin-3-il)piridin-2-il)metil)-2-metilpiperidin-4-carboxílico
191.	ácido 1-(3-cloro-2-fluorobencil)-4-((3-fluoro-6-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)-4-(1-metilazetidin-3-il)piridin-2-il)metil)piperidin-4-carboxílico
192.	ácido (2R,4R)-1-(3-cloro-2-fluorobencil)-2-etil-4-((3-fluoro-6-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)-4-(1-metilazetidin-3-il)piridin-2-il)metil)piperidin-4-carboxílico
193.	ácido (2R,4R)-1-(3-cloro-2-fluorobencil)-2-etil-4-((3-fluoro-4-metil-6-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)piridin-2-il)metil)piperidin-4-carboxílico
194.	ácido (2R,4R)-1-(3-cloro-2-fluorobencil)-2-etil-4-((4-etil-3-fluoro-6-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)piridin-2-il)metil)piperidin-4-carboxílico
195.	ácido 1-(3-cloro-2-fluorobencil)-4-((3-fluoro-4-isopropil-6-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)piridin-2-il)metil)piperidin-4-carboxílico
196.	ácido (2R,4R)-1-(3-cloro-2-fluorobencil)-2-etil-4-((3-fluoro-4-isopropil-6-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)piridin-2-il)metil)piperidin-4-carboxílico
197.	ácido 1-(3-cloro-2-fluorobencil)-4-((4-ciclopropil-3-fluoro-6-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)piridin-2-il)metil)piperidin-4-carboxílico
198.	ácido (2R,4R)-1-(3-cloro-2-fluorobencil)-4-((4-ciclopropil-3-fluoro-6-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)piridin-2-il)metil)-2-etilpiperidin-4-carboxílico
199.	ácido 1-(3-cloro-2-fluorobencil)-4-((3-fluoro-4-(2-hidroxipropan-2-il)-6-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)piridin-2-il)metil)piperidin-4-carboxílico
200.	ácido (2R,4R)-1-(3-cloro-2-fluorobencil)-2-etil-4-((3-fluoro-4-(2-hidroxipropan-2-il)-6-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)piridin-2-il)metil)piperidin-4-carboxílico
201.	ácido 1-(3-cloro-2-fluorobencil)-4-((3-fluoro-6-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)-4-fenilpiridin-2-il)metil)piperidin-4-carboxílico
202.	ácido (2R,4R)-1-(3-cloro-2-fluorobencil)-4-((3-fluoro-6-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)-4-fenilpiridin-2-il)metil)-2-metilpiperidin-4-carboxílico
203.	ácido (2R,4R)-1-(3-cloro-2-fluorobencil)-2-etil-4-((3-fluoro-6-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)-4-fenilpiridin-2-il)metil)piperidin-4-carboxílico
204.	ácido 1-(3-cloro-2-fluorobencil)-4-((3-fluoro-4-(1-hidroxiciclopropil)-6-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)piridin-2-il)metil)piperidin-4-carboxílico
205.	ácido (2R,4R)-1-(3-cloro-2-fluorobencil)-4-((3-fluoro-4-(1-hidroxiciclopropil)-6-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)piridin-2-il)metil)-2-metilpiperidin-4-carboxílico

206.	ácido (2R,4R)-1-(3-cloro-2-fluorobencil)-2-etil-4-((3-fluoro-4-(1-hidroxiciclopropil)-6-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)piridin-2-il)metil)piperidin-4-carboxílico
207.	ácido (2R,4R)-4-((4-(azetidin-1-il)-3-fluoro-6-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)piridin-2-il)metil)-1-(3-cloro-2-fluorobencil)-2-etilpiperidin-4-carboxílico
208.	ácido 4-((4-(azetidin-1-il)-3-fluoro-6-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)piridin-2-il)metil)-1-(3-cloro-2-fluorobencil)piperidin-4-carboxílico
209.	ácido (2R,4R)-1-(3-cloro-2-fluorobencil)-4-((4-(difluorometil)-3-fluoro-6-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)piridin-2-il)metil)-2-etilpiperidin-4-carboxílico
210.	ácido 1-(3-cloro-2-fluorobencil)-4-((4-(difluorometil)-3-fluoro-6-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)piridin-2-il)metil)piperidin-4-carboxílico
211.	ácido (2R,4R)-1-(3-cloro-2-fluorobencil)-2-etil-4-((3-fluoro-6-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)-4-(trifluorometil)piridin-2-il)metil)piperidin-4-carboxílico
212.	ácido 1-(3-cloro-2-fluorobencil)-4-((3-fluoro-6-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)-4-(trifluorometil)piridin-2-il)metil)piperidin-4-carboxílico
213.	ácido (2R,4R)-1-(3-cloro-2-fluorobencil)-4-((3-fluoro-6-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)-4-(trifluorometil)piridin-2-il)metil)-2-metilpiperidin-4-carboxílico
214.	ácido (2R,4R)-1-(3-cloro-2-fluorobencil)-2-etil-4-((3-fluoro-4-(1-hidroxiciclobutil)-6-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)piridin-2-il)metil)piperidin-4-carboxílico
215.	ácido 1-(3-cloro-2-fluorobencil)-4-((3-fluoro-4-(1-hidroxiciclobutil)-6-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)piridin-2-il)metil)piperidin-4-carboxílico
216.	ácido (2R,4R)-1-(3-cloro-2-fluorobencil)-4-((3-fluoro-4-(1-hidroxiciclobutil)-6-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)piridin-2-il)metil)-2-metilpiperidin-4-carboxílico
217.	ácido (2R,4R)-1-(3-cloro-2-fluorobencil)-4-((4-ciclobutil-3-fluoro-6-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)piridin-2-il)metil)-2-etilpiperidin-4-carboxílico
218.	ácido 1-(3-cloro-2-fluorobencil)-4-((4-ciclobutil-3-fluoro-6-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)piridin-2-il)metil)piperidin-4-carboxílico
219.	ácido (2R,4R)-1-(3-cloro-2-fluorobencil)-4-((4-ciclobutil-3-fluoro-6-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)piridin-2-il)metil)-2-metilpiperidin-4-carboxílico
220.	ácido (2R,4R)-1-(3-cloro-2-fluorobencil)-4-((4-ciano-3-fluoro-6-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)piridin-2-il)metil)-2-etilpiperidin-4-carboxílico
221.	ácido 1-(3-cloro-2-fluorobencil)-4-((4-ciano-3-fluoro-6-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)piridin-2-il)metil)piperidin-4-carboxílico
222.	ácido (2R,4R)-1-(3-cloro-2-fluorobencil)-2-etil-4-((3-metil-6-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)piridin-2-il)metil)piperidin-4-carboxílico
223.	ácido (2R,4R)-1-(3-cloro-2-fluorobencil)-4-((3-ciano-6-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)piridin-2-il)metil)-2-etilpiperidin-4-carboxílico
224.	ácido (2R,4R)-1-(3-cloro-2-fluorobencil)-4-((3-cloro-6-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)piridin-2-il)metil)-2-etilpiperidin-4-carboxílico
225.	ácido 1-(3-cloro-2-fluorobencil)-4-((3-metil-6-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)piridin-2-il)metil)piperidin-4-carboxílico
226.	ácido 1-(3-cloro-2-fluorobencil)-4-((3-ciano-6-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)piridin-2-il)metil)piperidin-4-carboxílico
227.	ácido 1-(3-cloro-2-fluorobencil)-4-((3-cloro-6-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)piridin-2-il)metil)piperidin-4-carboxílico

228.	ácido (2S)-1-(3-cloro-2-fluorobencil)-2-etil-4-((3-fluoro-6-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)piridin-2-il)metil)piperidin-4-carboxílico
229.	ácido 1-(1-(3-cloro-2-fluorofenil)etil)-4-((3-fluoro-6-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)piridin-2-il)metil)piperidin-4-carboxílico
230.	ácido 1-(difluoro(2-(trifluorometil)fenil)metil)-4-((3-fluoro-6-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)piridin-2-il)metil)piperidin-4-carboxílico
231.	ácido (2R,4R)-1-(3-cloro-2-fluoro-6-metilbencil)-4-((3-fluoro-6-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)piridin-2-il)metil)-2-metilpiperidin-4-carboxílico
232.	ácido (2R,4R)-1-(3-cloro-2-fluoro-4-metilbencil)-4-((3-fluoro-6-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)piridin-2-il)metil)-2-metilpiperidin-4-carboxílico
233.	ácido (2R,4R)-1-(3-cloro-2-fluorobencil)-4-((3-fluoro-4-(3-hidroxiazetidin-1-il)-6-((5-metiltiazol-2-il)amino)piridin-2-il)metil)-2-metilpiperidin-4-carboxílico
234.	ácido (2R,4R)-1-((4,5-diclorotiofen-2-il)metil)-4-((3-fluoro-6-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)piridin-2-il)metil)-2-metilpiperidin-4-carboxílico
235.	ácido (2R,4R)-1-((4,5-dimetiltiofen-2-il)metil)-4-((3-fluoro-6-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)piridin-2-il)metil)-2-metilpiperidin-4-carboxílico
236.	ácido (3R,4S)-1-(3-cloro-2-fluorobencil)-4-((3-fluoro-6-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)piridin-2-il)metil)-3-metilpiperidin-4-carboxílico
237.	ácido (2R,4R)-1-((3-cloro-2-fluorofenil)difluorometil)-4-((3-fluoro-6-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)piridin-2-il)metil)-2-metilpiperidin-4-carboxílico
238.	ácido 1-(3-cloro-2-fluorobencil)-4-((3-fluoro-6-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)piridin-2-il)metil)-3-metilpiperidin-4-carboxílico
239.	ácido (3S,4R)-1-(3-cloro-2-fluorobencil)-4-((3-fluoro-6-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)piridin-2-il)metil)-3-metilpiperidin-4-carboxílico
240.	ácido 1-(3-cloro-2-fluorobencil)-4-((3-fluoro-4-(1-fluorociclopropil)-6-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)piridin-2-il)metil)piperidin-4-carboxílico
241.	ácido 1-(3-cloro-2-fluorobencil)-4-((3-fluoro-6-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)-4-(metilamino)piridin-2-il)metil)piperidin-4-carboxílico
242.	ácido 1-(3-cloro-2-fluorobencil)-4-((3-fluoro-4-isopropoxi-6-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)piridin-2-il)metil)piperidin-4-carboxílico
243.	ácido (2R,4R)-1-(((3-cloro-2-fluorofenil)sulfonil)metil)-4-((3-fluoro-6-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)piridin-2-il)metil)-2-metilpiperidin-4-carboxílico
244.	ácido 1-(1-(3,5-diclorofenil)ciclopropil)-4-((3-fluoro-6-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)piridin-2-il)metil)piperidin-4-carboxílico
245.	ácido 1-(3-(3,5-diclorofenil)oxetan-3-il)-4-((3-fluoro-6-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)piridin-2-il)metil)piperidin-4-carboxílico
246.	ácido (2R,4R)-1-(3-cloro-4,5-difluorobencil)-4-((3-fluoro-6-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)piridin-2-il)metil)-2-metilpiperidin-4-carboxílico
247.	ácido (2R,4R)-1-(2,3-difluorobencil)-4-((3-fluoro-4-(1-hidroxiciclopropil)-6-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)piridin-2-il)metil)-2-metilpiperidin-4-carboxílico
248.	ácido (2R,4R)-1-(2,3-difluorobencil)-4-((3-fluoro-4-(2-hidroxipropan-2-il)-6-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)piridin-2-il)metil)-2-metilpiperidin-4-carboxílico
249.	ácido 1-(2,3-difluorobencil)-4-((3-fluoro-4-(1-hidroxiciclopropil)-6-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)piridin-2-il)metil)piperidin-4-carboxílico

250.	ácido 1-(2,3-difluorobencil)-4-((3-fluoro-4-(2-hidroxipropan-2-il)-6-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)piridin-2-il)metil)piperidin-4-carboxílico
251.	ácido (2R,4R)-1-(2,3-difluorobencil)-2-etil-4-((3-fluoro-4-(1-hidroxiciclopropil)-6-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)piridin-2-il)metil)piperidin-4-carboxílico
252.	ácido (2R,4R)-1-(2,3-difluorobencil)-2-etil-4-((3-fluoro-4-metil-6-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)piridin-2-il)metil)piperidin-4-carboxílico
253.	ácido (2R,4R)-1-(2,3-difluorobencil)-2-etil-4-((3-fluoro-4-(2-hidroxipropan-2-il)-6-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)piridin-2-il)metil)piperidin-4-carboxílico
254.	ácido (2R,4R)-1-(2,3-diclorobencil)-2-etil-4-((3-fluoro-4-metil-6-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)piridin-2-il)metil)piperidin-4-carboxílico
255.	ácido (2R,4R)-1-(3-cloro-2,6-difluorobencil)-2-etil-4-((3-fluoro-4-(1-hidroxiciclopropil)-6-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)piridin-2-il)metil)piperidin-4-carboxílico
256.	ácido (2R,4R)-1-(3-cloro-2,6-difluorobencil)-2-etil-4-((3-fluoro-4-metil-6-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)piridin-2-il)metil)piperidin-4-carboxílico
257.	ácido (2R,4R)-1-(3-cloro-2,6-difluorobencil)-2-etil-4-((3-fluoro-4-(2-hidroxipropan-2-il)-6-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)piridin-2-il)metil)piperidin-4-carboxílico
258.	ácido 1-(3-cloro-2,6-difluorobencil)-4-((3-fluoro-4-(1-hidroxiciclopropil)-6-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)piridin-2-il)metil)piperidin-4-carboxílico
259.	ácido 1-(3-cloro-2,6-difluorobencil)-4-((3-fluoro-4-(2-hidroxipropan-2-il)-6-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)piridin-2-il)metil)piperidin-4-carboxílico
260.	ácido (2R,4R)-1-(3-cloro-2,6-difluorobencil)-4-((3-fluoro-4-(1-hidroxiciclopropil)-6-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)piridin-2-il)metil)-2-metilpiperidin-4-carboxílico
261.	ácido (2R,4R)-1-(3-cloro-2,6-difluorobencil)-4-((3-fluoro-4-(2-hidroxipropan-2-il)-6-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)piridin-2-il)metil)-2-metilpiperidin-4-carboxílico
262.	ácido 1-(3-cloro-2-fluorobencil)-4-((6-etil-5-fluoro-2-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)pirimidin-4-il)metil)piperidin-4-carboxílico
263.	ácido (2R,4R)-1-(3-cloro-2-fluorobencil)-4-((6-etil-5-fluoro-2-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)pirimidin-4-il)metil)-2-metilpiperidin-4-carboxílico
264.	ácido (2R,4R)-1-(3-cloro-2-fluorobencil)-2-etil-4-((6-etil-5-fluoro-2-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)pirimidin-4-il)metil)piperidin-4-carboxílico
265.	ácido 1-(3-cloro-2-fluorobencil)-4-((5-fluoro-6-metil-2-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)pirimidin-4-il)metil)piperidin-4-carboxílico
266.	ácido (2R,4R)-1-(3-cloro-2-fluorobencil)-4-((5-fluoro-6-metil-2-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)pirimidin-4-il)metil)-2-metilpiperidin-4-carboxílico
267.	ácido (2R,4R)-1-(3-cloro-2-fluorobencil)-2-etil-4-((5-fluoro-6-metil-2-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)pirimidin-4-il)metil)piperidin-4-carboxílico
268.	ácido 1-(3-cloro-2-fluorobencil)-4-((5-fluoro-6-isopropil-2-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)pirimidin-4-il)metil)piperidin-4-carboxílico
269.	ácido (2R,4R)-1-(3-cloro-2-fluorobencil)-4-((5-fluoro-6-isopropil-2-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)pirimidin-4-il)metil)-2-metilpiperidin-4-carboxílico
270.	ácido (2R,4R)-1-(3-cloro-2-fluorobencil)-2-etil-4-((5-fluoro-6-isopropil-2-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)pirimidin-4-il)metil)piperidin-4-carboxílico
271.	ácido 1-(3-cloro-2-fluorobencil)-4-((6-ciclopropil-5-fluoro-2-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)pirimidin-4-il)metil)piperidin-4-carboxílico

272.	ácido (2R,4R)-1-(3-cloro-2-fluorobencil)-4-((6-ciclopropil-5-fluoro-2-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)pirimidin-4-il)metil)-2-metilpiperidin-4-carboxílico
273.	ácido (2R,4R)-1-(3-cloro-2-fluorobencil)-4-((6-ciclopropil-5-fluoro-2-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)pirimidin-4-il)metil)-2-etilpiperidin-4-carboxílico
274.	ácido 1-(3-cloro-2-fluorobencil)-4-((5-fluoro-6-(2-hidroxipropan-2-il)-2-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)pirimidin-4-il)metil)piperidin-4-carboxílico
275.	ácido (2R,4R)-1-(3-cloro-2-fluorobencil)-4-((5-fluoro-6-(2-hidroxipropan-2-il)-2-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)pirimidin-4-il)metil)-2-metilpiperidin-4-carboxílico
276.	ácido (2R,4R)-1-(3-cloro-2-fluorobencil)-2-etil-4-((5-fluoro-6-(2-hidroxipropan-2-il)-2-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)pirimidin-4-il)metil)piperidin-4-carboxílico
277.	ácido 1-(3-cloro-2-fluorobencil)-4-((5-fluoro-2-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)-6-fenilpirimidin-4-il)metil)piperidin-4-carboxílico
278.	ácido (2R,4R)-1-(3-cloro-2-fluorobencil)-4-((5-fluoro-2-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)-6-fenilpirimidin-4-il)metil)-2-metilpiperidin-4-carboxílico
279.	ácido (2R,4R)-1-(3-cloro-2-fluorobencil)-2-etil-4-((5-fluoro-2-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)-6-fenilpirimidin-4-il)metil)piperidin-4-carboxílico
280.	ácido 1-(3-cloro-2-fluorobencil)-4-((5-fluoro-6-(1-hidroxiciclopropil)-2-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)pirimidin-4-il)metil)piperidin-4-carboxílico
281.	ácido (2R,4R)-1-(3-cloro-2-fluorobencil)-4-((5-fluoro-6-(1-hidroxiciclopropil)-2-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)pirimidin-4-il)metil)-2-metilpiperidin-4-carboxílico
282.	ácido (2R,4R)-1-(3-cloro-2-fluorobencil)-2-etil-4-((5-fluoro-6-(1-hidroxiciclopropil)-2-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)pirimidin-4-il)metil)piperidin-4-carboxílico
283.	ácido (2R,4R)-4-((6-(azetidin-1-il)-5-fluoro-2-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)pirimidin-4-il)metil)-1-(3-cloro-2-fluorobencil)-2-etilpiperidin-4-carboxílico
284.	ácido 4-((6-(azetidin-1-il)-5-fluoro-2-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)pirimidin-4-il)metil)-1-(3-cloro-2-fluorobencil)piperidin-4-carboxílico
285.	ácido (2R,4R)-4-((6-(azetidin-1-il)-5-fluoro-2-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)pirimidin-4-il)metil)-1-(3-cloro-2-fluorobencil)-2-metilpiperidin-4-carboxílico
286.	ácido (2R,4R)-1-(3-cloro-2-fluorobencil)-4-((6-(difluorometil)-5-fluoro-2-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)pirimidin-4-il)metil)-2-etilpiperidin-4-carboxílico
287.	ácido 1-(3-cloro-2-fluorobencil)-4-((6-(difluorometil)-5-fluoro-2-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)pirimidin-4-il)metil)piperidin-4-carboxílico
288.	ácido (2R,4R)-1-(3-cloro-2-fluorobencil)-4-((6-(difluorometil)-5-fluoro-2-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)pirimidin-4-il)metil)-2-metilpiperidin-4-carboxílico
289.	ácido (2R,4R)-1-(3-cloro-2-fluorobencil)-2-etil-4-((5-fluoro-2-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)-6-(trifluorometil)pirimidin-4-il)metil)piperidin-4-carboxílico
290.	ácido 1-(3-cloro-2-fluorobencil)-4-((5-fluoro-2-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)-6-(trifluorometil)pirimidin-4-il)metil)piperidin-4-carboxílico
291.	ácido (2R,4R)-1-(3-cloro-2-fluorobencil)-4-((5-fluoro-2-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)-6-(trifluorometil)pirimidin-4-il)metil)-2-metilpiperidin-4-carboxílico
292.	ácido (2R,4R)-1-(3-cloro-2-fluorobencil)-2-etil-4-((5-fluoro-6-(1-hidroxiciclobutil)-2-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)pirimidin-4-il)metil)piperidin-4-carboxílico
293.	ácido 1-(3-cloro-2-fluorobencil)-4-((5-fluoro-6-(1-hidroxiciclobutil)-2-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)pirimidin-4-il)metil)piperidin-4-carboxílico

294.	ácido (2R,4R)-1-(3-cloro-2-fluorobencil)-4-((5-fluoro-6-(1-hidroxiciclobutil)-2-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)pirimidin-4-il)metil)-2-metilpiperidin-4-carboxílico
295.	ácido (2R,4R)-1-(3-cloro-2-fluorobencil)-4-((6-ciclobutil-5-fluoro-2-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)pirimidin-4-il)metil)-2-etilpiperidin-4-carboxílico
296.	ácido 1-(3-cloro-2-fluorobencil)-4-((6-ciclobutil-5-fluoro-2-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)pirimidin-4-il)metil)piperidin-4-carboxílico
297.	ácido (2R,4R)-1-(3-cloro-2-fluorobencil)-4-((6-ciclobutil-5-fluoro-2-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)pirimidin-4-il)metil)-2-metilpiperidin-4-carboxílico
298.	ácido (2R,4R)-1-(3-cloro-2-fluorobencil)-4-((6-ciano-5-fluoro-2-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)pirimidin-4-il)metil)-2-etilpiperidin-4-carboxílico
299.	ácido 1-(3-cloro-2-fluorobencil)-4-((6-ciano-5-fluoro-2-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)pirimidin-4-il)metil)piperidin-4-carboxílico
300.	ácido (2R,4R)-1-(3-cloro-2-fluorobencil)-4-((6-ciano-5-fluoro-2-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)pirimidin-4-il)metil)-2-metilpiperidin-4-carboxílico
301.	ácido (2R,4R)-1-(3-cloro-2-fluorobencil)-4-((5-fluoro-6-(3-hidroxioxetan-3-il)-2-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)pirimidin-4-il)metil)-2-metilpiperidin-4-carboxílico
302.	ácido 1-(3-cloro-2-fluorobencil)-4-((5-fluoro-6-(3-hidroxioxetan-3-il)-2-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)pirimidin-4-il)metil)piperidin-4-carboxílico
303.	ácido (2R,4R)-1-(3-cloro-2-fluorobencil)-2-etil-4-((5-fluoro-6-(3-hidroxioxetan-3-il)-2-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)pirimidin-4-il)metil)piperidin-4-carboxílico
304.	ácido (2R,4R)-1-(3-cloro-2-fluorobencil)-4-((5-fluoro-2-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)-6-(oxetan-3-il)pirimidin-4-il)metil)-2-metilpiperidin-4-carboxílico
305.	ácido 1-(3-cloro-2-fluorobencil)-4-((5-fluoro-2-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)-6-(oxetan-3-il)pirimidin-4-il)metil)piperidin-4-carboxílico
306.	ácido (2R,4R)-1-(3-cloro-2-fluorobencil)-2-etil-4-((5-fluoro-2-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)-6-(oxetan-3-il)pirimidin-4-il)metil)piperidin-4-carboxílico
307.	ácido (2R,4R)-1-(3-cloro-2-fluorobencil)-4-((3-fluoro-6-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)pirazin-2-il)metil)-2-metilpiperidin-4-carboxílico
308.	ácido (2R,4R)-1-(3-cloro-2-fluorobencil)-2-metil-4-((5-metil-2-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)pirimidin-4-il)metil)piperidin-4-carboxílico
309.	ácido (2R,4R)-1-(3-cloro-2-fluorobencil)-4-((6-fluoro-3-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)-1,2,4-triazin-5-il)metil)-2-metilpiperidin-4-carboxílico
310.	ácido (2R,4R)-1-(3-cloro-2-fluorobencil)-2-etil-4-((3-fluoro-6-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)pirazin-2-il)metil)piperidin-4-carboxílico
311.	ácido (2R,4R)-1-(3-cloro-2-fluorobencil)-2-etil-4-((5-fluoro-2-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)pirimidin-4-il)metil)piperidin-4-carboxílico
312.	ácido (2R,4R)-1-(3-cloro-2-fluorobencil)-2-etil-4-((6-fluoro-3-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)-1,2,4-triazin-5-il)metil)piperidin-4-carboxílico
313.	ácido 1-(3-cloro-2-fluorobencil)-4-((3-fluoro-6-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)pirazin-2-il)metil)piperidin-4-carboxílico
314.	ácido 1-(3-cloro-2-fluorobencil)-4-((5-fluoro-2-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)pirimidin-4-il)metil)piperidin-4-carboxílico
315.	ácido 1-(3-cloro-2-fluorobencil)-4-((6-fluoro-3-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)-1,2,4-triazin-5-il)metil)piperidin-4-carboxílico

316.	ácido (2R)-1-(((3-cloro-2-fluorofenil)sulfonil)metil)-4-((3-fluoro-6-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)piridin-2-il)metil)-2-metilpiperidin-4-carboxílico
317.	ácido (2R)-1-((1-(3-cloro-2-fluorofenil)ciclopropil)metil)-4-((3-fluoro-6-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)piridin-2-il)metil)-2-metilpiperidin-4-carboxílico
318.	ácido (2R)-1-((1-(3-cloro-2-fluorofenil)ciclobutil)metil)-4-((3-fluoro-6-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)piridin-2-il)metil)-2-metilpiperidin-4-carboxílico
319.	ácido (2R)-1-((3-(3-cloro-2-fluorofenil)oxetan-3-il)metil)-4-((3-fluoro-6-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)piridin-2-il)metil)-2-metilpiperidin-4-carboxílico
320.	ácido (2R)-1-(1-(3-cloro-2-fluorobencil)ciclopropil)-4-((3-fluoro-6-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)piridin-2-il)metil)-2-metilpiperidin-4-carboxílico
321.	ácido (2R)-1-(1-(3-cloro-2-fluorobencil)ciclobutil)-4-((3-fluoro-6-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)piridin-2-il)metil)-2-metilpiperidin-4-carboxílico
322.	ácido (2R)-1-(3-(3-cloro-2-fluorobencil)oxetan-3-il)-4-((3-fluoro-6-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)piridin-2-il)metil)-2-metilpiperidin-4-carboxílico
323.	ácido (2R)-1-(2-(3-cloro-2-fluorofenil)-2,2-difluoroetil)-4-((3-fluoro-6-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)piridin-2-il)metil)-2-metilpiperidin-4-carboxílico
324.	ácido (2R,4R)-1-(3-cloro-2-fluorobencil)-4-((3-fluoro-6-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)-4-(metilamino)piridin-2-il)metil)-2-metilpiperidin-4-carboxílico
325.	ácido (2R,4R)-1-(3-cloro-2-fluorobencil)-4-((3-fluoro-4-isopropoxi-6-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)piridin-2-il)metil)-2-metilpiperidin-4-carboxílico
326.	ácido (2R,4R)-1-(3-cloro-2-fluorobencil)-4-((3-fluoro-4-(1-fluorociclopropil)-6-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)piridin-2-il)metil)-2-metilpiperidin-4-carboxílico
327.	ácido (2R,4R)-1-(3-cloro-2-fluorobencil)-4-((3-fluoro-4-(2-hidroxietil)-6-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)piridin-2-il)metil)-2-metilpiperidin-4-carboxílico
328.	ácido (2R,4R)-1-(3-cloro-2-fluorobencil)-4-((3-fluoro-4,5-dimetil-6-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)piridin-2-il)metil)-2-metilpiperidin-4-carboxílico
329.	ácido (2R,4R)-1-(2,3-difluorofenetil)-4-((3-fluoro-6-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)piridin-2-il)metil)-2-metilpiperidin-4-carboxílico
330.	ácido (2R,4R)-1-(2,3-diclorofenetil)-4-((3-fluoro-6-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)piridin-2-il)metil)-2-metilpiperidin-4-carboxílico
331.	ácido (2R,4R)-1-(3-cloro-2,6-difluorofenetil)-4-((3-fluoro-6-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)piridin-2-il)metil)-2-metilpiperidin-4-carboxílico
332.	ácido (2R,4R)-1-(2,4-diclorofenetil)-4-((3-fluoro-6-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)piridin-2-il)metil)-2-metilpiperidin-4-carboxílico
333.	ácido (2R,4R)-1-(2-(3-cloro-2-fluorofenil)-2,2-difluoroetil)-4-((3-fluoro-6-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)piridin-2-il)metil)-2-metilpiperidin-4-carboxílico
334.	ácido (2R,4R)-1-((1-(3-cloro-2-fluorofenil)ciclopropil)metil)-4-((3-fluoro-6-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)piridin-2-il)metil)-2-metilpiperidin-4-carboxílico
335.	ácido (2R,4R)-1-((1-(3-cloro-2-fluorofenil)ciclobutil)metil)-4-((3-fluoro-6-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)piridin-2-il)metil)-2-metilpiperidin-4-carboxílico
336.	ácido (2R,4R)-1-(3-cloro-2-fluorobencil)-4-((3-fluoro-4-(2-fluoro-1,3-dihidroxipropan-2-il)-6-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)piridin-2-il)metil)-2-metilpiperidin-4-carboxílico
337.	ácido (2R,4R)-1-(3-cloro-2-fluorobencil)-2-metil-4-((6-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)-3-(trifluorometil)piridin-2-il)metil)piperidin-4-carboxílico

338.	ácido (2R,4R)-1-(3-cloro-2-fluorobencil)-4-((3-fluoro-6-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)-4-morfolinopiridin-2-il)metil)-2-metilpiperidin-4-carboxílico
339.	ácido (2R,4R)-4-((3-fluoro-6-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)-4-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-2-il)metil)-2-metil-1-((2-(trifluorometil)fenil)sulfonil)piperidin-4-carboxílico
340.	ácido (2R,4R)-4-((3-fluoro-6-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)-4-(1-metilazetidin-3-il)piridin-2-il)metil)-2-metil-1-((2-(trifluorometil)fenil)sulfonil)piperidin-4-carboxílico
341.	ácido (2R,4R)-4-((4-(azetidin-1-il)-3-fluoro-6-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)piridin-2-il)metil)-2-metil-1-((2-(trifluorometil)fenil)sulfonil)piperidin-4-carboxílico
342.	ácido (2R,4R)-1-(3-cloro-2-fluorobencil)-4-((3-fluoro-6-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)-4-(3-metiloxetan-3-il)piridin-2-il)metil)-2-metilpiperidin-4-carboxílico
343.	ácido (2R,4R)-1-(3-cloro-2-fluorobencil)-4-((3-fluoro-5-metil-6-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)piridin-2-il)metil)-2-metilpiperidin-4-carboxílico
344.	ácido (2R,4R)-1-(3-cloro-2-fluorobencil)-2-metil-4-((4-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)pirimidin-2-il)metil)piperidin-4-carboxílico
345.	ácido (2R,4R)-1-(3-cloro-2-fluorobencil)-2-metil-4-((6-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)-4-(trifluorometoxi)piridin-2-il)metil)piperidin-4-carboxílico
346.	ácido (2R,4R)-1-(3-cloro-2-fluorobencil)-4-((3-fluoro-6-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)-4-(trifluorometoxi)piridin-2-il)metil)-2-metilpiperidin-4-carboxílico
347.	ácido (2R,4R)-1-(3-cloro-2-fluorobencil)-2-metil-4-((6-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)-3-(trifluorometil)pirazin-2-il)metil)piperidin-4-carboxílico
348.	ácido 1-(3-cloro-2,6-difluorobencil)-4-((4-etil-3-fluoro-6-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)piridin-2-il)metil)piperidin-4-carboxílico
349.	ácido 4-((4-acetil-3-fluoro-6-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)piridin-2-il)metil)-1-(3-cloro-2,6-difluorobencil)piperidin-4-carboxílico
350.	ácido (2R,4R)-4-((4-acetil-3-metil-6-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)piridin-2-il)metil)-1-(3-cloro-2-fluorobencil)-2-metilpiperidin-4-carboxílico
351.	ácido (2R,4R)-4-((4-acetil-6-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)piridin-2-il)metil)-1-(3-cloro-2-fluorobencil)-2-metilpiperidin-4-carboxílico
352.	ácido (2R,4R)-1-(3-cloro-2-fluorobencil)-4-((3'-fluoro-3-metil-6'-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)-[2,4'-bipiridin]-2'-il)metil)-2-metilpiperidin-4-carboxílico
353.	ácido (2R,4R)-1-(3-cloro-2-fluorobencil)-4-((3-fluoro-6-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)-4-(pirimidin-2-il)piridin-2-il)metil)-2-metilpiperidin-4-carboxílico
354.	ácido (2R,4R)-4-((4-acetil-3-cloro-6-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)piridin-2-il)metil)-1-(3-cloro-2-fluorobencil)-2-metilpiperidin-4-carboxílico
355.	ácido (2R,4R)-1-(3-cloro-2-fluorobencil)-2-metil-4-((6'-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)-[2,4'-bipiridin]-2'-il)metil)piperidin-4-carboxílico
356.	ácido (2R,4R)-1-(3-cloro-2-fluorobencil)-2-metil-4-((3-metil-6'-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)-[2,4'-bipiridin]-2'-il)metil)piperidin-4-carboxílico
357.	ácido (2R,4R)-1-(3-cloro-2-fluorobencil)-2-metil-4-((6-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)-4-(pirimidin-2-il)piridin-2-il)metil)piperidin-4-carboxílico
358.	ácido (2R,4R)-1-(3-cloro-2-fluorobencil)-2-metil-4-((3'-metil-6'-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)-[2,4'-bipiridin]-2'-il)metil)piperidin-4-carboxílico
359.	ácido (2R,4R)-1-(3-cloro-2-fluorobencil)-4-((3,3'-dimetil-6'-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)-[2,4'-bipiridin]-2'-il)metil)-2-metilpiperidin-4-carboxílico

360.	ácido (2R,4R)-1-(3-cloro-2-fluorobencil)-2-metil-4-((3-metil-6-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)-4-(pirimidin-2-il)piridin-2-il)metil)piperidin-4-carboxílico
361.	ácido (2R,4R)-1-(3-cloro-2-fluorobencil)-4-((3'-cloro-6'-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)-[2,4'-bipiridin]-2'-il)metil)-2-metilpiperidin-4-carboxílico
362.	ácido (2R,4R)-1-(3-cloro-2-fluorobencil)-4-((3'-cloro-3-metil-6'-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)-[2,4'-bipiridin]-2'-il)metil)-2-metilpiperidin-4-carboxílico
363.	ácido (2R,4R)-1-(3-cloro-2-fluorobencil)-4-((3-cloro-6-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)-4-(pirimidin-2-il)piridin-2-il)metil)-2-metilpiperidin-4-carboxílico
364.	1-(3-cloro-2-fluorobencil)-4-(2,6-difluoro-3-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)bencil)piperidin-4-carboxílico
365.	ácido (2R,4R)-4-((4-acetil-3,5-difluoro-6-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)piridin-2-il)metil)-1-(3-cloro-2-fluorobencil)-2-metilpiperidin-4-carboxílico
366.	ácido (2R,4R)-4-((4-acetil-3-fluoro-5-metil-6-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)piridin-2-il)metil)-1-(3-cloro-2-fluorobencil)-2-metilpiperidin-4-carboxílico
367.	ácido (2R,4R)-1-(3-cloro-2-fluorobencil)-4-((4-(1,1-difluoroetil)-3,5-difluoro-6-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)piridin-2-il)metil)-2-metilpiperidin-4-carboxílico
368.	ácido (2R,4R)-1-(3-cloro-2-fluorobencil)-4-((3,5-difluoro-6-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)-4-(3-metiloxetan-3-il)piridin-2-il)metil)-2-metilpiperidin-4-carboxílico
369.	ácido (2R,4R)-1-(3-cloro-2-fluorobencil)-4-((3,5-difluoro-4-(1-fluoroetil)-6-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)piridin-2-il)metil)-2-metilpiperidin-4-carboxílico
370.	ácido (2R,4R)-1-(3-cloro-2-fluorobencil)-4-((3,5-difluoro-6-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)-4-(metilsulfonil)piridin-2-il)metil)-2-metilpiperidin-4-carboxílico
371.	ácido (2R,4R)-1-(3-cloro-2-fluorobencil)-4-((4-(1,1-difluoroetil)-3-fluoro-5-metil-6-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)piridin-2-il)metil)-2-metilpiperidin-4-carboxílico
372.	ácido (2R,4R)-1-(3-cloro-2-fluorobencil)-4-((3-fluoro-5-metil-6-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)-4-(3-metiloxetan-3-il)piridin-2-il)metil)-2-metilpiperidin-4-carboxílico
373.	ácido (2R,4R)-1-(3-cloro-2-fluorobencil)-4-((5-fluoro-3-metil-6-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)piridin-2-il)metil)-2-metilpiperidin-4-carboxílico
374.	ácido (2R,4R)-1-(3-cloro-2-fluorobencil)-4-((4-etil-5-fluoro-3-metil-6-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)piridin-2-il)metil)-2-metilpiperidin-4-carboxílico
375.	ácido (2R,4R)-1-(3-cloro-2-fluorobencil)-4-((4-cloro-3-metil-5-fluoro-6-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)piridin-2-il)metil)-2-metilpiperidin-4-carboxílico
376.	ácido (2R,4R)-1-(3-cloro-2-fluorobencil)-4-((5-fluoro-3-metil-6-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)-4-propionilpiridin-2-il)metil)-2-metilpiperidin-4-carboxílico
377.	ácido (2R,4R)-4-((4-acetil-3-metil-5-fluoro-6-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)piridin-2-il)metil)-1-(3-cloro-2-fluorobencil)-2-metilpiperidin-4-carboxílico
378.	ácido (2R,4R)-1-(3-cloro-2-fluorobencil)-4-((4-etil-5-fluoro-6-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)piridin-2-il)metil)-2-metilpiperidin-4-carboxílico
379.	ácido (2R,4R)-1-(3-cloro-2-fluorobencil)-4-((5-fluoro-6-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)-4-propionilpiridin-2-il)metil)-2-metilpiperidin-4-carboxílico
380.	ácido (2R,4R)-1-(3-cloro-2-fluorobencil)-4-((4-etil-3,5-difluoro-6-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)piridin-2-il)metil)-2-metilpiperidin-4-carboxílico
381.	ácido (2R,4R)-1-(3-cloro-2-fluorobencil)-4-((3,5-difluoro-6-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)-4-propionilpiridin-2-il)metil)-2-metilpiperidin-4-carboxílico

382.	1-(3-cloro-2-fluorobencil)-4-((3-metil-5-fluoro-6-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)piridin-2-il)metil)piperidin-4-carboxílico
383.	1-(3-cloro-2-fluorobencil)-4-((3-metil-5-fluoro-4-metil-6-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)piridin-2-il)metil)piperidin-4-carboxílico
384.	ácido 1-(3-cloro-2-fluorobencil)-4-((4-etil-5-fluoro-3-metil-6-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)piridin-2-il)metil)piperidin-4-carboxílico
385.	ácido 1-(3-cloro-2-fluorobencil)-4-((4-cloro-3-metil-5-fluoro-6-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)piridin-2-il)metil)piperidin-4-carboxílico
386.	ácido 1-(3-cloro-2-fluorobencil)-4-((3-metil-5-fluoro-6-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)-4-propionilpiridin-2-il)metil)piperidin-4-carboxílico
387.	ácido 4-((4-acetil-3-metil-5-fluoro-6-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)piridin-2-il)metil)-1-(3-cloro-2-fluorobencil)piperidin-4-carboxílico
388.	ácido 1-(3-cloro-2-fluorobencil)-4-((5-fluoro-6-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)piridin-2-il)metil)piperidin-4-carboxílico
389.	ácido 1-(3-cloro-2-fluorobencil)-4-((4-etil-5-fluoro-6-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)piridin-2-il)metil)piperidin-4-carboxílico
390.	ácido 1-(3-cloro-2-fluorobencil)-4-((4-cloro-5-fluoro-6-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)piridin-2-il)metil)piperidin-4-carboxílico
391.	ácido 1-(3-cloro-2-fluorobencil)-4-((5-fluoro-6-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)-4-propionilpiridin-2-il)metil)piperidin-4-carboxílico
392.	ácido 4-((4-acetil-5-fluoro-6-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)piridin-2-il)metil)-1-(3-cloro-2-fluorobencil)piperidin-4-carboxílico
393.	ácido 1-(3-cloro-2-fluorobencil)-4-((3,5-difluoro-4-metil-6-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)piridin-2-il)metil)piperidin-4-carboxílico
394.	ácido 1-(3-cloro-2-fluorobencil)-4-((4-etil-3,5-difluoro-6-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)piridin-2-il)metil)piperidin-4-carboxílico
395.	ácido 1-(3-cloro-2-fluorobencil)-4-((4-cloro-3,5-difluoro-6-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)piridin-2-il)metil)piperidin-4-carboxílico
396.	ácido 1-(3-cloro-2-fluorobencil)-4-((3,5-difluoro-6-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)-4-propionilpiridin-2-il)metil)piperidin-4-carboxílico
397.	ácido 4-((4-acetil-3,5-difluoro-6-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)piridin-2-il)metil)-1-(3-cloro-2-fluorobencil)piperidin-4-carboxílico
398.	ácido 1-(3-cloro-2-fluorobencil)-4-((3-fluoro-4,5-dimetil-6-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)piridin-2-il)metil)piperidin-4-carboxílico
399.	ácido 4-((4-acetil-3-fluoro-5-metil-6-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)piridin-2-il)metil)-1-(3-cloro-2-fluorobencil)piperidin-4-carboxílico
400.	ácido 1-(3-cloro-2-fluorobencil)-4-((4-(1,1-difluoroetil)-3,5-difluoro-6-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)piridin-2-il)metil)piperidin-4-carboxílico
401.	ácido 1-(3-cloro-2-fluorobencil)-4-((3,5-difluoro-6-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)-4-(3-metiloxetan-3-il)piridin-2-il)metil)piperidin-4-carboxílico
402.	ácido 1-(3-cloro-2-fluorobencil)-4-((3,5-difluoro-4-(1-fluoroetil)-6-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)piridin-2-il)metil)piperidin-4-carboxílico
403.	ácido 1-(3-cloro-2-fluorobencil)-4-((3,5-difluoro-6-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)-4-(metilsulfonil)piridin-2-il)metil)piperidin-4-carboxílico

404.	ácido 1-(3-cloro-2-fluorobencil)-4-((4-(1,1-difluoroetil)-3-fluoro-5-metil-6-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)piridin-2-il)metil)piperidin-4-carboxílico
405.	ácido 1-(3-cloro-2-fluorobencil)-4-((3-fluoro-5-metil-6-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)-4-(3-metiloxetan-3-il)piridin-2-il)metil)piperidin-4-carboxílico
406.	ácido 1-(3-cloro-2-fluorobencil)-4-((3,5-dimetil-6-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)piridin-2-il)metil)piperidin-4-carboxílico
407.	ácido 1-(3-cloro-2-fluorobencil)-4-((3,4,5-trimetil-6-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)piridin-2-il)metil)piperidin-4-carboxílico
408.	ácido 1-(3-cloro-2-fluorobencil)-4-((4-etil-3,5-dimetil-6-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)piridin-2-il)metil)piperidin-4-carboxílico
409.	ácido 1-(3-cloro-2-fluorobencil)-4-((4-cloro-3,5-dimetil-6-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)piridin-2-il)metil)piperidin-4-carboxílico
410.	ácido 1-(3-cloro-2-fluorobencil)-4-((3,5-dimetil-6-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)-4-propionilpiridin-2-il)metil)piperidin-4-carboxílico
411.	ácido 4-((4-acetil-3,5-dimetil-6-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)piridin-2-il)metil)-1-(3-cloro-2-fluorobencil)piperidin-4-carboxílico
412.	ácido 1-(3-cloro-2-fluorobencil)-4-((5-metil-6-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)piridin-2-il)metil)piperidin-4-carboxílico
413.	ácido 1-(3-cloro-2-fluorobencil)-4-((4,5-dimetil-6-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)piridin-2-il)metil)piperidin-4-carboxílico
414.	ácido 1-(3-cloro-2-fluorobencil)-4-((4-etil-5-metil-6-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)piridin-2-il)metil)piperidin-4-carboxílico
415.	ácido 1-(3-cloro-2-fluorobencil)-4-((4-cloro-5-metil-6-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)piridin-2-il)metil)piperidin-4-carboxílico
416.	ácido 1-(3-cloro-2-fluorobencil)-4-((5-metil-6-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)-4-propionilpiridin-2-il)metil)piperidin-4-carboxílico
417.	ácido 4-((4-acetil-5-metil-6-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)piridin-2-il)metil)-1-(3-cloro-2-fluorobencil)piperidin-4-carboxílico
418.	ácido 1-(3-cloro-2-fluorobencil)-4-((3-fluoro-5-metil-6-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)piridin-2-il)metil)piperidin-4-carboxílico
419.	ácido 1-(3-cloro-2-fluorobencil)-4-((4-etil-3-fluoro-5-metil-6-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)piridin-2-il)metil)piperidin-4-carboxílico
420.	ácido 1-(3-cloro-2-fluorobencil)-4-((4-cloro-3-fluoro-5-metil-6-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)piridin-2-il)metil)piperidin-4-carboxílico
421.	ácido 1-(3-cloro-2-fluorobencil)-4-((3-fluoro-5-metil-6-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)-4-propionilpiridin-2-il)metil)piperidin-4-carboxílico
422.	ácido (2R,4R)-1-(3-cloro-2-fluorobencil)-4-((3,5-dimetil-6-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)piridin-2-il)metil)-2-metilpiperidin-4-carboxílico
423.	ácido (2R,4R)-1-(3-cloro-2-fluorobencil)-2-metil-4-((3,4,5-trimetil-6-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)piridin-2-il)metil)piperidin-4-carboxílico
424.	ácido (2R,4R)-1-(3-cloro-2-fluorobencil)-4-((4-etil-3,5-dimetil-6-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)piridin-2-il)metil)-2-metilpiperidin-4-carboxílico
425.	ácido (2R,4R)-1-(3-cloro-2-fluorobencil)-4-((4-cloro-3,5-dimetil-6-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)piridin-2-il)metil)-2-metilpiperidin-4-carboxílico

426.	ácido (2R,4R)-1-(3-cloro-2-fluorobencil)-4-((3,5-dimetil-6-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)-4-propionilpiridin-2-il)metil)-2-metilpiperidin-4-carboxílico
427.	ácido (2R,4R)-4-((4-acetil-3,5-dimetil-6-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)piridin-2-il)metil)-1-(3-cloro-2-fluorobencil)-2-metilpiperidin-4-carboxílico
428.	ácido (2R,4R)-1-(3-cloro-2-fluorobencil)-2-metil-4-((5-metil-6-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)piridin-2-il)metil)piperidin-4-carboxílico
429.	ácido (2R,4R)-1-(3-cloro-2-fluorobencil)-4-((4,5-dimetil-6-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)piridin-2-il)metil)-2-metilpiperidin-4-carboxílico
430.	ácido (2R,4R)-1-(3-cloro-2-fluorobencil)-4-((4-etil-5-metil-6-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)piridin-2-il)metil)-2-metilpiperidin-4-carboxílico
431.	ácido (2R,4R)-1-(3-cloro-2-fluorobencil)-4-((4-cloro-5-metil-6-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)piridin-2-il)metil)-2-metilpiperidin-4-carboxílico
432.	ácido (2R,4R)-1-(3-cloro-2-fluorobencil)-2-metil-4-((5-metil-6-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)-4-propionilpiridin-2-il)metil)piperidin-4-carboxílico
433.	ácido (2R,4R)-4-((4-acetil-5-metil-6-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)piridin-2-il)metil)-1-(3-cloro-2-fluorobencil)-2-metilpiperidin-4-carboxílico
434.	ácido (2R,4R)-1-(3-cloro-2-fluorobencil)-4-((4-etil-3-fluoro-5-metil-6-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)piridin-2-il)metil)-2-metilpiperidin-4-carboxílico
435.	ácido (2R,4R)-1-(3-cloro-2-fluorobencil)-4-((4-cloro-3-fluoro-5-metil-6-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)piridin-2-il)metil)-2-metilpiperidin-4-carboxílico
436.	ácido (2R,4R)-1-(3-cloro-2-fluorobencil)-4-((3-fluoro-5-metil-6-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)-4-propionilpiridin-2-il)metil)-2-metilpiperidin-4-carboxílico
437.	ácido (2R,4R)-1-(3-cloro-2-fluorobencil)-4-((5-fluoro-4-((R)-1-fluoroetil)-6-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)piridin-2-il)metil)-2-metilpiperidin-4-carboxílico
438.	ácido (2R,4R)-1-(3-cloro-2-fluorobencil)-4-((5-fluoro-4-((S)-1-fluoroetil)-6-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)piridin-2-il)metil)-2-metilpiperidin-4-carboxílico
439.	ácido (2R,4R)-1-(3-cloro-2-fluorobencil)-4-((4-(1,1-difluoroetil)-5-fluoro-6-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)piridin-2-il)metil)-2-metilpiperidin-4-carboxílico
440.	ácido (2R,4R)-1-(3-cloro-2-fluorobencil)-4-((5-fluoro-6-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)-4-(3-metiloxetan-3-il)piridin-2-il)metil)-2-metilpiperidin-4-carboxílico
441.	ácido (2R,4R)-1-(3-cloro-2-fluorobencil)-4-((5'-fluoro-6'-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)-[2,4'-bipiridin]-2'-il)metil)-2-metilpiperidin-4-carboxílico
442.	ácido (2R,4R)-1-(3-cloro-2-fluorobencil)-4-((5-fluoro-6-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)-4-(pirimidin-2-il)piridin-2-il)metil)-2-metilpiperidin-4-carboxílico
443.	ácido (2R,4R)-1-(3-cloro-2-fluorobencil)-4-((5'-fluoro-3-metil-6'-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)-[2,4'-bipiridin]-2'-il)metil)-2-metilpiperidin-4-carboxílico
444.	ácido (2R,4R)-1-(3-cloro-2-fluorobencil)-4-((5'-fluoro-6'-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)-[3,4'-bipiridin]-2'-il)metil)-2-metilpiperidin-4-carboxílico
445.	ácido (2R,4R)-1-(3-cloro-2-fluorobencil)-4-((5-fluoro-6-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)-4-(piridazin-3-il)piridin-2-il)metil)-2-metilpiperidin-4-carboxílico
446.	ácido (2R,4R)-1-(3-cloro-2-fluorobencil)-4-((5-fluoro-6-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)-4-(oxazol-2-il)piridin-2-il)metil)-2-metilpiperidin-4-carboxílico
447.	ácido (2R,4R)-1-(3-cloro-2-fluorobencil)-4-((5-fluoro-6-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)-4-(tiazol-2-il)piridin-2-il)metil)-2-metilpiperidin-4-carboxílico

448.	ácido (2R,4R)-1-(3-cloro-2-fluorobencil)-4-((5-fluoro-4-(1-metil-1H-imidazol-2-il)-6-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)piridin-2-il)metil)-2-metilpiperidin-4-carboxílico
449.	ácido 6-(((2R,4R)-4-carboxi-1-(3-cloro-2-fluorobencil)-2-metilpiperidin-4-il)metil)-3-fluoro-2-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)isonicotínico
450.	ácido (2R,4R)-1-(3-cloro-2-fluorobencil)-4-((4-(dimetilcarbamoil)-5-fluoro-6-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)piridin-2-il)metil)-2-metilpiperidin-4-carboxílico
451.	ácido (2R,4R)-4-((4-(azetidin-1-carbonil)-5-fluoro-6-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)piridin-2-il)metil)-1-(3-cloro-2-fluorobencil)-2-metilpiperidin-4-carboxílico
452.	ácido (2R,4R)-1-(3-cloro-2-fluorobencil)-4-((5-fluoro-6-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)-4-(morfolin-4-carbonil)piridin-2-il)metil)-2-metilpiperidin-4-carboxílico
453.	ácido (2R,4R)-1-(3-cloro-2-fluorobencil)-4-((5-fluoro-6-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)-4-(4-metilpiperazin-1-carbonil)piridin-2-il)metil)-2-metilpiperidin-4-carboxílico
454.	ácido (2R,4R)-1-(3-cloro-2-fluorobencil)-4-((4-cloro-5-fluoro-3-metil-6-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)piridin-2-il)metil)-2-metilpiperidin-4-carboxílico
455.	ácido (2R,4R)-4-((4-acetil-5-fluoro-3-metil-6-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)piridin-2-il)metil)-1-(3-cloro-2-fluorobencil)-2-metilpiperidin-4-carboxílico
456.	ácido (2R,4R)-1-(3-cloro-2-fluorobencil)-4-((5-fluoro-4-isobutiril-6-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)piridin-2-il)metil)-2-metilpiperidin-4-carboxílico
457.	ácido (2R,4R)-1-(3-cloro-2-fluorobencil)-4-((5-fluoro-6-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)-4-pivaloilpiridin-2-il)metil)-2-metilpiperidin-4-carboxílico
458.	ácido (2R,4R)-1-(3-cloro-2-fluorobencil)-4-((3'-fluoro-5'-metil-6'-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)-[2,4'-bipiridin]-2'-il)metil)-2-metilpiperidin-4-carboxílico
459.	ácido (2R,4R)-1-(3-cloro-2-fluorobencil)-4-((3-fluoro-5-metil-6-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)-4-(pirimidin-2-il)piridin-2-il)metil)-2-metilpiperidin-4-carboxílico
460.	ácido (2R,4R)-1-(3-cloro-2-fluorobencil)-4-((3-fluoro-5-metil-6-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)-4-(oxazol-2-il)piridin-2-il)metil)-2-metilpiperidin-4-carboxílico
461.	ácido (2R,4R)-1-(3-cloro-2-fluorobencil)-4-((5-fluoro-4-isobutiril-3-metil-6-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)piridin-2-il)metil)-2-metilpiperidin-4-carboxílico
462.	ácido (2R,4R)-1-(3-cloro-2-fluorobencil)-4-((5-fluoro-3-metil-6-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)-4-pivaloilpiridin-2-il)metil)-2-metilpiperidin-4-carboxílico
463.	ácido (2R,4R)-1-(3-cloro-2-fluorobencil)-4-((3-fluoro-4-isobutiril-5-metil-6-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)piridin-2-il)metil)-2-metilpiperidin-4-carboxílico
464.	ácido (2R,4R)-1-(3-cloro-2-fluorobencil)-4-((3-fluoro-5-metil-6-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)-4-pivaloilpiridin-2-il)metil)-2-metilpiperidin-4-carboxílico
465.	ácido (2R,4R)-1-(3-cloro-2-fluorobencil)-4-((3,5-difluoro-4-((R)-1-fluoroetil)-6-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)piridin-2-il)metil)-2-metilpiperidin-4-carboxílico
466.	ácido (2R,4R)-1-(3-cloro-2-fluorobencil)-4-((3,5-difluoro-4-((S)-1-fluoroetil)-6-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)piridin-2-il)metil)-2-metilpiperidin-4-carboxílico
467.	ácido (2R,4R)-1-(3-cloro-2-fluorobencil)-4-((3',5'-difluoro-6'-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)-[2,4'-bipiridin]-2'-il)metil)-2-metilpiperidin-4-carboxílico
468.	ácido (2R,4R)-1-(3-cloro-2-fluorobencil)-4-((3,5-difluoro-6-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)-4-(pirimidin-2-il)piridin-2-il)metil)-2-metilpiperidin-4-carboxílico
469.	ácido (2R,4R)-1-(3-cloro-2-fluorobencil)-4-((3',5'-difluoro-3-metil-6'-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)-[2,4'-bipiridin]-2'-il)metil)-2-metilpiperidin-4-carboxílico

470.	ácido (2R,4R)-1-(3-cloro-2-fluorobencil)-4-((3',5'-difluoro-6'-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)-[3,4'-bipiridin]-2'-il)metil)-2-metilpiperidin-4-carboxílico
471.	ácido (2R,4R)-1-(3-cloro-2-fluorobencil)-4-((3,5-difluoro-6-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)-4-(piridazin-3-il)piridin-2-il)metil)-2-metilpiperidin-4-carboxílico
472.	ácido (2R,4R)-1-(3-cloro-2-fluorobencil)-4-((3,5-difluoro-6-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)-4-(oxazol-2-il)piridin-2-il)metil)-2-metilpiperidin-4-carboxílico
473.	ácido (2R,4R)-1-(3-cloro-2-fluorobencil)-4-((3,5-difluoro-6-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)-4-(tiazol-2-il)piridin-2-il)metil)-2-metilpiperidin-4-carboxílico
474.	ácido (2R,4R)-1-(3-cloro-2-fluorobencil)-4-((3,5-difluoro-4-(1-metil-1H-imidazol-2-il)-6-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)piridin-2-il)metil)-2-metilpiperidin-4-carboxílico
475.	ácido 2-(((2R,4R)-4-carboxi-1-(3-cloro-2-fluorobencil)-2-metilpiperidin-4-il)metil)-3,5-difluoro-6-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)isonicotínico
476.	ácido (2R,4R)-1-(3-cloro-2-fluorobencil)-4-((4-(dimetilcarbamoil)-3,5-difluoro-6-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)piridin-2-il)metil)-2-metilpiperidin-4-carboxílico
477.	ácido (2R,4R)-4-((4-(azetidin-1-carbonil)-3,5-difluoro-6-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)piridin-2-il)metil)-1-(3-cloro-2-fluorobencil)-2-metilpiperidin-4-carboxílico
478.	ácido (2R,4R)-1-(3-cloro-2-fluorobencil)-4-((3,5-difluoro-6-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)-4-(morfolin-4-carbonil)piridin-2-il)metil)-2-metilpiperidin-4-carboxílico
479.	ácido (2R,4R)-1-(3-cloro-2-fluorobencil)-4-((3,5-difluoro-6-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)-4-(4-metilpiperazin-1-carbonil)piridin-2-il)metil)-2-metilpiperidin-4-carboxílico
480.	ácido (2R,4R)-1-(3-cloro-2-fluorobencil)-4-((3,5-difluoro-4-isobutiril-6-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)piridin-2-il)metil)-2-metilpiperidin-4-carboxílico
481.	ácido (2R,4R)-1-(3-cloro-2-fluorobencil)-4-((3,5-difluoro-6-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)-4-pivaloilpiridin-2-il)metil)-2-metilpiperidin-4-carboxílico
482.	ácido (2R,4R)-1-(3-cloro-2-fluorobencil)-4-((3-fluoro-4-((R)-1-fluoroetil)-6-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)piridin-2-il)metil)-2-metilpiperidin-4-carboxílico
483.	ácido (2R,4R)-1-(3-cloro-2-fluorobencil)-4-((3-fluoro-4-((S)-1-fluoroetil)-6-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)piridin-2-il)metil)-2-metilpiperidin-4-carboxílico
484.	ácido (2R,4R)-1-(3-cloro-2-fluorobencil)-4-((3'-fluoro-6'-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)-[3,4'-bipiridin]-2'-il)metil)-2-metilpiperidin-4-carboxílico
485.	ácido (2R,4R)-1-(3-cloro-2-fluorobencil)-4-((3-fluoro-6-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)-4-(piridazin-3-il)piridin-2-il)metil)-2-metilpiperidin-4-carboxílico
486.	ácido (2R,4R)-1-(3-cloro-2-fluorobencil)-4-((3-fluoro-6-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)-4-(oxazol-2-il)piridin-2-il)metil)-2-metilpiperidin-4-carboxílico
487.	ácido (2R,4R)-1-(3-cloro-2-fluorobencil)-4-((3-fluoro-6-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)-4-(tiazol-2-il)piridin-2-il)metil)-2-metilpiperidin-4-carboxílico
488.	ácido (2R,4R)-1-(3-cloro-2-fluorobencil)-4-((3-fluoro-4-(1-metil-1H-imidazol-2-il)-6-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)piridin-2-il)metil)-2-metilpiperidin-4-carboxílico
489.	ácido (2R,4R)-4-((4-(azetidin-1-carbonil)-3-fluoro-6-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)piridin-2-il)metil)-1-(3-cloro-2-fluorobencil)-2-metilpiperidin-4-carboxílico
490.	ácido (2R,4R)-1-(3-cloro-2-fluorobencil)-4-((3-fluoro-6-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)-4-pivaloilpiridin-2-il)metil)-2-metilpiperidin-4-carboxílico
491.	ácido 1-(3-cloro-2-fluorobencil)-4-((4-(1,1-difluoroetil)-3-fluoro-6-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)piridin-2-il)metil)piperidin-4-carboxílico

492.	ácido (2R,4R)-1-(3-cloro-2-fluorobencil)-4-((3,4-difluoro-6-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)piridin-2-il)metil)-2-metilpiperidin-4-carboxílico
493.	ácido (2R,4R)-1-(3-cloro-2-fluorobencil)-4-((4-hidroxi-6-((3-metil-1H-pirazol-5-il)amino)piridin-2-il)metil)-2-metilpiperidin-4-carboxílico
494.	ácido (2R,4R)-1-(3-cloro-2-fluorobencil)-4-((3-fluoro-6-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)-4-(2,2,2-trifluoroacetil)piridin-2-il)metil)-2-metilpiperidin-4-carboxílico
495.	ácido (2R,4R)-1-(3-cloro-2-fluorobencil)-4-((3-fluoro-6-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)-4-(oxetano-3-carbonil)piridin-2-il)metil)-2-metilpiperidin-4-carboxílico
496.	ácido (2R,4R)-1-(3-cloro-2-fluorobencil)-4-(2-fluoro-5-((5-metil-1H-1,2,4-triazol-3-il)amino)bencil)-2-metilpiperidin-4-carboxílico

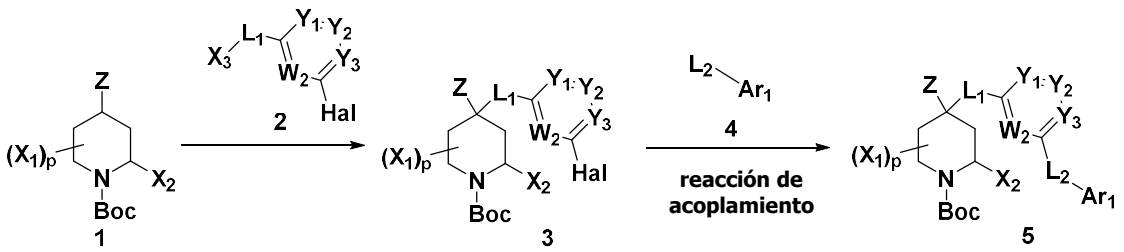
Métodos de preparación

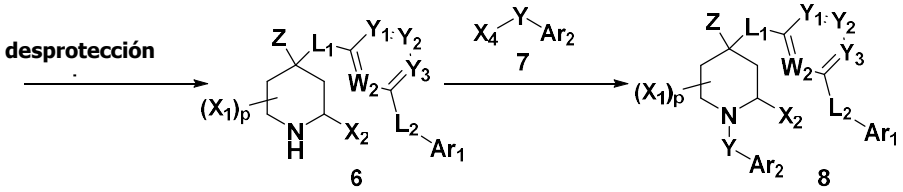
Los compuestos de la presente invención se pueden preparar de varias maneras muy conocidas para el experto en síntesis orgánica usando los métodos descritos más abajo o variaciones de los mismos que serán apreciadas por los expertos en la materia. Las referencias citadas en la presente se incorporan como referencia en su totalidad.

Los métodos de síntesis descritos más adelante se consideran una ilustración de la invención sin restringir su materia ni el alcance de los compuestos reclamados en estos ejemplos. Cuando no se describe la preparación de compuestos iniciales es que son obtenibles comercialmente o se pueden preparar de forma análoga a compuestos conocidos o métodos descritos en la presente. Los compuestos de cualquiera de las fórmulas descritas en la presente se pueden sintetizar tomando como referencia los métodos ilustrados en los siguientes esquemas. Como se muestra aquí, el compuesto final es un producto que tiene la misma fórmula estructural representada como cualquiera de las fórmulas. Se entenderá que cualquier compuesto de las fórmulas se puede preparar mediante la selección adecuada de reactivos con la sustitución apropiada. Los disolventes, temperaturas, presiones y otras condiciones de reacción pueden ser seleccionadas fácilmente por un experto en la materia. Los grupos protectores se manipulan de acuerdo con los métodos estándares de síntesis orgánica (T. W. Green y P. G. M. Wuts (1999) "Protective Groups in Organic Synthesis", 3ª edición, John Wiley & Sons). Estos grupos se eliminan en alguna etapa de la síntesis del compuesto usando métodos que son evidentes para los expertos en la materia.

Para fines ilustrativos, los esquemas 1, 2 y 3 muestran un método sintético general para preparar los compuestos descritos en la presente. Para una descripción más detallada de los pasos de reacción individuales véase la sección de ejemplos más abajo. Los expertos en la materia apreciarán que se pueden usar otras rutas sintéticas para sintetizar los compuestos. Además, muchos de los compuestos preparados mediante los métodos descritos más abajo pueden ser modificados adicionalmente a la luz de esta divulgación usando química convencional muy conocida para los expertos en la materia.

Esquema 1

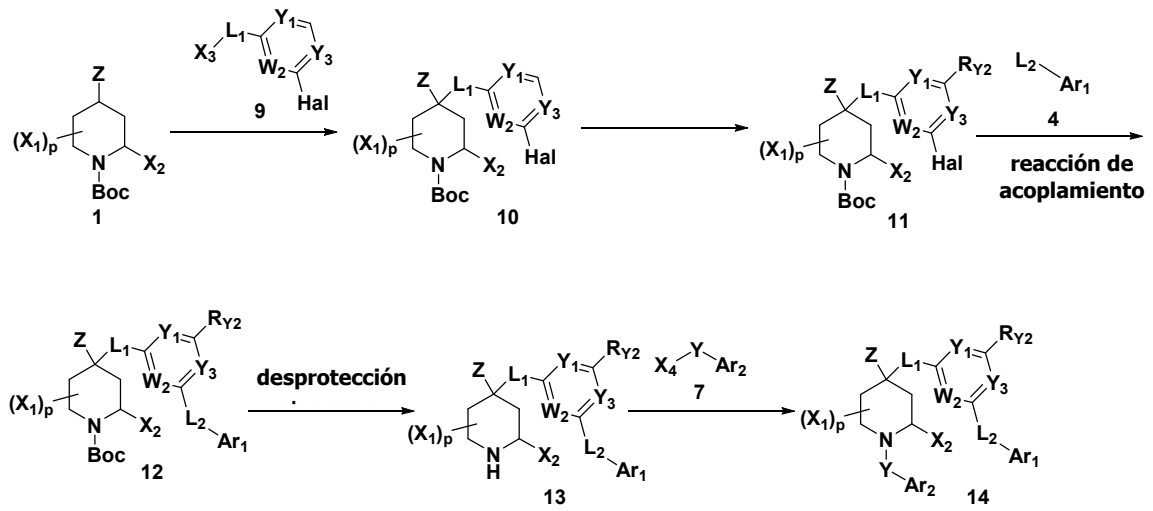




En el esquema 1 se describen rutas generales para los compuestos ilustrados en la invención, en donde los sustituyentes L_1, L_2, Y, Y_1, Y_2, Y_3, p, X_1, X_2, Ar_1, Ar_2 y Z, etc., se definieron anteriormente en el texto o son un grupo funcional que puede ser convertido al sustituyente final deseado. El sustituyente Hal es un halogenuro y X_3 y X_4 son un grupo saliente tal como un halogenuro u OH, que puede ser convertido fácilmente a un grupo saliente, tal como triflato o tosilato.

Como se representa en el esquema 1, la reacción de sustitución nucleofílica de 1 con los halogenuros de bencilo heterocíclico aromático 2 produce 3. La reacción de acoplamiento cruzado catalizada por paladio de 3 y 4 puede producir 5. La reacción de desprotección de 5 da 6. Se puede requerir la reacción de sustitución nucleofílica o condensación de 6 con 7 para obtener el producto final 8.

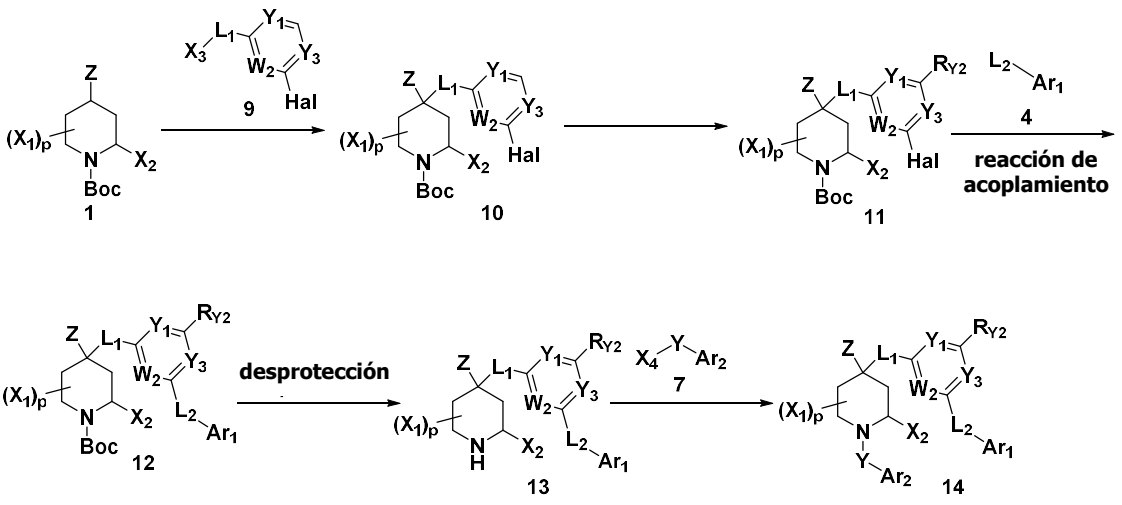
Esquema 2



En el esquema 2 se describen rutas generales para los compuestos ilustrados en la invención, en donde los sustituyentes L_1, L_2, Y, Y_1, Y_2, Y_3, p, X_1, X_2, Ar_1, Ar_2 y Z, etc., se definieron anteriormente en el texto o son un grupo funcional que puede ser convertido al sustituyente final deseado. El sustituyente Hal es un halogenuro y X_3 y X_4 son un grupo saliente tal como un halogenuro u OH, que puede ser convertido fácilmente a un grupo saliente, tal como triflato o tosilato.

Como se representa en el esquema 2, 10 reacciona con reactivos nucleofílicos para producir 11 bajo condiciones alcalinas usando un álcali como diisopropilamida de litio (LDA), bis(trimetilsilil)amida de litio (HMDSLi) etc. El método de síntesis de los otros pasos se muestra en el esquema 1.

Esquema 3



En el esquema 3 se describen rutas generales para los compuestos ilustrados en la invención, en donde los sustituyentes L_1, L_2, Y, Y_1, Y_2, Y_3, p, X_1, X_2, Ar_1, Ar_2, R_{Y2} y Z, etc., se definieron anteriormente en el texto o son un grupo funcional que puede ser convertido al sustituyente final deseado. El sustituyente Hal es un halogenuro y X_3 y X_4 son un grupo saliente tal como un halogenuro u OH, que puede ser convertido fácilmente a un grupo saliente, tal como triflato o tosilato. X_5 es un grupo protector, alquilo inferior de C_1-C_4, PMB, etc.

Se apreciará que pueden estar disponibles otras rutas sintéticas para la práctica de la presente invención.

La invención se ilustra adicionalmente mediante los siguientes ejemplos, que se pueden sintetizar y aislar como bases libres o como sales.

La presente invención también provee una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de por lo menos un compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo de fórmula I, II, III, IV, V, VI o VII, y por lo menos un excipiente farmacéuticamente aceptable. En la composición, dicho compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo de fórmula I, II, III, IV, V, VI o VII, está en una proporción en peso con respecto a dicho excipiente dentro del intervalo de aproximadamente 0.0001 a aproximadamente 10.

Adicionalmente, la presente invención provee el uso de por lo menos un compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo de fórmula I, II, III, IV, V, VI o VII, y/o una composición farmacéutica descrita en la presente, para la fabricación de un medicamento.

En algunas modalidades, el medicamento así preparado se puede usar para el tratamiento o prevención del cáncer o metástasis del cáncer.

En algunas modalidades, el medicamento así preparado se puede usar como un inhibidor selectivo de Aurora A.

En algunas modalidades, el cáncer se selecciona del grupo que consiste en cáncer pulmonar de células pequeñas, cáncer colorrectal, cáncer gástrico, cáncer de próstata, cáncer de mama, cáncer de mama triple negativo, cáncer cervicouterino, cáncer de cabeza y cuello, cáncer esofágico, cáncer ovárico, cáncer pulmonar de células no pequeñas, linfoma no Hodgkin, o cualquier combinación de los mismos.

En algunas modalidades preferidas, el cáncer se selecciona de cáncer pulmonar de células pequeñas, cáncer de próstata, cáncer de mama triple negativo, cáncer cervicouterino o cáncer de cabeza y cuello.

Por lo menos un compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo de la fórmula I, II, III, IV, V, VI o VII, y/o una composición farmacéutica descrita en la presente, que es para usarse en el tratamiento del cáncer o la prevención de la metástasis de cáncer.

En algunas modalidades, el cáncer se selecciona del grupo que consiste en cáncer

pulmonar de células pequeñas, cáncer colorrectal, cáncer gástrico, cáncer de próstata, cáncer de mama, cáncer de mama triple negativo, cáncer cervicouterino, cáncer de cabeza y cuello, cáncer esofágico, cáncer ovárico, cáncer pulmonar de células no pequeñas, linfoma no Hodgkin, o cualquier combinación de los mismos.

En algunas modalidades, el cáncer se selecciona de cáncer pulmonar de células pequeñas, cáncer de próstata, cáncer de mama triple negativo, cáncer cervicouterino o cáncer de cabeza y cuello.

Por lo menos un compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo de la fórmula I, II, III, IV, V, VI o VII, y/o una composición farmacéutica descrita en la presente, que se usa como un inhibidor selectivo de Aurora A.

Por lo menos un compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo de la fórmula I, II, III, IV, V, VI o VII, y/o una composición farmacéutica descrita en la presente, que se usa como un medicamento.

Adicionalmente, la presente invención provee un método de tratamiento de un paciente que tiene una afección que es mediada por la actividad de Aurora A, dicho método comprende administrarle al paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de por lo menos un compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo de la fórmula I, II, III, IV, V, VI o VII, y/o una composición farmacéutica descrita anteriormente.

En algunas modalidades, la afección mediada por la actividad de Aurora A es el cáncer.

En algunas modalidades, la afección mediada por la actividad de Aurora A es el cáncer pulmonar de células pequeñas, cáncer colorrectal, cáncer gástrico, cáncer de próstata, cáncer de mama, cáncer de mama triple negativo, cáncer cervicouterino, cáncer de cabeza y cuello, cáncer esofágico, cáncer ovárico, cáncer pulmonar de células no pequeñas, linfoma no Hodgkin, o cualquier combinación de los mismos.

En algunas modalidades, el cáncer se selecciona de cáncer pulmonar de células pequeñas, cáncer de próstata, cáncer de mama triple negativo, cáncer cervicouterino o cáncer de cabeza y cuello.

Adicionalmente, la presente invención provee un método de tratamiento de un cáncer seleccionado del grupo que consiste en cáncer pulmonar de células pequeñas, cáncer colorrectal, cáncer gástrico, cáncer de próstata, cáncer de mama, cáncer de mama triple negativo, cáncer cervicouterino, cáncer de cabeza y cuello, cáncer esofágico, cáncer ovárico, cáncer pulmonar de células no pequeñas o linfoma no Hodgkin en un mamífero, que comprende administrarle al mamífero que requiera dicho tratamiento una cantidad eficaz de por lo menos un compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo de la fórmula I, II, III, IV, V, VI o VII, y/o una composición farmacéutica anteriormente descrita.

El término "halógeno" , como se usa en la presente, a menos que se indique de otra manera, significa flúor, cloro, bromo o yodo. Los grupos halógenos preferidos incluyen F, Cl y Br. Los términos "haloalquilo de C_{1-6}", "haloalquenilo de C_{2-6}", "haloalquinilo de C_{2-6}" y "haloalcoxi de C_{1-6}" significan un alquilo de C_{1-6}, alquenilo de C_{2-6}, alquinilo de C_{2-6} o alcoxi de C_{1-6} en los que uno o más átomos de hidrógeno (en particular de 1 a 3) han sido reemplazados por átomos de halógeno, especialmente átomos de flúor o cloro. En alguna modalidad se prefieren los grupos fluoroalquilo de C_{1-6}, fluoroalquenilo de C_{2-6}, fluoroalquinilo de C_{2-6} y fluoroalcoxi de C_{1-6}, en particular fluoroalquilo de C_{1-3}, por ejemplo, CF_3, CHF_2, CH_2F, CH_2CH_2F, CH_2CHF_2, CH_2CF_3 y grupos fluoroalcoxi de C_{1-3}, por ejemplo, OCF_3, $OCHF_2$, OCH_2F, OCH_2CH_2F, OCH_2CHF_2 o OCH_2CF_3, y más especialmente CF_3, OCF_3 y $OCHF_2$.

Como se usa en la presente, a menos que se indique de otra manera, alquilo incluye radicales de hidrocarburo monovalente saturado que tiene porciones rectas, ramificadas o cíclicas. Por ejemplo, los radicales alquilo incluyen metilo, etilo, propilo, isopropilo, ciclopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, t-butilo, ciclobutilo, n-pentilo, 3-(2-metil)butilo, 2-pentilo, 2-metilbutilo, neopentilo, ciclopentilo, n-hexilo, 2-hexilo, 2-metilpentilo y ciclohexilo. Similarmente, C_{1-8}, como en alquilo de C_{1-8}, se define para identificar que el grupo tiene 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 u 8 átomos de carbono en una disposición lineal o ramificada.

Alquileno significa un grupo difuncional obtenido por la eliminación de un átomo de hidrógeno de un grupo alquilo que se define más arriba. Por ejemplo, metileno (esto es, $-CH_2-$), etileno (esto es, $-CH_2-CH_2-$ o $-CH(CH_3)-$) y propileno (esto es, $-CH_2-CH_2-CH_2-$, $-CH(-CH_2-CH_3)-$ o $-CH_2-CH(CH_3)-$).

Los grupos alquenilo y alquinilo incluyen alquenos y alquinos de cadena recta, ramificada o cíclica. Asimismo, "alquenilo de C_{2-8}" y "alquinilo de C_{2-8}" significan un radical alquenilo o alquinilo que tiene 2, 3, 4, 5, 6, 7 u 8 átomos de carbono en una disposición lineal o ramificada.

Los radicales alcoxi son éteres de oxígeno formados de los grupos alquilo de cadena recta, ramificada o cíclicos anteriormente descritos.

El término "arilo" , como se usa en la presente, a menos que se indique de otra manera, se refiere a un sistema de anillo mono- o policíclico sustituido o no sustituido que contiene átomos de anillo de carbono. Los arilos preferidos son sistemas de anillo aromático, monocíclicos o bicíclicos, de 6-10 miembros. Los arilos preferidos son fenilo y naftilo. El arilo más preferido es fenilo.

El término "anillo heterocíclico" o "heterociclilo", como se usa en la presente, a menos que se indique de otra manera, se refiere a un sistema de anillo no aromático mono- o policíclico, sustituido o no sustituido, que contiene uno o más heteroátomos. Los heteroátomos preferidos incluyen N, O y S, incluidos N-óxidos, óxidos y dióxidos de azufre. Preferiblemente, el anillo es de tres a ocho miembros y es completamente saturado o tiene uno o más grados de insaturación. Dentro de

la presente definición están incluidos los grados múltiples de sustitución, preferiblemente una, dos o tres.

Ejemplos de dichos grupos heterocíclicos incluyen, sin limitación, azetidinilo, pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, oxopiperazinilo, oxopiperidinilo, oxoazepinilo, azepinilo, tetrahidrofuranilo, dioxolanilo, tetrahidroimidazolilo, tetrahidrotiazolilo, tetrahidrooxazolilo, tetrahidropiranilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, tiamorfolinil sulfóxido, tiamorfolinil sulfona y oxadiazolilo.

El término "heteroarilo", como se usa en la presente, a menos que se indique de otra manera, representa un sistema de anillo aromático que contiene carbono y por lo menos un heteroátomo. El heteroarilo puede ser monocíclico o policíclico, sustituido o no sustituido. Un grupo heteroarilo monocíclico puede tener de 1 a 4 heteroátomos en el anillo, mientras que un heteroarilo policíclico puede contener de 1 a 10 heteroátomos. Un anillo heteroarilo policíclico puede contener una unión de anillo fusionado, espiro o de puente, por ejemplo, el heteroarilo bicíclico es un heteroarilo policíclico. Los anillos de heteroarilo bicíclico pueden contener de 8 a 12 átomos miembros. Los anillos de heteroarilo monocíclico pueden contener de 5 a 8 átomos miembros (carbonos y heteroátomos). Ejemplos de grupos heteroarilo incluyen, sin limitación, tienilo, furanilo, imidazolilo, isoxazolilo, oxazolilo, pirazolilo, pirrolilo, tiazolilo, tiadiazolilo, triazolilo, piridilo, piridazinilo, indolilo, azaindolilo, indazolilo, benzoimidazolilo, benzofuranilo, benzotienilo, benzoisoxazolilo, benzoxazolilo, benzopirazolilo, benzotiazolilo, benzotiadiazolilo, benzotriazolil adeninilo, quinolinilo o isoquinolinilo.

El término "cicloalquilo" se refiere a un anillo monocíclico, bicíclico o policíclico saturado, no aromático, sustituido o no sustituido, que opcionalmente incluye un enlazador de alquileno a través del cual puede unirse el cicloalquilo. Los grupos "cicloalquilo" ejemplares incluyen, sin limitación, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, etc.

Los términos "carbonilo", "=O", "-C=O", "C=O", "-CO", "-C(O)" y "CO" se refieren al grupo  .

El término "oxo" se refiere al radical =O.

Siempre que el término "alquil" o "aril" o cualquiera de sus raíces de prefijo aparezca en el nombre de un sustituyente (por ejemplo, aralquilo o dialquilamino) se interpretará que incluye las limitaciones arriba descritas para "alquilo" y "arilo". Los números designados de átomos de carbono (por ejemplo, C_{1-6}) se referirán independientemente al número de átomos de carbono en una porción alquilo o en la porción alquilo de un sustituyente más grande en el que aparezca alquil como su raíz de prefijo.

El término "sustituido" se refiere a un grupo arriba mencionado en el que uno o más átomos de hidrógeno (preferiblemente 1-6, muy preferiblemente 1-3) están reemplazados independientemente con los mismos o diferentes sustituyentes. Los sustituyentes típicos incluyen, sin

limitación, X, alquilo de C_{1-6}, alcoxi de C_{1-6}, cicloalquilo de C_{3-20}, $-OR_{13}$, SR_{13}, =O, =S, $-C(O)R_{13}$, $-C(S)R_{13}$, $=NR_{13}$, $-C(O)OR_{13}$, $-C(S)OR_{13}$, $-NR_{13}R_{14}$, $-C(O)NR_{13}R_{14}$, ciano, nitro, $-S(O)_2R_{13}$, $-OS(O_2)OR_{13}$, $-OS(O)_2R_{13}$, o $-OP(O)(OR_{13})(OR_{14})$; en donde cada X es independientemente un halógeno (F, Cl, Br o I), y R_{13} y R_{14} se seleccionan independientemente de -H, alquilo de C_{1-6} y haloalquilo de C_{1-6}. En algunas modalidades, los sustituyentes se seleccionan independientemente del grupo que consiste en -F, -Cl, -Br, -I, -OH, triflurometoxi, etoxi, propiloxi, iso-propiloxi, n-butiloxi, isobutiloxi, t-butiloxi, $-SCH_3$, $-SC_2H_5$, grupo formaldehído, $-C(OCH_3)$, ciano, nitro, CF_3 ,$-OCF_3$, amino, dimetilamino, metiltio, sulfonilo y acetilo. Los sustituyentes particularmente preferidos son –F, -Cl o –Br.

Los compuestos descritos en la presente, tales como ciertos compuestos de fórmula I, II, III, IV, V, VI o VII, pueden contener átomos de carbono sustituidos asimétricamente (o centros quirales) en la configuración R o S. La presente invención incluye mezclas racémicas, estereoisómeros relativos y absolutos y mezclas de estereoisómeros relativos y absolutos.

Los compuestos descritos en la presente, cuando se designan específicamente como isómero R o S, ya sea en el nombre químico o en un dibujo, deben entenderse como un isómero R o un isómero S enriquecido, respectivamente. Por ejemplo, en cualquiera de las modalidades descritas en la presente, dicho isómero designado como R- o S- enriquecido puede estar sustancialmente libre del otro isómero para el centro quiral respectivo (por ejemplo, con menos de 5%, menos de 1% o no detectable, determinado por HPLC quiral). Los isómeros R o S enriquecidos se pueden preparar mediante los métodos ejemplificados en esta solicitud, por ejemplo, usando en el proceso de síntesis un auxiliar quiral tal como R- o S-ter-butilsulfinamida. Otros métodos para preparar los isómeros R o S enriquecidos de la presente incluyen, sin limitación, purificaciones por HPLC quiral de una mezcla de estereoisómeros, tal como una mezcla racémica. Los métodos generales para separar los estereoisómeros (tales como enantiómeros y/o diastereómeros) usando HPLC son conocidos en la técnica.

Los compuestos descritos en la presente pueden existir en forma marcada o enriquecida con isótopo que contiene uno o más átomos que tienen una masa atómica o número de masa diferente de la masa atómica o número de masa encontrada más abundantemente en la naturaleza. Los isótopos pueden ser isótopos radiactivos o no radiactivos. Los isótopos de átomos como hidrógeno, carbono, fósforo, azufre, flúor, cloro y yodo incluyen, sin limitación, 2H, 3H, 13C, 14C, 15N, 18O, 32P, 35S, 18F, 36Cl y 125I. Los compuestos que contienen otros isótopos de estos u otros átomos están dentro del alcance de esta invención. En algunas modalidades, uno o más átomos de hidrógeno de cualquiera de los compuestos descritos en la presente pueden sustituirse con deuterio para producir los compuestos marcados o enriquecidos con deuterio correspondientes.

El término "sujeto" (referido alternativamente en la presente como "paciente"), como se usa en la presente, se refiere a un animal, preferiblemente un mamífero, muy preferiblemente un

humano, que es el objeto de tratamiento, observación o experimentación.

Los compuestos de fórmula I, II, III, IV, V, VI o VII pueden tener diferentes formas isoméricas. Por ejemplo, cualquier átomo de carbono asimétrico puede estar presente en la configuración (R), (S) o (R,S), preferiblemente en la configuración (R) o (S). Los sustituyentes en un enlace doble, o especialmente en un anillo, pueden estar presentes en forma cis (=Z-) o trans (=E-). Los compuestos, por tanto, pueden estar presentes como mezclas de isómeros o preferiblemente como isómeros puros, preferiblemente como diastereoisómeros puros o enantiómeros puros.

Cuando se usa la forma plural (por ejemplo, compuestos, sales), esto incluye el singular (por ejemplo, un solo compuesto, una sola sal). "Un compuesto" no excluye que (por ejemplo, en una formulación farmacéutica) esté presente más de un compuesto de fórmula I, II, III, IV, V, VI o VII (o una de sus sales), el "un" simplemente representa un artículo indefinido. Por lo tanto, "un" puede leerse preferiblemente como "uno o más", en la alternativa, menos preferiblemente, como "uno".

El término "composición", como se usa en la presente, abarca un producto que comprende los ingredientes especificados en las cantidades especificadas, así como cualquier producto que resulte, directa o indirectamente, de combinaciones de los ingredientes especificados en las cantidades especificadas. Por consiguiente, las composiciones farmacéuticas que contienen los compuestos de la presente invención como ingrediente activo, así como los métodos para preparar los presentes compuestos, también forman parte de la presente invención. Además, algunas de las formas cristalinas de los compuestos pueden existir como polimorfos y, por tanto, se consideran incluidas en la presente invención. Además, algunos de los compuestos pueden formar solvatos con agua (es decir, hidratos) o disolventes orgánicos comunes y dichos solvatos también se consideran incluidos dentro del alcance de esta invención.

Los compuestos de la presente invención también pueden estar presentes en forma de sales farmacéuticamente aceptables. Para usarse en medicina, las sales de los compuestos de esta invención se refieren a "sales farmacéuticamente aceptables" no tóxicas. Las formas de sal farmacéuticamente aceptables incluyen sales ácidas/aniónicas o básicas/catiónicas farmacéuticamente aceptables. La sal ácida/aniónica farmacéuticamente aceptable adopta generalmente una forma en la que el nitrógeno básico se protona con un ácido inorgánico u orgánico. Los ácidos orgánicos o inorgánicos representativos incluyen clorhídrico, bromhídrico, yodhídrico, perclórico, sulfúrico, nítrico, fosfórico, acético, propiónico, glicólico, láctico, succínico, maleico, fumárico, málico, tartárico, cítrico, benzoico, mandélico, metanosulfónico, hidroxietanosulfónico, bencenosulfónico, oxálico, pamoico, 2-naftalenosulfónico, p-toluenosulfónico, ciclohexanosulfámico, salicílico, sacarínico o trifluoroacético. Las sales básicas/catiónicas farmacéuticamente aceptables incluyen, sin limitación, las de aluminio, calcio, cloroprocaína, colina, dietanolamina, etilendiamina, litio, magnesio, potasio, sodio y zinc.

La presente invención incluye dentro de su alcance los profármacos de los compuestos de esta invención. En general, dichos profármacos serán derivados funcionales de los compuestos que se convierten fácilmente *in vivo* en el compuesto requerido. Por lo tanto, en los métodos de tratamiento de la presente invención, el término "administrar" abarcará el tratamiento de los diversos trastornos descritos con el compuesto divulgado específicamente o con un compuesto que puede no estar divulgado específicamente, pero que se convierte *in vivo* en el compuesto especificado después de su administración al sujeto. Los procedimientos convencionales para la selección y preparación de derivados de profármacos adecuados se describen, por ejemplo, en "Design of Prodrugs", ed. H. Bundgaard, Elsevier, 1985.

Se considera que la definición de cualquier sustituyente o variable en una ubicación particular en una molécula es independiente de sus definiciones en cualquier otra parte de esa molécula. Se entiende que los sustituyentes y los patrones de sustitución de los compuestos de esta invención pueden ser seleccionados por un experto en la materia para producir compuestos que sean químicamente estables y que puedan sintetizarse fácilmente mediante las técnicas conocidas en la técnica y los métodos descritos en la presente.

La presente invención incluye compuestos descritos que pueden contener uno o más centros asimétricos y, por lo tanto, pueden dar lugar a diastereómeros e isómeros ópticos. La presente invención incluye todos los posibles diastereómeros así como sus mezclas racémicas, sus enantiómeros resueltos sustancialmente puros, todos los posibles isómeros geométricos y sus sales farmacéuticamente aceptables.

Las fórmulas I, II, III, IV, V, VI o VII anteriores se muestran sin una estereoquímica definitiva en ciertas posiciones. La presente invención incluye todos los estereoisómeros de fórmula I, II, III, IV, V, VI o VII y sus sales farmacéuticamente aceptables. Además, también se incluyen mezclas de estereoisómeros, así como estereoisómeros específicos aislados. Durante el curso de los procedimientos sintéticos usados para preparar dichos compuestos, o al usar procedimientos de racemización o epimerización conocidos por los expertos en la materia, los productos de tales procedimientos pueden ser una mezcla de estereoisómeros.

Cuando existe un tautómero del compuesto de fórmula I, II, III, IV, V, VI o VII, la presente invención incluye cualquier posible tautómero y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, y mezclas de los mismos, excepto cuando se indique específicamente de otra manera.

Cuando el compuesto de fórmula I, II, III, IV, V, VI o VII y sus sales farmacéuticamente aceptables existen en forma de solvatos o formas polimórficas, la presente invención incluye cualquier posible solvato y forma polimórfica. El tipo de disolvente que forma el solvato no está particularmente limitado siempre que el disolvente sea farmacológicamente aceptable. Por ejemplo, se puede usar agua, etanol, propanol, acetona o similares.

El término "sales farmacéuticamente aceptables" se refiere a sales preparadas a partir de bases o ácidos no tóxicos farmacéuticamente aceptables. Cuando el compuesto de la presente invención es ácido, su sal correspondiente puede prepararse convenientemente a partir de bases no tóxicas farmacéuticamente aceptables, incluidas bases inorgánicas y bases orgánicas. Cuando el compuesto de la presente invención es básico, su sal correspondiente se puede preparar convenientemente a partir de ácidos no tóxicos farmacéuticamente aceptables, incluidos ácidos inorgánicos y orgánicos. Dado que los compuestos de fórmula I, II, III, IV, V, VI o VII están destinados a uso farmacéutico, preferiblemente se proveen en forma sustancialmente pura, por ejemplo, con una pureza de por lo menos 60%, más adecuadamente por lo menos 75%, especialmente por lo menos 98% de pureza (el % es en peso por peso).

Las composiciones farmacéuticas de la presente invención comprenden como ingrediente activo un compuesto representado por las fórmulas I, II, III, IV, V, VI o VII (o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo), un vehículo farmacéuticamente aceptable y, opcionalmente, otros ingredientes terapéuticos o adyuvantes. Las composiciones incluyen composiciones adecuadas para la administración oral, rectal, tópica y parenteral (incluida la subcutánea, intramuscular e intravenosa), aunque en cualquier caso dado la vía más adecuada dependerá del huésped particular y de la naturaleza y gravedad de las afecciones para las cuales se administra el ingrediente activo. Las composiciones farmacéuticas pueden presentarse convenientemente en formas farmacéuticas unitarias y prepararse mediante cualquiera de los métodos muy conocidos en la técnica farmacéutica.

En la práctica, los compuestos de esta invención representados por la fórmula I, II, III, IV, V, VI o VII, o un profármaco, o un metabolito, o sus sales farmacéuticamente aceptables, pueden combinarse como ingrediente activo en una mezcla íntima con un vehículo farmacéutico de acuerdo con las técnicas convencionales de composición farmacéutica. El vehículo puede tener una amplia variedad de formas dependiendo de la forma de preparación deseada para la administración, por ejemplo, oral o parenteral (incluida la intravenosa). Por lo tanto, las composiciones farmacéuticas de la presente invención se pueden presentar como unidades discretas adecuadas para administración oral, tales como cápsulas, píldoras o tabletas, cada una conteniendo una cantidad predeterminada del ingrediente activo. Además, las composiciones se pueden presentar como un polvo, gránulos, solución, suspensión en un líquido acuoso, líquido no acuoso, emulsión de aceite en agua o una emulsión líquida de agua en aceite. Además de las formas farmacéuticas comunes descritas anteriormente, el compuesto representado por la fórmula I, II, III, IV, V, VI o VII o sus sales farmacéuticamente aceptables, también puede administrarse mediante medios de liberación controlada y/o dispositivos de suministro. Las composiciones se pueden preparar por cualquiera de los métodos de farmacia. En general, dichos métodos incluyen el paso de asociar el ingrediente activo con el vehículo que constituye uno o más ingredientes necesarios. En general, las composiciones se preparan mezclando uniforme e

íntimamente el ingrediente activo con vehículos líquidos o vehículos sólidos finamente divididos, o ambos. Luego, el producto puede moldearse convenientemente en la presentación deseada.

De esta manera, las composiciones farmacéuticas de esta invención pueden incluir un vehículo farmacéuticamente aceptable y un compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable, de fórmula I, II, III, IV, V, VI o VII. Los compuestos de fórmula I, II, III, IV, V, VI o VII, o sus sales farmacéuticamente aceptables, también pueden incluirse en composiciones farmacéuticas en combinación con uno o más de otros compuestos terapéuticamente activos.

El vehículo farmacéutico usado puede ser, por ejemplo, un sólido, un líquido o un gas. Los ejemplos de vehículos sólidos incluyen lactosa, alabastro, sacarosa, talco, gelatina, agar, pectina, acacia, estearato de magnesio y ácido esteárico. Ejemplos de vehículos líquidos son jarabe de azúcar, aceite de cacahuate, aceite de oliva y agua. Ejemplos de vehículos gaseosos incluyen dióxido de carbono y nitrógeno. Para preparar las composiciones para la forma farmacéutica oral se puede usar cualquier medio farmacéutico conveniente. Por ejemplo, pueden usarse agua, glicoles, aceites, alcoholes, agentes saborizantes, conservadores, agentes colorantes y similares para formar preparaciones líquidas orales tales como suspensiones, elíxires y soluciones; mientras que pueden usarse vehículos tales como almidones, azúcares, celulosa microcristalina, diluyentes, agentes de granulación, lubricantes, aglutinantes, agentes desintegrantes y similares para formar preparaciones sólidas orales tales como polvos, cápsulas y tabletas. Debido a su facilidad de administración, las tabletas y las cápsulas son las unidades de dosificación oral preferidas en las que se usan vehículos farmacéuticos sólidos. Opcionalmente, las tabletas se pueden recubrir mediante técnicas estándares acuosas o no acuosas.

Una tableta que contiene la composición de esta invención se puede preparar por compresión o moldeo, opcionalmente con uno o más ingredientes auxiliares o adyuvantes. Las tabletas comprimidas se pueden preparar comprimiendo, en una máquina adecuada, el ingrediente activo en forma de flujo libre, como polvo o gránulos, opcionalmente mezclado con un aglutinante, lubricante, diluyente inerte, agente tensoactivo o dispersante. Las tabletas moldeadas pueden fabricarse moldeando en una máquina adecuada una mezcla del compuesto en polvo humedecido con un diluyente líquido inerte. Cada tableta contiene preferiblemente de aproximadamente 0.05 mg a aproximadamente 5 g del ingrediente activo y cada píldora o cápsula contiene preferiblemente de aproximadamente 0.05 mg a aproximadamente 5 g del ingrediente activo. Por ejemplo, una formulación destinada a la administración oral a los humanos puede contener de aproximadamente 0.5 mg a aproximadamente 5 g de agente activo, combinado con una cantidad adecuada y conveniente de material de vehículo que puede variar de aproximadamente 5 a aproximadamente 95 por ciento de la composición total. Las formas farmacéuticas unitarias contendrán generalmente entre aproximadamente 1 mg y aproximadamente 2 g del ingrediente activo, típicamente 25 mg, 50 mg,

100 mg, 200 mg, 300 mg, 400 mg, 500 mg, 600 mg, 800 mg o 1000 mg.

Las composiciones farmacéuticas de la presente invención adecuadas para administración parenteral pueden prepararse como soluciones o suspensiones de los compuestos activos en agua. Se puede incluir un agente tensoactivo adecuado, tal como por ejemplo, hidroxipropilcelulosa. También se pueden preparar dispersiones en glicerol, polietilenglicoles líquidos y mezclas de los mismos en aceites. Además, se puede incluir un conservador para evitar el crecimiento perjudicial de los microorganismos.

Las composiciones farmacéuticas de la presente invención adecuadas para uso inyectable incluyen soluciones o dispersiones acuosas estériles. Además, las composiciones pueden presentarse en forma de polvos estériles para la preparación extemporánea de dichas soluciones o dispersiones inyectables estériles. En todos los casos, la forma inyectable final debe ser estéril y debe ser eficazmente fluida para una fácil jeringabilidad. Las composiciones farmacéuticas deben ser estables en las condiciones de fabricación y almacenamiento; por lo tanto, preferentemente deben ser preservados contra la acción contaminante de microorganismos tales como bacterias y hongos. El vehículo puede ser un disolvente o medio de dispersión que contenga, por ejemplo, agua, etanol, poliol (p. ej., glicerol, propilenglicol y polietilenglicol líquido), aceites vegetales y mezclas adecuadas de los mismos.

Las composiciones farmacéuticas de la presente invención pueden estar en una forma adecuada para uso tópico, tal como por ejemplo, un aerosol, crema, ungüento, loción, polvo para espolvorear o similares. Además, las composiciones pueden estar en una forma adecuada para usarse en dispositivos transdérmicos. Estas formulaciones se pueden preparar utilizando un compuesto representado por la fórmula I, II, III, IV, V, VI o VII de esta invención, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, mediante los métodos de procesamiento convencionales. Como ejemplo, una crema o ungüento se prepara mezclando material hidrofílico y agua, junto con aproximadamente 5% en peso a aproximadamente 10% en peso del compuesto, para producir una crema o ungüento que tenga la consistencia deseada.

Las composiciones farmacéuticas de esta invención pueden estar en una forma adecuada para administración rectal en la que el vehículo es un sólido. Es preferible que la mezcla forme supositorios de dosis unitarias. Los vehículos adecuados incluyen manteca de cacao y otros materiales comúnmente utilizados en la técnica. Los supositorios pueden formarse convenientemente mezclando primero la composición con el o los vehículos ablandados o fundidos, seguido de enfriamiento y moldeado en moldes.

Además de los ingredientes de vehículo antes mencionados, las formulaciones farmacéuticas descritas anteriormente pueden incluir, según sea apropiado, uno o más ingredientes de vehículo adicionales, tales como diluyentes, amortiguadores, agentes saborizantes, aglutinantes,

agentes tensoactivos, espesantes, lubricantes, conservadores (incluidos los antioxidantes), etc. Además, se pueden incluir otros adyuvantes para hacer que la formulación sea isotónica con la sangre del receptor deseado. Las composiciones que contienen un compuesto descrito por las fórmulas I, II, III, IV, V, VI o VII, o sus sales farmacéuticamente aceptables, también se pueden preparar en forma de concentrado líquido o en polvo.

Generalmente, en el tratamiento de las afecciones indicadas anteriormente son útiles los intervalos de dosificación del orden de aproximadamente 0.01 mg/kg a aproximadamente 150 mg/kg de peso corporal por día o, alternativamente, aproximadamente 0.5 mg a aproximadamente 7 g por paciente por día. Por ejemplo, la inflamación, cáncer, psoriasis, alergia/asma, enfermedades y afecciones del sistema inmunitario, enfermedades y afecciones del sistema nervioso central (SNC), pueden tratarse eficazmente mediante la administración de aproximadamente 0.01 a 50 mg del compuesto por kilogramo de peso corporal por día o, alternativamente, de aproximadamente 0.5 mg a aproximadamente 3.5 g por paciente por día.

Sin embargo, se entiende que el intervalo de dosificación específica para cualquier paciente en particular dependerá de una variedad de factores que incluyen la edad, peso corporal, salud general, sexo, dieta, tiempo de administración, vía de administración, tasa de excreción, la combinación de medicamentos y la severidad de la enfermedad particular que se somete a terapia.

Estos y otros aspectos resultarán evidentes a partir de la siguiente descripción escrita de la invención.

EJEMPLOS

Los siguientes ejemplos se proporcionan para ilustrar mejor la presente invención. Todas las partes y porcentajes son en peso y todas las temperaturas son en grados Celsius, a menos que se indique explícitamente de otra manera.

Los compuestos descritos en la presente se pueden preparar de varias maneras basándose en las enseñanzas contenidas en la presente y los procedimientos sintéticos conocidos en la técnica. En la descripción de los métodos sintéticos descritos más abajo, se debe entender que todas las condiciones de reacción propuestas, incluida la elección del disolvente, la atmósfera de reacción, la temperatura de reacción, la duración del experimento y los procedimientos de elaboración, se pueden elegir como condiciones estándares para esa reacción, a menos que se indique de otra manera. Un experto en la síntesis orgánica entiende que la funcionalidad presente en varias porciones de la molécula debe ser compatible con los reactivos y reacciones propuestas. Los sustituyentes no compatibles con las condiciones de reacción serán evidentes para un experto en la técnica y, por lo tanto, se indican métodos alternativos. Los materiales de partida para los ejemplos están disponibles

comercialmente o se preparan fácilmente mediante los métodos estándares a partir de materiales conocidos.

Se proveen aquí ejemplos para facilitar una comprensión más completa de la divulgación. Los siguientes ejemplos sirven para ilustrar los modos ejemplares de elaboración y práctica del objeto de la divulgación. Sin embargo, el alcance de la divulgación no debe interpretarse como limitado a las modalidades específicas divulgadas en estos ejemplos, que son únicamente ilustrativos.

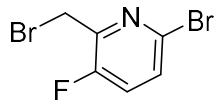
Los significados de las abreviaturas son como sigue:

CCl_4	Tetracloruro de carbono
EtOAc	Acetato de etilo
ACN	Acetonitrilo
MeOH	Metanol
DCM	Diclorometano
DIBAH	Hidruro de diisobutilaluminio
EtOH	Etanol
$NaBH_4$	Borohidruro de sodio
NH_4Cl	Cloruro de amonio
THF	Tetrahidrofurano
K_3PO_4	Fosfato de potasio
H_2	Hidrógeno
DIEA	N,N-Diisopropiletilamina
Pd/C	Paladio-carbono
LDA	Diisopropilamida de litio
CsF	Fluoruro de cesio
K_2CO_3	Carbonato de potasio
XPhos	2-(2,4,6-Triisopropilfenetil)fenil)diciclohexilfosfina
XPhos.Pd.G2	(SP-4-4)-[2'-Amino[1,1'-bifenil]-2-il]cloro[diciclohexil[2',4',6'-tris(1-metiletil)[1,1'-bifenil]-2-il]fosfina]paladio
Cs_2CO_3	Carbonato de cesio
HCl	Ácido clorhídrico
HATU	Hexafluorofosfato de azabenzotriazolil-tetrametiluronio
DAST	Trifluoruro de (N,N-dietilamino)azufre
$SOCl_2$	Diclorosulfóxido

HOBT	1-Hidroxibenzotriazol
$Pd_2(dba)_3$	Tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0)
$Pd(dppf)Cl_2$	[1,1'-Bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio(II)
ETCI	1-Etil[3-(dimetilamino)propil]carbodiimida
NCS	N-Clorosuccinimida
AIBN	Azodiisobutironitrilo
NBS	N-Bromosuccinimida
TFA	Ácido 2,2,2-trifluoroacético
RT	Temperatura ambiente
min	minutos
h	horas
INT	Intermediario
TLC	Cromatografía en capa delgada
TLC prep	Cromatografía en capa delgada preparativa
HPLC prep	Cromatografía líquida de alto rendimiento preparativa

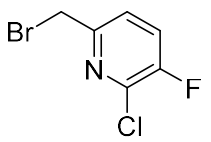
Síntesis de intermediarios:

INT A1 : **6-bromo-2-(bromometil)-3-fluoropiridina**



Una solución de 6-bromo-3-fluoro-2-metilpiridina (20.17 g, 106.15 mmol) en CCl_4 (300 mL), NBS (28.49 g, 160.07 mmol) y peróxido de benzoilo (5.17 g, 21.34 mmol) se agitó a reflujo durante la noche bajo nitrógeno. La reacción se enfrió a temperatura ambiente. A la mezcla resultante se le agregó una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna C18 de fase inversa, eluyendo con H_2O/ACN, para producir 6-bromo-2-(bromometil)-3-fluoropiridina como un sólido blanco (13.78 g, Y=48%). LCMS (ESI, m/z): 270 $[M+H]^+$.

INT A2 : **2-(bromometil)-6-cloro-3-fluoropiridina**

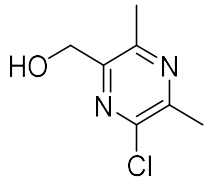


Una solución de 2-cloro-3-fluoro-6-metilpiridina (23.55 g, 161.787 mmol) en ACN (400

mL), NBS (43.06 g, 241.932 mmol) y AIBN (14.10 g, 85.867 mmol) se agitó a 80°C durante la noche bajo nitrógeno. La reacción se enfrió a temperatura ambiente. A la mezcla se le agregó una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna C18 de fase inversa, eluyendo con H_2O/ACN, para producir 2-(bromometil)-6-cloro-3-fluoropiridina como un aceite amarillo (18.72 g, Y=52%). LCMS (ESI, m/z): 224, 226 $[M+H]^+$.

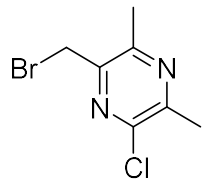
INT A3 : **2-(bromometil)-6-cloro-3,5-dimetilpirazina**

Paso 1: (6-cloro-3,5-dimetilpirazin-2-il)metanol



Se disolvió 6-cloro-3,5-dimetilpirazin-2-carboxilato de etilo (0.846 g, 3.941 mmol) en THF anhidro bajo nitrógeno. Lentamente, se le agregó una solución de DIBAH (3.9 mL, 3.900 mmol) 1M en THF a -30 °C~-50 °C bajo nitrógeno. La mezcla resultante se dejó calentar a temperatura ambiente. Después de terminar, la reacción se apagó con una solución acuosa saturada de cloruro de amonio (20 mL) a 0~10 °C. La solución resultante se diluyó con salmuera y se extrajo con 50 mL de EtOAc lavado con. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con EtOAc/hexano (0~30%), para producir 702 mg del compuesto del título como un sólido blanco. LCMS (ESI, m/z): 173 $[M+H]^+$.

Paso 2: 2-(bromometil)-6-cloro-3,5-dimetilpirazina

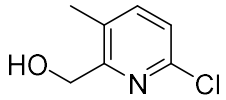


Una solución de (6-cloro-3,5-dimetilpirazin-2-il)metanol (0.642g, 3.719 mmol) y trifenilfosfina (2.986 g, 11.385 mmol) en THF (40 mL) se enfrió a 0°C~10°C bajo nitrógeno. A la solución anterior se le agregó NBS (2.085 g, 11.715 mmol) en THF (20 mL). La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó por 2 h. La solución resultante se diluyó con salmuera y se extrajo con 50 mL de EtOAc. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por

cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con EtOAc/hexano (0~10%), para producir 559 mg del compuesto del título como un sólido blanco. LCMS (ESI, m/z): 235,237 $[M+H]^+$.

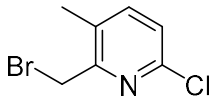
INT A4: 2-(bromometil)-6-cloro-3-metilpiridina

Paso 1: (6-cloro-3-metilpiridin-2-il)metanol



A una solución de metil-6-cloro-3-metilpicolinato (2.046 g, 11.023 mmol) en metanol (30 mL) se le agregó $NaBH_4$ (570 mg, 15.066 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó durante 3 h a temperatura ambiente. La solución resultante se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna C18 de fase inversa, eluyendo con H_2O/ACN, para producir (6-cloro-3-metilpiridin-2-il)metanol como un aceite amarillo (1.23 g Y=71%). LCMS (ESI, m/z): 158 $[M+H]^+$.

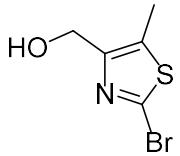
Paso 2: 2-(bromometil)-6-cloro-3-metilpiridina



A una solución de (2-cloro-5-fluoropirimidin-4-il)metanol (804 mg, 4.946 mmol) en DCM (10 mL) se le agregó tribromofosfina (2.880 g, 10.640 mmol) a 0 °C. La mezcla resultante se agitó durante 3 h a temperatura ambiente. La solución de reacción se apagó con una solución acuosa saturada de NH_4Cl. La mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna C18 de fase inversa, eluyendo con H_2O/ACN, para producir 2-(bromometil)-6-cloro-3-metilpiridina como un aceite amarillo (326 mg, Y=29%). LCMS (ESI, m/z): 220 $[M+H]^+$.

INT A5: 2-bromo-4-(bromometil)-5-metiltiazol

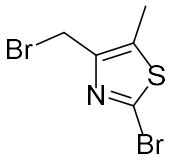
Paso 1: (2-bromo-5-metiltiazol-4-il)metanol



A una solución de 2-bromo-5-metiltiazol-4-carboxilato de metilo (5.179g, 21.937 mmol) en metanol (100 mL) y agua (10 mL) se le agregó $NaBH_4$ (4.474 g, 118.258 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó durante 3 h a temperatura ambiente. La solución resultante se diluyó con

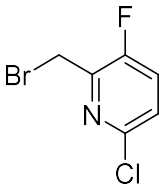
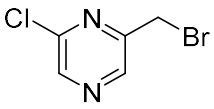
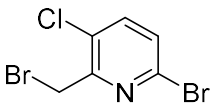
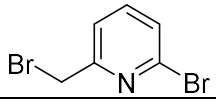
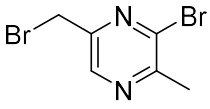
agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna C18 de fase inversa, eluyendo con H_2O/ACN, para producir (2-bromo-5-metiltiazol-4-il)metanol como un aceite amarillo (1996 mg, Y=44%). LCMS (ESI, m/z): 208 $[M+H]^+$.

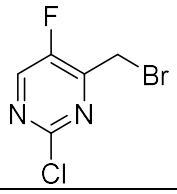
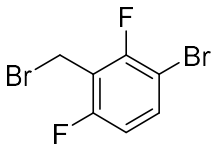
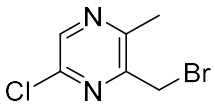
Paso 2: 2-bromo-4-(bromometil)-5-metiltiazol



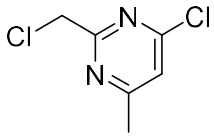
A una solución de (2-bromo-5-metiltiazol-4-il)metanol (1.70 g, 8.170 mmol) en THF (20 mL) se le agregó trifenilfosfina (2.37 g, 9.036 mmol) y tetrabromuro de carbono (3.00 g, 9.046 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó durante 3 h a temperatura ambiente. La solución resultante se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna C18 de fase inversa, eluyendo con H_2O/ACN, para producir 2-bromo-4-(bromometil)-5-metiltiazol como un aceite amarillo (890 mg, Y=40%). LCMS (ESI, m/z): 270 $[M+H]^+$.

Los siguientes compuestos se sintetizaron usando el procedimiento anterior o modificaciones del procedimiento anterior con los materiales iniciales correspondientes.

INT A6	
INT A7	
INT A8	
INT A9	
INT A10	

INT A11	
INT A12:	
INT A13	

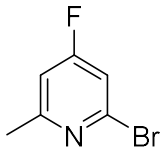
INT A14: 4-cloro-2-(clorometil)-6-metilpirimidina



Una mezcla de 2-(clorometil)-6-metilpirimidin-4-ol (1.87g, 11.792mmol) y oxicloruro de fósforo (15 mL) se agitó a 80°C durante 1 h. A la mezcla se le agregó una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio para ajustar el pH a 7~8. La mezcla resultante se extrajo con DCM (50 mL). La capa orgánica se lavó con salmuera (100 mL), se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna C18 de fase inversa, eluyendo con H_2O/ACN, para producir 4-cloro-2-(clorometil)-6-metilpirimidina como un aceite amarillo (1.74 g, Y=83%). LCMS (ESI, m/z): 177 $[M+H]^+$.

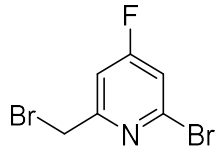
INT A15: 2-bromo-6-(bromometil)-4-fluoropiridina

Paso 1: 2-bromo-4-fluoro-6-metilpiridina



A una solución de 2-bromo-6-metilpiridin-4-amina (2.08 g, 11.121 mmol) en fluoruro de piridinio (30 mL) se le agregó nitrito de sodio (1.42 g, 20.581 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 55°C y se agitó durante 3 h. La solución de reacción se enfrió a temperatura ambiente. La solución resultante se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna C18 de fase inversa, eluyendo con H_2O/ACN, para producir 2-bromo-4-fluoro-6-metilpiridina como un aceite amarillo (669 mg, Y=32%). LCMS (ESI, m/z): 190, 192 $[M+H]^+$.

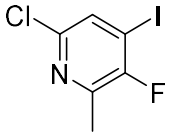
Paso 2: 2-bromo-6-(bromometil)-4-fluoropiridina



Siguiendo un procedimiento análogo al que se describe para la síntesis del INT A1, la 2-bromo-4-fluoro-6-metilpiridina (341 mg, 1.795 mmol) se convirtió en el compuesto del título como un aceite rojo (483 g, Y=100%). LCMS (ESI, m/z): 270 $[M+H]^+$.

INT A16: 2-(bromometil)-6-cloro-4-ciclopropil-3- fluoropiridina

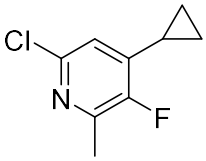
Paso 1 : **6-cloro-3-fluoro-4-yodo-2-metilpiridina**



A una solución de diisopropilamina (13.54 g, 133.809 mmol) en THF (30 mL) se le agregó n-butil-litio (2.5M) en hexano (47 mL, 117.500 mmol), gota a gota a -78°C y bajo nitrógeno. La reacción se agitó a 0°C durante 1 h. A la solución anterior se le agregó una solución de 6-cloro-3-fluoro-2-metilpiridina (10.37 g, 71.241 mmol) en THF (20 mL) a -78°C. La solución resultante se agitó a -40°C durante 1h.

Se agregó una solución de yodo (24.71 g, 97.357 mmol) en THF (20 mL) a -78°C. La solución se agitó a -60°C durante 1 h. La solución de reacción se apagó con una solución acuosa saturada de NH_4Cl. La mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna C18 de fase inversa, eluyendo con H_2O/ACN, para producir 6-cloro-3-fluoro-4-yodo-2-metilpiridina como un sólido blanco (13.46g, Y=70%). LCMS (ESI, m/z): 272 $[M+H]^+$.

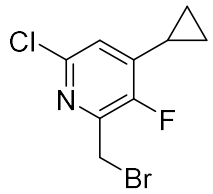
Paso 2 : **6-cloro-4-ciclopropil-3-fluoro-2-metilpiridina**



A una solución de 6-cloro-3-fluoro-4-yodo-2-metilpiridina (2083 mg, 7.673 mmol) en tolueno (30 mL) y agua (5 mL) se le agregó ácido ciclopropilborónico (1207 mg, 14.052mmol), acetato de paladio (II) (353 mg, 1.572 mmol), tetrafluoroborato de triciclohexilfosfonio (1135 mg, 3.082mmol) y K_3PO_4 (6319 mg, 29.769 mmol) bajo nitrógeno. La mezcla de reacción se calentó a 110 °C y se agitó

durante 12 h. La reacción se enfrió a temperatura ambiente. La solución resultante se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna C18 de fase inversa, eluyendo con H_2O/ACN, para producir 6-cloro-4-ciclopropil-3-fluoro-2-metilpiridina como un sólido blanco (1.30g, Y=91%). LCMS (ESI, m/z): 186 $[M+H]^+$.

Paso 3 : **2-(bromometil)-6-cloro-4-ciclopropil-3-fluoropiridina**



Siguiendo un procedimiento análogo al que se describe para la síntesis del **INT A2**, la 6-cloro-4-ciclopropil-3-fluoro-2-metilpiridina (1.30 g, 7.003 mmol) se convirtió en el compuesto del título como un aceite amarillo (302 mg, Y=16%). LCMS (ESI, m/z): 264 $[M+H]^+$.

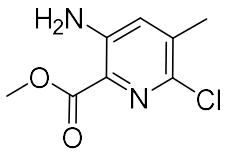
INT A17: 2-(bromometil)-6-cloro-3-fluoro-5- metilpiridina

Paso 1: 3-amino-5-metilpicolinato de metilo



Una solución de 3-amino-5-metilpicolinonitrilo (4.75g, 35.674 mmol) en una solución acuosa de ácido clorhídrico 12M (50 mL) se agitó a reflujo por 24 h. Después de que terminó la reacción, el disolvente se evaporó. Al residuo resultante se le agregó metanol (100 mL) y ácido sulfúrico al 98% (10 mL). La mezcla de reacción se puso a reflujo durante 24 h. La solución resultante se ajustó a pH 7~8 con una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio. La mezcla resultante se extrajo con DCM. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida, para producir 3-amino-5-metilpicolinato de metilo como un sólido amarillo (4.70g , Y=72%). LCMS (ESI, m/z): 167 $[M+H]^+$.

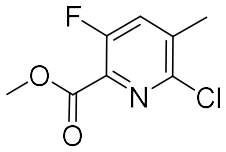
Paso 2: 3-amino-6-cloro-5-metilpicolinato de metilo



A una solución de 3-amino-5-metilpicolinato de metilo (8.5 g, 51.150 mmol) en ACN

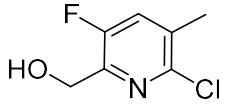
(100 mL) se le agregó NCS (9.20 g, 68.897 mmol) bajo nitrógeno. La mezcla de reacción se calentó a 70 °C y se agitó durante 12 h. La reacción se enfrió a temperatura ambiente. La solución resultante se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna C18 de fase inversa, eluyendo con H_2O/ACN, para producir 3-amino-6-cloro-5-metilpicolinato de metilo como un sólido amarillo (6.17g Y=60%). LCMS (ESI, m/z): 201 $[M+H]^+$.

Paso 3: 6-cloro-3-fluoro-5-metilpicolinato de metilo



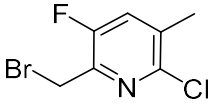
Siguiendo un procedimiento análogo al que se describe en el paso 1 para la síntesis del **INT A15**, el 3-amino-6-cloro-5-metilpicolinato de metilo (5.96 g, 29.708 mmol) se convirtió en el compuesto del título como un aceite amarillo (3.67g, Y=65%). LCMS (ESI, m/z):204 $[M+H]^+$.

Paso 4: (6-cloro-3-fluoro-5-metilpiridin-2-il)metanol



Siguiendo un procedimiento análogo al que se describe en el paso 4 para la síntesis del **INT A5**, el 6-cloro-3-fluoro-5-metilpicolinato de metilo (3.57 g, 18.832 mmol) se convirtió en el compuesto del título como un sólido blanco (1.60g, Y=48%). LCMS (ESI, m/z):176 $[M+H]^+$.

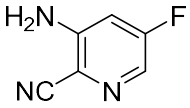
Paso 5: 2-(bromometil)-6-cloro-3-fluoro-5-metilpiridina



Siguiendo un procedimiento análogo al que se describe en el paso 1 para la síntesis del **INT A5**, el (6-cloro-3-fluoro-5-metilpiridin-2-il)metanol (1.50 g, 8.543 mmol) se convirtió en el compuesto del título como un aceite amarillo (1.93 g, Y=95%). LCMS (ESI, m/z): 238 $[M+H]^+$.

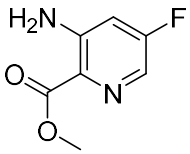
INT A18: 2-(bromometil)-3,5-difluoropiridina

Paso 1: 3-amino-5-fluoropicolinonitrilo



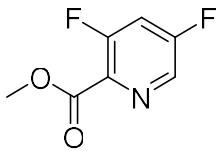
Una solución de 5-fluoro-3-nitropicolinonitrilo (20.01 g, 119.751 mmol) en metanol (250 mL) se purgó con nitrógeno y se presurizó con H_2. A la solución se le agregó Pd/C (9.23 g, 86.732 mmol) y se agitó durante 16 h. Después de terminar, la mezcla se filtró y la torta del filtro se lavó con metanol (200 mL x 3). El filtrado se removió a presión reducida para producir 3-amino-5-fluoropicolinonitrilo como un sólido amarillo (15.42 g, 94%). LCMS (ESI, m/z): 138 $[M+H]^+$.

Paso 2: 3-amino-5-fluoropicolinato de metilo



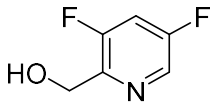
Una solución de 3-amino-5-fluoropicolinonitrilo (17.49g, 127.558 mmol) en una solución acuosa de ácido clorhídrico 12M (250 mL) se puso a reflujo durante 24 h. Después de terminar, el disolvente se evaporó. Al residuo resultante se le agregó metanol (300 mL) y ácido sulfúrico al 98% (60 mL). La mezcla de reacción se puso a reflujo durante 24 h antes de enfriar a temperatura ambiente. A la solución resultante se le agregó una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio para ajustar el pH a 7~8. La mezcla resultante se extrajo con DCM. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida para producir 3-amino-5-fluoropicolinato de metilo como un sólido amarillo (16.60 g, Y=76%). LCMS (ESI, m/z): 171 $[M+H]^+$.

Paso 3: 3,5-difluoropicolinato de metilo



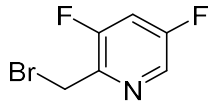
A una solución de 3-amino-5-fluoropicolinato de metilo (16.60g, 97.566 mmol) en fluoruro de piridinio (220 mL) se le agregó nitrito de sodio (13.87 g, 201.028 mmol). La mezcla se calentó a 55 °C y se agitó durante 3 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente. La solución resultante se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna C18 de fase inversa, eluyendo con H_2O/ACN, para producir 3,5-difluoropicolinato de metilo como un aceite amarillo (10.86g, Y=64%). LCMS (ESI, m/z): 174 $[M+H]^+$.

Paso 4: (3,5-difluoropiridin-2-il)metanol



A una solución de 3,5-difluoropicolinato de metilo (10.86 g, 62.732 mmol) en metanol (100 mL) y agua (20 mL) se le agregó $NaBH_4$ (7.39 g, 195.335 mmol) a 0°C. La mezcla se agitó durante 3 h a temperatura ambiente. La solución resultante se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna C18 de fase inversa, eluyendo con H_2O/ACN, para producir (3,5-difluoropiridin-2-il)metanol como un aceite amarillo (8.19g Y=90%). LCMS (ESI, m/z): 146 $[M+H]^+$.

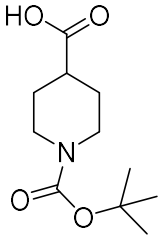
Paso 5: 2-(bromometil)-3,5-difluoropiridina



Siguiendo un procedimiento análogo al que se describe en el paso 2 para la síntesis del **INT A5**, el (3,5-difluoropiridin-2-il)metanol (8.19 g, 56.441 mmol) se convirtió en el compuesto del título como un aceite amarillo (9.16 g, Y=78%). LCMS (ESI, m/z): 208, 210 $[M+H]^+$.

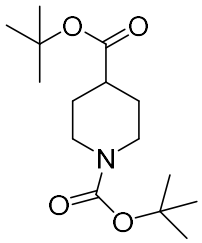
INT B1 : **piperidin-1,4-dicarboxilato de di-ter-butilo**

Paso 1: ácido 1-(ter-butoxicarbonil)piperidin-4-carboxílico



A una solución de piperidin-1,4-dicarboxilato de 1-(ter-butil)-4-metilo (4.95 g, 20.35 mmol), THF (90 mL), metanol (90 mL) y agua (30 mL) se le agregó hidróxido de litio (2.39 g, 99.715 mmol). La solución se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla resultante se ajustó a pH 5 con una solución acuosa de HCl 1N, se extrajo con acetato de etilo (500 mL) y se lavó con salmuera. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida para producir ácido 1-(ter-butoxicarbonil)piperidin-4-carboxílico como un sólido blanco (4.55 g, crudo). El producto crudo se usó directamente en el siguiente paso sin purificación. LCMS (ESI, m/z): 230 $[M+H]^+$.

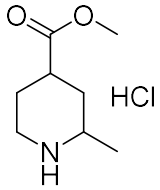
Paso 2: piperidin-1,4-dicarboxilato de di-ter-butilo



Una solución de ácido 1-(ter-butoxicarbonil)piperidin-4-carboxílico (4.55 g, crudo), 4-dimetilaminopiridina (0.64 g, 5.24 mmol) y dicarbonato de di-ter-butilo (9.02 g, 41.33 mol) en ter-butanol (50 mL) se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La solución de reacción se calentó a 30 °C y se agitó durante la noche. El disolvente se evaporó para eliminarlo. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con EtOAc/hexano (0~10%), para producir piperidin-1,4-dicarboxilato de di-ter-butilo como un sólido blanco (5.23 g, Y=92%). LCMS (ESI, m/z): 286 $[M+H]^+$.

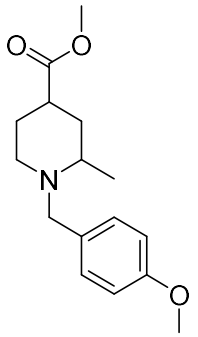
INT B2 : **(2R,4R)-2-metilpiperidin- 1,4-dicarboxilato de di-ter-butilo**

Paso 1: 2-metilpiperidin-4-carboxilato de metilo, clorhidrato



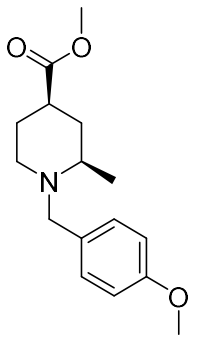
Una solución de 2-cloro-6-metilpiridin-4-carboxilato de metilo (99.10 g, 533.924 mmol), dióxido de platino (10.46 g, 46.064 mmol) y ácido acético (1.0 L) se purgó con nitrógeno y se presurizó con H_2. La mezcla de reacción se calentó a 65 °C durante 24 h. Después de la terminación, la solución de reacción se filtró y el filtrado se removió a presión reducida. Al residuo resultante se le agregó éter metil-ter-butílico (1 L) y se agitó a temperatura ambiente. El sólido resultante se enjuagó con éter metil-ter-butílico (2×500 mL), se recolectó y se secó al vacío para producir el compuesto del título como un sólido blanco (101.70 g). LCMS (ESI, m/z): 158 $[M+H]^+$.

Paso 2: 1-(4-metoxibencil)-2-metilpiperidin-4-carboxilato de metilo



Una solución de 2-metilpiperidin-4-carboxilato de metilo (99.62g, 514.379 mmol) y carbonato de potasio (284.360 g, 2.058 mol) en ACN (1.2 L) se puso a reflujo durante 2 h. La reacción se enfrió a temperatura ambiente. A la solución resultante se le agregó, gota a gota, cloruro de 4-metoxibencilo (80.556 g, 514.379 mmol) y se agitó durante la noche. Después de la terminación, la mezcla se filtró y el filtrado se removió a presión reducida. El residuo se disolvió en EtOAc y se le agregó una solución acuosa de HCl 4N para ajustar el pH a 1. La capa orgánica se separó, se lavó con una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna C18 de fase inversa, eluyendo con H_2O/ACN, para producir 1-[(4-metoxifenil)metil]-2-metil-piperidin-4-carboxilato de metilo como un aceite amarillo (113.09 g). LCMS (ESI, m/z): 278 $[M+H]^+$.

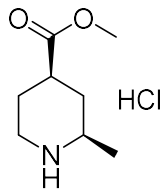
Paso 3: (2R,4R)-1-(4-metoxibencil)-2-metilpiperidin-4-carboxilato de metilo



Los dos enantiómeros de 1-(4-metoxibencil)-2-metilpiperidin-4-carboxilato de metilo (36.67 g) se separaron usando cromatografía quiral. Fase estacionaria: CHIRALPAK IA, tamaño de la columna: 0.46 cm I.D. × 15 cm L, fase móvil: n-hexano/EtOH 0.1% DIEA=75/25(V/V), velocidad de flujo: 1.0 mL/min, longitud de onda: UV 210nm, temperatura: 25 °C. El primer enantiómero eluido se recogió como el compuesto del título (20.01 g, 54.67% de rendimiento; Rr =2.615 min; LCMS (ESI, m/z): 278 $[M+H]^+$), el segundo enantiómero eluido se recogió para producir 15.88 g, Rr =4.449 min;

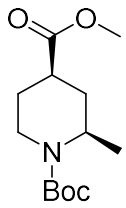
LCMS (ESI, m/z): 278 $[M+H]^+$.

Paso 4: (2R,4R)-2-metilpiperidin-4-carboxilato de metilo, clorhidrato



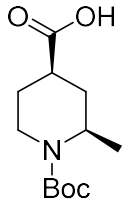
A una solución de (2R,4R)-1-(4-metoxi-bencil)-2-metilpiperidin-4- carboxilato de metilo (50.75g, 182.977 mmol) en metanol (500 mL) se le agregó Pd/C (10.44 g, 98.102 mmol), se purgó con nitrógeno y se presurizó con H_2. La mezcla se calentó a 45 °C y se agitó durante 16 h. Después de la terminación, la mezcla resultante se filtró y la torta del filtro se lavó con metanol (200 mL×3). El filtrado se recolectó y se removió a presión reducida. Al residuo resultante se le agregó HCl 4M /acetato de etilo y se agitó 2 h a temperatura ambiente. El sólido se recogió. La torta del filtro se enjuagó con acetato de etilo y se secó al vacío para producir clorhidrato de (2R,4R)-2-metil-piperidin-4-carboxilato de metilo como un sólido blanco (32.97 g, Y=93%). LCMS (ESI, m/z): 158 $[M+H]^+$.

Paso 5: (2R,4R)-2-metilpiperidin-1,4-dicarboxilato de 1-(ter-butil)-4-metilo



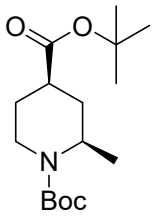
Una solución de clorhidrato de (2R,4R)-2-metilpiperidin-4-carboxilato (32.87 g, 169.721 mmol), N,N-diisopropiletilamina (102.58 g,793.702 mmol), N-(4-piridil)dimetilamina (3.14 g, 25.703 mmol) y dicarbonato de di-ter-butilo (56.31 g, 258.011 mmol) en DCM (500 mL) se agitó a temperatura ambiente por 2 h. La solución resultante se diluyó con agua y se extrajo con DCM. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: hexano 0~100% /DCM) para producir (2R,4R)-2-metilpiperidin-1,4-dicarboxilato de 1-(ter-butil)-4-metilo como un aceite amarillo (37.11 g, Y=84.97%). LCMS (ESI, m/z): 258 $[M+H]^+$.

Paso 6: ácido (2R,4R)-1-(ter-butoxicarbonil)-2-metilpiperidin-4-carboxílico



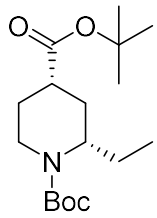
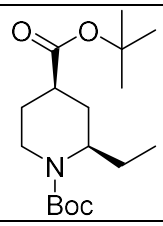
A una mezcla de (2R,4R)-2-metilpiperidin-1,4-dicarboxilato de 1-(ter-butil)-4-metilo (37.11 g, 144.214 mmol) en THF (260 mL) y agua (130 mL) se le agregó hidróxido de litio (16.95 g, 707.775 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. A la solución resultante se le agregó una solución acuosa de HCl 1N para ajustar el pH a 3~4 y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida para producir ácido (2R,4R)-1-(ter-butoxicarbonil)-2-metil-piperidin-4-carboxílico como un aceite amarillo (39.5 g, crudo). LCMS (ESI, m/z): 244 $[M+H]^+$.

Paso 7: (2R,4R)-2-metilpiperidin-1,4-dicarboxilato de di-ter-butilo



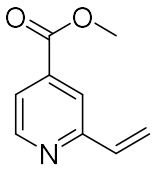
Una solución de ácido (2R,4R)-1-(ter-butoxicarbonil)-2-metilpiperidin-4-carboxílico (39.5 g, crudo), N-(4-piridil)-dimetilamina (4.84 g, 39.618 mmol) y dicarbonato de di-ter-butilo (63.94 g, 292.972 mmol) en ter-butanol (400 mL) se agitó a temperatura ambiente durante la noche bajo nitrógeno. Después de la terminación, la solución resultante se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: acetato de etilo 0~10%/hexano) para producir (2R,4R)-2-metilpiperidin-1,4-di-carboxilato de di-ter-butilo como un sólido blanco (35.7 g, Y=73%). LCMS (ESI, m/z): 300 $[M+H]^+$.

Los siguientes compuestos se sintetizaron usando el procedimiento anterior con los materiales iniciales correspondientes.

INT B3	
INT B4	

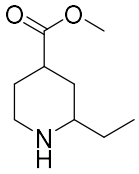
INT B5 : **1-(3-cloro-2-fluorobencil)-2-etilpiperidin-4-carboxilato de metilo**

Paso 1: 2-vinilisonicotinato de metilo



A una solución de 2-bromoisonicotinato de metilo (3.05 g, 14.12 mmol) en 1,4-dioxano (60 mL) se le agregó tributil(vinil)estanano (7.44 g, 23.46 mmol), tetrakis(trifenilfosfina)paladio (1.72 g, 1.49 mmol) y fluoruro de cesio (4.37 g, 28.77 mmol) bajo nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó a 80 °C durante 4 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla resultante se diluyó con acetato de etilo (50 mL) y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con acetato de etilo/hexano (10%~30%), para producir 2-vinilisonicotinato de metilo como un aceite amarillo claro (1.65 g). LCMS (ESI, m/z): 164 $[M+H]^+$.

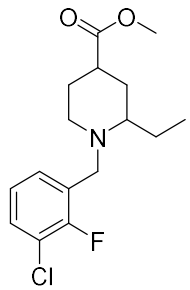
Paso 2: 2-etilpiperidin-4-carboxilato de metilo



A una solución de 2-vinilisonicotinato de metilo (1.65 g, 10.11 mmol) en HOAc (30 mL) se le agregó PtO_2 (0.48 g, 2.11 mmol). La mezcla se purgó con nitrógeno y se presurizó con H_2. La mezcla de reacción se agitó a 65 °C durante 16 h. La mezcla resultante se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. La torta del filtro se lavó con HOAc (3×50 mL) y el filtrado se concentró al vacío para producir 2-etilpiperidin-4-carboxilato de metilo crudo como un aceite amarillo claro (1.83 g). LCMS

(ESI, m/z): 172 $[M+H]^+$.

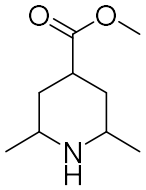
Paso 3: 1-(3-cloro-2-fluorobencil)-2-etilpiperidin-4-carboxilato de metilo



A una solución de 2-etilpiperidin-4-carboxilato de metilo (1.83 g, 10.50 mmol) en ACN (30 mL) se le agregó K_2CO_3 (4.65 g, 33.65 mmol) y 1-(bromometil)-3-cloro-2-fluorobenceno (3.05 g, 13.06 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla resultante se diluyó con acetato de etilo (50 mL) y se filtró. La torta del filtro se lavó con acetato de etilo (3×50 mL) y el filtrado se concentró al vacío. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con acetato de etilo/hexano (0%~30%) para producir 1-(3-cloro-2- fluorobencil)-2-etilpiperidin-4-carboxilato de metilo como un aceite incoloro (2.36 g). LCMS (ESI, m/z): 314 $[M+H]^+$.

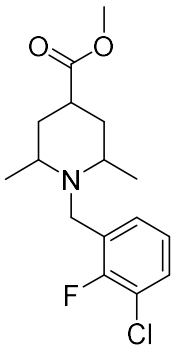
INT B6 : **1-(3-cloro-2-fluorobencil)-2,6- dimetilpiperidin-4-carboxilato de metilo**

Paso 1 : **2,6-dimetilpiperidin-4-carboxilato de metilo**



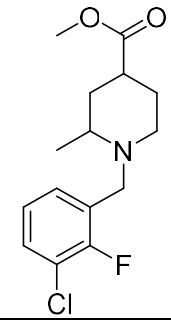
Una solución de 2,6-dimetilisonicotinato de metilo (1.92g, 11.623mmol), dióxido de platino (236 mg, 1.039 mmol) en ácido acético (20 mL) se purgó con nitrógeno y se presurizó con H_2. La mezcla de reacción se calentó a 65 °C durante 24 h. Después de la terminación, la mezcla resultante se filtró y el filtrado se removió a presión reducida. Al residuo resultante se le agregó éter metil-ter-butílico (20 mL) y se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. El sólido se recogió y se secó al vacío para producir 2,6-dimetil-piperidin-4-carboxilato de metilo como un sólido blanco (1.72 g Y=94%). LCMS (ESI, m/z): 172 $[M+H]^+$.

Paso 2: **1-(3-cloro-2-fluorobencil)-2,6-dimetilpiperidin-4-carboxilato de metilo**

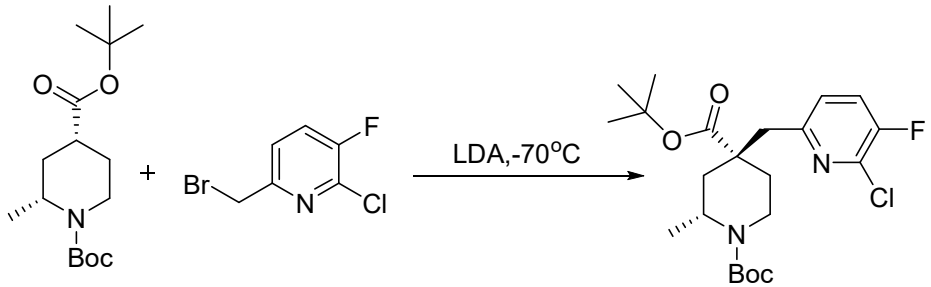


A una solución de 2-metilpiperidin-4-carboxilato de metilo (520 mg, 3.037mmol) en acetonitrilo (30 mL) se le agregó 1-(bromometil)-3-cloro-2-fluorobenceno (830 mg, 3.714mmol) y K_2CO_3 (1.26g, 9.117mmol) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó durante 3 h a temperatura ambiente antes de filtrarse. El filtrado se removió a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna C18 de fase inversa, eluyendo con H_2O/ACN, para producir 1-(3-cloro-2-fluorobencil)-2,6-dimetil-piperidin-4-carboxilato de metilo como un aceite amarillo (500 mg Y=52%). LCMS (ESI, m/z): 314 $[M+H]^+$.

Los siguientes compuestos se sintetizaron usando el procedimiento anterior con los materiales iniciales correspondientes.

INT B7	

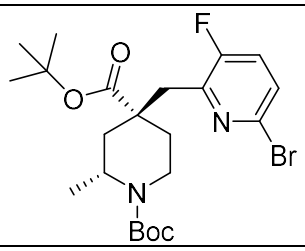
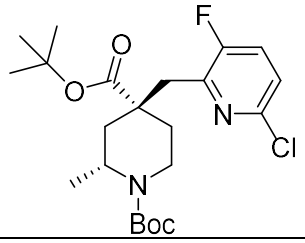
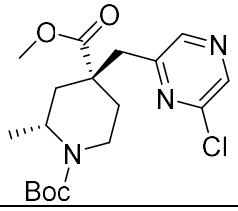
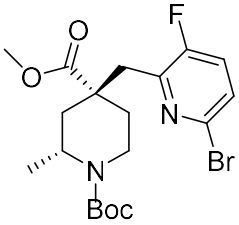
INT C1: (2R,4R)-4-((6-cloro-5- fluoropiridin-2-il)metil)-2-metilpiperidin-1,4-dicarboxilato de di-ter-butilo



Una solución de diisopropilamina (928 mg, 9.171 mmol) en THF (2 mL) se enfrió a -70~80 ° C bajo nitrógeno. Se le agregó n-butil-litio 2.5 M en THF (4.0 mL, 10 mmol) y la solución resultante se agitó a 0 °C durante 30 min. Después se le agregó lentamente el **INT B2** (1.28 g, 4.275 mmol) en THF (4 mL) y la reacción se agitó de -50°C ~ -70°C durante 1 h.

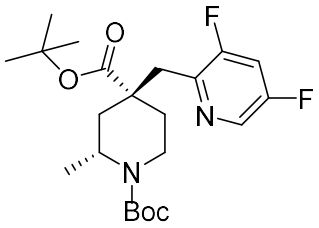
A la solución anterior se le agregó una solución del **INT A2** (1094 mg, 4.874 mmol) y la solución de reacción se agitó de - 70 °C a ~80 °C durante 2 h. Después de la terminación, la solución resultante se apagó con una solución acuosa saturada de cloruro de amonio (50 mL) y se extrajo con EtOAc (100 mL × 3). La capa orgánica se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía de fase inversa C18 eluyendo con H_2O/ACN para producir 879 mg del compuesto del título. LCMS (ESI, m/z): 443 $[M+H]^+$.

Los siguientes compuestos se sintetizaron usando el procedimiento anterior con los materiales iniciales correspondientes.

INT C2	
INT C3	
INT C4	
INT C5	

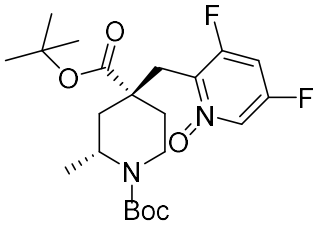
INT C6: (2R,4R)-4-((6-cloro-3,5-difluoropiridin-2-il)metil)-2-metilpiperidin-1,4-dicarboxilato de di-ter-butilo

Paso 1: (2R,4R)-4-((3,5-difluoropiridin-2-il)metil)-2-metil-piperidin-1,4-dicarboxilato de di-ter-butilo



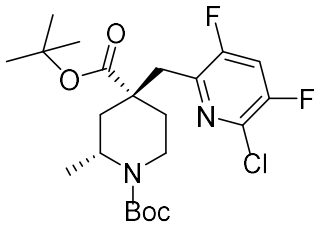
Siguiendo un procedimiento análogo al que se describe para la síntesis del **INT C1,** el **INT A18** (5.62 g, 27.019 mmol) e **INT B2** (5.98 g, 19.973 mmol) se convirtieron en el compuesto del título como un aceite amarillo (7.47 g, Y=88%). MS: 427 $[M+H]^+$.

Paso 2: 2-(((2R,4R)-1,4-bis(ter-butoxicarbonil)-2-metilpiperidin-4-il)metil)- 3,5-difluoropiridin-1-óxido



A una solución de (2R,4R)-4-((3,5-difluoropiridin-2-il)metil)-2-metil-piperidin-1,4-dicarboxilato de di-ter-butilo (7.47 g, 17.515 mmol) en DCM (60 mL) se le agregó ácido m-cloroperoxibenzoico (6.12 g, 35.465 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó durante 4 h a temperatura ambiente. La solución resultante se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna C18 de fase inversa, eluyendo con H_2O/ACN, para producir 2-(((2R,4R)-1,4-bis(ter-butoxicarbonil)-2-metilpiperidin-4-il)metil)-3,5-difluoropiridin-1-óxido como un aceite amarillo (2.06 g, Y=27%). MS: 443 $[M+1]^+$.

Paso 3: (2R,4R)-4-((6-cloro-3,5-difluoropiridin-2-il)metil)-2-metilpiperidin-1,4-dicarboxilato de di-ter-butilo

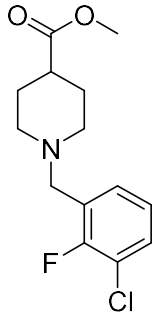


A una solución de 2-(((2R,4R)-1,4-bis(ter-butoxicarbonil)-2-metilpiperidin-4- il)metil)-3,5-difluoropiridin-1-óxido (2.06 g, 4.656 mmol) en DMF (10 mL) se le agregó oxicloruro de fósforo (6.41 g, 41.805 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó durante 4 h a temperatura ambiente. La solución resultante se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna C18 de fase inversa, eluyendo con H_2O/ACN, para producir (2R,4R)-4-((6-cloro-3,5-difluoropiridin-2-il)metil)-2-metilpiperidin-1,4-dicarboxilato de di-ter-butilo como un aceite amarillo (1.23 g, Y=57%). MS: 461 $[M+1]^+$.

EJEMPLO 1

Ácido 1-(3-cloro-2-fluorobencil)-4-((3-fluoro-6-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)piridin-2-il)metil)piperidin-4-carboxílico

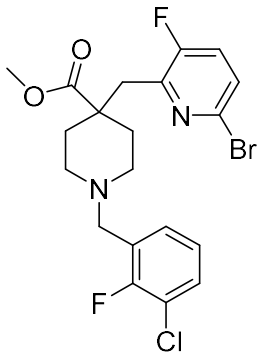
Paso 1: 1-(3-cloro-2-fluorobencil)piperidin-4-carboxilato de metilo



A una solución de piperidin-4-carboxilato de metilo (1.04 g, 7.26 mmol) en ACN (10 mL) se le agregó K_2CO_3 (3.15 g, 22.79 mmol) y 1-(bromometil)-3-cloro-2-fluorobenceno (1.91 g, 8.55 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla se diluyó con acetato de etilo (50 mL) y se filtró. La torta del filtro se lavó con acetato de etilo (3×50 mL) y el filtrado se combinó y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo/hexano, 0%-30%) para producir 1-(3-cloro-2-fluorobencil)piperidin-4-carboxilato de metilo como un aceite incoloro (1.69 g). LCMS (ESI, m/z): 286

$[M+H]^+$.

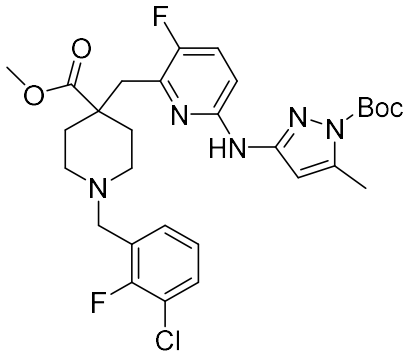
Paso 2: 4-((6-bromo-3-fluoropiridin-2-il)metil)-1-(3-cloro-2-fluoro- bencil) piperidin-4-carboxilato de metilo



Una solución de 1-(3-cloro-2-fluorobencil)piperidin-4-carboxilato de metilo (1.18 g, 4.13 mmol) en THF (15 mL) se enfrió a -70 °C bajo nitrógeno antes de agregar a gotas LDA en hexano (2M, 5 mL). La mezcla de reacción se agitó a -70 °C durante 30 min. Se le agregó una solución del **INT A1** (1.43 g, 5.32 mmol) en THF (5 mL). La mezcla se agitó a -70 °C durante 90 min antes de apagarla con una solución acuosa saturada de cloruro de amonio (20 mL) y se extrajo con acetato de etilo (3×50 mL).

La capa orgánica combinada se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice con acetato de etilo/hexano (0%~30) para producir 4-((6-bromo-3-fluoropiridin-2-il)metil)-1-(3-cloro-2-fluorobencil)-piperidin-4-carboxilato de metilo como un aceite amarillo claro (480 mg). LCMS (ESI, m/z): 473 $[M+H]^+$.

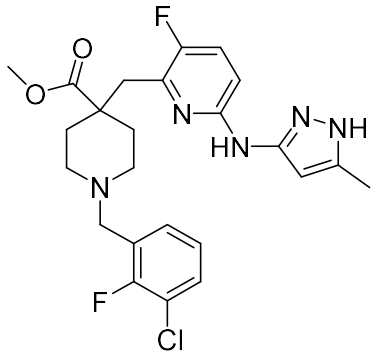
Paso 3: 4-((6-((1-(ter-butoxicarbonil)-5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)-3-fluoropiridin-2-il)metil)-1-(3-cloro-2-fluorobencil)piperidin-4-carboxilato de metilo



A una solución de 4-((6-bromo-3-fluoropiridin-2-il)metil)-1-(3-cloro-2-fluorobencil)piperidin-4-carboxilato de metilo (201 mg, 0.42 mmol) en 1,4-dioxano (10 mL) se le

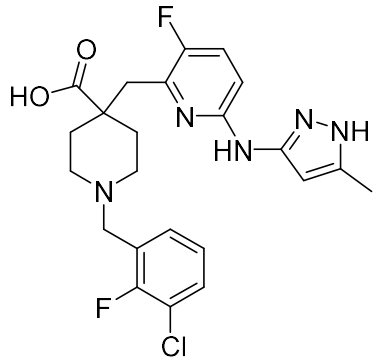
agregó 3-amino-5-metil-1H-pirazol-1-carboxilato de ter-butilo (95 mg, 0.48 mmol), Xphos.Pd.G2 (39 mg, 0.05 mmol), Xphos (25 mg, 0.057 mmol) y Cs_2CO_3 (282 mg, 0.87 mmol) bajo nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó a 110 °C durante 2 h. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se vació en agua (50 mL). La mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (3×50 mL). La capa orgánica combinada se concentró a presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice con (acetato de etilo/hexano=10%~50%) para producir 4-((6-((1-(ter-butoxicarbonil)-5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)-3-fluoropiridin-2-il)metil)-1-(3-cloro-2-fluorobencil)piperidin-4-carboxilato de metilo como un sólido blanquecino (79 mg). LCMS (ESI, m/z): 590 $[M+H]^+$.

Paso 4: 1-(3-cloro-2-fluorobencil)-4-((3-fluoro-6-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)piridin-2-il)metil)piperidin-4-carboxilato de metilo



A una solución de 4-((6-((1-(ter-butoxicarbonil)-5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)-3-fluoropiridin-2-il)metil)-1-(3-cloro-2-fluorobencil)piperidin-4-carboxilato de metilo (79 mg, 0.13 mmol) en DCM (5 mL) se le agregó TFA (5 mL). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h antes de apagarla con una solución acuosa saturada de $NaHCO_3$ (20 mL). La mezcla se extrajo con DCM (20 mL). La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y el filtrado se concentró al vacío para producir 1-(3-cloro-2-fluorobencil)-4-((3-fluoro-6-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)piridin-2-il)metil)piperidin-4-carboxilato de metilo como un sólido amarillo claro (68 mg). LCMS (ESI, m/z): 490 $[M+H]^+$.

Paso 5: ácido 1-(3-cloro-2-fluorobencil)-4-((3-fluoro-6-((5-metil-1H-pirazol-3-il) amino)piridin-2-il)metil)piperidin-4-carboxílico



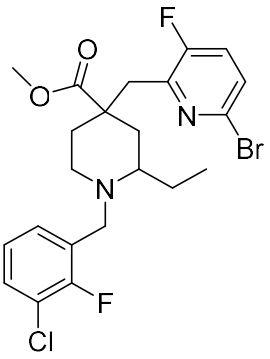
A una solución de 1-(3-cloro-2-fluorobencil)-4-((3-fluoro-6-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)piridin-2-il)metil)piperidin-4-carboxilato de metilo (68 mg, 0.13 mmol) en MeOH (3 mL) y agua (1 mL) se le agregó hidróxido de sodio (46 mg, 1.15 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 70 °C durante la noche. La mezcla se concentró a presión reducida. Al residuo resultante se le agregó una solución acuosa de ácido clorhídrico para ajustar a pH=6~7. La mezcla se extrajo con acetato de etilo (3×20 mL). La capa orgánica combinada se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por HPLC prep para producir ácido 1-(3-cloro-2-fluorobencil)-4-((3-fluoro-6-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)piridin-2-il)metil)piperidin-4-carboxílico como un sólido blanquecino (38 mg). LCMS (ESI, m/z): 476 $[M+H]^+$.

^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.72 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 7.53 (t, J = 6.4 Hz, 1H), 7.46 (t, J = 9.2 Hz, 1H), 7.32 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.11 (d, J = 6.4, 1H), 6.08 (s, 1H), 4.40 (s, 2H), 3.41 (d, J = 11.6 Hz, 2H), 2.97-2.89 (m, 2H), 2.89 (s, 2H), 2.30-2.11 (m, 5H), 1.79 (t, J=12.5, 2H).

EJEMPLO 2

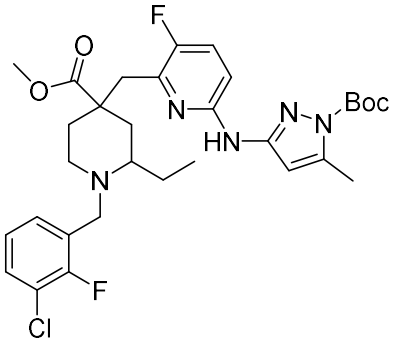
Ácido 1-(3-cloro-2-fluorobencil)-2-etil-4-((3-fluoro-6-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)piridin-2-il)metil)piperidin-4-carboxílico

Paso 1: 4-((6-bromo-3-fluoropiridin-2-il)metil)-1-(3-cloro-2-fluorobencil)-2-etil-piperidin-4-carboxilato de metilo



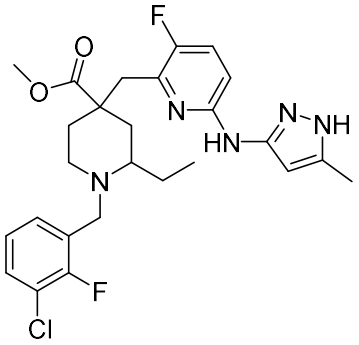
Siguiendo un procedimiento análogo al que se describe en el paso 2 para la síntesis del ejemplo 1, el **INT B5** (1.10 g, 3.51 mmol) e **INT A1** (1.19 g, 4.43 mmol) se convirtieron en el compuesto del título como un aceite amarillo claro (1.07 g). LCMS (ESI, m/z): 501 $[M+H]^+$.

Paso 2: 4-((6-((1-(ter-butoxicarbonil)-5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)-3-fluoropiridin-2-il)metil)-1-(3-cloro-2-fluorobencil)-2-etilpiperidin-4-carboxilato de metilo



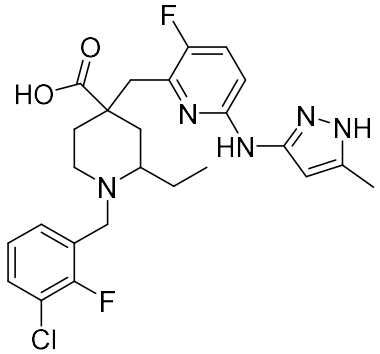
Siguiendo un procedimiento análogo al que se describe en el paso 3 para la síntesis del ejemplo 1, el 4-((6-bromo-3-fluoropiridin-2-il)metil)-1-(3-cloro-2-fluorobencil)-2-etilpiperidin-4-carboxilato de metilo (208 mg, 0.41 mmol) se convirtió en el compuesto del título como un aceite incoloro (201 mg). LCMS (ESI, m/z): 618 $[M+H]^+$.

Paso 3: 1-(3-cloro-2-fluorobencil)-2-etil-4-((3-fluoro-6-((5-metil-1H-pirazol-3-il) amino)piridin-2-il)metil)piperidin-4-carboxilato de metilo



Siguiendo un procedimiento análogo al que se describe en el paso 4 para la síntesis del ejemplo 1, el 4-((6-((1-(ter-butoxicarbonil)-5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)-3-fluoropiridin-2-il)-metil)-1-(3-cloro-2-fluorobencil)-2-etilpiperidin-4-carboxilato de metilo (201 mg, 0.33 mmol) se convirtió en el compuesto del título como un sólido amarillo claro (170 mg). LCMS (ESI, m/z): 518 $[M+H]^+$.

Paso 4: ácido 1-(3-cloro-2-fluorobencil)-2-etil-4-((3-fluoro-6-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino) piridin-2-il)metil)piperidin-4-carboxílico

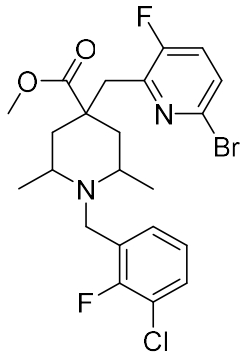


Siguiendo un procedimiento análogo al que se describe en el paso 5 para la síntesis del ejemplo 1, el 1-(3-cloro-2-fluorobencil)-2-etil-4-((3-fluoro-6-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)-piridin-2-il)metil)piperidin-4-carboxilato de metilo (170 mg, 0.33 mmol) se convirtió en el compuesto del título como un sólido blanquecino (23 mg). LCMS (ESI, m/z): 504 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.73-7.67 (m, 1H), 7.64-7.47 (m, 2H), 7.38-7.31 (m, 1H), 6.92-6.88 (m, 1H), 6.02 (s, 1H), 4.40 (s, 2H), 3.75-3.67 (m, 1H), 3.53-3.36 (m, 3H), 3.27-3.04 (m, 2H), 2.39 (s, 3H), 2.31-2.05 (m, 3H), 1.91-1.77 (m, 2H), 1.09 (t, J = 7.2 Hz, 3H).

EJEMPLO 3

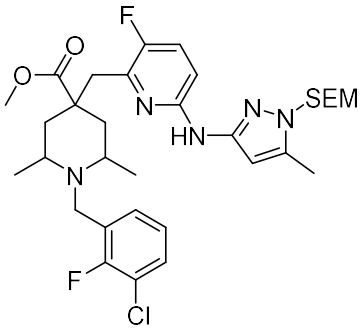
Ácido 1-(3-cloro-2-fluorobencil)-4-((3-fluoro-6-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)piridin-2-il)metil)-2,6-dimetilpiperidin-4-carboxílico

Paso 1: **4-((6-bromo-3-fluoropiridin-2-il)metil)-1-(3-cloro-2-fluorobencil)-2,6- dimetilpiperidin-4-carboxilato de metilo**



Siguiendo un procedimiento análogo al que se describe en el paso 2 para la síntesis del ejemplo 1, el **INT B6** (604 mg, 1.929mmol) se convirtió en el compuesto del título como un aceite amarillo (443 mg, Y=46%). LCMS (ESI, m/z): 503 $[M+H]^+$.

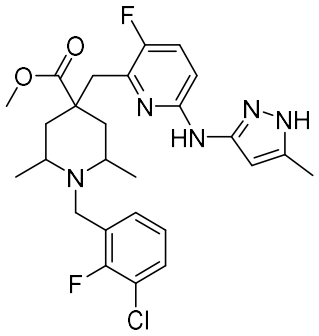
Paso 2: **1-(3-cloro-2-fluorobencil)-4-((3-fluoro-6-((5-metil-1-((2-(trimetilsilil)-etoxi)metil)-1H-pirazol-3-il)amino)piridin-2-il)metil)-2,6-dimetilpiperidin-4-carboxilato de metilo**



A una solución de 4-((6-bromo-3-fluoropiridin-2-il)metil)-1-(3-cloro-2-fluorobencil)-2,6-dimetilpiperidin-4-carboxilato de metilo (391 mg, 0.779 mmol) en 1,4-dioxano (20 mL) se le agregó 5-metil-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-pirazol-3-amina (328 mg, 1.443 mmol), XPhos.Pd.G2 (98 mg, 0.125 mmol), Xphos (121 mg, 0.254 mmol) y Cs_2CO_3 (570 mg, 1.749 mmol) bajo nitrógeno. La mezcla se calentó a 110 °C y se agitó durante 5 h. La reacción se enfrió a temperatura ambiente. La solución resultante se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó

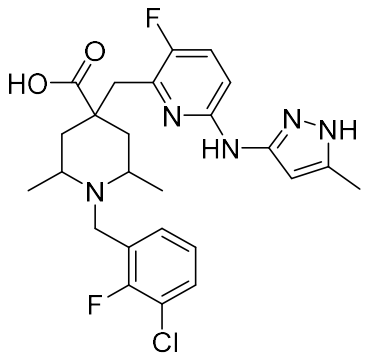
por cromatografía en columna C18 de fase inversa, eluyendo con H_2O/ACN, para producir 1-(3-cloro-2-fluorobencil)-4-((3-fluoro-6-((5-metil-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-pirazol-3-il)amino)piridin-2-il)metil)-2,6-dimetilpiperidin-4-carboxilato de metilo como un aceite amarillo (295 mg, Y=58%). LCMS (ESI, m/z): 648 $[M+H]^+$.

Paso 3: 1-(3-cloro-2-fluorobencil)-4-((3-fluoro-6-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino) piridin-2-il)metil)-2,6-dimetilpiperidin-4-carboxilato de metilo



A una solución de 1-(3-cloro-2-fluorobencil)-4-((3-fluoro-6-((5-metil-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-pirazol-3-il)amino)piridin-2-il)metil)-2,6-dimetilpiperidin-4-carboxilato de metilo (295 mg, 0.455mmol) en DCM (1 mL) se le agregó TFA (10 mL). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h antes de apagarla con una solución saturada de bicarbonato de sodio (50 mL). Después, la mezcla resultante se extrajo con DCM (50 mL). La capa orgánica se lavó con salmuera (100 mL), se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna C18 de fase inversa eluyendo con H_2O/ACN, para producir 1-(3-cloro-2-fluorobencil)-4-((3-fluoro-6-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)piridin-2-il)metil)-2,6-dimetilpiperidin-4-carboxilato de metilo como un aceite amarillo (171 mg, Y= 73%). LCMS (ESI, m/z): 518 $[M+H]^+$.

Paso ácido 4 : 1-(3-cloro-2-fluorobencil)-4-((3-fluoro-6-((5-metil-1H-pirazol-3- il)amino)piridin-2-il)metil)-2,6-dimetilpiperidin-4-carboxílico

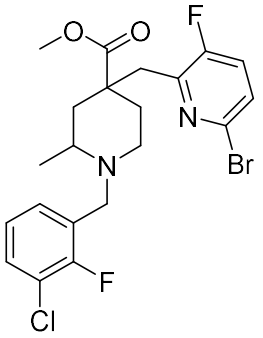


Siguiendo un procedimiento análogo al que se describe en el paso 5 para la síntesis del ejemplo 1, el 1-(3-cloro-2-fluorobencil)-4-((3-fluoro-6-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)piridin-2-il)metil)-2,6-dimetilpiperidin-4-carboxilato de metilo (97 mg, 0.187 mmol) se convirtió en el compuesto del título como un sólido blanco (15 mg). LCMS (ESI, m/z): 504[M+H]$^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.07 (s, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.39 (m, 2H), 7.16 (s, 1H), 7.03 (m, 1H), 6.17 (s, 1H), 4.03 (s, 2H), 3.66 (s, 2H), 2.78 (s, 1H), 2.67 (s, 1H), 2.43 (s, 1H), 2.33 (s, 1H), 2.16 (s, 3H), 2.05 (d, J = 12.7 Hz, 2H), 1.24 (s, 3H), 0.86 (d, J = 5.7 Hz, 3H).

EJEMPLO 4

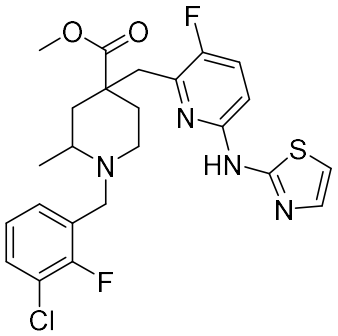
Ácido 1-(3-cloro-2-fluorobencil)-4-((3-fluoro-6-(tiazol-2-ilamino)piridin-2-il)metil)-2- metilpiperidin-4-carboxílico

Paso 1: 4-((6-bromo-3-fluoropiridin-2-il)metil)-1-(3-cloro-2-fluorobencil) -2-metilpiperidin-4-carboxilato de metilo



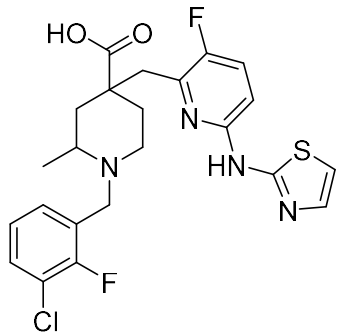
Siguiendo un procedimiento análogo al que se describe en el paso 2 para la síntesis del ejemplo 1, el **INT B7** (2.12 g, 4.963 mmol) e **INT A1** (1.52 g, 6.802 mmol) se convirtieron en el compuesto del título como un aceite amarillo (904 mg). LCMS (ESI, m/z): 467, 469 [M+H]$^+$.

Paso 2: 1-(3-cloro-2-fluorobencil)-4-((3-fluoro-6-(tiazol-2-ilamino)piridin-2-il) metil)-2-metilpiperidin-4-carboxilato de metilo



A una solución de 4-((6-bromo-3-fluoropiridin-2-il)metil)-1-(3-cloro-2-fluorobencil)-2-metilpiperidin-4-carboxilato de metilo (151 mg, 0.31 mmol) en 1,4-dioxano (5 mL) se le agregó tiazol-2-amina (53 mg, 0.53 mmol), tris(dibencilidenacetona)dipaladio (157 mg, 0.17 mmol), brettphos (99 mg, 0.18 mmol) y Cs_2CO_3 (346 mg, 1.06 mmol) bajo nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó a 110 °C durante 4 h. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se vació en agua (50 mL). La mezcla se extrajo con acetato de etilo (3×50 mL). La capa orgánica combinada se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice con (acetato de etilo/hexano =20%~100%), para producir 1-(3-cloro-2-fluorobencil)-4-((3-fluoro-6-(tiazol-2-ilamino)piridin-2-il)metil)-2-metilpiperidin-4-carboxilato de metilo como un sólido amarillo claro (130 mg). LCMS (ESI, m/z): 507 $[M+H]^+$.

Paso 3: ácido 1-(3-cloro-2-fluorobencil)-4-((3-fluoro-6-(tiazol-2-ilamino)piridin-2-il)metil)- 2-metilpiperidin-4-carboxílico

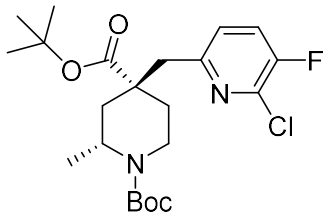


Siguiendo un procedimiento análogo al que se describe en el paso 5 para la síntesis del ejemplo 1, el 1-(3-cloro-2-fluorobencil)-4-((3-fluoro-6-(tiazol-2-ilamino)piridin-2-il)metil)-2-metilpiperidin-4-carboxilato de metilo (130 mg, 0.26 mmol) se convirtió en el compuesto del título como un sólido amarillo claro (14 mg). LCMS (ESI, m/z): 493 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.75-7.67 (m, 1H), 7.63-7.53 (m, 2H), 7.46 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 7.41-7.30 (m, 1H), 7.11-7.01 (m, 2H), 4.40 (d, J = 12.4 Hz, 2H), 4.04-3.90 (m, 1H), 3.66-3.36 (m, 4H), 2.43-2.19 (m, 2H), 2.11-19.2 (m, 2H), 1.63 (s, 3H).

EJEMPLO 5

Ácido (2R,4R)-1-(3-cloro-2-fluorobencil)-4-((5-fluoro-6-((3-metil-1H-pirazol-5-il)amino)piridin-2-il)metil)-2-metilpiperidin-4-carboxílico

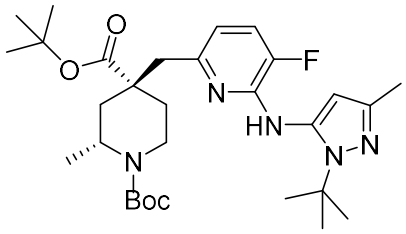
Paso 1: (2R,4R)-4-((6-cloro-5-fluoropiridin-2-il)metil)-2-metilpiperidin-1,4-dicarboxilato de di-ter-butilo



Una solución de diisopropilamina (928 mg, 9.171 mmol) en THF (2 mL) se enfrió a -70 ~ -80 °C bajo nitrógeno. Se le agregó a gotas n-butil-litio 2.5 M en THF (4.0 mL, 10 mmol). La solución resultante se agitó durante 30 min a 0 °C. Después se le agregó lentamente una solución del **INT B2** (1.28 g, 4.275 mmol) en THF (4 mL) y la reacción se agitó a -50°C ~ -70°C durante 1 h.

Se agregó una solución del **INT A2** (1094 mg, 4.874 mmol) en THF (4 mL) y la solución de reacción se agitó de -70 °C a -80 °C durante 2 h. Después de la terminación, la reacción se apagó con una solución saturada de cloruro de amonio (50 mL). La solución resultante se diluyó con EtOAc (100 mL × 3). La capa orgánica se concentró a presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna C18 de fase inversa, eluyendo con H_2O/ACN, para producir 879 mg del compuesto del título. LCMS (ESI, m/z): 443 $[M+H]^+$.

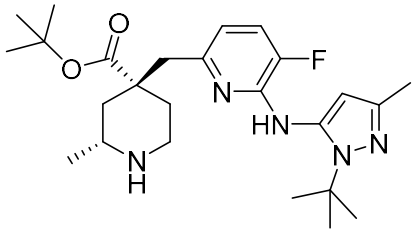
Paso 2: **(2R,4R)-4-((6-((1-(ter-butil)-3-metil-1H-pirazol-5-il)amino)-5-fluoropiridin-2-il)metil)-2-metilpiperidin-1,4-dicarboxilato de di-ter-butilo**



Una mezcla de (2R,4R)-4-((6-cloro-5-fluoropiridin-2-il)metil)-2-metilpiperidin-1,4-dicarboxilato de di-ter-butilo (1071 mg, 2.418 mmol), tris(dibencilidenacetona)dipaladio (553 mg, 603.899 µmol), dimetilbisdifenilfosfinoxanteno (413 mg, 713.771 µmol), 1-ter-butil-3-metil-1H-pirazol-5-amina (398 mg, 2.598 mmol) y K_3PO_4 (1442 mg, 6.793 mmol) en 1,4-dioxano (30 mL) se agitó a 110 °C durante 5 h bajo nitrógeno. La solución resultante se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó

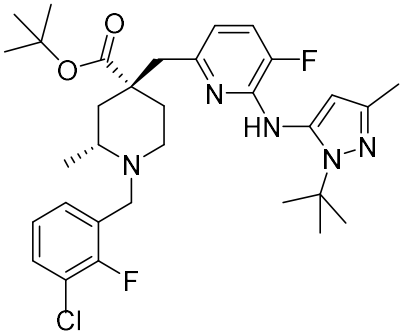
con salmuera y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía de fase inversa C18, eluyendo con H_2O/ACN, para producir 0.83 g del compuesto del título como un sólido amarillo. LCMS (ESI, m/z): 560 $[M+H]^+$.

Paso 3: **(2R,4R)-4-((6-((1-(ter-butil)-3-metil-1H-pirazol-5-il)amino)-5-fluoropiridin-2-il)metil)-2-metilpiperidin-4-carboxilato de ter-butilo**



A una solución de (2R,4R)-4-((6-((1-(ter-butil)-3-metil-1H-pirazol-5-il)amino)-5-fluoropiridin-2-il)metil)-2-metilpiperidin-1,4-dicarboxilato de di-ter-butilo (1.98g, 3.538mmol) en diclorometano (24 mL) se le agregó ácido trifluoroacético (4 mL) y se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. Después de la terminación, la reacción se apagó con solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (100 mL) y se extrajo con DCM. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El producto crudo se purificó por cromatografía de fase inversa C18, eluyendo con H_2O/ACN/ácido fórmico 0.03, para producir 1.24 g del compuesto del título como un sólido amarillo. LCMS (ESI, m/z): 460 $[M+H]^+$.

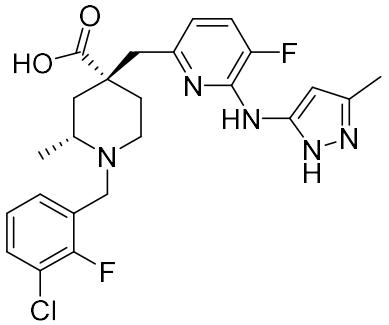
Paso 4: **(2R,4R)-4-((6-((1-(ter-butil)-3-metil-1H-pirazol-5-il)amino)-5-fluoropiridin-2-il)metil)-1-(3-cloro-2-fluorobencil)-2-metilpiperidin-4-carboxilato de ter-butilo**



Una mezcla de (2R,4R)-4-((6-((1-(ter-butil)-3-metil-1H-pirazol-5-il)amino)-5-fluoropiridin-2-il)metil)-2-metilpiperidin-4-carboxilato de ter-butilo (1.19 g, 2.589 mmol), carbonato de potasio (1.65 g, 11.939 mmol) y 6-cloropiridin-3-carbonitrilo (1.38 g, 9.96 mmol) en ACN (30 mL) se

agitó durante 6 h a temperatura ambiente. Después de la terminación, la mezcla resultante se filtró y se concentró a presión reducida. El producto crudo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con EtOAc/hexano (0~30%), para producir 1.309 g del compuesto del título como un sólido amarillo. LCMS (ESI, m/z): 602 $[M+H]^+$.

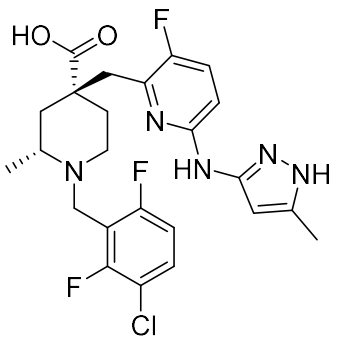
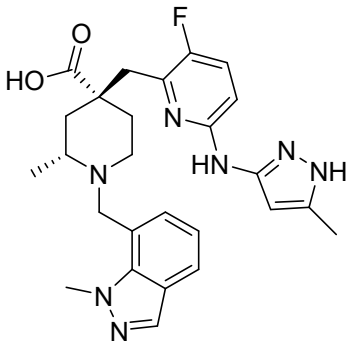
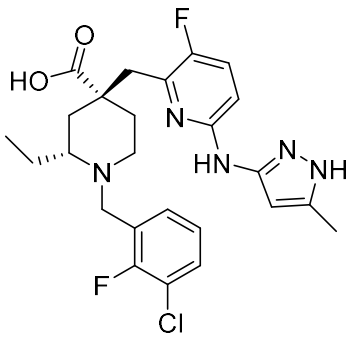
Paso 5 : **ácido (2R,4R)-1-(3-cloro-2-fluorobencil)-4-((5-fluoro-6-((3-metil-1H-pirazol-5-il)amino)piridin-2-il)metil)-2-metilpiperidin-4-carboxílico**

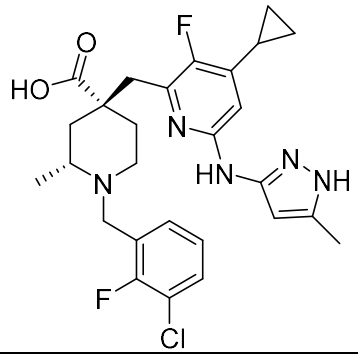
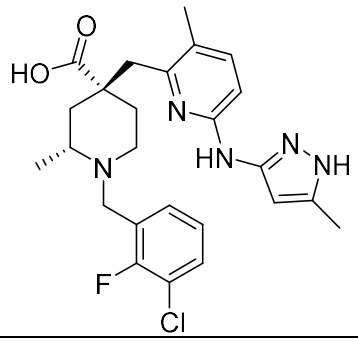
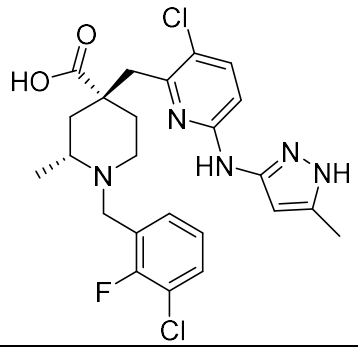
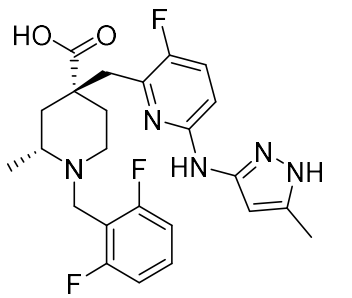


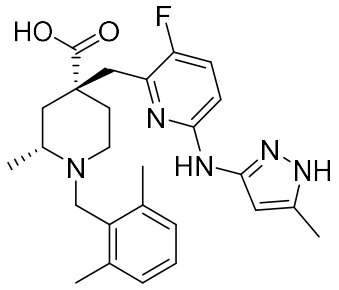
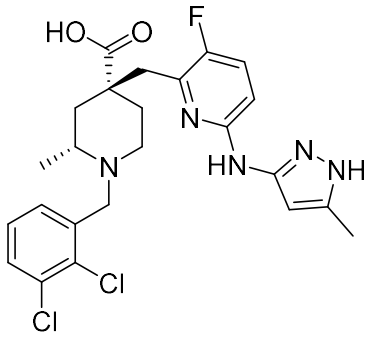
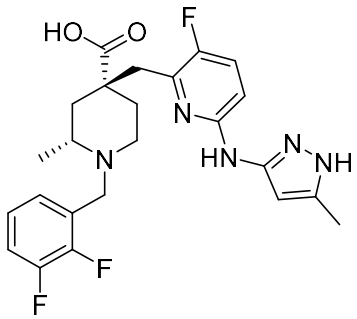
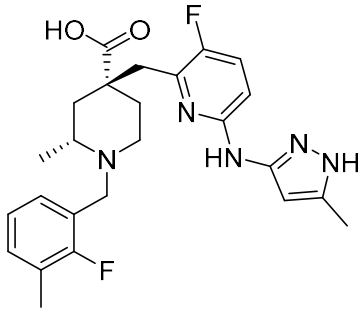
Una solución de (2R,4R)-4-((6-((1-(ter-butil)-3-metil-1H-pirazol-5-il)amino)-5-fluoropiridin-2-il)metil)-1-(3-cloro-2-fluorobencil)-2-metilpiperidin-4-carboxilato de ter-butilo (1.28 g, 2.126 mmol) en ácido fórmico (20 mL) se agitó a reflujo durante 4 h. Después de la terminación, la solución resultante se concentró. El residuo resultante se disolvió en agua (40 mL) a 0 °C y se ajustó a pH=6~7 con una solución acuosa de hidróxido de sodio (5 M). La mezcla resultante se extrajo con DCM (3×100 mL). La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El producto crudo se purificó por cromatografía de fase inversa C18, eluyendo con MeOH/agua, para producir 658 mg del compuesto del título como un sólido blanco. LCMS (ESI, m/z): 490 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.56-7.42 (m, 2H), 7.29 (dd, J = 11.1, 8.0 Hz, 1H), 7.23 (t,1H), 6.68 (dd, J = 8.0, 3.1 Hz, 1H), 6.08 (s, 1H), 4.41 (d, J = 13.4 Hz, 1H), 3.78 (d, J = 13.6 Hz, 1H), 3.28-3.16 (m, 2H), 3.12 (d, J = 13.4 Hz, 1H), 2.97 (d, J = 12.2 Hz, 1H), 2.86 (t, 1H), 2.27 (s, 3H), 1.92 (t, 2H), 1.84 (dd, J = 14.2, 10.6 Hz, 2H), 1.32 (d, J = 6.2 Hz, 3H).

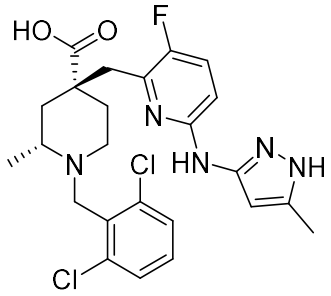
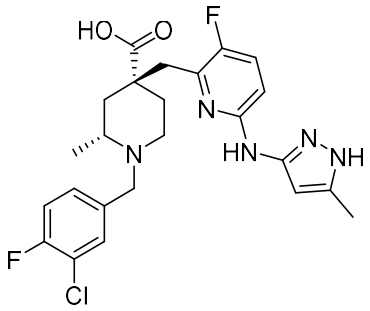
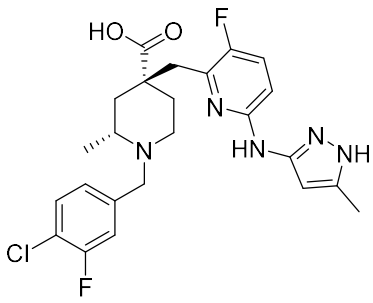
Los siguientes ejemplos del cuadro 1 se sintetizaron usando el procedimiento anterior con los materiales iniciales e intermediarios correspondientes.

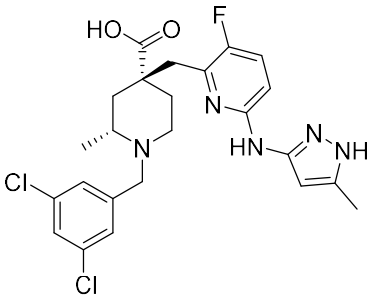
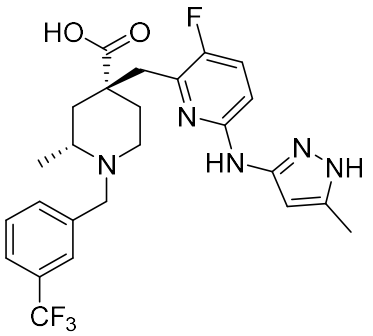
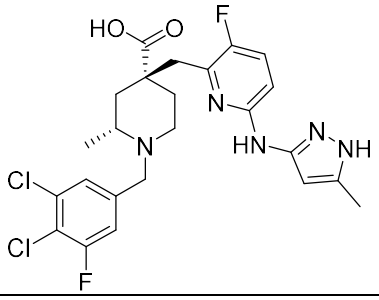
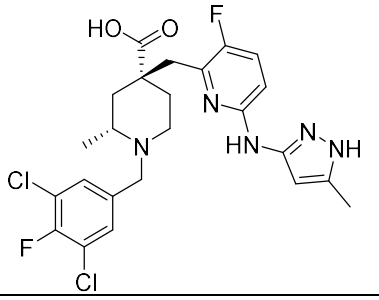
CUADRO 1

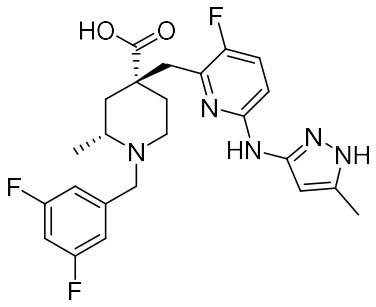
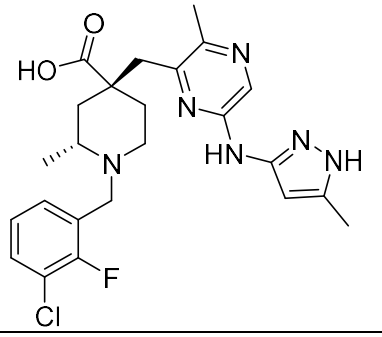
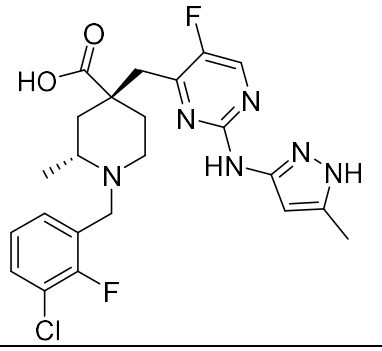
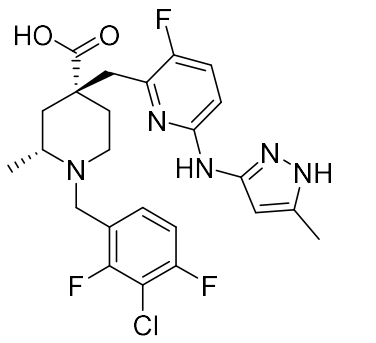
Ejemplo No.	Estructura	Nombre químico	^{1}HNMR y MS: $(M+H)^+$
6.		ácido (2R,4R)-1-(3-cloro-2,6-difluorobencil)-4-((3-fluoro-6-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)piridin-2-il)metil)-2-metilpiperidin-4-carboxílico	^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.57 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.10 (t, *J* = 8.7 Hz, 1H), 6.75 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 5.78 (s, 1H), 4.39 (d, *J* = 13.1 Hz, 1H), 3.84 (d, *J* = 12.8 Hz, 1H), 3.16 (d, *J* = 66.6 Hz, 3H), 3.00 (s, 1H), 2.87 (d, *J* = 11.9 Hz, 1H), 2.22 (s, 3H), 2.07 – 1.66 (m, 4H), 1.34 (t, *J* = 18.2 Hz, 3H). MS: 508$(M+H)^+$
7.		ácido 4-((3-fluoro-6-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)piridin-2-il)metil)-2-metil-1-((1-metil-1H-indazol-7-il)metil)piperidin-4-carboxílico	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.16 (s, 1H), 7.92 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.58 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 7.47 (t, J = 9.0 Hz, 1H), 7.25 (dd, J = 10.2, 4.9 Hz, 2H), 6.95 (dd, J = 8.8, 2.8 Hz, 1H), 4.36 (s, 3H), 4.29 (s, 2H), 3.52 (d, J = 9.5 Hz, 2H), 3.28 (d, J = 13.5 Hz, 3H), 3.13 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 2.19 (s, 3H), 2.07 – 1.85 (m, 2H), 1.57 (dd, J = 14.3, 6.1 Hz, 4H). MS: 492$(M+H)^+$
8.		ácido (2R,4R)-1-(3-cloro-2-fluorobencil)-2-etil-4-((3-fluoro-6-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)piridin-2-il)metil)piperidin-4-carboxílico	1H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.43 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 7.37 (t, J = 6.8 Hz, 1H), 7.26 (s, 1H), 7.13 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 6.66 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 5.68 (s, 1H), 4.34 (d, J = 13.5 Hz, 1H), 3.82 (d, J = 13.1 Hz, 1H), 3.18 – 3.08 (m, 2H), 3.03 (s, 2H), 2.87 (d, J = 10.7 Hz, 1H), 2.12 (s, 3H), 1.89 (dd, J = 37.2, 15.9 Hz, 6H), 0.85 (dd, J = 18.8, 11.9 Hz, 3H). MS: 504 $(M+H)^+$

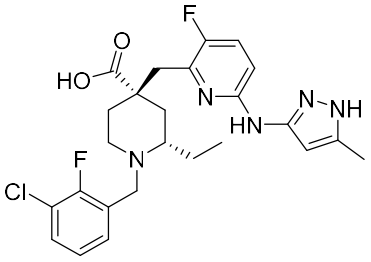
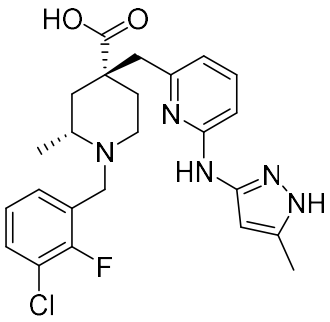
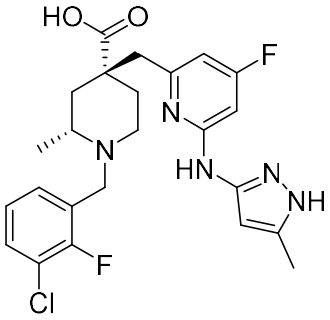
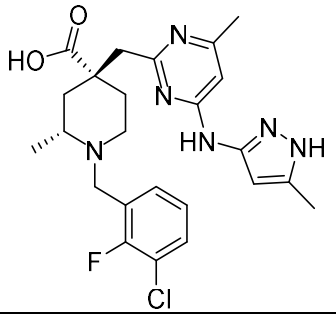
Ejemplo No.	Estructura	Nombre químico	^{1}HNMR y MS: $(M+H)^+$
9.		ácido (2R,4R)-1-(3-cloro-2-fluorobencil)-4-((4-ciclopropil-3-fluoro-6-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)piridin-2-il)metil)-2-metilpiperidin-4-carboxílico	^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.68 (s, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.33 (s, 1H), 6.33 (d, J = 4.2 Hz, 2H), 3.88 (s, 2H), 3.39 (s, 2H), 2.30 (s, 3H), 2.24 (s, 1H), 2.21 (s, 1H), 2.10 (s, 4H), 1.57 (d, J = 5.8 Hz, 3H), 1.14 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 0.83 (s, 2H). MS: 530 $(M+H)^+$
10.		ácido (2R,4R)-1-(3-cloro-2-fluorobencil)-2-metil-4-((3-metil-6-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)piridin-2-il)metil)piperidin-4-carboxílico	^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.85 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.67 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 7.58 (dd, J = 10.4, 4.0 Hz, 1H), 7.32 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.03 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 5.91 (s, 1H), 4.41 (d, J = 13.4 Hz, 1H), 3.96 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 3.54-3.35 (m, 3H), 3.31-3.30 (m, 2H), 2.44-2.07 (m, 10H), 1.57 (s, 3H). MS: 486 $(M+H)^+$
11.		ácido (2R,4R)-1-(3-cloro-2-fluorobencil)-4-((3-cloro-6-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)piridin-2-il)metil)-2-metilpiperidin-4-carboxílico	^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ = 7.76 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.70 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 7.57 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 7.35 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 6.88 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.02 (s, 1H), 4.39 (d, J = 13.2 Hz, 1H), 3.90 (s, 1H), 3.59-3.37 (m, 4H), 2.40 (s, 3H), 2.35-2.04 (m, 4H), 1.60 (d, J = 6.0, 3H), 1.43-1.35 (m, 1H). MS: 506 $(M+H)^+$
12.		ácido (2R,4R)-1-(2,6-difluorobencil)-4-((3-fluoro-6-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)piridin-2-il)metil)-2-metilpiperidin-4-carboxílico	^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.57 – 7.35 (m, 1H), 7.25 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 7.01 (t, J = 8.1 Hz, 2H), 6.66 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 5.69 (s, 1H), 4.40 (d, J = 13.5 Hz, 1H), 3.91 (d, J = 13.3 Hz, 1H), 3.28 (d, J = 30.3 Hz, 1H), 3.20 – 2.86 (m, 4H), 2.12 (s, 3H), 1.86 (dd, J = 31.0, 19.9 Hz, 4H), 1.30 (t, J = 19.4 Hz, 3H). MS: 474 $(M+H)^+$

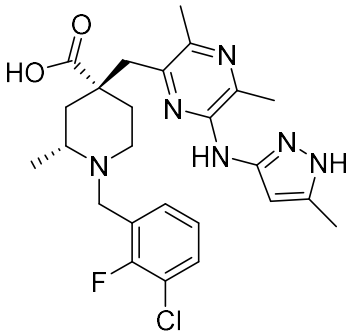
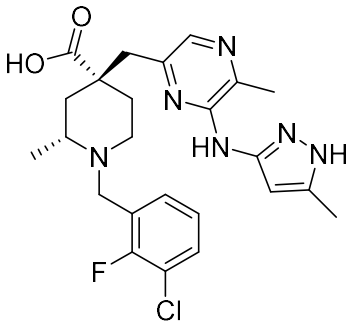
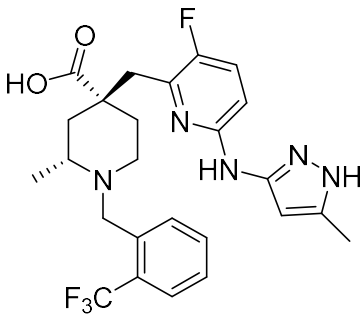
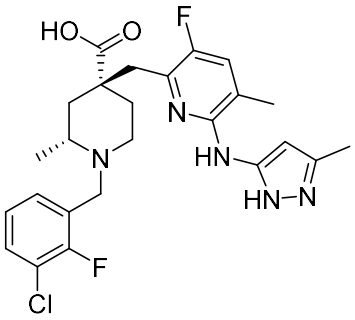
Ejemplo No.	Estructura	Nombre químico	^{1}HNMR y MS: $(M+H)^+$
13.		ácido (2R,4R)-1-(2,6-dimetilbencil)-4-((3-fluoro-6-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)piridin-2-il)metil)-2-metilpiperidin-4-carboxílico	1H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.49 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 7.41 – 7.28 (m, 1H), 7.22 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 6.85 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 5.91 (s, 1H), 4.42 (d, J = 13.7 Hz, 1H), 4.02 (s, 1H), 3.45 (s, 2H), 3.30 (s, 3H), 2.52 (s, 6H), 2.32 (s, 3H), 2.29 – 1.99 (m, 4H), 1.65 (d, J = 5.8 Hz, 3H). MS: 466 $(M+H)^+$
14.		ácido (2R,4R)-1-(2,3-diclorobencil)-4-((3-fluoro-6-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)piridin-2-il)metil)-2-metilpiperidin-4-carboxílico	^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.61 (s, 2H), 7.40 (d, J = 6.9 Hz, 2H), 6.80 (s, 1H), 5.80 (s, 1H), 4.59 (d, J = 12.5 Hz, 1H), 4.05 (s, 1H), 3.66 – 3.38 (m, 2H), 3.08 (d, J = 45.2 Hz, 3H), 2.18 (d, J = 32.8 Hz, 3H), 1.99 (d, J = 58.4 Hz, 4H), 1.37 (d, J = 35.4 Hz, 3H). MS: 506 $(M+H)^+$
15.		ácido (2R,4R)-1-(2,3-difluorobencil)-4-((3-fluoro-6-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)piridin-2-il)metil)-2-metilpiperidin-4-carboxílico	^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.35 – 7.17 (m, 3H), 7.14 (s, 1H), 6.65 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 5.69 (s, 1H), 4.36 (d, J = 13.5 Hz, 1H), 3.82 (d, J = 13.2 Hz, 1H), 3.22 (s, 1H), 3.18 – 3.06 (m, 2H), 2.97 (s, 1H), 2.83 (t, J = 11.2 Hz, 1H), 2.12 (s, 3H), 1.89 (dd, J = 35.3, 16.3 Hz, 4H), 1.29 (d, J = 5.5 Hz, 3H). MS: 474 $(M+H)^+$
16.		ácido (2R,4R)-1-(2-fluoro-3-metilbencil)-4-((3-fluoro-6-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)piridin-2-il)metil)-2-metilpiperidin-4-carboxílico	^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.37 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 7.17 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 6.79 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 5.82 (s, 1H), 4.58 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 4.09 (d, J = 13.5 Hz, 1H), 3.60 (s, 1H), 3.30 – 3.10 (m, 4H), 2.34 (s, 3H), 2.24 (s, 3H), 2.09 (dd, J = 39.6, 20.0 Hz, 4H), 1.49 (d, J = 5.7 Hz, 3H). MS: 470 $(M+H)^+$

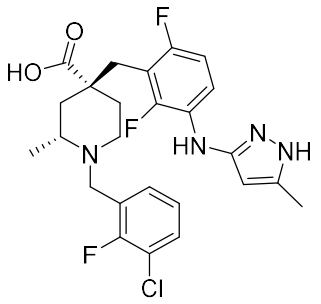
Ejemplo No.	Estructura	Nombre químico	^{1}HNMR y MS: $(M+H)^+$
17.		ácido (2R,4R)-1-(2,6-diclorobencil)-4-((3-fluoro-6-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)piridin-2-il)metil)-2-metilpiperidin-4-carboxílico	1H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.51 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.42 (dd, J = 17.7, 9.9 Hz, 2H), 6.78 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 5.85 (d, J = 34.4 Hz, 1H), 4.63 (d, J = 13.1 Hz, 1H), 4.19 (d, J = 13.0 Hz, 1H), 3.47 (s, 1H), 3.29 (s, 2H), 3.07 (s, 2H), 2.23 (s, 3H), 2.05 (s, 3H), 1.87 (d, J = 13.8 Hz, 1H), 1.49 (t, J = 12.1 Hz, 3H). MS: 506 $(M+H)^+$
18.		ácido (2R,4R)-1-(3-cloro-4-fluorobencil)-4-((3-fluoro-6-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)piridin-2-il)metil)-2-metilpiperidin-4-carboxílico	^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.64 (d, *J* = 6.3 Hz, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.32 (dd, *J* = 17.4, 8.6 Hz, 2H), 6.78 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 5.80 (s, 1H), 4.48 (d, *J* = 13.3 Hz, 1H), 3.85 (d, *J* = 12.2 Hz, 1H), 3.46 – 3.35 (m, 1H), 3.24 (t, *J* = 13.1 Hz, 2H), 3.07 (s, 1H), 2.96 (s, 1H), 2.23 (s, 3H), 2.01 (d, *J* = 46.3 Hz, 4H), 1.41 (d, *J* = 5.1 Hz, 3H). MS: 490 $(M+H)^+$
19.		ácido (2R,4R)-1-(4-cloro-3-fluorobencil)-4-((3-fluoro-6-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)piridin-2-il)metil)-2-metilpiperidin-4-carboxílico	^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.83 (s, 1H), 7.75 (t, *J* = 7.1 Hz, 2H), 7.65 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H), 7.36 (s, 1H), 6.77 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 5.80 (s, 1H), 4.59 (d, *J* = 13.1 Hz, 1H), 3.95 (d, *J* = 12.7 Hz, 1H), 3.39 (d, *J* = 22.0 Hz, 1H), 3.25 (t, *J* = 14.0 Hz, 2H), 3.01 (d, *J* = 27.8 Hz, 2H), 2.22 (s, 3H), 2.00 (d, *J* = 53.4 Hz, 4H), 1.51 – 1.35 (m, 3H). MS: 490 $(M+H)^+$

Ejemplo No.	Estructura	Nombre químico	^{1}HNMR y MS: $(M+H)^+$
20.		ácido (2R,4R)-1-(3,5-diclorobencil)-4-((3-fluoro-6-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)piridin-2-il)metil)-2-metilpiperidin-4-carboxílico	^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.47 (d, *J* = 5.6 Hz, 3H), 7.42 – 7.22 (m, 1H), 6.83 – 6.70 (m, 1H), 5.80 (s, 1H), 4.40 (d, *J* = 13.5 Hz, 1H), 3.69 (d, *J* = 13.3 Hz, 1H), 3.30 – 3.14 (m, 3H), 2.96 (s, 1H), 2.85 (t, *J* = 11.0 Hz, 1H), 2.24 (s, 3H), 1.95 (dd, *J* = 39.8, 15.4 Hz, 4H), 1.33 (t, *J* = 8.2 Hz, 3H). MS: 506 $(M+H)^+$
21.		ácido (2R,4R)-4-((3-fluoro-6-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)piridin-2-il)metil)-2-metil-1-(3-(trifluorometil)bencil)-piperidin-4-carboxílico	^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.83 (s, 1H), 7.75 (t, *J* = 7.1 Hz, 2H), 7.65 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H), 7.36 (s, 1H), 6.77 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 5.80 (s, 1H), 4.59 (d, *J* = 13.1 Hz, 1H), 3.95 (d, *J* = 12.7 Hz, 1H), 3.39 (d, *J* = 22.0 Hz, 1H), 3.25 (t, *J* = 14.0 Hz, 2H), 3.01 (d, *J* = 27.8 Hz, 2H), 2.22 (s, 3H), 2.00 (d, *J* = 53.4 Hz, 4H), 1.51 – 1.35 (m, 3H). MS: 506 $(M+H)^+$
22.		ácido (2R,4R)-1-(3,4-dicloro-5-fluorobencil)-4-((3-fluoro-6-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)piridin-2-il)metil)-2-metilpiperidin-4-carboxílico	^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.53 (s, 1H), 7.39 (s, 2H), 6.78 (s, 1H), 5.79 (s, 1H), 4.37 (s, 1H), 3.69 (s, 1H), 3.21 (d, *J* = 51.7 Hz, 3H), 2.84 (s, 2H), 2.23 (s, 3H), 2.02 (s, 4H), 1.33 (s, 3H). MS: 524 $(M+H)^+$
23.		ácido (2R,4R)-1-(3,5-dicloro-4-fluorobencil)-4-((3-fluoro-6-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)piridin-2-il)metil)-2-metilpiperidin-4-carboxílico	^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.58 (s, 2H), 7.40 (s, 1H), 6.77 (s, 1H), 5.79 (s, 1H), 4.39 (s, 1H), 3.81 – 3.62 (m, 1H), 3.15 (s, 3H), 2.86 (s, 2H), 2.23 (s, 3H), 2.04 (s, 4H), 1.31 (s, 3H). MS: 524 $(M+H)^+$

Ejemplo No.	Estructura	Nombre químico	^{1}HNMR y MS: $(M+H)^+$
24.		ácido (2R,4R)-1-(3,5-difluorobencil)-4-((3-fluoro-6-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)piridin-2-il)metil)-2-metilpiperidin-4-carboxílico	^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.36 (s, 1H), 7.12 (d, *J* = 5.7 Hz, 2H), 7.00 (s, 1H), 6.77 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 5.79 (s, 1H), 4.44 (d, *J* = 13.3 Hz, 1H), 3.78 (d, *J* = 13.3 Hz, 1H), 3.35 (d, *J* = 11.6 Hz, 1H), 3.23 (d, *J* = 11.2 Hz, 2H), 3.01 (s, 1H), 2.89 (s, 1H), 2.23 (s, 3H), 1.98 (d, *J* = 43.1 Hz, 4H), 1.36 (d, *J* = 4.4 Hz, 3H). MS: 474 $(M+H)^+$
25.		ácido (2R,4R)-1-(3-cloro-2-fluorobencil)-2-metil-4-((3-metil-6-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)pirazin-2-il)metil)piperidin-4-carboxílico	^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.05 (s, 1H), 7.48 (dt, J = 14.3, 6.7 Hz, 2H), 7.22 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 5.92 (s, 1H), 3.15 (m, 4H), 2.82 (s, 2H), 2.42 (s, 3H), 2.24 (s, 3H), 2.14 (d, J = 15.1 Hz, 1H), 2.03 (d, J = 14.8 Hz, 2H), 1.91 (m, 2H), 1.34 (d, J = 6.2 Hz, 3H). MS: 487 $(M+H)^+$
26.		ácido (2R,4R)-1-(3-cloro-2-fluorobencil)-4-((5-fluoro-2-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)pirimidin-4-il)metil)-2-metilpiperidin-4-carboxílico	MS: 491 $(M+H)^+$
27.		ácido (2R,4R)-1-(3-cloro-2,4-difluorobencil)-4-((3-fluoro-6-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)piridin-2-il)metil)-2-metilpiperidin-4-carboxílico	^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.50 (dd, *J* = 14.5, 7.9 Hz, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.18 (t, *J* = 8.5 Hz, 1H), 6.75 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 5.77 (s, 1H), 4.38 (d, *J* = 13.8 Hz, 1H), 3.81 (d, *J* = 13.6 Hz, 1H), 3.23 (s, 3H), 3.01 (s, 1H), 2.84 (t, *J* = 11.3 Hz, 1H), 2.21 (s, 3H), 2.10 – 1.77 (m, 4H), 1.35 (d, *J* = 5.8 Hz, 3H). MS: 508 $(M+H)^+$

Ejemplo No.	Estructura	Nombre químico	^{1}HNMR y MS: $(M+H)^+$
28.		ácido (2S,4S)-1-(3-cloro-2-fluorobencil)-2-etil-4-((3-fluoro-6-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)piridin-2-il)metil)piperidin-4-carboxílico	^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.38 (ddt, J = 60.4, 51.4, 7.7 Hz, 4H), 6.75 (d, J = 6.5 Hz, 1H), 5.77 (s, 1H), 4.37 (d, J = 13.8 Hz, 1H), 3.84 (d, J = 13.7 Hz, 1H), 3.26 – 3.14 (m, 2H), 3.04 (s, 2H), 2.88 (t, J = 11.5 Hz, 1H), 2.21 (s, 3H), 2.11 – 1.78 (m, 5H), 1.72 – 1.48 (m, 1H), 1.04 – 0.81 (m, 3H). MS: 504 $(M+H)^+$
29.		ácido (2R,4R)-1-(3-cloro-2-fluorobencil)-2-metil-4-((6-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)piridin-2-il)metil)piperidin-4-carboxílico	^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.86 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.68-7.53 (m, 2H), 7.24 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 7.02 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.96 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 5.85 (s, 1H), 4.90-4.78 (m, 2H), 4.38 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 3.99-3.87 (m, 1H), 3.51-3.40 (m, 2H), 3.29 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 2.27 (s, 3H), 2.18-1.99 (m, 3H), 1.56 (s, 3H), 1.25-1.16 (m, 1H). MS: 472 $(M+H)^+$
30.		ácido (2R,4R)-1-(3-cloro-2-fluorobencil)-4-((4-fluoro-6-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)piridin-2-il)metil)-2-metilpiperidin-4-carboxílico	^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.74-7.65 (m, 2H), 7.35 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 6.90 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 6.72 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 6.03 (s, 1H), 4.46 (d, J = 12.4 Hz, 1H), 4.08-3.96 (m, 1H), 3.61-3.46 (m, 3H), 3.42-3.36 (m, 1H), 2.41 (s, 3H), 2.28-1.99 (m, 4H), 1.61 (s, 3H), 1.35-1.26 (m, 1H). MS: 409 $(M+H)^+$
31.		ácido (2R,4R)-1-(3-cloro-2-fluorobencil)-2-metil-4-((4-metil-6-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)pirimidin-2-il)metil)piperidin-4-carboxílico	MS: 409 $(M+H)^+$

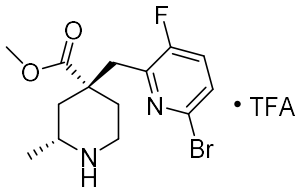
Ejemplo No.	Estructura	Nombre químico	^{1}HNMR y MS: $(M+H)^+$
32.		ácido (2R,4R)-1-(3-cloro-2-fluorobencil)-4-((3,5-dimetil-6-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)pirazin-2-il)metil)-2-metilpiperidin-4-carboxílico	^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.75 – 7.64 (m, 2H), 7.35 (t, 1H), 6.48 (s, 1H), 4.52 (d, J = 13.3 Hz, 1H), 4.13 (s, 1H), 3.79 (d, J = 16.2 Hz, 1H), 3.72 – 3.48 (m, 2H), 3.41 (m, 2H), 2.79 (s, 3H), 2.73 (s, 3H), 2.50 (s, 3H), 2.40 – 2.17 (m, 4H), 1.57 (d, J = 5.6 Hz, 3H). MS: 501$(M+H)^+$
33.		ácido (2R,4R)-1-(3-cloro-2-fluorobencil)-2-metil-4-((5-metil-6-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)pirazin-2-il)metil)piperidin-4-carboxílico	1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.76 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 7.64 – 7.57 (m, 2H), 7.37 (t, J = 7.8 Hz, 1H), , 6.33 (s, 1H), 4.85 (d, J = 12.6 Hz, 1H), 4.33 (d, J = 13.5 Hz, 2H), 3.89 (s, 1H), 3.44-3.40 (s, 1H), 3.08-3.10 (dd, J = 31.8, 13.6 Hz, 2H), 2.42 (s, 3H), 2.23 (s, 3H), 2.09-2.08 (d, J = 14.8 Hz, 1H), 1.99 (t, J = 7.3 Hz, 1H), 1.87-1.85 (t, J = 13.2 Hz, 2H), 1.42 (d, J = 6.0 Hz, 3H), 1.27 (d, J = 22.2 Hz, 1H). MS: 487$(M+H)^+$
34.		ácido (2R,4R)-4-((3-fluoro-6-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)piridin-2-il)metil)-2-metil-1-(2-(trifluorometil)bencil)-piperidin-4-carboxílico	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.15 (s, 1H), 8.97 (s, 1H), 7.79 (d, *J* = 64.3 Hz, 4H), 7.43 (t, *J* = 9.0 Hz, 1H), 6.96 (s, 1H), 6.11 (s, 1H), 4.06 (s, 2H), 3.38 – 3.33 (m, 1H), 3.22 (s, 2H), 3.04 - 3.15 (m, 2H), 2.34 – 2.20 (m, 2H), 2.14 (s, 3H), 1.96 (d, *J* = 14.0 Hz, 2H), 1.44 (s, 3H). MS: 506$(M+H)^+$
35.		ácido (2R,4R)-1-(3-cloro-2-fluorobencil)-4-((3-fluoro-5-metil-6-((3-metil-1H-pirazol-5-il)amino)piridin-2-il)metil)-2-metilpiperidin-4-carboxílico	^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.71-7.65 (m, 2H), 7.58 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 7.36 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 6.20 (s, 1H), 4.45 (d, J = 13.2 Hz, 1H), 4.02-3.93 (m, 1H), 3.58-3.35 (m, 4H), 3.32-3.25 (m, 2H), 2.44 (s, 3H), 2.38 (s, 3H), 2.26-2.11 (m, 2H), 2.11-2.01 (m, 1H), 1.63 (s, 3H). MS:504$(M+H)^+$

Ejemplo No.	Estructura	Nombre químico	^{1}HNMR y MS: $(M+H)^+$
36.		ácido (2R,4R)-1-(3-cloro-2-fluorobencil)-4-(2,6-difluoro-3-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)bencil)-2-metilpiperidin-4-carboxílico	1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.94 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.76 (dd, J = 15.3, 7.6 Hz, 1H), 7.59 (t, J = 7.0 Hz, 1H), 7.44 – 7.25 (m, 1H), 6.90 (t, J = 9.3 Hz, 1H), 4.82 (d, J = 13.2 Hz, 1H), 4.38 (dd, J = 23.0, 12.8 Hz, 2H), 3.85 (s, 1H), 3.41 (s, 1H), 3.21 (d, J = 12.3 Hz, 1H), 3.15 (s, 1H), 2.92 (d, J = 20.5 Hz, 1H),2.17 (s, 3H), 2.10 – 2.07(m, 1H)1.92 – 1.82 (m, 2H), 1.51 (d, J = 6.0 Hz, 3H), 1.33 (d, J = 6.4 Hz, 1H). MS: 507$(M+H)^+$

EJEMPLO 37

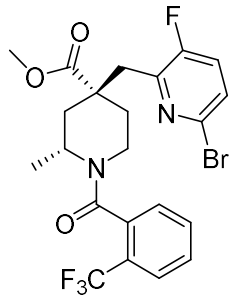
Ácido (2R,4R)-4-((3-fluoro-6-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)piridin-2-il)metil)-2-metil-1-(2-(trifluorometil)benzoil)piperidin-4-carboxílico

Paso 1: trifluoroacetato de (2R,4R)-4-((6-bromo-3-fluoropiridin-2-il)metil)-2-metilpiperidin-4-carboxilato de metilo



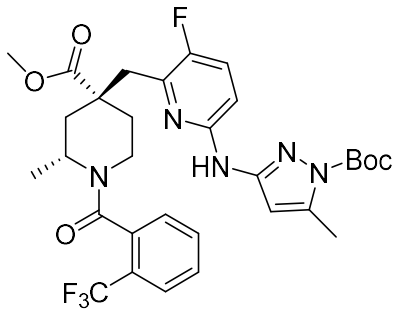
A una solución del **INT C5** (310 mg, 0.898 mmol) en DCM (4 mL) se le agregó ácido trifluoroacético (2 mL). La solución resultante se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. La solución resultante se removió a presión reducida para producir clorhidrato de (2R,4R)-4-((6-bromo-3-fluoropiridin-2-il)metil)-2-metil-1-(2-(trifluorometil)benzoil)piperidin-4-carboxilato de metilo como un aceite amarillo (310 mg). LCMS (ESI, m/z): 517 $[M+H]^+$.

Paso 2: (2R,4R)-4-((6-bromo-3-fluoropiridin-2-il)metil)-2-metil-1-(2-(trifluorometil)benzoil)piperidin-4-carboxilato de metilo



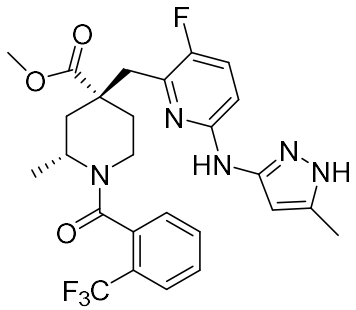
A una solución de trifluoroacetato de (2R,4R)-4-((6-bromo-3-fluoropiridin-2-il)metil)-2-metilpiperidin-4-carboxilato de metilo (310 mg, 0.898 mmol) en DMF (10 mL) se le agregó ácido 2-(trifluorometil)benzoico (255 mg, 1.341 mmol), DIEA (698 mg, 6.911 mmol) y HATU (689 mg, 1.812 mmol). La solución resultante se agitó durante 3 h a temperatura ambiente. La mezcla resultante se filtró. El filtrado se removió a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna C18 de fase inversa, eluyendo con H_2O/ACN, para producir (2R,4R)-4-((6-bromo-3-fluoropiridin-2-il)metil)-2-metil-1-(2-(trifluorometil)benzoil)piperidin-4-carboxilato de metilo como un aceite amarillo (451 mg, Y=97%). LCMS (ESI, m/z): 517 $[M+H]^+$.

Paso 3: (2R,4R)-4-((6-((1-(ter-butoxicarbonil)-5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)-3-fluoropiridin-2-il)metil)-2-metil-1-(2-(trifluorometil)benzoil)piperidin-4-carboxilato de metilo



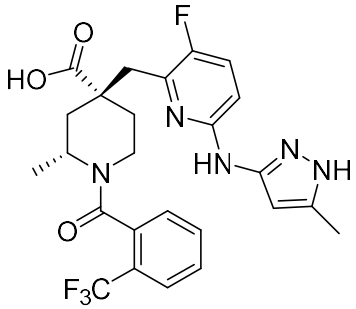
Siguiendo un procedimiento análogo al que se describe en el paso 3 para la síntesis del ejemplo 1, el 1-(2R,4R)-4-((6-bromo-3-fluoropiridin-2-il)metil)-2-metil-1-(2-(trifluorometil)-benzoil)piperidin-4-carboxilato de metilo (451 mg, 0.872 mmol) se convirtió en el compuesto del título como un aceite amarillo (450 mg). LCMS (ESI, m/z): 634 $[M+H]^+$.

Paso 4: (2R,4R)-4-((3-fluoro-6-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)piridin-2-il)metil)-2-metil-1-(2-(trifluorometil)benzoil)piperidin-4-carboxilato de metilo



Siguiendo un procedimiento análogo al que se describe en el paso 4 para la síntesis del ejemplo 1, el (2R,4R)-4-((6-((1-(ter-butoxicarbonil)-5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)-3-fluoropiridin-2-il)metil)-2-metil-1-(2-(trifluorometil)-benzoil)piperidin-4-carboxilato de metilo (450 mg, 0.699 mmol) se convirtió en el compuesto del título como un aceite amarillo (391 mg). LCMS (ESI, m/z): 534 $[M+H]^+$.

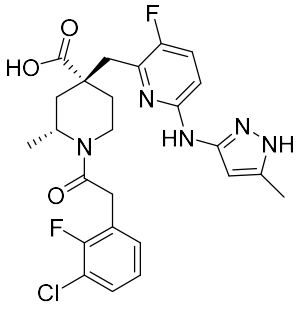
Paso 5: ácido (2R,4R)-4-((3-fluoro-6-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)piridin-2-il)metil)-2-metil-1-(2-(trifluorometil)benzoil)piperidin-4-carboxílico



Siguiendo un procedimiento análogo al que se describe en el paso 5 para la síntesis del ejemplo 1, el (2R,4R)-4-((3-fluoro-6-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)-piridin-2-il)metil)-2-metil-1-(2-(trifluorometil)benzoil)piperidin-4-carboxilato de metilo (191 mg, 0.367 mmol) se convirtió en el compuesto del título, 11 mg, como un sólido blanco. LCMS (ESI, m/z): 520 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.89 – 7.26 (m, 5H), 6.89 (dd, J = 15.6, 6.3 Hz, 1H), 6.07 – 5.91 (m, 1H), 3.75 – 3.34 (m, 2H), 3.25 – 2.94 (m, 3H), 2.57 – 2.26 (m, 4H), 2.16 – 1.77 (m, 2H), 1.52 (dd, J = 27.1, 13.7 Hz, 1H), 1.24 (ddd, J = 31.3, 22.2, 7.1 Hz, 3H).

Los siguientes ejemplos del cuadro 2 se sintetizaron usando el procedimiento anterior con los materiales iniciales e intermediarios correspondientes.

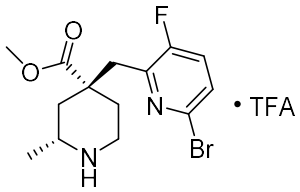
CUADRO 2

Ejemplo No.	Estructura	Nombre químico	^{1}HNMR y MS: $(M+H)^+$
38		ácido (2R,4R)-1-(2-(3-cloro-2-fluorofenil)acetil)-4-((3-fluoro-6-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)piridin-2-il)metil)-2-metilpiperidin-4-carboxílico	^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.25 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 7.07 (s, 1H), 6.99 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 6.67 (s, 1H), 5.65 (s, 1H), 4.25 (s, 1H), 3.66 (dd, J = 34.5, 19.0 Hz,4H), 2.86 (dd, J = 25.6, 8.9 Hz, 2H), 2.71 (s, 3H), 2.06 (dd, J = 34.9, 27.2 Hz, 4H), 1.19 (s, 3H). MS: 518 $(M+H)^+$

EJEMPLO 39

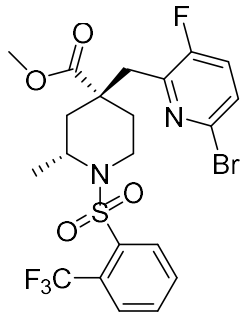
Ácido (2R,4R)-4-((3-fluoro-6-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)piridin-2-il)metil)-2-metil-1-(2-(trifluorometil)benzoil)piperidin-4-carboxílico

Paso 1: trifluoroacetato de (2R,4R)-4-((6-bromo-3-fluoropiridin-2-il)metil)-2-metilpiperidin-4-carboxilato de metilo



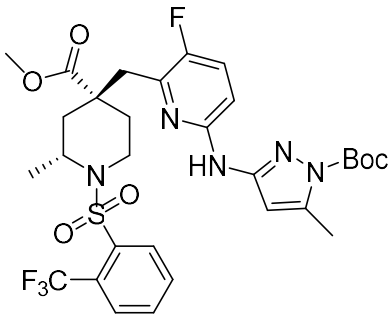
Siguiendo un procedimiento análogo al que se describe en el paso 1 para la síntesis del ejemplo 37, el **INT C5** (1.54 g, 3.458 mmol) se convirtió en el compuesto del título como un aceite amarillo (1.33 g). LCMS (ESI, m/z): 345, 347 $[M+H]^+$.

Paso 2: (2R,4R)-4-((6-bromo-3-fluoropiridin-2-il)metil)-2-metil-1-((2-(trifluorometil)fenil)sulfonil)piperidin-4-carboxilato de metilo



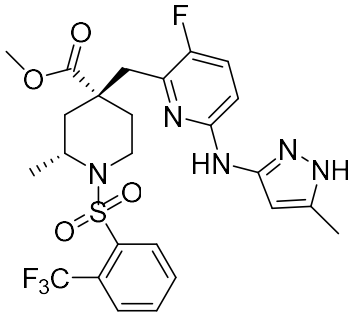
A una solución de trifluoroacetato de (2R,4R)-4-((6-bromo-3-fluoropiridin-2-il)metil)-2-metilpiperidin-4-carboxilato de metilo (1.33 g, 3.853 mmol) y K_2CO_3 (1.62 g, 11.721 mmol) en THF (15 mL) se le agregó cloruro de 2-(trifluorometil)bencenosulfonilo (1.42 g, 5.805 mmol). La solución resultante se agitó durante 3 h a 60 °C. La mezcla resultante se filtró y el filtrado se removió a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna C18 de fase inversa, eluyendo con H_2O/ACN, para producir (2R,4R)-4-((6-bromo-3-fluoropiridin- 2-il)metil)-2-metil-1-((2-(trifluoro-metil)fenil)sulfonil)piperidin-4-carboxilato de metilo como un aceite amarillo (1.07 g). LCMS (ESI, m/z): 553,555 $[M+H]^+$.

Paso 3: (2R,4R)-4-((6-((1-(ter-butoxicarbonil)-5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)-3-fluoropiridin-2-il)metil)-2-metil-1-((2-(trifluorometil)fenil)sulfonil)-piperidin-4-carboxilato de metilo



Siguiendo un procedimiento análogo al que se describe en el paso 3 para la síntesis del ejemplo 1, el (2R,4R)-4-((6-bromo-3-fluoropiridin-2-il)metil)-2-metil-1-((2-(trifluorometil)-fenil)sulfonil)piperidin-4-carboxilato de metilo (1.07 g, 1.927 mmol) se convirtió en el compuesto del título como un aceite amarillo (2.56 g). LCMS (ESI, m/z): 670 $[M+H]^+$.

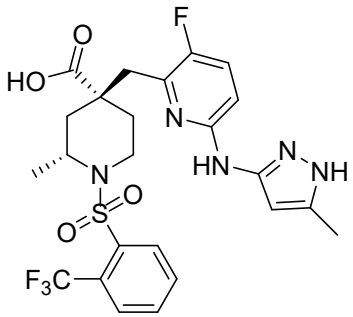
Paso 4: (2R,4R)-4-((3-fluoro-6-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)piridin-2-il)metil)-2-metil-1-((2-(trifluorometil)fenil)sulfonil)piperidin-4-carboxilato de metilo



Siguiendo un procedimiento análogo al que se describe en el paso 4 para la síntesis del ejemplo 1, el (2R,4R)-4-((6-((1-(ter-butoxicarbonil)-5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)-3-fluoropiridin-2-il)metil)-2-metil-1-((2-(trifluorometil)fenil)sulfonil)piperidin-4-carboxilato de metilo (2.51 g, 3.746

mmol) se convirtió en el compuesto del título como un aceite amarillo (812 mg). LCMS (ESI, m/z): 570 $[M+H]^+$.

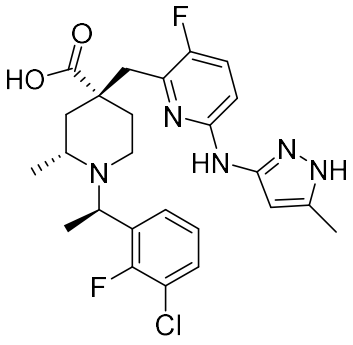
Paso 5: ácido (2R,4R)-4-((3-fluoro-6-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)piridin-2-il)metil)-2-metil-1-((2-(trifluorometil)fenil)sulfonil)piperidin-4-carboxílico



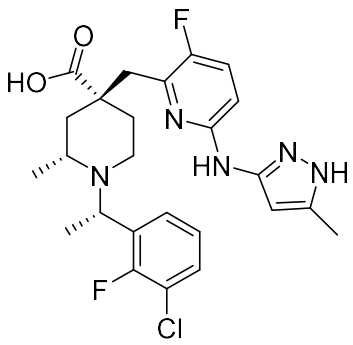
Siguiendo un procedimiento análogo al que se describe en el paso 5 para la síntesis del ejemplo 1, el (2R,4R)-4-((3-fluoro-6-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)-piridin-2-il)metil)-2-metil-1-((2-(trifluorometil)fenil)sulfonil)piperidin-4-carboxilato de metilo (812 mg, 1.425 mmol) se convirtió en el compuesto del título, 215 mg, como un sólido blanco. LCMS (ESI, m/z): 556 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.22 (dd, J = 5.6, 3.6 Hz, 1H), 7.95 (dd, J = 5.6, 3.6 Hz, 1H), 7.85-7.77 (m, 2H), 7.59 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 6.88 (dd, J = 9.0, 3.1 Hz, 1H), 6.01 (d, J = 0.4 Hz, 1H), 4.35-4.20 (m, 1H), 3.69-3.58 (m, 1H), 3.47-3.35 (m, 1H), 3.15 (dd, J = 13.7, 2.8 Hz, 1H), 2.99 (dd, J = 13.7, 2.4 Hz, 1H), 2.41 (s, 3H), 2.37 (s, 1H), 2.21-2.10 (m, 1H), 1.90 (dd, J = 13.9, 5.7 Hz, 1H), 1.54-1.41 (m, 1H), 1.14 (d, J = 7.2 Hz, 3H).

EJEMPLO 40 Y EJEMPLO 41

Ácido (2R,4R)-1-((S)-1-(3-cloro-2-fluorofenil)etil)-4-((3-fluoro-6-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)piridin-2-il)metil)-2-metilpiperidin-4-carboxílico

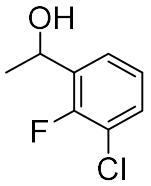


Ejemplo 40



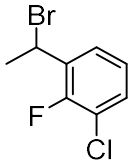
Ejemplo 41

Paso 1: 1-(3-cloro-2-fluorofenil)etan-1-ol



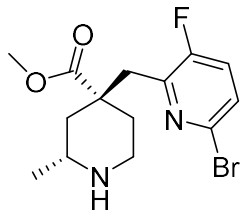
A una solución de 1-(3-cloro-2-fluorofenil)etan-1-ona (2.69 g, 15.587 mmol) en metanol (20 mL) se le agregó borohidruro de sodio (1.24 g, 32.778 mmol) a 0 °C. La solución resultante se agitó a 0 °C durante 1 h antes de apagarla con una solución acuosa de HCl 1 N (50 mL). La solución resultante se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se aplicó sobre una columna de gel de sílice eluyendo con EtOAc/hexano (0~20%), para producir 2.57 g del compuesto del título como un aceite amarillo.

Paso 2: 1-(1-bromoetil)-3-cloro-2-fluorobenceno



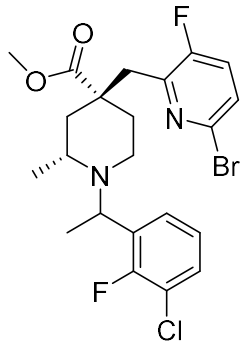
Una solución de 1-(3-cloro-2-fluorofenil)etan-1-ol (2.57 g, 14.719 mmol), tribromuro de fósforo (4.03 g, 14.888 mmol) y 4-dimetilaminopiridina (120 mg, 0.982 mmol) en DCM (20 mL) se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. La solución resultante se concentró a presión reducida. El residuo resultante se aplicó sobre una columna de gel de sílice eluyendo con EtOAc/hexano (0~10%), para producir 2.12 g del compuesto del título como un aceite incoloro.

Paso 3: clorhidrato de (2R,4R)-4-((6-bromo-3-fluoropiridin-2-il)metil)-2-metilpiperidin-4-carboxilato de metilo



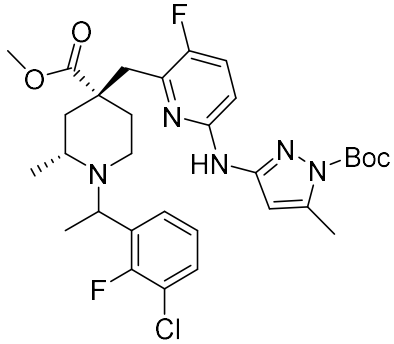
Siguiendo un procedimiento análogo al que se describe en el paso 1 para la síntesis del ejemplo 37, el **INT C5** (2.10 g, 4.719 mmol) se convirtió en el compuesto del título como un aceite amarillo (1.75 g). LCMS (ESI, m/z): 345, 347 $[M+H]^+$.

Paso 4: (2R,4R)-4-((6-bromo-3-fluoropiridin-2-il)metil)-1-(-1-(3-cloro-2-fluorofenil)etil)-2-metilpiperidin-4-carboxilato de metilo



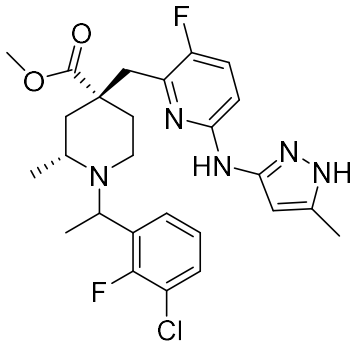
Siguiendo un procedimiento análogo al que se describe en el paso 1 para la síntesis del ejemplo 1, el (2R,4R)-4-((6-bromo-3-fluoropiridin-2-il)metil)-2-metilpiperidin-4-carboxilato de metilo (1.03 g, 2.984 mmol) se convirtió en el compuesto del título como un aceite amarillo (756 mg, Y=51%). LCMS (ESI, m/z): 501, 503 $[M+1]^+$.

Paso 5: (2R,4R)-4-((6-((1-(ter-butoxicarbonil)-5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)-3-fluoropiridin-2-il)metil)-1-(-1-(3-cloro-2-fluorofenil)etil)-2-metilpiperidin-4-carboxilato de metilo



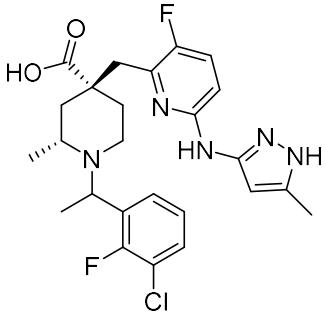
Siguiendo un procedimiento análogo al que se describe en el paso 3 para la síntesis del ejemplo 1, el (2R,4R)-4-((6-bromo-3-fluoropiridin-2-il)metil)-1-(-1-(3-cloro-2-fluorofenil)etil)-2-metilpiperidin-4-carboxilato de metilo (756 mg, 1.509 mmol) se convirtió en el compuesto del título como un aceite amarillo (953 mg). LCMS (ESI, m/z): 618 $[M+H]^+$.

Paso 6: (2R,4R)-1-(1-(3-cloro-2-fluorofenil)etil)-4-((3-fluoro-6-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)piridin-2-il)metil)-2-metilpiperidin-4-carboxilato de metilo



Siguiendo un procedimiento análogo al que se describe en el paso 4 para la síntesis del ejemplo 1, el (2R,4R)-4-((6-((1-(ter-butoxicarbonil)-5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)-3-fluoropiridin-2-il)metil)-1-(1-(3-cloro-2-fluorofenil)etil)-2-metilpiperidin-4-carboxilato de metilo (953 mg, 1.542 mmol) se convirtió en el compuesto del título como un sólido amarillo (421 mg). LCMS (ESI, m/z): 518 $[M+H]^+$.

Paso 7: ácido (2R,4R)-1-(1-(3-cloro-2-fluorofenil)etil)-4-((3-fluoro-6-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)piridin-2-il)metil)-2-metilpiperidin-4-carboxílico



Siguiendo un procedimiento análogo al que se describe en el paso 5 para la síntesis del ejemplo 1, el (2R,4R)-1-(-1-(3-cloro-2-fluorofenil)etil)-4-((3-fluoro-6-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)piridin-2-il)metil)-2-metilpiperidin-4-carboxilato de metilo (421 mg, 0.813 mmol) se convirtió en el compuesto del título, 224 mg, como un sólido blanco. LCMS (ESI, m/z): 504 [M+H]+.

El ácido (2R,4R)-1-(1-(3-cloro-2-fluorofenil)etil)-4-((3-fluoro-6-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)piridin-2-il)metil)-2-metilpiperidin-4-carboxílico se purificó adicionalmente por HPLC prep, produciendo el ejemplo 40 (121 mg) y el ejemplo 41 (87 mg) como sólidos blancos.

Ejemplo 40:

LCMS (ESI, m/z): 504 $[M+H]^+$.

^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.85-7.53 (m, 3H), 7.37 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 6.91 (dd, J

= 8.9, 2.8 Hz, 1H), 6.03 (s, 1H), 3.92 (s, 1H), 3.64-3.42 (m, 2H), 3.40-3.33 (m, 3H), 2.40 (s, 3H), 2.19 (d, J = 37.9 Hz, 4H), 1.80 (d, J = 5.3 Hz, 3H), 1.59 (s, 3H).

Ejemplo 41:

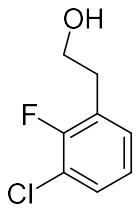
LCMS (ESI, m/z): 504 $[M+H]^+$.

^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.70 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 7.57 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 7.39 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 6.88 (dd, J = 8.9, 2.6 Hz, 1H), 6.01 (s, 1H), 5.46 (s, 1H), 3.67 (d, J = 35.9 Hz, 1H), 3.50 (s, 1H), 3.14 (dd, J = 20.5, 12.4 Hz, 2H), 2.90 (s, 1H), 2.40 (s, 3H), 2.26 (d, J = 14.5 Hz, 2H), 2.11 (d, J = 25.2 Hz, 1H), 1.81 (s, 3H), 1.61 (s, 1H), 1.45-1.11 (m, 3H).

EJEMPLO 42

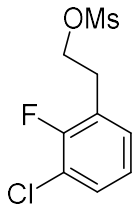
Ácido (2R,4R)-1-(3-cloro-2-fluorofenetil)-4-((3-fluoro-6-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)piridin-2-il)metil)-2-metilpiperidin-4-carboxílico

Paso 1: 2-(3-cloro-2-fluorofenil)etan-1-ol



A una solución de ácido 2-(3-cloro-2-fluorofenil)acético (510 mg, 2.704 mmol) en THF (5 mL) se le agregó complejo de borano-tetrahidrofurano (5.4 mL). La solución resultante se agitó a reflujo por 3 h. Después, la mezcla se evaporó para eliminar el disolvente. El residuo resultante se purificó por cromatografía en gel de sílice eluyendo con EtOAc/hexano (0~30%), para producir 2-(3-cloro-2- fluorofenil)etan-1-ol como un aceite (466 mg).

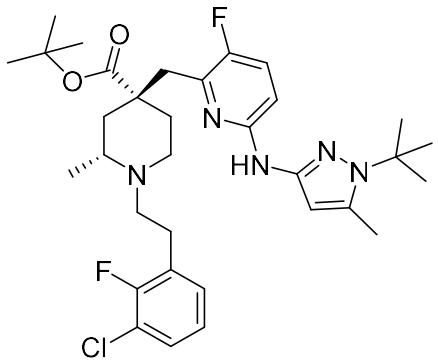
Paso 2: metanosulfonato de 3-cloro-2-fluorofenetilo



A una solución de 2-(3-cloro-2-fluorofenil)etan-1-ol (107 mg, 0.613 mmol) y trietilamina (183 mg, 1.808 mmol) en diclorometano (4 mL) se le agregó, gota a gota, cloruro de metanosulfonilo (129 mg, 1.126 mmol) a 0~5 °C. La mezcla se agitó durante 2 h antes de apagarla con agua (10 mL). La solución resultante se extrajo con DCM (3×30 mL). La capa orgánica se combinó, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró al vacío para producir metanosulfonato de 3-

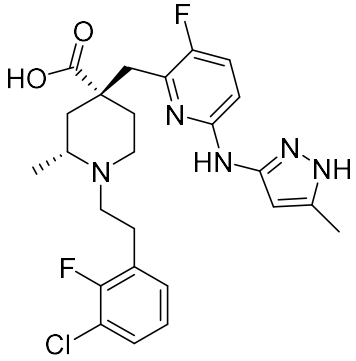
cloro-2-fluorofenetilo como un aceite amarillo (164 mg, 0.649 mmol). El producto crudo se usó en el siguiente paso sin purificación.

Paso 3: (2R,4R)-4-((6-((1-(ter-butil)-5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)-3-fluoropiridin-2-il)metil)-1-(3-cloro-2-fluorofenetil)-2-metilpiperidin-4-carboxilato de ter-butilo



A una mezcla de (2R,4R)-4-((6-((1-(ter-butil)-5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)-3-fluoropiridin-2-il)metil)-2-metilpiperidin-4-carboxilato de ter-butilo (97 mg, 0.211 mmol) y carbonato de potasio (138 mg, 0.999 mmol) en ACN (4 mL) se le agregó metanosulfonato de 3-cloro-2-fluorofenetilo (164 mg, 0.649 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 80 °C durante 15 h, después el sólido se filtró y la solución resultante se concentró al vacío. El residuo resultante se aplicó sobre una columna de gel de sílice eluyendo con EtOAc/hexano (0~70%), para producir el compuesto del título como un aceite amarillo (17 mg, 0.130 mmol). LCMS (ESI, m/z): 616 $[M+1]^+$.

Paso 4: ácido (2R,4R)-1-(3-cloro-2-fluorofenetil)-4-((3-fluoro-6-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)piridin-2-il)metil)-2-metilpiperidin-4-carboxílico

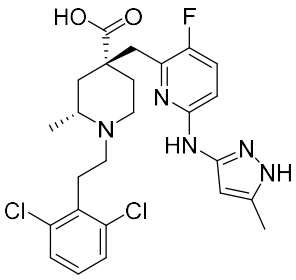


Siguiendo un procedimiento análogo al que se describe en el paso 5 del ejemplo 5, el (2R,4R)-4-((6-((1-(ter-butil)-5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)-3-fluoropiridin-2-il)metil)-1-(3-cloro-2-fluorofenetil)-2-metilpiperidin-4-carboxilato de ter-butilo (17 mg, 0.130 mmol) se convirtió en el compuesto del título como un sólido blanco (12 mg). LCMS (ESI, m/z): 504 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400

MHz, MeOD) δ 7.57 (t, J = 9.0 Hz, 1H), 7.45 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.19 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 6.88 (dd, J = 9.0, 3.1 Hz, 1H), 6.00 (d, J = 9.7 Hz, 1H), 3.77 (s, 2H), 3.68 – 3.33 (m, 5H), 3.20-3.08 (m, 2H), 2.36 (s, 3H), 2.21 (d, J = 11.9 Hz, 2H), 2.05 (s, 2H), 1.44 (s, 3H).

El siguiente ejemplo del cuadro 3 se sintetizó usando el procedimiento anterior con los materiales iniciales e intermediarios correspondientes.

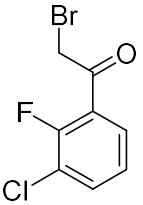
CUADRO 3

Ejemplo No.	Estructura	Nombre químico	^{1}HNMR y MS: $(M+H)^+$
43		ácido (2R,4R)-1-(2,6-diclorofenetil)-4-((3-fluoro-6-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)piridin-2-il)metil)-2-metilpiperidin-4-carboxílico	^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.61 (t, J = 9.0 Hz, 1H), 7.53 – 7.43 (m, 2H), 7.32 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 6.90 (dd, J = 9.0, 3.0 Hz, 1H), 6.02 (s, 1H), 3.84 (s, 1H), 3.68 – 3.35 (m, 6H), 2.38 (d, J = 3.8 Hz, 3H), 2.19 (t, J = 30.8 Hz, 4H), 1.50 (d, J = 13.7 Hz, 3H), -0.00 (s, 2H). MS: 520 $(M+H)^+$

EJEMPLO 44

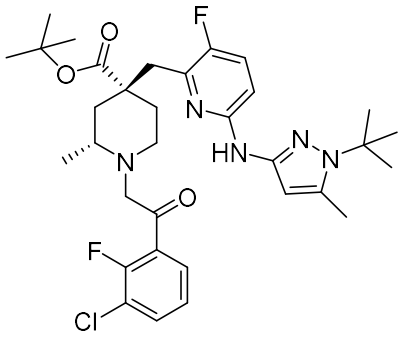
Ácido (2R,4R)-1-(2-(3-cloro-2-fluorofenil)-2-oxoetil)-4-((3-fluoro-6-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)piridin-2-il)metil)-2-metilpiperidin-4-carboxílico

Paso 1: 2-bromo-1-(3-cloro-2-fluorofenil)etan-1-ona



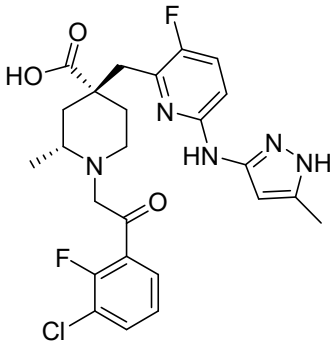
La mezcla de 1-(3-cloro-2-fluorofenil)etan-1-ona (1.004 g, 5.817 mmol), NBS (1.393 g, 7.827 mmol), fosfato diácido de potasio (0.282 g, 2.072 mmol) y etanol (12 mL) se puso a reflujo durante 3 h. La mezcla de reacción se evaporó para eliminar el disolvente. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna C18 de fase inversa, eluyendo con H_2O/ACN, para producir 2-bromo-1-(3-cloro-2-fluorofenil)etan-1-ona como un aceite pardo (297 mg, 1.181 mmol). LCMS (ESI, m/z): 251,253 $[M+1]^+$.

Paso 2: (2R,4R)-4-((6-((1-(ter-butil)-5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)-3-fluoropiridin-2-il)metil)-1-(2-(3-cloro-2-fluorofenil)-2-oxoetil)-2-metilpiperidin-4-carboxilato de ter-butilo



A una solución de (2R,4R)-4-((6-((1-(ter-butil)-5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)-3-fluoropiridin-2-il)metil)-2-metilpiperidin-4-carboxilato de ter-butilo (156 mg, 0.339 mmol), 2-bromo-1-(3-cloro-2-fluorofenil)etan-1-ona (109 mg, 0.433 mmol) en THF (8 mL) se le agregó trimetilamina (362 mg, 3.577 mmol) a 0 °C. La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se evaporó para eliminar el disolvente. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con EtOAc/hexano (0~30%), para producir (2R,4R)-4-((6-((1-(ter-butil)-5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)-3-fluoropiridin-2-il)metil)-1-(2-(3-cloro-2-fluorofenil)-2-oxoetil)-2-metilpiperidin-4-carboxilato de ter-butilo como un aceite amarillo (68 mg, 0.107 mmol). LCMS (ESI, m/z): 630 $[M+1]^+$.

Paso 3: ácido (2R,4R)-1-(2-(3-cloro-2-fluorofenil)-2-oxoetil)-4-((3-fluoro-6-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)piridin-2-il)metil)-2-metilpiperidin-4-carboxílico



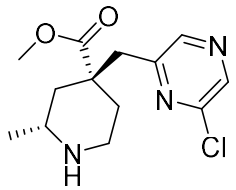
Siguiendo un procedimiento análogo al que se describe en el paso 5 del ejemplo 5, el (2R,4R)-4-((6-((1-(ter-butil)-5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)-3-fluoropiridin-2-il)metil)-1-(2-(3-cloro-2-fluorofenil)-2-oxoetil)-2-metilpiperidin-4-carboxilato de ter-butilo (68 mg, 0.107 mmol) se convirtió en el compuesto del título como un sólido blanco (34 mg). LCMS (ESI, m/z): 518 $[M+1]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.00 (ddd, J = 8.0, 6.4, 1.6 Hz, 1H), 7.92-7.83 (m, 1H), 7.62 (t, J = 9.0 Hz, 1H), 7.40 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 6.90 (dd, J = 9.0, 3.1 Hz, 1H), 4.86 (d, J = 18.0 Hz, 1H), 4.05-3.87 (m, 1H), 3.71

(s, 2H), 3.56 (t, J = 11.1 Hz, 2H), 3.46 (s, 2H), 2.40 (s, 3H), 2.24 (s, 2H), 2.10 (d, J = 14.1 Hz,2H), 1.42 (d, J = 6.3 Hz, 3H).

EJEMPLO 45

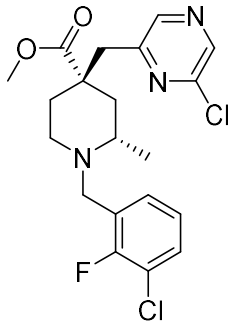
Ácido (2R,4R)-1-(3-cloro-2-fluorobencil)-2-metil-4-((6-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)pirazin-2-il)metil)piperidin-4-carboxílico

Paso 1: (2R,4R)-4-((6-cloropirazin-2-il)metil)-2-metilpiperidin-4-carboxilato de metilo



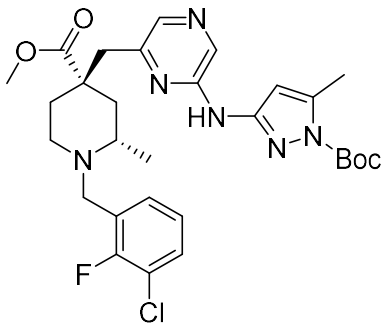
Siguiendo un procedimiento análogo al que se describe en el paso 1 para la síntesis del ejemplo 37, el **INT C4** (298 mg, 0.776 mmol) se convirtió en el compuesto del título como un aceite amarillo (210 mg). LCMS (ESI, m/z): 284 $[M+H]^+$.

Paso 2: (2R,4R)-1-(3-cloro-2-fluorobencil)-4-((6-cloropirazin-2-il)metil)-2-metilpiperidin-4-carboxilato de metilo



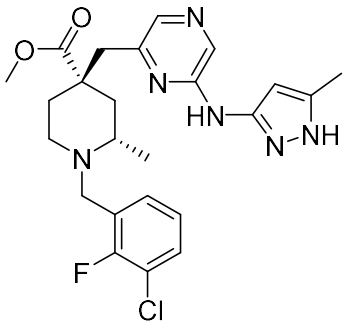
Siguiendo un procedimiento análogo al que se describe en el paso 1 para la síntesis del ejemplo 1, el (2R,4R)-4-((6-cloropirazin-2-il)metil)-2-metilpiperidin-4-carboxilato de metilo (210 mg, 0.0.64 mmol) se convirtió en el compuesto del título como un aceite amarillo (216 mg, crudo). LCMS (ESI, m/z): 426 $[M+H]^+$.

Paso 3: (2R,4R)-4-((6-((1-(ter-butoxicarbonil)-5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)pirazin-2-il)metil)-1-(3-cloro-2-fluorobencil)-2-metilpiperidin-4-carboxilato de metilo



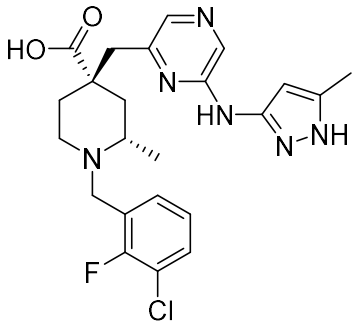
Siguiendo un procedimiento análogo al que se describe en el paso 3 para la síntesis del ejemplo 1, el (2R,4R)-1-(3-cloro-2-fluorobencil)-4-((6-cloropirazin-2-il)metil)-2-metilpiperidin-4-carboxilato de metilo (216 mg, crudo) se convirtió en el compuesto del título como un aceite amarillo (923 mg). LCMS (ESI, m/z): 587 $[M+H]^+$.

Paso 4: (2R,4R)-1-(3-cloro-2-fluorobencil)-2-metil-4-((6-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)pirazin-2-il)metil)piperidin-4-carboxilato de metilo



Siguiendo un procedimiento análogo al que se describe en el paso 4 para la síntesis del ejemplo 1, el (2R,4R)-4-((6-((1-(ter-butoxicarbonil)-5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)pirazin-2-il)metil)-1-(3-cloro-2-fluorobencil)-2-metilpiperidin-4-carboxilato de metilo (923 mg) se convirtió en el compuesto del título como un aceite amarillo (325 mg, crudo). LCMS (ESI, m/z): 487 $[M+H]^+$.

Paso 5: ácido (2R,4R)-1-(3-cloro-2-fluorobencil)-2-metil-4-((6-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)pirazin-2-il)metil)piperidin-4-carboxílico

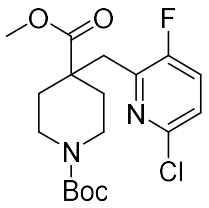


Siguiendo un procedimiento análogo al que se describe en el paso 5 para la síntesis del ejemplo 1, el (2R,4R)-1-(3-cloro-2-fluorobencil)-2-metil-4-((6-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)pirazin-2-il)metil)piperidin-4-carboxilato de metilo (325 mg) se convirtió en el compuesto del título, 9 mg, como un sólido amarillo. LCMS (ESI, m/z): 487 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DLCMS (ESI, m/z)O) δ 9.61 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.77 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.68 (s, 2H), 7.59 (d, J = 6.4 Hz, 2H), 7.38 (t, J = 7.9 Hz, 2H), 6.28 (s, 1H), 3.54 (s, 50H), 3.14 (d, J = 9.9 Hz, 4H), 2.50 (m, 109H), 2.33 (s, 1H), 2.23 (s, 4H), 2.23 (s, 6H), 2.02 (d, J = 13.4 Hz, 3H), 1.88 (m, 4H), 1.48 (d, J = 6.1 Hz, 5H).

EJEMPLO 46

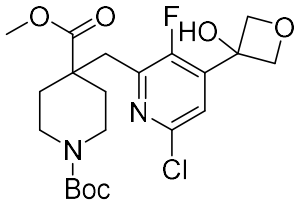
Ácido 1-(3-cloro-2-fluorobencil)-4-((3-fluoro-4-(3-hidroxioxetan-3-il)-6-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)piridin-2-il)metil)piperidin-4-carboxílico

Paso 1: 4-((6-bromo-3-fluoropiridin-2-il)metil)piperidin-1,4-dicarboxilato de 1-(ter-butil)-4-metilo



Siguiendo un procedimiento análogo al que se describe en el paso 1 para la síntesis del ejemplo 5, el piperidin-1,4-dicarboxilato de 1-(ter-butil)-4-metilo (2.47 g, 10.152 mmol) y el **INT A6** (2.95 g, 13.142mmol) se convirtieron en el compuesto del título como un aceite amarillo (1808 mg, Y=46%). LCMS (ESI, m/z): 387 $[M+H]^+$.

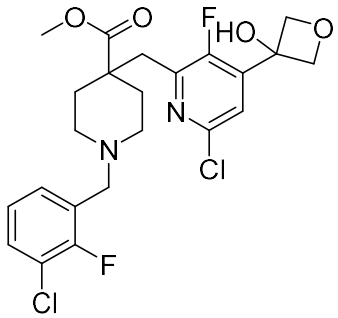
Paso 2: 4-((6-cloro-3-fluoro-4-(3-hidroxioxetan-3-il)piridin-2-il)metil)piperidin-1,4-dicarboxilato de 1-(ter-butil)-4-metilo



Una solución de diisopropilamina (374 mg, 3.696 mmol) en THF (5 mL) se enfrió a -78°C bajo nitrógeno. Se le agregó, gota a gota, n-butil-litio (2.5M) en hexano (1.3 mL, 3.250 mmol) durante 10 min, manteniendo la temperatura interna por debajo de -40°C. La solución resultante se agitó a 0°C durante 30 min antes de agregar, gota a gota, una solución de 4-((6-bromo-3-fluoropiridin-2-il)metil)piperidin-1,4-dicarboxilato de 1-(ter-butil)-4-metilo (777 mg, 2.013 mmol) en THF (5 mL) a -78 °C. La mezcla se agitó a -40°C durante 1h.

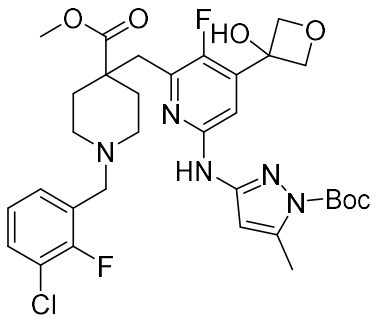
Se agregó una solución de oxetan-3-ona (295 mg, 4.094 mmol) en THF (5 mL). La solución resultante se agitó a -60°C durante 1h antes de apagarla con una solución acuosa saturada de NH_4Cl. La mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna C18 de fase inversa, eluyendo con H_2O/ACN, para producir 4-((6-cloro-3-fluoro-4-(3-hidroxioxetan-3-il)piridin-2-il)metil)piperidin-1,4-dicarboxilato de 1-(ter-butil)-4-metilo como un aceite amarillo (476 mg, Y=52%). LCMS (ESI, m/z): 459 $[M+H]^+$.

Paso 3: 1-(3-cloro-2-fluorobencil)-4-((6-cloro-3-fluoro-4-(3-hidroxioxetan-3-il)piridin-2-il)metil)piperidin-4-carboxilato de metilo



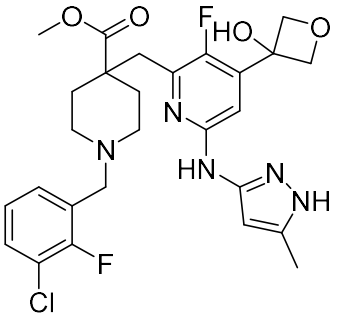
Siguiendo un procedimiento análogo al que se describe en los pasos 3 y 4 para la síntesis del ejemplo 5, el 4-((6-cloro-3-fluoro-4-(3-hidroxioxetan-3-il)piridin-2-il)metil)piperidin-1,4-dicarboxilato de 1-(ter-butil)-4-metilo (476 mg, 1.037 mmol) se convirtió en el compuesto del título como un aceite amarillo (168 mg, Y=32%). LCMS (ESI, m/z): 501 $[M+H]^+$.

Paso 4: 4-((6-((1-(ter-butoxicarbonil)-5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)-3-fluoro-4-(3-hidroxioxetan-3-il)piridin-2-il)metil)-1-(3-cloro-2-fluorobencil)piperidin-4-carboxilato de metilo



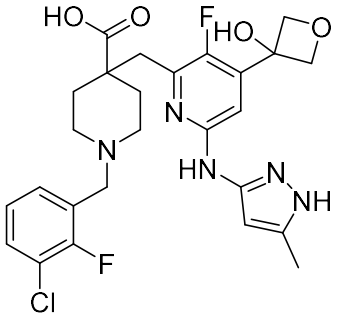
Siguiendo un procedimiento análogo al que se describe en el paso 3 para la síntesis del ejemplo 1, el 1-(3-cloro-2-fluorobencil)-4-((6-cloro-3-fluoro-4-(3-hidroxioxetan-3-il)piridin-2-il)metil)piperidin-4-carboxilato de metilo (168 mg, 0.335 mmol) se convirtió en el compuesto del título como un aceite amarillo (255 mg, crudo). LCMS (ESI, m/z): 662 $[M+H]^+$.

Paso 5: 1-(3-cloro-2-fluorobencil)-4-((3-fluoro-4-(3-hidroxioxetan-3-il)-6-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)piridin-2-il)metil)piperidin-4-carboxilato de metilo



Siguiendo un procedimiento análogo al que se describe en el paso 4 para la síntesis del ejemplo 1, el 4-((6-((1-(ter-butoxicarbonil)-5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)-3-fluoro-4-(3-hidroxioxetan-3-il)piridin-2-il)metil)-1-(3-cloro-2-fluorobencil)piperidin-4-carboxilato de metilo (255 mg, crudo) se convirtió en el compuesto del título como un aceite amarillo (65 mg, crudo). LCMS (ESI, m/z): 562 $[M+H]^+$.

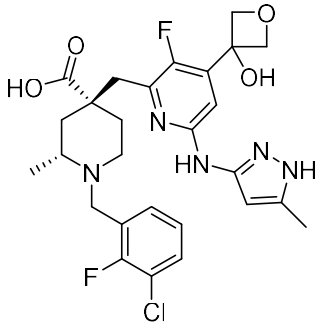
Paso 6: ácido 1-(3-cloro-2-fluorobencil)-4-((3-fluoro-4-(3-hidroxioxetan-3-il)-6-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)piridin-2-il)metil)piperidin-4-carboxílico



Siguiendo un procedimiento análogo al que se describe en el paso 5 para la síntesis del ejemplo 1, el 1-(3-cloro-2-fluorobencil)-4-((3-fluoro-4-(3-hidroxioxetan-3-il)-6-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)piridin-2-il)metil)piperidin-4-carboxilato de metilo (65 mg) se convirtió en el compuesto del título, 10 mg, como un sólido amarillo. LCMS (ESI, m/z): 548 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.69 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.33 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 6.96 (d, J = 4.7 Hz, 1H), 5.99 (s, 1H), 5.08 (d, J = 7.1 Hz, 2H), 4.80 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 4.46 (s, 2H), 3.53 (m, 3H), 3.17 (d, J = 13.1 Hz, 3H), 2.46 (s, 2H), 2.35 (s, 3H), 1.93 (s, 2H), 1.31 (s, 2H).

El siguiente ejemplo del cuadro 4 se sintetizó usando el procedimiento anterior con los materiales iniciales e intermediarios correspondientes.

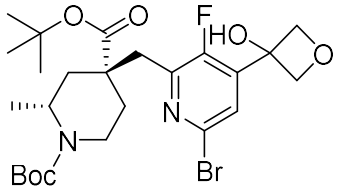
CUADRO 4

Ejemplo No.	Estructura	Nombre químico	^{1}HNMR y MS: $(M+H)^+$
47		ácido (2R,4R)-1-(3-cloro-2-fluorobencil)-4-((3-fluoro-4-(3-hidroxioxetan-3-il)-6-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)piridin-2-il)metil)-2-metilpiperidin-4-carboxílico	^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.68 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.55 (t, J = 6.4 Hz, 1H), 7.34 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 6.93 (d, J = 4.7 Hz, 1H), 5.95 (s, 1H), 5.07 (d, J = 7.0 Hz, 2H), 4.79 (d, J = 7.0 Hz, 2H), 4.33 (d, J = 12.6 Hz, 1H), 3.91 (s, 2H), 3.44 (d, J = 29.1 Hz, 4H), 2.33 (s, 3H), 2.15 (dd, J = 73.5, 26.6 Hz, 5H), 1.57 (d, J = 6.0 Hz, 3H). MS: 562 $(M+H)^+$

EJEMPLO 48

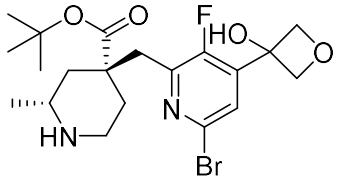
Ácido (2R,4R)-1-(3-cloro-2-fluorobencil)-4-((3-fluoro-4-(3-fluorooxetan-3-il)-6-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)piridin-2-il)metil)-2-metilpiperidin-4-carboxílico

Paso 1: **(2R,4R)-4-((6-bromo-3-fluoro-4-(3-hidroxioxetan-3-il)piridin-2-il)metil)-2-metilpiperidin-1,4-dicarboxilato de di-ter-butilo**



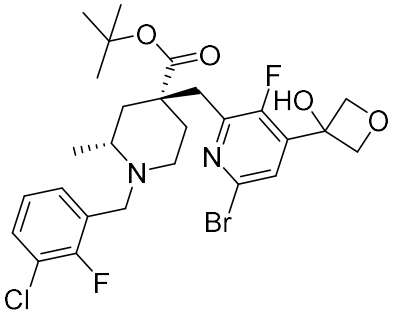
Siguiendo un procedimiento análogo al que se describe en el paso 2 para la síntesis del ejemplo 43, el **INT C2** (881 mg, 1.808mmol) se convirtió en el compuesto del título como un aceite amarillo (826 mg, Y=83%). LCMS (ESI, m/z): 559 $[M+H]^+$.

Paso 2: **(2R,4R)-4-((6-bromo-3-fluoro-4-(3-hidroxioxetan-3-il)piridin-2-il)metil)-2-metilpiperidin-4-carboxilato de ter-butilo**



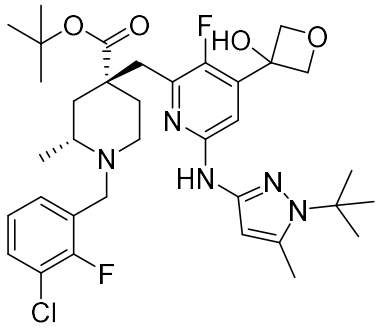
Siguiendo un procedimiento análogo al que se describe en el paso 3 para la síntesis del ejemplo 5, el (2R,4R)-4-((6-bromo-3-fluoro-4-(3-hidroxioxetan-3-il)piridin-2-il)metil)-2-metilpiperidin-1,4-dicarboxilato de di-ter-butilo (826 mg, 1.476 mmol) se convirtió en el compuesto del título como un aceite amarillo (669 mg, Y=98%). LCMS (ESI, m/z): 459 $[M+H]^+$.

Paso 3: **(2R,4R)-4-((6-bromo-3-fluoro-4-(3-hidroxioxetan-3-il)piridin-2-il)metil)-1-(3-cloro-2-fluorobencil)-2-metilpiperidin-4-carboxilato de ter-butilo**



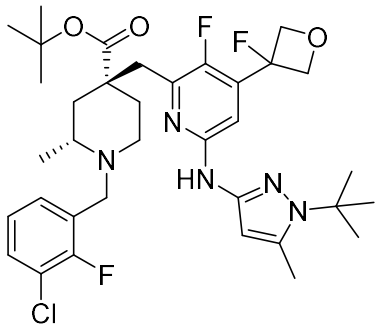
Siguiendo un procedimiento análogo al que se describe en el paso 4 para la síntesis del ejemplo 5, el (2R,4R)-4-((6-bromo-3-fluoro-4-(3-hidroxioxetan-3-il)piridin-2-il)metil)-2-metilpiperidin-4-carboxilato de ter-butilo (669 mg, 1.456 mmol) se convirtió en el compuesto del título como un aceite amarillo (577 mg, Y=66%). LCMS (ESI, m/z): 601 $[M+H]^+$.

Paso 4: **(2R,4R)-4-((6-((1-(ter-butil)-5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)-3-fluoro-4-(3-hidroxioxetan-3-il)piridin-2-il)metil)-1-(3-cloro-2-fluorobencil)-2-metilpiperidin-4-carboxilato de ter-butilo**



Siguiendo un procedimiento análogo al que se describe en el paso 2 para la síntesis del ejemplo 5, el (2R,4R)-4-((6-bromo-3-fluoro-4-(3-hidroxioxetan-3-il)piridin-2-il)metil)-1-(3-cloro-2-fluorobencil)-2-metilpiperidin-4-carboxilato de ter-butilo (577 mg, 958.62 µmol) se convirtió en el compuesto del título como un aceite amarillo (445 mg, Y=69%). LCMS (ESI, m/z): 674 $[M+H]^+$.

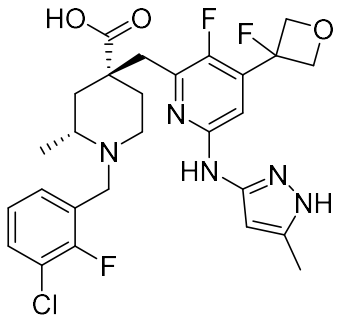
Paso 5: **(2R,4R)-4-((6-((1-(ter-butil)-5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)-3-fluoro-4-(3-fluorooxetan-3-il)piridin-2-il)metil)-1-(3-cloro-2-fluorobencil)-2-metilpiperidin-4-carboxilato de ter-butilo**



A una solución de (2R,4R)-4-((6-((1-(ter-butil)-5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)-3-fluoro-4-(3-hidroxioxetan-3-il)piridin-2-il)metil)-1-(3-cloro-2-fluorobencil)-2-metilpiperidin-4-carboxilato de ter-butilo (194 mg, 0.288 mmol) en DCM (10 mL) se le agregó DAST (0.5 mL). La solución se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La solución resultante se apagó con una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio. La solución resultante se diluyó con agua y se

extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se aplicó sobre una columna de gel de sílice eluyendo con EtOAc/hexano (0~30%), para producir el compuesto del título como un aceite amarillo (146 mg, Y=75%). LCMS (ESI, m/z): 676 $[M+H]^+$.

Paso ácido 6 : (2R,4R)-1-(3-cloro-2-fluorobencil)-4-((3-fluoro-4-(3-fluorooxetan-3-il)-6-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)piridin-2-il)metil)-2-metilpiperidin-4-carboxílico

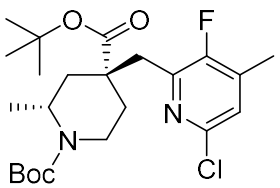


Siguiendo un procedimiento análogo al que se describe en el paso 5 para la síntesis del ejemplo 5, el (2R,4R)-4-((6-((1-(ter-butil)-5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)-3-fluoro-4-(3-fluorooxetan-3-il)piridin-2-il)metil)-1-(3-cloro-2-fluorobencil)-2-metilpiperidin-4-carboxilato de ter-butilo (146 mg, 215.909 µmol) se convirtió en el compuesto del título, 21 mg, como un sólido blanco. LCMS (ESI, m/z): 564 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.71 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.56 (t, J = 6.4 Hz, 1H), 7.36 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 6.95 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 6.03 (s, 1H), 5.07 (m, 4H), 3.97 (d, J = 23.5 Hz, 2H), 3.47 (dd, J = 24.6, 3.3 Hz, 4H), 2.37 (s, 3H), 2.10 (m, 5H), 1.60 (m, 3H).

EJEMPLO 49

Ácido (2R,4R)-1-(3-cloro-2-fluorobencil)-4-((3-fluoro-4-metil-6-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)piridin-2-il)metil)-2-metilpiperidin-4-carboxílico

Paso 1: (2R,4R)-4-((6-cloro-3-fluoro-4-metilpiridin-2-il)metil)-2-metilpiperidin-1,4-dicarboxilato de di-ter-butilo

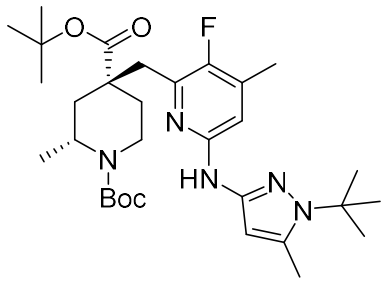


Una solución de diisopropilamina (2.13 g, 21.050 mmol) en THF (10 mL) se enfrió a -

78 °C bajo nitrógeno. Se le agregó n-butil-litio (2.5M) en n-hexano (7.2 mL, 18.286 mmol). La solución se agitó a 0 °C durante 30 min antes de agregarle, gota a gota, una solución del INT C2 (4.05 g, 9.143 mmol) en THF (5 mL) durante 10 min, manteniendo la temperatura interna por debajo de -40 °C. La solución resultante se agitó a -40 °C durante 1 h.

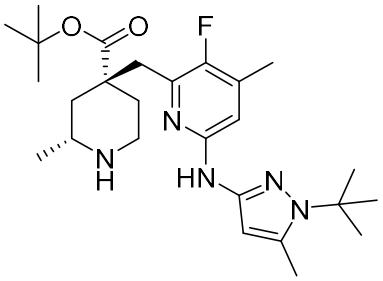
Se le agregó gota a gota una solución de yodometano (2.22 mg, 15.641 mmol) en THF (5 mL) por debajo de -70 °C y se agitó 1 h. La reacción se apagó con una solución acuosa saturada de NH_4Cl y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna C18 de fase inversa, eluyendo con H_2O/ACN, para producir (2R,4R)-4-((6-cloro-3-fluoro-4-metilpiridin-2-il)metil)-2-metilpiperidin-1,4-dicarboxilato de di-ter-butilo como un aceite amarillo (3.55 g, Y=85%). LCMS (ESI, m/z): 457 $[M+H]^+$.

Paso 2: (2R,4R)-4-((6-((1-(ter-butil)-5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)-3-fluoro-4-metilpiridin-2-il)metil)-2-metilpiperidin-1,4-dicarboxilato de di-ter-butilo



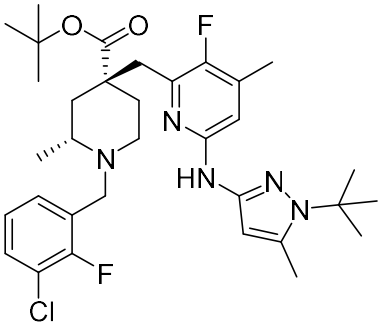
Una mezcla de (2R,4R)-4-((6-cloro-3-fluoro-4-metilpiridin-2-il)metil)-2-metilpiperidin-1,4-dicarboxilato de di-ter-butilo (3.54 g, 7.747 mmol), tris(dibencilidenacetona)dipaladio (2.01 g, 2.195 mmol), dimetilbisdifenilfosfinoxanteno (1.43 g, 2.471 mmol), 1-ter-butil-3-metil-1H-pirazol-5-amina (1.56 mg, 10.181 mmol) y K_3PO_4 (5.30 g, 24.969 mmol) en 1,4-dioxano (50 mL), se agitó a 110 °C durante 5 h bajo nitrógeno. La solución resultante se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con salmuera y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía de fase inversa C18, eluyendo con H_2O/ACN, para producir (4.03 g, 7.024 mmol, Y=91%) del compuesto del título como un sólido amarillo. LCMS (ESI, m/z): 574 $[M+H]^+$.

Paso 3: (2R,4R)-4-((6-((1-(ter-butil)-5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)-3-fluoro-4-metilpiridin-2-il)metil)-2-metilpiperidin-4-carboxilato de ter-butilo



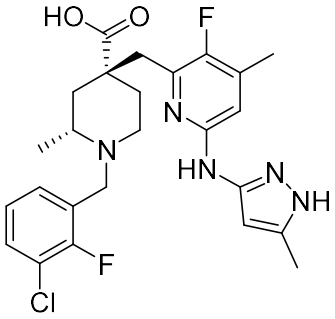
A una solución de (2R,4R)-4-((6-((1-(ter-butil)-5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)-3-fluoro-4-metilpiridin-2-il)metil)-2-metilpiperidin-1,4-dicarboxilato de di-ter-butilo (3.95 g, 6.885 mmol) en diclorometano (60 mL) se le agregó ácido trifluoroacético (6 mL) y se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. Después de la terminación, la reacción se apagó con una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (100 mL) y se extrajo con diclorometano. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El producto crudo se purificó por cromatografía de fase inversa C18, eluyendo con H_2O/ACN, para producir (3.47 g, 7.326mmol, Y=106%) del compuesto del título como un sólido amarillo. LCMS (ESI, m/z): 474 $[M+H]^+$.

Paso 4: (2R,4R)-4-((6-((1-(ter-butil)-5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)-3-fluoro-4-metilpiridin-2-il)metil)-1-(3-cloro-2-fluorobencil)-2-metilpiperidin-4-carboxilato de ter-butilo



Una mezcla de (2R,4R)-4-((6-((1-(ter-butil)-5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)-3-fluoro-4-metilpiridin-2-il)metil)-2-metilpiperidin-4-carboxilato de ter-butilo (3.39 g, 7.158 mmol), carbonato de potasio (3.49 g, 25.252 mmol) y 1-(bromometil)-3-cloro-2-fluorobenceno (1.48 g, 6.623 mmol) en ACN (10 mL) se agitó durante 6 h a temperatura ambiente. Después de la terminación, la mezcla resultante se filtró y se concentró al vacío. El producto crudo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con EtOAc/hexano (0~30%), para producir (3.02 g, 4.410 mmol, Y=68%) del compuesto del título como un sólido amarillo. LCMS (ESI, m/z): 616 $[M+H]^+$.

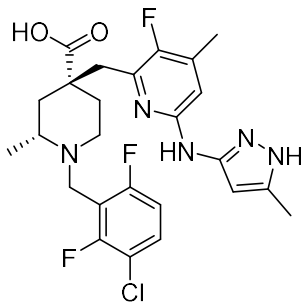
Paso 5: ácido (2R,4R)-1-(3-cloro-2-fluorobencil)-4-((3-fluoro-4-metil-6-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)piridin-2-il)metil)-2-metilpiperidin-4-carboxílico

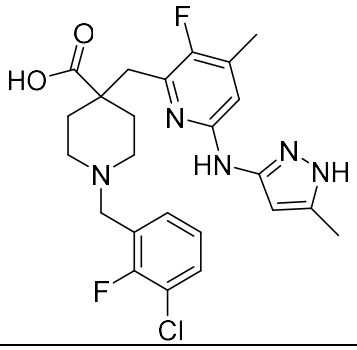
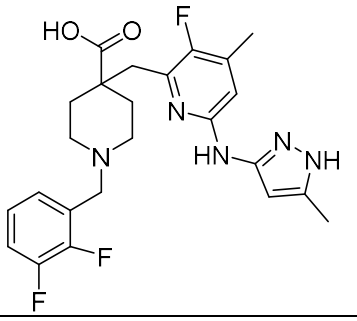
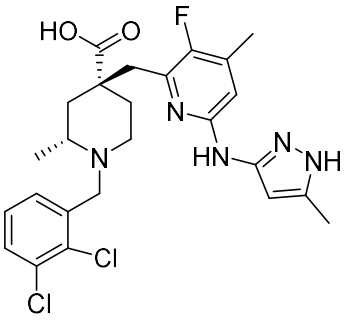
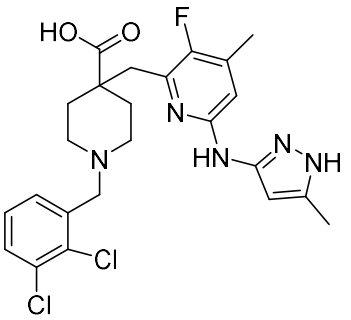


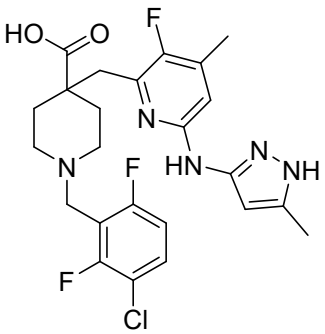
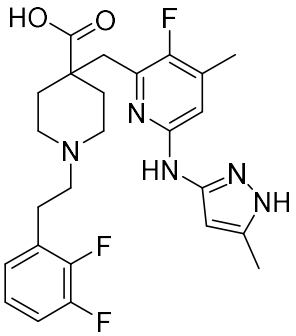
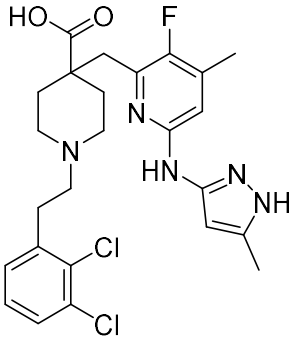
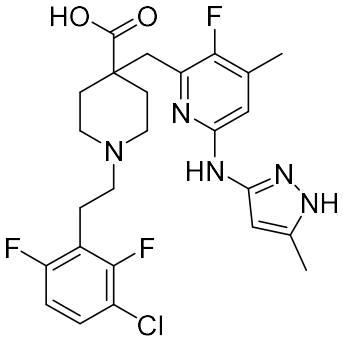
Una solución de (2R,4R)-4-((6-((1-(ter-butil)-5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)-3-fluoro-4-metilpiridin-2-il)metil)-1-(3-cloro-2-fluorobencil)-2-metilpiperidin-4-carboxilato de ter-butilo (1.81 g, 2.937 mmol) en ácido fórmico (10 mL) se agitó a reflujo durante 4 h. Después de la terminación, la solución resultante se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en agua (60 mL) a 0 °C y se ajustó a pH=6~7 con una solución acuosa de hidróxido de sodio (5 M). La mezcla resultante se extrajo con DCM (3×100 mL). La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El producto crudo se purificó por cromatografía de fase inversa C18, eluyendo con MeOH/agua, para producir (1.25 g, 2.480mmol, Y=84%) del compuesto del título como un sólido blanco. LCMS (ESI, m/z): 504 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.71 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.56 (t, J = 6.7 Hz, 1H), 7.36 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 6.75 (d, J = 4.6 Hz, 1H), 5.94 (s, 1H), 4.36 (d, J = 14.0 Hz, 1H), 3.89 (s, 1H), 3.44 (t, J = 19.8 Hz, 8H), 2.40-2.04 (m, 7H), 1.60 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 1.31 (s, 1H).

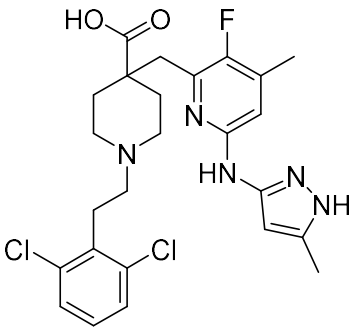
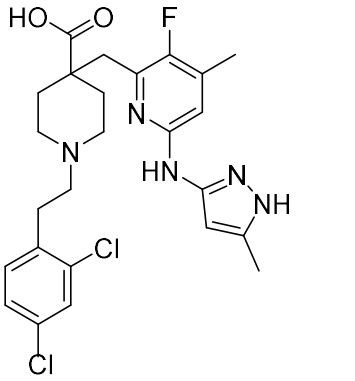
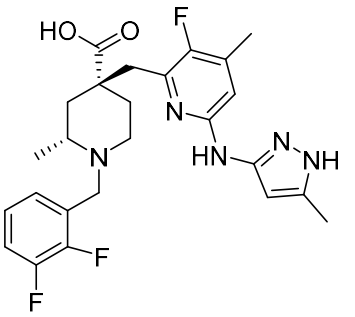
Los siguientes ejemplos del cuadro 5 se sintetizaron usando el procedimiento anterior con los materiales iniciales e intermediarios correspondientes.

CUADRO 5

Ejemplo No.	Estructura	Nombre químico	^{1}HNMR y MS: $(M+H)^+$
50		ácido (2R,4R)-1-(3-cloro-2,6-difluorobencil)-4-((3-fluoro-4-metil-6-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)piridin-2-il)metil)-2-metilpiperidin-4-carboxílico	^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.60 (dd, J = 14.3, 8.6 Hz, 1H), 7.13 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 6.64 (s, 1H), 5.77 (d, J = 17.9 Hz, 1H), 4.41 (d, J = 13.4 Hz, 1H), 3.87 (d, J = 11.7 Hz, 1H), 3.20 (d, J = 38.9 Hz, 3H), 3.03 (s, 1H), 2.88 (d, J = 12.7 Hz, 1H), 2.24 (d, J = 16.1 Hz, 6H), 1.95 (dd, J = 38.0, 18.5 Hz, 4H), 1.43 – 1.37 (m, 3H). MS: 522$(M+H)^+$

Ejemplo No.	Estructura	Nombre químico	^{1}HNMR y MS: $(M+H)^+$
51		ácido 1-(3-cloro-2-fluorobencil)-4-((3-fluoro-4-metil-6-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)piridin-2-il)metil)piperidin-4-carboxílico	^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.22 (s, 2H), 7.62 (s, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.28 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 6.68 (s, 1H), 5.81 (s, 1H), 4.27 (s, 2H), 3.37 (s, 5H), 3.12 (d, J = 22.1 Hz, 3H), 2.37 (s, 2H), 2.27 (s, 4H), 1.86 (s, 2H). MS: 490$(M+H)^+$
52		ácido 1-(2,3-difluorobencil)-4-((3-fluoro-4-metil-6-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)piridin-2-il)metil)piperidin-4-carboxílico	^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.27 (s, 1H), 7.47 – 7.16 (m, 2H), 6.67 (s, 1H), 5.81 (s, 1H), 4.20 (s, 2H), 3.40 – 3.34 (m, 3H), 3.08 (dd, J = 73.2, 39.5 Hz, 5H), 2.30 (d, J = 35.5 Hz, 6H), 1.82 (s, 2H). MS: 474 $(M+H)^+$
53		ácido (2R,4R)-1-(2,3-diclorobencil)-4-((3-fluoro-4-metil-6-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)piridin-2-il)metil)-2-metilpiperidin-4-carboxílico	^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.47 (d, J = 7.7 Hz, 2H), 7.25 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 6.52 (s, 1H), 5.66 (d, J = 17.9 Hz, 1H), 4.39 (d, J = 13.6 Hz, 1H), 3.82 (s, 1H), 3.31 (dd, J = 58.4, 5.0 Hz, 1H), 3.15 (s, 2H), 2.90 (s, 1H), 2.79 (s, 1H), 2.13 (d, J = 14.0 Hz, 6H), 1.83 (d, J = 55.0 Hz, 4H), 1.25 (d, J = 7.2 Hz, 3H). MS: 520 $(M+H)^+$
54		ácido 1-(2,3-diclorobencil)-4-((3-fluoro-4-metil-6-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)piridin-2-il)metil)piperidin-4-carboxílico	^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.27 (s, 1H), 7.60 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 7.11 (t, J = 8.6 Hz, 1H), 6.66 (s, 1H), 5.78 (s, 1H), 4.10 (dd, J = 16.5, 9.4 Hz, 2H), 3.23 – 2.66 (m, 6H), 2.27 (s, 4H), 2.19 (s, 2H), 1.78 (t, J = 11.1 Hz, 2H), 1.44 – 1.16 (m, 2H). MS: 506 $(M+H)^+$

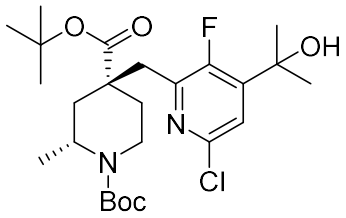
Ejemplo No.	Estructura	Nombre químico	^{1}HNMR y MS: $(M+H)^+$
55		ácido 1-(3-cloro-2,6-difluorobencil)-4-((3-fluoro-4-metil-6-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)piridin-2-il)metil)piperidin-4-carboxílico	^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.27 (s, 1H), 7.60 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 7.11 (t, J = 8.6 Hz, 1H), 6.66 (s, 1H), 5.78 (s, 1H), 4.10 (dd, J = 16.5, 9.4 Hz, 2H), 3.23 – 2.66 (m, 6H), 2.27 (s, 4H), 2.19 (s, 2H), 1.78 (t, J = 11.1 Hz, 2H), 1.49 – 0.73 (m, 4H). MS: 508 $(M+H)^+$
56		ácido 1-(2,3-difluorofenetil)-4-((3-fluoro-4-metil-6-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)piridin-2-il)metil)piperidin-4-carboxílico	^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.18 (dd, J = 20.6, 10.0 Hz, 3H), 6.75 (d, J = 4.6 Hz, 1H), 5.94 (s, 1H), 3.67 (d, J = 11.9 Hz, 2H), 3.34 (s, 2H), 3.23 – 2.99 (m, 6H), 2.48 (d, J = 14.7 Hz, 2H), 2.33 (d, J = 15.3 Hz, 6H), 1.95 (s, 2H). MS: 488 $(M+H)^+$
57		ácido 1-(2,3-diclorofenetil)-4-((3-fluoro-4-metil-6-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)piridin-2-il)metil)piperidin-4-carboxílico	^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.49 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.40 – 7.20 (m, 2H), 6.78 (d, J = 4.6 Hz, 1H), 5.99 (s, 1H), 3.70 (d, J = 12.8 Hz, 2H), 3.45 (d, J = 19.0 Hz, 2H), 3.21 (s, 2H), 3.09 (t, J = 12.9 Hz, 2H), 2.50 (t, J = 16.2 Hz, 2H), 2.36 (d, J = 20.6 Hz, 6H), 2.00 (t, J = 13.8 Hz, 2H), 0.00 (d, J = 3.1 Hz, 2H). MS: 520 $(M+H)^+$
58		ácido 1-(3-cloro-2,6-difluorofenetil)-4-((3-fluoro-4-metil-6-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)piridin-2-il)metil)piperidin-4-carboxílico	^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.48 (dd, J = 14.4, 8.6 Hz, 1H), 7.06 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 6.76 (d, J = 4.7 Hz, 1H), 5.96 (s, 1H), 3.69 (d, J = 10.1 Hz, 2H), 3.15 (d, J = 21.2 Hz, 4H), 2.49 (d, J = 13.7 Hz, 2H), 2.34 (d, J = 17.2 Hz, 6H), 1.95 (s, 2H), 0.01 – -0.01 (m, 4H). MS: 522 $(M+H)^+$

Ejemplo No.	Estructura	Nombre químico	^{1}HNMR y MS: $(M+H)^+$
59		ácido 1-(2,6-diclorofenetil)-4-((3-fluoro-4-metil-6-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)piridin-2-il)metil)piperidin-4-carboxílico	^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.43 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.29 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 6.77 (d, J = 4.7 Hz, 1H), 5.97 (s, 1H), 3.75 (d, J = 12.0 Hz, 2H), 3.39 (t, J = 19.5 Hz, 3H), 3.28 – 3.04 (m, 5H), 2.50 (d, J = 13.3 Hz, 2H), 2.35 (d, J = 18.0 Hz, 6H), 2.01 (d, J = 13.7 Hz, 2H). MS: 520 $(M+H)^+$
60		ácido 1-(2,4-diclorofenetil)-4-((3-fluoro-4-metil-6-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)piridin-2-il)metil)piperidin-4-carboxílico	^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.51 (s, 1H), 7.35 (dd, J = 15.7, 8.1 Hz, 2H), 6.77 (d, J = 4.7 Hz, 1H), 5.97 (s, 1H), 3.69 (d, J = 12.3 Hz, 2H), 3.19 (s, 4H), 3.09 (t, J = 13.3 Hz, 2H), 2.48 (d, J = 14.3 Hz, 2H), 2.35 (d, J = 18.3 Hz, 6H), 1.97 (t, J = 12.9 Hz, 2H), -0.00 (s, 2H). MS: 520 $(M+H)^+$
61		ácido (2R,4R)-1-(2,3-difluorobencil)-4-((3-fluoro-4-metil-6-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)piridin-2-il)metil)-2-metilpiperidin-4-carboxílico	^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.60 (dd, J = 14.3, 8.6 Hz, 1H), 7.13 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 6.64 (s, 1H), 5.77 (d, J = 17.9 Hz, 1H), 4.41 (d, J = 13.4 Hz, 1H), 3.87 (d, J = 11.7 Hz, 1H), 3.20 (d, J = 38.9 Hz, 3H), 3.03 (s, 1H), 2.88 (d, J = 12.7 Hz, 1H), 2.24 (d, J = 16.1 Hz, 6H), 1.95 (dd, J = 38.0, 18.5 Hz, 4H), 1.43 – 1.37 (m, 3H). MS: 488 $(M+H)^+$

EJEMPLO 62

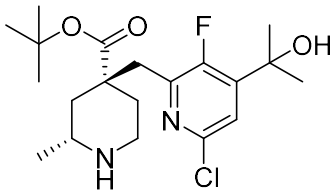
Ácido (2R,4R)-1-(3-cloro-2-fluorobencil)-4-((3-fluoro-4-(2-hidroxipropan-2-il)-6-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)piridin-2-il)metil)-2-metilpiperidin-4-carboxílico

Paso 1: (2R,4R)-4-((6-cloro-3-fluoro-4-(2-hidroxipropan-2-il)piridin-2-il)metil)-2-metilpiperidin-1,4-dicarboxilato de di-ter-butilo



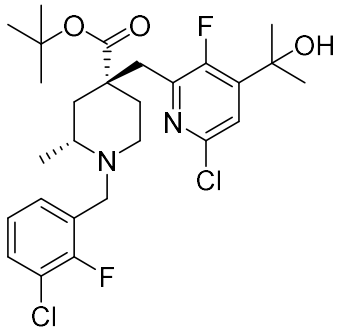
A una solución de diisopropilamina (365 mg, 3.607 mmol) en THF (5 mL) se le agregó n-butil-litio (2.5M) en hexano (1.2 mL, 3.000 mmol) a -78°C bajo nitrógeno. La solución se agitó a 0 °C durante 30 min antes de agregarle una solución del **INT C3** (616 mg, 1.391 mmol) en THF (5 mL), gota a gota, a -70 °C. La solución resultante se agitó a -40 °C durante 1 h. A la solución resultante se le agregó una solución de acetona (1.17 g, 0.202 mol) en THF (5 mL), gota a gota durante 10 min, manteniendo la temperatura interna por debajo de -70 °C, y se agitó durante 1h. La reacción se apagó con una solución acuosa saturada de NH_4Cl. La mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna C18 de fase inversa, eluyendo con H_2O/ACN, para producir (2R,4R)-4-((6-cloro-3-fluoro-4-(2-hidroxipropan-2-il)piridin-2-il)metil)-2-metilpiperidin-1,4-dicarboxilato de di-ter-butilo como un aceite amarillo (519 mg, Y=74%). LCMS (ESI, m/z): 501$[M+H]^+$.

Paso 2: (2R,4R)-4-((6-cloro-3-fluoro-4-(2-hidroxipropan-2-il)piridin-2-il)metil)-2-metilpiperidin-4-carboxilato de ter-butilo



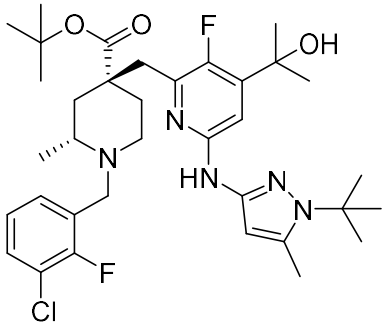
Siguiendo un procedimiento análogo al que se describe en el paso 3 para la síntesis del ejemplo 5, el (2R,4R)-4-((6-cloro-3-fluoro-4-(2-hidroxipropan-2-il)piridin-2-il)metil)-2-metilpiperidin-1,4-dicarboxilato de di-ter-butilo (519 mg, 1.036 mmol) se convirtió en el compuesto del título como un aceite amarillo (326 mg, Y=79%). LCMS (ESI, m/z): 401 $[M+H]^+$.

Paso 3: (2R,4R)-1-(3-cloro-2-fluorobencil)-4-((6-cloro-3-fluoro-4-(2-hidroxipropan-2-il)piridin-2-il)metil)-2-metilpiperidin-4-carboxilato de ter-butilo



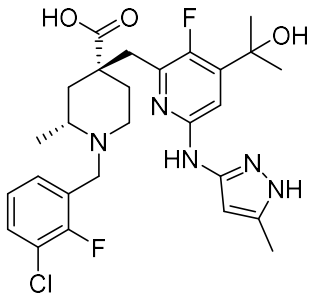
Siguiendo un procedimiento análogo al que se describe en el paso 4 para la síntesis del ejemplo 5, el (2R,4R)-4-((6-cloro-3-fluoro-4-(2-hidroxipropan-2-il)-piridin-2-il)metil)-2-metilpiperidin-4-carboxilato de ter-butilo (326 mg, 0.813 mmol) se convirtió en el compuesto del título como un aceite amarillo (377 mg, Y=85%). LCMS (ESI, m/z): 543 $[M+H]^+$.

Paso 4: (2R,4R)-4-((6-((1-(ter-butil)-5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)-3-fluoro-4-(2-hidroxipropan-2-il)piridin-2-il)metil)-1-(3-cloro-2-fluorobencil)-2-metilpiperidin-4-carboxilato de ter-butilo



Siguiendo un procedimiento análogo al que se describe en el paso 2 para la síntesis del ejemplo 5, el (2R,4R)-1-(3-cloro-2-fluorobencil)-4-((6-cloro-3-fluoro-4-(2-hidroxipropan-2-il)-piridin-2-il)metil)-2-metilpiperidin-4-carboxilato de ter-butilo (243 mg, 0.447 mmol) se convirtió en el compuesto del título como un aceite amarillo (168 mg, Y=57%). LCMS (ESI, m/z): 660 $[M+H]^+$.

Paso 5: ácido (2R,4R)-1-(3-cloro-2-fluorobencil)-4-((3-fluoro-4-(2-hidroxipropan-2-il)-6-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)piridin-2-il)metil)-2-metilpiperidin-4-carboxílico

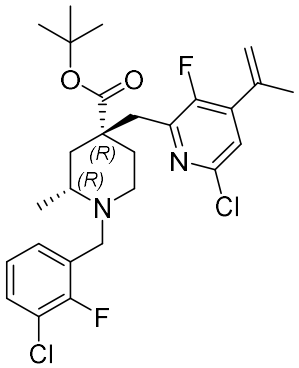


Siguiendo un procedimiento análogo al que se describe en el paso 5 para la síntesis del ejemplo 5, el (2R,4R)-4-((6-((1-(ter-butil)-5-metil-1H-pirazol-3-il)-amino)-3-fluoro-4-(2-hidroxipropan-2-il)piridin-2-il)metil)-1-(3-cloro-2-fluorobencil)-2-metilpiperidin-4-carboxilato de ter-butilo (168 mg, 0.254 mmol) se convirtió en el compuesto del título como un sólido blanco (34 mg). LCMS (ESI, m/z): 548 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.34 (m, 2H), 7.08 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 6.84 (s, 1H), 5.56 (s, 1H), 4.13 (s, 1H), 3.52 (d, J = 17.6 Hz, 2H), 3.12 (d, J = 6.6 Hz, 2H), 2.74 (s, 2H), 2.11 (s, 3H), 1.76 (s, 2H), 1.69 (s, 2H), 1.45 (s, 6H), 1.19 (s, 3H).

EJEMPLO 63

Ácido (2R,4R)-1-(3-cloro-2-fluorobencil)-4-((3-fluoro-4-isopropil-6-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)piridin-2-il)metil)-2-metilpiperidin-4-carboxílico

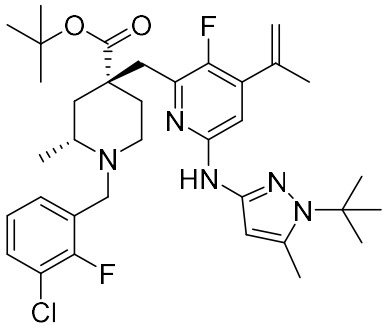
Paso 1: (2R,4R)-1-(3-cloro-2-fluorobencil)-4-((6-cloro-3-fluoro-4-(prop-1-en-2-il)piridin-2-il)metil)-2-metilpiperidin-4-carboxilato de ter-butilo



A una solución de (2R,4R)-1-(3-cloro-2-fluorobencil)-4-((6-cloro-3-fluoro-4-(2-hidroxipropan-2-il)piridin-2-il)metil)-2-metilpiperidin-4-carboxilato de ter-butilo (185 mg, 0.340 µmol) en THF (5 mL) se le agregó cloruro de tionilo (2.5 mL) y piridina (1 mL). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla resultante se apagó con una solución acuosa

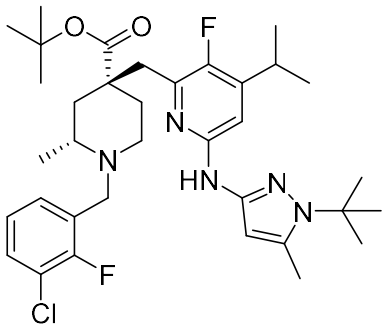
saturada de bicarbonato de sodio y se extrajo con DCM (50 mL). La capa orgánica se lavó con salmuera (50 mL), se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna C18 de fase inversa, eluyendo con H_2O/ACN, para producir (2R,4R)-1-(3-cloro-2-fluorobencil)-4-((6-cloro-3-fluoro-4-(prop-1-en-2-il)piridin-2-il)metil)-2-metilpiperidin-4-carboxilato de ter-butilo como un aceite amarillo (118 mg Y=66%). LCMS (ESI, m/z): 525 $[M+H]^+$.

Paso 2: (2R,4R)-4-((6-((1-(ter-butil)-5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)-3-fluoro-4-(prop-1-en-2-il)piridin-2-il)metil)-1-(3-cloro-2-fluorobencil)-2-metilpiperidin-4-carboxilato de ter-butilo



Siguiendo un procedimiento análogo al que se describe en el paso 2 para la síntesis del ejemplo 5, el (2R,4R)-1-(3-cloro-2-fluorobencil)-4-((6-cloro-3-fluoro-4-(prop-1-en-2-il)piridin-2-il)metil)-2-metilpiperidin-4-carboxilato de ter-butilo (118 mg, 0.225 mmol) se convirtió en el compuesto del título como un aceite amarillo (111 mg, Y=77%). LCMS (ESI, m/z): 642 $[M+H]^+$.

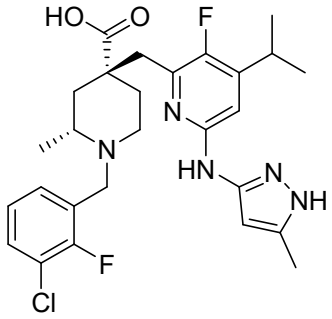
Paso 3: (2R,4R)-4-((6-((1-(ter-butil)-5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)-3-fluoro-4-isopropilpiridin-2-il)metil)-1-(3-cloro-2-fluorobencil)-2-metilpiperidin-4-carboxilato de ter-butilo



Una solución de (2R,4R)-4-((6-((1-(ter-butil)-5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)-3-fluoro-4-(prop-1-en-2-il)piridin-2-il)metil)-1-(3-cloro-2-fluorobencil)-2-metilpiperidin-4-carboxilato de ter-butilo (111 mg, 0.173 mmol) y Pd/C (32 mg) en acetato de etilo (20 mL) se purgó con H_2 y se presurizó

con H_2. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. Después de la terminación, la mezcla resultante se filtró. El filtrado se removió a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna C18 de fase inversa, eluyendo con H_2O/ACN, para producir (2R,4R)-4-((6-((1-(ter-butil)-5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)-3-fluoro-4-isopropilpiridin-2-il)metil)-1-(3-cloro-2-fluorobencil)-2-metilpiperidin-4-carboxilato de ter-butilo como un aceite amarillo (95 mg, Y=85%). LCMS (ESI, m/z): 644 $[M+H]^+$.

Paso 4: ácido (2R,4R)-1-(3-cloro-2-fluorobencil)-4-((3-fluoro-4-isopropil-6-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)piridin-2-il)metil)-2-metilpiperidin-4-carboxílico

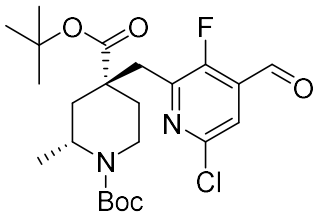


Siguiendo un procedimiento análogo al que se describe en el paso 5 para la síntesis del ejemplo 5, el (2R,4R)-4-((6-((1-(ter-butil)-5-metil-1H-pirazol-3-il)-amino)-3-fluoro-4-isopropilpiridin-2-il)metil)-1-(3-cloro-2-fluorobencil)-2-metilpiperidin-4-carboxilato de ter-butilo (95 mg, 0.147 mmol) se convirtió en el compuesto del título como un sólido blanco (35 mg). LCMS (ESI, m/z): 532 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.68 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.56 (dd, J = 16.2, 8.7 Hz, 1H), 7.33 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 6.78 (d, J = 4.6 Hz, 1H), 5.97 (s, 1H), 3.41 (d, J = 5.5 Hz, 4H), 3.20 (m, 2H), 2.38 (s, 3H), 2.13 (m, 6H), 1.59 (d, J = 6.0 Hz, 3H), 1.29 (d, J = 6.9 Hz, 6H).

EJEMPLO 64

Ácido (2R,4R)-1-(3-cloro-2-fluorobencil)-4-((4-(difluorometil)-3-fluoro-6-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)piridin-2-il)metil)-2-metilpiperidin-4-carboxílico

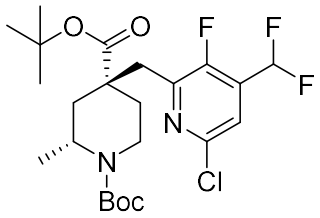
Paso 1: (2R,4R)-4-((6-cloro-3-fluoro-4-formilpiridin-2-il)metil)-2-metilpiperidin-1,4-dicarboxilato de di-ter-butilo



A una solución de diisopropilamina (1.68 g, 16.603 mmol) en THF (10 mL) se le agregó n-butil-litio (2.5M) en hexano (4 mL, 10.00 mmol) a -78 °C bajo nitrógeno. La solución se agitó a 0 °C durante 30 min. A la solución resultante se le agregó una solución del **INT C3** (2.16 g, 4.876 mmol) en THF (15 mL), gota a gota durante 10 min, manteniendo la temperatura interna por debajo de -78 °C, y se agitó a -40 °C durante 1 h.

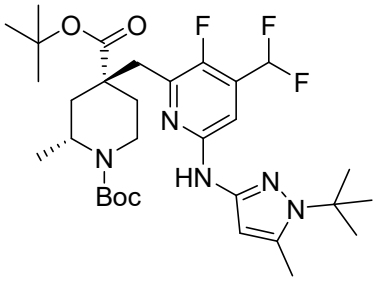
A la solución anterior se le agregó una solución de DMF (2.19 g, 29.962 mmol) en THF (5 mL) a -78 °C. La solución resultante se agitó a -78 °C durante 1 h. La reacción se apagó con una solución acuosa saturada de NH_4Cl. La mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna C18 de fase inversa, eluyendo con H_2O/ACN, para producir (2R,4R)-4-((6-cloro-3-fluoro-4-formilpiridin-2-il)metil)-2-metilpiperidin-1,4-dicarboxilato de di-ter-butilo como un aceite amarillo (1316 mg, Y=57%). LCMS (ESI, m/z): 471 $[M+H]^+$.

Paso 2: (2R,4R)-4-((6-cloro-4-(difluorometil)-3-fluoropiridin-2-il)metil)-2-metilpiperidin-1,4-dicarboxilato de di-ter-butilo



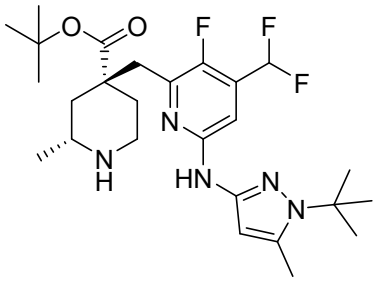
A una solución de (2R,4R)-4-((6-cloro-3-fluoro-4-formilpiridin-2-il)metil)-2-metilpiperidin-1,4-dicarboxilato de di-ter-butilo (0.189g, 401.307 µmol) en DCM (50 mL) se le agregó DAST (0.5 mL). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La reacción se apagó con una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio. La mezcla resultante se extrajo con DCM. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna C18 de fase inversa, eluyendo con H_2O/ACN, para producir (2R,4R)-4-((6-cloro-4-(difluorometil)-3-fluoropiridin-2-il)metil)-2-metilpiperidin-1,4-dicarboxilato de di-ter-butilo como un aceite amarillo (151 mg Y=76%). LCMS (ESI, m/z): 493 $[M+H]^+$.

Paso 3: (2R,4R)-4-((6-((1-(ter-butil)-5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)-4-(difluorometil)-3-fluoropiridin-2-il)metil)-2-metilpiperidin-1,4-dicarboxilato de di-ter-butilo



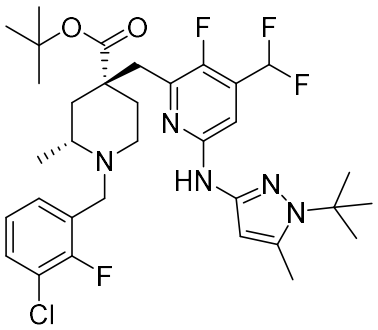
Siguiendo un procedimiento análogo al que se describe en el paso 2 para la síntesis del ejemplo 5, el (2R,4R)-4-((6-cloro-4-(difluorometil)-3-fluoropiridin-2-il)metil)-2-metilpiperidin-1,4-dicarboxilato de di-ter-butilo (0.151g, 306.314 µmol) se convirtió en el compuesto del título como un aceite amarillo (107 mg, Y=57%). LCMS (ESI, m/z): 610 $[M+H]^+$.

Paso 4: (2R,4R)-4-((6-((1-(ter-butil)-5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)-4-(difluorometil)-3-fluoropiridin-2-il)metil)-2-metilpiperidin-4-carboxilato de ter-butilo



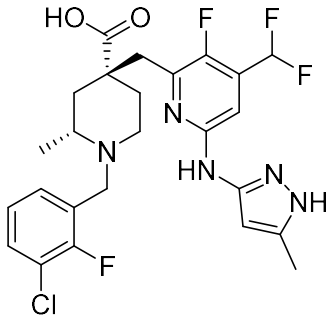
Siguiendo un procedimiento análogo al que se describe en el paso 3 para la síntesis del ejemplo 5, el (2R,4R)-4-((6-((1-(ter-butil)-5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)-4-(difluorometil)-3-fluoropiridin-2-il)metil)-2-metilpiperidin-1,4-dicarboxilato de di-ter-butilo (0.107g, 175.490 µmol) se convirtió en el compuesto del título como un aceite amarillo (72 mg, Y=80%). LCMS (ESI, m/z): 510 $[M+H]^+$.

Paso 5: (2R,4R)-4-((6-((1-(ter-butil)-5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)-4-(difluorometil)-3-fluoropiridin-2-il)metil)-1-(3-cloro-2-fluorobencil)-2-metilpiperidin-4-carboxilato de ter-butilo



Siguiendo un procedimiento análogo al que se describe en el paso 4 para la síntesis del ejemplo 5, el (2R,4R)-4-((6-((1-(ter-butil)-5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)-4-(difluorometil)-3-fluoropiridin-2-il)metil)-2-metilpiperidin-4-carboxilato de ter-butilo (72 mg, 141.176 µmol) se convirtió en el compuesto del título como un aceite amarillo (68 mg, Y=74%). LCMS (ESI, m/z): 652 $[M+H]^+$.

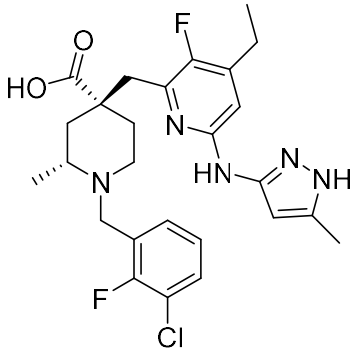
Paso 6: ácido (2R,4R)-1-(3-cloro-2-fluorobencil)-4-((4-(difluorometil)-3-fluoro-6-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)piridin-2-il)metil)-2-metilpiperidin-4-carboxílico



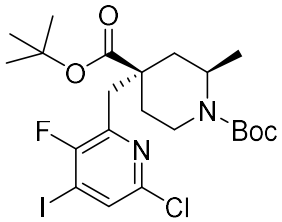
Siguiendo un procedimiento análogo al que se describe en el paso 5 para la síntesis del ejemplo 5, el (2R,4R)-4-((6-((1-(ter-butil)-5-metil-1H-pirazol-3-il)-amino)-4-(difluorometil)-3-fluoropiridin-2-il)metil)-1-(3-cloro-2-fluorobencil)-2-metilpiperidin-4-carboxilato de ter-butilo (68 mg, 104.294 µmol) se convirtió en el compuesto del título como un sólido blanco (11 mg). LCMS (ESI, m/z): 540 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.77 (t, J = 7.1 Hz, 1H), 7.60 (t, J = 6.5 Hz, 1H), 7.39 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.30-7.01 (m, 2H), 6.12 (s, 1H), 4.85 (d, J = 13.4 Hz, 1H), 4.36-4.23 (m, 1H), 3.89 (s, 2H), 3.28-3.12 (m, 3H), 2.71-2.64 (m, 1H), 2.32 (dd, J = 11.0, 9.2 Hz, 1H), 2.28-2.13 (m, 3H), 1.97-1.81 (m, 2H), 1.42 (t, J = 27.9 Hz, 3H).

EJEMPLO 65

Ácido (2R,4R)-1-(3-cloro-2-fluorobencil)-4-((4-etil-3-fluoro-6-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)piridin-2-il)metil)-2-metilpiperidin-4-carboxílico



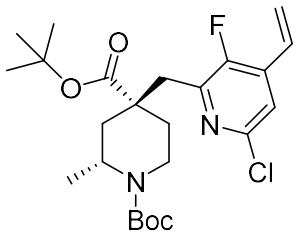
Paso 1: (2R,4R)-4-((6-cloro-3-fluoro-4-yodopiridin-2-il)metil)-2-metilpiperidin-1,4-dicarboxilato de di-ter-butilo



A una solución de diisopropilamina (1.380 g, 13.636 mmol) en THF(15 mL) se le agregó n-butil-litio (2.5M) en hexano (2.4 mL, 6.00 mmol), gota a gota a -78 °C bajo nitrógeno. La solución resultante se agitó a 0 °C durante 30 min. Se le agregó una solución del **INT C3** (3.02 g, 6.818 mmol) en THF (10 mL) por debajo de -78 °C. La mezcla se agitó a -78 °C durante 1 h.

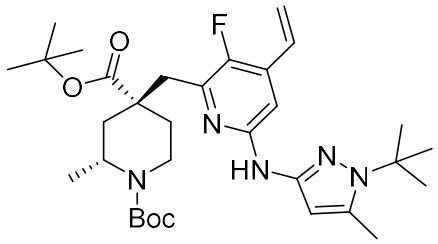
A la mezcla resultante se le agregó una solución de yodo (2.06 g, 8.116 mmol) en THF (5 mL), gota a gota a -70 °C. La solución de reacción se agitó a -60 °C durante 1 h antes de apagarla con una solución acuosa saturada de NH_4Cl. La mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna C18 de fase inversa, eluyendo con H_2O/ACN, para producir (2R,4R)-4-((6-cloro-3-fluoro-4-yodopiridin-2-il)metil)-2-metilpiperidin-1,4-dicarboxilato de di-ter-butilo como un sólido amarillo (2.8 g, Y=72%). LCMS (ESI, m/z): 569 $[M+H]^+$

Paso 2: **(2R,4R)-4-((6-cloro-3-fluoro-4-vinilpiridin-2-il)metil)-2-metilpiperidin-1,4-dicarboxilato de di-ter-butilo**



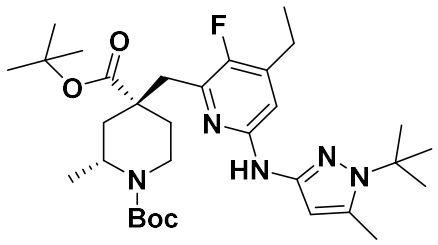
Una solución de (2R,4R)-4-((6-cloro-3-fluoro-4-yodopiridin-2-il)metil)-2-metilpiperidin-1,4-dicarboxilato de di-ter-butilo (504 mg, 886.003 µmol), tributil(vinil)estaño (310 mg, 977.619 µmol), Cs_F (180 mg, 1.185 mmol) y tetrakis(trifenilfosfina)paladio (112 mg, 737.311 µmol) en 1,4-dioxano (15 mL) se agitó a 95 °C durante 4 h bajo nitrógeno. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente. La solución resultante se diluyó con EtOAc (130 mL) y se lavó con salmuera. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con EtOAc/hexano (0~10%), para producir el compuesto del título como un aceite blanco (394 mg, Y=95%). LCMS (ESI, m/z): 469$[M+H]^+$.

Paso 3: **(2R,4R)-4-((6-((1-(ter-butil)-5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)-3-fluoro-4-vinilpiridin-2-il)metil)-2-metilpiperidin-1,4-dicarboxilato de di-ter-butilo**



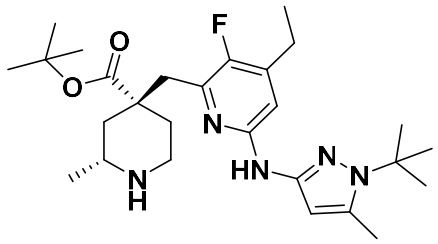
Siguiendo un procedimiento análogo al que se describe en el paso 2 para la síntesis del ejemplo 5, el (2R,4R)-4-((6-cloro-3-fluoro-4-vinilpiridin-2-il)metil)-2-metilpiperidin-1,4-dicarboxilato de di-ter-butilo (394 mg, 840.107 µmol) se convirtió en el compuesto del título como un aceite blanco (110 mg, Y=22%). LCMS (ESI, m/z): 586$[M+H]^+$.

Paso 4 : **(2R,4R)-4-((6-((1-(ter-butil)-5-metil-1H-pirazol-3-il)- amino)-4-etil-3-fluoropiridin-2-il)metil)-2-metilpiperidin-1,4-dicarboxilato de di-ter-butilo**



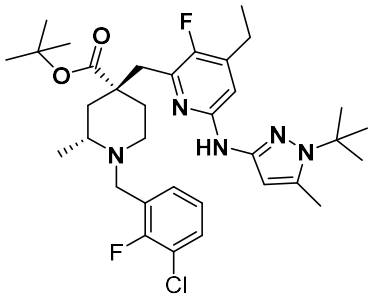
Una solución de (2R,4R)-4-((6-((1-(ter-butil)-5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)-3-fluoro-4-vinilpiridin-2-il)metil)-2-metilpiperidin-1,4-dicarboxilato de di-ter-butilo (110 mg, 187.793 µmol) y Pd/C (175 mg) en MeOH (10 mL) se purgó con H_2 y se presurizó con H_2. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. Después de la terminación, la mezcla se filtró y la torta del filtro se lavó con MeOH. El filtrado se concentró a presión reducida para producir el compuesto del título como un aceite amarillo (110 mg). LCMS (ESI, m/z): 588$[M+H]^+$.

Paso 5 : **(2R,4R)-4-((6-((1-(ter-butil)-5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)-4-etil-3-fluoropiridin-2-il)metil)-2-metilpiperidin-4-carboxilato de ter-butilo**



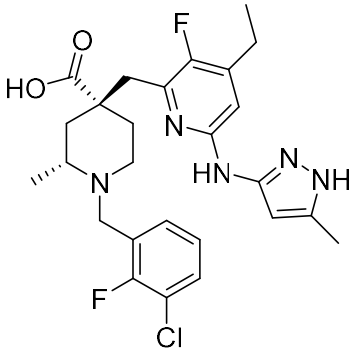
Siguiendo un procedimiento análogo al que se describe en el paso 3 para la síntesis del ejemplo 5, el (2R,4R)-4-((6-((1-(ter-butil)-5-metil-1H-pirazol-3- il)amino)-4-etil-3-fluoropiridin-2-il)metil)-2-metilpiperidin-1,4-dicarboxilato de di-ter-butilo (110 mg, 187.15 µmol) se convirtió en el compuesto del título como un aceite amarillo crudo (107 mg). LCMS (ESI, m/z): 488$[M+H]^+$.

Paso 6: (2R,4R)-4-((6-((1-(ter-butil)-5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)-4-etil-3-fluoropiridin-2-il)metil)-1-(3-cloro-2-fluorobencil)-2-metilpiperidin-4-carboxilato de ter-butilo



Siguiendo un procedimiento análogo al que se describe en el paso 4 para la síntesis del ejemplo 5, el (2R,4R)-4-((6-((1-(ter-butil)-5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)-4-etil-3- fluoropiridin-2-il)metil)-2-metilpiperidin-4-carboxilato de ter-butilo (107 mg) se convirtió en el compuesto del título como un aceite amarillo (70 mg, Y=50%). LCMS (ESI, m/z): 616[M+H]$^+$.

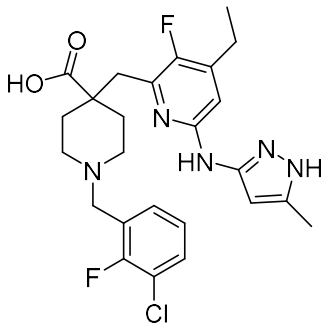
Paso 7: ácido (2R,4R)-1-(3-cloro-2-fluorobencil)-4-((4-etil-3-fluoro-6-((5-metil-1H- pirazol-3-il)amino)piridin-2-il)metil)-2-metilpiperidin-4-carboxílico



Siguiendo un procedimiento análogo al que se describe en el paso 5 para la síntesis del ejemplo 5, el (2R,4R)-4-((6-((1-(ter-butil)-5-metil-1H-pirazol-3- il)amino)-4-etil-3- fluoropiridin-2-il)metil)-1-(3-cloro-2-fluorofenil)-2-metilpiperidin-4-carboxilato de ter-butilo (70 mg, 110.074 µmol) se convirtió en el compuesto del título como un sólido blanco (38 mg, Y=71%). LCMS (ESI, m/z): 518 [M+H]$^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.69-7.66 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 7.56-7.54 (t, J = 6.7 Hz, 1H), 7.34-7.32 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 6.77 (d, J = 4.3 Hz, 1H), 5.98 (s, 1H), 4.36 (s, 1H), 3.90 (s, 1H), 3.41 (s,4H), 2.73 (q, J = 7.5 Hz, 3H), 2.38 (s, 3H), 2.20 (s, 2H), 2.08-2.06 (m, 2H), 1.60-1.57 (s, 3H), 1.29-1.24 (t, J = 7.4 Hz, 3H).

El siguiente ejemplo del cuadro 6 se sintetizó usando el procedimiento anterior con los materiales iniciales e intermediarios correspondientes.

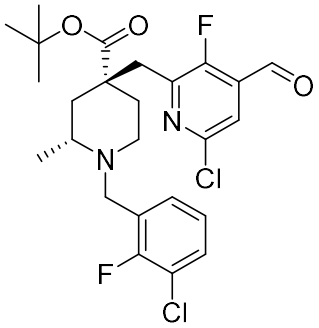
CUADRO 6

Ejemplo No.	Estructura	Nombre químico	^{1}HNMR y MS: $(M+H)^+$
66		ácido 1-(3-cloro-2-fluorobencil)-4-((4-etil-3-fluoro-6-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)piridin-2-il)metil)piperidin-4-carboxílico	^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.66 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 7.32 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 6.85 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 6.03 (s, 1H), 4.46 (s, 2H), 3.61 – 3.50 (m, 2H), 3.25 (s, 2H), 3.13 (t, J = 12.3 Hz, 2H), 2.73 (q, J = 7.5 Hz, 2H), 2.44 (d, J = 14.4 Hz, 5H), 2.12 (t, J = 13.0 Hz, 2H), 1.25 (dt, J = 26.2, 12.3 Hz, 3H). MS: 504 $(M+H)^+$

EJEMPLO 67

Ácido (2R,4R)-1-(3-cloro-2-fluorobencil)-4-((4-ciano-3-fluoro-6-((3-metil-1H-pirazol-5-il)amino)piridin-2-il)metil)-2-metilpiperidin-4-carboxílico

Paso 1: (2R,4R)-1-(3-cloro-2-fluorobencil)-4-((6-cloro-3-fluoro-4-formilpiridin-2-il)metil)-2-metilpiperidin-4-carboxilato de ter-butilo

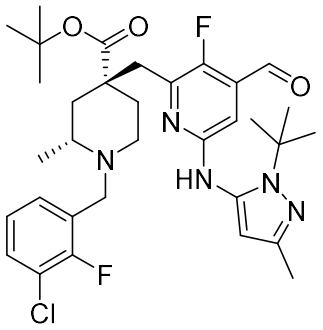


A una solución de (2R,4R)-1-(3-cloro-2-fluorobencil)-4-((6-cloro-3-fluoropiridin-2-il)metil)-2-metilpiperidin-4-carboxilato de ter-butilo (0.258g, 531.528 µmol) en THF (10 mL) se le agregó diisopropilamida de litio (2.0M) en hexano (2.0 mL, 4.000 mmol) a -78°C bajo nitrógeno. La solución resultante se agitó a -40°C durante 1 h.

A la solución anterior se le agregó una solución de DMF (0.5 mL) en THF (10 mL), gota a gota a -78°C. La solución resultante se agitó a -78°C durante 1 h. La reacción se apagó con una solución acuosa saturada de NH_4Cl. La mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna C18 de fase inversa, eluyendo con H_2O/ACN, para producir (2R,4R)-1-(3-cloro-2-fluorobencil)-4-((6-cloro-3-fluoro-4-formilpiridin-2-il)metil)-2-

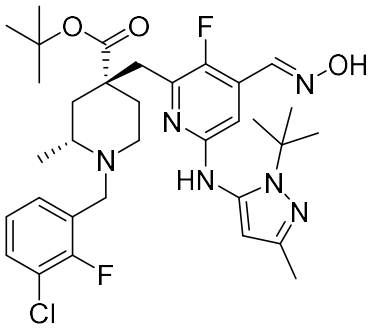
metilpiperidin-4-carboxilato de ter-butilo como un aceite amarillo (78 mg, Y=29%). LCMS (ESI, m/z): 513 $[M+H]^+$.

Paso 2: (2R,4R)-4-((6-((1-(ter-butil)-3-metil-1H-pirazol-5-il)amino)-3-fluoro-4-formilpiridin-2-il)metil)-1-(3-cloro-2-fluorobencil)-2-metilpiperidin-4-carboxilato de ter-butilo



Siguiendo un procedimiento análogo al que se describe en el paso 2 para la síntesis del ejemplo 5, el (2R,4R)-1-(3-cloro-2-fluorobencil)-4-((6-cloro-3-fluoro-4-formilpiridin-2-il)metil)-2-metilpiperidin-4-carboxilato de ter-butilo (78 mg, 151.927 µmol) se convirtió en el compuesto del título como un aceite amarillo (95 mg, Y=100%). LCMS (ESI, m/z): 630 $[M+H]^+$.

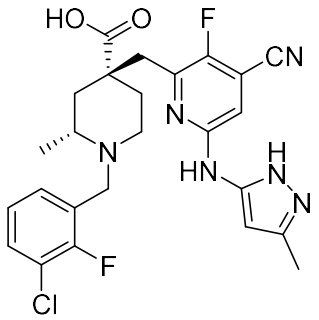
Paso 3: (2R,4R)-4-((6-((1-(ter-butil)-3-metil-1H-pirazol-5-il)amino)-3-fluoro-4-((E)-(hidroxiimino)metil)piridin-2-il)metil)-1-(3-cloro-2-fluorobencil)-2-metilpiperidin-4-carboxilato de ter-butilo



Una solución de (2R,4R)-4-((6-((1-(ter-butil)-3-metil-1H-pirazol-5-il)amino)-3-fluoro-4-formilpiridin-2-il)metil)-1-(3-cloro-2-fluorobencil)-2-metilpiperidin-4-carboxilato de ter-butilo (96 mg, 152.341 µmol), cloruro de hidroxilamonio (27 mg, 388.541 µmol) y carbonato de potasio (75 mg, 542.670 µmol) en metanol (3 mL) se agitó durante 3 h a temperatura ambiente. A la solución resultante se le agregó agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por

cromatografía en columna C18 de fase inversa, eluyendo con H_2O/ACN, para producir (6-cloro-3-metilpiridin-2-il)metanol como un aceite amarillo (98 mg Y=100%). LCMS (ESI, m/z): 645 $[M+H]^+$.

Paso 4: ácido (2R,4R)-1-(3-cloro-2-fluorobencil)-4-((4-ciano-3-fluoro-6-((3-metil- 1H-pirazol-5-il)amino)piridin-2-il)metil)-2-metilpiperidin-4-carboxílico

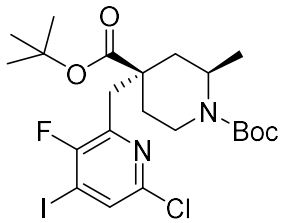


Siguiendo un procedimiento análogo al que se describe en el paso 5 para la síntesis del ejemplo 5, el (2R,4R)-4-((6-((1-(ter-butil)-3-metil-1H-pirazol-5-il)amino)-3-fluoro-4-((E)-(hidroxiimino)metil)piridin-2-il)metil)-1-(3-cloro-2-fluorobencil)-2-metilpiperidin-4-carboxilato de ter-butilo (98 mg, 151.895 µmol) se convirtió en el compuesto del título como un sólido blanco (7 mg). LCMS (ESI, m/z): 515 $[M+H]^+$.

EJEMPLO 68

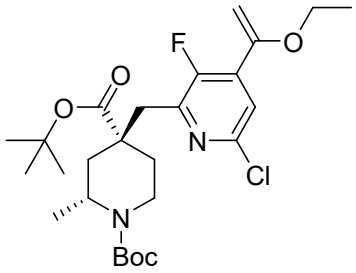
Ácido (2R,4R)-4-((4-acetil-3-fluoro-6-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)piridin-2-il)metil)-1-(3-cloro-2-fluorobencil)-2-metilpiperidin-4-carboxílico

Paso 1: (2R,4R)-4-((6-cloro-3-fluoro-4-yodopiridin-2-il)metil)-2-metilpiperidin-1,4-dicarboxilato de di-ter-butilo



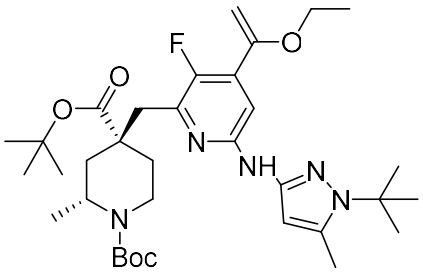
Siguiendo un procedimiento análogo al que se describe en el paso 1 del ejemplo 65, el **INT C3** (3.02 g, 6.818 mmol) se convirtió en el compuesto del título como un sólido amarillo (2.8 g, Y=72%). LCMS (ESI, m/z): 569 $[M+H]^+$.

Paso 2: (2R,4R)-4-((6-cloro-4-(1-etoxivinil)-3-fluoropiridin-2-il)metil)-2-metilpiperidin-1,4-dicarboxilato de di-ter-butilo



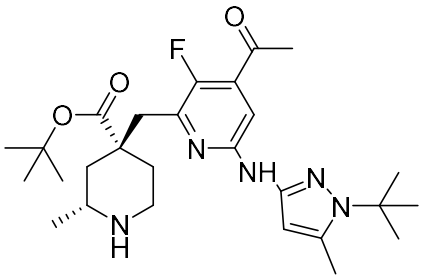
A una solución de (2R,4R)-4-((6-cloro-3-fluoro-4-yodopiridin-2-il)metil)-2-metilpiperidin-1,4-dicarboxilato de di-ter-butilo (1.54 g, 2.707 mmol) en 1,4-dioxano (20 mL) se le agregó tributil(1-etoxivinil)-estanano (1.11 g, 3.074 mmol), cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio(II) (0.39 g, 552.465 µmol) y fluoruro de cesio (0.84 g, 5.530 mmol) bajo nitrógeno. La mezcla se puso a reflujo a 90 °C durante 3 h. La mezcla resultante se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se diluyó con acetato de etilo y se lavó con salmuera. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna C18 de fase inversa, eluyendo con H_2O/ACN, para producir (2R,4R)-4-((6-amino-4-(1-etoxivinil)-3-fluoropiridin-2-il)metil)-2-metilpiperidin-1,4-dicarboxilato de di-ter-butilo como un aceite amarillo (960 mg, Y=72%). LCMS (ESI, m/z): 494 $[M+H]^+$.

Paso 3: (2R,4R)-4-((6-((1-(ter-butil)-5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)-4-(1-etoxivinil)-3-fluoropiridin-2-il)metil)-2-metilpiperidin-1,4-dicarboxilato de di-ter-butilo



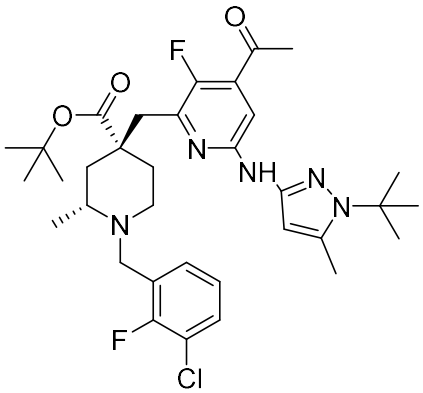
Siguiendo un procedimiento análogo al que se describe en el paso 2 del ejemplo 5, el (2R,4R)-4-((6-amino-4-(1-etoxivinil)-3-fluoropiridin-2-il)metil)-2-metilpiperidin-1,4-dicarboxilato de di-ter-butilo (960 mg, 1.871 mmol) se convirtió en el compuesto del título como un aceite amarillo (1.06 g, Y=90%). LCMS (ESI, m/z): 630 $[M+H]^+$.

Paso 4: (2R,4R)-4-((4-acetil-6-((1-(ter-butil)-5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)-3-fluoropiridin-2-il)metil)-2-metilpiperidin-4-carboxilato de ter-butilo



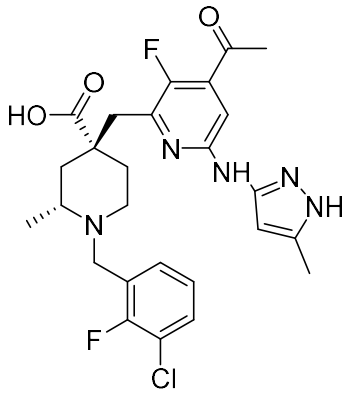
Siguiendo un procedimiento análogo al que se describe en el paso 3 del ejemplo 5, el (2R,4R)-4-((6-((1-(ter-butil)-5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)-4-(1-etoxivinil)-3-fluoropiridin-2-il)metil)-2-metilpiperidin-1,4-dicarboxilato de di-ter-butilo (806 mg, 1.280 mmol) se convirtió en el compuesto del título como un aceite amarillo (766 mg). LCMS (ESI, m/z): 502 $[M+H]^+$.

Paso 5: (2R,4R)-4-((4-acetil-6-((1-(ter-butil)-5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)-3-fluoropiridin-2-il)metil)-1-(3-cloro-2-fluorobencil)-2-metilpiperidin-4-carboxilato de ter-butilo



Siguiendo un procedimiento análogo al que se describe en el paso 4 del ejemplo 5, el (2R,4R)-4-((4-acetil-6-((1-(ter-butil)-5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)-3-fluoropiridin-2-il)metil)-2-metilpiperidin-4-carboxilato de ter-butilo (766 mg, 1.527 mmol) se convirtió en el compuesto del título como un sólido blanco (420 mg). LCMS (ESI, m/z): 644 $[M+H]^+$.

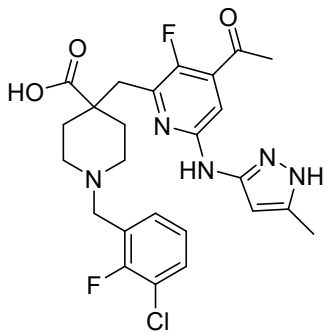
Paso 6: ácido (2R,4R)-4-((4-acetil-3-fluoro-6-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)- piridin-2-il)met-hil)-1-(3-cloro-2-fluorobencil)-2-metilpiperidin-4-carboxílico

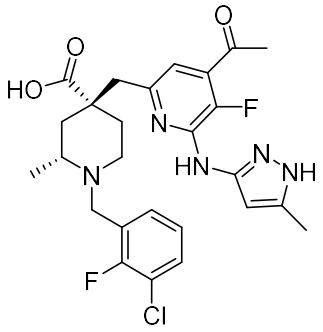


Siguiendo un procedimiento análogo al que se describe en el paso 5 del ejemplo 5, el (2R,4R)-4-((4-acetil-6-((1-(ter-butil)-5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)-3-fluoropiridin-2-il)metil)-1-(3-cloro-2-fluorobencil)-2-metilpiperidin-4-carboxilato de ter-butilo (74 mg, 114.872 µmol) se convirtió en el compuesto del título como un sólido blanco (21 mg). LCMS (ESI, m/z): 532 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.42 (s, 1H), 7.49 (dt, J = 23.1, 7.1 Hz, 2H), 7.23 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.07 (d, J = 3.8 Hz, 1H), 5.88 (s, 1H), 4.44 (d, J = 13.4 Hz, 1H), 3.86 (d, J = 13.5 Hz, 1H), 3.30-3.29 (m, 2H), 3.25 (s, 1H), 3.05 (d, J = 13.1 Hz, 1H), 2.90 (t, J = 10.6 Hz, 1H), 2.58 (d, J = 3.5 Hz, 3H), 2.24 (s, 3H), 2.10-1.81 (m, 4H), 1.37 (d, J = 6.1 Hz, 3H).

Los siguientes ejemplos del cuadro 7 se sintetizaron usando el procedimiento anterior con los materiales iniciales e intermediarios correspondientes.

CUADRO 7

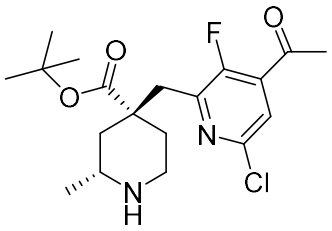
Ejemplo No.	Estructura	Nombre químico	^{1}HNMR y MS: $(M+H)^+$
69		ácido 4-((4-acetil-3-fluoro-6-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)piridin-2-il)metil)-1-(3-cloro-2-fluorobencil)piperidin-4-carboxílico	^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.66 (t, J = 7.7 Hz, 2H), 7.32 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.16 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 6.13 (s, 1H), 4.46 (s, 2H), 3.64 – 3.49 (m, 4H), 3.12 (t, J = 12.6 Hz, 2H), 2.64 (d, J = 3.6 Hz, 3H), 2.48 – 2.43 (m,2H), 2.45 (s, 3H), 2.15 (t, J = 12.4 Hz, 2H). MS: 518$(M+H)^+$

Ejemplo No.	Estructura	Nombre químico	^{1}HNMR y MS: $(M+H)^+$
70		ácido (2R,4R)-4-((4-acetil-5-fluoro-6-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)piridin-2-il)metil)-1-(3-cloro-2-fluorobencil)-2-metilpiperidin-4-carboxílico	^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.70 (t, J = 7.3 Hz, 1H), 7.62 (t, J = 7.0 Hz, 1H), 7.36 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.21 (s, 1H), 6.25 (s, 1H), 4.42 (s, 1H), 3.99 (s, 1H), 3.42 (d, J = 59.9 Hz, 5H), 2.68 (d, J = 3.5 Hz, 3H), 2.44 (s, 3H), 2.24 – 1.94 (m, 4H), 1.59 (s, 3H). MS: 532$(M+H)^+$

EJEMPLO 71

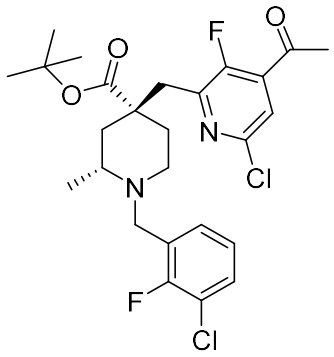
Ácido (2R,4R)-1-(3-cloro-2-fluorobencil)-4-((4-(1,1-difluoroetil)-3-fluoro-6-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)piridin-2-il)metil)-2-metilpiperidin-4-carboxílico

Paso 1: (2R,4R)-4-((4-acetil-6-cloro-3-fluoropiridin-2-il)metil)-2-metilpiperidin-4-carboxilato de ter-butilo



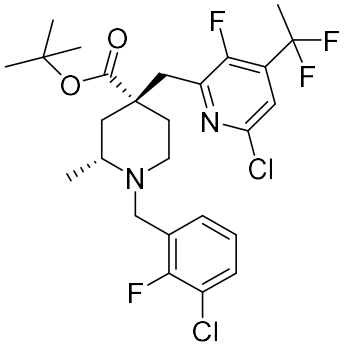
A una solución de (2R,4R)-4-((6-cloro-4-(1-etoxivinil)-3-fluoropiridin-2-il)metil)-2-metilpiperidin-1,4-dicarboxilato de di-ter-butilo (346 mg, 674.411 µmol) en DCM (15 mL) se le agregó ácido trifluoroacético (1.5 mL) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó durante 4 h antes de apagarla con una solución de bicarbonato de sodio a 0 °C. La mezcla resultante se extrajo con DCM (100 mL). La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida para producir el compuesto del título como un aceite amarillo crudo (340 mg). LCMS (ESI, m/z): 385 $[M+H]^+$.

Paso 2: **(2R,4R)-4-((4-acetil-6-cloro-3-fluoropiridin-2-il)metil)-1-(3-cloro-2-fluorobencil)-2-metilpiperidin-4-carboxilato de ter-butilo**



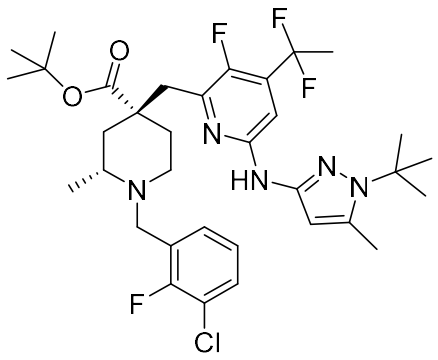
Siguiendo un procedimiento análogo al que se describe en el paso 4 para la síntesis del ejemplo 5, el (2R,4R)-4-((4-acetil-6-cloro-3-fluoropiridin-2-il)metil)-2-metilpiperidin-4- carboxilato de ter-butilo (340 mg) se convirtió en el compuesto del título como un aceite amarillo (148 mg, Y=32%). LCMS (ESI, m/z): 527 $[M+H]^+$.

Paso 3: **(2R,4R)-1-(3-cloro-2-fluorobencil)-4-((6-cloro-4-(1,1-difluoroetil)-3- fluoropiridin-2-il)metil)-2-metilpiperidin-4-carboxilato de ter-butilo**



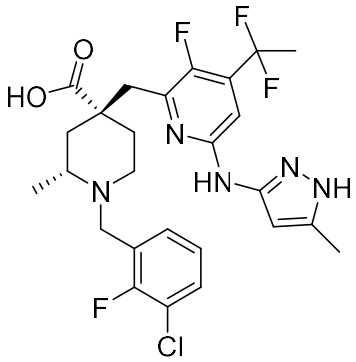
A una solución de (2R,4R)-4-((4-acetil-6-cloro-3-fluoropiridin-2-il)metil)-1-(3-cloro-2-fluorobencil)-2-metilpiperidin-4-carboxilato de ter-butilo (133 mg, 345.570 µmol) en tolueno (5 mL) se le agregó trifluoruro de bis(2-metoxietil)aminoazufre (377 mg, 1.704 mmol) bajo nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó a 75 °C durante 10 h antes de apagarla con una solución de bicarbonato de sodio a 0 °C. La mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (50 mL). La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por TLC para producir el compuesto del título como un sólido blanco (82 mg, Y=43%). LCMS (ESI, m/z): 549$[M+H]^+$.

Paso 4: **(2R,4R)-4-((6-((1-(ter-butil)-5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)-4-(1,1-difluoroetil)-3-fluoropiridin-2-il)metil)-1-(3-cloro-2-fluorobencil)-2-metilpiperidin-4-carboxilato de ter-butilo**



Siguiendo un procedimiento análogo al que se describe en el paso 2 para la síntesis del ejemplo 5, el (2R,4R)-1-(3-cloro-2-fluorobencil)-4-((6-cloro-4-(1,1-difluoroetil)-3-fluoropiridin-2-il)metil)-2-metilpiperidin-4-carboxilato de ter-butilo (82 mg, 149.246 µmol) se convirtió en el compuesto del título como un sólido blanco (72 mg, 73% de rendimiento). LCMS (ESI, m/z): 666 $[M+H]^+$.

Paso 5: **ácido (2R,4R)-1-(3-cloro-2-fluorobencil)-4-((4-(1,1-difluoroetil)-3-fluoro-6-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)piridin-2-il)metil)-2-metilpiperidin-4-carboxílico**



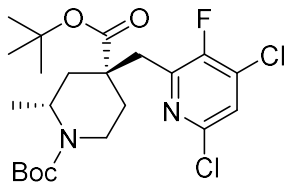
Siguiendo un procedimiento análogo al que se describe en el paso 5 para la síntesis del ejemplo 5, el (2R,4R)-4-((6-((1-(ter-butil)-5-metil-1H-pirazol-3-il)-amino)-4-(1,1-difluoroetil)- 3-fluoropiridin-2-il)metil)-1-(3-cloro-2-fluorobencil)-2-metilpiperidin-4-carboxilato de ter-butilo (72 mg, 108.077 µmol) se convirtió en el compuesto del título como un sólido blanco (21 mg, Y=70%). LCMS (ESI, m/z): 554$[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, DLCMS (ESI, m/z)O) δ 7.77 (d, J = 28.1 Hz, 2H), 7.35 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.15 (s, 1H), 6.18 (s, 1H), 4.80 (d, J = 12.7 Hz, 1H), 4.38 (s, 2H), 3.99-4.014.38 (s,

1H), 3.39 (d, J = 14.4 Hz, 3H), 3.28-3.27 (d, J = 13.2 Hz, 1H), 3.13-3.11 (s, 1H), 2.25 (s, 3H), 2.03-2.02 (d, J = 11.1 Hz, 2H), 2.01-1.95 (d, J = 19.5 Hz, 2H), 1.44 (d, J = 5.3 Hz, 3H), 1.36 – 1.15 (m, 1H).

EJEMPLO 72

Ácido (2R,4R)-1-(3-cloro-2-fluorobencil)-4-((4-cloro-3-fluoro-6-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)piridin-2-il)metil)-2-metilpiperidin-4-carboxílico

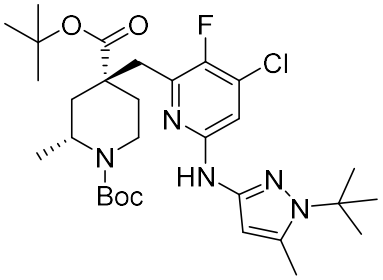
Paso 1: (2R,4R)-4-((4,6-dicloro-3-fluoropiridin-2-il)metil)-2-metilpiperidin-1,4-dicarboxilato de di-ter-butilo



A una solución de diisopropilamina (3.37 g, 33.304 mmol) en THF (15 mL) se le agregó n-butil-litio (2.5M) en hexano (11 mL, 27.5 mmol), gota a gota a -78 °C bajo nitrógeno. La solución resultante se agitó a 0 °C durante 30 min antes de agregarle una solución del **INT C3** (6.30 g, 14.223 mmol) en THF (15 mL) a -78 °C. La solución resultante se agitó a -40 °C durante 1 h.

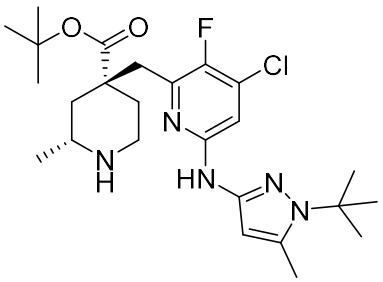
A la solución anterior se le agregó, gota a gota, una solución de hexacloroetano (2.38 g, 10.053 mmol) en THF (15 mL) a -78 °C. La solución resultante se agitó a -40 °C durante 1h. La reacción se apagó con una solución acuosa saturada de NH_4Cl. La mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna C18 de fase inversa, eluyendo con H_2O/ACN, para producir (2R,4R)-4-((4,6-dicloro-3-fluoropiridin-2-il)metil)-2-metilpiperidin-1,4-dicarboxilato de di-ter-butilo como un aceite amarillo (2.30 g, Y=34%). LCMS (ESI, m/z): 477 [M+H]+.

Paso 2: (2R,4R)-4-((6-((1-(ter-butil)-5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)-4-cloro-3-fluoropiridin-2-il)metil)-2-metilpiperidin-1,4-dicarboxilato de di-ter-butilo



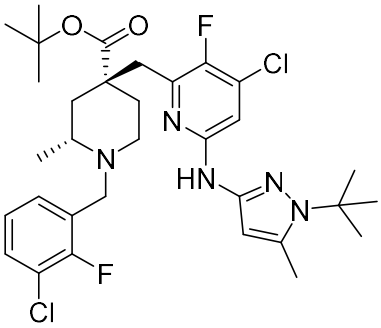
Una mezcla de (2R,4R)-4-((4,6-dicloro-3-fluoropiridin-2-il)metil)-2-metilpiperidin-1,4-dicarboxilato de di-ter-butilo (2.3 g, 4.818 mmol), tris(dibencilidenacetona)dipaladio (437 mg, 477.233 µmol), dimetilbisdifenilfosfinoxanteno (198 mg, 953.955 µmol), 1-ter-butil-3-metil-1H-pirazol-5-amina (797 mg, 5.202 mmol) y Cs_2CO_3 (3137 mg, 9.628 mmol) en N,N-dimetilacetamida (180 mL) se agitó a 110 °C durante 5 h bajo nitrógeno. La solución resultante se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con salmuera y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía de fase inversa C18, eluyendo con H_2O/ACN, para producir el compuesto del título como un sólido amarillo (1.38 g, Y=48%). LCMS (ESI, m/z): 594 $[M+H]^+$.

Paso 3: (2R,4R)-4-((6-((1-(ter-butil)-5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)-4-cloro-3-fluoropiridin-2-il)metil)-2-metilpiperidin-4-carboxilato de ter-butilo



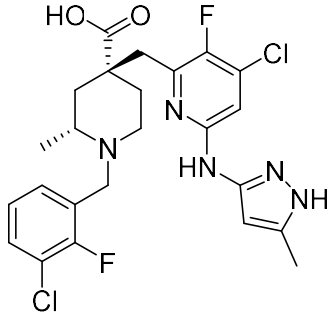
A una solución de (2R,4R)-4-((6-((1-(ter-butil)-5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)-4-cloro-3-fluoropiridin-2-il)metil)-2-metilpiperidin-1,4-dicarboxilato de di-ter-butilo (1.38 g, 2.323 mmol) en diclorometano (20 mL) se le agregó ácido trifluoroacético (2 mL) y se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. Después de la terminación, la reacción se apagó con solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (100 mL) y se extrajo con DCM. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El producto crudo se purificó por cromatografía de fase inversa C18, eluyendo con H_2O/CH_3CN/ ácido fórmico 0.03, para producir (1.24 g, Y=69%) del compuesto del título como un sólido amarillo. LCMS (ESI, m/z): 494 $[M+H]^+$.

Paso 4: (2R,4R)-4-((6-((1-(ter-butil)-5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)-4-cloro-3-fluoropiridin-2-il)metil)-1-(3-cloro-2-fluorobencil)-2-metilpiperidin-4-carboxilato de ter-butilo



Una mezcla de (2R,4R)-4-((6-((1-(ter-butil)-5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)-4-cloro-3-fluoropiridin-2-il)metil)-2-metilpiperidin-4-carboxilato de ter-butilo (792 mg, 1.603 mmol), carbonato de potasio (0.69 g, 4.993 mmol) y 1-(bromometil)-3-cloro-2-fluorobenceno (0.4 g, 1.790 mmol) en ACN (20 mL) se agitó durante 6 h a temperatura ambiente. Después de la terminación, la mezcla resultante se filtró y se concentró al vacío. El producto crudo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con EtOAc/hexano (0~30%), para producir (910 g, Y=89%) del compuesto del título como un sólido amarillo. LCMS (ESI, m/z): 636 $[M+H]^+$.

Paso 5: ácido (2R,4R)-1-(3-cloro-2-fluorobencil)-4-((4-cloro-3-fluoro-6-((5-metil-1H- pirazol-3-il)amino)piridin-2-il)metil)-2-metilpiperidin-4-carboxílico

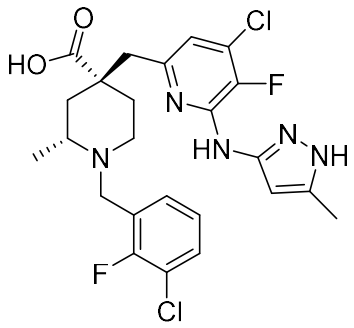
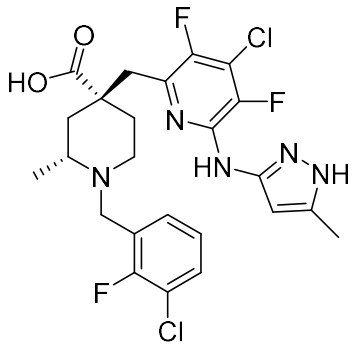


Una solución de (2R,4R)-4-((6-((1-(ter-butil)-5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)-4-cloro-3-fluoropiridin-2-il)metil)-1-(3-cloro-2-fluorobencil)-2-metilpiperidin-4-carboxilato de ter-butilo (910 mg, 1.429 mmol) en ácido fórmico (10 mL) se agitó a reflujo durante 4 h. Después de la terminación, la solución resultante se concentró. El residuo se disolvió en agua (40 mL) a 0 °C y se ajustó a pH=6~7 con una solución acuosa de hidróxido de sodio (5 M). La mezcla resultante se extrajo con DCM (3×100 mL). La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró a presión

reducida. El producto crudo se purificó por cromatografía de fase inversa C18, eluyendo con MeOH/agua, para producir (612 mg, 1.167mmol, Y=82%) del compuesto del título como un sólido blanco. LCMS (ESI, m/z): 524 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.50 (dt, J = 18.9, 7.1 Hz, 2H), 7.23 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.00 (s, 1H), 5.86 (s, 1H), 4.40 (d, J = 13.6 Hz, 1H), 3.79 (t, J = 18.0 Hz, 1H), 3.23 (s, 2H), 3.23 – 3.02 (m, 1H), 3.02 (s, 1H), 2.83 (s, 1H), 2.24 (s, 3H), 2.08-1.86 (m, 4H), 1.37 (d, J = 6.0 Hz, 3H).

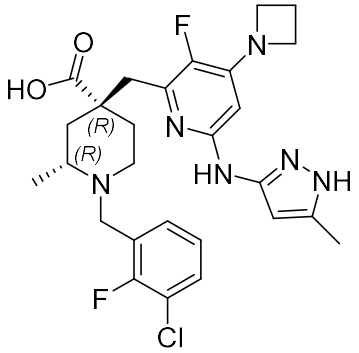
Los siguientes ejemplos del cuadro 8 se sintetizaron usando el procedimiento anterior con los materiales iniciales e intermediarios correspondientes.

CUADRO 8

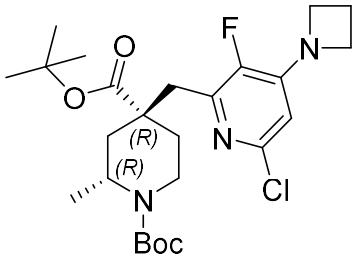
Ejemplo No.	Estructura	Nombre químico	^{1}HNMR y MS: $(M+H)^+$
73		ácido (2R,4R)-1-(3-cloro-2-fluorobencil)-4-((4-cloro-5-fluoro-6-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)piridin-2-il)metil)-2-metilpiperidin-4-carboxílico	^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.67 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 7.33 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.14 (t, J = 18.3 Hz, 1H), 6.23 (s, 1H), 4.94 (d, J = 11.1 Hz, 2H), 4.46 (t, J = 21.8 Hz, 1H), 4.08 (d, J = 6.3 Hz, 1H), 3.69 – 3.38 (m, 3H), 2.46 (s, 3H), 2.21 – 1.92 (m, 4H), 1.58 (d, J = 6.0 Hz, 3H). MS: 524$(M+H)^+$
74		ácido (2R,4R)-1-(3-cloro-2-fluorobencil)-4-((4-cloro-3,5-difluoro-6-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)piridin-2-il)metil)-2-metilpiperidin-4-carboxílico	^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.67 (dt, J = 19.3, 7.0 Hz, 2H), 7.36 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 6.25 (s, 1H), 4.45 (d, J = 13.0 Hz, 1H), 4.00 (s, 1H), 3.51 (dd, J = 53.6, 35.6 Hz, 4H), 2.44 (s, 3H), 2.26 (d, J = 12.9 Hz, 2H), 2.08 (d, J = 25.5 Hz, 3H), 1.59 (s, 3H). MS: 542$(M+H)^+$

EJEMPLO 75

Ácido (2R,4R)-4-((4-(azetidin-1-il)-3-fluoro-6-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)piridin-2-il)metil)-1-(3-cloro-2-fluorobencil)-2-metilpiperidin-4-carboxílico

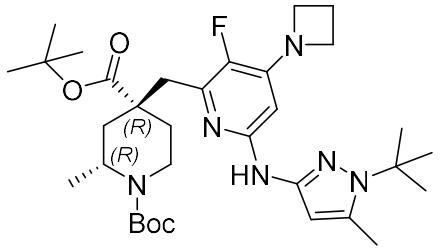


Paso 1: (2R,4R)-4-((4-(azetidin-1-il)-6-cloro-3-fluoropiridin-2-il)metil)-2-metilpiperidin-1,4-dicarboxilato de di-ter-butilo



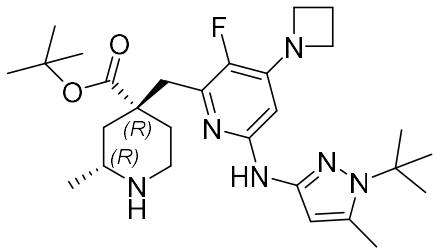
A una solución de (2R,4R)-4-((4,6-dicloro-3-fluoropiridin-2-il)metil)-2-metilpiperidin-1,4-dicarboxilato de di-ter-butilo (102 mg, 213.659 µmol) en 1-metilpirrolidin-3-ona (5 mL) se le agregó azetidina (64 mg, 1.121 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (123 mg, 951.700 µmol). La mezcla resultante se agitó a 110 °C durante 2 h antes de enfriarla a temperatura ambiente. A la mezcla se le agregó salmuera (15 mL) y se extrajo con EtOAc (60 mL). La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con EtOAc/hexano (10~20%), para producir el compuesto del título como un aceite blanco (136 mg, crudo). LCMS (ESI, m/z):498 $[M+H]^+$.

Paso 2 : **(2R,4R)-4-((4-(azetidin-1-il)-6-((1-(ter-butil)-5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)-3-fluoropiridin-2-il)metil)-2-metilpiperidin-1,4-dicarboxilato de di-ter-butilo**



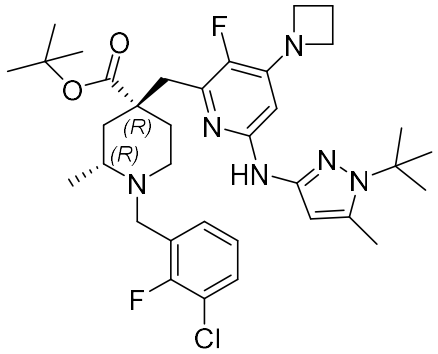
Siguiendo un procedimiento análogo al que se describe en el paso 2 para la síntesis del ejemplo 5, el (2R,4R)-4-((4-(azetidin-1-il)-6-cloro-3-fluoropiridin-2-il)metil)-2-metilpiperidin-1,4-dicarboxilato de di-ter-butilo (136 mg, 273.076 µmol) se convirtió en el compuesto del título como un aceite blanco (132 mg, Y=78%). LCMS (ESI, m/z):615 $[M+H]^+$.

Paso 3 : **(2R,4R)-4-((4-(azetidin-1-il)-6-((1-(ter-butil)-5-metil-1H-pirazol-3-il)-amino)-3-fluoropiridin-2-il)metil)-2-metilpiperidin-4-carboxilato de ter-butilo**



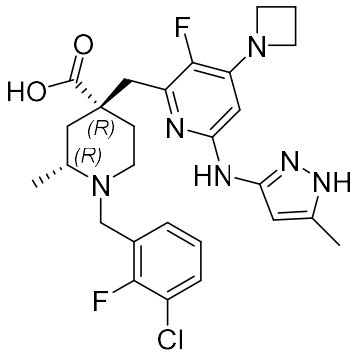
Siguiendo un procedimiento análogo al que se describe en el paso 3 para la síntesis del ejemplo 5, el (2R,4R)-4-((4-(azetidin-1-il)-6-((1-(ter-butil)-5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)-3-fluoropiridin-2-il)metil)-2-metilpiperidin-1,4-dicarboxilato de di-ter-butilo (132 mg, 214.707 µmol) se convirtió en el compuesto del título como un aceite amarillo crudo (115 mg). LCMS (ESI, m/z): 515 $[M+H]^+$.

Paso 4 : **(2R,4R)-4-((4-(azetidin-1-il)-6-((1-(ter-butil)-5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)-3-fluoropiridin-2-il)metil)-1-(3-cloro-2-fluorobencil)-2-metilpiperidin-4-carboxilato de ter-butilo**



Siguiendo un procedimiento análogo al que se describe en el paso 4 para la síntesis del ejemplo 5, el (2R,4R)-4-((4-(azetidin-1-il)-6-((1-(ter-butil)-5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)-3-fluoropiridin-2-il)metil)-2-metilpiperidin-4-carboxilato de ter-butilo (115 mg, 223.441 μmol) se convirtió en el compuesto del título como un aceite amarillo (102 mg, Y=69%). LCMS (ESI, m/z): 657[M+H]$^+$.

Paso 5 : **ácido (2R,4R)-4-((4-(azetidin-1-il)-3-fluoro-6-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)piridin-2-il)metil)-1-(3-cloro-2-fluorobencil)-2-metilpiperidin-4-carboxílico**

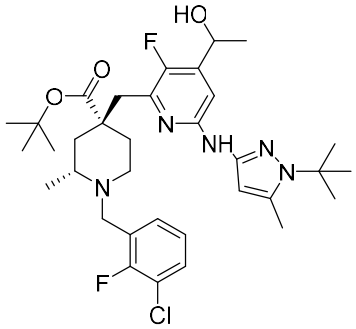


Siguiendo un procedimiento análogo al que se describe en el paso 5 para la síntesis del ejemplo 5, el (2R,4R)-4-((4-(azetidin-1-il)-6-((1-(ter-butil)-5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)-3-fluoropiridin-2-il)metil)-1-(3-cloro-2-fluorobencil)-2-metilpiperidin-4-carboxilato de ter-butilo (102 mg, 155.196 μmol) se convirtió en el compuesto del título como un sólido blanco (21 mg, Y=25%). LCMS (ESI, m/z): 545[M+H]$^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.71-7.67 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 7.56-7.54 (t, J = 6.8 Hz, 1H), 7.35-7.33 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 5.73 (s, 1H), 5.65-5.63 (d, J = 7.3 Hz, 1H),4.35 (s, 5H), 3.84 (s, 2H), 3.43 (dd, J = 29.3, 16.3 Hz, 4H), 2.54 (dd, J = 15.3, 7.8 Hz, 3H), 2.29 (s, 3H), 2.21-2.19 (m,2H), 2.06-2.05 ((m, 1H)1.60 (s, 3H).

EJEMPLO 76

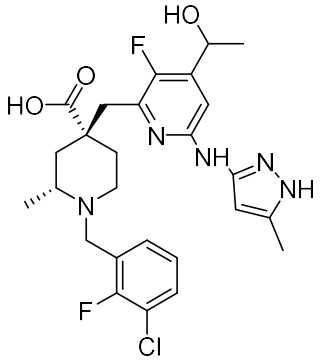
Ácido (2R,4R)-1-(3-cloro-2-fluorobencil)-4-((3-fluoro-4-(1-hidroxietil)-6-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)piridin-2-il)metil)-2-metilpiperidin-4-carboxílico

Paso 1: (2R,4R)-4-((6-((1-(ter-butil)-5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)-3-fluoro-4-(1-hidroxietil)piridin-2-il)metil)-1-(3-cloro-2-fluorobencil)-2-metilpiperidin-4-carboxilato de ter-butilo



A una mezcla de (2R,4R)-4-((4-acetil-6- ((1-(ter-butil)-5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)-3-fluoropiridin-2-il)metil)-1-(3-cloro-2-fluorobencil)-2-metilpiperidin-4-carboxilato de ter-butilo (180 mg, 279.419 µmol) en metanol (5 mL) se le agregó $NaBH_4$ (25 mg, 660.809 µmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1.5 h. Después de la terminación, la solución resultante se diluyó con salmuera (10 mL) y se extrajo con EtOAc (10 mL). La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida para producir (2R,4R)-4-((6-((1-(ter-butil)-5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)-3-fluoro-4-(1-hidroxietil)piridin-2-il)metil)-1-(3-cloro-2-fluorobencil)-2-metilpiperidin-4-carboxilato de ter-butilo como un sólido blanco (222 mg). LCMS (ESI, m/z): 647 $[M+H]^+$.

Paso 2: ácido (2R,4R)-1-(3-cloro-2-fluorobencil)-4-((3-fluoro-4-(1-hidroxietil)-6-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)piridin-2-il)metil)-2-metilpiperidin-4-carboxílico

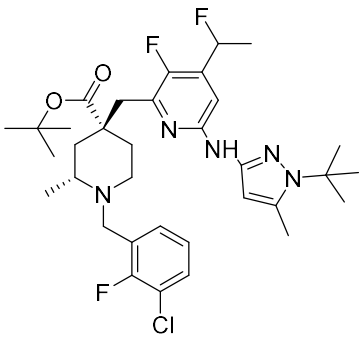


Siguiendo un procedimiento análogo al que se describe en el paso 5 del ejemplo 5, el (2R,4R)-4-((6-((1-(ter-butil)-5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)-3-fluoro-4-(1-hidroxietil)piridin-2-il)metil)-1-(3-cloro-2-fluorobencil)-2-metilpiperidin-4-carboxilato de ter-butilo (64 mg, 99.039 µmol) se convirtió en el compuesto del título como un sólido blanco (46 mg). LCMS (ESI, m/z): 571 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.68 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.55 (t, J = 7.1 Hz, 1H), 7.33 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.04 (d, J = 4.3 Hz, 1H), 5.06 (q, J = 6.4 Hz, 1H), 4.93 (s, 1H), 4.34 (d, J = 13.1 Hz, 1H), 3.89 (s, 1H), 3.40 (s, 3H), 3.31 (s, 2H), 2.38 (s, 3H), 2.16 (t, J = 32.8 Hz, 4H), 1.58 (d, J = 5.6 Hz, 3H), 1.44 (d, J = 6.5 Hz, 3H).

EJEMPLO 77

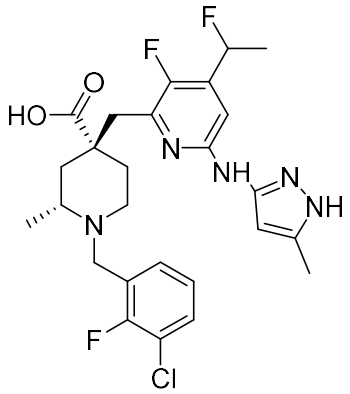
Ácido (2R,4R)-1-(3-cloro-2-fluorobencil)-4-((3-fluoro-4-(1-fluoroetil)-6-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)piridin-2-il)metil)-2-metilpiperidin-4-carboxílico

Paso 1: (2R,4R)-4-((6-((1-(ter-butil)-5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)-3-fluoro-4-(1-fluoroetil)piridin-2-il)metil)-1-(3-cloro-2-fluorobencil)-2-metilpiperidin-4-carboxilato de ter-butilo



A una solución de (2R,4R)-4-((6-((1-(ter-butil)-5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)-3-fluoro-4-(1-hidroxietil)piridin-2-il)metil)-1-(3-cloro-2-fluorobencil)-2-metilpiperidin-4-carboxilato de ter-butilo (120 mg,185.699 µmol) en DCM (3 mL) se le agregó DAST (64 mg, 397.050 µmol). La solución resultante se agitó a 0 °C durante 1 h. La solución se apagó con una solución acuosa saturada de $NaHCO_3$ y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida para producir (2R,4R)-4-((6-((1-(ter- butil)-5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)-3-fluoro-4-(1-hidroxietil)piridin-2-il)metil)-1-(3-cloro-2-fluorobencil)-2-metilpiperidin-4-carboxilato de ter-butilo como un aceite amarillo (81 mg). LCMS (ESI, m/z): 649 $[M+H]^+$.

Paso 2: ácido (2R,4R)-1-(3-cloro-2-fluorobencil)-4-((3-fluoro-4-(1-fluoroetil)-6-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)piridin-2-il)metil)-2-metilpiperidin-4-carboxílico

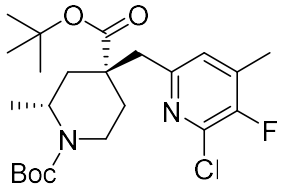


Siguiendo un procedimiento análogo al que se describe en el paso 5 del ejemplo 5, el (2R,4R)-4-((6-((1-(ter-butil)-5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)-3-fluoro-4-(1-fluoroetil)piridin-2-il)metil)-1-(3-cloro-2-fluorobencil)-2-metilpiperidin-4-carboxilato de ter-butilo (81 mg, 124.961 µmol) se convirtió en el compuesto del título como un sólido blanco (56 mg). LCMS (ESI, m/z): 573 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.68 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.54 (t, J = 6.9 Hz, 1H), 7.33 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 6.92 (d, J = 3.9 Hz, 1H), 6.01 (s, 1H), 5.88 (dd, J = 46.9, 6.5 Hz, 1H), 4.34 (d, J = 12.7 Hz, 1H), 3.90 (s, 1H), 3.36 (d, J = 36.1 Hz, 5H), 2.38 (s, 3H), 2.33 – 1.91 (m, 4H), 1.73 – 1.47 (m, 6H).

EJEMPLO 78

Ácido (2R,4R)-1-(3-cloro-2-fluorobencil)-4-((5-fluoro-4-metil-6-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)piridin-2-il)metil)-2-metilpiperidin-4-carboxílico

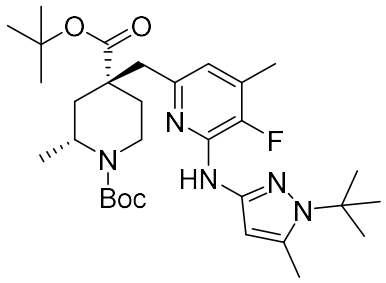
Paso 1 : (2R,4R)-4-((6-cloro-5-fluoro-4-metilpiridin-2-il)metil)-2-metilpiperidin-1,4-dicarboxilato de di-ter-butilo



A una solución de diisopropilamina (2.46 g, 24.311 mmol) en THF (10 mL) se le agregó n-butil-litio 2.5 M en THF (8.4 mL, 21086 mmol) a -70 ~ -60 °C bajo nitrógeno. La solución se agitó durante 1 h a -10 °C ~ 0 °C. A la solución resultante se le agregó lentamente el **INT C1** (4.67 g, 10.543 mmol) en THF (10 mL). La solución se agitó a -70 °C ~ -60 °C durante 1 h.

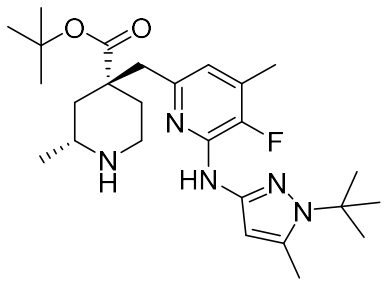
A la solución anterior se le agregó una solución de yodometano (1.82 g, 12.822 mmol) en THF (2 mL). La solución resultante se agitó a -70 °C ~ -60 °C durante 2 h. Después de la terminación, la reacción se apagó con una solución acuosa saturada de cloruro de amonio y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se combinó, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía de fase inversa C18, eluyendo con H_2O/ACN, para producir 2.84 g del compuesto del título como un aceite amarillo. LCMS (ESI, m/z): 457 $[M+H]^+$.

Paso 2: **(2R,4R)-4-((6-((1-(ter-butil)-5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)- 5-fluoro-4-metilpiridin-2-il)metil)-2-metilpiperidin-1,4-dicarboxilato de di-ter-butilo**



Una mezcla de (2R,4R)-4-((6-cloro-5-fluoro-4-metilpiridin-2-il)metil)-2-metilpiperidin-1,4-dicarboxilato de di-ter-butilo (2.77 g, 6.062 mmol), tris(dibencilidenacetona)dipaladio (1.63 g, 1.780 mmol), dimetilbisdifenilfosfinoxanteno (1.06 g, 1.832 mmol), 1-ter-butil-3-metil-1H-pirazol-5-amina (1.22 g, 7.962 mmol) y K_3PO_4 (5.56 g, 26.194 mmol) en 1,4-dioxano (30 mL), se agitó a 110 °C durante 5 h bajo nitrógeno. La solución resultante se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con salmuera y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía de fase inversa C18, eluyendo con H_2O/ACN, para producir (2.92 g, 5.089mmol, Y=83%) del compuesto del título como un sólido amarillo. LCMS (ESI, m/z): 574 $[M+H]^+$.

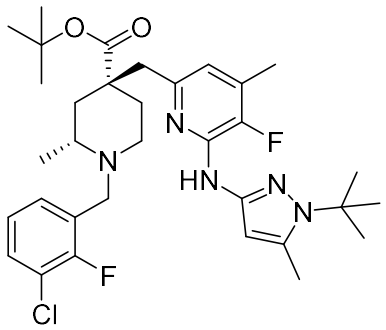
Paso 3: **(2R,4R)-4-((6-((1-(ter-butil)-5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)-5-fluoro-4-metilpiridin-2-il)metil)-2-metilpiperidin-4-carboxilato de ter-butilo**



A una solución de (2R,4R)-4-((6-((1-(ter-butil)-5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)- 5-fluoro-4-metilpiridin-2-il)metil)-2-metilpiperidin-1,4-dicarboxilato de di-ter-butilo (2.92 g, 5.089 mmol)

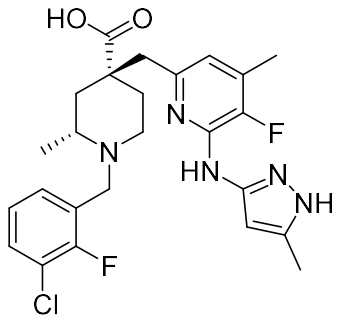
en diclorometano (30 mL) se le agregó ácido trifluoroacético (3 mL) y se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. Después de la terminación, la reacción se apagó con una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (100 mL) y se extrajo con DCM. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El producto crudo se purificó por cromatografía en columna de fase inversa C18, eluyendo con H_2O/ACN/ácido fórmico 0.03, para producir (1.71 g, 3.610 mmol, Y=71%) del compuesto del título como un sólido amarillo. LCMS (ESI, m/z): 474 $[M+H]^+$.

Paso 4: **(2R,4R)-4-((6-((1-(ter-butil)-5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)-5-fluoro-4-metilpiridin-2-il)metil)-1-(3-cloro-2-fluorobencil)-2-metilpiperidin-4-carboxilato de ter-butilo**



Una mezcla de (2R,4R)-4-((6-((1-(ter-butil)-5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)-5- fluoro-4-metilpiridin-2-il)metil)-2-metilpiperidin-4-carboxilato de ter-butilo (1.70 g, 3.589 mmol) y carbonato de potasio (2.54 g, 18.387 mmol), 1-(bromometil)-3-cloro-2-fluorobenceno (0.91 g, 4.072 mmol) en ACN (20 mL) se agitó durante 6 h a temperatura ambiente. Después de la terminación, la mezcla resultante se filtró y se concentró a presión reducida. El producto crudo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con EtOAc/n-hexano (0~30%), para producir (1.96 g, 3.818 mmol, Y=89%) del compuesto del título como un sólido amarillo. LCMS (ESI, m/z): 616 $[M+H]^+$.

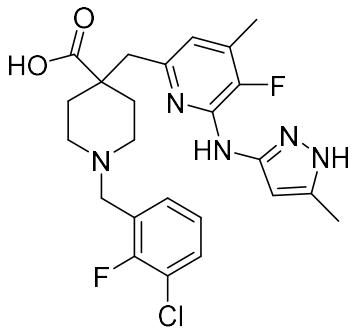
Paso 5: **ácido (2R,4R)-1-(3-cloro-2-fluorobencil)-4-((5-fluoro-4-metil-6-((5-metil-1H- pirazol-3-il)amino)piridin-2-il)metil)-2-metilpiperidin-4-carboxílico**



Una solución de (2R,4R)-4-((6-((1-(ter-butil)-5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)-5- fluoro-4-metilpiridin-2-il)metil)-1-(3-cloro-2-fluorobencil)-2-metilpiperidin-4-carboxilato de ter-butilo (1.95 g, 3.165 mmol) en ácido fórmico (15 mL) se agitó a reflujo durante 1.5 h. Después de la terminación, la solución resultante se concentró. El residuo se disolvió en agua (40 mL) a 0 °C y se ajustó a pH=6~7 con una solución acuosa de hidróxido de sodio (5 M). La mezcla resultante se extrajo con DCM. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El producto crudo se purificó por cromatografía en columna de fase inversa C18, eluyendo con MeOH/agua, para producir (1.595 g, 2.937 mmol, Y=93%) del compuesto del título como un sólido blanco. LCMS (ESI, m/z): 504 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.47 – 7.33 (m, 2H), 7.12 (t, 1H), 6.47 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 5.93 (s, 1H), 4.29 (d, J = 13.6 Hz, 1H), 3.68 (d, J = 13.5 Hz, 1H), 3.13 (s, 1H), 3.04 (d, J = 13.4 Hz, 1H), 2.96 (d, J = 13.5 Hz, 1H), 2.87 (d, J = 12.3 Hz, 1H), 2.75 (t, 1H), 2.16 (s, 3H), 2.13 (s, 3H), 1.83 (d, J = 11.2 Hz, 2H), 1.75 (t, 2H), 1.22 (d, J = 6.0 Hz, 3H).

El siguiente ejemplo del cuadro 9 se sintetizó usando el procedimiento anterior con los materiales iniciales e intermediarios correspondientes.

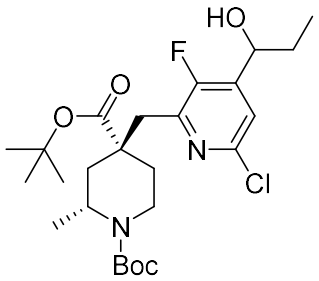
CUADRO 9

Ejemplo No.	Estructura	Nombre químico	^{1}HNMR y MS: $(M+H)^+$
79		ácido 1-(3-cloro-2-fluorobencil)-4-((5-fluoro-4-metil-6-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)piridin-2-il)metil)piperidin-4-carboxílico	^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.73 – 7.59 (m, 2H), 7.33 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 6.87 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 6.13 (s, 1H), 4.45 (s, 2H), 3.56 (d, J = 12.7 Hz, 2H), 3.40 - 3.50 (m, 1H), 3.14 (s, 2H), 3.18 – 3.09 (m, 1H), 2.42 (s, 3H), 2.40 (d, J = 19.8 Hz,2H), 2.37 (s, 3H), 2.07 (t, J = 12.8 Hz, 2H). MS: 490$(M+H)^+$

EJEMPLO 80

Ácido (2R,4R)-1-(3-cloro-2-fluorobencil)-4-((3-fluoro-6-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)-4-propionilpiridin-2-il)metil)-2-metilpiperidin-4-carboxílico

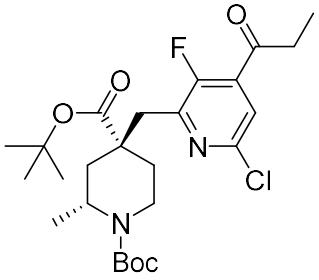
Paso 1: (2R,4R)-4-((6-cloro-3-fluoro-4-(1-hidroxipropil)piridin-2- il)metil)-2-metilpiperidin-1,4-dicarboxilato de di-ter-butilo



Una solución de diisopropilamina (228 mg, 2.253 mmol) en THF (2 mL) se enfrió a -78 °C bajo nitrógeno. Se le agregó n-butil-litio 2.5 M en THF (1.0 mL, 2.500 mmol). La solución resultante se agitó durante 1 h a 0 °C y lentamente se le agregó una solución del **INT C3** (4.67 g, 10.543 mmol) en THF (2 mL). La solución resultante se agitó a -30°C ~ -40°C durante 1 h.

A la solución anterior se le agregó una solución de propionaldehído (102 mg, 1.756 mmol) en THF (1 mL) a -70°C ~ -60°C. La solución resultante se agitó durante 2 h. Después de la terminación, la reacción se apagó con una solución acuosa saturada de cloruro de amonio y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se combinó, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía de fase inversa C18, eluyendo con H_2O/ACN, para producir el compuesto del título como un sólido blanco (426 mg, Y=74%). LCMS (ESI, m/z): 501 $[M+H]^+$.

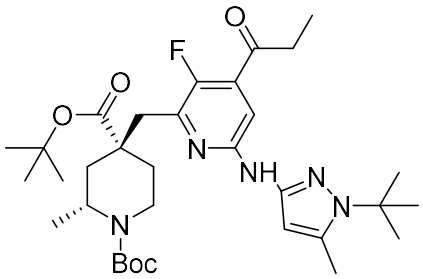
Paso 2: (2R,4R)-4-((6-cloro-3-fluoro-4-propionilpiridin-2-il)metil)-2-metilpiperidin-1,4-dicarboxilato de di-ter-butilo



A una solución de (2R,4R)-4-((6-cloro-3-fluoro-4-(1-hidroxi-propil)piridin- 2-il)metil)-2-metilpiperidin-1,4-dicarboxilato de di-ter-butilo (483 mg, 964.015 µmol) en DCM (10 mL) se le agregó peryodinano de Dess-Martin (818 mg, 1.929 mmol). La reacción se agitó a temperatura

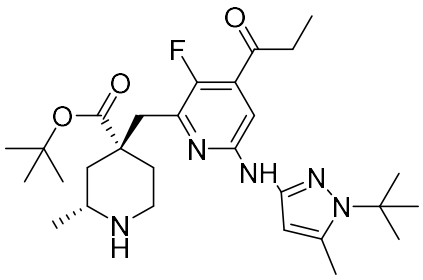
ambiente durante 2 h. A la mezcla resultante se le agregó agua y se extrajo con DCM. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna C18 de fase inversa, eluyendo con H_2O/ACN, para producir (2R,4R)-4-((6-cloro-3-fluoro-4-propionil piridin-2-il)metil)-2-metilpiperidin-1,4-dicarboxilato de di-ter-butilo como un aceite amarillo (389 mg, Y=81%). LCMS (ESI, m/z): 499 $[M+H]^+$.

Paso 3: (2R,4R)-4-((6-((1-(ter-butil)-5-metil-1H-pirazol-3-il)-amino)-3-fluoro-4-propionilpiridin-2-il)metil)-2-metilpiperidin-1,4-dicarboxilato de di-ter-butilo



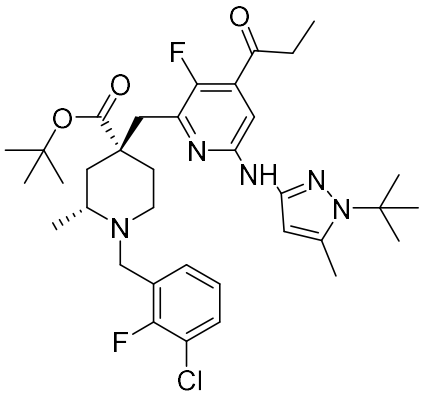
Siguiendo un procedimiento análogo al que se describe en el paso 2 para la síntesis del ejemplo 5, el (2R,4R)-4-((6-cloro-3-fluoro-4-propionilpiridin-2-il)metil)-2-metilpiperidin-1,4-dicarboxilato de di-ter-butilo (389 mg, 779.538 µmol) se convirtió en el compuesto del título como un aceite amarillo (122 mg, Y=25%). LCMS (ESI, m/z): 616 $[M+H]^+$.

Paso 4: (2R,4R)-4-((6-((1-(ter-butil)-5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)-3-fluoro-4-propionilpiridin-2-il)metil)-2-metilpiperidin-4-carboxilato de ter-butilo



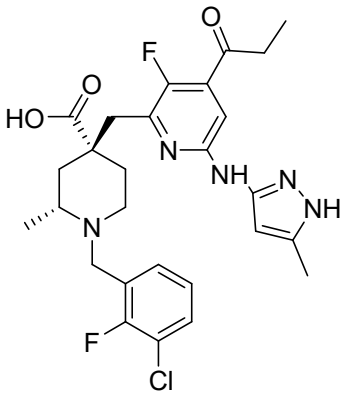
Siguiendo un procedimiento análogo al que se describe en el paso 3 para la síntesis del ejemplo 5, el (2R,4R)-4-((6-((1-(ter-butil)-5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)-3-fluoro-4-propionilpiridin-2-il)metil)-2-metilpiperidin-1,4-dicarboxilato de di-ter-butilo (177 mg, 287.442 µmol) se convirtió en el compuesto del título como un aceite amarillo (148 mg). LCMS (ESI, m/z): 516 $[M+H]^+$.

Paso 5: (2R,4R)-4-((6-((1-(ter-butil)-5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)-3-fluoro-4-propionilpiridin-2-il)metil)-1-(3-cloro-2-fluorobencil)-2-metilpiperidin-4-carboxilato de ter-butilo



Siguiendo un procedimiento análogo al que se describe en el paso 4 para la síntesis del ejemplo 5, el (2R,4R)-4-((6-((1-(ter-butil)-5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)-3-fluoro-4-propionilpiridin-2-il)metil)-2-metilpiperidin-4-carboxilato de ter-butilo (148 mg, 287.010 µmol) se convirtió en el compuesto del título como un aceite amarillo (112 mg, Y=59%). LCMS (ESI, m/z): 658 $[M+H]^+$.

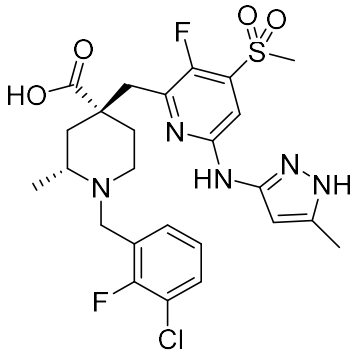
Paso 6: ácido (2R,4R)-1-(3-cloro-2-fluorobencil)-4-((3-fluoro-6-((5-metil-1H-pirazol- 3-il)amino)-4-propionilpiridin-2-il)metil)-2-metilpiperidin-4-carboxílico



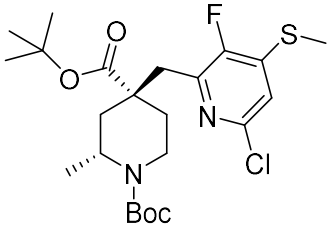
Siguiendo un procedimiento análogo al que se describe en el paso 5 para la síntesis del ejemplo 5, el (2R,4R)-4-((6-((1-(ter-butil)-5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)-3-fluoro-4-propionilpiridin-2-il)metil)-1-(3-cloro-2-fluorobencil)-2-metilpiperidin-4-carboxilato de ter-butilo (112 mg, 170.156 µmol) se convirtió en el compuesto del título, 66 mg, como un sólido blanco. LCMS (ESI, m/z): 546 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.62-7.51 (m, 2H), 7.24 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.04 (t, J = 6.7 Hz, 1H), 6.00 (s, 1H), 4.40-4.28 (m, 1H), 3.92 (s, 1H), 3.61-3.23 (m, 5H), 2.93 (d, J = 7.0 Hz, 2H), 2.33 (s, 3H), 2.24-1.94 (m, 4H), 1.49 (t, J = 21.0 Hz, 3H), 1.09 (t, J = 7.1 Hz, 3H).

EJEMPLO 81

Ácido (2R,4R)-1-(3-cloro-2-fluorobencil)-4-((3-fluoro-6-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)-4-(metilsulfonil)piridin-2-il)metil)-2-metilpiperidin-4-carboxílico

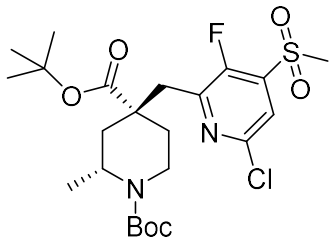


Paso 1 : (2R,4R)-4-((6-cloro-3-fluoro-4-(metiltio)piridin-2-il)metil)-2-metilpiperidin-1,4-dicarboxilato de di-ter-butilo



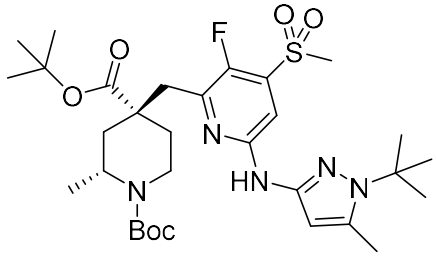
A una solución de (2R,4R)-4-((6-cloro-3-fluoro-4-yodopiridin-2-il)metil)-2-metilpiperidin-1,4-dicarboxilato de di-ter-butilo (457 mg, 803.397 µmol) en 1,4-dioxano (15 mL) se le agregó tris(dibencilidenacetonil)bis-paladio (153 mg, 167.082 µmol), tiometóxido de sodio (168 mg, 2.413 mmol), diisopropiletilamina (450 mg, 3.482 mmol) y dimetilbisdifenilfosfinoxanteno (217 mg, 375.032 µmol) bajo nitrógeno. La mezcla se agitó durante 3 h a 100 °C. La mezcla resultante se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con agua. La solución resultante se extrajo con acetato de etilo (150 mL). La capa orgánica se lavó con una solución de bicarbonato de sodio y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con EtOAc/hexano (10~20%), para producir el compuesto del título como un sólido blanco (380 mg, Y=90%). LCMS (ESI, m/z): 489$[M+H]^+$.

Paso 2 : **(2R,4R)-4-((6-cloro-3-fluoro-4-(metilsulfonil)piridin-2- il)metil)-2-metilpiperidin-1,4-dicarboxilato de di-ter-butilo**



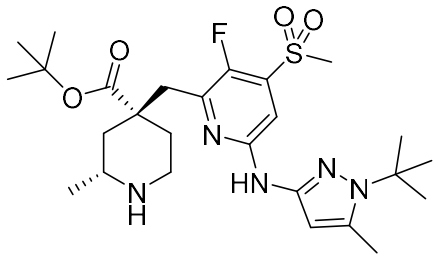
A una solución de (2R,4R)-4-((6-cloro-3-fluoro-4-(metiltio)piridin-2-il)metil)-2-metilpiperidin-1,4-dicarboxilato de di-ter-butilo (330 mg, 674.789 µmol) en DCM (20 mL) se le agregó ácido m-cloroperoxibenzoico (733 mg, 4.248 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó durante 10 h. La mezcla resultante se apagó con una solución de bicarbonato de sodio y se extrajo con DCM (100 mL). La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por TLC prep para producir el compuesto del título como un sólido blanco (207 mg, Y=59%). LCMS (ESI, m/z): 521[M+H]$^+$.

Paso 3 : **(2R,4R)-4-((6-((1-(ter-butil)-5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)-3-fluoro-4-(metilsulfonil)piridin-2-il)metil)-2-metilpiperidin-1,4-dicarboxilato de di-ter-butilo**



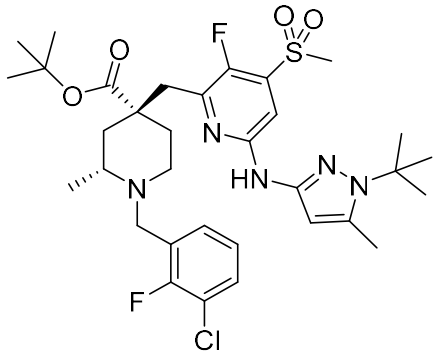
Siguiendo un procedimiento análogo al que se describe en el paso 2 para la síntesis del ejemplo 5, el (2R,4R)-4-((6-cloro-3-fluoro-4-(metilsulfonil) piridin-2-il)metil)-2- metilpiperidin-1,4-dicarboxilato de di-ter-butilo (207 mg, 397.282 µmol) se convirtió en el compuesto del título como un sólido blanco (212 mg, 83% de rendimiento). LCMS (ESI, m/z): 638[M+H]$^+$.

Paso 4: **(2R,4R)-4-((6-((1-(ter-butil)-5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)- 3-fluoro-4-(metilsulfonil)piridin-2-il)metil)-2-metilpiperidin-4-carboxilato de ter-butilo**



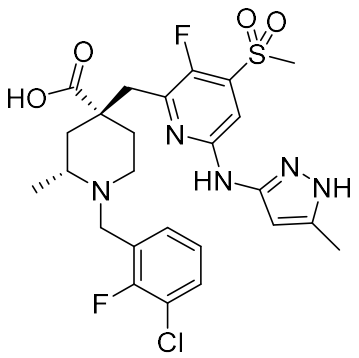
Siguiendo un procedimiento análogo al que se describe en el paso 3 para la síntesis del ejemplo 5, el (2R,4R)-4-((6-((1-(ter-butil)-5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)-3-fluoro-4-(metilsulfonil)piridin-2-il)metil)-2-metilpiperidin-1,4-dicarboxilato de di-ter-butilo (212 mg, 332.391 µmol) se convirtió en el compuesto del título como un sólido blanco crudo (225 mg). LCMS (ESI, m/z): 538[M+H]$^+$.

Paso 5: **(2R,4R)-4-((6-((1-(ter-butil)-5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)- 3-fluoro-4-(metilsulfonil)piridin-2-il)metil)-1-(3-cloro-2-fluorobencil)-2-metilpiperidin-4-carboxilato de ter-butilo**



Siguiendo un procedimiento análogo al que se describe en el paso 4 para la síntesis del ejemplo 5, el (2R,4R)-4-((6-((1-(ter-butil)-5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)-3-fluoro-4-(metilsulfonil)piridin-2-il)metil)-2-metilpiperidin-4-carboxilato de ter-butilo (225 mg, 418.458 µmol) se convirtió en el compuesto del título como un aceite blanco (122 mg). LCMS (ESI, m/z): 680[M+H]$^+$.

Paso 6: **ácido (2R,4R)-1-(3-cloro-2-fluorobencil)-4-((3-fluoro-6-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)-4-(metilsulfonil)piridin-2-il)metil)-2-metilpiperidin-4-carboxílico**

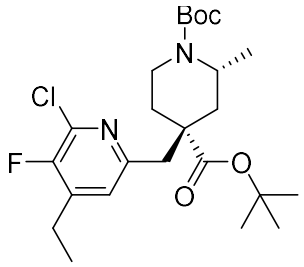


Siguiendo un procedimiento análogo al que se describe en el paso 5 para la síntesis del ejemplo 5, el (2R,4R)-4-((6-((1-(ter-butil)-5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)-3-fluoro-4-(metilsulfonil)piridin-2-il)metil)-1-(3-cloro-2-fluorobencil)-2-metilpiperidin-4-carboxilato de ter-butilo (122 mg, 418.458 µmol) se convirtió en el compuesto del título como un sólido blanco (92 mg, Y=90%). LCMS (ESI, m/z): 568[M+H]$^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, DLCMS (ESI, m/z)O-d6) δ9.56 (s, 1H), 9.32 (s, 1H), 7.76 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.58 (dd, J = 18.3, 11.0 Hz, 2H), 7.38 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 6.14 (s, 1H),4.85 (d, J = 14.1 Hz, 2H), 4.32 (d, J = 14.1 Hz,2H), 3.46 (s, 2H), 3.34 (s, 3H), 3.28 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 3.18 (d, J = 12.2 Hz, 1H), 2.21 (s, 3H), 1.94-1.84 (m, 2H), 1.45-1.47(d, J = 5.8 Hz, 3H).

EJEMPLO 82

Ácido (2R,4R)-1-(3-cloro-2-fluorobencil)-4-((4-etil-5-fluoro-6-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)piridin-2-il)metil)-2-metilpiperidin-4-carboxílico

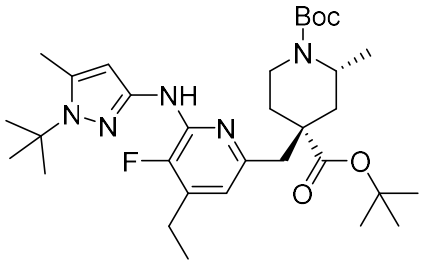
Paso 1: (2R,4R)-4-((6-cloro-4-etil-5-fluoropiridin-2-il)metil)-2-metilpiperidin-1,4-dicarboxilato de di-ter-butilo



A una solución de diisopropilamina (625 mg, 6.177 mmol) en THF (2 mL) se le agregó n-butil-litio (2.5M) en hexano (2.0 mL, 5.00 mmol), gota a gota, por debajo de -40 ºC. La solución se agitó a 0 °C durante 30 min. Se le agregó una solución del **INT C3** (831 mg, 1.876 mmol) en THF (5 mL) por debajo de -70 °C. La solución resultante se agitó a -40 °C durante 1 h.

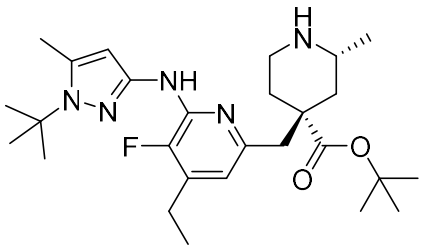
A la solución anterior se le agregó una solución de yoduro de metilo (430 mg, 3.029 mmol) en THF (2 mL), gota a gota, por debajo de -70 °C. La solución resultante se agitó a -30 °C durante 1h. La reacción se apagó con una solución acuosa saturada de NH_4Cl. La mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna C18 de fase inversa, eluyendo con H_2O/ACN, para producir (2R,4R)-4-((6-cloro-4-etil-5-fluoropiridin-2-il)metil)-2-metilpiperidin-1,4-dicarboxilato de di-ter-butilo como un aceite amarillo (249 mg, Y=28%). LCMS (ESI, m/z): 471 $[M+H]^+$.

Paso 2: (2R,4R)-4-((6-((1-(ter-butil)-5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)-4-etil-5-fluoropiridin-2-il)metil)-2-metilpiperidin-1,4-dicarboxilato de di-ter-butilo



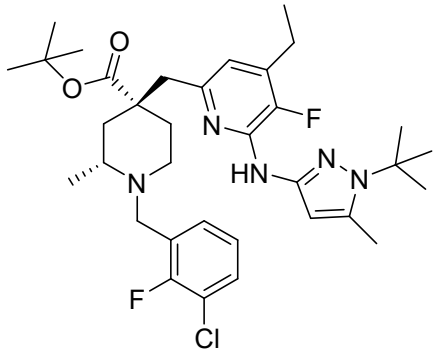
Siguiendo un procedimiento análogo al que se describe en el paso 2 para la síntesis del ejemplo 5, el (2R,4R)-4-((6-cloro-4-etil-5-fluoropiridin-2-il)metil)-2-metilpiperidin-1,4-dicarboxilato de di-ter-butilo (249 mg, 528.658 µmol) se convirtió en el compuesto del título como un aceite amarillo (153 mg, Y=61%). LCMS (ESI, m/z): 588 $[M+H]^+$.

Paso 3 : (2R,4R)-4-((6-((1-(ter-butil)-5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)- 4-etil-5-fluoropiridin-2-il)metil)-2-metilpiperidin-4-carboxilato de ter-butilo



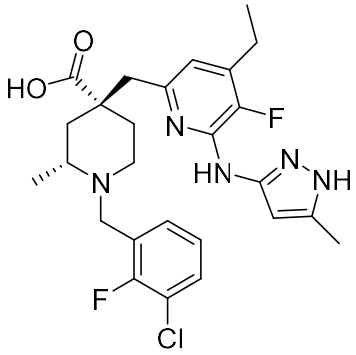
Siguiendo un procedimiento análogo al que se describe en el paso 3 para la síntesis del ejemplo 5, el (2R,4R)-4-((6-((1-(ter-butil)-5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)-4-etil-5- fluoropiridin-2-il)metil)-2-metilpiperidin-1,4-dicarboxilato de di-ter-butilo (153 mg, 253.502 µmol) se convirtió en el compuesto del título como un aceite amarillo (78 mg, Y=63%). LCMS (ESI, m/z): 488 $[M+H]^+$.

Paso 4: **(2R,4R)-4-((6-((1-(ter-butil)-5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)-4-etil-5-fluoropiridin-2-il)metil)-1-(3-cloro-2-fluorobencil)-2-metilpiperidin-4-carboxilato de ter-butilo**



Siguiendo un procedimiento análogo al que se describe en el paso 4 para la síntesis del ejemplo 5, el (2R,4R)-4-((6-((1-(ter-butil)-5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)-4-etil-5- fluoropiridin-2-il)metil)-2-metilpiperidin-4-carboxilato de ter-butilo (78 mg, 159.836 µmol) se convirtió en el compuesto del título como un aceite amarillo (61 mg, Y=61%). LCMS (ESI, m/z): 630 $[M+H]^+$.

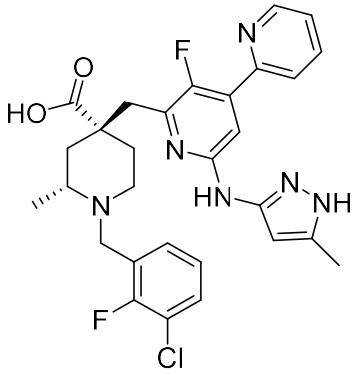
Paso 5: ácido (2R,4R)-1-(3-cloro-2-fluorobencil)-4-((4-etil-5-fluoro-6-((5-metil-1H- pirazol-3-il)amino)piridin-2-il)metil)-2-metilpiperidin-4-carboxílico



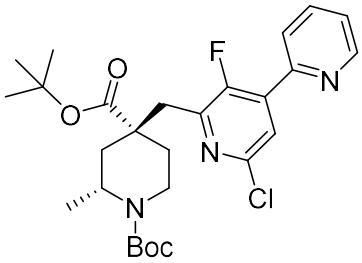
Siguiendo un procedimiento análogo al que se describe en el paso 5 para la síntesis del ejemplo 5, el (2R,4R)-4-((6-((1-(ter-butil)-5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)-4-etil-5- fluoropiridin-2-il)metil)-1-(3-cloro-2-fluorobencil)-2-metilpiperidin-4-carboxilato de ter-butilo (61 mg, 96.793 µmol) se convirtió en el compuesto del título, 16 mg, como un sólido blanco. LCMS (ESI, m/z): 518 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.70 (s, 2H), 7.36 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 6.99 (d, J = 4.7 Hz, 1H), 6.15 (s, 1H), 3.50 (s, 2H), 3.33 (s, 2H), 3.32 (s, 2H), 2.78 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 2.44 (s, 3H), 2.08 (d, J = 77.6 Hz, 5H), 1.62 (d, J = 6.0 Hz, 3H), 1.30 (t, J = 7.5 Hz, 3H).

EJEMPLO 83

Ácido (2R,4R)-1-(3-cloro-2-fluorobencil)-4-((3'-fluoro-6'-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)-[2,4'-bipiridin]-2'-il)metil)-2-metilpiperidin-4-carboxílico

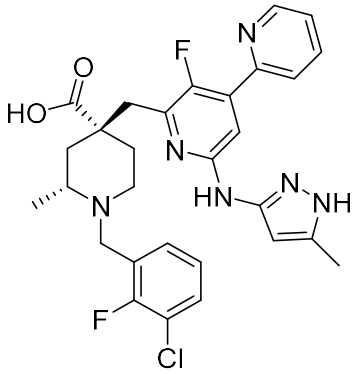


Paso 1 : (2R,4R)-4-((6'-cloro-3'-fluoro-[2,4'-bipiridin]-2'-il)metil)-2-metilpiperidin-1,4-dicarboxilato de di-ter-butilo



A una solución de (2R,4R)-4-((6-cloro-3-fluoro-4-yodopiridin-2-il)metil)-2-metilpiperidin-1,4-dicarboxilato de di-ter-butilo (450 mg, 791.074 µmol) en THF(12 mL) y agua (4 mL) se le agregó ácido 2-piridinborónico (149 mg, 1.212 mmol), dicloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno-paladio (102 mg, 139.401 µmol) y K_3PO_4 (914 mg, 4.306 mmol) bajo nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó durante 3 h a 90 °C. La reacción se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla resultante se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo (100 mL). La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por TLC para producir el compuesto del título como un aceite blanco (87 mg, 22% de rendimiento). LCMS (ESI, m/z):520 $[M+H]^+$.

Paso 2: **ácido (2R,4R)-1-(3-cloro-2-fluorobencil)-4-((3'-fluoro-6'-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)-[2,4'-bipiridin]-2'-il)metil)-2-metilpiperidin-4-carboxílico**

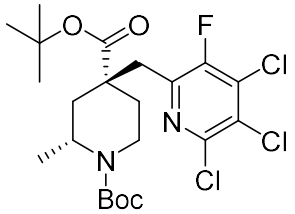


Siguiendo un procedimiento análogo al que se describe en el paso 2, paso 3, paso 4 y paso 5 para la síntesis del ejemplo 5, el (2R,4R)-4-((6'-cloro-3'-fluoro-[2,4'-bipiridin]-2'-il) metil)-2-metilpiperidin-1,4-dicarboxilato de di-ter-butilo (87 mg, 167.296 µmol) se convirtió en el compuesto del título como un sólido blanco (14 mg). LCMS (ESI, m/z): 567 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DLCMS (ESI, m/z)O) δ 7.99-7.96 (t, J = 7.3 Hz, 1H), 7.78-7.74 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 7.63-7.60 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 7.51-7.48 (dd, J = 7.2, 5.4 Hz,2H), 7.40-7.35 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.29 – 6.98 (m, 1H), 6.17 (s, 1H), 4.86 (d, J = 12.9 Hz, 1H), 4.35 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 3.94 (s, 1H), 3.45 (d, J = 12.6 Hz, 2H), 3.31 (t, J = 16.8 Hz, 2H), 3.19 (d, J = 11.9 Hz, 1H), 2.30 (m, 3H), 1.99-1.80 (m,1H), 1.48-1.50 (t, J = 10.6 Hz, 3H), 1.39-1.10 (m, 3H).

EJEMPLO 84

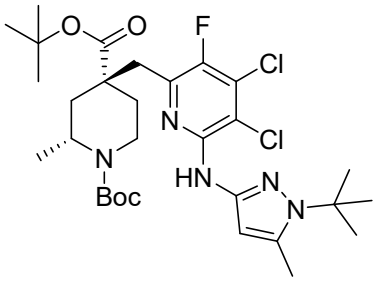
Ácido (2R,4R)-1-(3-cloro-2-fluorobencil)-4-((4,5-dicloro-3-fluoro-6-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)piridin-2-il)metil)-2-metilpiperidin-4-carboxílico

Paso 1: (2R,4R)-2-metil-4-((4,5,6-tricloro-3-fluoropiridin-2-il)metil)-piperidin-1,4-dicarboxilato de di-ter-butilo



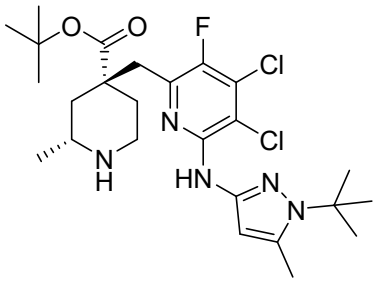
Siguiendo un procedimiento análogo al que se describe en el paso 1 para la síntesis del ejemplo 72, el (2R,4R)-4-((6-cloro-3-fluoropiridin-2-il)metil)-2-metilpiperidin-1,4-dicarboxilato de di-ter-butilo (1.50 g, 3.386 mmol) se convirtió en el compuesto del título como un aceite amarillo (1.38 g, Y=80%). LCMS (ESI, m/z): 511 $[M+H]^+$.

Paso 2: (2R,4R)-4-((6-((1-(ter-butil)-5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)-4,5-dicloro-3-fluoropiridin-2-il)metil)-2-metilpiperidin-1,4-dicarboxilato de di-ter-butilo



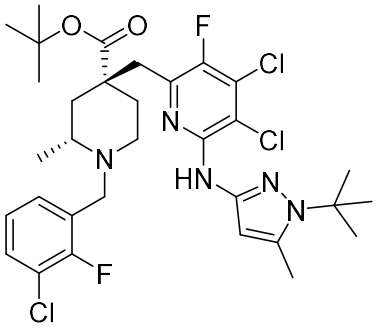
Siguiendo un procedimiento análogo al que se describe en el paso 2 para la síntesis del ejemplo 5, el (2R,4R)-2-metil-4-((4,5,6-tricloro-3-fluoropiridin-2-il)metil)piperidin-1,4-dicarboxilato de di-ter-butilo (2.10 g,4.103 mmol) se convirtió en el compuesto del título como un aceite amarillo (1.21 g, Y=47%). LCMS (ESI, m/z): 628 $[M+H]^+$.

Paso 3: (2R,4R)-4-((6-((1-(ter-butil)-5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)-4,5-dicloro-3-fluoropiridin-2-il)metil)-2-metilpiperidin-4-carboxilato de ter-butilo



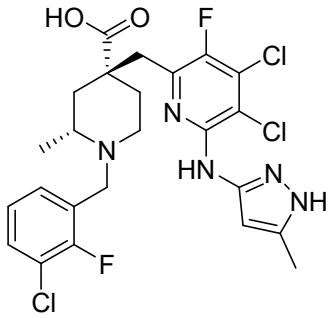
Siguiendo un procedimiento análogo al que se describe en el paso 3 para la síntesis del ejemplo 5, el (2R,4R)-4-((6-((1-(ter-butil)-5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)-4,5-dicloro-3-fluoropiridin-2-il)metil)-2-metilpiperidin-1,4-dicarboxilato de di-ter-butilo (1.21g, 1.925 mmol) se convirtió en el compuesto del título como un aceite amarillo (0.98 g, Y=96%). LCMS (ESI, m/z): 528 $[M+H]^+$.

Paso 4: (2R,4R)-4-((6-((1-(ter-butil)-5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)-4,5-dicloro-3-fluoropiridin-2-il)metil)-1-(3-cloro-2-fluorobencil)-2-metilpiperidin-4-carboxilato de ter-butilo



Siguiendo un procedimiento análogo al que se describe en el paso 4 para la síntesis del ejemplo 5, el (2R,4R)-4-((6-((1-(ter-butil)-5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)-4,5-dicloro-3-fluoropiridin-2-il)metil)-2-metilpiperidin-4-carboxilato de ter-butilo (0.98 g, 1.856 mmol) se convirtió en el compuesto del título como un aceite amarillo (0.86 g, Y=69%). LCMS (ESI, m/z): 671 $[M+H]^+$.

Paso 5: ácido (2R,4R)-1-(3-cloro-2-fluorobencil)-4-((4,5-dicloro-3-fluoro-6-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)piridin-2-il)metil)-2-metilpiperidin-4-carboxílico

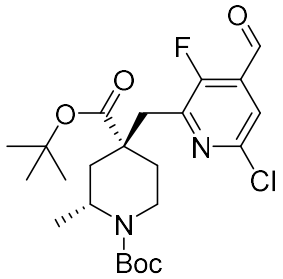


Siguiendo un procedimiento análogo al que se describe en el paso 5 para la síntesis del ejemplo 5, el (2R,4R)-4-((6-((1-(ter-butil)-5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)-4,5-dicloro-3-fluoropiridin-2-il)metil)-1-(3-cloro-2-fluorobencil)-2-metilpiperidin-4-carboxilato de ter-butilo (0.86 g, 1.282 mmol) se convirtió en el compuesto del título, 589 mg, como un sólido blanco. LCMS (ESI, m/z): 558 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.70 (dd, J = 14.9, 7.0 Hz, 2H), 7.35 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 6.40 (s, 1H), 4.93 (s, 2H), 4.53 (d, J = 13.5 Hz, 1H), 4.18-3.99 (m, 1H), 3.74-3.50 (m, 3H), 2.49 (s, 3H), 2.28-2.06 (m, 4H), 1.61 (d, J = 6.2 Hz, 3H).

EJEMPLO 85

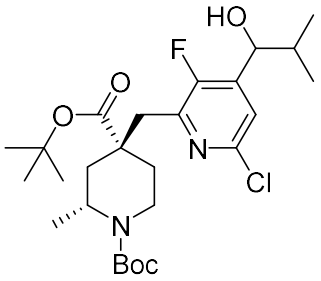
Ácido (2R,4R)-1-(3-cloro-2-fluorobencil)-4-((3-fluoro-4-isobutiril-6-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)piridin-2-il)metil)-2-metilpiperidin-4-carboxílico

Paso 1: (2R,4R)-4-((6-cloro-3-fluoro-4-formilpiridin-2-il)metil)-2-metilpiperidin-1,4-dicarboxilato de di-ter-butilo



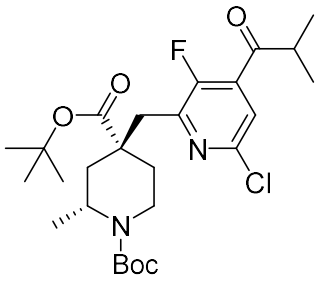
Siguiendo un procedimiento análogo al que se describe en el paso 1 para la síntesis del ejemplo 64, el **INT C3** (1.22 g, 2.754 mmol) se convirtió en el compuesto del título como un sólido blanco (1.071 g, 2.274 mmol). LCMS (ESI, m/z): 471 $[M+H]^+$.

Paso 2: (2R,4R)-4-((6-cloro-3-fluoro-4-(1-hidroxi-2-metilpropil)-piridin-2-il)metil)-2-metilpiperidin-1,4-dicarboxilato de di-ter-butilo



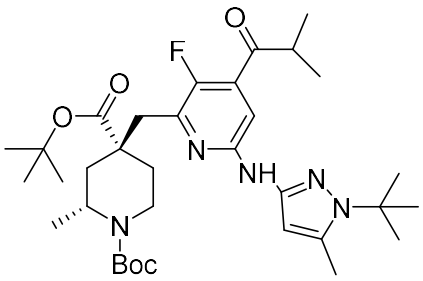
A una solución de (2R,4R)-4-((6-cloro-3-fluoro-4-formilpiridin-2-il)metil)-2-metilpiperidin-1,4-dicarboxilato (839 mg, 1.781 mmol) en THF (10 mL) se le agregó bromuro de isopropilmagnesio (2.8 mL, 1 mol/L) a 0~5 °C bajo nitrógeno. La solución resultante se agitó durante 2 h. Después de la terminación, la solución de reacción se apagó con una solución acuosa saturada de cloruro de amonio y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó con sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida. El producto crudo se purificó por TLC prep usando un gradiente del disolvente acetato de etilo/hex =1/5, para producir (2R,4R)-4-((6-cloro-3-fluoro-4-(1-hidroxi-2-metilpropil)piridin-2-il)metil)-2-metilpiperidin-1,4-dicarboxilato como un sólido blanco (323 mg, 0.627mmol). LCMS (ESI, m/z): 515 $[M+H]^+$.

Paso 3: (2R,4R)-4-((6-cloro-3-fluoro-4-isobutirilpiridin-2-il)metil)-2-metilpiperidin-1,4-dicarboxilato de di-ter-butilo



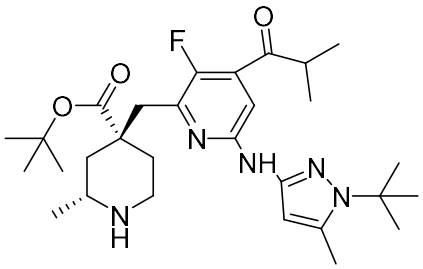
Una solución de (2R,4R)-4-((6-cloro-3-fluoro-4-(1-hidroxi-2-metilpropil)piridin-2-il)metil)-2-metilpiperidin-1,4-dicarboxilato (323 mg, 627.116 µmol) y peryodinano de Dess-Martin (877.753 mg, 2.069 mmol) en diclorometano (10 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 5 h. La solución de reacción se apagó con una solución saturada de tiosulfato de sodio y se extrajo con DCM. La capa orgánica se concentró a presión reducida. El producto crudo se purificó por TLC prep, usando un gradiente de acetato de etilo/hex=1/5, para producir (2R,4R)-4-((6-cloro-3-fluoro-4-isobutirilpiridin-2-il)metil)-2-metilpiperidin-1,4-dicarboxilato de di-ter-butilo como un aceite amarillo (315 mg). LCMS (ESI, m/z): 513 $[M+H]^+$.

Paso 4: (2R,4R)-4-((6-((1-(ter-butil)-5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)-3-fluoro-4-isobutirilpiridin-2-il)metil)-2-metilpiperidin-1,4-dicarboxilato de di-ter-butilo



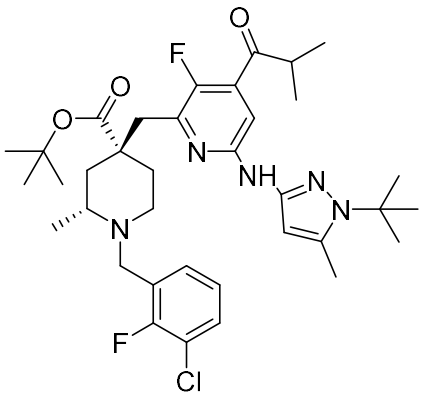
Siguiendo un procedimiento análogo al que se describe en el paso 2 del ejemplo 5, el (2R,4R)-4-((6-cloro-3-fluoro-4-isobutirilpiridin-2-il)metil)-2-metilpiperidin-1,4-dicarboxilato de di-ter-butilo (315 mg, 0.613 mmol) se convirtió en el compuesto del título como un sólido amarillo (333 mg). LCMS (ESI, m/z): 630 $[M+H]^+$.

Paso 5: (2R,4R)-4-((6-((1-(ter-butil)-5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)-3-fluoro-4-isobutirilpiridin-2-il)metil)-2-metilpiperidin-4-carboxilato de ter-butilo



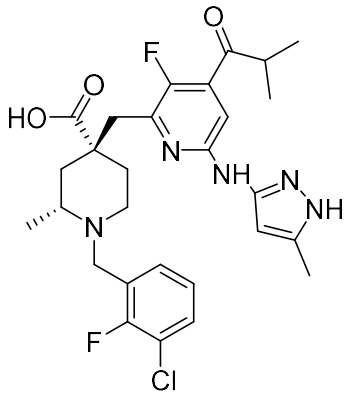
Siguiendo un procedimiento análogo al que se describe en el paso 3 del ejemplo 5, el (2R,4R)-4-((6-((1-(ter-butil)-5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)-3-fluoro-4-isobutirilpiridin-2-il)metil)-2-metilpiperidin-1,4-dicarboxilato de di-ter-butilo (333 mg, 0.529 mmol) se convirtió en el compuesto del título como un sólido amarillo (233 mg). LCMS (ESI, m/z): 530 $[M+H]^+$.

Paso 6: (2R,4R)-4-((6-((1-(ter-butil)-5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)-3-fluoro-4-isobutirilpiridin-2-il)metil)-1-(3-cloro-2-fluorobencil)-2-metilpiperidin-4-carboxilato de ter-butilo



Siguiendo un procedimiento análogo al que se describe en el paso 4 del ejemplo 5, el (2R,4R)-4-((6-((1-(ter-butil)-5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)-3-fluoro-4-isobutirilpiridin-2-il)metil)-2-metilpiperidin-4-carboxilato de ter-butilo (233 mg, 0.440 mmol) se convirtió en el compuesto del título como un sólido amarillo (375 mg). LCMS (ESI, m/z): 672 $[M+H]^+$.

Paso 7: ácido (2R,4R)-1-(3-cloro-2-fluorobencil)-4-((3-fluoro-4-isobutiril-6-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)piridin-2-il)metil)-2-metilpiperidin-4-carboxílico

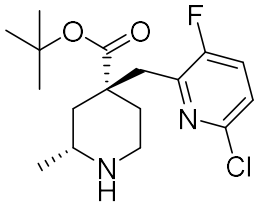


Siguiendo un procedimiento análogo al que se describe en el paso 5 del ejemplo 5, el (2R,4R)-4-((6-((1-(ter-butil)-5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)-3-fluoro-4-isobutirilpiridin-2-il)metil)-1-(3-cloro-2-fluorobencil)-2-metilpiperidin-4-carboxilato de ter-butilo (375 mg, 0.558 mmol) se convirtió en el compuesto del título como un sólido blanco (94 mg). LCMS (ESI, m/z): 560 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.47 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 8.40 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 7.24 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 6.82 (dd, J = 16.7, 10.6 Hz, 1H), 6.30 (dd, J = 16.7, 1.9 Hz, 1H), 5.81 (dd, J = 10.6, 1.9 Hz, 1H), 4.70 (s, 2H), 4.60-4.37 (m, 2H), 3.83 (t, J = 13.6 Hz, 2H), 2.89-2.69 (m, 2H), 2.03 (d, J = 10.7 Hz, 3H), 1.51 (d, J = 4.1 Hz, 2H), 1.46 (t, J = 6.7 Hz, 3H), 1.29 (s, 1H), 1.18 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 1.00 (dd, J = 12.2, 6.8 Hz, 3H).

EJEMPLO 86

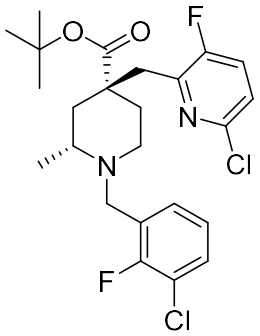
Ácido 2-(((2R,4R)-4-carboxi-1-(3-cloro-2-fluorobencil)-2-metilpiperidin-4-il)metil)-3-fluoro-6-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)isonicotínico

Paso 1 : **(2R,4R)-4-((6-cloro-3-fluoropiridin-2-il)metil)-2- metilpiperidin-4-carboxilato de ter-butilo**



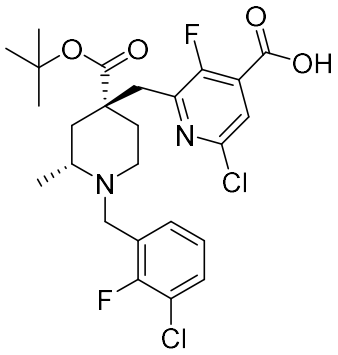
Siguiendo un procedimiento análogo al que se describe en el paso 3 para la síntesis del ejemplo 5, el **INT C3** (3.79 g, 8.556 mmol) se convirtió en el compuesto del título como un aceite amarillo (2.63 g, Y=89%). LCMS (ESI, m/z): 343 $[M+H]^+$.

Paso 2: **(2R,4R)-1-(3-cloro-2-fluorobencil)-4-((6-cloro-3-fluoropiridin-2-il)metil)-2-metilpiperidin-4-carboxilato de ter-butilo**



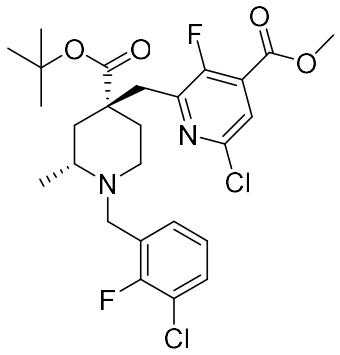
Siguiendo un procedimiento análogo al que se describe en el paso 4 para la síntesis del ejemplo 5, el (2R,4R)-4-((6-cloro-3-fluoropiridin-2-il)metil)-2-metilpiperidin-4-carboxilato de ter-butilo (2.63 g, 7.671 mmol) se convirtió en el compuesto del título como un aceite amarillo (2.09 g, Y=56%). LCMS (ESI, m/z): 485 $[M+H]^+$.

Paso 3: **ácido 2-(((2R,4R)-4-(ter-butoxicarbonil)-1-(3-cloro-2-fluorobencil)-2-metilpiperidin-4-il)metil)-6-cloro-3-fluoroisonicotínico**



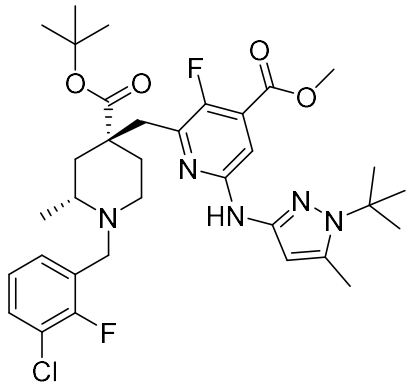
A una solución de diisopropilamina (1.18 g, 11.661 mmol) en THF (5 mL) se le agregó n-butil-litio (2.5M) en hexano (3.5 mL, 8.75 mmol) a -78°C bajo nitrógeno. La solución se agitó a 0°C durante 30 min. A la solución anterior se le agregó, gota a gota, una solución de (2R,4R)-1-(3-cloro-2-fluorobencil)-4-((6-cloro-3-fluoropiridin-2-il)metil)-2-metilpiperidin-4-carboxilato de ter-butilo (2.09 g, 4.306 mmol) en THF (5 mL). La solución resultante se agitó a -40 °C durante 1 h. Se burbujeó dióxido de carbono en la reacción y la solución se agitó a -60°C durante 1h. La solución resultante se apagó con una solución acuosa saturada de NH_4Cl y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna C18 de fase inversa, eluyendo con H_2O/ACN, para producir ácido 2-(((2R,4R)-4-(ter-butoxicarbonil)-1-(3-cloro-2-fluorobencil)-2-metilpiperidin-4-il)metil)-6-cloro-3-fluoroisonicotínico como un sólido blanco (906 mg, Y=40%). LCMS (ESI, m/z): 529 $[M+H]^+$.

Paso 4 : **2-(((2R,4R)-4-(ter-butoxicarbonil)-1-(3-cloro-2-fluorobencil)-2-metilpiperidin-4-il)metil)-6-cloro-3-fluoroisonicotinato de metilo**



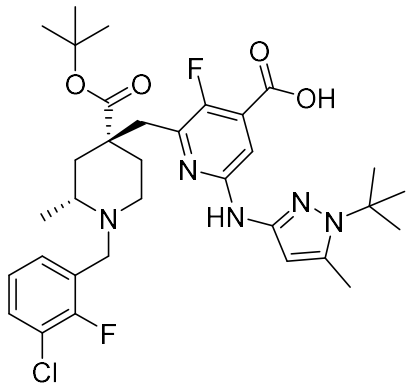
A una solución de ácido 2-(((2R,4R)-4-(ter-butoxicarbonil)-1-(3-cloro-2-fluorobencil)-2-metilpiperidin-4-il)metil)-6-cloro-3-fluoroisonicotínico (906 mg, 1.711 mmol) en DMF (30 mL) se le agregó yoduro de metilo (408 mg, 2.874 mmol) y K_2CO_3 (489 mg, 3.538 mmol) a temperatura ambiente. La solución resultante se agitó durante 3 h a temperatura ambiente. La mezcla resultante se filtró. El filtrado se removió a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna C18 de fase inversa, eluyendo con H_2O/ACN, para producir 2-(((2R,4R)-4-(ter-butoxicarbonil)-1-(3-cloro-2-fluorobencil)-2-metilpiperidin-4-il)metil)-6-cloro-3-fluoroisonicotinato de metilo como un aceite amarillo (607 mg Y=65%). LCMS (ESI, m/z): 543 $[M+H]^+$.

Paso 5: 2-(((2R,4R)-4-(ter-butoxicarbonil)-1-(3-cloro-2-fluoro-bencil)-2-metilpiperidin-4-il)metil)-6-((1-(ter-butil)-5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)-3-fluoroisonicotinato de metilo



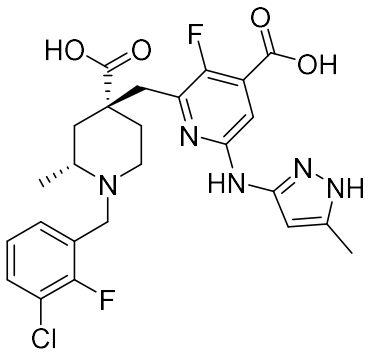
Siguiendo un procedimiento análogo al que se describe en el paso 2 para la síntesis del ejemplo 5, el 2-(((2R,4R)-4-(ter-butoxicarbonil)-1-(3-cloro-2-fluorobencil)-2-metilpiperidin-4-il)metil)-6-cloro-3-fluoroisonicotinato de metilo (426 mg, 783.911 µmol) se convirtió en el compuesto del título como un aceite amarillo (433 mg, Y=84%). LCMS (ESI, m/z): 660 $[M+H]^+$.

Paso 6: **ácido 2-(((2R,4R)-4-(ter-butoxicarbonil)-1-(3-cloro-2-fluorobencil)-2-metilpiperidin-4-il)metil)-6-((1-(ter-butil)-5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)-3-fluoroisonicotínico**



Una solución de 2-(((2R,4R)-4-(ter-butoxicarbonil)-1-(3-cloro-2-fluorobencil)-2-metilpiperidin-4-il)metil)-6-((1-(ter-butil)-5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)-3-fluoroisonicotinato de metilo (433 mg, 655.870 µmol) e hidróxido de litio (122 mg, 2.907 mmol) en metanol (10 mL) y agua (10 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. A la solución resultante se le agregó HCl aq. 1N para ajustar el pH a 5 y se extrajo con acetato de etilo (100 mL). La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida, para producir ácido 2-(((2R,4R)-4-(ter-butoxicarbonil)-1-(3-cloro-2-fluorobencil)-2-metilpiperidin-4-il)metil)-6-((1-(ter-butil)-5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)-3-fluoroisonicotínico como un sólido amarillo (402 mg, crudo). El producto crudo no se purificó y se usó directamente en el siguiente paso. LCMS (ESI, m/z): 646 $[M+H]^+$

Paso 7: **ácido 2-(((2R,4R)-4-carboxi-1-(3-cloro-2-fluorobencil)-2-metilpiperidin-4-il)metil)-3-fluoro-6-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)isonicotínico**



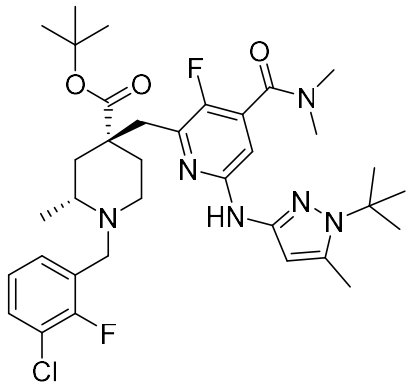
Siguiendo un procedimiento análogo al que se describe en el paso 5 para la síntesis del ejemplo 5, el ácido 2-(((2R,4R)-4-(ter-butoxicarbonil)-1-(3-cloro-2-fluorobencil)-2-metilpiperidin-4-il)metil)-6-((1-(ter-butil)-5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)-3-fluoroisonicotínico (47 mg, 72.737 µmol)

se convirtió en el compuesto del título como un sólido blanco (24 mg). LCMS (ESI, m/z): 534 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.68 (t, J = 7.3 Hz, 1H), 7.60 (t, J = 7.0 Hz, 1H), 7.32 (m, 2H), 6.09 (s, 1H), 3.56 (s, 2H), 3.41 (t, J = 25.3 Hz, 4H), 2.42 (s, 3H), 2.21 (m, 5H), 1.61 (s, 3H).

EJEMPLO 87

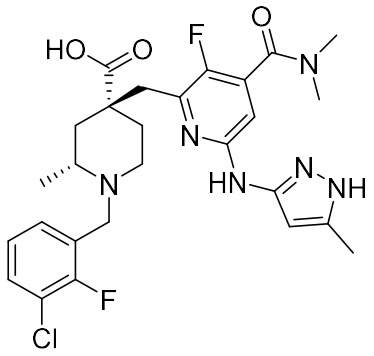
Ácido (2R,4R)-1-(3-cloro-2-fluorobencil)-4-((4-(dimetilcarbamoil)-3-fluoro-6-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)piridin-2-il)metil)-2-metilpiperidin-4-carboxílico

Paso 1: (2R,4R)-4-((6-((1-(ter-butil)-5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)-4-(dimetilcarbamoil)-3-fluoropiridin-2-il)metil)-1-(3-cloro-2-fluorobencil)-2-metilpiperidin-4-carboxilato de ter-butilo



A una solución de ácido 2-(((2R,4R)-4-(ter-butoxicarbonil)-1-(3-cloro-2-fluorobencil)-2-metilpiperidin-4-il)metil)-6-((1-(ter-butil)-5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)-3-fluoroisonicotínico (100 mg, 154.759 μmol) en ACN (30 mL) se le agregó dimetilamina (20.931 mg, 464.277 μmol), trietilamina (46.980 mg, 464.277 μmol) y HATU (117.688 mg, 309.518 μmol). La solución resultante se agitó durante 3 h a temperatura ambiente. La mezcla resultante se filtró. El filtrado se removió a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna C18 de fase inversa, eluyendo con H_2O/ACN, para producir (2R,4R)-4-((6-((1-(ter-butil)-5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)-4-(dimetilcarbamoil)-3-fluoropiridin-2-il)metil)-1-(3-cloro-2-fluorobencil)-2-metilpiperidin-4-carboxilato de ter-butilo como un aceite amarillo (72 mg, Y=69%). LCMS (ESI, m/z): 673 $[M+H]^+$.

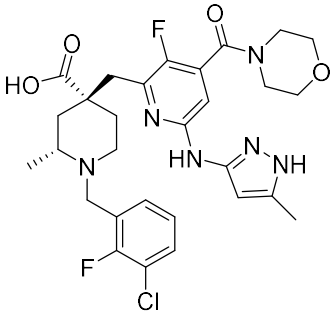
Paso 2: ácido (2R,4R)-1-(3-cloro-2-fluorobencil)-4-((4-(dimetilcarbamoil)-3-fluoro-6-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)piridin-2-il)metil)-2-metilpiperidin-4-carboxílico

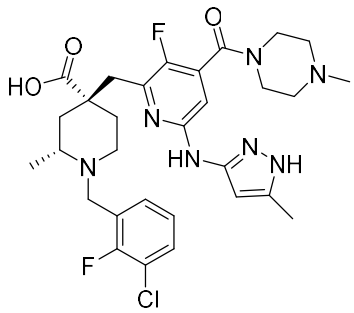


Siguiendo un procedimiento análogo al que se describe en el paso 5 para la síntesis del ejemplo 5, el (2R,4R)-4-((6-((1-(ter-butil)-5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)-4-(dimetilcarbamoil)-3-fluoropiridin-2-il)metil)-1-(3-cloro-2-fluorobencil)-2-metilpiperidin-4-carboxilato de ter-butilo (72 mg, 106.984 µmol) se convirtió en el compuesto del título como un sólido blanco (24 mg). LCMS (ESI, m/z): 561 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.64 (dt, J = 13.8, 7.1 Hz, 2H), 7.34 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 6.84 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 6.10 (s, 1H), 3.56 (s, 2H), 3.41 (t, J = 24.0 Hz, 4H), 3.13 (s, 3H), 2.97 (s, 3H), 2.43 (s, 3H), 2.26 (d, J = 14.0 Hz, 1H), 2.05 (dd, J = 67.0, 21.9 Hz, 4H), 1.61 (d, J = 5.7 Hz, 3H).

Los siguientes ejemplos del cuadro 10 se sintetizaron usando el procedimiento anterior con los materiales iniciales e intermediarios correspondientes.

CUADRO 10

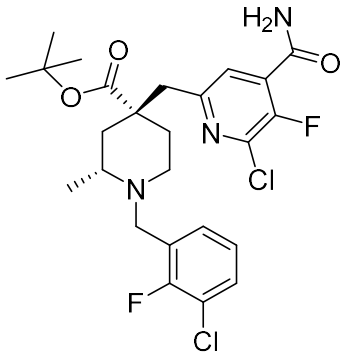
Ejemplo No.	Estructura	Nombre químico	^{1}HNMR y MS: $(M+H)^+$
88		ácido (2R,4R)-1-(3-cloro-2-fluorobencil)-4-((3-fluoro-6-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)-4-(morfolin-4-carbonil)piridin-2-il)metil)-2-metilpiperidin-4-carboxílico	^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.49 (dd, J = 15.1, 7.3 Hz, 2H), 7.22 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 6.82 (s, 1H), 5.90 (s, 1H), 3.76 (s, 4H), 3.67 (s, 2H), 3.39 (s, 2H), 3.16 (m, 4H), 2.77 (s, 2H), 2.26 (s, 3H), 2.02 (m, 5H), 1.33 (d, J = 4.2 Hz, 3H). MS:603$(M+H)^+$

Ejemplo No.	Estructura	Nombre químico	^{1}HNMR y MS: $(M+H)^+$
89		ácido (2R,4R)-1-(3-cloro-2-fluorobencil)-4-((3-fluoro-6-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)-4-(4-metilpiperazin-1-carbonil)piridin-2-il)metil)-2-metilpiperidin-4-carboxílico	^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.66 (d, J = 7.3 Hz, 3H), 7.33 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 6.97 (s, 1H), 6.13 (s, 1H), 3.75 (d, J = 26.1 Hz, 2H), 3.56 (d, J = 67.8 Hz, 8H), 3.34 (s, 2H), 3.21 (d, J = 6.7 Hz, 2H), 2.98 (s, 3H), 2.44 (s, 3H), 2.14 (t, J = 47.8 Hz, 5H), 1.59 (s, 3H). MS:616$(M+H)^+$

EJEMPLO 90

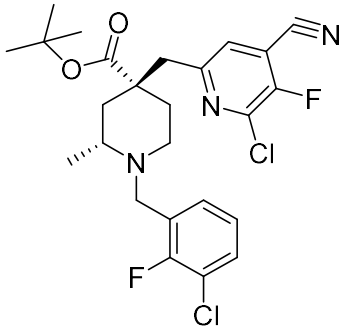
Ácido (2R,4R)-1-(3-cloro-2-fluorobencil)-4-((4-ciano-5-fluoro-6-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)piridin-2-il)metil)-2-metilpiperidin-4-carboxílico

Paso 1: (2R,4R)-4-((4-carbamoil-6-cloro-5-fluoropiridin-2-il)metil)-1-(3-cloro-2-fluorobencil)-2-metilpiperidin-4-carboxilato de ter-butilo



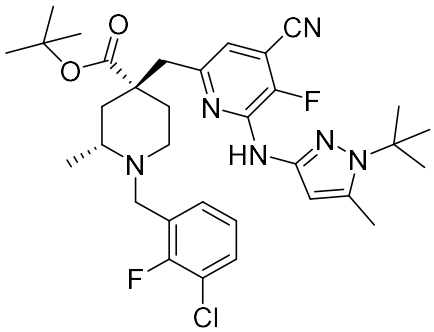
Una solución de ácido 6-(((2R,4R)-4-(ter-butoxicarbonil)-1-(3-cloro-2-fluorobencil)-2-metilpiperidin-4-il)metil)-2-cloro-3-fluoroisonicotínico (699 mg, 1.320 mmol) en DMF (8 mL), cloruro de amonio (204 mg, 3.814 mmol), 1-hidroxibenzotriazol anhidro (191 mg, 1.414 mmol), clorhidrato de N-(3-(dimetilamino)propil)propionimidamida (423 mg, 2.207 mmol) y trietilamina (315 mg, 3.113 mmol) se agitó a temperatura ambiente durante 20 h. Después de la terminación, la solución de reacción se diluyó con salmuera y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna C18 de fase inversa, eluyendo con H_2O/ACN, para producir (2R,4R)-4-((4-carbamoil-6-cloro-5-fluoropiridin-2-il)metil)-1-(3-cloro-2-fluorobencil)-2-metil piperidin-4-carboxilato de ter-butilo como un sólido blanco (573 mg). LCMS (ESI, m/z): 530 $[M+H]^+$.

Paso 2: (2R,4R)-1-(3-cloro-2-fluorobencil)-4-((6-cloro-4-ciano-5-fluoropiridin-2-il)metil)-2-metilpiperidin-4-carboxilato de ter-butilo



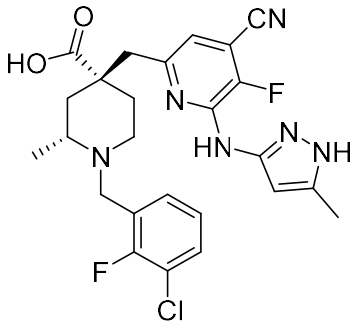
A una solución de (2R,4R)-4-((4-carbamoil-6-cloro-5-fluoropiridin-2-il)metil)-1-(3-cloro-2-fluorobencil)-2-metilpiperidin-4-carboxilato de ter-butilo (473 mg, 893.459 µmol) y piridina (298 mg, 3.767 mmol) en THF (6 mL) se le agregó anhídrido trifluoroacético (530 mg, 2.523) a 0~5 °C. La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. Después de la terminación, la reacción se apagó con una solución saturada de bicarbonato de sodio y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna C18 de fase inversa, eluyendo con H_2O/ACN, para producir (2R,4R)-1-(3-cloro-2-fluorobencil)-4-((6-cloro-4-ciano-5-fluoropiridin-2-il)metil)-2-metilpiperidin-4-carboxilato de ter-butilo (547 mg). LCMS (ESI, m/z): 510 $[M+H]^+$.

Paso 3: (2R,4R)-4-((6-((1-(ter-butil)-5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)-4-ciano-5-fluoropiridin-2-il)metil)-1-(3-cloro-2-fluorobencil)-2-metilpiperidin-4-carboxilato de ter-butilo



Siguiendo un procedimiento análogo al que se describe en el paso 2 del ejemplo 5, el (2R,4R)-1-(3-cloro-2-fluorobencil)-4-((6-cloro-4-ciano-5-fluoropiridin-2-il)metil)-2-metilpiperidin-4-carboxilato de ter-butilo (547 mg, 1.072 mmol) se convirtió en el compuesto del título como un sólido blanco (87 mg). LCMS (ESI, m/z): 627 $[M+H]^+$.

Paso 4: ácido (2R,4R)-1-(3-cloro-2-fluorobencil)-4-((4-ciano-5-fluoro-6-((5-metil-1H- pirazol-3-il)amino)piridin-2-il)metil)-2-metilpiperidin-4-carboxílico

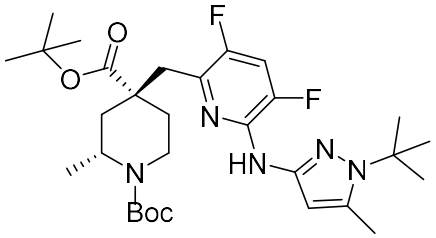


Siguiendo un procedimiento análogo al que se describe en el paso 5 del ejemplo 5, el (2R,4R)-4-((6-((1-(ter-butil)-5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)-4-ciano-5-fluoropiridin-2-il)metil)-1-(3-cloro-2-fluorobencil)-2-metilpiperidin-4-carboxilato de ter-butilo (87 mg, 0.139 mmol) se convirtió en el compuesto del título como un sólido amarillo (47 mg). LCMS (ESI, m/z): 515 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.67 (dt, J = 14.1, 7.0 Hz, 2H), 7.35 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.17 (s, 1H), 6.30 (s, 1H), 4.44 (d, J = 12.2 Hz,2H), 4.02 (s, 2H), 3.50 (s, 1H), 3.50 (s, 2H), 2.44 (s, 3H), 2.18 (dd, J = 51.9, 37.7 Hz, 4H), 1.56 (s, 3H).

EJEMPLO 91

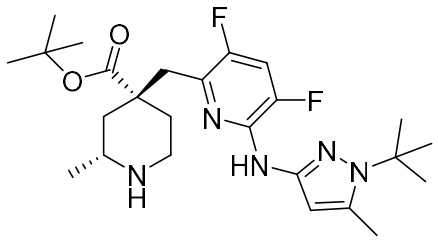
Ácido (2R,4R)-1-(3-cloro-2-fluorobencil)-4-((3,5-difluoro-6-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)piridin-2-il)metil)-2-metilpiperidin-4-carboxílico

Paso 1: (2R,4R)-4-((6-((1-(ter-butil)-5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)-3,5-difluoropiridin-2-il)metil)-2-metilpiperidin-1,4-dicarboxilato de di-ter-butilo



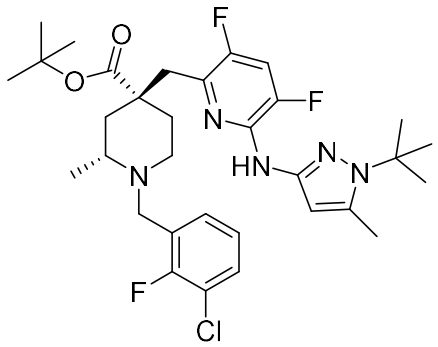
Siguiendo un procedimiento análogo al que se describe en el paso 2 para la síntesis del ejemplo 5, el **INT C6** (275 mg, 596.606 µmol) se convirtió en el compuesto del título como un aceite amarillo (178 mg, Y=52%). LCMS (ESI, m/z): 578 $[M+H]^+$.

Paso 2: (2R,4R)-4-((6-((1-(ter-butil)-5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)-3,5-difluoropiridin-2-il)metil)-2-metilpiperidin-4-carboxilato



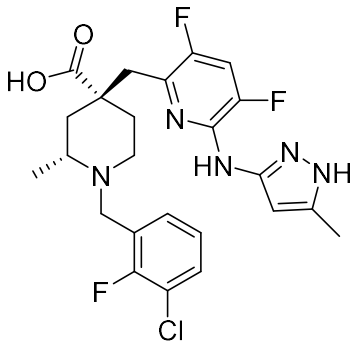
Siguiendo un procedimiento análogo al que se describe en el paso 3 para la síntesis del ejemplo 5, el (2R,4R)-4-((6-((1-(ter-butil)-5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)-3,5-difluoropiridin-2-il)metil)-2-metilpiperidin-1,4-dicarboxilato de di-ter-butilo (178 mg, 308.116 µmol) se convirtió en el compuesto del título como un aceite amarillo (131 mg, Y=89%). LCMS (ESI, m/z): 478 $[M+H]^+$.

Paso 3: (2R,4R)-4-((6-((1-(ter-butil)-5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)- 3,5-difluoropiridin-2-il)metil)-1-(3-cloro-2-fluorobencil)-2-metilpiperidin-4-carboxilato de ter-butilo



Siguiendo un procedimiento análogo al que se describe en el paso 4 para la síntesis del ejemplo 5, el (2R,4R)-4-((6-((1-(ter-butil)-5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)-3,5-difluoropiridin-2-il)-metil)-2-metilpiperidin-4-carboxilato (131 mg, 274.294 µmol) se convirtió en el compuesto del título como un aceite amarillo (77 mg, Y=45%). LCMS (ESI, m/z): 620 $[M+H]^+$.

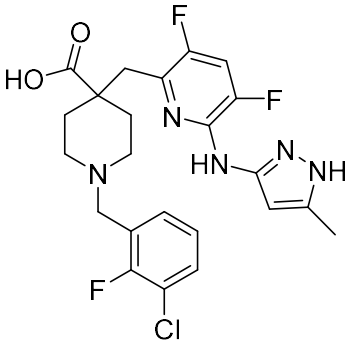
Paso 4: ácido (2R,4R)-1-(3-cloro-2-fluorobencil)-4-((3,5-difluoro-6-((5-metil-1H- pirazol-3-il)amino)piridin-2-il)metil)-2-metilpiperidin-4-carboxílico



Siguiendo un procedimiento análogo al que se describe en el paso 5 para la síntesis del ejemplo 5, el (2R,4R)-4-((6-((1-(ter-butil)-5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)-3,5-difluoropiridin-2-il)metil)-1-(3-cloro-2-fluorobencil)-2-metilpiperidin-4-carboxilato de ter-butilo (77 mg, 124.164 µmol) se convirtió en el compuesto del título, 48 mg, como un sólido blanco. LCMS (ESI, m/z): 508 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.59 (m, 3H), 7.24 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 6.10 (s, 1H), 3.44 (s, 2H), 3.22 (d, J = 1.6 Hz, 2H), 3.20 (d, J = 1.6 Hz, 2H), 2.34 (s, 3H), 2.06 (dd, J = 30.2, 18.6 Hz, 5H), 1.52 (d, J = 6.2 Hz, 3H).

El siguiente ejemplo del cuadro 11 se sintetizó usando el procedimiento anterior con los materiales iniciales e intermediarios correspondientes.

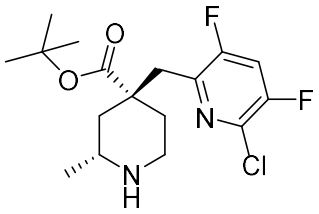
CUADRO 11

Ejemplo No.	Estructura	Nombre químico	^{1}HNMR y MS: $(M+H)^+$
92		ácido 1-(3-cloro-2-fluorobencil)-4-((3,5-difluoro-6-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)piridin-2-il)metil)piperidin-4-carboxílico	1H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.67 (ddd, J = 20.1, 14.1, 8.2 Hz, 3H), 7.32 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 6.23 (s, 1H), 4.45 (s, 2H), 3.56 (d, J = 12.9 Hz, 2H), 3.25 (s, 2H), 3.11 (t, J = 12.8 Hz, 2H), 2.43 (d, J = 18.8 Hz, 5H), 2.08 (t, J = 12.3 Hz, 2H). MS: 494$(M+H)^+$

EJEMPLO 93

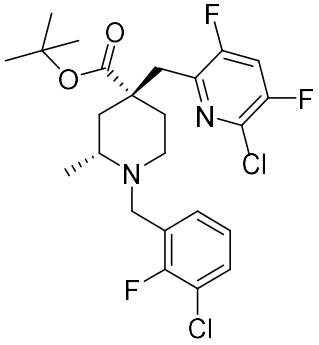
Ácido (2R,4R)-1-(3-cloro-2-fluorobencil)-4-((3,5-difluoro-4-metil-6-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)piridin-2-il)metil)-2-metilpiperidin-4-carboxílico

Paso 1: (2R,4R)-4-((6-cloro-3,5-difluoropiridin-2-il)metil)-2-metilpiperidin-4-carboxilato de ter-butilo



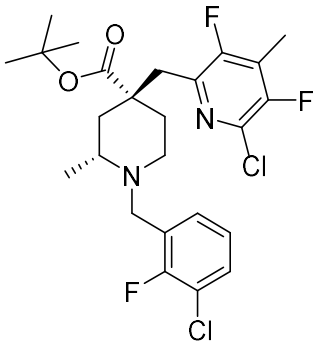
A una solución del **INT C6** (1.23 g, 2.668 mmol) en diclorometano (18 mL) se le agregó ácido trifluoroacético (2 mL) y se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Después de la terminación, la reacción se apagó con una solución saturada de bicarbonato de sodio (100 mL) y se extrajo con DCM. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida para producir (0.93 g, 2.577 mmol, Y=97%) del compuesto del título como un sólido amarillo. LCMS (ESI, m/z): 361 $[M+H]^+$.

Paso 2: (2R,4R)-1-(3-cloro-2-fluorobencil)-4-((6-cloro-3,5- difluoropiridin-2-il) metil)-2-metilpiperidin-4-carboxilato de ter-butilo



Una mezcla de (2R,4R)-4-((6-cloro-3,5-difluoropiridin-2-il)metil)-2-metilpiperidin-4-carboxilato de ter-butilo (0.93 g, 2.577 mmol), carbonato de potasio (0.91 g, 6.584 mmol) y 1-(bromometil)-3-cloro-2-fluorobenceno (0.59 g, 2.640 mmol) en ACN (10 mL) se agitó durante 2 h a temperatura ambiente. Después de la terminación, la mezcla resultante se filtró y se concentró al vacío. El producto crudo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con EtOAc/hexano (0~30%), para producir (0.91 g, Y=70%) del compuesto del título como un sólido amarillo. LCMS (ESI, m/z): 503 $[M+H]^+$.

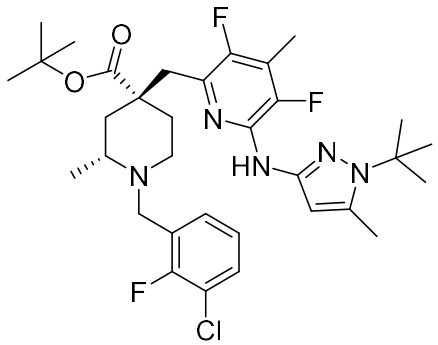
Paso 3: (2R,4R)-1-(3-cloro-2-fluorobencil)-4-((6-cloro-3,5-difluoro-4-metilpiridin-2-il)metil)-2-metilpiperidin-4-carboxilato de ter-butilo



A una solución de diisopropilamina (527 mg, 5.208 mmol) en THF (3 mL) se le agregó n-butil-litio 2.5 M en THF (1.5 mL, 3.75 mmol) a -70 ~ -60 ° C bajo nitrógeno. La solución se agitó durante 1 h a -10 °C ~ 0 °C. A la solución resultante se le agregó lentamente (2R,4R)-1-(3- cloro-2-fluorobencil)-4-((6-cloro-3,5-difluoropiridin-2-il)metil)-2-metilpiperidin-4-carboxilato de ter-butilo (0.91 g, 1.808 mmol) en THF (5 mL). La solución se agitó a -70 °C ~ -60 °C durante 1 h.

A la solución anterior se le agregó una solución de yodometano (450 mg, 3.170 mmol) en THF (3 mL). La solución resultante se agitó a -70 ° C ~ -60 ° C durante 2 h. Después de la terminación, la reacción se apagó con una solución saturada de cloruro de amonio (100 mL) y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se combinó, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía de fase inversa C18, eluyendo con H_2O/ACN, para producir (0.92 g, 1.778 mmol, Y=98%) del compuesto del título como un aceite amarillo. LCMS (ESI, m/z): 517 $[M+H]^+$.

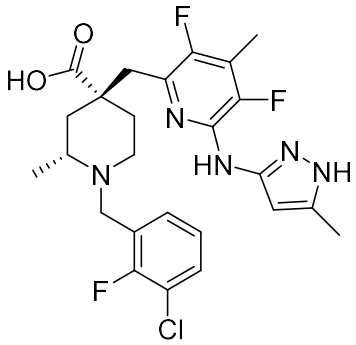
Paso 4: (2R,4R)-4-((6-((1-(ter-butil)-5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)- 3,5-difluoro-4-metilpiridin-2-il)metil)-1-(3-cloro-2-fluorobencil)-2-metilpiperidin-4-carboxilato de ter-butilo



Una mezcla de (2R,4R)-1-(3-cloro-2-fluorobencil)-4-((6-cloro-3,5-difluoro-4-metilpiridin-2-il)metil)-2-metilpiperidin-4-carboxilato de ter-butilo (0.92 g, 1.778 mmol),

tris(dibencilidenacetona)dipaladio (488.467 mg, 533.426 µmol), dimetilbisdifenilfosfinoxanteno (411.533 mg, 711.235 µmol), 1-ter-butil-3-metil-1H-pirazol-5-amina (354.180 mg, 2.312 mmol) y K_3PO_4 (754.856 mg, 3.556 mmol) en 1,4-dioxano (15 mL), se agitó a 110 °C durante 5 h bajo nitrógeno. La solución resultante se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con salmuera y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía de fase inversa C18, eluyendo con H_2O/CH_3CN, para producir (714 mg, 1.126 mmol, Y=63%) del compuesto del título como un sólido amarillo. LCMS (ESI, m/z): 634 $[M+H]^+$.

Paso 5: ácido (2R,4R)-1-(3-cloro-2-fluorobencil)-4-((3,5-difluoro-4-metil-6-((5-metil- 1H-pirazol-3-il)amino)piridin-2-il)metil)-2-metilpiperidin-4-carboxílico

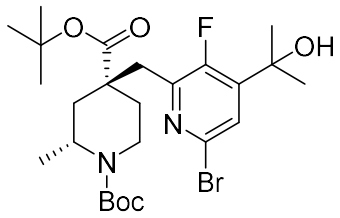


Una solución de (2R,4R)-4-((6-((1-(ter-butil)-5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)-3,5-difluoro-4-metilpiridin-2-il)metil)-1-(3-cloro-2-fluorobencil)-2-metilpiperidin-4-carboxilato de ter-butilo (714 mg, 1.126 mmol) en ácido fórmico (15 mL) se agitó a reflujo durante 4 h. Después de la terminación, la solución resultante se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en agua (40 mL) a 0 °C y se ajustó a pH=6~7 con una solución acuosa de hidróxido de sodio (5 M). La mezcla resultante se extrajo con DCM. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El producto crudo se purificó por cromatografía en columna C18 de fase inversa, eluyendo con MeOH/agua, para producir (349 mg, 668.632 µmol, Y=59%) del compuesto del título como un sólido blanco. LCMS (ESI, m/z): 522 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.35 (m, 2H), 7.09 (s, 1H), 5.89 (s, 1H), 4.18 (d, J = 13.6 Hz, 1H), 3.53 (m, 1H), 3.06 (s, 2H), 2.95 (s, 1H), 2.80 (d, J = 12.4 Hz, 1H), 2.59 (t, J = 11.2 Hz, 1H), 2.13 (s, 6H), 1.83 (t, J = 11.1 Hz, 2H), 1.73 (s, 2H), 1.19 (d, J = 6.1 Hz, 3H).

EJEMPLO 94

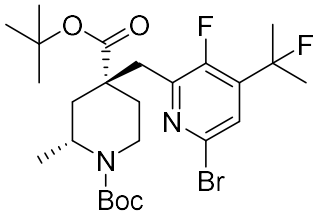
Ácido (2R,4R)-1-(3-cloro-2-fluorobencil)-4-((3-fluoro-4-(2-fluoropropan-2-il)-6-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)piridin-2-il)metil)-2-metilpiperidin-4-carboxílico

Paso 1: (2R,4R)-4-((6-bromo-3-fluoro-4-(2-hidroxipropan-2-il)piridin-2-il)metil)-2-metilpiperidin-1,4-dicarboxilato de di-ter-butilo



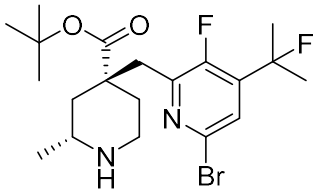
Siguiendo un procedimiento análogo al que se describe en el paso 1 para la síntesis del ejemplo 62, el **INT C2** (635 mg, 1.303 mmol) se convirtió en el compuesto del título como un aceite amarillo (431 mg, Y=61%). LCMS (ESI, m/z): 545 $[M+H]^+$.

Paso 2: (2R,4R)-4-((6-bromo-3-fluoro-4-(2-fluoropropan-2-il)piridin-2-il)metil) -2-metilpiperidin-1,4-dicarboxilato de di-ter-butilo



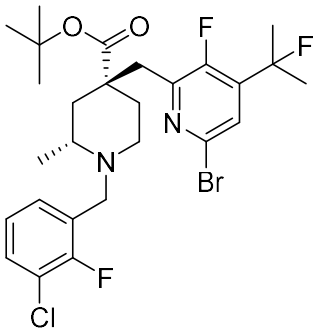
A una solución de (2R,4R)-4-((6-bromo-3-fluoro-4-(2-hidroxipropan-2-il)piridin-2-il)metil)-2-metilpiperidin-1,4-dicarboxilato de di-ter-butilo (431 mg, 790.128 µmol) en DCM (20 mL) se le agregó DAST (0.5 mL). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La solución resultante se apagó con una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y se extrajo con DCM (50 mL). La capa orgánica se lavó con salmuera (100 mL), se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna C18 de fase inversa, eluyendo con H_2O/ACN, para producir (2R,4R)-4-((6-bromo-3-fluoro-4-(2-fluoropropan-2-il)piridin-2-il)metil)-2-metilpiperidin-1,4-dicarboxilato de di-ter-butilo como un aceite amarillo (387 mg, Y=89%). LCMS (ESI, m/z): 547 $[M+H]^+$.

Paso 3: (2R,4R)-4-((6-bromo-3-fluoro-4-(2-fluoropropan-2-il)piridin-2-il)metil)-2-metilpiperidin-4-carboxilato de ter-butilo



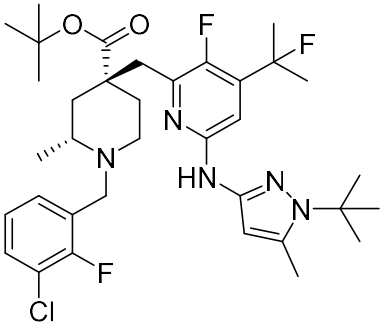
Siguiendo un procedimiento análogo al que se describe en el paso 3 para la síntesis del ejemplo 5, el (2R,4R)-4-((6-bromo-3-fluoro-4-(2-fluoropropan-2-il)piridin-2-il)metil)-2-metilpiperidin-1,4-dicarboxilato de di-ter-butilo (387 mg, 706.885 µmol) se convirtió en el compuesto del título como un aceite amarillo (268 mg, Y=85%). LCMS (ESI, m/z): 447 $[M+H]^+$.

Paso 4: (2R,4R)-4-((6-bromo-3-fluoro-4-(2-fluoropropan-2-il)piridin-2-il)metil)-1-(3-cloro-2-fluorobencil)-2-metilpiperidin-4-carboxilato de ter-butilo



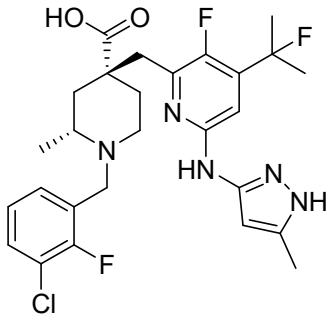
Siguiendo un procedimiento análogo al que se describe en el paso 4 para la síntesis del ejemplo 5, el (2R,4R)-4-((6-bromo-3-fluoro-4-(2-fluoropropan-2-il)piridin-2-il)metil)-2-metilpiperidin-4-carboxilato de ter-butilo (268 mg, 599.075 µmol) se convirtió en el compuesto del título como un aceite amarillo (167 mg, Y=47%). LCMS (ESI, m/z): 589 $[M+H]^+$.

Paso 5: (2R,4R)-4-((6-((1-(ter-butil)-5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)-3-fluoro-4-(2-fluoropropan-2-il)piridin-2-il)metil)-1-(3-cloro-2-fluorobencil)-2-metilpiperidin-4-carboxilato de ter-butilo



Siguiendo un procedimiento análogo al que se describe en el paso 2 para la síntesis del ejemplo 5, el (2R,4R)-4-((6-bromo-3-fluoro-4-(2-fluoropropan-2-il)piridin-2-il)metil)-1-(3-cloro-2-fluorobencil)-2-metilpiperidin-4-carboxilato de ter-butilo (167 mg, 283.092 µmol) se convirtió en el compuesto del título como un aceite amarillo (168 mg, Y=89%). LCMS (ESI, m/z): 662 $[M+H]^+$.

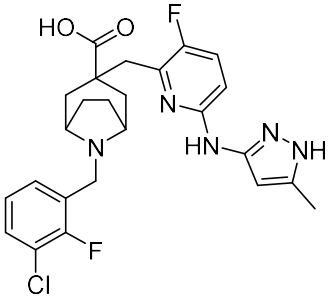
Paso 6: ácido (2R,4R)-1-(3-cloro-2-fluorobencil)-4-((3-fluoro-4-(2-fluoropropan-2-il)-6-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)piridin-2-il)metil)-2-metilpiperidin-4-carboxílico

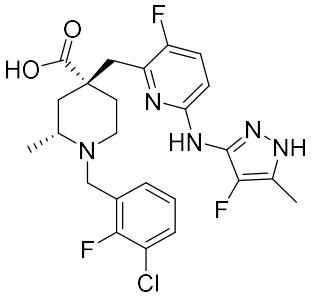
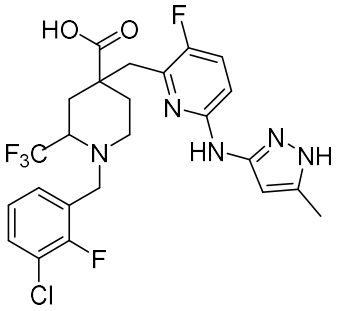
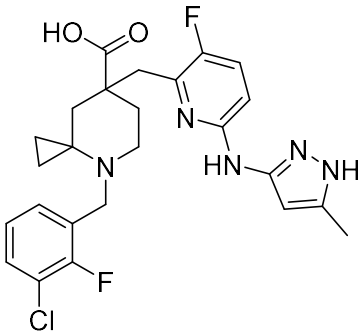
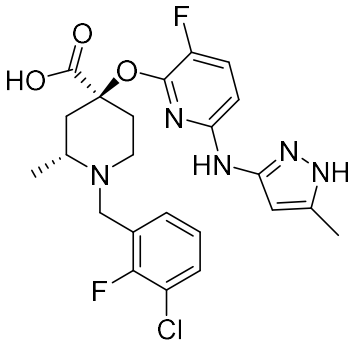


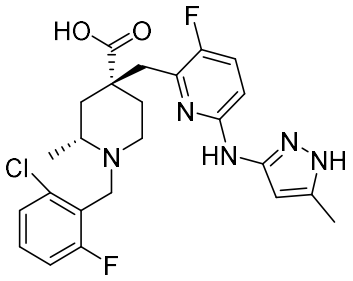
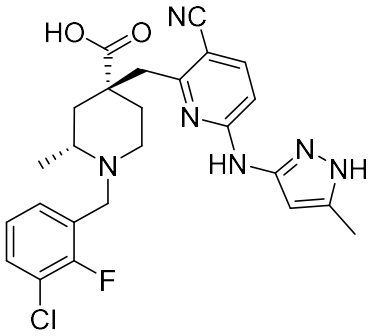
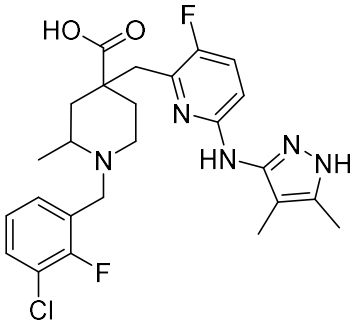
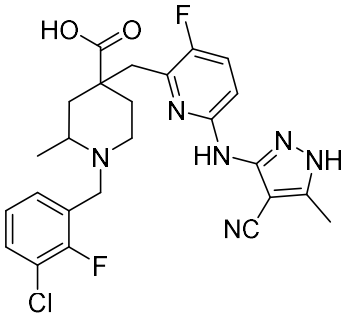
Siguiendo un procedimiento análogo al que se describe en el paso 5 para la síntesis del ejemplo 5, el (2R,4R)-4-((6-((1-(ter-butil)-5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)-3-fluoro-4-(2-fluoropropan-2-il)piridin-2-il)metil)-1-(3-cloro-2-fluorobencil)-2-metilpiperidin-4-carboxilato de ter-butilo (168 mg, 253.690 µmol) se convirtió en el compuesto del título como un sólido blanco (27 mg). LCMS (ESI, m/z): 550 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.70 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.56 (t, *J* = 6.9 Hz, 1H), 7.36 (t, *J* = 7.9 Hz, 1H), 6.96 (d, *J* = 4.6 Hz, 1H), 5.99 (s, 1H), 3.42 (s, 4H), 2.37 (s, 3H), 2.19 (dd, *J* = 43.0, 16.1 Hz, 5H), 1.74 (d, *J* = 22.7 Hz, 6H), 1.58 (d, *J* = 6.1 Hz, 3H).

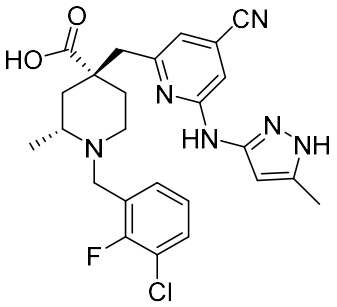
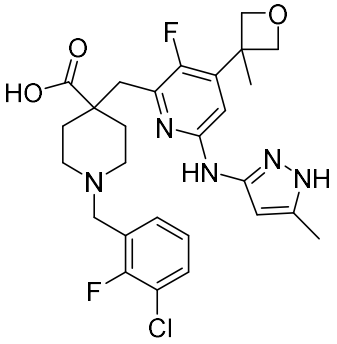
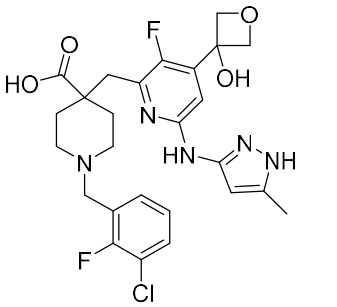
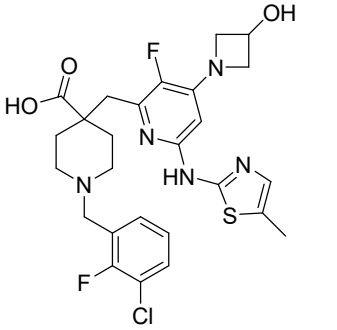
Los siguientes ejemplos del cuadro 12 se sintetizaron usando el procedimiento anterior o el procedimiento modificado, con los materiales iniciales correspondientes.

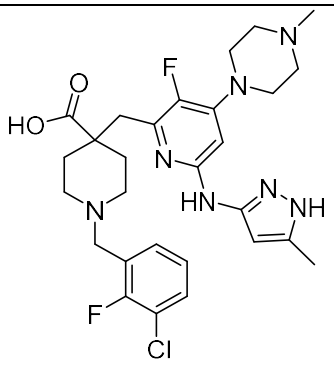
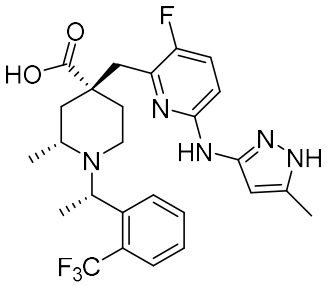
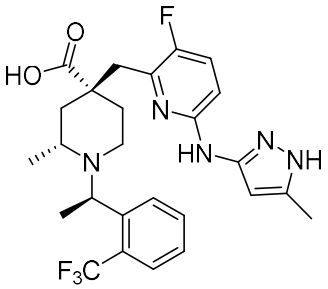
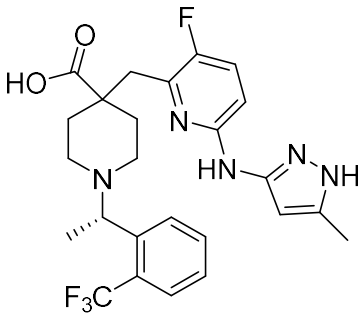
CUADRO 12

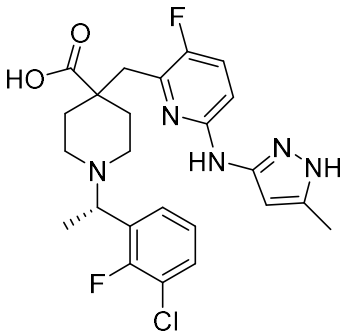
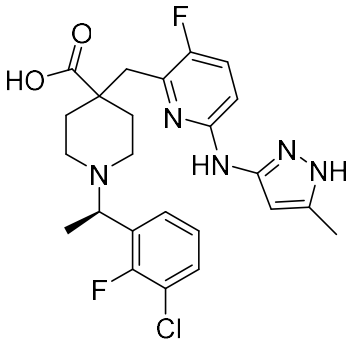
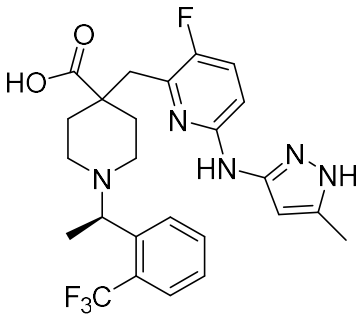
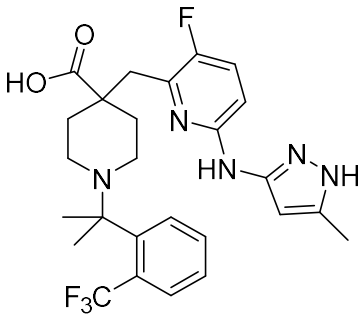
Ejemplo No.	Estructura	Nombre químico	MS: $(M+H)^+$
95.		ácido (1R,5S)-8-(3-cloro-2-fluorobencil)-3-((3-fluoro-6-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)piridin-2-il)metil)-8-azabiciclo[3.2.1]octano-3-carboxílico	502

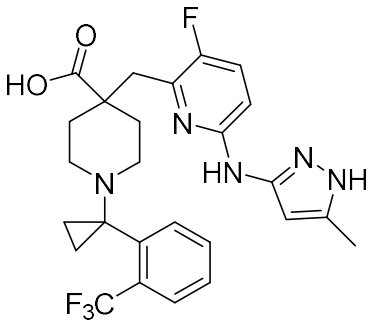
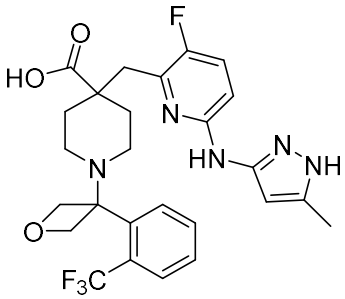
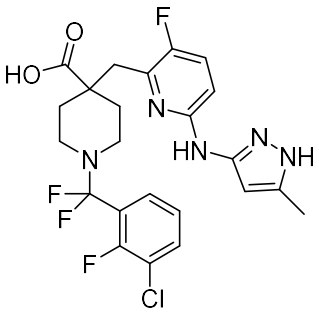
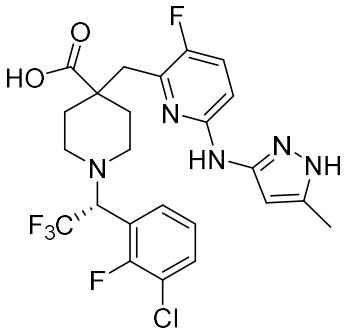
Ejemplo No.	Estructura	Nombre químico	MS: $(M+H)^+$
96.		ácido (2R,4R)-1-(3-cloro-2-fluorobencil)-4-((3-fluoro-6-((4-fluoro-5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)piridin-2-il)metil)-2-metilpiperidin-4-carboxílico	508
97.		ácido 1-(3-cloro-2-fluorobencil)-4-((3-fluoro-6-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)piridin-2-il)metil)-2-(trifluorometil)piperidin-4-carboxílico	544
98.		ácido 4-(3-cloro-2-fluorobencil)-7-((3-fluoro-6-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)piridin-2-il)metil)-4-azaespiro[2.5]octano-7-carboxílico	502
99.		ácido (2R,4S)-1-(3-cloro-2-fluorobencil)-4-((3-fluoro-6-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)piridin-2-il)oxi)-2-metilpiperidin-4-carboxílico	492

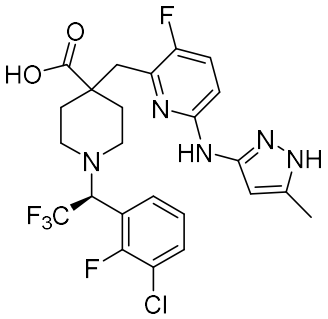
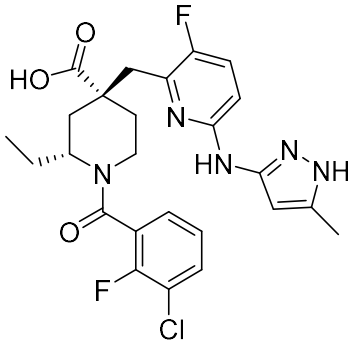
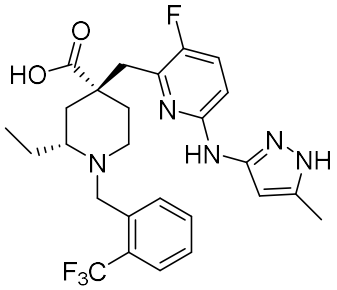
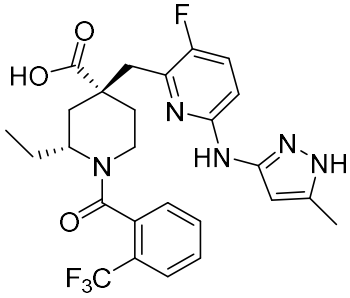
Ejemplo No.	Estructura	Nombre químico	MS: $(M+H)^+$
100.		ácido (2R,4R)-1-(2-cloro-6-fluorobencil)-4-((3-fluoro-6-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)piridin-2-il)metil)-2-metilpiperidin-4-carboxílico	490
101.		ácido (2R,4R)-1-(3-cloro-2-fluorobencil)-4-((3-ciano-6-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)piridin-2-il)metil)-2-metilpiperidin-4-carboxílico	497
102.		ácido 1-(3-cloro-2-fluorobencil)-4-((6-((4,5-dimetil-1H-pirazol-3-il)amino)-3-fluoropiridin-2-il)metil)-2-metilpiperidin-4-carboxílico	504
103.		ácido 1-(3-cloro-2-fluorobencil)-4-((6-((4-ciano-5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)-3-fluoropiridin-2-il)metil)-2-metilpiperidin-4-carboxílico	515

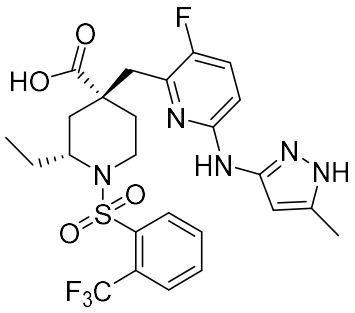
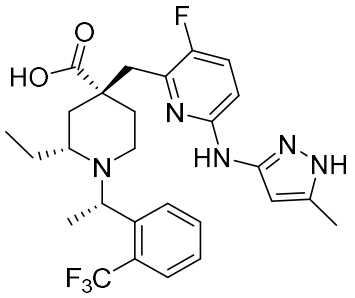
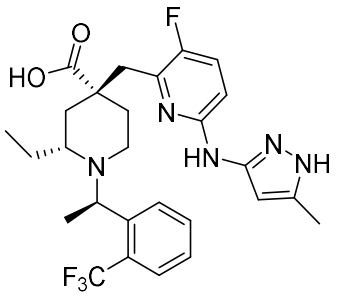
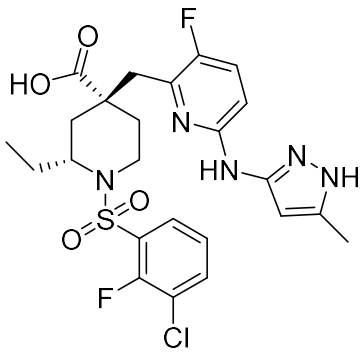
Ejemplo No.	Estructura	Nombre químico	MS: $(M+H)^+$
104.		ácido (2R,4R)-1-(3-cloro-2-fluorobencil)-4-((4-ciano-6-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)piridin-2-il)metil)-2-metilpiperidin-4-carboxílico	497
105.		ácido 1-(3-cloro-2-fluorobencil)-4-((3-fluoro-6-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)-4-(3-metiloxetan-3-il)piridin-2-il)metil)piperidin-4-carboxílico	546
106.		ácido 1-(3-cloro-2-fluorobencil)-4-((3-fluoro-4-(3-hidroxioxetan-3-il)-6-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)piridin-2-il)metil)piperidin-4-carboxílico	548
107.		ácido 1-(3-cloro-2-fluorobencil)-4-((3-fluoro-4-(3-hidroxiazetidin-1-il)-6-((5-metiltiazol-2-il)amino)piridin-2-il)metil)piperidin-4-carboxílico	564

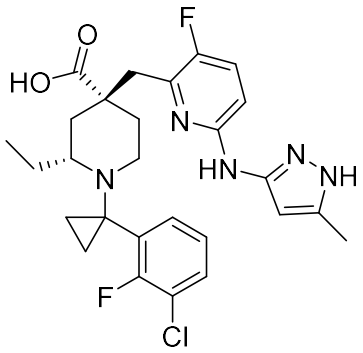
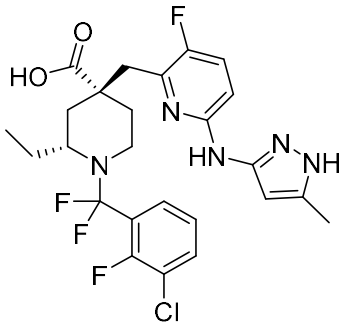
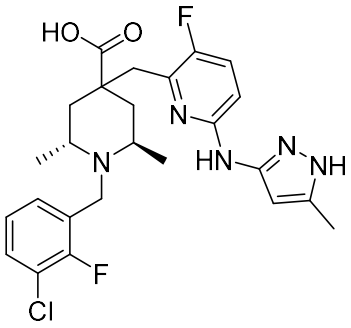
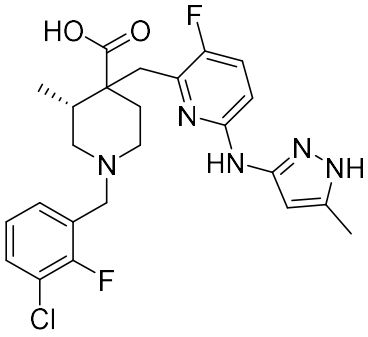
Ejemplo No.	Estructura	Nombre químico	MS: $(M+H)^+$
108.		ácido 1-(3-cloro-2-fluorobencil)-4-((3-fluoro-6-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)-4-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-2-il)metil)piperidin-4-carboxílico	574
109.		ácido (2R,4R)-4-((3-fluoro-6-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)piridin-2-il)metil)-2-metil-1-((S)-1-(2-(trifluorometil)fenil)etil)piperidin-4-carboxílico	520
110.		ácido (2R,4R)-4-((3-fluoro-6-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)piridin-2-il)metil)-2-metil-1-((R)-1-(2-(trifluorometil)fenil)etil)piperidin-4-carboxílico	520
111.		ácido (S)-4-((3-fluoro-6-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)-piridin-2-il)metil)-1-(1-(2-(trifluorometil)fenil)etil)piperidin-4-carboxílico	505

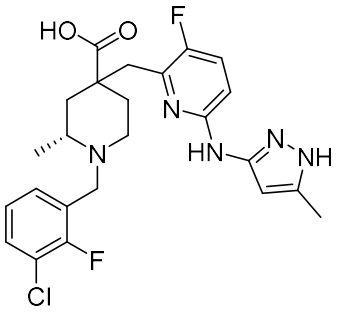
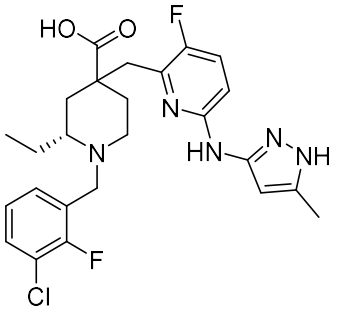
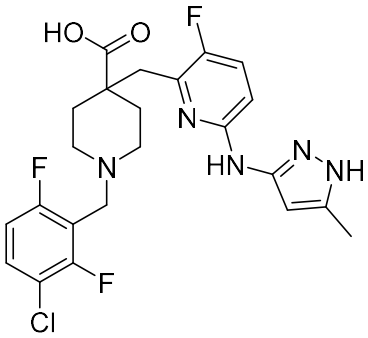
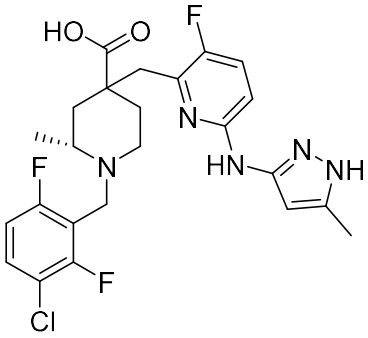
Ejemplo No.	Estructura	Nombre químico	MS: $(M+H)^+$
112.		ácido (S)-1-(1-(3-cloro-2-fluorofenil)etil)-4-((3-fluoro-6-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)piridin-2-il)metil)piperidin-4-carboxílico	490
113.		ácido (R)-1-(1-(3-cloro-2-fluorofenil)etil)-4-((3-fluoro-6-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)piridin-2-il)metil)piperidin-4-carboxílico	490
114.		ácido (R)-4-((3-fluoro-6-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)piridin-2-il)metil)-1-(1-(2-(trifluorometil)fenil)-etil)piperidin-4-carboxílico	506
115.		ácido 4-((3-fluoro-6-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)piridin-2-il)metil)-1-(2-(2-(trifluorometil)fenil)propan-2-il)piperidin-4-carboxílico	520

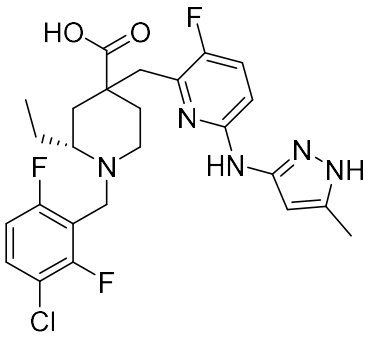
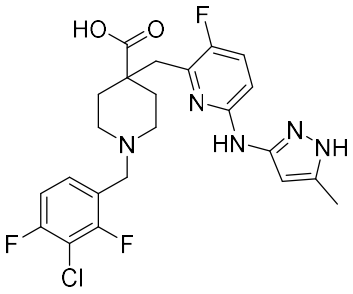
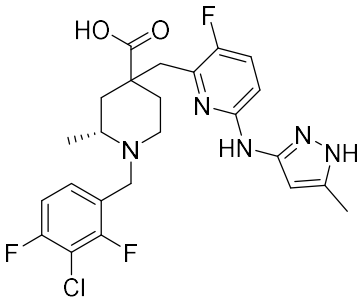
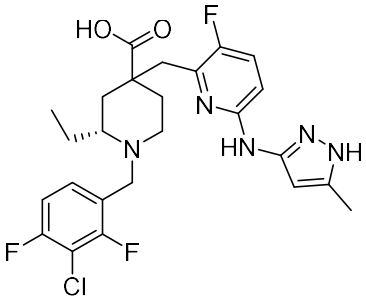
Ejemplo No.	Estructura	Nombre químico	MS: $(M+H)^+$
116.		ácido 4-((3-fluoro-6-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)piridin-2-il)metil)-1-(1-(2-(trifluorometil)fenil)ciclopropil)-piperidin-4-carboxílico	518
117.		ácido 4-((3-fluoro-6-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)piridin-2-il)metil)-1-(3-(2-(trifluorometil)fenil)oxetan-3-il)piperidin-4-carboxílico	534
118.		ácido 1-((3-cloro-2-fluorofenil)difluorometil)-4-((3-fluoro-6-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)piridin-2-il)metil)piperidin-4-carboxílico	512
119.		ácido (R)-1-(1-(3-cloro-2-fluorofenil)-2,2,2-trifluoroetil)-4-((3-fluoro-6-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)piridin-2-il)metil)piperidin-4-carboxílico	544

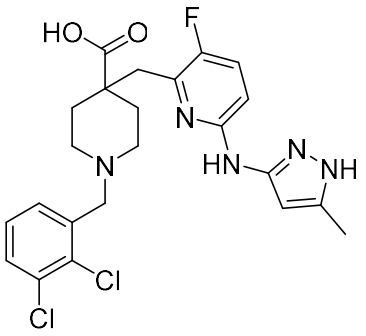
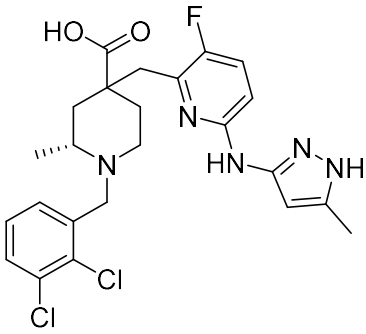
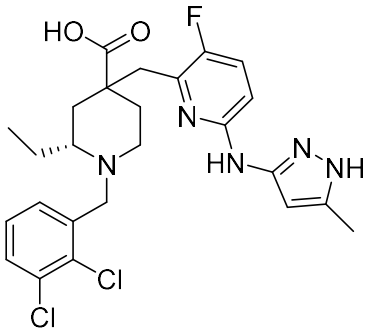
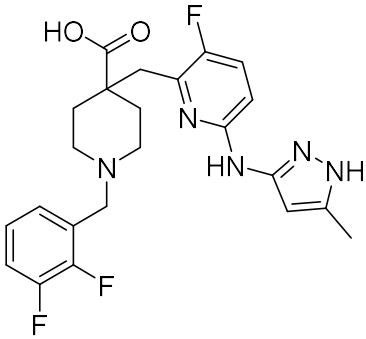
Ejemplo No.	Estructura	Nombre químico	MS: $(M+H)^+$
120.		ácido (S)-1-(1-(3-cloro-2-fluorofenil)-2,2,2-trifluoroetil)-4-((3-fluoro-6-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)piridin-2-il)metil)piperidin-4-carboxílico	544
121.		ácido (2R,4R)-1-(3-cloro-2-fluorobenzoil)-2-etil-4-((3-fluoro-6-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)piridin-2-il)metil)piperidin-4-carboxílico	518
122.		ácido (2R,4R)-2-etil-4-((3-fluoro-6-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)piridin-2-il)metil)-1-(2-(trifluorometil)bencil)piperidin-4-carboxílico	520
123.		ácido (2R,4R)-2-etil-4-((3-fluoro-6-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)piridin-2-il)metil)-1-(2-(trifluorometil)benzoil)piperidin-4-carboxílico	534

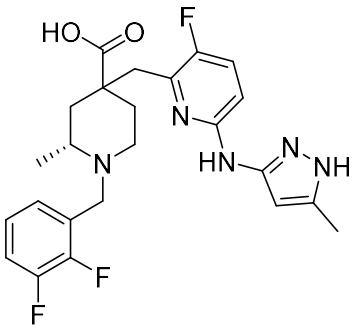
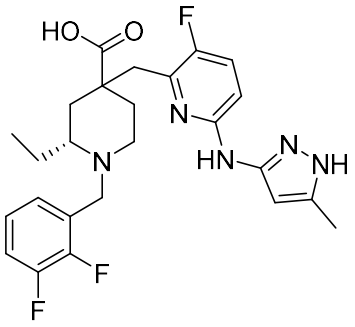
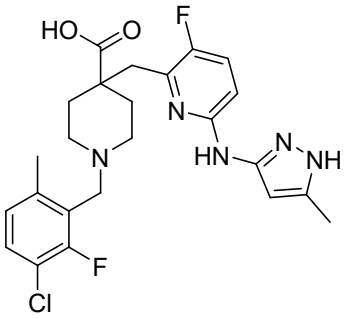
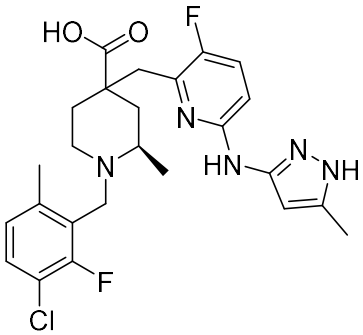
Ejemplo No.	Estructura	Nombre químico	MS: $(M+H)^+$
124.		ácido (2R,4R)-2-etil-4-((3-fluoro-6-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)piridin-2-il)metil)-1-((2-(trifluorometil)fenil)sulfonil)-piperidin-4-carboxílico	570
125.		ácido (2R,4R)-2-etil-4-((3-fluoro-6-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)piridin-2-il)metil)-1-((S)-1-(2-(trifluorometil)fenil)-etil)piperidin-4-carboxílico	534
126.		ácido (2R,4R)-2-etil-4-((3-fluoro-6-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)piridin-2-il)metil)-1-((R)-1-(2-(trifluorometil)fenil)-etil)piperidin-4-carboxílico	534
127.		ácido (2R,4R)-1-((3-cloro-2-fluorofenil)sulfonil)-2-etil-4-((3-fluoro-6-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)piridin-2-il)metil)piperidin-4-carboxílico	554

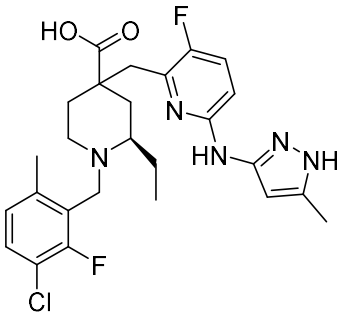
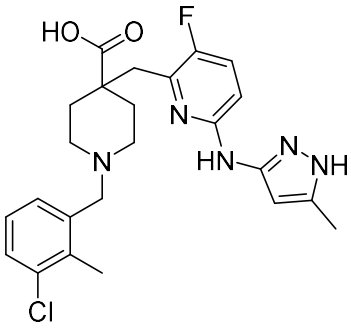
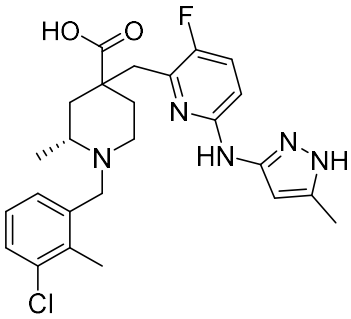
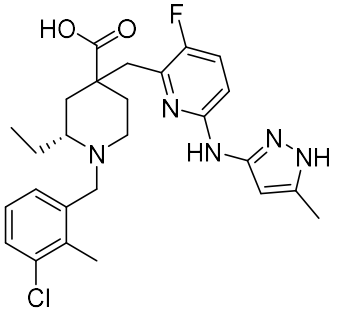
Ejemplo No.	Estructura	Nombre químico	MS: $(M+H)^+$
128.		ácido (2R,4R)-1-(1-(3-cloro-2-fluorofenil)ciclopropil)-2-etil-4-((3-fluoro-6-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)piridin-2-il)metil)piperidin-4-carboxílico	530
129.		ácido (2R,4R)-1-((3-cloro-2-fluorofenil)difluorometil)-2-etil-4-((3-fluoro-6-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)piridin-2-il)metil)piperidin-4-carboxílico	540
130.		ácido (2R,6R)-1-(3-cloro-2-fluorobencil)-4-((3-fluoro-6-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)piridin-2-il)metil)-2,6-dimetilpiperidin-4-carboxílico	504
131.		ácido (3R)-1-(3-cloro-2-fluorobencil)-4-((3-fluoro-6-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)piridin-2-il)metil)-3-metilpiperidin-4-carboxílico	490

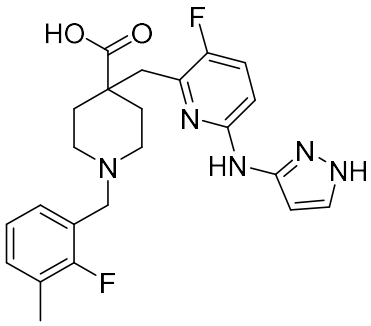
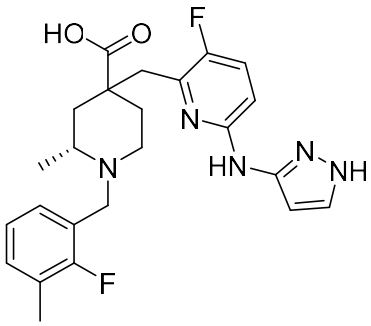
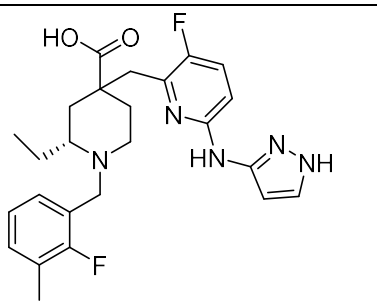
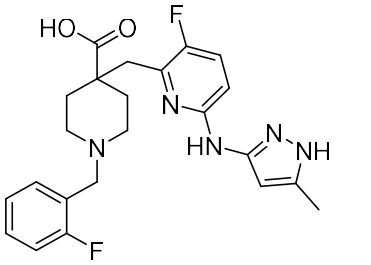
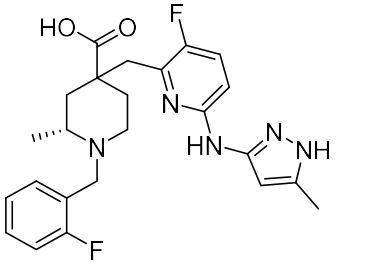
Ejemplo No.	Estructura	Nombre químico	MS: $(M+H)^+$
132.		ácido (2R)-1-(3-cloro-2-fluorobencil)-4-((3-fluoro-6-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)piridin-2-il)metil)-2-metilpiperidin-4-carboxílico	490
133.		ácido (2R)-1-(3-cloro-2-fluorobencil)-2-etil-4-((3-fluoro-6-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)piridin-2-il)metil)piperidin-4-carboxílico	504
134.		ácido 1-(3-cloro-2,6-difluorobencil)-4-((3-fluoro-6-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)piridin-2-il)metil)piperidin-4-carboxílico	494
135.		ácido (2R)-1-(3-cloro-2,6-difluorobencil)-4-((3-fluoro-6-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)piridin-2-il)metil)-2-metilpiperidin-4-carboxílico	508

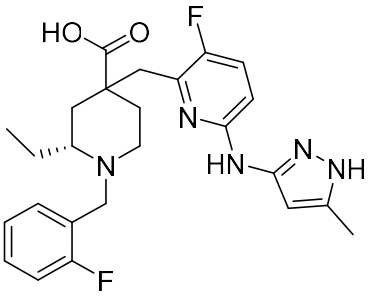
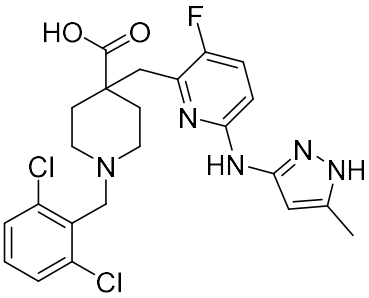
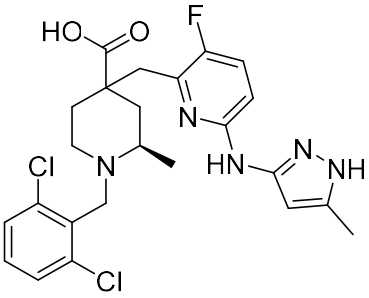
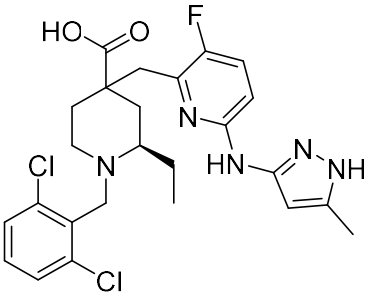
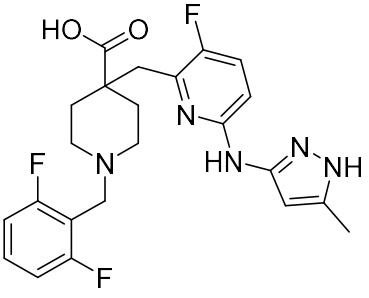
Ejemplo No.	Estructura	Nombre químico	MS: $(M+H)^+$
136.		ácido (2R)-1-(3-cloro-2,6-difluorobencil)-2-etil-4-((3-fluoro-6-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)piridin-2-il)metil)piperidin-4-carboxílico	522
137.		ácido 1-(3-cloro-2,4-difluorobencil)-4-((3-fluoro-6-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)piridin-2-il)metil)piperidin-4-carboxílico	494
138.		ácido (2R)-1-(3-cloro-2,4-difluorobencil)-4-((3-fluoro-6-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)piridin-2-il)metil)-2-metilpiperidin-4-carboxílico	508
139.		ácido (2R)-1-(3-cloro-2,4-difluorobencil)-2-etil-4-((3-fluoro-6-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)piridin-2-il)metil)piperidin-4-carboxílico	522

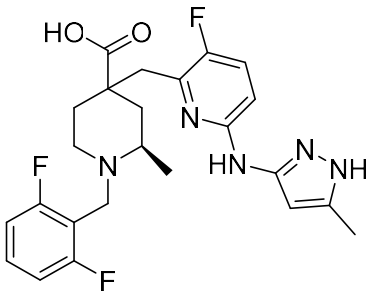
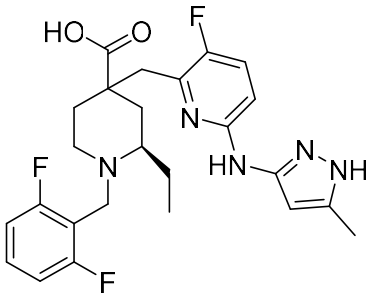
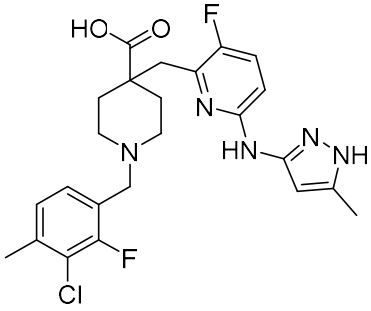
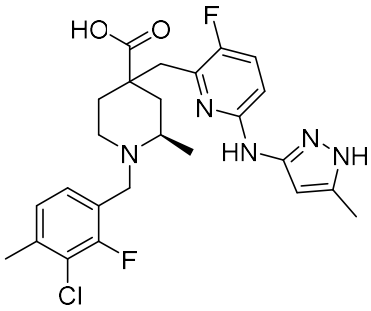
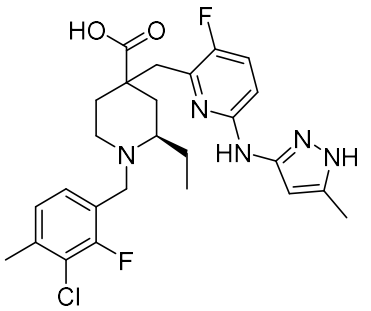
Ejemplo No.	Estructura	Nombre químico	MS: $(M+H)^+$
140.		ácido 1-(2,3-diclorobencil)-4-((3-fluoro-6-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)piridin-2-il)metil)piperidin-4-carboxílico	492
141.		ácido (2R)-1-(2,3-diclorobencil)-4-((3-fluoro-6-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)piridin-2-il)metil)-2-metilpiperidin-4-carboxílico	506
142.		ácido (2R)-1-(2,3-diclorobencil)-2-etil-4-((3-fluoro-6-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)piridin-2-il)metil)piperidin-4-carboxílico	520
143.		ácido 1-(2,3-difluorobencil)-4-((3-fluoro-6-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)piridin-2-il)metil)piperidin-4-carboxílico	460

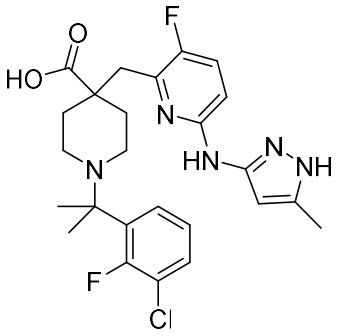
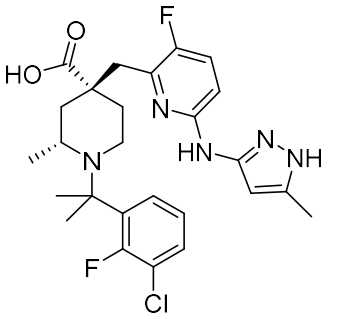
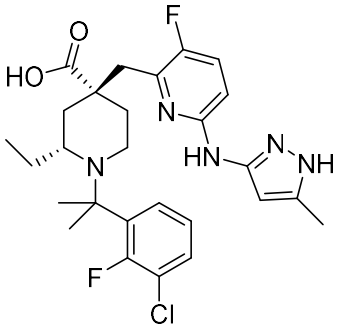
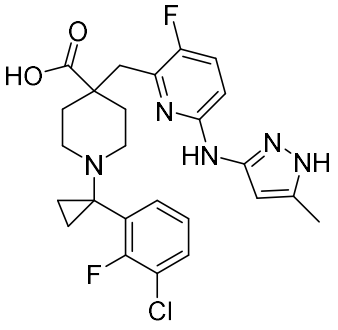
Ejemplo No.	Estructura	Nombre químico	MS: $(M+H)^+$
144.		ácido (2R)-1-(2,3-difluorobencil)-4-((3-fluoro-6-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)piridin-2-il)metil)-2-metilpiperidin-4-carboxílico	474
145.		ácido (2R)-1-(2,3-difluorobencil)-2-etil-4-((3-fluoro-6-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)piridin-2-il)metil)piperidin-4-carboxílico	488
146.		ácido 1-(3-cloro-2-fluoro-6-metilbencil)-4-((3-fluoro-6-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)piridin-2-il)metil)piperidin-4-carboxílico	490
147.		ácido (2R)-1-(3-cloro-2-fluoro-6-metilbencil)-4-((3-fluoro-6-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)piridin-2-il)metil)-2-metilpiperidin-4-carboxílico	504

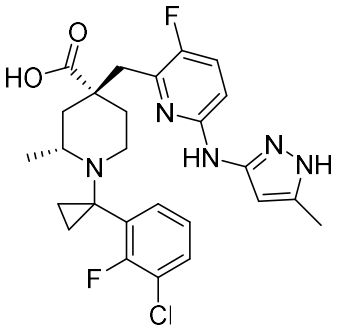
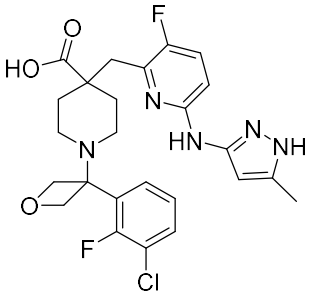
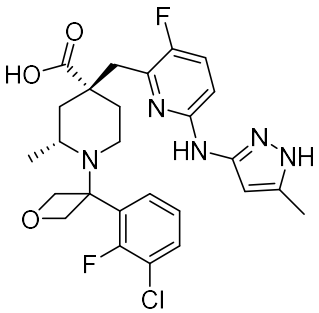
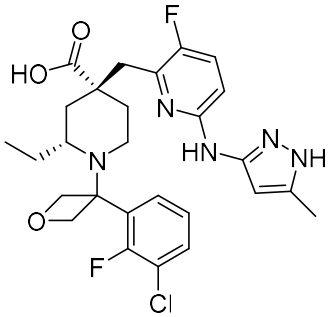
Ejemplo No.	Estructura	Nombre químico	MS: $(M+H)^+$
148.		ácido (2R)-1-(3-cloro-2-fluoro-6-metilbencil)-2-etil-4-((3-fluoro-6-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)piridin-2-il)metil)piperidin-4-carboxílico	518
149.		ácido 1-(3-cloro-2-metilbencil)-4-((3-fluoro-6-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)piridin-2-il)metil)piperidin-4-carboxílico	472
150.		ácido (2R)-1-(3-cloro-2-metilbencil)-4-((3-fluoro-6-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)piridin-2-il)metil)-2-metilpiperidin-4-carboxílico	486
151.		ácido (2R)-1-(3-cloro-2-metilbencil)-2-etil-4-((3-fluoro-6-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)piridin-2-il)metil)piperidin-4-carboxílico	500

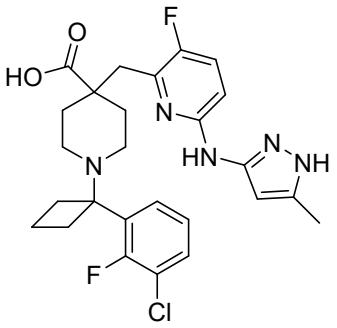
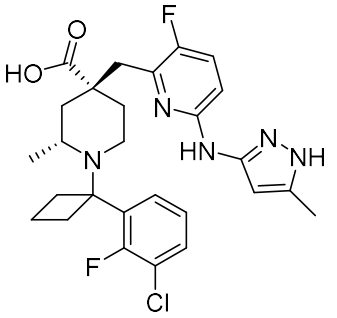
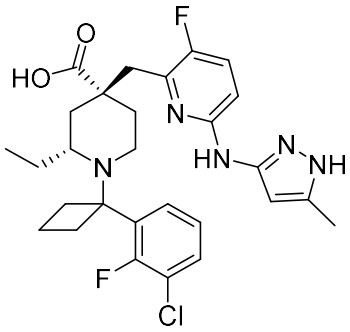
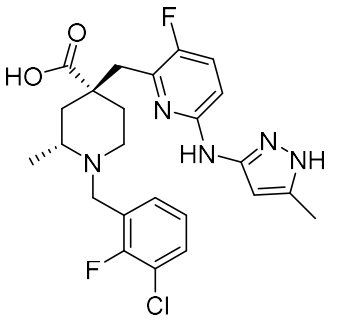
Ejemplo No.	Estructura	Nombre químico	MS: $(M+H)^+$
152.		ácido 4-((6-((1H-pirazol-3-il)amino)-3-fluoropiridin-2-il)metil)-1-(2-fluoro-3-metilbencil)piperidin-4-carboxílico	442
153.		ácido (2R)-4-((6-((1H-pirazol-3-il)amino)-3-fluoropiridin-2-il)metil)-1-(2-fluoro-3-metilbencil)-2-metilpiperidin-4-carboxílico	456
154.		ácido (2R)-4-((6-((1H-pirazol-3-il)amino)-3-fluoropiridin-2-il)metil)-2-etil-1-(2-fluoro-3-metilbencil)piperidin-4-carboxílico	470
155.		ácido 4-((3-fluoro-6-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)piridin-2-il)metil)-1-(2-fluorobencil)piperidin-4-carboxílico	442
156.		ácido (2R)-4-((3-fluoro-6-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)piridin-2-il)metil)-1-(2-fluorobencil)-2-metilpiperidin-4-carboxílico	456

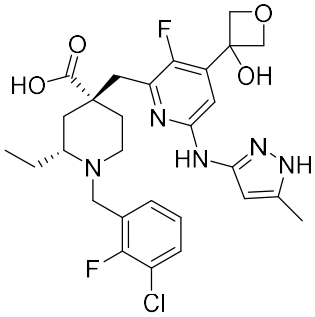
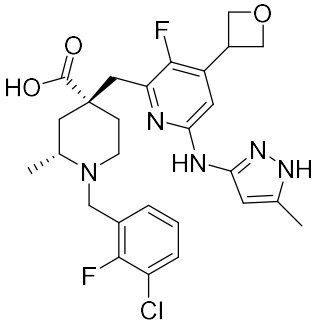
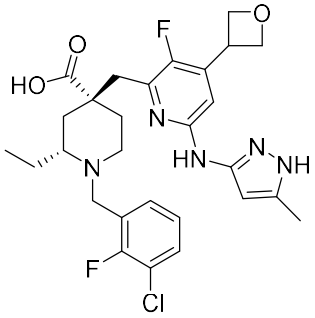
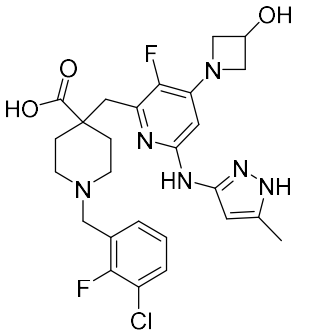
Ejemplo No.	Estructura	Nombre químico	MS: $(M+H)^+$
157.		ácido (2R)-2-etil-4-((3-fluoro-6-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)piridin-2-il)metil)-1-(2-fluorobencil)piperidin-4-carboxílico	470
158.		ácido 1-(2,6-diclorobencil)-4-((3-fluoro-6-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)piridin-2-il)metil)piperidin-4-carboxílico	492
159.		ácido (2R)-1-(2,6-diclorobencil)-4-((3-fluoro-6-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)piridin-2-il)metil)-2-metilpiperidin-4-carboxílico	506
160.		ácido (2R)-1-(2,6-diclorobencil)-2-etil-4-((3-fluoro-6-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)piridin-2-il)metil)piperidin-4-carboxílico	520
161.		ácido 1-(2,6-difluorobencil)-4-((3-fluoro-6-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)piridin-2-il)metil)piperidin-4-carboxílico	560

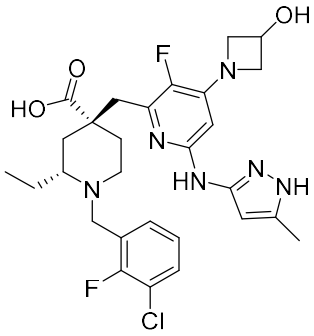
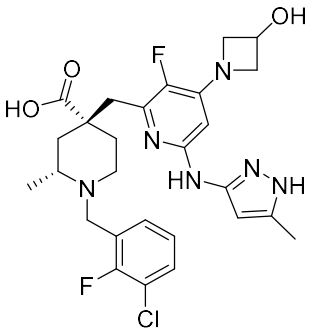
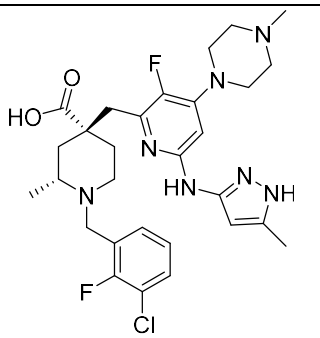
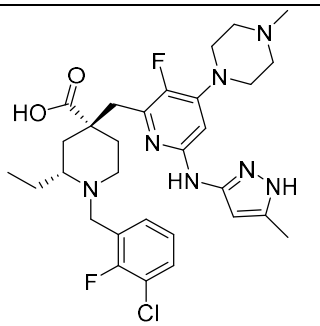
Ejemplo No.	Estructura	Nombre químico	MS: $(M+H)^+$
162.		ácido (2R)-1-(2,6-difluorobencil)-4-((3-fluoro-6-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)piridin-2-il)metil)-2-metilpiperidin-4-carboxílico	474
163.		ácido (2R)-1-(2,6-difluorobencil)-2-etil-4-((3-fluoro-6-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)piridin-2-il)metil)piperidin-4-carboxílico	488
164.		ácido 1-(3-cloro-2-fluoro-4-metilbencil)-4-((3-fluoro-6-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)piridin-2-il)metil)piperidin-4-carboxílico	490
165.		ácido (2R)-1-(3-cloro-2-fluoro-4-metilbencil)-4-((3-fluoro-6-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)piridin-2-il)metil)-2-metilpiperidin-4-carboxílico	504
166.		ácido (2R)-1-(3-cloro-2-fluoro-4-metilbencil)-2-etil-4-((3-fluoro-6-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)piridin-2-il)metil)piperidin-4-carboxílico	518

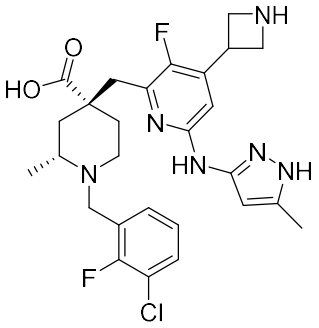
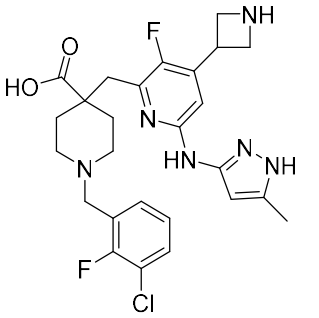
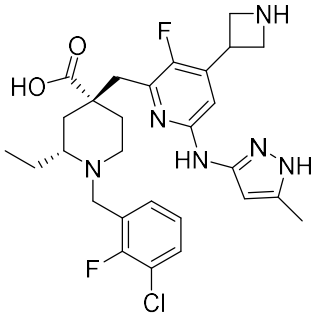
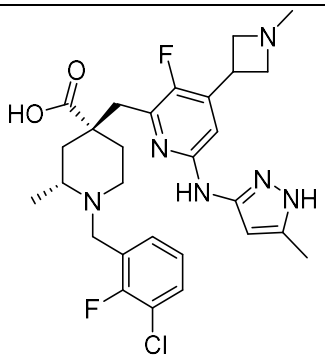
Ejemplo No.	Estructura	Nombre químico	MS: $(M+H)^+$
167.		ácido 1-(2-(3-cloro-2-fluorofenil)propan-2-il)-4-((3-fluoro-6-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)piridin-2-il)metil)piperidin-4-carboxílico	504
168.		ácido (2R,4R)-1-(2-(3-cloro-2-fluorofenil)propan-2-il)-4-((3-fluoro-6-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)piridin-2-il)metil)-2-metilpiperidin-4-carboxílico	518
169.		ácido (2R,4R)-1-(2-(3-cloro-2-fluorofenil)propan-2-il)-2-etil-4-((3-fluoro-6-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)piridin-2-il)metil)piperidin-4-carboxílico	532
170.		ácido 1-(1-(3-cloro-2-fluorofenil)ciclopropil)-4-((3-fluoro-6-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)piridin-2-il)metil)piperidin-4-carboxílico	502

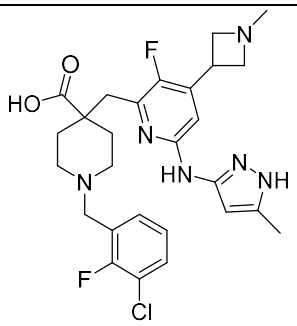
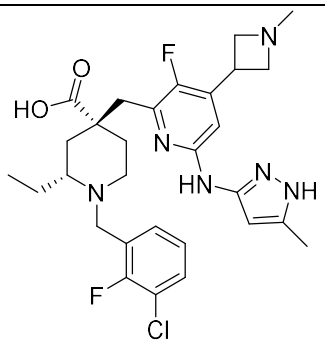
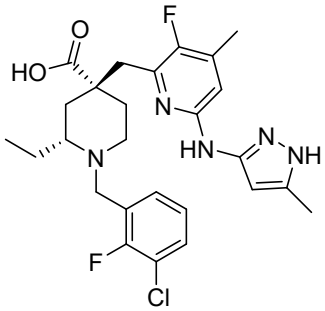
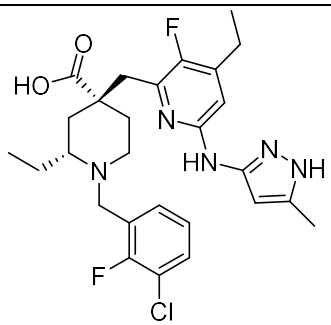
Ejemplo No.	Estructura	Nombre químico	MS: $(M+H)^+$
171.		ácido (2R,4R)-1-(1-(3-cloro-2-fluorofenil)ciclopropil)-4-((3-fluoro-6-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)piridin-2-il)metil)-2-metilpiperidin-4-carboxílico	516
172.		ácido 1-(3-(3-cloro-2-fluorofenil)oxetan-3-il)-4-((3-fluoro-6-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)piridin-2-il)metil)piperidin-4-carboxílico	518
173.		ácido (2R,4R)-1-(3-(3-cloro-2-fluorofenil)oxetan-3-il)-4-((3-fluoro-6-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)piridin-2-il)metil)-2-metilpiperidin-4-carboxílico	532
174.		ácido (2R,4R)-1-(3-(3-cloro-2-fluorofenil)oxetan-3-il)-2-etil-4-((3-fluoro-6-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)piridin-2-il)metil)piperidin-4-carboxílico	545

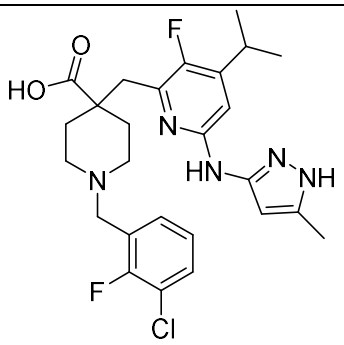
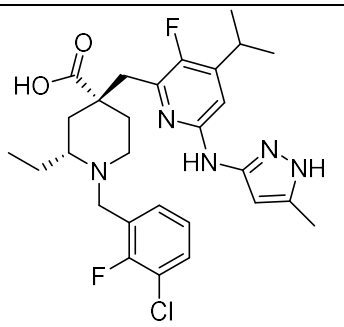
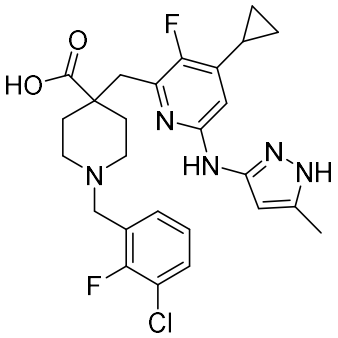
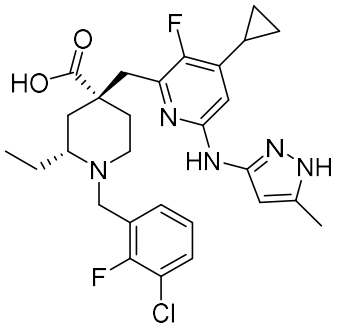
Ejemplo No.	Estructura	Nombre químico	MS: $(M+H)^+$
175.		ácido 1-(1-(3-cloro-2-fluorofenil)ciclobutil)-4-((3-fluoro-6-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)piridin-2-il)metil)piperidin-4-carboxílico	516
176.		ácido (2R,4R)-1-(1-(3-cloro-2-fluorofenil)ciclobutil)-4-((3-fluoro-6-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)piridin-2-il)metil)-2-metilpiperidin-4-carboxílico	530
177.		ácido (2R,4R)-1-(1-(3-cloro-2-fluorofenil)ciclobutil)-2-etil-4-((3-fluoro-6-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)piridin-2-il)metil)piperidin-4-carboxílico	544
178.		ácido (2R,4R)-1-(3-cloro-2-fluorobencil)-4-((3-fluoro-6-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)piridin-2-il)metil)-2-metilpiperidin-4-carboxílico	490

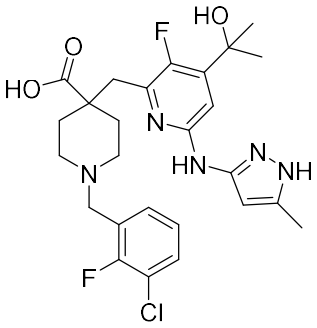
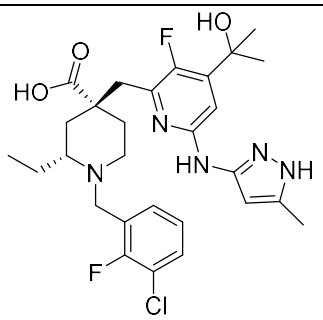
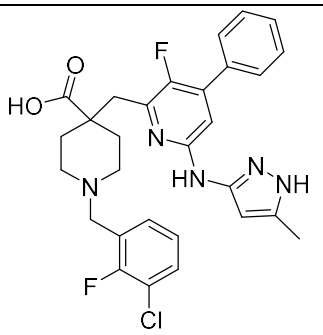
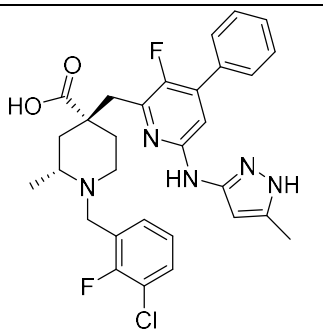
Ejemplo No.	Estructura	Nombre químico	MS: $(M+H)^+$
179.		ácido (2R,4R)-1-(3-cloro-2-fluorobencil)-2-etil-4-((3-fluoro-4-(3-hidroxioxetan-3-il)-6-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)piridin-2-il)metil)piperidin-4-carboxílico	576
180.		ácido (2R,4R)-1-(3-cloro-2-fluorobencil)-4-((3-fluoro-6-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)-4-(oxetan-3-il)piridin-2-il)metil)-2-metilpiperidin-4-carboxílico	546
181.		ácido (2R,4R)-1-(3-cloro-2-fluorobencil)-2-etil-4-((3-fluoro-6-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)-4-(oxetan-3-il)piridin-2-il)metil)piperidin-4-carboxílico	560
182.		ácido 1-(3-cloro-2-fluorobencil)-4-((3-fluoro-4-(3-hidroxiazetidin-1-il)-6-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)piridin-2-il)metil)piperidin-4-carboxílico	547

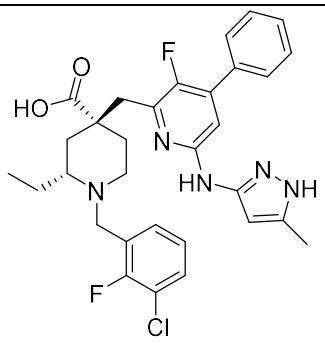
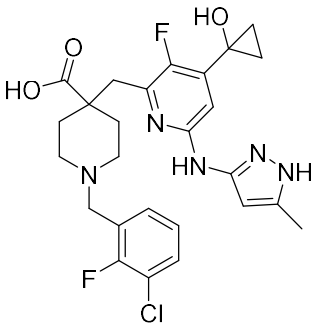
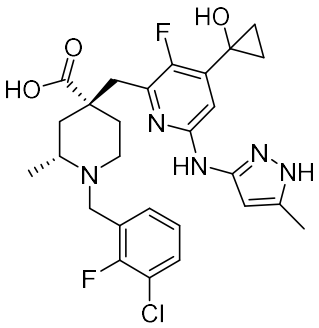
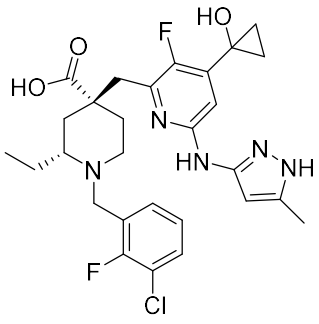
Ejemplo No.	Estructura	Nombre químico	MS: $(M+H)^+$
183.		ácido (2R,4R)-1-(3-cloro-2-fluorobencil)-2-etil-4-((3-fluoro-4-(3-hidroxiazetidin-1-il)-6-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)piridin-2-il)metil)piperidin-4-carboxílico	575
184.		ácido (2R,4R)-1-(3-cloro-2-fluorobencil)-4-((3-fluoro-4-(3-hidroxiazetidin-1-il)-6-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)piridin-2-il)metil)-2-metilpiperidin-4-carboxílico	561
185.		ácido (2R,4R)-1-(3-cloro-2-fluorobencil)-4-((3-fluoro-6-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)-4-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-2-il)metil)-2-metilpiperidin-4-carboxílico	588
186.		ácido (2R,4R)-1-(3-cloro-2-fluorobencil)-2-etil-4-((3-fluoro-6-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)-4-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-2-il)metil)piperidin-4-carboxílico	602

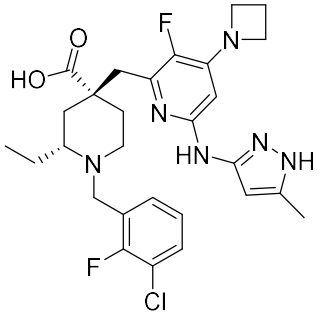
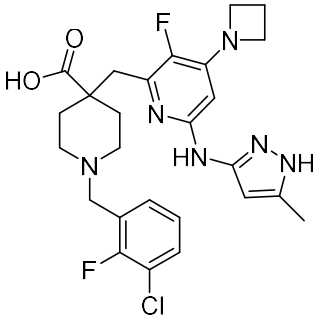
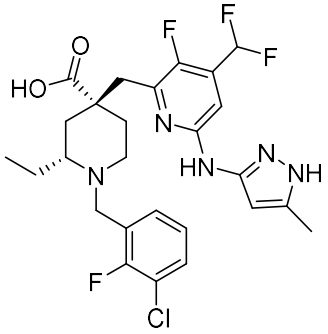
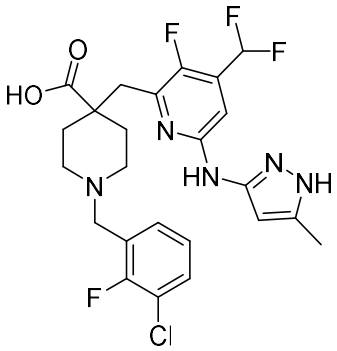
Ejemplo No.	Estructura	Nombre químico	MS: $(M+H)^+$
187.		ácido (2R,4R)-4-((4-(azetidin-3-il)-3-fluoro-6-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)piridin-2-il)metil)-1-(3-cloro-2-fluorobencil)-2-metilpiperidin-4-carboxílico	545
188.		ácido 4-((4-(azetidin-3-il)-3-fluoro-6-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)piridin-2-il)metil)-1-(3-cloro-2-fluorobencil)piperidin-4-carboxílico	531
189.		ácido (2R,4R)-4-((4-(azetidin-3-il)-3-fluoro-6-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)piridin-2-il)metil)-1-(3-cloro-2-fluorobencil)-2-etilpiperidin-4-carboxílico	559
190.		ácido (2R,4R)-1-(3-cloro-2-fluorobencil)-4-((3-fluoro-6-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)-4-(1-metilazetidin-3-il)piridin-2-il)metil)-2-metilpiperidin-4-carboxílico	559

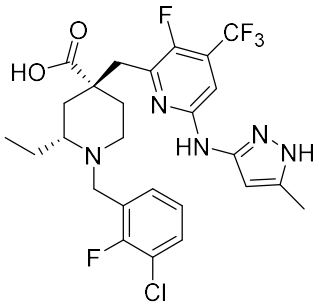
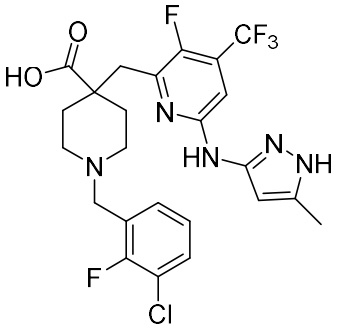
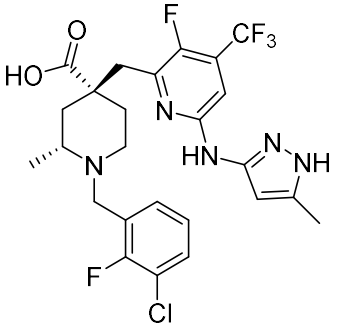
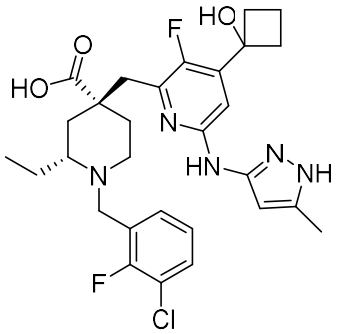
Ejemplo No.	Estructura	Nombre químico	MS: $(M+H)^+$
191.		ácido 1-(3-cloro-2-fluorobencil)-4-((3-fluoro-6-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)-4-(1-metilazetidin-3-il)piridin-2-il)metil)piperidin-4-carboxílico	545
192.		ácido (2R,4R)-1-(3-cloro-2-fluorobencil)-2-etil-4-((3-fluoro-6-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)-4-(1-metilazetidin-3-il)piridin-2-il)metil)piperidin-4-carboxílico	573
193.		ácido (2R,4R)-1-(3-cloro-2-fluorobencil)-2-etil-4-((3-fluoro-4-metil-6-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)piridin-2-il)metil)piperidin-4-carboxílico	518
194.		ácido (2R,4R)-1-(3-cloro-2-fluorobencil)-2-etil-4-((4-etil-3-fluoro-6-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)piridin-2-il)metil)piperidin-4-carboxílico	532

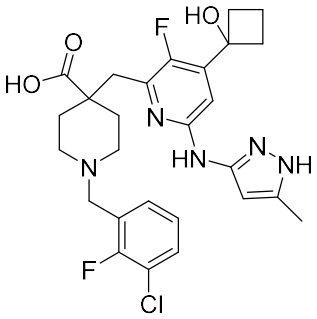
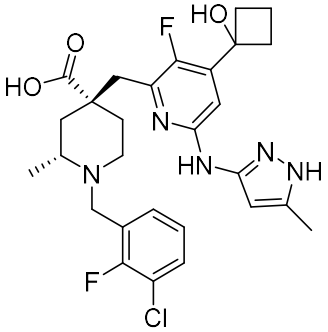
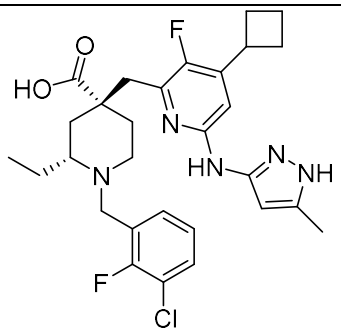
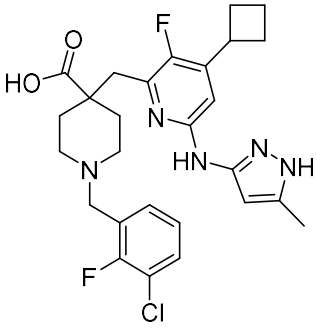
Ejemplo No.	Estructura	Nombre químico	MS: $(M+H)^+$
195.		ácido 1-(3-cloro-2-fluorobencil)-4-((3-fluoro-4-isopropil-6-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)piridin-2-il)metil)piperidin-4-carboxílico	518
196.		ácido (2R,4R)-1-(3-cloro-2-fluorobencil)-2-etil-4-((3-fluoro-4-isopropil-6-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)piridin-2-il)metil)piperidin-4-carboxílico	546
197.		ácido 1-(3-cloro-2-fluorobencil)-4-((4-ciclopropil-3-fluoro-6-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)piridin-2-il)metil)piperidin-4-carboxílico	516
198.		ácido (2R,4R)-1-(3-cloro-2-fluorobencil)-4-((4-ciclopropil-3-fluoro-6-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)piridin-2-il)metil)-2-etilpiperidin-4-carboxílico	544

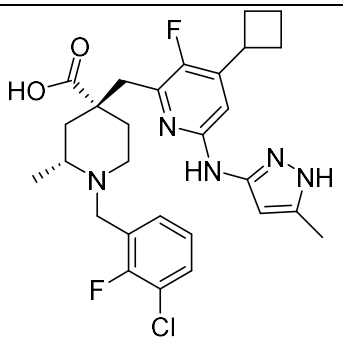
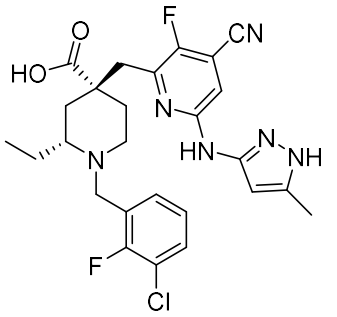
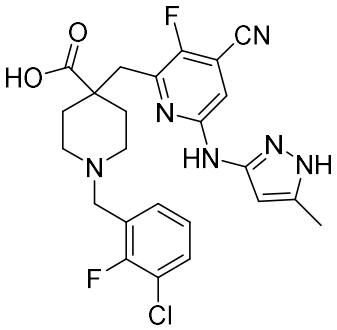
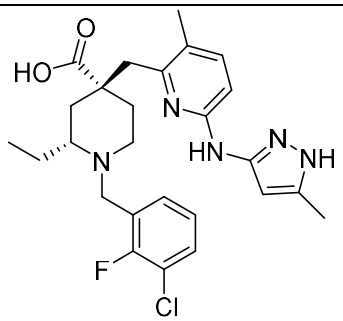
Ejemplo No.	Estructura	Nombre químico	MS: $(M+H)^+$
199.		ácido 1-(3-cloro-2-fluorobencil)-4-((3-fluoro-4-(2-hidroxipropan-2-il)-6-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)piridin-2-il)metil)piperidin-4-carboxílico	534
200.		ácido (2R,4R)-1-(3-cloro-2-fluorobencil)-2-etil-4-((3-fluoro-4-(2-hidroxipropan-2-il)-6-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)piridin-2-il)metil)piperidin-4-carboxílico	562
201.		ácido 1-(3-cloro-2-fluorobencil)-4-((3-fluoro-6-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)-4-fenilpiridin-2-il)metil)piperidin-4-carboxílico	552
202.		ácido (2R,4R)-1-(3-cloro-2-fluorobencil)-4-((3-fluoro-6-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)-4-fenilpiridin-2-il)metil)-2-metilpiperidin-4-carboxílico	566

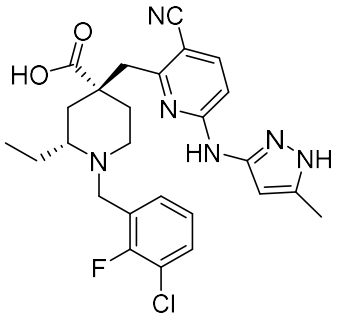
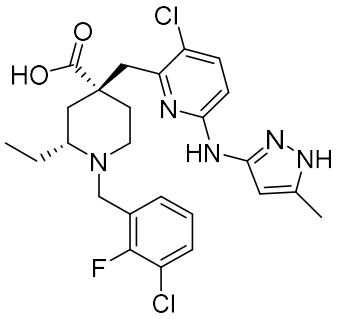
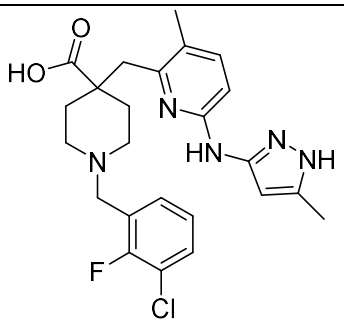
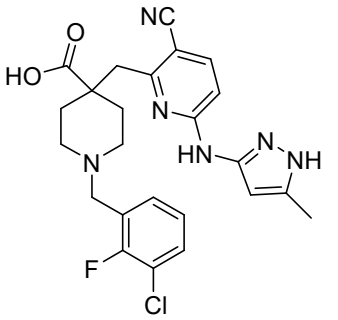
Ejemplo No.	Estructura	Nombre químico	MS: $(M+H)^+$
203.		ácido (2R,4R)-1-(3-cloro-2-fluorobencil)-2-etil-4-((3-fluoro-6-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)-4-fenilpiridin-2-il)metil)piperidin-4-carboxílico	580
204.		ácido 1-(3-cloro-2-fluorobencil)-4-((3-fluoro-4-(1-hidroxiciclopropil)-6-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)piridin-2-il)metil)piperidin-4-carboxílico	532
205.		ácido (2R,4R)-1-(3-cloro-2-fluorobencil)-4-((3-fluoro-4-(1-hidroxiciclopropil)-6-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)piridin-2-il)metil)-2-metilpiperidin-4-carboxílico	546
206.		ácido (2R,4R)-1-(3-cloro-2-fluorobencil)-2-etil-4-((3-fluoro-4-(1-hidroxiciclopropil)-6-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)piridin-2-il)metil)piperidin-4-carboxílico	560

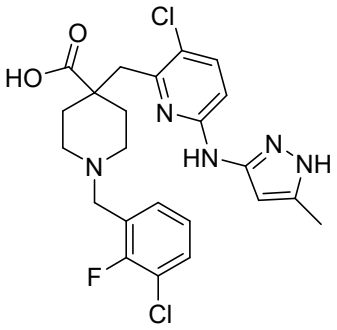
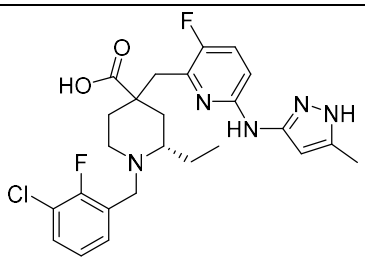
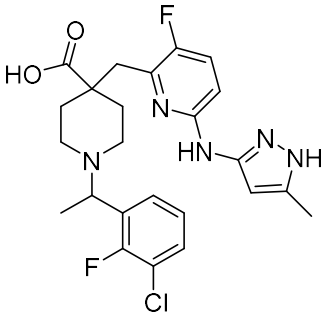
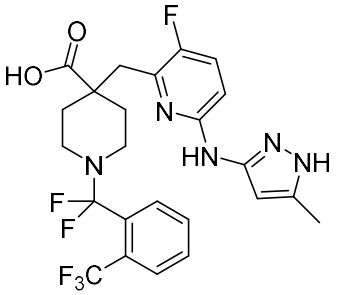
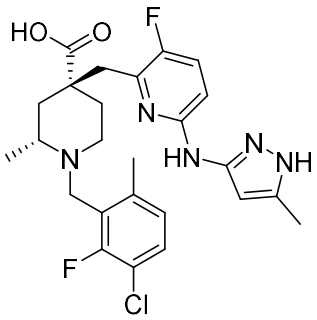
Ejemplo No.	Estructura	Nombre químico	MS: $(M+H)^+$
207.		ácido (2R,4R)-4-((4-(azetidin-1-il)-3-fluoro-6-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)piridin-2-il)metil)-1-(3-cloro-2-fluorobencil)-2-etilpiperidin-4-carboxílico	559
208.		ácido 4-((4-(azetidin-1-il)-3-fluoro-6-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)piridin-2-il)metil)-1-(3-cloro-2-fluorobencil)piperidin-4-carboxílico	531
209.		ácido (2R,4R)-1-(3-cloro-2-fluorobencil)-4-((4-(difluorometil)-3-fluoro-6-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)piridin-2-il)metil)-2-etilpiperidin-4-carboxílico	554
210.		ácido 1-(3-cloro-2-fluorobencil)-4-((4-(difluorometil)-3-fluoro-6-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)piridin-2-il)metil)piperidin-4-carboxílico	526

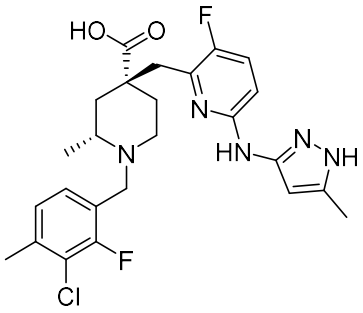
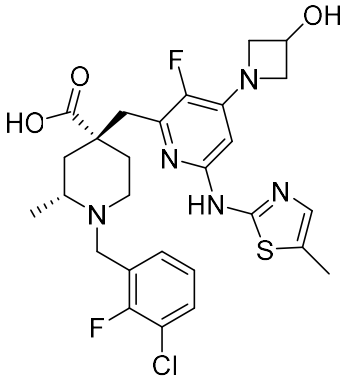
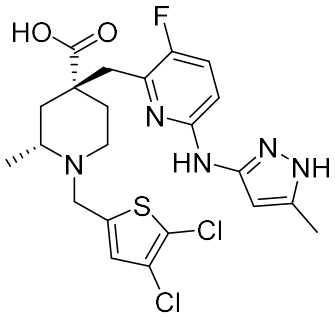
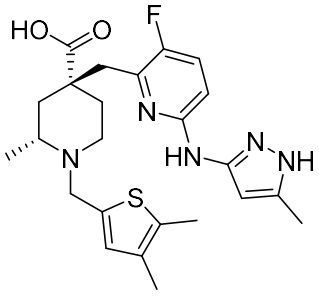
Ejemplo No.	Estructura	Nombre químico	MS: $(M+H)^+$
211.		ácido (2R,4R)-1-(3-cloro-2-fluorobencil)-2-etil-4-((3-fluoro-6-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)-4-(trifluorometil)piridin-2-il)metil)piperidin-4-carboxílico	572
212.		ácido 1-(3-cloro-2-fluorobencil)-4-((3-fluoro-6-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)-4-(trifluorometil)piridin-2-il)metil)piperidin-4-carboxílico	544
213.		ácido (2R,4R)-1-(3-cloro-2-fluorobencil)-4-((3-fluoro-6-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)-4-(trifluorometil)piridin-2-il)metil)-2-metilpiperidin-4-carboxílico	558
214.		ácido (2R,4R)-1-(3-cloro-2-fluorobencil)-2-etil-4-((3-fluoro-4-(1-hidroxiciclobutil)-6-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)piridin-2-il)metil)piperidin-4-carboxílico	574

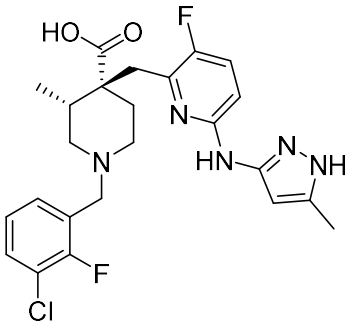
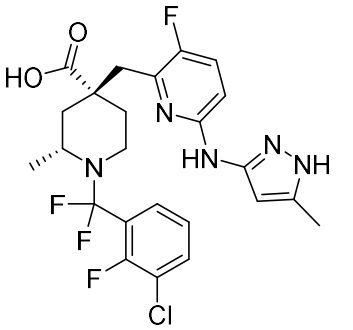
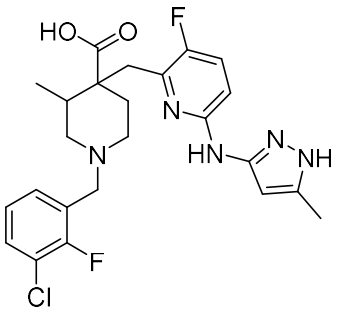
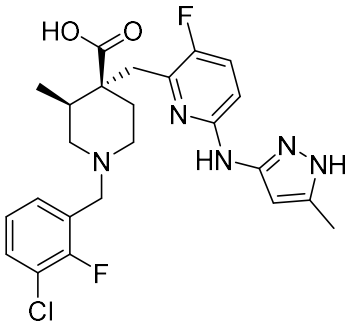
Ejemplo No.	Estructura	Nombre químico	MS: $(M+H)^+$
215.		ácido 1-(3-cloro-2-fluorobencil)-4-((3-fluoro-4-(1-hidroxiciclobutil)-6-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)piridin-2-il)metil)piperidin-4-carboxílico	546
216.		ácido (2R,4R)-1-(3-cloro-2-fluorobencil)-4-((3-fluoro-4-(1-hidroxiciclobutil)-6-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)piridin-2-il)metil)-2-metilpiperidin-4-carboxílico	560
217.		ácido (2R,4R)-1-(3-cloro-2-fluorobencil)-4-((4-ciclobutil-3-fluoro-6-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)piridin-2-il)metil)-2-etilpiperidin-4-carboxílico	558
218.		ácido 1-(3-cloro-2-fluorobencil)-4-((4-ciclobutil-3-fluoro-6-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)piridin-2-il)metil)piperidin-4-carboxílico	530

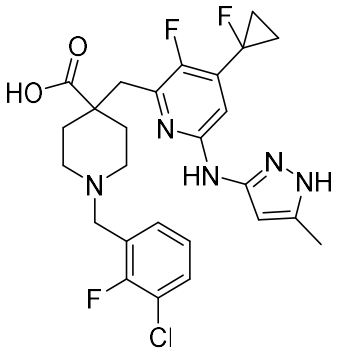
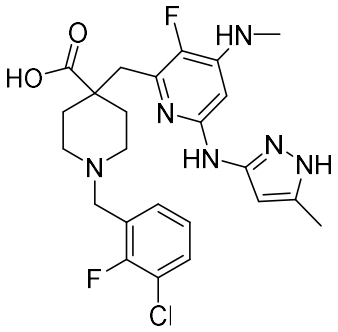
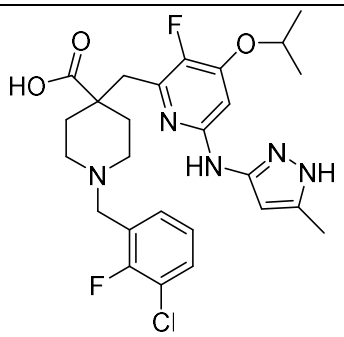
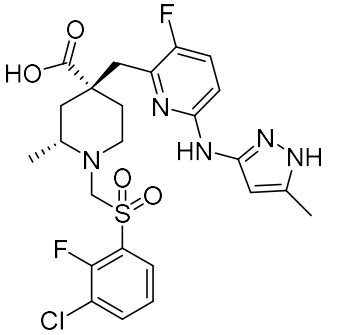
Ejemplo No.	Estructura	Nombre químico	MS: $(M+H)^+$
219.		ácido (2R,4R)-1-(3-cloro-2-fluorobencil)-4-((4-ciclobutil-3-fluoro-6-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)piridin-2-il)metil)-2-metilpiperidin-4-carboxílico	544
220.		ácido (2R,4R)-1-(3-cloro-2-fluorobencil)-4-((4-ciano-3-fluoro-6-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)piridin-2-il)metil)-2-etilpiperidin-4-carboxílico	529
221.		ácido 1-(3-cloro-2-fluorobencil)-4-((4-ciano-3-fluoro-6-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)piridin-2-il)metil)piperidin-4-carboxílico	501
222.		ácido (2R,4R)-1-(3-cloro-2-fluorobencil)-2-etil-4-((3-metil-6-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)piridin-2-il)metil)piperidin-4-carboxílico	500

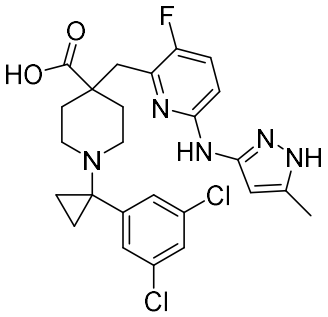
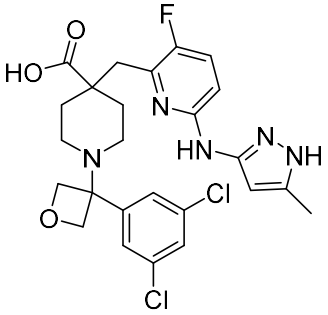
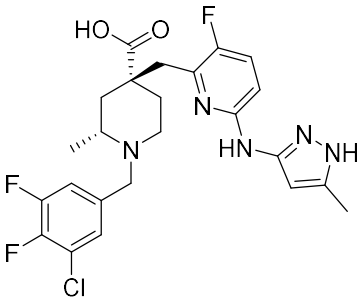
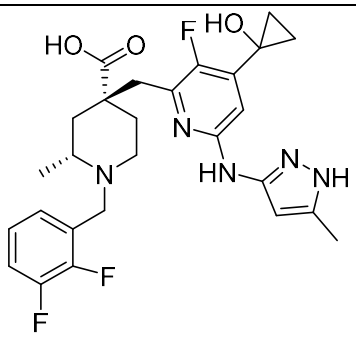
Ejemplo No.	Estructura	Nombre químico	MS: $(M+H)^+$
223.		ácido (2R,4R)-1-(3-cloro-2-fluorobencil)-4-((3-ciano-6-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)piridin-2-il)metil)-2-etilpiperidin-4-carboxílico	511
224.		ácido (2R,4R)-1-(3-cloro-2-fluorobencil)-4-((3-cloro-6-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)piridin-2-il)metil)-2-etilpiperidin-4-carboxílico	520
225.		ácido 1-(3-cloro-2-fluorobencil)-4-((3-metil-6-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)piridin-2-il)metil)piperidin-4-carboxílico	472
226.		ácido 1-(3-cloro-2-fluorobencil)-4-((3-ciano-6-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)piridin-2-il)metil)piperidin-4-carboxílico	483

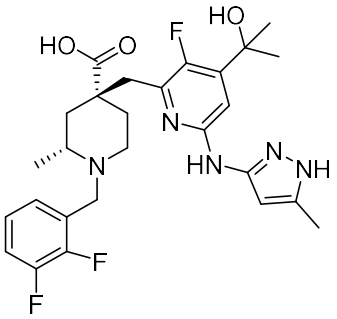
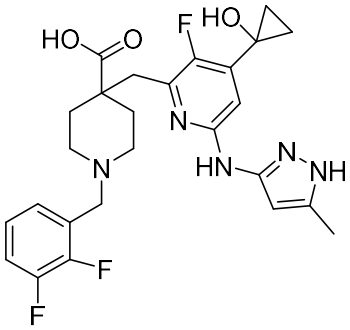
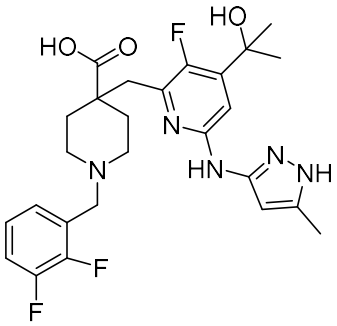
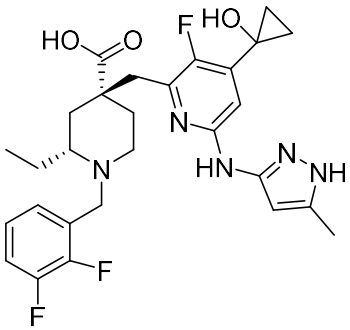
Ejemplo No.	Estructura	Nombre químico	MS: $(M+H)^+$
227.		ácido 1-(3-cloro-2-fluorobencil)-4-((3-cloro-6-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)piridin-2-il)metil)piperidin-4-carboxílico	492
228.		ácido (2S)-1-(3-cloro-2-fluorobencil)-2-etil-4-((3-fluoro-6-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)piridin-2-il)metil)piperidin-4-carboxílico	504
229.		ácido 1-(1-(3-cloro-2-fluorofenil)etil)-4-((3-fluoro-6-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)piridin-2-il)metil)piperidin-4-carboxílico	490
230.		ácido 1-(difluoro(2-(trifluorometil)fenil)metil)-4-((3-fluoro-6-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)piridin-2-il)metil)piperidin-4-carboxílico	527
231.		ácido (2R,4R)-1-(3-cloro-2-fluoro-6-metilbencil)-4-((3-fluoro-6-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)piridin-2-il)metil)-2-metilpiperidin-4-carboxílico	504

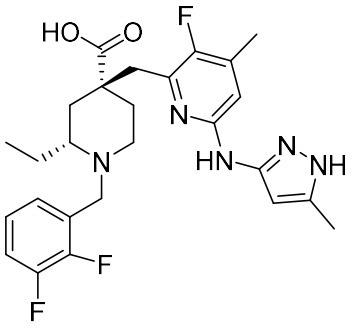
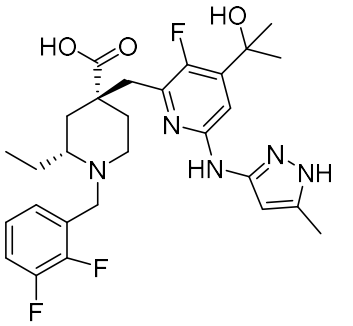
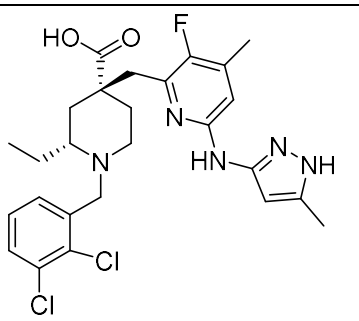
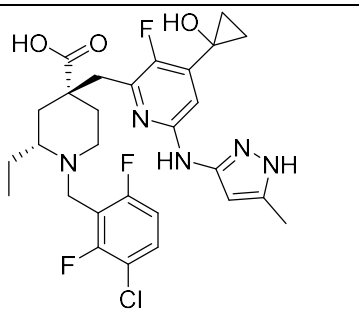
Ejemplo No.	Estructura	Nombre químico	MS: $(M+H)^+$
232.		ácido (2R,4R)-1-(3-cloro-2-fluoro-4-metilbencil)-4-((3-fluoro-6-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)piridin-2-il)metil)-2-metilpiperidin-4-carboxílico	504
233.		ácido (2R,4R)-1-(3-cloro-2-fluorobencil)-4-((3-fluoro-4-(3-hidroxiazetidin-1-il)-6-((5-metiltiazol-2-il)amino)piridin-2-il)metil)-2-metilpiperidin-4-carboxílico	578
234.		ácido (2R,4R)-1-((4,5-diclorotiofen-2-il)metil)-4-((3-fluoro-6-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)piridin-2-il)metil)-2-metilpiperidin-4-carboxílico	512
235.		ácido (2R,4R)-1-((4,5-dimetiltiofen-2-il)metil)-4-((3-fluoro-6-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)piridin-2-il)metil)-2-metilpiperidin-4-carboxílico	472

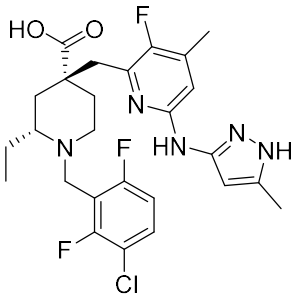
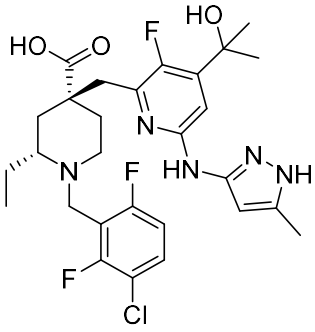
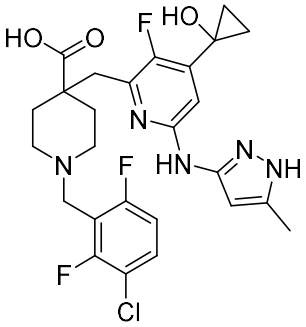
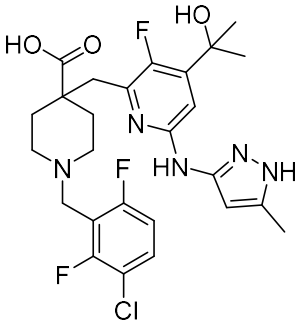
Ejemplo No.	Estructura	Nombre químico	MS: $(M+H)^+$
236.		ácido (3R,4S)-1-(3-cloro-2-fluorobencil)-4-((3-fluoro-6-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)piridin-2-il)metil)-3-metilpiperidin-4-carboxílico	490
237.		ácido (2R,4R)-1-((3-cloro-2-fluorofenil)difluorometil)-4-((3-fluoro-6-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)piridin-2-il)metil)-2-metilpiperidin-4-carboxílico	526
238.		ácido 1-(3-cloro-2-fluorobencil)-4-((3-fluoro-6-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)piridin-2-il)metil)-3-metilpiperidin-4-carboxílico	490
239.		ácido (3S,4R)-1-(3-cloro-2-fluorobencil)-4-((3-fluoro-6-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)piridin-2-il)metil)-3-metilpiperidin-4-carboxílico	490

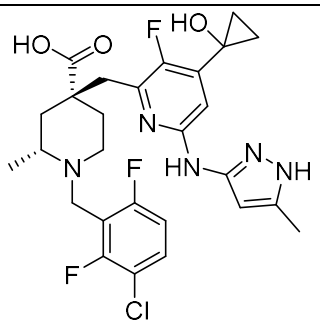
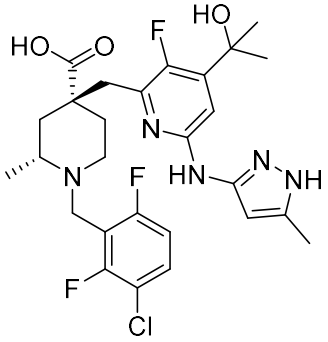
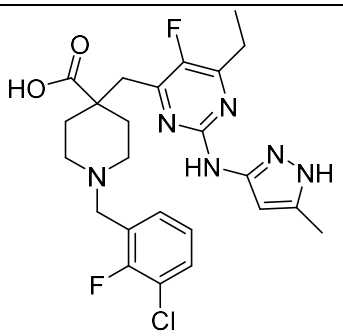
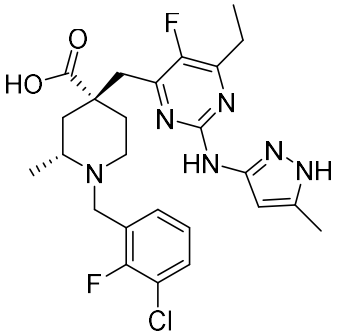
Ejemplo No.	Estructura	Nombre químico	MS: $(M+H)^+$
240.		ácido 1-(3-cloro-2-fluorobencil)-4-((3-fluoro-4-(1-fluorociclopropil)-6-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)piridin-2-il)metil)piperidin-4-carboxílico	534
241.		ácido 1-(3-cloro-2-fluorobencil)-4-((3-fluoro-6-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)-4-(metilamino)piridin-2-il)metil)piperidin-4-carboxílico	505
242.		ácido 1-(3-cloro-2-fluorobencil)-4-((3-fluoro-4-isopropoxi-6-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)piridin-2-il)metil)piperidin-4-carboxílico	534
243.		ácido (2R,4R)-1-(((3-cloro-2-fluorofenil)sulfonil)metil)-4-((3-fluoro-6-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)piridin-2-il)metil)-2-metilpiperidin-4-carboxílico	554

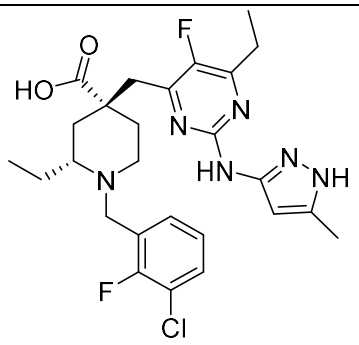
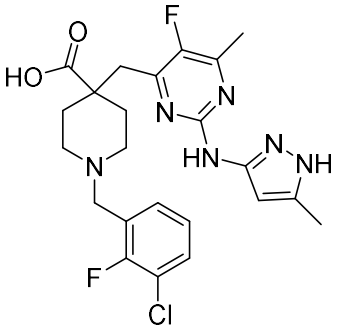
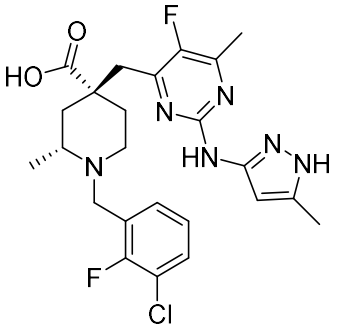
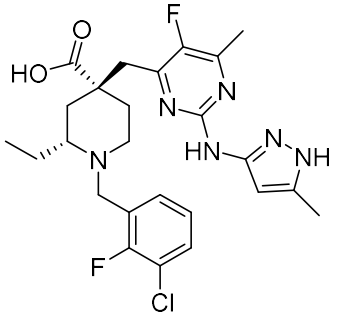
Ejemplo No.	Estructura	Nombre químico	MS: $(M+H)^+$
244.		ácido 1-(1-(3,5-diclorofenil)ciclopropil)-4-((3-fluoro-6-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)piridin-2-il)metil)piperidin-4-carboxílico	518
245.		ácido 1-(3-(3,5-diclorofenil)oxetan-3-il)-4-((3-fluoro-6-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)piridin-2-il)metil)piperidin-4-carboxílico	534
246.		ácido (2R,4R)-1-(3-cloro-4,5-difluorobencil)-4-((3-fluoro-6-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)piridin-2-il)metil)-2-metilpiperidin-4-carboxílico	508
247.		ácido (2R,4R)-1-(2,3-difluorobencil)-4-((3-fluoro-4-(1-hidroxiciclopropil)-6-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)piridin-2-il)metil)-2-metilpiperidin-4-carboxílico	530

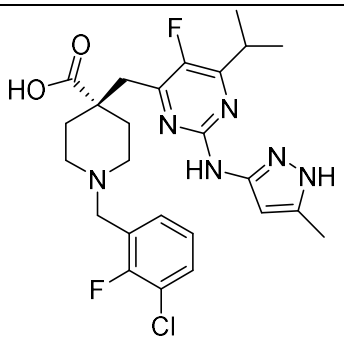
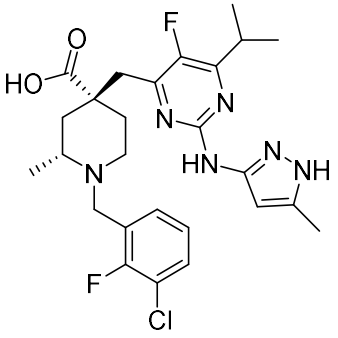
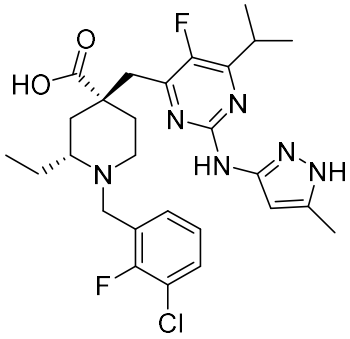
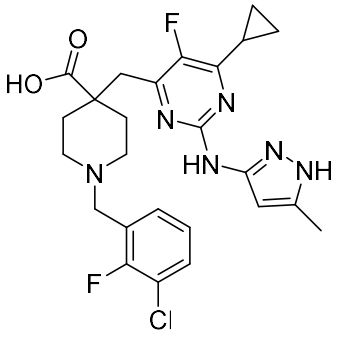
Ejemplo No.	Estructura	Nombre químico	MS: $(M+H)^+$
248.		ácido (2R,4R)-1-(2,3-difluorobencil)-4-((3-fluoro-4-(2-hidroxipropan-2-il)-6-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)piridin-2-il)metil)-2-metilpiperidin-4-carboxílico	532
249.		ácido 1-(2,3-difluorobencil)-4-((3-fluoro-4-(1-hidroxiciclopropil)-6-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)piridin-2-il)metil)piperidin-4-carboxílico	516
250.		ácido 1-(2,3-difluorobencil)-4-((3-fluoro-4-(2-hidroxipropan-2-il)-6-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)piridin-2-il)metil)piperidin-4-carboxílico	518
251.		ácido (2R,4R)-1-(2,3-difluorobencil)-2-etil-4-((3-fluoro-4-(1-hidroxiciclopropil)-6-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)piridin-2-il)metil)piperidin-4-carboxílico	544

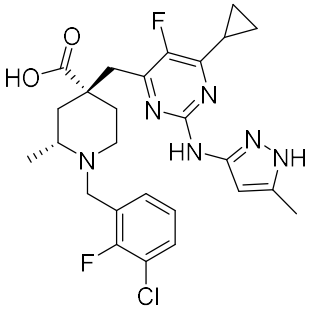
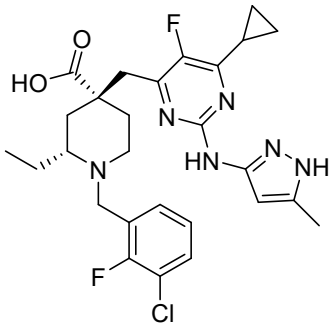
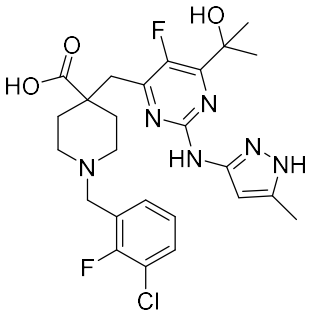
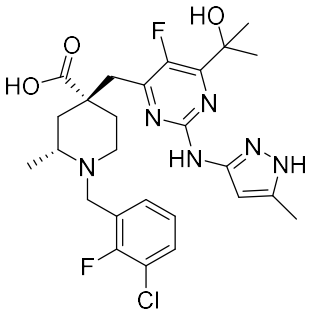
Ejemplo No.	Estructura	Nombre químico	MS: $(M+H)^+$
252.		ácido (2R,4R)-1-(2,3-difluorobencil)-2-etil-4-((3-fluoro-4-metil-6-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)piridin-2-il)metil)piperidin-4-carboxílico	502
253.		ácido (2R,4R)-1-(2,3-difluorobencil)-2-etil-4-((3-fluoro-4-(2-hidroxipropan-2-il)-6-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)piridin-2-il)metil)piperidin-4-carboxílico	546
254.		ácido (2R,4R)-1-(2,3-diclorobencil)-2-etil-4-((3-fluoro-4-metil-6-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)piridin-2-il)metil)piperidin-4-carboxílico	534
255.		ácido (2R,4R)-1-(3-cloro-2,6-difluorobencil)-2-etil-4-((3-fluoro-4-(1-hidroxiciclopropil)-6-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)piridin-2-il)metil)piperidin-4-carboxílico	578

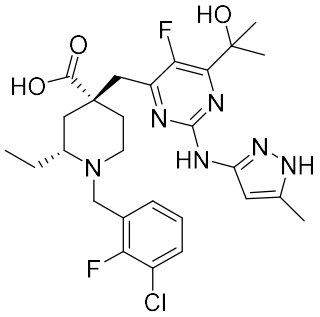
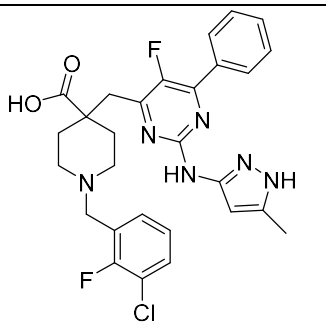
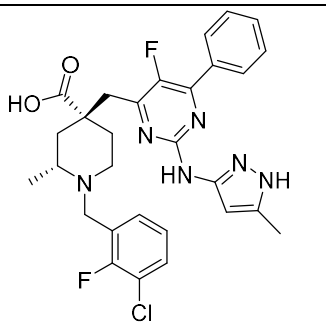
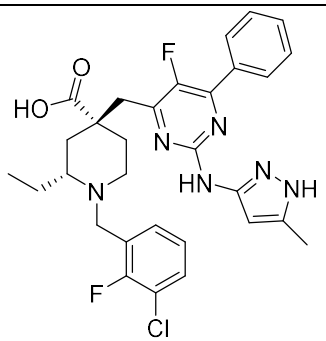
Ejemplo No.	Estructura	Nombre químico	MS: $(M+H)^+$
256.		ácido (2R,4R)-1-(3-cloro-2,6-difluorobencil)-2-etil-4-((3-fluoro-4-metil-6-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)piridin-2-il)metil)piperidin-4-carboxílico	536
257.		ácido (2R,4R)-1-(3-cloro-2,6-difluorobencil)-2-etil-4-((3-fluoro-4-(2-hidroxipropan-2-il)-6-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)piridin-2-il)metil)piperidin-4-carboxílico	580
258.		ácido 1-(3-cloro-2,6-difluorobencil)-4-((3-fluoro-4-(1-hidroxiciclopropil)-6-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)piridin-2-il)metil)piperidin-4-carboxílico	550
259.		ácido 1-(3-cloro-2,6-difluorobencil)-4-((3-fluoro-4-(2-hidroxipropan-2-il)-6-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)piridin-2-il)metil)piperidin-4-carboxílico	552

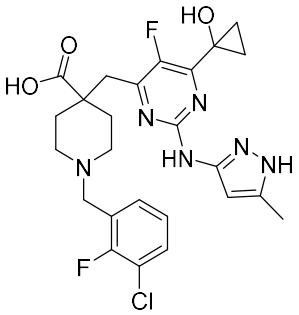
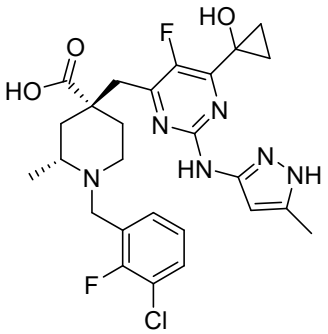
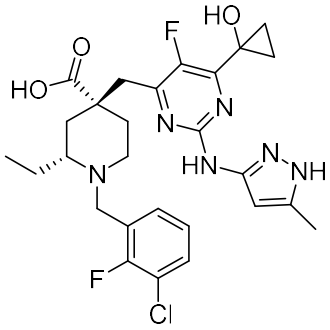
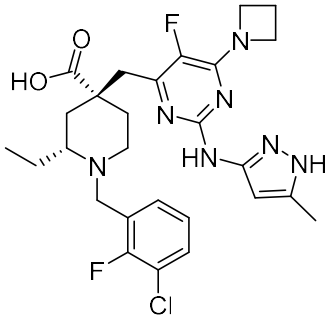
Ejemplo No.	Estructura	Nombre químico	MS: $(M+H)^+$
260.		ácido (2R,4R)-1-(3-cloro-2,6-difluorobencil)-4-((3-fluoro-4-(1-hidroxiciclopropil)-6-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)piridin-2-il)metil)-2-metilpiperidin-4-carboxílico	564
261.		ácido (2R,4R)-1-(3-cloro-2,6-difluorobencil)-4-((3-fluoro-4-(2-hidroxipropan-2-il)-6-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)piridin-2-il)metil)-2-metilpiperidin-4-carboxílico	566
262.		ácido 1-(3-cloro-2-fluorobencil)-4-((6-etil-5-fluoro-2-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)pirimidin-4-il)metil)piperidin-4-carboxílico	505
263.		ácido (2R,4R)-1-(3-cloro-2-fluorobencil)-4-((6-etil-5-fluoro-2-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)pirimidin-4-il)metil)-2-metilpiperidin-4-carboxílico	519

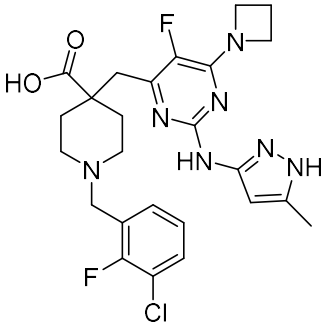
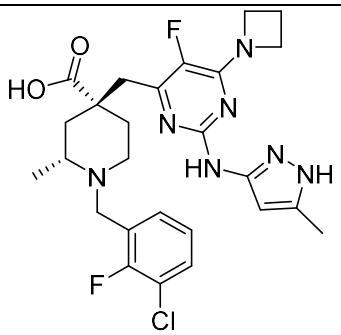
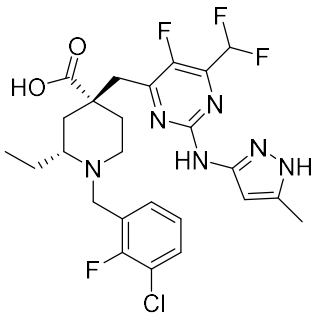
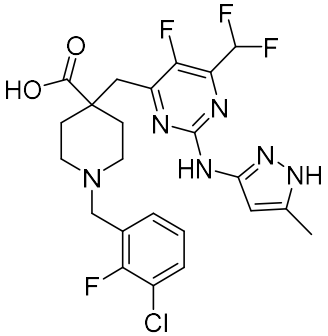
Ejemplo No.	Estructura	Nombre químico	MS: $(M+H)^+$
264.		ácido (2R,4R)-1-(3-cloro-2-fluorobencil)-2-etil-4-((6-etil-5-fluoro-2-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)pirimidin-4-il)metil)piperidin-4-carboxílico	533
265.		ácido 1-(3-cloro-2-fluorobencil)-4-((5-fluoro-6-metil-2-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)pirimidin-4-il)metil)piperidin-4-carboxílico	491
266.		ácido (2R,4R)-1-(3-cloro-2-fluorobencil)-4-((5-fluoro-6-metil-2-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)pirimidin-4-il)metil)-2-metilpiperidin-4-carboxílico	505
267.		ácido (2R,4R)-1-(3-cloro-2-fluorobencil)-2-etil-4-((5-fluoro-6-metil-2-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)pirimidin-4-il)metil)piperidin-4-carboxílico	519

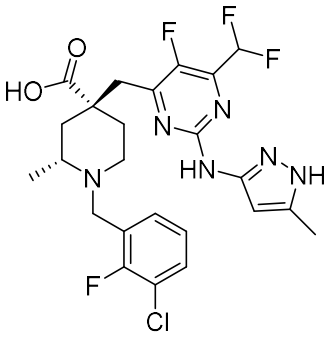
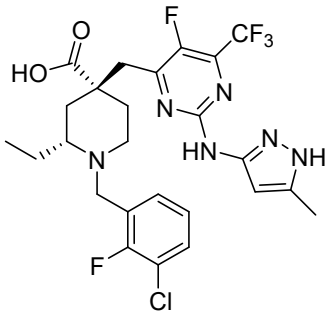
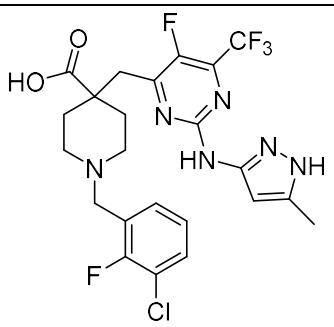
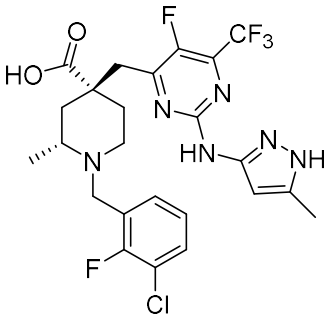
Ejemplo No.	Estructura	Nombre químico	MS: $(M+H)^+$
268.		ácido 1-(3-cloro-2-fluorobencil)-4-((5-fluoro-6-isopropil-2-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)pirimidin-4-il)metil)piperidin-4-carboxílico	519
269.		ácido (2R,4R)-1-(3-cloro-2-fluorobencil)-4-((5-fluoro-6-isopropil-2-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)pirimidin-4-il)metil)-2-metilpiperidin-4-carboxílico	533
270.		ácido (2R,4R)-1-(3-cloro-2-fluorobencil)-2-etil-4-((5-fluoro-6-isopropil-2-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)pirimidin-4-il)metil)piperidin-4-carboxílico	547
271.		ácido 1-(3-cloro-2-fluorobencil)-4-((6-ciclopropil-5-fluoro-2-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)pirimidin-4-il)metil)piperidin-4-carboxílico	517

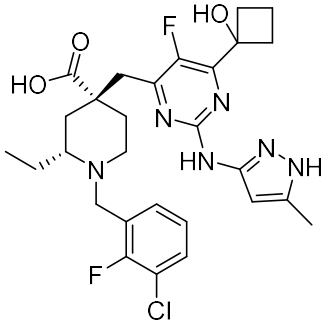
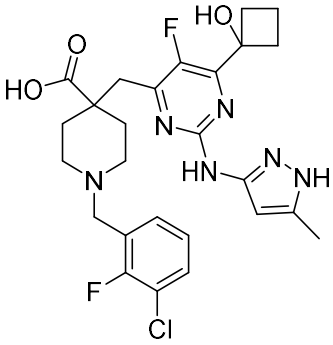
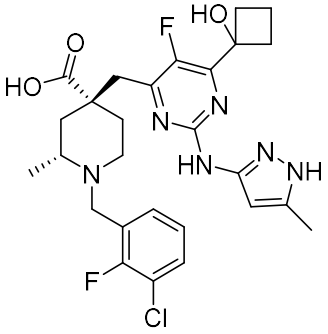
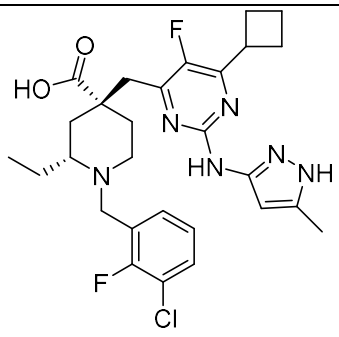
Ejemplo No.	Estructura	Nombre químico	MS: $(M+H)^+$
272.		ácido (2R,4R)-1-(3-cloro-2-fluorobencil)-4-((6-ciclopropil-5-fluoro-2-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)pirimidin-4-il)metil)-2-metilpiperidin-4-carboxílico	531
273.		ácido (2R,4R)-1-(3-cloro-2-fluorobencil)-4-((6-ciclopropil-5-fluoro-2-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)pirimidin-4-il)metil)-2-etilpiperidin-4-carboxílico	545
274.		ácido 1-(3-cloro-2-fluorobencil)-4-((5-fluoro-6-(2-hidroxipropan-2-il)-2-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)pirimidin-4-il)metil)piperidin-4-carboxílico	535
275.		ácido (2R,4R)-1-(3-cloro-2-fluorobencil)-4-((5-fluoro-6-(2-hidroxipropan-2-il)-2-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)pirimidin-4-il)metil)-2-metilpiperidin-4-carboxílico	549

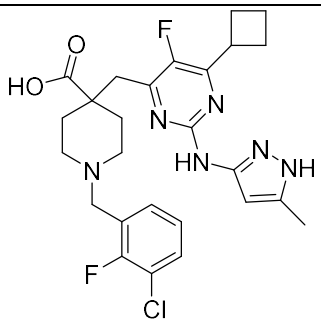
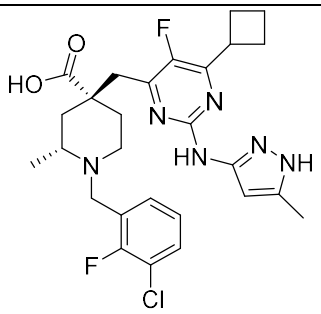
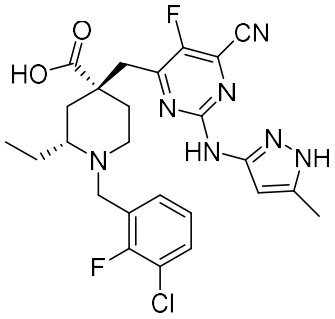
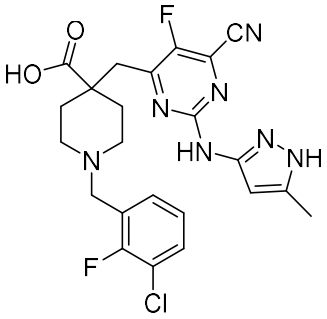
Ejemplo No.	Estructura	Nombre químico	MS: $(M+H)^+$
276.		ácido (2R,4R)-1-(3-cloro-2-fluorobencil)-2-etil-4-((5-fluoro-6-(2-hidroxipropan-2-il)-2-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)pirimidin-4-il)metil)piperidin-4-carboxílico	563
277.		ácido 1-(3-cloro-2-fluorobencil)-4-((5-fluoro-2-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)-6-fenilpirimidin-4-il)metil)piperidin-4-carboxílico	553
278.		ácido (2R,4R)-1-(3-cloro-2-fluorobencil)-4-((5-fluoro-2-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)-6-fenilpirimidin-4-il)metil)-2-metilpiperidin-4-carboxílico	567
279.		ácido (2R,4R)-1-(3-cloro-2-fluorobencil)-2-etil-4-((5-fluoro-2-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)-6-fenilpirimidin-4-il)metil)piperidin-4-carboxílico	581

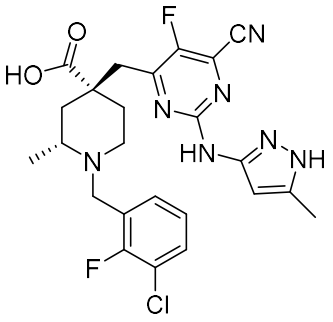
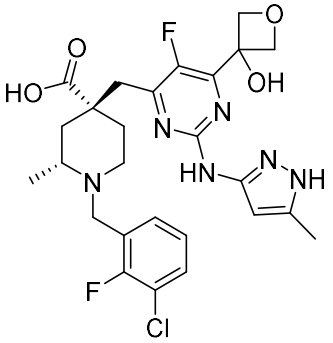
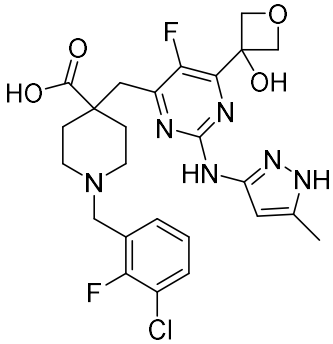
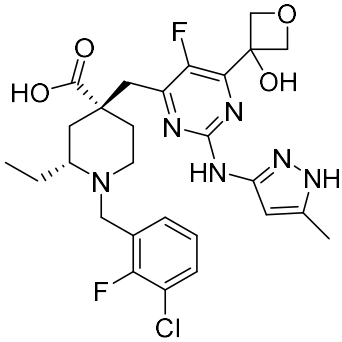
Ejemplo No.	Estructura	Nombre químico	MS: $(M+H)^+$
280.		ácido 1-(3-cloro-2-fluorobencil)-4-((5-fluoro-6-(1-hidroxiciclopropil)-2-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)pirimidin-4-il)metil)piperidin-4-carboxílico	533
281.		ácido (2R,4R)-1-(3-cloro-2-fluorobencil)-4-((5-fluoro-6-(1-hidroxiciclopropil)-2-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)pirimidin-4-il)metil)-2-metilpiperidin-4-carboxílico	547
282.		ácido (2R,4R)-1-(3-cloro-2-fluorobencil)-2-etil-4-((5-fluoro-6-(1-hidroxiciclopropil)-2-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)pirimidin-4-il)metil)piperidin-4-carboxílico	561
283.		ácido (2R,4R)-4-((6-(azetidin-1-il)-5-fluoro-2-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)pirimidin-4-il)metil)-1-(3-cloro-2-fluorobencil)-2-etilpiperidin-4-carboxílico	560

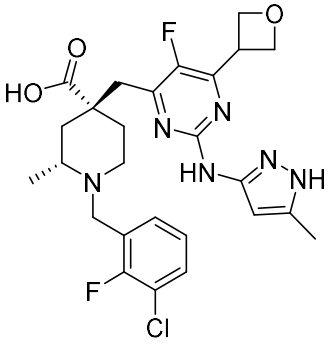
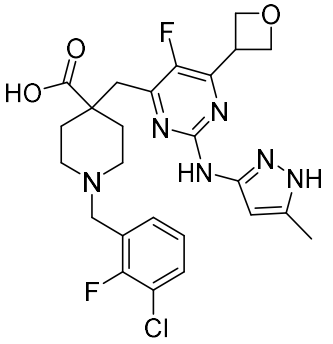
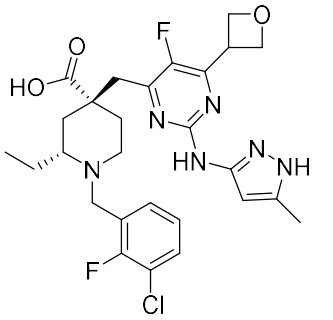
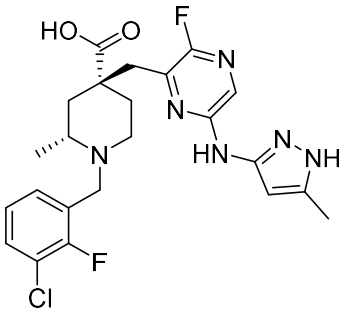
Ejemplo No.	Estructura	Nombre químico	MS: $(M+H)^+$
284.		ácido 4-((6-(azetidin-1-il)-5-fluoro-2-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)pirimidin-4-il)metil)-1-(3-cloro-2-fluorobencil)piperidin-4-carboxílico	532
285.		ácido (2R,4R)-4-((6-(azetidin-1-il)-5-fluoro-2-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)pirimidin-4-il)metil)-1-(3-cloro-2-fluorobencil)-2-metilpiperidin-4-carboxílico	546
286.		ácido (2R,4R)-1-(3-cloro-2-fluorobencil)-4-((6-(difluorometil)-5-fluoro-2-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)pirimidin-4-il)metil)-2-etilpiperidin-4-carboxílico	555
287.		ácido 1-(3-cloro-2-fluorobencil)-4-((6-(difluorometil)-5-fluoro-2-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)pirimidin-4-il)metil)piperidin-4-carboxílico	527

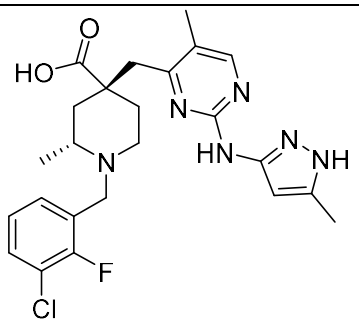
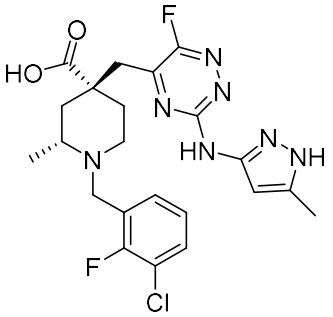
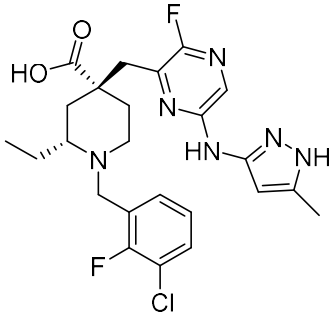
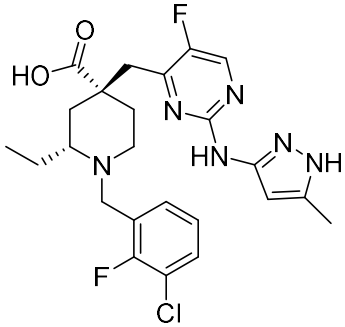
Ejemplo No.	Estructura	Nombre químico	MS: $(M+H)^+$
288.		ácido (2R,4R)-1-(3-cloro-2-fluorobencil)-4-((6-(difluorometil)-5-fluoro-2-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)pirimidin-4-il)metil)-2-metilpiperidin-4-carboxílico	541
289.		ácido (2R,4R)-1-(3-cloro-2-fluorobencil)-2-etil-4-((5-fluoro-2-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)-6-(trifluorometil)pirimidin-4-il)metil)piperidin-4-carboxílico	573
290.		ácido 1-(3-cloro-2-fluorobencil)-4-((5-fluoro-2-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)-6-(trifluorometil)pirimidin-4-il)metil)piperidin-4-carboxílico	545
291.		ácido (2R,4R)-1-(3-cloro-2-fluorobencil)-4-((5-fluoro-2-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)-6-(trifluorometil)pirimidin-4-il)metil)-2-metilpiperidin-4-carboxílico	559

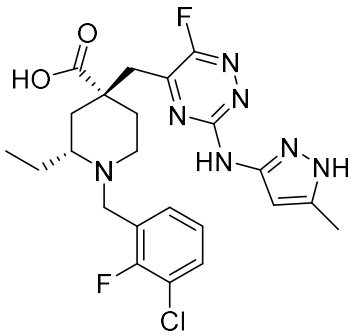
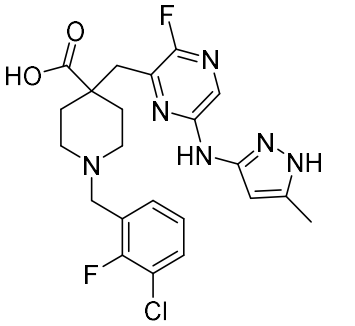
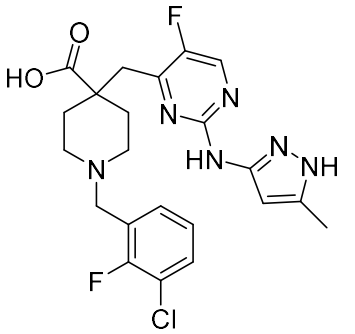
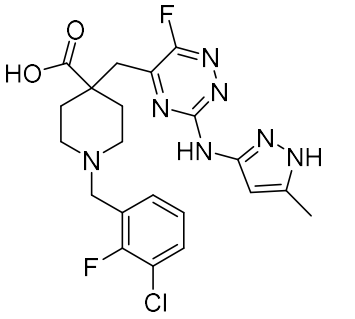
Ejemplo No.	Estructura	Nombre químico	MS: $(M+H)^+$
292.		ácido (2R,4R)-1-(3-cloro-2-fluorobencil)-2-etil-4-((5-fluoro-6-(1-hidroxiciclobutil)-2-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)pirimidin-4-il)metil)piperidin-4-carboxílico	575
293.		ácido 1-(3-cloro-2-fluorobencil)-4-((5-fluoro-6-(1-hidroxiciclobutil)-2-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)pirimidin-4-il)metil)piperidin-4-carboxílico	547
294.		ácido (2R,4R)-1-(3-cloro-2-fluorobencil)-4-((5-fluoro-6-(1-hidroxiciclobutil)-2-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)pirimidin-4-il)metil)-2-metilpiperidin-4-carboxílico	561
295.		ácido (2R,4R)-1-(3-cloro-2-fluorobencil)-4-((6-ciclobutil-5-fluoro-2-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)pirimidin-4-il)metil)-2-etilpiperidin-4-carboxílico	559

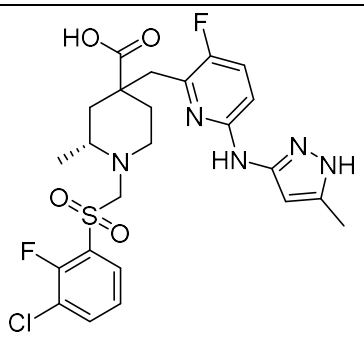
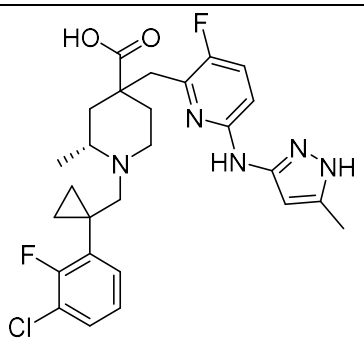
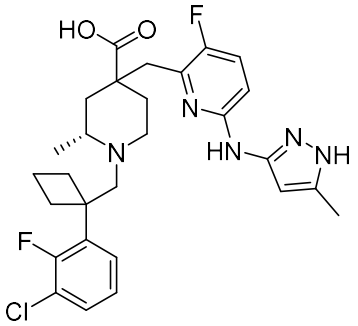
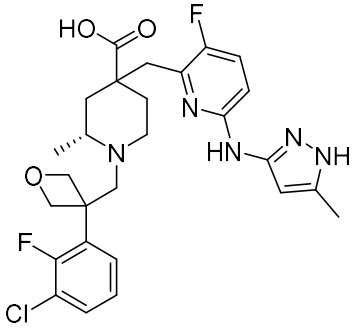
Ejemplo No.	Estructura	Nombre químico	MS: $(M+H)^+$
296.		ácido 1-(3-cloro-2-fluorobencil)-4-((6-ciclobutil-5-fluoro-2-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)pirimidin-4-il)metil)piperidin-4-carboxílico	531
297.		ácido (2R,4R)-1-(3-cloro-2-fluorobencil)-4-((6-ciclobutil-5-fluoro-2-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)pirimidin-4-il)metil)-2-metilpiperidin-4-carboxílico	545
298.		ácido (2R,4R)-1-(3-cloro-2-fluorobencil)-4-((6-ciano-5-fluoro-2-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)pirimidin-4-il)metil)-2-etilpiperidin-4-carboxílico	530
299.		ácido 1-(3-cloro-2-fluorobencil)-4-((6-ciano-5-fluoro-2-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)pirimidin-4-il)metil)piperidin-4-carboxílico	502

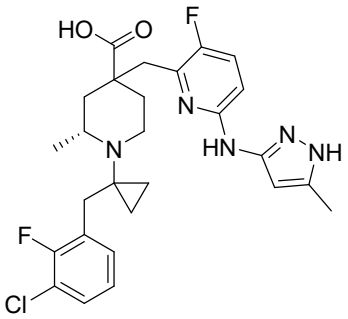
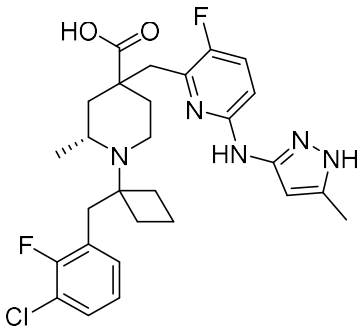
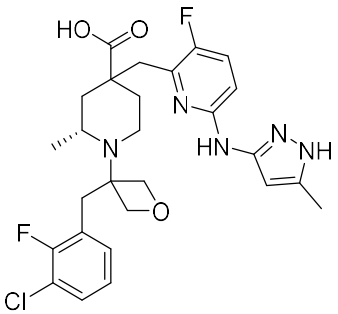
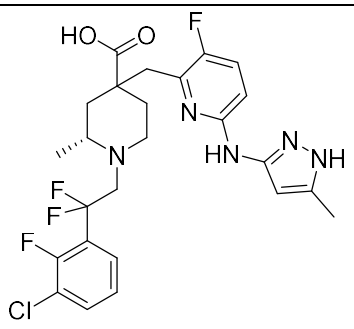
Ejemplo No.	Estructura	Nombre químico	MS: $(M+H)^+$
300.		ácido (2R,4R)-1-(3-cloro-2-fluorobencil)-4-((6-ciano-5-fluoro-2-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)pirimidin-4-il)metil)-2-metilpiperidin-4-carboxílico	516
301.		ácido (2R,4R)-1-(3-cloro-2-fluorobencil)-4-((5-fluoro-6-(3-hidroxioxetan-3-il)-2-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)pirimidin-4-il)metil)-2-metilpiperidin-4-carboxílico	563
302.		ácido 1-(3-cloro-2-fluorobencil)-4-((5-fluoro-6-(3-hidroxioxetan-3-il)-2-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)pirimidin-4-il)metil)piperidin-4-carboxílico	549
303.		ácido (2R,4R)-1-(3-cloro-2-fluorobencil)-2-etil-4-((5-fluoro-6-(3-hidroxioxetan-3-il)-2-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)pirimidin-4-il)metil)piperidin-4-carboxílico	577

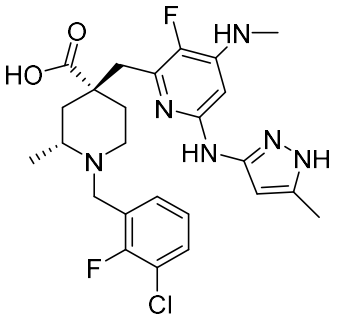
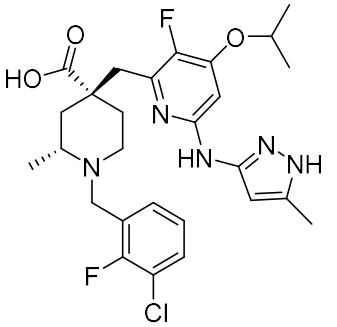
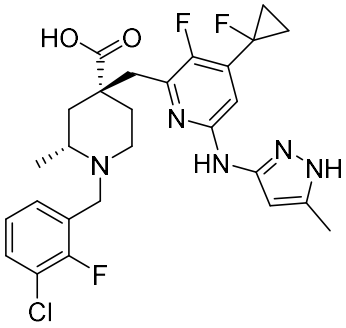
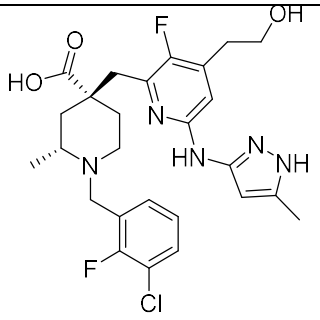
Ejemplo No.	Estructura	Nombre químico	MS: $(M+H)^+$
304.		ácido (2R,4R)-1-(3-cloro-2-fluorobencil)-4-((5-fluoro-2-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)-6-(oxetan-3-il)pirimidin-4-il)metil)-2-metilpiperidin-4-carboxílico	547
305.		ácido 1-(3-cloro-2-fluorobencil)-4-((5-fluoro-2-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)-6-(oxetan-3-il)pirimidin-4-il)metil)piperidin-4-carboxílico	533
306.		ácido (2R,4R)-1-(3-cloro-2-fluorobencil)-2-etil-4-((5-fluoro-2-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)-6-(oxetan-3-il)pirimidin-4-il)metil)piperidin-4-carboxílico	561
307.		ácido (2R,4R)-1-(3-cloro-2-fluorobencil)-4-((3-fluoro-6-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)pirazin-2-il)metil)-2-metilpiperidin-4-carboxílico	491

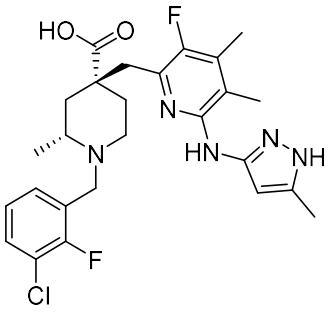
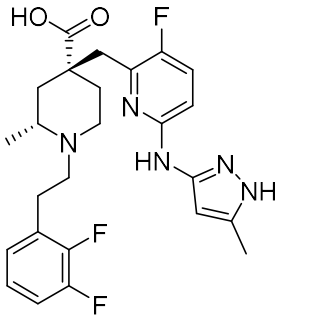
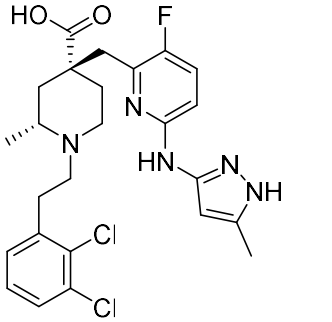
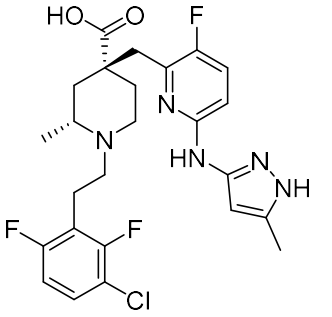
Ejemplo No.	Estructura	Nombre químico	MS: $(M+H)^+$
308.		ácido (2R,4R)-1-(3-cloro-2-fluorobencil)-2-metil-4-((5-metil-2-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)pirimidin-4-il)metil)piperidin-4-carboxílico	487
309.		ácido (2R,4R)-1-(3-cloro-2-fluorobencil)-4-((6-fluoro-3-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)-1,2,4-triazin-5-il)metil)-2-metilpiperidin-4-carboxílico	492
310.		ácido (2R,4R)-1-(3-cloro-2-fluorobencil)-2-etil-4-((3-fluoro-6-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)pirazin-2-il)metil)piperidin-4-carboxílico	505
311.		ácido (2R,4R)-1-(3-cloro-2-fluorobencil)-2-etil-4-((5-fluoro-2-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)pirimidin-4-il)metil)piperidin-4-carboxílico	505

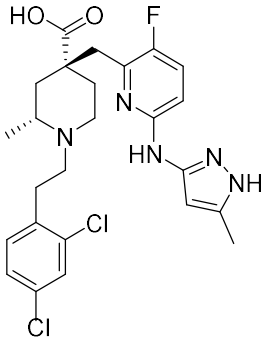
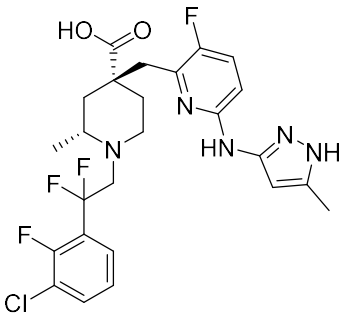
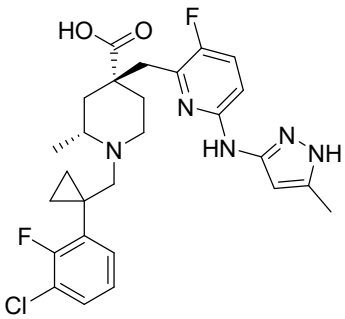
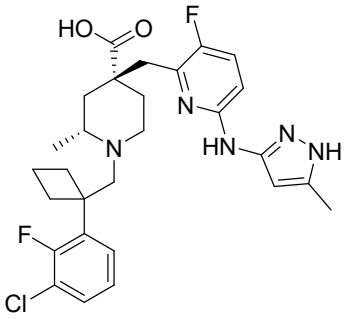
Ejemplo No.	Estructura	Nombre químico	MS: $(M+H)^+$
312.		ácido (2R,4R)-1-(3-cloro-2-fluorobencil)-2-etil-4-((6-fluoro-3-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)-1,2,4-triazin-5-il)metil)piperidin-4-carboxílico	506
313.		ácido 1-(3-cloro-2-fluorobencil)-4-((3-fluoro-6-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)pirazin-2-il)metil)piperidin-4-carboxílico	477
314.		ácido 1-(3-cloro-2-fluorobencil)-4-((5-fluoro-2-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)pirimidin-4-il)metil)piperidin-4-carboxílico	477
315.		ácido 1-(3-cloro-2-fluorobencil)-4-((6-fluoro-3-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)-1,2,4-triazin-5-il)metil)piperidin-4-carboxílico	478

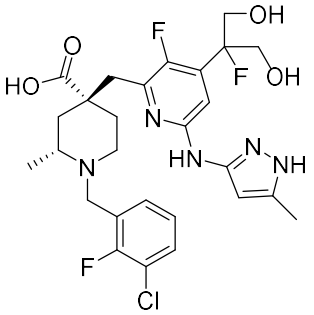
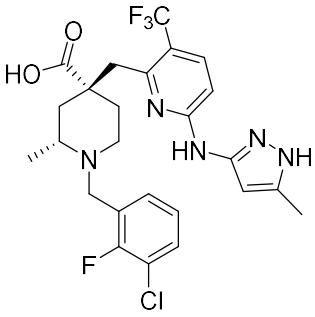
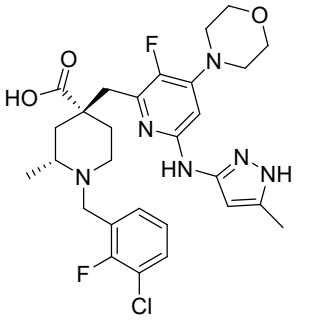
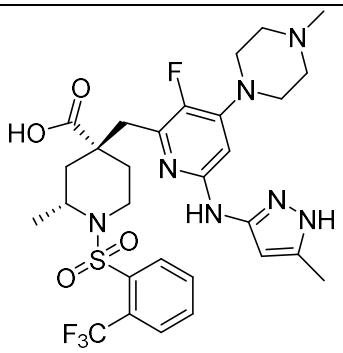
Ejemplo No.	Estructura	Nombre químico	MS: $(M+H)^+$
316.		ácido (2R)-1-(((3-cloro-2-fluorofenil)sulfonil)metil)-4-((3-fluoro-6-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)piridin-2-il)metil)-2-metilpiperidin-4-carboxílico	554
317.		ácido (2R)-1-((1-(3-cloro-2-fluorofenil)ciclopropil)metil)-4-((3-fluoro-6-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)piridin-2-il)metil)-2-metilpiperidin-4-carboxílico	530
318.		ácido (2R)-1-((1-(3-cloro-2-fluorofenil)ciclobutil)metil)-4-((3-fluoro-6-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)piridin-2-il)metil)-2-metilpiperidin-4-carboxílico	544
319.		ácido (2R)-1-((3-(3-cloro-2-fluorofenil)oxetan-3-il)metil)-4-((3-fluoro-6-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)piridin-2-il)metil)-2-metilpiperidin-4-carboxílico	546

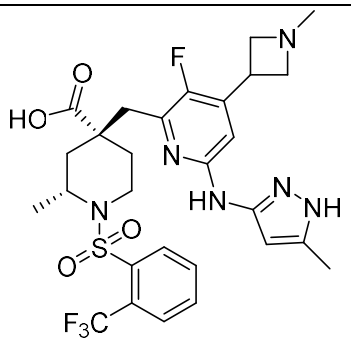
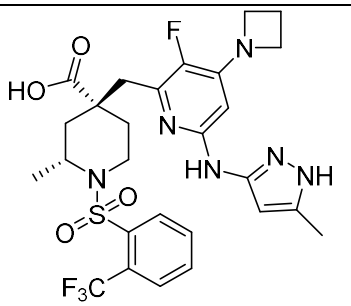
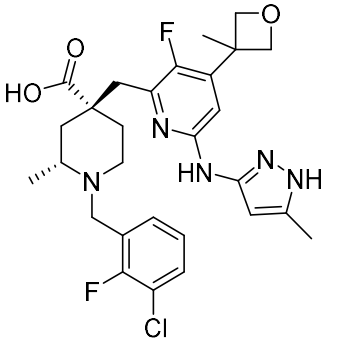
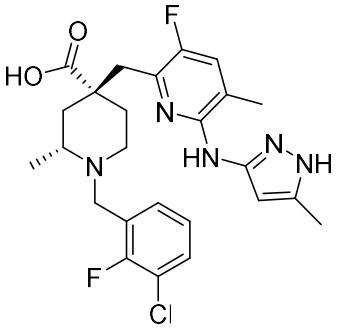
Ejemplo No.	Estructura	Nombre químico	MS: $(M+H)^+$
320.		ácido (2R)-1-(1-(3-cloro-2-fluorobencil)ciclopropil)-4-((3-fluoro-6-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)piridin-2-il)metil)-2-metilpiperidin-4-carboxílico	530
321.		ácido (2R)-1-(1-(3-cloro-2-fluorobencil)ciclobutil)-4-((3-fluoro-6-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)piridin-2-il)metil)-2-metilpiperidin-4-carboxílico	544
322.		ácido (2R)-1-(3-(3-cloro-2-fluorobencil)oxetan-3-il)-4-((3-fluoro-6-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)piridin-2-il)metil)-2-metilpiperidin-4-carboxílico	546
323.		ácido (2R)-1-(2-(3-cloro-2-fluorofenil)-2,2-difluoroetil)-4-((3-fluoro-6-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)piridin-2-il)metil)-2-metilpiperidin-4-carboxílico	540

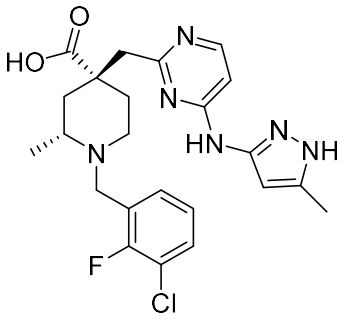
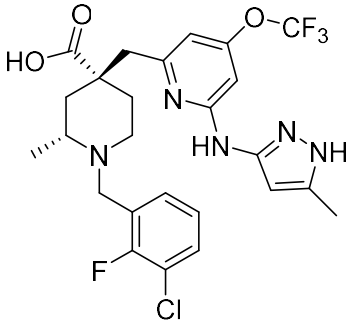
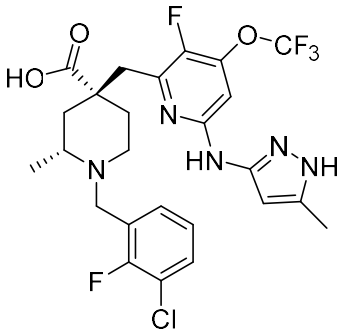
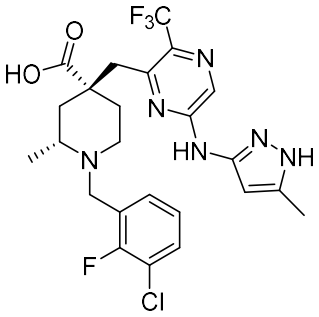
Ejemplo No.	Estructura	Nombre químico	MS: $(M+H)^+$
324.		ácido (2R,4R)-1-(3-cloro-2-fluorobencil)-4-((3-fluoro-6-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)-4-(metilamino)piridin-2-il)metil)-2-metilpiperidin-4-carboxílico	519
325.		ácido (2R,4R)-1-(3-cloro-2-fluorobencil)-4-((3-fluoro-4-isopropoxi-6-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)piridin-2-il)metil)-2-metilpiperidin-4-carboxílico	548
326.		ácido (2R,4R)-1-(3-cloro-2-fluorobencil)-4-((3-fluoro-4-(1-fluorociclopropil)-6-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)piridin-2-il)metil)-2-metilpiperidin-4-carboxílico	548
327.		ácido (2R,4R)-1-(3-cloro-2-fluorobencil)-4-((3-fluoro-4-(2-hidroxietil)-6-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)piridin-2-il)metil)-2-metilpiperidin-4-carboxílico	534

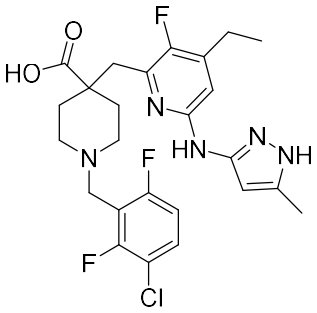
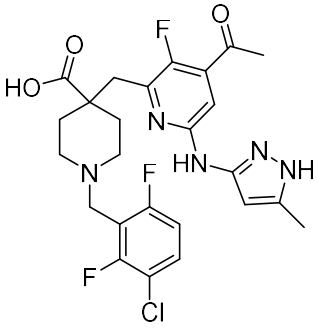
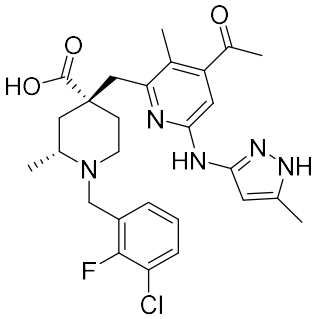
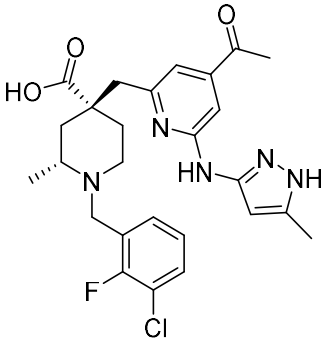
Ejemplo No.	Estructura	Nombre químico	MS: $(M+H)^+$
328.		ácido (2R,4R)-1-(3-cloro-2-fluorobencil)-4-((3-fluoro-4,5-dimetil-6-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)piridin-2-il)metil)-2-metilpiperidin-4-carboxílico	518
329.		ácido (2R,4R)-1-(2,3-difluorofenetil)-4-((3-fluoro-6-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)piridin-2-il)metil)-2-metilpiperidin-4-carboxílico	487
330.		ácido (2R,4R)-1-(2,3-diclorofenetil)-4-((3-fluoro-6-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)piridin-2-il)metil)-2-metilpiperidin-4-carboxílico	520
331.		ácido (2R,4R)-1-(3-cloro-2,6-difluorofenetil)-4-((3-fluoro-6-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)piridin-2-il)metil)-2-metilpiperidin-4-carboxílico	522

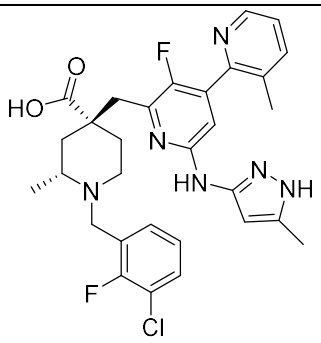
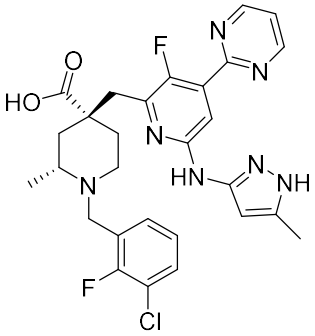
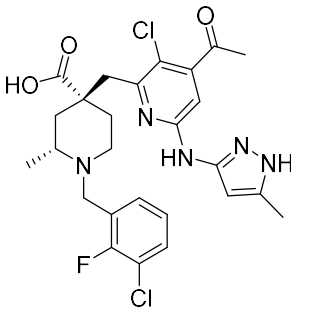
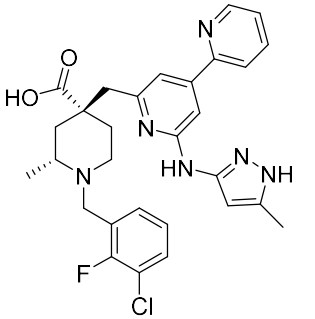
Ejemplo No.	Estructura	Nombre químico	MS: $(M+H)^+$
332.		ácido (2R,4R)-1-(2,4-diclorofenetil)-4-((3-fluoro-6-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)piridin-2-il)metil)-2-metilpiperidin-4-carboxílico	520
333.		ácido (2R,4R)-1-(2-(3-cloro-2-fluorofenil)-2,2-difluoroetil)-4-((3-fluoro-6-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)piridin-2-il)metil)-2-metilpiperidin-4-carboxílico	540
334.		ácido (2R,4R)-1-((1-(3-cloro-2-fluorofenil)ciclopropil)metil)-4-((3-fluoro-6-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)piridin-2-il)metil)-2-metilpiperidin-4-carboxílico	530
335.		ácido (2R,4R)-1-((1-(3-cloro-2-fluorofenil)ciclobutil)metil)-4-((3-fluoro-6-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)piridin-2-il)metil)-2-metilpiperidin-4-carboxílico	544

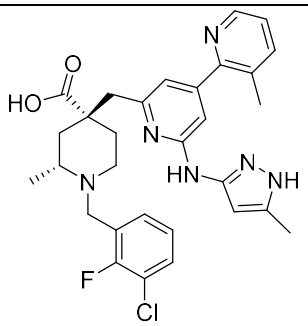
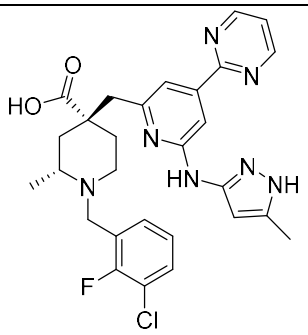
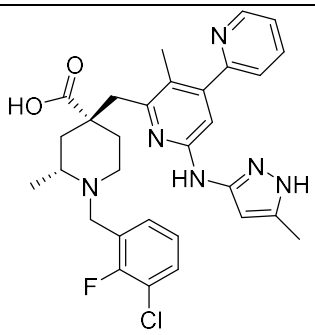
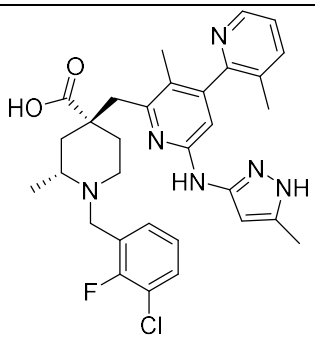
Ejemplo No.	Estructura	Nombre químico	MS: $(M+H)^+$
336.		ácido (2R,4R)-1-(3-cloro-2-fluorobencil)-4-((3-fluoro-4-(2-fluoro-1,3-dihidroxipropan-2-il)-6-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)piridin-2-il)metil)-2-metilpiperidin-4-carboxílico	582
337.		ácido (2R,4R)-1-(3-cloro-2-fluorobencil)-2-metil-4-((6-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)-3-(trifluorometil)piridin-2-il)metil)piperidin-4-carboxílico	540
338.		ácido (2R,4R)-1-(3-cloro-2-fluorobencil)-4-((3-fluoro-6-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)-4-morfolinopiridin-2-il)metil)-2-metilpiperidin-4-carboxílico	575
339.		ácido (2R,4R)-4-((3-fluoro-6-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)-4-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-2-il)metil)-2-metil-1-((2-(trifluorometil)fenil)sulfonil)-piperidin-4-carboxílico	654

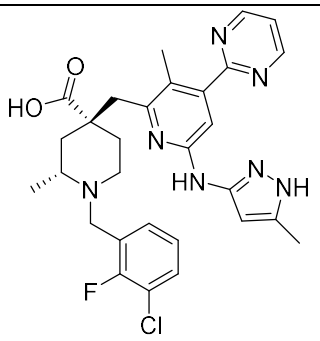
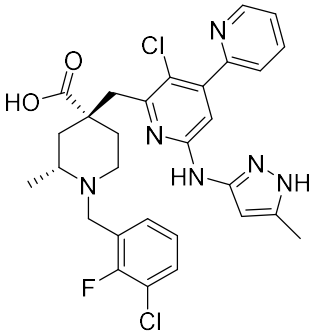
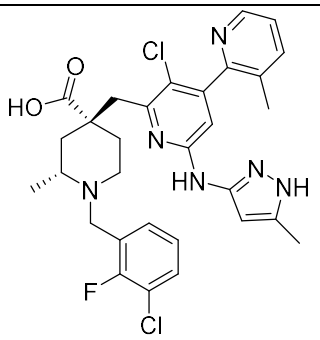
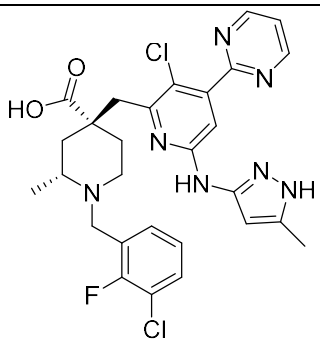
Ejemplo No.	Estructura	Nombre químico	MS: $(M+H)^+$
340.		ácido (2R,4R)-4-((3-fluoro-6-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)-4-(1-metilazetidin-3-il)piridin-2-il)metil)-2-metil-1-((2-(trifluorometil)fenil)sulfonil)-piperidin-4-carboxílico	625
341.		ácido (2R,4R)-4-((4-(azetidin-1-il)-3-fluoro-6-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)piridin-2-il)metil)-2-metil-1-((2-(trifluorometil)fenil)sulfonil)-piperidin-4-carboxílico	611
342.		ácido (2R,4R)-1-(3-cloro-2-fluorobencil)-4-((3-fluoro-6-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)-4-(3-metiloxetan-3-il)piridin-2-il)metil)-2-metilpiperidin-4-carboxílico	560
343.		ácido (2R,4R)-1-(3-cloro-2-fluorobencil)-4-((3-fluoro-5-metil-6-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)piridin-2-il)metil)-2-metilpiperidin-4-carboxílico	504

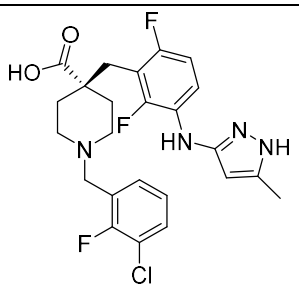
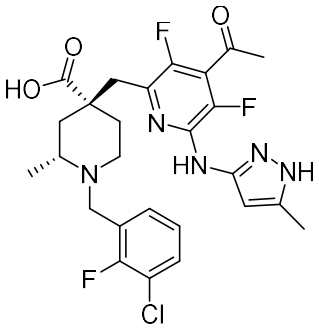
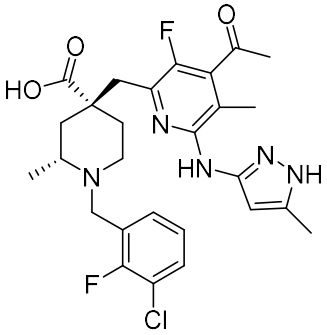
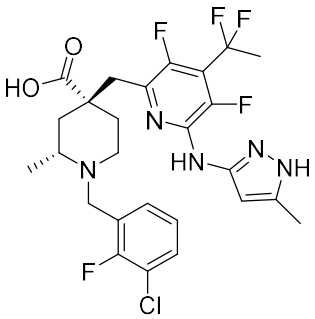
Ejemplo No.	Estructura	Nombre químico	MS: $(M+H)^+$
344.		ácido (2R,4R)-1-(3-cloro-2-fluorobencil)-2-metil-4-((4-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)pirimidin-2-il)metil)piperidin-4-carboxílico	473
345.		ácido (2R,4R)-1-(3-cloro-2-fluorobencil)-2-metil-4-((6-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)-4-(trifluorometoxi)piridin-2-il)metil)piperidin-4-carboxílico	556
346.		ácido (2R,4R)-1-(3-cloro-2-fluorobencil)-4-((3-fluoro-6-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)-4-(trifluorometoxi)piridin-2-il)metil)-2-metilpiperidin-4-carboxílico	574
347.		ácido (2R,4R)-1-(3-cloro-2-fluorobencil)-2-metil-4-((6-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)-3-(trifluorometil)pirazin-2-il)metil)piperidin-4-carboxílico	541

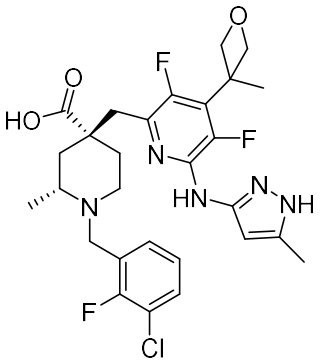
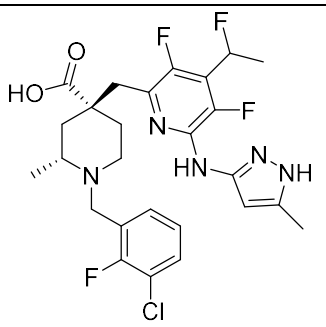
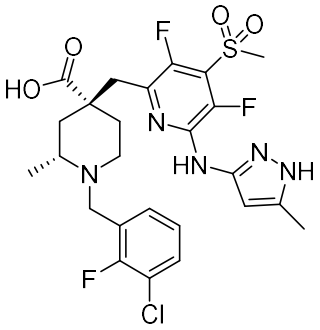
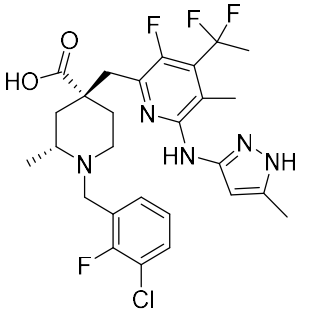
Ejemplo No.	Estructura	Nombre químico	MS: $(M+H)^+$
348.		ácido 1-(3-cloro-2,6-difluorobencil)-4-((4-etil-3-fluoro-6-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)piridin-2-il)metil)piperidin-4-carboxílico	522
349.		ácido 4-((4-acetil-3-fluoro-6-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)piridin-2-il)metil)-1-(3-cloro-2,6-difluorobencil)-piperidin-4-carboxílico	536
350.		ácido (2R,4R)-4-((4-acetil-3-metil-6-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)piridin-2-il)metil)-1-(3-cloro-2-fluorobencil)-2-metilpiperidin-4-carboxílico	528
351.		ácido (2R,4R)-4-((4-acetil-6-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)piridin-2-il)metil)-1-(3-cloro-2-fluorobencil)-2-metilpiperidin-4-carboxílico	514

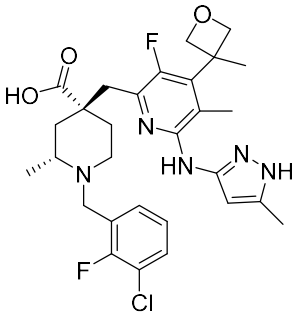
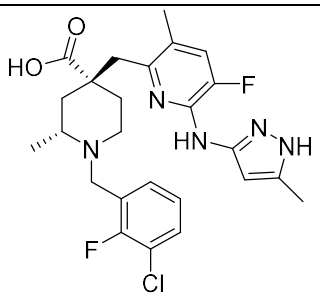
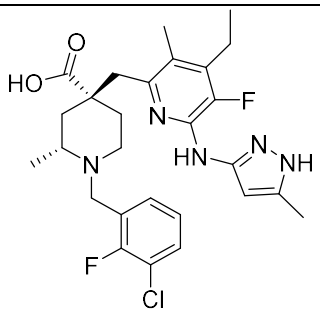
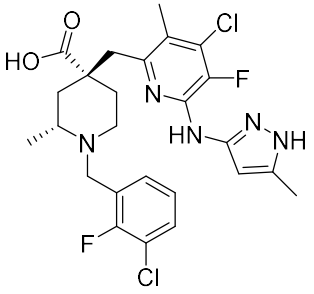
Ejemplo No.	Estructura	Nombre químico	MS: $(M+H)^+$
352.		ácido (2R,4R)-1-(3-cloro-2-fluorobencil)-4-((3'-fluoro-3-metil-6'-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)-[2,4'-bipiridin]-2'-il)metil)-2-metilpiperidin-4-carboxílico	581
353.		ácido (2R,4R)-1-(3-cloro-2-fluorobencil)-4-((3-fluoro-6-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)-4-(pirimidin-2-il)piridin-2-il)metil)-2-metilpiperidin-4-carboxílico	568
354.		ácido (2R,4R)-4-((4-acetil-3-cloro-6-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)piridin-2-il)metil)-1-(3-cloro-2-fluorobencil)-2-metilpiperidin-4-carboxílico	548
355.		ácido (2R,4R)-1-(3-cloro-2-fluorobencil)-2-metil-4-((6'-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)-[2,4'-bipiridin]-2'-il)metil)piperidin-4-carboxílico	549

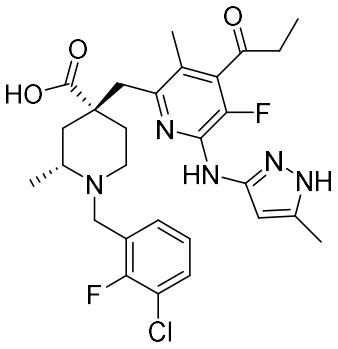
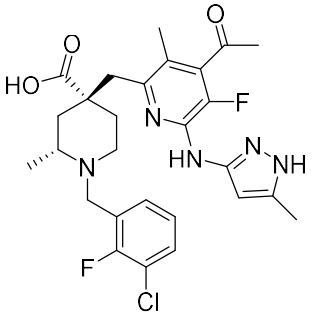
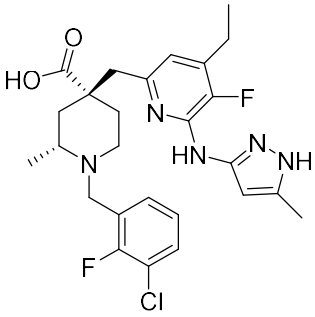
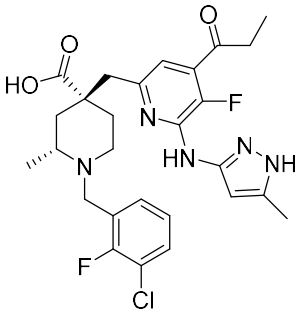
Ejemplo No.	Estructura	Nombre químico	MS: $(M+H)^+$
356.		ácido (2R,4R)-1-(3-cloro-2-fluorobencil)-2-metil-4-((3-metil-6'-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)-[2,4'-bipiridin]-2'-il)metil)piperidin-4-carboxílico	563
357.		ácido (2R,4R)-1-(3-cloro-2-fluorobencil)-2-metil-4-((6-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)-4-(pirimidin-2-il)piridin-2-il)metil)piperidin-4-carboxílico	550
358.		ácido (2R,4R)-1-(3-cloro-2-fluorobencil)-2-metil-4-((3'-metil-6'-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)-[2,4'-bipiridin]-2'-il)metil)piperidin-4-carboxílico	563
359.		ácido (2R,4R)-1-(3-cloro-2-fluorobencil)-4-((3,3'-dimetil-6'-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)-[2,4'-bipiridin]-2'-il)metil)-2-metilpiperidin-4-carboxílico	577

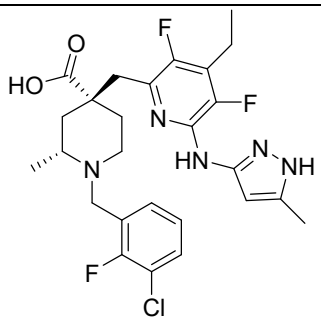
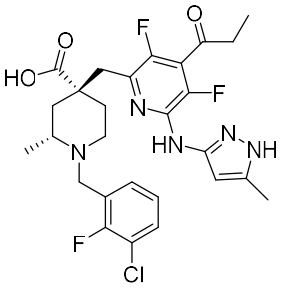
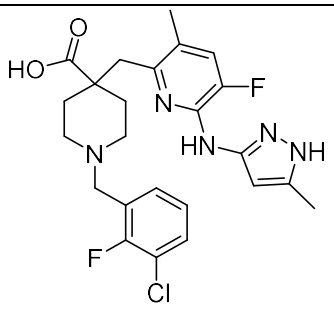
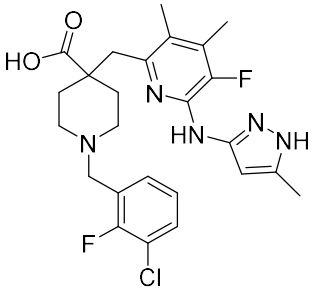
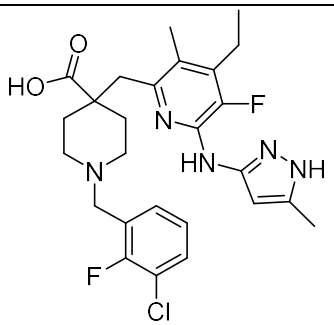
Ejemplo No.	Estructura	Nombre químico	MS: $(M+H)^+$
360.		ácido (2R,4R)-1-(3-cloro-2-fluorobencil)-2-metil-4-((3-metil-6-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)-4-(pirimidin-2-il)piridin-2-il)metil)piperidin-4-carboxílico	564
361.		ácido (2R,4R)-1-(3-cloro-2-fluorobencil)-4-((3'-cloro-6'-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)-[2,4'-bipiridin]-2'-il)metil)-2-metilpiperidin-4-carboxílico	583
362.		ácido (2R,4R)-1-(3-cloro-2-fluorobencil)-4-((3'-cloro-3-metil-6'-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)-[2,4'-bipiridin]-2'-il)metil)-2-metilpiperidin-4-carboxílico	598
363.		ácido (2R,4R)-1-(3-cloro-2-fluorobencil)-4-((3-cloro-6-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)-4-(pirimidin-2-il)piridin-2-il)metil)-2-metilpiperidin-4-carboxílico	584

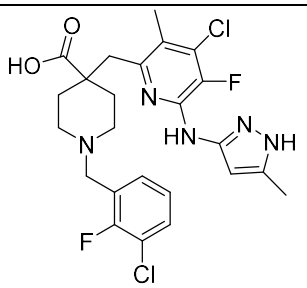
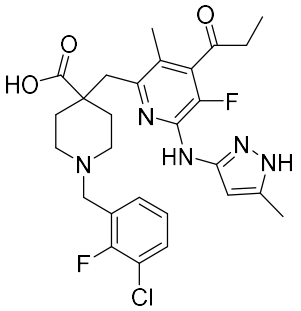
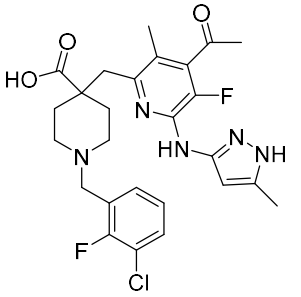
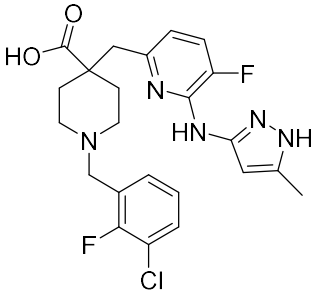
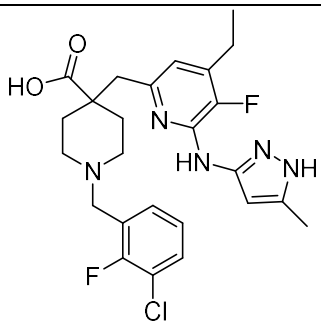
Ejemplo No.	Estructura	Nombre químico	MS: $(M+H)^+$
364.		ácido 1-(3-cloro-2-fluorobencil)-4-(2,6-difluoro-3-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)bencil)-piperidin-4-carboxílico	493
365.		ácido (2R,4R)-4-((4-acetil-3,5-difluoro-6-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)piridin-2-il)metil)-1-(3-cloro-2-fluorobencil)-2-metilpiperidin-4-carboxílico	550
366.		ácido (2R,4R)-4-((4-acetil-3-fluoro-5-metil-6-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)piridin-2-il)metil)-1-(3-cloro-2-fluorobencil)-2-metilpiperidin-4-carboxílico	546
367.		ácido (2R,4R)-1-(3-cloro-2-fluorobencil)-4-((4-(1,1-difluoroetil)-3,5-difluoro-6-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)piridin-2-il)metil)-2-metilpiperidin-4-carboxílico	572

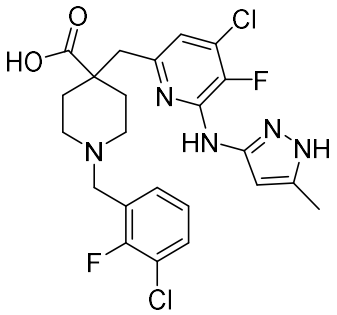
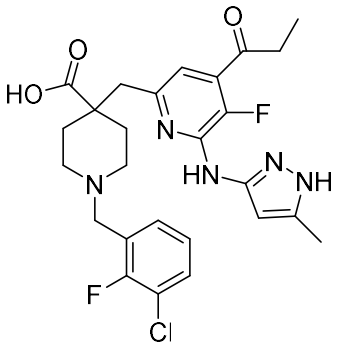
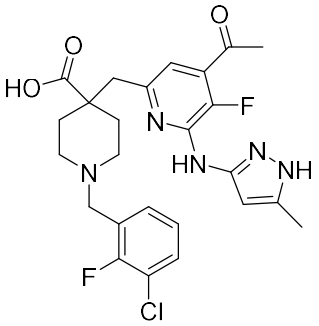
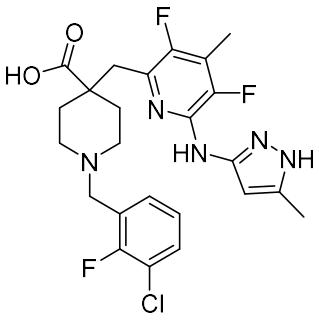
Ejemplo No.	Estructura	Nombre químico	MS: $(M+H)^+$
368.		ácido (2R,4R)-1-(3-cloro-2-fluorobencil)-4-((3,5-difluoro-6-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)-4-(3-metiloxetan-3-il)piridin-2-il)metil)-2-metilpiperidin-4-carboxílico	578
369.		ácido (2R,4R)-1-(3-cloro-2-fluorobencil)-4-((3,5-difluoro-4-(1-fluoroetil)-6-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)piridin-2-il)metil)-2-metilpiperidin-4-carboxílico	554
370.		ácido (2R,4R)-1-(3-cloro-2-fluorobencil)-4-((3,5-difluoro-6-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)-4-(metilsulfonil)piridin-2-il)metil)-2-metilpiperidin-4-carboxílico	586
371.		ácido (2R,4R)-1-(3-cloro-2-fluorobencil)-4-((4-(1,1-difluoroetil)-3-fluoro-5-metil-6-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)piridin-2-il)metil)-2-metilpiperidin-4-carboxílico	568

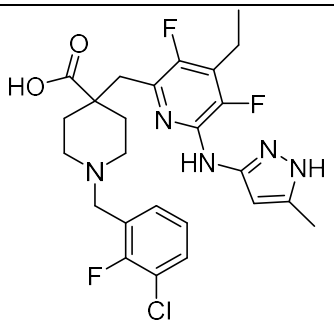
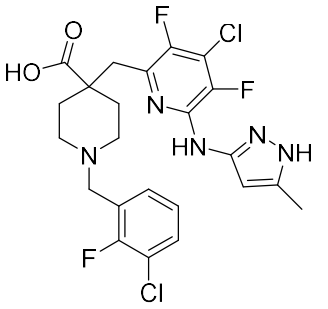
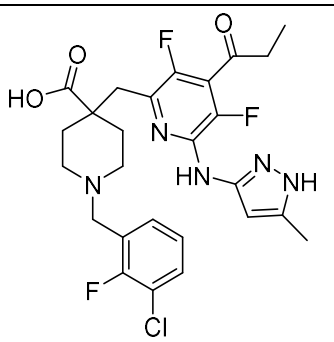
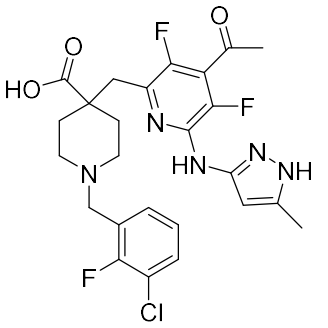
Ejemplo No.	Estructura	Nombre químico	MS: $(M+H)^+$
372.		ácido (2R,4R)-1-(3-cloro-2-fluorobencil)-4-((3-fluoro-5-metil-6-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)-4-(3-metiloxetan-3-il)piridin-2-il)metil)-2-metilpiperidin-4-carboxílico	574
373.		ácido (2R,4R)-1-(3-cloro-2-fluorobencil)-4-((5-fluoro-3-metil-6-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)piridin-2-il)metil)-2-metilpiperidin-4-carboxílico	504
374.		ácido (2R,4R)-1-(3-cloro-2-fluorobencil)-4-((4-etil-5-fluoro-3-metil-6-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)piridin-2-il)metil)-2-metilpiperidin-4-carboxílico	532
375.		ácido (2R,4R)-1-(3-cloro-2-fluorobencil)-4-((4-cloro-3-metil-5-fluoro-6-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)piridin-2-il)metil)-2-metilpiperidin-4-carboxílico	538

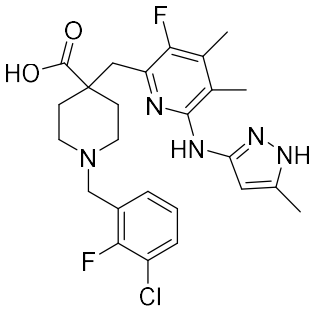
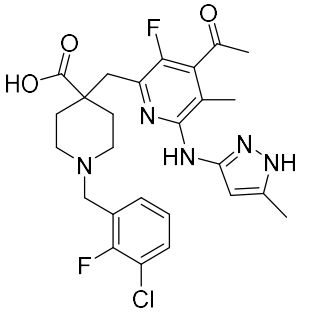
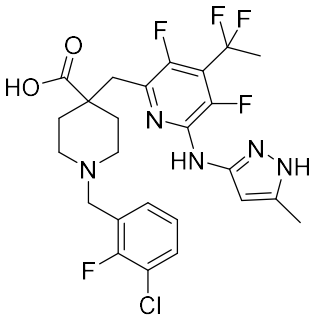
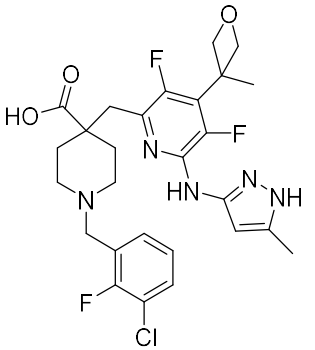
Ejemplo No.	Estructura	Nombre químico	MS: $(M+H)^+$
376.		ácido (2R,4R)-1-(3-cloro-2-fluorobencil)-4-((5-fluoro-3-metil-6-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)-4-propionilpiridin-2-il)metil)-2-metilpiperidin-4-carboxílico	560
377.		ácido (2R,4R)-4-((4-acetil-3-metil-5-fluoro-6-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)piridin-2-il)metil)-1-(3-cloro-2-fluorobencil)-2-metilpiperidin-4-carboxílico	546
378.		ácido (2R,4R)-1-(3-cloro-2-fluorobencil)-4-((4-etil-5-fluoro-6-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)piridin-2-il)metil)-2-metilpiperidin-4-carboxílico	518
379.		ácido (2R,4R)-1-(3-cloro-2-fluorobencil)-4-((5-fluoro-6-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)-4-propionilpiridin-2-il)metil)-2-metilpiperidin-4-carboxílico	546

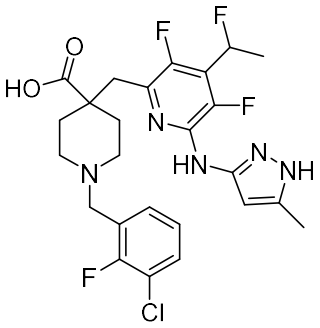
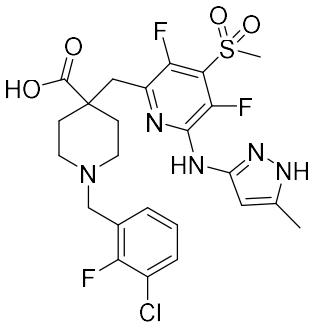
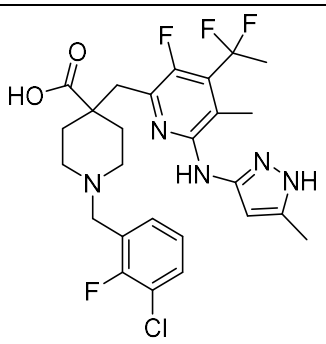
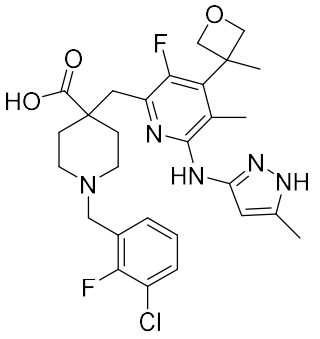
Ejemplo No.	Estructura	Nombre químico	MS: $(M+H)^+$
380.		ácido (2R,4R)-1-(3-cloro-2-fluorobencil)-4-((4-etil-3,5-difluoro-6-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)piridin-2-il)metil)-2-metilpiperidin-4-carboxílico	536
381.		ácido (2R,4R)-1-(3-cloro-2-fluorobencil)-4-((3,5-difluoro-6-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)-4-propionilpiridin-2-il)metil)-2-metilpiperidin-4-carboxílico	564
382.		ácido 1-(3-cloro-2-fluorobencil)-4-((3-metil-5-fluoro-6-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)piridin-2-il)metil)piperidin-4-carboxílico	490
383.		ácido 1-(3-cloro-2-fluorobencil)-4-((3-metil-5-fluoro-4-metil-6-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)piridin-2-il)metil)piperidin-4-carboxílico	504
384.		ácido 1-(3-cloro-2-fluorobencil)-4-((4-etil-5-fluoro-3-metil-6-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)piridin-2-il)metil)piperidin-4-carboxílico	518

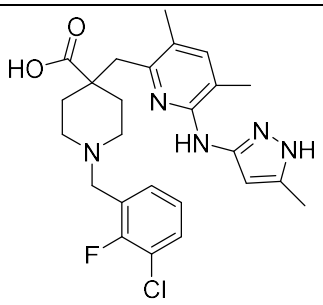
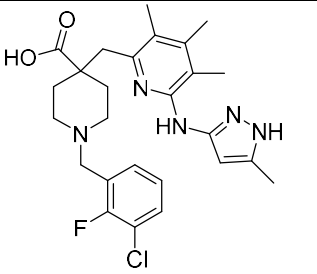
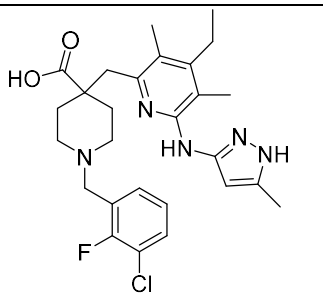
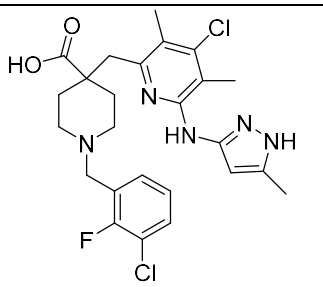
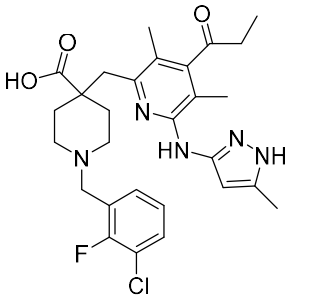
Ejemplo No.	Estructura	Nombre químico	MS: $(M+H)^+$
385.		ácido 1-(3-cloro-2-fluorobencil)-4-((4-cloro-3-metil-5-fluoro-6-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)piridin-2-il)metil)piperidin-4-carboxílico	524
386.		ácido 1-(3-cloro-2-fluorobencil)-4-((3-metil-5-fluoro-6-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)-4-propionilpiridin-2-il)metil)piperidin-4-carboxílico	546
387.		ácido 4-((4-acetil-3-metil-5-fluoro-6-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)piridin-2-il)metil)-1-(3-cloro-2-fluorobencil)piperidin-4-carboxílico	532
388.		ácido 1-(3-cloro-2-fluorobencil)-4-((5-fluoro-6-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)piridin-2-il)metil)piperidin-4-carboxílico	476
389.		ácido 1-(3-cloro-2-fluorobencil)-4-((4-etil-5-fluoro-6-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)piridin-2-il)metil)piperidin-4-carboxílico	504

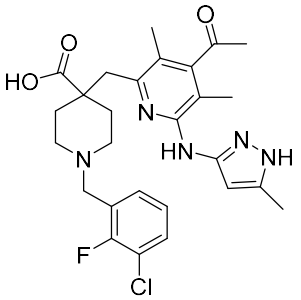
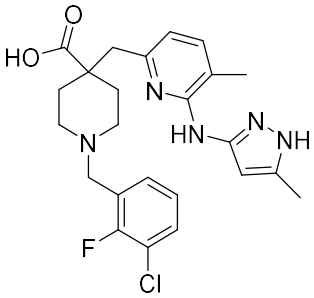
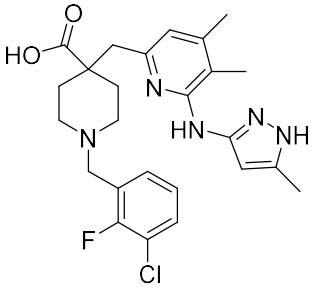
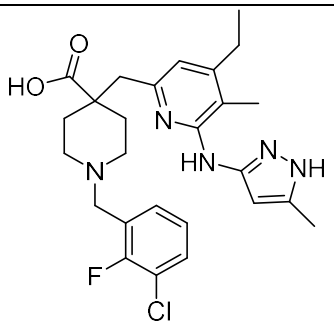
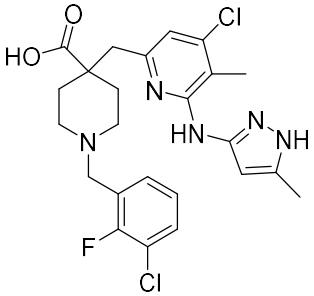
Ejemplo No.	Estructura	Nombre químico	MS: $(M+H)^+$
390.		ácido 1-(3-cloro-2-fluorobencil)-4-((4-cloro-5-fluoro-6-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)piridin-2-il)metil)piperidin-4-carboxílico	510
391.		ácido 1-(3-cloro-2-fluorobencil)-4-((5-fluoro-6-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)-4-propionilpiridin-2-il)metil)piperidin-4-carboxílico	532
392.		ácido 4-((4-acetil-5-fluoro-6-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)piridin-2-il)metil)-1-(3-cloro-2-fluorobencil)piperidin-4-carboxílico	518
393.		ácido 1-(3-cloro-2-fluorobencil)-4-((3,5-difluoro-4-metil-6-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)piridin-2-il)metil)piperidin-4-carboxílico	508

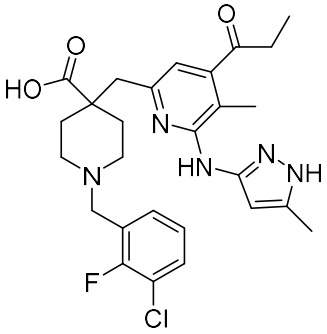
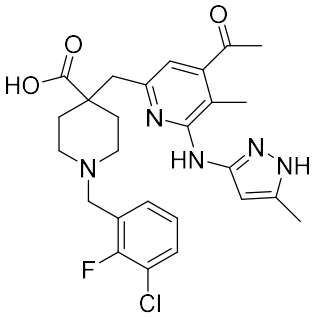
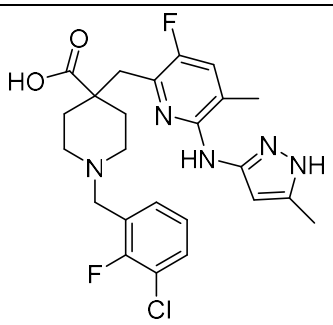
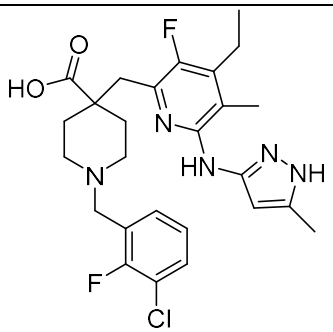
Ejemplo No.	Estructura	Nombre químico	MS: $(M+H)^+$
394.		ácido 1-(3-cloro-2-fluorobencil)-4-((4-etil-3,5-difluoro-6-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)piridin-2-il)metil)piperidin-4-carboxílico	522
395.		ácido 1-(3-cloro-2-fluorobencil)-4-((4-cloro-3,5-difluoro-6-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)piridin-2-il)metil)piperidin-4-carboxílico	528
396.		ácido 1-(3-cloro-2-fluorobencil)-4-((3,5-difluoro-6-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)-4-propionilpiridin-2-il)metil)piperidin-4-carboxílico	550
397.		ácido 4-((4-acetil-3,5-difluoro-6-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)piridin-2-il)metil)-1-(3-cloro-2-fluorobencil)piperidin-4-carboxílico	536

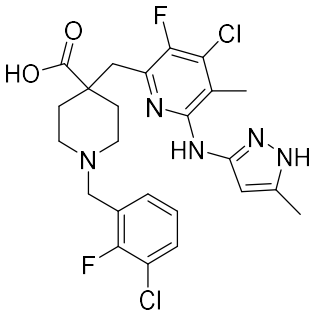
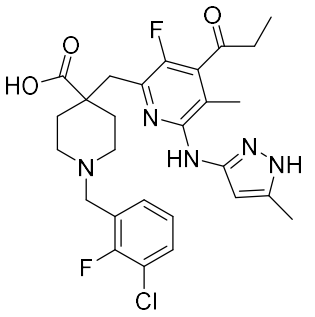
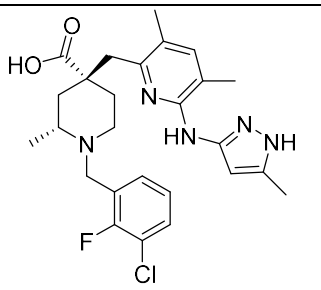
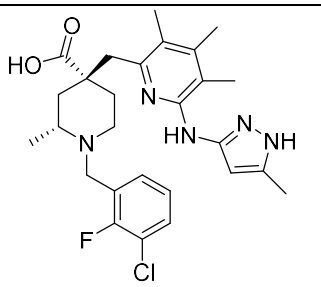
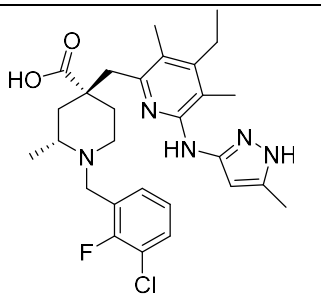
Ejemplo No.	Estructura	Nombre químico	MS: $(M+H)^+$
398.		ácido 1-(3-cloro-2-fluorobencil)-4-((3-fluoro-4,5-dimetil-6-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)piridin-2-il)metil)piperidin-4-carboxílico	504
399.		ácido 4-((4-acetil-3-fluoro-5-metil-6-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)piridin-2-il)metil)-1-(3-cloro-2-fluorobencil)piperidin-4-carboxílico	532
400.		ácido 1-(3-cloro-2-fluorobencil)-4-((4-(1,1-difluoroetil)-3,5-difluoro-6-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)piridin-2-il)metil)piperidin-4-carboxílico	558
401.		ácido 1-(3-cloro-2-fluorobencil)-4-((3,5-difluoro-6-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)-4-(3-metiloxetan-3-il)piridin-2-il)metil)piperidin-4-carboxílico	564

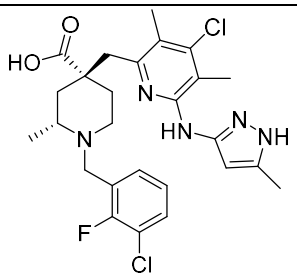
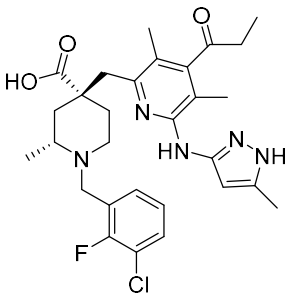
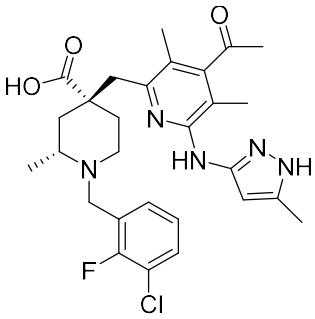
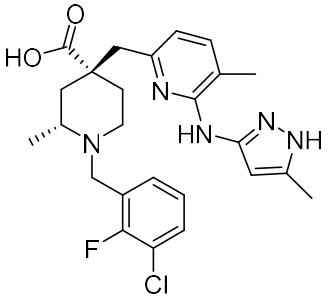
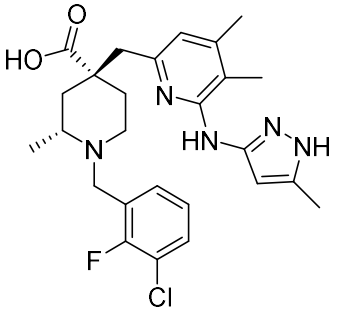
Ejemplo No.	Estructura	Nombre químico	MS: $(M+H)^+$
402.		ácido 1-(3-cloro-2-fluorobencil)-4-((3,5-difluoro-4-(1-fluoroetil)-6-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)piridin-2-il)metil)piperidin-4-carboxílico	540
403.		ácido 1-(3-cloro-2-fluorobencil)-4-((3,5-difluoro-6-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)-4-(metilsulfonil)piridin-2-il)metil)piperidin-4-carboxílico	572
404.		ácido 1-(3-cloro-2-fluorobencil)-4-((4-(1,1-difluoroetil)-3-fluoro-5-metil-6-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)piridin-2-il)metil)piperidin-4-carboxílico	554
405.		ácido 1-(3-cloro-2-fluorobencil)-4-((3-fluoro-5-metil-6-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)-4-(3-metiloxetan-3-il)piridin-2-il)metil)piperidin-4-carboxílico	560

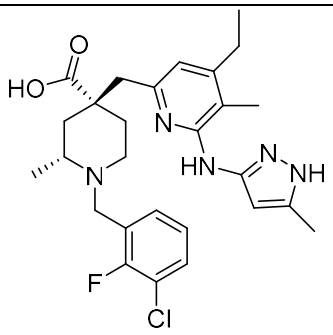
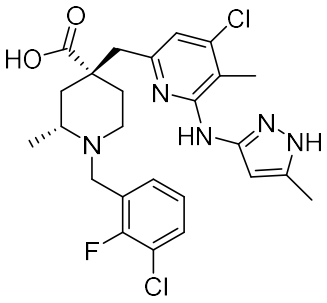
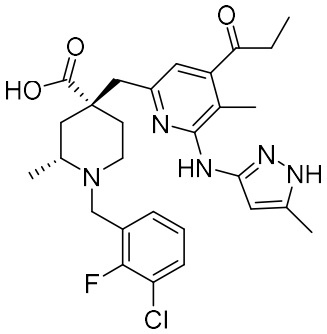
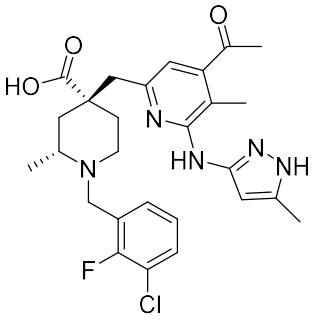
Ejemplo No.	Estructura	Nombre químico	MS: $(M+H)^+$
406.		ácido 1-(3-cloro-2-fluorobencil)-4-((3,5-dimetil-6-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)piridin-2-il)metil)piperidin-4-carboxílico	486
407.		ácido 1-(3-cloro-2-fluorobencil)-4-((3,4,5-trimetil-6-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)piridin-2-il)metil)piperidin-4-carboxílico	500
408.		ácido 1-(3-cloro-2-fluorobencil)-4-((4-etil-3,5-dimetil-6-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)piridin-2-il)metil)piperidin-4-carboxílico	514
409.		ácido 1-(3-cloro-2-fluorobencil)-4-((4-cloro-3,5-dimetil-6-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)piridin-2-il)metil)piperidin-4-carboxílico	520
410.		ácido 1-(3-cloro-2-fluorobencil)-4-((3,5-dimetil-6-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)-4-propionilpiridin-2-il)metil)piperidin-4-carboxílico	542

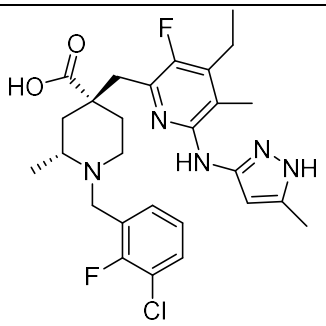
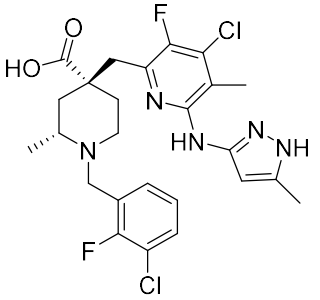
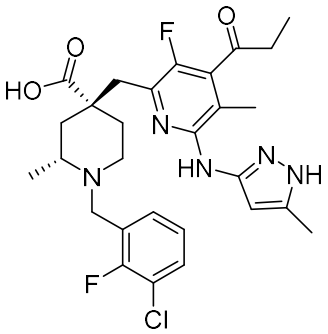
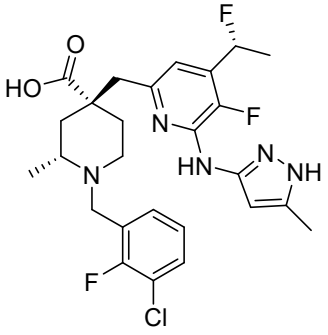
Ejemplo No.	Estructura	Nombre químico	MS: $(M+H)^+$
411.		ácido 4-((4-acetil-3,5-dimetil-6-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)piridin-2-il)metil)-1-(3-cloro-2-fluorobencil)piperidin-4-carboxílico	528
412.		ácido 1-(3-cloro-2-fluorobencil)-4-((5-metil-6-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)piridin-2-il)metil)piperidin-4-carboxílico	472
413.		ácido 1-(3-cloro-2-fluorobencil)-4-((4,5-dimetil-6-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)piridin-2-il)metil)piperidin-4-carboxílico	486
414.		ácido 1-(3-cloro-2-fluorobencil)-4-((4-etil-5-metil-6-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)piridin-2-il)metil)piperidin-4-carboxílico	500
415.		ácido 1-(3-cloro-2-fluorobencil)-4-((4-cloro-5-metil-6-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)piridin-2-il)metil)piperidin-4-carboxílico	506

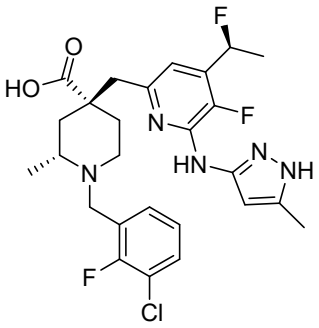
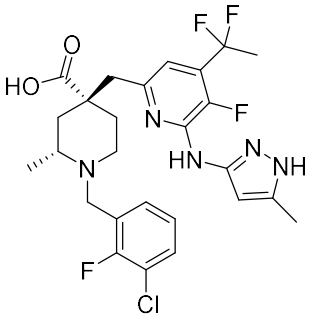
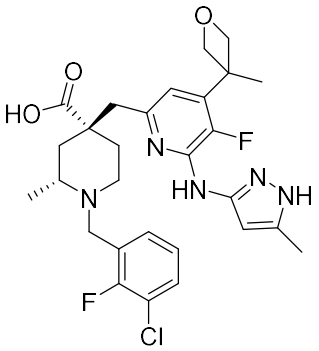
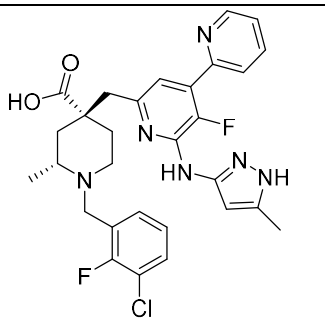
Ejemplo No.	Estructura	Nombre químico	MS: $(M+H)^+$
416.		ácido 1-(3-cloro-2-fluorobencil)-4-((5-metil-6-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)-4-propionilpiridin-2-il)metil)piperidin-4-carboxílico	528
417.		ácido 4-((4-acetil-5-metil-6-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)piridin-2-il)metil)-1-(3-cloro-2-fluorobencil)piperidin-4-carboxílico	514
418.		ácido 1-(3-cloro-2-fluorobencil)-4-((3-fluoro-5-metil-6-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)piridin-2-il)metil)piperidin-4-carboxílico	490
419.		ácido 1-(3-cloro-2-fluorobencil)-4-((4-etil-3-fluoro-5-metil-6-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)piridin-2-il)metil)piperidin-4-carboxílico	518

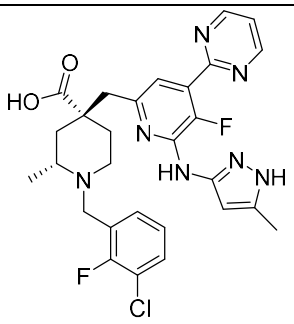
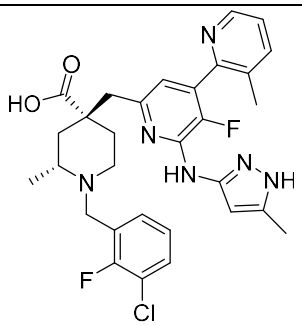
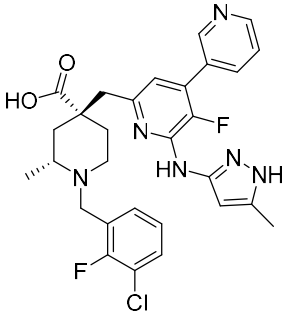
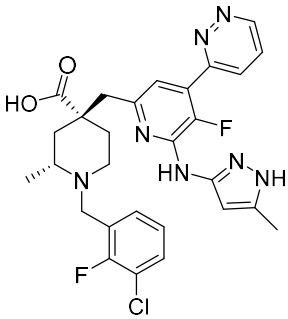
Ejemplo No.	Estructura	Nombre químico	MS: $(M+H)^+$
420.		ácido 1-(3-cloro-2-fluorobencil)-4-((4-cloro-3-fluoro-5-metil-6-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)piridin-2-il)metil)piperidin-4-carboxílico	524
421.		ácido 1-(3-cloro-2-fluorobencil)-4-((3-fluoro-5-metil-6-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)-4-propionilpiridin-2-il)metil)piperidin-4-carboxílico	546
422.		ácido (2R,4R)-1-(3-cloro-2-fluorobencil)-4-((3,5-dimetil-6-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)piridin-2-il)metil)-2-metilpiperidin-4-carboxílico	500
423.		ácido (2R,4R)-1-(3-cloro-2-fluorobencil)-2-metil-4-((3,4,5-trimetil-6-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)piridin-2-il)metil)piperidin-4-carboxílico	514
424.		ácido (2R,4R)-1-(3-cloro-2-fluorobencil)-4-((4-etil-3,5-dimetil-6-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)piridin-2-il)metil)-2-metilpiperidin-4-carboxílico	528

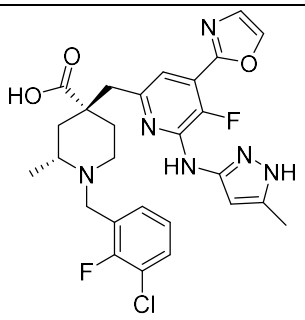
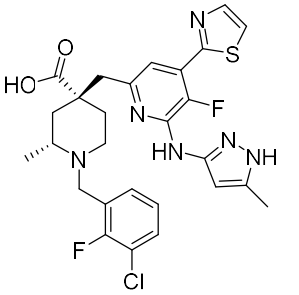
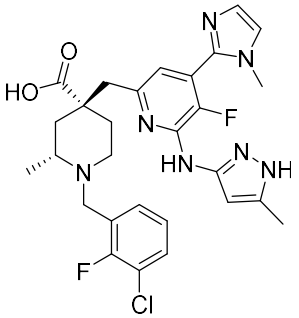
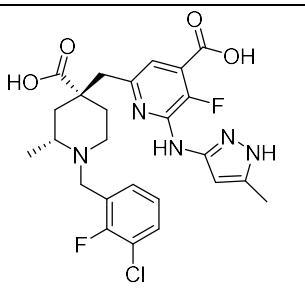
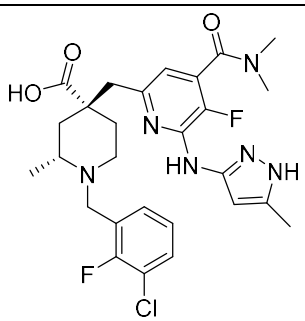
Ejemplo No.	Estructura	Nombre químico	MS: $(M+H)^+$
425.		ácido (2R,4R)-1-(3-cloro-2-fluorobencil)-4-((4-cloro-3,5-dimetil-6-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)piridin-2-il)metil)-2-metilpiperidin-4-carboxílico	534
426.		ácido (2R,4R)-1-(3-cloro-2-fluorobencil)-4-((3,5-dimetil-6-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)-4-propionilpiridin-2-il)metil)-2-metilpiperidin-4-carboxílico	556
427.		ácido (2R,4R)-4-((4-acetil-3,5-dimetil-6-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)piridin-2-il)metil)-1-(3-cloro-2-fluorobencil)-2-metilpiperidin-4-carboxílico	542
428.		ácido (2R,4R)-1-(3-cloro-2-fluorobencil)-2-metil-4-((5-metil-6-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)piridin-2-il)metil)piperidin-4-carboxílico	486
429.		ácido (2R,4R)-1-(3-cloro-2-fluorobencil)-4-((4,5-dimetil-6-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)piridin-2-il)metil)-2-metilpiperidin-4-carboxílico	500

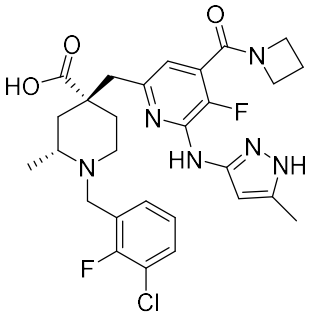
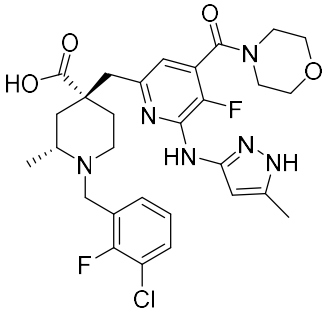
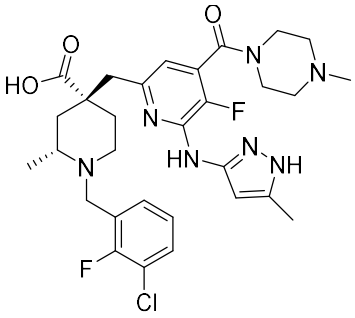
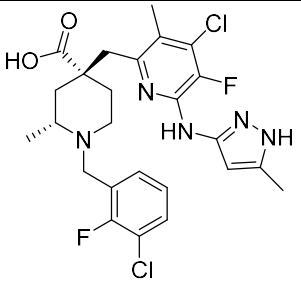
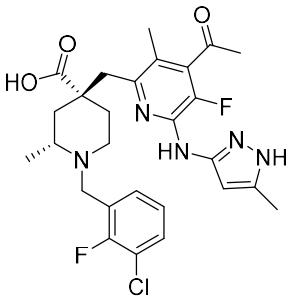
Ejemplo No.	Estructura	Nombre químico	MS: $(M+H)^+$
430.		ácido (2R,4R)-1-(3-cloro-2-fluorobencil)-4-((4-etil-5-metil-6-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)piridin-2-il)metil)-2-metilpiperidin-4-carboxílico	514
431.		ácido (2R,4R)-1-(3-cloro-2-fluorobencil)-4-((4-cloro-5-metil-6-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)piridin-2-il)metil)-2-metilpiperidin-4-carboxílico	520
432.		ácido (2R,4R)-1-(3-cloro-2-fluorobencil)-2-metil-4-((5-metil-6-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)-4-propionilpiridin-2-il)metil)piperidin-4-carboxílico	542
433.		ácido (2R,4R)-4-((4-acetil-5-metil-6-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)piridin-2-il)metil)-1-(3-cloro-2-fluorobencil)-2-metilpiperidin-4-carboxílico	528

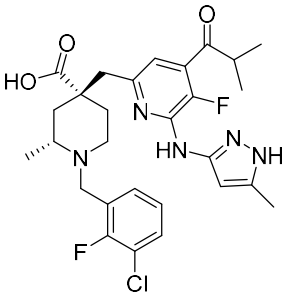
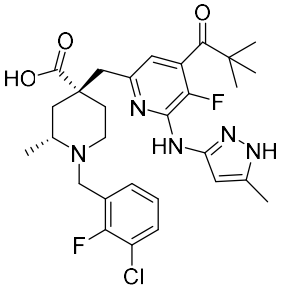
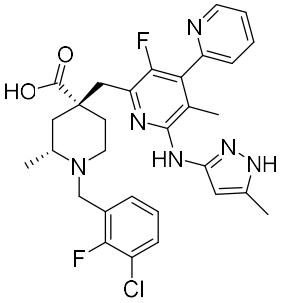
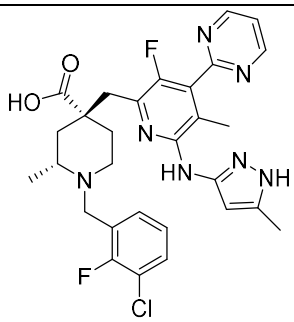
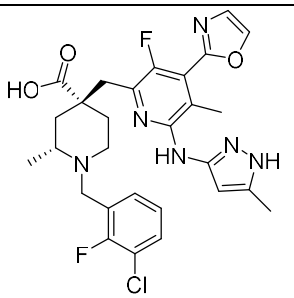
Ejemplo No.	Estructura	Nombre químico	MS: $(M+H)^+$
434.		ácido (2R,4R)-1-(3-cloro-2-fluorobencil)-4-((4-etil-3-fluoro-5-metil-6-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)piridin-2-il)metil)-2-metilpiperidin-4-carboxílico	532
435.		ácido (2R,4R)-1-(3-cloro-2-fluorobencil)-4-((4-cloro-3-fluoro-5-metil-6-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)piridin-2-il)metil)-2-metilpiperidin-4-carboxílico	538
436.		ácido (2R,4R)-1-(3-cloro-2-fluorobencil)-4-((3-fluoro-5-metil-6-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)-4-propionilpiridin-2-il)metil)-2-metilpiperidin-4-carboxílico	560
437.		ácido (2R,4R)-1-(3-cloro-2-fluorobencil)-4-((5-fluoro-4-((R)-1-fluoroetil)-6-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)piridin-2-il)metil)-2-metilpiperidin-4-carboxílico	536

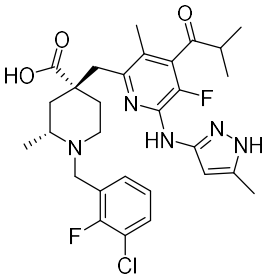
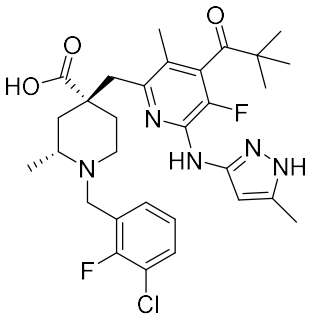
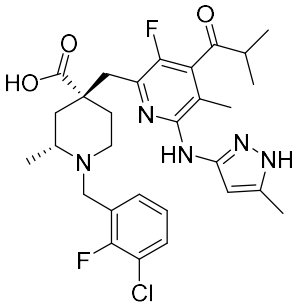
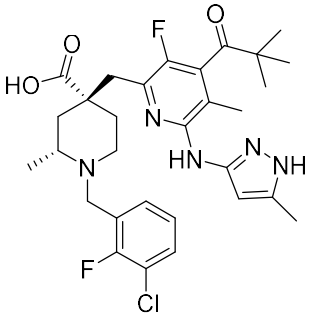
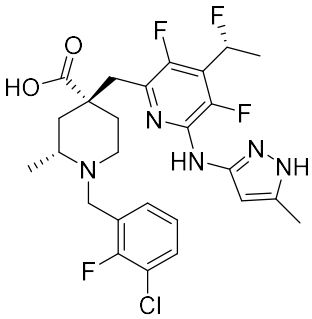
Ejemplo No.	Estructura	Nombre químico	MS: $(M+H)^+$
438.		ácido (2R,4R)-1-(3-cloro-2-fluorobencil)-4-((5-fluoro-4-((S)-1-fluoroetil)-6-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)piridin-2-il)metil)-2-metilpiperidin-4-carboxílico	536
439.		ácido (2R,4R)-1-(3-cloro-2-fluorobencil)-4-((4-(1,1-difluoroetil)-5-fluoro-6-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)piridin-2-il)metil)-2-metilpiperidin-4-carboxílico	554
440.		ácido (2R,4R)-1-(3-cloro-2-fluorobencil)-4-((5-fluoro-6-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)-4-(3-metiloxetan-3-il)piridin-2-il)metil)-2-metilpiperidin-4-carboxílico	560
441.		ácido (2R,4R)-1-(3-cloro-2-fluorobencil)-4-((5'-fluoro-6'-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)-[2,4'-bipiridin]-2'-il)metil)-2-metilpiperidin-4-carboxílico	567

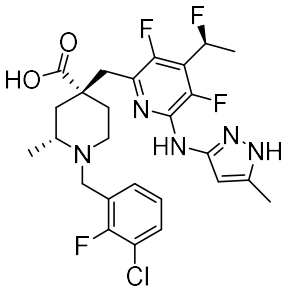
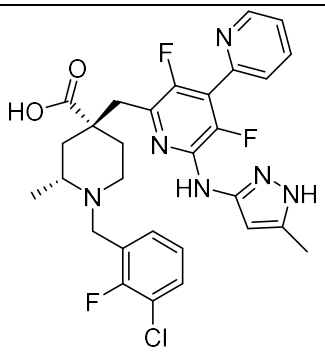
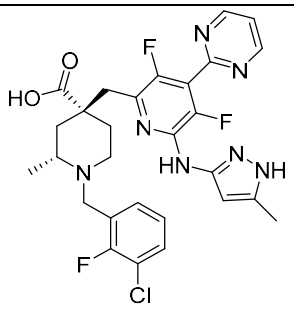
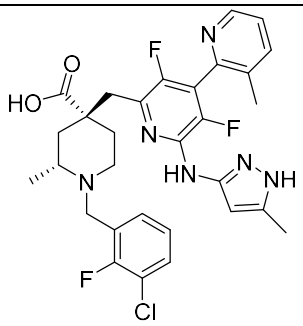
Ejemplo No.	Estructura	Nombre químico	MS: $(M+H)^+$
442.		ácido (2R,4R)-1-(3-cloro-2-fluorobencil)-4-((5-fluoro-6-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)-4-(pirimidin-2-il)piridin-2-il)metil)-2-metilpiperidin-4-carboxílico	568
443.		ácido (2R,4R)-1-(3-cloro-2-fluorobencil)-4-((5'-fluoro-3-metil-6'-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)-[2,4'-bipiridin]-2'-il)metil)-2-metilpiperidin-4-carboxílico	581
444.		ácido (2R,4R)-1-(3-cloro-2-fluorobencil)-4-((5'-fluoro-6'-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)-[3,4'-bipiridin]-2'-il)metil)-2-metilpiperidin-4-carboxílico	567
445.		ácido (2R,4R)-1-(3-cloro-2-fluorobencil)-4-((5-fluoro-6-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)-4-(piridazin-3-il)piridin-2-il)metil)-2-metilpiperidin-4-carboxílico	568

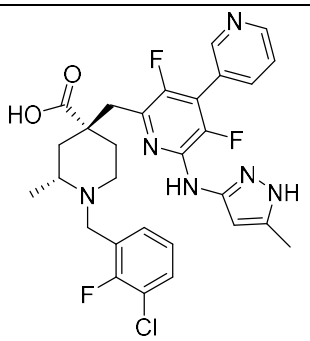
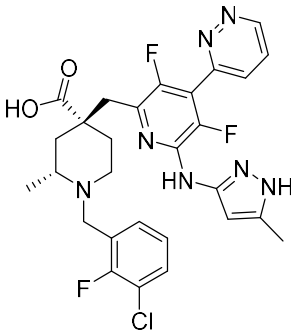
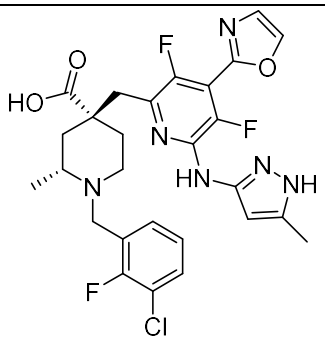
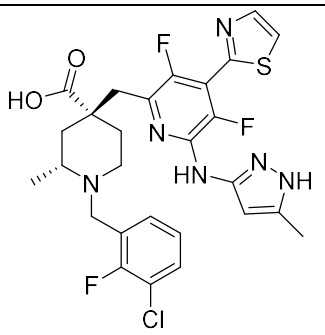
Ejemplo No.	Estructura	Nombre químico	MS: $(M+H)^+$
446.		ácido (2R,4R)-1-(3-cloro-2-fluorobencil)-4-((5-fluoro-6-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)-4-(oxazol-2-il)piridin-2-il)metil)-2-metilpiperidin-4-carboxílico	557
447.		ácido (2R,4R)-1-(3-cloro-2-fluorobencil)-4-((5-fluoro-6-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)-4-(tiazol-2-il)piridin-2-il)metil)-2-metilpiperidin-4-carboxílico	573
448.		ácido (2R,4R)-1-(3-cloro-2-fluorobencil)-4-((5-fluoro-4-(1-metil-1H-imidazol-2-il)-6-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)piridin-2-il)metil)-2-metilpiperidin-4-carboxílico	570
449.		ácido 6-(((2R,4R)-4-carboxi-1-(3-cloro-2-fluorobencil)-2-metilpiperidin-4-il)metil)-3-fluoro-2-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)isonicotínico	534
450.		ácido (2R,4R)-1-(3-cloro-2-fluorobencil)-4-((4-(dimetilcarbamoil)-5-fluoro-6-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)piridin-2-il)metil)-2-metilpiperidin-4-carboxílico	561

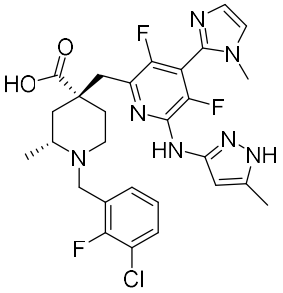
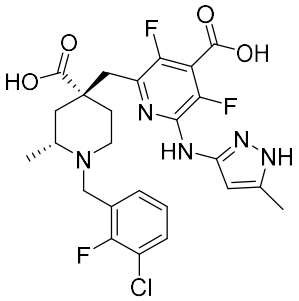
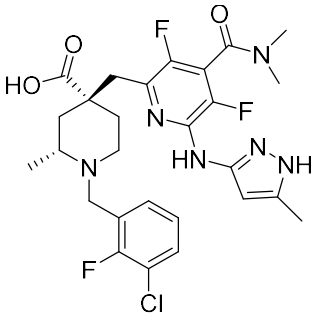
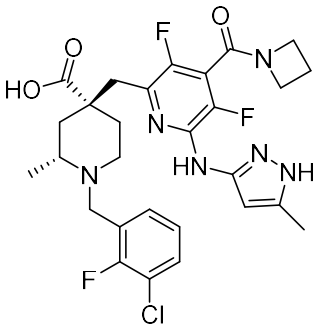
Ejemplo No.	Estructura	Nombre químico	MS: $(M+H)^+$
451.		ácido (2R,4R)-4-((4-(azetidin-1-carbonil)-5-fluoro-6-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)piridin-2-il)metil)-1-(3-cloro-2-fluorobencil)-2-metilpiperidin-4-carboxílico	573
452.		ácido (2R,4R)-1-(3-cloro-2-fluorobencil)-4-((5-fluoro-6-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)-4-(morfolin-4-carbonil)piridin-2-il)metil)-2-metilpiperidin-4-carboxílico	603
453.		ácido (2R,4R)-1-(3-cloro-2-fluorobencil)-4-((5-fluoro-6-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)-4-(4-metilpiperazin-1-carbonil)piridin-2-il)metil)-2-metilpiperidin-4-carboxílico	616
454.		ácido (2R,4R)-1-(3-cloro-2-fluorobencil)-4-((4-cloro-5-fluoro-3-metil-6-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)piridin-2-il)metil)-2-metilpiperidin-4-carboxílico	538
455.		ácido (2R,4R)-4-((4-acetil-5-fluoro-3-metil-6-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)piridin-2-il)metil)-1-(3-cloro-2-fluorobencil)-2-metilpiperidin-4-carboxílico	546

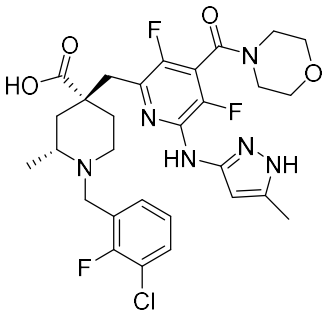
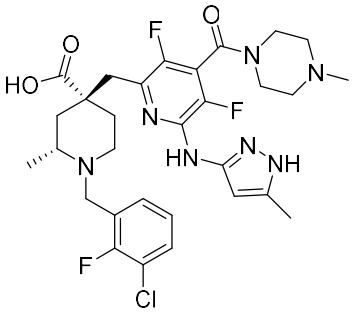
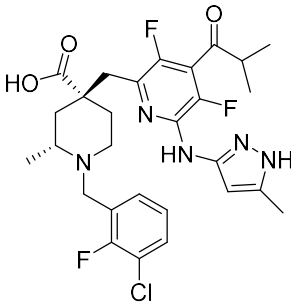
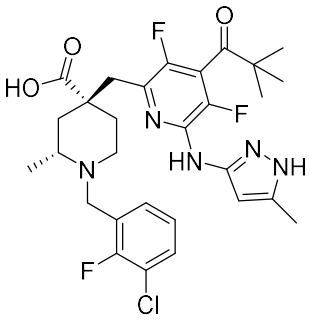
Ejemplo No.	Estructura	Nombre químico	MS: $(M+H)^+$
456.		ácido (2R,4R)-1-(3-cloro-2-fluorobencil)-4-((5-fluoro-4-isobutiril-6-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)piridin-2-il)metil)-2-metilpiperidin-4-carboxílico	560
457.		ácido (2R,4R)-1-(3-cloro-2-fluorobencil)-4-((5-fluoro-6-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)-4-pivaloilpiridin-2-il)metil)-2-metilpiperidin-4-carboxílico	574
458.		ácido (2R,4R)-1-(3-cloro-2-fluorobencil)-4-((3'-fluoro-5'-metil-6'-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)-[2,4'-bipiridin]-2'-il)metil)-2-metilpiperidin-4-carboxílico	581
459.		ácido (2R,4R)-1-(3-cloro-2-fluorobencil)-4-((3-fluoro-5-metil-6-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)-4-(pirimidin-2-il)piridin-2-il)metil)-2-metilpiperidin-4-carboxílico	582
460.		ácido (2R,4R)-1-(3-cloro-2-fluorobencil)-4-((3-fluoro-5-metil-6-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)-4-(oxazol-2-il)piridin-2-il)metil)-2-metilpiperidin-4-carboxílico	571

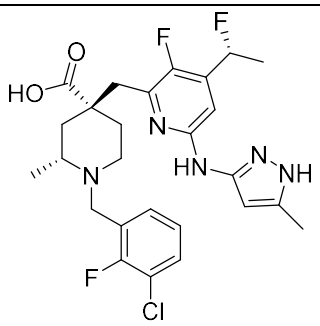
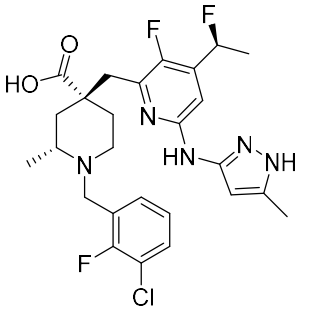
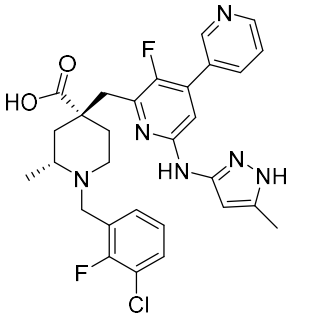
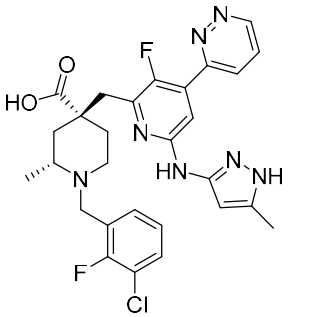
Ejemplo No.	Estructura	Nombre químico	MS: $(M+H)^+$
461.		ácido (2R,4R)-1-(3-cloro-2-fluorobencil)-4-((5-fluoro-4-isobutiril-3-metil-6-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)piridin-2-il)metil)-2-metilpiperidin-4-carboxílico	574
462.		ácido (2R,4R)-1-(3-cloro-2-fluorobencil)-4-((5-fluoro-3-metil-6-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)-4-pivaloilpiridin-2-il)metil)-2-metilpiperidin-4-carboxílico	588
463.		ácido (2R,4R)-1-(3-cloro-2-fluorobencil)-4-((3-fluoro-4-isobutiril-5-metil-6-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)piridin-2-il)metil)-2-metilpiperidin-4-carboxílico	574
464.		ácido (2R,4R)-1-(3-cloro-2-fluorobencil)-4-((3-fluoro-5-metil-6-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)-4-pivaloilpiridin-2-il)metil)-2-metilpiperidin-4-carboxílico	588
465.		ácido (2R,4R)-1-(3-cloro-2-fluorobencil)-4-((3,5-difluoro-4-((R)-1-fluoroetil)-6-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)piridin-2-il)metil)-2-metilpiperidin-4-carboxílico	554

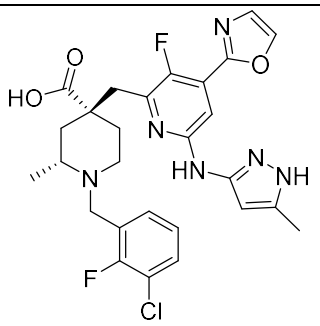
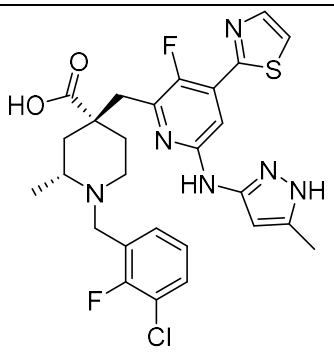
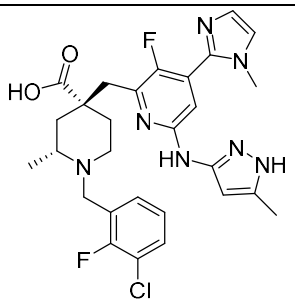
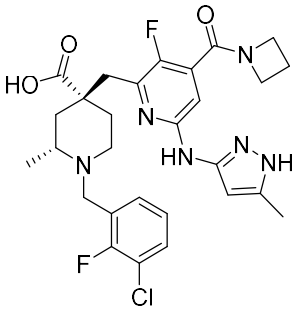
Ejemplo No.	Estructura	Nombre químico	MS: $(M+H)^+$
466.		ácido (2R,4R)-1-(3-cloro-2-fluorobencil)-4-((3,5-difluoro-4-((S)-1-fluoroetil)-6-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)piridin-2-il)metil)-2-metilpiperidin-4-carboxílico	554
467.		ácido (2R,4R)-1-(3-cloro-2-fluorobencil)-4-((3',5'-difluoro-6'-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)-[2,4'-bipiridin]-2'-il)metil)-2-metilpiperidin-4-carboxílico	585
468.		ácido (2R,4R)-1-(3-cloro-2-fluorobencil)-4-((3,5-difluoro-6-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)-4-(pirimidin-2-il)piridin-2-il)metil)-2-metilpiperidin-4-carboxílico	586
469.		ácido (2R,4R)-1-(3-cloro-2-fluorobencil)-4-((3',5'-difluoro-3-metil-6'-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)-[2,4'-bipiridin]-2'-il)metil)-2-metilpiperidin-4-carboxílico	599

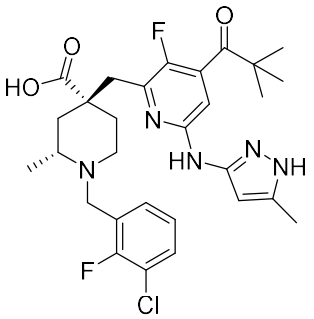
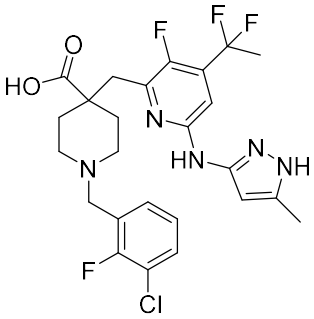
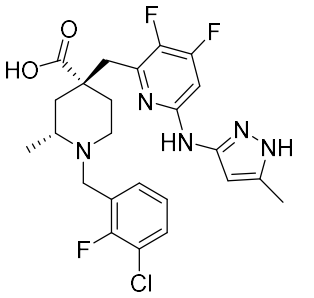
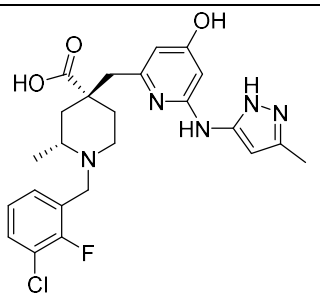
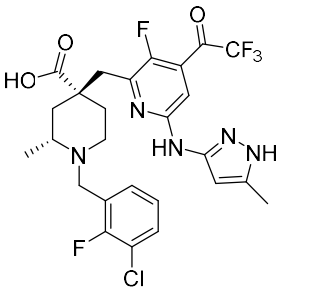
Ejemplo No.	Estructura	Nombre químico	MS: $(M+H)^+$
470.		ácido (2R,4R)-1-(3-cloro-2-fluorobencil)-4-((3',5'-difluoro-6'-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)-[3,4'-bipiridin]-2'-il)metil)-2-metilpiperidin-4-carboxílico	585
471.		ácido (2R,4R)-1-(3-cloro-2-fluorobencil)-4-((3,5-difluoro-6-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)-4-(piridazin-3-il)piridin-2-il)metil)-2-metilpiperidin-4-carboxílico	586
472.		ácido (2R,4R)-1-(3-cloro-2-fluorobencil)-4-((3,5-difluoro-6-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)-4-(oxazol-2-il)piridin-2-il)metil)-2-metilpiperidin-4-carboxílico	575
473.		ácido (2R,4R)-1-(3-cloro-2-fluorobencil)-4-((3,5-difluoro-6-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)-4-(tiazol-2-il)piridin-2-il)metil)-2-metilpiperidin-4-carboxílico	591

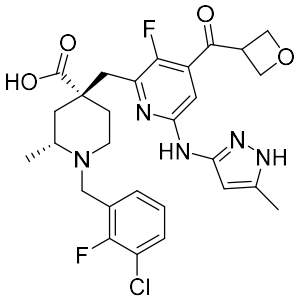
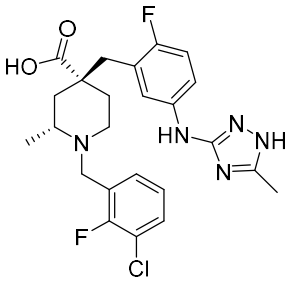
Ejemplo No.	Estructura	Nombre químico	MS: $(M+H)^+$
474.		ácido (2R,4R)-1-(3-cloro-2-fluorobencil)-4-((3,5-difluoro-4-(1-metil-1H-imidazol-2-il)-6-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)piridin-2-il)metil)-2-metilpiperidin-4-carboxílico	588
475.		ácido 2-(((2R,4R)-4-carboxi-1-(3-cloro-2-fluorobencil)-2-metilpiperidin-4-il)metil)-3,5-difluoro-6-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)isonicotínico	552
476.		ácido (2R,4R)-1-(3-cloro-2-fluorobencil)-4-((4-(dimetilcarbamoil)-3,5-difluoro-6-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)piridin-2-il)metil)-2-metilpiperidin-4-carboxílico	579
477.		ácido (2R,4R)-4-((4-(azetidin-1-carbonil)-3,5-difluoro-6-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)piridin-2-il)metil)-1-(3-cloro-2-fluorobencil)-2-metilpiperidin-4-carboxílico	591

Ejemplo No.	Estructura	Nombre químico	MS: $(M+H)^+$
478.		ácido (2R,4R)-1-(3-cloro-2-fluorobencil)-4-((3,5-difluoro-6-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)-4-(morfolin-4-carbonil)piridin-2-il)metil)-2-metilpiperidin-4-carboxílico	621
479.		ácido (2R,4R)-1-(3-cloro-2-fluorobencil)-4-((3,5-difluoro-6-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)-4-(4-metilpiperazin-1-carbonil)piridin-2-il)metil)-2-metilpiperidin-4-carboxílico	634
480.		ácido (2R,4R)-1-(3-cloro-2-fluorobencil)-4-((3,5-difluoro-4-isobutiril-6-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)piridin-2-il)metil)-2-metilpiperidin-4-carboxílico	578
481.		ácido (2R,4R)-1-(3-cloro-2-fluorobencil)-4-((3,5-difluoro-6-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)-4-pivaloilpiridin-2-il)metil)-2-metilpiperidin-4-carboxílico	592

Ejemplo No.	Estructura	Nombre químico	MS: $(M+H)^+$
482.		ácido (2R,4R)-1-(3-cloro-2-fluorobencil)-4-((3-fluoro-4-((R)-1-fluoroetil)-6-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)piridin-2-il)metil)-2-metilpiperidin-4-carboxílico	536
483.		ácido (2R,4R)-1-(3-cloro-2-fluorobencil)-4-((3-fluoro-4-((S)-1-fluoroetil)-6-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)piridin-2-il)metil)-2-metilpiperidin-4-carboxílico	536
484.		ácido (2R,4R)-1-(3-cloro-2-fluorobencil)-4-((3'-fluoro-6'-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)-[3,4'-bipiridin]-2'-il)metil)-2-metilpiperidin-4-carboxílico	567
485.		ácido (2R,4R)-1-(3-cloro-2-fluorobencil)-4-((3-fluoro-6-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)-4-(piridazin-3-il)piridin-2-il)metil)-2-metilpiperidin-4-carboxílico	568

Ejemplo No.	Estructura	Nombre químico	MS: $(M+H)^+$
486.		ácido (2R,4R)-1-(3-cloro-2-fluorobencil)-4-((3-fluoro-6-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)-4-(oxazol-2-il)piridin-2-il)metil)-2-metilpiperidin-4-carboxílico	557
487.		ácido (2R,4R)-1-(3-cloro-2-fluorobencil)-4-((3-fluoro-6-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)-4-(tiazol-2-il)piridin-2-il)metil)-2-metilpiperidin-4-carboxílico	573
488.		ácido (2R,4R)-1-(3-cloro-2-fluorobencil)-4-((3-fluoro-4-(1-metil-1H-imidazol-2-il)-6-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)piridin-2-il)metil)-2-metilpiperidin-4-carboxílico	570
489.		ácido (2R,4R)-4-((4-(azetidin-1-carbonil)-3-fluoro-6-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)piridin-2-il)metil)-1-(3-cloro-2-fluorobencil)-2-metilpiperidin-4-carboxílico	573

Ejemplo No.	Estructura	Nombre químico	MS: $(M+H)^+$
490.		ácido (2R,4R)-1-(3-cloro-2-fluorobencil)-4-((3-fluoro-6-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)-4-pivaloilpiridin-2-il)metil)-2-metilpiperidin-4-carboxílico	574
491.		ácido 1-(3-cloro-2-fluorobencil)-4-((4-(1,1-difluoroetil)-3-fluoro-6-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)piridin-2-il)metil)piperidin-4-carboxílico	540
492.		ácido (2R,4R)-1-(3-cloro-2-fluorobencil)-4-((3,4-difluoro-6-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)piridin-2-il)metil)-2-metilpiperidin-4-carboxílico	508
493.		ácido (2R,4R)-1-(3-cloro-2-fluorobencil)-4-((4-hidroxi-6-((3-metil-1H-pirazol-5-il)amino)piridin-2-il)metil)-2-metilpiperidin-4-carboxílico	508
494.		ácido (2R,4R)-1-(3-cloro-2-fluorobencil)-4-((3-fluoro-6-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)-4-(2,2,2-trifluoroacetil)piridin-2-il)metil)-2-metilpiperidin-4-carboxílico	586

Ejemplo No.	Estructura	Nombre químico	MS: $(M+H)^+$
495.		ácido (2R,4R)-1-(3-cloro-2-fluorobencil)-4-((3-fluoro-6-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)-4-(oxetane-3-carbonil)piridin-2-il)metil)-2-metilpiperidin-4-carboxílico	574
496.		ácido (2R,4R)-1-(3-cloro-2-fluorobencil)-4-(2-fluoro-5-((5-metil-1H-1,2,4-triazol-3-il)amino)bencil)-2-metilpiperidin-4-carboxílico	490

PRUEBAS FARMACOLÓGICAS

Es de observar que un inhibidor selectivo de Aurora A, LY3295668, actualmente en desarrollo clínico, fue usado como compuesto de control.

Ejemplo A: Evaluación del efecto inhibidor de Aurora A y Aurora B- Ensayo de cinasa

La actividad inhibidora de los compuestos de prueba contra Aurora A y Aurora B se midió de acuerdo con el siguiente método.

El valor IC_{50} de las cinasas Aurora A y Aurora B fue determinado por Sundia MediTech Co. Ltd. usando un ensayo de cambio de movilidad y los resultados se muestran en el cuadro A.

Métodos experimentales:

(1) Preparar un amortiguador de cinasa 1x [ácido 4-(2-hidroxietil)-1-piperazinetanosulfónico (HEPES) 50 mM, pH 7.5, Brij-35 0.01%, $MgCl_2$ 10 mM, ditiotreitol (DTT) 2 mM].

(2) Preparar el compuesto:

El compuesto de prueba se disolvió en DMSO. El compuesto de prueba se diluyó hasta una concentración final de 100x en una placa de 384 pocillos. Se transfirieron 250 nL del compuesto diluido a una placa de ensayo de 384 pocillos usando Echo 550. Al pocillo de control negativo y al pocillo de control positivo se les agregaron 250 nL de DMSO 100%.

(3) Preparar una solución de enzima 2.5x usando el amortiguador de cinasa anterior 1x.

(4) Añadir 10 µL de la solución de enzima 2.5x al pocillo de compuesto y al pocillo de control positivo de la placa de ensayo de 384 pocillos. Añadir 10 µL del amortiguador de cinasa 1x al pocillo de control negativo.

(5) La placa de 384 pocillos se centrifugó a 1000 rpm por 30 segundos y se incubó a temperatura ambiente por 10 min.

(6) Se preparó una mezcla de ATP y sustrato de cinasa 21 con una concentración final de 25/15x con el amortiguador de cinasa 1x.

(7) Añadir 15 µL de la mezcla de la solución de ATP y sustrato de cinasa 21, 25/15x, para iniciar la reacción.

(8) La placa de 384 pocillos se centrifugó a 1000 rpm por 30 segundos y se incubó a temperatura ambiente.

(9) Se agregaron 30 µL del amortiguador de paro y detección para detener la reacción de la cinasa y se centrifugó a 1000 rpm durante 30 segundos.

(10) Recopilar los datos en el Caliper EZ ReaderII.

Análisis de datos:

Fórmula:

$$\%\ Inhibición = \frac{\%\ conversión_{máx} - \%\ conversión_{muestra}}{\%\ conversión_{máx} - \%\ conversión_{mín}} \times 100$$

El % *conversión*$_{muestra}$ son los datos de la tasa de conversión de las muestras. El % *conversión*$_{mín}$ es el valor medio del control negativo (datos de la tasa de conversión sin activación de enzima). El % *conversión*$_{máx}$ es la media del control positivo (datos de la tasa de conversión sin compuesto).

Ajuste de la curva:

El log de la concentración en el eje X y el porcentaje de inhibición en el eje Y. Las curvas del efecto cuantitativo se ajustan con log (inhibidor) vs. respuesta –pendiente variable en GraphPad Prism5, para obtener los valores IC_{50}. La ecuación usada es Y=Punto inferior+(Punto superior-Punto inferior) / (1+10^((LogIC_{50}-X)*Pendiente de Hill)).

CUADRO A

Ejemplo	Aurora A IC_{50}/nM	Razón IC_{50} Aur B/ Aur A
1	1.3	2288
2	2.9	1236
5	0.59	1311
6	0.33	6112
8	1.2	1288
10	1.0	979
11	0.64	2264
12	2.4	2560
15	0.55	1755
16	1.7	1812
17	3.2	2974
21	3.1	1789
23	0.91	613
26	2.9	1499
27	0.81	622
29	1.4	586
30	1.1	782
33	1.5	3757
35	1.9	2403
38	0.85	986
39	0.57	3019
41	2.7	3682
45	0.88	523
49	0.7	443
50	0.52	845
51	0.22	2833
52	1.3	1285
53	0.55	562
54	0.43	2041
55	0.88	3835
66	0.57	716
67	1.6	759
69	0.91	1444
72	0.64	582
73	0.76	779
74	0.67	3358
78	0.37	1219
79	0.61	2036
81	0.77	1353
84	1.4	4026
90	0.54	1479
91	1.1	451
92	0.74	4393
102	0.93	804
LY3295668	1.0	741

Como resultado, el compuesto de la invención exhibió una alta actividad inhibidora contra Aurora A y baja actividad inhibidora contra Aurora B, en comparación con un compuesto de control, LY3295668. Se demostró que el compuesto de la invención tiene selectividad por Aurora A.

Ejemplo B: Ensayo de proliferación celular

Se hicieron análisis de proliferación de células NCI-H2171 y NCI-H446 por medio de CellTiter-Glo (Promega, cat. # G1111). Las células se cosechan respectivamente durante el periodo de crecimiento logarítmico y se cuentan con un hemocitómetro. La viabilidad celular es de más de 90% según el examen de exclusión de azul de trípano. Las concentraciones de las células NCI-H2171 y NCI-H446 se ajustan a $1.0x10^5$ células/mL con medio completo (medio RPMI-1640 complementado con suero bovino fetal al 10% (v/v)). Se agregaron suspensiones de 100 µL/célula a placas de 96 pocillos y las densidades celulares finales fueron de $1.0x10^4$ células/pocillo. La placa se cultiva durante la noche en 5% de CO_2 y 95% de humedad a 37°C. Al día siguiente, el compuesto de prueba se disuelve en DMSO como una solución madre. Después, las diferentes concentraciones de compuesto se agregan a placas de 96 pocillos. Las placas se cultivan durante 5 días y luego se miden por medio del ensayo CellTiter-Glo. Se agregan 50 µL/célula del reactivo CellTiter-Glo a las placas de 96 pocillos. Se someten a incubación de choque por 5 min y luego incubación de sostén por 10 min a temperatura ambiente. Se registran los valores de luminosidad usando un espectrofotómetro de microplaca (Spark, Tecan). Se ajustan los datos usando GraphPad 8.0 y se obtienen los valores IC_{50}.

Fórmula:

$$\text{Supervivencia (\%)} = (Lum_{prueba} - Lum_{control\ de\ medio}) / (Lum_{control\ de\ células} - Lum_{control\ de\ medio}) \times 100\%$$

Los resultados de IC_{50} de los compuestos de la invención se muestran en el cuadro B.

CUADRO B

Ejemplo	NCI-H2171 IC_{50}/nM	NCI-H446 IC_{50}/nM
5	30	80
6	55	103
8	75	119
30	62	128
49	18	24
50	25	73
53	57	154
69	41	87
72	23	56
73	27	63
78	13	32
LY3295668	47	67

Como resultado, el compuesto de acuerdo con la invención exhibió un excelente efecto inhibidor del crecimiento celular.

Ejemplo C: Ensayo *in vivo*

Este estudio es para examinar la eficacia antitumoral de los compuestos de prueba en el modelo de xenoinjerto de cáncer pulmonar de células pequeñas NCI-H446 y NCI-H69 en ratones sin pelo BALB/c. A cada ratón se le inocularon, por vía subcutánea en la región del costado derecho, células NCI-H446 (3×10^6) y NCI-H69 (5×10^6) en 0.1 mL de PBS y Matrigel (1:1) para desarrollar el tumor. Los ratones se distribuyeron aleatoriamente de acuerdo con el tamaño del tumor y el peso, y el tratamiento empezó cuando el tamaño medio del tumor alcanzó 100-200 mm^3. La actividad antitumoral se evaluó de acuerdo con la tasa relativa de inhibición de tumor (TGI).

Los volúmenes de tumor se midieron en dos dimensiones usando un calibrador y el volumen se expresó en mm^3 usando la fórmula: $V = 0.5a \times b^2$, en donde a y b son los diámetros largo y corto del tumor, respectivamente. Se hicieron análisis estadísticos de la diferencia del volumen de tumor entre los grupos usando ANOVA monofactorial. Todos los datos se analizaron usando el software SPSS 22.0. Un valor de $p < 0.05$ se consideró estadísticamente significativo.

Los resultados se muestran en el cuadro C.

CUADRO C

Ejemplo	Dosis mg/kg	Administración	Frecuencia de administración	Tratamiento/días	TV (mm^3)[a]	TGI $_{TV}$(%)	p^b
Vehículo	--	vía oral	2 al día x10 días, 1 al día x 19 días	29	1551±126	-	-
5	15	vía oral		29	27±5	98	0.000
49	15	vía oral		29	160±26	90	0.000
72	15	vía oral		29	176±25	89	0.000
78	15	vía oral		29	65±14	96	0.000
LY3295668	15	vía oral		29	245±27	84	0.000

Nota: a = media±sem; b = vs. vehículo

Ejemplo D: PK en ratas

Los compuestos se disolvieron en DMSO al 10%, PEG400 al 30% y solución salina al 60% para obtener una solución. A ratas SD machos se les administró el compuesto por vía oral o intravenosa. Se recolectaron muestras de plasma a las 0 horas (predosis), 0.25, 0.5, 1, 2, 4, 7 y 24 horas después de la administración. La concentración plasmática del fármaco se detectó por LC-MS/MS. Los parámetros farmacocinéticos se calcularon usando el software WinNonlin con un modelo

no compartimental.

Los resultados se muestran en el cuadro D.

CUADRO D

Ejemplo	IV: 3 mg/kg		oral: 10 mg/kg			
	CL (mL/min/kg)	Vss (L/kg)	C_{max} (ng/mL)	AUC_{final} (h*ng/mL)	F%	$t_{1/2}$ (h)
5	2.74	0.56	26600	179482	168	4.25
6	0.67	0.18	34900	215445	86	6.3
49	1.05	0.22	21033	201715	127	2.95
50	1.45	0.26	16100	172609	140	3.62
78	0.585	0.22	28900	235572	85.8	4.61
LY3295668	1.52	0.29	15033	91211	81	3.37

Por lo anterior, se cree que el compuesto de acuerdo con la invención es útil como agente antitumoral puesto que no solo exhibe una excelente acción inhibidora del crecimiento celular basada en la actividad inhibidora selectiva de Aurora A, sino que también muestra una gran eficacia antitumoral en modelos *in vivo*.

Los compuestos de la presente invención preferiblemente se formulan como composiciones farmacéuticas para su administración por una variedad de rutas. Muy preferiblemente, tales composiciones son para administración oral. Las composiciones farmacéuticas y los procedimientos para prepararlas son muy conocidas en la técnica; véase, por ejemplo, "REMINGTON: THE SCIENCE AND PRACTICE OF PHARMACY" (A. Gennaro, et al, eds., 19ª ed., Mack Publishing Co., 1995). Los compuestos de las fórmulas I, II, III, IV, V, VI o VII generalmente son eficaces sobre un intervalo de dosis amplio.

Por ejemplo, las dosis por día normalmente están dentro del intervalo de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 200 mg de dosis diaria total, preferiblemente de 0.2 mg a 50 mg de dosis diaria total, muy preferiblemente de 0.2 mg a 20 mg de dosis diaria total. En algunos casos pueden ser más adecuadas las dosis por abajo del límite inferior del intervalo antes mencionado, mientras que en otros casos se pueden utilizar dosis más grandes. El intervalo de dosis anterior no tiene la intención de limitar el alcance de la invención en modo alguno. Se entenderá que la cantidad de compuesto realmente administrada será determinada por un médico a la luz de las circunstancias relevantes, que incluyen la afección por tratar, la vía de administración elegida, el propio compuesto o compuestos administrados, la edad, peso y respuesta del paciente individual y la severidad de los síntomas del paciente.