

ARILSULFONIL(HIDROXI)PIPERIDINAS COMO INHIBIDORES DE CCR6

REFERENCIAS CRUZADAS A SOLICITUDES RELACIONADAS

Esta solicitud reivindica el beneficio de prioridad bajo 35 U.S.C § 119(e) a la Solicitud Provisional de EE. UU. con No. de serie 63/234,271 presentada el 18 de agosto de 2021 y la Solicitud Provisional de EE. UU. con No. de serie 63/354,906 presentada el 23 de junio de 2022, la divulgación de cada una se incorpora en la presente como referencia en su totalidad.

DECLARACIÓN EN CUANTO A DERECHOS A INVENCIONES REALIZADAS EN EL MARCO DE INVESTIGACIÓN Y DESARROLLO PATROCINADOS POR EL GOBIERNO FEDERAL

NO APLICA

REFERENCIA A UNA "LISTA DE SECUENCIAS", UNA TABLA O UN APÉNDICE DE LISTADO DE PROGRAMA INFORMÁTICO PRESENTADO EN UN DISCO COMPACTO

NO APLICA

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

Las quimiocinas son citocinas quimiotácticas liberadas por una amplia variedad de células para atraer macrófagos, linfocitos T, eosinófilos, basófilos y neutrófilos a los focos de inflamación (revisado en Schall, *Cytokine*, 3:165-183 (1991), Schall, *et al.*, *Curr Opin. Immunol.* 6:865-873 (1994) y Murphy, *Rev. Immun.*, 12:593-633 (1994)). Además de estimular la quimiotaxis, las quimiocinas pueden inducir selectivamente otros cambios en las células sensibles, que incluyen cambios en la forma celular, aumentos transitorios de la concentración de iones de calcio libres intracelulares ($[Ca^{2+}]$), exocitosis de gránulos, regulación positiva de las integrinas, formación de lípidos bioactivos (por ejemplo, leucotrienos) y explosión respiratoria, asociada a la activación leucocitaria. Así, las quimiocinas son desencadenantes tempranos de la respuesta inflamatoria, provocando la liberación de mediadores inflamatorios, quimiotaxis y extravasación a sitios de infección o inflamación.

Existen dos clases principales de quimiocinas, CXC (alfa) y CC (beta), dependiendo de si las dos primeras cisteínas están separadas por un único aminoácido (C-X-C) o son adyacentes (C-C). Las alfa-quimiocinas, tal como la interleucina-8 (IL-8), la proteína activadora de neutrófilos-2 (NAP-2, por sus siglas en inglés) y la proteína estimuladora del crecimiento de melanomas (MGSA, por sus siglas en inglés) son quimiotácticas principalmente para los neutrófilos, mientras que las quimiocinas beta, tales como RANTES, MIP-1a, MIP-1b (por sus siglas en inglés, respectivamente), proteína quimiotáctica de monocitos-1 (MCP-1, por sus siglas en inglés), MCP-2, MCP-3 y eotaxina son quimiotácticas para macrófagos, células T, eosinófilos

y basófilos (Deng, *et al.*, *Nature*, 381:661-666 (1996)). Las quimiocinas se unen a receptores específicos de la superficie celular que pertenecen a la familia de proteínas de siete dominios transmembranales acoplados a proteína G (revisado en Horuk, *Trends Pharm. Sci.*, 15:159-165 (1994)) que se denominan "receptores de quimiocinas".

Al unirse a sus ligandos, los receptores de quimiocinas transmiten una señal intracelular a través de la proteína G trimérica asociada, lo que provoca un rápido aumento de la concentración de calcio intracelular. Existen al menos once receptores humanos de quimiocinas que se unen o responden a las quimiocinas beta y al menos siete receptores humanos de quimiocinas que se unen a las quimiocinas alfa. Además, CX3CR1 (receptor de fractalcina, por sus siglas en inglés) se puede unir a la quimiocina fractalcina, que se distingue por una serie de tres aminoácidos entre las dos primeras cisteínas. Los receptores de quimiocinas, han sido implicados como importantes mediadores de trastornos inflamatorios e inmunorreguladores y enfermedades, incluyendo asma y enfermedades alérgicas, así como patologías autoinmunes tales como artritis reumatoide y aterosclerosis.

Se sabe que el CCR6 (por sus siglas en inglés) se expresa principalmente en los linfocitos B, los linfocitos T secretores de IL-17, los linfocitos T reguladores y las células dendríticas, y muestra una fuerte unión a su ligando cognado CCL20 (MIP-3 α , por sus siglas en inglés). Se expresa en aproximadamente el 30-60 % de los linfocitos T CD4⁺ efectores/de memoria de la sangre periférica adulta. El CCR6 interviene en la afluencia de leucocitos a tejidos inflamados, en particular la piel y los pulmones, y se coexpresa en casi todos los linfocitos T con fenotipo de afluencia cutánea, los linfocitos T CLA⁺ (por sus siglas en inglés). Así pues, el CCR6 puede tener un papel importante en las patologías cutáneas en las cuales participan los leucocitos.

La expresión de CCR6 se ha relacionado con la psoriasis de la siguiente manera. En humanos, una gran mayoría de las células T CD4 de la sangre periférica que se dirigen a la piel expresan CCR6, con un mayor grado de quimiotaxis mediada por CCL20 (por sus siglas en inglés) en las células T aisladas de pacientes psoriásicos (Homey, *et al.*, *Jl*, 2000). Las células secretoras de IL-17 son agentes centrales en varias enfermedades inflamatorias. Las células T, como las células T $\gamma\delta$ y las células T TH17, producen IL-17 tras su activación. Los efectos patogénicos de la IL-17 se han asociado a enfermedades humanas como la artritis reumatoide (Patel DD *et al.*, *Ann Rheum Dis* 2013), la esclerosis múltiple (Zepp J, Wu L, y X Li *Trends Immunol* 2011) y la psoriasis (Martin DA *et al.*, *J Invest Dermatol* 2012). Las pruebas que vinculan estrechamente la IL-17 con la psoriasis incluyen estudios de asociación génica que muestran una fuerte relación entre la psoriasis y genes anteriores (IL-23) o posteriores (NF κ b) a las vías de señalización de la IL-17, así como la eficacia de la IL-17 en un contexto clínico

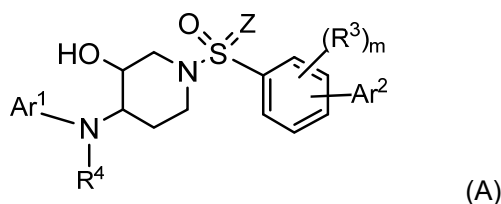
(Martin DA *et al.*, *J. Invest Dermat.* 2012; Papp *et al.*, *NEJM*, 2012; Papp *et al.*, *NEJM*, 2012). Además del aumento de la quimiotaxis mediada por CCL20, las células T CCR6+ aisladas de pacientes psoriásicos pueden secretar IL-17A, IL-22 y TNF- α en comparación con los controles sanos (Kagami, *et al.*, *J. Invest. Dermatol.*, 2010). Por último, el ARNm de ccl20 se reguló positivamente en muestras de piel psoriásica lesional (Homey, *et al.*, *Jl*, 2000; Dieu-Nosjean, *et al.*, *JEM*, 2000). En ratones, los ratones sin CCR6 estaban protegidos contra la psoriasis provocada por la IL-23. Así pues, multitud de pruebas, tanto en ratones como en humanos, sugieren una función protectora del bloqueo de CCR6 en la psoriasis y en modelos similares a la psoriasis.

Trabajos recientes sobre la búsqueda de compuestos inhibidores de CCR6 se describen en Tawaraishi, *et al.*, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 28:3067-3072 (2018).

En vista de la importancia clínica de CCR6, la identificación de compuestos que modulan la función de CCR6 representa una vía atractiva para el desarrollo de nuevos agentes terapéuticos. Tales compuestos y métodos para su uso se proporcionan en la presente.

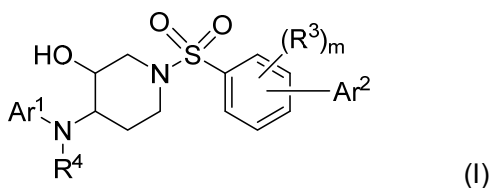
BREVE DESCRIPCIÓN DE LA INVENCION

Se describen en la presente compuestos de fórmula (A):



en donde Ar¹, Ar², R³, R⁴, Z, y m tienen los significados proporcionados en la Descripción Detallada, más adelante. Los compuestos tienen utilidad en el tratamiento de enfermedades o condiciones moduladas al menos en parte por CCR6.

Se describen en la presente compuestos de fórmula (I):



en donde Ar¹, Ar², R³, R⁴ y m tienen los significados que se dan en la Descripción Detallada, más adelante. Los compuestos tienen utilidad en el tratamiento de enfermedades o condiciones moduladas al menos en parte por CCR6.

También se proporcionan composiciones farmacéuticas de los compuestos de fórmula (I).

Además se proporcionan en la presente divulgación métodos preparativos para la síntesis de compuestos de fórmula (I), así como intermediarios seleccionados útiles en la preparación.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

5 NO APLICA.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

I. ABREVIATURAS Y DEFINICIONES

El término "alquilo", por sí mismo o como parte de otro sustituyente, significa, a menos que se indique lo contrario, un radical de hidrocarburos de cadena recta o ramificada, con el
 10 número de átomos de carbono designado (es decir, C₁₋₈ significa de uno a ocho carbonos). Algunos ejemplos de grupos alquilo son metilo, etilo, *n*-propilo, isopropilo, *n*-butilo, *t*-butilo, isobutilo, *sec*-butilo, *n*-pentilo, *n*-hexilo, *n*-heptilo, *n*-octilo y similares. El término "alqueno" se refiere a un grupo alquilo insaturado que tiene uno o más enlaces dobles. Similarmente, el término "alquino" se refiere a un grupo alquilo insaturado que tiene uno o más enlaces triples.
 15 Los ejemplos de tales grupos alquilo insaturados incluyen vinilo, 2-propenilo, crotilo, 2-isopentenilo, 2-(butadienilo), 2,4-pentadienilo, 3-(1,4-pentadienilo), etinilo, 1- y 3-propinilo, 3-butinilo, y los homólogos e isómeros superiores. El término "cicloalquilo" se refiere a los anillos de hidrocarburos que tienen el número indicado de átomos de anillo (por ejemplo, cicloalquilo de C₃₋₆) y que están totalmente saturados o que no tienen más de un doble enlace entre los
 20 vértices del anillo. Un "cicloalquilo" se refiere también a anillos de hidrocarburos bicíclicos y policíclicos, tales como, por ejemplo, el biciclo[2.2.1]heptano, el biciclo[2.2.2]octano, etc. El término "heterocicloalcano" o "heterocicloalquilo" se refiere a un grupo cicloalquilo que contiene de uno a cinco heteroátomos seleccionados de N, O y S, en donde los átomos de nitrógeno y azufre están opcionalmente oxidados, y el átomo o átomos de nitrógeno están opcionalmente
 25 cuaternizados. El heterocicloalcano puede ser un sistema de anillos monocíclico, bicíclico o policíclico. Los ejemplos no limitantes de grupos heterocicloalcanos incluyen pirrolidina, imidazolidina, pirazolidina, butirrolactama, valerolactama, imidazolidinona, hidantoína, dioxolano, ftalimida, piperidina, 1,4-dioxano, morfolina, tiomorfolina, tiomorfolina-S-óxido, tiomorfolina-S,S-óxido, piperazina, pirano, piridona, 3-pirrolina, tiopirano, pirona, 30 tetrahidrofurano, tetrahidrotiofeno, quinuclidina y similares. Un grupo heterocicloalcano puede estar unido al resto de la molécula a través de un carbono anular o un heteroátomo.

El término "alquileo" por sí mismo o como parte de otro sustituyente significa un radical divalente derivado de un alcano, como se ejemplifica por -CH₂CH₂CH₂CH₂-. Típicamente, un grupo alquilo (o alquileo) tendrá de 1 a 24 átomos de carbono, siendo preferidos en la presente
 35 invención aquellos grupos que tienen 10 o menos átomos de carbono. Un "alquilo inferior" o

"alquileo inferior" es un grupo alquileo o alquileo de cadena más corta, que generalmente tiene cuatro o menos átomos de carbono. Similarmente, "alquilenilo" y "alquilenilo" se refieren a las formas insaturadas de "alquileo" que tienen enlaces dobles o triples, respectivamente.

Como se usa en la presente, una línea ondulada, " $\sim$ ", que cruza un enlace simple, doble o triple en cualquier estructura química representada en la presente, representa el punto de unión del enlace simple, doble o triple al resto de la molécula.

Los términos "alcoxilo", "alquilamino" y "alquiltio" (o tioalcoxilo) se usan en su sentido convencional, y se refieren a aquellos grupos alquilo unidos al resto de la molécula a través de un átomo de oxígeno, un grupo amino o un átomo de azufre, respectivamente. Adicionalmente, en el caso de los grupos dialquilamino, las porciones de alquilo pueden ser iguales o diferentes y también se pueden combinar para formar un anillo de 3-7 miembros con el átomo de nitrógeno al que está unido cada uno. Por consiguiente, un grupo representado como dialquilamino o -NR^aR^b pretende incluir piperidinilo, pirrolidinilo, morfolinilo, azetidino y similares.

El término "hidroxialquilo" se refiere a un grupo alquilo en donde uno, dos o tres de los átomos de hidrógeno están sustituidos por un grupo hidroxilo (-OH). En algunas modalidades, el hidroxialquilo tiene de uno a dos grupos hidroxilo. En algunas modalidades, el hidroxialquilo tiene un grupo hidroxilo. En cuanto a la parte alquílica, los grupos hidroxialquilo pueden tener cualquier número adecuado de átomos de carbono, tales como C₁₋₆, y pueden ser lineales o ramificados. Los grupos hidroxialquilo incluyen, por ejemplo, hidroximetilo, 1-hidroxietilo, 2-hidroxietilo, 2-hidroxilpropan-2-ilo, etc.

Los términos "halo" o "halógeno", por sí mismos o como parte de otro sustituyente, significan, a menos que se indique lo contrario, un átomo de flúor, cloro, bromo o yodo. Adicionalmente, términos como "haloalquilo" pretenden incluir el monohaloalquilo y el polihaloalquilo. Por ejemplo, el término "haloalquilo de C₁₋₄" pretende incluir el trifluorometilo, el 2,2,2-trifluoroetilo, el 4-clorobutilo, el 3-bromopropilo y similares.

El término "arilo" o significa, a menos que se indique lo contrario, un grupo de hidrocarburo aromático poliinsaturado que puede ser un anillo único o múltiples anillos (hasta tres anillos) fusionados o unidos covalentemente. El término "heteroarilo" se refiere a grupos (o anillos) arilo que contienen de uno a cinco heteroátomos seleccionados de N, O y S, en donde los átomos de nitrógeno y azufre están opcionalmente oxidados, y el átomo o átomos de nitrógeno están opcionalmente cuaternizados. Un grupo heteroarilo se puede unir al resto de la molécula a través de un heteroátomo. Los ejemplos no limitantes de grupos arilo incluyen fenilo, naftilo y bifenilo, mientras que ejemplos no limitantes de grupos heteroarilo incluyen piridilo, piridazinilo, pirazinilo, pirimidinilo, triazinilo, quinolinilo, quinoxalinilo, quinazolinilo, cinolinilo, ftalazinilo, benzotriazinilo, purinilo, benzimidazolilo, benzopirazolilo, benzotriazolilo,

benzisoaxazolilo, isobenzofurilo, isoindolilo, indolizino, benzotriazino, tienopiridinilo, tienopirimidinilo, pirazolopirimidinilo, imidazopiridinas, benzotiazolilo, benzofuranilo, benzotienilo, indolilo, quinolilo, isoquinolilo, isotiazolilo, pirazolilo, indazolilo, pteridinilo, imidazolilo, triazolilo, tetrazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiadiazolilo, pirrolilo, tiazolilo, furilo, tienilo y similares. Los sustituyentes de cada uno de los sistemas anulares arilo y heteroarilo mencionados anteriormente se seleccionan del grupo de sustituyentes aceptables descritos a continuación.

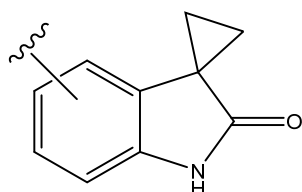
En la presente, el término "heteroátomo" incluye oxígeno (O), nitrógeno (N), azufre (S) y silicio (Si).

El término "heterocíclico" o "heterociclilo" se refiere a un anillo no aromático que tiene el número indicado de vértices miembros del anillo, al menos uno de los cuales es un heteroátomo seleccionado de N, O y S. Por ejemplo, la frase "anillo heterocíclico de 4 a 7 miembros que tiene 1 o 2 heteroátomos como vértices del anillo seleccionados de N, O y S" se refiere a un anillo único que tiene de 4 a 7 vértices del anillo, en donde 1 o 2 de los vértices del anillo son heteroátomos (N, O o S). Los ejemplos de tales anillos incluyen morfina, pirrolidina, tetrahydrofurano, tiomorfina, piperidina, piperazina y similares. El anillo puede tener 0 o 1 doble enlace entre los vértices del anillo.

La frase "anillo bicíclico aromático o heteroaromático fusionado de 9 o 10 miembros que tiene de 0 a 4 heteroátomos como vértices de anillo seleccionados de N, O y S" se refiere a un sistema de anillos en donde dos vértices de anillo adyacentes de un primer anillo son también vértices de anillo adyacentes de un segundo anillo (es decir, un sistema de anillos fusionados), y en donde al menos uno de los dos anillos es aromático. En algunas modalidades, ambos anillos tienen un carácter aromático (por ejemplo, naftaleno, quinolona, quinazolina, bencimidazol, benzotiofeno, benzopirazol). En algunas modalidades, solamente un anillo es aromático (por ejemplo, indano, 1,2,3,4-tetrahidronaftaleno, 5,6,7,8-tetrahydroquinolina, 1,2,3,4-tetrahydroisoquinolina).

La frase "anillo monocíclico aromático o heteroaromático de 5 o 6 miembros que tiene de 0 a 3 heteroátomos como vértices del anillo seleccionados de N, O y S" se refiere a un único anillo que es aromático (fenilo) o heteroaromático (por ejemplo, piridina, tiofeno, furano, pirimidina, pirazina).

Un "anillo espirocíclico de 3 a 6 miembros" se refiere a un grupo que tiene dos puntos de unión a un átomo de carbono que es un vértice del anillo o parte de un grupo alquileo. Por ejemplo, el grupo:



es un anillo bicíclico aromático o heteroaromático fusionado de 9 o 10 miembros que tiene 1 heteroátomo como vértice del anillo, un sustituyente oxo y otros dos sustituyentes se unen para formar un anillo espirocíclico de 3 miembros y oxo.

Los términos "anillo espiroheterocíclico", "espiroheterocíclico" o "espiroheterocicloalquilo" se refiere a un anillo bicíclico saturado o parcialmente insaturado que tiene de 6 a 12 átomos de anillo, en donde los dos anillos están conectados a través de un único átomo de carbono (también llamado espiroátomo). Los grupos espiroheterocíclico tienen de uno a cinco heteroátomos seleccionados de N, O y S como vértices del anillo, y el (los) átomo(s) de nitrógeno están opcionalmente cuaternizados. Los grupos espiroheterocicloalquilo parcialmente insaturados tienen un doble enlace en uno de los anillos. Los ejemplos representativos incluyen, pero no se limitan a, 2,6-diazaespiro[3.3]heptano, 2,6-diazaespiro[3.4]octano, 2-azaespiro[3.4]octano, 2-azaespiro[3.5]-nonano, 2,7 -diazaespiro[4.4]nonano, y similares.

El término "sustituyente" es un átomo o grupo de átomos sustituidos en lugar del átomo o átomos de hidrógeno de la molécula parental. Los ejemplos no limitantes de sustituyentes en esta divulgación incluyen R^1 y R^2 , y estos sustituyentes pueden ser monovalentes o divalentes. Los sustituyentes monovalentes se unen a la fracción principal reemplazando un átomo de hidrógeno de la fracción principal a través de un enlace simple. El átomo de hidrógeno que reemplaza un sustituyente monovalente puede ser un átomo de hidrógeno disponible de un átomo de carbono o nitrógeno del resto original. Los sustituyentes divalentes se unen al resto principal reemplazando dos átomos de hidrógeno disponibles de la fracción principal a través de un enlace doble. Se debe entender que los sustituyentes descritos en esta divulgación no se pueden unir a un resto principal de una manera que resultaría en una molécula inestable.

El término "sales farmacéuticamente aceptables" pretende incluir sales de los compuestos activos que se preparan con ácidos o bases relativamente no tóxicos, dependiendo de los sustituyentes particulares que se encuentren en los compuestos descritos en la presente. Cuando los compuestos de la presente invención contienen funcionalidades relativamente ácidas, se pueden obtener sales de adición de base al poner en contacto la forma neutra de tales compuestos con una cantidad suficiente de la base deseada, ya sea pura o en un disolvente inerte adecuado. Los ejemplos de sales derivadas de bases inorgánicas farmacéuticamente aceptables incluyen aluminio, amonio, calcio, cobre, férrico, ferroso, litio, magnesio, mangánico, manganoso, potasio, sodio, zinc y similares. Las sales derivadas de bases orgánicas farmacéuticamente aceptables incluyen sales de aminas primarias,

secundarias y terciarias, incluyendo aminas sustituidas, aminas cíclicas, aminas naturales y similares, tales como arginina, betaína, cafeína, colina, N,N'-dibencilendiamina, dietilamina, 2-dietilaminoetanol, 2-dimetilaminoetanol, etanolamina, etilendiamina, N-etilmorfolina, N-etilpiperidina, glucamina, glucosamina, histidina, hidrabamina, isopropilamina, lisina, metilglucamina, morfolina, piperazina, piperidina, resinas de poliamina, procaína, purinas, teobromina, trietilamina, trimetilamina, tripropilamina, trometamina y similares. Cuando los compuestos de la presente invención contienen funcionalidades relativamente básicas, se pueden obtener sales de adición ácida al poner en contacto la forma neutra de tales compuestos con una cantidad suficiente del ácido deseado, ya sea puro o en un disolvente inerte adecuado. Entre los ejemplos de sales de adición ácida farmacéuticamente aceptables se incluyen las derivadas de ácidos inorgánicos, tales como el ácido clorhídrico, el bromhídrico, el nítrico, el carbónico, el monohidrogenocarbónico, el fosfórico, el monohidrogenofosfórico, el dihidrogenofosfórico, el sulfúrico, el monohidrogenosulfúrico, el hidriódico o fosfórico y similares, así como las sales derivadas de ácidos orgánicos relativamente no tóxicos como el acético, propiónico, isobutírico, malónico, benzoico, succínico, subérico, fumárico, mandélico, ftálico, bencenosulfónico, *p*-tolilsulfónico, cítrico, tartárico, metanosulfónico y similares. También se incluyen sales de aminoácidos tal como el arginato y similares, y sales de ácidos orgánicos tales como los ácidos glucurónico o galactunórico y similares (ver, por ejemplo, Berge, S.M., *et al*, "Pharmaceutical Salts", *Journal of Pharmaceutical Science*, 1977, 66, 1-19). Ciertos compuestos específicos de la presente invención contienen funcionalidades tanto básicas como ácidas que permiten que los compuestos se conviertan en sales de adición básica o ácida.

Las formas neutras de los compuestos se pueden regenerar al poner en contacto la sal con una base o un ácido y al aislar el compuesto original de la manera convencional. La forma original del compuesto difiere de las varias formas salinas en ciertas propiedades físicas, tal como la solubilidad en disolventes polares, pero por lo demás las sales son equivalentes a la forma original del compuesto a efectos de la presente invención.

Además de las formas de sal, la presente invención proporciona compuestos que están en forma de profármaco. Los profármacos de los compuestos descritos en la presente son aquellos compuestos que experimentan fácilmente cambios químicos en condiciones fisiológicas para proporcionar los compuestos de la presente invención. Adicionalmente, los profármacos se pueden convertir en los compuestos de la presente invención por métodos químicos o bioquímicos en un ambiente *ex vivo*. Por ejemplo, los profármacos se pueden convertir lentamente en los compuestos de la presente invención cuando se ponen en un depósito de parche transdérmico con una enzima o reactivo químico adecuado.

Ciertos compuestos de la presente invención pueden existir en formas no solvatadas así como en formas solvatadas, incluyendo formas hidratadas. En general, las formas solvatadas son equivalentes a las formas no solvatadas y se pretende que estén incluidas dentro del alcance de la presente invención. Ciertos compuestos de la presente invención pueden existir en múltiples formas cristalinas o amorfas. En general, todas las formas físicas son equivalentes para los usos contemplados por la presente invención y se pretende que estén dentro del alcance de la presente invención.

Ciertos compuestos de la presente invención poseen átomos de carbono asimétricos (centros ópticos) o dobles enlaces; los racematos, diastereómeros, isómeros geométricos, regioisómeros e isómeros individuales (por ejemplo, enantiómeros separados) se pretenden englobar dentro del alcance de la presente invención. Los compuestos de la presente invención también pueden contener proporciones no naturales de isótopos atómicos en uno o más de los átomos que constituyen tales compuestos. Las proporciones no naturales de un isótopo se pueden definir desde la cantidad encontrada en la naturaleza hasta una cantidad que consista en el 100 % del átomo en cuestión. Por ejemplo, los compuestos pueden incorporar isótopos radiactivos, tales como, por ejemplo, tritio (^3H), yodo-125 (^{125}I) o carbono-14 (^{14}C), o isótopos no radiactivos, tales como deuterio (^2H) o carbono-13 (^{13}C). Tales variaciones isotópicas pueden proporcionar utilidades adicionales a las descritas en otras partes con esta solicitud. Por ejemplo, las variantes isotópicas de los compuestos de la invención pueden encontrar una utilidad adicional, que incluyen, pero no se limitan, como reactivos de diagnóstico y/o imagen, o como agentes terapéuticos citotóxicos/radiotóxicos. Adicionalmente, las variantes isotópicas de los compuestos de la invención pueden tener características farmacocinéticas y farmacodinámicas alteradas que pueden contribuir a mejorar la seguridad, la tolerabilidad o la eficacia durante el tratamiento. Se pretende que todas las variaciones isotópicas de los compuestos de la presente invención, ya sean radiactivas o no, se incluyan en el alcance de la presente invención.

El término "isoésteres de ácido" significa, a menos que se indique lo contrario, un grupo que puede sustituir a un ácido carboxílico, que tiene una funcionalidad ácida y características estéricas y electrónicas que proporcionan un nivel de actividad (u otra característica del compuesto, tal como la solubilidad) similar al de un ácido carboxílico. Los isoésteres de ácido representativos incluyen ácidos hidroxámicos, ácidos sulfónicos, ácidos sulfinicos, sulfonamidas, acilsulfonamidas, ácidos fosfónicos, ácidos fosfínicos, ácidos fosfóricos, tetrazol, y oxo-oxadiazoles.

Los compuestos de la invención de fórmula I pueden existir en diferentes formas isoméricas. Como se usa en la presente, los términos *cis* o *trans* se usan en su sentido

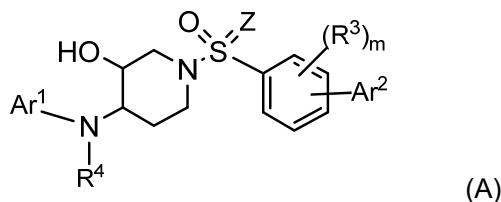
convencional en área química, es decir, en referencia a la posición de los sustituyentes entre sí con respecto a un plano de referencia, por ejemplo, un doble enlace, o un sistema de anillos, tal como un sistema de anillos de tipo decalina o un sistema de anillos de hidroquinolona: en el isómero *cis*, los sustituyentes están en el mismo lado del plano de referencia, en el isómero *trans*, los sustituyentes están en lados opuestos. Adicionalmente, la presente invención contempla diferentes confórmeros, así como distintos rotámeros. Los conformadores son isómeros conformacionales que pueden diferir por rotaciones alrededor de uno o más enlaces σ . Los rotámeros son conformadores que se diferencian por la rotación alrededor de un único enlace σ .

II. GENERAL

La presente invención deriva del descubrimiento de que los compuestos de fórmula I actúan como potentes antagonistas del receptor CCR6. Los compuestos tienen actividad antiinflamatoria *in vivo* y presentan propiedades farmacocinéticas superiores. Por consiguiente, los compuestos proporcionados en la presente son útiles en composiciones farmacéuticas, métodos para tratar enfermedades mediadas por CCR6, y como controles en ensayos para la identificación de antagonistas competitivos de CCR6.

III. COMPUESTOS

En un aspecto, la presente invención proporciona compuestos de Fórmula A:



o una sal, hidrato, solvato, N-óxido, forma ópticamente enriquecida o rotámero farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde

Ar¹ es un anillo aromático o heteroaromático monocíclico de 5 o 6 miembros que tiene de 0 a 3 heteroátomos como vértices del anillo seleccionados de N, O y S que está sustituido con 0 a 5 sustituyentes R¹ seleccionados independientemente del grupo que consiste en halógeno, CN, alquilo de C₁₋₈, cicloalquilo de C₃₋₈, alqueno de C₂₋₈, alquino de C₂₋₈, haloalquilo de C₁₋₈, hidroxialquilo de C₁₋₈, -OR^a y -NR^aR^b;

cada R^a y R^b se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo de C₁₋₄, haloalquilo de C₁₋₄, hidroxialquilo de C₁₋₄ y cicloalquilo de C₃₋₆;

Ar² se selecciona del grupo que consiste en:

i) un anillo aromático o heteroaromático monocíclico de 5 o 6 miembros que tiene de 0 a 3 heteroátomos como vértices del anillo seleccionados de N, O y S, y que está sustituido con 0 a 5 R^2 ; y

ii) un anillo bicíclico aromático o heteroaromático fusionado de 9 o 10 miembros que tiene de 0 a 4 heteroátomos como vértices del anillo seleccionados de N, O y S, y que está sustituido con 0 a 5 R^2 ;

cada R^2 se selecciona independientemente del grupo que consiste en halógeno, CN, alquilo de C_{1-8} , cicloalquilo de C_{3-8} , alqueno de C_{2-8} , alquino de C_{2-8} , haloalquilo de C_{1-8} , hidroxialquilo de C_{1-8} , $-OR^c$, $-SR^c$,

$-COR^c$, $-CO_2R^c$, $-NR^cR^d$, $-CONR^cR^d$, $-CO(NR^c)_2COR^d$, $-SO_2R^c$, $-SO_2NR^cR^d$, $-X^2-CONR^cR^d$, $-X^2-NR^cSO_2R^d$, $-X^2-NR^cCO_2R^d$, $-X^2-P(=O)(OR^d)_2$, $-X^2-O-P(=O)(OR^d)_2$, $-NR^cR^d-X^2-NR^cR^d$,

oxo, heterociclilo de 4 a 6 miembros, espiroheterociclilo de 7 a 10 miembros y heteroarilo de 5 o 6 miembros; y en donde los anillos heterociclilo, espiroheterociclilo y heteroarilo de R^2 tienen de 1 a 3 heteroátomos seleccionados de N, O y S, y están cada uno sin sustituir

o sustituido con uno o dos miembros seleccionados independientemente del grupo que consiste en halógeno, hidroxilo, oxo, alquilo de C_{1-4} , amino, alquilamino de C_{1-4} , dialquilamino de C_{1-4} , alcoxilo de C_{1-4} , hidroxialquilo de C_{1-4} y haloalquilo de C_{1-4} ; y en donde dos grupos R^2 unidos al mismo átomo de carbono se combinan opcionalmente para formar un anillo espirocíclico de 3 a 6 miembros o un anillo espiroheterocíclico de 3 a 6 miembros que tiene de 1 a 3 heteroátomos seleccionados de N, O y S;

R^c se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, hidroxilo, alquilo de C_{1-4} , haloalquilo de C_{1-4} e hidroxialquilo de C_{1-4} ;

R^d se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, hidroxilo, halógeno,

ciano, alquilo de C_{1-4} , haloalquilo de C_{1-4} , hidroxialquilo de C_{1-4} , cicloalquilo de C_{3-6} , heterociclilo de 4 a 6 miembros, y heteroarilo de 5 o 6 miembros; y en donde los anillos de cicloalquilo de C_{3-6} , heterociclilo de 4 a 6 miembros y heteroarilo de 5 o 6 miembros de R^d tienen de 1 a 3 heteroátomos seleccionados de N, O y S, y están cada uno sin sustituir o sustituido con uno o dos miembros seleccionados independientemente del grupo que consiste en halógeno, hidroxilo, oxo, alquilo de C_{1-4} , amino, alquilamino de C_{1-4} , dialquilamino de C_{1-4} , alcoxilo de C_{1-4} , hidroxialquilo de C_{1-4} y haloalquilo de C_{1-4} ;

o R^c y R^d , cuando se unen al mismo átomo de nitrógeno se unen para formar un anillo heterocíclico 4 a

7 miembros que tiene de 0 a 2 heteroátomos adicionales como vértices del anillo seleccionados de O, S, S(O), S(O)₂, NH y N(alquilo de C₁₋₄);

X² es alquileo de C₁₋₄;

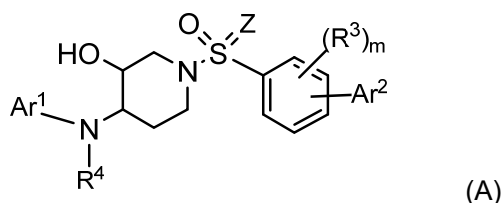
Z es un -O- o -N(R^e)-, en donde R^e se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo de C₁₋₄, haloalquilo de C₁₋₄, hidroxialquilo de C₁₋₄ y cicloalquilo de C₃₋₆;

el subíndice m es 0, 1 o 2;

cada R³ es un miembro seleccionado del grupo que consiste en halógeno, CN, alquilo de C₁₋₄, alcoxilo de C₁₋₄, cicloalquilo de C₃₋₈, haloalquilo de C₁₋₄, haloalcoxilo de C₁₋₄ e hidroxialquilo de C₂₋₄; y

R⁴ es un miembro seleccionado del grupo que consiste en H, alquilo de C₁₋₄, cicloalquilo de C₃₋₈ y haloalquilo de C₁₋₄.

En un aspecto, la presente invención proporciona compuestos de Fórmula A:



o una sal, hidrato, solvato, N-óxido, forma ópticamente enriquecida o rotámero farmacéuticamente aceptable del mismo,

en donde

Ar¹ es un anillo aromático o heteroaromático de 5 o 6 miembros que está sustituido con 0 a 5 sustituyentes R¹ seleccionados independientemente del grupo que consiste en halógeno, CN, alquilo de C₁₋₈, cicloalquilo de C₃₋₈, alqueno de C₂₋₈, alquino de C₂₋₈, haloalquilo de C₁₋₈, hidroxialquilo de C₁₋₈,

-OR^a, y -NR^aR^b;

cada R^a y R^b se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, ciano, alquilo de C₁₋₄, haloalquilo de C₁₋₄, hidroxialquilo de C₁₋₄ y cicloalquilo de C₃₋₆;

Ar² se selecciona del grupo que consiste en:

i) un anillo aromático o heteroaromático monocíclico de 5 o 6 miembros que tiene de 0 a 3 heteroátomos como vértices del anillo seleccionados de N, O y S, y que está sustituido con 0 a 5 R²; y

ii) un anillo bicíclico aromático o heteroaromático fusionado de 9 o 10 miembros que tiene de 0 a 4 heteroátomos como vértices del anillo seleccionados de N, O y S, y que está sustituido con 0 a 5 R²;

cada R^2 se selecciona independientemente del grupo que consiste en halógeno, CN, alquilo de C_{1-8} , cicloalquilo de C_{3-8} , alquenilo de C_{2-8} , alquinilo de C_{2-8} , haloalquilo de C_{1-8} , hidroxialquilo de C_{1-8} , $-OR^c$, $-SR^c$,

5 $-COR^c$, $-CO_2R^c$, $-NR^cR^d$, $-CONR^cR^d$, $-CO(NR^c)_2COR^d$, $-SO_2R^c$, $-SO_2NR^cR^d$, $-X^2-CONR^cR^d$, $-X^2-NR^cSO_2R^d$, $-X^2-NR^cCO_2R^d$, $-X^2-P(=O)(OR^d)_2$, $-X^2-O-P(=O)(OR^d)_2$, $-NR^cR^d-X^2-NR^cR^d$, oxo, heterociclilo de 4 a 6 miembros, espiroheterociclilo de 7 a 10 miembros y heteroarilo de 5 o 6 miembros; y en donde los anillos heterociclilo, espiroheterociclilo y heteroarilo de R^2 están cada uno sin sustituir o sustituidos con uno o dos miembros seleccionados independientemente del grupo que consiste en

10 halógeno, hidroxilo, oxo, alquilo de C_{1-4} , amino, alquilamino de C_{1-4} , dialquilamino de C_{1-4} , alcoxilo de C_{1-4} , hidroxialquilo de C_{1-4} y haloalquilo de C_{1-4} ; y en donde dos grupos R^2 unidos al mismo átomo de carbono se combinan opcionalmente para formar un anillo espirocíclico de 3 a 6 miembros;

R^c se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, hidroxilo,

15 halógeno, ciano, alquilo de C_{1-4} , haloalquilo de C_{1-4} e hidroxialquilo de C_{1-4} ;

R^d se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, hidroxilo, halógeno,

ciano, alquilo de C_{1-4} , haloalquilo de C_{1-4} , hidroxialquilo de C_{1-4} , cicloalquilo de C_{3-6} , heterociclilo de 4 a 6 miembros, y heteroarilo de 5 o 6 miembros; y en donde los anillos cicloalquilo de C_{3-6} , heterociclilo de 4 a 6 miembros y heteroarilo de 5 o 6 miembros de R^d están cada uno sin sustituir o sustituidos con uno o dos miembros seleccionados independientemente del grupo que consiste en halógeno, hidroxilo, oxo, alquilo de C_{1-4} , amino, alquilamino de C_{1-4} , dialquilamino de C_{1-4} , alcoxilo de C_{1-4} , hidroxialquilo de C_{1-4} y haloalquilo de C_{1-4} ;

20

o R^c y R^d , cuando se unen al mismo átomo de nitrógeno se unen para formar un anillo heterocíclico 4 a

25

7 miembros que tiene de 0 a 2 heteroátomos adicionales como vértices del anillo seleccionados de O, S, S(O), S(O)₂, NH y N(alquilo de C_{1-4});

X^2 es alquileo de C_{1-4} ;

30 Z es un $-O-$ o $-N(R^e)-$, en donde R^e se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo de C_{1-4} , haloalquilo de C_{1-4} , hidroxialquilo de C_{1-4} y cicloalquilo de C_{3-6} ;

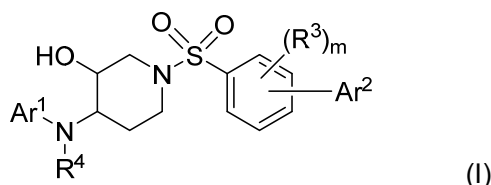
el subíndice m es 0, 1 o 2;

cada R^3 es un miembro seleccionado del grupo que consiste en halógeno, CN, alquilo de C_{1-4} , alcoxilo de C_{1-4} , cicloalquilo de C_{3-8} , haloalquilo de C_{1-4} , haloalcoxilo de C_{1-4} e hidroxialquilo de C_{2-4} ; y

35

R^4 es un miembro seleccionado del grupo que consiste en H, alquilo de C_{1-4} , cicloalquilo de C_{3-8} y haloalquilo de C_{1-4} .

En un aspecto, la presente invención proporciona compuestos de Fórmula I:



o una sal, hidrato, solvato, N-óxido, forma ópticamente enriquecida o rotámero farmacéuticamente aceptable del mismo,

en donde

Ar^1 es un anillo aromático o heteroaromático de 5 o 6 miembros que está sustituido con 0 a 5 sustituyentes R^1 seleccionados independientemente del grupo que consiste en halógeno, CN, alquilo de C_{1-8} , cicloalquilo de C_{3-8} , alquenilo de C_{2-8} , alquinilo de C_{2-8} , haloalquilo de C_{1-8} , hidroxialquilo de C_{1-8} ,

-OR^a, y -NR^aR^b;

cada R^a y R^b se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, ciano, alquilo de C_{1-4} , haloalquilo de C_{1-4} , hidroxialquilo de C_{1-4} y cicloalquilo de C_{3-6} ;

Ar^2 se selecciona del grupo que consiste en:

i) un anillo aromático o heteroaromático monocíclico de 5 o 6 miembros que tiene de 0 a 3 heteroátomos como vértices del anillo seleccionados de N, O y S, y que está sustituido con 0 a 5 R^2 ; y

ii) un anillo bicíclico aromático o heteroaromático fusionado de 9 o 10 miembros que tiene de 0 a 4 heteroátomos como vértices del anillo seleccionados de N, O y S, y que está sustituido con 0 a 5 R^2 ;

cada R^2 se selecciona independientemente del grupo que consiste en halógeno, CN, alquilo de C_{1-8} , cicloalquilo de C_{3-8} , alquenilo de C_{2-8} , alquinilo de C_{2-8} , haloalquilo de C_{1-8} , hidroxialquilo de C_{1-8} , -OR^c, -SR^c,

-COR^c, -CO₂R^c, -NR^cR^d, -CONR^cR^d, -CO(NR^c)₂COR^d, -SO₂R^c, -SO₂NR^cR^d, -X²-CONR^cR^d, -X²-NR^cSO₂R^d, -X²-NR^cCO₂R^d, -NR^cR^d -X²-NR^cR^d, oxo, heterociclilo de 4 a 6 miembros, espiroheterociclilo de 7 a 10 miembros y heteroarilo de 5 o 6 miembros; y en donde los anillos heterociclilo, espiroheterociclilo y heteroarilo de R^2 están cada uno sin sustituir o sustituidos con uno o dos miembros seleccionados independientemente del grupo que consiste en halógeno, hidroxilo, oxo, alquilo de C_{1-4} , amino, alquilamino de C_{1-4} , dialquilamino de C_{1-4} , alcoxilo de C_{1-4} y haloalquilo

de C₁₋₄; y en donde dos grupos R² unidos al mismo átomo de carbono se combinan opcionalmente para formar un anillo espirocíclico de 3 a 6 miembros;

cada R^c y R^d se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, hidroxilo, halógeno, ciano, alquilo de C₁₋₄, haloalquilo de C₁₋₄, hidroxialquilo de C₁₋₄ y cicloalquilo de C₃₋₆; o R^c y R^d, cuando se unen al mismo átomo de nitrógeno se unen para formar un anillo heterocíclico de 4 a 7 miembros que tiene de 0 a 2 heteroátomos adicionales como vértices del anillo seleccionados de O, S, S(O), S(O)₂, NH y N(alquilo de C₁₋₄);

X² es alquileo de C₁₋₄;

el subíndice m es 0, 1 o 2;

cada R³ es un miembro seleccionado del grupo que consiste en halógeno, CN, alquilo de C₁₋₄, alcoxilo de C₁₋₄, cicloalquilo de C₃₋₈, haloalquilo de C₁₋₄, haloalcoxilo de C₁₋₄ e hidroxialquilo de C₂₋₄; y

R⁴ es un miembro seleccionado del grupo que consiste en H, alquilo de C₁₋₄, cicloalquilo de C₃₋₈ y haloalquilo de C₁₋₄.

En un grupo de modalidades seleccionadas para los compuestos de fórmula (I), Ar² es un anillo bicíclico aromático o heteroaromático de 9 o 10 miembros que está sustituido con 0 a 5 R². En otro grupo de modalidades seleccionadas para los compuestos de fórmula (I), Ar² es un anillo monocíclico aromático o heteroaromático de 5 o 6 miembros que está sustituido con 0 a 5 R².

En otras modalidades seleccionadas para los compuestos de fórmula (I), y para cada una de las modalidades señaladas anteriormente, Ar¹ es fenilo, sustituido con de 1 a 3 sustituyentes R¹. En todavía otras modalidades seleccionadas para los compuestos de fórmula (I), y para cada una de las modalidades señaladas anteriormente, Ar¹ es piridilo, sustituido con de 1 a 3 sustituyentes R¹.

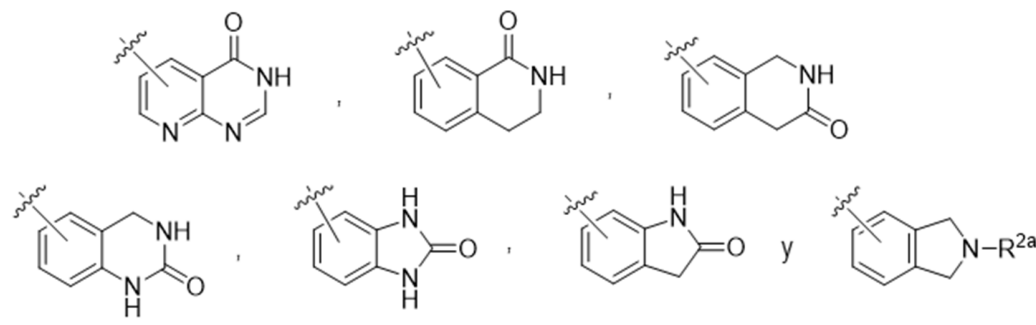
En algunas modalidades, Z es O. En algunas modalidades, Z es -N(R^e)-, en donde R^e se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo de C₁₋₄, haloalquilo de C₁₋₄, hidroxialquilo de C₁₋₄ y cicloalquilo de C₃₋₆.

En otras modalidades seleccionadas, se proporcionan compuestos de fórmula (I), en donde Ar² se selecciona del grupo que consiste en



cada uno de los cuales está sustituido por 0-3 R².

En otras modalidades seleccionadas, se proporcionan compuestos de fórmula (I), en donde Ar^2 se selecciona del grupo que consiste en

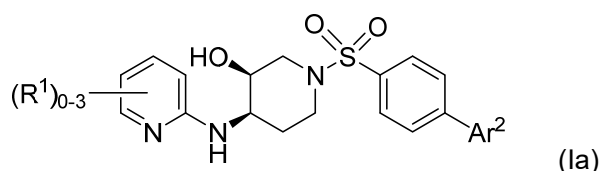


cada uno de los cuales está sustituido por 0-3 R^2 . En algunas modalidades, R^{2a} se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo de C_{1-4} , haloalquilo de C_{1-4} , hidroxialquilo de C_{1-4} , $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{H})$ -alquilo de C_{1-4} , $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{alquilo de } \text{C}_{1-4})_2$, $-\text{S}(\text{O})_2$ -alquilo de C_{1-4} , $-\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{H})$ -alquilo de C_{1-4} , $-\text{C}(\text{O})\text{O}$ -alquilo de C_{1-4} y $-\text{C}(\text{O})$ -alquilo de C_{1-4} .

En algunas modalidades, se proporcionan compuestos de fórmula (I), en donde Ar^2 se selecciona del grupo que consiste en fenilo, piridilo, tiazolilo, oxadiazolilo, imidazolilo, piridazinilo y oxazolilo, cada uno de los cuales está sustituido con 0-3 R^2 . En otras modalidades seleccionadas, se proporcionan compuestos de fórmula (I), en donde Ar^2 se selecciona del grupo que consiste en fenilo, piridilo, tiazolilo y oxazolilo, cada uno de los cuales está sustituido con 0-3 R^2 .

En otras modalidades seleccionadas, se proporcionan compuestos de fórmula (I), en donde Ar^2 es piridilo, que está sustituido con 0-3 R^2 . En algunas modalidades, se proporcionan compuestos de fórmula (I), en donde Ar^2 es tiazolilo, que está sustituido con 0-2 R^2 . En algunas modalidades, se proporcionan compuestos de fórmula (I), en donde Ar^2 es 1,3,4-oxadiazolilo, que está sustituido con 0-2 R^2 . En algunas modalidades, se proporcionan compuestos de fórmula (I), en donde Ar^2 es imidazolilo, que está sustituido con 0-2 R^2 .

En otras modalidades, se proporcionan compuestos de fórmula (I) que tienen fórmula (Ia):

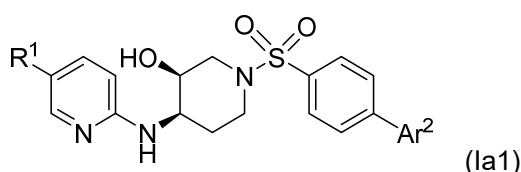


En algunas modalidades seleccionadas, los compuestos de fórmula (Ia) son compuestos en donde R^1 se selecciona independientemente del grupo que consiste en CH_3 , CF_3 , Cl y CN .

En algunas modalidades seleccionadas, los compuestos de fórmula (Ia) son compuestos en donde Ar^2 es un anillo bicíclico aromático o heteroaromático de 9 o 10 miembros que está sustituido con 0 a 5 R^2 .

En algunas modalidades seleccionadas, los compuestos de fórmula (Ia) son compuestos en donde Ar^2 es un anillo monocíclico aromático o heteroaromático de 5 o 6 miembros que está sustituido con 0 a 5 R^2 .

En otras modalidades, se proporcionan compuestos de fórmula (I) que tienen fórmula (Ia1):



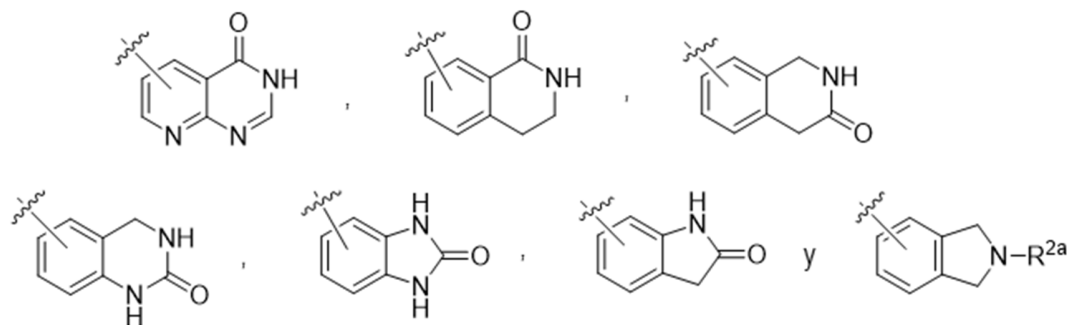
en donde R^1 es $-\text{CN}$ o $-\text{CF}_3$.

En modalidades relacionadas, se proporcionan compuestos de fórmula (Ia1) en donde R^1 es $-\text{CN}$ o $-\text{CF}_3$; y Ar^2 se selecciona del grupo que consiste en



cada uno de los cuales está sustituido por 0-3 R^2 .

En modalidades relacionadas, se proporcionan compuestos de fórmula (Ia1) en donde R^1 es $-\text{CN}$ o $-\text{CF}_3$; y Ar^2 se selecciona del grupo que consiste en



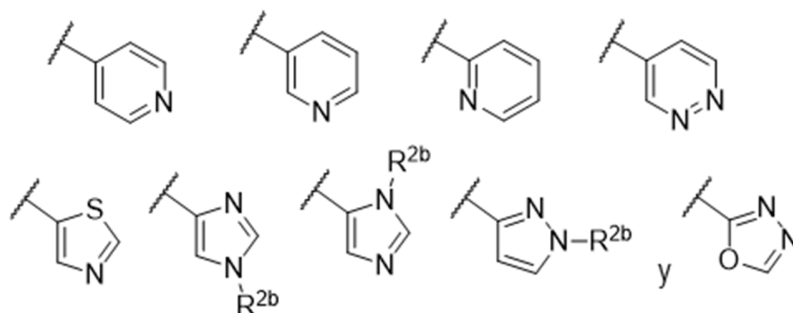
cada uno de los cuales está sustituido por 0-3 R^2 . En algunas modalidades, R^{2a} se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo de C_{1-4} , haloalquilo de C_{1-4} , hidroxialquilo de C_{1-4} , $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{H})$ -alquilo de C_{1-4} , $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{H})$ -alquilo de C_{1-4} , $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{H})$ -alquilo de C_{1-4} , $-\text{S}(\text{O})_2$ -alquilo de C_{1-4} , $-\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{H})$ -alquilo de C_{1-4} ,

-C(O)O-alquilo de C₁₋₄, y -C(O)-alquilo de C₁₋₄. En algunas modalidades, R^{2a} se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo de C₁₋₄, haloalquilo de C₁₋₄, hidroxialquilo de C₁₋₄, -C(O)NH₂,

-C(O)N(H)-alquilo de C₁₋₄, -C(O)N(-alquilo de C₁₋₄)₂, y -C(O)-alquilo de C₁₋₄.

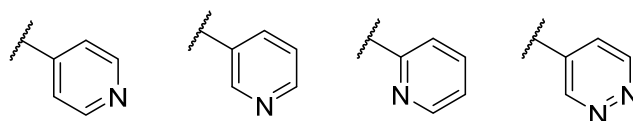
5 En algunas modalidades, se proporcionan compuestos de fórmula (Ia1) en donde R¹ es -CN o -CF₃; y Ar² se selecciona del grupo que consiste en fenilo, piridilo, tiazolilo, oxadiazolilo, imidazolilo, piridazinilo y oxazolilo, cada uno de los cuales está sustituido con 0-2 R². En modalidades relacionadas, se proporcionan compuestos de fórmula (Ia1) en donde R¹ es -CN o -CF₃; y Ar² se selecciona del grupo que consiste en fenilo, piridilo, tiazolilo y oxazolilo, cada uno de los cuales está sustituido con 0-3 R².

En algunas modalidades, se proporcionan compuestos de fórmula (Ia1) en donde Ar² se selecciona del grupo que consiste en



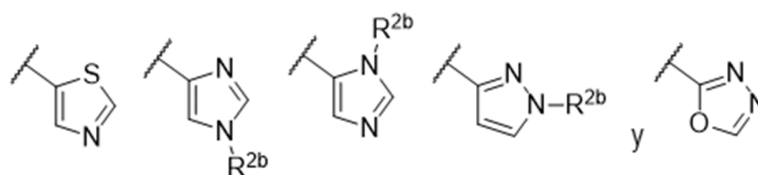
20 cada uno de los cuales está sustituido con 0-2 R²; y en donde R^{2b} se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo de C₁₋₄, haloalquilo de C₁₋₄ e hidroxialquilo de C₁₋₄.

En algunas modalidades, se proporcionan compuestos de fórmula (Ia1) en donde Ar² se selecciona del grupo que consiste en



25 cada uno de los cuales está sustituido con 0-2 R²; y en donde R^a se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo de C₁₋₄, haloalquilo de C₁₋₄ e hidroxialquilo de C₁₋₄.

En algunas modalidades, se proporcionan compuestos de fórmula (Ia1) en donde Ar² se selecciona del grupo que consiste en



cada uno de los cuales está sustituido con 0-1 R^2 ; y en donde R^{2b} se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo de C_{1-4} , haloalquilo de C_{1-4} e hidroxialquilo de C_{1-4} .

En algunas modalidades, incluyendo las modalidades señaladas anteriormente, R^1 es CF_3 ; y R^2 es CN, $-CH_3$, $-OH$, $-NH_2$, $-N(CH_3)_2$, $-C(O)NH_2$, $-C(O)N(H)(CH_3)$, $-C(O)N(CH_3)_2$, $-C(O)CH_3$,

$-C(O)OCH_3$, $-S(O)_2NH_2$, Cl, F, $-N(CH_3)_2$, $-OCH_3$, $-CH_2OH$, $-N(H)R^d$, piperazinilo, piperidinilo, morfolinilo, triazolilo, 1,3,4-oxadiazolilo, pirrolidinilo o azetidinilo, en donde los grupos piperazinilo, piperidinilo, morfolinilo, triazolilo, 1,3,4-oxadiazolilo, pirrolidinilo y azetidinilo pueden estar opcionalmente sustituidos con 1 o 2 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en $-CH_3$, $C(CH_3)_2OH$, OH, $-OCH_3$, $-NH_2$ y $-N(CH_3)_2$.

En algunas modalidades, incluyendo las modalidades señaladas anteriormente, R^2 es CN, $-CH_3$, $-OH$,

$-NH_2$, $-N(CH_3)_2$, $-C(O)NH_2$, $-C(O)N(H)(CH_3)$, $-C(O)N(CH_3)_2$, $-C(O)CH_3$, $-C(O)OCH_3$, $-S(O)_2NH_2$, Cl, F, $-N(CH_3)_2$, $-OCH_3$, o $-CH_2OH$.

En algunas modalidades, incluyendo las modalidades señaladas anteriormente, R^2 es piperazinilo, piperidinilo, morfolinilo, triazolilo, 1,3,4-oxadiazolilo, pirrolidinilo o azetidinilo, donde los grupos piperazinilo, piperidinilo, morfolinilo, triazolilo, 1,3,4-oxadiazolilo, pirrolidinilo y azetidinilo pueden estar opcionalmente sustituidos con 1 o 2 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en $-CH_3$, $C(CH_3)_2OH$, OH, $-OCH_3$, $-NH_2$, y $-N(CH_3)_2$.

En algunas modalidades, incluyendo las modalidades señaladas anteriormente, cada R^a y R^b se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo de C_{1-4} , haloalquilo de C_{1-4} , hidroxialquilo de C_{1-4} y cicloalquilo de C_{3-6} . En algunas modalidades, incluyendo las modalidades señaladas anteriormente, cada R^a y R^b se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo de C_{1-4} , haloalquilo de C_{1-4} , e hidroxialquilo de C_{1-4} . En algunas modalidades, incluyendo las modalidades señaladas anteriormente, cada R^a y R^b se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo de C_{1-4} , y haloalquilo de C_{1-4} .

En algunas modalidades, incluyendo las modalidades señaladas anteriormente, cada R^c y R^d se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo de C_{1-4} , haloalquilo de C_{1-4} , hidroxialquilo de C_{1-4} y cicloalquilo de C_{3-6} . En algunas modalidades, incluyendo las modalidades señaladas anteriormente, cada R^c y R^d se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo de C_{1-4} , haloalquilo de C_{1-4} e hidroxialquilo de C_{1-4} . En algunas modalidades, incluyendo las modalidades señaladas anteriormente, cada R^c y R^d se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo de C_{1-4} y haloalquilo de C_{1-4} .

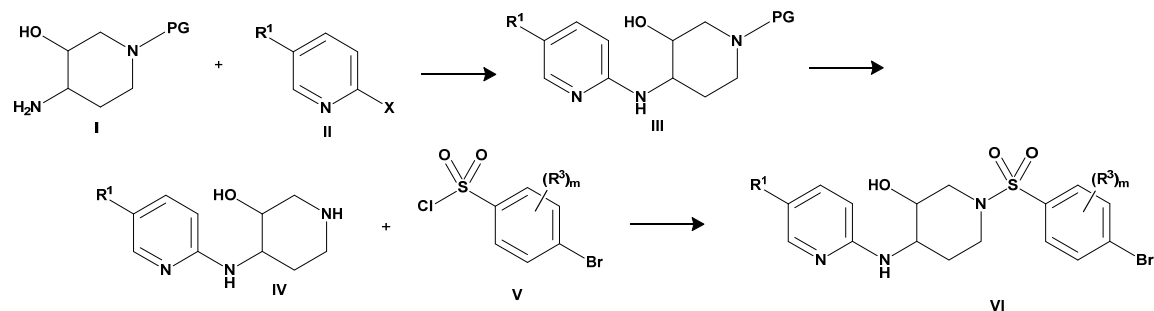
En algunas modalidades, incluyendo las modalidades señaladas anteriormente, el subíndice m es 0 (R^3 está ausente). En otras modalidades, incluyendo las modalidades señaladas anteriormente, el subíndice m es 1. En otras modalidades, incluyendo las modalidades señaladas anteriormente, el subíndice m es 2.

En algunas modalidades seleccionadas, se proporcionan en la presente compuestos de fórmula (I) en donde los compuestos se seleccionan de los Ejemplos siguientes y/o se proporcionan en las Tablas 1-3.

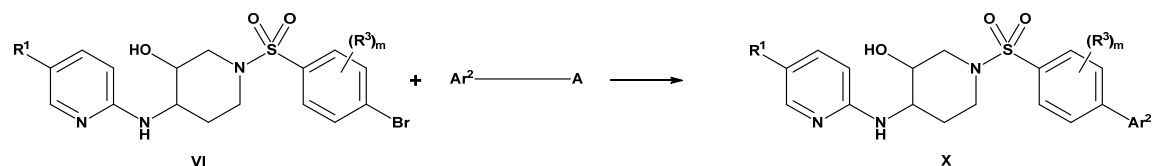
A. PREPARACIÓN DE COMPUESTOS

Los esquemas de los Ejemplos siguientes proporcionan ciertas rutas sintéticas que se pueden seguir para acceder a ciertos compuestos de la presente invención. Otras rutas o modificaciones de las rutas presentadas a continuación serían fácilmente evidentes para un experto y están dentro del alcance de la presente invención.

B. MÉTODOS SINTÉTICOS GENERALES



Las 4-amino-3-hidroxipiperidinas (I) convenientemente protegidas con 1-N se pueden hacer reaccionar con piridinas 2-halo-5-sustituidas (II) ($X = F, Br, o Cl$) y base en una reacción de desplazamiento S_NAr (por sus siglas en inglés) para formar 4-aminopiridil-3-hidroxipiperidinas (III). El grupo protector se puede eliminar en condiciones apropiadas para dar piperidinas 1-NH (IV) como especie de base libre o protonada con contraión. Esta amina se puede tratar adicionalmente con una base y cloruros de 4-bromosulfonilo (V) portadores, sustituidos si es necesario, en una reacción de sulfonamidación para dar 4-aminopiridil-3-hidroxi-1-N-sulfonamidas (VI).



Las 4-aminopiridil-3-hidroxi-1-N-piperidinil-sulfonamidas (VI) se pueden seguir elaborando en una reacción directa de acoplamiento cruzado de Suzuki ($A =$ especies de boro; ácidos o ésteres borónicos de arilo/heteroarilo) o un intercambio de bromuro/éster borónico de

Miyaura sobre bromuro (VI), seguido de acoplamiento de Suzuki con bromuros de arilo/heteroarilo ($A = Br$) para dar compuestos finales (X).

IV. COMPOSICIONES FARMACEÚTICAS

Además de los compuestos anteriores, las composiciones para modular la actividad de CCR6 en humanos y animales contendrán normalmente un portador o diluyente farmacéutico.

El término "composición", como se usa en la presente, pretende abarcar un producto que comprenda los componentes especificados en las cantidades especificadas, así como cualquier producto que resulte, directa o indirectamente, de la combinación de los componentes especificados en las cantidades especificadas. Por "farmacéuticamente aceptable" se entiende que el portador, diluyente o excipiente debe ser compatible con los demás componentes de la formulación y no perjudicial para el receptor de la misma.

Las composiciones farmacéuticas para la administración de los compuestos de esta invención se pueden presentar convenientemente en forma de dosificación unitaria y se pueden preparar por cualquiera de los métodos bien conocidos en la técnica de la farmacia y la administración de fármacos. Todos los métodos incluyen el paso de poner el principio activo en asociación con el portador que constituye uno o más ingredientes auxiliares. En general, las composiciones farmacéuticas se preparan al poner en asociación de manera uniforme e íntima el principio activo con un portador líquido o un portador sólido finamente dividido o ambos, y entonces, si es necesario, conformando el producto en la formulación deseada. En la composición farmacéutica, el compuesto activo en cuestión se incluye en una cantidad suficiente para producir el efecto deseado sobre el proceso o la condición de las enfermedades.

Las composiciones farmacéuticas que contienen el principio activo pueden estar en una forma adecuada para uso oral, por ejemplo, tales como comprimidos, grageas, pastillas, suspensiones acuosas u oleosas, polvos o gránulos dispersables, emulsiones y autoemulsiones como se describe en la patente de EE. UU. No. 6,451,339, cápsulas duras o blandas, jarabes, elixires, soluciones, parche bucal, gel oral, goma masticable, comprimidos masticables, polvo efervescente y comprimidos efervescentes. Las composiciones destinadas al uso oral se pueden preparar de acuerdo con cualquier método conocido en la técnica para la fabricación de composiciones farmacéuticas y tales composiciones pueden contener uno o más agentes seleccionados del grupo que consiste en agentes edulcorantes, agentes saborizantes, agentes colorantes, antioxidantes y agentes conservantes con el fin de proporcionar preparaciones farmacéuticamente elegantes y sápidas. Los comprimidos contienen el principio activo en mezcla con excipientes no tóxicos farmacéuticamente aceptables que son adecuados para la fabricación de comprimidos. Estos excipientes pueden ser, por ejemplo, diluyentes inertes, tales como celulosa, dióxido de silicio, óxido de aluminio, carbonato de calcio, carbonato de sodio,

glucosa, manitol, sorbitol, lactosa, fosfato de calcio o fosfato de sodio; agentes granulantes y desintegrantes, por ejemplo, almidón de maíz o ácido algínico; agentes aglutinantes, por ejemplo, PVP (por sus siglas en inglés), celulosa, PEG (por sus siglas en inglés), almidón, gelatina o goma acacia, y agentes lubricantes, por ejemplo, estearato de magnesio, ácido esteárico o talco. Los comprimidos pueden no estar recubiertos o pueden estar recubiertos, entéricamente o de otro modo, por técnicas conocidas para retrasar la desintegración y la absorción en el tracto gastrointestinal y proporcionar así una acción sostenida por un período más largo. Por ejemplo, se puede emplear un material de retraso, tal como el monoestearato de glicerilo o el diestearato de glicerilo. También se pueden recubrir por las técnicas descritas en las patentes de EE. UU. No. 4,256,108; 4,166,452; y 4,265,874 para formar comprimidos terapéuticos osmóticos de liberación controlada.

Las formulaciones para uso oral también se pueden presentar como cápsulas de gelatina dura en donde el principio activo se mezcla con un diluyente sólido inerte, por ejemplo, carbonato de calcio, fosfato de calcio o caolín, o como cápsulas de gelatina blanda en donde el principio activo se mezcla con agua o un medio oleoso, por ejemplo, aceite de cacahuete, parafina líquida o aceite de oliva. Adicionalmente, las emulsiones se pueden preparar con un componente no miscible en agua, tales como aceites, y estabilizar con tensioactivos tales como mono-diglicérido, ésteres de PEG y similares.

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

Las suspensiones oleosas se pueden formular al suspender el principio activo en un aceite vegetal, por ejemplo, aceite de arachis, aceite de oliva, aceite de sésamo o aceite de coco, o en un aceite mineral, tal como la parafina líquida. Las suspensiones oleosas pueden

contener un agente espesante, por ejemplo, cera de abejas, parafina dura o alcohol cetílico. Se pueden adicionar agentes edulcorantes, tales como los expuestos anteriormente, y agentes saborizantes para proporcionar una preparación oral sávida. Estas composiciones se pueden conservar por la adición de un antioxidante tal como el ácido ascórbico.

5 Los polvos y gránulos dispersables adecuados para la preparación de una suspensión acuosa por la adición de agua proporcionan el principio activo en mezcla con un agente dispersante o humectante, un agente de suspensión y uno o más conservantes. Los agentes dispersantes o humectantes y los agentes de suspensión adecuados se ejemplifican por los ya mencionados anteriormente. También puede haber excipientes adicionales, por ejemplo,
10 edulcorantes, saborizantes y colorantes.

Las composiciones farmacéuticas de la invención también se pueden presentar en forma de emulsiones de aceite en agua. La fase oleosa puede ser un aceite vegetal, por ejemplo, aceite de oliva o aceite de arachis, o un aceite mineral, por ejemplo, parafina líquida o mezclas de los mismos. Los agentes emulsionantes adecuados pueden ser gomas de origen natural, por
15 ejemplo, goma acacia o goma tragacanto, fosfátidos de origen natural, por ejemplo, soja, lecitina, y ésteres o ésteres parciales derivados de ácidos grasos y anhídridos de hexitol, por ejemplo, monooleato de sorbitán, y productos de condensación de dichos ésteres parciales con óxido de etileno, por ejemplo, monooleato de polioxietilen sorbitán. Las emulsiones también pueden contener agentes edulcorantes y saborizantes.

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

Las composiciones farmacéuticas pueden estar en forma de suspensión acuosa u
25 oleosa inyectable estéril. Esta suspensión se puede formular de acuerdo con la técnica conocida usando los agentes dispersantes o humectantes y los agentes de suspensión adecuados que se han mencionado anteriormente. La preparación inyectable estéril también puede ser una disolución o suspensión inyectable estéril en un diluyente o disolvente no tóxico aceptable por vía parenteral, por ejemplo, como una disolución en 1,3-butanodiol. Entre los vehículos y
30 disolventes aceptables que se pueden emplear están el agua, la solución de Ringer y la solución de cloruro de sodio isotónica. Además, convencionalmente se emplean aceites no volátiles estériles como disolvente o medio de suspensión. Para este fin, se puede emplear cualquier aceite fijo insípido incluyendo mono o diglicéridos sintéticos. Además, los ácidos grasos tales como el ácido oleico encuentran uso en la preparación de inyectables.

35

Los compuestos de la presente invención también se pueden administrar en forma de supositorios para la administración rectal del fármaco. Estas composiciones se pueden preparar al mezclar el fármaco con un excipiente no irritante adecuado que sea sólido a temperaturas ordinarias pero líquido a la temperatura rectal y, por lo tanto, se derretirá en el recto para liberar el fármaco. Tales materiales incluyen manteca de cacao y polietilenglicoles. Adicionalmente, los compuestos se pueden administrar por vía ocular por medio de disoluciones o ungüentos. Aún más, la administración transdérmica de los compuestos en cuestión se puede lograr por medio de parches iontoforéticos y similares. Para uso tópico, se emplean cremas, ungüentos, jaleas, disoluciones o suspensiones, etc., que contienen los compuestos de la presente invención. Como se usa en la presente, la aplicación tópica también pretende incluir el uso de enjuagues bucales y gárgaras.

Los compuestos de la invención se pueden formular para ser depositados en un dispositivo médico, que puede incluir cualquier variedad de injertos convencionales, stents, incluyendo stents de injertos, catéteres, balones, canastillas u otro dispositivo que se pueda desplegar o implantar permanentemente dentro de un lumen corporal. Como ejemplo particular, sería deseable disponer de dispositivos y métodos que puedan administrar compuestos de la invención a la región de un cuerpo que ha sido tratada por una técnica intervencionista.

En una modalidad ejemplar, el agente inhibidor de esta invención puede ser depositado dentro de un dispositivo médico, tal como un stent, y entregado al sitio de tratamiento para el tratamiento de una porción del cuerpo.

Los stents se han usado como vehículos de administración de agentes terapéuticos (es decir, fármacos). Los stents intravasculares generalmente se implantan de forma permanente en vasos coronarios o periféricos. Entre los diseños de endoprótesis se incluyen los de las patentes de EE. UU. No. 4,733,655 (Palmaz), 4,800,882 (Gianturco) o 4,886,062 (Wiktor). Estos diseños incluyen stents metálicos y poliméricos, así como stents autoexpandibles y expandibles con balón. Los stents también se pueden usar para administrar un fármaco en el lugar de contacto con la vasculatura, como se describe en la patente de EE. UU. No. 5,102,417 (Palmaz) y en las solicitudes internacionales de patente No. WO 91/12779 (Medtronic, Inc.) y WO 90/13332 (Cedars-Sinai Medical Center), la patente de EE. UU. No. 5,419,760 (Narciso, Jr.) y la patente de EE. UU. No. 5,429,634 (Narciso, Jr.), por ejemplo. Los stents también se han usado para liberar virus en la pared de un lumen para la liberación de genes, como se describe en la solicitud de patente de EE. UU. con No. de serie 5,833,651 (Donovan *et al.*).

El término "depositado" significa que el agente inhibidor está recubierto, adsorbido, colocado o incorporado de otro modo en el dispositivo por métodos conocidos en la técnica. Por ejemplo, el agente inhibidor se puede incrustar y liberar desde el interior ("tipo matriz") o rodear y liberar

a través de materiales poliméricos ("tipo depósito") que recubren o abarcan el dispositivo médico. En el último ejemplo, el agente inhibidor puede quedar atrapado dentro de los materiales poliméricos o acoplarse a los materiales poliméricos usando una o más de las técnicas para generar tales materiales conocidas en la técnica. En otras formulaciones, el agente inhibidor puede estar unido a la superficie del dispositivo médico sin necesidad de recubrimiento por enlaces desprendibles y liberar con el tiempo, se puede eliminar por procesos mecánicos o químicos activos, o se encuentra en una forma permanentemente inmovilizada que presenta el agente inhibidor en el sitio de implantación.

En una modalidad, el agente inhibidor se puede incorporar con composiciones poliméricas durante la formación de recubrimientos biocompatibles para dispositivos médicos, tal como los stents. Los recubrimientos producidos a partir de estos componentes típicamente son homogéneos y resultan útiles para recubrir una serie de dispositivos diseñados para la implantación.

El polímero puede ser un polímero bioestable o bioabsorbible, dependiendo de la velocidad de liberación deseada o del grado de estabilidad del polímero deseado, pero para esta modalidad se prefiere un polímero bioabsorbible ya que, a diferencia de un polímero bioestable, no estará presente mucho tiempo después de la implantación para causar cualquier respuesta local adversa y crónica. Los polímeros bioabsorbibles que se podrían usar incluyen, pero no se limitan a, poli(ácido L-láctico), policaprolactona, poliglicólido (PGA), poli(lactida-co-glicólido) (PLLA/PGA), poli(hidroxibutirato), poli(hidroxibutirato-co-valerato), polidioxanona, poliortoéster, polianhídrido, poli(ácido glicólico), poli(ácido D-láctico), poli(ácido L-láctico), poli(ácido D,L-láctico), poli(D,L-lactida) (PLA), poli(L-lactida) (PLLA), poli(ácido glicólico-co-trimetilencarbonato) (PGA/PTMC), óxido de polietileno (PEO), polidioxanona (PDS), polifosfodiéster, polifosfodiéster uretano, poli(aminoácidos), cianoacrilatos, poli(carbonato de trimetileno), poli(iminocarbonato), copoli(éter-ésteres) (por ejemplo, PEO/PLA), oxalatos de polialquileno, polifosfazenos y biomoléculas, tales como fibrina, fibrinógeno, celulosa, almidón, colágeno y ácido hialurónico, poliépsilon caprolactona, ácido polihidroxibutírico, poliortoésteres, poliacetales, polidihidropiranos, policianoacrilatos, copolímeros en bloque reticulados o anfipáticos de hidrogeles y otros polímeros bioabsorbibles adecuados conocidos en la técnica. También se podrían usar polímeros bioestables con una respuesta tisular crónica relativamente baja, tales como poliuretanos, siliconas y poliésteres, y otros polímeros si se pueden disolver y curar o polimerizar en el dispositivo médico, tales como poliolefinas, poliisobutileno y copolímeros de etileno-alfaolefina; polímeros y copolímeros acrílicos, polímeros y copolímeros de haluro de vinilo, tal como cloruro de polivinilo; polivinilpirrolidona; éteres de polivinilo, tal como polivinilmetiléter; haluros de polivinilideno, tales como fluoruro de polivinilideno y cloruro de

polivinilideno; poliacrilonitrilo, cetonas de polivinilo; aromáticos de polivinilo, tal como poliestireno, ésteres de polivinilo, tal como acetato de polivinilo; copolímeros de monómeros vinílicos entre sí y de olefinas, tales como los copolímeros de etileno-metacrilato de metilo, los copolímeros de acrilonitrilo-estireno, las resinas ABS y los copolímeros de etileno-acetato de vinilo; copolímero de pirano; polihidroxipropilmetacrilamida-fenol; polihidroxietil-aspartamida-fenol; polietilenoóxido-polisina sustituida con residuos de palmitoilo; poliamidas, tales como Nylon 66 y policaprolactama; resinas alquídicas, policarbonatos; polioximetilenos; poliimidas; poliéteres; resinas epoxídicas, poliuretanos; rayón; triacetato de rayón; celulosa, acetato de celulosa, butirato de celulosa; butirato de acetato de celulosa; celofán; nitrato de celulosa; propionato de celulosa; éteres de celulosa; y carboximetilcelulosa.

Los polímeros y las matrices poliméricas semipermeables pueden conformar artículos con forma, tales como válvulas, stents, tubos, prótesis y similares.

En una modalidad de la invención, el agente inhibidor de la invención se acopla a un polímero o matriz polimérica semipermeable que se forma como un stent o dispositivo de stent de injerto.

Típicamente, los polímeros se aplican a la superficie de un dispositivo implantable por recubrimiento por rotación, inmersión o aspersión. También se pueden usar para este fin otros métodos conocidos en la técnica. Los métodos de pulverización incluyen métodos tradicionales, así como técnicas de microdeposición con un dispensador de tipo chorro de tinta. Adicionalmente, se puede depositar un polímero en un dispositivo implantable usando fotoperfilado para colocar el polímero solamente en partes específicas del dispositivo. Este recubrimiento del dispositivo proporciona una capa uniforme alrededor del dispositivo que permite mejorar la difusión de varios analitos a través del recubrimiento del dispositivo.

En otras modalidades de la invención, el agente inhibidor está formulado para liberarse del recubrimiento polimérico en el entorno en donde se coloca el dispositivo médico. El agente inhibidor se puede liberar de forma controlada por un periodo de tiempo prolongado (por ejemplo, meses) usando al menos una de las varias técnicas conocidas que involucran portadores o capas poliméricas para controlar la elución. Algunas de estas técnicas se describieron anteriormente en la solicitud de patente de EE. UU. 20040243225A1.

Asimismo, como se describe, por ejemplo, en la patente de EE. UU. No. 6,770,729, los reactivos y las condiciones de reacción de las composiciones poliméricas se pueden manipular de modo tal que se pueda controlar la liberación del agente inhibidor del recubrimiento polimérico. Por ejemplo, el coeficiente de difusión de uno o más recubrimientos poliméricos se puede modular para controlar la liberación del agente inhibidor del recubrimiento polimérico. En una variación de este tema, el coeficiente de difusión de uno o más recubrimientos poliméricos

se puede controlar para modular la capacidad de un analito que esté presente en el entorno en donde se coloca el dispositivo médico (por ejemplo, un analito que facilite la descomposición o hidrólisis de alguna porción del polímero) para acceder a uno o más componentes dentro de la composición polimérica (y, por ejemplo, modular así la liberación del agente inhibidor del recubrimiento polimérico). Todavía otra modalidad de la invención incluye un dispositivo que

5 tiene una pluralidad de capas de polímero, cada uno que tiene una pluralidad de coeficientes de difusión. En tales modalidades de la invención, la liberación del agente inhibidor del recubrimiento polimérico se puede modular por la pluralidad de recubrimientos poliméricos.

En otra modalidad de la invención, la liberación del agente inhibidor del recubrimiento polimérico se controla al modular una o más de las propiedades de la composición polimérica, tales como la presencia de uno o más compuestos endógenos o exógenos, o alternatively, el pH de la composición polimérica. Por ejemplo, ciertas composiciones poliméricas se pueden diseñar para liberar un agente inhibidor en respuesta a una disminución del pH de la composición polimérica. Alternativamente, ciertas composiciones poliméricas se pueden

10 diseñar para liberar el agente inhibidor en respuesta a la presencia de peróxido de hidrógeno.

15

V. MÉTODOS DE TRATAMIENTO DE ENFERMEDADES MODULADAS POR CCR6

En un aspecto, la presente invención proporciona métodos para tratar o prevenir una condición o enfermedad mediada por CCR6 administrando a un sujeto que tiene dicha condición o enfermedad, una cantidad terapéuticamente efectiva de cualquier compuesto de la invención.

20 Los compuestos ejemplares para su uso en los presentes métodos son aquellos compuestos proporcionados anteriormente, así como compuestos específicamente ejemplificados en los Ejemplos a continuación, y proporcionados con estructuras específicas en la presente. El "sujeto" se define en la presente para incluir animales como mamíferos, que incluye, pero no se limita a, primates (por ejemplo, humanos), vacas, ovejas, cabras, caballos, perros, gatos,

25 conejos, ratas, ratones y similares. En otras modalidades, el sujeto es un humano.

Como se usa en la presente, la frase "condición o enfermedad mediada por CCR6" y las frases y términos relacionados se refieren a una condición o enfermedad caracterizada por una actividad funcional de CCR6 inadecuada, por ejemplo, menor o mayor de lo normal. La actividad funcional inadecuada de CCR6 puede ser el resultado de la expresión de CCR6 en células que normalmente no expresan CCR6, el aumento de la expresión de CCR6 (que provoca, por ejemplo, trastornos y enfermedades inflamatorias e inmunorreguladoras) o la disminución de la expresión de CCR6. Una actividad funcional inadecuada de CCR6 también puede ser el resultado de la secreción de CCL20 por células que normalmente no secretan CCL20, de un aumento de la expresión de CCL20 (que provoca, por ejemplo, trastornos y enfermedades

30 inflamatorias e inmunorreguladoras) o de una disminución de la expresión de CCL20. Una

35

condición o enfermedad mediada por CCR6 puede estar total o parcialmente mediada por una actividad funcional inadecuada de CCR6. Sin embargo, una condición o enfermedad mediada por CCR6 es aquella en donde la modulación de CCR6 produce algún efecto sobre la condición o enfermedad subyacente (por ejemplo, un antagonista de CCR6 produce alguna mejora en el bienestar del paciente en al menos algunos pacientes).

El término "cantidad terapéuticamente efectiva" se refiere a la cantidad del compuesto en cuestión que provocará la respuesta biológica o médica de un tejido, sistema, animal o humano que busca el investigador, veterinario, médico u otro profesional clínico.

Las enfermedades y condiciones asociadas con la inflamación, la infección y el cáncer se pueden tratar o prevenir con los presentes compuestos y composiciones. En un grupo de modalidades, las enfermedades o condiciones, incluyendo las enfermedades crónicas, de humanos u otras especies se pueden tratar con inhibidores de la función de CCR6. Estas enfermedades o condiciones incluyen: (1) enfermedades alérgicas, tales como anafilaxia sistémica o respuestas de hipersensibilidad, alergias a medicamentos, alergias a picaduras de insectos y alergias alimentarias, (2) enfermedades inflamatorias intestinales, tales como enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, ileítis y enteritis, (3) vaginitis, (4) psoriasis y dermatosis inflamatorias, tales como dermatitis, eczema, dermatitis atópica, dermatitis alérgica de contacto, urticaria y prurito, vitíligo (5) vasculitis, (6) espondiloartropatías, (7) esclerodermia, (8) asma y enfermedades alérgicas respiratorias como asma alérgica, rinitis alérgica, enfermedades pulmonares por hipersensibilidad y similares, (9) enfermedades autoinmunes, tales como la artritis (incluidas la reumatoide y la psoriásica), así como, por ejemplo, la tiroiditis de Hashimoto y la enfermedad de Grave, la esclerosis múltiple, el lupus eritematoso sistémico, la diabetes de tipo I, glomerulonefritis y similares, (10) rechazo de injertos (incluido el rechazo de aloinjertos y la enfermedad injerto contra huésped), y (11) otras enfermedades en donde se desea inhibir respuestas inflamatorias no deseadas, como la aterosclerosis, la miositis, las enfermedades neurodegenerativas (por ejemplo, la aterosclerosis, la miositis, la enfermedad de Alzheimer), encefalitis, meningitis, hepatitis, nefritis, sepsis, sarcoidosis, conjuntivitis alérgica, otitis, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, sinusitis, síndrome de Behcet y gota.

En otra modalidad, los presentes métodos están dirigidos al tratamiento de enfermedades o condiciones seleccionadas de enfermedades alérgicas, psoriasis, condiciones cutáneas, tales como dermatitis atópica y asma y esclerodermia.

En otro grupo de modalidades, la modulación del tráfico de células T reguladoras dependientes de CCR6 se puede modular para tratar enfermedades o condiciones que incluyen cánceres, enfermedades infecciosas (infecciones víricas, por ejemplo, infección por VIH, e infecciones bacterianas) y enfermedades inmunosupresoras como condiciones de trasplante de

órganos y condiciones de trasplante de piel. El término estados de trasplante de órganos pretende incluir estados de trasplante de médula ósea y estados de trasplante de órganos sólidos (por ejemplo, riñón, hígado, pulmón, corazón, páncreas o combinación de los mismos).

Dependiendo de la enfermedad a tratar y del estado del sujeto, los compuestos de la presente invención se pueden administrar por vía oral, parenteral (por ejemplo, intramuscular, intraperitoneal, intravenosa, ICV (por sus siglas en inglés), inyección o infusión intracisternal, inyección subcutánea o implante), por inhalación, por vía nasal, vaginal, rectal, sublingual o tópica y se pueden formular, solos o juntos, en formulaciones adecuadas de unidades de dosificación que contengan portadores, adyuvantes y vehículos convencionales no tóxicos farmacéuticamente aceptables apropiados para cada vía de administración. La presente invención también contempla la administración de los compuestos de la presente invención en una formulación de depósito.

Los expertos en la técnica comprenderán que los agentes que modulan la actividad de CCR6 se pueden combinar en regímenes de tratamiento con otros agentes terapéuticos y/o con agentes quimioterapéuticos o radiación. En algunos casos, la cantidad de agente quimioterapéutico o radiación es una cantidad que sería subterapéutica si se suministrara sin combinar con una composición de la invención. Los expertos en la técnica apreciarán que las "combinaciones" pueden implicar combinaciones en tratamientos (es decir, se pueden administrar dos o más fármacos como una mezcla, o al menos al mismo tiempo o al menos introducirse en un sujeto en momentos diferentes, pero de forma que ambos estén en el torrente sanguíneo de un sujeto al mismo tiempo). Adicionalmente, las composiciones de la invención actual se pueden administrar antes o después de un segundo régimen terapéutico, por ejemplo, antes o después de una dosis de quimioterapia o irradiación.

Por consiguiente, los compuestos de la presente invención son útiles en la prevención y el tratamiento de una amplia variedad de trastornos y enfermedades inflamatorias e inmunorreguladoras.

En el tratamiento o la prevención de condiciones que requieren la modulación de los receptores de quimiocinas, el nivel de dosificación apropiado será generalmente de 0.001 a 100 mg por kg de peso corporal del paciente al día, que se puede administrar en dosis únicas o múltiples. En otra modalidad, el nivel de dosificación será de aproximadamente 0.01 a aproximadamente 25 mg/kg por día. En otra modalidad, el nivel de dosificación será de aproximadamente 0.05 a aproximadamente 10 mg/kg por día. Un nivel de dosificación adecuado puede ser de aproximadamente 0.01 a 25 mg/kg al día, aproximadamente 0.05 a 10 mg/kg al día, o aproximadamente 0.1 a 5 mg/kg al día. Dentro de este rango, la dosificación puede ser de 0.005 a 0.05, 0.05 a 0.5 o 0.5 a 5.0 mg/kg al día. Para la administración oral, las

composiciones se pueden proporcionar en forma de comprimidos que contengan de 1.0 a 1000 miligramos del principio activo, en particular 1.0, 5.0, 10.0, 15.0, 20.0, 25.0, 50.0, 75.0, 100.0, 150.0, 200.0, 250.0, 300.0, 400.0, 500.0, 600.0, 750.0, 800.0, 900.0, y 1000.0 miligramos del principio activo para el ajuste sintomático de la dosis al paciente que se va a tratar. Los compuestos se pueden administrar en un régimen de 1 a 4 veces al día o, en otras modalidades, una o dos veces al día.

Se entenderá, sin embargo, que el nivel de dosis específico y la frecuencia de dosificación para cualquier paciente en particular pueden ser variados y dependerán de una variedad de factores, incluyendo la actividad del compuesto específico empleado, la estabilidad metabólica y la duración de la acción de ese compuesto, la edad, el peso corporal, las características hereditarias, la salud general, el sexo y la dieta del sujeto, así como el modo y el tiempo de administración, la tasa de excreción, la combinación de fármacos, y la gravedad de la condición particular para el sujeto sometido a terapia.

Las enfermedades y condiciones asociadas con la inflamación, el trastorno inmunitario, la infección y el cáncer se pueden tratar o prevenir con los presentes compuestos, composiciones y métodos.

Los compuestos y composiciones de la presente invención se pueden combinar con otros compuestos y composiciones que tengan utilidades afines para prevenir y tratar la condición o enfermedad de interés, tales como trastornos, condiciones y enfermedades inflamatorias o autoinmunes, incluyendo la enfermedad inflamatoria intestinal, la artritis reumatoide, la osteoartritis, la artritis psoriásica, la artritis poliarticular, la esclerosis múltiple, las enfermedades alérgicas, la psoriasis, la dermatitis atópica y el asma, y aquellas patologías señaladas anteriormente.

Por ejemplo, en el tratamiento o la prevención de la inflamación o la autoinmunidad o, por ejemplo, la pérdida ósea asociada a la artritis, los presentes compuestos y composiciones se pueden usar junto con un agente antiinflamatorio o analgésico, como un agonista opiáceo, un inhibidor de la lipoxigenasa, como un inhibidor de la 5-lipoxigenasa, un inhibidor de la ciclooxigenasa, como un inhibidor de la ciclooxigenasa-2, un inhibidor de la interleucina, como un inhibidor de la interleucina-1, un antagonista de NMDA (por sus siglas en inglés), un inhibidor del óxido nítrico o un inhibidor de la síntesis de óxido nítrico, un agente antiinflamatorio no esteroideo o un agente antiinflamatorio supresor de citocinas, por ejemplo, con un compuesto como el paracetamol, la aspirina, la codeína, el fentanilo, el ibuprofeno, la indometacina, el ketorolaco, la morfina, el naproxeno, la fenacetina, el piroxicam, un analgésico esteroideo, el sufentanilo, el sunlindac, el tenidap y similares. Similarmente, los presentes compuestos y composiciones se pueden administrar con un analgésico enumerado anteriormente; un

potenciador tal como cafeína, un antagonista de H₂ (por ejemplo, ranitidina), simeticona, hidróxido de aluminio o magnesio; un descongestionante tal como fenilefrina, fenilpropanolamina, pseudoefedrina, oximetazolina, epinefrina, nafazolina, xilometazolina, propilhexedrina o levodesoxiefedrina; un antitusivo como codeína, hidrocodona, caramifeno, carbetapentano o dextrometorfano; un diurético; y un antihistamínico sedante o no sedante.

Asimismo, los compuestos y composiciones de la presente invención se pueden usar en combinación con otros fármacos que se usan en el tratamiento, prevención, supresión o mejora de las enfermedades o condiciones para las que son útiles los compuestos y composiciones de la presente invención. Tales otros fármacos se pueden administrar, por una ruta y en una cantidad comúnmente usada para ello, al mismo tiempo o secuencialmente con un compuesto o composición de la presente invención. Cuando un compuesto o composición de la presente invención se usa contemporáneamente con uno o más fármacos, también se puede emplear una composición farmacéutica que contenga tales fármacos además del compuesto o composición de la presente invención. Por consiguiente, las composiciones farmacéuticas de la presente invención incluyen aquellas que también contienen uno o más principios activos o agentes terapéuticos, además de un compuesto o composición de la presente invención. Los ejemplos de otros agentes terapéuticos que se pueden combinar con un compuesto o composición de la presente invención, o bien administrados por separado o bien en las mismas composiciones farmacéuticas, incluyen, pero no se limitan a: (a) antagonistas de VLA-4 (por sus siglas en inglés), (b) corticosteroides, tales como beclometasona, metilprednisolona, betametasona, prednisona, prenisolona, dexametasona, fluticasona, hidro cortisona, budesonida, triamcinolona, salmeterol, salmeterol, salbutamol, formeterol; (c) inmunosupresores, como ciclosporina (ciclosporina A, Sandimmune®, Neoral®), tacrolimus (FK-506, Prograf®), rapamicina (sirolimus, Rapamune®), tofacitinib (Xeljanz®) y otros inmunosupresores del tipo FK-506, y rinofenolato, por ejemplo, micofenolato mofetilo (CellCept®); (d) antihistamínicos (antagonistas de la histamina H₁), tales como bromofeniramina, clorfeniramina, dexcloifeniramina, triprolidina, clemastina, difenhidramina, difenilpiralina, tripelenamina, hidroxizina, metdilazina, prometazina, trimeprazina, azatadina, ciproheptadina, antazolina, feniramina, pirilamina, astemizol, terfenadina, loratadina, cetirizina, fexofenadina, descarboetoxiloratadina y similares; (e) anti asmáticos no esteroideos (por ejemplo, terbutalina, metaproterenol, fenoterol, isoetarina, albuterol, bitolterol y pirbuterol), teofilina, cromoglicato de sodio, atropina, bromuro de ipratropio, antagonistas de los leucotrienos (por ejemplo, zafmlukast, montelukast, pranlukast, iralukast, pobilukast y SKB-106,203), inhibidores de la biosíntesis de leucotrienos (zileutón, BAY-1005); (f) antiinflamatorios no esteroideos (AINES), como los derivados del ácido propiónico (por ejemplo, alminoprofeno, benoxaprofeno, ácido

buclórico, carprofeno, fenbufeno, fenoprofeno, fluprofeno, flurbiprofeno, ibuprofeno, indoprofeno, ketoprofeno, nioprofeno, naproxeno, oxaprozina, pirprofeno, pranoprofeno, suprofeno, ácido tiaprofénico y tioxaprofeno), derivados del ácido acético (por ejemplo, indometacina, acemetacina, alclofenaco, clidanaco, diclofenaco, fenclofenaco, ácido fenclórico, fentiazaco, furofenaco, ibufenaco, isoxepaco, oxpinaco, sulindaco, tiopinaco, tolmetina, zidometacina y zomepirac), derivados del ácido fenámico (por ejemplo, ácido flufenámico, ácido meclofenámico, ácido mefenámico, ácido niflúmico y ácido tolfenámico), los derivados del ácido bifenilcarboxílico (por ejemplo, diflunisal y flufenisal), los oxicamatos (por ejemplo, isoxicam, piroxicam, sudoxicam y tenoxicam), los salicilatos (por ejemplo, ácido acetilsalicílico y sulfasalazina) y las pirazolonas (por ejemplo, apazona, bezpiperilona, feprazona, mofebutazona, oxifenbutazona y fenilbutazona); (g) inhibidores de la ciclooxigenasa-2 (COX-2, por sus siglas en inglés) tales como el celecoxib (Celebrex®) y el rofecoxib (Vioxx®); (h) inhibidores de la fosfodiesterasa tipo IV (PDE IV, por sus siglas en inglés); (i) compuestos de oro como la auranofina y la aurotioglucosa, (j) etanercept (Enbrel®), (k) terapias con anticuerpos como ortoclona (OKT3, por sus siglas en inglés), daclizumab (Zenapax®), basiliximab (Simulect®) e infliximab (Remicade®), adalimumab (Humira®), golimumab (Simponi®), rituximab (Rituxan®), tocilizumab (Actemra®), (l) otros antagonistas de los receptores de quimiocinas, especialmente CCR5, CXCR2, CXCR3, CCR2, CCR3, CCR4, CCR7, CX₃CR1 y CXCR6; (m) lubricantes o emolientes, tales como la vaselina y la lanolina, (n) agentes queratolíticos (por ejemplo, tazaroteno), (o) derivados de la vitamina D3, por ejemplo, calcipotrieno o calcipotriol (Dovonex®), (p) PUVA (por sus siglas en inglés), (q) antralina (Drithrocreme®), (r) etretinato (Tegison®) e isotretinoína, y (s) agentes terapéuticos para la esclerosis múltiple, tales como el interferón β -1 β (Betaseron®), interferón β -1 α (Avonex®), azatioprina (Imurek®, Imuran®), acetato de glatirámico (Capoxone®), un glucocorticoide (por ejemplo, prednisolona) y ciclofosfamida (t) DMARDS (por sus siglas en inglés), tales como metotrexato y leflunomida, (u) otros compuestos, tales como ácido 5-aminosalicílico y profármacos del mismo; hidroxiclороquina; D-penicilamina antimetabolitos como azatioprina, 6-mercaptopurina y metotrexato; inhibidores de la síntesis de ADN como hidroxíurea y disruptores microtubulares como colchicina e inhibidores del proteasoma como bortezomib (Velcade®). La relación en peso del compuesto de la presente invención al segundo principio activo puede variar y dependerá de la dosis efectiva de cada componente. Generalmente, se usará una dosis efectiva de cada uno. Así, por ejemplo, cuando un compuesto de la presente invención se combina con un AINE, la relación en peso entre el compuesto de la presente invención y el AINE generalmente estará en el rango de aproximadamente 1000:1 a aproximadamente 1:1000, y en otras modalidades, de aproximadamente 200:1 a aproximadamente 1:200. Las combinaciones de un compuesto de la

presente invención y otros principios activos generalmente también estarán dentro del rango mencionado anteriormente, pero en cada caso, se debe usar una dosis efectiva de cada principio activo.

VI. EJEMPLOS

Los siguientes ejemplos se brindan para ilustrar, pero no para limitar la invención reivindicada.

Los reactivos y disolventes usados a continuación se pueden obtener de fuentes comerciales como Aldrich Chemical Co. (Milwaukee, Wisconsin, EE. UU.). La ¹H-NMR (por sus siglas en inglés) se registró en un espectrómetro de NMR Varian Mercury 400 MHz. Los picos significativos se proporcionan en relación con el TMS (por sus siglas en inglés) y se tabulan en el orden: multiplicidad (s, singlete; d, doblete; t, triplete; q, cuarteto; m, multiplete) y número de protones. Los resultados de la espectrometría de masas se informan como la relación de masa sobre carga, seguida de la abundancia relativa de cada ion (entre paréntesis). En las tablas, se indica un único valor m/e para el ion M+H (o, como se ha indicado, M-H) que contiene los isótopos atómicos más comunes. Los patrones isotópicos corresponden a la fórmula esperada en todos los casos. El análisis por espectrometría de masas de ionización por electroaspersión (ESI, por sus siglas en inglés) se llevó a cabo en un espectrómetro de masas por electroaspersión MSD (por sus siglas en inglés) de Hewlett-Packard usando un equipo de HPLC (por sus siglas en inglés) HP1100 equipado con una columna Agilent Zorbax SB-C18, 2.1 x 50 mm, 5 µm para el suministro de muestras. Normalmente, el analito se disolvió en metanol a 0.1 mg/mL y se infundió 1 microlitro con el disolvente de suministro en el espectrómetro de masas, que escaneó de 100 a 1500 daltones. Todos los compuestos se pudieron analizar en el modo ESI positivo, usando acetonitrilo/agua con 1 % de ácido fórmico como disolvente de suministro. Los compuestos proporcionados a continuación también se podrían analizar en el modo ESI negativo, usando NH₄OAc 2 mM en acetonitrilo/agua como sistema de suministro.

Las siguientes abreviaturas se usan en los Ejemplos y a lo largo de la descripción de la invención:

HPLC, cromatografía líquida de alta presión; DMF, dimetilformamida; TFA, ácido trifluoroacético; THF, tetrahidrofurano; EtOAc, acetato de etilo; BOC₂O, dicarbonato de di-*tert*-butilo o anhídrido de BOC; HPLC, cromatografía líquida de alta presión; DIPEA, diisopropiletilamina; HBTU, O-(benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio hexafluorofosfato; dppf, 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno; Pd₂(dba)₃, Tris(dibencilideneacetona)dipaladio(0); DIPEA, diisopropiletilamina; DMP, dimetilftalato; Me, metilo; Et, etilo; DCM, diclorometano (por sus siglas en inglés, respectivamente).

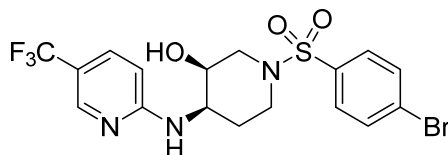
Los compuestos dentro del alcance de esta invención se pueden sintetizar como se describe a continuación, usando una variedad de reacciones conocidas por el experto. Un experto en la técnica también reconocerá que se pueden emplear métodos alternativos para sintetizar los compuestos objetivo de esta invención, y que los enfoques descritos en el cuerpo de la presente no son exhaustivos, sino que proporcionan rutas prácticas y ampliamente aplicables a los compuestos de interés.

Ciertas moléculas reivindicadas en esta patente pueden existir en diferentes formas enantioméricas y diastereoméricas y se reivindican todas esas variantes de estos compuestos.

La descripción detallada de los procedimientos experimentales usados para sintetizar compuestos clave en este texto lleva a moléculas que se describen por los datos físicos que las identifican, así como por las representaciones estructurales asociadas a ellas.

Los expertos en la técnica reconocerán también que durante los procedimientos estándar de elaboración en química orgánica se usan frecuentemente ácidos y bases. A veces se producen sales de los compuestos originales, si poseen la acidez o basicidad intrínseca necesaria, durante los procedimientos experimentales descritos en esta patente.

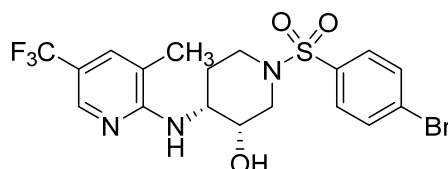
EJEMPLO A: PREPARACIÓN DEL INTERMEDIARIO DE BROMO (3S,4R)-1-((4-BROMOFENIL)SULFONIL)-4-((5-(TRIFLUOROMETIL)PIRIDIN-2-IL)AMINO)PIPERIDIN-3-OL



A un matraz de fondo redondo se adicionaron (3S,4R)-4-amino-3-hidroxipiperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (8.65 g, 40 mmol), 2-bromo-5-(trifluorometil)piridina (18.08 g, 80 mmol), NMP (por sus siglas en inglés, 40 mL) y N,N-diisopropiletilamina (21 mL, 120 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 100 °C por 24 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con HCl 2 M (100 mL, 200 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 60 °C por 1 hora. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se lavó con 2-metiltetrahidrofurano (2x100 mL). La capa orgánica se desechó y la acuosa se basificó a pH 13-14 al adicionar hidróxido de sodio al 50 % acuoso y se extrajo con 2-metiltetrahidrofurano (5x100 mL). Las capas orgánicas combinadas se agitaron y se adicionó una solución de bicarbonato de sodio (5.04 g, 60 mmol) en agua (100 mL), seguida de cloruro de 4-bromobenzenosulfonilo (10.22 g, 40 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente por 45 minutos. Las capas se separaron y la capa orgánica se lavó con agua (100 mL) y se concentró. Se cambió el disolvente a tolueno y apareció un sólido blanco. El sólido se filtró, se lavó con tolueno y se secó para dar (3S,4R)-1-((4-bromofenil)sulfonyl)-4-((5-(trifluorometil)piridin-2-il)amino)piperidin-3-ol.

MS (por sus siglas en inglés): (ES) m/z calculado para $C_{17}H_{18}F_3N_3O_3S$ $[M+H]^+$ 480.0, encontrado 480.1.

EJEMPLO B: (3S,4R)-1-((4-BROMOFENIL)SULFONIL)-4-((3-METIL-5-(TRIFLUOROMETIL)PIRIDIN-2-IL)AMINO)PIPERIDIN-3-OL

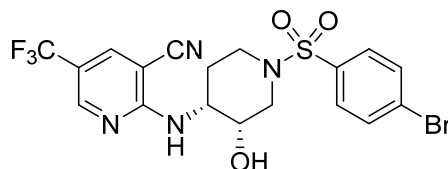


A N-[(3S,4R)-3-hidroxi-4-piperidil]carbamato de *tert*-butilo (10.0 g, 0.046 mol) en 100 mL de CH_2Cl_2 se adicionaron 100 mL de CH_2Cl_2 saturado, $NaHCO_3$ y cloruro de 4-bromobenzenosulfonilo (12.32 g, 0.048 mol). La mezcla heterogénea se agitó con un agitador de hélice por 16 h. Los sólidos se recolectaron por filtración y el precipitado se enjuagó con CH_2Cl_2 . El material se secó al vacío para dar N-[(3S,4R)-1-(4-bromofenil)sulfonyl-3-hidroxi-4-piperidil]carbamato de *tert*-butilo.

A N-[(3S,4R)-1-(4-bromofenil)sulfonyl-3-hidroxi-4-piperidil]carbamato de *tert*-butilo (17.28 g, 0.040 mol) en un matraz de fondo redondo de 200 mL se adicionó HCl/dioxano 4 M (84.4 mL, 0.336 mol). La mezcla heterogénea se calentó a 70 °C por 2 h. La mezcla se vertió en 500 mL de Et_2O . Los sólidos se filtraron y se secaron al aire para dar clorhidrato de (3S,4R)-4-amino-1-(4-bromofenil)sulfonylpiperidin-3-ol.

Al clorhidrato de (3S,4R)-4-amino-1-(4-bromofenil)sulfonylpiperidin-3-ol (250 mg, 0.67 mmol) en 1 mL de NMP se adicionó 2-cloro-3-metil-5-(trifluorometil)piridina (275 mg, 1.40 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (337 μ L, 1.93 mmol). La mezcla se calentó a 100 °C por 16 h y después a 120 °C por 24 h. La mezcla se diluyó con EtOAc (30 mL), se lava con H_2O (4x15 mL) y salmuera (30 mL). La fase orgánica se partió, se secó con $MgSO_4$, se filtró y se concentró. El material crudo se purifica mediante cromatografía en SiO_2 (hexano/acetato de etilo) para dar (3S,4R)-1-(4-bromofenil)sulfonyl-4-[[3-metil-5-(trifluorometil)-2-piridil]amino]piperidin-3-ol. MS: (ES) m/z calculado para $C_{18}H_{19}BrF_3N_3O_3S$ $[M+H]^+$ 494.0/496.0, encontrado 493.9/495.9.

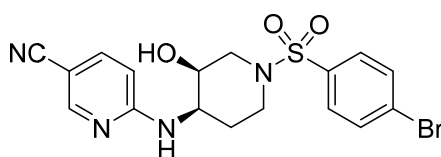
EJEMPLO C: 2-(((3S,4R)-1-((4-BROMOFENIL)SULFONIL)-3-HIDROXIPIPERIDIN-4-IL)AMINO)-5-(TRIFLUOROMETIL)NICOTINONITRIL



Una mezcla de 2-cloro-5-(trifluorometil)nicotinonitrilo (103 mg, 0.50 mmol), clorhidrato de (3S,4R)-4-amino-1-((4-bromofenil)sulfonyl)piperidin-3-ol (279 mg, 0.75 mmol) y N,N-

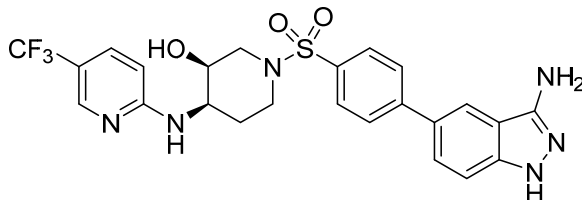
diisopropiletilamina (0.26 mL, 1.5 mmol) en NMP (1 mL) se agitó a 100 °C por 16 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con agua. El sólido resultante se filtró, se lavó con agua y se purificó por cromatografía en gel de SiO₂ (hexano/acetato de etilo) para dar 2-(((3*S*,4*R*)-1-((4-bromofenil)sulfonyl)-3-hidroxipiperidin-4-il)amino)-5-(trifluorometil)nicotinonitrilo. MS: (ES) *m/z* calculado para C₁₈H₁₉BrF₃N₃O₃S [M+H]⁺ 505.0, encontrado 504.9.

EJEMPLO D: 6-(((3*S*,4*R*)-1-((4-BROMOFENIL)SULFONIL)-3-HIDROXIPIPERIDIN-4-IL)AMINO)NICOTINONITRIL



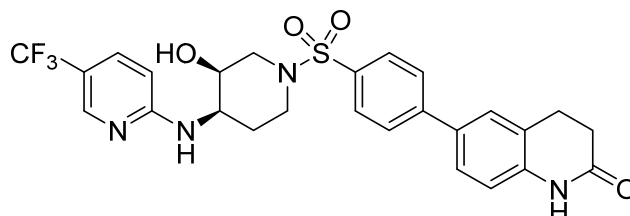
El 6-(((3*S*,4*R*)-1-((4-bromofenil)sulfonyl)-3-hidroxipiperidin-4-il)amino)nicotinonitrilo se sintetizó mediante el procedimiento descrito en el Ejemplo C, a partir del clorhidrato de (3*S*,4*R*)-4-amino-1-((4-bromofenil)sulfonyl)piperidin-3-ol y 6-fluoronicotinonitrilo.

EJEMPLO 1: (3*S*,4*R*)-1-((4-(3-AMINO-1*H*-INDAZOL-5-IL)FENIL)SULFONIL)-4-((5-(TRIFLUOROMETIL)PIRIDIN-2-IL)AMINO)PIPERIDIN-3-OL



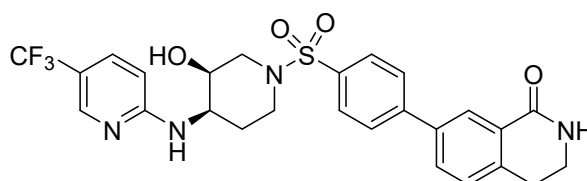
A (3*S*,4*R*)-1-((4-bromofenil)sulfonyl)-4-((5-(trifluorometil)piridin-2-il)amino)piperidin-3-ol (70 mg, 0.14 mmol), se adicionó K₂CO₃ 2 M (0.23 mL, 0.46 mmol), 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1*H*-indazol-3-amina (42 mg, 0.16 mmol), Pd(dppf)Cl₂·DCM (12 mg, 0.014 mmol) en un vial con tapón de septo. A esto se adicionó 1 mL de dioxano. La mezcla se purgó con nitrógeno por 5 minutos. El vial se cerró herméticamente, la mezcla se agitó a 100 °C por 16 horas y se enfrió cuando la reacción se había completado. La mezcla se purificó mediante HPLC preparativa en fase inversa para dar (3*S*,4*R*)-1-((4-(3-amino-1*H*-indazol-5-il)fenil)sulfonyl)-4-((5-(trifluorometil)piridin-2-il)amino)piperidin-3-ol. MS: (ES) *m/z* calculado para C₂₄H₂₃F₃N₆O₃S [M+H]⁺ 533.1, encontrado 533.2. ¹H RMN (400 MHz, Metanol-*d*₄) δ 8.26 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.97 (dd, *J* = 8.6, 0.8 Hz, 1H), 7.96 – 7.88 (m, 4H), 7.71 – 7.65 (m, 1H), 7.57 (dd, *J* = 8.6, 1.5 Hz, 1H), 6.80 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 4.02 (s, 1H), 3.94 – 3.86 (m, 1H), 3.75 – 3.65 (m, 2H), 2.80 (d, *J* = 11.8 Hz, 1H), 2.69 (t, *J* = 11.0 Hz, 1H), 2.10 – 2.01 (m, 1H), 1.88 – 1.80 (m, 1H).

EJEMPLO 2: 6-(4-(((3S,4R)-3-HIDROXI-4-((5-(TRIFLUOROMETIL)PIRIDIN-2-IL)AMINO)PIPERIDIN-1-IL)SULFONIL)FENIL)-3,4-DIHIDROQUINOLIN-2(1H)-ONA

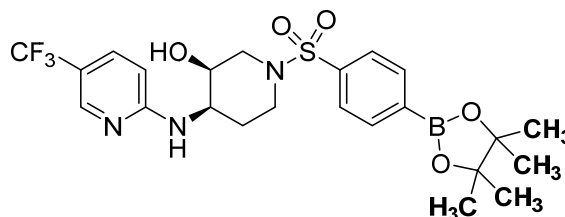


A (3S,4R)-1-((4-bromofenil)sulfonil)-4-((5-(trifluorometil)piridin-2-il)amino)piperidin-3-ol (70 mg, 0.14 mmol) en un vial con tapón de septo se adicionó K₂CO₃ 2 M (0.23 mL, 0.46 mmol), 6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona (36 mg, 0.16 mmol), Pd(dppf)Cl₂·DCM (12 mg, 0.014 mmol). A esto se adicionó 1 mL de dioxano. La mezcla se purgó con nitrógeno por 5 minutos. El vial se cerró herméticamente, la mezcla se agitó a 100 °C por 16 horas y se enfrió cuando la reacción se había completado. La mezcla se purificó mediante HPLC preparativa en fase inversa para dar 6-(4-(((3S,4R)-3-hidroxi-4-((5-(trifluorometil)piridin-2-il)amino)piperidin-1-il)sulfonil)fenil)-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona. MS: (ES) *m/z* calculado para C₂₆H₂₅F₃N₄O₄S [M+H]⁺ 547.2, encontrado 547.2. ¹H RMN (400 MHz, Metanol-*d*₄) δ 8.19 (s, 1H), 7.94 – 7.84 (m, 4H), 7.76 (d, *J* = 9.3 Hz, 1H), 7.60 – 7.50 (m, 2H), 6.99 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 6.88 (d, *J* = 9.4 Hz, 1H), 4.01 (s, 1H), 3.91 – 3.85 (m, 1H), 3.68 – 3.59 (m, 2H), 3.05 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 2.82 (d, *J* = 11.9 Hz, 1H), 2.75 – 2.66 (m, 1H), 2.62 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 2.12 – 2.01 (m, 1H), 1.91 – 1.83 (m, 1H).

EJEMPLO 3: 7-(4-(((3S,4R)-3-HIDROXI-4-((5-(TRIFLUOROMETIL)PIRIDIN-2-IL)AMINO)PIPERIDIN-1-IL)SULFONIL)FENIL)-3,4-DIHIDROISOQUINOLIN-1(2H)-ONA



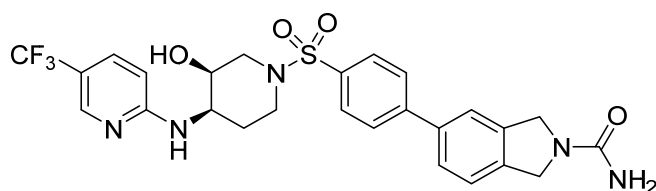
Paso 1: Preparación del intermediario éster borónico: (3S,4R)-1-((4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)sulfonil)-4-((5-(trifluorometil)piridin-2-il)amino)piperidin-3-ol



A (3*S*,4*R*)-1-((4-bromofenil)sulfonil)-4-((5-(trifluorometil)piridin-2-il)amino)piperidin-3-ol (460 mg, 0.96 mmol), bis(pinacolato)diboro (300 mg, 1.2 mmol), KOAc (200 mg, 2.0 mmol) y Pd(dppf)Cl₂·DCM (14 mg, 0.017 mmol) en un vial con tapón de septo. A esto se adicionaron 5 mL de dioxano y la mezcla se roció con nitrógeno por 20 minutos. Se selló el vial, se agitó la mezcla a 90 °C por 2.5 h. y se enfrió cuando la reacción se había completado. La mezcla se diluyó con acetato de etilo (10 mL) y se filtró para eliminar los sólidos inorgánicos. El filtrado se concentró y el residuo resultante se purificó por cromatografía flash en gel de sílice (10-54 % de EtOAc, hexano) para proporcionar el éster borónico de pinacol del título.

Paso 2: A (3*S*,4*R*)-1-((4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)sulfonil)-4-((5-(trifluorometil)piridin-2-il)amino)piperidin-3-ol (75 mg, 0.14 mmol) en un vial con tapón de septo se adicionó K₂CO₃ 2 M (0.23 mL, 0.46 mmol) 7-bromo-3,4-dihidroisoquinolin-1(2*H*)-ona (36 mg, 0.16 mmol), Pd(dppf)Cl₂·DCM (12 mg, 0.014 mmol). A esto se adicionó 1 mL de dioxano. La mezcla se purgó con nitrógeno por 5 minutos. El vial se cerró herméticamente, la mezcla se agitó a 100 °C por 16 horas y se enfrió cuando la reacción se había completado. La mezcla se purificó mediante HPLC preparativa en fase inversa para dar 7-(4-(((3*S*,4*R*)-3-hidroxi-4-((5-(trifluorometil)piridin-2-il)amino)piperidin-1-il)sulfonil)fenil)-3,4-dihidroisoquinolin-1(2*H*)-ona. MS: (ES) *m/z* calculado para C₂₆H₂₅F₃N₄O₄S [M+H]⁺ 547.2, encontrado 547.2. ¹H RMN (400 MHz, Metanol-*d*₄) δ 8.49 – 8.41 (m, 2H), 8.29 – 8.16 (m, 3H), 8.06 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.98 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.76 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 6.88 (d, *J* = 9.3 Hz, 1H), 4.02 (s, 1H), 3.93 – 3.86 (m, 1H), 3.70 – 3.63 (m, 2H), 3.35 – 3.25 (m, 4H), 2.88 – 2.80 (m, 1H), 2.73 (t, *J* = 11.0 Hz, 1H), 2.12 – 2.01 (m, 1H), 1.91 – 1.83 (m, 1H).

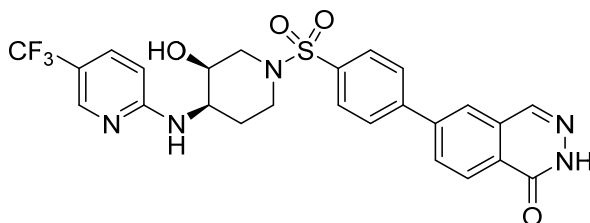
EJEMPLO 4: 5-(4-(((3*S*,4*R*)-3-HIDROXI-4-((5-(TRIFLUOROMETIL)PIRIDIN-2-IL)AMINO)PIPERIDIN-1-IL)SULFONIL)FENIL)ISOINDOLIN-2-CARBOXAMIDA



Paso 1: A (3*S*,4*R*)-1-((4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)sulfonil)-4-((5-(trifluorometil)piridin-2-il)amino)piperidin-3-ol (75 mg, 0.14 mmol) en un vial con tapón de septo se adicionó K₂CO₃ 2 M (0.23 mL, 0.46 mmol) a la 5-bromoisoindolina (32 mg, 0.16 mmol), Pd(dppf)Cl₂·DCM (12 mg, 0.014 mmol). A esto se adicionó 1 mL de dioxano. La mezcla se purgó con nitrógeno por 5 minutos. El vial se cerró herméticamente, la mezcla se agitó a 100 °C por 16 horas y se enfrió cuando la reacción se había completado. La mezcla se purificó mediante HPLC preparativa en fase inversa para dar el intermediario (3*S*,4*R*)-1-((4-(isoindolin-5-il)fenil)sulfonil)-4-((5-(trifluorometil)piridin-2-il)amino)piperidin-3-ol.

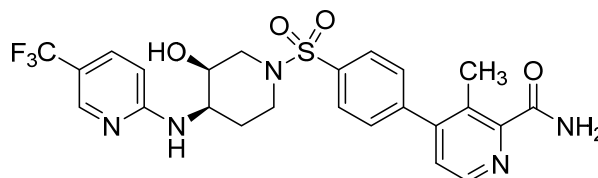
Paso 2: A (3*S*,4*R*)-1-((4-(isoindolin-5-il)fenil)sulfonil)-4-((5-(trifluorometil)piridin-2-il)amino)piperidin-3-ol (9 mg, 0.017 mmol) en un vial se adicionaron acetonitrilo (1 mL), isocianatotrimetilsilano (4 mg, 0.035 mmol) y DIPEA (8.8 mg, 0.068 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente por 1 h y después se purificó mediante HPLC preparativa en fase inversa para dar 5-(4-(((3*S*,4*R*)-3-hidroxi-4-((5-(trifluorometil)piridin-2-il)amino)piperidin-1-il)sulfonil)fenil)isoindolin-2-carboxamida. MS: (ES) m/z calculado para $C_{26}H_{26}F_3N_5O_4S$ $[M+H]^+$ 562.2, encontrado 562.2. 1H RMN (400 MHz, Metanol- d_4) δ 8.19 (s, 1H), 7.92 – 7.86 (m, 4H), 7.78 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.65 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.45 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 6.91 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 4.75 (d, J = 9.0 Hz, 4H), 4.01 (s, 1H), 3.88 (d, J = 10.1 Hz, 1H), 3.64 (d, J = 11.9 Hz, 2H), 2.83 (d, J = 12.4 Hz, 1H), 2.70 (d, J = 11.7 Hz, 1H), 2.04 (t, J = 11.3 Hz, 1H), 1.88 (d, J = 5.2 Hz, 1H).

EJEMPLO 5: 6-(4-(((3*S*,4*R*)-3-HIDROXI-4-((5-(TRIFLUOROMETIL)PIRIDIN-2-IL)AMINO)PIPERIDIN-1-IL)SULFONIL)FENIL)FTALAZIN-1(2*H*)-ONA



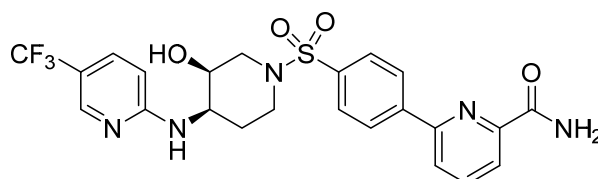
A (3*S*,4*R*)-1-((4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)sulfonil)-4-((5-(trifluorometil)piridin-2-il)amino)piperidin-3-ol (75 mg, 0.14 mmol) en un vial con tapón de septo se adicionó K_2CO_3 2 M (0.23 mL, 0.46 mmol), 6-bromoftalazin-1(2*H*)-ona (36 mg, 0.16 mmol), $Pd(dppf)Cl_2 \cdot DCM$ (12 mg, 0.014 mmol). A esto se adicionó 1 mL de dioxano. La mezcla se purgó con nitrógeno por 5 minutos. El vial se cerró herméticamente, la mezcla se agitó a 100 °C por 16 horas y se enfrió cuando la reacción se había completado. La mezcla se purificó mediante HPLC preparativa en fase inversa para dar 6-(4-(((3*S*,4*R*)-3-hidroxi-4-((5-(trifluorometil)piridin-2-il)amino)piperidin-1-il)sulfonil)fenil)ftalazin-1(2*H*)-ona. MS: (ES) m/z calculado para $C_{25}H_{22}F_3N_5O_4S$ $[M+H]^+$ 546.1, encontrado 546.2. 1H RMN (400 MHz, Metanol- d_4) δ 8.46 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.26 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.23 – 8.19 (m, 1H), 8.17 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.08 – 8.04 (m, 2H), 7.98 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.70 – 7.61 (m, 1H), 6.79 – 6.74 (m, 1H), 4.02 (s, 1H), 3.95 – 3.87 (m, 1H), 3.70 (dt, J = 9.4, 4.6 Hz, 2H), 2.83 (d, J = 12.3 Hz, 1H), 2.72 (t, J = 11.1 Hz, 1H), 2.12 – 1.95 (m, 1H), 1.89 – 1.78 (m, 1H).

EJEMPLO 6: 4-(4-(((3S,4R)-3-HIDROXI-4-((5-(TRIFLUOROMETIL)PIRIDIN-2-IL)AMINO)PIPERIDIN-1-IL)SULFONIL)FENIL)-3-METILPICOLINAMIDA



A (3S,4R)-1-((4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)sulfonil)-4-((5-(trifluorometil)piridin-2-il)amino)piperidin-3-ol (70 mg, 0.13 mmol) en un vial con tapón de septo se adicionaron K_2CO_3 (56 mg, 0.41 mmol), 4-bromo-3-metilpicolinamida (28 mg, 0.13 mmol), $Pd(dppf)Cl_2 \cdot DCM$ (13 mg, 0.016 mmol). A esto se adicionaron 3 mL de dioxano y 0.7 mL de agua. La mezcla se roció con nitrógeno por 6 minutos. El vial se cerró herméticamente, la mezcla se agitó a 100 °C por 4 horas y se enfrió cuando la reacción se había completado. La mezcla se purificó mediante HPLC preparativa en fase inversa para dar 4-(4-(((3S,4R)-3-hidroxi-4-((5-(trifluorometil)piridin-2-il)amino)piperidin-1-il)sulfonil)fenil)-3-metilpicolinamida. MS: (ES) m/z calculado para $C_{24}H_{25}F_3N_5O_4S$ $[M+H]^+$ 536.2, encontrado 536.1. 1H RMN (400 MHz, Metanol- d_4) δ 8.50 (d, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.95 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.87 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 7.64 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.41 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 7.01 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 4.03 (s, 1H), 3.93 – 3.86 (m, 1H), 3.74 – 3.65 (m, 2H), 2.85 (d, J = 12.3 Hz, 1H), 2.80 – 2.71 (m, 1H), 2.43 (s, 3H), 2.14 – 2.04 (m, 1H), 1.88 (d, J = 13.0 Hz, 1H).

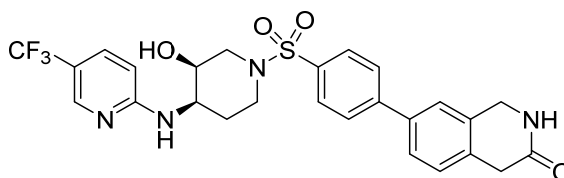
EJEMPLO 7: 6-(4-(((3S,4R)-3-HIDROXI-4-((5-(TRIFLUOROMETIL)PIRIDIN-2-IL)AMINO)PIPERIDIN-1-IL)SULFONIL)FENIL)PICOLINAMIDA



A (3S,4R)-1-((4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)sulfonil)-4-((5-(trifluorometil)piridin-2-il)amino)piperidin-3-ol (73 mg, 0.14 mmol) en un vial con tapón de septo se adicionó K_2CO_3 (68 mg, 0.49 mmol), 6-bromopicolinamida (29 mg, 0.14 mmol). $Pd(dppf)Cl_2 \cdot DCM$ (10 mg, 0.012 mmol). A esto se adicionaron 3 mL de dioxano y 0.7 mL de agua. La mezcla se roció con nitrógeno por 5 minutos. El vial se cerró herméticamente, la mezcla se agitó a 100 °C por 2.4 horas y se enfrió cuando la reacción se había completado. La mezcla se purificó mediante cromatografía en gel de sílice para dar 6-(4-(((3S,4R)-3-hidroxi-4-((5-(trifluorometil)piridin-2-il)amino)piperidin-1-il)sulfonil)fenil)picolinamida. MS: (ES) m/z calculado para $C_{23}H_{23}F_3N_5O_4S$ $[M+H]^+$ 522.1, encontrado 522.2. 1H RMN (400 MHz, Metanol- d_4) δ 8.45 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 8.24 – 8.05 (m, 4H), 7.94 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.55 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 6.64

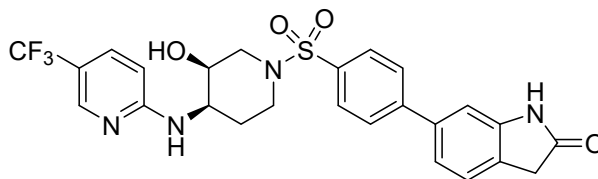
(d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 4.01 (s, 1H), 3.95 – 3.86 (m, 1H), 3.76 – 3.65 (m, 2H), 2.78 (d, $J = 12.3$ Hz, 1H), 2.67 (t, $J = 11.2$ Hz, 1H), 2.08 – 1.95 (m, 1H), 1.82 (d, $J = 6.9$ Hz, 1H).

EJEMPLO 8: 7-(4-(((3S,4R)-3-HIDROXI-4-((5-(TRIFLUOROMETIL)PIRIDIN-2-IL)AMINO)PIPERIDIN-1-IL)SULFONIL)FENIL)-1,4-DIHIDROISOQUINOLIN-3(2H)-ONA



A (3S,4R)-1-((4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)sulfonil)-4-((5-(trifluorometil)piridin-2-il)amino)piperidin-3-ol (75 mg, 0.14 mmol) en un vial con tapón de septo se adicionó K_2CO_3 2 M (0.23 mL, 0.46 mmol), 7-bromo-1,4-dihidroisoquinolin-3(2H)-ona (36 mg, 0.16 mmol), $Pd(dppf)Cl_2 \cdot DCM$ (12 mg, 0.014 mmol). A esto se adicionó 1 mL de dioxano. La mezcla se purgó con nitrógeno por 5 minutos. El vial se cerró herméticamente, la mezcla se agitó a 100 °C por 16 horas y se enfrió cuando la reacción se había completado. La mezcla se purificó mediante HPLC preparativa en fase inversa para dar 7-(4-(((3S,4R)-3-hidroxi-4-((5-(trifluorometil)piridin-2-il)amino)piperidin-1-il)sulfonil)fenil)-1,4-dihidroisoquinolin-3(2H)-ona. MS: (ES) m/z calculado para $C_{26}H_{25}F_3N_4O_4S$ $[M+H]^+$ 547.2, encontrado 547.2. 1H RMN (400 MHz, Metanol- d_4) δ 8.20 (s, 1H), 7.94 – 7.84 (m, 4H), 7.82 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 7.65 – 7.60 (m, 2H), 7.36 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 6.95 (d, $J = 9.3$ Hz, 1H), 4.56 (d, $J = 2.3$ Hz, 2H), 4.01 (s, 1H), 3.91 – 3.84 (m, 1H), 3.67 – 3.58 (m, 4H), 2.84 (d, $J = 12.1$ Hz, 1H), 2.78 – 2.68 (m, 1H), 2.12 – 2.01 (m, 1H), 1.91 – 1.83 (m, 1H).

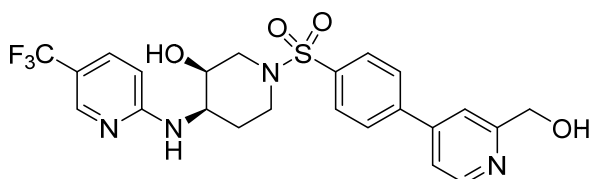
EJEMPLO 9: 6-(4-(((3S,4R)-3-HIDROXI-4-((5-(TRIFLUOROMETIL)PIRIDIN-2-IL)AMINO)PIPERIDIN-1-IL)SULFONIL)FENIL)INDOLIN-2-ONA



A (3S,4R)-1-((4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)sulfonil)-4-((5-(trifluorometil)piridin-2-il)amino)piperidin-3-ol (75 mg, 0.14 mmol) en un vial con tapón de septo se adicionó K_2CO_3 2 M (0.23 mL, 0.46 mmol), 6-bromoindolin-2-ona (34 mg, 0.16 mmol), $Pd(dppf)Cl_2 \cdot DCM$ (12 mg, 0.014 mmol). A esto se adicionó 1 mL de dioxano. La mezcla se purgó con nitrógeno por 5 minutos. El vial se cerró herméticamente, la mezcla se agitó a 100 °C por 16 horas y se enfrió cuando la reacción se había completado. La mezcla se purificó mediante HPLC preparativa en fase inversa para obtener 6-(4-(((3S,4R)-3-hidroxi-4-((5-(trifluorometil)piridin-2-il)amino)piperidin-1-il)sulfonil)fenil)indolin-2-ona. MS: (ES) m/z calculado

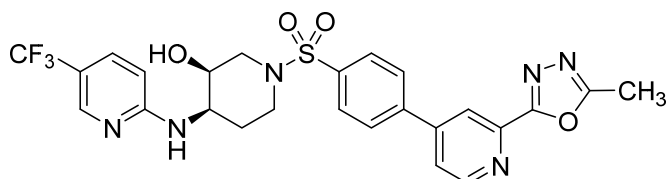
para $C_{25}H_{23}F_3N_4O_4S$ $[M+H]^+$ 533.1, encontrado 533.1. 1H RMN (400 MHz, Metanol- d_4) δ 8.20 (s, 1H), 7.94 – 7.84 (m, 4H), 7.82 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.65 – 7.60 (m, 2H), 7.36 (s, 1H), 6.95 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 4.01 (s, 1H), 3.91 – 3.84 (m, 1H), 3.72 – 3.65 (m, 2H), 3.61 (s, 2H), 2.92 – 2.74 (m, 2H), 2.12 – 2.01 (m, 1H), 1.91 – 1.83 (m, 1H).

EJEMPLO 10: (3S,4R)-1-((4-(2-(HIDROXIMETIL)PIRIDIN-4-IL)FENIL)SULFONIL)-4-((5-(TRIFLUOROMETIL)PIRIDIN-2-IL)AMINO)PIPERIDIN-3-OL



A (3S,4R)-1-((4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)sulfonil)-4-((5-(trifluorometil)piridin-2-il)amino)piperidin-3-ol (71 mg, 0.13 mmol) en un vial con tapón de septo se adicionó K_2CO_3 (66 mg, 0.48 mmol), (4-bromopiridin-2-il)metanol (33 mg, 0.17 mmol), $Pd(dppf)Cl_2 \cdot DCM$ (12 mg, 0.014 mmol). A esto se adicionaron 3 mL de dioxano y 0.7 mL de agua. La mezcla se roció con nitrógeno por 9 minutos. El vial se cerró herméticamente, la mezcla se agitó a 100 °C por 1.4 horas y se enfrió cuando la reacción se había completado. La mezcla se purificó mediante cromatografía en gel de sílice para dar (3S,4R)-1-((4-(2-(hidroximetil)piridin-4-il)fenil)sulfonil)-4-((5-(trifluorometil)piridin-2-il)amino)piperidin-3-ol. MS: (ES) m/z calculado para $C_{23}H_{24}F_3N_4O_4S$ $[M+H]^+$ 509.1, encontrado 509.1. 1H RMN (400 MHz, Metanol- d_4) δ 8.64 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 8.17 – 8.13 (m, 1H), 8.10 – 7.94 (m, 5H), 7.85 (dd, J = 5.7, 1.8 Hz, 1H), 7.56 (dd, J = 9.6, 2.4 Hz, 1H), 6.64 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 4.87 (s, 2H), 4.00 (s, 1H), 3.91 (dt, J = 10.9, 3.5 Hz, 1H), 3.77 – 3.66 (m, 2H), 2.79 (dd,

EJEMPLO 11: (3S,4R)-1-((4-(2-(5-METIL-1,3,4-OXADIAZOL-2-IL)PIRIDIN-4-IL)FENIL)SULFONIL)-4-((5-(TRIFLUOROMETIL)PIRIDIN-2-IL)AMINO)PIPERIDIN-3-OL



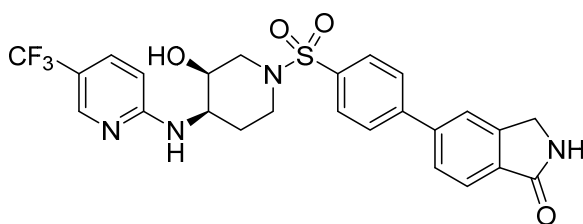
Una mezcla de 4-bromopiridina-2-carboxilato (432 mg, 2.0 mmol) e hidracina monohidratada (0.39 mL, 8.0 mmol) en etanol (5 mL) se agitó a 70 °C por 1.5 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente. El sólido resultante se filtró, se lavó con etanol y se secó para obtener 4-bromopicolinohidrazida.

Una mezcla de 4-bromopicolinohidrazida (108 mg, 0.50 mmol), ortoacetato de trimetilo (1.3 mL, 10.0 mmol) y 1 gota de HCl conc. se agitó a 110 °C por 1 hora. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se adicionó 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (0.37 mL, 2.5

mmol) y se continuó agitando a 110 °C por 16 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con agua (10 mL) y se extrajo con acetato de etilo (3x10 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (10 mL), se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron. La purificación mediante cromatografía en gel de SiO₂ (hexano/acetato de etilo) dio 2-(4-bromopiridin-2-il)-5-metil-1,3,4-oxadiazol.

A (3*S*,4*R*)-1-((4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)sulfonyl)-4-((5-(trifluorometil)piridin-2-il)amino)piperidin-3-ol (79 mg, 0.15 mmol) en un vial con tapón de septo se adicionó K₂CO₃ (62 mg, 0.45 mmol), 2-(4-bromopiridin-2-il)-5-metil-1,3,4-oxadiazol (43 mg, 0.18 mmol), dioxano (1.5 mL) y agua (0.5 mmol). La mezcla se roció con nitrógeno por 20 minutos. Se adicionó Pd(dppf)Cl₂·DCM (12 mg, 0.015 mmol) y se roció la mezcla con nitrógeno por 5 minutos más. El vial se cerró herméticamente, la mezcla se agitó a 100 °C por 16 horas y se enfrió cuando la reacción se había completado. La mezcla se purificó mediante cromatografía en gel de SiO₂ (hexano/acetato de etilo, posteriormente acetato de etilo/metanol) seguida de HPLC preparativa en fase inversa para dar (3*S*,4*R*)-1-((4-(2-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)piridin-4-il)fenil)sulfonyl)-4-((5-(trifluorometil)piridin-2-il)amino)piperidin-3-ol. MS: (ES) *m/z* calculado para C₂₅H₂₄F₃N₆O₄S [M+H]⁺ 561.2, encontrado 561.2. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.89 (dd, *J* = 5.2, 0.8 Hz, 1H), 8.46 (dt, *J* = 1.7, 0.8 Hz, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.17 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 8.04 (dd, *J* = 5.2, 1.9 Hz, 1H), 7.92 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 7.58 (dd, *J* = 9.0, 2.6 Hz, 1H), 7.12 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 6.69 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 5.26 (d, *J* = 4.0 Hz, 1H), 3.97-3.85 (m, 2H), 3.60 – 3.45 (m, 2H), 2.74 (d, *J* = 12.1 Hz, 1H), 2.68-2.58 (m, 4H), 1.97 – 1.82 (m, 1H), 1.70-1.61 (m, 1H).

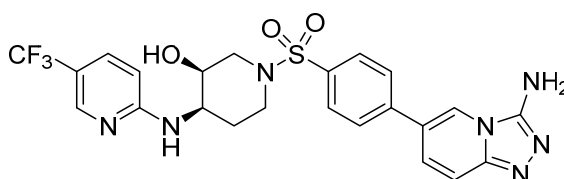
EJEMPLO 12: 5-(4-(((3*S*,4*R*)-3-HIDROXI-4-((5-(TRIFLUOROMETIL)PIRIDIN-2-IL)AMINO)PIPERIDIN-1-IL)SULFONIL)FENIL)ISOINDOLIN-1-ONA



A (3*S*,4*R*)-1-((4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)sulfonyl)-4-((5-(trifluorometil)piridin-2-il)amino)piperidin-3-ol (75 mg, 0.14 mmol) en un vial con tapón de septo se adicionó K₂CO₃ 2 M (0.23 mL, 0.46 mmol), 5-bromoisindolin-1-ona (34 mg, 0.16 mmol), Pd(dppf)Cl₂·DCM (12 mg, 0.014 mmol). A esto se adicionó 1 mL de dioxano. La mezcla se purgó con nitrógeno por 5 minutos. El vial se cerró herméticamente, la mezcla se agitó a 100 °C por 16 horas y se enfrió cuando la reacción se había completado. La mezcla se purificó mediante HPLC preparativa en fase inversa para dar 5-(4-(((3*S*,4*R*)-3-hidroxi-4-((5-(trifluorometil)piridin-2-il)amino)piperidin-1-il)sulfonyl)fenil)isoindolin-1-ona. MS: (ES) *m/z* calculado para

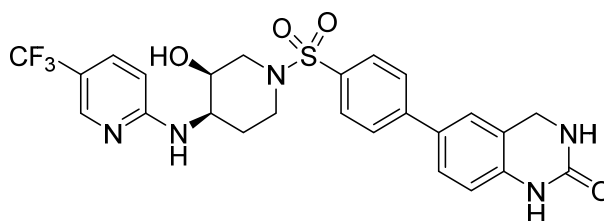
$C_{25}H_{23}F_3N_4O_4S$ $[M+H]^+$ 533.1, encontrado 533.1. 1H RMN (400 MHz, Metanol- d_4) δ 8.20 (s, 1H), 7.94 – 7.84 (m, 4H), 7.82 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.65 – 7.60 (m, 2H), 7.36 (s, 1H), 6.95 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 4.56 (d, J = 2.3 Hz, 2H), 4.01 (s, 1H), 3.91 – 3.84 (m, 1H), 3.72 – 3.65 (m, 2H), 2.92 – 2.74 (m, 2H), 2.12 – 2.01 (m, 1H), 1.91 – 1.83 (m, 1H).

EJEMPLO 13: (3S,4R)-1-((4-(3-AMINO-[1,2,4]TRIAZOLO[4,3-A]PIRIDIN-6-IL)FENIL)SULFONIL)-4-((5-(TRIFLUOROMETIL)PIRIDIN-2-IL)AMINO)PIPERIDIN-3-OL



A (3S,4R)-1-((4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)sulfonil)-4-((5-(trifluorometil)piridin-2-il)amino)piperidin-3-ol (75 mg, 0.14 mmol) en un vial con tapón de septo se adicionó K_2CO_3 2 M (0.23 mL, 0.46 mmol), 6-bromo-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-amina (34 mg, 0.16 mmol), $Pd(dppf)Cl_2 \cdot DCM$ (12 mg, 0.014 mmol). A esto se adicionó 1 mL de dioxano. La mezcla se purgó con nitrógeno por 5 minutos. El vial se cerró herméticamente, la mezcla se agitó a 100 °C por 16 horas y se enfrió cuando la reacción se había completado. La mezcla se purificó mediante HPLC preparativa en fase inversa para dar (3S,4R)-1-((4-(3-amino-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-il)fenil)sulfonil)-4-((5-(trifluorometil)piridin-2-il)amino)piperidin-3-ol. MS: (ES) m/z calculado para $C_{23}H_{22}F_3N_7O_3S$ $[M+H]^+$ 534.1, encontrado 534.1. 1H RMN (400 MHz, Metanol- d_4) δ 8.77 (s, 1H), 8.20 – 8.10 (m, 2H), 7.99 (s, 3H), 7.82 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.68 – 7.61 (m, 2H), 6.74 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 4.01 (s, 1H), 3.95 – 3.85 (m, 1H), 3.78 – 3.68 (m, 2H), 2.82 – 2.76 (m, 1H), 2.73 – 2.58 (m, 1H), 2.10 – 1.95 (m, 1H), 1.88 – 1.78 (m, 1H).

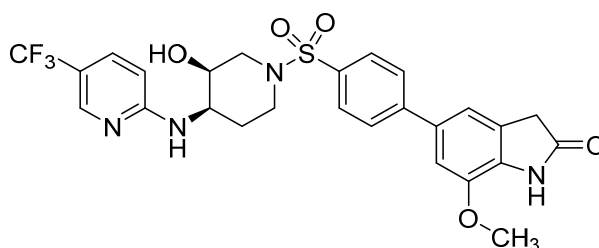
EJEMPLO 14: 6-(4-(((3S,4R)-3-HIDROXI-4-((5-(TRIFLUOROMETIL)PIRIDIN-2-IL)AMINO)PIPERIDIN-1-IL)SULFONIL)FENIL)-3,4-DIHIDROQUINAZOLIN-2(1H)-ONA



A (3S,4R)-1-((4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)sulfonil)-4-((5-(trifluorometil)piridin-2-il)amino)piperidin-3-ol (75 mg, 0.14 mmol) en un vial con tapón de septo se adicionó K_2CO_3 2 M (0.23 mL, 0.46 mmol), 6-bromo-3,4-dihidroquinazolin-2(1H)-ona (36 mg, 0.16 mmol), $Pd(dppf)Cl_2 \cdot DCM$ (12 mg, 0.014 mmol). A esto se adicionó 1 mL de dioxano. La mezcla se purgó con nitrógeno por 5 minutos. El vial se cerró herméticamente, la mezcla se agitó a 100 °C por 16 horas y se enfrió cuando la reacción se había completado. La mezcla se

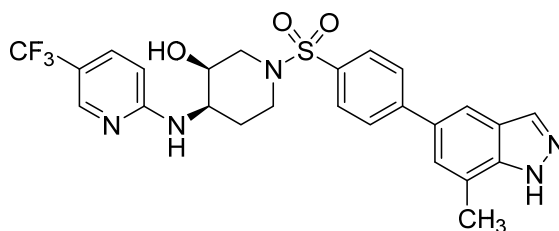
purificó mediante HPLC preparativa en fase inversa para dar 6-(4-(((3*S*,4*R*)-3-hidroxi-4-((5-(trifluorometil)piridin-2-il)amino)piperidin-1-il)sulfonil)fenil)-3,4-dihidroquinazolin-2(1*H*)-ona. MS: (ES) m/z calculado para $C_{25}H_{24}F_3N_5O_4S$ $[M+H]^+$ 548.2, encontrado 548.2. 1H RMN (400 MHz, Metanol- d_4) δ 8.18 (s, 1H), 7.90 – 7.82 (m, 4H), 7.72 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.56 – 7.46 (m, 2H), 6.92 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 6.84 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 4.55 (s, 2H), 4.01 (s, 1H), 3.93 – 3.85 (m, 1H), 3.70 – 3.60 (m, 2H), 2.85 – 2.76 (m, 1H), 2.74 – 2.65 (m, 1H), 2.10 – 2.00 (m, 1H), 1.90 – 1.80 (m, 1H).

EJEMPLO 15: 5-(4-(((3*S*,4*R*)-3-HIDROXI-4-((5-(TRIFLUOROMETIL)PIRIDIN-2-IL)AMINO)PIPERIDIN-1-IL)SULFONIL)FENIL)-7-METOXIINDOLIN-2-ONA



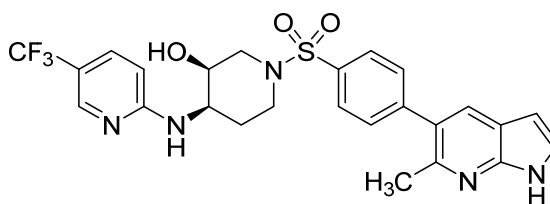
A (3*S*,4*R*)-1-((4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)sulfonil)-4-((5-(trifluorometil)piridin-2-il)amino)piperidin-3-ol (75 mg, 0.14 mmol) en un vial con tapón de septo se adicionó K_2CO_3 2 M (0.23 mL, 0.46 mmol), 5-bromo-7-metoxiindolin-2-ona (39 mg, 0.16 mmol), $Pd(dppf)Cl_2 \cdot DCM$ (12 mg, 0.014 mmol). A esto se adicionó 1 mL de dioxano. La mezcla se purgó con nitrógeno por 5 minutos. El vial se cerró herméticamente, la mezcla se agitó a 100 °C por 16 horas y se enfrió cuando la reacción se había completado. La mezcla se purificó mediante HPLC preparativa en fase inversa para dar 5-(4-(((3*S*,4*R*)-3-hidroxi-4-((5-(trifluorometil)piridin-2-il)amino)piperidin-1-il)sulfonil)fenil)-7-metoxiindolin-2-ona. MS: (ES) m/z calculado para $C_{26}H_{25}F_3N_4O_5S$ $[M+H]^+$ 563.2, encontrado 563.2. 1H RMN (400 MHz, Metanol- d_4) δ 8.19 (s, 1H), 7.90 – 7.84 (m, 4H), 7.76 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.26 – 7.20 (m, 2H), 6.90 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 4.03 – 3.99 (m, 1H), 3.97 (s, 3H), 3.91 – 3.84 (m, 1H), 3.70 – 3.58 (m, 4H), 2.81 (d, J = 12.1 Hz, 1H), 2.75 – 2.66 (m, 1H), 2.11 – 2.00 (m, 1H), 1.90 – 1.83 (m, 1H).

EJEMPLO 16: (3*S*,4*R*)-1-((4-(7-METIL-1*H*-INDAZOL-5-IL)FENIL)SULFONIL)-4-((5-(TRIFLUOROMETIL)PIRIDIN-2-IL)AMINO)PIPERIDIN-3-OL



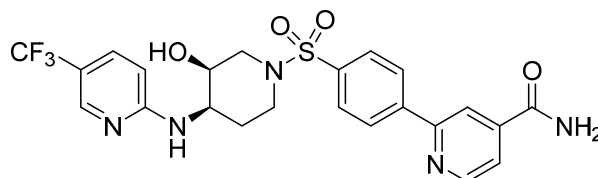
A (3*S*,4*R*)-1-((4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)sulfonil)-4-((5-(trifluorometil)piridin-2-il)amino)piperidin-3-ol (75 mg, 0.14 mmol) en un vial con tapón de septo se adicionó K₂CO₃ (0.65 mg, 0.47 mmol), 5-bromo-7-metil-1*H*-indazol (33 mg, 0.16 mmol), Pd(dppf)Cl₂·DCM (0.12 mg, 0.015 mmol). A esto se adicionaron 1 mL de dioxano y 0.5 mL de agua. La mezcla se roció con nitrógeno por 10 minutos. El vial se cerró herméticamente, la mezcla se agitó a 100 °C por 4 horas y se enfrió cuando la reacción se había completado. La mezcla se purificó mediante cromatografía en gel de SiO₂ seguida de HPLC preparativa en fase inversa para dar (3*S*,4*R*)-1-((4-(7-metil-1*H*-indazol-5-il)fenil)sulfonil)-4-((5-(trifluorometil)piridin-2-il)amino)piperidin-3-ol. MS: (ES) *m/z* calculado para C₂₅H₂₅F₃N₅O₃S [M+H]⁺ 532.2, encontrado 532.2. ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 8.19 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.95 – 7.91 (m, 3H), 7.90 – 7.86 (m, 2H), 7.79 (dd, *J* = 9.6, 2 Hz, 1H), 7.54 – 7.53 (m, 1H), 6.93 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 4.03 – 4.00 (m, 1H), 3.88 (ddd, *J* = 9.3, 4.0, 4.0 Hz, 1H), 3.71 – 3.56 (m, 2H), 2.85 (d, *J* = 12.3 Hz, 1H), 2.74 (dd, *J* = 11.3, 11.3 Hz, 1H), 2.65 (s, 3H), 2.19 – 1.97 (m, 1H), 1.91 – 1.83 (m, 1H).

EJEMPLO 17: (3*S*,4*R*)-1-((4-(6-METIL-1*H*-PIRROLO[2,3-*B*]PIRIDIN-5-IL)FENIL)SULFONIL)-4-((5-(TRIFLUOROMETIL)PIRIDIN-2-IL)AMINO)PIPERIDIN-3-OL



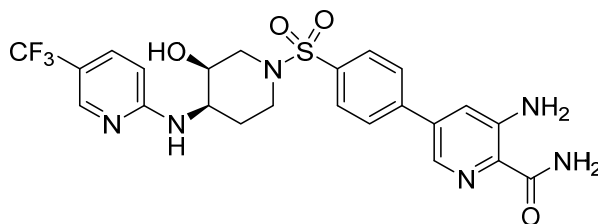
A (3*S*,4*R*)-1-((4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)sulfonil)-4-((5-(trifluorometil)piridin-2-il)amino)piperidin-3-ol (75 mg, 0.14 mmol) en un vial con tapón de septo se adicionó K₂CO₃ (65 mg, 0.47 mmol), 5-bromo-6-metil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridina (33 mg, 0.16 mmol), Pd(dppf)Cl₂·DCM (12 mg, 0.014 mmol). A esto se adicionaron 1 mL de dioxano y 0.3 mL de agua. La mezcla se roció con nitrógeno por 10 minutos. El vial se cerró herméticamente, la mezcla se agitó a 100 °C por 16 horas y se enfrió cuando la reacción se había completado. La mezcla se purificó mediante cromatografía en gel de SiO₂ seguida de HPLC preparativa en fase inversa para dar (3*S*,4*R*)-1-((4-(6-metil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il)fenil)sulfonil)-4-((5-(trifluorometil)piridin-2-il)amino)piperidin-3-ol. MS: (ES) *m/z* calculado para C₂₅H₂₅F₃N₅O₃S [M+H]⁺ 532.2, encontrado 532.0. ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 8.41 (s, 1H), 8.24 – 8.17 (m, 1H), 8.00 – 7.92 (m, 2H), 7.76 – 7.73 (m, 2H), 7.73 – 7.71 (m, 1H), 7.61 (d, *J* = 3.5 Hz, 1H), 6.85 (d, *J* = 9.1 Hz, 1H), 6.80 (d, *J* = 3.5 Hz, 1H), 4.05 – 4.01 (m, 1H), 3.92 (ddd, *J* = 10.4, 4.4, 4.4 Hz, 1H), 3.78 – 3.70 (m, 2H), 2.83 (d, *J* = 13.0 Hz, 1H), 2.76 – 2.68 (m, 1H), 2.68 (s, 3H), 2.16 – 1.98 (m, 1H), 1.94 – 1.77 (m, 1H).

EJEMPLO 18: 2-(4-(((3S,4R)-3-HIDROXI-4-((5-(TRIFLUOROMETIL)PIRIDIN-2-IL)AMINO)PIPERIDIN-1-IL)SULFONIL)FENIL)ISONICOTINAMIDA



A (3S,4R)-1-((4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)sulfonil)-4-((5-(trifluorometil)piridin-2-il)amino)piperidin-3-ol (70 mg, 0.13 mmol) en un vial con tapón de septo se adicionó K₂CO₃ (59 mg, 0.43 mmol), 2-bromoisonicotinamida (28 mg, 0.14 mmol), Pd(dppf)Cl₂·DCM (12 mg, 0.015 mmol). A esto se adicionaron 3 mL de dioxano y 0.7 mL de agua. La mezcla se roció con nitrógeno por 14 minutos. El vial se cerró herméticamente, la mezcla se agitó a 100 °C por 2.3 horas y se enfrió cuando la reacción se había completado. La mezcla se purificó mediante HPLC preparativa en fase inversa para dar 2-(4-(((3S,4R)-3-hidroxi-4-((5-(trifluorometil)piridin-2-il)amino)piperidin-1-il)sulfonil)fenil)isonicotinamida. MS: (ES) *m/z* calculado para C₂₃H₂₃F₃N₅O₄S [M+H]⁺ 522.1, encontrado 522.2. ¹H RMN (400 MHz, Metanol-*d*₄) δ 8.84 (dd, *J* = 5.1, 0.8 Hz, 1H), 8.38 – 8.36 (m, 1H), 8.35 – 8.31 (m, 2H), 8.20 (s, 1H), 8.00 – 7.92 (m, 2H), 7.87 – 7.79 (m, 2H), 6.97 (d, *J* = 9.3 Hz, 1H), 4.05 – 3.99 (m, 1H), 3.91 – 3.84 (m, 1H), 3.65 (d, *J* = 11.6 Hz, 2H), 2.87 (d, *J* = 11.9 Hz, 1H), 2.76 (t, *J* = 11.6 Hz, 1H), 2.05 (t, *J* = 9.8 Hz, 1H), 1.92 – 1.83 (m, 1H).

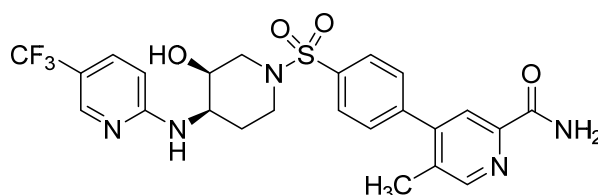
EJEMPLO 19: 3-AMINO-5-(4-(((3S,4R)-3-HIDROXI-4-((5-(TRIFLUOROMETIL)PIRIDIN-2-IL)AMINO)PIPERIDIN-1-IL)SULFONIL)FENIL)PICOLINAMIDA



A (3S,4R)-1-((4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)sulfonil)-4-((5-(trifluorometil)piridin-2-il)amino)piperidin-3-ol (80 mg, 0.15 mmol) en un vial con tapón de septo se adicionó K₂CO₃ (65 mg, 0.47 mmol), 3-amino-5-bromopicolinamida (37 mg, 0.17 mmol), Pd(dppf)Cl₂·DCM (12 mg, 0.015 mmol). A esto se adicionaron 3 mL de dioxano y 0.7 mL de agua. La mezcla se roció con nitrógeno por 5 minutos. El vial se cerró herméticamente, la mezcla se agitó a 100 °C por 2.3 horas y se enfrió cuando la reacción se había completado. La mezcla se purificó mediante HPLC preparativa en fase inversa para dar 3-amino-5-(4-(((3S,4R)-3-hidroxi-4-((5-(trifluorometil)piridin-2-il)amino)piperidin-1-il)sulfonil)fenil)picolinamida. MS: (ES) *m/z* calculado para C₂₃H₂₄F₃N₆O₄S [M+H]⁺ 537.2, encontrado 537.2. ¹H RMN (400 MHz,

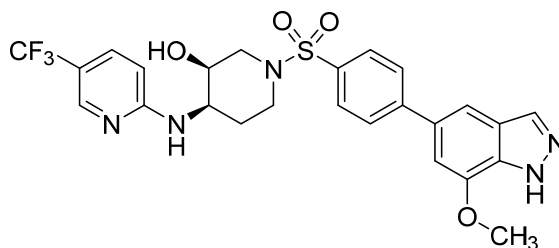
Metanol-*d*₄) δ 8.20 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 8.15 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.95 – 7.88 (m, 4H), 7.83 (dd, *J* = 9.6, 2.4 Hz, 1H), 7.43 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 6.97 (d, *J* = 9.3 Hz, 1H), 4.05 – 3.99 (m, 1H), 3.88 (dt, *J* = 10.3, 3.9 Hz, 1H), 3.65 (d, *J* = 12.3 Hz, 2H), 2.85 (d, *J* = 12.3 Hz, 1H), 2.74 (t, *J* = 10.8 Hz, 1H), 2.13 – 2.00 (m, 1H), 1.91 – 1.82 (m, 1H).

EJEMPLO 20: 4-(4-(((3*S*,4*R*)-3-HIDROXI-4-((5-(TRIFLUOROMETIL)PIRIDIN-2-IL)AMINO)PIPERIDIN-1-IL)SULFONIL)FENIL)-5-METILPICOLINAMIDA



A (3*S*,4*R*)-1-((4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)sulfonyl)-4-((5-(trifluorometil)piridin-2-il)amino)piperidin-3-ol (80 mg, 0.15 mmol) en un vial con tapón de septo se adicionó K₂CO₃ (65 mg, 0.47 mmol), 4-bromo-5-metilpicolinamida (33 mg, 0.15 mmol), Pd(dppf)Cl₂·DCM (15 mg, 0.018 mmol). A esto se adicionaron 3 mL de dioxano y 0.7 mL de agua. La mezcla se roció con nitrógeno por 5 minutos. El vial se cerró herméticamente, la mezcla se agitó a 100 °C por 4 horas y se enfrió cuando la reacción se había completado. La mezcla se purificó mediante HPLC preparativa en fase inversa para dar 4-(4-(((3*S*,4*R*)-3-hidroxi-4-((5-(trifluorometil)piridin-2-il)amino)piperidin-1-il)sulfonyl)fenil)-5-metilpicolinamida. MS: (ES) *m/z* calculado para C₂₄H₂₅F₃N₅O₄S [M+H]⁺ 536.2, encontrado 536.1. ¹H RMN (400 MHz, Metanol-*d*₄) δ 8.51 (d, *J* = 5.0 Hz, 1H), 8.25 (t, *J* = 1.8 Hz, 1H), 7.99 – 7.87 (m, 3H), 7.68 – 7.60 (m, 2H), 7.41 (d, *J* = 5.0 Hz, 1H), 7.07 (d, *J* = 9.4 Hz, 1H), 4.03 (d, *J* = 2.7 Hz, 1H), 3.90 (dt, *J* = 10.4, 3.9 Hz, 1H), 3.71 (d, *J* = 12.4 Hz, 2H), 2.90 – 2.79 (m, 1H), 2.80 – 2.69 (m, 1H), 2.43 (d, *J* = 0.5 Hz, 3H), 2.17 – 2.00 (m, 1H), 1.93 – 1.84 (m, 1H).

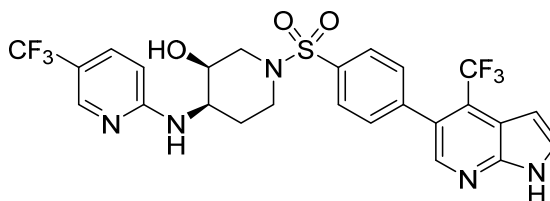
EJEMPLO 21: (3*S*,4*R*)-1-((4-(7-METOXI-1*H*-INDAZOL-5-IL)FENIL)SULFONIL)-4-((5-(TRIFLUOROMETIL)PIRIDIN-2-IL)AMINO)PIPERIDIN-3-OL



A (3*S*,4*R*)-1-((4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)sulfonyl)-4-((5-(trifluorometil)piridin-2-il)amino)piperidin-3-ol (75 mg, 0.14 mmol) en un vial con tapón de septo se adicionó K₂CO₃ (65 mg, 0.47 mmol), 5-bromo-6-metil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridina (37 mg, 0.157 mmol), Pd(dppf)Cl₂·DCM (0.012 mg, 0.015 mmol). A esto se adicionaron 1 mL de dioxano y 0.35

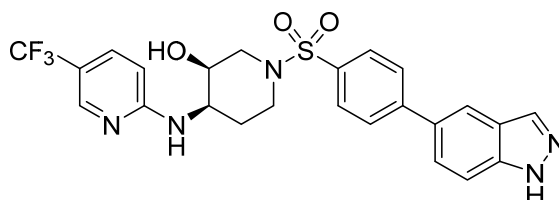
mL de agua. La mezcla se roció con nitrógeno por 10 minutos. El vial se cerró herméticamente, la mezcla se agitó a 100 °C por 2 horas y se enfrió cuando la reacción se había completado. La mezcla se purificó mediante cromatografía en gel de SiO₂ seguida de HPLC preparativa en fase inversa para dar (3*S*,4*R*)-1-((4-(7-metoxi-1*H*-indazol-5-il)fenil)sulfonil)-4-((5-(trifluorometil)piridin-2-il)amino)piperidin-3-ol. MS: (ES) *m/z* calculado para C₂₅H₂₅F₃N₅O₄S [M+H]⁺ 548.2, encontrado 548.1. ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 8.18 – 8.15 (m, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.96 – 7.90 (m, 2H), 7.87 – 7.83 (m, 2H), 7.78 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 7.64 (d, *J* = 1.3 Hz, 1H), 7.10 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H), 6.92 (d, *J* = 9.3 Hz, 1H), 4.07 (s, 3H), 4.01 – 3.98 (m, 1H), 3.85 (ddd, *J* = 10.0, 3.2, 3.2 Hz, 1H), 3.68 – 3.53 (m, 2H), 2.82 (d,

EJEMPLO 22: (3*S*,4*R*)-1-((4-(4-(TRIFLUOROMETIL)-1*H*-PIRROLO[2,3-*B*]PIRIDIN-5-IL)FENIL)SULFONIL)-4-((5-(TRIFLUOROMETIL)PIRIDIN-2-IL)AMINO)PIPERIDIN-3-OL



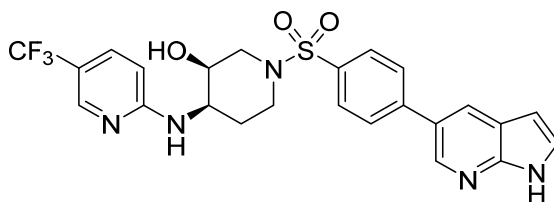
A (3*S*,4*R*)-1-((4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)sulfonil)-4-((5-(trifluorometil)piridin-2-il)amino)piperidin-3-ol (75 mg, 0.14 mmol) en un vial con tapón de septo se adicionó K₂CO₃ (65 mg, 0.47 mmol). 5-bromo-4-(trifluorometil)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridina (41 mg, 0.16 mmol), Pd(dppf)Cl₂·DCM (12 mg, 0.015 mmol). A esto se adicionaron 1 mL de dioxano y 0.35 mL de agua. La mezcla se roció con nitrógeno por 10 minutos. El vial se cerró herméticamente, la mezcla se agitó a 100 °C por 16 horas y se enfrió cuando la reacción se había completado. La mezcla se purificó mediante cromatografía en gel de SiO₂ seguida de HPLC preparativa en fase inversa para dar (3*S*,4*R*)-1-((4-(4-(trifluorometil)-1*H*-pirrol[2,3-*b*]piridin-5-il)fenil)sulfonil)-4-((5-(trifluorometil)piridin-2-il)amino)piperidin-3-ol. MS: (ES) *m/z* calculado para C₂₅H₂₂F₆N₅O₃S [M+H]⁺ 586.1, encontrado 586.0. ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 8.17 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.86 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.80 (d, *J* = 9.3 Hz, 1H), 7.64 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H), 7.60 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 6.95 (d, *J* = 9.3 Hz, 1H), 6.70 – 6.66 (m, 1H), 4.00 – 3.96 (m, 1H), 3.84 (ddd, *J* = 10.4, 4.0, 4.0 Hz, 1H), 3.67 (dd, *J* = 12.8, 5.2 Hz, 2H), 2.78 (d, *J* = 12.1 Hz, 1H), 2.67 (dd, *J* = 10.8, 10.8 Hz, 1H), 2.15 – 1.99 (m, 1H), 1.89 – 1.74 (m, 1H).

EJEMPLO 23: (3S,4R)-1-((4-(1H-INDAZOL-5-IL)FENIL)SULFONIL)-4-((5-(TRIFLUOROMETIL)PIRIDIN-2-IL)AMINO)PIPERIDIN-3-OL



A (3S,4R)-1-((4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)sulfonil)-4-((5-(trifluorometil)piridin-2-il)amino)piperidin-3-ol (75 mg, 0.14 mmol) en un vial con tapón de septo se adicionó K₂CO₃ (75 mg, 0.142 mmol), 5-bromo-1H-indazol (31 mg, 0.158 mmol), Pd(dppf)Cl₂·DCM (12 mg, 0.015 mmol). A esto se adicionaron 1 mL de dioxano y 0.35 mL de agua. La mezcla se roció con nitrógeno por 10 minutos. El vial se cerró herméticamente, la mezcla se agitó a 110 °C por 16 horas y se enfrió cuando la reacción se había completado. La mezcla se purificó mediante cromatografía en gel de SiO₂ seguida de HPLC preparativa en fase inversa para dar (3S,4R)-1-((4-(1H-indazol-5-il)fenil)sulfonil)-4-((5-(trifluorometil)piridin-2-il)amino)piperidin-3-ol. MS: (ES) *m/z* calculado para C₂₄H₂₃F₃N₅O₃S [M+H]⁺ 518.1, encontrado 517.9. ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 8.15 (s a, 1H), 8.11 (d, *J* = 1.0 Hz, 1H), 8.09 (dd, *J* = 1.7, 0.9 Hz, 1H), 7.90 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.85 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.76 – 7.71 (m, 2H), 7.63 (ddd, *J* = 8.8, 1.0, 1.0 Hz, 1H), 6.87 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 4.00 – 3.96 (m, 1H), 3.84 (d, *J* = 10.2, 4.0, 4.0 Hz, 1H), 3.60 (dd, *J* = 12.3, 3.6 Hz, 2H), 2.80 (d, *J* = 12.1 Hz, 1H), 2.70 (dd, *J* = 11.6, 11.6 Hz, 1H), 2.18 – 1.91 (m, 1H), 1.84 (s, 1H).

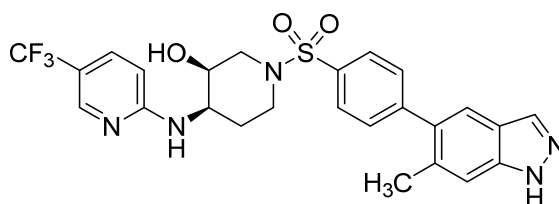
EJEMPLO 24: (3S,4R)-1-((4-(1H-PIRROLO[2,3-B]PIRIDIN-5-IL)FENIL)SULFONIL)-4-((5-(TRIFLUOROMETIL)PIRIDIN-2-IL)AMINO)PIPERIDIN-3-OL



A (3S,4R)-1-((4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)sulfonil)-4-((5-(trifluorometil)piridin-2-il)amino)piperidin-3-ol (75 mg, 0.14 mmol) en un vial con tapón de septo se adicionó K₂CO₃ (65 mg, 0.47 mmol), 5-bromo-1H-pirrol[2,3-b]piridina (31 mg, 0.16 mmol), Pd(dppf)Cl₂·DCM (12 mg, 0.015 mmol). A esto se adicionaron 1 mL de dioxano y 0.35 mL de agua. La mezcla se roció con nitrógeno por 10 minutos. El vial se cerró herméticamente, la mezcla se agitó a 100 °C por 1 hora y se enfrió cuando la reacción se había completado. La mezcla se purificó mediante cromatografía en gel de SiO₂ seguida de HPLC preparativa en fase inversa para dar (3S,4R)-1-((4-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-il)fenil)sulfonil)-4-((5-

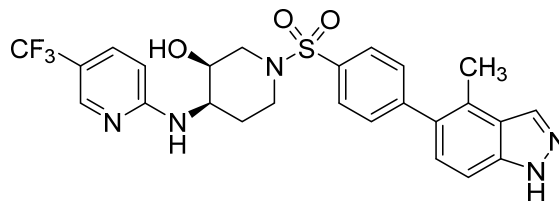
(trifluorometil)piridin-2-il)amino)piperidin-3-ol. MS: (ES) m/z calculado para $C_{24}H_{23}F_3N_5O_3S$ $[M+H]^+$ 518.1, encontrado 517.9. 1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 8.54 (dd, $J = 10.0, 2.0$ Hz, 2H), 8.17 – 8.14 (m, 1H), 7.91 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 7.87 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 7.79 (dd, $J = 9.4, 2.4$ Hz, 1H), 7.53 (d, $J = 3.5$ Hz, 1H), 6.94 (d, $J = 9.3$ Hz, 1H), 6.68 (d, $J = 3.5$ Hz, 1H), 3.99 – 3.95 (m, 1H), 3.82 (ddd, $J = 10.3, 3.8, 3.8$ Hz, 1H), 3.60 (d, $J = 12.2$ Hz, 2H), 2.79 (dd, $J = 12.4, 2.0$ Hz, 1H), 2.67 (ddd, $J = 8.0, 8.0, 3.2$ Hz, 1H), 2.07 – 1.96 (m, 1H), 1.85 – 1.77 (m, 1H).

EJEMPLO 25: (3S,4R)-1-((4-(6-METIL-1H-INDAZOL-5-IL)FENIL)SULFONIL)-4-((5-(TRIFLUOROMETIL)PIRIDIN-2-IL)AMINO)PIPERIDIN-3-OL



A (3S,4R)-1-((4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)sulfonil)-4-((5-(trifluorometil)piridin-2-il)amino)piperidin-3-ol (75 mg, 0.14 mmol) en un vial con tapón de septo se adicionó K_2CO_3 (65 mg, 0.47 mmol), 5-bromo-6-metil-1H-indazol (33 mg, 0.16 mmol), $Pd(dppf)Cl_2 \cdot DCM$ (12 mg, 0.015 mmol). A esto se adicionaron 1 mL de dioxano y 0.35 mL de agua. La mezcla se roció con nitrógeno por 10 minutos. El vial se cerró herméticamente, la mezcla se agitó a 100 °C por 16 horas y se enfrió cuando la reacción se había completado. La mezcla se purificó mediante cromatografía en gel de SiO_2 seguida de HPLC preparativa en fase inversa para dar (3S,4R)-1-((4-(6-metil-1H-indazol-5-il)fenil)sulfonil)-4-((5-(trifluorometil)piridin-2-il)amino)piperidin-3-ol. MS: (ES) m/z calculado para $C_{25}H_{25}F_3N_5O_3S$ $[M+H]^+$ 531.2, encontrado 531.9. 1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 8.19 (s, 1H), 8.01 (d, $J = 1.0$ Hz, 1H), 7.86 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 7.79 (d, $J = 9.1, 2.0$ Hz, 1H), 7.62-7.59 (m, 3H), 7.46 – 7.45 (m, 1H), 6.92 (d, $J = 9.3$ Hz, 1H), 4.02 – 3.99 (m, 1H), 3.88 (ddd, $J = 9.7, 3.6, 3.6$ Hz, 1H), 3.67 (dd, $J = 12.3, 4.8$ Hz, 2H), 2.82 (d, $J = 12.3$ Hz, 1H), 2.70 (dd, $J = 11.5, 11.5$ Hz, 1H), 2.35 (s, 3 H), 2.12 – 2.00 (m, 1H), 1.90 – 1.81 (m, 1H).

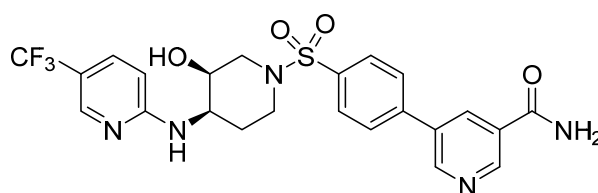
EJEMPLO 26: (3S,4R)-1-((4-(4-METIL-1H-INDAZOL-5-IL)FENIL)SULFONIL)-4-((5-(TRIFLUOROMETIL)PIRIDIN-2-IL)AMINO)PIPERIDIN-3-OL



A (3S,4R)-1-((4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)sulfonil)-4-((5-(trifluorometil)piridin-2-il)amino)piperidin-3-ol (75 mg, 0.14 mmol) en un vial con tapón de septo

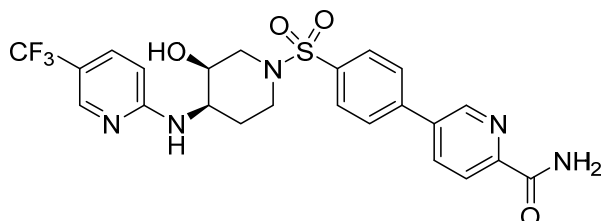
se adicionó K_2CO_3 (65 mg, 0.47 mmol), 5-bromo-4-metil-1*H*-indazol (33 mg, 0.16 mmol), $Pd(dppf)Cl_2 \cdot DCM$ (12 mg, 0.015 mmol). A esto se adicionaron 1 mL de dioxano y 0.35 mL de agua. La mezcla se roció con nitrógeno por 10 minutos. El vial se cerró herméticamente, la mezcla se agitó a 100 °C por 16 horas y se enfrió cuando la reacción se había completado. La mezcla se purificó mediante cromatografía en gel de SiO_2 seguida de HPLC preparativa en fase inversa para dar (3*S*,4*R*)-1-((4-(4-metil-1*H*-indazol-5-il)fenil)sulfonil)-4-((5-(trifluorometil)piridin-2-il)amino)piperidin-3-ol. MS: (ES) m/z calculado para $C_{25}H_{25}F_3N_5O_3S$ $[M+H]^+$ 531.2, encontrado 531.9. 1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 8.16 (s, 1H), 8.15 (d, $J = 1.0$ Hz, 1H), 7.85 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.76 (d, $J = 9.1$, 2.0 Hz, 1H), 7.60 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 7.43 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 7.28 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 6.89 (d, $J = 9.3$ Hz, 1H), 4.01 – 3.98 (m, 1H), 3.86 (ddd, $J = 10.5$, 3.2, 3.2 Hz, 1H), 3.65 (d, $J = 11.8$, 3.2 Hz, 2H), 2.81 (d, $J = 12.3$ Hz, 1H), 2.68 (dd, $J = 11.5$, 11.5 Hz, 1H), 2.52 (s, 3H), 2.10 – 1.96 (m, 1H), 1.88 – 1.80 (m, 1H).

EJEMPLO 27: 5-(4-(((3*S*,4*R*)-3-HIDROXI-4-((5-(TRIFLUOROMETIL)PIRIDIN-2-IL)AMINO)PIPERIDIN-1-IL)SULFONIL)FENIL)NICOTINAMIDA



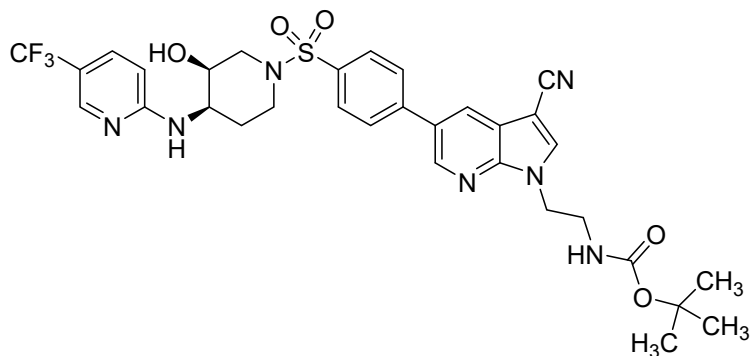
A (3*S*,4*R*)-1-((4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)sulfonil)-4-((5-(trifluorometil)piridin-2-il)amino)piperidin-3-ol (60 mg, 0.11 mmol) en un vial con tapón de septo se adicionó K_2CO_3 (49 mg, 0.36 mmol), 5-bromonicotinamida (23 mg, 0.11 mmol), $Pd(dppf)Cl_2 \cdot DCM$ (9.4 mg, 0.012 mmol). A esto se adicionaron 3 mL de dioxano y 0.7 mL de agua. La mezcla se roció con nitrógeno por 5 minutos. El vial se cerró herméticamente, la mezcla se agitó a 100 °C por 2 horas y se enfrió cuando la reacción se había completado. La mezcla se purificó mediante cromatografía en gel de sílice para dar 5-(4-(((3*S*,4*R*)-3-hidroxi-4-((5-(trifluorometil)piridin-2-il)amino)piperidin-1-il)sulfonil)fenil)nicotinamida. MS: (ES) m/z calculado para $C_{23}H_{23}F_3N_5O_4S$ $[M+H]^+$ 522.1, encontrado 521.9. 1H RMN (400 MHz, Metanol- d_4) δ 9.05 (dd, $J = 8.6$, 2.1 Hz, 2H), 8.60 (t, $J = 2.1$ Hz, 1H), 8.15 (t, $J = 1.7$ Hz, 1H), 8.02 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 7.97 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 7.68 (d, $J = 7.3$ Hz, 1H), 6.79 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 3.99 (d, $J = 3.7$ Hz, 1H), 3.91 – 3.83 (m, 1H), 3.70 – 3.61 (m, 2H), 2.81 (d, $J = 11.7$ Hz, 1H), 2.69 (t, $J = 11.1$ Hz, 1H), 2.07 – 1.96 (m, 1H), 1.86 – 1.76 (m, 1H).

EJEMPLO 28: 5-(4-(((3*S*,4*R*)-3-HIDROXI-4-((5-(TRIFLUOROMETIL)PIRIDIN-2-IL)AMINO)PIPERIDIN-1-IL)SULFONIL)FENIL)PICOLINAMIDA



A (3*S*,4*R*)-1-((4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)sulfonil)-4-((5-(trifluorometil)piridin-2-il)amino)piperidin-3-ol (60 mg, 0.11 mmol) en un vial con tapón de septo se adicionó K₂CO₃ (45 mg, 0.33 mmol), 2-bromo-4-piridinocarboxamida (25 mg, 0.12 mmol), Pd(dppf)Cl₂·DCM (9.4 mg, 0.012 mmol). A esto se adicionaron 3 mL de dioxano y 0.7 mL de agua. La mezcla se roció con nitrógeno por 15 minutos. El vial se cerró herméticamente, la mezcla se agitó a 100 °C por 1.3 horas y se enfrió cuando la reacción se había completado. La mezcla se purificó mediante HPLC preparativa en fase inversa para dar 5-(4-(((3*S*,4*R*)-3-hidroxi-4-((5-(trifluorometil)piridin-2-il)amino)piperidin-1-il)sulfonil)fenil)picolinamida. MS: (ES) *m/z* calculado para C₂₃H₂₃F₃N₅O₄S [M+H]⁺ 522.1, encontrado 521.9. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.03 (dd, *J* = 2.3, 0.9 Hz, 1H), 8.37 (dd, *J* = 8.2, 2.3 Hz, 1H), 8.25 – 8.20 (m, 2H), 8.16 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 8.11 – 8.06 (m, 2H), 7.93 – 7.86 (m, 2H), 7.75 (s, 1H), 7.63 (dd, *J* = 9.0, 2.5 Hz, 1H), 7.30 (s, 1H), 6.75 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 3.90 (d, *J* = 12.4 Hz, 2H), 3.59 – 3.46 (m, 2H), 2.71 (d, *J* = 11.8 Hz, 1H), 2.63 – 2.55 (m, 1H), 1.95 – 1.82 (m, 1H), 1.73 – 1.62 (m, 1H).

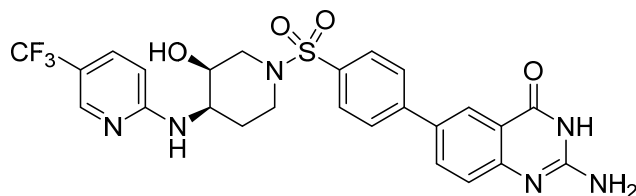
EJEMPLO 29: 2-(3-CIANO-5-(4-(((3*S*,4*R*)-3-HIDROXI-4-((5-(TRIFLUOROMETIL)PIRIDIN-2-IL)AMINO)PIPERIDIN-1-IL)SULFONIL)FENIL)-1*H*-PIRROLO[2,3-*B*]PIRIDIN-1-IL)ETIL)CARBAMATO DE *TERC*-BUTILO



A (3*S*,4*R*)-1-((4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)sulfonil)-4-((5-(trifluorometil)piridin-2-il)amino)piperidin-3-ol (144 mg, 0.27 mmol) en un vial con tapón de septo se adicionó K₂CO₃ (104 mg, 0.75 mmol), (2-(5-bromo-3-ciano-1*H*-pirrol[2,3-*b*]piridin-1-il)etil)carbamato de *terc*-butilo (100 mg, 0.27 mmol), Pd(dppf)Cl₂·DCM (23 mg, 0.028 mmol). A

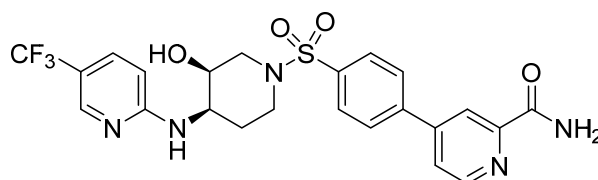
esto se adicionaron 6 mL de dioxano y 1.5 mL de agua. La mezcla se roció con nitrógeno por 5 minutos. El vial se cerró herméticamente, la mezcla se agitó a 100 °C por 16 horas y se enfrió cuando la reacción se había completado. La mezcla se purificó mediante cromatografía en gel de sílice para dar 2-(3-ciano-5-(4-(((3*S*,4*R*)-3-hidroxi-4-((5-(trifluorometil)piridin-2-il)amino)piperidin-1-il)sulfonil)fenil)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-1-il)etil)carbamato de *terc*-butilo. MS: (ES) *m/z* calculado para C₃₂H₃₅F₃N₇O₅S [M+H]⁺ 686.2, encontrado 685.9. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.82 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.48 (d, *J* = 2.9 Hz, 2H), 8.18 (s, 1H), 8.08 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.84 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.56 (dd, *J* = 9.4, 2.5 Hz, 1H), 7.10 (s, 1H), 6.96 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 6.68 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 5.23 (s, 1H), 4.38 (t, *J* = 5.8 Hz, 2H), 3.88 (s, 2H), 3.58 – 3.44 (m, 2H), 3.43 – 3.35 (m, 2H), 2.71 (d, *J* = 11.5 Hz, 1H), 2.66 – 2.53 (m, 1H), 1.93 – 1.81 (m, 1H), 1.70 – 1.62 (m, 1H), 1.27 (s, 9H).

EJEMPLO 30: 2-AMINO-6-(4-(((3*S*,4*R*)-3-HIDROXI-4-((5-(TRIFLUOROMETIL)PIRIDIN-2-IL)AMINO)PIPERIDIN-1-IL)SULFONIL)FENIL)QUINAZOLIN-4(3*H*)-ONA



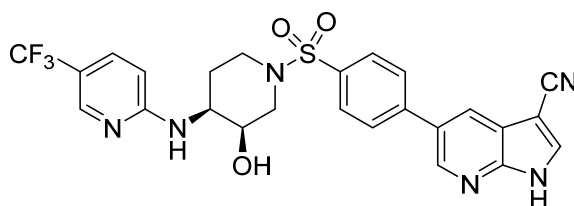
A (3*S*,4*R*)-1-((4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)sulfonil)-4-((5-(trifluorometil)piridin-2-il)amino)piperidin-3-ol (70 mg, 0.13 mmol) en un vial con tapón de septo se adicionó K₂CO₃ (53 mg, 0.38 mmol), 2- amino-6-bromoquinazolin-4-ol (32 mg, 0.13 mmol) Pd(dppf)Cl₂·DCM (13 mg, 0.016 mmol). A esto se adicionaron 3 mL de dioxano y 1 mL de agua. La mezcla se roció con nitrógeno por 5 minutos. El vial se cerró herméticamente, la mezcla se agitó a 100 °C por 2 horas y se enfrió cuando la reacción se había completado. La mezcla se purificó mediante HPLC preparativa en fase inversa para dar 2-amino-6-(4-(((3*S*,4*R*)-3-hidroxi-4-((5-(trifluorometil)piridin-2-il)amino)piperidin-1-il)sulfonil)fenil)quinazolin-4(3*H*)-ona. MS: (ES) *m/z* calculado para C₂₅H₂₄F₃N₆O₄S [M+H]⁺ 561.2, encontrado 561.3. ¹H RMN (400 MHz, Metanol-*d*₄) δ 8.44 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 8.21 – 8.12 (m, 2H), 8.00 – 7.89 (m, 4H), 7.62 – 7.51 (m, 2H), 6.66 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 4.01 (c, *J* = 4.1, 3.2 Hz, 1H), 3.91 (dt, *J* = 10.8, 3.7 Hz, 1H), 3.76 – 3.64 (m, 2H), 2.82 – 2.74 (m, 1H), 2.67 (td, *J* = 11.5, 3.0 Hz, 1H), 2.03 – 1.95 (m, 1H), 1.82 (dt, *J* = 13.6, 3.9 Hz, 1H).

EJEMPLO 31: 4-(4-(((3S,4R)-3-HIDROXI-4-((5-(TRIFLUOROMETIL)PIRIDIN-2-IL)AMINO)PIPERIDIN-1-IL)SULFONIL)FENIL)PICOLINAMIDA



A (3S,4R)-1-((4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)sulfonil)-4-((5-(trifluorometil)piridin-2-il)amino)piperidin-3-ol (50 mg, 0.095 mmol) en un vial con tapón de septo se adicionó K₂CO₃ (41 mg, 0.30 mmol) 4-bromopicolinamida (19 mg, 0.095 mmol). Pd(dppf)Cl₂·DCM (7.3 mg, 0.089 mmol). A esto se adicionaron 3.0 mL de dioxano y 0.7 mL de agua. La mezcla se roció con nitrógeno por 5 minutos. El vial se cerró herméticamente, la mezcla se agitó a 100 °C por 1.9 horas y se enfrió cuando la reacción se había completado. La mezcla de reacción se diluyó con ácido trifluoroacético acuoso al 0.1 % (1 mL), ácido acético (0.5 mL) y 1-metil-2-pirrolidona (1 mL). Esta solución se inyectó a través de un filtro de jeringa en HPLC preparativa (27-50 % de ACN, 0.1 % de TFA), eluyendo el producto a 33 % de ACN. Las fracciones limpias se liofilizaron para obtener el compuesto del título. MS: (ES) *m/z* calculado para C₂₃H₂₃F₃N₅O₄S [M+H]⁺ 522.1, encontrado 522.3. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.75 (dd, *J* = 5.1, 0.8 Hz, 1H), 8.35 (dd, *J* = 2.0, 0.8 Hz, 1H), 8.26 – 8.18 (m, 2H), 8.15 – 8.07 (m, 2H), 8.00 (dd, *J* = 5.1, 1.9 Hz, 1H), 7.93 – 7.85 (m, 2H), 7.77 (d, *J* = 3.1 Hz, 1H), 7.65 – 7.58 (m, 1H), 7.29 (s, 1H), 6.73 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 3.94 – 3.83 (m, 2H), 3.56 – 3.45 (m, 2H), 2.71 (d, 11.7 Hz, 1H), 2.64 – 2.53 (m, 1H), 1.91 – 1.80 (m, 1H), 1.68 – 1.61 (m, 1H).

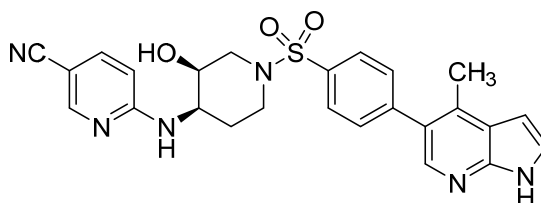
EJEMPLO 32: 5-(4-(((3R,4S)-3-HIDROXI-4-((5-(TRIFLUOROMETIL)PIRIDIN-2-IL)AMINO)PIPERIDIN-1-IL)SULFONIL)FENIL)-1H-PIRROLO[2,3-B]PIRIDIN-3-CARBONITRILO



A (3R, 4S)-1-((4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)sulfonil)-4-((5-(trifluorometil)piridin-2-il)amino)piperidin-3-ol (58 mg, 0.11 mmol) en un vial con tapón de septo se adicionó K₂CO₃ (42 mg, 0.30 mmol), 5-bromo-3-ciano-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (32 mg, 0.14 mmol), Pd(dppf)Cl₂·DCM (15 mg, 0.018 mmol). A esto se adicionaron 4 mL de dioxano y 1 mL de agua. La mezcla se roció con nitrógeno por 12 minutos. El vial se cerró herméticamente, la mezcla se agitó a 100 °C por 3.8 horas y se enfrió cuando la reacción se había completado. La

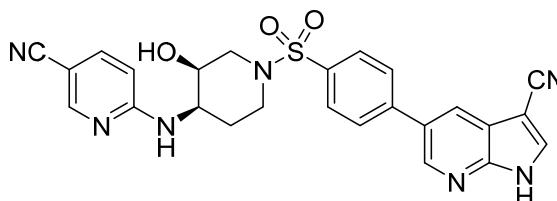
mezcla se purificó mediante HPLC preparativa en fase inversa para dar 5-(4-(((3*R*,4*S*)-3-hidroxi-4-((5-(trifluorometil)piridin-2-il)amino)piperidin-1-il)sulfonil)fenil)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-carbonitrilo. MS: (ES) m/z calculado para $C_{25}H_{22}F_3N_6O_3S$ $[M+H]^+$ 543.1, encontrado 543.3. 1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 13.02 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 8.82 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.52 (dd, J = 21.2, 2.6 Hz, 2H), 8.20 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.14 – 8.06 (m, 2H), 7.89 – 7.81 (m, 2H), 7.58 (dd, J = 9.0, 2.6 Hz, 1H), 7.12 (s, 1H), 6.70 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 5.25 (s, 1H), 3.89 (s, 2H), 3.52 (t, J = 13.5 Hz, 2H), 2.72 (d, J = 11.8 Hz, 1H), 2.66 – 2.52 (m, 1H), 1.88 (dd, J = 12.1, 8.5 Hz, 1H), 1.67 (d, J = 12.8 Hz, 1H).

EJEMPLO 33: 6-[[[(3*S*,4*R*)-3-HIDROXI-1-[4-(4-METIL-1*H*-PIRROLO[2,3-*b*]PIRIDIN-5-IL)FENIL]SULFONIL-4-PIPERIDIL]AMINO]PIRIDIN-3-CARBONITRIL



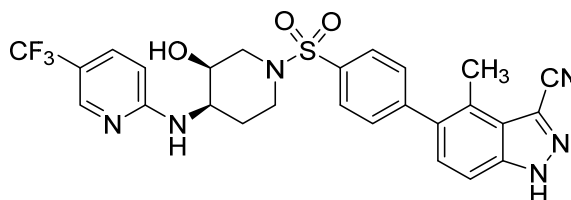
6-(((3*S*,4*R*)-1-((4-bromofenil)sulfonil)-3-hidroxipiperidin-4-il)amino)nicotinonitrilo (80.0 mg, 0.18 mmol), bis(pinacolato)diboro (69.7 mg, 0.27 mmol), KOAc (53.9 mg, 0.55 mmol) y Pd(dppf)Cl₂·DCM (1.34 mg, 0.002 mmol) se colocaron en un vial con tapón de septo. A esto se adicionaron 2 mL de dioxano y la mezcla se roció con nitrógeno por 10 minutos. El vial se cerró herméticamente, la mezcla se agitó a 100 °C por 2 h y se enfrió cuando la reacción se completó. A la mezcla se adicionaron 5-bromo-4-metil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridina (52.3 mg, 0.25 mmol), Pd(dppf)Cl₂·DCM (12.1 mg, 0.02 mmol) y 0.5 mL de agua. La mezcla se roció con nitrógeno por 10 minutos. El vial se cerró herméticamente, la mezcla se agitó a 100 °C por 16 h y se enfrió cuando la reacción se había completado. La mezcla se purificó por HPLC preparativa en fase inversa para dar 6-[[[(3*S*,4*R*)-3-hidroxi-1-[4-(4-metil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il)fenil]sulfonil-4-piperidil]amino]piridin-3-carbonitrilo. MS: (ES) m/z calculado para $C_{25}H_{24}N_6O_3S$ $[M+H]^+$ 489.1, encontrado 489.2. 1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.83 (s, 1H), 8.33 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.84 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.70 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.65 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.54 (m, 1H), 7.46 (s, 1H), 6.70 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 3.91 (m, 3H), 3.65 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 3.54 (m, 1H), 2.77 – 2.69 (m, 1H), 2.61 (t, J = 11.2 Hz, 1H), 1.96 – 1.88 (m, 1H), 1.73 – 1.63 (m, 1H). (Me ocluido por disolvente).

EJEMPLO 34: 5-[4-[(3S,4R)-4-[(5-CIANO-2-PIRIDIL)AMINO]-3-HIDROXI-1-PIPERIDIL]SULFONIL]FENIL]-1H-PIRROLO[2,3-B]PIRIDIN-3-CARBONITRIL



6-(((3S,4R)-1-((4-bromofenil)sulfonil)-3-hidroxipiperidin-4-il)amino)nicotinonitrilo (80.0 mg, 0.18 mmol), bis(pinacolato)diboro (69.7 mg, 0.27 mmol), KOAc (53.9 mg, 0.55 mmol) y Pd(dppf)Cl₂·DCM (1.34 mg, 0.002 mmol) se colocaron en un vial con tapón de septo. A esto se adicionaron 2 mL de dioxano y la mezcla se roció con nitrógeno por 10 minutos. El vial se cerró herméticamente, la mezcla se agitó a 100 °C por 2 h y se enfrió cuando la reacción se completó. A la mezcla se adicionaron 5-bromo-1H-pirrol[2,3-b]piridina-3-carbonitrilo (55.0 mg, 0.25 mmol), Pd(dppf)Cl₂·DCM (12.1 mg, 0.02 mmol) y 0.5 mL de agua. La mezcla se roció con nitrógeno por 10 minutos. El vial se cerró herméticamente, la mezcla se agitó a 100 °C por 16 h y se enfrió cuando la reacción se había completado. La mezcla se purificó por HPLC preparativa en fase inversa para dar 5-[4-[(3S,4R)-4-[(5-ciano-2-piridil)amino]-3-hidroxi-1-piperidil]sulfonil]fenil]-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-carbonitrilo. MS: (ES) *m/z* calculado para C₂₅H₂₁N₇O₃S [M+H]⁺ 500.1, encontrado 500.1. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 13.03 (d, *J* = 3.0 Hz, 1H), 8.82 (s, 1H), 8.55 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.11 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.85 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.63 (dd, *J* = 8.7, 2.3 Hz, 1H), 7.43 (s a, 1H), 6.68 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 3.91 (m, 3H), 3.67 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 3.53 (t, *J* = 8.8 Hz, 1H), 2.72 (d, *J* = 11.8 Hz, 1H), 2.61 (t, *J* = 11.3 Hz, 1H), 1.88 (dd, *J* = 13.4, 9.6 Hz, 1H), 1.71 – 1.62 (m, 1H).

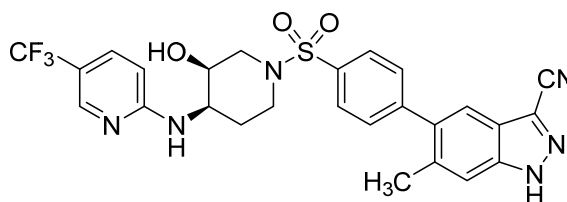
EJEMPLO 35: 5-(4-(((3S,4R)-3-HIDROXI-4-((5-(TRIFLUOROMETIL)PIRIDIN-2-IL)AMINO)PIPERIDIN-1-IL)SULFONIL)FENIL)-4-METIL-1H-INDAZOL-3-CARBONITRIL



(3S,4R)-1-((4-bromofenil)sulfonil)-4-((5-(trifluorometil)piridin-2-il)amino)piperidin-3-ol (50 mg, 0.10 mmol), bis(pinacolato)diboro (32 mg, 0.13 mmol), KOAc (30 mg, 0.31 mmol) y Pd(dppf)Cl₂·DCM (1 mg, 0.001 mmol) se colocaron en un vial con tapón de septo. A esto se adicionaron 1 mL de dioxano y la mezcla se roció con nitrógeno por 10 minutos. El vial se cerró herméticamente, la mezcla se agitó a 110 °C por 30 min y se enfrió cuando la reacción se había completado. A la mezcla se adicionó K₂CO₃ (81 mg, 0.59 mmol), 5-bromo-4-metil-1H-indazol-3-

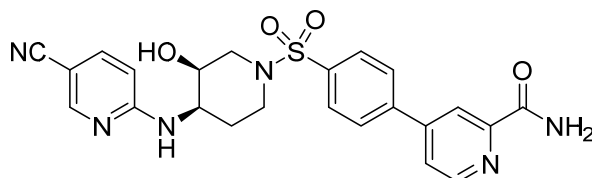
carbonitrilo (16 mg, 0.07 mmol), Pd(dppf)Cl₂·DCM (10 mg, 0.021 mmol) y 0.25 mL de agua. La mezcla se roció con nitrógeno por 10 minutos. El vial se cerró herméticamente, la mezcla se agitó a 110 °C por 16 horas y se enfrió cuando la reacción se había completado. La mezcla se purificó mediante cromatografía en gel de SiO₂ seguida de HPLC preparativa en fase inversa para dar 5-(4-(((3*S*,4*R*)-3-hidroxi-4-((5-(trifluorometil)piridin-2-il)amino)piperidin-1-il)sulfonil)fenil)-4-metil-1*H*-indazol-3-carbonitrilo. MS: (ES) *m/z* calculado para C₂₆H₂₄F₃N₆O₃S [M+H]⁺ 557.2, encontrado 557.1. ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 8.22 (s, 1H), 7.92 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.83 (d, *J* = 9.1 Hz, 1H), 7.64 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.60 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 7.41 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 6.97 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 4.04 (s, 1H), 3.91 (ddd, *J* = 10.5, 3.9, 3.9 Hz, 1H), 3.71 (dd, *J* = 11.3, 4.5 Hz, 2H), 2.94 – 2.81 (m, 1H), 2.79 – 2.70 (m, 1H), 2.70 (s, 3H), 2.26 – 1.96 (m, 1H), 1.96 – 1.71 (m, 1H).

EJEMPLO 36: 5-(4-(((3*S*,4*R*)-3-HIDROXI-4-((5-(TRIFLUOROMETIL)PIRIDIN-2-IL)AMINO)PIPERIDIN-1-IL)SULFONIL)FENIL)-6-METIL-1*H*-INDAZOL-3-CARBONITRILLO



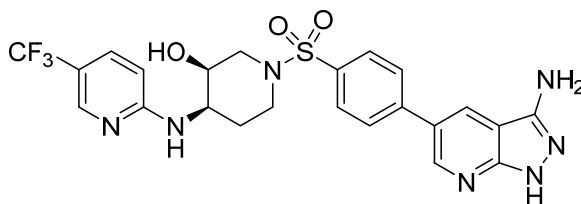
(3*S*,4*R*)-1-((4-bromofenil)sulfonil)-4-((5-(trifluorometil)piridin-2-il)amino)piperidin-3-ol (50 mg, 0.10 mmol), bis(pinacolato)diboro (32 mg, 0.13 mmol), KOAc (30 mg, 0.31 mmol) y Pd(dppf)Cl₂·DCM (1 mg, 0.001 mmol) se colocaron en un vial con tapón de septo. A esto se adicionaron 1 mL de dioxano y la mezcla se roció con nitrógeno por 10 minutos. El vial se cerró herméticamente, la mezcla se agitó a 110 °C por 30 min y se enfrió cuando la reacción se había completado. A la mezcla se adicionó K₂CO₃ (81 mg, 0.59 mmol), 5-bromo-4-metil-1*H*-indazol-3-carbonitrilo (23 mg, 0.1 mmol), Pd(dppf)Cl₂·DCM (10 mg, 0.021 mmol) y 0.25 mL de agua. La mezcla se roció con nitrógeno por 10 minutos. El vial se cerró herméticamente, la mezcla se agitó a 110 °C por 16 horas y se enfrió cuando la reacción se había completado. La mezcla se purificó mediante cromatografía en gel de SiO₂ seguida de HPLC preparativa en fase inversa para dar 5-(4-(((3*S*,4*R*)-3-hidroxi-4-((5-(trifluorometil)piridin-2-il)amino)piperidin-1-il)sulfonil)fenil)-7-metil-1*H*-indazol-3-carbonitrilo. MS: (ES) *m/z* calculado para C₂₆H₂₄F₃N₆O₃S [M+H]⁺ 557.2, encontrado 557.1. ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 8.20 (s, 1H), 8.03 – 7.87 (m, 5H), 7.81 (dd, *J* = 9.3, 2.4 Hz, 1H), 7.67 (dd, *J* = 2.0, 1.0 Hz, 1H), 6.94 (d, *J* = 9.3 Hz, 1H), 4.04 – 4.01 (m, 1H), 3.89 (ddd, *J* = 10.3, 3.8, 3.8 Hz, 1H), 3.68 – 3.63 (m, 2H), 2.86 (d, *J* = 11.9 Hz, 1H), 2.79 – 2.71 (m, 1H), 2.70 (s, 3H), 2.16 – 1.95 (m, 1H), 1.95 – 1.75 (m, 1H).

EJEMPLO 37: 4-(4-(((3S,4R)-4-((5-CIANOPIRIDIN-2-IL)AMINO)-3-HIDROXIPIPERIDIN-1-IL)SULFONIL)FENIL)PICOLINAMIDA



[0162] 6-(((3S,4R)-1-((4-bromofenil)sulfonil)-3-hidroxipiperidin-4-il)amino)nicotinonitrilo (80.0 mg, 0.18 mmol), bis(pinacolato)diboro (69.7 mg, 0.27 mmol), KOAc (53.9 mg, 0.55 mmol) y Pd(dppf)Cl₂·DCM (1.34 mg, 0.002 mmol) se colocaron en un vial con tapón de septo. A esto se adicionaron 2 mL de dioxano y la mezcla se roció con nitrógeno por 10 minutos. Se selló el vial, se agitó la mezcla a 100 °C por 2 h y se enfrió cuando la reacción se había completado. A la mezcla se adicionó K₂CO₃ (45.6 mg, 0.33 mmol), 4-bromopiridina-2-carboxamida (49.8 mg, 0.25 mmol), Pd(dppf)Cl₂·DCM (12.1 mg, 0.02 mmol) y 0.5 mL de agua. La mezcla se roció con nitrógeno por 10 minutos. El vial se cerró herméticamente, la mezcla se agitó a 100 °C por 16 h y se enfrió cuando la reacción se había completado. La mezcla se purificó mediante cromatografía en gel de SiO₂, seguida de trituración de CH₂Cl₂ para dar 4-(4-(((3S,4R)-4-((5-cianopiridin-2-il)amino)-3-hidroxipiperidin-1-il)sulfonil)fenil)picolinamida. MS: (ES) *m/z* calculado para C₂₃H₂₂N₆O₄S [M+H]⁺ 479.1, encontrado 479.0. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.78 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.12 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 8.01 (dd, *J* = 5.1, 2.0 Hz, 1H), 7.91 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.78 (d, *J* = 2.9 Hz, 1H), 7.63 (dd, *J* = 8.7, 2.3 Hz, 1H), 7.41 (s a, 1H), 6.67 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 5.28 (d, *J* = 4.6 Hz, 1H), 3.99 – 3.85 (m, 2H), 3.59 – 3.47 (m, 2H), 2.74 (d, *J* = 11.9 Hz, 1H), 2.68 – 2.58 (m, 1H), 1.95 – 1.81 (m, 1H), 1.70 – 1.60 (m, 1H).

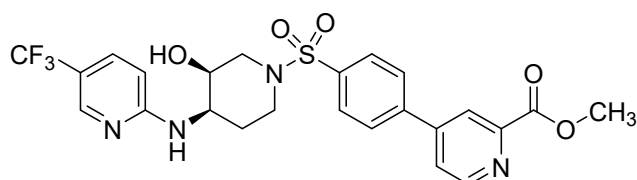
EJEMPLO 38: (3S,4R)-1-((4-(3-AMINO-1H-PIRAZOLO[3,4-B]PIRIDIN-5-IL)FENIL)SULFONIL)-4-((5-(TRIFLUOROMETIL)PIRIDIN-2-IL)AMINO)PIPERIDIN-3-OL



A (3S,4R)-1-((4-bromofenil)sulfonil)-4-((5-(trifluorometil)piridin-2-il)amino)piperidin-3-ol (100 mg, 0.21 mmol), bis(pinacolato)diboro (64 mg, 0.25 mmol), KOAc (62 mg, 0.63 mmol) y Pd(dppf)Cl₂·DCM (2 mg, 0.0021 mmol) en un vial con tapón de septo. A esto se adicionó 1 mL de dioxano y la mezcla se purgó con nitrógeno por 5 minutos. Se selló el vial, se agitó la mezcla a 100 °C por 3 h y se enfrió cuando la reacción se había completado. A la mezcla se adicionó K₂CO₃ 2 M (0.53 mL, 1.06 mmol), 5-bromo-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-amina (45 mg, 0.21

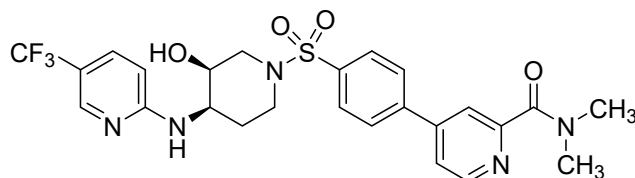
mmol), Pd(dppf)Cl₂·DCM (17 mg, 0.21 mmol). La mezcla se roció con nitrógeno por 5 minutos. El vial se cerró herméticamente, la mezcla se agitó a 100 °C por 16 horas y se enfrió cuando la reacción se había completado. La mezcla se purificó mediante cromatografía en gel de SiO₂ y posteriormente HPLC preparativa en fase inversa para dar (3*S*,4*R*)-1-((4-(3-amino-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)fenil)sulfonil)-4-((5-(trifluorometil)piridin-2-il)amino)piperidin-3-ol. MS: (ES) *m/z* calculado para C₂₃H₂₂F₃N₇O₃S [M+H]⁺ 534.1, encontrado 534.2. ¹H RMN (400 MHz, Metanol-*d*₄) δ 8.84 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 8.62 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.95 (d, *J* = 0.7 Hz, 4H), 7.77 (dd, *J* = 9.2, 2.4 Hz, 1H), 6.90 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 4.02 (s, 1H), 3.93 – 3.86 (m, 1H), 3.70 – 3.63 (m, 2H), 2.88 – 2.80 (m, 1H), 2.73 (t, *J* = 11.0 Hz, 1H), 2.12 – 2.01 (m, 1H), 1.91 – 1.83 (m, 1H).

EJEMPLO 39: 4-(4-(((3*S*,4*R*)-3-HIDROXI-4-((5-(TRIFLUOROMETIL)PIRIDIN-2-IL)AMINO)PIPERIDIN-1-IL)SULFONIL)FENIL)PICOLINATO DE METILO



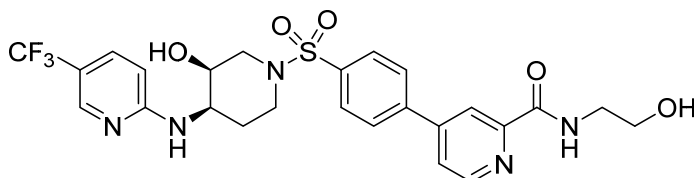
A (3*S*,4*R*)-1-((4-bromofenil)sulfonil)-4-((5-(trifluorometil)piridin-2-il)amino)piperidin-3-ol (80 mg, 0.17 mmol) se adicionó bis(pinacolato)diboro (52 mg, 0.20 mmol) y KOAc (54 mg, 0.55 mmol) y Pd(dppf)Cl₂·DCM (1.3 mg, 0.0016 mmol) en un vial de 4 mL. A esto se adicionaron 2 mL de dioxano y la mezcla se roció con nitrógeno por 7 minutos. El vial se cerró con un tapón revestido de teflón, la mezcla se agitó a 100 °C por 1.5 h y se enfrió cuando la reacción se había completado. A la mezcla se adicionó K₂CO₃ (120 mg, 0.87 mmol), éster metílico del ácido 4-bromopiridina-2-carboxílico (36 mg, 0.17 mmol), Pd(dppf)Cl₂·DCM (13 mg, 0.016 mmol) y 0.5 mL de agua. La mezcla se roció con nitrógeno por 5 minutos. El vial se cerró herméticamente, la mezcla se agitó a 100 °C por 1 hora y se enfrió cuando la reacción se había completado. La mezcla se purificó mediante cromatografía en gel de sílice para dar 4-(4-(((3*S*,4*R*)-3-hidroxi-4-((5-(trifluorometil)piridin-2-il)amino)piperidin-1-il)sulfonil)fenil)picolinato de metilo. MS: (ES) *m/z* calculado para C₂₄H₂₄F₃N₄O₅S [M+H]⁺ 537.1, encontrado 537.2. ¹H RMN (400 MHz, Metanol-*d*₄) δ 8.79 (d, *J* = 5.0 Hz, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.10 – 7.92 (m, 5H), 7.54 (d, *J* = 9.1 Hz, 1H), 6.62 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 4.05 – 3.97 (m, 4H), 3.94 – 3.88 (m, 1H), 3.77 – 3.66 (m, 2H), 2.79 (d, *J* = 12.4 Hz, 1H), 2.71 – 2.62 (m, 1H), 2.06 – 1.95 (m, 1H), 1.80 (d, *J* = 12.9 Hz, 1H).

EJEMPLO 40: 4-(4-(((3S,4R)-3-HIDROXI-4-((5-(TRIFLUOROMETIL)PIRIDIN-2-IL)AMINO)PIPERIDIN-1-IL)SULFONIL)FENIL)-N,N-DIMETILPICOLINAMIDA



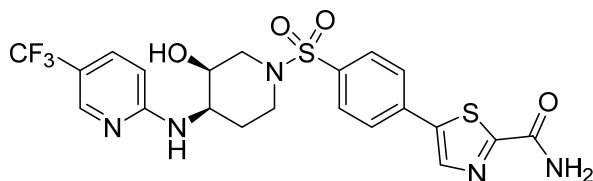
En un vial de 40 mL, se disolvió 4-(4-(((3S,4R)-3-hidroxi-4-((5-(trifluorometil)piridin-2-il)amino)piperidin-1-il)sulfonil)fenil)picolinato de metilo (50 mg, 0.093 mmol) en acetonitrilo (1 mL). A esta solución se adicionó dimetilamina al 40 % en agua (1 mL, 12 mmol). El vial se cerró herméticamente y se calentó a 60 °C por 2 horas, tras lo cual la reacción se concentró al vacío y el residuo se purificó mediante cromatografía preparativa en fase inversa para dar 4-(4-(((3S,4R)-3-hidroxi-4-((5-(trifluorometil)piridin-2-il)amino)piperidin-1-il)sulfonil)fenil)-N,N-dimetilpicolinamida. MS: (ES) m/z calculado para $C_{25}H_{27}F_3N_5O_4S$ $[M+H]^+$ 550.2, encontrado 550.1. 1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.72 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.12 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 8.04 – 7.83 (m, 4H), 7.74 – 7.56 (m, 1H), 7.27 (s, 1H), 6.74 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 3.88 (s, 2H), 3.60 – 3.45 (m, 2H), 3.05 (s, 3H), 2.97 (s, 3H), 2.72 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 2.66 – 2.56 (m, 1H), 1.94 – 1.82 (m, 1H), 1.70 – 1.62 (m, 1H).

EJEMPLO 41: 4-(4-(((3S,4R)-3-HIDROXI-4-((5-(TRIFLUOROMETIL)PIRIDIN-2-IL)AMINO)PIPERIDIN-1-IL)SULFONIL)FENIL)-N-(2-HIDROXIETIL)PICOLINAMIDA



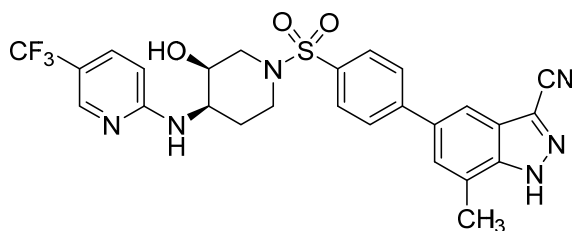
En un vial de 40 mL, se disolvió 4-(4-(((3S,4R)-3-hidroxi-4-((5-(trifluorometil)piridin-2-il)amino)piperidin-1-il)sulfonil)fenil)picolinato de metilo (52 mg, 0.097 mmol) en acetonitrilo (1 mL). A esto se adicionó etanolamina (90 mg, 1.5 mmol) y la solución se calentó por 3.7 h, tras lo cual la reacción se concentró y se purificó mediante cromatografía preparativa en fase inversa para dar 4-(4-(((3S,4R)-3-hidroxi-4-((5-(trifluorometil)piridin-2-il)amino)piperidin-1-il)sulfonil)fenil)-N-(2-hidroxi-etil)picolinamida. MS: (ES) m/z calculado para $C_{25}H_{27}F_3N_5O_5S$ $[M+H]^+$ 566.2, encontrado 566.2. 1H RMN (400 MHz, Metanol- d_4) δ 8.75 (dd, J = 5.1, 0.8 Hz, 1H), 8.42 (dd, J = 1.9, 0.8 Hz, 1H), 8.19 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.13 – 8.03 (m, 2H), 8.02 – 7.95 (m, 2H), 7.91 (dd, J = 5.1, 1.9 Hz, 1H), 7.76 (dd, J = 9.2, 2.4 Hz, 1H), 6.88 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 4.01 (s, 1H), 3.93 – 3.84 (m, 1H), 3.75 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 3.72 – 3.63 (m, 2H), 3.59 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 2.85 (d, J = 12.1 Hz, 1H), 2.74 (t, J = 10.2 Hz, 1H), 2.10 – 1.99 (m, 1H), 1.89-1.81 (m, 1H).

EJEMPLO 42: 5-(4-(((3S,4R)-3-HIDROXI-4-((5-(TRIFLUOROMETIL)PIRIDIN-2-IL)AMINO)PIPERIDIN-1-IL)SULFONIL)FENIL)TIAZOL-2-CARBOXAMIDA



A (3S,4R)-1-((4-bromofenil)sulfonil)-4-((5-(trifluorometil)piridin-2-il)amino)piperidin-3-ol (80 mg, 0.17 mmol), bis(pinacolato)diboro (52 mg, 0.20 mmol), KOAc (53 mg, 0.54 mmol) y Pd(dppf)Cl₂·DCM (2.6 mg, 0.0032 mmol) en un vial con tapón de septo. A esto se adicionaron 1 mL de dioxano y la mezcla se roció con nitrógeno por 10 minutos. Se selló el vial, se agitó la mezcla a 100 °C por 3.5 h y se enfrió cuando la reacción se había completado. A la mezcla se adicionó K₂CO₃ (122 mg, 0.88 mmol), 5-bromotiazol-2-carboxamida (38 mg, 0.18 mmol), Pd(dppf)Cl₂·DCM (13 mg, 0.015 mmol) y 0.5 mL de agua. La mezcla se roció con nitrógeno por 5 minutos. El vial se cerró herméticamente, la mezcla se agitó a 100 °C por 3 horas y se enfrió cuando la reacción se había completado. La mezcla se purificó mediante HPLC preparativa en fase inversa para dar 5-(4-(((3S,4R)-3-hidroxi-4-((5-(trifluorometil)piridin-2-il)amino)piperidin-1-il)sulfonil)fenil)tiazol-2-carboxamida. MS: (ES) *m/z* calculado para C₂₁H₂₁F₃N₅O₄S₂ [M+H]⁺ 528.1, encontrado 528.1. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.56 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.23 – 8.17 (m, 1H), 8.06 – 7.98 (m, 2H), 7.98 – 7.92 (m, 1H), 7.85 – 7.77 (m, 2H), 7.60 (dd, *J* = 9.1, 2.5 Hz, 1H), 7.25 (s, 1H), 6.71 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 3.94 – 3.83 (m, 2H), 3.53 – 3.42 (m, 2H), 2.70 (d, *J* = 12.0 Hz, 1H), 2.65 – 2.54 (m, 1H), 1.83 (dd, *J* = 12.1, 8.8 Hz, 1H), 1.68 – 1.59 (m, 1H).

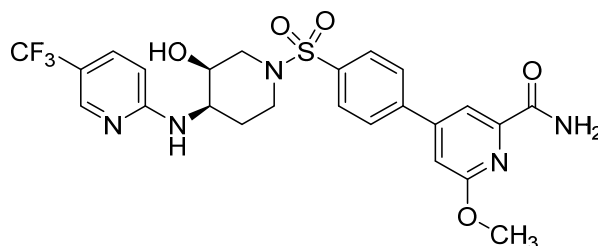
EJEMPLO 43: 5-(4-(((3S,4R)-3-HIDROXI-4-((5-(TRIFLUOROMETIL)PIRIDIN-2-IL)AMINO)PIPERIDIN-1-IL)SULFONIL)FENIL)-7-METIL-1H-INDAZOL-3-CARBONITRIL



(3S,4R)-1-((4-bromofenil)sulfonil)-4-((5-(trifluorometil)piridin-2-il)amino)piperidin-3-ol (50 mg, 0.10 mmol), bis(pinacolato)diboro (32 mg, 0.13 mmol), KOAc (30 mg, 0.31 mmol) y Pd(dppf)Cl₂·DCM (1 mg, 0.001 mmol) se colocaron en un vial con tapón de septo. A esto se adicionaron 1 mL de dioxano y la mezcla se roció con nitrógeno por 10 minutos. El vial se cerró herméticamente, la mezcla se agitó a 110 °C por 30 min y se enfrió cuando la reacción se había completado. A la mezcla se adicionó K₂CO₃ (81 mg, 0.59 mmol), 5-bromo-7-metil-1H-indazol-3-carbonitrilo (23 mg, 0.1 mmol), Pd(dppf)Cl₂·DCM (10 mg, 0.021 mmol) y 0.25 mL de agua. La

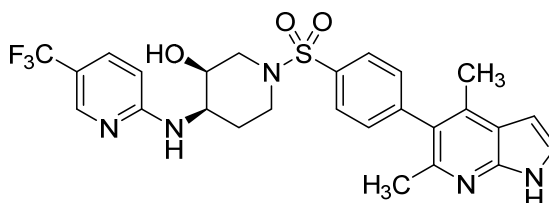
mezcla se roció con nitrógeno por 10 minutos. El vial se cerró herméticamente, la mezcla se agitó a 110 °C por 16 horas y se enfrió cuando la reacción se había completado. La mezcla se purificó mediante cromatografía en gel de SiO₂ seguida de HPLC preparativa en fase inversa para dar 5-(4-(((3*S*,4*R*)-3-hidroxi-4-((5-(trifluorometil)piridin-2-il)amino)piperidin-1-il)sulfonil)fenil)-7-metil-1*H*-indazol-3-carbonitrilo. MS: (ES) *m/z* calculado para C₂₆H₂₄F₃N₆O₃S [M+H]⁺ 557.2, encontrado 557.1. ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 8.20 (s, 1H), 8.03 – 7.87 (m, 5H), 7.81 (dd, *J* = 9.3, 2.4 Hz, 1H), 7.67 (dd, *J* = 2.0, 1.0 Hz, 1H), 6.94 (d, *J* = 9.3 Hz, 1H), 4.04 – 4.01 (m, 1H), 3.89 (ddd, *J* = 10.3, 3.8, 3.8 Hz, 1H), 3.68 – 3.63 (m, 2H), 2.86 (d, *J* = 11.9 Hz, 1H), 2.79 – 2.71 (m, 1 H), 2.70 (s, 3H), 2.16 – 1.95 (m, 1H), 1.95 – 1.75 (m, 1H).

EJEMPLO 44: 4-(4-(((3*S*,4*R*)-3-HIDROXI-4-((5-(TRIFLUOROMETIL)PIRIDIN-2-IL)AMINO)PIPERIDIN-1-IL)SULFONIL)FENIL)-6-METOXIPICOLINAMIDA



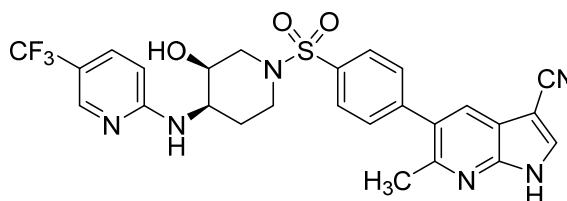
(3*S*,4*R*)-1-((4-bromofenil)sulfonil)-4-((5-(trifluorometil)piridin-2-il)amino)piperidin-3-ol (80 mg, 0.17 mmol), bis(pinacolato)diboro (52 mg, 0.20 mmol), KOAc (49 mg, 0.50 mmol) y Pd(dppf)Cl₂·DCM (1.6 mg, 0.0020 mmol) se colocaron en un vial con tapón de septo. A esto se adicionaron 1 mL de dioxano y la mezcla se roció con nitrógeno por 10 minutos. Se selló el vial, se agitó la mezcla a 100 °C por 2.5 h y se enfrió cuando la reacción se había completado. A la mezcla se adicionó K₂CO₃ (125 mg, 0.91 mmol), 4-bromo-6-metoxipicolinamida (41 mg, 0.18 mmol), Pd(dppf)Cl₂·DCM (14 mg, 0.017 mmol) y 0.5 mL de agua. La mezcla se roció con nitrógeno por 5 minutos. El vial se cerró herméticamente, la mezcla se agitó a 100 °C por 1.2 horas y se enfrió cuando la reacción se había completado. La mezcla se purificó mediante HPLC preparativa en fase inversa para dar 4-(4-(((3*S*,4*R*)-3-hidroxi-4-((5-(trifluorometil)piridin-2-il)amino)piperidin-1-il)sulfonil)fenil)-6-metoxipicolinamida. MS: (ES) *m/z* calculado para C₂₄H₂₅F₃N₅O₅S [M+H]⁺ 552.2, encontrado 552.2. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.23 (s, 1H), 8.15 – 8.05 (m, 3H), 7.96 (d, *J* = 1.4 Hz, 1H), 7.87 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.77 (s, 1H), 7.69 – 7.61 (m, 1H), 7.44 – 7.34 (m, 2H), 6.77 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 4.03 (s, 3H), 3.96 – 3.85 (m, 2H), 3.57 – 3.46 (m, 2H), 2.71 (d, *J* = 11.9 Hz, 1H), 2.67 – 2.54 (m, 1H), 1.95 – 1.80 (m, 1H), 1.66 (d, *J* = 12.4 Hz, 1H).

EJEMPLO 45: (3S,4R)-1-((4-(4,6-DIMETIL-1H-PIRROL[2,3-B]PIRIDIN-5-IL)FENIL)SULFONIL)-4-((5-(TRIFLUOROMETIL)PIRIDIN-2-IL)AMINO)PIPERIDIN-3-OL



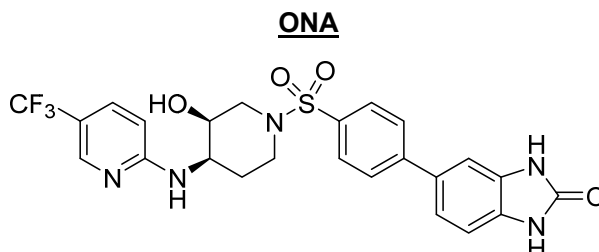
(3S,4R)-1-((4-bromofenil)sulfonil)-4-((5-(trifluorometil)piridin-2-il)amino)piperidin-3-ol (98 mg, 0.204 mmol), bis(pinacolato)diboro (62 mg, 0.245 mmol, 1.2 equiv.), acetato de potasio (60 mg, 0.612 mmol, 3 equiv.) y [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio(II), complejo con diclorometano (3 mg, 0.004 mmol, 0.02 equiv.) se adicionaron a 1 mL de dioxano en un vial con tapón de septo de 20 mL y la mezcla se roció con nitrógeno por 5 minutos. El vial se selló y la mezcla se agitó a 125 °C por 15 minutos, después se enfrió bajo atmósfera de nitrógeno para revelar la conversión completa al intermediario éster de boronato. A dicha mezcla se adicionaron: carbonato de potasio (141 mg, 1.02 mmol, 5 equiv.), 5-bromo-4,6-dimetil-1H-pirrol[2,3-b]piridina (46 mg, 0.204 mmol, 1 equiv.), [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio(II), complejo con diclorometano (20 mg, 0.025 mmol, 0.12 equiv.) y 0.5 mL de agua. La mezcla se roció con nitrógeno por 5 minutos. El vial se selló y la mezcla se agitó a 105 °C por 16 horas, después se enfrió bajo atmósfera de nitrógeno para revelar la conversión completa del intermediario éster de boronato. La mezcla se diluyó con 3 mL de EtOAc y 2 mL de agua. La capa acuosa se desechó; la capa orgánica se concentró bajo una corriente de nitrógeno y se disolvió en 4 mL de DMSO (por sus siglas en inglés). La solución se inyectó a través de un filtro de jeringa en HPLC preparativa (20-50 % de ACN, 0.1 % de TFA) para obtener el compuesto del título. MS: (ES) *m/z* calculado para C₂₆H₂₆F₃N₅O₃S [M+H]⁺ 546.2, encontrado 546.2. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.48 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.81 (d, *J* = 7.9 Hz, 2H), 7.58 (dd, *J* = 8.8, 2.5 Hz, 1H), 7.49 (d, *J* = 7.9 Hz, 2H), 7.39-7.32 (m, 1H), 7.20-7.05 (m, 1H), 6.70 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 6.49-6.43 (m, 1H), 5.26 (d, *J* = 4.2 Hz, 1H), 3.95-3.85 (m, 2H), 3.60-3.46 (m, 2H), 2.68 (d, *J* = 11.8 Hz, 1H), 2.56 (t, *J* = 12 Hz, 1H), 2.20 (s, 3H), 2.16 (s, 3H), 1.90 (c, *J* = 11.6 Hz, 1H), 1.73-1.63 (m, 1H).

EJEMPLO 46: 5-(4-(((3S,4R)-3-HIDROXI-4-((5-(TRIFLUOROMETIL)PIRIDIN-2-IL)AMINO)PIPERIDIN-1-IL)SULFONIL)FENIL)-6-METIL-1H-PIRROLO[2,3-B]PIRIDIN-3-CARBONITRILLO



(3S,4R)-1-((4-bromofenil)sulfonil)-4-((5-(trifluorometil)piridin-2-il)amino)piperidin-3-ol (100 mg, 0.21 mmol), bis(pinacolato)diboro (64 mg, 0.25 mmol), KOAc (61 mg, 0.62 mmol) y Pd(dppf)Cl₂·DCM (2 mg, 0.002 mmol) se colocaron en un vial con tapón de septo. A esto se adicionaron 1 mL de dioxano y la mezcla se roció con nitrógeno por 10 minutos. Se selló el vial, se agitó la mezcla a 100 °C por 1 h y se enfrió cuando la reacción se había completado. A la mezcla se adicionó K₂CO₃ (163 mg, 0.62 mmol), 5-bromo-6-metil-1H-pirrollo[2,3-b]piridin-3-carbonitrilo (54 mg, 0.23 mmol), Pd(dppf)Cl₂·DCM (20 mg, 0.021 mmol) y 0.25 mL de agua. La mezcla se roció con nitrógeno por 10 minutos. El vial se cerró herméticamente, la mezcla se agitó a 100 °C por 16 horas y se enfrió cuando la reacción se había completado. La mezcla se purificó mediante cromatografía en gel de SiO₂ seguida de HPLC preparativa en fase inversa para dar 5-(4-(((3S,4R)-3-hidroxi-4-((5-(trifluorometil)piridin-2-il)amino)piperidin-1-il)sulfonil)fenil)-6-metil-1H-pirrollo[2,3-b]piridin-3-carbonitrilo. MS: (ES) *m/z* calculado para C₂₆H₂₄F₃N₆O₃S [M+H]⁺ 557.2, encontrado 557.2. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.80 (d, *J* = 3.1 Hz, 1H), 8.42 (d, *J* = 3.0 Hz, 1H), 8.20 (ddd, *J* = 2.3, 1.0, 1.0 Hz, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.82 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.72 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.59 (dd, *J* = 9.1, 2.6 Hz, 1H), 7.18 (s, 1H), 6.71 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 3.95 – 3.85 (m, 1H), 3.57 – 3.46 (m, 2H), 2.69 (d, *J* = 12 Hz, 2H), 2.62 – 2.52 (m, 1H), 2.51 (s, 3H), 1.95 – 1.84 (m, 1H), 1.70 – 1.63 (m, 1H).

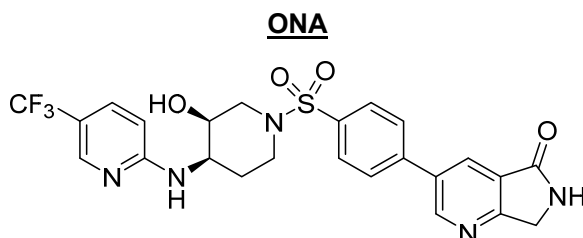
EJEMPLO 47: 5-(4-(((3S,4R)-3-HIDROXI-4-((5-(TRIFLUOROMETIL)PIRIDIN-2-IL)AMINO)PIPERIDIN-1-IL)SULFONIL)FENIL)-1,3-DIHIDRO-2H-BENZO[D]IMIDAZOL-2-ONA



A (3S,4R)-1-((4-bromofenil)sulfonil)-4-((5-(trifluorometil)piridin-2-il)amino)piperidin-3-ol se adicionó K₂CO₃ 2 M (0.26 mL, 0.53 mmol), 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,3-dihidro-2H-benzo[d]imidazol-2-ona (41 mg, 0.16 mmol), Pd(dppf)Cl₂·DCM (13 mg, 0.016 mmol)

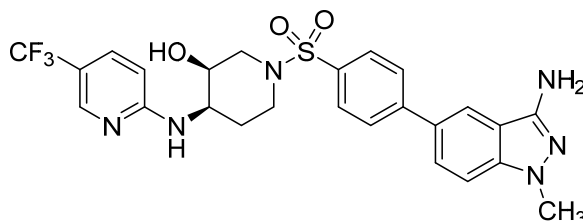
en un vial con tapón de septo. A esto se adicionó 1 mL de dioxano. La mezcla se purgó con nitrógeno por 5 minutos. El vial se cerró herméticamente, la mezcla se agitó a 100 °C por 16 horas y se enfrió cuando la reacción se había completado. La mezcla se purificó mediante HPLC preparativa en fase inversa para obtener 5-(4-(((3*S*,4*R*)-3-hidroxi-4-((5-(trifluorometil)piridin-2-il)amino)piperidin-1-il)sulfonil)fenil)-1,3-dihidro-2*H*-benzo[*d*]imidazol-2-ona. MS: (ES) *m/z* calculado para C₂₄H₂₂F₃N₅O₄S [M+H]⁺ 534.1, encontrado 534.2. ¹H RMN (400 MHz, Metanol-*d*₄) δ 8.19 (s, 1H), 7.85 (s, 4H), 7.80 – 7.75 (m, 1H), 7.44 – 7.33 (m, 2H), 7.16 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 6.90 (d, *J* = 9.3 Hz, 1H), 4.05 – 3.98 (m, 1H), 3.92 – 3.84 (m, 1H), 3.68 – 3.60 (m, 2H), 2.88 – 2.78 (m, 1H), 2.76 – 2.67 (m, 1H), 2.11 – 2.01 (c, *J* = 10.1 Hz, 1H), 1.91 – 1.82 (m, 1H).

EJEMPLO 48: 3-(4-(((3*S*,4*R*)-3-HIDROXI-4-((5-(TRIFLUOROMETIL)PIRIDIN-2-IL)AMINO)PIPERIDIN-1-IL)SULFONIL)FENIL)-6,7-DIHIDRO-5H-PIRROLO[3,4-B]PIRIDIN-5-ONA



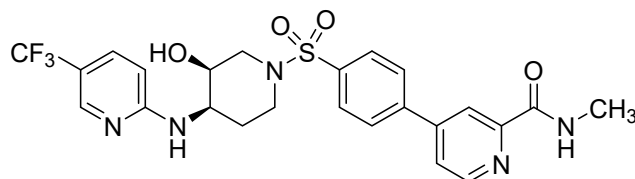
(3*S*,4*R*)-1-((4-bromofenil)sulfonil)-4-((5-(trifluorometil)piridin-2-il)amino)piperidin-3-ol (100 mg, 0.21 mmol), bis(pinacolato)diboro (64 mg, 0.25 mmol), KOAc (62 mg, 0.63 mmol) y Pd(dppf)Cl₂·DCM (2 mg, 0.0021 mmol) se colocaron en un vial con tapón de septo. A esto se adicionó 1 mL de dioxano y la mezcla se purgó con nitrógeno por 5 minutos. El vial se cerró herméticamente, la mezcla se agitó a 100 °C por 3 h y se enfrió cuando la reacción se había completado. A la mezcla se adicionó K₂CO₃ 2 M (0.53 mL, 1.06 mmol), 3-bromo-6,7-dihidro-5*H*-pirrolo[3,4-*b*]piridin-5-ona (45 mg, 0.21 mmol), Pd(dppf)Cl₂·DCM (17 mg, 0.21 mmol). La mezcla se roció con nitrógeno por 5 minutos. El vial se cerró herméticamente, la mezcla se agitó a 100 °C por 16 horas y se enfrió cuando la reacción se había completado. La mezcla se purificó mediante cromatografía en gel de SiO₂ y posteriormente HPLC preparativa en fase inversa para dar 3-(4-(((3*S*,4*R*)-3-hidroxi-4-((5-(trifluorometil)piridin-2-il)amino)piperidin-1-il)sulfonil)fenil)-6,7-dihidro-5*H*-pirrolo[3,4-*b*]piridin-5-ona. MS: (ES) *m/z* calculado para C₂₄H₂₂F₃N₅O₄S [M+H]⁺ 534.1, encontrado 534.2. ¹H RMN (400 MHz, Metanol-*d*₄) δ 9.10 (s, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.05 – 7.94 (m, 4H), 7.87 (d, *J* = 9.3 Hz, 1H), 7.01 (d, *J* = 9.4 Hz, 1H), 4.59 (s, 2H), 4.02 (s, 1H), 3.94 – 3.78 (m, 1H), 3.70 – 3.60 (m, 2H), 2.92 – 2.74 (m, 2H), 2.13 – 1.85 (m, 2H).

EJEMPLO 49: (3S,4R)-1-((4-(3-AMINO-1-METIL-1H-INDAZOL-5-IL)FENIL)SULFONIL)-4-((5-(TRIFLUOROMETIL)PIRIDIN-2-IL)AMINO)PIPERIDIN-3-OL



(3S,4R)-1-((4-bromofenil)sulfonil)-4-((5-(trifluorometil)piridin-2-il)amino)piperidin-3-ol (100 mg, 0.21 mmol), bis(pinacolato)diboro (64 mg, 0.25 mmol), KOAc (62 mg, 0.63 mmol) y Pd(dppf)Cl₂·DCM (2 mg, 0.0021 mmol) se colocaron en un vial con tapón de septo. A esto se adicionó 1 mL de dioxano y la mezcla se purgó con nitrógeno por 5 minutos. Se selló el vial, se agitó la mezcla a 100 °C por 3 h y se enfrió cuando la reacción se había completado. A la mezcla se adicionó K₂CO₃ 2 M (0.53 mL, 1.06 mmol), 5-bromo-1-metil-1H-indazol-3-amina (47 mg, 0.21 mmol), Pd(dppf)Cl₂·DCM (17 mg, 0.21 mmol). La mezcla se roció con nitrógeno por 5 minutos. El vial se cerró herméticamente, la mezcla se agitó a 100 °C por 16 horas y se enfrió cuando la reacción se había completado. La mezcla se purificó mediante cromatografía en gel de SiO₂ y posteriormente HPLC preparativa en fase inversa para dar (3S,4R)-1-((4-(3-amino-1-metil-1H-indazol-5-il)fenil)sulfonil)-4-((5-(trifluorometil)piridin-2-il)amino)piperidin-3-ol. MS: (ES) *m/z* calculado para C₂₅H₂₅F₃N₆O₃S [M+H]⁺ 547.2, encontrado 547.2. ¹H RMN (400 MHz, Metanol-*d*₄) δ 8.19 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.95 – 7.83 (m, 5H), 7.77 (dd, *J* = 9.2, 2.4 Hz, 1H), 7.55 (s, 1H), 6.90 (d, *J* = 9.1 Hz, 1H), 4.02 (s, 1H), 3.95 – 4.80 (m, 4H), 3.71 – 3.62 (m, 2H), 2.82 (d, *J* = 12.2 Hz, 1H), 2.71 (t, *J* = 11.2 Hz, 1H), 2.11 – 2.03 (m, 1H), 1.90 – 1.82 (m, 1H).

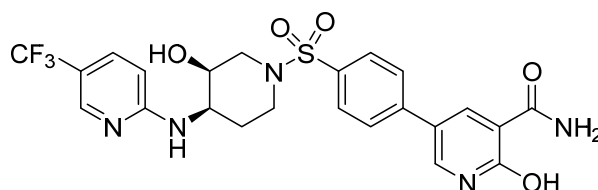
EJEMPLO 50: 4-(4-(((3S,4R)-3-HIDROXI-4-((5-(TRIFLUOROMETIL)PIRIDIN-2-IL)AMINO)PIPERIDIN-1-IL)SULFONIL)FENIL)-N-METILPICOLINAMIDA



En un vial de 40 mL, se disolvió 4-(4-(((3S,4R)-3-hidroxi-4-((5-(trifluorometil)piridin-2-il)amino)piperidin-1-il)sulfonil)fenil)picolinato de metilo (34 mg, 0.063 mmol) en metilamina al 33 % en etanol (4 mL, 34 mmol). El vial se cerró herméticamente y se calentó a 50 °C por 2 horas, tras lo cual la reacción se concentró al vacío y el residuo se purificó mediante cromatografía preparativa en fase inversa para dar 4-(4-(((3S,4R)-3-hidroxi-4-((5-(trifluorometil)piridin-2-il)amino)piperidin-1-il)sulfonil)fenil)-N-metilpicolinamida. MS: (ES) *m/z* calculado para C₂₄H₂₅F₃N₅O₄S [M+H]⁺ 536.2, encontrado 536.1. ¹H RMN (400 MHz, Metanol-*d*₄) δ 8.74 (dd, *J*

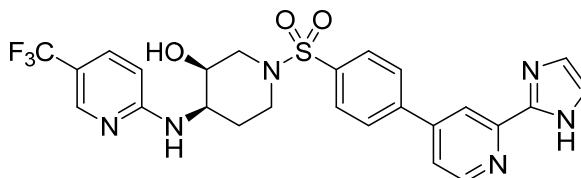
= 5.0, 0.8 Hz, 1H), 8.41 (dd, J = 1.9, 0.8 Hz, 1H), 8.17 – 8.13 (m, 1H), 8.10 – 8.02 (m, 2H), 8.02 – 7.93 (m, 2H), 7.90 (dd, J = 5.1, 1.9 Hz, 1H), 7.55 (dd, J = 9.0, 2.5 Hz, 1H), 6.63 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 4.01 (s, 1H), 3.92 (d, J = 10.9 Hz, 1H), 3.76 – 3.65 (m, 2H), 3.01 (s, 3H), 2.79 (d, J = 12.3 Hz, 1H), 2.68 (t, J = 10.8 Hz, 1H), 2.09 – 1.92 (m, 1H), 1.85 – 1.77 (m, 1H).

EJEMPLO 51: 2-HIDROXI-5-(4-(((3S,4R)-3-HIDROXI-4-((5-(TRIFLUOROMETIL)PIRIDIN-2-IL)AMINO)PIPERIDIN-1-IL)SULFONIL)FENIL)NICOTINAMIDA



A (3S,4R)-1-((4-bromofenil)sulfonil)-4-((5-(trifluorometil)piridin-2-il)amino)piperidin-3-ol (80 mg, 0.17 mmol) se adicionó bis(pinacolato)diboro (52 mg, 0.20 mmol) y KOAc (51 mg, 0.52 mmol) y Pd(dppf)Cl₂·DCM (1.4 mg, 0.0017 mmol) en un vial de 4 mL. A esto se adicionaron 1 mL de dioxano y la mezcla se roció con nitrógeno por 10 minutos. El vial se cerró con un tapón revestido de teflón, la mezcla se agitó a 100 °C por 2.7 h y se enfrió cuando la reacción se había completado. A la mezcla se adicionó K₂CO₃ (121 mg, 0.88 mmol), 5-bromo-2-hidroxinicotinamida (37 mg, 0.17 mmol), Pd(dppf)Cl₂·DCM (13 mg, 0.016 mmol) y 0.5 mL de agua. La mezcla se roció con nitrógeno por 8 minutos, el vial se selló, la mezcla se agitó a 100 °C por 1.3 horas y se enfrió cuando la reacción se había completado. La mezcla se purificó mediante HPLC preparativa en fase inversa para dar 2-hidroxi-5-(4-(((3S,4R)-3-hidroxi-4-((5-(trifluorometil)piridin-2-il)amino)piperidin-1-il)sulfonil)fenil)nicotinamida. MS: (ES) m/z calculado para C₂₃H₂₃F₃N₅O₅S [M+H]⁺ 538.1, encontrado 538.0. ¹H RMN (400 MHz, Metanol-*d*₄) δ 8.85 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.12 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 7.93 – 7.82 (m, 4H), 7.79 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.92 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 4.01 (s, 1H), 3.91 – 3.84 (m, 1H), 3.68 – 3.59 (m, 2H), 2.82 (d, J = 12.4 Hz, 1H), 2.72 (t, J = 11.3 Hz, 1H), 2.10 – 2.00 (m, 1H), 1.85 (d, J = 12.6 Hz, 1H).

EJEMPLO 52: (3S,4R)-1-((4-(2-(1H-IMIDAZOL-2-IL)PIRIDIN-4-IL)FENIL)SULFONIL)-4-((5-(TRIFLUOROMETIL)PIRIDIN-2-IL)AMINO)PIPERIDIN-3-OL

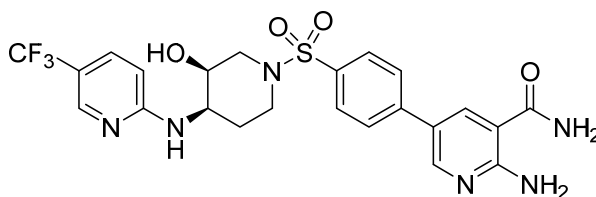


Paso a: A (3S,4R)-1-((4-bromofenil)sulfonil)-4-((5-(trifluorometil)piridin-2-il)amino)piperidin-3-ol (190 mg, 0.40 mmol) se adicionó bis(pinacolato)diboro (122 mg, 0.48 mmol), KOAc (118 mg, 1.2 mmol), dioxano (2 mL) y Pd(dppf)Cl₂·DCM (3 mg, 0.0040 mmol) en un vial con tapón de septo. La mezcla se roció con nitrógeno por 5 minutos. El vial se cerró

herméticamente, la mezcla se agitó a 100 °C por 1.5 h y se enfrió cuando la reacción se había completado. A la mezcla se adicionó K₂CO₃ (276 mg, 2.0 mmol), 4-bromopicolinaldehído (89 mg, 0.48 mmol), agua (1 mL) y Pd(dppf)Cl₂·DCM (33 mg, 0.040 mmol). La mezcla se roció con nitrógeno por 5 minutos. El vial se cerró herméticamente, la mezcla se agitó a 100 °C por 1.5 horas y se enfrió cuando la reacción se había completado. La mezcla se purificó mediante cromatografía en gel de SiO₂ para dar 4-(4-(((3*S*,4*R*)-3-hidroxi-4-((5-(trifluorometil)piridin-2-il)amino)piperidin-1-il)sulfonil)fenil)picolinaldehído.

Paso b: Se agitó a temperatura ambiente por 16 h una mezcla de (3*S*,4*R*)-1-((4-(2-(1*H*-imidazol-2-il)piridin-4-il)fenil)sulfonil)-4-((5-(trifluorometil)piridin-2-il)amino)piperidin-3-ol (130 mg, 0.26 mmol), glioxal (40 % en peso en agua, 60 µL, 0.52 mmol) y acetato de amonio (100 mg, 1.3 mmol) en metanol (2 mL) se agitó a temperatura ambiente por 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua (20 mL). El sólido resultante se filtró y purificó mediante HPLC preparativa en fase inversa, seguida de cromatografía en gel de SiO₂, para dar (3*S*,4*R*)-1-((4-(2-(1*H*-imidazol-2-il)piridin-4-il)fenil)sulfonil)-4-((5-(trifluorometil)piridin-2-il)amino)piperidin-3-ol. MS: (ES) *m/z* calculado para C₂₅H₂₄F₃N₆O₃S [M+H]⁺ 545.2, encontrado 545.1. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.99 (s, 1H), 8.73 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.12 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.91 (d, *J* = 7.9 Hz, 2H), 7.81 – 7.73 (m, 1H), 7.62 – 7.54 (m, 1H), 7.22 (s, 2H), 7.12 (s, 1H), 6.69 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 5.25 (d, *J* = 4.4 Hz, 1H), 3.98-3.84 (m, 2H), 3.58-3.44 (m, 2H), 2.78-2.70 (m, 1H), 2.68-2.58 (m, 1H), 1.95-1.79 (m, 1H), 1.70-1.61 (m, 1H).

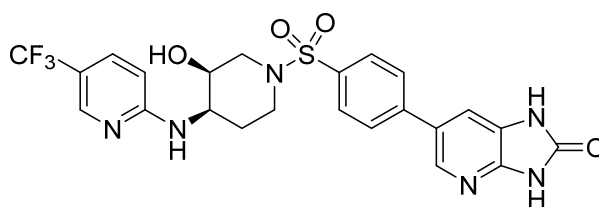
EJEMPLO 53: 2-AMINO-5-(4-(((3*S*,4*R*)-3-HIDROXI-4-((5-(TRIFLUOROMETIL)PIRIDIN-2-IL)AMINO)PIPERIDIN-1-IL)SULFONIL)FENIL)NICOTINAMIDA



A (3*S*,4*R*)-1-((4-bromofenil)sulfonil)-4-((5-(trifluorometil)piridin-2-il)amino)piperidin-3-ol (82 mg, 0.17 mmol) se adicionó bis(pinacolato)diboro (54 mg, 0.21 mmol) y KOAc (51 mg, 0.52 mmol) y Pd(dppf)Cl₂·DCM (2.4 mg, 0.0029 mmol) en un vial de 4 mL. A esto se adicionaron 1 mL de dioxano y la mezcla se roció con nitrógeno por 8 minutos. El vial se cerró con un tapón revestido de teflón, la mezcla se agitó a 100 °C por 3.6 h y se enfrió cuando la reacción se había completado. A la mezcla se adicionó K₂CO₃ (117 mg, 0.85 mmol), 2-amino-5-bromonicotinamida (37 mg, 0.17 mmol), Pd(dppf)Cl₂·DCM (13 mg, 0.016 mmol) y 0.5 mL de agua. La mezcla se roció con nitrógeno por 10 minutos. El vial se cerró herméticamente, la mezcla se agitó a 100 °C por 1.3 horas y se enfrió cuando la reacción se había completado. La mezcla se purificó mediante HPLC preparativa en fase inversa para dar 2-amino-5-(4-(((3*S*,4*R*)-3-hidroxi-4-((5-

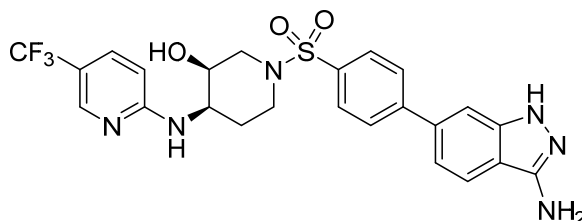
(trifluorometil)piridin-2-il)amino)piperidin-1-il)sulfonil)fenil)nicotinamida. MS: (ES) m/z calculado para $C_{23}H_{24}F_3N_6O_4S$ $[M+H]^+$ 537.2, encontrado 537.2. 1H RMN (400 MHz, Metanol- d_4) δ 8.78 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.49 – 8.43 (m, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.94 (d, J = 2.1 Hz, 4H), 7.65 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 6.75 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 4.01 (s, 1H), 3.89 (d, J = 10.4 Hz, 1H), 3.77 – 3.64 (m, 2H), 2.76 (d, J = 12.2 Hz, 1H), 2.64 (t, J = 11.5 Hz, 1H), 2.02 (dd, J = 13.3, 9.5 Hz, 1H), 1.82 (d, J = 15.1 Hz, 1H).

EJEMPLO 54: 6-(4-(((3S,4R)-3-HIDROXI-4-((5-(TRIFLUOROMETIL)PIRIDIN-2-IL)AMINO)PIPERIDIN-1-IL)SULFONIL)FENIL)-1,3-DIHIDRO-2H-IMIDAZO[4,5-B]PIRIDIN-2-ONA



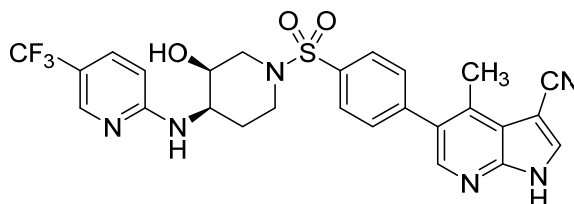
(3S,4R)-1-((4-bromofenil)sulfonil)-4-((5-(trifluorometil)piridin-2-il)amino)piperidin-3-ol (100 mg, 0.21 mmol), bis(pinacolato)diboro (64 mg, 0.25 mmol), KOAc (62 mg, 0.63 mmol) y $Pd(dppf)Cl_2 \cdot DCM$ (2 mg, 0.0021 mmol) se colocaron en un vial con tapón de septo. A esto se adicionaron 1 mL de dioxano y la mezcla se roció con nitrógeno por 5 minutos. El vial se cerró herméticamente, la mezcla se agitó a 100 °C por 3 h y se enfrió cuando la reacción se había completado. A la mezcla se adicionó K_2CO_3 2 M (0.53 mL, 1.06 mmol), 6-bromo-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-b]piridin-2-ona (37 mg, 0.21 mmol), $Pd(dppf)Cl_2 \cdot DCM$ (17 mg, 0.21 mmol). La mezcla se purgó con nitrógeno por 5 minutos. El vial se cerró herméticamente, la mezcla se agitó a 100 °C por 16 horas y se enfrió cuando la reacción se había completado. La mezcla se purificó mediante cromatografía en gel de SiO_2 y posteriormente HPLC preparativa en fase inversa para dar 6-(4-(((3S,4R)-3-hidroxi-4-((5-(trifluorometil)piridin-2-il)amino)piperidin-1-il)sulfonil)fenil)-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-b]piridin-2-ona. MS: (ES) m/z calculado para $C_{23}H_{21}F_3N_6O_4S$ $[M+H]^+$ 535.1, encontrado 535.2. 1H RMN (400 MHz, Metanol- d_4) δ 8.27 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.92 – 7.87 (m, 4H), 7.78 – 7.74 (m, 1H), 7.683 (s, 1H), 6.90 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 4.05 – 3.98 (m, 1H), 3.92 – 3.84 (m, 1H), 3.68 – 3.60 (m, 2H), 2.88 – 2.78 (m, 1H), 2.76 – 2.67 (m, 1H), 2.11 – 2.01 (c, J = 10.1 Hz, 1H), 1.91 – 1.82 (m, 1H).

EJEMPLO 55: (3S,4R)-1-((4-(3-AMINO-1H-INDAZOL-6-IL)FENIL)SULFONIL)-4-((5-(TRIFLUOROMETIL)PIRIDIN-2-IL)AMINO)PIPERIDIN-3-OL



(3S,4R)-1-((4-bromofenil)sulfonyl)-4-((5-(trifluorometil)piridin-2-il)amino)piperidin-3-ol (100 mg, 0.21 mmol), bis(pinacolato)diboro (64 mg, 0.25 mmol), KOAc (62 mg, 0.63 mmol) y Pd(dppf)Cl₂·DCM (2 mg, 0.0021 mmol) se colocaron en un vial con tapón de septo. A esto se adicionaron 1 mL de dioxano y la mezcla se roció con nitrógeno por 5 minutos. El vial se cerró herméticamente, la mezcla se agitó a 100 °C por 3 h y se enfrió cuando la reacción se había completado. A la mezcla se adicionó K₂CO₃ 2 M (0.53 mL, 1.06 mmol), 6-bromo-1H-indazol-3-amina (45 mg, 0.21 mmol), Pd(dppf)Cl₂·DCM (17 mg, 0.21 mmol). La mezcla se purgó con nitrógeno por 5 minutos. El vial se cerró herméticamente, la mezcla se agitó a 100 °C por 16 horas y se enfrió cuando la reacción se había completado. La mezcla se purificó mediante cromatografía en gel de SiO₂ y posteriormente HPLC preparativa en fase inversa para dar (3S,4R)-1-((4-(3-amino-1H-indazol-6-il)fenil)sulfonyl)-4-((5-(trifluorometil)piridin-2-il)amino)piperidin-3-ol. MS: (ES) *m/z* calculado para C₂₄H₂₃F₃N₆O₃S [M+H]⁺ 533.1, encontrado 533.1. ¹H RMN (400 MHz, Metanol-*d*₄) δ 8.18 (s, 1H), 8.04 (dd, *J* = 8.6, 0.8 Hz, 1H), 7.98 – 7.90 (m, 4H), 7.74 – 7.65 (m, 2H), 7.57 (dd, *J* = 8.6, 1.5 Hz, 1H), 6.80 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 4.02 (s, 1H), 3.94 – 3.86 (m, 1H), 3.75 – 3.65 (m, 2H), 2.80 (d, *J* = 11.8 Hz, 1H), 2.69 (t, *J* = 11.0 Hz, 1H), 2.10 – 2.01 (m, 1H), 1.88 – 1.80 (m, 1H). MS: (ES) *m/z* calculado para C₂₄H₂₃F₃N₆O₃S [M+H]⁺ 533.1, observado 533.1.

EJEMPLO 56: 5-(4-(((3S,4R)-3-HIDROXI-4-((5-(TRIFLUOROMETIL)PIRIDIN-2-IL)AMINO)PIPERIDIN-1-IL)SULFONIL)FENIL)-4-METIL-1H-PIRROLO[2,3-B]PIRIDIN-3-CARBONITRILO



Una mezcla de 5-bromo-4-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (422 mg, 2.0 mmol), paraformaldehído (66 mg, 2.2 mmol) y clorhidrato de dimetilamina (179 mg, 2.2 mmol) en 1-butanol (10 mL) se agitó a 100 °C por 5 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura

ambiente y se concentró. El residuo se suspendió en HCl 1 M (20 mL) y se lavó con éter dietílico (3x10 mL). Los extractos etéreos se desecharon y la capa acuosa se basificó a pH ~ 12 por la adición de carbonato de potasio sólido y se extrajo con acetato de etilo (3x20 mL). Los extractos combinados de acetato de etilo se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron para dar 1-(5-bromo-4-metil-1*H*-pirrol[2,3-*b*]piridin-3-il)-*N,N*-dimetilmetanamina, que se usó directamente sin purificación.

Una mezcla de 1-(5-bromo-4-metil-1*H*-pirrol[2,3-*b*]piridin-3-il)-*N,N*-dimetilmetanamina (300 mg, 1.1 mmol) y hexametilentetramina (154 mg, 1.1 mmol) en ácido propiónico (1 mL) y agua (0.5 mL) se agitó a 120 °C por 3.5 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con agua (10 mL). El sólido resultante se filtró, se lavó con agua y acetonitrilo y se secó para dar 5-bromo-4-metil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridina-3-carbaldehído, que se usó directamente sin purificación.

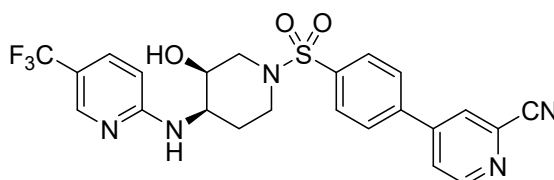
Una mezcla de 5-bromo-4-metil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridina-3-carbaldehído (120 mg, 0.50 mmol) e hidroclicuro de hidroxilamina (42 mg, 0.60 mmol) en piridina (1 mL) se agitó a temperatura ambiente por 1 hora. Se adicionó anhídrido acético (2.5 mL) y se continuó agitando a 100 °C por 1.5 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con agua (10 mL). El sólido resultante se filtró, se lavó con agua y se purificó mediante cromatografía en gel de SiO₂ (hexano/acetato de etilo) para dar 1-acetil-5-bromo-4-metil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridina-3-carbonitrilo.

Se disolvió 1-acetil-5-bromo-4-metil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridina-3-carbonitrilo (100 mg, 0.36 mmol) en metanol (2 mL), y se adicionó NaOH 1 M (2 mL). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente por 1 hora. La mezcla de reacción se diluyó con agua (20 mL) y se extrajo con acetato de etilo (3x10 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron para dar 5-bromo-4-metil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridina-3-carbonitrilo, que se usó directamente sin purificación.

A (3*S*,4*R*)-1-((4-bromofenil)sulfonil)-4-((5-(trifluorometil)piridin-2-il)amino)piperidin-3-ol (96 mg, 0.20 mmol) se adicionó bis(pinacolato)diboro (61 mg, 0.24 mmol), KOAc (59 mg, 0.60 mmol), dioxano (1 mL) y Pd(dppf)Cl₂·DCM (2 mg, 0.0020 mmol) en un vial con tapón de septo. La mezcla se roció con nitrógeno por 5 minutos. El vial se cerró herméticamente, la mezcla se agitó a 100 °C por 1 h y se enfrió cuando la reacción se había completado. A la mezcla se adicionó K₂CO₃ (83 mg, 0.60 mmol), 5-bromo-4-metil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-carbonitrilo (57 mg, 0.24 mmol), dioxano (2 mL), agua (1 mL) y Pd(dppf)Cl₂·DCM (16 mg, 0.020 mmol). La mezcla se roció con nitrógeno por 5 minutos. El vial se cerró herméticamente, la mezcla se agitó a 100 °C por 16 horas y se enfrió cuando la reacción se había completado. La mezcla se purificó mediante cromatografía en gel de SiO₂, seguida de HPLC preparativa en fase inversa para dar

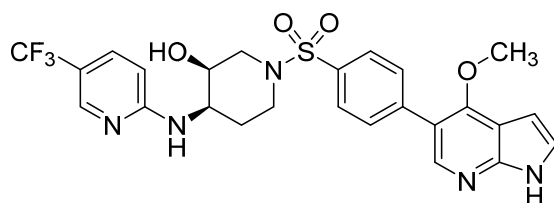
5-(4-(((3*S*,4*R*)-3-hidroxi-4-((5-(trifluorometil)piridin-2-il)amino)piperidin-1-il)sulfonil)fenil)-4-metil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-carbonitrilo. MS: (ES) m/z calculado para $C_{26}H_{24}F_3N_6O_3S$ $[M+H]^+$ 557.2, encontrado 557.1. 1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12.93 (s, 1H), 8.51 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.22 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H), 7.86 (d, $J = 7.7$ Hz, 2H), 7.72 (d, $J = 7.7$ Hz, 2H), 7.60 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 7.15 (s, 1H), 6.72 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H), 5.27 (d, $J = 4.4$ Hz, 1H), 3.99-3.86 (m, 2H), 3.61-3.48 (m, 2H), 2.74 (d, $J = 11.8$ Hz, 1H), 2.68-2.58 (m, 4H), 1.97-1.84 (m, 1H), 1.73-1.64 (m, 1H).

EJEMPLO 57: 4-(4-(((3*S*,4*R*)-3-HIDROXI-4-((5-(TRIFLUOROMETIL)PIRIDIN-2-IL)AMINO)PIPERIDIN-1-IL)SULFONIL)FENIL)PICOLINONITRIL



A (3*S*,4*R*)-1-((4-bromofenil)sulfonil)-4-((5-(trifluorometil)piridin-2-il)amino)piperidin-3-ol (190 mg, 0.40 mmol) se adicionó K_2CO_3 (166 mg, 1.2 mmol), 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)picolinonitrilo (110 mg, 0.48 mmol), dioxano (2 mL), agua (1 mL) y $Pd(dppf)Cl_2 \cdot DCM$ (33 mg, 0.040 mmol) en un vial con tapón de septo. La mezcla se roció con nitrógeno por 10 minutos. El vial se cerró herméticamente, la mezcla se agitó a 100 °C por 17 horas y se enfrió cuando la reacción se había completado. La mezcla se purificó mediante cromatografía en gel de SiO_2 (0-100 % de EtOAc/hexano) para dar 4-(4-(((3*S*,4*R*)-3-hidroxi-4-((5-(trifluorometil)piridin-2-il)amino)piperidin-1-il)sulfonil)fenil)picolinonitrilo. MS: (ES) m/z calculado para $C_{23}H_{21}F_3N_5O_3S$ $[M+H]^+$ 504.1, encontrado 504.0. 1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.88 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 8.54 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 8.21-8.14 (m, 4H), 7.92 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 7.58 (d, $J = 9.1$ Hz, 1H), 7.12 (s, 1H), 6.69 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H), 5.25 (d, $J = 4.3$ Hz, 1H), 3.96-3.84 (m, 2H), 3.60-3.46 (m, 2H), 2.73 (d, $J = 11.8$ Hz, 1H), 2.68-2.57 (m, 1H), 1.93-1.80 (m, 1H), 1.70-1.60 (m, 1H).

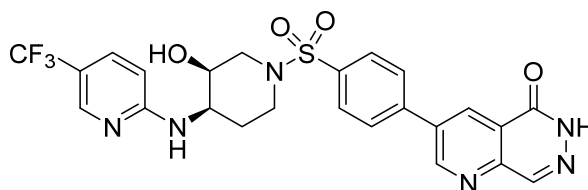
EJEMPLO 58: (3*S*,4*R*)-1-((4-(4-METOXI-1*H*-PIRROL[2,3-*B*]PIRIDIN-5-IL)FENIL)SULFONIL)-4-((5-(TRIFLUOROMETIL)PIRIDIN-2-IL)AMINO)PIPERIDIN-3-OL



(3*S*,4*R*)-1-((4-bromofenil)sulfonil)-4-((5-(trifluorometil)piridin-2-il)amino)piperidin-3-ol (65 mg, 0.135 mmol), bis(pinacolato)diboro (48 mg, 0.162 mmol), KOAc (46 mg, 0.46 mmol) y

Pd(dppf)Cl₂·DCM (1 mg, 0.01 mmol) se colocaron en un vial con tapón de septo. A esto se adicionaron 1 mL de dioxano y la mezcla se roció con nitrógeno por 10 minutos. Se selló el vial, se agitó la mezcla a 100 °C por 1 h y se enfrió cuando la reacción se había completado. A la mezcla se adicionó K₂CO₃ (112 mg, 0.81 mmol), 5-bromo-4-metoxi-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridina (34 mg, 0.15 mmol), Pd(dppf)Cl₂·DCM (10 mg, 0.010 mmol) y 0.5 mL de agua. La mezcla se roció con nitrógeno por 10 minutos. El vial se cerró herméticamente, la mezcla se agitó a 100 °C por 16 horas y se enfrió cuando la reacción se había completado. La mezcla se purificó mediante cromatografía en gel de SiO₂ seguida de HPLC preparativa en fase inversa para dar (3*S*,4*R*)-1-((4-(4-metoxi-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il)fenil)sulfonil)-4-((5-(trifluorometil)piridin-2-il)amino)piperidin-3-ol. MS: (ES) *m/z* calculado para C₂₅H₂₅F₃N₅O₄S [M+H]⁺ 548.2, encontrado 548.1. ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 8.27 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.91 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 7.80 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.72 (d, *J* = 9.1 Hz, 1H), 7.57 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 7.25 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H), 6.84 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 4.54 (s, 3H), 4.03 (s, 1H), 3.91 (d, *J* = 10.3 Hz, 1H), 3.75 – 3.66 (m, 2H), 2.81 (d, *J* = 12.2 Hz, 1H), 2.70 (dd, *J* = 11.3, 11.3 Hz, 1H), 2.19 – 1.98 (m, 1H), 1.89 – 1.81 (m, 1H).

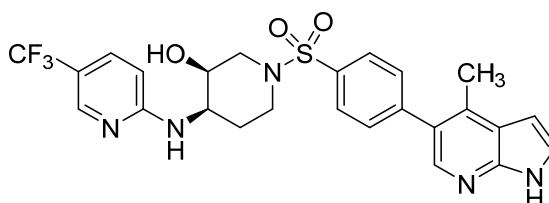
EJEMPLO 59: 3-(4-(((3*S*,4*R*)-3-HIDROXI-4-((5-(TRIFLUOROMETIL)PIRIDIN-2-IL)AMINO)PIPERIDIN-1-IL)SULFONIL)FENIL)PIRIDO[2,3-*D*]PIRIDAZIN-5(6*H*)-ONA



(3*S*,4*R*)-1-((4-bromofenil)sulfonil)-4-((5-(trifluorometil)piridin-2-il)amino)piperidin-3-ol (100 mg, 0.21 mmol), bis(pinacolato)diboro (64 mg, 0.25 mmol), KOAc (62 mg, 0.63 mmol) y Pd(dppf)Cl₂·DCM (2 mg, 0.0021 mmol) se colocaron en un vial con tapón de septo. A esto se adicionó 1 mL de dioxano y la mezcla se purgó con nitrógeno por 5 minutos. Se selló el vial, se agitó la mezcla a 100 °C por 3 h y se enfrió cuando la reacción se había completado. A la mezcla se adicionó K₂CO₃ 2 M (0.53 mL, 1.06 mmol), 3-bromopirido[2,3-*d*]piridazin-5(6*H*)-ona (48 mg, 0.21 mmol), Pd(dppf)Cl₂·DCM (17 mg, 0.21 mmol). La mezcla se roció con nitrógeno por 5 minutos. El vial se cerró herméticamente, la mezcla se agitó a 100 °C por 16 horas y se enfrió cuando la reacción se había completado. La mezcla se purificó mediante cromatografía en gel de SiO₂ y posteriormente HPLC preparativa en fase inversa para dar 3-(4-(((3*S*,4*R*)-3-hidroxi-4-((5-(trifluorometil)piridin-2-il)amino)piperidin-1-il)sulfonil)fenil)pirido[2,3-*d*]piridazin-5(6*H*)-ona. MS: (ES) *m/z* calculado para C₂₄H₂₁F₃N₆O₄S [M+H]⁺ 547.1, encontrado 547.2. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.32 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 8.75 – 8.69 (m, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.16 – 8.05 (m, 3H), 7.82 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.51 (dd, *J* = 8.9, 2.5 Hz, 1H), 7.05 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H), 6.63 (d, *J*

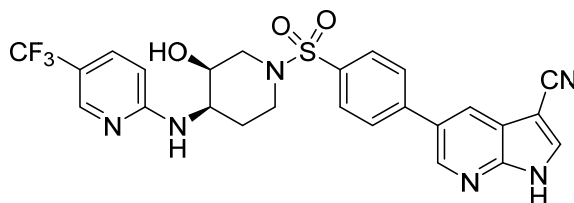
= 8.9 Hz, 1H), 5.18 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 3.90 – 3.80 (m, 2H), 3.52 – 3.40 (m, 2H), 2.67 (d, J = 11.7 Hz, 1H), 2.62 – 2.50 (m, 1H), 1.88 – 1.75 (m, 1H), 1.64 – 1.55 (m, 1H).

EJEMPLO 60: (3S,4R)-1-((4-(4-METIL-1H-PIRROL[2,3-B]PIRIDIN-5-IL)FENIL)SULFONIL)-4-((5-(TRIFLUOROMETIL)PIRIDIN-2-IL)AMINO)PIPERIDIN-3-OL



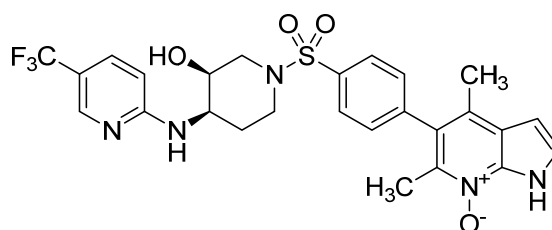
A (3S,4R)-1-((4-bromofenil)sulfonyl)-4-((5-(trifluorometil)piridin-2-il)amino)piperidin-3-ol (800 mg, 1.7 mmol), se adicionó bis(pinacolato)diboro (510 mg, 2.0 mmol), KOAc (530 mg, 5.4 mmol) y Pd(dppf)Cl₂·DCM (14 mg, 0.017 mmol) en un vial con tapón de septo. A esto se adicionaron 13 mL de dioxano y la mezcla se roció con nitrógeno por 10 minutos. Se selló el vial, se agitó la mezcla a 100 °C por 1.3 h y se enfrió cuando la reacción se había completado. A la mezcla se adicionó K₂CO₃ (1.2 g, 8.3 mmol), 5-bromo-4-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (390 mg, 1.8 mmol), Pd(dppf)Cl₂·DCM (140 mg, 0.17 mmol) y 7 mL de agua. La mezcla se roció con nitrógeno por 10 minutos. El vial se cerró herméticamente, la mezcla se agitó a 100 °C por 2.5 horas y se enfrió cuando la reacción se había completado. La mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente y se dejó reposar toda la noche, tras lo cual se observó una cantidad significativa de precipitado. Se adicionaron 5 mL de agua a la mezcla, y se recolectó un precipitado marrón oscuro por filtración, se lavó con agua (10 mL) y se secó al vacío, dejando 820 mg de un polvo marrón. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de SiO₂ (20-100 % de EtOAc, diclorometano). Las fracciones limpias se concentraron hasta sequedad y se trituraron con diclorometano para obtener el compuesto del título en forma de polvo blanquecino. MS: (ES) m/z calculado para C₂₅H₂₅F₃N₅O₃S [M+H]⁺ 532.2, encontrado 532.3. ¹H RMN (400 MHz, Metanol-*d*₄) δ 8.19 – 8.14 (m, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.95 – 7.87 (m, 2H), 7.67 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.60 – 7.52 (m, 1H), 7.43 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 6.68 – 6.60 (m, 2H), 4.05 – 3.90 (m, 2H), 3.79 – 3.67 (m, 2H), 2.79 (d, J = 11.8 Hz, 1H), 2.68 (td, J = 11.5, 3.0 Hz, 1H), 2.54 (d, J = 1.0 Hz, 3H), 2.07 – 1.96 (m, 1H), 1.89 – 1.79 (m, 1H).

EJEMPLO 61: 5-(4-(((3S,4R)-3-HIDROXI-4-((5-(TRIFLUOROMETIL)PIRIDIN-2-IL)AMINO)PIPERIDIN-1-IL)SULFONIL)FENIL)-1H-PIRROLO[2,3-B]PIRIDIN-3-CARBONITRILO



(3S,4R)-1-((4-bromofenil)sulfonil)-4-((5-(trifluorometil)piridin-2-il)amino)piperidin-3-ol (800 mg, 1.7 mmol), bis(pinacolato)diboro (510 mg, 2.0 mmol), KOAc (490 mg, 5.0 mmol) y Pd(dppf)Cl₂·DCM (14 mg, 0.017 mmol) se colocaron en un vial con tapón de septo. A esto se adicionaron 3 mL de dioxano y la mezcla se roció con nitrógeno por 20 minutos. El vial se cerró herméticamente, la mezcla se agitó a 100 °C por 45 minutos y se enfrió cuando la reacción se había completado. A la mezcla se adicionó K₂CO₃ (1.2 g, 8.7 mmol), 5-bromo-3-ciano-1H-pirrol[2,3-b]piridina (370 mg, 1.7 mmol), Pd(dppf)Cl₂·DCM (136 mg, 0.17 mmol) y 2 mL de agua. La mezcla se roció con nitrógeno por 20 minutos. El vial se cerró herméticamente, la mezcla se agitó a 100 °C por 16 horas y se enfrió cuando la reacción se había completado. La mezcla se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (50-100 % de EtOAc/DCM) para dar 5-(4-(((3S,4R)-3-hidroxi-4-((5-(trifluorometil)piridin-2-il)amino)piperidin-1-il)sulfonil)fenil)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-carbonitrilo. MS: (ES) *m/z* calculado para C₂₅H₂₂F₃N₆O₃S [M+H]⁺ 543.1, encontrado 543.3. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 13.02 (d, *J* = 3.1 Hz, 1H), 8.85 – 8.80 (m, 1H), 8.58 – 8.47 (m, 2H), 8.24 – 8.18 (m, 1H), 8.11 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.86 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.59 (dd, *J* = 9.0, 2.5 Hz, 1H), 7.16 – 7.09 (m, 1H), 6.71 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 5.29 – 5.23 (m, 1H), 3.96 – 3.88 (m, 2H), 3.60 – 3.47 (m, 2H), 2.73 (d, *J* = 11.8 Hz, 1H), 2.62 (t, *J* = 11.0 Hz, 1H), 2.02 – 1.83 (m, 1H), 1.72 – 1.63 (m, 1H).

EJEMPLO 62: 5-(4-(((3S,4R)-3-HIDROXI-4-((5-(TRIFLUOROMETIL)PIRIDIN-2-IL)AMINO)PIPERIDIN-1-IL)SULFONIL)FENIL)-4,6-DIMETIL-1H-PIRROLO[2,3-B]PIRIDINA 7-ÓXIDO

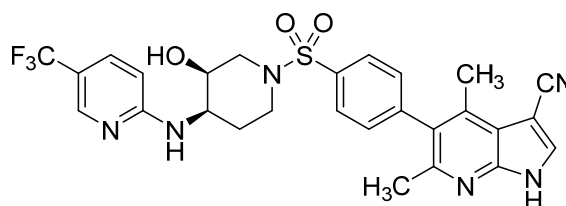


((3S,4R)-1-((4-(4,6-dimetil-1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-il)fenil)sulfonil)-4-((5-(trifluorometil)piridin-2-il)amino)piperidin-3-ol se sintetizó a partir de (3S,4R)-1-((4-

bromofenil)sulfonil)-4-((5-(trifluorometil)piridin-2-il)amino)piperidin-3-ol y 5-bromo-4,6-dimetil-1H-pirrol[2,3-b]piridina mediante el procedimiento de Miyaura/Suzuki de un único paso descrito en el Ejemplo 33.

((3S,4R)-1-((4-(4,6-dimetil-1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-il)fenil)sulfonil)-4-((5-(trifluorometil)piridin-2-il)amino)piperidin-3-ol (94 mg, 0.17 mmol) se disolvió en ácido acético (4 mL) en un vial con tapón de septo. Se adicionó ácido peracético (32 %, 54 µL, 1.5 equiv.) y la solución se agitó por 24 horas a temperatura ambiente. Se adicionó una porción adicional de ácido peracético (32 %, 18 µL, 0.5 equiv.) y la solución se agitó durante la noche a 30 °C, después se adicionó una tercera porción de ácido peracético (32 %, 18 µL, 0.5 equiv.) y la solución se agitó por 6 horas a 35 °C. La mezcla se inyectó directamente en una HPLC preparativa de fase inversa para dar 5-(4-(((3S,4R)-3-hidroxi-4-((5-(trifluorometil)piridin-2-il)amino)piperidin-1-il)sulfonil)fenil)-4,6-dimetil-1H-pirrol[2,3-b]piridina 7-óxido. MS: (ES) m/z calculado para $C_{26}H_{26}F_3N_5O_4S$ $[M+H]^+$ 562.2, encontrado 562.2. 1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12.35 (s, 1H), 8.30 – 8.17 (m, 1H), 7.95 – 7.79 (m, 2H), 7.61 (dd, J = 9.0, 2.5 Hz, 1H), 7.58 – 7.52 (m, 2H), 7.40 (dd, J = 3.4, 1.9 Hz, 1H), 7.13 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 6.73 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 6.66 (dd, J = 3.4, 1.7 Hz, 1H), 5.26 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 4.00 – 3.89 (m, 2H), 3.63 – 3.49 (m, 2H), 2.82 – 2.70 (m, 1H), 2.70 – 2.56 (m, 1H), 2.25 (s, 3H), 2.18 (s, 3H), 1.98 – 1.84 (m, 1H), 1.77 – 1.61 (m, 1H).

EJEMPLO 63: 5-(4-(((3S,4R)-3-HIDROXI-4-((5-(TRIFLUOROMETIL)PIRIDIN-2-IL)AMINO)PIPERIDIN-1-IL)SULFONIL)FENIL)-4,6-DIMETIL-1H-PIRROLO[2,3-B]PIRIDIN-3-CARBONITRILO

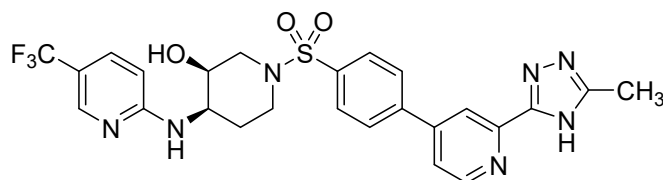


A la 5-bromo-4,6-dimetil-1H-pirrol[2,3-b]piridina (337 mg, 1.50 mmol) disuelta en NMP (5 mL) se adicionaron NaH al 60 % (72 mg, 1.80 mmol, 1.2 equiv.) y yodo (404 mg, 1.59 mmol, 1.06 equiv.) en un vial con tapón de septo. Tras agitar a temperatura ambiente por 1 h, se adicionaron 30 mL de agua y 0.1 mL de ácido acético. Los sólidos se filtraron y se lavaron con 30 mL de agua en el embudo, se secaron y después se lavaron con 5 mL de ciclohexano y se secaron de nuevo para dar 5-bromo-3-yodo-4,6-dimetil-1H-pirrol[2,3-b]piridina. Este material se usó en el siguiente paso sin purificación adicional. A una muestra de 172 mg del sólido así obtenido (0.49 mmol) colocada en un vial con tapón de septo, se adicionó 1 mL de THF, y la suspensión se enfrió a 0 °C bajo nitrógeno. A la suspensión se adicionaron 0.16 mL de solución

de bromuro de metilmagnesio 3 M en éter dietílico (0.48 mmol, 0.98 equiv.), seguido de 0.25 mL de cloruro de isopropilmagnesio 2 M en THF (1.02 equiv.). Se elevó la temperatura a 20 °C y se adicionaron 0.4 mL de complejo de cloruro de litio y cloruro de isopropilmagnesio 1.3 M en THF (turbo-Grignard, 1.06 equiv.), tras lo cual se elevó la temperatura a 30 °C. Se adicionaron 0.2 mL adicionales de solución de turbo-Grignard (0.53 equiv.) y se agitó a 30 °C por 2 horas más. Se adicionaron 0.2 mL adicionales de la disolución de turbo-Grignard (0.53 equiv.) y la disolución se agitó a 30 °C por 2 horas más. La solución se enfrió a 20 °C y se adicionó dimetilmalononitrilo (141 mg, 1.50 mmol, 3.06 equiv.) disuelto en THF (1 mL). Después de 15 minutos, la mezcla se apagó por la adición de ácido acético acuoso al 10 % y se extrajo con DCM. El extracto evaporado se purificó en gel de sílice usando un gradiente del 10-50 % de acetato de etilo en hexano como eluyente. Las fracciones concentradas con producto proporcionaron un residuo que se trituró con 1 mL de éter dietílico para proporcionar 5-bromo-4,6-dimetil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridina-3-carbonitrilo puro como polvo blanco. MS: (ES) *m/z* calculado para C₁₀H₈BrN₃ [M+H]⁺ 250.0, encontrado 250.2.

El 5-(4-(((3*S*,4*R*)-3-hidroxi-4-((5-(trifluorometil)piridin-2-il)amino)piperidin-1-il)sulfonil)fenil)-4,6-dimetil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-carbonitrilo se sintetizó a partir de (3*S*,4*R*)-1-((4-bromofenil)sulfonil)-4-((5-(trifluorometil)piridin-2-il)amino)piperidin-3-ol y 5-bromo-4,6-dimetil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-carbonitrilo mediante el procedimiento de Miyaura/Suzuki de un único paso descrito en el Ejemplo 33. MS: (ES) *m/z* calculado para C₂₇H₂₆F₃N₆O₃S [M+H]⁺ 571.2, encontrado 571.2. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.70 (d, *J* = 3.1 Hz, 1H), 8.38 (d, *J* = 3.0 Hz, 1H), 8.24 – 8.21 (m, 1H), 7.86 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.60 (dd, *J* = 9.0, 2.5 Hz, 1H), 7.54 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.12 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 6.72 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 5.25 (d, *J* = 4.5 Hz, 1H), 3.98 – 3.88 (m, 2H), 3.63 – 3.48 (m, 2H), 2.76 – 2.70 (m, 1H), 2.61 (t, *J* = 10.6 Hz, 1H), 2.36 (s, 3H), 2.24 (s, 3H), 1.98 – 1.86 (m, 1H), 1.73 – 1.64 (m, 1H).

EJEMPLO 64: (3*S*,4*R*)-1-((4-(2-(5-METIL-4*H*-1,2,4-TRIAZOL-3-IL)PIRIDIN-4-IL)FENIL)SULFONIL)-4-((5-(TRIFLUOROMETIL)PIRIDIN-2-IL)AMINO)PIPERIDIN-3-OL

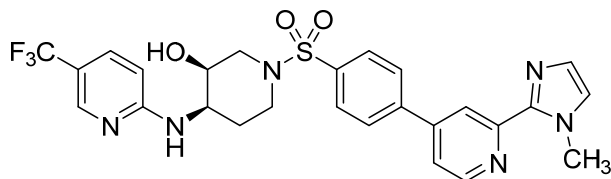


Una mezcla de 4-(4-(((3*S*,4*R*)-3-hidroxi-4-((5-(trifluorometil)piridin-2-il)amino)piperidin-1-il)sulfonil)fenil)picolinato de metilo (134 mg, 0.25 mmol) e hidrazina monohidratada (48 µL, 1.0 mmol) en etanol (1 mL) se agitó a 70 °C por 1.5 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con agua (10 mL) y se extrajo con diclorometano (3x10 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se

concentraron para dar 4-(4-(((3*S*,4*R*)-3-hidroxi-4-((5-(trifluorometil)piridin-2-il)amino)piperidin-1-il)sulfonil)fenil)picolinohidrazida, que se usó directamente sin purificación.

Una mezcla de 4-(4-(((3*S*,4*R*)-3-hidroxi-4-((5-(trifluorometil)piridin-2-il)amino)piperidin-1-il)sulfonil)fenil)picolinohidrazida (47 mg, 0.088 mmol), clorhidrato de acetamidina (17 mg, 0.18 mmol) y carbonato de potasio (36 mg, 0.26 mmol) en 1-butanol (1 mol) se agitó a 100 °C por 17 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se purificó por HPLC preparativa en fase inversa para dar (3*S*,4*R*)-1-((4-(2-(5-metil-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)piridin-4-il)fenil)sulfonil)-4-((5-(trifluorometil)piridin-2-il)amino)piperidin-3-ol. MS: (ES) *m/z* calculado para C₂₅H₂₅F₃N₇O₃S [M+H]⁺ 560.2, encontrado 560.1. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.79 (s, 1H), 8.35 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 8.20 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 8.13 (d, *J* = 7.4 Hz, 2H), 7.91 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.87 (s a, 1H), 7.58 (dd, *J* = 9.0, 2.5 Hz, 1H), 7.11 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.69 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 5.25 (d, *J* = 4.5 Hz, 1H), 3.99 – 3.83 (m, 2H), 3.52 (t, *J* = 13.0 Hz, 2H), 2.77 – 2.71 (m, 1H), 2.68 – 2.58 (m, 1H), 2.40 (s, 3H), 1.97 – 1.80 (m, 1H), 1.70 – 1.62 (m, 1H).

EJEMPLO 65: (3*S*,4*R*)-1-((4-(2-(1-METIL-1*H*-IMIDAZOL-2-IL)PIRIDIN-4-IL)FENIL)SULFONIL)-4-((5-(TRIFLUOROMETIL)PIRIDIN-2-IL)AMINO)PIPERIDIN-3-OL



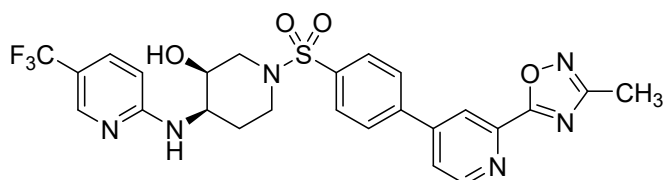
Una mezcla de 4-bromopiridina-2-carboxaldehído (186 mg, 1.0 mmol), glioxal (40 % en peso en agua, 0.23 mL, 2.0 mmol) y acetato de amonio (385 mg, 5.0 mmol) en metanol (2 mL) se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se diluyó con agua (20 mL) y se extrajo con diclorometano (3x10 mL). Se secaron las fases orgánicas combinadas sobre sulfato de magnesio, se filtraron, y se concentraron. La purificación mediante cromatografía en gel de SiO₂ (hexano/acetato de etilo) dio 4-bromo-2-(1*H*-imidazol-2-il)piridina.

Se agitó a 0 °C una mezcla de 4-bromo-2-(1*H*-imidazol-2-il)piridina (90 mg, 0.40 mmol) y carbonato de cesio (169 mg, 0.52 mmol) en tetrahidrofurano (2 mL). Se adicionó yodometano (62 µL, 1.0 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante la noche mientras se dejó calentar gradualmente a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (10 mL), se filtró y se concentró. La purificación mediante cromatografía en gel de SiO₂ (hexano/acetato de etilo) dio 4-bromo-2-(1-metil-1*H*-imidazol-2-il)piridina. MS: (ES) *m/z* calculado para C₉H₉BrN₃ [M+H]⁺ 238.0, encontrado 238.0.

Se sintetizó (3*S*,4*R*)-1-((4-(2-(1-metil-1*H*-imidazol-2-il)piridin-4-il)fenil)sulfonil)-4-((5-(trifluorometil)piridin-2-il)amino)piperidin-3-ol a partir de (3*S*,4*R*)-1-((4-bromofenil)sulfonil)-4-((5-(trifluorometil)piridin-2-il)amino)piperidin-3-ol y 4-bromo-2-(1-metil-1*H*-imidazol-2-il)piridina

mediante el procedimiento de Miyaura/Suzuki de un único paso descrito en el Ejemplo 33. MS: (ES) m/z calculado para $C_{26}H_{26}F_3N_6O_3S$ $[M+H]^+$ 559.2, encontrado 559.2. 1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.75 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 8.43 – 8.39 (m, 1H), 8.22 – 8.18 (m, 1H), 8.10 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 7.91 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 7.79 – 7.74 (m, 1H), 7.61 – 7.54 (m, 1H), 7.37 (s, 1H), 7.13 – 7.09 (m, 1H), 7.07 (s, 1H), 6.69 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H), 5.25 (d, $J = 4.4$ Hz, 1H), 4.10 (s, 3H), 3.98 – 3.84 (m, 2H), 3.58 – 3.46 (m, 2H), 2.79 – 2.72 (m, 1H), 2.69 – 2.59 (m, 1H), 1.94 – 1.80 (m, 1H), 1.71 – 1.61 (m, 1H).

EJEMPLO 66: (3S,4R)-1-((4-(2-(3-METIL-1,2,4-OXADIAZOL-5-IL)PIRIDIN-4-IL)FENIL)SULFONIL)-4-((5-(TRIFLUOROMETIL)PIRIDIN-2-IL)AMINO)PIPERIDIN-3-OL

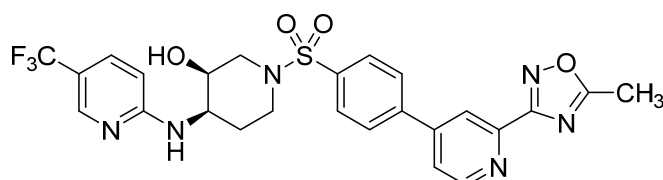


Una mezcla de ácido 4-bromopicolínico (202 mg, 1.0 mmol) y 1,1'-carbonildiimidazol (178 mg, 1.1 mmol) en N,N-dimetilformamida (1 mL) se agitó a temperatura ambiente por 3 horas. Se adicionó N-hidroxiacetamida (148 mg, 2.0 mmol) y se continuó agitando a 100 °C durante la noche. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con agua (10 mL). El sólido resultante se filtró, se lavó con agua y se purificó mediante cromatografía en gel de SiO_2 (hexano/acetato de etilo) para dar 5-(4-bromopiridin-2-il)-3-metil-1,2,4-oxadiazol.

A (3S,4R)-1-((4-bromofenil)sulfonil)-4-((5-(trifluorometil)piridin-2-il)amino)piperidin-3-ol (82 mg, 0.17 mmol) se adicionó bis(pinacolato)diboro (52 mg, 0.20 mmol), KOAc (49 mg, 0.50 mmol), dioxano (1 mL) y $Pd(dppf)Cl_2 \cdot DCM$ (1 mg, 0.0017 mmol) en un vial con tapón de septo. La mezcla se roció con nitrógeno por 5 minutos. El vial se cerró herméticamente, la mezcla se agitó a 100 °C por 1 h y se enfrió cuando la reacción se había completado. A la mezcla se adicionó K_2CO_3 (70 mg, 0.51 mmol), 5-(4-bromopiridin-2-il)-3-metil-1,2,4-oxadiazol (48 mg, 0.20 mmol), agua (0.5 mL) y $Pd(dppf)Cl_2 \cdot DCM$ (14 mg, 0.017 mmol). La mezcla se roció con nitrógeno por 5 minutos. Se selló el vial, se agitó la mezcla a 100 °C por 3 horas y se enfrió cuando la reacción se había completado. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (10 mL), se filtró a través de celite y se concentró. La mezcla se purificó mediante cromatografía en gel de SiO_2 (diclorometano/acetato de etilo), seguida de HPLC preparativa en fase inversa para dar (3S,4R)-1-((4-(2-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)piridin-4-il)fenil)sulfonil)-4-((5-(trifluorometil)piridin-2-il)amino)piperidin-3-ol. MS: (ES) m/z calculado para $C_{25}H_{24}F_3N_6O_4S$ $[M+H]^+$ 561.2, encontrado 561.2. 1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.95 (d, $J = 5.1$ Hz, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.21 – 8.16 (m, 3H), 8.13 (dt, $J = 5.2, 1.4$ Hz, 1H), 7.92 (d, $J = 7.6$ Hz, 2H), 7.61 – 7.53 (m, 1H), 7.11 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 6.69 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 5.25 (d, $J = 4.4$ Hz, 1H), 3.97 – 3.85 (m, 2H), 3.59 – 3.46 (m,

2H), 2.74 (d, $J = 11.5$ Hz, 1H), 2.63 (dd, $J = 12.7, 9.6$ Hz, 1H), 2.49 (s, 3H), 1.94 – 1.77 (m, 1H), 1.70 – 1.62 (m, 1H).

EJEMPLO 67: (3S,4R)-1-((4-(2-(5-METIL-1,2,4-OXADIAZOL-3-IL)PIRIDIN-4-IL)FENIL)SULFONIL)-4-((5-(TRIFLUOROMETIL)PIRIDIN-2-IL)AMINO)PIPERIDIN-3-OL



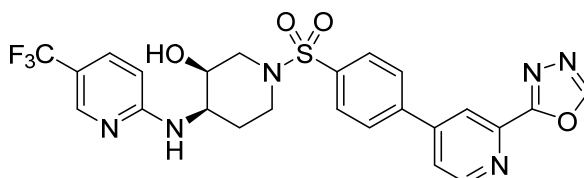
Una mezcla de 4-bromopicolinonitrilo (549 mg, 3.0 mmol), hidrocloreto de hidroxilamina (313 mg, 4.5 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (0.84 mL, 4.8 mmol) en etanol (3 mL) se agitó a 70 °C por 16 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con agua (20 mL) y se extrajo con acetato de etilo (3x10 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (10 mL), se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron para dar 4-bromo-N-hidroxicolinamidina, que se usó sin purificación.

Una mezcla de 4-bromo-N-hidroxicolinamidina (216 mg, 1.0 mmol) y anhídrido acético (2 mL) se agitó a 110 °C por 20 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con bicarbonato de sodio saturado (50 mL) y se extrajo con acetato de etilo (3x10 mL). Se secaron las fases orgánicas combinadas sobre sulfato de magnesio, se filtraron, y se concentraron. La purificación mediante cromatografía en gel de SiO₂ (hexano/acetato de etilo) dio 3-(4-bromopiridin-2-il)-5-metil-1,2,4-oxadiazol.

A (3S,4R)-1-((4-bromofenil)sulfonil)-4-((5-(trifluorometil)piridin-2-il)amino)piperidin-3-ol (82 mg, 0.17 mmol) se adicionó bis(pinacolato)diboro (52 mg, 0.20 mmol), KOAc (49 mg, 0.50 mmol), dioxano (1 mL) y Pd(dppf)Cl₂·DCM (1 mg, 0.0017 mmol) en un vial con tapón de septo. La mezcla se roció con nitrógeno por 5 minutos. El vial se cerró herméticamente, la mezcla se agitó a 100 °C por 1 h y se enfrió cuando la reacción se había completado. A la mezcla se adicionó K₂CO₃ (117 mg, 0.85 mmol), 3-(4-bromopiridin-2-il)-5-metil-1,2,4-oxadiazol (50 mg, 0.20 mmol), agua (0.5 mL) y Pd(dppf)Cl₂·DCM (14 mg, 0.017 mmol). La mezcla se roció con nitrógeno por 5 minutos. Se selló el vial, se agitó la mezcla a 100 °C por 1.5 horas y se enfrió cuando la reacción se había completado. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (10 mL), se filtró a través de celite y se concentró. La mezcla se purificó mediante cromatografía en gel de SiO₂ (hexano/acetato de etilo), seguida de HPLC preparativa en fase inversa para dar (3S,4R)-1-((4-(2-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)piridin-4-il)fenil)sulfonil)-4-((5-(trifluorometil)piridin-2-il)amino)piperidin-3-ol. MS: (ES) m/z calculado para C₂₅H₂₄F₃N₆O₄S [M+H]⁺ 561.2, encontrado 561.2. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.89 (dd, $J = 5.1, 0.8$ Hz, 1H), 8.39 – 8.32 (m, 1H), 8.21 – 8.19 (m, 1H), 8.14 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 8.02 (dd, $J = 5.1, 1.9$ Hz, 1H), 7.92 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H),

7.59 (dd, $J = 9.0, 2.5$ Hz, 1H), 7.13 (s, 1H), 6.70 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 5.23 (s, 1H), 3.99 – 3.82 (m, 2H), 3.57 – 3.47 (m, 2H), 2.78-2.70 (m, 4H), 2.69 – 2.58 (m, 1H), 1.95 – 1.81 (m, 1H), 1.72 – 1.61 (m, 1H).

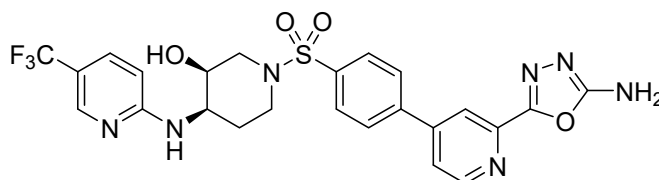
EJEMPLO 68: (3S,4R)-1-((4-(2-(1,3,4-oxadiazol-2-il)piridin-4-il)fenil)sulfonil)-4-((5-(trifluorometil)piridin-2-il)amino)piperidin-3-ol



Se agitó una mezcla de hidrazida fórmica (180 mg, 3.0 mmol) y ácido 4-bromopicolínico (404 mg, 2.0 mmol) en DMF (4 mL), y se adicionó clorhidrato de N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida (460 mg, 2.4 mmol), seguido de monohidrato de 1-hidroxibenzotriazol (337 mg, 2.2 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente por 2.5 horas. La mezcla de reacción se diluyó con agua (25 mL) y se extrajo con acetato de etilo (3x10 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2x10 mL), se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron. El residuo crudo se disolvió en tetrahidrofurano (20 mL), y se adicionó trimetilamina (1.1 mL, 8.0 mmol), seguida de cloruro de bencenosulfonilo (0.51 mL, 4.0 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 60 °C por 17 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente. El sólido se filtró y se lavó con tetrahidrofurano. El filtrado se concentró y se purificó mediante cromatografía en gel de SiO₂ (hexano/acetato de etilo) para dar 2-(4-bromopiridin-2-il)-1,3,4-oxadiazol. MS: (ES) m/z calculado para C₇H₅BrN₃O [M+H]⁺ 226.0, encontrado 226.0.

Se sintetizó (3S,4R)-1-((4-(2-(1,3,4-oxadiazol-2-il)piridin-4-il)fenil)sulfonil)-4-((5-(trifluorometil)piridin-2-il)amino)piperidin-3-ol a partir de (3S,4R)-1-((4-bromofenil)sulfonil)-4-((5-(trifluorometil)piridin-2-il)amino)piperidin-3-ol y 2-(4-bromopiridin-2-il)-1,3,4-oxadiazol mediante el procedimiento de Miyaura/Suzuki de un único paso descrito en el Ejemplo 33. MS: (ES) m/z calculado para C₂₄H₂₂F₃N₆O₄S [M+H]⁺ 547.2, encontrado 547.2. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.49 (s, 1H), 8.92 (dd, $J = 5.1, 0.8$ Hz, 1H), 8.52 (dd, $J = 1.7, 0.8$ Hz, 1H), 8.22 – 8.15 (m, 3H), 8.07 (dd, $J = 5.2, 1.8$ Hz, 1H), 7.93 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 7.58 (dd, $J = 8.9, 2.6$ Hz, 1H), 7.09 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 6.69 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H), 5.24 (d, $J = 4.4$ Hz, 1H), 3.97-3.86 (m, 2H), 3.54 (dt, $J = 16.3, 8.3$ Hz, 2H), 2.75 (d, $J = 12.2$ Hz, 1H), 2.69 – 2.59 (m, 1H), 1.94 – 1.82 (m, 1H), 1.72 – 1.61 (m, 1H).

EJEMPLO 69: (3S,4R)-1-((4-(2-(5-AMINO-1,3,4-OXADIAZOL-2-IL)PIRIDIN-4-IL)FENIL)SULFONIL)-4-((5-(TRIFLUOROMETIL)PIRIDIN-2-IL)AMINO)PIPERIDIN-3-OL

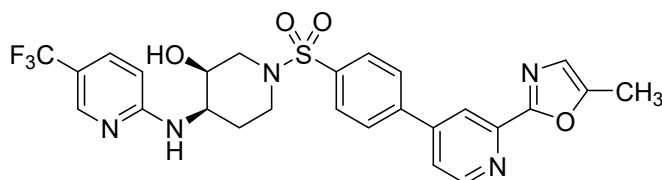


Se agitó una mezcla de clorhidrato de semicarbazida (167 mg, 1.5 mmol) y acetato de sodio (164 mg, 2.0 mmol) en etanol (8 mL) y agua (2 mL), y se adicionó 4-bromopiridina-2-carboxaldehído (186 mg, 1.0 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente por 1.5 horas. El sólido resultante se filtró, se lavó con etanol y se secó para dar 2-((4-bromopiridin-2-il)metilen)hidrazina-1-carboxamida.

Se agitó una mezcla de 2-((4-bromopiridin-2-il)metilen)hidrazina-1-carboxamida (180 mg, 0.74 mmol) y carbonato de potasio (152 mg, 1.1 mmol) en dioxano (8 mL), y se adicionó yodo (226 mg, 0.89 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente por 16 horas. Se adicionó una porción adicional de carbonato de potasio (152 mg, 1.1 mmol) y yodo (226 mg, 0.89 mmol), y la mezcla de reacción se agitó a 60 °C por 2 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se apagó con sulfito de sodio saturado (10 mL) y se extrajo con cloroformo:isopropanol en 2:1 (3x10 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (10 mL), se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron para dar 5-(4-bromopiridin-2-il)-1,3,4-oxadiazol-2-amina. MS: (ES) m/z calculado para $C_7H_6BrN_4O$ $[M+H]^+$ 241.0, encontrado 241.0.

Se sintetizó (3S,4R)-1-((4-(2-(5-amino-1,3,4-oxadiazol-2-il)piridin-4-il)fenil)sulfonyl)-4-((5-(trifluorometil)piridin-2-il)amino)piperidin-3-ol a partir de (3S,4R)-1-((4-bromofenil)sulfonyl)-4-((5-(trifluorometil)piridin-2-il)amino)piperidin-3-ol y 5-(4-bromopiridin-2-il)-1,3,4-oxadiazol-2-amina mediante el procedimiento de Miyaura/Suzuki de un único paso descrito en el Ejemplo 33. MS: (ES) m/z calculado para $C_{24}H_{23}F_3N_7O_4S$ $[M+H]^+$ 562.1, encontrado 562.0. 1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.79 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.28 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 8.22 – 8.18 (m, 1H), 8.12 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.94 – 7.88 (m, 3H), 7.58 (dd, J = 9.0, 2.5 Hz, 1H), 7.46 (s, 2H), 7.09 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 6.69 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 5.23 (s, 1H), 3.97-3.85 (m, 2H), 3.53 (dt, J = 16.0, 8.2 Hz, 2H), 2.80 – 2.72 (m, 1H), 2.64 (dd, J = 11.8, 9.1 Hz, 1H), 1.95 – 1.82 (m, 1H), 1.66 (dc, J = 12.3, 3.7 Hz, 1H).

EJEMPLO 70: (3S,4R)-1-((4-(2-(5-METILOXAZOL-2-IL)PIRIDIN-4-IL)FENIL)SULFONIL)-4-((5-(TRIFLUOROMETIL)PIRIDIN-2-IL)AMINO)PIPERIDIN-3-OL

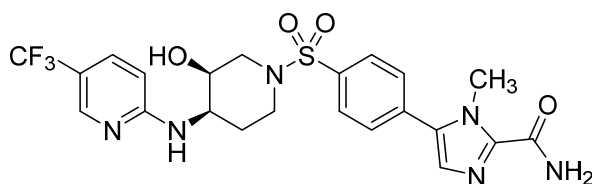


Se agitó una mezcla de ácido 4-bromopicolínico (404 mg, 2.0 mmol), propargilamina (0.26 mL, 4.0 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (1.1 mL, 3.0 mmol) en DMF (4 mL) y se adicionó HATU (1.14 g, 3.0 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente por 2 horas. La mezcla de reacción se diluyó con agua (30 mL). El sólido resultante se filtró, se lavó con agua y se secó para dar 4-bromo-N-(prop-2-in-1-il)picolinamida.

Se disolvió 4-bromo-N-(prop-2-in-1-il)picolinamida (120 mg, 0.50 mmol) en 1,2-dicloroetano (2 mL), y se adicionó gota a gota ácido trifluorometanosulfónico (0.44 mL, 5.0 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 80 °C por 17 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se vertió en bicarbonato de sodio saturado (50 mL) y se extrajo con cloroformo:isopropanol en 2:1 (3x10 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron para dar 2-(4-bromopiridin-2-il)-5-metiloxazol. MS: (ES) *m/z* calculado para C₉H₈BrN₂O [M+H]⁺ 239.0, encontrado 239.0.

Se sintetizó (3S,4R)-1-((4-(2-(5-metiloxazol-2-il)piridin-4-il)fenil)sulfonil)-4-((5-(trifluorometil)piridin-2-il)amino)piperidin-3-ol a partir de (3S,4R)-1-((4-bromofenil)sulfonil)-4-((5-(trifluorometil)piridin-2-il)amino)piperidin-3-ol y 2-(4-bromopiridin-2-il)-5-metiloxazol mediante el procedimiento de Miyaura/Suzuki de un único paso descrito en el Ejemplo 33. MS: (ES) *m/z* calculado para C₂₆H₂₅F₃N₅O₄S [M+H]⁺ 560.2, encontrado 560.1. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.80 (dd, *J* = 5.2, 0.8 Hz, 1H), 8.35 (dd, *J* = 1.8, 0.8 Hz, 1H), 8.20 (dt, *J* = 2.3, 1.1 Hz, 1H), 8.13 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.94 – 7.88 (m, 3H), 7.58 (dd, *J* = 9.0, 2.6 Hz, 1H), 7.13 (d, *J* = 1.3 Hz, 1H), 7.09 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.69 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 5.23 (d, *J* = 4.5 Hz, 1H), 4.00 – 3.84 (m, 2H), 3.53 (dt, *J* = 16.2, 8.2 Hz, 2H), 2.75 (d, *J* = 12.0 Hz, 1H), 2.69 – 2.59 (m, 1H), 2.44 (d, *J* = 1.2 Hz, 3H), 1.94 – 1.81 (m, 1H), 1.71 – 1.61 (m, 1H).

EJEMPLO 71: 5-(4-(((3S,4R)-3-HIDROXI-4-((5-(TRIFLUOROMETIL)PIRIDIN-2-IL)AMINO)PIPERIDIN-1-IL)SULFONIL)FENIL)-1-METIL-1H-IMIDAZOL-2-CARBOXAMIDA



A una solución de 5-bromo-1-metil-1*H*-imidazol-2-carboxaldehído (200 mg, 1.06 mmol) en piridina (1 mL) se adicionó clorhidrato de hidroxilamina (93 mg, 1.3 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente por 2 h. A continuación se adicionó a la mezcla anhídrido acético (2.0 mL, 21 mmol) y la mezcla se agitó a 100 °C por 44 horas. Tras enfriar, la mezcla de reacción se

5 adicionó a una mezcla de acetato de etilo y agua y se desechó la capa acuosa. La fase orgánica se concentró y el residuo se purificó mediante cromatografía en gel de SiO₂ (hexano/acetato de etilo) para obtener 5-bromo-1-metil-1*H*-imidazol-2-carbonitrilo.

A (3*S*,4*R*)-1-((4-bromofenil)sulfonyl)-4-((5-(trifluorometil)piridin-2-il)amino)piperidin-3-ol (96 mg, 0.20 mmol) se adicionó bis(pinacolato)diboro (77 mg, 0.16 mmol), KOAc (49 mg, 0.50

10 mmol), dioxano (1.5 mL) y Pd(dppf)Cl₂·DCM (1.7 mg, 0.0021 mmol) en un vial con tapón de septo. La mezcla se roció con nitrógeno por 10 minutos. El vial se cerró herméticamente, la mezcla se agitó a 100 °C por 1 h y se enfrió cuando la reacción se había completado. A la mezcla se adicionó K₂CO₃ (114 mg, 0.83 mmol), 5-bromo-1-metil-1*H*-imidazol-2-carbonitrilo (33 mg, 0.18 mmol), agua (0.7 mL) y Pd(dppf)Cl₂·DCM (11 mg, 0.013 mmol). La mezcla se roció

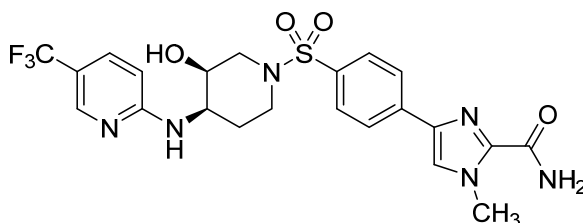
15 con nitrógeno por 10 minutos. El vial se cerró herméticamente, la mezcla se agitó a 100 °C por 1 hora y se enfrió cuando la reacción se había completado. La mezcla se purificó mediante cromatografía en gel de SiO₂ (hexano/acetato de etilo, seguido de diclorometano/acetato de etilo) para obtener 5-(4-(((3*S*,4*R*)-3-hidroxi-4-((5-(trifluorometil)piridin-2-il)amino)piperidin-1-il)sulfonyl)fenil)-1-metil-1*H*-imidazol-2-carbonitrilo.

A una solución de 5-(4-(((3*S*,4*R*)-3-hidroxi-4-((5-(trifluorometil)piridin-2-il)amino)piperidin-1-il)sulfonyl)fenil)-1-metil-1*H*-imidazol-2-carbonitrilo (60 mg, 0.12 mmol) en DMSO (1 mL) se adicionó peróxido de hidrógeno al 30 % (33 mg, 0.29 mmol) seguido inmediatamente de hidróxido de sodio 1 M (0.32 mL, 0.32 mmol). La LCMS indicó la formación inmediata del producto deseado. La mezcla se trató con ácido acético para obtener un pH

25 ligeramente ácido y se purificó por HPLC de fase inversa para dar 5-(4-(((3*S*,4*R*)-3-hidroxi-4-((5-(trifluorometil)piridin-2-il)amino)piperidin-1-il)sulfonyl)fenil)-1-metil-1*H*-imidazol-2-carboxamida. MS: (ES) *m/z* calculado para C₂₂H₂₄F₃N₆O₄S [M+H]⁺ 525.2, encontrado 525.2. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.24 – 8.17 (m, 1H), 7.89 – 7.82 (m, 3H), 7.79 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.59 (dd, *J* = 8.9, 2.6 Hz, 1H), 7.54 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 7.29 (s, 1H), 7.10 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 6.70 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 5.23 (d, *J* = 4.5 Hz, 1H), 3.99 (s, 3H), 3.96 – 3.85 (m, 2H), 3.58 – 3.45

30 (m, 2H), 2.76 – 2.69 (m, 1H), 2.61 (td, *J* = 10.7, 10.2, 2.5 Hz, 1H), 1.88 (qd, *J* = 10.8, 4.0 Hz, 1H), 1.72 – 1.60 (m, 1H).

EJEMPLO 72: 4-(4-(((3S,4R)-3-HIDROXI-4-((5-(TRIFLUOROMETIL)PIRIDIN-2-IL)AMINO)PIPERIDIN-1-IL)SULFONIL)FENIL)-1-METIL-1H-IMIDAZOL-2-CARBOXAMIDA

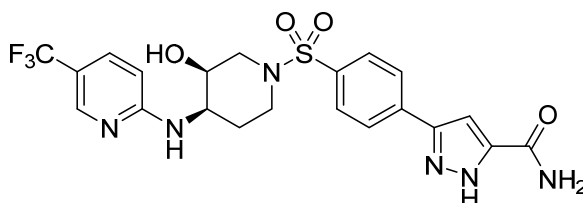


A una solución de 4-bromo-1-metil-1*H*-imidazol (500 mg, 3.1 mmol) disuelta en tetrahidrofurano (2 mL) y enfriada en un baño de acetona/CO₂ se adicionó lentamente mediante jeringa una solución 0.8 M de THF/éter dietílico de diisopropilamida de litio (4.0 mL, 3.2 mmol). Tras 20 minutos, la mezcla se transfirió a un baño de hielo y se agitó por 30 minutos, tras lo cual se adicionó N,N-dimetilformamida (0.50 mL, 6.5 mmol). La mezcla se agitó por una hora a 0 °C, se apagó con HCl 1 M y el pH se ajustó a 7. La fase orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo dos veces con 3 mL de acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se concentraron y purificaron mediante cromatografía flash (acetato de etilo/hexano) para proporcionar 4-bromo-1*H*-imidazol-2-carbaldehído.

A una solución de 4-bromo-1*H*-imidazol-2-carbaldehído (260 mg, 1.4 mmol) en piridina (1 mL) se adicionó clorhidrato de hidroxilamina (140 mg, 2.0 mmol) y la mezcla se agitó por 1 hora. Se adicionó anhídrido acético (2.0 mL, 21 mmol) y la mezcla resultante se agitó a 100 °C por 17 horas. La mezcla se concentró a alto vacío para eliminar la mayor parte de los volátiles, y el residuo resultante se tomó en acetato de etilo y agua. La fase acuosa se separó y se desechó y la fase orgánica se concentró y se purificó por cromatografía de SiO₂ (acetato de etilo/diclorometano) para proporcionar 4-bromo-1*H*-imidazol-2-carbonitrilo.

El 4-(4-(((3*S*,4*R*)-3-hidroxi-4-((5-(trifluorometil)piridin-2-il)amino)piperidin-1-il)sulfonil)fenil)-1-metil-1*H*-imidazol-2-carbonitrilo se sintetizó a partir de (3*S*,4*R*)-1-((4-bromofenil)sulfonil)-4-((5-(trifluorometil)piridin-2-il)amino)piperidin-3-ol y 4-bromo-1*H*-imidazol-2-carbonitrilo mediante el procedimiento de Miyaura/Suzuki de un único paso descrito en el Ejemplo 33. La hidrólisis de nitrilo con peróxido de hidrógeno mediante el procedimiento descrito en el Ejemplo 71 dio 4-(4-(((3*S*,4*R*)-3-hidroxi-4-((5-(trifluorometil)piridin-2-il)amino)piperidin-1-il)sulfonil)fenil)-1-metil-1*H*-imidazol-2-carboxamida. MS: (ES) *m/z* calculado para C₂₂H₂₄F₃N₆O₄S [M+H]⁺ 525.2, encontrado 525.2. ¹H RMN (400 MHz, Metanol-*d*₄) δ 8.15 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 8.05 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.82-7.78 (m, 3H), 7.54 (dd, *J* = 8.9, 2.5 Hz, 1H), 6.62 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 4.07 (s, 3H), 4.02 – 3.97 (m, 1H), 3.91 (dt, *J* = 10.7, 3.8 Hz, 1H), 3.72 – 3.61 (m, 2H), 2.75 (dd, *J* = 12.2, 2.1 Hz, 1H), 2.64 (dt, *J* = 11.6, 6.1 Hz, 1H), 2.00 (qd, *J* = 11.0, 4.1 Hz, 1H), 1.81 (dt, *J* = 13.5, 3.7 Hz, 1H).

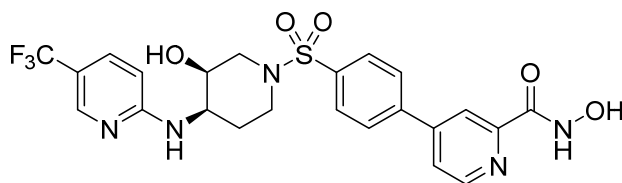
EJEMPLO 73: 3-(4-(((3S,4R)-3-HIDROXI-4-((5-(TRIFLUOROMETIL)PIRIDIN-2-IL)AMINO)PIPERIDIN-1-IL)SULFONIL)FENIL)-1H-PIRAZOL-5-CARBOXAMIDA



El 3-(4-(((3S,4R)-3-hidroxi-4-((5-(trifluorometil)piridin-2-il)amino)piperidin-1-il)sulfonil)fenil)-1H-pirazol-5-carboxilato de metilo se sintetizó a partir de (3S,4R)-1-((4-bromofenil)sulfonil)-4-((5-(trifluorometil)piridin-2-il)amino)piperidin-3-ol y 3-bromo-1H-pirazol-5-carboxilato de metilo mediante el procedimiento de Miyaura/Suzuki de un único paso descrito en el Ejemplo 33.

A una solución de 3-(4-(((3S,4R)-3-hidroxi-4-((5-(trifluorometil)piridin-2-il)amino)piperidin-1-il)sulfonil)fenil)-1H-pirazol-5-carboxilato de metilo (48 mg, 0.091 mmol) en metanol (0.50 mL) se adicionó hidróxido de amonio al 28 % (0.45 g, 7.4 mmol). La mezcla se agitó a 40 °C por 16 horas y se purificó por HPLC en fase inversa para dar 3-(4-(((3S,4R)-3-hidroxi-4-((5-(trifluorometil)piridin-2-il)amino)piperidin-1-il)sulfonil)fenil)-1H-pirazol-5-carboxamida. MS: (ES) m/z calculado para $C_{21}H_{22}F_3N_6O_4S$ $[M+H]^+$ 511.1, encontrado 511.0. 1H RMN (400 MHz, Metanol- d_4) δ 8.15 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 8.07 – 7.93 (m, 2H), 7.88 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 7.54 (dd, $J = 9.0, 2.5$ Hz, 1H), 7.23 (s, 1H), 6.62 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 4.02 – 3.98 (m, 1H), 3.92 (dt, $J = 10.9, 3.7$ Hz, 1H), 3.73 – 3.63 (m, 2H), 2.83 – 2.74 (m, 1H), 2.70 – 2.61 (m, 1H), 2.07 – 1.93 (m, 1H), 1.84 – 1.76 (m, 1H).

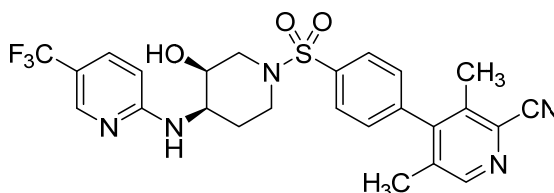
EJEMPLO 74: N-HIDROXI-4-(4-(((3S,4R)-3-HIDROXI-4-((5-(TRIFLUOROMETIL)PIRIDIN-2-IL)AMINO)PIPERIDIN-1-IL)SULFONIL)FENIL)PICOLINAMIDA



A una solución agitada de 4-(4-(((3S,4R)-3-hidroxi-4-((5-(trifluorometil)piridin-2-il)amino)piperidin-1-il)sulfonil)fenil)picolinato de metilo (53 mg, 0.099 mmol) disuelto en metanol (0.50 mL) y THF (0.50 mL) se adicionó 50 % en peso de hidroxilamina en agua (190 mg, 3.3 mmol). La mezcla se agitó por dos días a temperatura ambiente, tras lo cual se diluyó con NMP, metanol y ácido trifluoroacético al 0.1 % y se purificó por HPLC de fase inversa para dar N-hidroxi-4-(4-(((3S,4R)-3-hidroxi-4-((5-(trifluorometil)piridin-2-il)amino)piperidin-1-il)sulfonil)fenil)picolinamida. MS: (ES) m/z calculado para $C_{23}H_{23}F_3N_5O_5S$ $[M+H]^+$ 538.1,

encontrado 538.2. ^1H RMN (400 MHz, Metanol- d_4) δ 8.72 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 8.38 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.18 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.05 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.98 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.89 (dd, J = 5.1, 1.9 Hz, 1H), 7.69 (dd, J = 9.2, 2.4 Hz, 1H), 6.82 – 6.78 (m, 1H), 4.03 – 3.99 (m, 1H), 3.91 (dt, J = 10.4, 3.7 Hz, 1H), 3.73 – 3.64 (m, 2H), 2.88 – 2.81 (m, 1H), 2.78 – 2.69 (m, 1H), 2.03 (ddt, J = 14.3, 10.4, 5.3 Hz, 1H), 1.88 – 1.79 (m, 1H).

EJEMPLO 75: 4-(4-(((3S,4R)-3-HIDROXI-4-((5-(TRIFLUOROMETIL)PIRIDIN-2-IL)AMINO)PIPERIDIN-1-IL)SULFONIL)FENIL)-3,5-DIMETILPICOLINONITRIL

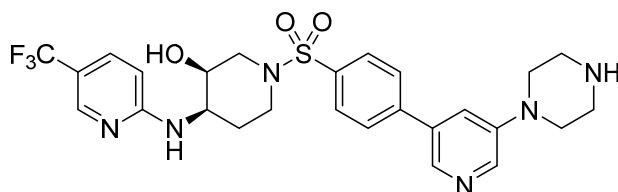


A una solución de (4-bromo-3,5-dimetilpiridin-2-il)metanol (300 mg, 1.4 mmol) disuelta en diclorometano (6 mL) se adicionó dióxido de manganeso (300 mg, 3.5 mmol) y la mezcla se agitó por 30 horas. La TLC indicó que quedaba algo de material de partida. Se adicionó dióxido de manganeso adicional (300 mg, 3.5 mmol) y la mezcla se agitó 21 horas más, momento en donde la TLC indicó una conversión completa. El diclorometano se eliminó al vacío y el residuo se purificó mediante cromatografía en gel de SiO_2 (acetato de etilo/hexano) para obtener 4-bromo-3,5-dimetilpicolinaldehído.

A una solución de 4-bromo-3,5-picolinaldehído (217 mg, 1.0 mmol) en piridina (1 mL) se adicionó clorhidrato de hidroxilamina (104 mg, 1.5 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente por 50 minutos. Posteriormente, se adicionó a la mezcla anhídrido acético (2.0 mL, 21 mmol) y la mezcla se agitó a 100 °C por 17 horas. Tras enfriar, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida, se diluyó con acetato de etilo (10 mL) y se agitó con agua (5 mL). La fase acuosa se desechó y la capa orgánica se concentró y purificó mediante cromatografía en gel de SiO_2 para obtener 4-bromo-3,5-dimetilpicolinonitrilo.

El 4-(4-(((3S,4R)-3-hidroxi-4-((5-(trifluorometil)piridin-2-il)amino) piperidin-1-il)sulfonil)fenil)-3,5-dimetilpicolinonitrilo se sintetizó a partir de (3S,4R)-1-((4-bromofenil)sulfonil)-4-((5-(trifluorometil)piridin-2-il)amino) piperidin-3-ol y 4-bromo-3,5-dimetilpicolinonitrilo mediante el procedimiento de Miyaura/Suzuki de un único paso descrito en el Ejemplo 33. MS: (ES) m/z calculado para $\text{C}_{26}\text{H}_{25}\text{F}_3\text{N}_5\text{O}_4\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 532.2, encontrado 532.2. ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.60 (s, 1H), 8.24 – 8.19 (m, 1H), 7.90 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.59 (dd, J = 8.9, 2.6 Hz, 1H), 7.54 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.11 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 6.71 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 5.25 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 3.98 – 3.86 (m, 2H), 3.62 – 3.47 (m, 2H), 2.77 – 2.69 (m, 1H), 2.60 (dd, J = 11.8, 9.0 Hz, 1H), 2.20 (s, 3H), 2.09 (s, 3H), 1.97 – 1.84 (m, 1H), 1.73 – 1.63 (m, 1H).

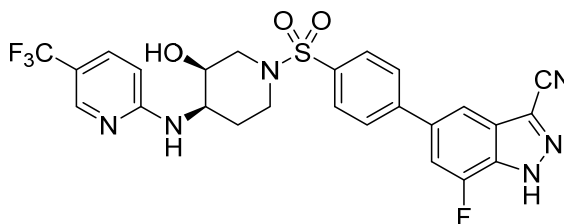
EJEMPLO 76: (3S,4R)-1-((4-(5-(PIPERAZIN-1-IL)PIRIDIN-3-IL)FENIL)SULFONIL)-4-((5-(TRIFLUOROMETIL)PIRIDIN-2-IL)AMINO)PIPERIDIN-3-OL



A un vial con 3,5-dibromopiridina (1 g, 4.2 mmol) se adicionó piperazina (730 mg, 8.5 mmol). El contenido se calentó a 130 °C por 16 h y se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice para obtener 1-(5-bromopiridin-3-il)piperazina.

Se sintetizó (3S,4R)-1-((4-(5-(piperazin-1-il)piridin-3-il)fenil)sulfonil)-4-((5-(trifluorometil)piridin-2-il)amino)piperidin-3-ol a partir de (3S,4R)-1-((4-bromofenil)sulfonil)-4-((5-(trifluorometil)piridin-2-il)amino)piperidin-3-ol y 1-(5-bromopiridin-3-il)piperazina mediante el procedimiento de Miyaura/Suzuki de un único paso descrito en el Ejemplo 33. MS: (ES) m/z calculado para $C_{26}H_{30}F_3N_6O_3S$ $[M+H]^+$ 563.2, encontrado 563.1. 1H RMN (400 MHz, Metanol- d_4) δ 8.43 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 8.38 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.93 (s, 4H), 7.76 (t, J = 2.3 Hz, 1H), 7.55 (dd, J = 9.1, 2.5 Hz, 1H), 6.63 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 4.02 – 3.99 (m, 1H), 3.94 – 3.88 (m, 1H), 3.76 – 3.66 (m, 2H), 3.64 – 3.57 (m, 4H), 3.46 – 3.41 (m, 4H), 2.79 – 2.73 (m, 1H), 2.68 – 2.60 (m, 1H), 2.08 – 1.95 (m, 1H), 1.84 – 1.76 (m, 1H).

EJEMPLO 77: 7-FLUORO-5-(4-(((3S,4R)-3-HIDROXI-4-((5-(TRIFLUOROMETIL)PIRIDIN-2-IL)AMINO)PIPERIDIN-1-IL)SULFONIL)FENIL)-1H-INDAZOL-3-CARBONITRIL

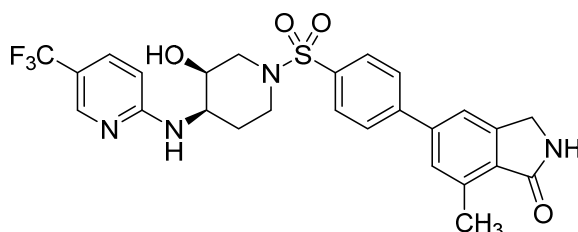


A un vial con 5-bromo-7-fluoro-1H-indazol (500 mg, 2.3 mmol) en DMF (6 mL) se adicionó KOH (260 mg, 4.6 mmol) e I_2 (1.2 g, 4.7 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente por 16 h y después se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice para dar 5-bromo-7-fluoro-3-iodo-1H-indazol.

A un vial con 5-bromo-7-fluoro-3-iodo-1H-indazol (350 mg, 1.0 mmol) en DMA (3 mL) se adicionó Zn (40 mg, 0.62 mmol), $Zn(CN)_2$ (200 mg, 1.7 mmol), CuI (200 mg, 1.05 mmol) y complejo de Pd(dppf) Cl_2 -diclorometano (117 mg, 0.14 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 140 °C por 16 h. El contenido se filtró a través de Celite, se concentró y se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice para obtener 5-bromo-7-fluoro-1H-indazol-3-carbonitrilo. MS: (ES) m/z calculado para $C_8H_4BrFN_3$ $[M+H]^+$ 240.0, encontrado 239.9.

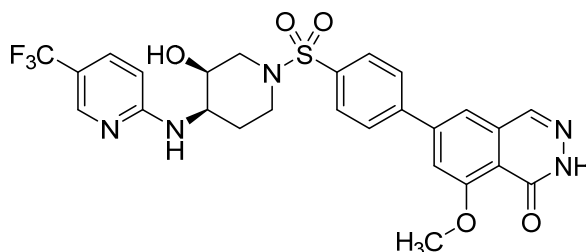
El 7-fluoro-5-(4-(((3*S*,4*R*)-3-hidroxi-4-((5-(trifluorometil)piridin-2-il)amino)piperidin-1-il)sulfonil)fenil)-1*H*-indazol-3-carbonitrilo se sintetizó a partir de (3*S*,4*R*)-1-((4-bromofenil)sulfonil)-4-((5-(trifluorometil)piridin-2-il)amino)piperidin-3-ol y 5-bromo-7-fluoro-3-iodo-1*H*-indazol mediante el procedimiento de Miyaura/Suzuki de un único paso descrito en el Ejemplo 33. MS: (ES) *m/z* calculado para C₂₅H₃₁F₄N₆O₃S [M+H]⁺ 561.1, encontrado 561.2. ¹H RMN (400 MHz, Metanol-*d*₄) δ 8.19 (s, 1H), 8.02 – 7.97 (m, 3H), 7.95 – 7.91 (m, 2H), 7.78 – 7.73 (m, 1H), 7.70 (dd, *J* = 12.0, 1.3 Hz, 1H), 6.88 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 4.04 – 4.00 (m, 1H), 3.90 (dt, *J* = 10.3, 3.7 Hz, 1H), 3.71 – 3.62 (m, 2H), 2.90 – 2.82 (m, 1H), 2.80 – 2.71 (m, 1H), 2.12 – 1.98 (m, 1H), 1.90 – 1.82 (m, 1H).

EJEMPLO 78: 5-(4-(((3*S*,4*R*)-3-HIDROXI-4-((5-(TRIFLUOROMETIL)PIRIDIN-2-IL)AMINO)PIPERIDIN-1-IL)SULFONIL)FENIL)-7-METILISOINDOLIN-1-ONA



A (3*S*,4*R*)-1-((4-bromofenil)sulfonil)-4-((5-(trifluorometil)piridin-2-il)amino)piperidin-3-ol (100 mg, 0.21 mmol) se adicionó bis(pinacolato)diboro (64 mg, 0.25 mmol), KOAc (62 mg, 0.63 mmol), dioxano (1 mL) y Pd(dppf)Cl₂·DCM (2 mg, 0.0021 mmol) en un vial con tapón de septo. La mezcla se roció con nitrógeno por 5 minutos. El vial se cerró herméticamente, la mezcla se agitó a 100 °C por 1 h y se enfrió cuando la reacción se había completado. A la mezcla se adicionó K₂CO₃ (83 mg, 0.60 mmol), 5-bromo-7-metilisoindolin-1-ona (47 mg, 0.21 mmol), dioxano (2 mL), agua (1 mL) y Pd(dppf)Cl₂·DCM (17 mg, 0.021 mmol). La mezcla se roció con nitrógeno por 5 minutos. Se selló el vial, se agitó la mezcla a 100 °C por 16 horas y se enfrió cuando la reacción se había completado. La mezcla se purificó mediante cromatografía en gel de SiO₂, seguida de HPLC preparativa en fase inversa para dar 5-(4-(((3*S*,4*R*)-3-hidroxi-4-((5-(trifluorometil)piridin-2-il)amino)piperidin-1-il)sulfonil)fenil)-7-metilisoindolin-1-ona. MS: (ES) *m/z* calculado para C₂₆H₂₆F₃N₄O₄S [M+H]⁺ 547.2, encontrado 547.2. ¹H RMN (400 MHz, Metanol-*d*₄) δ 8.19 (s, 1H), 7.99 – 7.88 (m, 4H), 7.77 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.57 (s, 1H), 6.90 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 4.47 (s, 2H), 4.02 (s, 1H), 3.93 – 3.86 (m, 1H), 3.71 – 3.61 (m, 2H), 2.89 – 2.81 (m, 1H), 2.75 (s, 3H), 2.79 – 2.69 (m, 1H), 2.13 – 1.98 (m, 1H), 1.91 – 1.82 (m, 1H).

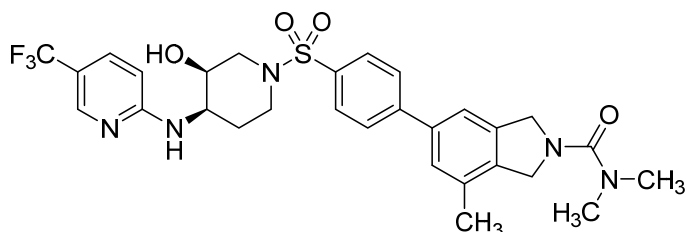
EJEMPLO 79: 6-(4-(((3S,4R)-3-HIDROXI-4-((5-(TRIFLUOROMETIL)PIRIDIN-2-IL)AMINO)PIPERIDIN-1-IL)SULFONIL)FENIL)-8-METOXIFTALAZIN-1(2H)-ONA



En un vial con 4-bromo-2-formil-6-metoxibenzoato de metilo (270 mg, 0.99 mmol) se adicionó hidracina (1 mL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente y se formó instantáneamente un sólido blanco. El sólido se filtró, se lavó con TBME (1 mL) y se secó al aire para dar 6-bromo-8-metoxiftalazina-1(2H)-ona.

A (3S,4R)-1-((4-bromofenil)sulfonyl)-4-((5-(trifluorometil)piridin-2-il)amino)piperidin-3-ol (100 mg, 0.21 mmol) se adicionó bis(pinacolato)diboro (64 mg, 0.25 mmol), KOAc (62 mg, 0.63 mmol), dioxano (1 mL) y Pd(dppf)Cl₂·DCM (2 mg, 0.0021 mmol) en un vial con tapón de septo. La mezcla se roció con nitrógeno por 5 minutos. El vial se cerró herméticamente, la mezcla se agitó a 100 °C por 1 h y se enfrió cuando la reacción se había completado. A la mezcla se adicionó K₂CO₃ (83 mg, 0.60 mmol), 6-bromo-8-metoxiftalazin-1(2H)-ona (54 mg, 0.21 mmol), dioxano (2 mL), agua (1 mL) y Pd(dppf)Cl₂·DCM (17 mg, 0.021 mmol). La mezcla se roció con nitrógeno por 5 minutos. Se selló el vial, se agitó la mezcla a 100 °C por 16 horas y se enfrió cuando la reacción se había completado. La mezcla se purificó mediante cromatografía en gel de SiO₂, seguida de HPLC preparativa en fase inversa para dar 6-(4-(((3S,4R)-3-hidroxi-4-((5-(trifluorometil)piridin-2-il)amino)piperidin-1-il)sulfonyl)fenil)-8-metoxiftalazin-1(2H)-ona. MS: (ES) *m/z* calculado para C₂₆H₂₅F₃N₅O₅S [M+H]⁺ 576.2, encontrado 576.2. ¹H RMN (400 MHz, Metanol-*d*₄) δ 8.70 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.02 – 7.94 (m, 2H), 7.87 – 7.81 (m, 1H), 7.71 – 7.64 (m, 2H), 6.98 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 4.03 (s, 2.4 Hz, 1H), 3.95 – 3.88 (m, 1H), 3.77 – 3.68 (m, 2H), 2.90 – 2.82 (m, 1H), 2.80 – 2.70 (m, 1H), 2.45 (s, 3H). 2.15 – 2.01 (m, 1H), 1.92 – 1.82 (m, 1H).

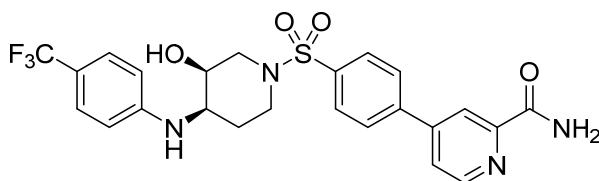
EJEMPLO 80: 6-(4-(((3S,4R)-3-HIDROXI-4-((5-(TRIFLUOROMETIL)PIRIDIN-2-IL)AMINO)PIPERIDIN-1-IL)SULFONIL)FENIL)-N,N,4-TRIMETILISOINDOLIN-2-CARBOXAMIDA



A la solución de 6-bromo-4-metilisoindolina (70 mg, 0.33 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (0.1 mL) en DCM (1 mL) se adicionó cloruro dimetilcarbámico (39 mg, 0.36 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente por 1 h y se concentró hasta sequedad. La purificación mediante cromatografía en gel de SiO₂ (hexano/acetato de etilo) dio 6-bromo-N,N,4-trimetilisoindolina-2-carboxamida.

A (3S,4R)-1-((4-bromofenil)sulfonil)-4-((5-(trifluorometil)piridin-2-il)amino)piperidin-3-ol (100 mg, 0.21 mmol) se adicionó bis(pinacolato)diboro (64 mg, 0.25 mmol), KOAc (62 mg, 0.63 mmol), dioxano (1 mL) y Pd(dppf)Cl₂·DCM (2 mg, 0.0021 mmol) en un vial con tapón de septo. La mezcla se roció con nitrógeno por 5 minutos. El vial se cerró herméticamente, la mezcla se agitó a 100 °C por 1 h y se enfrió cuando la reacción se había completado. A la mezcla se adicionó K₂CO₃ (83 mg, 0.60 mmol), 6-bromo-N,N,4-trimetilisoindolina-2-carboxamida (60 mg, 0.21 mmol), dioxano (2 mL), agua (1 mL) y Pd(dppf)Cl₂·DCM (17 mg, 0.021 mmol). La mezcla se roció con nitrógeno por 5 minutos. Se selló el vial, se agitó la mezcla a 100 °C por 16 horas y se enfrió cuando la reacción se había completado. La mezcla se purificó mediante cromatografía en gel de SiO₂, seguida de HPLC preparativa en fase inversa para dar 6-(4-(((3S,4R)-3-hidroxi-4-((5-(trifluorometil)piridin-2-il)amino)piperidin-1-il)sulfonil)fenil)-N,N,4-trimetilisoindolin-2-carboxamida. MS: (ES) *m/z* calculado para C₂₉H₃₃F₃N₅O₄S [M+H]⁺ 604.2, encontrado 604.2. ¹H RMN (400 MHz, Metanol-*d*₄) δ 8.19 (s, 1H), 7.89 – 7.85 (m, 4H), 7.77 (dd, *J* = 9.3, 2.4 Hz, 1H), 7.44 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H), 6.89 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 4.87 (s, 2H), 4.80 (s, 2H), 4.04 - 3.99 (m, 1H), 3.93 – 3.85 (m, 1H), 3.68 – 3.59 (m, 2H), 2.98 (s, 6H), 2.88 – 2.80 (m, 1H), 2.77 - 2.68 (m, 1H), 2.37 (s, 3H), 2.10 – 2.01 (m, 1H), 1.86 (m, 1H).

EJEMPLO 81: 4-(4-(((3S,4R)-3-HIDROXI-4-((4-(TRIFLUOROMETIL)FENIL)AMINO)PIPERIDIN-1-IL)SULFONIL)FENIL)PICOLINAMIDA

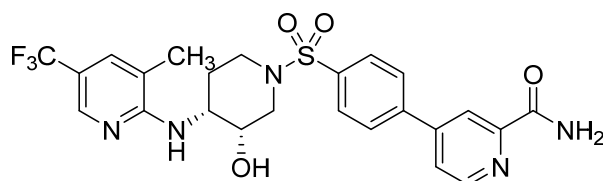


Se agitó una mezcla de (3*S*,4*R*)-4-amino-3-hidroxipiperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (216 mg, 1.0 mmol) y carbonato de cesio (652 mg, 2.0 mmol) en DMSO (2 mL) y agua (1 mL), y se adicionó yoduro de cobre (I) (19 mg, 0.10 mmol), seguido de 4-yodobenzotrifluoruro (0.15 mL, 1.0 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 90 °C por 20 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con NH₃ al 28 % ac. (10 mL) y agua (10 mL), y se extrajo con acetato de etilo (3x10 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2x10 mL), se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron. La purificación mediante cromatografía en gel de SiO₂ (hexano/acetato de etilo) dio (3*S*,4*R*)-3-hidroxi-4-((4-(trifluorometil)fenil)amino)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo.

El (3*S*,4*R*)-3-hidroxi-4-((4-(trifluorometil)fenil)amino)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (85 mg, 0.24 mmol) se agitó en dioxano (2 mL) y se adicionó HCl (4 M en dioxano, 2 mL). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente por 16 horas. La mezcla de reacción se concentró y el residuo crudo se suspendió en 2-metiltetrahidrofurano (5 mL). Se adicionó una solución de carbonato de potasio (133 mg, 0.96 mmol) en agua (1 mL), seguida de cloruro de 4-bromobencenosulfonilo (92 mg, 0.36 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente por 2 horas. Se eliminó la capa acuosa y se concentró la capa orgánica. La purificación mediante cromatografía en gel de SiO₂ (hexano/acetato de etilo) dio (3*S*,4*R*)-1-((4-bromofenil)sulfonil)-4-((4-(trifluorometil)fenil)amino)piperidin-3-ol.

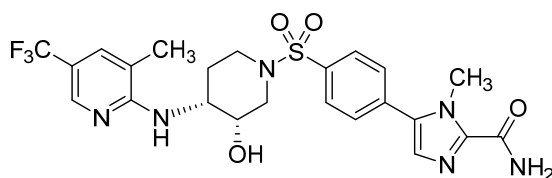
La 4-4-(((3*S*,4*R*)-3-hidroxi-4-((4-(trifluorometil)fenil)amino)piperidin-1-il)sulfonil)fenil)picolinamida se sintetizó a partir de (3*S*,4*R*)-1-((4-bromofenil)sulfonil)-4-((4-(trifluorometil)fenil)amino)piperidin-3-ol y 4-bromopicolinamida mediante el procedimiento de Miyaura/Suzuki de un único paso descrito en el Ejemplo 33. MS: (ES) *m/z* calculado para C₂₄H₂₄F₃N₄O₄S [M+H]⁺ 521.1, encontrado 521.1. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.77 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H), 8.36 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 8.22 (d, *J* = 2.6 Hz, 1H), 8.14 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 8.01 (dd, *J* = 5.2, 1.9 Hz, 1H), 7.90 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.76 (d, *J* = 2.7 Hz, 1H), 7.29 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 6.72 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 5.99 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 5.17 (s, 1H), 3.88 – 3.83 (m, 1H), 3.59 – 3.50 (m, 2H), 3.50 – 3.41 (m, 1H), 2.75 – 2.69 (m, 1H), 2.65 – 2.57 (m, 1H), 1.82 (qd, *J* = 11.7, 10.8, 3.7 Hz, 1H), 1.66 (dd, *J* = 13.5, 4.1 Hz, 1H).

EJEMPLO 82: 4-[4-[(3*S*,4*R*)-3-HIDROXI-4-[[3-METIL-5-(TRIFLUOROMETIL)-2-PIRIDIL]AMINO]-1-PIPERIDIL]SULFONIL]FENIL]PIRIDIN-2-CARBOXAMIDA



Una solución de (3*S*,4*R*)-1-(4-bromofenil)sulfonil-4-[[3-metil-5-(trifluorometil)-2-piridil]amino]piperidin-3-ol (200 mg; 0.40 mmol), Bis-pinacoldiboro (150 mg, 0.28 mmol), KOAc (90 mg; 0.92 mmol) y Pd(dppf)Cl₂ (6 mg, 0.007 mmol) en 6 mL de dioxano se desgasificó con burbujeo de N₂ por 30 min. La mezcla se calentó por 1 h a 100 °C. La mezcla se diluyó con 1.4 mL de H₂O y se desgasificó por 10 min. Se adicionó K₂CO₃ (130 mg, 0.87 mmol), 4-bromopiridina-2-carboxamida (175 mg, 0.87 mmol) y Pd(dppf)Cl₂·DCM (35 mg, 0.043 mmol). La mezcla se calentó a 100 °C por 16 h. La reacción se enfría a temperatura ambiente, se concentró y el residuo se purifica mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano/acetato de etilo) para dar 4-[4-[(3*S*,4*R*)-3-hidroxi-4-[[3-metil-5-(trifluorometil)-2-piridil]amino]-1-piperidil]sulfonil]fenil]piridina-2-carboxamida. MS: (ES) *m/z* calculado para C₂₄H₂₄F₃N₅O₄S [M+H]⁺ 536.2, encontrado 536.1. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.78 (dd, *J* = 5.2, 0.8 Hz, 1H), 8.37 (dd, *J* = 2.1, 0.9 Hz, 1H), 8.27 – 8.18 (m, 1H), 8.16 – 8.09 (m, 3H), 8.01 (dd, *J* = 5.1, 1.9 Hz, 1H), 7.96 – 7.88 (m, 2H), 7.77 (d, *J* = 2.7 Hz, 1H), 7.57 – 7.52 (m, 1H), 5.83 – 5.74 (m, 1H), 5.28 (d, *J* = 4.5 Hz, 1H), 4.01 (ddt, *J* = 11.5, 7.4, 3.7 Hz, 1H), 3.93 (s, 1H), 3.68 (dd, *J* = 15.5, 12.0 Hz, 2H), 2.69 – 2.61 (m, 1H), 2.55 (m, 1H), 2.11 (s, 3H), 1.97 (qd, *J* = 12.5, 4.5 Hz, 1H), 1.71 (dd, *J* = 12.9, 3.8 Hz, 1H).

EJEMPLO 83: 5-[4-[[3-(3*S*,4*R*)-3-HIDROXI-4-[[3-METIL-5-(TRIFLUOROMETIL)-2-PIRIDIL]AMINO]-1-PIPERIDIL]SULFONIL]FENIL]-1-METILIMIDAZOL-2-CARBOXAMIDA

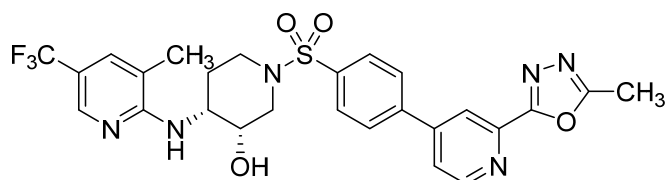


Una solución de (3*S*,4*R*)-1-(4-bromofenil)sulfonil-4-[[3-metil-5-(trifluorometil)-2-piridil]amino]piperidin-3-ol (200 mg; 0.40 mmol), Bis-pinacoldiboro (150 mg, 0.28 mmol), KOAc (90 mg; 0.92 mmol) y Pd(dppf)Cl₂ (6 mg, 0.007 mmol) en 6 mL de dioxano se desgasificó con burbujeo de N₂ por 30 min. La mezcla se calentó por 1 h a 100 °C. La mezcla se diluyó con 1.4 mL de H₂O y se desgasificó por 10 min. Se adicionó K₂CO₃ (130 mg, 0.87 mmol), 5-bromo-1-metilimidazol-2-carbonitrilo (125 mg, 0.67 mmol) y Pd(dppf)Cl₂·DCM (35 mg, 0.043 mmol). La mezcla se calentó a 100 °C por 16 h. La reacción se enfría a temperatura ambiente, se concentró y el residuo se purifica mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (0-100 % de EtOAc/CH₂Cl₂) para dar 5-[4-[[3-(3*S*,4*R*)-3-hidroxi-4-[[3-metil-5-(trifluorometil)-2-piridil]amino]-1-piperidil]sulfonil]fenil]-1-metilimidazol-2-carbonitrilo.

A una disolución de 5-[4-[[3-(3*S*,4*R*)-3-hidroxi-4-[[3-metil-5-(trifluorometil)-2-piridil]amino]-1-piperidil]sulfonil]fenil]-1-metilimidazol-2-carbonitrilo (165.4 mg; 0.32 mmol) en DMSO (1 mL) se adicionó NaOH 1 M (1 mL) y H₂O₂ al 30 % (70 µL). La mezcla se agita por 30 min. La reacción

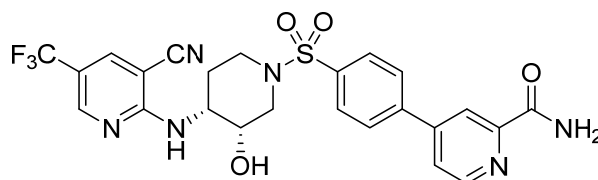
se diluyó con 30 mL de EtOAc. A esto se adicionó NH₄Cl sat. y se separaron las fases. La fase orgánica se separó, se secó con MgSO₄, se filtró y se concentró y el residuo se purifica por HPLC preparativa para dar 5-[4-[(3*S*,4*R*)-3-hidroxi-4-[[3-metil-5-(trifluorometil)-2-piridil]amino]-1-piperidil]sulfonil]fenil]-1-metilimidazol-2-carboxamida. MS: (ES) *m/z* calculado para C₂₃H₂₆F₃N₆O₄S [M+H]⁺ 539.2, encontrado 539.1. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.14 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 7.98 – 7.71 (m, 5H), 7.55 (s, 2H), 7.30 (s, 1H), 5.79 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 5.29 (d, *J* = 4.4 Hz, 1H), 4.08 – 3.97 (m, 4H), 3.93 (s, 1H), 3.66 (t, *J* = 15.2 Hz, 2H), 2.64 (d, *J* = 11.9 Hz, 1H), 2.55 (m, 1H), 2.12 (s, 3H), 1.97 (qd, *J* = 12.6, 4.4 Hz, 1H), 1.79 – 1.65 (m, 1H).

EJEMPLO 84: (3*S*,4*R*)-1-[4-[2-(5-METIL-1,3,4-OXADIAZOL-2-IL)-4-PIRIDIL]FENIL]SULFONIL-4-[[3-METIL-5-(TRIFLUOROMETIL)-2-PIRIDIL]AMINO]PIPERIDIN-3-OL



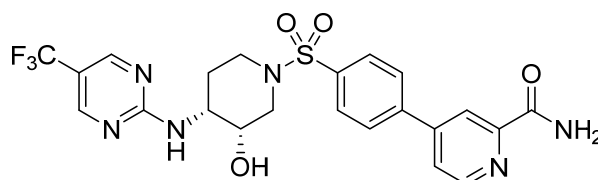
Una solución de (3*S*,4*R*)-1-(4-bromofenil)sulfonil-4-[[3-metil-5-(trifluorometil)-2-piridil]amino]piperidin-3-ol (200 mg; 0.40 mmol), Bis-pinacoldiboro (150 mg, 0.28 mmol), KOAc (90 mg; 0.92 mmol) y Pd(dppf)Cl₂·DCM (6 mg, 0.007 mmol) en 6 mL de dioxano se desgasificó con burbujeo de N₂ por 30 min. La mezcla se calentó por 1 h a 100 °C. La LCMS indica el producto de borilación deseado. La mezcla se diluyó con 1.4 mL de H₂O y se desgasificó por 10 min. Se adicionó K₂CO₃ (130 mg, 0.87 mmol), 2-(4-bromo-2-piridil)-5-metil-1,3,4-oxadiazol (175 mg, 0.87 mmol) y Pd(dppf)Cl₂ (35 mg, 0.043 mmol). La mezcla se calentó a 100 °C por 16 h. La reacción se enfría a temperatura ambiente, se concentró y el residuo se purifica mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (0-100 % de EtOAc/hexano) para dar (3*S*,4*R*)-1-[4-[2-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-4-piridil]fenil]sulfonil-4-[[3-metil-5-(trifluorometil)-2-piridil]amino]piperidin-3-ol. MS: (ES) *m/z* calculado para C₂₆H₂₆F₃N₆O₄S [M+H]⁺ 575.2, encontrado 575.1. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.90 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.21 – 8.11 (m, 3H), 8.05 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 7.93 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.55 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 5.80 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 4.01 (ddt, *J* = 11.9, 7.7, 3.7 Hz, 1H), 3.93 (s, 1H), 3.75 – 3.62 (m, 2H), 2.66 (d, *J* = 4.9 Hz, 5H), 2.11 (s, 3H), 1.97 (dt, *J* = 14.7, 10.9 Hz, 1H), 1.72 (dd, *J* = 13.1, 4.3 Hz, 1H).

EJEMPLO 85: 4-(4-(((3S,4R)-4-((3-CIANO-5-(TRIFLUOROMETIL)PIRIDIN-2-IL)AMINO)-3-HIDROXIPIPERIDIN-1-IL)SULFONIL)FENIL)PICOLINAMIDA



A 2-(((3S,4R)-1-((4-bromofenil)sulfonil)-3-hidroxi piperidin-4-il)amino)-5-(trifluorometil)nicotinonitrilo (190 mg, 0.38 mmol) se adicionó bis(pinacolato)diboro (117 mg, 0.46 mmol), KOAc (118 mg, 1.2 mmol) y dioxano (2 mL) y Pd(dppf)Cl₂·DCM (3 mg, 0.0038 mmol) en un vial con tapón de septo. La mezcla se roció con nitrógeno por 5 minutos. El vial se cerró herméticamente, la mezcla se agitó a 100 °C por 1 h y se enfrió cuando la reacción se había completado. A la mezcla se adicionó K₂CO₃ (263 mg, 0.85 mmol), 4-bromopicolinamida (92 mg, 0.46 mmol), agua (1 mL) y Pd(dppf)Cl₂·DCM (31 mg, 0.038 mmol). La mezcla se roció con nitrógeno por 5 minutos. Se selló el vial, se agitó la mezcla a 100 °C por 18 horas y se enfrió cuando la reacción se había completado. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (10 mL), se filtró a través de celite y se concentró. La mezcla se purificó mediante cromatografía en gel de SiO₂ (hexano/acetato de etilo), seguida de HPLC preparativa en fase inversa para dar 4-(4-(((3S,4R)-4-((3-ciano-5-(trifluorometil)piridin-2-il)amino)-3-hidroxi piperidin-1-il)sulfonil)fenil)picolinamida. MS: (ES) *m/z* calculado para C₂₄H₂₂F₃N₆O₄S [M+H]⁺ 547.1, encontrado 547.0. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.77 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H), 8.57 – 8.54 (m, 1H), 8.43 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 8.36 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 8.22 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 8.12 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 8.03 – 7.99 (m, 1H), 7.91 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.80 – 7.74 (m, 1H), 6.74 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 4.05 (ddt, *J* = 11.4, 7.3, 3.6 Hz, 1H), 3.92 (d, *J* = 3.0 Hz, 1H), 3.74 – 3.61 (m, 2H), 2.65 (d, *J* = 12.2 Hz, 1H), 2.55-2.46 (m, 1H), 1.96 (qd, *J* = 12.4, 4.1 Hz, 1H), 1.80 – 1.68 (m, 1H).

EJEMPLO 86: 4-(4-(((3S,4R)-3-HIDROXI-4-((5-(TRIFLUOROMETIL)PIRIMIDIN-2-IL)AMINO)PIPERIDIN-1-IL)SULFONIL)FENIL)PICOLINAMIDA

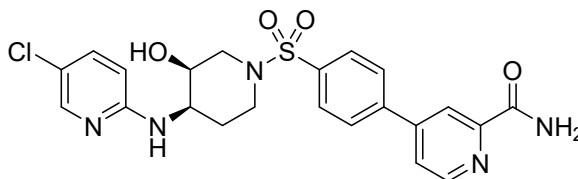


Una mezcla de 2-cloro-5-(trifluorometil)pirimidina (110 mg, 0.60 mmol), clorhidrato de (3S,4R)-4-amino-1-((4-bromofenil)sulfonil)piperidin-3-ol (446 mg, 1.2 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (0.42 mL, 2.4 mmol) en NMP (1 mL) se agitó a 100 °C por 16 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con agua. El sólido resultante se filtró, se lavó con agua y se purificó mediante cromatografía en gel de SiO₂ (hexano/acetato

de etilo) para dar (3*S*,4*R*)-1-((4-bromofenil)sulfonil)-4-((5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)amino)piperidin-3-ol. MS: (ES) *m/z* calculado para C₁₆H₁₇F₃N₄O₃S [M+H]⁺ 481.0, encontrado 480.9.

La 4-(4-(((3*S*,4*R*)-3-hidroxi-4-((5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)amino)piperidin-1-il)sulfonil)fenil)picolinamida se sintetizó a partir de (3*S*,4*R*)-1-((4-bromofenil)sulfonil)-4-((5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)amino)piperidin-3-ol y 4-bromopicolinamida mediante el procedimiento de Miyaura/Suzuki de un único paso descrito en el Ejemplo 33. MS: (ES) *m/z* calculado para C₂₂H₂₂F₃N₆O₄S [M+H]⁺ 523.1, encontrado 523.0. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.77 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H), 8.59 (s, 2H), 8.36 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 8.21 (d, *J* = 2.6 Hz, 1H), 8.12 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 8.00 (dd, *J* = 5.0, 1.9 Hz, 1H), 7.90 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.76 (d, *J* = 2.7 Hz, 1H), 7.65 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 5.22 – 5.14 (m, 1H), 3.95-3.87 (m, 2H), 3.59 – 3.43 (m, 2H), 2.82 – 2.74 (m, 1H), 2.72 – 2.62 (m, 1H), 1.93 (dtd, *J* = 13.7, 10.2, 3.9 Hz, 1H), 1.68 (dt, *J* = 13.4, 4.2 Hz, 1H).

EJEMPLO 87: [(3*S*,4*R*)-1-[4-(4,4,5,5-TETRAMETIL-1,3,2-DIOXABOROLAN-2-IL)FENIL]SULFONIL-4-[[5-(TRIFLUOROMETIL)-2-PIRIDIL]AMINO]-3-PIPERIDIL]METANOL

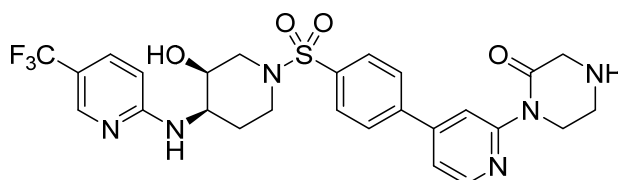


Al clorhidrato de (3*S*,4*R*)-4-amino-1-(4-bromofenil)sulfonilpiperidin-3-ol (250 mg, 0.67 mmol) en 1 mL de NMP se adicionó 5-cloro-2-fluopiridina (200 mg, 1.52 mmol) y DIPEA (270 µL, 1.54 mmol). La mezcla se calentó a 100 °C por 16 h, después a 120 °C por 24 h. La mezcla se diluyó con EtOAc (30 mL), se lava con H₂O (4x15 mL) y salmuera (30 mL). La fase orgánica se partió, se secó con MgSO₄, se filtró y se concentró. El material crudo se purifica mediante cromatografía de SiO₂ (0-100 % de EtOAc/hexano) para dar (3*S*,4*R*)-1-(4-bromofenil)sulfonil-4-[[5-cloro-2-piridil]amino]piperidin-3-ol.

Se desgasificó con burbujeo de N₂ por 30 min una disolución de [(3*S*,4*R*)-1-(4-bromofenil)sulfonil-4-[[5-(trifluorometil)-2-piridil]amino]-3-piperidil]metanol, Bis-pinacolatodiboro (90 mg; 0.35 mmol), KOAc (35 mg; 0.36 mmol) y Pd(dppf)Cl₂ (3 mg, 0.004 mmol) en 2 mL de dioxano. La mezcla se calentó por 1 h a 100 °C. La mezcla se diluyó con 0.5 mL de H₂O y se desgasificó por 10 min. Se adicionó K₂CO₃ (55 mg, 0.37 mmol), 4-bromopiridina-2-carboxamida (38 mg, 0.18 mmol) y Pd(dppf)Cl₂·DCM (12 mg, 0.02 mmol). La mezcla se calentó a 110 °C por 16 h. La reacción se enfría a temperatura ambiente, se concentró y el residuo se purifica mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (0-100 % de EtOAc/hexano) para dar material impuro. Este residuo se purifica mediante cromatografía en capa fina preparativa sobre

sílice (1 mm, 5 % de MeOH/CH₂Cl₂) para dar [(3*S*,4*R*)-1-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]sulfonil-4-[[5-(trifluorometil)-2-piridil]amino]-3-piperidil]metanol. MS: (ES) *m/z* calculado para C₂₂H₂₂ClN₅O₄S [M+H]⁺ 490.1, encontrado 490.0. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.77 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 8.37 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 8.22 (d, *J* = 2.6 Hz, 1H), 8.12 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 8.01 (dd, *J* = 5.2, 1.9 Hz, 1H), 7.94 – 7.85 (m, 3H), 7.77 (d, *J* = 2.6 Hz, 1H), 7.38 (dd, *J* = 9.0, 2.7 Hz, 1H), 6.61 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 6.49 (dd, *J* = 8.9, 2.9 Hz, 1H), 5.18 (d, *J* = 5.4 Hz, 1H), 3.90 – 3.74 (m, 2H), 3.56 – 3.45 (m, 2H), 2.78 – 2.68 (m, 1H), 2.68 – 2.57 (m, 1H), 1.94 – 1.77 (m, 1H), 1.69 – 1.60 (m, 1H).

EJEMPLO 88: 1-(4-(4-(((3*S*,4*R*)-3-HIDROXI-4-((5-(TRIFLUOROMETIL)PIRIDIN-2-IL)AMINO)PIPERIDIN-1-IL)SULFONIL)FENIL)PIRIDIN-2-IL)PIPERAZIN-2-ONA

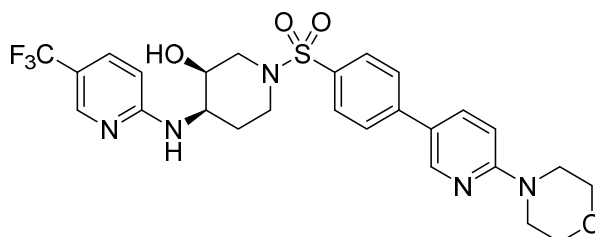


A (3*S*,4*R*)-1-((4-bromofenil)sulfonil)-4-((5-(trifluorometil)piridin-2-il)amino)piperidin-3-ol (50 mg, 0.11 mmol) se adicionó bis(pinacolato)diboro (32 mg, 0.12 mmol), KOAc (33 mg, 0.33 mmol), dioxano (1 mL) y Pd(dppf)Cl₂·DCM (2 mg, 0.0021 mmol) en un vial con tapón de septo. La mezcla se roció con nitrógeno por 5 minutos. El vial se cerró herméticamente, la mezcla se agitó a 100 °C por 1 h y se enfrió cuando la reacción se había completado. A la mezcla se adicionó K₂CO₃ (40 mg, 0.30 mmol), 4-(4-bromopiridin-2-il)-3-oxopiperazin-1-carboxilato de *tert*-butilo (39 mg, 0.11 mmol), dioxano (2 mL), agua (1 mL) y Pd(dppf)Cl₂·DCM (9.0 mg, 0.011 mmol). La mezcla se roció con nitrógeno por 5 minutos. Se selló el vial, se agitó la mezcla a 100 °C por 16 horas y se enfrió cuando la reacción se había completado. La mezcla se purificó mediante cromatografía en gel de SiO₂ para dar 4-(4-((3*S*,4*R*)-3-hidroxi-4-((5-(trifluorometil)piridin-2-il)amino)piperidin-1-il)sulfonil)fenil)piridin-2-il)-3-oxopiperazina-1-carboxilato de *tert*-butilo (34 mg, rendimiento: 29.6 %). MS: (ES) *m/z* calculado para C₂₆H₂₈F₃N₆O₄S [M-Boc]⁺ 577.2, encontrado 577.2.

A un vial con 4-(4-((3*S*,4*R*)-3-hidroxi-4-((5-(trifluorometil)piridin-2-il)amino)piperidin-1-il)sulfonil)fenil)piridin-2-il)-3-oxopiperazin-1-carboxilato de *tert*-butilo (34 mg, 0.05 mmol) en CH₂Cl₂ (0.5 mL) se adicionó ácido trifluoroacético (0.5 mL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente por 1h hasta que la reacción se completó. La mezcla de reacción se concentró hasta sequedad y se purificó mediante HPLC preparativa en fase inversa para dar 1-(4-(4-(((3*S*,4*R*)-3-hidroxi-4-((5-(trifluorometil)piridin-2-il)amino)piperidin-1-il)sulfonil)fenil)piridin-2-il)piperazin-2-ona. MS: (ES) *m/z* calculado para C₂₆H₂₈F₃N₆O₄S [M+H]⁺ 577.2, encontrado 577.2. ¹H RMN (400 MHz, Metanol-*d*₄) δ 8.60 (d, *J* = 4.0 Hz, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.02 – 7.94 (m, 4H),

7.70 – 7.62 (m, 2H), 6.78 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 4.33 (dd, $J = 6.5, 4.8$ Hz, 2H), 4.10 (s, 2H), 3.95 – 3.87 (m, 2H), 3.77 – 3.68 (m, 4H), 2.85 – 2.65 (m, 2H), 2.10 – 1.95 (m, 1H), 1.88 – 1.78 (m, 1H).

EJEMPLO 89: (3S,4R)-1-((4-(6-MORFOLINOPIRIDIN-3-IL)FENIL)SULFONIL)-4-((5-(TRIFLUOROMETIL)PIRIDIN-2-IL)AMINO)PIPERIDIN-3-OL

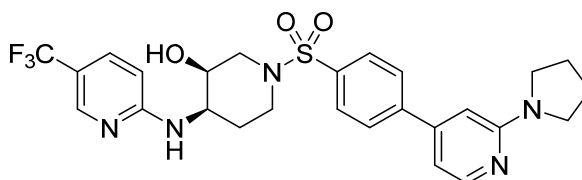


A un vial con (3S,4R)-1-((4-bromofenil)sulfonil)-4-((5-(trifluorometil)piridin-2-il)amino)piperidin-3-ol (1 g, 2.09 mmol) y ácido (6-fluoropiridin-3-il)borónico (360 mg, 2.56 mmol) en H₂O (3 mL) y dioxano (6 mL) se adicionó carbonato de potasio (860 mg, 6.23 mmol). La mezcla se desgasificó con N₂ por 10 min y se adicionó el complejo Pd(dppf)Cl₂-diclorometano (160 mg, 0.20 mmol). El contenido se calentó a 105 °C por 2 h y después se extrajo con EtOAc. Se secaron las fases orgánicas combinadas con sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron. El material crudo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice para dar (3S,4R)-1-((4-(6-fluoropiridin-3-il)fenil)sulfonil)-4-((5-(trifluorometil)piridin-2-il)amino)piperidin-3-ol.

A un vial con (3S,4R)-1-((4-(6-fluoropiridin-3-il)fenil)sulfonil)-4-((5-(trifluorometil)piridin-2-il)amino)piperidin-3-ol (75 mg, 0.15 mmol) en NMP (0.5 mL) se adicionó morfolina (66 mg, 0.75 mmol). El contenido se calentó a 130 °C por 2 h y después se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice seguida de HPLC preparativa para obtener (3S,4R)-1-((4-(6-morfolinopiridin-3-il)fenil)sulfonil)-4-((5-(trifluorometil)piridin-2-il)amino)piperidin-3-ol.

MS: (ES) m/z calculado para C₂₆H₂₉F₃N₅O₄S [M+H]⁺ 564.2, encontrado 564.2. ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 8.49 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H), 8.15 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 8.00 – 7.92 (m, 1H), 7.88 – 7.81 (m, 4H), 7.54 (dd, $J = 9.0, 2.5$ Hz, 1H), 6.94 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H), 6.62 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H), 3.99 (s, 1H), 3.92 (dd, $J = 10.5, 3.9$ Hz, 1H), 3.81 (dd, $J = 4.8, 4.8$ Hz, 4H), 3.67 (t, $J = 12.9$ Hz, 2H), 3.57 (dd, $J = 4.8, 4.8$ Hz, 4H), 2.76 (dd, $J = 12.4, 2.1$ Hz, 1H), 2.64 (ddd, $J = 12.0, 12.0, 3.2$ Hz, 1H), 2.00 (dddd, $J = 10.8, 10.8, 10.8, 4.0$ Hz, 1H), 1.80 (dd, $J = 13.3, 4.1$ Hz, 1H).

EJEMPLO 90: (3S,4R)-1-((4-(2-(pirrolidin-1-il)piridin-4-il)fenil)sulfonil)-4-((5-(trifluorometil)piridin-2-il)amino)piperidin-3-ol



En un vial con tapón de septo y una barra de agitación se adicionó (3S,4R)-1-((4-bromofenil)sulfonil)-4-((5-(trifluorometil)piridin-2-il)amino)piperidin-3-ol (0.50 g, 1.0 mmol), ácido (2-fluoropiridin-4-il)borónico (0.15 g, 1.0 mmol), K₂CO₃ (0.43 g, 3.1 mmol) y Pd(dppf)Cl₂·DCM (0.085 g, 0.10 mmol) seguido de 3.0 mL de 4:1 dioxano:H₂O. La mezcla de reacción se roció con N₂ por 20 min y después se calentó a 100 °C por 1 h. Una vez completada, la reacción se enfrió y el contenido se adhirió a Celite y el producto se aisló mediante cromatografía de SiO₂ (hexano/acetato de etilo) para obtener (3S,4R)-1-((4-(2-fluoropiridin-4-il)fenil)sulfonil)-4-((5-(trifluorometil)piridin-2-il)amino)piperidin-3-ol. MS: (ES) *m/z* calculado para C₂₂H₂₁F₄N₄O₃S [M+H]⁺ 497.1, encontrado 497.0.

A un vial con tapón de septo equipado con una barra agitadora se adicionó (3S,4R)-1-((4-(2-fluoropiridin-4-il)fenil)sulfonil)-4-((5-(trifluorometil)piridin-2-il)amino)piperidin-3-ol (0.050 g, 0.10 mmol) seguido de 1.5 mL de NMP y pirrolidina (0.072 g, 1.0 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 150 °C y se agitó por 16 h. Una vez completada, la reacción se enfrió a temperatura ambiente, se apagó con agua, se extrajo con EtOAc y se purificó mediante HPLC de fase inversa para producir (3S,4R)-1-((4-(2-(pirrolidin-1-il)piridin-4-il)fenil)sulfonil)-4-((5-(trifluorometil)piridin-2-il)amino)piperidin-3-ol. MS: (ES) *m/z* calculado para C₂₆H₂₉F₃N₅O₃S [M+H]⁺ 548.2, encontrado 548.0. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.20 (s, 1H), 8.16 (d, *J* = 5.5 Hz, 1H), 8.02 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.86 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.58 (dd, *J* = 9.0, 2.2 Hz, 1H), 7.10 (d, *J* = 7.1 Hz, 1H), 6.95 (d, *J* = 3.3 Hz, 1H), 6.82 (s a, 1H), 6.69 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 5.22 (s a, 1H), 3.95 – 3.83 (m, 2H), 3.58 – 3.45 (m, 6H), 2.72 (d, *J* = 11.5 Hz, 1H), 2.60 (t, *J* = 11.5 Hz, 1H), 2.03 – 1.94 (m, 4H), 1.87 (m, 1H), 1.66 (m, 1H).

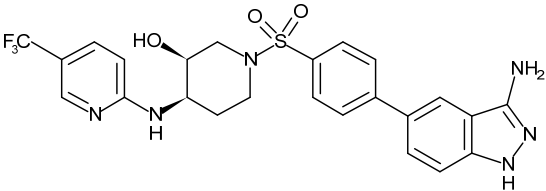
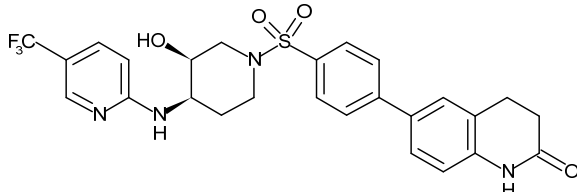
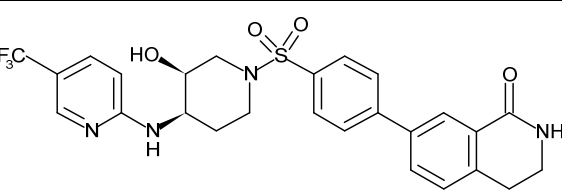
EJEMPLO BIOLÓGICO 1: ENSAYO DE MIGRACIÓN

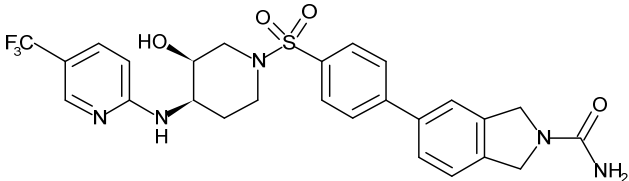
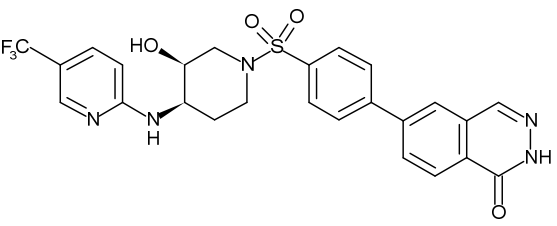
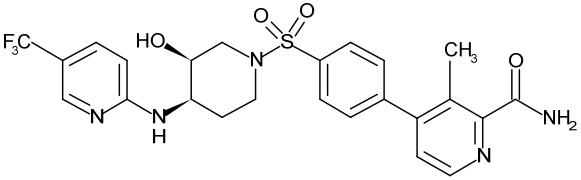
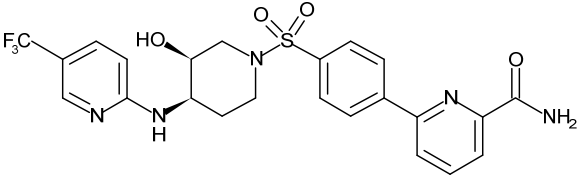
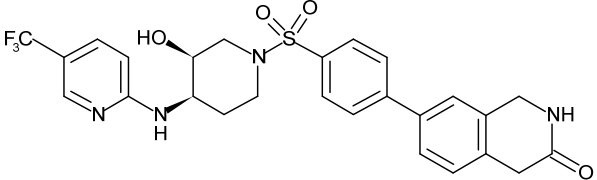
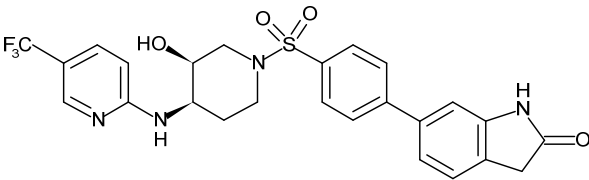
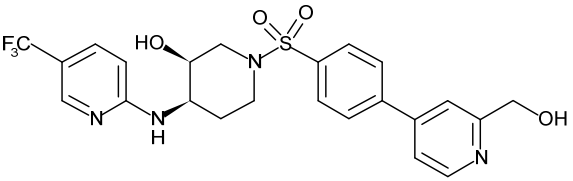
Se puede usar un ensayo de quimiotaxis para determinar la eficacia de posibles antagonistas de receptores en el bloqueo de la migración mediada a través de receptores de quimiocinas, tal como CCR6. Este ensayo se realiza de forma rutinaria usando el sistema de microcámara ChemoTX[®] con una membrana de policarbonato con un tamaño de poro de 5 µm. Para este ensayo se necesitan células que expresen receptores de quimiocinas. En este caso, se usaron células Ba/F3 (Palacios *et al.*, *Nature*, 309:126, 1984) transfectadas con el gen del CCR6 humano bajo el control del promotor CMV (por sus siglas en inglés). Para iniciar un

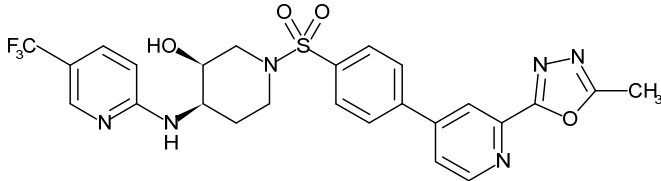
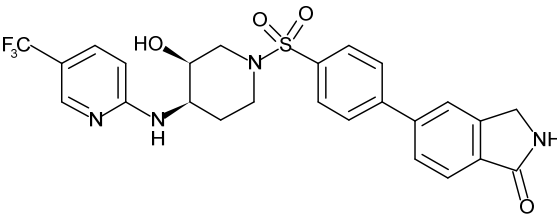
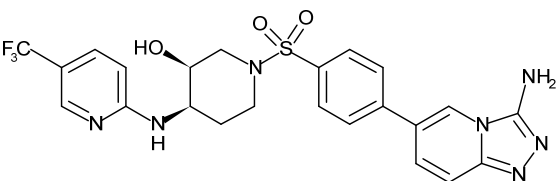
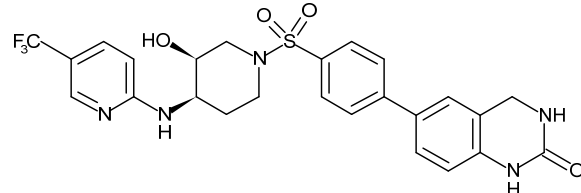
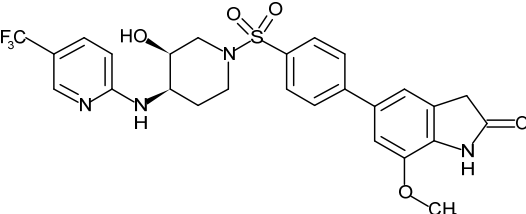
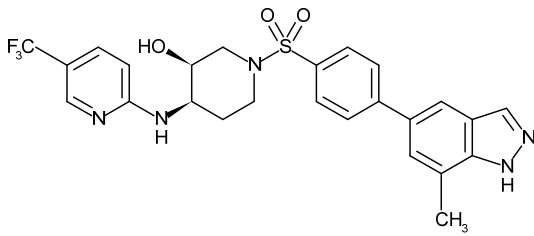
ensayo de este tipo, las células Ba/F3 transfectadas con hCCR6 se cultivan primero por 24 horas en medio suplementado con butirato de sodio, que aumenta la transcripción de CCR6 a través del promotor CMV. Las células Ba/F3 preparadas, se recolectaron por centrifugación a 400 x g a temperatura ambiente, y posteriormente se suspendieron a 4 millones/mL en suero humano. El compuesto de prueba se diluyó en serie a partir de una concentración final máxima de 10 μ M (o un volumen equivalente de su disolvente (DMSO) y se adicionó a continuación a la mezcla de células/suero. Por separado, se colocó CCL20 humano recombinante (MIP-3 α /LARC) a su concentración EC₅₀ (10 nM) en los pozos inferiores de la placa ChemoTX®. Se colocó la membrana de polycarbonato de 5 μ m (tamaño de poro) en la placa y se transfirieron 20 μ L de la mezcla de células y compuestos a cada pozo de la membrana. Se incubaron las placas a 37 °C por 45 minutos, después de lo cual se retiraron las membranas de polycarbonato y se adicionaron 5 μ L del tinte de intercalación de ADN CyQUANT (Invitrogen, Carlsbad, CA) a los pozos inferiores. La cantidad de fluorescencia, correspondiente al número de células migradas, se midió usando un lector de placas Spectrafluor Plus (TECAN, San Jose, CA).

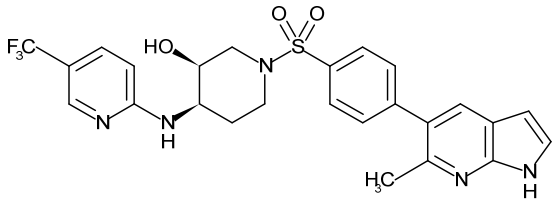
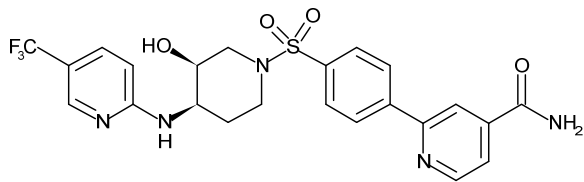
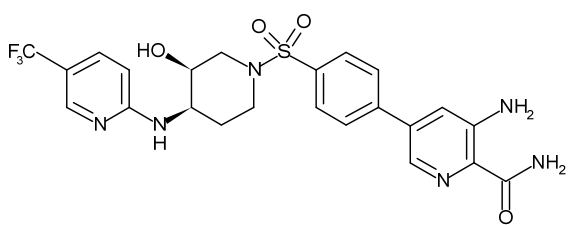
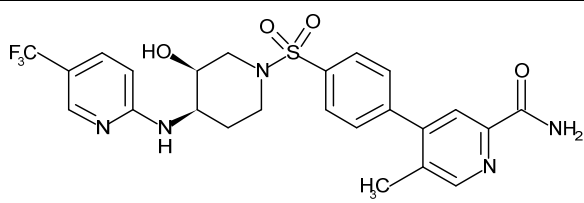
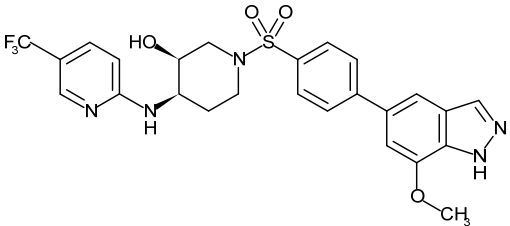
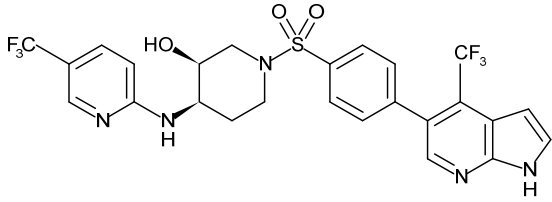
Los compuestos de las Tablas 1-3 que tienen un valor IC₅₀ en el ensayo de migración menor a 1 nM se etiquetaron como (+++); de 1-10 nM se etiquetaron como (++); y menor o igual a 1000 nM pero mayor a 10 nM se etiquetaron como (+).

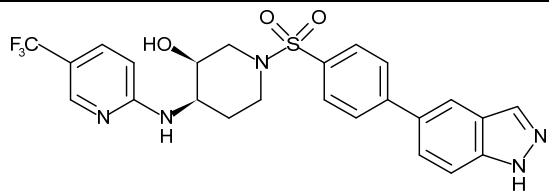
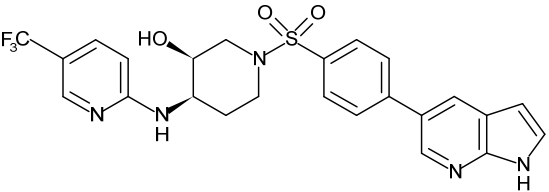
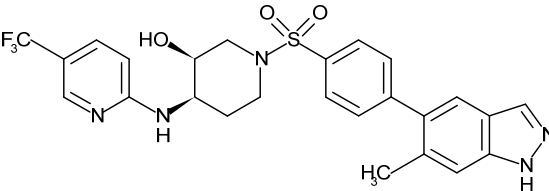
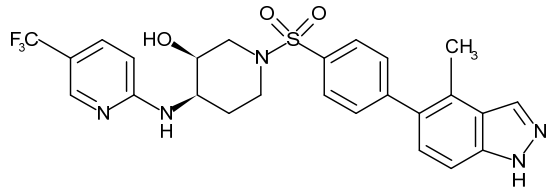
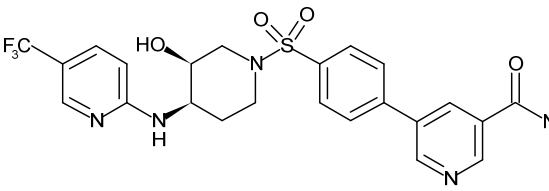
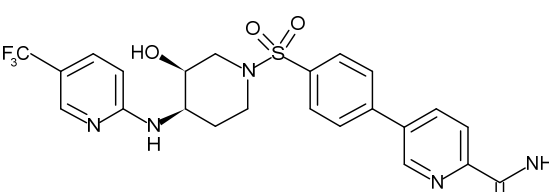
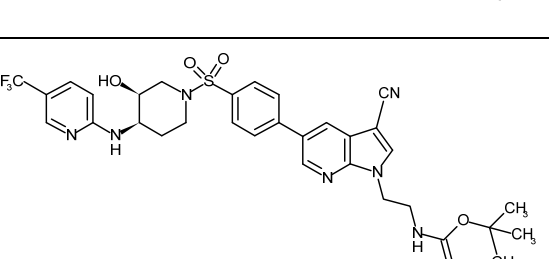
TABLA 1

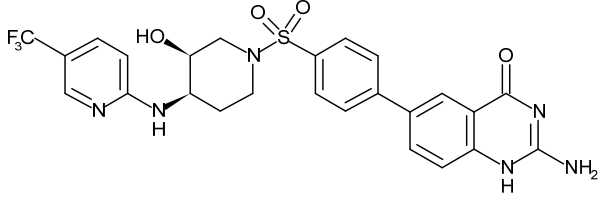
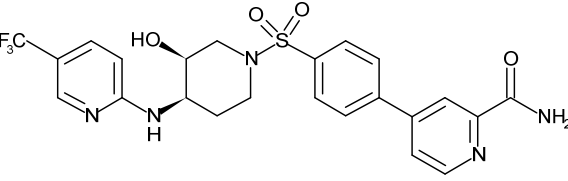
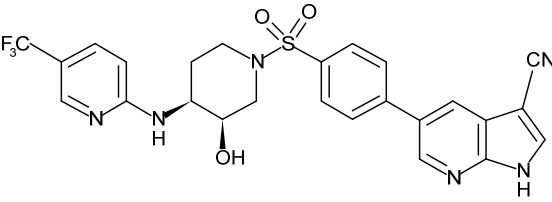
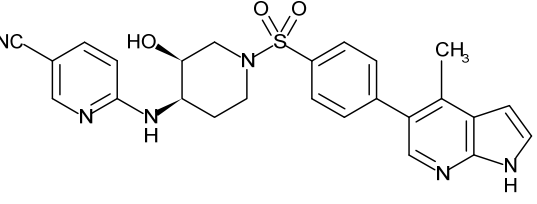
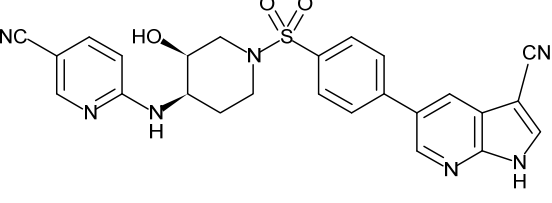
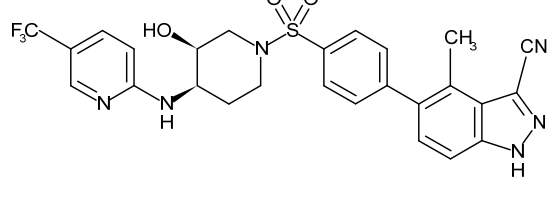
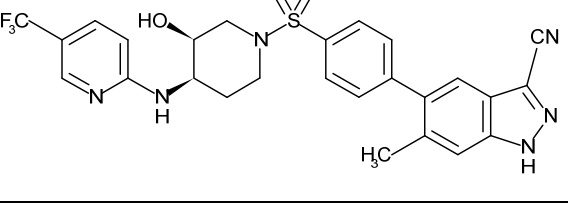
Compuesto	Estructura	m/z	Potencia
1		533.2	+++
2		547.2	+++
3		547.2	+++

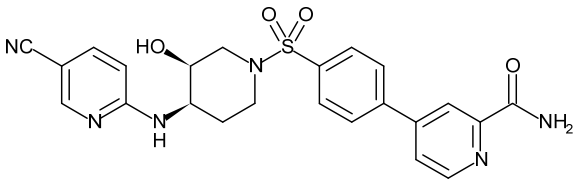
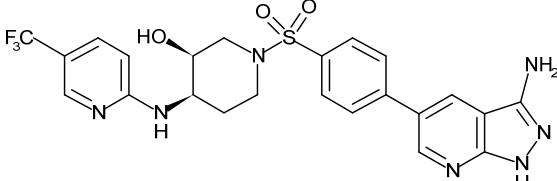
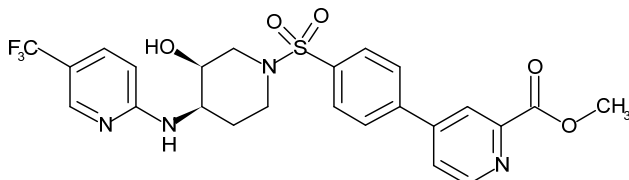
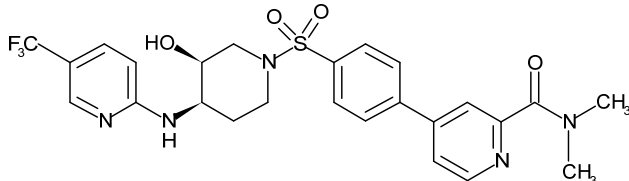
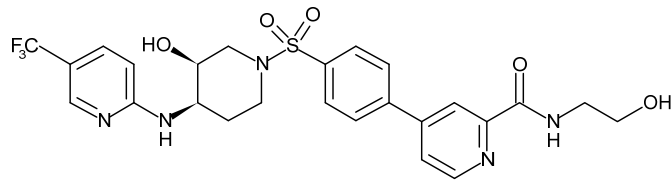
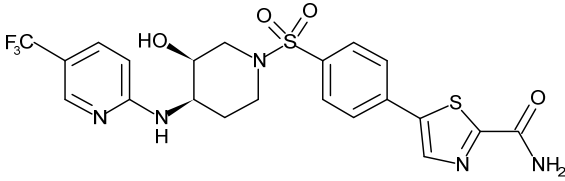
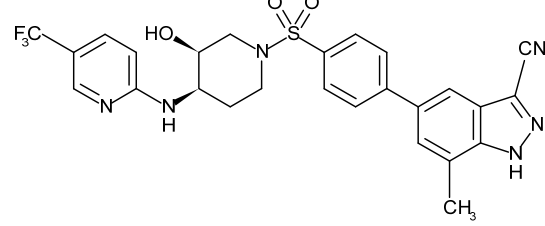
4		562.2	+++
5		546.2	+++
6		536.1	+++
7		522.2	+++
8		547.2	+++
9		533.1	+++
10		509.1	++

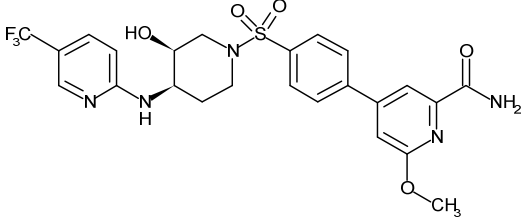
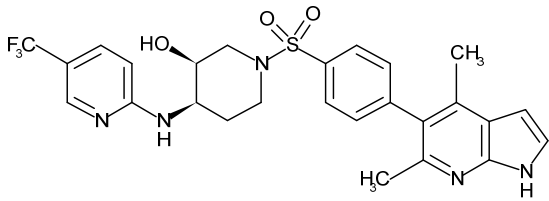
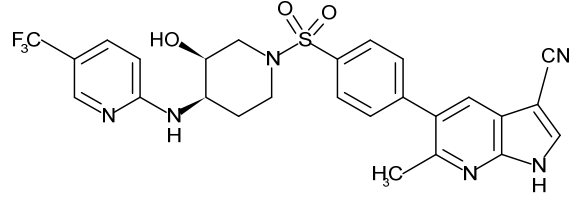
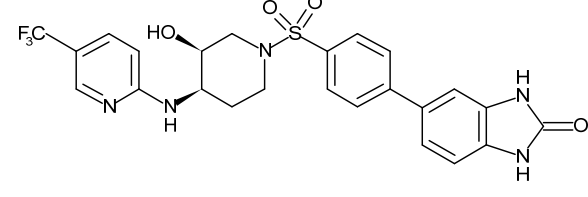
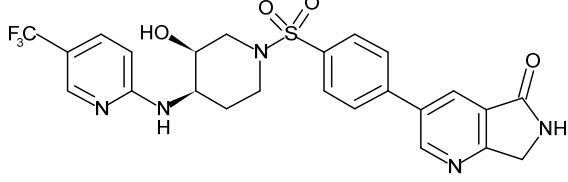
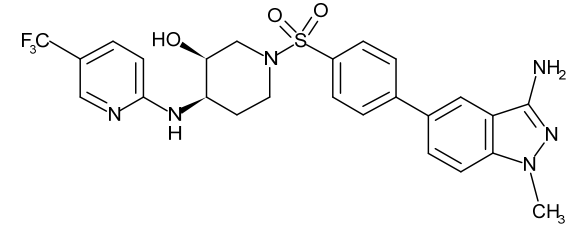
11		561.2	+++
12		533.1	+++
13		534.1	+++
14		548.2	+++
15		563.2	+++
16		532.2	+++

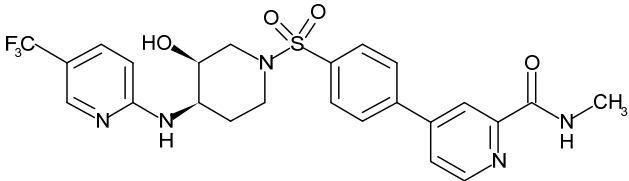
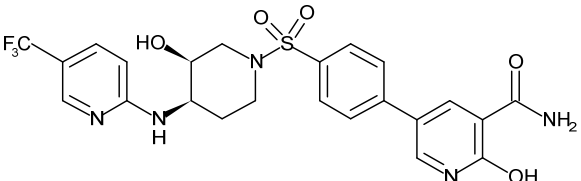
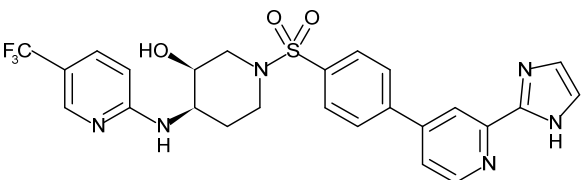
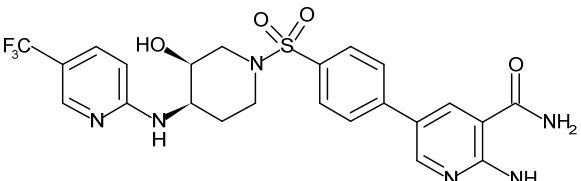
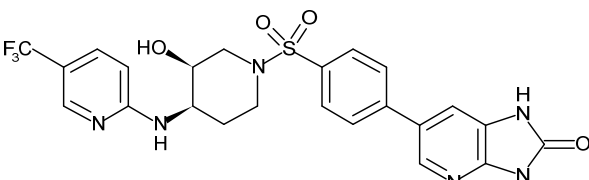
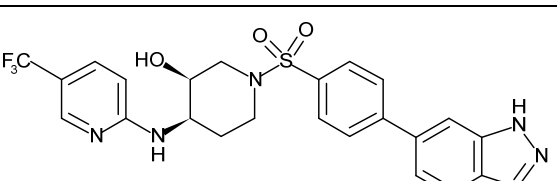
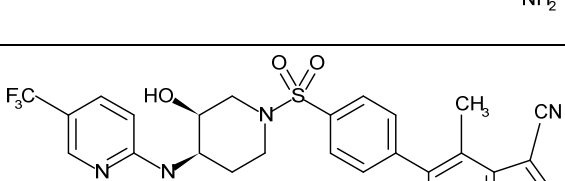
17		532.0	++
18		522.2	++
19		537.2	++
20		536.1	+++
21		548.1	+++
22		586.0	+++

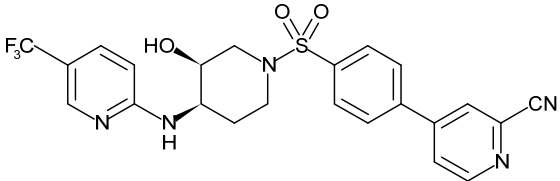
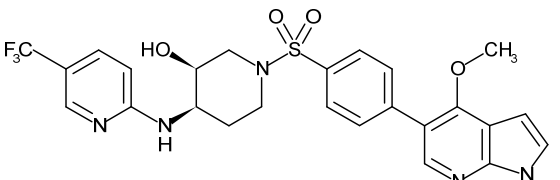
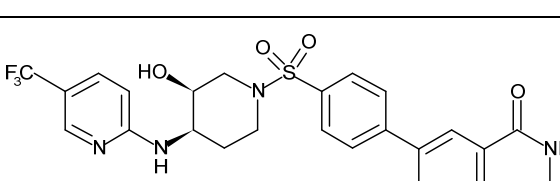
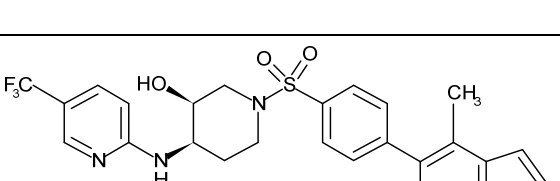
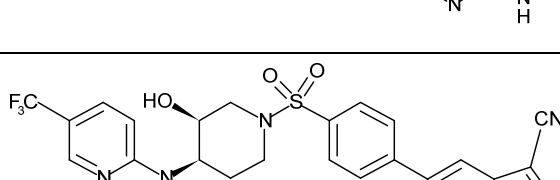
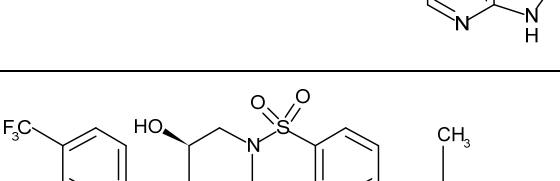
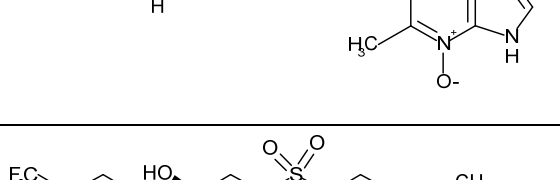
23		517.9	+++
24		517.9	+++
25		531.9	++
26		531.9	+++
27		521.9	++
28		521.9	+++
29		685.9	+++

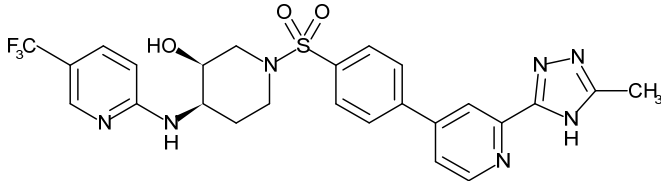
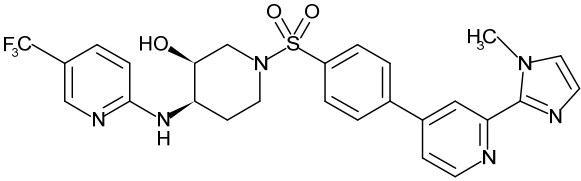
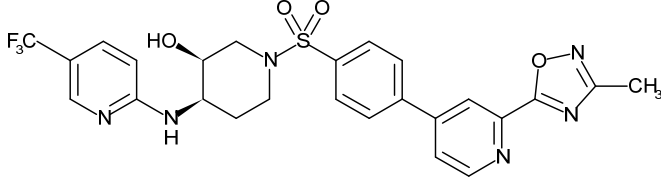
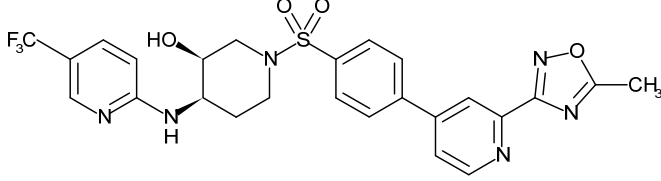
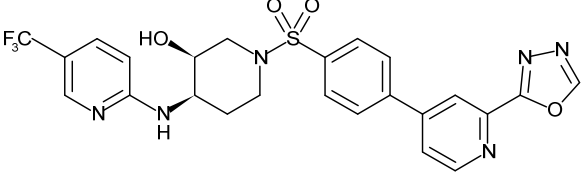
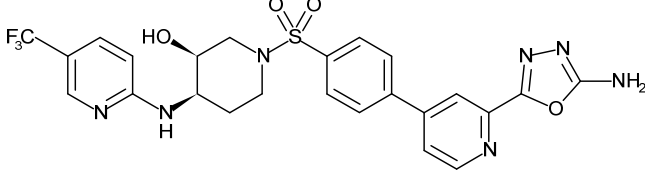
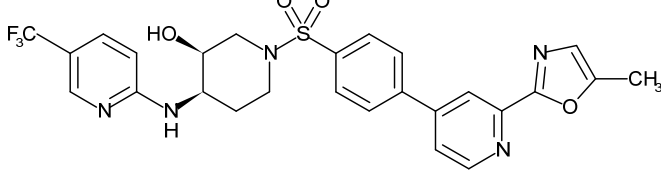
30		561.3	+++
31		522.3	+++
32		543.3	++
33		489.2	+++
34		500.1	+++
35		557.1	+++
36		557.1	+++

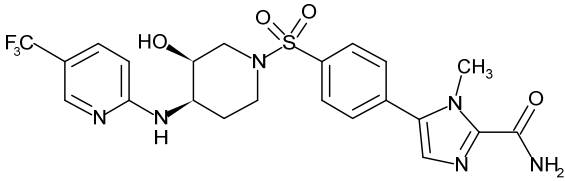
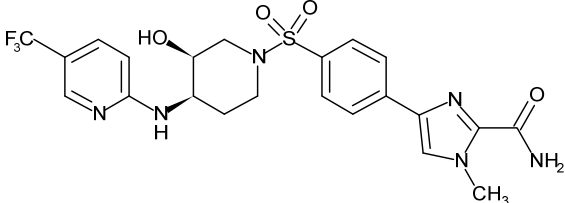
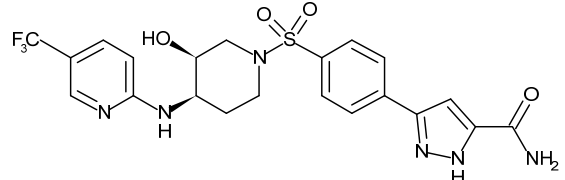
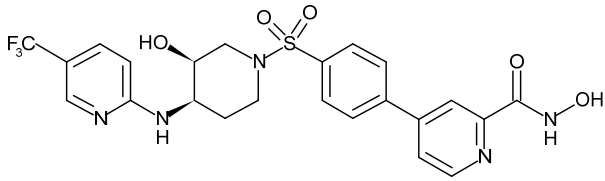
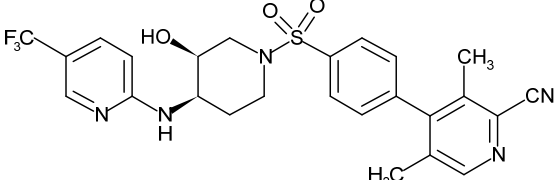
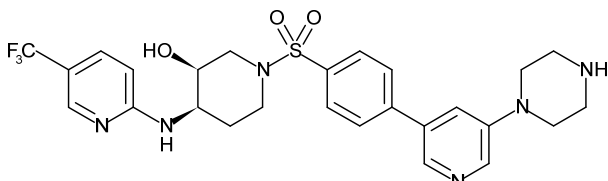
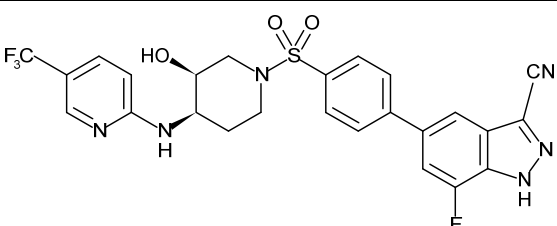
37		479.0	+++
38		534.2	+++
39		537.2	+++
40		550.1	++
41		566.2	+++
42		528.1	+++
43		557.1	+++

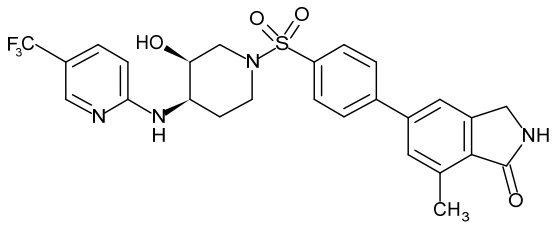
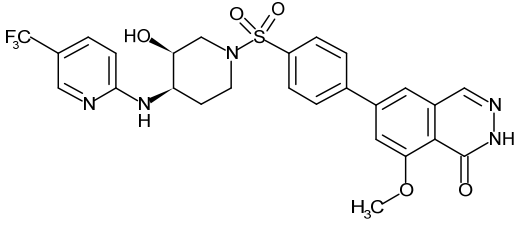
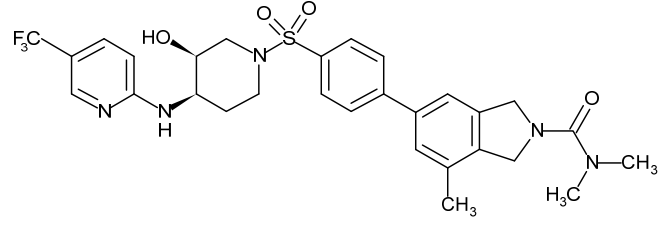
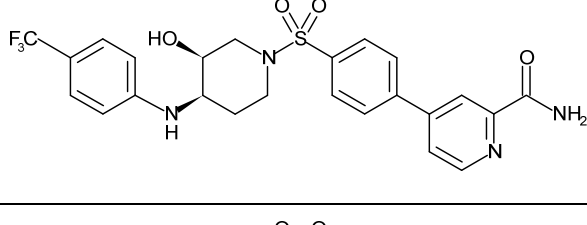
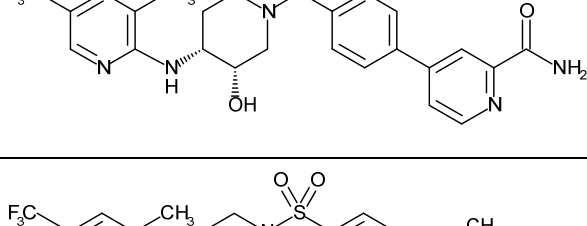
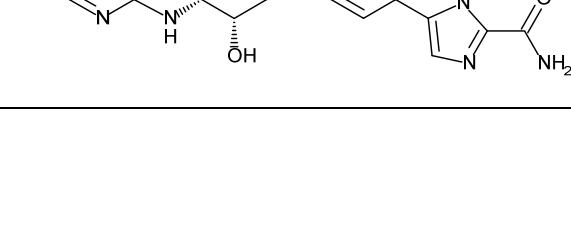
44		552.2	+++
45		546.2	+++
46		557.2	+++
47		534.2	+++
48		534.2	+++
49		547.2	+++

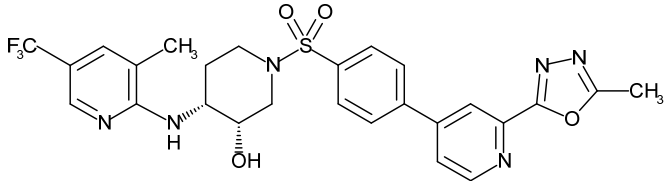
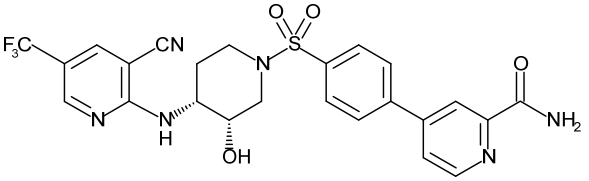
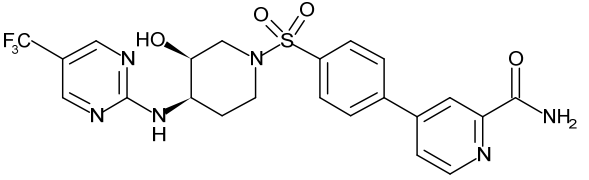
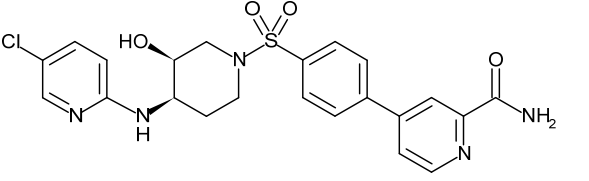
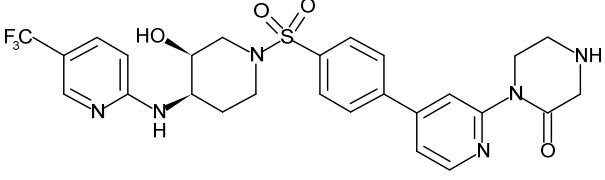
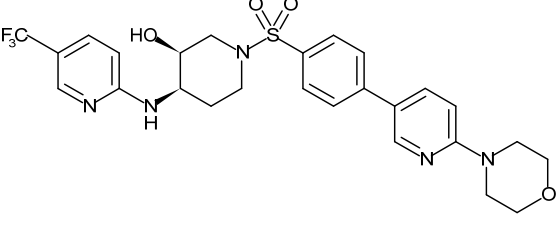
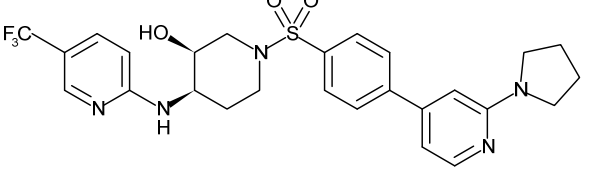
50		536.1	+++
51		538.0	+++
52		545.1	+++
53		537.2	+++
54		535.2	+++
55		533.1	+++
56		557.1	+++

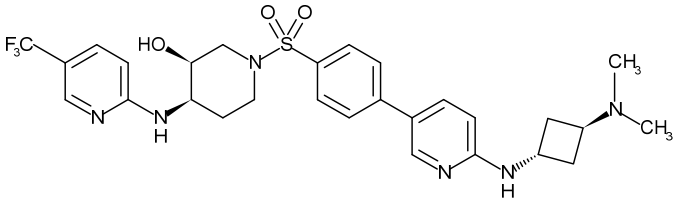
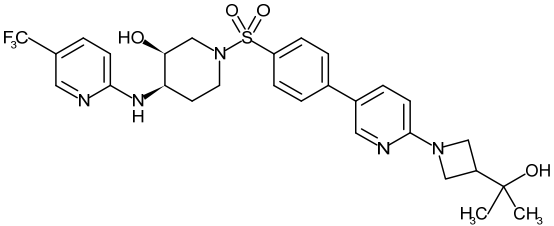
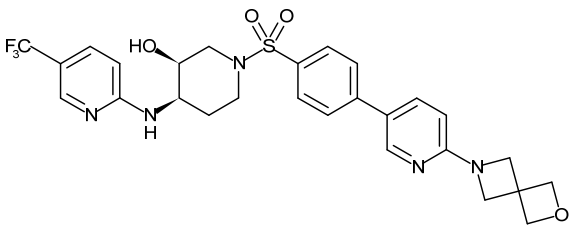
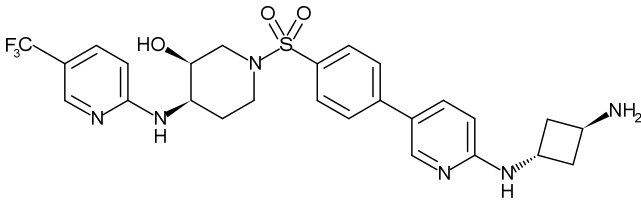
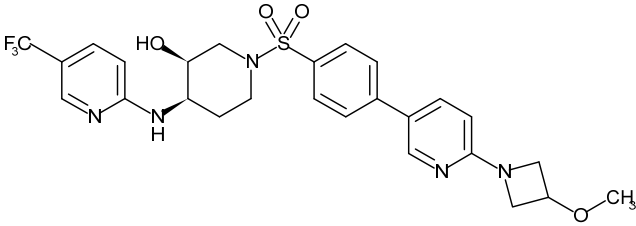
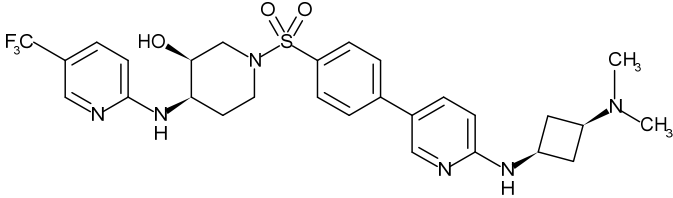
57		504.0	+++
58		548.1	+++
59		547.2	+++
60		532.3	+++
61		543.3	+++
62		562.2	+++
63		571.2	+++

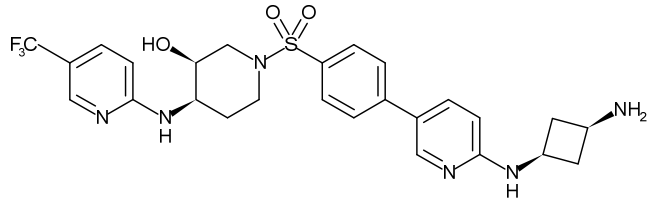
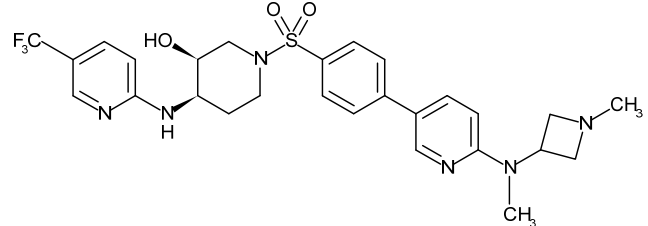
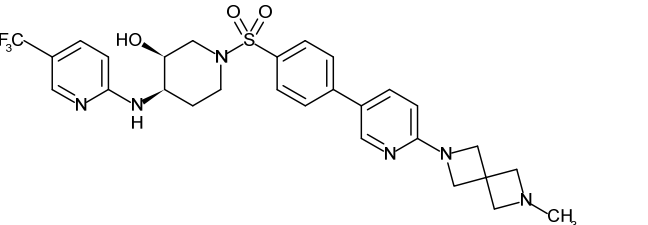
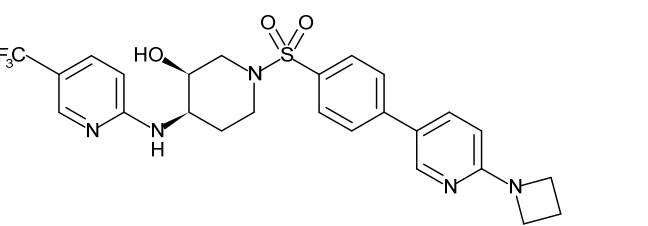
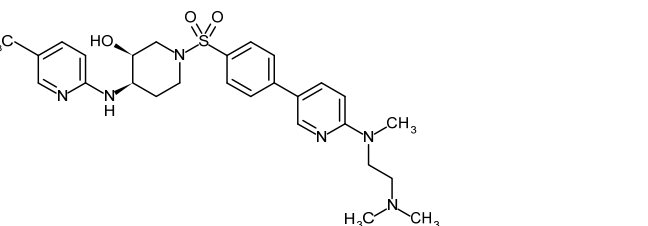
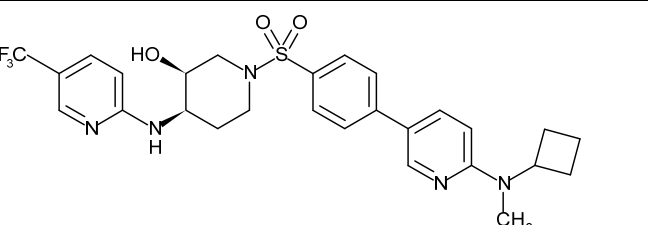
64		560.1	++
65		559.2	+
66		561.2	++
67		561.2	+++
68		547.2	+++
69		562.0	+++
70		560.1	+++

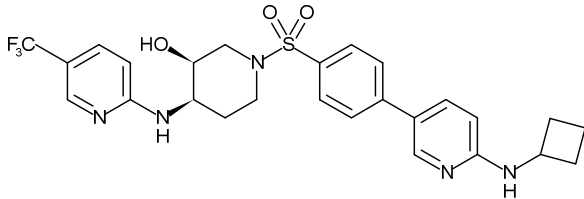
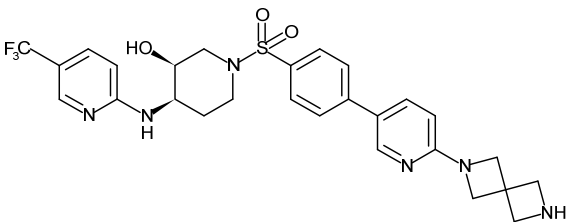
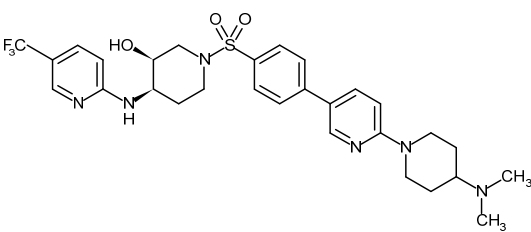
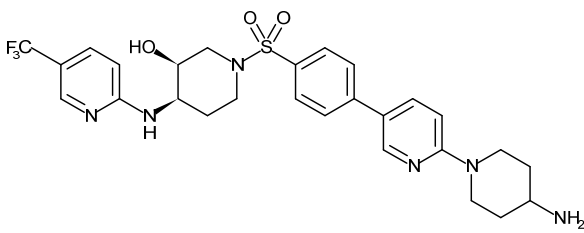
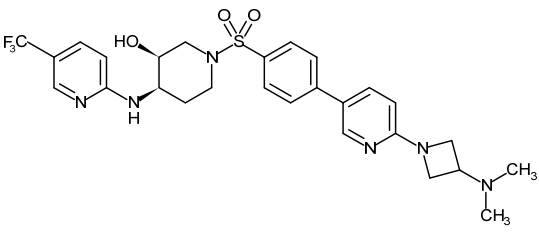
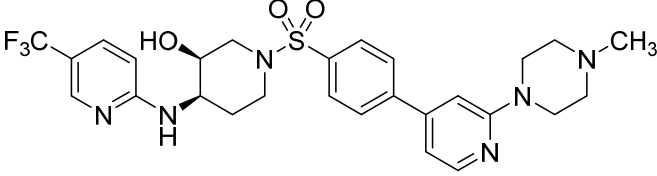
71		525.2	+++
72		525.2	++
73		511.0	++
74		538.2	++
75		532.2	+++
76		563.1	++
77		561.2	+++

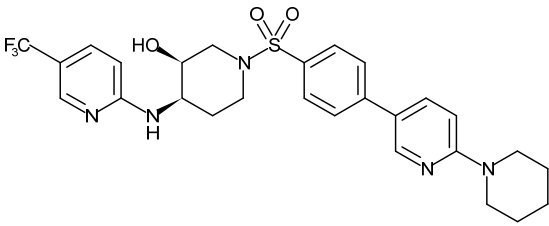
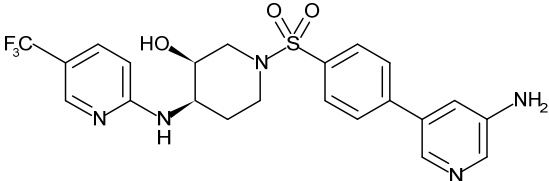
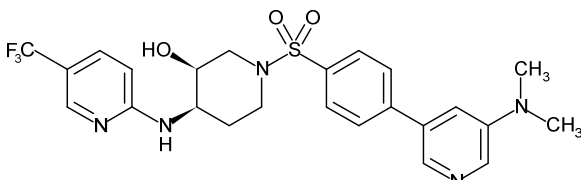
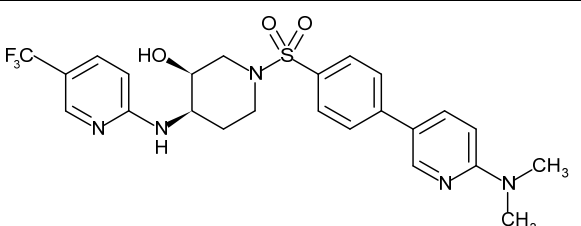
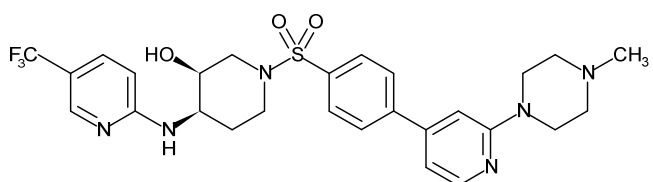
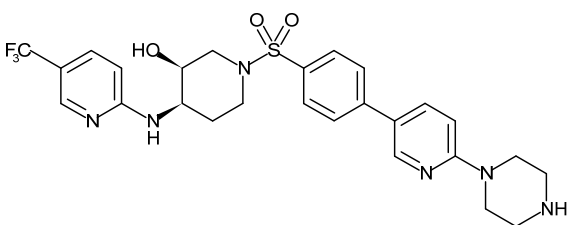
5	78		547.2	+++
10	79		576.2	+++
15	80		604.2	+++
20	81		521.1	+++
25	82		536.1	+++
30	83		539.1	+++

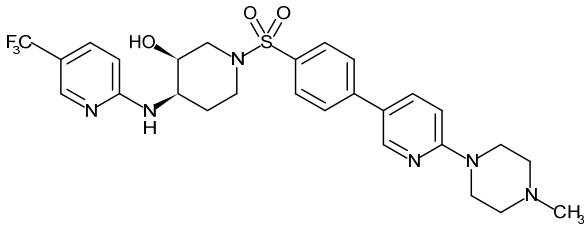
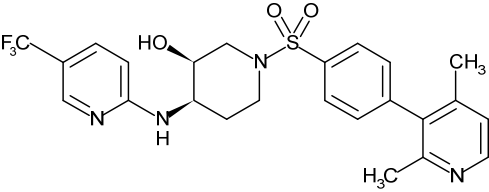
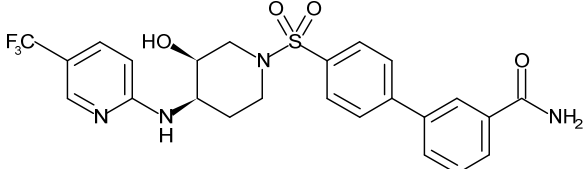
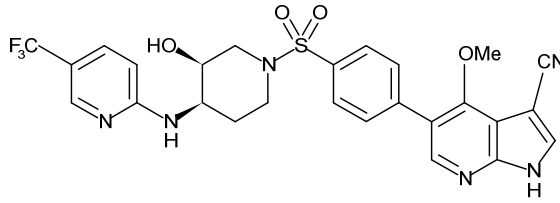
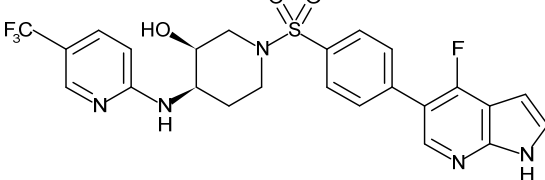
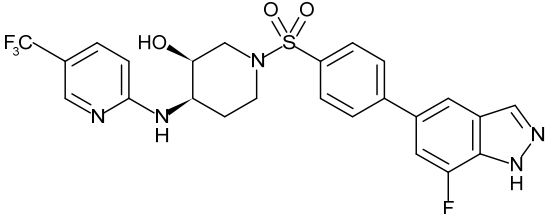
5	84		575.1	+++
10	85		547.0	+
15	86		523.0	+
20	87		490.0	+++
25	88		577.2	++
30	89		564.2	+++
35	90		548.0	+++

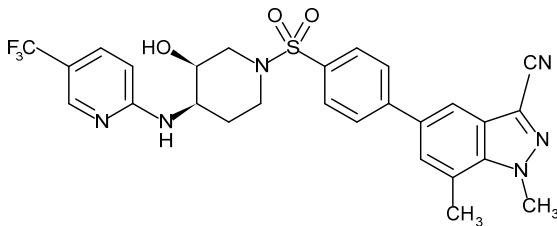
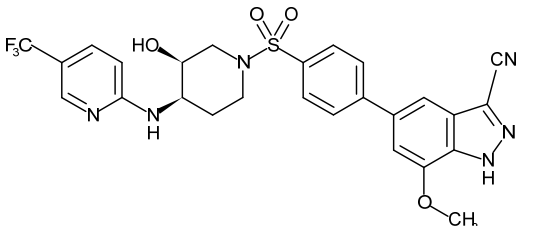
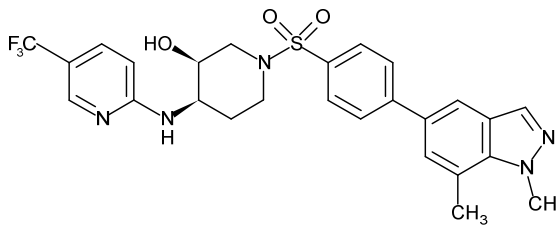
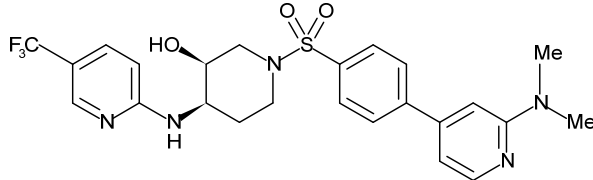
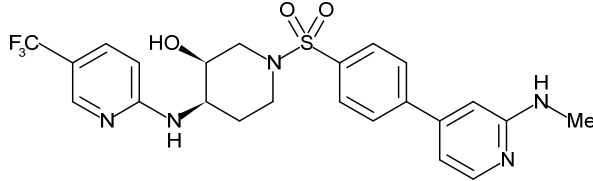
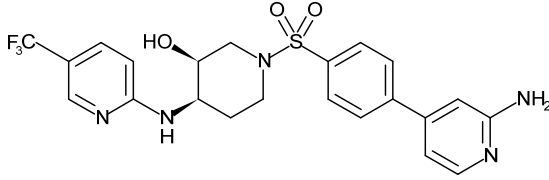
5	91		591.2	++
10	92		592.2	+++
15	93		576.2	+++
20	94		563.2	+++
25	95		564.1	++
30	96		591.2	+++

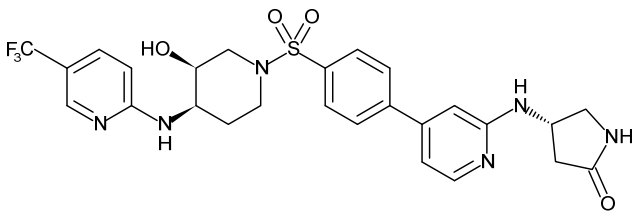
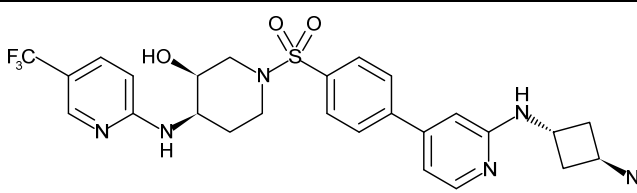
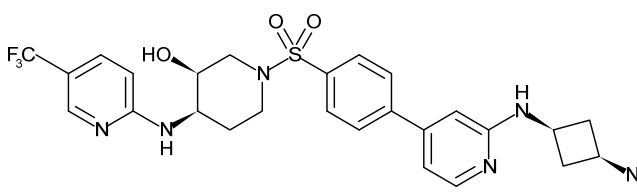
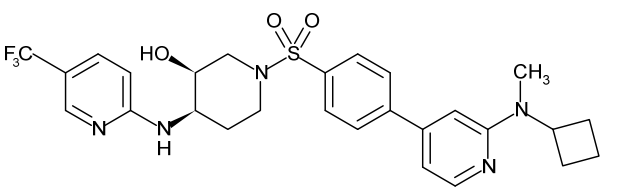
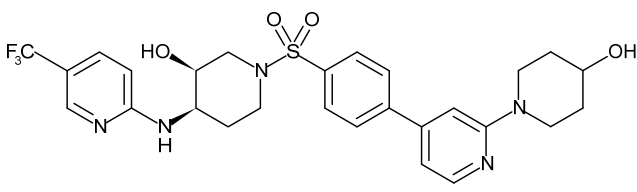
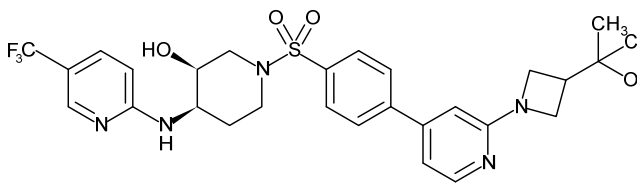
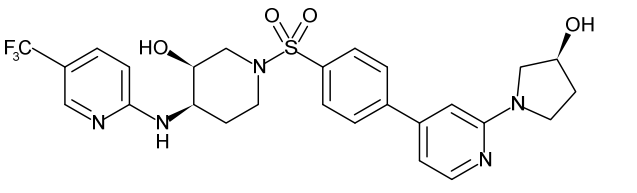
97		563.1	+++
98		577.2	++
99		589.2	+++
100		534.2	+++
101		579.2	+
102		562.2	++

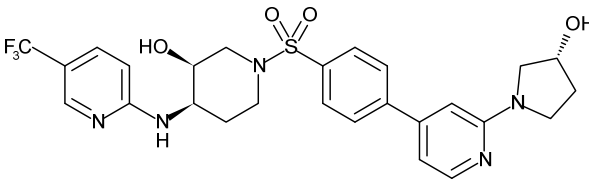
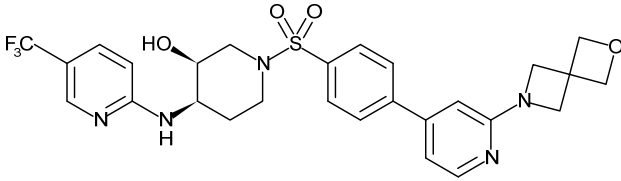
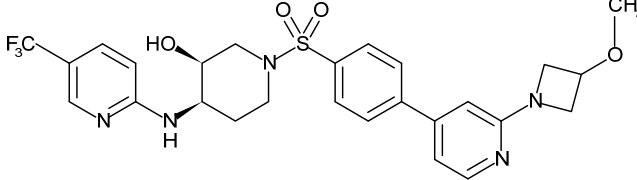
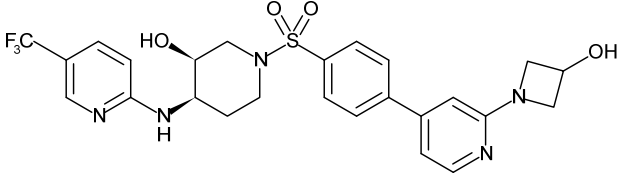
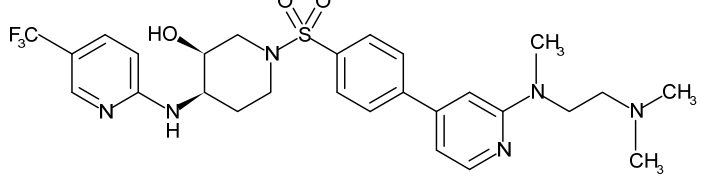
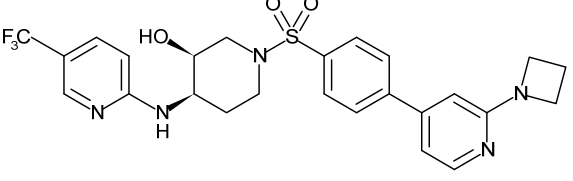
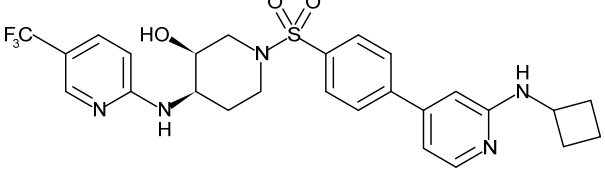
103		548.2	++
104		575.2	+++
105		605.3	++
106		577.2	+++
107		577.2	++
108		577.1	+++

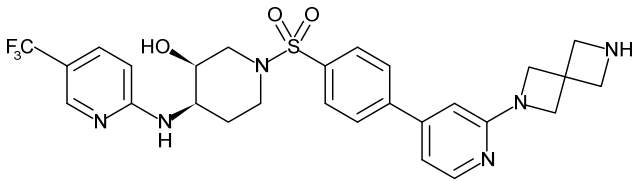
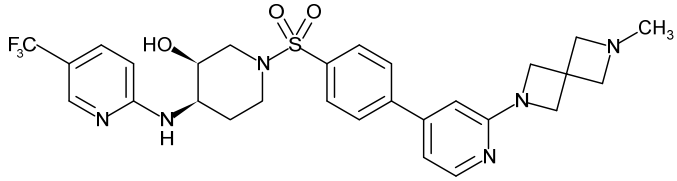
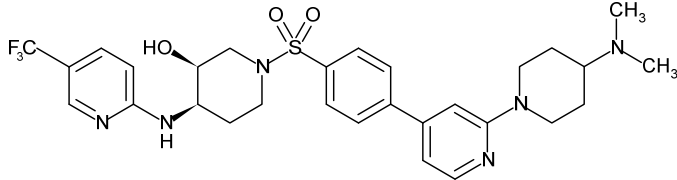
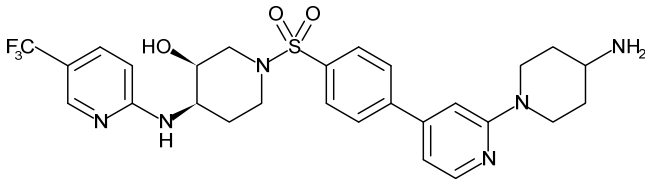
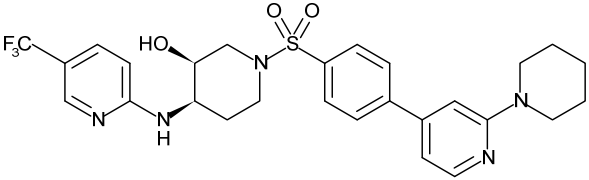
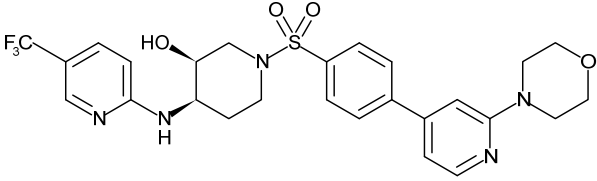
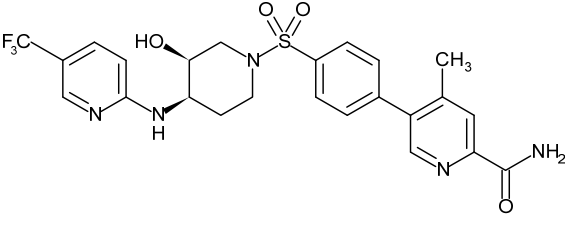
109		562.2	++
110		494.1	+++
111		522.2	+++
112		522.1	+++
113		577.2	+
114		563.2	++

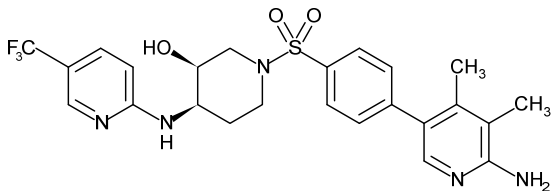
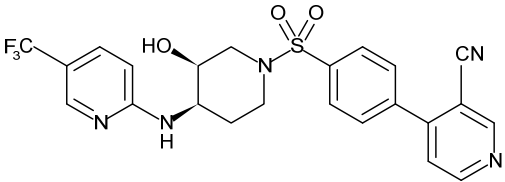
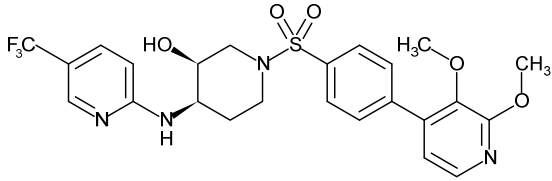
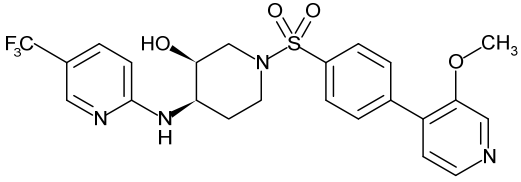
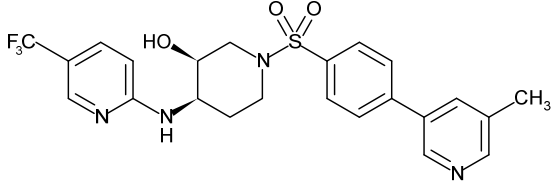
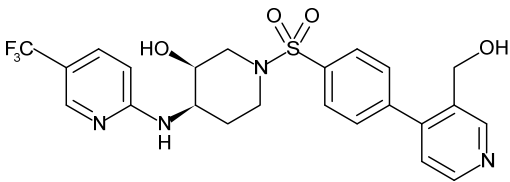
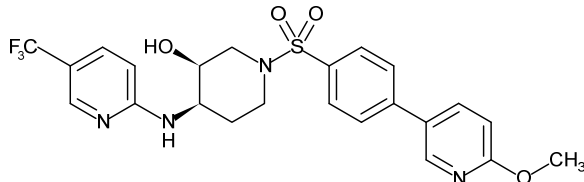
115		577.2	+++
116		507.1	+++
117		521.1	+++
118		573.2	+++
119		536.1	+++
120		536.1	+++

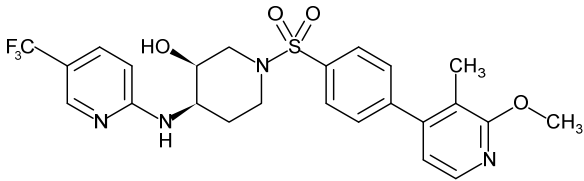
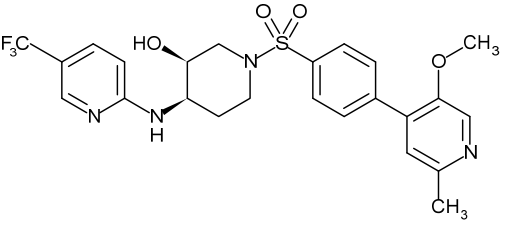
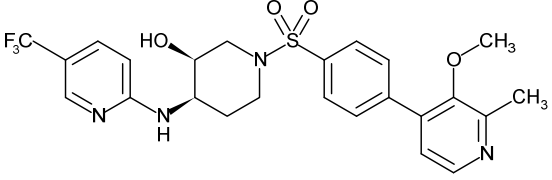
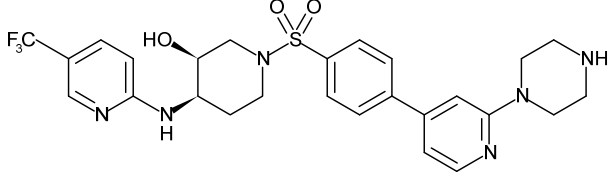
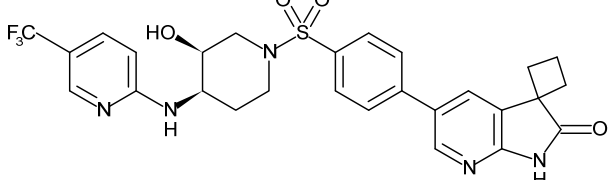
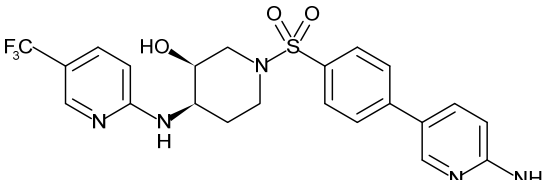
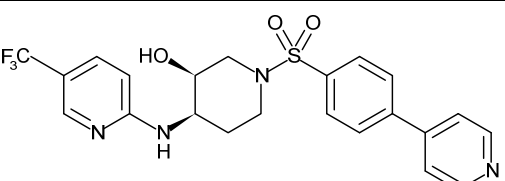
5	121		571.2	+++
10	122		573.2	+++
15	123		546.1	+++
20	124		522.0	++
25	125		508.1	++
30	126		494.1	++

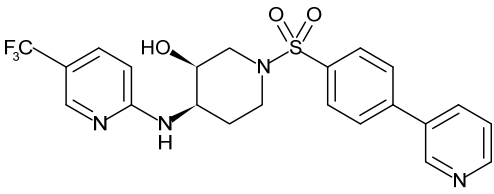
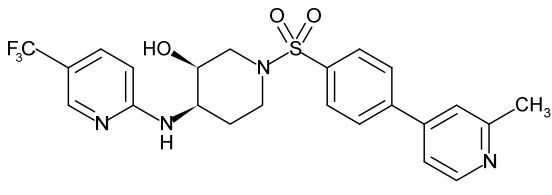
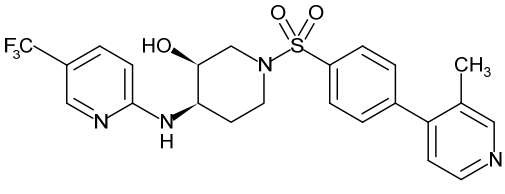
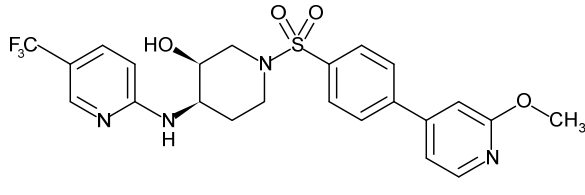
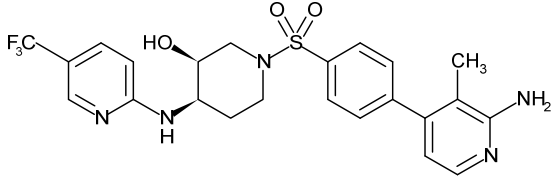
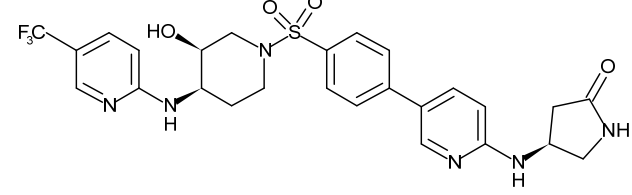
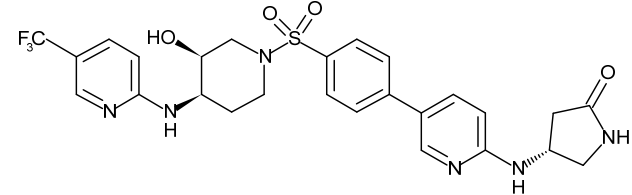
127		577.2	++
128		563.2	+++
129		563.1	+++
130		562.1	+++
131		578.1	+++
132		592.1	+++
133		564.0	+++

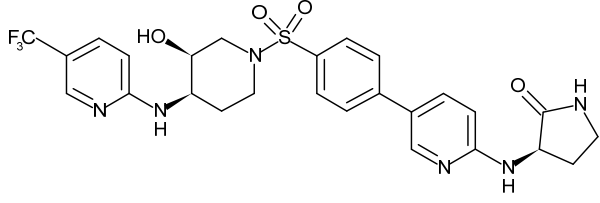
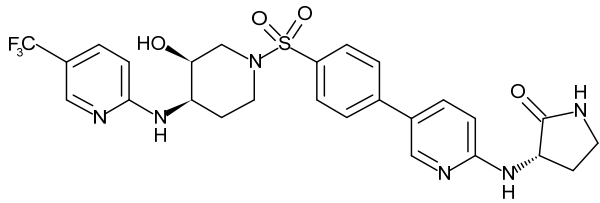
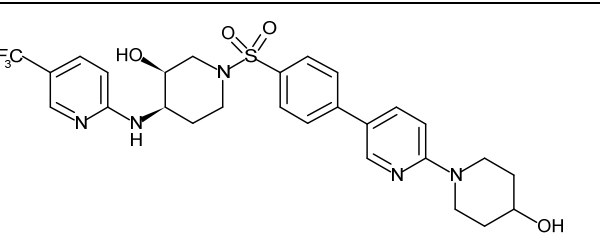
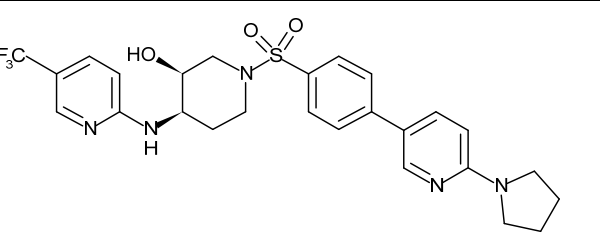
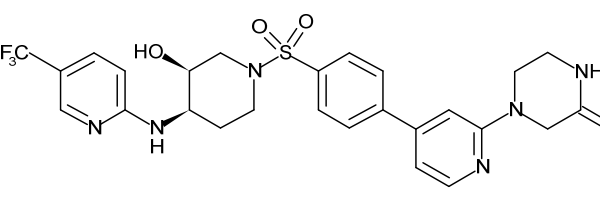
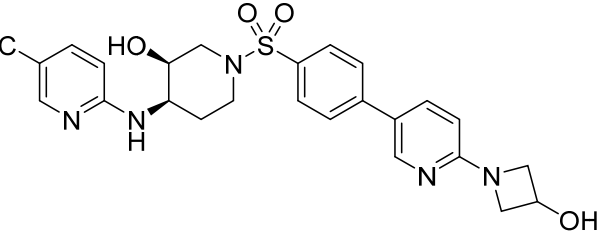
5	134		564.0	+++
10	135		576.2	+++
15	136		564.2	++
20	137		550.1	+++
25	138		579.1	+++
30	139		534.0	+++
35	140		548.1	+++

5	141		575.1	++
10	142		589.1	++
15	143		605.2	++
20	144		577.2	+++
25	145		562.0	+++
30	146		564.0	+++
35	147		536.1	+++

148		522.0	+++
149		504.1	++
150		539.0	+++
151		509.0	++
152		493.1	+++
153		509.1	++
154		509.1	++

5	155		523.1	+++
10	156		523.0	+++
15	157		523.0	+++
20	158		563.0	++
25	159		574.1	+++
30	160		494.1	+++
35	161		479.0	+++

5	162		479.0	+++
10	163		493.1	+++
15	164		493.0	+++
20	165		509.1	++
25	166		508.0	+++
30	167		577.2	+++
35	168		577.2	+++

169		577.2	+++
170		577.2	+++
171		578.3	+++
172		548.2	+++
173		577.2	+++
174		550.2	+++

5

10

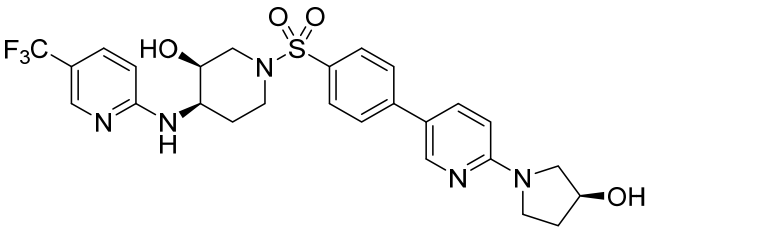
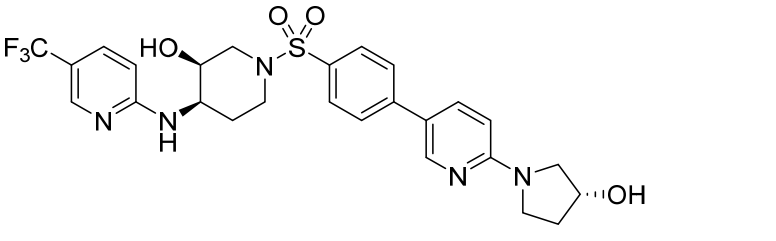
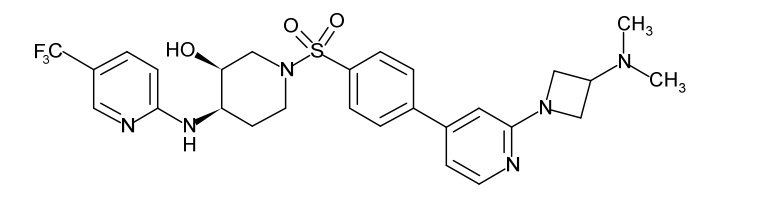
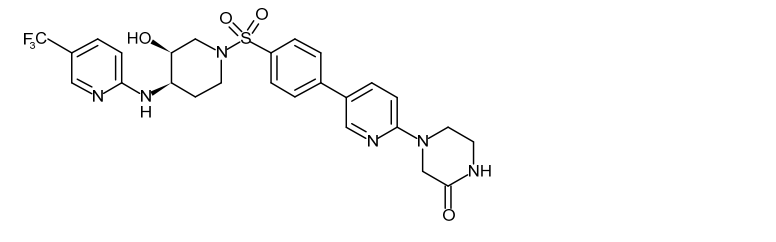
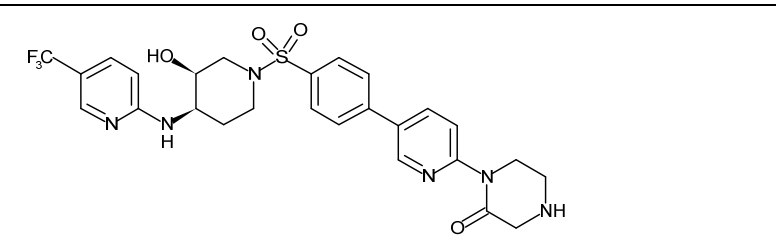
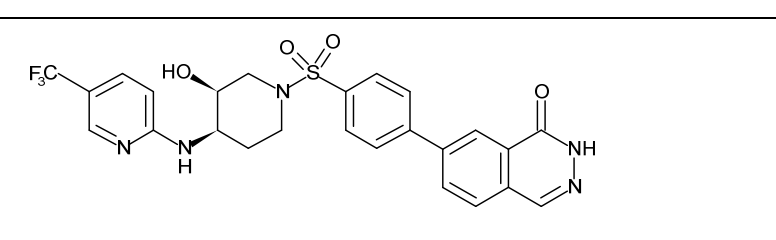
15

20

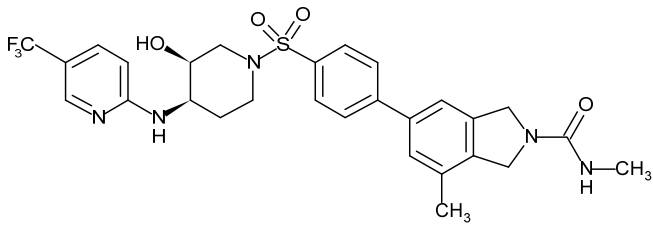
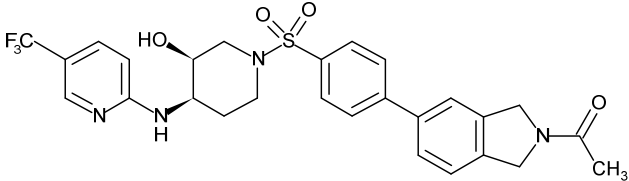
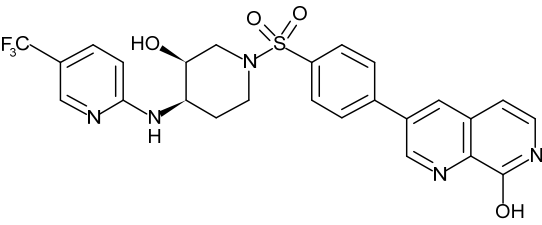
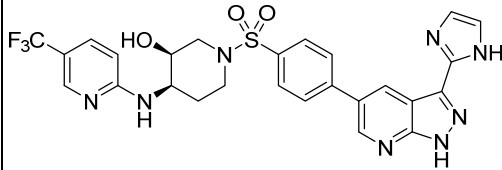
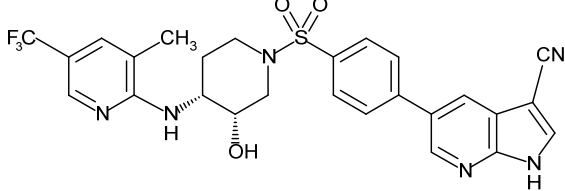
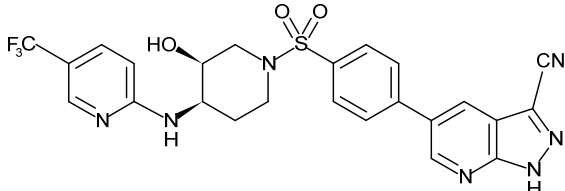
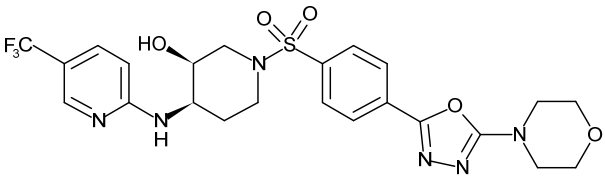
25

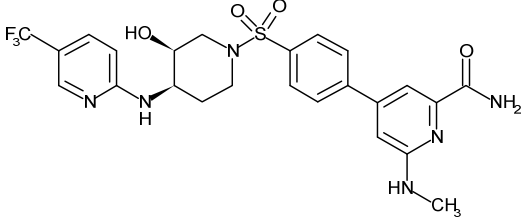
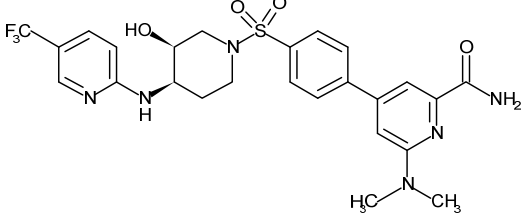
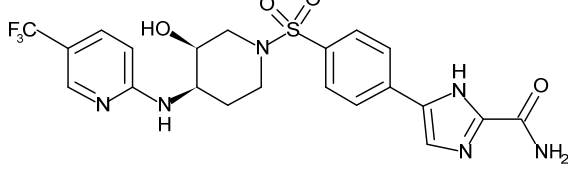
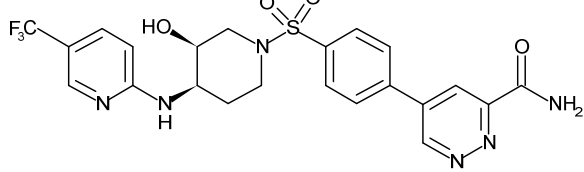
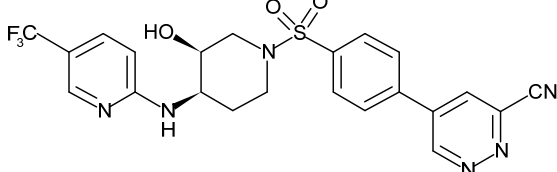
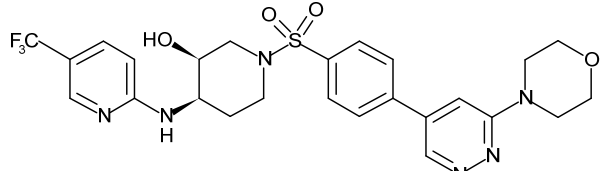
30

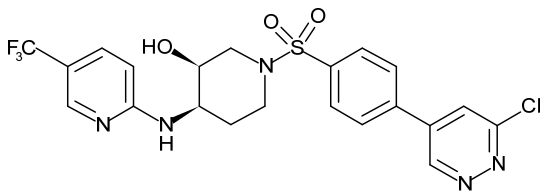
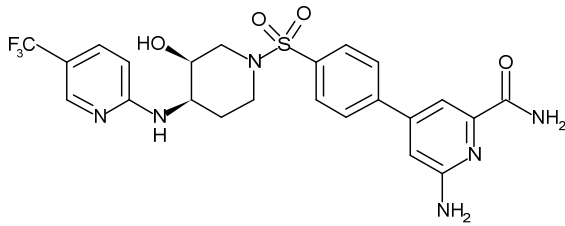
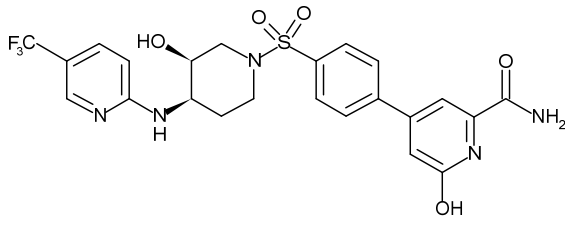
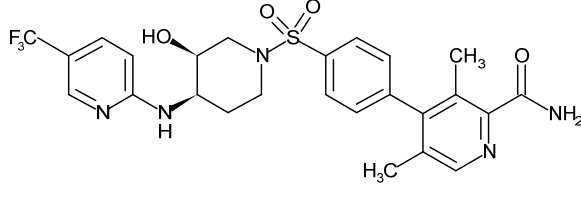
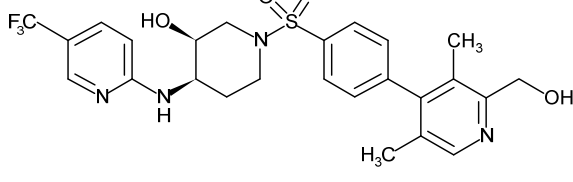
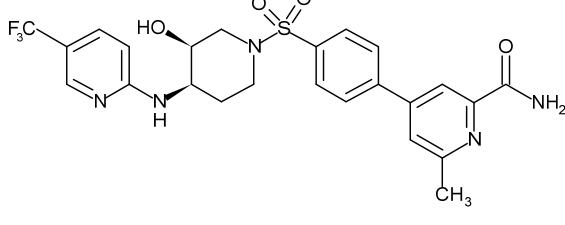
35

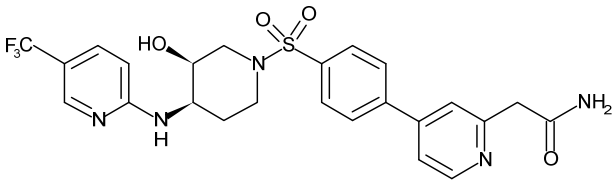
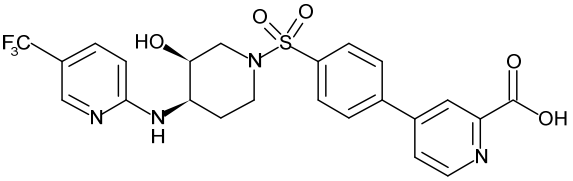
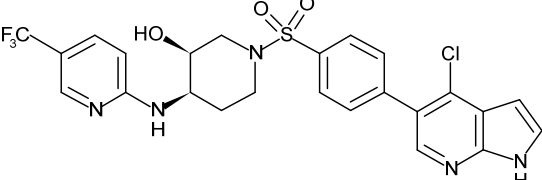
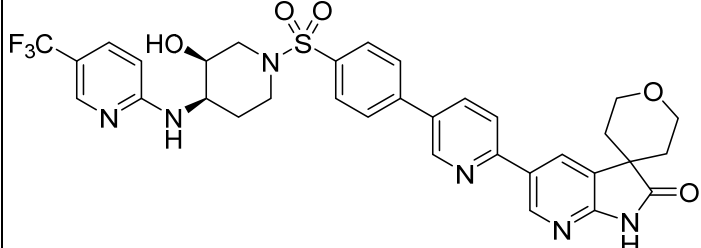
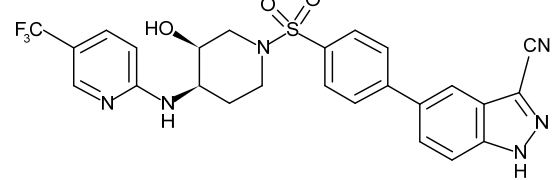
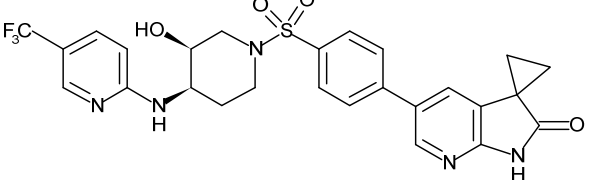
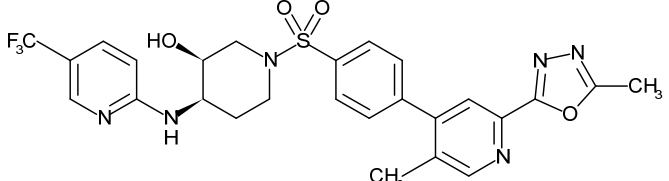
5	175		564.1	+++
10	176		564.2	+++
15	177		577.2	++
20	178		577.2	+++
25	179		577.2	+++
30	180		546.1	+++

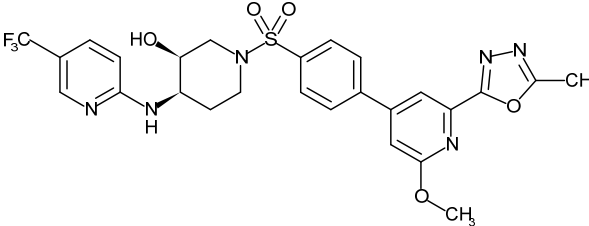
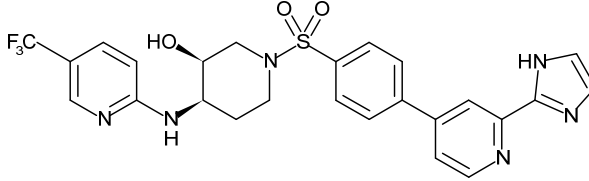
5
10
15
20
25
30
35

5	188		590.2	+++
10	189		508.1	++
15	190		546.0	+++
20	191		585.0	+++
25	192		557.1	+++
30	193		544.0	+++
35	194		555.2	+

5	195		555.1	+++
10	196		565.2	+++
15	197		511.1	++
20	198		523.1	+++
25	199		505.1	++
30	200		565.0	+++

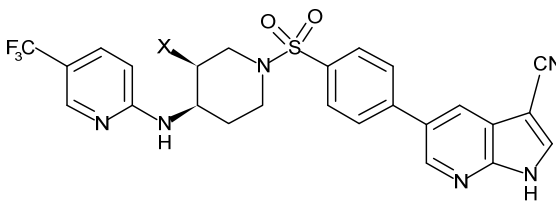
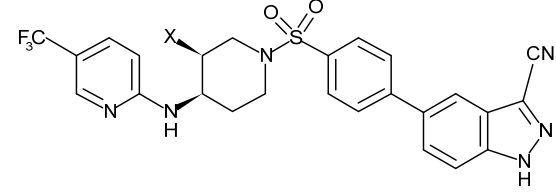
201		514.0	+++
202		537.0	+++
203		538.0	+++
204		550.2	+++
205		537.2	++
206		536.1	+++

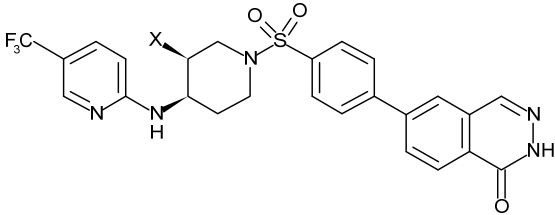
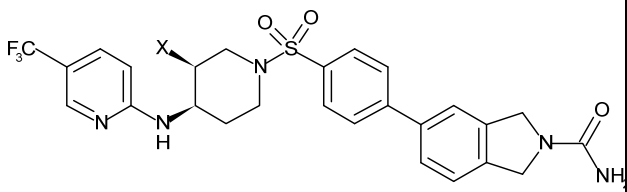
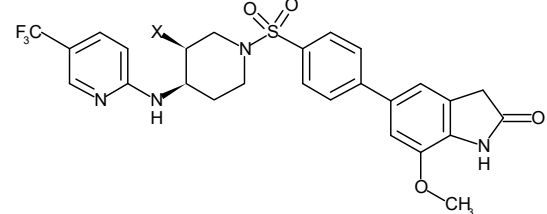
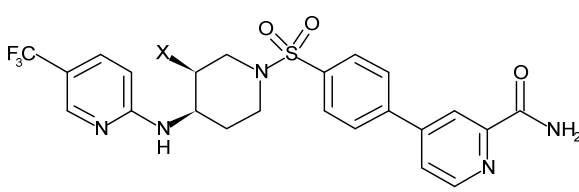
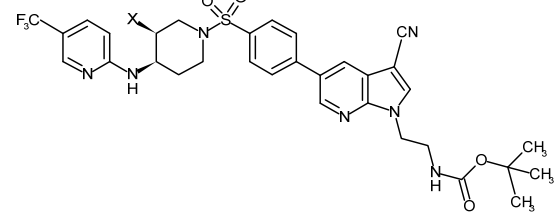
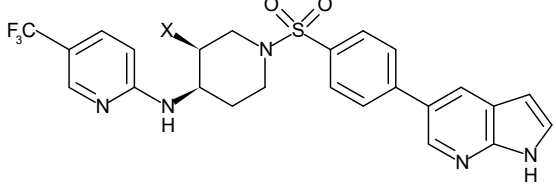
207		536.1	++
208		523.1	+
209		551.8	+++
210		604.3	+++
211		543.3	+++
212		560.4	+++
213		575.3	+++

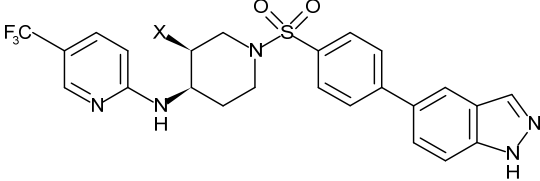
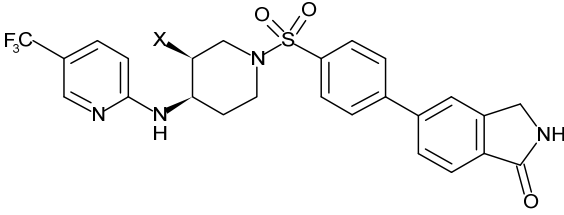
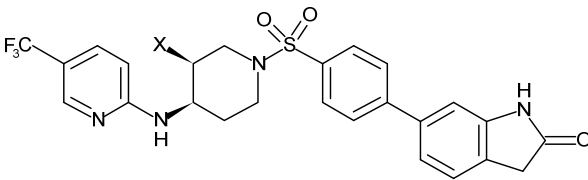
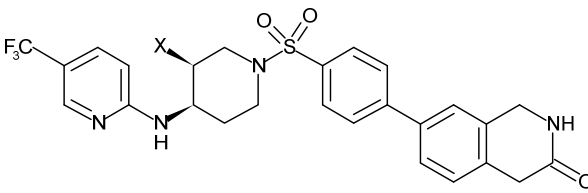
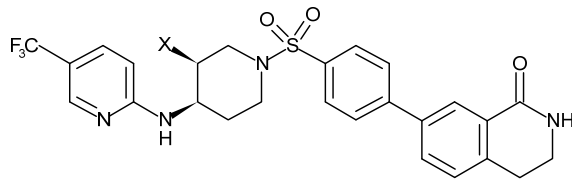
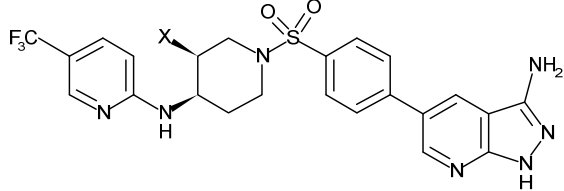
214		591.2	+++
215		559.2	++

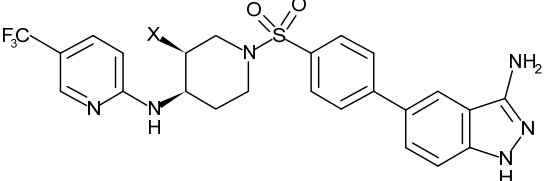
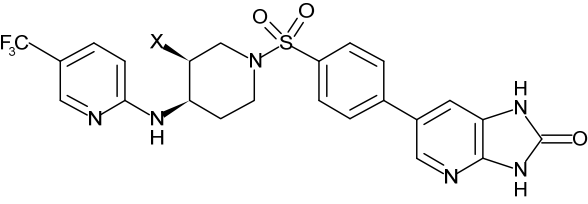
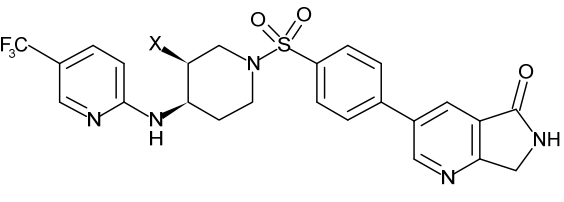
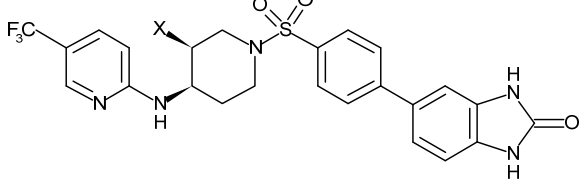
EJEMPLO BIOLÓGICO 2: COMPARACIÓN DE ACTIVIDAD

A continuación se muestra una tabla comparativa para ilustrar el beneficio de un grupo OH en el anillo de piperidina, como se muestra.

Estructura	
	Aumento de la potencia al cambiar H por OH X = OH es más activo
	> 35x
	> 8x

5		> 15x
10		> 100x
15		> 100x
20		> 40x
25		> 25x
30		> 30x

5		> 25x
10		> 15x
15		> 14x
20		> 50x
25		> 23x
30		> 15x

5		> 10x
10		> 30x
15		> 40x
20		> 100x

Se entiende que los ejemplos y las modalidades descritos en la presente tienen únicamente fines ilustrativos y que se sugerirán varias modificaciones o cambios a la luz de los mismos a los expertos en la técnica y se incluirán dentro del espíritu y el ámbito de la presente solicitud y del alcance de las reivindicaciones adjuntas.

Todas las publicaciones, patentes y solicitudes de patente citadas en la presente se incorporan como referencia en su totalidad a todos los efectos.