

COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS QUE COMPRENDEN INHIBIDORES DE HELICASA WRN

CAMPO DE LA DIVULGACIÓN

[0001] Esta invención se refiere a compuestos que son inhibidores de la helicasa del síndrome de Werner (helicasa WRN), composiciones farmacéuticas que comprenden dichos inhibidores y procedimientos de tratamiento que mediante el uso de dichos inhibidores.

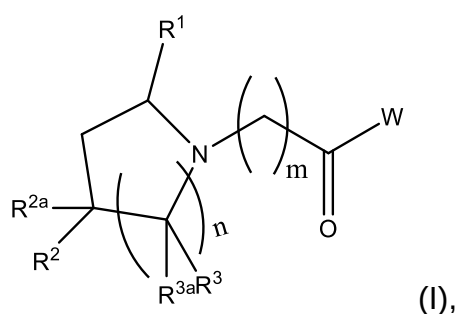
ANTECEDENTES DE LA DIVULGACIÓN

[0002] Las helicasas RECQ son ATPasas dependientes de ADN que desenrollan el ADN de 3' a 5'. Las tres helicasas RECQ, BLM, Werner (WRN) y RECQL4, provocan síndromes humanos que se solapan, pero que también son distintos sintomáticamente, cuando se altera o se pierde su expresión (de Renty C, Ellis N A. Ageing Res Rev 2017; 33:36-51). El WRN fue identificado como una posible diana letal sintética para el cáncer que expresa altos niveles de inestabilidad de microsatélites (cáncer MSI-H) en 2019 por múltiples grupos de forma independiente (Chan, E.M. y otros, Nature 2019, 568, 551-556; Behan, F.M. y otros., Nature 2019, 568, 511-516; Lieb y otros, eLife 2019, 8, e43333). Existen pocos informes que describen la identificación de pequeñas moléculas que inhiben la actividad de la helicasa WRN con mecanismo desconocido (Aggarwal y otros, Cancer Res. 2013, 73, 5497; Aggarwal y otros, PNAS 2011, 108, 4, 1525-1530; Sommers y otros, PLoS ONE 2019, 14(1), e0210525).

[0003] Existe por lo tanto una necesidad de proporcionar inhibidores novedosos de helicasa WRN para el tratamiento de cáncer MSI-H.

SUMARIO DE LA DIVULGACIÓN

[0004] Algunos modos de realización que se describen en el presente documento se refieren a un compuesto de fórmula (I):



o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que:

R^1 es un arilo C_6-C_{10} opcionalmente sustituido, o un cicloalquilo o cicloalquenilo de cinco a seis miembros opcionalmente sustituido;

R^2 es H, halo, hidroxilo, alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido, arilo C_6-C_{12} opcionalmente sustituido, cicloalquilo C_3-C_8 opcionalmente sustituido u -O-(alquilo C_1-C_6);

R^{2a} es H o alquilo C_1-C_6 ;

o R^2 y R^{2a} conjuntamente con el átomo de carbono al que se muestran unidos forman un cicloalquilo C_3-C_8 opcionalmente sustituido, o =-(alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido);

n es 1 o 2;

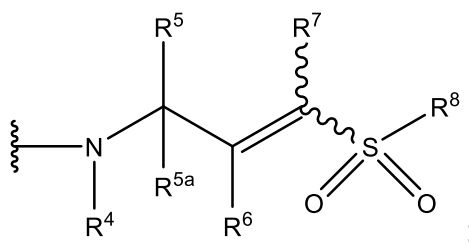
m es 0 o 1;

R^3 y R^{3a} son cada uno independientemente H, halo o alquilo C_1-C_6 ;

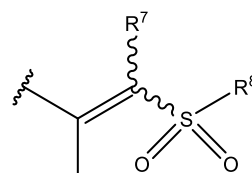
o $C(R^2)(R^{2a})$ y el $C(R^3)(R^{3a})$ contiguo cuando n es 2 se toman conjuntamente para formar un arilo C_6-C_{10} opcionalmente sustituido;

W es W^1 , o W^2 ;

W^1 es:



en el que:



los enlaces representados por indican que puede existir ya sea como isómero geométrico (Z) o (E) en el que indica el punto de unión;

R^4 es H;

R^5 es H, alquilo C_1 - C_6 opcionalmente sustituido o cicloalquilo C_3 - C_8 opcionalmente sustituido;

R^{5a} es H;

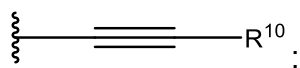
R^6 es H;

o R^4 conjuntamente con el átomo de nitrógeno al que se muestra unido y R^5 , R^{5a} , y R^6 conjuntamente con los átomos de carbono a los que se muestran unidos forman un anillo azetidínico;

R^7 es H;

R^8 es alquilo C_1 - C_6 opcionalmente sustituido; y

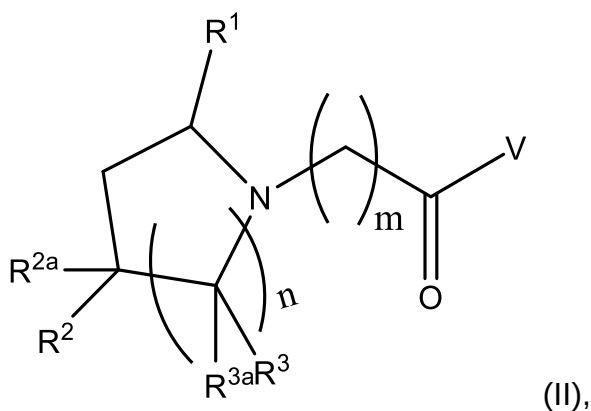
W^2 es:



en el que R^{10} es H o alquilo C_1 - C_6 ; y

indica el punto de unión.

[0005] Algunos modos de realización que se describen en el presente documento se refieren a un compuesto de fórmula (II):



o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que:

R^1 es un arilo C_6-C_{10} opcionalmente sustituido, o un cicloalquilo o cicloalquenilo de cinco a seis miembros opcionalmente sustituido;

R^2 es H, halo, hidroxil, alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido, arilo C_6-C_{12} opcionalmente sustituido, cicloalquilo C_3-C_8 opcionalmente sustituido u -O-(alquilo C_1-C_6);

R^{2a} es H o alquilo C_1-C_6 ;

o R^2 y R^{2a} conjuntamente con el átomo de carbono al que se muestran unidos forman un cicloalquilo C_3-C_8 opcionalmente sustituido, o =-(alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido);

n es 1 o 2;

m es 0 o 1;

R^3 y R^{3a} son cada uno independientemente H, halo o alquilo C_1-C_6 ;

o $C(R^2)(R^{2a})$ y el $C(R^3)(R^{3a})$ contiguo cuando n es 2 se toman conjuntamente para formar un arilo C_6-C_{10} opcionalmente sustituido; y

V comprende electrófilo que reacciona y forma un enlace covalente con el átomo de azufre en la cisteína 727 como se establece en la SEQ ID NO: 1 o una variante de la misma.

[0006] Algunos modos de realización que se describen en el presente documento también proporcionan una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I) o Fórmula (II) (o cualquiera de los modos de realización del mismo que se describen en el presente documento), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo; y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

[0007] Algunos modos de realización que se describen en el presente documento también proporcionan una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I) o Fórmula (II) (o cualquiera de los modos de realización del mismo que se describen en el presente documento), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo; y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

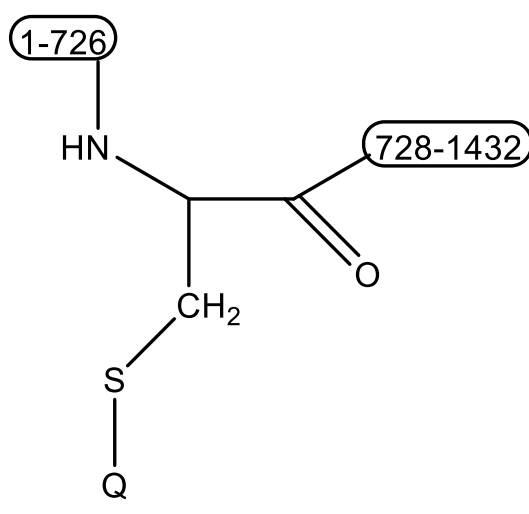
[0008] Algunos modos de realización que se describen en el presente documento también proporcionan un procedimiento para tratar una enfermedad (tal como una enfermedad proliferativa, por ejemplo, cáncer) en un paciente,

cuyo procedimiento comprende administrar al paciente que necesita del mismo, una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I) o Fórmula (II) (o cualquiera de los modos de realización del mismo que se describen en el presente documento), y/o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

[0009] Algunos modos de realización que se describen en el presente documento también proporcionan un procedimiento de inhibición de la helicasa WRN (helicasa dependiente de ATP del síndrome de Werner) en un sujeto que necesita de dicha inhibición, que comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un compuesto de fórmula (I) o Fórmula (II) (o cualquiera de los modos de realización del mismo que se describen en el presente documento), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

[0010] Algunos modos de realización que se describen en el presente documento también proporcionan un procedimiento de inhibición de la helicasa WRN (helicasa dependiente de ATP del síndrome de Werner) que comprende efectuar una modificación covalente no natural en la cisteína 727 como se establece en la SEQ ID NO: 1 o una variante de la misma, la modificación es el resultado de una reacción de formación de enlace entre un electrófilo y la cisteína 727 como se establece en la SEQ ID NO: 1 o la variante de la misma, en la que un átomo de azufre en el residuo de cisteína se somete a una reacción con el electrófilo.

[0011] Algunos modos de realización que se describen en el presente documento también proporcionan una proteína helicasa WRN modificada que comprende un fragmento de molécula pequeña no natural que tiene un enlace covalente a la cisteína 727 de la proteína helicasa WRN, en el que la proteína helicasa WRN modificada comprende la SEQ ID NO: 1 o una variante de la misma como se establece en el presente documento y tiene la estructura de fórmula (III):



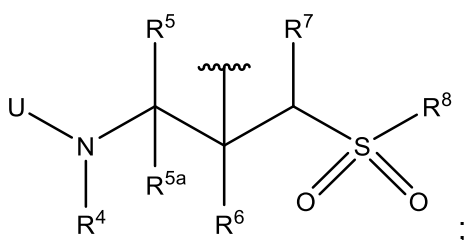
en el que:

S es el átomo de azufre de la cisteína 727 en la SEQ ID NO: 1 o una variante de la misma;

(1-726) y (728-1432) representan las posiciones de aminoácidos 1-726 y 728-1432 respectivamente de la SEQ ID NO: 1 o la variante de la misma; y

Q es Q¹, Q², o Q³; en el que:

Q¹ es:



en el que:

— indica el punto de unión;

R⁴ es H;

R⁵ es H, alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido o cicloalquilo C₃-C₈ opcionalmente sustituido;

R^{5a} es H;

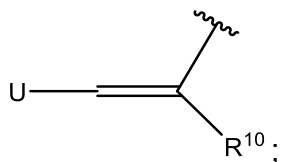
R⁶ es H;

o R⁴ conjuntamente con el átomo de nitrógeno al que se muestra unido y R⁵, R^{5a}, y R⁶ conjuntamente con los átomos de carbono a los que se muestran unidos forman un anillo azetidínico;

R^7 es H;

R^8 es alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido; y

Q^2 es:

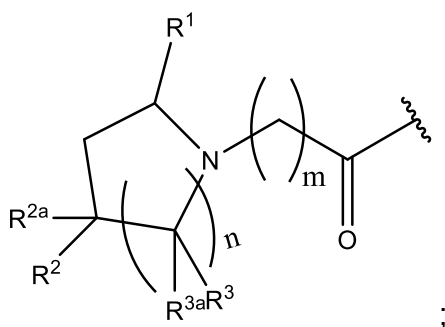


en el que:

 indica el punto de unión;

R^{10} es H o alquilo C₁-C₆; y

U es:



en el que:

 indica el punto de unión;

R^1 es un arilo C₆-C₁₀ opcionalmente sustituido, o un cicloalquilo o cicloalquenilo de cinco a seis miembros opcionalmente sustituido;

R^2 es H, halo, hidroxilo, alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido, arilo C₆-C₁₂ opcionalmente sustituido, cicloalquilo C₃-C₈ opcionalmente sustituido u -O-(alquilo C₁-C₆),

R^{2a} es H o alquilo C₁-C₆;

o R^2 y R^{2a} conjuntamente con el átomo de carbono al que se muestran unidos forman un cicloalquilo C₃-C₈ opcionalmente sustituido, o =-(alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido);

n es 1 o 2;

m es 0 o 1; y

R^3 y R^{3a} son cada uno independientemente H, halo o alquilo C₁-C₆;

o $C(R^2)(R^{2a})$ y el $C(R^3)(R^{3a})$ contiguo, cuando n es 2 se toman conjuntamente para formar un anillo C_6-C_{10} opcionalmente sustituido.

[0012] Los aspectos y las ventajas adicionales en la presente divulgación llegarán a ser fácilmente evidentes a los expertos en la técnica a partir de la siguiente descripción detallada, en la que sólo se muestran y describen modos de realización ilustrativos de la presente divulgación. Como se comprenderá, la presente divulgación es capaz de otras y diferentes modos de realización, y sus varios detalles son capaces de modificaciones en diversos aspectos obvios, todo ello sin apartarse de la divulgación. En consecuencia, los dibujos y la descripción se deben considerar de naturaleza ilustrativa, y no restrictiva.

INCORPORACIÓN POR REFERENCIA

[0013] Todas las publicaciones, patentes, y solicitudes de patentes mencionadas en esta memoria descriptiva se incorporan en el presente documento por referencia en la misma condición como si cada publicación, patente, o solicitud de patente independiente y publicación estuviera específicamente e individualmente indicada para incorporarse por referencia. En la medida en que las publicaciones y patentes o solicitudes de patentes incorporadas por referencia contradigan la divulgación contenida en la memoria descriptiva, la memoria descriptiva pretende sustituir y/o tomar prioridad sobre cualquier material contradictorio.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA DIVULGACIÓN

Definiciones

[0014] A menos que se establezca de otro modo, los siguientes términos usados en la especificación y las reivindicaciones se definen para los propósitos de esta solicitud y tienen el siguiente significado. Todos los términos técnicos y científicos sin definir usados en la esta solicitud tienen el significado que entienden comúnmente los expertos en la técnica a la que pertenece esta divulgación.

[0015] Como se usa en el presente documento, "un" o "una" entidad se refiere a uno o más de esa entidad; por ejemplo, un compuesto se refiere a uno o más compuestos o al menos a un compuesto, a menos que se establezca de otro

modo. Como tales, los términos “un” (o “una”), “uno o más”, y “al menos uno” se pueden usar de manera intercambiable en el presente documento.

[0016] “Paciente” incluye tanto humanos como animales. “Paciente” y “sujeto” se usan de manera intercambiable en el presente documento.

[0017] Cuando un intervalo de valores se enumera, pretende englobar cada valor y sub-intervalo dentro del intervalo. Por ejemplo, “alquilo C₁₋₆” (o “alquil C₁₋₆”) pretende englobar, alquil C₁, C₂, C₃, C₄, C₅, C₆, C₁₋₆, C₁₋₅, C₁₋₄, C₁₋₃, C₁₋₂, C₂₋₆, C₂₋₅, C₂₋₄, C₂₋₃, C₃₋₆, C₃₋₅, C₃₋₄, C₄₋₆, C₄₋₅, y C₅₋₆.

[0018] “Alquilo” se refiere a un radical de un grupo hidrocarburo saturado de cadena lineal o ramificada que tiene de 1 a 20 átomos de carbono (“alquilo C₁₋₂₀”). En algunos modos de realización, un grupo alquilo tiene de 1 a 15 átomos de carbono (“alquilo C₁₋₁₅”). En algunos modos de realización, un grupo alquilo tiene de 1 a 14 átomos de carbono (“alquilo C₁₋₁₄”). En algunos modos de realización, un grupo alquilo tiene de 1 a 13 átomos de carbono (“alquilo C₁₋₁₃”). En algunos modos de realización, un grupo alquilo tiene de 1 a 12 átomos de carbono (“alquilo C₁₋₁₂”). En algunos modos de realización, un grupo alquilo tiene de 1 a 11 átomos de carbono (“alquilo C₁₋₁₁”). En algunos modos de realización, un grupo alquilo tiene de 1 a 10 átomos de carbono (“alquilo C₁₋₁₀”). En algunos modos de realización, un grupo alquilo tiene de 1 a 9 átomos de carbono (“alquilo C₁₋₉”). En algunos modos de realización, un grupo alquilo tiene de 1 a 8 átomos de carbono (“alquilo C₁₋₈”). En algunos modos de realización, un grupo alquilo tiene de 1 a 7 átomos de carbono (“alquilo C₁₋₇”). En algunos modos de realización, un grupo alquilo tiene de 1 a 6 átomos de carbono (“alquilo C₁₋₆”). En algunos modos de realización, un grupo alquilo tiene de 1 a 5 átomos de carbono (“alquilo C₁₋₅”). En algunos modos de realización, un grupo alquilo tiene de 1 a 4 átomos de carbono (“alquilo C₁₋₄”). En algunos modos de realización, un grupo alquilo tiene de 1 a 3 átomos de carbono (“alquilo C₁₋₃”). En algunos modos de realización, un grupo alquilo tiene de 1 a 2 átomos de carbono (“alquilo C₁₋₂”). En algunos modos de realización, un grupo alquilo tiene 1 átomo de carbono (“alquilo C₁”). En algunos modos de realización, un grupo alquilo tiene de 2 a 6 átomos de carbono (“alquilo-C₂₋₆”). Los ejemplos de grupos alquilo C₁₋₆ incluyen metilo (C₁), etilo (C₂), n-

propilo (C₃), isopropilo (C₃), n-butilo (C₄), terc-butilo (C₄), sec-butilo (C₄), isobutilo (C₄), n-pentilo (C₅), 3-pentanilo (C₅), amilo (C₅), neopentilo (C₅), 3-metilo-2-butanilo (C₅), amilo terciario (C₅), y n-hexilo (C₆). Ejemplos adicionales de grupos alquilo incluyen n-heptilo (C₇), n-octilo (C₈) y similares.

[0019] "Alquenilo" se refiere a un radical de un grupo hidrocarburo de cadena lineal o ramificada que tiene de 2 a 10 átomos de carbono y 1, 2, 3, o 4 dobles enlaces carbono-carbono ("alquenilo C₂₋₁₀"). En algunos modos de realización, el grupo alquenilo tiene de 2 a 9 átomos de carbono ("alquenilo C₂₋₉"). En algunos modos de realización, el grupo alquenilo tiene de 2 a 8 átomos de carbono ("alquenilo C₂₋₈"). En algunos modos de realización, el grupo alquenilo tiene de 2 a 7 átomos de carbono ("alquenilo C₂₋₇"). En algunos modos de realización, el grupo alquenilo tiene de 2 a 6 átomos de carbono ("alquenilo C₂₋₆"). En algunos modos de realización, el grupo alquenilo tiene de 2 a 5 átomos de carbono ("alquenilo C₂₋₅"). En algunos modos de realización, el grupo alquenilo tiene de 2 a 4 átomos de carbono ("alquenilo C₂₋₄"). En algunos modos de realización, el grupo alquenilo tiene de 2 a 3 átomos de carbono ("alquenilo C₂₋₃"). En algunos modos de realización, un grupo alquenilo tiene 2 átomos de carbono ("alquenilo C₂"). El uno o más dobles enlaces carbono-carbono pueden ser internos (tal como el 2-butenilo) o terminales (tal como el 1-butenilo). Los ejemplos de grupos alquenos C₂₋₄ incluyen etenilo (C₂), 1-propenilo (C₃), 2-propenilo (C₃), 1-butenilo (C₄), 2-butenilo (C₄), butadienilo (C₄), y similares. Los ejemplos de grupos alquenos C₂₋₆ incluyen los grupos alquenos C₂₋₄ así como pentenilo (C₅), pentadienilo (C₅), hexenilo (C₆), y similares mencionado anteriormente. Los ejemplos adicionales de alquenos incluyen heptenilo (C₇), octenilo (C₈), octatrienilo (C₈), y similares.

[0020] "Alquinilo" se refiere a un radical de un grupo hidrocarburo de cadena lineal o ramificada que tiene de 2 a 10 átomos de carbono y uno o más triples enlaces carbono-carbono (por ejemplo, 1, 2, 3, o 4 triples enlaces) ("alquinilo C₂₋₁₀"). En algunos modos de realización, el grupo alquinilo tiene de 2 a 9 átomos de carbono ("alquinilo C₂₋₉"). En algunos modos de realización, el grupo alquinilo tiene de 2 a 8 átomos de carbono ("alquinilo C₂₋₈"). En algunos modos de realización, el grupo alquinilo tiene de 2 a 7 átomos de carbono ("alquinilo C₂₋₇"). En algunos modos de realización, el grupo alquinilo tiene de 2 a 6

átomos de carbono ("alquinilo C₂₋₆"). En algunos modos de realización, el grupo alquinilo tiene de 2 a 5 átomos de carbono ("alquinilo C₂₋₅"). En algunos modos de realización, el grupo alquinilo tiene de 2 a 4 átomos de carbono ("alquinilo C₂₋₄"). En algunos modos de realización, el grupo alquinilo tiene de 2 a 3 átomos de carbono ("alquinilo C₂₋₃"). En algunos modos de realización, un grupo alquinilo tiene 2 átomos de carbono ("alquinilo C₂"). El uno o más triples enlaces carbono-carbono pueden ser internos (tal como el 2-butinilo) o terminales (tal como el 1-butinilo). Los ejemplos de grupos alquinilos C₂₋₄ incluyen, sin limitación, etinilo (C₂), 1-propinilo (C₃), 2-propinilo (C₃), 1-butinilo (C₄), 2-butinilo (C₄), y similares. Los ejemplos de grupos alquenilos C₂₋₆ incluyen los grupos alquinilo C₂₋₄ así como pentinilo (C₅), hexinilo (C₆), y similares mencionados anteriormente. Los ejemplos adicionales de alquinilo incluyen heptinilo (C₇), octinilo (C₈), y similares.

[0021] "Cicloalquilo", "carbociclilo" o "carbocíclico" se refiere a un radical de un grupo hidrocarburo cíclico no aromático que tiene de 3 a 14 átomos de carbono en el anillo ("carbociclilo C₃₋₁₄") y cero heteroátomos en el sistema de anillo no aromático. En algunos modos de realización, un grupo carbociclilo tiene de 3 a 10 átomos de carbono en el anillo ("carbociclilo C₃₋₁₀"). En algunos modos de realización, un grupo carbociclilo tiene de 3 a 8 átomos de carbono en el anillo ("carbociclilo C₃₋₈"). En algunos modos de realización, un grupo carbociclilo tiene de 3 a 7 átomos de carbono en el anillo ("carbociclilo C₃₋₇"). En algunos modos de realización, un grupo carbociclilo tiene de 3 a 6 átomos de carbono en el anillo ("carbociclilo C₃₋₆"). En algunos modos de realización, un grupo carbociclilo tiene de 4 a 6 átomos de carbono en el anillo ("carbociclilo C₄₋₆"). En algunos modos de realización, un grupo carbociclilo tiene de 5 a 6 átomos de carbono en el anillo ("carbociclilo C₅₋₆"). En algunos modos de realización, un grupo carbociclilo tiene de 5 a 10 átomos de carbono en el anillo ("carbociclilo C₅₋₁₀"). Los grupos carbociclilo C₃₋₆ ejemplares incluyen, sin limitación, ciclopropilo (C₃), ciclopropenilo (C₃), ciclobutilo (C₄), ciclobutenilo (C₄), ciclopentilo (C₅), ciclopentenilo (C₅), ciclohexilo (C₆), ciclohexenilo (C₆), ciclohexadienilo (C₆), y similares. Los grupos carbociclilo C₃₋₈ ejemplares incluyen, sin limitación, los grupos carbociclilo C₃₋₆ así como cicloheptilo (C₇), cicloheptenilo (C₇), cicloheptadienilo (C₇), cicloheptatrienilo (C₇), ciclooctilo (C₈),

ciclooctenilo (C₈), biciclo[2.2.1]heptanilo (C₇), biciclo[2.2.2]octanilo (C₈), y similares mencionado anteriormente. Los grupos carbociclilo C₃₋₁₀ ejemplares incluyen, sin limitación, los grupos carbociclilo C₃₋₈ así como ciclononilo (C₉), ciclononenilo (C₉), ciclodecilo (C₁₀), ciclodecenilo (C₁₀), octahidro-1*H*-indenilo (C₉), decahidronaftalenilo (C₁₀), espiro[4.5]decanilo (C₁₀), y similares mencionado anteriormente. Como ilustran los ejemplos anteriores, en determinados modos de realización, el grupo carbociclilo es monocíclico ("carbociclilo monocíclico") o policíclico (por ejemplo, contiene un sistema de anillos fusionados, en puente o espiro, como un sistema bicíclico ("carbociclilo bicíclico") o tricíclico ("carbociclilo tricíclico")) y puede estar saturado o contener uno o más dobles o triples enlaces carbono-carbono. "Carbocíclico" también incluye sistemas de anillos en los que el anillo carbocíclico, tal como se define anteriormente, está fusionado con uno o más grupos arilo o heteroarilo en los que el punto de unión está en el anillo carbocíclico, y en dichos casos, el número de carbonos sigue designando el número de carbonos en el sistema de anillos carbocíclicos.

[0022] En algunos modos de realización, "carbociclilo" es un grupo carbociclilo saturado, monocíclico que tiene de 3 a 14 átomos de carbono en el anillo ("cicloalquilo C₃₋₁₄"). En algunos modos de realización, "carbociclilo" es un grupo carbociclilo saturado, monocíclico que tiene de 3 a 10 átomos de carbono en el anillo ("cicloalquilo C₃₋₁₀"). En algunos modos de realización, un grupo cicloalquilo tiene de 3 a 8 átomos de carbono en el anillo ("cicloalquilo C₃₋₈"). En algunos modos de realización, un grupo cicloalquilo tiene de 3 a 6 átomos de carbono en el anillo ("cicloalquilo C₃₋₆"). En algunos modos de realización, un grupo cicloalquilo tiene de 4 a 6 átomos de carbono en el anillo ("cicloalquilo C₄₋₆"). En algunos modos de realización, un grupo cicloalquilo tiene de 5 a 6 átomos de carbono en el anillo ("cicloalquilo C₅₋₆"). En algunos modos de realización, un grupo cicloalquilo tiene de 5 a 10 átomos de carbono en el anillo ("cicloalquilo C₅₋₁₀"). Los ejemplos de grupos cicloalquilo C₅₋₆ incluyen ciclopentilo (C₅) y ciclohexilo (C₆). Los ejemplos de grupos cicloalquilo C₃₋₆ incluyen los grupos cicloalquilo C₅₋₆ así como ciclopropilo (C₃), ciclobutilo (C₄), mencionados anteriormente. Los ejemplos de grupos cicloalquilo C₃₋₈ incluyen los grupos cicloalquilo C₃₋₆ así como cicloheptilo (C₇), y ciclooctilo (C₈)

mencionados anteriormente.

[0023] "Cicloalquenilo" se refiere a un radical de un grupo hidrocarburo cíclico no aromático que tiene de 3 a 14 átomos de carbono en el anillo ("cicloalquilo C₃₋₁₄") y cero heteroátomos en el sistema de anillo no aromático, en el que al menos 2 átomos de carbono tienen un doble enlace carbono-carbono. En algunos modos de realización, el grupo cicloalquenilo tiene de 3 a 14 átomos de carbono en el anillo y al menos un doble enlace. En algunos modos de realización, el grupo cicloalquenilo tiene de 3 a 10 átomos en el anillo y al menos un doble enlace. En algunos modos de realización, el grupo cicloalquenilo tiene de 3 a 6 átomos en el anillo y al menos un doble enlace. En algunos modos de realización, el cicloalquenilo tiene dos compuestos dobles.

[0024] "Heterociclilo" o "heterocíclico" se refiere a un grupo o radical de un sistema de anillos no aromáticos de 3 a 14 miembros que tiene átomos de carbono en el anillo y de 1 a 4 heteroátomos en el anillo, en el que cada heteroátomo es seleccionado independientemente de nitrógeno, oxígeno, y azufre ("heterociclilo de 3-14 miembros"). En grupos heterociclilo que contienen uno o más átomos de nitrógeno, el punto de unión puede ser un átomo de carbono o nitrógeno, como permita la valencia. Un grupo heterociclilo puede ser monocíclico ("heterociclilo monocíclico") o policíclico (por ejemplo, un sistema de anillos fusionados, en puente o espiro, como un sistema bicíclico ("heterociclilo bicíclico") o tricíclico ("heterociclilo tricíclico")), y puede estar saturado o contener uno o más dobles o triples enlaces carbono-carbono. Los sistemas de anillos heterociclilo policíclico pueden incluir uno o más heteroátomos en uno o ambos anillos. "Heterociclilo" también incluye sistemas de anillos en los que el anillo heterociclilo, tal como se define anteriormente, está fusionado con uno o más grupos carbociclilo, en los que el punto de unión se encuentra en el anillo carbociclilo o heterociclilo, o sistemas de anillos en los que el anillo heterociclilo, tal como se define anteriormente, está fusionado con uno o más grupos arilo o heteroarilo, en los que el punto de unión se encuentra en el anillo heterociclilo, como se define anteriormente, está fusionado con uno o más grupos arilo o heteroarilo, en los que el punto de unión está en el anillo heterociclilo, y en dichos casos, el número de miembros del anillo continúa designando el número de miembros del anillo en el sistema de anillos

heterociclilo.

[0025] En algunos modos de realización, un grupo heterociclilo es un sistema de anillo no aromático de 5-10 miembros que tiene átomos de carbono en el anillo y de 1-4 heteroátomos en el anillo, en el que cada heteroátomo es seleccionado independientemente de nitrógeno, oxígeno, y azufre ("heterociclilo de 5-10 miembros"). En algunos modos de realización, un grupo heterociclilo es un sistema de anillo no aromático de 5-8 miembros que tiene átomos de carbono en el anillo y de 1-4 heteroátomos en el anillo, en el que cada heteroátomo es seleccionado independientemente de nitrógeno, oxígeno, y azufre ("heterociclilo de 5-8 miembros"). En algunos modos de realización, un grupo heterociclilo es un sistema de anillo no aromático de 5-6 miembros que tiene átomos de carbono en el anillo y de 1-4 heteroátomos en el anillo, en el que cada heteroátomo es seleccionado independientemente de nitrógeno, oxígeno, y azufre ("heterociclilo de 5-6 miembros"). En algunos modos de realización, el heterociclilo de 5-6 miembros tiene de 1-3 heteroátomos en el anillo seleccionados de nitrógeno, oxígeno, y azufre. En algunos modos de realización, el heterociclilo de 5-6 miembros tiene de 1-2 heteroátomos en el anillo seleccionados de nitrógeno, oxígeno, y azufre. En algunos modos de realización, el heterociclilo de 5-6 miembros tiene 1 heteroátomo en el anillo seleccionado de nitrógeno, oxígeno, y azufre.

[0026] Los grupos heterociclilo de 3-miembros ejemplares que contienen 1 heteroátomo incluyen, sin limitación, azirdinilo, oxiranilo, y tiiranilo. Los grupos heterociclilo de 4-miembros ejemplares que contienen 1 heteroátomo incluyen, sin limitación, azetidino, oxetanilo y thietanilo. Los grupos heterociclilo de 5 miembros ejemplares que contienen 1 heteroátomo incluyen, sin limitación, tetrahidrofurano, dihidrofurano, tetrahidrotiofeno, dihidrotiofeno, pirrolidino, dihidropirrolilo, y pirrol-2,5-diona. Los grupos heterociclilo de 5-miembros ejemplares que contienen 2 heteroátomos incluyen, sin limitación, dioxolanilo, oxatiolanilo y ditiolanilo. Los grupos heterociclilo de 5-miembros ejemplares que contienen 3 heteroátomos incluyen, sin limitación, triazolinilo, oxadiazolinilo, y tiadiazolinilo. Los grupos heterociclilo de 6-miembros ejemplares que contienen 1 heteroátomo incluyen, sin limitación, piperidinilo, tetrahidropiranilo, dihidropiridinilo, y tianilo. Los grupos heterociclilo de 6-miembros ejemplares

que contienen 2 heteroátomos incluyen, sin limitación, piperazinilo, morfolinilo, ditanilo, y dioxanilo. Los grupos heterociclilo de 6-miembros ejemplares que contienen 3 heteroátomos incluyen, sin limitación, triazinanilo. Los grupos heterociclilo de 7-miembros ejemplares que contienen 1 heteroátomo incluyen, sin limitación, azepanilo, oxepanilo y tiepanilo. Los grupos heterociclilo de 8 miembros ejemplares que contienen 1 heteroátomo incluyen, sin limitación, azocanilo, oxecanilo y tiocanilo. Grupos heterociclilo bicíclicos ejemplares incluyen, sin limitación, indolinilo, isoindolinilo, dihidrobenzofuranoilo, dihidrobenzotienilo, tetrahidrobenzotienilo, tetrahidrobenzofuranoilo, tetrahidroindolilo, tetrahidroquinolinilo, tetrahidroisoquinolinilo, decahidroquinolinilo, octahidrocromenilo, octahidroisocromenilo, decahidronaftiridinilo, decahidro-1,8-naftiridinilo, octahidropirrol[3,2-b]pirrol, indolinilo, ftalimidilo, naftalimidilo, cromanilo, cromenilo, 1H-benzo[e][1,4]diazepinilo, 1,4,5,7-tetrahidropirano[3,4-b]pirrolilo, 5,6-dihidro-4H-furo[3,2-b]pirrolilo, 6,7-dihidro-5H-furo[3,2-b]piranilo, 5,7-dihidro-4H-tieno[2,3-c]piranilo, 2,3-dihidro-1H-pirrolo[2,3-b]piridinilo, 2,3-dihidro[2,3-b]piridinilo, 4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirrolo[2,3-b]piridinilo, 4,5,6,7-tetrahidro[3,2-c]piridinilo, 4,5,6,7-tetrahidrotieno[3,2-b]piridinilo, 1,2,3,4-tetrahidro-1,6-naftiridinilo, y similares.

[0027] "Arilo" se refiere a un radical de un sistema de anillos aromáticos $4n+2$ monocíclico o policíclico (por ejemplo, bicíclico o tricíclico) (por ejemplo, que tiene 6, 10, o 14 electrones pi compartidos en un conjunto cíclico) que tiene 6-14 átomos de carbono en el anillo y cero heteroátomos proporcionados en el sistema de anillos aromáticos ("arilo C_{6-14} "). En algunos modos de realización, un grupo arilo tiene 6 átomos de carbono en el anillo ("arilo C_6 "; por ejemplo, fenilo). En algunos modos de realización, un grupo arilo tiene 10 átomos de carbono en el anillo ("arilo C_{10} "; por ejemplo, naftilo tal como 1-naftilo (α -naftilo) y 2-naftilo (β -naftilo)). En algunos modos de realización, un grupo arilo tiene 14 átomos de carbono en el anillo ("arilo C_{14} "; por ejemplo, antracilo). "Arilo" también incluye sistemas de anillos en los que el anillo arilo, como se define anteriormente, está fusionado con uno o más grupos carbociclilo o heterociclilo en los que el radical o punto de unión está en el anillo arilo, y en dichos casos, el número de átomos de carbono continúa designando el número de átomos de

carbono en el sistema de anillos arilo.

[0028] "Heteroarilo" se refiere a un radical de un sistema de anillos aromáticos $4n+2$ monocíclico o policíclico (por ejemplo, bicíclico, tricíclico) de 5-14 miembros (por ejemplo, que tiene 6, 10, o 14 electrones π compartidos en un conjunto cíclico) que tiene átomos de carbono en el anillo y heteroátomos de 1-4 en el anillo proporcionados en el sistema de anillos aromáticos, en el que cada heteroátomo es seleccionado independientemente de nitrógeno, oxígeno, y azufre ("heteroarilo de 5-14 miembros"). En grupos heteroarilo que contienen uno o más átomos de nitrógeno, el punto de unión puede ser un átomo de carbono o nitrógeno, como permita la valencia. Los sistemas de anillos heteroarilo policíclicos pueden incluir uno o más heteroátomos en uno o ambos anillos. "Heteroarilo" incluye sistemas de anillos en los que el anillo heteroarilo, como se define anteriormente, está fusionado con uno o más grupos carbociclilo o heterociclilo en los que el punto de unión está en el anillo heteroarilo, y en dichos casos, el número de miembros del anillo continúa designando el número de miembros del anillo en el sistema de anillos heteroarilo. "Heteroarilo" también incluye sistemas de anillos en los que el anillo heteroarilo, tal como se define anteriormente, está fusionado con uno o más grupos arilo en los que el punto de unión se encuentra en el anillo arilo o heteroarilo, y en dichos casos, el número de miembros del anillo designa el número de miembros del anillo en el sistema de anillos policíclicos fusionados (arilo/heteroarilo). En los grupos heteroarilo policíclicos en los que un anillo no contiene un heteroátomo (por ejemplo, indolilo, quinolinilo, carbazolilo, y similares), el punto de unión puede estar en cualquiera de los anillos, es decir, ya sea en el anillo que contiene un heteroátomo (por ejemplo, 2-indolilo) o en el anillo que no contiene un heteroátomo (por ejemplo, 5-indolilo).

[0029] En algunos modos de realización, un grupo heteroarilo es un sistema de anillo no aromático de 5-10 miembros que tiene átomos de carbono en el anillo y de 1-4 heteroátomos en el anillo que se proporcionan en el sistema de anillo aromático, en el que cada heteroátomo es seleccionado independientemente de nitrógeno, oxígeno, y azufre ("heteroarilo de 5-10 miembros"). En algunos modos de realización, un grupo heteroarilo es un sistema de anillo no aromático de 5-8 miembros que tiene átomos de carbono en el anillo y de 1-4

heteroátomos en el anillo que se proporcionan en el sistema de anillo aromático, en el que cada heteroátomo es seleccionado independientemente de nitrógeno, oxígeno, y azufre ("heteroarilo de 5-8 miembros"). En algunos modos de realización, un grupo heteroarilo es un sistema de anillo no aromático de 5-6 miembros que tiene átomos de carbono en el anillo y de 1-4 heteroátomos en el anillo que se proporcionan en el sistema de anillo aromático, en el que cada heteroátomo es seleccionado independientemente de nitrógeno, oxígeno, y azufre ("heteroarilo de 5-6 miembros"). En algunos modos de realización, el heteroarilo de 5-6 miembros tiene de 1-3 heteroátomos en el anillo seleccionados de nitrógeno, oxígeno, y azufre. En algunos modos de realización, el heteroarilo de 5-6 miembros tiene de 1-2 heteroátomos en el anillo seleccionados de nitrógeno, oxígeno, y azufre. En algunos modos de realización, el heteroarilo de 5-6 miembros tiene 1 heteroátomo en el anillo seleccionado de nitrógeno, oxígeno, y azufre.

[0030] Los grupos heteroarilos de 5-miembros ejemplares que contienen 1 heteroátomo incluyen, sin limitación, pirrolilo, furanilo y tiofenilo. Los grupos heteroarilo de 5 miembros ejemplares que contienen 2 heteroátomos incluyen, sin limitación, imidazolilo, pirazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, y isotiazolilo. Los grupos heteroarilos de 5-miembros ejemplares que contienen 3 heteroátomos incluyen, sin limitación, triazolilo, oxadiazolilo y tiadiazolilo. Los grupos heteroarilos de 5-miembros ejemplares que contienen 4 heteroátomos incluyen, sin limitación, tetrazolilo. Los grupos heteroarilos de 6-miembros ejemplares que contienen 1 heteroátomo incluyen, sin limitación, piridinilo. Los grupos heteroarilos de 6-miembros ejemplares que contienen 2 heteroátomos incluyen, sin limitación, piridazinilo, pirimidinilo, y pirazinilo. Los grupos heteroarilos de 6-miembros ejemplares que contienen 3 o 4 heteroátomos incluyen, sin limitación, triazinilo y tetrazinilo, respectivamente. Los grupos heteroarilos de 7-miembros ejemplares que contienen 1 heteroátomo incluyen, sin limitación, azepinilo, oxepinilo, y tiepinilo. Los grupos heteroarilos 5,6-bicíclicos ejemplares incluyen, sin limitación, indolilo, isoindolilo, indazolilo, benzotriazolilo, benzotiofenilo, isobenzotiofenilo, benzofuranilo, benzoisofuranilo, benzimidazolilo, benzoxazolilo, benzisoxazolilo, benzoxadiazolilo, benztiazolilo, benzisotiazolilo, benztiadiazolilo, indolizinilo, y

purinilo. Los grupos heteroarilo 6,6-bicíclico ejemplares incluyen, sin limitación, naftiridinilo, pteridinilo, quinolinilo, isoquinolinilo, cinnolinilo, quinoxalinilo, ftalazinilo, y quinazolinilo. Los grupos heteroarilo tricíclico ejemplares incluyen, sin limitación, fenantridinilo, dibenzofuranilo, carbazolilo, acridinilo, fenotiazinilo, fenoxazinilo y fenazinilo.

[0031] "Saturado" se refiere a un resto en el anillo que no contiene un doble o triple enlace, es decir, el anillo contiene todos los enlaces simples.

[0032] Los grupos alquilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, y heteroarilo. "Opcionalmente sustituido" se refiere a un grupo que puede estar sustituido o no sustituido. En general, el término "sustituido" significa que al menos un hidrógeno presente en un grupo se reemplaza con un sustituyente sin hidrógeno, y que tras la sustitución da lugar a un compuesto estable, por ejemplo, un compuesto que no se somete espontáneamente a una transformación tal como por reordenamiento, ciclización, eliminación, u otra reacción. Los heteroátomos tal como el nitrógeno, el oxígeno, y el azufre pueden tener sustituyentes de hidrógeno y/o sustituyentes sin hidrógeno que satisfagan las valencias de los heteroátomos y den lugar a la formación de un compuesto estable.

[0033] Los sustituyentes sin hidrógeno ejemplares pueden ser seleccionados del grupo que consiste en halógeno, $-\text{CN}$, $-\text{NO}_2$, $-\text{N}_3$, $-\text{SO}_2\text{H}$, $-\text{SO}_3\text{H}$, $-\text{OH}$, $-\text{OR}^{\text{aa}}$,

$-\text{N}(\text{R}^{\text{bb}})_2$, $-\text{N}(\text{OR}^{\text{cc}})\text{R}^{\text{bb}}$, $-\text{SH}$, $-\text{SR}^{\text{aa}}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^{\text{aa}}$, $-\text{CO}_2\text{H}$, $-\text{CHO}$, $-\text{CO}_2\text{R}^{\text{aa}}$, $-\text{OC}(=\text{O})\text{R}^{\text{aa}}$, $-\text{OCO}_2\text{R}^{\text{aa}}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^{\text{bb}})_2$, $-\text{OC}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^{\text{bb}})_2$, $-\text{NR}^{\text{bb}}\text{C}(=\text{O})\text{R}^{\text{aa}}$, $-\text{NR}^{\text{bb}}\text{CO}_2\text{R}^{\text{aa}}$,

$-\text{NR}^{\text{bb}}\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^{\text{bb}})_2$, $-\text{C}(=\text{NR}^{\text{bb}})\text{R}^{\text{aa}}$, $-\text{C}(=\text{NR}^{\text{bb}})\text{OR}^{\text{aa}}$, $-\text{OC}(=\text{NR}^{\text{bb}})\text{R}^{\text{aa}}$, $-\text{OC}(=\text{NR}^{\text{bb}})\text{OR}^{\text{aa}}$, $-\text{C}(=\text{NR}^{\text{bb}})\text{N}(\text{R}^{\text{bb}})_2$, $-\text{OC}(=\text{NR}^{\text{bb}})\text{N}(\text{R}^{\text{bb}})_2$, $-\text{NR}^{\text{bb}}\text{C}(=\text{NR}^{\text{bb}})\text{N}(\text{R}^{\text{bb}})_2$,

$-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{\text{bb}}\text{SO}_2\text{R}^{\text{aa}}$, $-\text{NR}^{\text{bb}}\text{SO}_2\text{R}^{\text{aa}}$, $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^{\text{bb}})_2$, $-\text{SO}_2\text{R}^{\text{aa}}$, $-\text{S}(=\text{O})\text{R}^{\text{aa}}$, $-\text{OS}(=\text{O})\text{R}^{\text{aa}}$,

$-\text{B}(\text{OR}^{\text{cc}})_2$, alquilo C_{1-10} , alquenilo C_{2-10} , alquinilo C_{2-10} , carbociclilo C_{3-14} , heterociclilo de 3 a 14 miembros, arilo C_{6-14} , y heteroarilo de 5 a 14 miembros, en el que cada alquilo, alquenilo, alquinilo, carbociclilo, heterociclilo, arilo, y heteroarilo está sustituido independientemente con 0, 1, 2, 3, 4, o 5 grupos R^{dd} ,

o dos hidrógenos germinales en un átomo de carbono se reemplazan con el grupo =O;

[0034] cada instancia de R^{aa} es seleccionada, independientemente, del grupo que consiste en alquilo C_{1-10} , perhaloalquilo C_{1-10} , alquenilo C_{2-10} , alquinilo C_{2-10} , carbociclilo C_{3-14} , heterociclilo de 3 a 14 miembros, arilo C_{6-14} , y heteroarilo de 5 a 14 miembros, o dos grupos R^{aa} se unen para formar un anillo heterociclilo de 3 a 14 miembros o heteroarilo de 5 a 14 miembros, en el que cada alquilo, alquenilo, alquinilo, carbociclilo, heterociclilo, arilo, y heteroarilo está sustituido independientemente con 0, 1, 2, 3, 4, o 5 grupos R^{dd} ;

[0035] cada instancia de R^{bb} es seleccionada, independientemente, del grupo que consiste en hidrógeno, -OH, $-OR^{aa}$, $-N(R^{cc})_2$, -CN, $-C(=O)R^{aa}$, $-C(=O)N(R^{cc})_2$, $-CO_2R^{aa}$, $-SO_2R^{aa}$, $-SO_2N(R^{cc})_2$, $-SOR^{aa}$, alquilo C_{1-10} , perhaloalquilo C_{1-10} , alquenilo C_{2-10} , alquinilo C_{2-10} , carbociclilo C_{3-14} , heterociclilo de 3 a 14 miembros, arilo C_{6-14} y heteroarilo de 5 a 14 miembros, o dos grupos R^{bb} se unen para formar un anillo heterociclilo de 5 a 14 miembros o heteroarilo de 3 a 14 miembros, en el que cada alquilo, alquenilo, alquinilo, carbociclilo, heterociclilo, arilo, y heteroarilo está sustituido independientemente con 0, 1, 2, 3, 4, o 5 grupos R^{dd} ;

[0036] cada instancia de R^{cc} es seleccionada, independientemente, del grupo que consiste en alquilo C_{1-10} , perhaloalquilo C_{1-10} , alquenilo C_{2-10} , alquinilo C_{2-10} , carbociclilo C_{3-14} , heterociclilo de 3 a 14 miembros, arilo C_{6-14} , y heteroarilo de 5 a 14 miembros, o dos grupos R^{cc} se unen para formar un anillo heterociclilo de 3 a 14 miembros o heteroarilo de 5 a 14 miembros, en el que cada alquilo, alquenilo, alquinilo, carbociclilo, heterociclilo, arilo, y heteroarilo está sustituido independientemente con 0, 1, 2, 3, 4, o 5 grupos R^{dd} ; y

[0037] cada instancia de R^{dd} es seleccionada, independientemente, del grupo que consiste en halógeno, -CN, -NO₂, -N₃, -SO₂H, -SO₃H, -OH, -Oalquilo C_{1-6} , $-ON(\text{alquilo } C_{1-6})_2$, $-N(\text{alquilo } C_{1-6})_2$, $-N(\text{Oalquilo } C_{1-6})(\text{alquilo } C_{1-6})$, $-N(OH)(\text{alquilo } C_{1-6})$, $-NH(OH)$, -SH, -Salquilo C_{1-6} , $-C(=O)(\text{alquilo } C_{1-6})$, -CO₂H, $-CO_2(\text{alquilo } C_{1-6})$, $-OC(=O)(\text{alquilo } C_{1-6})$, $-OCO_2(\text{alquilo } C_{1-6})$, $-C(=O)NH_2$, $-C(=O)N(\text{alquilo } C_{1-6})_2$,

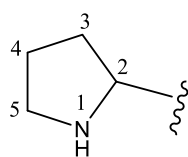
$-\text{OC}(=\text{O})\text{NH}(\text{alquilo } \text{C}_{1-6})$, $-\text{NHC}(=\text{O})(\text{alquilo } \text{C}_{1-6})$, $-\text{N}(\text{alquilo } \text{C}_{1-6})\text{C}(=\text{O})(\text{alquilo } \text{C}_{1-6})$, $-\text{NHCO}_2(\text{alquilo } \text{C}_{1-6})$, $-\text{NHC}(=\text{O})\text{N}(\text{alquilo } \text{C}_{1-6})_2$, $-\text{NHC}(=\text{O})\text{NH}(\text{alquilo } \text{C}_{1-6})$, $-\text{NHC}(=\text{O})\text{NH}_2$, $-\text{C}(=\text{NH})\text{O}(\text{alquilo } \text{C}_{1-6})$, $-\text{OC}(=\text{NH})(\text{alquilo } \text{C}_{1-6})$, $-\text{OC}(=\text{NH})\text{O}(\text{alquilo } \text{C}_{1-6})$, $-\text{C}(=\text{NH})\text{N}(\text{alquilo } \text{C}_{1-6})_2$, $-\text{C}(=\text{NH})\text{NH}(\text{alquilo } \text{C}_{1-6})$, $-\text{C}(=\text{NH})\text{NH}_2$, $-\text{OC}(=\text{NH})\text{N}(\text{alquilo } \text{C}_{1-6})_2$, $-\text{OC}(\text{NH})\text{NH}(\text{alquilo } \text{C}_{1-6})$, $-\text{OC}(\text{NH})\text{NH}_2$, $-\text{NHC}(\text{NH})\text{N}(\text{alquilo } \text{C}_{1-6})_2$, $-\text{NHC}(=\text{NH})\text{NH}_2$, $-\text{NH}\text{SO}_2(\text{alquilo } \text{C}_{1-6})$, $-\text{SO}_2\text{N}(\text{alquilo } \text{C}_{1-6})_2$, $-\text{SO}_2\text{NH}(\text{alquilo } \text{C}_{1-6})$, $-\text{SO}_2\text{NH}_2$, $-\text{SO}_2\text{alquilo } \text{C}_{1-6}$, $-\text{B}(\text{OH})_2$, $-\text{B}(\text{O}(\text{alquilo } \text{C}_{1-6}))_2$, $\text{alquilo } \text{C}_{1-6}$, $\text{perhaloalquilo } \text{C}_{1-6}$, $\text{alqueno } \text{C}_{2-6}$, $\text{alquino } \text{C}_{2-6}$, $\text{carbocicilo } \text{C}_{3-10}$, $\text{arilo } \text{C}_{6-10}$, $\text{heterocicilo de 3 a 10 miembros}$ y $\text{heteroarilo de 5 a 10 miembros}$; o dos sustituyentes geminales R^{dd} en un átomo de carbono se pueden unir para formar $=\text{O}$.

[0038] En modos de realización preferentes, los sustituyentes opcionales son seleccionados del grupo que consiste en halógeno, ciano, hidroxilo, amino, deuterio,

$-\text{O}(\text{alquilo } \text{C}_{1-6})$, arilo , oxo , $-\text{Salquilo } \text{C}_{1-6}$, $-\text{N}(\text{alquilo } \text{C}_{1-6})_2$, $-\text{O}(\text{arilo})$, $\text{alquilo } \text{C}_{1-6}$, $-\text{O}(\text{cicloalquilo } \text{C}_{1-6})$, $\text{halógeno sustituido con } -\text{O}(\text{alquilo } \text{C}_{1-6})$ y $\text{cicloalquilo } \text{C}_{1-6}$. En modo de realización más preferentes, los sustituyentes opcionales son seleccionados del grupo que consiste en flúor, cloro, trifluorometilo, ciano, hidroxilo, amino, deuterio, metoxi, metilo, etilo, fenilo, oxo, metilsulfanilo, dimetilamino, fenoxi, terc-butoxi, ciclopropoxi, difluorometoxi, ciclopropilo y ciclohexilo. En modos de realización preferentes, los sustituyentes opcionales son seleccionados del grupo que consiste en flúor, trifluorometilo, hidroxilo, deuterio, metilo, fenilo y ciclopropilo.

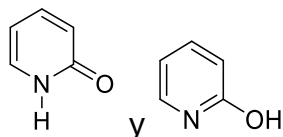
[0039] "Halo" o "halógeno" se refiere a flúor (fluoro, $-\text{F}$), cloruro (cloro, $-\text{Cl}$), bromuro (bromo, $-\text{Br}$) o yoduro (yodo, $-\text{I}$).

[0040] Cabe destacar que en los sistemas de anillos que contienen heteroátomos que se describen en el presente documento, no existen grupos hidroxilo en los átomos de carbono contiguos a un N, O o S, así como tampoco existen grupos N o S en el carbono contiguo a otro heteroátomo. Por tanto, por ejemplo, en el anillo:



no existe -OH unido directamente a carbonos marcados 2 y 5.

[0041] También cabe destacar que las formas tautoméricas tales como, por ejemplo, los restos:



se consideran equivalentes a menos que se establezca de otro modo.

[0042] Como se usa en el presente documento, el término “composición”, pretende englobar un producto que comprende los ingredientes especificados en las cantidades especificadas, así como cualquier producto que resulte, directa o indirectamente, de la combinación de los ingredientes especificados en las cantidades especificadas.

[0043] "Electrófilo" es una especie química que forma enlaces con nucleófilos al aceptar un par de electrones. Dichos electrófilos están a menudo implicados en las reacciones de adición de Michael que implican la adición nucleofílica de un nucleófilo a un compuesto carbonilo α,β -insaturado que contiene un grupo que retira electrones. Pertenece a la clase más grande de adiciones de conjugado y se utiliza ampliamente para la formación moderada de enlaces C-C. El término "resto aceptor de Michael" se refiere a un grupo funcional que puede participar en una reacción de Michael, en la que se forma un nuevo enlace covalente entre una porción del resto aceptor de Michael y el resto donante. El resto aceptor de Michael es un electrófilo y el “resto donante” es un nucleófilo.

[0044] "Cantidad eficaz" o "cantidad terapéuticamente eficaz" pretende describir una cantidad del compuesto o una composición que se describe en el presente documento que es eficaz para inhibir la enzima, las enfermedades o las afecciones destacadas anteriormente, produciendo por tanto el efecto terapéutico, paliativo, inhibitorio y/o preventivo deseado.

[0045] “Sal” incluye todas y cada una de las sales. "Sal farmacéuticamente aceptable" se refiere a aquellas sales que, dentro del alcance del buen juicio médico, son adecuadas para su uso en contacto con los tejidos de humanos y

animales inferiores sin toxicidad, irritación, respuesta alérgica y similares indebidas, y son proporcionales con una proporción beneficio/riesgo razonable. Las sales farmacéuticamente aceptables son bien conocidas en la técnica. Por ejemplo, Berge y otros., describe sales farmacéuticamente aceptables en detalle in *J. Pharmaceutical Sciences* (1977) 66:1–19. Las sales farmacéuticamente aceptables incluyen aquellas derivadas de ácidos y bases inorgánicos y orgánicos. Los ejemplos de sales de adición de ácidos farmacéuticamente aceptables y no tóxicas son las sales de un grupo amino formadas con ácidos inorgánicos tales como el ácido clorhídrico, el ácido bromhídrico, el ácido fosfórico, el ácido sulfúrico y el ácido perclórico o con ácidos orgánicos tales como el ácido acético, el ácido oxálico, el ácido maleico, el ácido tartárico, el ácido cítrico, el ácido succínico o el ácido malónico o mediante el uso de otros procedimientos usados en la técnica tal como el intercambio iónico. Otras sales farmacéuticamente aceptables incluyen sales de adipato, alginato, ascorbato, aspartato, bencensulfonato, benzoato, bisulfato, borato, butirato, canforato, canforsulfonato, citrato, ciclopentanpropionato, digluconato, dodecilsulfato, etansulfonato, formato, fumarato, glucoheptonato, glicerofosfato, gluconato, hemisulfato, heptanoato, hexanoato, hidroyoduro, 2-hidroxi-etansulfonato, lactobionato, lactato, laurato, laurilsulfato, malato, maleato, malonato, metansulfonato, 2-naftalensulfonato, nicotato, nitrato, oleato, oxalato, palmitato, pamoato, pectinato, persulfato, 3-fenilpropionato, fosfato, picrato, pivalato, propionato, estearato, succinato, sulfato, tartrato, tiocianato, p-toluensulfonato, undecanoato, y valerato. Las sales farmacéuticamente aceptables derivadas de bases apropiadas incluyen sales de metales alcalinos, metales alcalinotérreos, amonio y $N^+(\text{alquilo } C_{1-4})_4$. Las sales representativas de metales alcalinos o alcalinotérreos incluyen sodio, litio, potasio, calcio, magnesio, y similares. Las sales farmacéuticamente aceptables adicionales incluyen, cuando es apropiado, amonio no tóxico, amonio cuaternario, y cationes de amina formados mediante el uso de contraiones tales como haluro, hidróxido, carboxilato, sulfato, fosfato, nitrato, sulfonato de alquilo inferior, y sulfonato de arilo.

[0046] "Solvato" incluye todos y cada uno de los solvatos. Como se usa en el presente documento, el término "solvato farmacéuticamente aceptable" es un

solvato formado a partir de la asociación de una o más moléculas de disolvente a una o más moléculas de un compuesto como se describe en el presente documento. El término solvato incluye hidratos (donde la molécula de disolvente es agua) (por ejemplo, hemihidrato, monohidrato, dihidrato, trihidrato, tetrahidrato, y similares).

[0047] La "inestabilidad de microsatélites" o "MSI", tal como se usa en el presente documento, se define como alteraciones en la longitud de los microsatélites debidas a la delección o inserción de unidades de repetición para producir alelos de nueva longitud en el ADN tumoral cuando se compara con el ADN normal/línea germinal del mismo individuo. Un tumor que tiene un fenotipo "MSI-Alto" (MSI-H) es un tumor que tiene un cambio en la longitud de la secuencia de ADN en al menos dos de los loci de microsatélites mononucleotídicos o dinucleotídicos evaluados (por ejemplo, BAT25, BAT26, D2S123, D5S346, y D17S250). Los procedimientos de identificación del estado tumoral de MSI-H son bien conocidos en la técnica e incluyen, por ejemplo, pruebas de reacción en cadena de la polimerasa (PCR) para el estado de MSI. Los marcadores mononucleotídicos o dinucleotídicos usados para la caracterización del estado de MSI incluyen, pero no se limitan a, BAT25, BAT26, D2S123, D5S346, y D17S250; también conocidos como el panel Bethesda.

[0048] Los compuestos que se describen en el presente documento pueden comprender uno o más centros asimétricos y, por tanto, pueden existir en diversas formas estereoisoméricas, por ejemplo, enantiómeros y/o diastereómeros. Por ejemplo, los compuestos que se describen en el presente documento pueden estar en forma de un enantiómero, diastereómero o isómero geométrico individual, o pueden estar en forma de una mezcla de estereoisómeros, incluyendo mezclas racémicas y mezclas enriquecidas en uno o más estereoisómeros. De acuerdo con la convención de Cahn-Ingold Prelog, el átomo de carbono asimétrico (átomo de carbono quiral) puede ser de la configuración "R" o "S". Los isómeros pueden aislarse de las mezclas mediante procedimientos conocidos por los expertos en la técnica, incluyendo la cromatografía líquida de alta resolución (HPLC) quiral. Los compuestos que se describen en el presente documento pueden estar en forma de isómeros

individuales sustancialmente libres de otros isómeros, y alternativamente, como mezclas de diversos isómeros.

[0049] A menos que se establezca de otro modo, las estructuras representadas en el presente documento también incluyen compuestos que difieren solo en presencia de uno o más átomos enriquecidos isotópicamente. Por ejemplo, los compuestos que tienen las presentes estructuras excepto por el reemplazo del hidrógeno por deuterio o tritio, el reemplazo de ^{19}F con ^{18}F , el reemplazo de un carbono por un carbono enriquecido con ^{13}C - o ^{14}C , y/o el reemplazo de un átomo de oxígeno por ^{18}O , están dentro del alcance de la divulgación. Otros ejemplos de isótopos incluyen ^{15}N , ^{18}O , ^{17}O , ^{31}P , ^{32}P , ^{35}S , ^{18}F , ^{36}Cl y ^{123}I . Los compuestos con dichos átomos enriquecidos isotópicamente son útiles, por ejemplo, como herramientas analíticas o sondas en ensayos biológicos.

[0050] Determinados compuestos marcados de manera isotópicamente de fórmula (I), (por ejemplo, aquellos marcados con ^3H y ^{14}C) son útiles en los ensayos de distribución de tejido de sustrato y/o compuesto. Los isótopos tritados (es decir, ^3H) y de carbono-14 (es decir, ^{14}C) son preferidos en particular por su sencilla preparación y detectabilidad. Determinados compuestos marcados isotópicamente de fórmula (I) pueden ser útiles para propósitos de formación de imágenes médicas, por ejemplo, aquellos marcados con isótopos emisores de positrones como ^{11}C o ^{18}F pueden ser útiles para su aplicación en Tomografía por Emisión de Positrones (PET) y los marcados con isótopos emisores de rayos gamma como ^{123}I pueden ser útiles para su aplicación en Tomografía Computarizada por Emisión de Fotón Único (SPECT). Además, la sustitución con isótopos más pesados, tales como deuterio, (es decir, ^2H), puede proporcionar determinadas ventajas terapéuticas resultante de una mayor estabilidad metabólica, (por ejemplo, incremento de la semivida *in vivo* o menos requisitos de dosificación) y, por lo tanto, pueden ser preferentes en algunas circunstancias. Adicionalmente, la sustitución isotópica en un sitio donde se produce la epimerización puede ralentizar o reducir el proceso de epimerización y retener por lo tanto la forma más activa o eficaz del compuesto por un periodo de tiempo más largo. Los compuestos marcados isotópicamente de fórmula (I), en particular aquellos que contienen isótopos con vidas medias más largas ($t_{1/2} > 1$ día), pueden prepararse generalmente

siguiendo procedimientos análogos a aquellos que se describen en los Esquemas y/o en los Ejemplos en el presente documento a continuación, al sustituir un reactivo marcado isotópicamente apropiado por un reactivo no marcado isotópicamente.

[0051] La presente invención proporciona una serie de inhibidores de WRN potentes y selectivos que se acoplan a la cisteína 727 (C727) de WRN por medio de la unión covalente irreversible de grupos electrófilos. En un modo de realización, estos inhibidores presentaron una potente inhibición de la helicasa, reducción de la viabilidad sólo en líneas celulares MSI no en líneas celulares MSS e inhibición completa del crecimiento tumoral en modelos de ratón con xenoinjerto de líneas celulares MSI. En un modo de realización, la cooperatividad de ATP de estos inhibidores (la potencia mejora en presencia de ATP o ADP: es decir, ensayo celular o lisado complementado con ATP) es una característica sorprendente e inesperada de estos compuestos.

[0052] Los compuestos que se describen en el presente documento también pueden usarse en combinación con uno o más agentes terapéuticos y/o profilácticos adicionales (véase a continuación "Tratamientos combinados").

[0053] En otros modos de realización, se divulgan en el presente documento los procedimientos de inhibición de una helicasa WRN. En algunos modos de realización, el procedimiento incluye administrar un compuesto que se divulga en el presente documento. En algunos modos de realización, el procedimiento incluye administrar ATP. En algunos modos de realización, el procedimiento incluye administrar un compuesto que se divulga en el presente documento y ATP. En algunos modos de realización, el procedimiento incluye administrar ADP. En algunos modos de realización, el procedimiento incluye administrar un compuesto que se divulga en el presente documento y ADP. La administración puede ser *in vivo*. Por ejemplo, la helicasa WRN se puede inhibir *in vivo*. La administración puede ser a un sujeto. La administración puede ser a una célula. La administración puede ser *in vitro*. Por ejemplo, la helicasa WRN se puede inhibir *in vitro*.

[0054] Se divulgan en el presente documento, en algunos modos de realización, los procedimientos para realizar un ensayo de actividad de helicasa WRN. Algunos modos de realización incluyen procedimientos para medir la

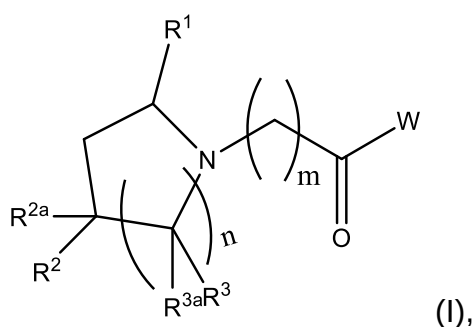
actividad de helicasa WRN. El procedimiento puede incluir poner en contacto una helicasa WRN con un sustrato de helicasa WRN. El procedimiento puede incluir administrar un sustrato de helicasa WRN. El procedimiento puede incluir poner en contacto una helicasa WRN con ATP. El procedimiento puede incluir administrar ATP. El procedimiento puede incluir administrar un sustrato de helicasa WRN y ATP. El procedimiento puede incluir poner en contacto una helicasa WRN con ADP. El procedimiento puede incluir administrar ADP. El procedimiento puede incluir administrar un sustrato de helicasa WRN y ADP. La administración puede ser *in vivo*. Por ejemplo, el ensayo de actividad de helicasa WRN se puede realizar en células cultivadas. La administración puede ser a una célula. La administración puede ser *in vitro*. Por ejemplo, el ensayo de actividad de helicasa WRN se puede realizar *in vitro*. En algunos modos de realización, la medición se realiza después de la administración de ADP. En algunos modos de realización, la medición se realiza después de la administración de ATP.

Modos de realización

[0055] Los ejemplos de modos de realización de la presente solicitud incluyen lo siguiente:

[0056] Modo de realización 1

[0057] Un compuesto de fórmula (I):



o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que:

R^1 es un arilo C_6-C_{10} opcionalmente sustituido, o un cicloalquilo o cicloalquenilo de cinco a seis miembros opcionalmente sustituido;

R^2 es H, halo, hidroxilo, alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido, arilo C_6-C_{12} opcionalmente sustituido, cicloalquilo C_3-C_8 opcionalmente sustituido u -O- (alquilo

C₁-C₆);

R^{2a} es H o alquilo C₁-C₆;

o R² y R^{2a} conjuntamente con el átomo de carbono al que se muestran unidos forman un cicloalquilo C₃-C₈ opcionalmente sustituido, o =-(alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido);

n es 1 o 2;

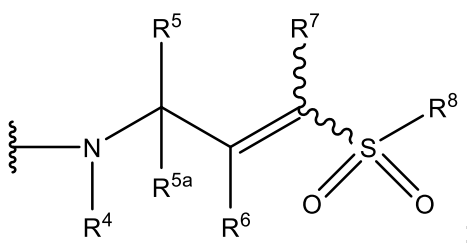
m es 0 o 1;

R³ y R^{3a} son cada uno independientemente H, halo o alquilo C₁-C₆;

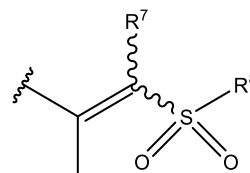
o C(R²)(R^{2a}) y el C(R³)(R^{3a}) contiguo cuando n es 2 se toman conjuntamente para formar un arilo C₆-C₁₀ opcionalmente sustituido;

W es W¹ o W²;

W¹ es:



en el que:



los enlaces representados por  indican que puede

existir ya sea como isómero geométrico (Z) o (E) en el que  indica el punto de unión;

R⁴ es H;

R⁵ es H, alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido o cicloalquilo C₃-C₈ opcionalmente sustituido;

R^{5a} es H;

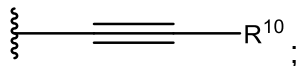
R⁶ es H;

o R⁴ conjuntamente con el átomo de nitrógeno al que se muestra unido y R⁵, R^{5a}, y R⁶ conjuntamente con los átomos de carbono a los que se muestran unidos forman un anillo azetidínico;

R^7 es H;

R^8 es alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido; y

W^2 es:

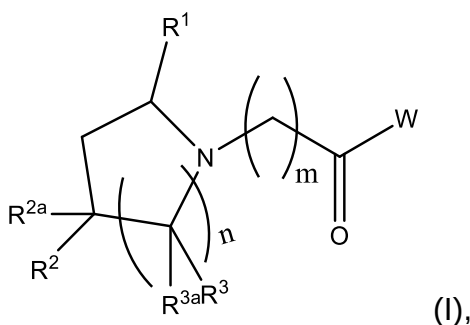


en el que R^{10} es H o alquilo C₁-C₆; y

 indica el punto de unión.

[0058] Modo de realización 1^a

[0059] Un compuesto de fórmula (I):



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que:

R^1 es un arilo C₆-C₁₀ opcionalmente sustituido, o un cicloalquilo o cicloalquenilo de cinco a seis miembros opcionalmente sustituido;

R^2 es H, halo, hidroxilo, alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido, arilo C₆-C₁₂ opcionalmente sustituido, cicloalquilo C₃-C₈ opcionalmente sustituido u -O- (alquilo C₁-C₆);

R^{2a} es H o alquilo C₁-C₆;

o R^2 y R^{2a} conjuntamente con el átomo de carbono al que se muestran unidos forman un cicloalquilo C₃-C₈ opcionalmente sustituido, o =-(alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido);

n es 1 o 2;

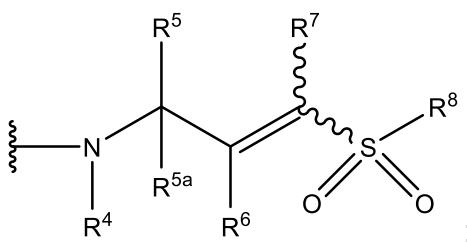
m es 0 o 1;

R^3 y R^{3a} son cada uno independientemente H, halo o alquilo C₁-C₆;

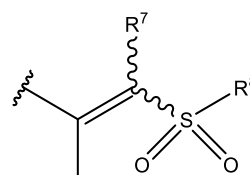
o C(R^2)(R^{2a}) y el C(R^3)(R^{3a}) contiguo cuando n es 2 se toman conjuntamente para formar un arilo C₆-C₁₀ opcionalmente sustituido;

W es W^1 o W^2 ;

W¹ es:



en el que:



los enlaces representados por indican que puede existir ya sea como isómero geométrico (Z) o (E) en el que indica el punto de unión;

R⁴ es H;

R⁵ es H, alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido o cicloalquilo C₃-C₈ opcionalmente sustituido;

R^{5a} es H;

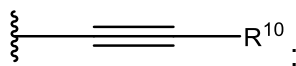
R⁶ es H;

o R⁴ conjuntamente con el átomo de nitrógeno al que se muestra unido y R⁵, R^{5a}, y R⁶ conjuntamente con los átomos de carbono a los que se muestran unidos forman un anillo azetidínico;

R⁷ es H;

R⁸ es alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido; y

W² es:

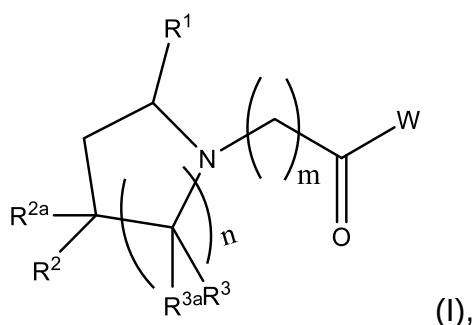


en el que R¹⁰ es H o alquilo C₁-C₆; y

indica el punto de unión.

[0060] Modo de realización 1B

[0061] Un compuesto de fórmula (I):



en el que:

R^1 es un arilo C_6-C_{10} opcionalmente sustituido, o un cicloalquilo o cicloalquenilo de cinco a seis miembros opcionalmente sustituido;

R^2 es H, halo, hidroxilo, alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido, arilo C_6-C_{12} opcionalmente sustituido, cicloalquilo C_3-C_8 opcionalmente sustituido u -O-(alquilo C_1-C_6),

R^{2a} es H o alquilo C_1-C_6 ;

o R^2 y R^{2a} conjuntamente con el átomo de carbono al que se muestran unidos forman un cicloalquilo C_3-C_8 opcionalmente sustituido, o =-(alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido);

n es 1 o 2;

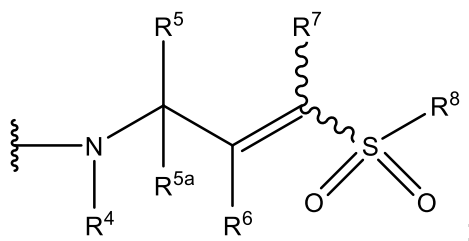
m es 0 o 1;

R^3 y R^{3a} son cada uno independientemente H, halo o alquilo C_1-C_6 ;

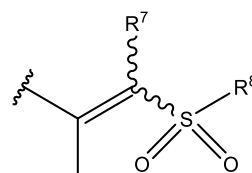
o $C(R^2)(R^{2a})$ y el $C(R^3)(R^{3a})$ contiguo cuando n es 2 se toman conjuntamente para formar un arilo C_6-C_{10} opcionalmente sustituido;

W es W^1 o W^2 ;

W^1 es:



en el que:



los enlaces representados por  indican que puede existir ya sea como isómero geométrico (Z) o (E) en el que  indica el punto de unión;

R^4 es H;

R^5 es H, alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido o cicloalquilo C_3-C_8 opcionalmente sustituido;

R^{5a} es H;

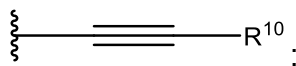
R^6 es H;

o R^4 conjuntamente con el átomo de nitrógeno al que se muestra unido y R^5 , R^{5a} , y R^6 conjuntamente con los átomos de carbono a los que se muestran unidos forman un anillo azetidínico;

R^7 es H;

R^8 es alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido; y

W^2 es:



en el que R^{10} es H o alquilo C_1-C_6 ; y

 indica el punto de unión.

[0062] Modo de realización 2

[0063] El compuesto de acuerdo con el modo de realización 1, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que:

los sustituyentes opcionales del arilo C_6-C_{10} opcionalmente sustituido de R^1 son 1-3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halo y ciano;

los sustituyentes opcionales del alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido de R^2 son 1-3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halo, deuterio y cicloalquilo C_3-C_6 ; y

los sustituyentes opcionales del $=$ -(alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido) formado por R^2 y R^{2a} conjuntamente con los átomos de carbono a los que se muestran unidos, son 1-3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste

en halo.

[0064] Modo de realización 3

[0065] El compuesto de acuerdo con el modo de realización 1 o 2, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que:

el arilo C₆-C₁₀ opcionalmente sustituido de R¹ es fenilo, 3-cloro-4-cianofenilo, 4-cianofenilo, 2-cloro-3-cianofenilo, 2-cloro-4-cianofenilo, 3-clorofenilo, 3-cloro-5-cianofenilo, 3,5-difluorofenilo, 4-fluorofenilo, 3-fluorofenilo, 2-fluorofenilo o 2-clorofenilo;

el alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido de R² es metilo, trifluorometilo, etilo, clorometilo, difluorometilo, fluorometilo, difluoroetilo, 2,2,2-trifluoro-1-hidroxietilo, fluoroetilo, fluoropropanilo, ciclopentilmetilo, etilo-2,2,2-d3 o etilo-1,1-d2;

el arilo C₆-C₁₂ opcionalmente sustituido de R² es fenilo;

el cicloalquilo C₃-C₈ opcionalmente sustituido de R² es ciclopentilo o ciclopropilo;

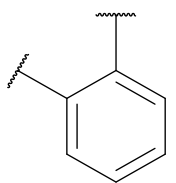
el alquilo C₁-C₆ de R^{2a} es metilo;

el cicloalquilo C₃-C₈ opcionalmente sustituido formado por R² y R^{2a} conjuntamente con el átomo de carbono al que se muestran unidos es ciclopropilo;

el =-(alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido) formado por R² y R^{2a} conjuntamente con el átomo de carbono al que se muestran unidos es =-CF₃;

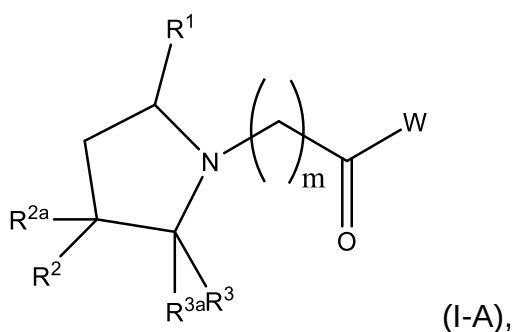
el alquilo C₁-C₆ de R³ y R^{3a} son metilo; y

el arilo C₆-C₁₀ opcionalmente sustituido formado por C(R²)(R^{2a}) y el C(R³)(R^{3a}) contiguo tomados conjuntamente, en el que n es 2, es



[0066] Modo de realización 4

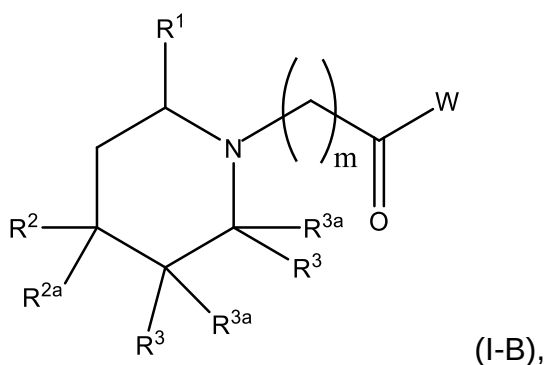
[0067] El compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los modos de realización 1-3, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que n es 1, es decir, la Fórmula (I) está representada por la Fórmula (I-A):



en el que R^1 , R^2 , R^{2a} , R^3 , R^{3a} , m , y W son como se define en el modo de realización 1.

[0068] Modo de realización 5

[0069] El compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los modos de realización 1-3, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que n es 2, es decir, la Fórmula (I) está representada por la Fórmula (I-B):



en el que R^1 , R^2 , R^{2a} , cada R^3 , cada R^{3a} , m y W son como se define en el modo de realización 1.

[0070] Modo de realización 5.1

[0071] El compuesto de acuerdo con el modo de realización 5, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que:

R^1 es un arilo C_6-C_{10} opcionalmente sustituido, o un cicloalquilo o cicloalquenilo de cinco a seis miembros opcionalmente sustituido;

R^2 es H, halo, hidroxilo, alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido, arilo C_6-C_{12} opcionalmente sustituido, cicloalquilo C_3-C_8 opcionalmente sustituido u -O- (alquilo

C_1-C_6);

R^{2a} es H;

m es 0;

R³ es H, halo o alquilo C₁-C₆;

R^{3a} es H;

W es W¹;

R⁴ es H;

R⁵ es H, alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido o cicloalquilo C₃-C₈ opcionalmente sustituido;

R^{5a} es H;

R⁶ es H;

R⁷ es H; y

R⁸ es alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido.

[0072] Modo de realización 5.1^a

[0073] El compuesto de acuerdo con el modo de realización 5, o una sal farmacéuticamente aceptable, en el que:

R¹ es un arilo C₆-C₁₀ opcionalmente sustituido, o un cicloalquilo o cicloalquenilo de cinco a seis miembros opcionalmente sustituido;

R² es H, halo, hidroxil, alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido, arilo C₆-C₁₂ opcionalmente sustituido, cicloalquilo C₃-C₈ opcionalmente sustituido u -O- (alquilo

C₁-C₆);

R^{2a} es H;

m es 0;

R³ es H, halo o alquilo C₁-C₆;

R^{3a} es H;

W es W¹;

R⁴ es H;

R⁵ es H, alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido o cicloalquilo C₃-C₈ opcionalmente sustituido;

R^{5a} es H;

R⁶ es H;

R⁷ es H; y

R⁸ es alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido.

[0074] Modo de realización 5.1B

[0075] El compuesto de acuerdo con el modo de realización 5, en el que:

R¹ es un arilo C₆-C₁₀ opcionalmente sustituido, o un cicloalquilo o cicloalqueno de cinco a seis miembros opcionalmente sustituido;

R² es H, halo, hidroxilo, alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido, arilo C₆-C₁₂ opcionalmente sustituido, cicloalquilo C₃-C₈ opcionalmente sustituido u -O- (alquilo

C₁-C₆);

R^{2a} es H;

m es 0;

R³ es H, halo o alquilo C₁-C₆;

R^{3a} es H;

W es W¹;

R⁴ es H;

R⁵ es H, alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido o cicloalquilo C₃-C₈ opcionalmente sustituido;

R^{5a} es H;

R⁶ es H;

R⁷ es H; y

R⁸ es alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido.

[0076] Modo de realización 5.2

[0077] El compuesto de acuerdo con el modo de realización 5.1, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que:

R¹ es arilo C₆-C₁₀;

R² es alquilo C₁-C₆ sustituido con fluoro;

R³ es H;

R⁵ es cicloalquilo C₃-C₈; y

R⁸ es alquilo C₁-C₆.

[0078] Modo de realización 5.2^a

[0079] El compuesto de acuerdo con el modo de realización 5.1, o una sal farmacéuticamente aceptable, en el que:

R¹ es arilo C₆-C₁₀;

R² es alquilo C₁-C₆ sustituido con fluoro;

R³ es H;

R⁵ es cicloalquilo C₃-C₈; y

R⁸ es alquilo C₁-C₆.

[0080] Modo de realización 5.2B

[0081] El compuesto de acuerdo con el modo de realización 5.1, en el que:

R¹ es arilo C₆-C₁₀;

R² es alquilo C₁-C₆ sustituido con fluoro;

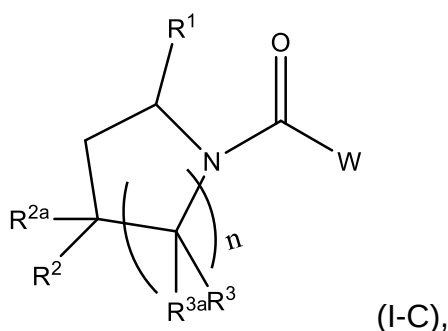
R³ es H;

R⁵ es cicloalquilo C₃-C₈; y

R⁸ es alquilo C₁-C₆.

[0082] Modo de realización 6

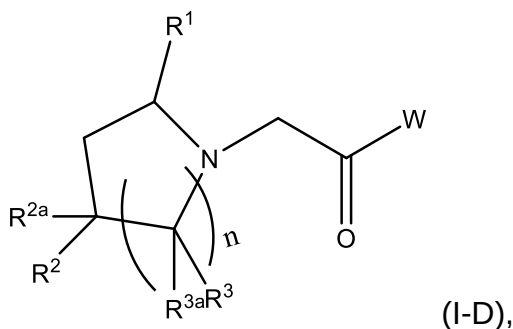
[0083] El compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los modos de realización 1-5, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que m es 0, es decir, la Fórmula (I) está representada por la Fórmula (I-C):



en el que R¹, R², R^{2a}, R³, R^{3a}, n y W son como se define en el modo de realización 1.

[0084] Modo de realización 7

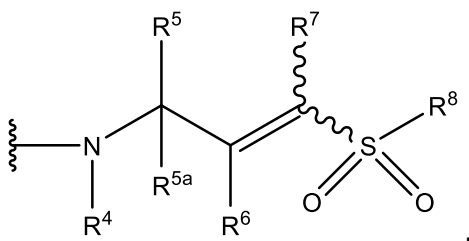
[0085] El compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los modos de realización 1-5, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que m es 1, es decir, la Fórmula (I) está representada por la Fórmula (I-D):



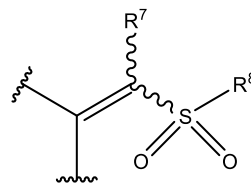
en el que R¹, R², R^{2a}, R³, R^{3a}, n y W son como se define en el modo de realización 1.

[0086] Modo de realización 8

[0087] El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-7, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que W es W¹, es decir, W es:



en el que:



los enlaces representados por  indican que  puede existir ya sea como isómero geométrico (Z) o (E) en el que  indica el punto de unión; y

R⁴, R⁵, R^{5a}, R⁷ y R⁸ son como se define en el modo de realización 1.

[0088] Modo de realización 9

[0089] El compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los modos de realización 4, 6 y 8, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que el compuesto se selecciona del grupo que consiste en:

(2S,4S)-4-metil-N-((E)-3-(metilsulfonyl)alil)-2-fenilpirrolidina-1-carboxamida;

(2R,4R)-N-((S,E)-4-(metilsulfonyl)but-3-en-2-il)-2-fenil-4-(trifluorometil)pirrolidina-1-carboxamida;

(2R,4R)-N-((S,E)-1-ciclopropil-3-(metilsulfonyl)alil)-2-fenil-4-(trifluorometil)pirrolidina-1-carboxamida;

(2S,4S)-4-ciclopropil-N-((S,E)-1-ciclopropil-3-(metilsulfonyl)alil)-2-fenilpirrolidina-1-carboxamida;

(2R,4R)-4-ciclopropil-N-((S,E)-1-ciclopropil-3-(metilsulfonyl)alil)-2-fenilpirrolidina-1-carboxamida;

(2R,4S)-4-ciclopropil-N-((S,E)-1-ciclopropil-3-(metilsulfonyl)alil)-2-fenilpirrolidina-1-carboxamida

(2S,4S)-4-ciclopropil-N-((S,E)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)-2-fenilpirrolidina-1-carboxamida; y

(2S,4R)-4-ciclopropil-N-((S,E)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)-2-fenilpirrolidina-1-carboxamida.

[0090] Modo de realización 9A

[0091] El compuesto de acuerdo con el modo de realización 9, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que cuando se especifica la configuración estereoquímica R o S en uno o más carbonos quirales, el compuesto incluye una mezcla de configuraciones R o S en ese carbono;

o una mezcla de isómeros geométricos E o Z de los compuestos mencionados anteriormente.

[0092] Modo de realización 10

[0093] El compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los modos de realización 5, 6, y 8, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que el compuesto se selecciona del grupo que consiste en:

(E)-2-(3-cloro-4-cianofenil)-N-(3-(metilsulfonil)alil)piperidina-1-carboxamida;

(S,E)-2-(4-cianofenil)-N-(3-(metilsulfonil)alil)piperidina-1-carboxamida;

(E)-3-(metilsulfonil)alil 2-(3-cloro-4-cianofenil)piperidina-1-carboxilato;

(E)-2-(3-cloro-4-cianofenil)-4-metil-N-(3-(metilsulfonil)alil)piperidina-1-carboxamida;

(2S,4R)-2-(3-cloro-4-cianofenil)-4-metil-N-((E)-3-(metilsulfonil)alil)piperidina-1-carboxamida;

(2R,4S)-2-(3-cloro-4-cianofenil)-4-metil-N-((E)-3-(metilsulfonil)alil)piperidina-1-carboxamida;

(2R,5S)-2-(3-cloro-4-cianofenil)-5-metil-N-((E)-3-(metilsulfonil)alil)piperidina-1-carboxamida;

rac-(2S,4R)-2-(2-cloro-3-cianofenil)-4-metil-N-((E)-3-(metilsulfonil)alil)piperidina-1-carboxamida;

rac-(2S,4R)-2-(2-cloro-4-cianofenil)-4-metil-N-((E)-3-(metilsulfonil)alil)piperidina-1-carboxamida;

(2S,4R)-2-(3-cloro-4-cianofenil)-4-metil-N-((R,Z)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)piperidina-1-carboxamida;

(2R,4S)-2-(3-cloro-4-cianofenil)-4-metil-N-((R,Z)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)piperidina-1-carboxamida;

rac-(2S,4R)-2-(4-clorofenil)-4-metil-N-((E)-3-(metilsulfonil)alil)piperidina-1-carboxamida;

rac-(2S,4R)-4-metil-N-((E)-3-(metilsulfonil)alil)-2-fenilpiperidina-1-carboxamida;

rac-(2S,4R)-2-(3-clorofenil)-4-metil-N-((E)-3-(metilsulfonil)alil)piperidina-1-carboxamida;

rac-(2S,4R)-2-(3-cloro-5-cianofenil)-4-metil-N-((E)-3-(metilsulfonil)alil)piperidina-1-carboxamida;

(E)-2-(3-cloro-4-cianofenil)-4,4-dimetil-N-(3-(metilsulfonil)alil)piperidina-1-carboxamida;

(2S,4R)-2-(3-cloro-4-cianofenil)-N-((E)-3-(metilsulfonil)alil)-4-fenilpiperidina-1-carboxamida;

rac-(2S,4R)-2-(4-cianofenil)-4-metil-N-((E)-3-(metilsulfonil)alil)piperidina-1-carboxamida;

rac-(2S,4R)-4-ciclopentil-N-((E)-3-(metilsulfonil)alil)-2-fenilpiperidina-1-carboxamida;

rac-(2S,4R)-4-ciclopropil-N-((E)-3-(metilsulfonil)alil)-2-fenilpiperidina-1-carboxamida;

(2S,4R)-4-metil-N-((S,E)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)-2-fenilpiperidina-1-carboxamida;

(2S,4R)-4-metil-N-((R,E)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)-2-fenilpiperidina-1-carboxamida;

rac-(2S,4R)-2-(3,5-difluorofenil)-4-metil-N-((E)-3-(metilsulfonil)alil)piperidina-1-carboxamida;

(2S,4R)-4-metil-N-((E)-3-(metilsulfonil)alil)-2-fenilpiperidina-1-carboxamida;

(2S,4R)-N-((E)-3-(metilsulfonil)alil)-2-fenil-4-(trifluorometil)piperidina-1-carboxamida;

(2R,4S)-N-((E)-3-(metilsulfonil)alil)-2-fenil-4-(trifluorometil)piperidina-1-carboxamida;

(2S,4R)-2-(ciclohex-1-en-1-il)-4-metil-N-((E)-3-(metilsulfonil)alil)piperidina-1-carboxamida;

(2R,4S)-2-(ciclohex-1-en-1-il)-4-metil-N-((E)-3-(metilsulfonil)alil)piperidina-1-

carboxamida;

(2S,4R)-2-ciclohexil-4-metil-N-((E)-3-(metilsulfonil)alil)piperidina-1-carboxamida;

(2S,4R)-N-((S,E)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)-2-fenil-4-(trifluorometil)piperidina-1-carboxamida;

(2R,4S)-N-((S,E)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)-2-fenil-4-(trifluorometil)piperidina-1-carboxamida;

(2R,4S)-4-metil-N-((S,E)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)-2-fenilpiperidina-1-carboxamida;

((2S,4R)-4-metil-2-fenilpiperidin-1-il)(3-((metilsulfonil)metileno)azetidin-1-il)metanona;

(2S,4R)-4-etil-N-((E)-3-(metilsulfonil)alil)-2-fenilpiperidina-1-carboxamida;

(2R,4S)-4-etil-N-((E)-3-(metilsulfonil)alil)-2-fenilpiperidina-1-carboxamida;

(2S,4S)-4-metil-N-((E)-3-(metilsulfonil)alil)-2-fenilpiperidina-1-carboxamida;

(2S,4R)-2-ciclohexil-4-metil-N-((E)-3-(metilsulfonil)alil)piperidina-1-carboxamida;

(S,E)-4,4-dimetil-N-(3-(metilsulfonil)alil)-2-fenilpiperidina-1-carboxamida

(R,E)-4,4-dimetil-N-(3-(metilsulfonil)alil)-2-fenilpiperidina-1-carboxamida;

(2S,4R)-2-(4-fluorofenil)-N-((S,E)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)-4-(trifluorometil)piperidina-1-carboxamida;

(2R,4S)-2-(4-fluorofenil)-N-((S,E)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)-4-(trifluorometil)piperidina-1-carboxamida;

(2R,4S)-2-(3-fluorofenil)-N-((S,E)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)-4-(trifluorometil)piperidina-1-carboxamida;

(2S,4R)-2-(2-fluorofenil)-N-((S,E)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)-4-(trifluorometil)piperidina-1-carboxamida;

(2R,4S)-2-(2-fluorofenil)-N-((S,E)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)-4-(trifluorometil)piperidina-1-carboxamida;

(2S,4R)-2-(ciclohex-1-en-1-il)-4-metil-N-((S,E)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)piperidina-1-carboxamida;

(2R,4S)-2-(ciclohex-1-en-1-il)-4-metil-N-((S,E)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)piperidina-1-carboxamida;

(2S,4R)-2-(ciclohex-1-en-1-il)-N-((S,E)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)-4-(trifluorometil)piperidina-1-carboxamida;

(2R,4S)-2-(ciclohex-1-en-1-il)-N-((S,E)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)-4-

(trifluorometil)piperidina-1-carboxamida;
 (2S,4R)-2-(ciclopent-1-en-1-il)-N-((S,E)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)-4-(trifluorometil)piperidina-1-carboxamida;
 (2R,4S)-2-(ciclopent-1-en-1-il)-N-((S,E)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)-4-(trifluorometil)piperidina-1-carboxamida;
 (2S,4S)-4-fluoro-4-metil-N-((E)-3-(metilsulfonil)alil)-2-fenilpiperidina-1-carboxamida;
 rac-(2S,4R)-4-hidroxi-4-metil-N-((E)-3-(metilsulfonil)alil)-2-fenilpiperidina-1-carboxamida;
 (2S,4R)-N-((S,E)-1-ciclopropil-3-(metilsulfonil)alil)-2-fenil-4-(trifluorometil)piperidina-1-carboxamida;
 (2R,4S)-N-((S,E)-1-ciclopropil-3-(metilsulfonil)alil)-2-fenil-4-(trifluorometil)piperidina-1-carboxamida;
 (2S,4R)-2-ciclopentil-N-((S,E)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)-4-(trifluorometil)piperidina-1-carboxamida;
 (2R,4S)-4-(difluorometil)-N-((S,E)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)-2-fenilpiperidina-1-carboxamida;
 (2S,4R)-4-etil-N-((S,E)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)-2-fenilpiperidina-1-carboxamida;
 (2S,4R)-N-((S,E)-1-ciclopropil-3-(metilsulfonil)alil)-4-etil-2-fenilpiperidina-1-carboxamida;
 (2R,4S)-N-((S,E)-1-ciclopropil-3-(metilsulfonil)alil)-4-etil-2-fenilpiperidina-1-carboxamida;
 (S,E)-N-(3-(metilsulfonil)alil)-5-fenil-6-azaspiro[2.5]octano-6-carboxamida;
 (2R,4S)-4-(fluorometil)-N-((S,E)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)-2-fenilpiperidina-1-carboxamida;
 (2S,4R)-4-(1,1-difluoroetil)-N-((S,E)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)-2-fenilpiperidina-1-carboxamida;
 (2R,4S)-4-(1,1-difluoroetil)-N-((S,E)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)-2-fenilpiperidina-1-carboxamida;
 (2R,4S)-N-((R,E)-1-metoxi-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)-2-fenil-4-(trifluorometil)piperidina-1-carboxamida;
 (S)-4,4-difluoro-N-((S,E)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)-2-fenilpiperidina-1-

carboxamida;

(2S,4R)-4-metoxi-N-((S,E)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)-2-fenilpiperidina-1-carboxamida;

(2R,4S)-N-((S,E)-1-ciclobutil-3-(metilsulfonil)alil)-2-fenil-4-(trifluorometil)piperidina-1-carboxamida;

(2R,4S)-N-((S,E)-1-(metilsulfonil)pent-1-en-3-il)-2-fenil-4-(trifluorometil)piperidina-1-carboxamida;

(2R,4S)-2-fenil-N-((S,E)-5,5,5-trifluoro-1-(metilsulfonil)pent-1-en-3-il)-4-(trifluorometil)piperidina-1-carboxamida;

(2R,4S)-2-fenil-N-((R,E)-5,5,5-trifluoro-1-(metilsulfonil)pent-1-en-3-il)-4-(trifluorometil)piperidina-1-carboxamida;

(2S,4R)-4-etoxi-N-((S,E)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)-2-fenilpiperidina-1-carboxamida;

(2S,4R)-2-(2-clorofenil)-N-((S,E)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)-4-(trifluorometil)piperidina-1-carboxamida;

(2S,4R)-N-((S,E)-1-ciclopropil-3-(metilsulfonil)alil)-2-fenil-4-(2,2,2-trifluoroetil)piperidina-1-carboxamida;

(2R,4S)-N-((S,E)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)-2-fenil-4-((R)-2,2,2-trifluoro-1-idrossietil)piperidina-1-carboxamida;

(2S,4R)-N-((S,E)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)-2-fenil-4-(2,2,2-trifluoroetil)piperidina-1-carboxamida;

(2R,4S)-2-metil-N-((S,E)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)-2-fenil-4-(trifluorometil)piperidina-1-carboxamida;

N-((S,E)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)-2-fenil-4-(2,2,2-trifluoroetilideno)piperidina-1-carboxamida;

(2S,4R,6S)-2-metil-N-((S,E)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)-6-fenil-4-(trifluorometil)piperidina-1-carboxamida;

(2S,4R)-4-(2-fluoropropan-2-il)-N-((S,E)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)-2-fenilpiperidina-1-carboxamida;

(2R,4S)-4-(2-fluoropropan-2-il)-N-((S,E)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)-2-fenilpiperidina-1-carboxamida;

(2S,4R)-4-(2,2-difluoroetil)-N-((S,E)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)-2-fenilpiperidina-1-carboxamida;

(2R,4S)-4-(2,2-difluoroetil)-N-((S,E)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)-2-fenilpiperidina-1-carboxamida;
 (2S,4R)-4-(ciclopropilmetil)-N-((S,E)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)-2-fenilpiperidina-1-carboxamida;
 (2R,4S)-4-(2-fluoroetil)-N-((S,E)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)-2-fenilpiperidina-1-carboxamida;
 (2S,4R)-4-((S)-1-fluoroetil)-N-((S,E)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)-2-fenilpiperidina-1-carboxamida;
 (2S,4R)-4-((R)-1-fluoroetil)-N-((S,E)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)-2-fenilpiperidina-1-carboxamida;
 (2S,4R)-4-(etil-2,2,2-d3)-N-((S,E)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)-2-fenilpiperidina-1-carboxamida;
 (2S,4R)-4-(clorometil)-N-((S,E)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)-2-fenilpiperidina-1-carboxamida;
 (2R,4S)-4-(clorometil)-N-((S,E)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)-2-fenilpiperidina-1-carboxamida;
 (2R,4S)-N-((S,E)-1-ciclopropil-3-(metilsulfonil)alil)-4-(1,1-difluoroetil)-2-fenilpiperidina-1-carboxamida;
 (S)-N-((S,E)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)-3-fenil-3,4-dihidroisoquinolina-2(1H)-carboxamida;
 (2S,4S,5S)-4-etil-5-fluoro-N-((S,E)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)-2-fenilpiperidina-1-carboxamida;
 rac-(2R,4R,5R)-4-etil-5-fluoro-N-((S,E)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)-2-fenilpiperidina-1-carboxamida;
 (2R,4S)-4-(1,1-difluoroetil)-2-(2-fluorofenil)-N-((S,E)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)piperidina-1-carboxamida;
 (2S,4R)-4-(etil-1,1-d2)-N-((S,E)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)-2-fenilpiperidina-1-carboxamida;
 (2R,4S)-4-(etil-1,1-d2)-N-((S,E)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)-2-fenilpiperidina-1-carboxamida;
 (2S,4S)-4-etil-5,5-difluoro-N-((S,E)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)-2-fenilpiperidina-1-carboxamida; y
 (2R,4R)-4-etil-5,5-difluoro-N-((S,E)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)-2-

fenilpiperidina-1-carboxamida.

[0094] Modo de realización 10A

[0095] El compuesto de acuerdo con el modo de realización 10, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que cuando se especifica la configuración estereoquímica R o S en uno o más carbonos quirales, el compuesto incluye una mezcla de configuraciones R o S en ese carbono;

o una mezcla de isómeros geométricos E o Z de los compuestos mencionados anteriormente.

[0096] Modo de realización 11

[0097] El compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los modos de realización 5, 7, y 8, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que el compuesto se selecciona del grupo que consiste en:

2-((2R,4S)-4-metil-2-fenilpiperidin-1-il)-N-((S,Z)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)acetamida;

2-((2S,4R)-4-metil-2-fenilpiperidin-1-il)-N-((E)-3-(metilsulfonil)alil)acetamida;

2-((2S,4R)-4-metil-2-fenilpiperidin-1-il)-N-((Z)-3-(metilsulfonil)alil)acetamida;

2-((2S,4R)-4-metil-2-fenilpiperidin-1-il)-N-((R,Z)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)acetamida;

2-((2R,4S)-4-metil-2-fenilpiperidin-1-il)-N-((E)-3-(metilsulfonil)alil)acetamida;

2-((2S,4R)-4-metil-2-fenilpiperidin-1-il)-N-((S,Z)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)acetamida;

2-((2R,4S)-4-metil-2-fenilpiperidin-1-il)-N-((R,Z)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)acetamida; y

2-((2R,4S)-4-metil-2-fenilpiperidin-1-il)-N-((Z)-3-(metilsulfonil)alil)acetamida.

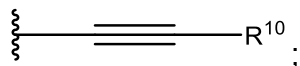
[0098] Modo de realización 11A

[0099] El compuesto de acuerdo con el modo de realización 11, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que cuando se especifica la configuración estereoquímica R o S en uno o más carbonos quirales, el compuesto incluye una mezcla de configuraciones R o S en ese carbono;

o una mezcla de isómeros geométricos E o Z de los compuestos mencionados anteriormente.

[0100] Modo de realización 12

[0101] El compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los modos de realización 1-7, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que W es W², es decir, W es:



en el que R¹⁰ es H o alquilo C₁-C₆; y

 indica el punto de unión.

[0102] Modo de realización 13

[0103] El compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los modos de realización 5, 6, o 12, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que el compuesto es

rac-2-cloro-4-((2S,4R)-4-metil-1-propiololpiperidin-2-il)benzonitrilo.

[0104] Modo de realización 13A

[0105] El compuesto de acuerdo con el modo de realización 13, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que cuando se especifica la configuración estereoquímica R o S en uno o más carbonos quirales, el compuesto incluye una mezcla de configuraciones R o S en ese carbono;

o una mezcla de isómeros geométricos E o Z de los compuestos mencionados anteriormente.

[0106] Modo de realización 13.1

[0107] El compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los modos de realización 1-3, 5, 6, 8 y 10, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que el compuesto es:

(2S,4R)-4-(1,1-difluoroetil)-N-((S,E)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)-2-fenilpiperidina-1-carboxamida.

[0108] Modo de realización 13.1A

[0109] El compuesto de acuerdo con el modo de realización 13,1, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que cuando se especifica la configuración estereoquímica R o S en uno o más carbonos quirales, el compuesto incluye una mezcla de configuraciones R o S en ese

carbono;

o una mezcla de isómeros geométricos (E) o (Z) de los compuestos mencionados anteriormente.

[0110] Modo de realización 13.2

[0111] Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los modos de realización 1-3, 5, 6, 8 y 10, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que el compuesto es:

(2S,4R)-4-(1,1-difluoroetil)-N-((S,E)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)-2-fenilpiperidina-1-carboxamida.

[0112] Modo de realización 13.2A

[0113] El compuesto de acuerdo con el modo de realización 13.2, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que cuando se especifica la configuración estereoquímica R o S en uno o más carbonos quirales, el compuesto incluye una mezcla de configuraciones R o S en ese carbono; o una mezcla de isómeros geométricos (E) o (Z) de los compuestos mencionados anteriormente.

[0114] Modo de realización 13.3

[0115] El compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los modos de realización 1-3, 5, 6, 8 y 10, en el que el compuesto es:

(2S,4R)-4-(1,1-difluoroetil)-N-((S,E)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)-2-fenilpiperidina-1-carboxamida.

[0116] Modo de realización 13.3A

[0117] El compuesto de acuerdo con el modo de realización 13.3, en el que cuando se especifica la configuración estereoquímica R o S en uno o más carbonos quirales, el compuesto incluye una mezcla de configuraciones R o S en ese carbono;

o una mezcla de isómeros geométricos (E) o (Z) de los compuestos mencionados anteriormente.

[0118] Modo de realización 13.4

[0119] El compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los modos de realización 1-3, 5, 6, 8 y 10, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que el compuesto es:

(2R,4S)-4-(1,1-difluoroetil)-N-((S,E)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)-2-

fenilpiperidina-1-carboxamida.

[0120] Modo de realización 13.4A

[0121] El compuesto de acuerdo con el modo de realización 13,4, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que cuando se especifica la configuración estereoquímica R o S en uno o más carbonos quirales, el compuesto incluye una mezcla de configuraciones R o S en ese carbono;

o una mezcla de isómeros geométricos (E) o (Z) de los compuestos mencionados anteriormente.

[0122] Modo de realización 13.5

[0123] Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los modos de realización 1-3, 5, 6, 8 y 10, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que el compuesto es:

(2R,4S)-4-(1,1-difluoroetil)-N-((S,E)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)-2-fenilpiperidina-1-carboxamida.

[0124] Modo de realización 13.5A

[0125] El compuesto de acuerdo con el modo de realización 13.5, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que cuando se especifica la configuración estereoquímica R o S en uno o más carbonos quirales, el compuesto incluye una mezcla de configuraciones R o S en ese carbono;

o una mezcla de isómeros geométricos (E) o (Z) de los compuestos mencionados anteriormente.

[0126] Modo de realización 13.6

[0127] El compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los modos de realización 1-3, 5, 6, 8 y 10, en el que el compuesto es:

(2R,4S)-4-(1,1-difluoroetil)-N-((S,E)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)-2-fenilpiperidina-1-carboxamida.

[0128] Modo de realización 13.6A

[0129] El compuesto de acuerdo con el modo de realización 13.6, en el que cuando se especifica la configuración estereoquímica R o S en uno o más carbonos quirales, el compuesto incluye una mezcla de configuraciones R o S en ese carbono;

o una mezcla de isómeros geométricos (E) o (Z) de los compuestos

mencionados anteriormente.

[0130] Modo de realización 14

[0131] Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los modos de realización 1-13, 5.1, 13.1, 13.4, 9A-11A, 13A, 13.1A y 13.4A, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, y un portador o excipiente farmacéuticamente aceptable.

[0132] Modo de realización 14A

[0133] Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los modos de realización 1-13, 5.1, 13.1, 13.4, 9A-11A, 13A, 13.1A y 13.4^a o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un portador o excipiente farmacéuticamente aceptable.

[0134] Modo de realización 14B

[0135] Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los modos de realización 1-13, 5.1, 13.1, 13.4, 9A-11A, 13A, 13.1A y 13.4A, y un portador o excipiente farmacéuticamente aceptable.

[0136] Modo de realización 14.1

[0137] Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los modos de realización 1-13, 9A-11A y 13A, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

[0138] Modo de realización 14.1A

[0139] Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los modos de realización 1-13, 9A-11A y 13A.

[0140] Modo de realización 15

[0141] Un procedimiento para tratar una enfermedad proliferativa en un paciente que necesita del mismo, comprendiendo el procedimiento administrar al paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los modos de realización 1-13, 5.1, 13.1, 13.4, 9A-11A, 13A, 13.1A and 13.4A, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

[0142] Modo de realización 15^a

[0143] El procedimiento de acuerdo con el modo de realización 15, comprendiendo el procedimiento administrar al paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de

los modos de realización 1-13, 5.1, 13.1, 13.4, 9A-11A, 13A, 13.1A y 13.4A, o una sal farmacéuticamente aceptable.

[0144] Modo de realización 15B

[0145] El procedimiento de acuerdo con el modo de realización 15, comprendiendo el procedimiento administrar al paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los modos de realización 1-13, 5.1, 13.1, 13.4, 9A-11A, 13A, 13.1A y 13.4A.

[0146] Modo de realización 16

[0147] El procedimiento de acuerdo con el modo de realización 15, en el que la enfermedad proliferativa es cáncer.

[0148] Modo de realización 17

[0149] El procedimiento de acuerdo con el modo de realización 16, en el que el cáncer se selecciona del grupo que consiste en cáncer de colon, cáncer colorrectal, cáncer gástrico, cáncer de endometrio, cáncer de ovario, cáncer de las vías hepatobiliares, cáncer de las vías urinarias, cáncer de cerebro, cáncer de piel y cáncer MSI-H.

[0150] Modo de realización 18

[0151] Un procedimiento de inhibición de la helicasa WRN (helicasa dependiente de ATP del síndrome de Werner) en un sujeto que necesita de dicha inhibición, que comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un compuesto de acuerdo con cualquiera de los modos de realización 1-13, 5.1, 13.1, 13.4, 9A-11A, 13A, 13.1A y 13.4A, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

[0152] Modo de realización 18^a

[0153] El procedimiento de acuerdo con el modo de realización 18, comprendiendo el procedimiento administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un compuesto de acuerdo con cualquiera de los modos de realización 1-13, 5.1, 13.1, 13.4, 9A-11A, 13A, 13.1A y 13.4A, o una sal farmacéuticamente aceptable.

[0154] Modo de realización 18B

[0155] El procedimiento de acuerdo con el modo de realización 18, comprendiendo el procedimiento administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un compuesto de acuerdo con cualquiera

de los modos de realización 1-13, 5.1, 13.1, 13.4, 9A-11A, 13A, 13.1A y 13.4A.

[0156] Modo de realización 19

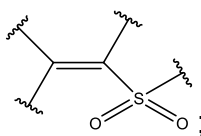
[0157] Un procedimiento de inhibición de la helicasa WRN (helicasa dependiente de ATP del síndrome de Werner) que comprende efectuar una modificación covalente no natural en la cisteína 727 como se establece en la SEQ ID NO: 1 o una variante de la misma, la modificación es el resultado de una reacción de formación de enlace entre un electrófilo y la cisteína 727 como se establece en la SEQ ID NO: 1 o la variante de la misma, en la que un átomo de azufre en el residuo de cisteína se somete a una reacción con el electrófilo.

[0158] Modo de realización 20

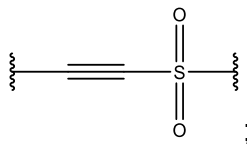
[0159] El procedimiento de acuerdo con el modo de realización 19, en el que el electrófilo comprende al menos un resto químico seleccionado del grupo que consiste en: una vinil sulfona, una alquinil sulfona, una vinil sulfonamida, un vinil sulfóxido, un alquinil sulfóxido, una vinil sulfoximina, una alquinil sulfoximina, una acrilamida, un acrilonitrilo, un alquinonitrilo, una enona, una inona, un enoato y un inoato.

[0160] Modo de realización 21

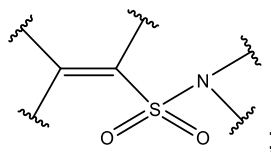
[0161] Un procedimiento de acuerdo con el modo de realización 20, en el que: la vinil sulfona está representada por la estructura



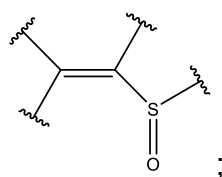
la alquinil sulfona está representada por la estructura



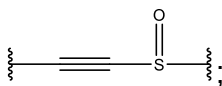
la vinil sulfonamida está representada por la estructura



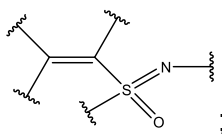
el vinil sulfóxido está representado por la estructura



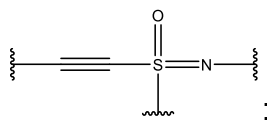
el alquínil sulfóxido está representado por la estructura



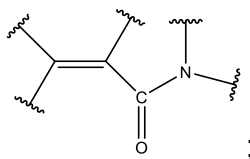
la vinil sulfoximina está representada por la estructura



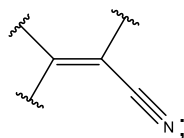
la alquínil sulfoximina está representada por la estructura



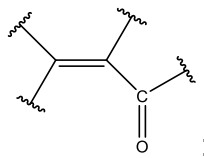
la acrilamida está representada por la fórmula



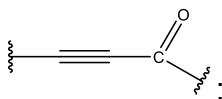
el acrilonitrilo está representado por la estructura



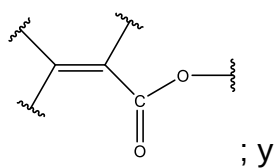
la enona está representada por la estructura



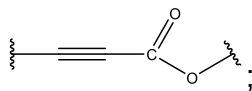
la inona está representada por la estructura



el enoato está representado por la estructura



el inoato está representado por la estructura

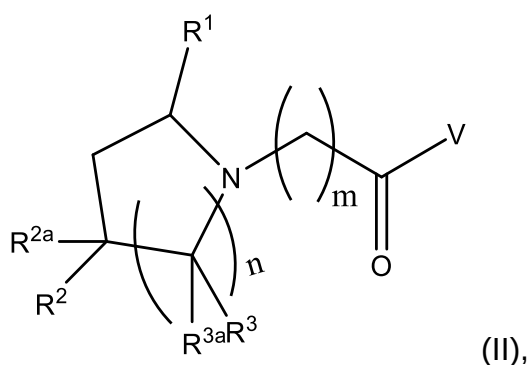


en el que:

 representa un posible punto de unión del resto químico al resto del electrófilo.

[0162] Modo de realización 22

[0163] Un compuesto de fórmula (II):



o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que:

R^1 es un arilo C_6-C_{10} opcionalmente sustituido, o un cicloalquilo o cicloalquenilo de cinco a seis miembros opcionalmente sustituido;

R^2 es H, halo, hidroxilo, alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido, arilo C_6-C_{12} opcionalmente sustituido, cicloalquilo C_3-C_8 opcionalmente sustituido u -O-(alquilo C_1-C_6),

R^{2a} es H o alquilo C_1-C_6 ;

o R^2 y R^{2a} conjuntamente con el átomo de carbono al que se muestran unidos forman un cicloalquilo C_3-C_8 opcionalmente sustituido, o =-(alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido);

n es 1 o 2;

m es 0 o 1;

R^3 y R^{3a} son cada uno independientemente H, halo o alquilo C_1-C_6 ;

o $C(R^2)(R^{2a})$ y el $C(R^3)(R^{3a})$ contiguo cuando n es 2 se toman conjuntamente

para formar un arilo C₆-C₁₀ opcionalmente sustituido; y

V comprende electrófilo que reacciona y forma un enlace covalente con el átomo de azufre en la cisteína 727 como se establece en la SEQ ID NO: 1 o una variante de la misma.

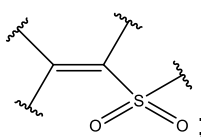
[0164] Modo de realización 23

[0165] El compuesto de acuerdo con el modo de realización 22, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que el electrófilo comprende al menos un resto químico seleccionado del grupo que consiste en: una vinilsulfona, una alquinilsulfona, una vinilsulfonamida, un vinilsulfóxido, un alquinilsulfóxido, una vinilsulfoximina, una alquinosulfoximina, una acrilamida, un acrilonitrilo, un alquinonitrilo, una enona, una inona, un enoato y un inoato.

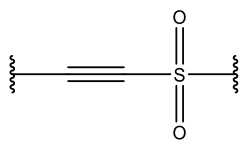
[0166] Modo de realización 24

[0167] El compuesto de acuerdo con el modo de realización 23, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que:

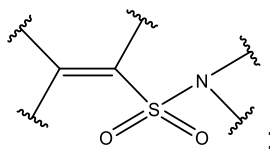
la vinil sulfona está representada por la estructura



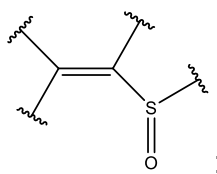
la alquinil sulfona está representada por la estructura



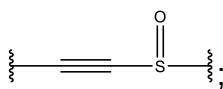
la vinil sulfonamida está representada por la estructura



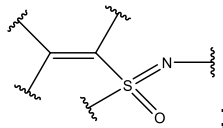
el vinil sulfóxido está representado por la estructura



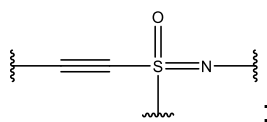
el alquinil sulfóxido está representado por la estructura



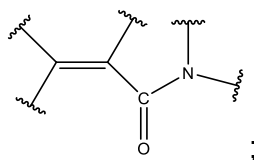
la vinil sulfoximina está representada por la estructura



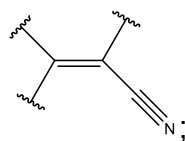
la alquinil sulfoximina está representada por la estructura



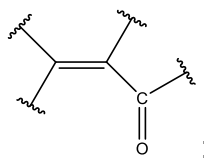
la acrilamida está representada por la fórmula



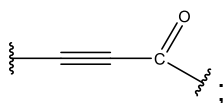
el acrilonitrilo está representado por la estructura



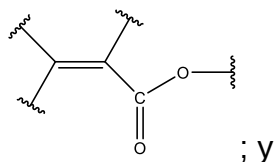
la enona está representada por la estructura



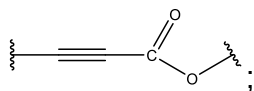
la inona está representada por la estructura



el enoato está representado por la estructura



el inoato está representado por la estructura



en el que:

 representa un posible punto de unión del resto químico al resto del electrófilo.

[0168] Modo de realización 25

[0169] Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los modos de realización 22-24, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, y un portador o excipiente farmacéuticamente aceptable.

[0170] Modo de realización 25^a

[0171] Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los modos de realización 22-24, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un portador o excipiente farmacéuticamente aceptable.

[0172] Modo de realización 25B

[0173] Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los modos de realización 22-24, o un portador o excipiente farmacéuticamente aceptable.

[0174] Modo de realización 25.1

[0175] Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los modos de realización 22-24, o una sal farmacéuticamente aceptable.

[0176] Modo de realización 25.1^a

[0177] Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los modos de realización 22-24.

[0178] Modo de realización 26

[0179] Un procedimiento para tratar una enfermedad proliferativa en un paciente que necesita del mismo, comprendiendo el procedimiento administrar al paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los modos de realización 22-24, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

[0180] Modo de realización 26^a

[0181] El procedimiento de acuerdo con el modo de realización 26, comprendiendo el procedimiento administrar al paciente que necesita de dicho tratamiento una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los modos de realización 22-24, o una sal farmacéuticamente aceptable.

[0182] Modo de realización 26B

[0183] El procedimiento de acuerdo con el modo de realización 26, comprendiendo el procedimiento administrar al paciente que necesita de dicho tratamiento una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los modos de realización 22-24.

[0184] Modo de realización 27

[0185] El procedimiento de acuerdo con el modo de realización 26, en el que la enfermedad proliferativa es cáncer.

[0186] Modo de realización 28

[0187] El procedimiento de acuerdo con el modo de realización 27, en el que el cáncer se selecciona del grupo que consiste en cáncer de colon, cáncer colorrectal, cáncer gástrico, cáncer de endometrio, cáncer de ovario, cáncer de las vías hepato biliares, cáncer de las vías urinarias, cáncer de cerebro, cáncer de piel y cáncer MSI-H.

[0188] Modo de realización 29

[0189] Un procedimiento de inhibición de la helicasa WRN (helicasa dependiente de ATP del síndrome de Werner) en un sujeto que necesita de dicha inhibición, comprendiendo el procedimiento administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los modos de realización 22-24, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

[0190] Modo de realización 29^a

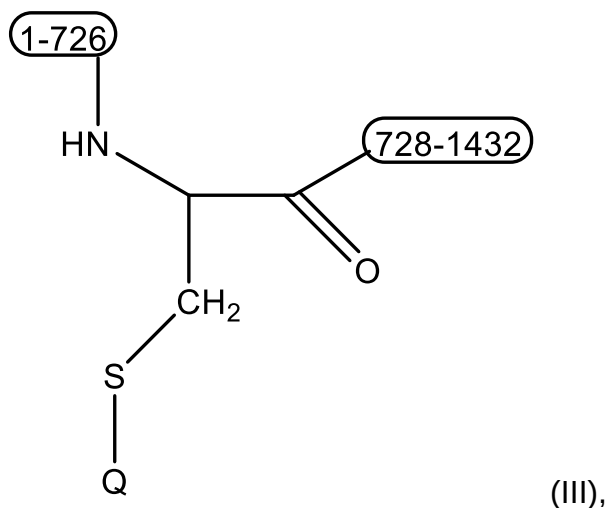
[0191] Un procedimiento de inhibición de la helicasa WRN (helicasa dependiente de ATP del síndrome de Werner) en un sujeto que necesita de dicha inhibición, comprendiendo el procedimiento administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los modos de realización 22-24, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

[0192] Modo de realización 29B

[0193] Un procedimiento de inhibición de la helicasa WRN (helicasa dependiente de ATP del síndrome de Werner) en un sujeto que necesita de dicha inhibición, comprendiendo el procedimiento administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los modos de realización 22-24.

[0194] Modo de realización 30

[0195] Una proteína helicasa WRN modificada que comprende un fragmento de molécula pequeña no natural que tiene un enlace covalente a la cisteína 727 de la proteína helicasa WRN, en la que la proteína helicasa WRN modificada comprende la SEQ ID NO: 1 o una variante de la misma; y tiene la estructura de fórmula (III):



en el que:

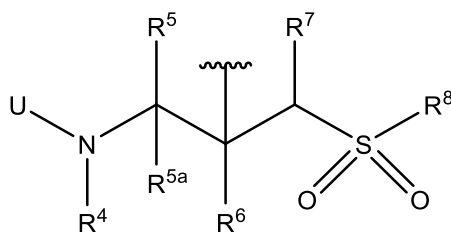
S es el átomo de azufre de la cisteína 727 en la SEQ ID NO: 1 o una variante de la misma;

(1-726) y (728-1432) representan las posiciones de aminoácidos 1-726 y 728-1432 respectivamente de la SEQ ID NO: 1 o la variante de la misma; y

Q es Q¹, Q² o Q³;

en el que:

Q¹ es:



en el que:

— indica el punto de unión;

R⁴ es H;

R^5 es H, alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido o cicloalquilo C_3-C_8 opcionalmente sustituido;

R^{5a} es H;

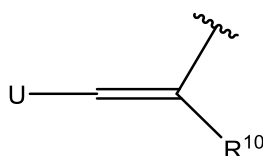
R^6 es H;

o R^4 conjuntamente con el átomo de nitrógeno al que se muestra unido y R^5 , R^{5a} , y R^6 conjuntamente con los átomos de carbono a los que se muestran unidos forman un anillo azetidínico;

R^7 es H; y

R^8 es alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido; y

Q^2 es:

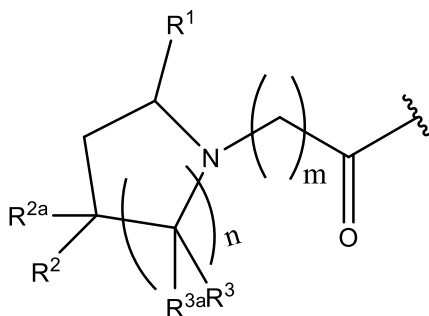


en el que:

 indica el punto de unión; y

R^{10} es H o alquilo C_1-C_6 ; y

U es:



en el que:

 indica el punto de unión;

R^1 es un arilo C_6-C_{10} opcionalmente sustituido, o un cicloalquilo o cicloalqueno de cinco a seis miembros opcionalmente sustituido;

R^2 es H, halo, hidroxilo, alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido, arilo C_6-C_{12} opcionalmente sustituido, cicloalquilo C_3-C_8 opcionalmente sustituido u -O- (alquilo C_1-C_6),

R^{2a} es H o alquilo C_1-C_6 ;

o R^2 y R^{2a} conjuntamente con el átomo de carbono al que se muestran unidos forman un cicloalquilo C_3-C_8 opcionalmente sustituido, o $-(\text{alquilo } C_1-C_6 \text{ opcionalmente sustituido})$;

n es 1 o 2;

m es 0 o 1; y

R^3 y R^{3a} son cada uno independientemente H, halo o alquilo C_1-C_6 ;

o $C(R^2)(R^{2a})$ y el $C(R^3)(R^{3a})$ contiguo cuando n es 2 se toman conjuntamente para formar un arilo C_6-C_{10} opcionalmente sustituido.

[0196] Modo de realización 31

[0197] La proteína helicasa WRN modificada de acuerdo con el modo de realización 30, en la que:

los sustituyentes opcionales del arilo C_6-C_{10} opcionalmente sustituido de R^1 son 1-3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halo y ciano;

los sustituyentes opcionales del alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido de R^2 son 1-3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halo, deuterio y cicloalquilo C_3-C_6 ; y

los sustituyentes opcionales del $-(\text{alquilo } C_1-C_6 \text{ opcionalmente sustituido})$ formado por R^2 y R^{2a} conjuntamente con los átomos de carbono a los que se muestran unidos, son 1-3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halo.

[0198] Modo de realización 32

[0199] La proteína helicasa WRN modificada de acuerdo con el modo de realización 30 o 31, en la que:

el arilo C_6-C_{10} opcionalmente sustituido de R^1 es 3-cloro-4-cianofenilo, 4-cianofenilo, 2-cloro-3-cianofenilo, 2-cloro-4-cianofenilo, 3-clorofenilo, 3-cloro-5-cianofenilo, 3,5-difluorofenilo, 4-fluorofenilo, 3-fluorofenilo, 2-fluorofenilo o 2-clorofenilo;

el alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido de R^2 es metilo, trifluorometilo, etilo, clorometilo, difluorometilo, fluorometilo, difluoroetilo, 2,2,2-trifluoro-1-hidroxietilo, fluoroetilo, fluoropropanilo, ciclopentilmetilo, etilo-2,2,2-d₃ o etilo-1,1-d₂;

el arilo C_6-C_{12} opcionalmente sustituido de R^2 es fenilo;

el cicloalquilo C₃-C₈ opcionalmente sustituido de R² es ciclopentilo o ciclopropilo;

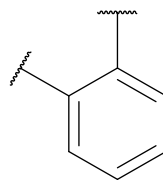
el alquilo C₁-C₆ de R^{2a} es metilo;

el cicloalquilo C₃-C₈ opcionalmente sustituido formado por R² y R^{2a} conjuntamente con el átomo de carbono al que se muestran unidos es ciclopropilo;

el =-(alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido) formado por R² y R^{2a} conjuntamente con el átomo de carbono al que se muestran unidos es =-CF₃;

el alquilo C₁-C₆ de R³ y R^{3a} son metilo; y

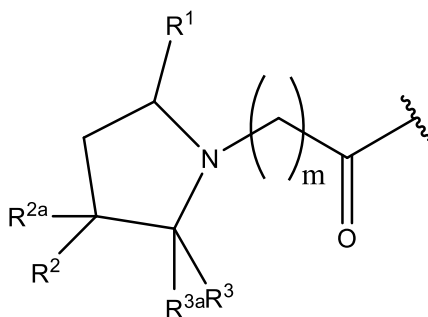
el arilo C₆-C₁₀ opcionalmente sustituido formado por C(R²)(R^{2a}) y el C(R³)(R^{3a})



contiguo tomados conjuntamente, cuando n es 2 es

[0200] Modo de realización 33

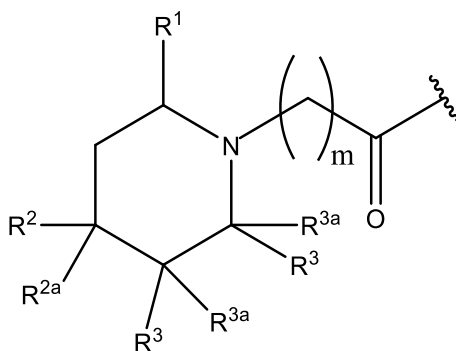
[0201] La proteína helicasa WRN modificada de acuerdo con uno cualquiera de los modos de realización 30-32, en la que n es 1, es decir, en la que U es:



en el que R¹, R², R^{2a}, R³, R^{3a}, y m son como se define en el modo de realización 30.

[0202] Modo de realización 34

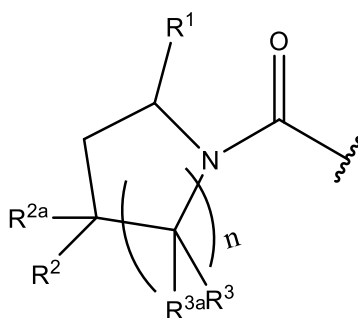
[0203] La proteína helicasa WRN modificada de acuerdo con uno cualquiera de los modos de realización 30-32, en la que n es 2 es decir, en la que U es



en el que R^1 , R^2 , R^{2a} , cada R^3 , cada R^{3a} , y m son como se define en el modo de realización 30.

[0204] Modo de realización 35

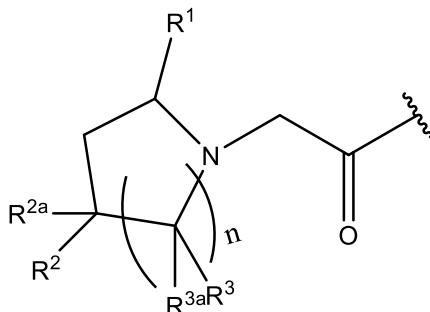
[0205] La proteína helicasa WRN modificada de acuerdo con uno cualquiera de los modos de realización 30-32, en la que m es 0, es decir, en la que U es:



en el que R^1 , R^2 , R^{2a} , R^3 , R^{3a} , y n son como se define en el modo de realización 30.

[0206] Modo de realización 36

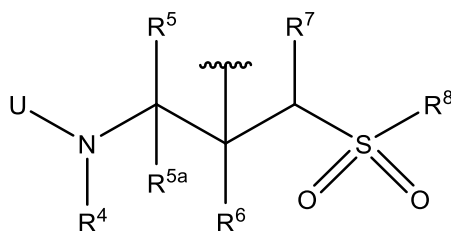
[0207] La proteína helicasa WRN modificada de acuerdo con uno cualquiera de los modos de realización 30-32, en la que m es 1, es decir, U es:



en el que R^1 , R^2 , R^{2a} , R^3 , R^{3a} , y n son como se define en el modo de realización 30.

[0208] Modo de realización 37

[0209] La proteína helicasa WRN modificada de acuerdo con uno cualquiera de los modos de realización 30-36, en la que Q es Q¹, es decir, Q es:



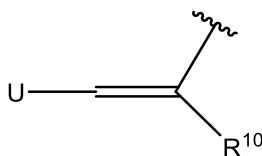
en el que:

 indica el punto de unión; y

U, R⁴, R⁵, R^{5a}, R⁶, R⁷, y R⁸ son como se define en el modo de realización 30.

[0210] Modo de realización 38

[0211] La proteína helicasa WRN modificada de acuerdo con uno cualquiera de los modos de realización 30-36, en la que Q es Q², es decir, en la que Q es:



en el que:

 indica el punto de unión; y

U y R¹⁰ son como se define en el modo de realización 30.

[0212] Modo de realización 39

[0213] Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los modos de realización 1-13, 5.1, 13.1, 13.4, 9A-11A, 13A, 13.1A, 13.4A y 22-24, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en el tratamiento de una enfermedad proliferativa.

[0214] Modo de realización 39A

[0215] Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los modos de realización 1-13, 5.1, 13.1, 13.4, 9A-11A, 13A, 13.1A, 13.4A y 22-24, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en el tratamiento de una enfermedad proliferativa.

[0216] Modo de realización 39B

[0217] Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los modos de

realización 1-13, 5.1, 13.1, 13.4, 9A-11A, 13A, 13.1A, 13.4A y 22-24 para su uso en el tratamiento de una enfermedad proliferativa.

[0218] Modo de realización 40

[0219] Un compuesto para su uso de acuerdo con el modo de realización 39, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que la enfermedad proliferativa es cáncer.

[0220] Modo de realización 40A

[0221] Un compuesto para su uso de acuerdo con el modo de realización 39, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que la enfermedad proliferativa es cáncer.

[0222] Modo de realización 40B

[0223] Un compuesto para su uso de acuerdo con el modo de realización 39, en el que la enfermedad proliferativa es cáncer.

[0224] Modo de realización 41

[0225] Un compuesto para su uso de acuerdo con el modo de realización 40, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que el cáncer se selecciona del grupo que consiste en cáncer de colon, cáncer colorrectal, cáncer gástrico, cáncer de endometrio, cáncer de ovario, cáncer de las vías hepatobiliares, cáncer de las vías urinarias, cáncer de cerebro, cáncer de piel y cáncer MSI-H.

[0226] Modo de realización 41^a

[0227] Un compuesto para su uso de acuerdo con el modo de realización 40, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que el cáncer se selecciona del grupo que consiste en cáncer de colon, cáncer colorrectal, cáncer gástrico, cáncer de endometrio, cáncer de ovario, cáncer de las vías hepatobiliares, cáncer de las vías urinarias, cáncer de cerebro, cáncer de piel y cáncer MSI-H.

[0228] Modo de realización 41B

[0229] Un compuesto para su uso de acuerdo con el modo de realización 40, en el que el cáncer se selecciona del grupo que consiste en cáncer de colon, cáncer colorrectal, cáncer gástrico, cáncer de endometrio, cáncer de ovario, cáncer de las vías hepatobiliares, cáncer de las vías urinarias, cáncer de cerebro, cáncer de piel y cáncer MSI-H.

[0230] Modo de realización 42

[0231] Un procedimiento para medir la actividad de helicasa WRN en un ensayo que comprende ATP y un compuesto de acuerdo con cualquiera de los modos de realización 1-13, 5.1, 13.1, 13.4, 9A-11A, 13A, 13.1A, 13.4A y 22-24, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo. En algunos modos de realización, el ensayo es un ensayo *in vitro*. En algunos modos de realización, el ensayo es un ensayo de actividad de helicasa WRN.

[0232] Modo de realización 42^a

[0233] Un procedimiento para medir la actividad de helicasa WRN en un ensayo que comprende ATP y un compuesto de acuerdo con cualquiera de los modos de realización 1-13, 5.1, 13.1, 13.4, 9A-11A, 13A, 13.1A, 13.4A y 22-24, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En algunos modos de realización, el ensayo es un ensayo *in vitro*. En algunos modos de realización, el ensayo es un ensayo de actividad de helicasa WRN.

[0234] Modo de realización 42B

[0235] Un procedimiento para medir la actividad de helicasa WRN en un ensayo que comprende ATP y un compuesto de acuerdo con cualquiera de los modos de realización 1-13, 5.1, 13.1, 13.4, 9A-11A, 13A, 13.1A, 13.4A y 22-24. En algunos modos de realización, el ensayo es un ensayo *in vitro*. En algunos modos de realización, el ensayo es un ensayo de actividad de helicasa WRN.

Administración y Composición farmacéutica

[0236] En general, los compuestos que se describen en el presente documento se administrarán en una cantidad terapéuticamente eficaz mediante cualquiera de los modos de administración aceptados para agentes con utilidades similares. Las cantidades terapéuticamente eficaces de un compuesto que se describe en el presente documento pueden variar de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 500 mg por kg de peso corporal del paciente al día, que pueden administrarse en dosis únicas o múltiples. Un nivel de dosificación adecuado puede ser de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 250 mg/kg por día, de aproximadamente 0,05 a aproximadamente 100 mg/kg por día, o de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 50 mg/kg por día. Dentro de este intervalo, la dosificación puede ser de aproximadamente 0,05 a aproximadamente 0,5, de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 5 o de

aproximadamente 5 a aproximadamente 50 mg/kg por día. Para administración oral, las composiciones pueden proporcionarse en forma de comprimidos que contienen de aproximadamente 1,0 a aproximadamente 1000 miligramos del ingrediente activo, en particular aproximadamente 1, 5, 10, 15, 20, 25, 50, 75, 100, 150, 200, 250, 300, 400, 500, 600, 750, 800, 900, y 1000 miligramos del ingrediente activo. La cantidad actual del compuesto, es decir, el ingrediente activo, dependerá de numerosos factores tales como la gravedad de la enfermedad a tratar, la edad y la salud relativa del paciente, la potencia del compuesto que se utiliza, la vía y forma de administración, y otros factores.

[0237] En general, los compuestos que se describen en el presente documento se administrarán como composiciones farmacéuticas por cualquiera de las siguientes vías: administración oral, sistémica (por ejemplo, transdérmica, intranasal o por supositorio), parenteral (por ejemplo, intramuscular, intravenosa, intraesternal o subcutánea), tópica (por ejemplo, aplicación a la piel), o a través de un implante. Una forma de administración preferida es la oral mediante el uso de una pauta posológica diaria conveniente, que se puede ajustar de acuerdo con el grado de afección. Las composiciones pueden adoptar la forma de comprimidos, píldoras, cápsulas, semisólidos, polvos, formulaciones de liberación mantenida, soluciones, suspensiones, elixires, aerosoles, o cualquier otra composición apropiada.

[0238] La elección de la formulación depende de diversos factores, tales como el modo de administración del fármaco (por ejemplo, para administración oral, se prefieren las formulaciones en forma de comprimidos, píldoras o cápsulas, incluidos los comprimidos, píldoras o cápsulas con recubrimiento entérico o de liberación retardada) y la biodisponibilidad de la sustancia farmacéutica. Recientemente, se han desarrollado formulaciones farmacéuticas especialmente para fármacos que presentan una biodisponibilidad deficiente en base a el principio de que la biodisponibilidad puede aumentarse incrementando el área de superficie, es decir, reduciendo el tamaño de partícula. Por ejemplo, la patente de los Estados Unidos No. 4,107,288 describe una formulación farmacéutica que tiene partículas en el intervalo de tamaño de 10 a 1000 nm en el cual el material activo es soportado en una matriz reticulada de macromoléculas. La patente de los Estados Unidos No

5,145,684 describe la producción de una formulación farmacéutica en la que la sustancia farmacológica se pulveriza en nanopartículas (tamaño promedio de partícula de 400 nm) en presencia de un modificador de superficie y a continuación se dispersa en un medio líquido para dar una formulación farmacéutica que presenta una biodisponibilidad extraordinariamente alta.

[0239] Las composiciones están compuestas de, en general, un compuesto que se describe en el presente documento en combinación con al menos un portador/excipiente farmacéuticamente aceptable. Los excipientes aceptables no son tóxicos, ayudan a la administración, y no afectan negativamente al beneficio terapéutico del compuesto. Dicho excipiente puede ser cualquier excipiente sólido, líquido, semisólido o, en el caso de una composición en aerosol, gaseoso que esté generalmente disponible para un experto en la materia.

[0240] Los excipientes farmacéuticos sólidos incluyen almidón, celulosa, talco, glucosa, lactosa, sacarosa, gelatina, malta, arroz, harina, tiza, gel de sílice, estearato de magnesio, estearato de sodio, monoestearato de glicerol, cloruro de sodio, leche en polvo descremada y similares. Los excipientes líquidos y semisólidos se pueden elegir de glicerol, propilenglicol, agua, etanol y diversos aceites, incluidos aquellos de origen petrolífero, animal, vegetal o sintético, por ejemplo, aceite de cacahuete, aceite de soja, aceite mineral, aceite de sésamo, etc. Los portadores líquidos preferidos, en particular para soluciones inyectables, incluyen agua, solución salina, dextrosa acuosa y glicoles.

[0241] Se pueden usar gases comprimidos para dispersar un compuesto que se describe en el presente documento en forma de aerosol. Los gases inertes adecuados para este propósito son nitrógeno, el dióxido de carbono, etc.

[0242] Otros excipientes farmacéuticos adecuados y sus formulaciones se describen en Remington's Pharmaceutical Sciences, editado por E. W. Martin (Mack Publishing Company, 20^a ed., 2000).

[0243] El nivel del compuesto en una formulación puede variar dentro del intervalo completo empleado por los expertos en la técnica. Típicamente, la formulación contendrá, en una base de porcentaje en peso (% en peso), de aproximadamente 0,01-99,99 % en peso de un compuesto que se describe en base a la formulación total, siendo el balance uno o más excipientes

farmacéuticos adecuados. Preferentemente, el compuesto está presente en un nivel de aproximadamente 1-80 % en peso.

[0244] Un compuesto que se describe en el presente documento se puede usar en combinación con uno o más de otros fármacos en el tratamiento de enfermedades o afecciones para las que un compuesto que se describe en el presente documento o los otros fármacos pueden tener utilidad, donde la combinación de los fármacos juntos es más segura o más eficaz que cualquiera de los fármacos por separado. Dicho(s) otro(s) fármaco(s) se puede(n) administrar, por lo tanto, por una vía y en una cantidad comúnmente usada, simultánea o secuencialmente con un compuesto que se describe en el presente documento. Cuando un compuesto que se describe en el presente documento se usa simultáneamente con uno o más de otros fármacos, se prefiere una composición farmacéutica en forma de dosificación unitaria que contiene dichos otros fármacos y un compuesto que se describe en el presente documento. Sin embargo, la politerapia también puede incluir tratamientos en los que un compuesto que se describe en el presente documento y uno o más de otros fármacos se administran en diferentes esquemas superpuestos. También se contempla que cuando se usa en combinación con uno o más ingredientes activos, un compuesto que se describe en el presente documento y los otros ingredientes activos se pueden usar en dosis menores que cuando cada uno se usa por separado.

[0245] En consecuencia, una composición farmacéutica que se describe en el presente documento también puede incluir las que contienen uno o más de otros ingredientes activos, además de un compuesto que se describe en el presente documento. Los sujetos que se pueden tratar mediante el uso de los procedimientos que se describen en el presente documento son sujetos que tienen un cáncer caracterizado por un fenotipo MSI-H. En algunos modos de realización, el fenotipo MSI-H se caracteriza por la presencia de un cambio de longitud en la secuencia de ADN en al menos dos de los marcadores mononucleotídicos o dinucleotídicos seleccionados del grupo que consiste en BAT25, BAT26, D25123, D55346, y D175250. En algunos modos de realización, el fenotipo MSI-H se caracteriza por la presencia de cambios de longitud en la secuencia de ADN en al menos dos marcadores

mononucleotídicos seleccionados del grupo que consiste en NR-21, NR-24, BAT-25, BAT-26, y NR-27/Mono-27 en el sistema de análisis MSI comercializado por la Corporación Promega (Madison, Wisconsin, Estados Unidos). En algunos modos de realización, el cáncer tiene una carencia de reparación del emparejamiento erróneo (MMRd). En algunos modos de realización, la MMRd es provocada por una mutación en los genes MLH1, MLH3, MSH2, MSH3, MSH6, PMS1, PMS2, y/o EPCAM. En algunos modos de realización, la MMRd es provocada por una mutación en los genes MLH1, MSH2, MSH6, PMS2, y/o EPCAM. En algunos modos de realización, la MMRd es provocada por una mutación en el gen MLH1. En algunos modos de realización, el cáncer adicionalmente tiene una mutación que resulta en una pérdida de función de ARIDIA. En algunos modos de realización la MMRd es provocada por una mutación o silenciamiento epigenético del gen promotor MMR.

[0246] Los tipos de cáncer pueden incluir, por ejemplo, un cáncer MSI-H, carcinoma adrenocortical, carcinoma de vejiga, carcinoma de mama, carcinoma cervical de células escamosas, adenocarcinoma endocervical, colangiocarcinoma, leucemia linfocítica crónica, cáncer colorrectal, adenocarcinoma de colon, cáncer de ovario, linfoma cutáneo de linfocitos T, neoplasia linfóide difusa de linfocitos B grandes, carcinoma esofágico, glioblastoma multiforme, carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello, cromóforo renal, carcinoma renal de células papilares, leucemia mieloide aguda, glioma de grado menor, carcinoma hepatocelular de hígado, adenocarcinoma de pulmón, carcinoma de células escamosas de pulmón, mesotelioma, carcinoma nasofaríngeo, cistoadenocarcinoma seroso de ovario, adenocarcinoma pancreático, feocromocitoma, paraganglioma, adenocarcinoma de próstata, adenocarcinoma rectal, sarcoma, melanoma cutáneo de piel, adenocarcinoma de estómago, tumor testicular de células germinales, carcinoma de tiroides, timoma, carcinoma endometrial del cuerpo uterino, carcinosarcoma uterino, melanoma uveal, leucemia mieloide aguda pediátrica, neuroblastoma pediátrico, tumor de Wilms pediátrico de alto riesgo, o cualquier otro tipo de cáncer que se describe en el presente documento. El cáncer puede ser de estadio temprano o avanzado (por ejemplo, un cáncer

recurrente o metastásico). En algunos modos de realización, el sujeto ha recibido tratamiento antineoplásico anteriormente. En algunos modos de realización, el sujeto no ha sido tratado previamente con tratamiento antineoplásico. En algunos modos de realización, el cáncer es resistente a inmunotratamiento (por ejemplo, un inhibidor del punto de control como se describe en el presente documento). En algunos modos de realización, el cáncer es resistente al tratamiento dirigido. En algunos modos de realización, la resistencia terapéutica está impulsada por la deficiencia en MMR, tal como la resistencia al tratamiento endocrino en los cánceres de mama y la resistencia al tratamiento dirigido (por ejemplo, temozolomida) en los glioblastomas.

[0247] La MSI-H se puede encontrar en muchos tipos de cáncer, incluyendo, sin limitación, cáncer colorrectal, cáncer de endometrio, cáncer biliar, cáncer de vejiga, cáncer de mama, cáncer de esófago, cáncer gástrico o de la unión gastroesofágica, cáncer de páncreas, cáncer de próstata, cáncer de células renales, adenocarcinoma retroperitoneal, sarcoma, cáncer de pulmón de células pequeñas, cáncer de intestino delgado y cáncer de tiroides.

[0248] Terapias combinadas: Un agente que reduce el nivel y/o la actividad de WRN en una célula en un sujeto como se describe en el presente documento, se puede administrar solo o en combinación con un tratamiento antineoplásico adicional. El tratamiento antineoplásico puede ser un agente terapéutico adicional (por ejemplo, otros agentes que tratan el cáncer o los síntomas asociados al mismo) o en combinación con otros tipos de tratamientos para tratar el cáncer (por ejemplo, tratamientos radiológicos o procedimientos quirúrgicos). En algunos modos de realización, el segundo agente terapéutico es seleccionado en base al tipo de tumor, el tejido tumoral de origen, el estadio del tumor, o el estado de la mutación. En los tratamientos combinados, las dosificaciones de uno o más de los agentes terapéuticos se pueden reducir con respecto a las dosificaciones estándar cuando se administran solos. Por ejemplo, las dosis se pueden determinar empíricamente a partir de combinaciones y permutaciones de fármacos o se pueden deducir mediante análisis isobolográficos (por ejemplo, Black y otros, *Neurology* 65:S3-S6 (2005)). En este caso, las dosificaciones de los agentes o compuestos cuando se combinan deben proporcionar un efecto terapéutico.

[0249] En algunos modos de realización, el tratamiento antineoplásico es un inhibidor del punto de control. En algunos modos de realización, el inhibidor del punto de control es un anticuerpo inhibitorio (por ejemplo, un anticuerpo monoespecífico, tal como un anticuerpo monoclonal). El anticuerpo puede ser humanizado o completamente humano. En algunos modos de realización, el inhibidor del punto de control es una proteína de fusión, por ejemplo, un receptor Fc de la proteína de fusión. En algunos modos de realización, el inhibidor del punto de control es un agente, tal como un anticuerpo, que interactúa con la proteína del punto de control. En algunos modos de realización, el inhibidor del punto de control es un agente, tal como un anticuerpo, que interactúa con el ligando de la proteína del punto de control. En algunos modos de realización, el inhibidor del punto de control es un inhibidor (por ejemplo, un anticuerpo inhibidor o un inhibidor de molécula pequeña) de CTLA-4 (por ejemplo, un anticuerpo anti-CTLA4 o una proteína de fusión, tal como ipilimumab/YERVOY® o tremelimumab). En algunos modos de realización, el inhibidor del punto de control es un inhibidor (por ejemplo, un anticuerpo inhibidor o un inhibidor de molécula pequeña) de PD-1 (por ejemplo, nivolumab/OPDIVO®; pembrolizumab/ KEYTRUDA®; o pidilizumab/CT-011). En algunos modos de realización, el inhibidor del punto de control es un inhibidor (por ejemplo, un anticuerpo inhibidor o un inhibidor de molécula pequeña) de PDL1 (por ejemplo, MPDL3280A1RG7446/atezolizumab; MED14736/ durvalumab; MSB0010718C/avelumab; BMS 936559/cemiplimab). En algunos modos de realización, el inhibidor del punto de control es un inhibidor (por ejemplo, un anticuerpo inhibidor o una fusión Fc o un inhibidor de molécula pequeña) de PDL2 (por ejemplo, una proteína de fusión PDL2/Ig, tal como AMP 224). En algunos modos de realización, el inhibidor del punto de control es un inhibidor (por ejemplo, un anticuerpo inhibidor o un inhibidor de molécula pequeña) de B7-H3 (por ejemplo, MGA271), B7-H4, BTLA, HVEM, TIM3, GAL9, LAGS, VISTA, KIR, 2B4, CDi60, CGEN-15049, CHK1, CHK2, A2aR, ligandos de la familia B-7, o una combinación de los mismos.

[0250] En algunos modos de realización, el tratamiento antineoplásico es un agente biológico, tal como citocina (por ejemplo, interferón o una interleucina (por ejemplo, IL-2)) usado en el tratamiento en cáncer. En algunos modos de

realización el agente biológico es un agente antiangiogénico, tal como un agente anti-VEGF, por ejemplo, bevacizumab (AVASTIN®). En algunos modos de realización, el agente biológico es un agente biológico en base a inmunoglobulina, por ejemplo, un anticuerpo monoclonal (por ejemplo, un anticuerpo humanizado, un anticuerpo totalmente humano, una proteína de fusión Fc o un fragmento funcional de la misma) que agoniza una diana para estimular una respuesta antineoplásica, o antagoniza un antígeno importante para el cáncer. Dichos agentes incluyen RITUXAN® (Rituximab); ZENAPAX® (Daclizumab); SIMIJECT® (Basiliximab); SYNAGIS® (Palivizumab); REMICADE® (Infliximab); HERCEPTIN® (Trastuzumab); MYLOTARGTM (Gemtuzumab ozogamicin); CAMPATH® (Alemtuzumab); ZEVALIN® (Ibritumomab tiuxetan); HUMIRA® (Adalimumab); XOLAIR® (Omalizumab); BEXXAR® (Tositumomab-I-131); RAPTIVA® (Efalizumab); ERBITUX® (Cetuximab); AVASTIN® (Bevacizumab); TYSABRI® (Natalizumab); ACTEMRA® (Tocilizumab); VECTIBIX® (Panitumumab); LUCENTIS® (Ranibizumab); SOLIRIS® (Eculizumab); CIMZIA® (Certolizumab pegol); SIMPONI® (Golimumab); ILARIS® (Canakinumab); STELARA® (Ustekinumab); ARZERRA® (Ofatumumab); PROLIA® (Denosumab); Numax (Motavizumab); ABThrax (Raxibacumab); BENLYSTA® (Belimumab); YERVOY® (Ipilimumab); ADCETRIS® (Brentuximab Vedotin); PERJETA® (Pertuzumab); KADCYLA® (Ado -trastuzumab emtansine); y GAZYVA® (Obinutuzumab). También se incluyen conjugados anticuerpo-fármaco.

[0251] En algunos modos de realización, el tratamiento antineoplásico es un agente quimioterapéutico (por ejemplo, un agente citotóxico u otro compuesto químico útil en el tratamiento del cáncer). Estos incluyen agentes alquilantes, antimetabolitos, análogos del ácido fólico, análogos de la pirimidina, análogos de la purina e inhibidores relacionados, alcaloides de imca, epipodofilotoxinas, antibióticos, L-asparaginasa, inhibidores de la topoisomerasa, interferones, complejos de coordinación de platino, urea sustituida por antracenediona, derivados de hidrazina de metilo, supresores adrenocorticales, adrenocorticosteroides, progestinas, estrógenos, antiestrógenos, andrógenos, antiandrógenos, y análogos de la hormona liberadora de gonadotropina. También incluyen 5-fluorouracilo (5-FU), leucovorina, irenotecán, oxaliplatino,

capecitabina, paclitaxel, y el doxetaxel. Ejemplos no limitantes de agentes quimioterapéuticos incluyen agentes alquilantes, tales como tiotepa y ciclofosfamida; alquilsulfonatos, tales como busulfán, improsulfán y piposulfán; aziridinas, tales como benzodopa, carboquona, meturedopa y uredopa; etileniminas y metilamelaminas, tales como altretamina, trietilenemelamina, trietilenfosforamida, trietilenotiofosforamida y trimetilolomelamina; acetogeninas (especialmente bullatacina y bullatacinona); una camptotecina (incluido el análogo sintético topotecán); briostatina; calistatina; CC-1065 (incluidos sus análogos sintéticos adozelesina, carzelesina y bizelesina); criptoficinas (en particular criptoficina 1 y criptoficina 8); dolastatina; duocarmicina (incluidos los análogos sintéticos KW-2189 y CB1-TM1); eleuterobina; pancratistatina; una sarcodictina; espongistatina; mostazas nitrogenadas, tales como clorambucilo, clorafanfazina, colofosfamida, estramustina, ifosfamida, mecloretamina, clorhidrato de óxido de mecloretamina, melfalán, novembichina, fenesterina, prednimustina, trofosfamida, mostaza uracilo; nitrosureas, tales como la carmustina, la clorozotocina, la fotemustina, la lomustina, la nimustina y la ranimustina; antibióticos, tales como los antibióticos de enediyne (por ejemplo, calicheamicina, especialmente calicheamicina gammall y calicheamicina omegall (véase, por ejemplo, Agnew, Chem. Intl. Ed Engl. 33: 183-186 (1994))); dinemicina, incluida la dinemicina A; bifosfonatos, tal como el clodronato; una esperamicina; así como el cromóforo neocarzinostatina y cromoproteínas relacionadas enediyne cromóforos antibióticos), aclacinomisininas, actinomicina, autramicina, azaserina, bleomicinas, cactinomicina, carabicina, caminomicina, carzinofilina, cromomicina, dactinomicina, daunorrubicina, detorrubicina, 6-diazo-5-oxo-L-norleucina, ADRIAMYCIN® (doxorrubicina, incluida morfolino-doxorrubicina, cianomorfolino-doxorrubicina, 2-pirrolino-doxorrubicina y desoxirrubicina), epirrubicina, esorrubicina, idarrubicina, marcelomicina, mitomicinas, tales como la mitomicina C, ácido micofenólico, nogalamyci olivomycins, peplomycin, potfiromycin, puromycin, quelamycin, rodorubicin, streptonigrin, streptozocin, tubercidin, ubenimex, zinostatin, zorubicin; antimetabolitos, tales como metotrexato y 5-fluorouracilo; análogos del ácido fólico, tales como denopterina, pteropterina, trimetrexato; análogos de las purinas, tales como fludarabina, 6-mercaptopurina, tiamiprina, tioguanina;

análogos de las pirimidinas, tales como ancitabina, azacitidina, 6-azauridina, carmofur, citarabina, dideoxiuridina, doxifluridina, enocitabina, floxuridina; andrógenos, tales como calusterona, propionato de dromostanolona, epitioestanol, mepitioestano, testolactona; antiadrenales, tales como aminoglutetimida, mitotano, trilostano; reponedores de ácido fólico, tales como ácido folínico; aceglatona; glucósido de aldofosfamida; ácido aminolevulínico; eniluracilo; amsacrina; bestrabucil; bisantreno; edatraxato; defofamina; demecolcina; diaziquona; elfomitina; acetato de eliptinio; una epotilona; etoglúcido; nitrato de galio; hidroxiourea; lentinan; lonidainina; maytansinoides, tales como maytansina y ansamitocinas; mitoguazona; mitoxantrona; mopidanmol; nitraerina; pentostatina; fenamet; pirarubicina; losoxantrona; ácido podofilínico; 2-etilhidrazida; procarbazona; complejo de polisacáridos PSK® (JHS Natural Products, Eugene, Oreg.); razoxano; rizoxina; sizofuran; espirogermanio; ácido tenuazónico; triaziquona; 2,2',2''-triclorotrietilamina; tricotecenos (especialmente toxina T-2, verracurina A, roridina A y anguidina); uretano; vindesina; dacarbazina; manomustina; mitobronitol; mitolactol; pipobromano; gacitosina; arabinósido; ciclofosfamida; tiotepa; taxoides, por ejemplo, TAXOL® (paclitaxel; Bristol-Myers Squibb Oncology, Princeton, N.J.), ABRAXANE®, sin cremóforo, formulación de paclitaxel en nanopartículas diseñadas sin cremioforo y con albúmina (American Pharmaceutical Partners, Schaumburg, Ill), y TAXOTERE® doxetaxel (Rhone-Poulenc Rorer, Antony, Francia); cloranbucil; gemcitabina GEMZAR®; 6-tioguanina; mercaptopurina; complejos de coordinación de platino, tales como cisplatino, oxaliplatino y carboplatino; vinblastina; platino; etopósido (VP-16); ifosfamida; mitoxantrona; vincristina; vinorelbina NAVELBINE®; novantrona; tenipósido; edatrexato; daunomicina; aminopterina; XELODA®; ibandronato; irinotecán (por ejemplo, CPT-11); inhibidor de la topoisomerasa RFS 2000; difluorometilornitina (DMFO); retinoides, tales como el ácido retinoico; capecitabina; y sales, ácidos o derivados farmacéuticamente aceptables de cualquiera de los anteriores. Se pueden usar dos o más agentes quimioterapéuticos en un cóctel que se administrará en combinación con el primer agente terapéutico que se describe en el presente documento. Los regímenes de dosificación adecuados de quimioterapias combinadas son conocidos en la técnica y se describen, por

ejemplo, en Saltz y otros, Proc. Am. Soc. Clin. Oncol. 18:233a (1999), y Douillard y otros, Lancet 355(9209):1041-1047 (2000).

[0252] En algunos modos de realización, el tratamiento antineoplásico es un tratamiento de transferencia adoptiva. En algunos modos de realización, el linfocito T es un linfocito T activado. El linfocito T se puede modificar para expresar un receptor de antígeno quimérico (CAR). Los linfocitos T modificados CAR (CAR-T) se pueden generar por cualquier procedimiento conocido en la técnica. Por ejemplo, los linfocitos CAR-T se pueden generar al introducir un vector de expresión adecuado que codifica el CAR un linfocito T. Anterior a la expansión y modificación genética de los linfocitos T, se obtiene una fuente de linfocitos T de un sujeto. Los linfocitos T se pueden obtener de un número de fuentes, incluyendo células mononucleares de sangre periférica, médula ósea, tejido de ganglios linfáticos, sangre del cordón umbilical, tejido del timo, tejido de un sitio de infección, ascitis, derrame pleural, tejido del bazo, y tumores. En determinados modos de realización de la presente invención, se puede usar cualquier número de líneas celulares T disponibles en la técnica. En algunos modos de realización, el linfocito T es un linfocito T autólogo. Ya sea antes o después de la modificación genética de los linfocitos T para expresar una proteína deseable (por ejemplo, un CAR), las linfocitos T se pueden activar y expandir generalmente mediante el uso de procedimientos como se describe, por ejemplo, en las patentes de los Estados Unidos No. 6,352,694; 6,534,055; 6,905,680; 6,692,964; 5,858,358; 6,887,466; 6,905,681; 7,144,575; 7,067,318; 7,172,869; 7,232,566; 7,175,843; 5,883,223; 6,905,874; 6,797,514; 6,867,041; y la publicación de solicitud de patente de los Estados Unidos No. 20060121005.

[0253] El tratamiento antineoplásico puede ser un tratamiento sin fármacos. Por ejemplo, el agente terapéutico adicional es tratamiento de radiación, crioterapia, hipertermia, y/o escisión quirúrgica del tejido del tumor.

[0254] En cualquiera de los modos de realización de combinación que se describen en el presente documento, el agente que reduce el nivel y/o la actividad de WRN en una célula en un sujeto y los agentes terapéuticos adicionales se administran simultánea o secuencialmente, en cualquier orden. El agente que reduce el nivel y/o la actividad de WRN en una célula en un

sujeto se puede administrar inmediatamente, hasta 1 hora, hasta 2 horas, hasta 3 horas, hasta 4 horas, hasta 5 horas, hasta 6 horas, hasta 7 horas, hasta 8 horas, hasta 9 horas, hasta 10 horas, hasta 11 horas, hasta 12 horas, hasta 13 horas, hasta 14 horas, hasta 16 horas, hasta 17 horas, hasta 18 horas, hasta 19 horas, hasta 20 horas, hasta 21 horas, hasta 22 horas, hasta 23 horas, hasta 24 horas, o hasta 1-7, 1-14, 1-21, o 1-30 días antes o después del agente terapéutico adicional (por ejemplo, tratamiento antineoplásico).

EJEMPLOS

Abreviaturas

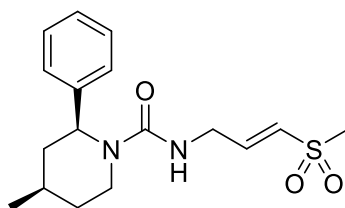
%	Por ciento
°C	Grados Celsius
ac.	Acuoso
BAST	trifluoruro de N,N-bis(2-metoxietil)aminosulfuro
Boc	terc-butiloxycarbonilo
BuLi	Butilitio
CDI	1,1'-carbonildiimidazol
CO ₂	Dióxido de carbono
Cs ₂ CO ₃	Carbonato de cesio
DAST	Trifluoruro de dietilaminoazufre
DCM	Diclorometano
DIBAL-H	Hidruro de diisobutilaluminio
DIPEA	N,N-diisopropiletilamina
DMAP	4-dimetilaminopiridina
DMF	Dimetilformamida
DMSO	Dimetilsulfóxido
dtbbpy	4,4'-Di-terc-butil-2,2'-bipiridina
EA	Acetato de etilo
EtOAc	Acetato de etilo
EtOH	Etanol
G	Gram
h	Hora

H ₂	Gas de hidrógeno
H ₂ O	Agua
HATU	Hexafluorofosfato de azabenzotriazol tetrametiluronio
HBr	Ácido bromhídrico
concentrado	Ácido clorhídrico
HPLC	Cromatografía de líquidos de alta resolución
IPA	Isopropanol
K ₂ CO ₃	Carbonato de potasio
LC-MS	Cromatografía de líquidos-espectrometría de masas
LED	diodo de emisión de luz
LiHMDS	Bis(trimetilsilil)amida de litio
M	Molar
m/z	Proporción de masa con respecto a carga
MeCN	Acetonitrilo
MeOH	Metanol
mg	Miligramo
MgSO ₄	Sulfato de magnesio (anhidro)
min	Minuto
ml	Mililitro
mm	Milímetro
mmol	Milimol
N	Normal
N ₂	Gas de nitrógeno
Na ₂ CO ₃	Carbonato de sodio
Na ₂ S ₂ O ₃	tiosulfato de sodio
Na ₂ SO ₄	Sulfato de sodio (anhidro)
NaBH ₄	Borohidruro de sodio
NaH	Hidruro de sodio
NaHCO ₃	Bicarbonato de Sodio
NaOH	Hidróxido de sodio
NaOMe	Metóxido de Sodio

NH ₄ Cl	Cloruro de amonio
NH ₄ HCO ₃	Bicarbonato de amonio
O ₂	Gas de oxígeno
Pd(OH) ₂	Hidróxido de paladio
Pd/C	Paladio sobre carbono
PE	Éter de petróleo
pH	Potencial de hidrógeno
PPh ₃	Trifenilfosfina
psi	Libra por pulgada cuadrada
PtO ₂	Óxido de platino (IV)
PTSA	Ácido p-toluenosulfónico
rac	Racémico
Rf	Factor de retardo
rt	Temperatura ambiente
sat.	Saturado
SFC	cromatografía de fluido supercrítico
SiO ₂	Dióxido de silicona, gel de sílice
SOCl ₂	Cloruro de tionilo
T3P	anhidrido de 1-propanofosfónico
tBuOK	Terc-butóxido de potasio
TFA	Ácido trifluoroacético
THF	Tetrahidrofurano
TLC	Cromatografía de capa fina
μm	Micrómetro
W	Watts

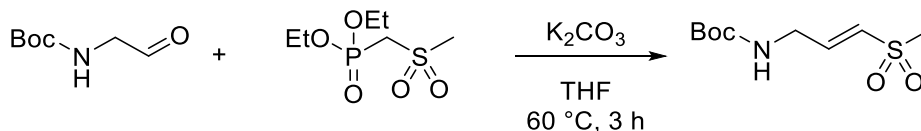
Ejemplo 1

[0255] rac-(2S,4R)-4-metil-N-((E)-3-(metilsulfonil)alil)-2-fenilpiperidina-1-carboxamida



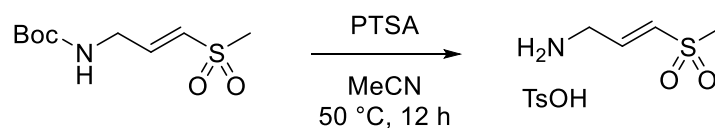
[0256] **Procedimiento A**

[0257] Etapa 1



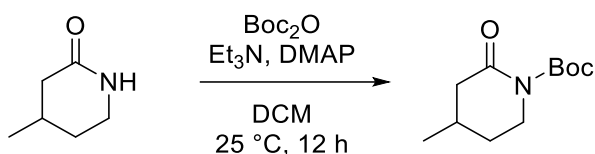
[0258] Una mezcla de ((metilsulfonyl)metil)fosfonato de dietilo (6 g, 26,06 mmol), N-Boc-2-aminoacetaldehído (4,56 g, 28,67 mmol) y carbonato de potasio (9,00 g, 65,16 mmol) en THF (50 ml, 0,521 M) se agitó a 60 °C durante 3 horas. La mezcla de reacción se vertió en agua helada (100 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 100 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 x 50 ml), se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (ISCO®; columna ultrarrápida de sílice SepaFlash® de 120 g, eluyente de gradiente de acetato de etilo/éter de petróleo al 20~25 % a 100 ml/min) para dar N-[(E)-3-metilsulfonylallyl]carbamato de terc-butilo (5 g, 82 % de rendimiento) como un sólido blanco.

[0259] Etapa 2



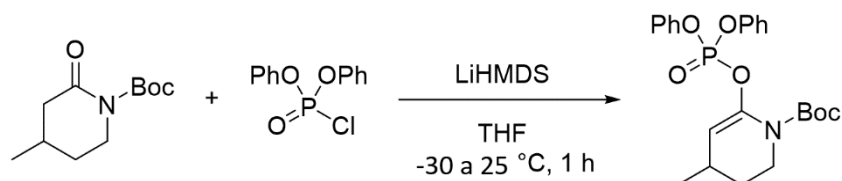
[0260] A una solución de N-[(E)-3-metilsulfonylallyl]carbamato de terc-butilo (3 g, 12,75 mmol) en MeCN (40 ml, 0,319 M) se añadió ácido p-toluenosulfónico monohidratado (2,91 g, 15,3 mmol). Se agitó la mezcla a 50 °C durante 12 horas. La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente y se concentró bajo presión reducida para dar el ácido [(E)-3-metilsulfonylallyl]amina 4-metilbencenosulfónico crudo como un sólido blanco (2,50 g, 64 % de rendimiento).

[0261] Etapa 3



[0262] A una solución de 4-metilpiperidin-2-ona (1 g, 8,84 mmol) en DCM (10 ml, 0,884 M) se añadió dicarbonato de di-terc-butilo (3,9 g, 17,67 mmol), trietilamina (1,2 ml, 8,84 mmol, 0,7260 g/ml) y 4-dimetilaminopiridina (1,1 g, 8,84 mmol) bajo N₂. Se agitó la mezcla a 25 °C durante 12 horas. La mezcla de reacción se diluyó con agua (10 ml) y se extrajo con DCM (3 x 40 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 ml), se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó por TLC preparativo (SiO₂, éter de petróleo/acetato de etilo = 3/1) para dar 4-metil-2-oxo-piperidina-1-carboxilato de terc-butilo como un aceite amarillo claro (1,13 g, 60 % de rendimiento)

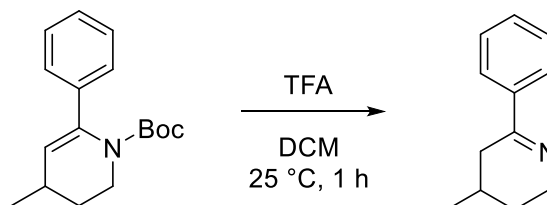
[0263] Etapa 4



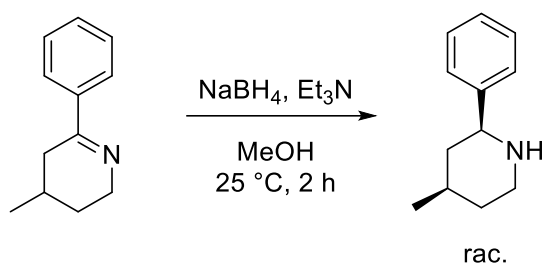
[0264] A una solución de 4-metil-2-oxo-piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (600 mg, 2,81 mmol) en THF (10 ml, 0,281 M) se añadió [bis(trimetilsilil)amino]litio (3,1 ml, 3,09 mmol, 1,0 M) gota a gota a -30 °C bajo N₂. La reacción se agitó a -30 °C durante 0,5 horas. El fosforoclorhidato de difenilo (831 mg, 3,09 mmol) en THF (2 ml) se añadió gota a gota a la mezcla a -30 °C bajo N₂. A continuación, la reacción se agitó a 25 °C durante 1 hora. La mezcla de reacción se diluyó con NH₄Cl acuoso saturado (20 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 40 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 ml), se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó mediante TLC preparativa (SiO₂, éter de petróleo/acetato de etilo = 3/1) para dar 6-difenoxifosforiloxy-4-metil-3,4-dihidro-2H-piridina-1-carboxilato de terc-butilo como un aceite amarillo claro (1,1 g, 88 % de rendimiento).

[0265] Etapa 5

[0267] Etapa 6

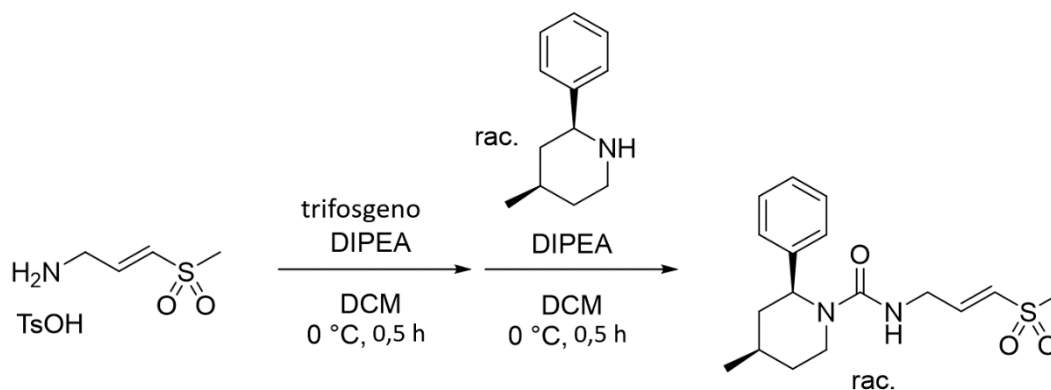


[0269] Etapa 7



[0270] A una solución de 4-metil-6-fenil-2,3,4,5-tetrahidropiridina (370 mg, 2,14 mmol) en metanol (5 ml, 0,427 M) se añadió trietilamina (0,89 ml, 6,41 mmol) y NaBH_4 (3 eq, 242 mg) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción se desactivó al añadir HCl 0,1 N, a continuación, se diluyó con NaHCO_3 acuoso saturado para ajustar el pH a ~9. La mezcla se extrajo con DCM (3 x 20 ml), se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró bajo presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó mediante TLC preparativa (SiO_2 , éter de petróleo/acetato de etilo = 0/1, RT=0,1) para dar rac-(2S,4R)-4-metil-2-fenil-piperidina como un aceite incoloro (94 mg, 25 % de rendimiento).

[0271] Etapa 8

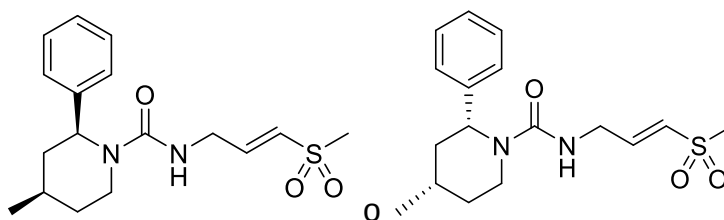


[0272] A una solución de trifosgeno (38,2 mg, 0,13 mmol) en DCM (1 ml, 0,390 M) se añadió N,N-diisopropiletilamina (126 mg, 0,98 mmol) y (E)-3-(metilsulfonyl)prop-2-en-1-amina (120 mg, 0,39 mmol) a 0 °C bajo N_2 y se agitó la mezcla a 0 °C durante 0,5 horas. A una solución de rac-(2S,4R)-4-metil-2-fenil-piperidina (50 mg, 0,29 mmol) en DCM (1 ml, 0,285 M) y N,N-diisopropiletilamina (0,124 ml, 0,71 mmol) se añadió a la mezcla de reacción a 0 °C. Después de 0,5 horas, la mezcla se vertió en agua (15 ml) y se extrajo con DCM (3 x 8 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 x 5 ml), se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron bajo presión

reducida para dar un residuo. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa (Phenomenex Luna C18 75*30 mm*3 um, agua (HCl al 0,04 %)-MeCN, 30-60 % B) para dar el compuesto del título como un sólido marrón (8,6 mg, 9 % de rendimiento). LC-MS m/z: 337,1 [M+1].

Ejemplo 2

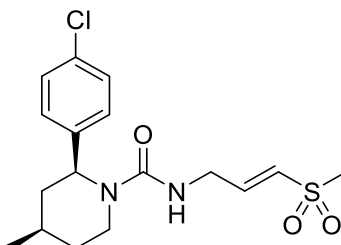
[0273] (2S,4R)-4-metil-N-((E)-3-(metilsulfonil)alil)-2-fenilpiperidina-1-carboxamida



[0274] El compuesto del Ejemplo 1 se separó mediante SFC quiral (columna: WK) para dar el compuesto del título como pico 1. No se determinó la estereoquímica absoluta. LC-MS m/z: 337,1 [M+1].

Ejemplo 3

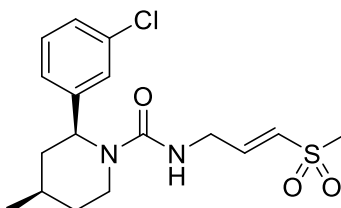
[0275] rac-(2S,4R)-2-(4-clorofenil)-4-metil-N-((E)-3-(metilsulfonil)alil)piperidina-1-carboxamida



[0276] Mediante el uso de ácido 4-clorofenilborónico en la etapa 5 en el procedimiento A y siguiendo las etapas posteriores, se obtuvo el compuesto del título. LC-MS m/z: 371,1 [M+1].

Ejemplo 4

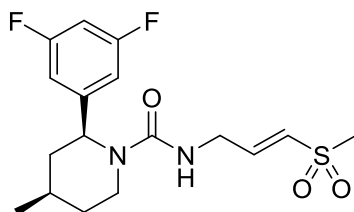
[0277] rac-(2S,4R)-2-(3-clorofenil)-4-metil-N-((E)-3-(metilsulfonil)alil)piperidina-1-carboxamida



[0278] Mediante el uso de ácido 3-clorofenilborónico en la etapa 5 en el procedimiento A y siguiendo las etapas posteriores, se obtuvo el compuesto del título. LC-MS m/z: 371,1 [M+1].

Ejemplo 5

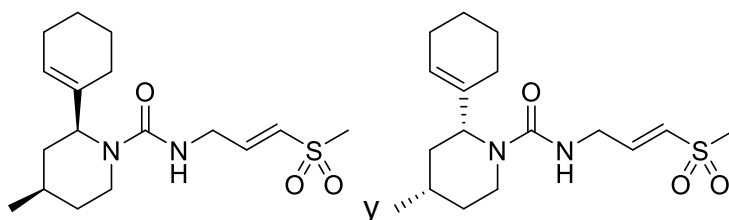
[0279] rac-(2S,4R)-2-(3,5-difluorofenil)-4-metil-N-((E)-3-(metilsulfonil)alil)piperidina-1-carboxamida



[0280] Mediante el uso de ácido 3,5-difluorofenilborónico en la etapa 5 en el procedimiento A y siguiendo las etapas posteriores, se obtuvo el compuesto del título. LC-MS m/z: 373,1 [M+1].

Ejemplos 6 y 7

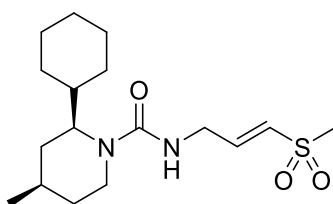
[0281] (2S,4R)-2-(ciclohex-1-en-1-il)-4-metil-N-(E-3-(metilsulfonil)alil)piperidina-1-carboxamida/(2R,4S)-2-(ciclohex-1-en-1-il)-4-metil-N-(E-3-(metilsulfonil)alil)piperidina-1-carboxamida



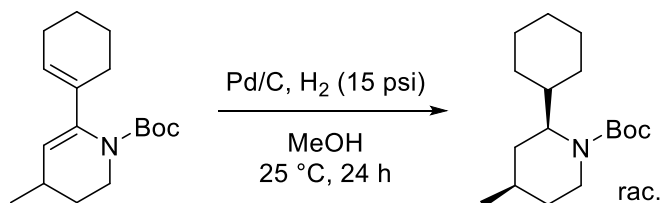
[0282] Mediante el uso de ácido ciclohexen-1-ilborónico/Pd(PPh₃)₄ en la etapa 5 en el procedimiento A y siguiendo las etapas posteriores, se obtuvo la mezcla del compuesto del título. La mezcla se separó mediante SFC quiral (columna: Chiralpak AD-3) para dar el pico 1 (LC-MS m/z: 341,1 [M+1]) y el pico 2 (LC-MS m/z: 341,1 [M+1]). No se determinó la estereoquímica absoluta de los compuestos del título.

Ejemplo 8

[0283] rac-(2S,4R)-2-ciclohexil-4-metil-N-((E)-3-(metilsulfonil)alil)piperidina-1-carboxamida

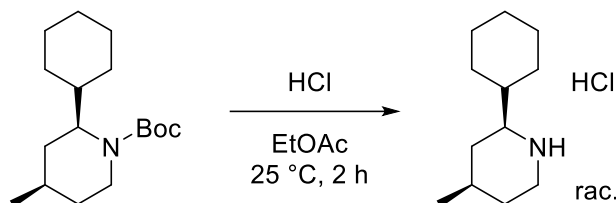


[0284] Etapa 1



[0285] A una solución de 6-(ciclohexen-1-il)-4-metil-3,4-dihidro-2H-piridin-1-carboxilato de terc-butilo (100 mg, 0,36 mmol) en metanol (10 ml, 0,036 M) se añadió Pd/C (30 mg) a 25 °C y se agitó la mezcla a 25 °C bajo H₂ (15 psi) por 24 horas. La mezcla se filtró y se concentró bajo presión reducida para dar N-(3-metilbutil)-N-[rac-(1R)-1,2-dimetilheptil]carbamato de terc-butilo crudo como un aceite blanco (100 mg).

[0286] Etapa 2

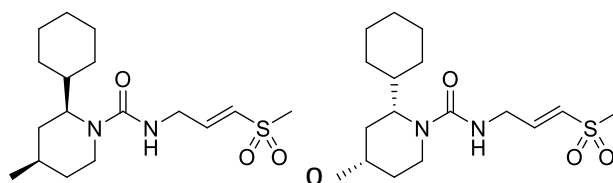


[0287] A una solución de N-(3-metilbutil)-N-[rac-(1R)-1,2-dimetilheptil]carbamato de terc-butilo (500 mg, 1,59 mmol) en EtOAc (1 ml, 1,595 M) se añadió HCl/EtOAc (4 ml) a 25 °C y se agitó la mezcla a 25 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida para dar rac-(2R)-3-metil-N-(3-metilbutil)octan-2-amina cruda como un aceite amarillo (340 mg).

[0288] Mediante el uso de rac-(2R)-3-metil-N-(3-metilbutil)octan-2-amina siguiendo la etapa 8 del procedimiento A, se obtuvo el compuesto del título. LC-MS m/z: 343,2 [M+1].

Ejemplo 9

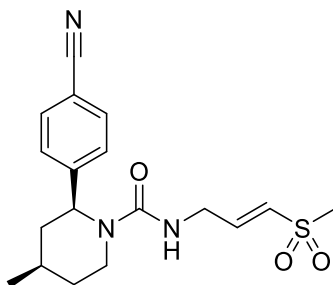
[0289] (2S,4R)-2-ciclohexil-4-metil-N-(E)-3-(metilsulfonil)alil)piperidina-1-carboxamida



[0290] El compuesto del Ejemplo 8 se separó mediante SFC quiral (columna: Chiralpak AD-3) para dar el compuesto del título como pico 1. No se determinó la estereoquímica absoluta. LC-MS m/z : 343,2 $[M+1]$.

Ejemplo 10

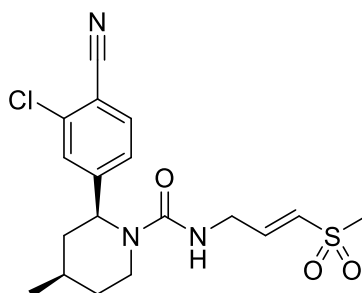
[0291] *rac*-(2*S*,4*R*)-2-(4-cianofenil)-4-metil-N-((*E*)-3-(metilsulfonyl)alil)piperidina-1-carboxamida



[0292] Siguiendo el procedimiento A y mediante el uso del ácido 4-cianofenilborónico en la etapa 5 y cloroformato de 4-nitrofenilo en lugar de trifosgeno en la etapa 8, se obtuvo el compuesto del título. LC-MS m/z : 362,2 $[M+1]$.

Ejemplo 11

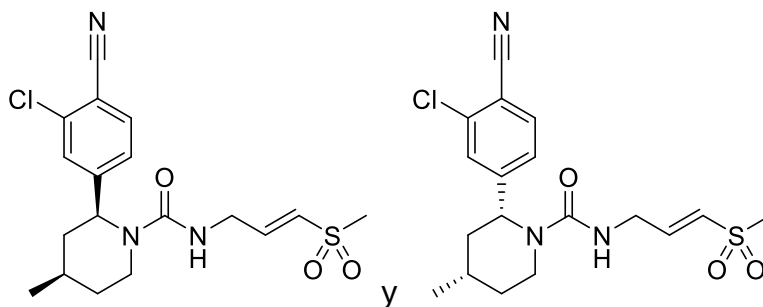
[0293] *rac*-(2*S*,4*R*)-2-(3-cloro-4-cianofenil)-4-metil-N-((*E*)-3-(metilsulfonyl)alil)piperidina-1-carboxamida



[0294] Siguiendo el procedimiento A y mediante el uso del éster de pinacol del ácido 3-cloro-4-cianofenilborónico en la etapa 5 y cloroformato de 4-nitrofenilo en lugar de trifosgeno en la etapa 8, se obtuvo el compuesto del título. LC-MS m/z : 396,1 $[M+1]$.

Ejemplos 12 y 13

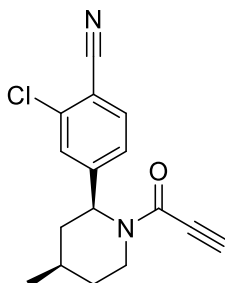
[0295] (2S,4R)-2-(3-cloro-4-cianofenil)-4-metil-N-((E)-3-(metilsulfonil)alil)piperidina-1-carboxamida/(2R,4S)-2-(3-cloro-4-cianofenil)-4-metil-N-((E)-3-(metilsulfonil)alil)piperidina-1-carboxamida



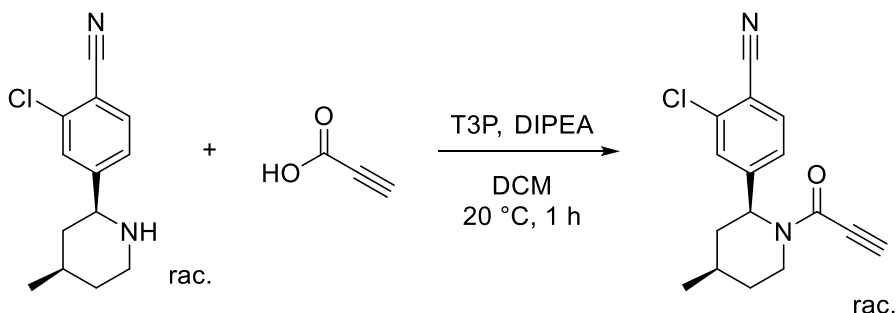
[0296] El compuesto del Ejemplo 11 se separó mediante SFC quiral (columna: WK-3) para dar el pico 1 (LC-MS m/z: 396,1 [M+1]) y el pico 2 (LC-MS m/z: 396,1 [M+1]). No se determinó la estereoquímica absoluta de los compuestos del título.

Ejemplo 14

[0297] rac-2-cloro-4-((2S,4R)-4-metil-1-propioloilpiperidin-2-il)benzonitrilo



[0298] Etapa 1

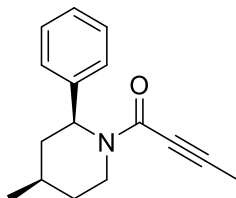


[0299] A una solución de ácido propiónico (23,0 mg, 0,33 mmol) en DCM (2 ml, 0,149 M) se añadió DIPEA (96 mg), T3P (50 %, 285 mg) y 2-cloro-4-[rac-(2S,4R)-4-metil-2-piperidil]benzonitrilo (70 mg, 0,30 mmol). Se agitó la mezcla a 20 °C durante 1 hora. La mezcla de reacción se purificó directamente mediante

HPLC preparativa (Phenomenex Luna 80*30 mm*3 μ m, agua (HCl al 0,04 %)-MeCN, 20-50 % B, 25 ml/min) para dar el compuesto del título como un aceite amarillo (44,1 mg, 52 % de rendimiento). LC-MS m/z: 287,1 [M+1].

Ejemplo 15

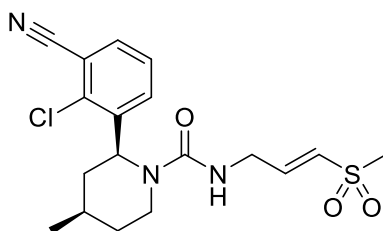
[0300] rac-1-((2S,4R)-4-metil-2-fenilpiperidin-1-il)but-2-in-1-ona



[0301] Mediante el uso de rac-(2S,4R)-4-metil-2-fenil-piperidina y ácido 2-butinoico siguiendo la etapa 1 del procedimiento para el compuesto del ejemplo 14, se obtuvo el compuesto del título. LC-MS m/z: 242,2 [M+1].

Ejemplo 16

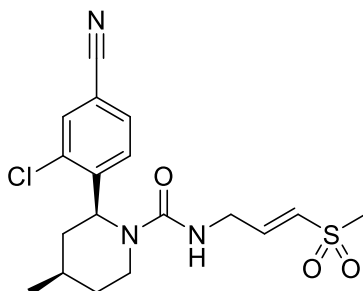
[0302] rac-(2S,4R)-2-(2-cloro-3-cianofenil)-4-metil-N-((E)-3-(metilsulfonil)alil)piperidina-1-carboxamida



[0303] Siguiendo el procedimiento A y mediante el uso de 2-cloro-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzonitrilo en la etapa 5 y cloroformato de 4-nitrofenilo en lugar de trifosgeno en la etapa 8, se obtuvo el compuesto del título. LC-MS m/z: 396,1 [M+1].

Ejemplo 17

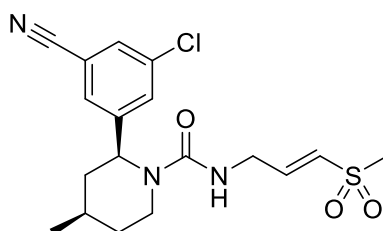
[0304] rac-(2S,4R)-2-(2-cloro-4-cianofenil)-4-metil-N-((E)-3-(metilsulfonil)alil)piperidina-1-carboxamida



[0305] Siguiendo el procedimiento A y mediante el uso del éster de pinacol del ácido 3-cloro-4-cianofenilborónico en la etapa 5 y cloroformato de 4-nitrofenilo en lugar de trifosgeno en la etapa 8, se obtuvo el compuesto del título. LC-MS m/z: 396,1 [M+1].

Ejemplo 18

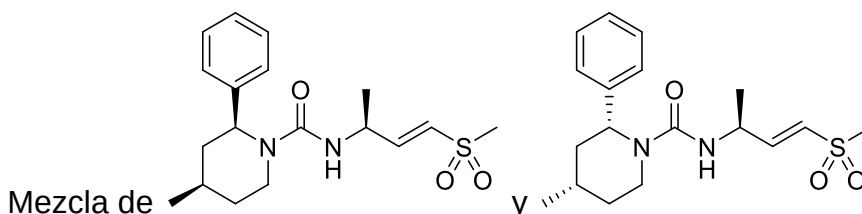
[0306] rac-(2S,4R)-2-(3-cloro-5-cianofenil)-4-metil-N-((E)-3-(metilsulfonil)alil)piperidina-1-carboxamida



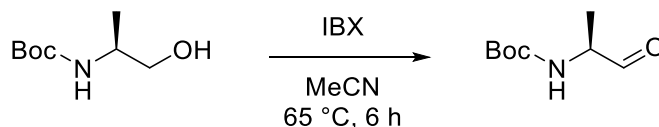
[0307] Siguiendo el procedimiento A y mediante el uso de ácido 3-cloro-5-cianofenilborónico en la etapa 5 y cloroformato de 4-nitrofenilo en lugar de trifosgeno en la etapa 8, se obtuvo el compuesto del título. LC-MS m/z: 396,1 [M+1].

Ejemplo 19

[0308] Mezcla de (2S,4R)-4-metil-N-((S,E)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)-2-fenilpiperidina-1-carboxamida; y (2R,4S)-4-metil-N-((S,E)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)-2-fenilpiperidina-1-carboxamida



[0309] Etapa 1

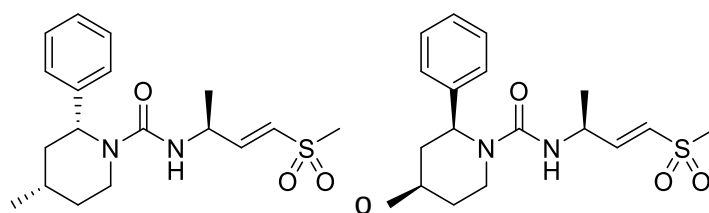


[0310] A una solución de Boc-L-alaninol (10 g, 57,07 mmol) en MeCN (1 L, 0,0571 M) se añadió 1-hidroxi-1-oxo-1λ5,2-benziodoxol-3-ona (40,0 g, 142,67 mmol) a 25 °C. La reacción se agitó a 65 °C por 6 horas. La mezcla de reacción se filtró y se concentró bajo presión reducida para dar N-[(1S)-1-metil-2-oxo-etil]carbamato de terc-butilo crudo como un aceite amarillo (10 g).

[0311] Siguiendo el procedimiento A y mediante el uso de N-[(1S)-1-metil-2-oxoetil]carbamato de terc-butilo/NaH en la etapa 1 y TLC preparativa (SiO₂, PE:EtOAc=0:1) en lugar de HPLC preparativa en la última etapa, se obtuvo la mezcla de compuestos del título (mezcla de diastereómeros). LC-MS m/z: 351,2 [M+1].

Ejemplo 20

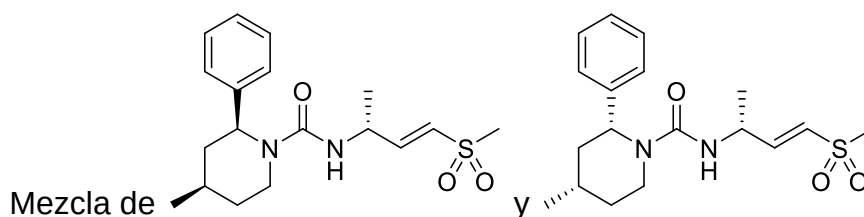
[0312] (2R,4S)-4-metil-N-((S,E)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)-2-fenilpiperidina-1-carboxamida; o (2S,4R)-4-metil-N-((S,E)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)-2-fenilpiperidina-1-carboxamida



[0313] Los compuestos del Ejemplo 19 (mezcla de diastereoisómeros) se separaron mediante HPLC preparativa (Phenomenex Luna C18 80*30 mm*3 um, agua (HCl al 0,04 %)-MeCN, 15-45 % B) para dar el compuesto del título como pico 2. LC-MS m/z: 351,2 [M+1]. No se determinó la estereoquímica absoluta.

Ejemplo 21

[0314] Mezcla de (2S,4R)-4-metil-N-((R,E)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)-2-fenilpiperidina-1-carboxamida; y (2R,4S)-4-metil-N-((R,E)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)-2-fenilpiperidina-1-carboxamida

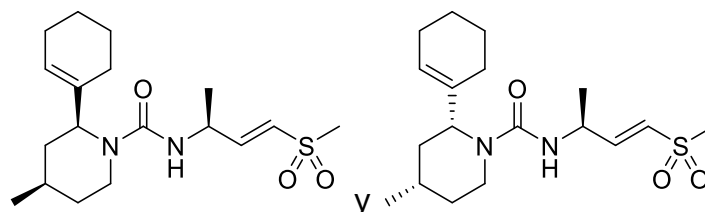


[0315] Siguiendo el procedimiento para la mezcla de compuestos del Ejemplo 19 y mediante el uso de Boc-D-alaninol para preparar N-[(1R)-1-metil-2-oxoetil]carbamato de terc-butilo en la primera etapa, se obtuvo la mezcla de compuestos del título. LC-MS m/z: 351,2 [M+1].

Ejemplos 22 y 23

[0316] (2S,4R)-2-(ciclohex-1-en-1-il)-4-metil-N-((S,E)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-

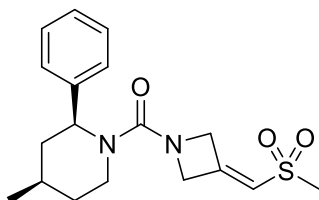
il)piperidina-1-carboxamida/(2R,4S)-2-(ciclohex-1-en-1-il)-4-metil-N-((S,E)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)piperidina-1-carboxamida



[0317] Siguiendo el procedimiento A y mediante el uso de N-[(1S)-1-metil-2-oxoetil]carbamato de terc-butilo/NaH en la etapa 1 y ácido ciclohexen-1-ilborónico/Pd(PPh₃)₄ en la etapa 5, se obtuvo la mezcla de los compuestos del título. La mezcla se separó mediante HPLC preparativa (Phenomenex Luna C18 80*30 mm*3 um, agua (HCl al 0,04 %)-MeCN, 15-45 % B) para dar el pico 1 (LC-MS m/z: 355,2 [M+1]) y el pico 2 (LC-MS m/z: 355,2 [M+1]). No se determinó la estereoquímica absoluta de los compuestos del título.

Ejemplo 24

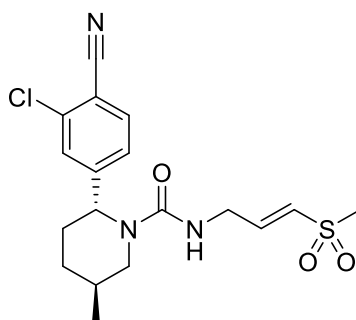
[0318] rac-((2S,4R)-4-metil-2-fenilpiperidin-1-il)(3-((metilsulfonil)metileno)azetidin-1-il)metanona



[0319] Siguiendo el procedimiento A y mediante el uso de 3-azetidinona/NaH en la etapa 1, se obtuvo el compuesto del título. LC-MS m/z: 349,1 [M+1].

Ejemplo 25

[0320] rac-(2R,5S)-2-(3-cloro-4-cianofenil)-5-metil-N-((E)-3-(metilsulfonil)alil)piperidina-1-carboxamida

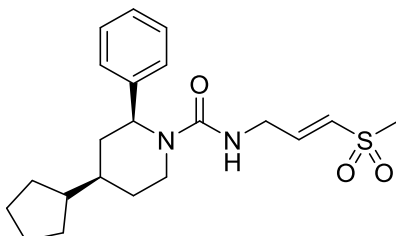


[0321] Siguiendo el procedimiento A y mediante el uso de 5-metilpiperidin-2-ona

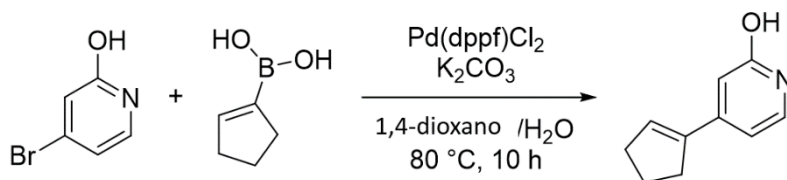
en la etapa 3, se obtuvo el compuesto del título. LC-MS m/z: 396,1 [M+1].

Ejemplo 26

[0322] rac-(2S,4R)-4-ciclopentil-N-((E)-3-(metilsulfonil)alil)-2-fenilpiperidina-1-carboxamida

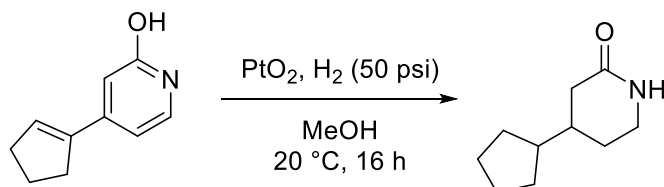


[0323] Etapa 1



[0324] A una solución de 4-bromopiridin-2-ol (4 g, 22,99 mmol) y ácido ciclopenten-1-ilborónico (2,83 g, 25,29 mmol) en 1,4-dioxano (30 ml, 0,697 M) y agua (3 ml, 0,697 M) se añadió K₂CO₃ (4,8 g) y Pd(dppf)Cl₂ (1,68 g) a 20 °C. La mezcla se calentó hasta 80 °C por 10 horas bajo N₂. La mezcla de reacción se filtró, se diluyó con agua (50 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 50 ml), se lavó con salmuera (3 x 50 ml), se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró bajo presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida (SiO₂, éter de petróleo: acetato de etilo = 1:0 a 10:1) para dar 4-(ciclopenten-1-il)piridin-2-ol como un aceite amarillo (3,0 g, 81 % de rendimiento).

[0325] Etapa 2



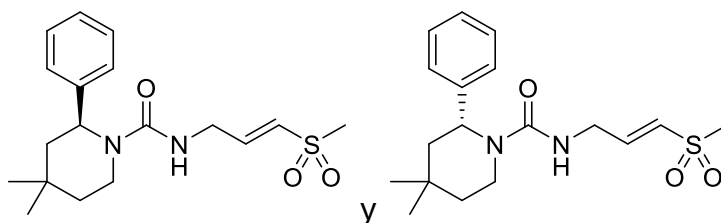
[0326] A una solución de 4-(ciclopenten-1-il)piridin-2-ol (3,0 g, 18,61 mmol) en metanol (50 ml, 0,372 M) se añadió PtO₂ (500 mg) a 20 °C bajo N₂ y se agitó la mezcla a 20 °C bajo H₂ (50 psi) durante 16 horas. La solución se filtró y se concentró bajo presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó

mediante cromatografía en columna ultrarrápida (SiO_2 , éter de petróleo/acetato de etilo = 1:0 a 0:1) para dar el compuesto 4-ciclopentilpiperidin-2-ona (2,5g, 80 % de rendimiento) como un aceite amarillo.

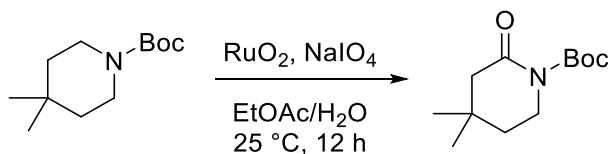
[0327] Siguiendo el procedimiento A y mediante el uso de 4-ciclopentilpiperidin-2-ona en la etapa 3, se obtuvo el compuesto del título. LC-MS m/z : 391,2 [M+1].

Ejemplos 27 y 28

[0328] (S,E)-4,4-dimetil-N-(3-(metilsulfonil)alil)-2-fenilpiperidina-1-carboxamida/(R,E)-4,4-dimetil-N-(3-(metilsulfonil)alil)-2-fenilpiperidina-1-carboxamida



[0329] Etapa 1



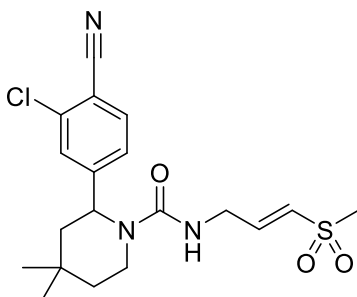
[0330] A una solución de 4,4-dimetilpiperidin-1-carboxilato de terc-butilo (2 g, 9,38 mmol) en acetato de etilo (28 ml, 0,082 M) y agua (86 ml, 0,082 M) se añadió óxido de rutenio (IV) (34,3 mg, 0,26 mmol) y peryodato de sodio (7,6 g, 35,57 mmol) bajo N_2 . Se agitó la mezcla bajo N_2 a 25 °C durante 12 horas. La mezcla de reacción se diluyó con agua (20 ml) y se extrajo con DCM (3 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 ml), se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron bajo presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (éter de petróleo:acetato de etilo = 100:0 a 94:6) para dar 4,4-dimetil-2-oxo-piperidina-1-carboxilato de terc-butilo como un aceite incoloro (1,3 g, 61 % de rendimiento).

[0331] Siguiendo el procedimiento A y mediante el uso de 4,4-dimetil-2-oxo-piperidina-1-carboxilato de terc-butilo en la etapa 4 y cloroformato de 4-nitrofenilo en lugar de trifosgeno en la etapa 8, se obtuvo la mezcla de

compuestos del título. La mezcla se separó mediante SFC quiral (columna: WK) para dar el pico 1 (LC-MS m/z: 351,2 [M+1]) y el pico 2 (LC-MS m/z: 351,1 [M+1]). No se determinó la estereoquímica absoluta de los compuestos del título.

Ejemplo 29

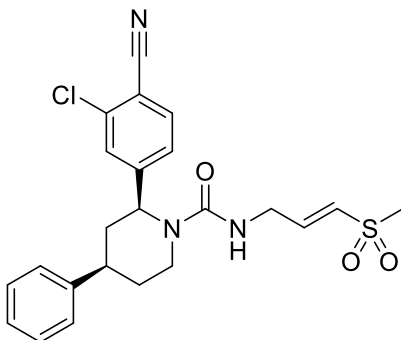
[0332] (E)-2-(3-cloro-4-cianofenil)-4,4-dimetil-N-(3-(metilsulfonil)alil)piperidina-1-carboxamida



[0333] Siguiendo el procedimiento A y mediante el uso de 4,4-dimetil-2-oxo-piperidina-1-carboxilato de terc-butilo en la etapa 4, éster pinacol del ácido 3-cloro-4-cianofenilborónico en la etapa 5 y cloroformato de 4-nitrofenilo en lugar de trifosgeno en la etapa 8, se obtuvo el compuesto del título. LC-MS m/z: 410,2 [M+1].

Ejemplo 30

[0334] rac-(2S,4R)-2-(3-cloro-4-cianofenil)-N-((E)-3-(metilsulfonil)alil)-4-fenilpiperidina-1-carboxamida

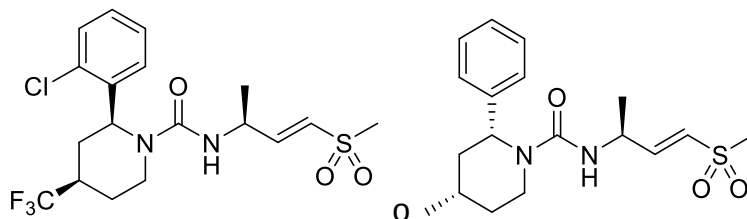


[0335] Siguiendo la etapa 1 del procedimiento para los compuestos del Ejemplo 27/28 con 4-fenilpiperidina-1-carboxilato de terc-butilo, se obtuvo 2-oxo-4-fenilpiperidina-1-carboxilato de terc-butilo. Siguiendo el procedimiento A y mediante el uso de 2-oxo-4-fenilpiperidina-1-carboxilato de terc-butilo en la etapa 4, éster de pinacol de ácido 3-cloro-4-cianofenilborónico en la etapa 5 y

cloroformato de 4-nitrofenilo en lugar de trifosgeno en la etapa 8, se obtuvo el compuesto del título. LC-MS m/z: 458,2 [M+1].

Ejemplo 31

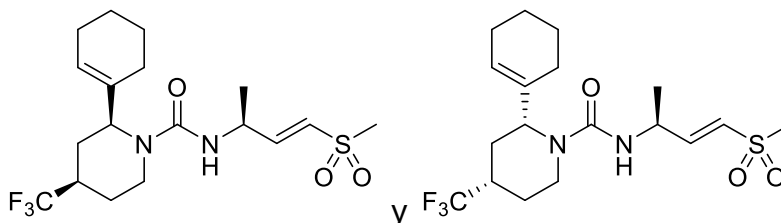
[0336] (2S,4R)-2-(2-clorofenil)-N-((S,E)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)-4-(trifluorometil)piperidina-1-carboxamida o (2R,4S)-2-(2-clorofenil)-N-((S,E)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)-4-(trifluorometil)piperidina-1-carboxamida



[0337] Siguiendo la etapa 1 del procedimiento para los compuestos del Ejemplo 27/28 con 4-(trifluorometil)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo, se obtuvo 2-oxo-4-(trifluorometil)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo. Siguiendo el procedimiento A y mediante el uso de N-[(1S)-1-metil-2-oxo-etil]carbamato/NaH de terc-butilo en la etapa 1, 2-oxo-4-(trifluorometil)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo en la etapa 4 y ácido 2-clorofenilborónico en la etapa 5, se obtuvo la mezcla diastereomérica que contiene el compuesto del título. La mezcla se separó mediante SFC quiral (columna: (S,S)-WHELK-O1) para dar el compuesto del título como pico 1. No se determinó la estereoquímica absoluta del compuesto del título. LC-MS m/z: 439,1 [M+1].

Ejemplos 32 y 33

[0338] (2S,4R)-2-(ciclohex-1-en-1-il)-N-((S,E)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)-4-(trifluorometil)piperidina-1-carboxamida/(2R, 4S)-2-(ciclohex-1-en-1-il)-N-((S,E)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)-4-(trifluorometil)piperidina-1-carboxamida

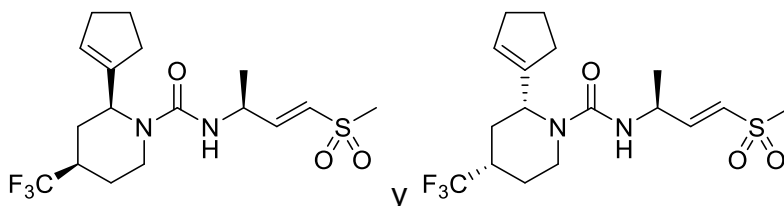


[0339] Siguiendo el procedimiento A y mediante el uso de N-[(1S)-1-metil-2-oxo-etil]carbamato de terc-butilo/NaH en la etapa 1, 2-oxo-4-(trifluorometil)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo en la etapa 4, y ácido ciclohexen-1-ilborónico en la etapa 5, se obtuvo la mezcla de los compuestos

del título. La mezcla se separó mediante HPLC preparativa (Phenomenex C18 80*40 mm*3 um, agua (NH₄HCO₃)-MeCN, 40-60 % B, 60 ml/min) para dar el pico 1 (LC-MS m/z: 409,2 [M+1]) y el pico 2 (LC-MS m/z: 409,1 [M+1]). No se determinó la estereoquímica absoluta de los compuestos del título.

Ejemplos 34 y 35

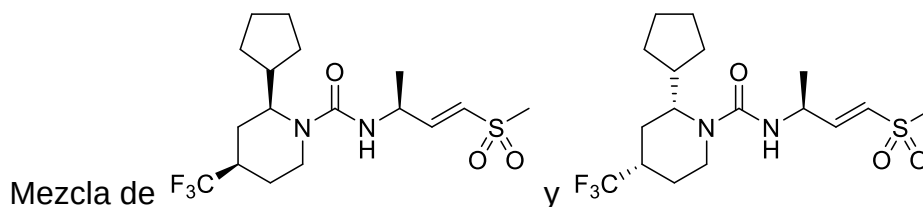
[0340] (2S,4R)-2-(ciclopent-1-en-1-il)-N-((S,E)-4-(metilsulfonyl)but-3-en-2-il)-4-(trifluorometil)piperidina-1-carboxamida/(2R, 4S)-2-(ciclopent-1-en-1-il)-N-((S,E)-4-(metilsulfonyl)but-3-en-2-il)-4-(trifluorometil)piperidina-1-carboxamida



[0341] Siguiendo el procedimiento A y mediante el uso de N-[(1S)-1-metil-2-oxo-etil]carbamato de terc-butilo/NaH en la etapa 1, 2-oxo-4-(trifluorometil)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo en la etapa 4, y ácido ciclopenten-1-ilborónico en la etapa 5, se obtuvo la mezcla de los compuestos del título (que son diastereómeros). La mezcla se separó mediante SFC quiral (columna: Chiralpak AD-3) para dar el pico 1 (LC-MS m/z: 395,1 [M+1]) y el pico 2 (LC-MS m/z: 395,1 [M+1]). No se determinó la estereoquímica absoluta de los compuestos del título.

Ejemplo 36

[0342] rac-(2S,4R)-2-ciclopentil-N-((S,E)-4-(metilsulfonyl)but-3-en-2-il)-4-(trifluorometil)piperidina-1-carboxamida; y (2R,4S)-2-ciclopentil-N-((S,E)-4-(metilsulfonyl)but-3-en-2-il)-4-(trifluorometil)piperidina-1-carboxamida

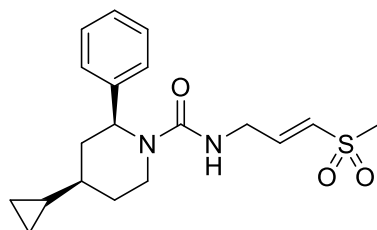


[0343] Siguiendo las etapas 1 y 2 del compuesto del Ejemplo 8 con 6-(ciclopenteno-1-il)-4-(trifluorometil)-3,4-dihidro-2H-piridina-1-carboxilato de terc-butilo, se obtuvo 2-ciclopentil-4-(trifluorometil)piperidina. Siguiendo la etapa 8 del procedimiento A con 2-ciclopentil-4-(trifluorometil)piperidina y ácido (S,E)-4-

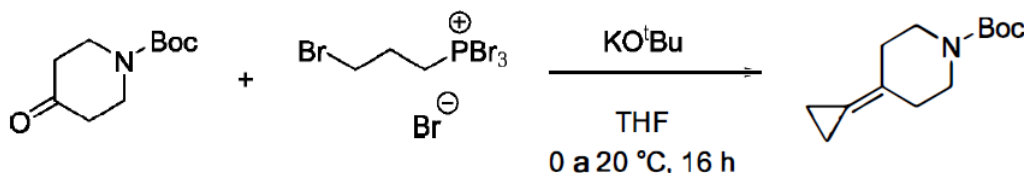
(metilsulfonil)but-3-en-2-amina 4-metilbencenosulfónico, se obtuvo la mezcla de los compuestos del título. LC-MS m/z: 397,1 [M+1].

Ejemplo 37

[0344] rac-(2S,4R)-4-ciclopropil-N-((E)-3-(metilsulfonil)alil)-2-fenilpiperidina-1-carboxamida

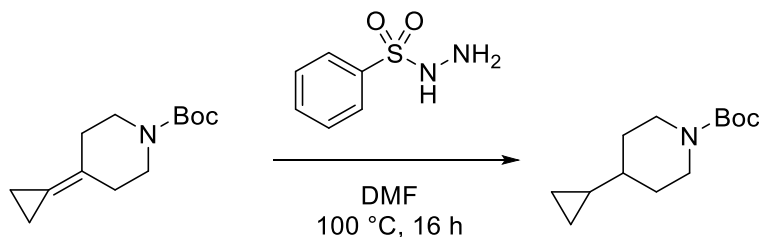


[0345] Etapa 1



[0346] A una solución de bromuro de tribromo(3-bromopropil)fosfonio (9,8 g, 21,08 mmol) en THF (75 ml, 0,234 M) se añadió t-BuOK (9,5 g, 42,16 mmol) a 0 °C bajo N₂ y se agitó la mezcla a 0 °C durante 1 hora. A continuación, a una solución de 1-Boc-4-piperidona (3,5 g, 17,57 mmol) en THF (10 ml) se añadió una mezcla a 0 °C bajo N₂ y se agitó la mezcla a 20 °C durante 16 horas. La solución se diluyó con agua (5 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 5 ml), se lavó con salmuera (3 x 5 ml), se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró bajo presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida (éter de petróleo: acetato de etilo = 1: 0 a 10: 1) para obtener 4-ciclopropilidenepiperidina-1-carboxilato de terc-butilo como un aceite amarillo (2,6 g, 66 % de rendimiento).

[0347] Etapa 2



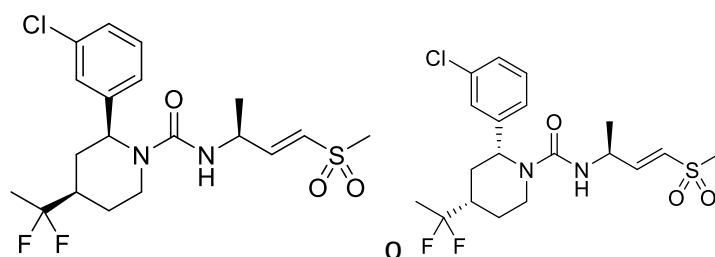
[0348] A una solución de 4-ciclopropilidenepiperidina-1-carboxilato de terc-butilo (2,4 g, 10,75 mmol) en DMF (50 ml, 0,215 M) se añadió

bencenosulfonohidrazida (7,4 g, 42,99 mmol) a 20 °C bajo N₂ y la mezcla se calentó a 100 °C durante 16 horas. La solución se diluyó con agua (50 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 50 ml), se lavó con salmuera (3 x 50 ml), se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró bajo presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida (éter de petróleo:acetato de etilo = 1:0 a 10:1) para dar 4-ciclopropilpiperidina-1-carboxilato de terc-butilo como un aceite amarillo (2,0 g, 83 % de rendimiento).

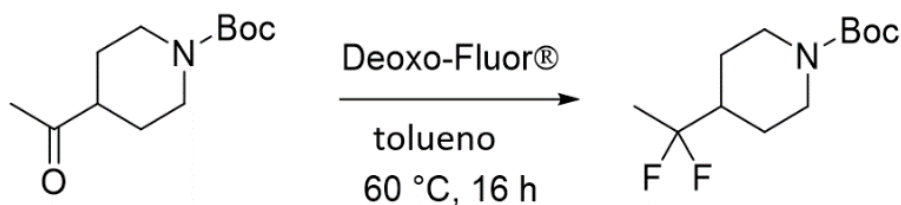
[0349] Siguiendo la etapa 1 del procedimiento para el compuesto del Ejemplo 27/28 con 4-ciclopropilpiperidina-1-carboxilato de terc-butilo, se obtuvo 4-ciclopropil-2-oxo-piperidina-1-carboxilato de terc-butilo. Siguiendo el procedimiento A y mediante el uso de 4-ciclopropil-2-oxo-piperidina-1-carboxilato de terc-butilo en la etapa 4, se obtuvo el compuesto del título. LC-MS m/z: 363,2 [M+1].

Ejemplo 38

[0350] (2S,4R)-2-(3-clorofenil)-4-(1,1-difluoroetil)-N-((S,E)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)piperidina-1-carboxamida o (2R,4S)-2-(3-clorofenil)-4-(1,1-difluoroetil)-N-((S,E)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)piperidina-1-carboxamida



[0351] Etapa 1



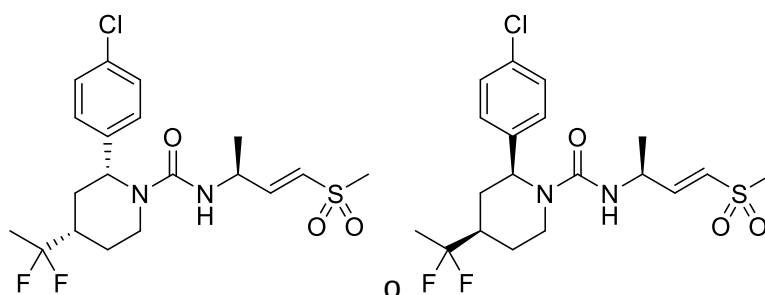
[0352] A una solución de 4-acetilpiperidina-1-carboxilato de terc-butilo (10 g, 44,00 mmol) en tolueno (100 ml, 0,440 M) se añadió Deoxo-Fluor(R) (29,2 g, 131,98 mmol) a 15 °C. A continuación, se agitó la mezcla a 60 °C por 16 h. La mezcla de reacción se desactivó al añadir Na₂CO₃ a 15 °C, y a continuación se extrajo con EtOAc (2 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con

salmuera (50 ml), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (columna ultrarrápida de sílice, eluyente de gradiente de etilacetato/éter de petróleo de 0-100 % a 100 ml/min) para dar 4-(1,1-difluoroetil)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo como un aceite amarillo (5,0 g, 46 % de rendimiento).

[0353] Siguiendo la etapa 1 del procedimiento para el compuesto del Ejemplo 27/28 con 4-(1,1-difluoroetil)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo, se obtuvo 4-(1,1-difluoroetil)-2-oxo-piperidina-1-carboxilato de terc-butilo. Siguiendo el procedimiento A y mediante el uso de N-[(1S)-1-metil-2-oxo-etil]carbamato/NaH de terc-butilo en la etapa 1, 4-(1,1-difluoroetil)-2-oxo-piperidina-1-carboxilato de terc-butilo en la etapa 4, y ácido 3-clorofenilborónico en la etapa 5, se obtuvo la mezcla diastereomérica que contiene el compuesto del título. La mezcla se separó mediante HPLC preparativa (estado del HCl) para dar el compuesto del título como pico 1. No se determinó la estereoquímica absoluta de los compuestos del título. LC-MS m/z: 435,2 [M+1].

Ejemplo 39

[0354] (2R,4S)-2-(4-clorofenil)-4-(1,1-difluoroetil)-N-((S,E)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)piperidina-1-carboxamida; o (2S,4R)-2-(4-clorofenil)-4-(1,1-difluoroetil)-N-((S,E)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)piperidina-1-carboxamida

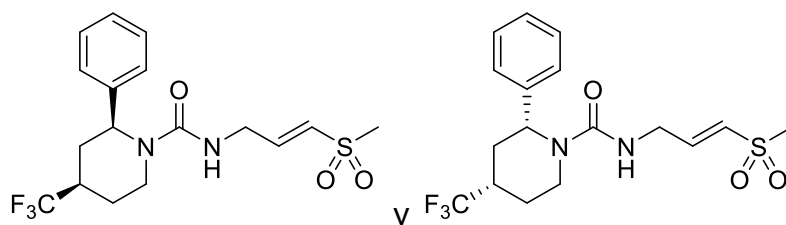


[0355] Siguiendo el procedimiento A y mediante el uso de N-[(1S)-1-metil-2-oxo-etil]carbamato/NaH de terc-butilo en la etapa 1, 4-(1,1-difluoroetil)-2-oxo-piperidina-1-carboxilato de terc-butilo en la etapa 4, y ácido 4-clorofenilborónico en la etapa 5, se obtuvo la mezcla diastereomérica que contiene el compuesto del título. La mezcla se separó mediante HPLC preparativa (estado del HCl) para dar el compuesto del título como pico 2. No se determinó la estereoquímica absoluta del compuesto del título. LC-MS m/z: 435,2 [M+1].

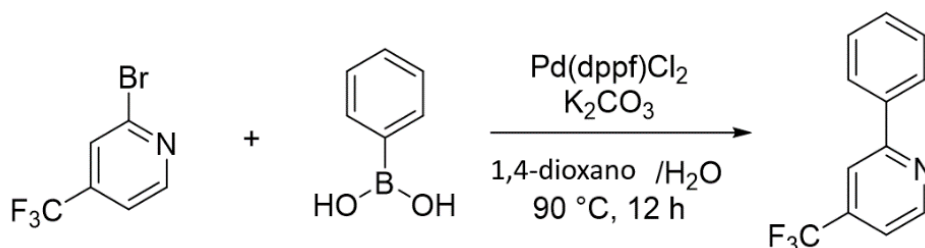
Ejemplos 40 y 41

[0356] (2S,4R)-N-((E)-3-(metilsulfonil)alil)-2-fenil-4-(trifluorometil)piperidina-1-carboxamida/

[0357] (2R,4S)-N-((E)-3-(metilsulfonil)alil)-2-fenil-4-(trifluorometil)piperidina-1-carboxamida

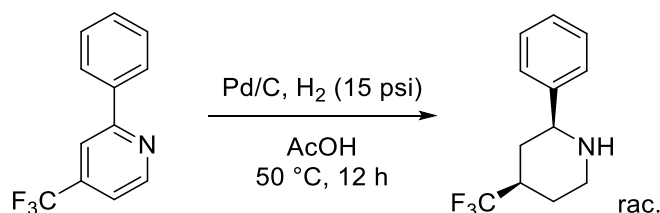
**Procedimiento B**

[0358] Etapa 1



[0359] A una solución de 2-bromo-4-(trifluorometil)piridina (2,85 g, 12,61 mmol), ácido fenilborónico (2,31 g, 18,92 mmol) y carbonato de potasio (1,74 g, 12,61 mmol) en 1,4-dioxano (35 ml, 0,300 M) y agua (7 ml, 0,300 M) se añadió Pd(dppf)Cl_2 (0,915 g, 1,26 mmol) a 25 °C bajo N_2 . La mezcla se calentó a 90 °C durante 12 horas bajo N_2 . La mezcla de reacción se diluyó con agua (50 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 ml), se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron bajo presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (éter de petróleo:acetato de etilo = 100:0 a 94:6) para dar 2-fenil-4-(trifluorometil)piridina como un aceite incoloro (2,2 g, 78 % de rendimiento).

[0360] Etapa 2

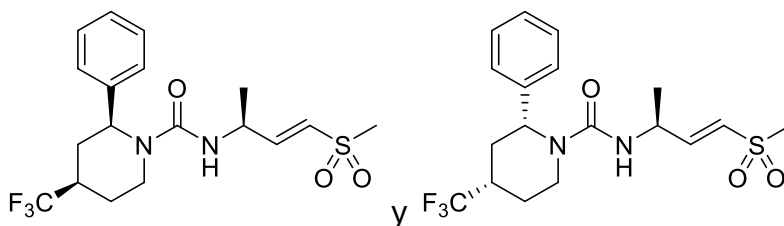


[0361] A una solución de 2-fenil-4-(trifluorometil)piridina (1,3 g, 5,82 mmol) en ácido acético (15 ml, 0,388 M) se añadió Pd/C (500 mg), después se agitó la mezcla a 50 °C bajo H₂ (15 psi) durante 12 horas. La mezcla de reacción se concentró para eliminar el disolvente, y a continuación se diluyó con NaHCO₃ acuoso saturado (40 ml) y se extrajo con DCM (3 x 10 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (10 ml), se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó mediante TLC preparativa (SiO₂, PE:EtOAc= 0:1) para dar rac-(2S,4R)-2-fenil-4-(trifluorometil)piperidina como un aceite amarillo (900 mg, 67 % de rendimiento).

[0362] Mediante el uso de rac-(2S,4R)-2-fenil-4-(trifluorometil)piperidina siguiendo la etapa 8 del procedimiento A, se obtuvo la mezcla de los compuestos del título. La mezcla se separó mediante SFC quiral (columna: Chiralpak AD-3) para dar el pico 1 (LC-MS m/z: 391,1 [M+1]) y el pico 2 (LC-MS m/z: 391,1 [M+1]). No se determinó la estereoquímica absoluta de los compuestos del título.

Ejemplos 42 y 43

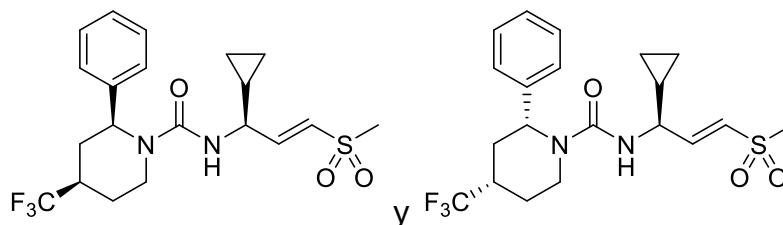
[0363] (2S,4R)-N-((S,E)-4-(metilsulfonyl)but-3-en-2-il)-2-fenil-4-(trifluorometil)piperidina-1-carboxamida (Ejemplo 42)/(2R,4S)-N-((S,E)-4-(metilsulfonyl)but-3-en-2-il)-2-fenil-4-(trifluorometil)piperidina-1-carboxamida (Ejemplo 43)



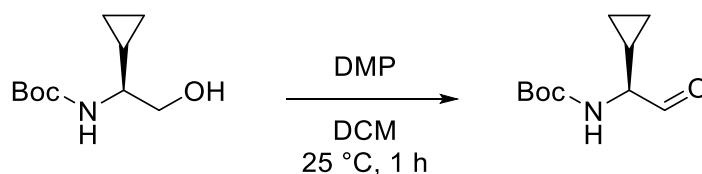
[0364] Siguiendo el procedimiento B y mediante el uso del ácido (S,E)-4-(metilsulfonyl)but-3-en-2-amina 4-metilbencenosulfónico en la última etapa, se obtuvo la mezcla de los compuestos del título. La mezcla se separó mediante HPLC preparativa (Waters Xbridge BEH C18, 100*25 mm*5 um, agua (NH₄HCO₃)-MeCN, 35-55 % B) para dar el pico 1 (LC-MS m/z: 405,1 [M+1]) (compuesto del Ejemplo 42) y el pico 2 (LC-MS m/z: 405,1 [M+1]) (compuesto del Ejemplo 43).

Ejemplos 44 y 45

[0365] (2S,4R)-N-((S,E)-1-ciclopropil-3-(metilsulfonyl)alil)-2-fenil-4-(trifluorometil)piperidina-1-carboxamida/(2R,4S)-N-((S,E)-1-ciclopropil-3-(metilsulfonyl)alil)-2-fenil-4-(trifluorometil)piperidina-1-carboxamida

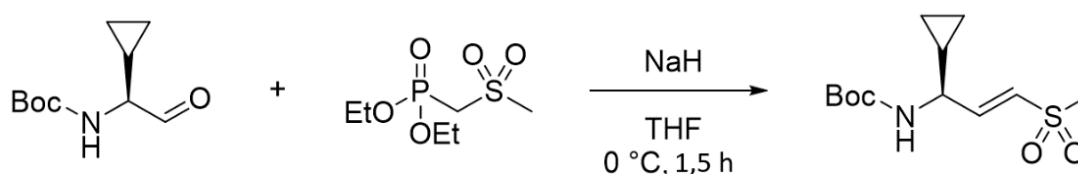


[0366] Etapa 1



[0367] A una solución de N-[(1S)-1-ciclopropil-2-hidroxi-etil]carbamato de terc-butilo (500 mg, 2,48 mmol) en DCM (8 ml, 0,311 M) se añadió peryodinano de Dess-Martin (2,1 g, 4,97 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 1 hora bajo N₂. La mezcla se filtró y la torta del filtro se enjuagó con DCM (3 x 15 ml). A continuación, los filtrados combinados se concentraron bajo presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida (Biotage mediante el uso de una columna de gel de sílice ultrarrápida Agela de 12 g, eluyendo con acetato de etilo en éter de petróleo de 0 % a 8 %) para dar N-[(1S)-1-ciclopropil-2-oxo-etil]carbamato de terc-butilo como un aceite incoloro (300 mg, 61 % de rendimiento).

[0368] Etapa 2



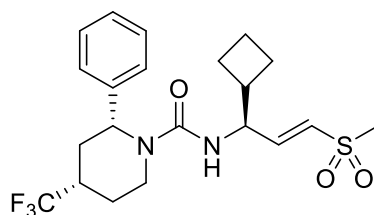
[0369] A una solución de fosfonato de dietilo ((metilsulfonyl)metilo) (381 mg, 1,66 mmol) en THF (6 ml, 0,251 M) se añadió hidruro de sodio (66 mg, 1,66 mmol, 60 %) a 0 °C. Después de 1 hora, N-[(1S)-1-ciclopropil-2-oxo-etil]carbamato de terc-butilo (300 mg, 1,51 mmol) se añadió a la mezcla. Se agitó la mezcla a 0 °C durante 1,5 hora. La mezcla de reacción se vertió en

NH₄Cl acuoso saturado (10 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 10 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 x 10 ml), se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida (SiO₂, éter de petróleo: EtOAc=1:1) para dar N-[(E,1S)-1-ciclopropil-3-metilsulfonil-alil]carbamato de terc-butilo como un sólido blanco (230 mg, 55 % de rendimiento).

[0370] Siguiendo la etapa 2 del procedimiento A con N-[(E,1S)-1-ciclopropil-3-metilsulfonil-alil]carbamato de terc-butilo, se obtuvo el ácido [(E,1S)-1-ciclopropil-3-metilsulfonil-alil]amina 4-metilbencenosulfónico. Siguiendo el procedimiento B y mediante el uso del ácido [(E,1S)-1-ciclopropil-3-metilsulfonil-alil]amina 4-metilbencenosulfónico en la última etapa, se obtuvo la mezcla de los compuestos del título. La mezcla se separó mediante HPLC preparativa (Phenomenex Luna 80*30 mm*3 um, agua (HCl)-MeCN, 25-50 % B, 25 ml/min) para dar el pico 1 (LC-MS m/z: 431,1 [M+1]) y el pico 2 (LC-MS m/z: 431,1 [M+1]). No se determinó la estereoquímica absoluta de los compuestos del título.

Ejemplo 46

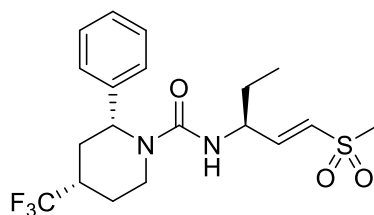
[0371] (2R,4S)-N-((S,E)-1-ciclobutil-3-(metilsulfonil)alil)-2-fenil-4-(trifluorometil)piperidina-1-carboxamida



[0372] rac-(2S,4R)-2-fenil-4-(trifluorometil)piperidina se separó mediante SFC quiral (columna: Chiralpak OD-3) para dar (2S,4R)-2-fenil-4-(trifluorometil)piperidina como pico 1 y (2R,4S)-2-fenil-4-(trifluorometil)piperidina como pico 2. Siguiendo el procedimiento para los compuestos del Ejemplo 44/45 mediante el uso de N-[(1S)-1-ciclobutil-2-hidroxi-etil]carbamato de terc-butilo en la etapa 1 y (2S,4R)-2-fenil-4-(trifluorometil)piperidina en la última etapa, se obtuvo el compuesto del título. LC-MS m/z: 445,1 [M+1].

Ejemplo 47

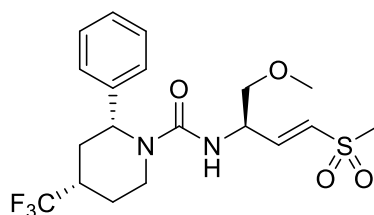
[0373] (2R,4S)-N-((S,E)-1-(metilsulfonil)pent-1-en-3-il)-2-fenil-4-(trifluorometil)piperidina-1-carboxamida



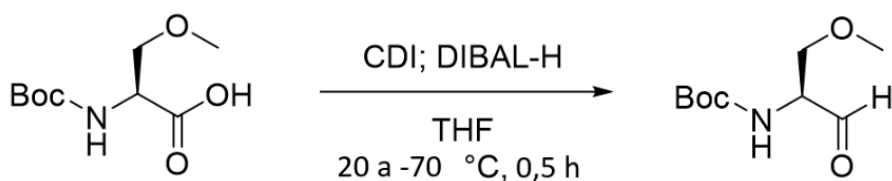
[0374] Siguiendo el procedimiento para los compuestos del Ejemplo 44/45 mediante el uso de N-[(1S)-1-(hidroximetil)propil]carbamato de terc-butilo en la etapa 1 y (2S,4R)-2-fenil-4-(trifluorometil)piperidina en la última etapa, se obtuvo el compuesto del título. LC-MS m/z: 419,1 [M+1].

Ejemplo 48

[0375] (2R,4S)-N-((R,E)-1-metoxi-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)-2-fenil-4-(trifluorometil)piperidina-1-carboxamida



[0376] Etapa 1

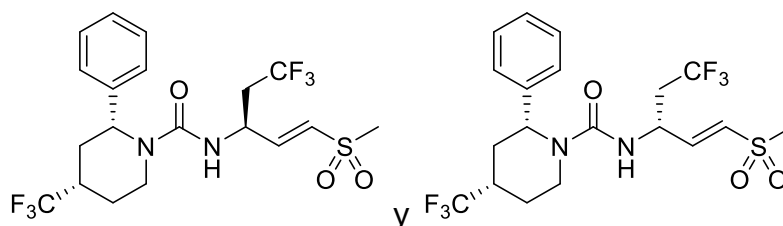


[0377] A una solución de ácido (2S)-2-[[[(terc-butoxi)carbonil]amino]-3-metoxipropanoico (5 g, 22,81 mmol) en THF (100 ml, 0,228 M) se añadió 1,1'-carbonil-diimidazol (4,07 g, 25,09 mmol). Se agitó la mezcla por 30 minutos a 20 °C, a continuación, se añadió DIBAL-H (47,9 ml, 47,90 mmol, 1,23 g/ml) gota a gota a -70 °C. La mezcla se desactivó al añadir sal de Seignette saturada (100 ml) y se agitó por 30 minutos, a continuación, se extrajo con DCM (3 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida para obtener N-[(1S)-1-formil-2-metoxi-etil]carbamato de terc-butilo crudo como un aceite amarillo (3,20 g).

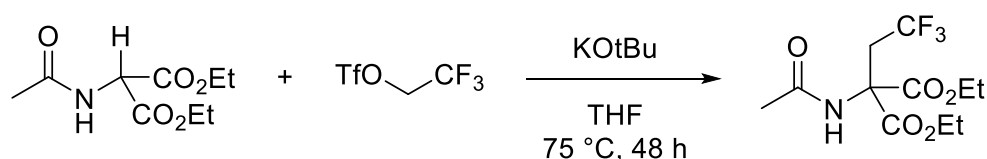
[0378] Siguiendo el procedimiento para los compuestos del Ejemplo 44/45 a partir de la etapa 2 con N-[(1S)-1-formil-2-metoxi-etil]carbamato de terc-butilo y mediante el uso de (2S,4R)-2-fenil-4-(trifluorometil)piperidina en la última etapa, se obtuvo el compuesto del título. LC-MS m/z: 435,1 [M+1].

Ejemplos 49 y 50

[0379] (2R,4S)-2-fenil-N-((S,E)-5,5,5-trifluoro-1-(metilsulfonil)pent-1-en-3-il)-4-(trifluorometil)piperidina-1-carboxamida/(2R,4S)-2-fenil-N-((R,E)-5,5,5-trifluoro-1-(metilsulfonil)pent-1-en-3-il)-4-(trifluorometil)piperidina-1-carboxamida

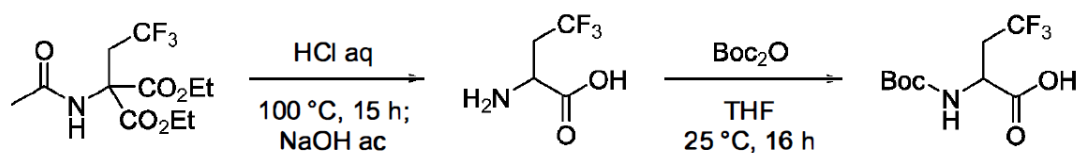


[0380] Etapa 1



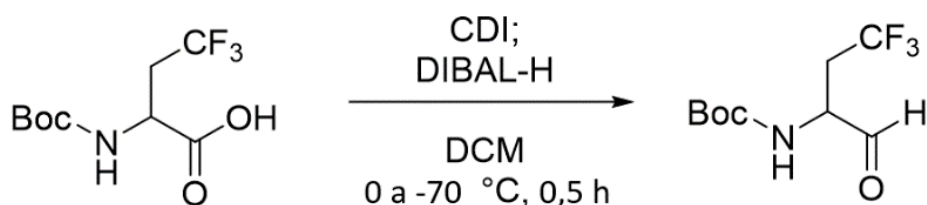
[0381] Se añadió terc-butoxido de potasio (25,8 g, 23,02 mmol) gota a gota a una mezcla de 2-acetamidopropanedioato de dietilo (5,0 g, 23,02 mmol) en THF (50 ml, 0,460 M) a 0 °C. Se añadió trifluorometanosulfonato de 2,2,2-trifluoroetil (10,7 g, 46,04 mmol). La mezcla resultante se agitó a 75 °C por 48 horas. La mezcla se vertió en NH₄Cl acuoso saturado (80 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 100 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (100 ml), se filtraron, se concentraron bajo presión reducida y se purificaron mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (ISCO®; columna ultrarrápida de sílice SepaFlash® de 20 g, eluyente de gradiente de acetato de etilo/éter de petróleo de 0~70 % a 60 ml/min) para dar 2-acetamido-2-(2,2,2-trifluoroetil)propanodioato de dietilo como un aceite amarillo (2,0 g, 29 % de rendimiento).

[0382] Etapa 2



[0383] Una mezcla de 2-acetamido-2-(2,2,2-trifluoroetil)propanodioato de dietilo (2,0 g, 6,68 mmol) en HCl 6 N (10 ml) se agitó a 100 °C por 15 horas. La mezcla se ajustó a pH = 10 con NaOH (ac., 6 M). Se añadió a la mezcla THF (20 ml) seguido de descarbonato de di-terc-butilo (1,33 g, 6,11 mmol). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla de reacción turbia se neutralizó con HCl 1,0 M (pH = 4-5) y se extrajo con EtOAc (2 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron para dar ácido 2-(terc-butoxicarbonilamino)-4,4,4-trifluorobutanoico crudo como un aceite amarillo (400 mg).

[0384] Etapa 3

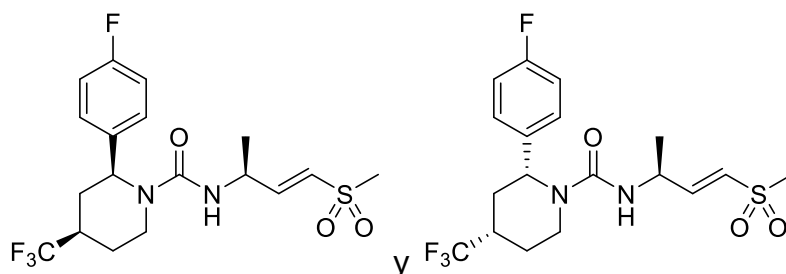


[0385] A una solución de ácido 2-(terc-butoxicarbonilamino)-4,4,4-trifluorobutanoico (100 mg, 0,39 mmol) en DCM (2 ml, 0,389 M) se añadió CDI (69 mg, 0,43 mmol) a 0 °C. Después de agitar a 0 °C durante 1 hora, se añadió DIBAL-H (0,82 ml, 0,82 mmol, 1 M) a -70 °C. La reacción se agitó a -70 °C durante 0,5 horas. Se añadieron sal de Seignette (0,8 ml, saturado) y EtOAc (0,8 ml) a la reacción gota a gota a -70 °C. La mezcla se extrajo con EtOAc (3 x 10 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (10 ml), se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida para dar N-(3,3,3-trifluoro-1-formil-propil)carbamato de terc-butilo crudo como un aceite amarillo (50 mg).

[0386] Siguiendo la etapa 2 del procedimiento para los compuestos del ejemplo 44/45 con N-(3,3,3-trifluoro-1-formil-propil)carbamato de terc-butilo seguido de separación de HPLC quiral (columna: Phenomenex Celulosa-2 (250*30 mm*5 um)), a continuación, siguiendo las etapas posteriores por separado mediante el uso de (2S,4R)-2-fenil-4-(trifluorometil)piperidina en la última etapa, se obtuvieron los compuestos del título. Ambos mostraron LC-MS m/z: 473,1 [M+1]. No se determinó la estereoquímica absoluta de los compuestos del título.

Ejemplos 51 y 52

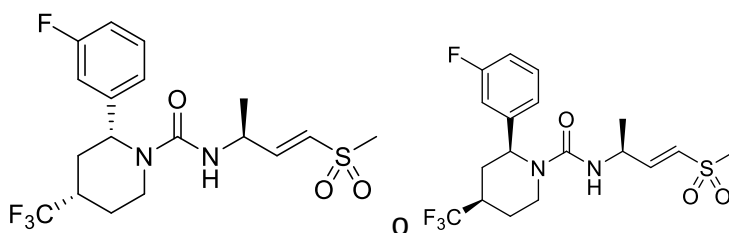
[0387] (2S,4R)-2-(4-fluorofenil)-N-((S,E)-4-(metilsulfonyl)but-3-en-2-il)-4-(trifluorometil)piperidina-1-carboxamida/(2R,4S)-2-(4-fluorofenil)-N-((S,E)-4-(metilsulfonyl)but-3-en-2-il)-4-(trifluorometil)piperidina-1-carboxamida



[0388] Siguiendo el procedimiento B y mediante el uso del ácido (4-fluorofenil)borónico en la etapa 1 y ácido (S,E)-4-(metilsulfonyl)but-3-en-2-amina 4-metilbencenosulfónico en la última etapa, se obtuvo la mezcla de los compuestos del título. La mezcla se separó mediante SFC quiral (columna: Chiralpak AD-3) para dar el pico 1 (LC-MS m/z: 423,0 [M+1]) y el pico 2 (LC-MS m/z: 423,0 [M+1]). No se determinó la estereoquímica absoluta de los compuestos del título.

Ejemplo 53

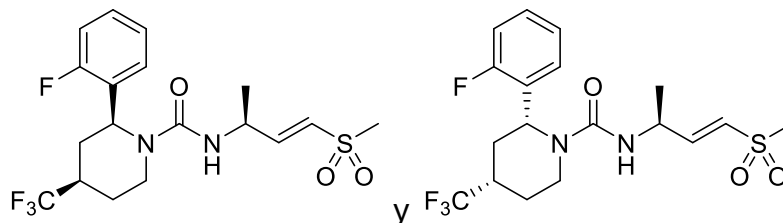
[0389] (2R,4S)-2-(3-fluorofenil)-N-((S,E)-4-(metilsulfonyl)but-3-en-2-il)-4-(trifluorometil)piperidina-1-carboxamida o (2S,4R)-2-(3-fluorofenil)-N-((S,E)-4-(metilsulfonyl)but-3-en-2-il)-4-(trifluorometil)piperidina-1-carboxamida



[0390] Siguiendo el procedimiento B y mediante el uso del ácido (3-fluorofenil)borónico en la etapa 1 y ácido (S,E)-4-(metilsulfonyl)but-3-en-2-amina 4-metilbencenosulfónico en la última etapa, se obtuvo la mezcla diastereomérica que contiene el compuesto del título. La mezcla se separó mediante HPLC preparativa (Welch Xtimate C18 150*25 mm*5 um, agua (TFA)- MeCN, 36-66 % B) para dar el compuesto del título como pico 2. No se determinó la estereoquímica absoluta. LC-MS m/z: 423,1 [M+1].

Ejemplos 54 y 55

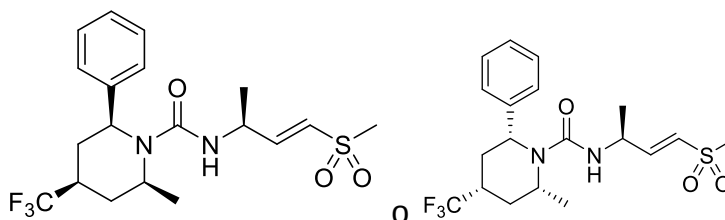
[0391] (2S,4R)-2-(2-fluorofenil)-N-((S,E)-4-(metilsulfonyl)but-3-en-2-il)-4-(trifluorometil)piperidina-1-carboxamida/(2R,4S)-2-(2-fluorofenil)-N-((S,E)-4-(metilsulfonyl)but-3-en-2-il)-4-(trifluorometil)piperidina-1-carboxamida



[0392] Siguiendo el procedimiento B y mediante el uso del ácido (2-fluorofenil)borónico en la etapa 1 y ácido (S,E)-4-(metilsulfonyl)but-3-en-2-amina 4-metilbencenosulfónico en la última etapa, se obtuvo la mezcla de los compuestos del título. La mezcla se separó mediante SFC quiral (columna: Chiralcel OJ (250*30 mm*10 μ m), $\text{NH}_3\text{H}_2\text{O}$ IPA al 0,1 %, 15 % B) para dar el pico 1 (LC-MS m/z: 423,0 [M+1]) y el pico 2 (LC-MS m/z: 423,0 [M+1]). No se determinó la estereoquímica absoluta de los compuestos del título.

Ejemplo 56

[0393] (2S,4R, 6S)-2-metil-N-((S,E)-4-(metilsulfonyl)but-3-en-2-il)-6-fenil-4-(trifluorometil)piperidina-1-carboxamida o (2R,4S,6S)-2-metil-N-((S,E)-4-(metilsulfonyl)but-3-en-2-il)-6-fenil-4-(trifluorometil)piperidina-1-carboxamida

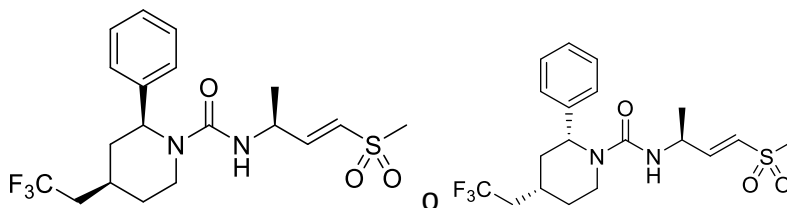


[0394] Mediante el uso de 2-cloro-6-metil-4-(trifluorometil)piridina en la etapa 1 del procedimiento B y siguiendo las etapas posteriores mediante el uso de ácido (S,E)-4-(metilsulfonyl)but-3-en-2-amina 4-metilbencenosulfónico en la última etapa, se obtuvo la mezcla diastereomérica que contiene el compuesto del título. La mezcla se separó mediante SFC quiral (columna: (S,S)-WHELK_O1) para dar el compuesto del título como pico 1. No se determinó la estereoquímica absoluta del compuesto del título. LC-MS m/z: 419,1 [M+1].

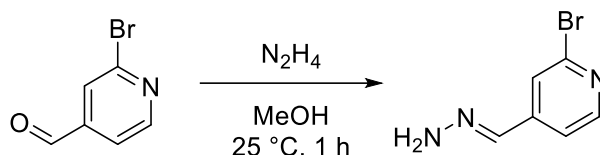
Ejemplo 57

[0395] (2S,4R)-N-((S,E)-4-(metilsulfonyl)but-3-en-2-il)-2-fenil-4-(2,2,2-trifluoroetil)piperidina-1-carboxamida o (2R,4S)-N-((S,E)-4-(metilsulfonyl)but-3-

en-2-il)-2-fenil-4-(2,2,2-trifluoroetil)piperidina-1-carboxamida

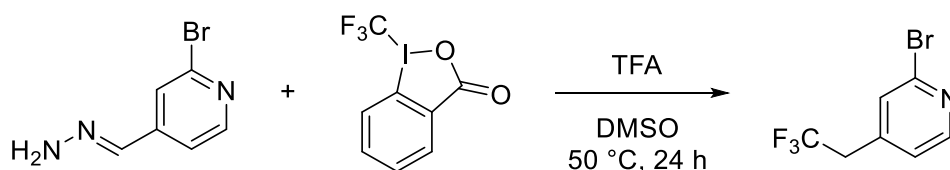


[0396] Etapa 1



[0397] A una solución de 2-bromopiridina-4-carboxaldehído (1 g, 5,38 mmol) en metanol (10 ml, 0,538 M) se añadió hidrato de hidrazina (pureza al 80 %, 404 mg, 0,4 ml, 6,45 mmol) a 25 °C. La mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 1 hora. La mezcla se concentró hasta sequedad bajo presión reducida para dar 2-bromo-4-(hidrazinilidenmetil)piridina (1 g) cruda.

[0398] Etapa 2



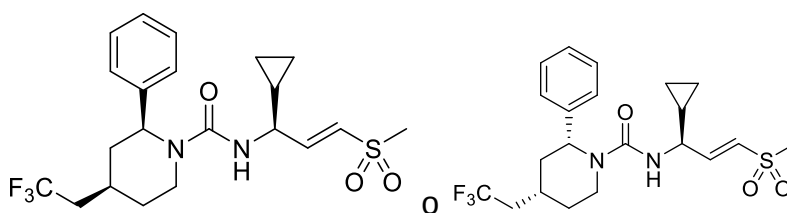
[0399] A una solución de 2-bromopiridina-4-carbaldehído hidrazona (1 g, 5,00 mmol) y 1-(trifluorometil)-1λ3,2-benzoyodoxol-3-ona (1,74 g, 5,50 mmol) en DMSO (10 ml, 0,4999 M) se añadió ácido trifluoroacético (570 mg, 5,00 mmol) a 25 °C. La mezcla de reacción se calentó hasta 50 °C por 24 horas. La reacción se diluyó con agua (50 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 20 ml). Las fases orgánicas se lavaron con salmuera (10 ml), se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron, se concentraron bajo presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (SiO₂, PE/EA = 100/1 a 78/22) para dar 2-bromo-4-(2,2,2-trifluoroetil)piridina como un sólido amarillo (0,30 g, 25 % de rendimiento).

[0400] Mediante el uso de 2-bromo-4-(2,2,2-trifluoroetil)piridina en la etapa 1 del procedimiento B y siguiendo las etapas posteriores mediante el uso de ácido (S,E)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-amina 4-metilbencenosulfónico en la última

etapa, se obtuvo la mezcla diastereomérica que contiene el compuesto del título. La mezcla se separó mediante HPLC preparativa (Waters Xbridge 150*25 mm*10 um, agua (NH₄HCO₃)-MeCN, 31-61 % B) para dar el compuesto del título como pico 1. No se determinó la estereoquímica absoluta del compuesto del título. LC-MS m/z: 419,0 [M+1].

Ejemplo 58

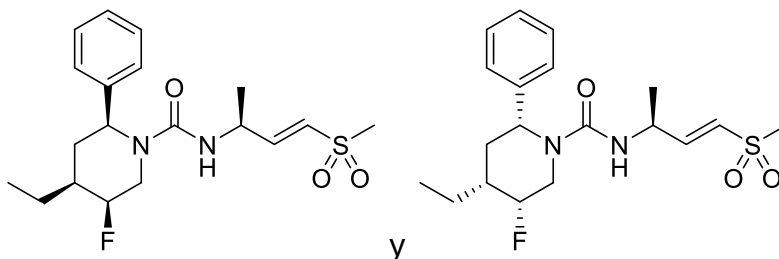
[0401] (2S,4R)-N-((S,E)-1-ciclopropil-3-(metilsulfonil)alil)-2-fenil-4-(2,2,2-trifluoroetil)piperidina-1-carboxamida; o 2S,4R)-N-((S,E)-1-ciclopropil-3-(metilsulfonil)alil)-2-fenil-4-(2,2,2-trifluoroetil)piperidina-1-carboxamida



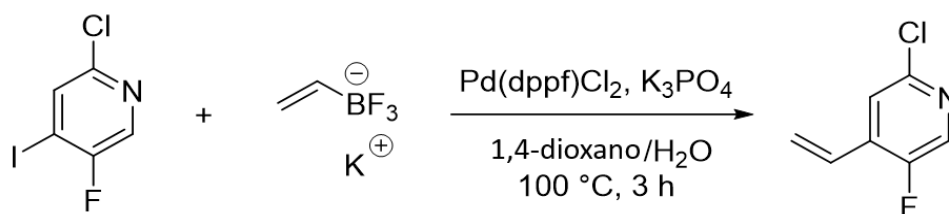
[0402] Siguiendo el procedimiento para el compuesto del Ejemplo 57, mientras el uso de ácido [(E,1S)-1-ciclopropil-3-metilsulfonil-alil]amina 4-metilbencenosulfónico en la última etapa, se obtuvo la mezcla diastereomérica que contiene el compuesto del título. La mezcla se separó mediante SFC quiral para dar el compuesto del título como pico 1. No se determinó la estereoquímica absoluta del compuesto del título. LC-MS m/z: 445,1 [M+1].

Ejemplos 59 y 60

[0403] (2S,4S,5S)-4-etil-5-fluoro-N-((S,E)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)-2-fenilpiperidina-1-carboxamida/(2R,4R,5R)-4-etil-5-fluoro-N-((S,E)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)-2-fenilpiperidina-1-carboxamida



[0404] Etapa 1

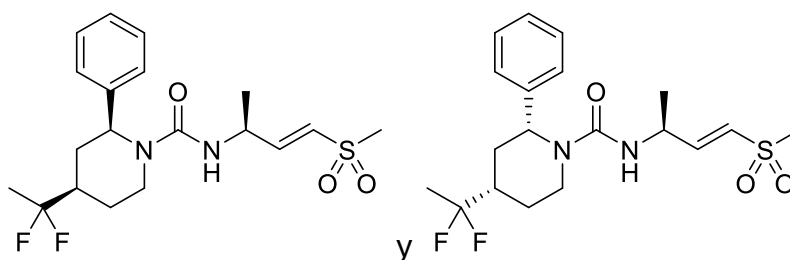


[0405] A una solución de 2-cloro-5-fluoro-4-yodo-piridina (9,6 g, 37,29 mmol), viniltrifluoroborato de potasio (5,0 g, 37,29 mmol) en agua (20 ml, 0,311 M) y 1,4-dioxano (100 ml, 0,311 M) se añadió Pd(dppf)Cl₂ (5,4 g, 7,46 mmol) y fosfato de potasio tribásico (24,1 g, 111,88 mmol) a 25 °C bajo N₂. La reacción se calentó a 100 °C durante 3 horas. La mezcla de reacción se desactivó mediante agua (50 ml), y se extrajo con EtOAc (3 x 100 ml). Las fases orgánicas obtenidas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida (SiO₂, PE:EA=95:5) para dar 2-cloro-5-fluoro-4-vinil-piridina como un aceite amarillo (4,0 g, 68 % de rendimiento).

[0406] Mediante el uso de 2-cloro-5-fluoro-4-vinil-piridina en la etapa 1 del procedimiento B y siguiendo las etapas posteriores mediante el uso de ácido (S,E)-4-(metilsulfonyl)but-3-en-2-amina 4-metilbencenosulfónico en la última etapa, se obtuvo la mezcla de los compuestos del título. La mezcla se separó mediante HPLC preparativa (C18, neutro) para dar el pico 1 (LC-MS m/z: 383,2 [M+1]) y el pico 2 (LC-MS m/z: 383,2 [M+1]). No se determinó la estereoquímica absoluta de los compuestos del título.

Ejemplos 61 y 62

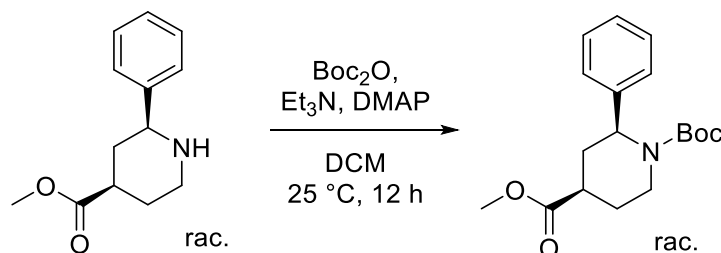
[0407] (2S,4R)-4-(1,1-difluoroetil)-N-((S,E)-4-(metilsulfonyl)but-3-en-2-il)-2-fenilpiperidina-1-carboxamida (ejemplo 61)/(2R,4S)-4-(1,1-difluoroetil)-N-((S,E)-4-(metilsulfonyl)but-3-en-2-il)-2-fenilpiperidina-1-carboxamida (Ejemplo 62)



[0408] Mediante el uso de 2-cloropiridina-4-carboxilato de metilo para seguir las etapas 1 y 2 del procedimiento B, se obtuvo rac-(2S,4R)-2-fenilpiperidina-4-

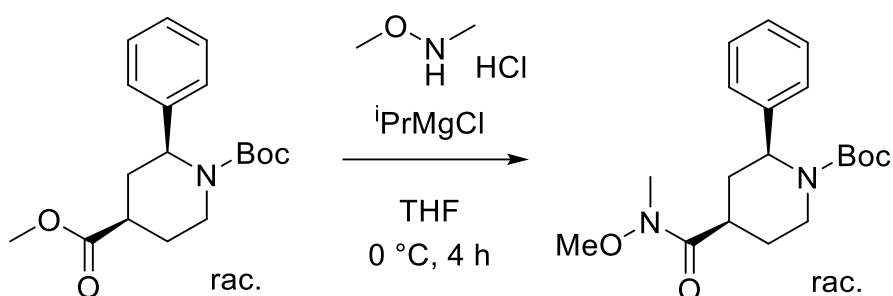
carboxilato de metilo.

[0409] Etapa 1



[0410] A una solución de *rac.*-(2S,4R)-2-fenilpiperidin-4-carboxilato de metilo (13 g, 59,29 mmol) en DCM (100 ml, 0,59 M) se añadió dicarbonato de di-terc-butilo (19,4 g, 88,93 mmol), DMAP (1 g) y trietilamina (16,5 ml, 118,6 mmol). Se agitó la mezcla a 25 °C durante 12 horas. La mezcla de reacción se vertió en agua (100 ml) y se extrajo con DCM (3 x 150 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 x 50 ml), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida (SiO_2 , PE:EA=10:1) para obtener 1-(terc-butil) 4-metil *rac.*-(2S,4R)-2-fenilpiperidina-1,4-dicarboxilato como un sólido amarillo (18,0 g, 95 % de rendimiento).

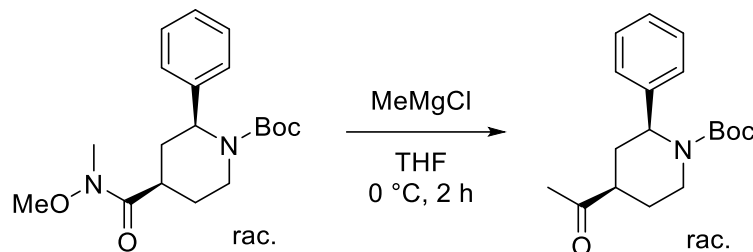
[0411] Etapa 2



[0412] A una solución de 1-(terc-butil) 4-metil *rac.*-(2S,4R)-2-fenilpiperidina-1,4-dicarboxilato (1 g, 3,13 mmol) en THF (10 ml, 0,313 M) se añadió clorhidrato de N,O-dimetilhidroxilamina (458 mg, 4,70 mmol), cloro(isopropil)magnesio (2,09 ml, 6,26 mmol, 3 M). Se agitó la mezcla a 0 °C durante 4 horas en N_2 . La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida para dar un residuo. El residuo se diluyó con agua (10 ml) y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 5 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida para dar *rac.*-(2S,4R)-4-

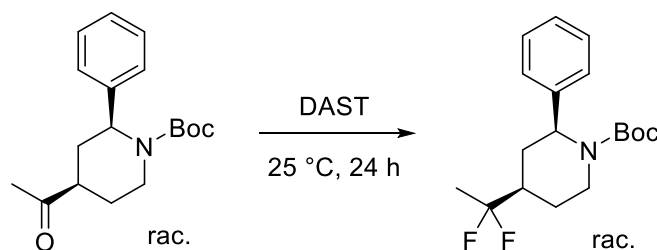
(metoxi(metil)carbamoil)-2-fenilpiperidina-1-carboxilato de terc-butilo (1,0 g) crudo.

[0413] Etapa 3



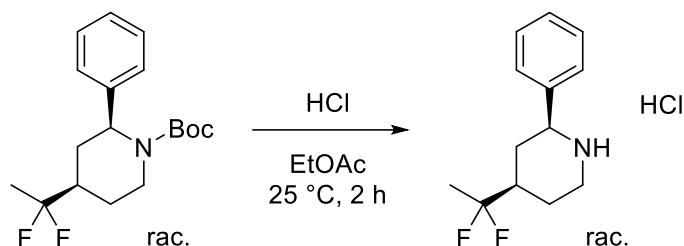
[0414] A la mezcla de rac-(2S,4R)-4-(metoxi(metil)carbamoil)-2-fenilpiperidina-1-carboxilato de terc-butilo (1,7 g, 4,88 mmol) en THF (15 ml, 0,325 M) se añadió bromuro de metilmagnesio (3,3 ml, 9,76 mmol, 3 M) a 0 °C. A continuación, se agitó la mezcla a 0 °C durante 2 horas bajo N₂. La mezcla de reacción se añadió con agua (20 ml) y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 10 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida para dar rac-(2S,4R)-4-acetil-2-fenilpiperidina-1-carboxilato de terc-butilo como un aceite amarillo (1,4 g).

[0415] Etapa 4



[0416] A la mezcla de rac-(2S,4R)-4-acetil-2-fenilpiperidina-1-carboxilato de terc-butilo (1,4 g, 4,61 mmol) en DAST (5,2 g, 32,30 mmol) a 25 °C. A continuación, se agitó la mezcla a 25 °C por 24 horas bajo N₂. La mezcla de reacción se añadió con agua (6 ml) y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 10 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (ISCO®; columna ultrarrápida de sílice SepaFlash® de 4 g, eluyente de gradiente de acetato de etilo/éter de petróleo de 0~7 % a 40 ml/min) para dar rac-(2S,4R)-4-(1,1-difluoroetil)-2-fenilpiperidina-1-carboxilato de terc-butilo como un sólido blanco (750 mg, 50 % de rendimiento).

[0417] Etapa 5

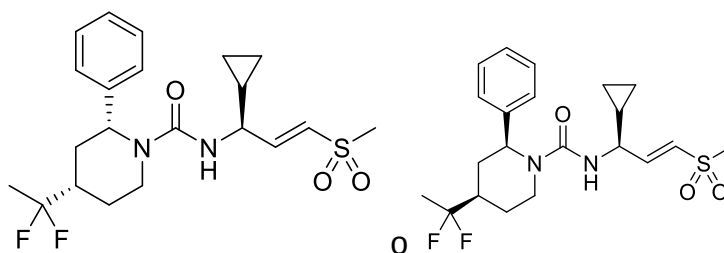


[0418] La mezcla de rac-(2S,4R)-4-(1,1-difluoroetil)-2-fenilpiperidin-1-carboxilato de terc-butilo (800 mg, 2,46 mmol) en HCl/EtOAc (8 ml) a 25 °C se agitó durante 2 horas bajo N₂. La mezcla de reacción se concentró para dar rac-(2S,4R)-4-(1,1-difluoroetil)-2-fenilpiperidina crudo como un sólido blanco (590 mg).

[0419] Siguiendo la etapa 8 del procedimiento A con rac-(2S,4R)-4-(1,1-difluoroetil)-2-fenilpiperidina y ácido (S,E)-4-(metilsulfonyl)but-3-en-2-amina 4-metilbencenosulfónico, se obtuvo la mezcla diastereomérica de los compuestos del título. La mezcla se separó mediante HPLC preparativa (Phenomenex C18 75*30 mm*3 um, agua (NH₄HCO₃)-MeCN, 45-75 % B, 25 ml/min) para dar el pico 1 (LC-MS m/z: 401,1 [M+1]) (Ejemplo 61) y el pico 2 (LC-MS m/z: 401,1 [M+1]) (Ejemplo 62).

Ejemplo 63

[0420] (2R,4S)-N-((S,E)-1-ciclopropil-3-(metilsulfonyl)alil)-4-(1,1-difluoroetil)-2-fenilpiperidina-1-carboxamida; o (2R,4S)-N-((S,E)-1-ciclopropil-3-(metilsulfonyl)alil)-4-(1,1-difluoroetil)-2-fenilpiperidina-1-carboxamida

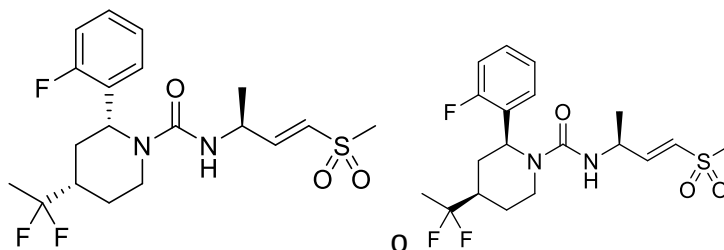


[0421] Siguiendo el procedimiento para los compuestos de los Ejemplos 61/62 y mediante el uso de ácido [(E,1S)-1-ciclopropil-3-metilsulfonyl-alil]amina 4-metilbencenosulfónico en la última etapa, se obtuvo la mezcla diastereomérica que contiene el compuesto del título. La mezcla se separó mediante HPLC preparativa (condición neutra) para dar el compuesto del título. No se determinó la estereoquímica absoluta del compuesto del título. LC-MS m/z:

427,2 [M+1].

Ejemplo 64

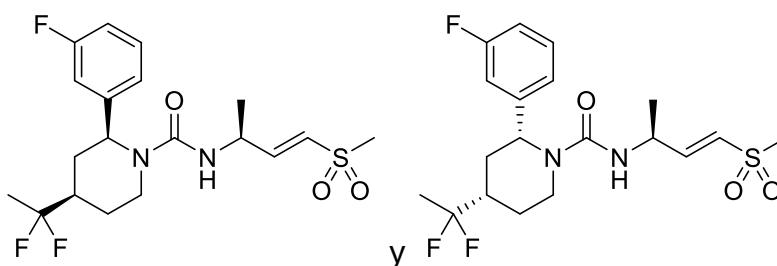
[0422] (2R,4S)-4-(1,1-difluoroetil)-2-(2-fluorofenil)-N-((S,E)-4-(metilsulfonyl)but-3-en-2-il)piperidina-1-carboxamida o (2S,4R)-4-(1,1-difluoroetil)-2-(2-fluorofenil)-N-((S,E)-4-(metilsulfonyl)but-3-en-2-il)piperidina-1-carboxamida



[0423] Mediante el uso del ácido 2-fluorofenilborónico en la misma primera etapa del procedimiento para los compuestos de los Ejemplos 61/62 y siguiendo las etapas posteriores, se obtuvo la mezcla diastereomérica que contiene el compuesto del título. La mezcla se separó mediante HPLC preparativa (estado del HCl) para dar el compuesto del título como pico 2. No se determinó la estereoquímica absoluta del compuesto del título. LC-MS m/z: 419,2 [M+1].

Ejemplos 65 y 66

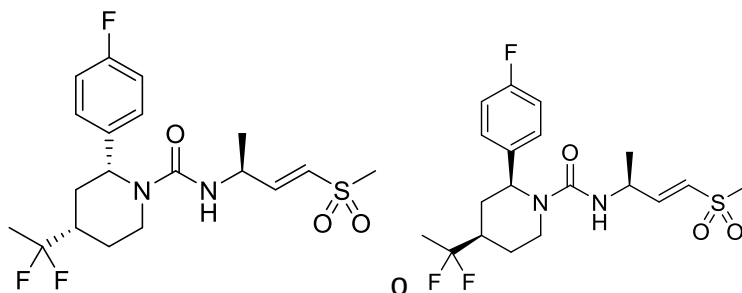
[0424] (2S,4R)-4-(1,1-difluoroetil)-2-(3-fluorofenil)-N-((S,E)-4-(metilsulfonyl)but-3-en-2-il)piperidina-1-carboxamida/(2R,4S)-4-(1,1-difluoroetil)-2-(3-fluorofenil)-N-((S,E)-4-(metilsulfonyl)but-3-en-2-il)piperidina-1-carboxamida



[0425] Mediante el uso de ácido 3-fluorofenilborónico en la primera etapa del procedimiento para los compuestos de los Ejemplos 61/62 y siguiendo las etapas posteriores, se obtuvo la mezcla de los compuestos del título. La mezcla se separó mediante HPLC preparativa (estado del HCl) para dar el pico 1 (LC-MS m/z: 419,2 [M+1]) y el pico 2 (LC-MS m/z: 419,2 [M+1]). No se determinó la estereoquímica absoluta de los compuestos del título.

Ejemplo 67

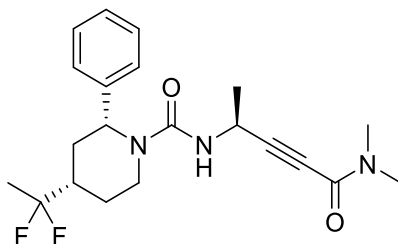
[0426] (2R,4S)-4-(1,1-difluoroetil)-2-(4-fluorofenil)-N-((S,E)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)piperidina-1-carboxamida; o (2S,4R)-4-(1,1-difluoroetil)-2-(4-fluorofenil)-N-((S,E)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)piperidina-1-carboxamida



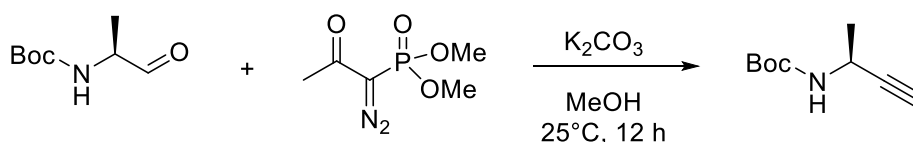
[0427] Mediante el uso del ácido 4-fluorofenilborónico en la misma primera etapa del procedimiento para los compuestos de los Ejemplos 61/62 y siguiendo las etapas posteriores, se obtuvo la mezcla diastereomérica que contiene el compuesto del título. La mezcla se separó mediante HPLC preparativa (condición de HCl) seguida de SFC quiral para dar el compuesto del título como pico 2. No se determinó la estereoquímica absoluta del compuesto del título. LC-MS m/z: 419,2 [M+1].

Ejemplo 68

[0428] (2R,4S)-4-(1,1-difluoroetil)-N-((S)-5-(dimetilamino)-5-oxopent-3-yn-2-il)-2-fenilpiperidina-1-carboxamida



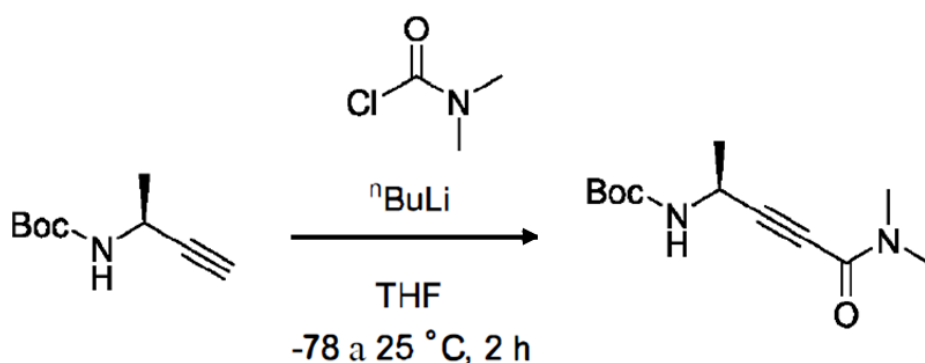
[0429] Etapa 1



[0430] A una solución de Boc-L-alanina aldehído (2,3 g, 13,23 mmol) en metanol (25 ml, 0,531 M) se añadió carbonato de potasio (5,5 g, 39,836 mmol) y dimetil (1-diazo-2-oxopropil)fosfonato (2,8 g, 14,61 mmol) a 25 °C. Se agitó la mezcla a 25 °C durante 12 horas. La mezcla de reacción se filtró y se

concentró bajo presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (ISCO®; columna ultrarrápida de sílice SepaFlash® de 12 g, eluyente de gradiente de acetato de etilo/éter de petróleo de 0~5 % a 40 ml/min) para dar N-[(1S)-1-metilprop-2-quinil]carbamato de terc-butilo como un sólido blanco (1,0 g, 45 % de rendimiento).

[0431] Etapa 2

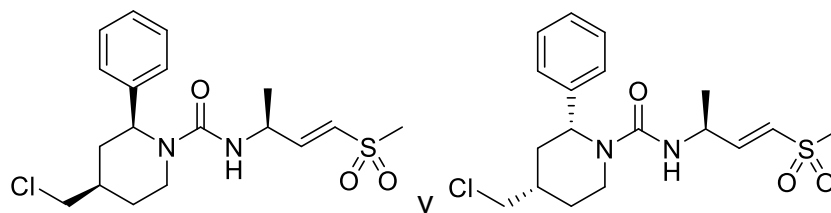


[0432] A una mezcla de N-[(1S)-1-metilprop-2-unil]carbamato de terc-butilo (0,5 g, 2,95 mmol) en THF (10 ml, 0,296 M) a -70 °C se añadió gota a gota una solución de n-butilio (1,54 ml, 3,84 mmol, 2,5 M). La mezcla resultante se agitó durante 1 hora a -70 °C antes de añadir cloruro de dimetilcarbamilo (0,35 ml, 3,84 mmol, 1,168 g/ml) a -70 °C. Se agitó la mezcla bajo N₂ a -78 °C durante 1 hora. A continuación, se agitó la mezcla bajo N₂ a 25 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción se vertió en una solución de NH₄Cl saturada helada (10 ml). La fase acuosa se extrajo con diclorometano (3 x 20 ml). La fase orgánica combinada se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró bajo presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en columna (SiO₂, PE:EA=20:1) para dar N-[(1S)-4-(dimetilamino)-1-metil-4-oxo-but-2-quinil]carbamato de terc-butilo como un aceite amarillo (0,35 g, 30 % de rendimiento).

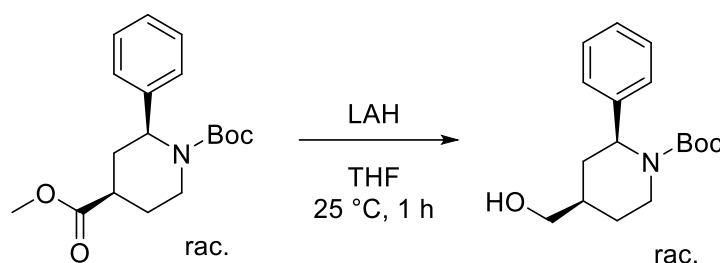
[0433] Se usó N-[(1S)-4-(dimetilamino)-1-metil-4-oxo-but-2-quinil]carbamato de PTSA/terc-butilo para obtener ácido (4S)-4-amino-N,N-dimetil-pent-2-inamida 4-metilbencenosulfónico. Siguiendo la etapa 8 con ácido (4S)-4-amino-N,N-dimetil-pent-2-inamida 4-metilbencenosulfónico y (2R,4S)-4-(1,1-difluoroetil)-2-fenilpiperidina, se obtuvo el compuesto del título. LC-MS m/z: 392,3 [M+1].

Ejemplos 69 y 70

[0434] (2S,4R)-4-(clorometil)-N-((S,E)-4-(metilsulfonyl)but-3-en-2-il)-2-fenilpiperidina-1-carboxamida/(2R,4S)-4-(clorometil)-N-((S,E)-4-(metilsulfonyl)but-3-en-2-il)-2-fenilpiperidina-1-carboxamida

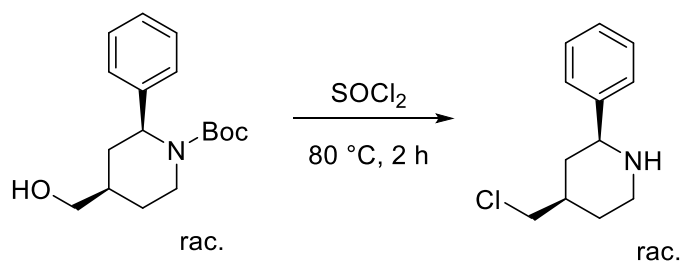


[0435] Etapa 1



[0436] A una solución de 1-(terc-butil) 4-metil rac-(2S,4R)-2-fenilpiperidina-1,4-dicarboxilato (500 mg, 1,57 mmol) en THF (6 ml, 0,261 M) se añadió hidruro de litio y aluminio (119 mg, 3,13 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 1 hora bajo N₂. La mezcla de reacción se desactivó al añadir Na₂SO₄·10H₂O a 25 °C, y a continuación se diluyó con agua (15 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 20 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 x 10 ml), se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó mediante TLC preparativa (SiO₂, éter de petróleo/acetato de etilo = 1/1) para dar rac-(2S,4R)-4-(hidroximetil)-2-fenil-piperidina-1-carboxilato de terc-butilo como un aceite incoloro (487 mg, 100 % de rendimiento).

[0437] Etapa 2



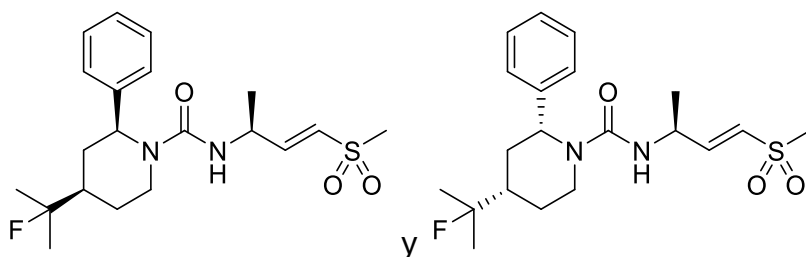
[0438] Se disolvió rac-(2S,4R)-4-(hidroximetil)-2-fenil-piperidin-1-carboxilato de

terc-butilo (100 mg, 0,34 mmol) en SOCl_2 (2 ml) y la mezcla de reacción se agitó a 80 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida hasta sequedad para dar un residuo. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa (C18, MeCN/ H_2O = 5 = 95 %) para dar rac-(2S,4R)-4-(clorometil)-2-fenilpiperidina como un sólido blanco (30 mg, 28 % de rendimiento).

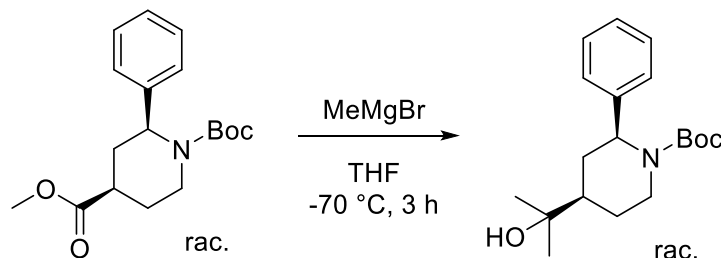
[0439] Siguiendo la etapa 8 del procedimiento A con rac-(2S,4R)-4-(clorometil)-2-fenilpiperidina y ácido (S,E)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-amina 4-metilbencenosulfónico, se obtuvo la mezcla diastereomérica de los compuestos del título. La mezcla se separó mediante HPLC preparativa (Phenomenex Luna C18 80*40 mm*3 μm , agua (HCl)-MeCN, 42-62 % B, 40 ml/min) para dar el pico 1 (LC-MS m/z: 385,1 [M+1]) y el pico 2 (LC-MS m/z: 385,1 [M+1]). No se determinó la estereoquímica absoluta de los compuestos del título.

Ejemplos 71 y 72

[0440] (2S,4R)-4-(2-fluoropropan-2-il)-N-((S,E)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)-2-fenilpiperidina-1-carboxamida/(2R,4S)-4-(2-fluoropropan-2-il)-N-((S,E)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)-2-fenilpiperidina-1-carboxamida



[0441] Etapa 1



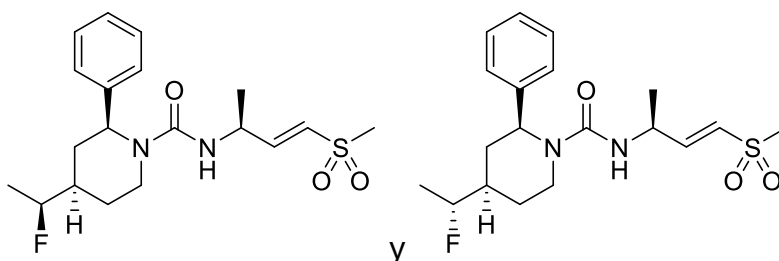
[0442] A la mezcla de 1-(terc-butil) 4-metil rac-(2S,4R)-2-fenilpiperidina-1,4-dicarboxilato (230 mg, 0,72 mmol) en THF (4 ml, 0,18 M) se añadió bromuro de metilmagnesio (0,480 ml, 1,44 mmol, 3 M) a -70 °C. A continuación, se agitó la mezcla a -70 °C durante 3 horas. La mezcla de reacción se añadió con NH_4Cl

ac. (5 ml) y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 10 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y el filtrado se concentró bajo presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó mediante TLC preparativa (SiO₂, éter de petróleo/acetato de etilo = 5/1) para dar rac-(2S,4R)-4-(2-hidroxiopropano-2-il)-2-fenilpiperidina-1-carboxilato de terc-butilo como un aceite incoloro (70 mg, 30 % de rendimiento).

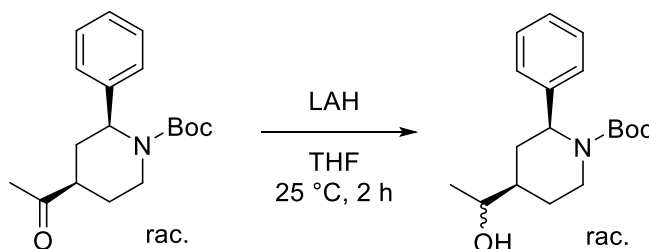
[0443] Siguiendo el procedimiento para los compuestos de los Ejemplos 61/62 de la etapa 4 con rac-(2S,4R)-4-(2-hidroxiopropano-2-il)-2-fenilpiperidina-1-carboxilato de terc-butilo y 5 equivalentes de DAST, se obtuvo la mezcla diastereomérica de los compuestos del título. La mezcla se separó mediante HPLC preparativa (estado del HCl) para dar el pico 1 (LC-MS m/z: 397,2 [M+1]) y el pico 2 (LC-MS m/z: 397,2 [M+1]). No se determinó la esteoquímica absoluta de los compuestos del título.

Ejemplos 73 y 74

[0444] (2S,4R)-4-((S)-1-fluoroetil)-N-((S,E)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)-2-fenilpiperidina-1-carboxamida/(2S,4R)-4-((R)-1-fluoroetil)-N-((S,E)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)-2-fenilpiperidina-1-carboxamida



[0445] Etapa 1



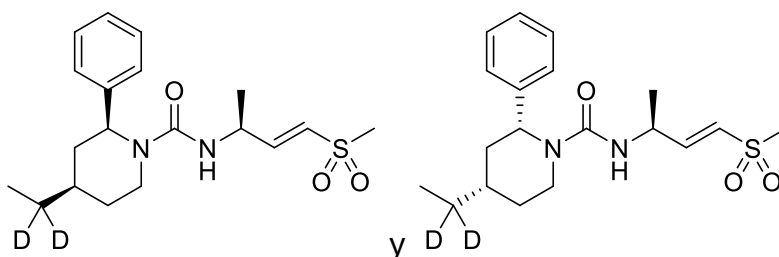
[0446] A una mezcla de rac-(2S,4R)-4-acetil-2-fenilpiperidina-1-carboxilato de terc-butilo (1,2 g, 3,96 mmol) en THF (20 ml, 0,198 M) se añadió solución de hidruro de litio y aluminio (375 mg, 9,89 mmol) a 0 °C y la mezcla resultante se agitó a 25 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción se desactivó mediante Na₂SO₄·10H₂O y se filtró. Los filtrados combinados se vertieron en agua (6 ml)

y se extrajeron con EtOAc (3 x 10 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 x 10 ml), se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida para dar rac-(2S,4R)-4-(1-hidroxietil)-2-fenil-piperidina-1-carboxilato de terc-butilo crudo como un aceite amarillo (1,0 g).

[0447] Siguiendo el procedimiento para los compuestos de los Ejemplos 61/62 de la etapa 4 con rac-(2S,4R)-4-(1-hidroxietil)-2-fenil-piperidin-1-carboxilato de terc-butilo y 2 equivalentes de DAST, se obtuvo la mezcla diastereomérica que contiene los compuestos del título (total de 4 diastereómeros). La mezcla se separó mediante SFC quiral (columna: (S,S)-WHELK_O1 (250*30 mm*5 um), condición: Neutro-IPA) para dar el pico 1 (LC-MS m/z: 383,2 [M+1]) y el pico 2 (LC-MS m/z: 383,2 [M+1]). No se determinó la estereoquímica absoluta de los compuestos del título.

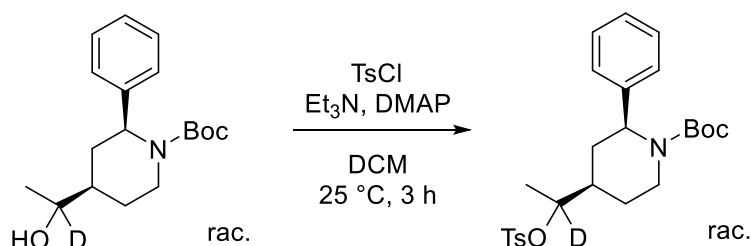
Ejemplos 75 y 76

[0448] (2S,4R)-4-(etil-1,1-d₂)-N-((S,E)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)-2-fenilpiperidina-1-carboxamida/(2R,4S)-4-(etil-1,1-d₂)-N-((S,E)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)-2-fenilpiperidina-1-carboxamida



[0449] Mediante el uso de deuteruro de litio y aluminio para seguir la etapa 1 del procedimiento para los compuestos de los Ejemplos 73/74, se obtuvo rac-(2S,4R)-4-(1-hidroxietil-1-d)-2-fenilpiperidina-1-carboxilato de terc-butilo.

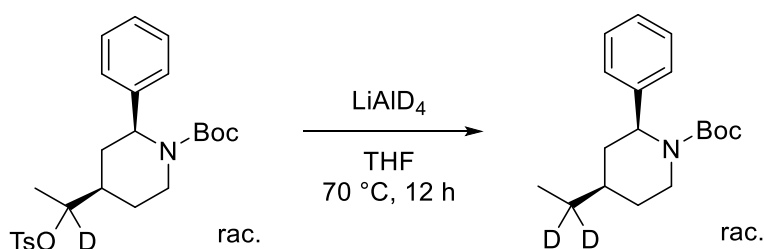
[0450] Etapa 1



[0451] A una solución de rac-(2S,4R)-4-(1-hidroxietil-1-d)-2-fenilpiperidina-1-carboxilato de terc-butilo (2,5 g, 8,16 mmol) en DCM (30 ml, 0,272 M) se añadió

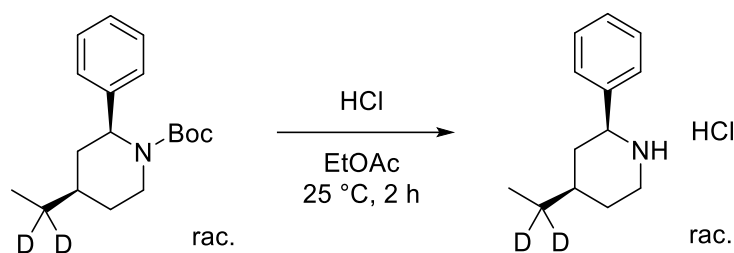
cloruro de p-toluenosulfonilo (2,3 g, 12,24 mmol), trietilamina (3,4 ml, 24,48 mmol) y 4-(dimetilamino)piridina (299 mg, 2,45 mmol) bajo N₂ y se agitó la mezcla a 25 °C durante 3 horas. El residuo se diluyó con agua (20 ml) y se extrajo con DCM (3 x 30 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 x 20 ml), se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó mediante TLC preparativa (SiO₂, éter de petróleo/acetato de etilo = 3/1) para dar rac-(2S,4R)-4-[1-deuterio-1-(p-tolilsulfonilo)etil]-2-fenil-piperidin-1-carboxilato de terc-butilo como un sólido blanco (1,40 g, 37 % de rendimiento).

[0452] Etapa 2



[0453] A una solución de rac-(2S,4R)-4-[1-deuterio-1-(p-tolilsulfonilo)etil]-2-fenil-piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (500 mg, 1,09 mmol) en THF (10 ml, 0,109 M) se añadió deuteruro de litio y aluminio (45,6 mg, 1,09 mmol). Se agitó la mezcla a 70 °C durante 12 horas en N₂. La mezcla de reacción se desactivó al añadir Na₂SO₄·10H₂O a 0 °C, y a continuación se diluyó con agua (20 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 25 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 x 15 ml), se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida (Biotage mediante el uso de una columna de gel de sílice ultrarrápida Agela de 10 g, que eluye con acetato de etilo en éter de petróleo de 0 % a 15 %) para dar rac-(2S,4R)-4-(1,1-dideuterioetil)-2-fenil-piperidina-1-carboxilato de terc-butilo como un aceite incoloro (93 mg, 29 % de rendimiento).

[0454] Etapa 3

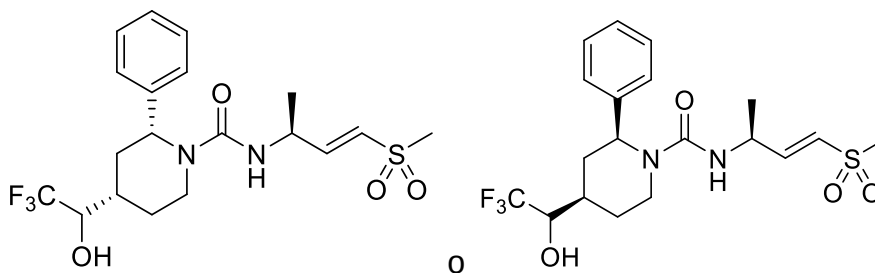


[0455] Se disolvió rac-(2S,4R)-4-(1,1-dideuterioetil)-2-fenil-piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (93 mg, 0,32 mmol) en EtOAc/HCl (2 ml) y la mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida hasta sequedad para dar clorhidrato de rac-(2S,4R)-4-(1,1-dideuterioetil)-2-fenil-piperidina cruda como un sólido blanco (50 mg).

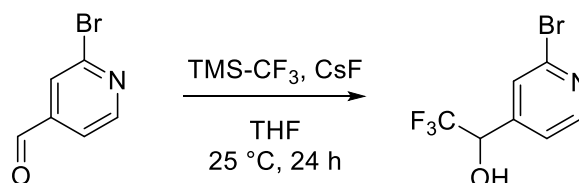
[0456] Siguiendo la etapa 8 del procedimiento A con clorhidrato de rac-(2S,4R)-4-(1,1-dideuterioetil)-2-fenil-piperidina y ácido 4-metilbencenosulfónico de (S,E)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-amina, se obtuvo la mezcla de los compuestos del título. La mezcla se separó mediante HPLC preparativa para dar el pico 1 (LC-MS m/z: 367,3 [M+1]) y el pico 2 (LC-MS m/z: 367,3 [M+1]). No se determinó la estereoquímica absoluta de los compuestos del título.

Ejemplo 77

[0457] (2R,4S)-N-((S,E)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)-2-fenil-4-((R)-2,2,2-trifluoro-1-hidroxietil)piperidina-1-carboxamida; o



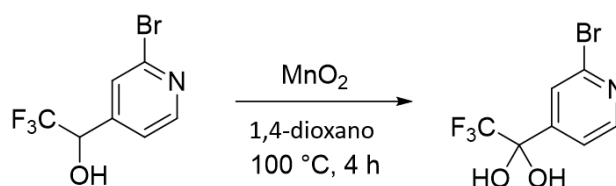
[0458] Etapa 1



[0459] A una solución de 2-bromopiridina-4-carboxaldehído (1 g, 5,38 mmol) en THF (10 ml, 0,538 M) se añadió trimetil(trifluorometil)silano (994 mg, 6,99 mmol) y fluoruro de cesio (163 mg) a 25 °C. La mezcla de reacción se agitó a

25 °C por 24 horas. La reacción se diluyó con agua (10 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 20 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (SiO₂, PE/EA = 100/1 a 78/22) para dar 1-(2-bromo-4-piridil)-2,2,2-trifluoro-etanol como un sólido blanco (1,5 g, 87 % de rendimiento).

[0460] Etapa 2

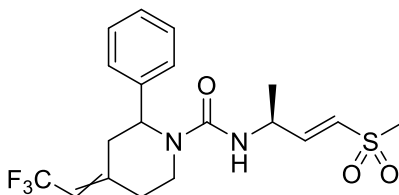


[0461] A una solución de 1-(2-bromo-4-piridil)-2,2,2-trifluoroetanol (500 mg, 1,95 mmol) en 1,4-dioxano (5 ml, 0,391 M) se añadió dióxido de manganeso (3,23 g, 37,11 mmol) a 25 °C y se agitó la mezcla a 100 °C por 4 horas. La mezcla se filtró y el filtrado se concentró bajo presión reducida para dar 1-(2-bromo-4-piridil)-2,2,2-trifluoro-etano-1,1-diol crudo como un sólido blanco (420 mg).

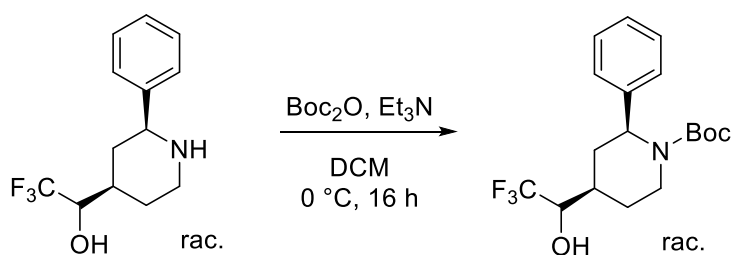
[0462] Siguiendo la etapa 1 del procedimiento B con 1-(2-bromo-4-piridil)-2,2,2-trifluoro-etano-1,1-diol y la etapa 2 posterior, se obtuvo 2,2,2-trifluoro-1-[rac-(2S,4R)-2-fenil-4-piperidil]etanol. Siguiendo la etapa 8 del procedimiento A con 2,2,2-trifluoro-1-[rac-(2S,4R)-2-fenil-4-piperidil]etanol, se obtuvo la mezcla diastereomérica que contiene el compuesto del título. La mezcla se separó mediante HPLC preparativa para dar el compuesto del título. No se determinó la estereoquímica absoluta del compuesto del título. LC-MS m/z: 435,1 [M+1].

Ejemplo 78

[0463] N-((S,E)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)-2-fenil-4-(2,2,2-trifluoroetilideno)piperidina-1-carboxamida

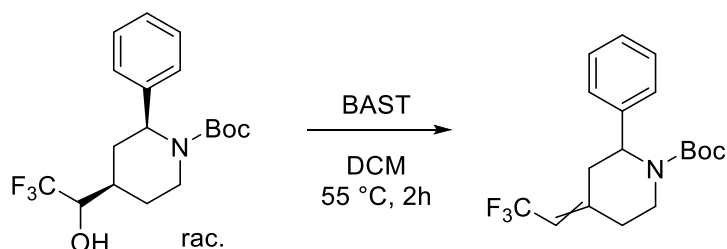


[0464] Etapa 1



[0465] A una solución de 2,2,2-trifluoro-1-[rac-(2S,4R)-2-fenil-4-piperidil]etanol (700 mg, 2,70 mmol) en DCM (8 ml, 0,338 M) se añadió trietilamina (546 mg, 5,40 mmol) y dicarbonato de di-terc-butilo (706 mg, 3,24 mmol) a 0 °C. Se agitó la mezcla a 0 °C durante 16 horas. El residuo se vertió en agua (10 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 10 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 x 10 ml), se secaron con Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida (SiO₂, PE/EtOAc=1/0 a 78/22) para dar rac-(2S,4R)-2-fenil-4-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxietil)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo como un aceite amarillo (700 mg, 72 % de rendimiento).

[0466] Etapa 2



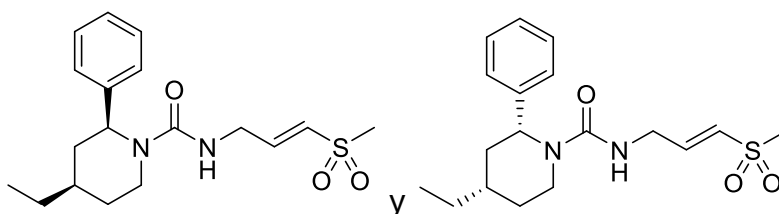
[0467] A una solución de 2-fenil-4-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-etil)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (150 mg, 0,42 mmol) en DCM (0,5 ml, 0,835 M) se añadió BAST (1 ml) a 0 °C bajo N₂. La mezcla de reacción se agitó a 55 °C durante 2 horas. La mezcla se diluyó con NaHCO₃ acuoso (15 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 15 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 ml), se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron bajo presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó mediante TLC preparativa (SiO₂, éter de petróleo/acetato de etilo = 4/1 R_f (producto) = 0,6) para dar 2-fenil-4-(2,2,2-trifluoroetilideno)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo como un sólido blanco (100 mg, 70 % de rendimiento).

[0468] Se trató 2-fenil-4-(2,2,2-trifluoroetilideno)piperidina-1-carboxilato de terc-

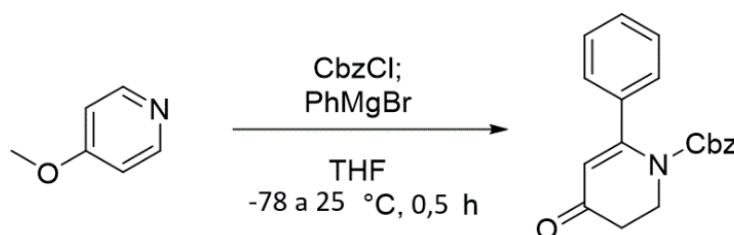
butilo con HCl/dioxano a 0 °C por 30 minutos y se concentró bajo presión reducida para obtener clorhidrato de 2-fenil-4-(2,2,2-trifluoroetilideno)piperidina. Siguiendo la etapa 8 del procedimiento A con clorhidrato de 2-fenil-4-(2,2,2-trifluoroetilideno)piperidina y ácido (S,E)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-amina 4-metilbencenosulfónico, se obtuvo el compuesto del título. LC-MS m/z: 417,1 [M+1].

Ejemplos 79 y 80

[0469] (2S,4R)-4-etil-N-((E)-3-(metilsulfonil)alil)-2-fenilpiperidina-1-carboxamida/(2R,4S)-4-etil-N-((E)-3-(metilsulfonil)alil)-2-fenilpiperidina-1-carboxamida

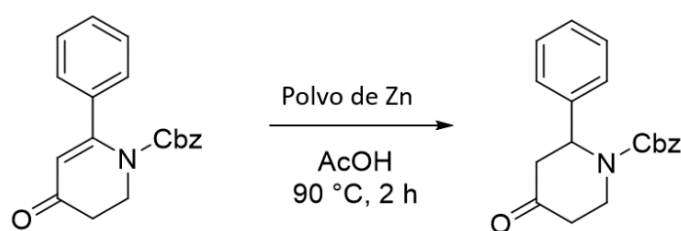


[0470] Etapa 1



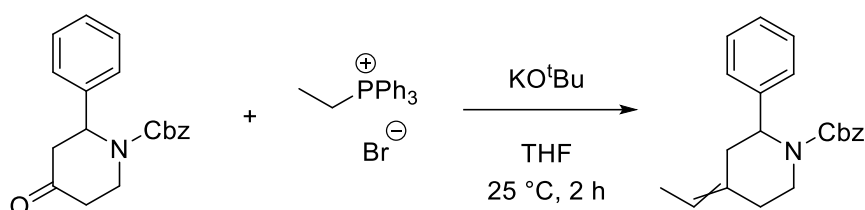
[0471] A una solución de 4-metoxipiridina (5 g, 45,82 mmol) en THF (50 ml) se añadió cloroformato de bencilo (7,8 g, 45,82 mmol) gota a gota a -78 °C y se agitó la mezcla durante 0,5 horas. Se añadió bromo(fenil)magnesio (10,0 g, 54,98 mmol) lentamente a la mezcla a -78 °C. Se agitó la mezcla a -78 °C durante 0,5 horas y se dejó calentar hasta 25 °C y se agitó durante 0,5 horas. El residuo se desactivó con HCl (2 M, 40 ml) y el disolvente orgánico se eliminó bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (ISCO®; columna ultrarrápida de sílice SepaFlash® de 120 g, eluyente de gradiente de acetato de etilo/éter de petróleo de 0~25 % a 100 ml/min) para dar 4-oxo-2-fenil-2,3-dihidropiridina-1-carboxilato de bencilo 1 como un sólido blanco (3,0 g, 92 %).

[0472] Etapa 2



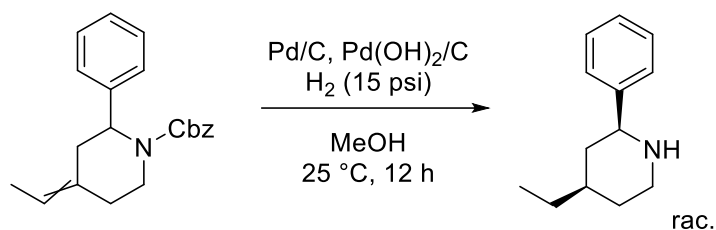
[0473] A una solución de 4-oxo-2-fenil-2,3-dihidropiridin-1-carboxilato de bencilo (4 g, 13,02 mmol) en ácido acético (30 ml, 0,434 M) se añadió lentamente polvo de cinc (21 g, 325,4 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 90 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción se vertió en agua (50 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 35 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 x 30 ml), se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida para dar 4-oxo-2-fenil-piperidin-1-carboxilato de bencilo crudo como un sólido blanco (3,0 g).

[0474] Etapa 3



[0475] A una suspensión de bromuro de etiltrifenilfosfonio (3,6 g, 9,70 mmol) en THF (20 ml) se añadió terc-butóxido de potasio (9,70 ml, 9,70 mmol, 1 M) a 0 °C y se agitó a 0 °C durante 1 hora. A continuación, se añadió lentamente a la mezcla una solución de 4-oxo-2-fenil-piperidina-1-carboxilato de bencilo (1,5 g, 4,85 mmol) en THF (10 ml). La mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 2 horas. La mezcla se diluyó con EtOAc (60 ml), se lavó con agua (2 x 10 ml) y salmuera (2 x 10 ml), se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida (SiO₂, que eluye con EtOAc al 10 % en éter de petróleo) para dar 4-etilideno-2-fenil-piperidina-1-carboxilato de bencilo como un aceite incoloro (1,20 g, 77 % de rendimiento).

[0476] Etapa 4

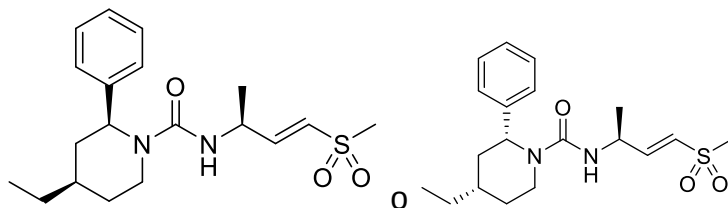


[0477] A una solución de 4-etilideno-2-fenil-piperidina-1-carboxilato de bencilo (600 mg, 1,87 mmol) en metanol (10 ml, 0,187 M) se añadió Pd/C (250 mg) y Pd(OH)₂/C (250 mg). Se agitó la mezcla a 25 °C durante 12 horas bajo H₂ (15 psi). La mezcla se filtró y la torta del filtro se lavó con MeOH (3 x 15 ml). Los filtrados combinados se concentraron bajo presión reducida para dar rac-(2S,4R)-4-etil-2-fenil-piperidina crudo como un aceite incoloro (220 mg, 62 % de rendimiento).

[0478] Siguiendo la etapa 8 del Procedimiento A con rac-(2S,4R)-4-etil-2-fenil-piperidina, se obtuvo la mezcla de los compuestos del título. La mezcla se separó mediante SFC quiral ((S,S)WHELK-O1 (250*25 mm*10 µm), EtOH neutro) para dar el pico 1 (LC-MS m/z: 351,2 [M+1]) y el pico 2 (LC-MS m/z: 351,2 [M+1]). No se determinó la estereoquímica absoluta de los compuestos del título.

Ejemplo 81

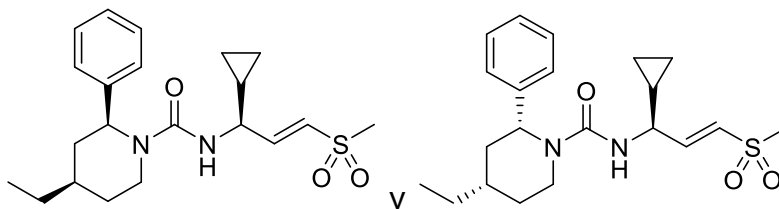
[0479] (2S,4R)-4-etil-N-((S,E)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)-2-fenilpiperidina-1-carboxamida; o (2R,4S)-4-etil-N-((S,E)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)-2-fenilpiperidina-1-carboxamida



[0480] Siguiendo la etapa 8 del procedimiento A con rac-(2S,4R)-4-etil-2-fenil-piperidina y ácido (S,E)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-amina 4-metilbencenosulfónico, se obtuvo la mezcla diastereomérica que contiene el compuesto del título. La mezcla se separó mediante SFC quiral (columna: Chiralcel WK-3) para dar el compuesto del título como pico 1. No se determinó la estereoquímica absoluta del compuesto del título. LC-MS m/z: 365,1 [M+1].

Ejemplos 82 y 83

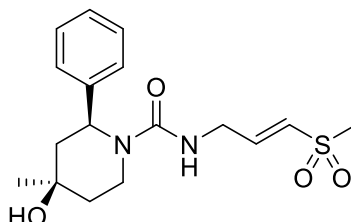
[0481] (2S,4R)-N-((S,E)-1-ciclopropil-3-(metilsulfonyl)alil)-4-etil-2-fenilpiperidina-1-carboxamida/(2R,4S)-N-((S,E)-1-ciclopropil-3-(metilsulfonyl)alil)-4-etil-2-fenilpiperidina-1-carboxamida



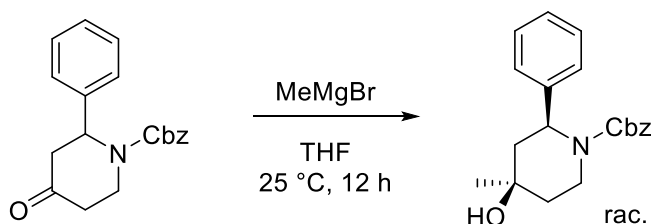
[0482] Siguiendo la etapa 8 del procedimiento A con rac-(2S,4R)-4-etil-2-fenilpiperidina y ácido [(E,1S)-1-ciclopropil-3-metilsulfonyl-alil]amina 4-metilbencenosulfónico, se obtuvo la mezcla de los compuestos del título. La mezcla se separó mediante SFC quiral (columna: Chiralcel WK-3) para dar el pico 1 (LC-MS m/z: 391,2 [M+1]) y el pico 2 (LC-MS m/z: 391,2 [M+1]). No se determinó la estereoquímica absoluta de los compuestos del título.

Ejemplo 84

[0483] rac-(2S,4R)-4-hidroxi-4-metil-N-((E)-3-(metilsulfonyl)alil)-2-fenilpiperidina-1-carboxamida



[0484] Etapa 1



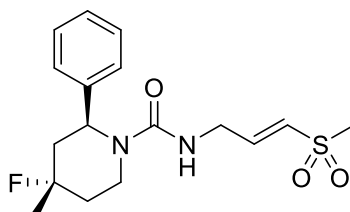
[0485] A una solución de 4-oxo-2-fenil-piperidina-1-carboxilato de bencilo (2,0 g, 6,47 mmol) en THF (20 ml, 0,323 M) se añadió bromuro de metilmagnesio (1,54 g, 12,93 mmol) a 25 °C. A continuación, la mezcla se dejó calentar hasta 25 °C y se agitó durante 12 horas. La mezcla de reacción se diluyó con agua (20 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 20 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida

para dar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida (SiO_2 , éter de petróleo/acetato de etilo = 5/1) para dar rac-(2S,4R)-4-hidroxi-4-metil-2-fenilpiperidina-1-carboxilato de bencilo como un aceite incoloro (890 mg, 42 % rendimiento).

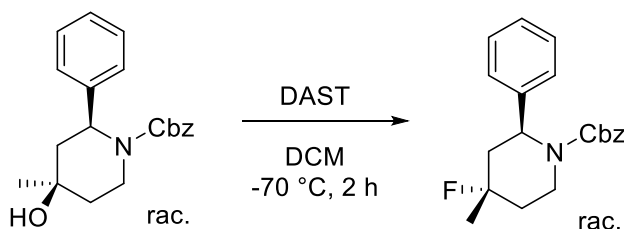
[0486] Siguiendo la etapa 4 del procedimiento para el compuesto del Ejemplo 81/82 con rac-(2S,4R)-4-hidroxi-4-metil-2-fenilpiperidin-1-carboxilato de bencilo, se obtuvo rac-(2S,4R)-4-metil-2-fenil-piperidin-4-ol. Siguiendo la etapa 8 del procedimiento A con rac-(2S,4R)-4-metil-2-fenil-piperidin-4-ol, se obtuvo el compuesto del título. LC-MS m/z: 353,1 [M+1], 335,1 [M-17].

Ejemplo 85

[0487] rac-(2S,4S)-4-fluoro-4-metil-N-((E)-3-(metilsulfonil)alil)-2-fenilpiperidina-1-carboxamida



[0488] Etapa 1



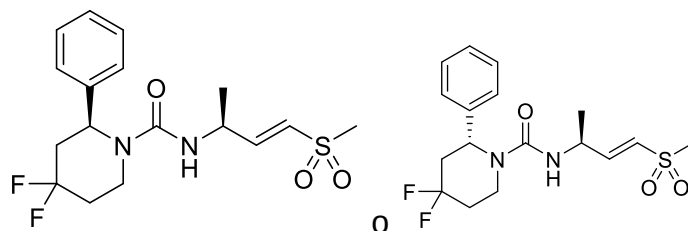
[0489] A una solución de rac-(2S,4R)-4-hidroxi-4-metil-2-fenilpiperidina-1-carboxilato (500 mg, 1,54 mmol) en DCM (10 ml, 0,154 M) se añadió gota a gota trifluoruro de dietilaminosulfuro (1,24 g, 7,68 mmol) a -70 °C. Se agitó la mezcla a -70 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción se diluyó con agua (5 ml) y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 10 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron bajo presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida (SiO_2 , éter de petróleo/acetato de etilo = 5/1) para dar rac-(2S,4S)-4-fluoro-4-metil-2-fenilpiperidina-1-carboxilato de bencilo como un aceite incoloro (200 mg, 40 % de rendimiento).

[0490] Siguiendo la etapa 4 del procedimiento para el compuesto del Ejemplo

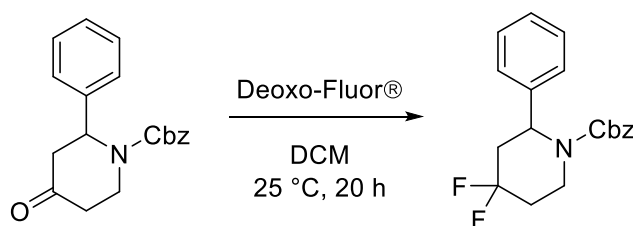
79/80 con rac-(2S,4S)-4-fluoro-4-metil-2-fenil-piperidina-1-carboxilato de bencilo, se obtuvo rac-(2S,4S)-4-fluoro-4-metil-2-fenilpiperidina. Siguiendo la etapa 8 del procedimiento A con rac-(2S,4S)-4-fluoro-4-metil-2-fenilpiperidina, se obtuvo el compuesto del título. LC-MS m/z: 355,1 [M+1].

Ejemplo 86

[0491] (S)-4,4-difluoro-N-((S,E)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)-2-fenilpiperidina-1-carboxamida; o (R)-4,4-difluoro-N-((S,E)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)-2-fenilpiperidina-1-carboxamida



[0492] Etapa 1



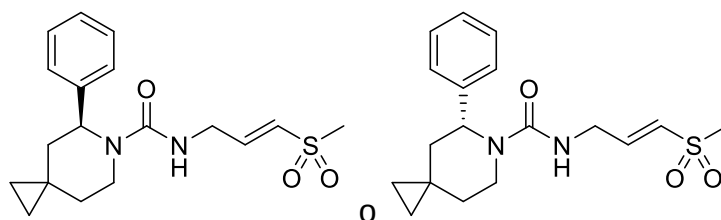
[0493] A una solución de 4-oxo-2-fenil-piperidina-1-carboxilato de bencilo (200 mg, 0,65 mmol) en DCM (5 ml, 0,123 M) se añadió Deoxo-Fluor® (0,72 g, 3,23 mmol) a 0 °C y se agitó la mezcla a 25 °C por 20 horas. La mezcla de reacción se vertió en NaHCO₃ acuoso saturado helado para ajustar el pH 7~8 y se extrajo con DCM (3 x 15 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 x 10 ml), se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida para dar 4,4-difluoro-2-fenil-piperidina-1-carboxilato de bencilo crudo como un aceite amarillo (280 mg).

[0494] Siguiendo la etapa 4 del procedimiento para los compuestos del Ejemplo 79/80 con 4,4-difluoro-2-fenil-piperidina-1-carboxilato de bencilo, se obtuvo 4,4-difluoro-2-fenil-piperidina. Siguiendo la etapa 8 del procedimiento A con 4,4-difluoro-2-fenil-piperidina y ácido (S,E)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-amina 4-metilbencenosulfónico, se obtuvo la mezcla diastereomérica que contiene el compuesto del título. La mezcla se separó mediante SFC quiral (columna: WK)

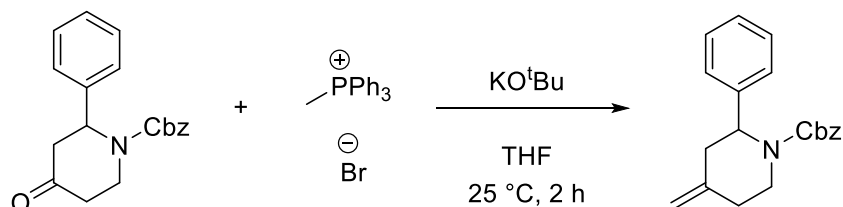
para dar el compuesto del título como pico 1. No se determinó la estereoquímica absoluta del compuesto del título. LC-MS m/z : 373,1 $[M+1]$.

Ejemplo 87

[0495] (S,E)-N-(3-(metilsulfonil)alil)-5-fenil-6-azaspiro[2.5]octano-6-carboxamida; o (R,E)-N-(3-(metilsulfonil)alil)-5-fenil-6-azaspiro[2.5]octano-6-carboxamida

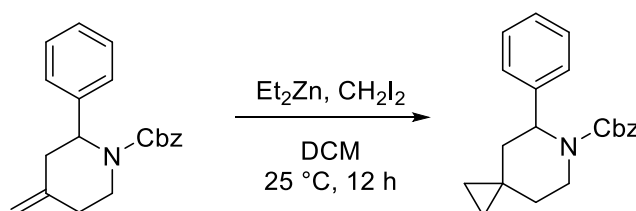


[0496] Etapa 1



[0497] A una suspensión de bromuro de metiltrifenilfosfonio (11,5 g, 32,33 mmol) en THF (80 ml) se añadió terc-butóxido de potasio (32,3 ml, 32,33 mmol, 1 M) a 0 °C y se agitó la mezcla a 0 °C por 5 minutos. A continuación, se añadió lentamente una solución de 4-oxo-2-fenil-piperidina-1-carboxilato de bencilo (5 g, 16,16 mmol) en THF (10 ml). La mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 2 horas. La mezcla se diluyó con EtOAc (200 ml), se lavó con agua (2 x 40 ml) y salmuera (2 x 80 ml), se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró bajo presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (ISCO®; columna ultrarrápida de sílice SepaFlash® de 40 g, eluyente de gradiente de acetato de etilo/éter de petróleo de 0~5 % a 80 ml/min) para dar 4-metilen-2-fenil-piperidin-1-carboxilato de bencilo como sólido amarillo (3,8 g, 76 % de rendimiento).

[0498] Etapa 2

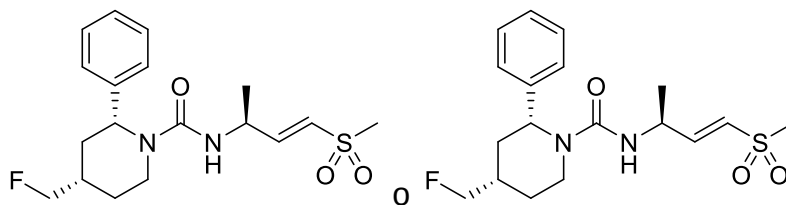


[0499] A una solución de dietilzinc (18 ml, 18 mmol, 1 M) se añadió diyodometano (1,8 ml, 22,35 mmol, 3,325 g/ml) por medio del uso de una jeringa muy lentamente a 0 °C. Se agitó la mezcla a 0 °C durante 0,5 horas. A continuación, la mezcla de reacción se trató con 4-metilen-2-fenil-piperidin-1-carboxilato de bencilo (600 mg, 1,96 mmol) en DCM (2 ml, 0,976 M) a 0 °C durante 2 horas. La mezcla se dejó calentar hasta 25 °C y se agitó durante 12 horas. La mezcla de reacción se filtró a través de una almohadilla de celita, se lavó con EtOAc (50 ml) y el filtrado se concentró bajo presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa (C18, agua (HCl)/MeCN) para dar 7-fenil-6-azaspiro[2.5]octano-6-carboxilato de bencilo como un aceite amarillo claro (400 mg, 64 % de rendimiento).

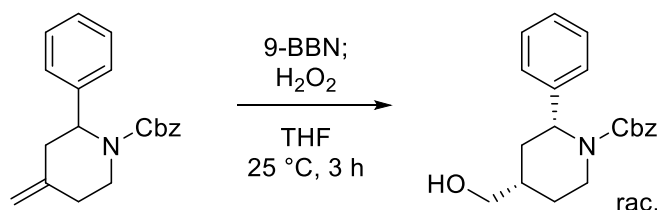
[0500] Siguiendo la etapa 4 del procedimiento para el compuesto del Ejemplo 79/80 con 7-fenil-6-azaspiro[2.5]octano-6-carboxilato de bencilo, se obtiene 7-fenil-6-azaspiro[2.5]octano. Siguiendo la etapa 8 del procedimiento A con 7-fenil-6-azaspiro[2.5]octano, se obtiene la mezcla racémica que contiene el compuesto del título. La mezcla se separó mediante SFC quiral ((S,S)WHELK-O1 (250*30 mm*10 µm), MeOH neutro) para dar el compuesto del título como pico 1. No se determinó la estereoquímica absoluta del compuesto del título. LC-MS m/z: 349,1 [M+1].

Ejemplo 88

[0501] (2R,4S)-4-(fluorometil)-N-((S,E)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)-2-fenilpiperidina-1-carboxamida; o (2S,4R)-4-(fluorometil)-N-((S,E)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)-2-fenilpiperidina-1-carboxamida

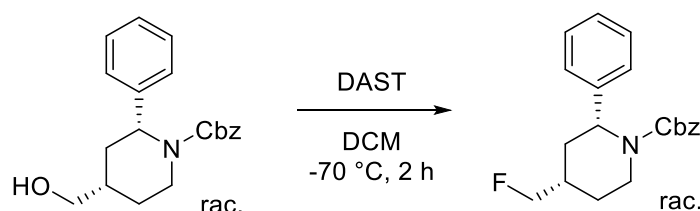


[0502] Etapa 1



[0503] Se añadió 4-metilen-2-fenil-piperidin-1-carboxilato de bencilo (3,8 g, 12,36 mmol) a una solución de 9-borabicyclo[3.3.1]nonano (74,2 ml, 37,09 mmol, 0,5 M) y se agitó la mezcla a 25 °C durante 3 horas. La mezcla se enfrió hasta 0 °C y se añadió gota a gota peróxido de hidrógeno (22,4 g, 197,79 mmol). Después de agitar a 0 °C durante 0,5 horas, la mezcla de reacción se desactivó al añadir $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ acuoso (100 ml) a 25 °C. La mezcla se vertió en agua (150 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 100 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 x 150 ml), se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron, y se concentraron bajo presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (ISCO®; columna ultrarrápida de sílice SepaFlash® de 80 g, eluyente de gradiente de acetato de etilo/éter de petróleo de 0~5 % a 100 ml/min) para dar rac-(2R,4S)-4-(hidroximetil)-2-fenilpiperidina-1-carboxilato de bencilo como un aceite incoloro (2,0 g, 50 %).

[0504] Etapa 2



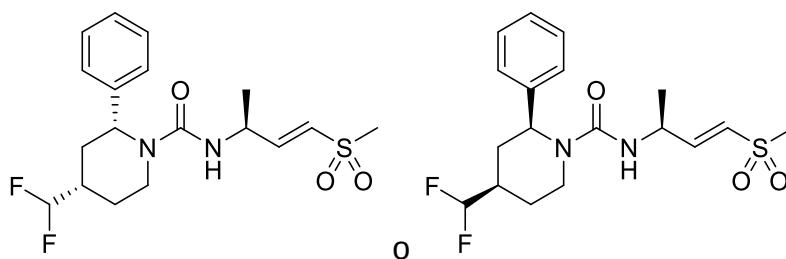
[0505] A la mezcla de rac-(2R,4S)-4-(hidroximetil)-2-fenilpiperidina-1-carboxilato de bencilo (100 mg, 0,31 mmol) en DCM (10 ml, 0,031 M) se añadió trifluoruro de dietilaminosulfuro (49,5 mg, 0,31 mmol) gota a gota a -70 °C. Después de agitar a -70 °C durante 2 horas, la mezcla de reacción se añadió con agua (20 ml) y la fase acuosa se extrajo con DCM (3 x 15 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y el filtrado se concentró bajo presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa (columna: Phenomenex Luna 80*30 mm*3 μm ; fase móvil: agua (TFA)-MeCN; B %:40 %-70 %, 8 min) para dar rac-(2R,4S)-4-(fluorometil)-2-fenilpiperidina-1-carboxilato de bencilo como sólido blanco (30 mg, 30 % de rendimiento).

[0506] Siguiendo la etapa 4 del procedimiento para el compuesto del Ejemplo 79/80 con rac-(2R,4S)-4-(fluorometil)-2-fenilpiperidina-1-carboxilato de bencilo,

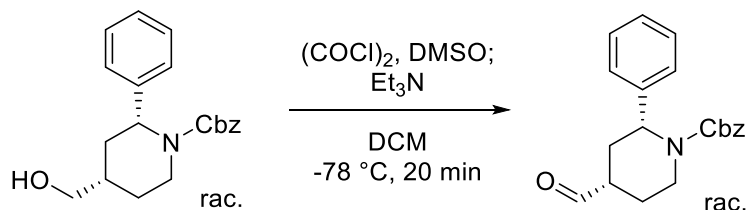
se obtuvo rac-(2R,4S)-4-(fluorometil)-2-fenilpiperidina. Siguiendo la etapa 8 del Procedimiento A con rac-(2R,4S)-4-(fluorometil)-2-fenilpiperidina y ácido (S,E)-4-(metilsulfonyl)but-3-en-2-amina 4-metilbencenosulfónico, se obtuvo la mezcla diastereomérica que contiene el compuesto del título. La mezcla se separó mediante HPLC preparativa (columna: Waters Xbridge Prep OBD C18 150*40 mm*10 um, fase móvil: agua (NH₄HCO₃)-MeCN, 20-45 % B) para dar el compuesto del título como pico 2. No se determinó la stereoquímica absoluta del compuesto del título. LC-MS m/z: 369,1 [M+1].

Ejemplo 89

[0507] (2R,4S)-4-(difluorometil)-N-((S,E)-4-(metilsulfonyl)but-3-en-2-il)-2-fenilpiperidina-1-carboxamida; o (2S,4R)-4-(difluorometil)-N-((S,E)-4-(metilsulfonyl)but-3-en-2-il)-2-fenilpiperidina-1-carboxamida



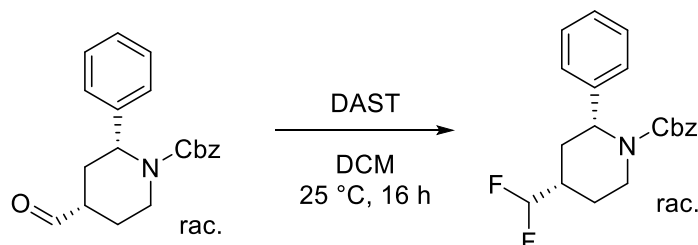
[0508] Etapa 1



[0509] A una solución de dimetilsulfóxido (360 mg, 4,61 mmol) en DCM anhidro (6 ml, 0,256 M) a -78 °C se añadió cloruro de oxalilo (488 mg, 3,84 mmol). Después de agitar la mezcla a -78 °C por 10 minutos, se añadió lentamente una solución de rac-(2R,4S)-4-(hidroximetil)-2-fenilpiperidin-1-carboxilato de bencilo (500 mg, 1,54 mmol) en DCM anhidro (1 ml). Después de agitar la mezcla a -78 °C por 40 minutos, se añadió trietilamina (770 mg) lentamente. La mezcla de reacción se agitó a -78 °C por 5 minutos y se calentó hasta temperatura ambiente por 20 minutos adicionales. La mezcla de reacción se desactivó al añadir agua (10 ml) a 20 °C y se extrajo con DCM (3 x 10 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (15 ml), se secaron

sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida para dar rac-(2R,4S)-4-formil-2-fenilpiperidina-1-carboxilato de bencilo crudo como un aceite amarillo pálido (450 mg, 91 % de rendimiento).

[0510] Etapa 2

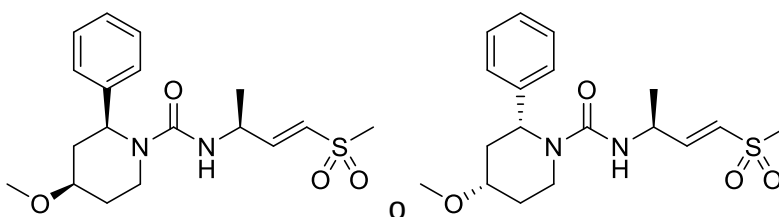


[0511] A una solución de rac-(2R,4S)-4-formil-2-fenilpiperidina-1-carboxilato (450 mg, 1,39 mmol) en DCM (5 ml, 0,278 M) se añadió DAST (675 mg) a 0 °C. Se agitó la mezcla a 25 °C durante 16 horas. La mezcla de reacción se desactivó al añadir NaHCO₃ acuoso a 20 °C, y se extrajo con DCM (3 x 10 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 ml), se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida para dar rac-(2R,4S)-4-(difluorometil)-2-fenilpiperidina-1-carboxilato de bencilo crudo como un aceite amarillo (470 mg).

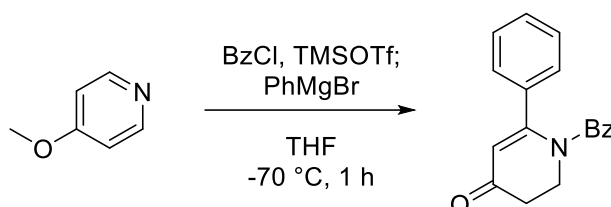
[0512] Siguiendo la etapa 4 del procedimiento para el compuesto del Ejemplo 79/80 con rac-(2R,4S)-4-(difluorometil)-2-fenilpiperidina-1-carboxilato de bencilo, se obtuvo rac-(2R,4S)-4-(difluorometil)-2-fenilpiperidina. Siguiendo la etapa 8 del procedimiento A con rac-(2R,4S)-4-(difluorometil)-2-fenilpiperidina y ácido (S,E)-4-(metilsulfonyl)but-3-en-2-amina 4-metilbencenosulfónico, se obtuvo la mezcla diastereomérica que contiene el compuesto del título. La mezcla se separó mediante HPLC preparativa (Phenomenex C18 80*40 mm*3 uM, agua (HCl)-MeCN, 40-60 % B, 40 ml/min) para dar el compuesto del título como pico 2. No se determinó la estereoquímica absoluta del compuesto del título. LC-MS m/z: 387,1 [M+1].

Ejemplo 90

[0513] (2S,4R)-4-metoxi-N-((S,E)-4-(metilsulfonyl)but-3-en-2-il)-2-fenilpiperidina-1-carboxamida; o (2R,4S)-4-metoxi-N-((S,E)-4-(metilsulfonyl)but-3-en-2-il)-2-fenilpiperidina-1-carboxamida

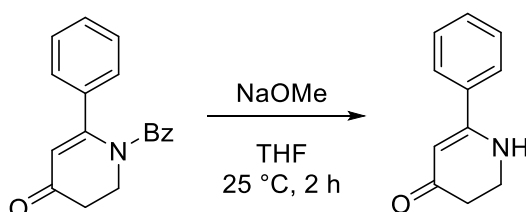


[0514] Etapa 1



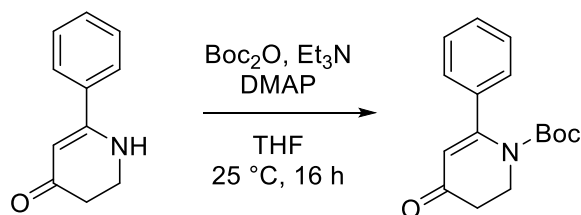
[0515] A una solución de 4-metoxipiridina (10 g, 91,63 mmol) en THF (120 ml, 0,764 M) se añadió cloruro de benzoilo (12,9 g, 91,63 mmol) y trifluorometanosulfonato de trimetilsililo (20,4 g, 91,63 mmol) a 25 °C. Se agitó la mezcla a 25 °C durante 0,5 horas y después se enfrió hasta -70 °C. A la mezcla se añadió bromuro de fenilmagnesio (3M, 36,6 ml) y se agitó la mezcla a -70 °C durante 1 hora. La mezcla de reacción se inactivó al añadir NH_4Cl acuoso saturado (150 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 80 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (200 ml), se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron bajo presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida (gel de sílice que se eluye con éter de petróleo/acetato de etilo = 100: 1 a 1: 1) para dar 1-benzoil-2-fenil-2,3-dihidropiridin-4-ona como un aceite amarillo (24,0 g, 94 % de rendimiento).

[0516] Etapa 2



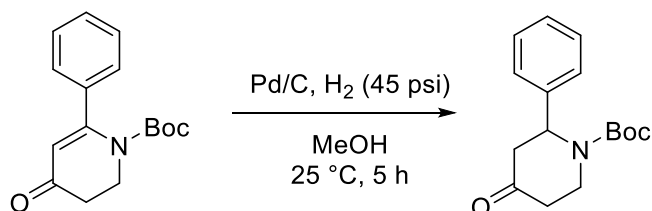
[0517] A una solución de 1-benzoil-2-fenil-2,3-dihidropiridin-4-ona (48 g, 173 mmol) en THF (50 ml) se añadió NaOMe (5 M, 48 ml). Se agitó la mezcla a 25 °C durante 2 horas. La mezcla se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró para dar 2-fenil-2,3-dihidro-1H-piridin-4-ona cruda (20 g).

[0518] Etapa 3



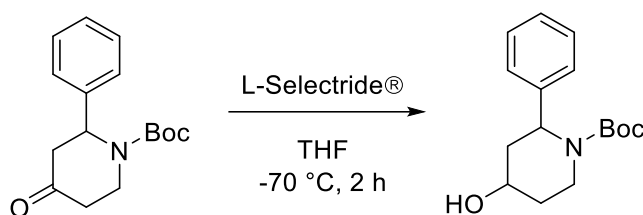
[0519] A una solución de 2-fenil-2,3-dihidro-1H-piridin-4-ona (20 g, 115,47 mmol) en THF (200 ml, 0,577 M) se añadió dicarbonato de di-terc-butilo (37,8 g, 173,2 mmol), trietilamina (23,4 g, 230,93 mmol) y 4-(dimetilamino)piridina (7,1 g, 57,73 mmol). Se agitó la mezcla a $25\text{ }^\circ\text{C}$ durante 16 horas. La mezcla de reacción se desactivó al añadir agua 200 ml a $20\text{ }^\circ\text{C}$, y se extrajo con EtOAc (3 x 100 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (200 ml), se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron bajo presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice que se eluye con éter de petróleo/acetato de etilo = 100: 1 a 10: 1) para dar 4-oxo-2-fenil-2,3-dihidropiridin-1-carboxilato de terc-butilo como un sólido amarillo pálido (22,2 g, 70 % de rendimiento).

[0520] Etapa 4



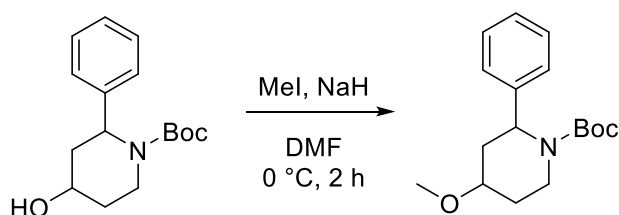
[0521] A una solución de Pd/C (10 %, 2,5 g) en metanol (130 ml, 0,352 M) se añadió 4-oxo-2-fenil-2,3-dihidropiridin-1-carboxilato de terc-butilo (12,5 g, 45,73 mmol). Se agitó la mezcla a $25\text{ }^\circ\text{C}$ bajo H_2 (45psi) por 5 horas. La mezcla resultante se filtró y la torta del filtro se lavó con MeOH (3 x 10 ml). A continuación, los filtrados combinados se concentraron bajo presión reducida para dar 4-oxo-2-fenil-piperidina-1-carboxilato de terc-butilo crudo como un aceite amarillo pálido (10,5 g).

[0522] Etapa 5



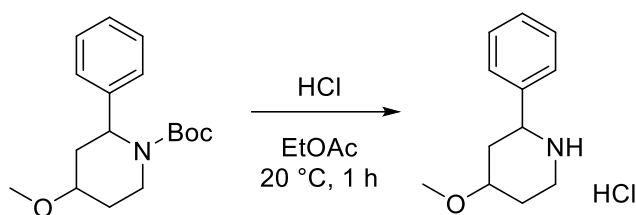
[0523] A una solución de 4-oxo-2-fenil-piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (500 mg, 1,82 mmol) en THF (8 ml, 0,227 M) se añadió L-Selectride® (2,2 mmol, 2,2 ml, 1 M) a -70 °C. Se agitó la mezcla a -70 °C durante 2 horas bajo N₂. La mezcla de reacción se desactivó al añadir MeOH (1 ml) a -70 °C y se extrajo con EtOAc (3 x 10 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (15 ml), se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó mediante TLC preparativa (SiO₂, éter de petróleo/acetato de etilo = 2/1) para dar 4-hidroxi-2-fenil-piperidina-1-carboxilato de terc-butilo como un aceite incoloro (280 mg, 56 % de rendimiento).

[0524] Etapa 6



[0525] A una solución de 4-hidroxi-2-fenil-piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (280 mg, 1,01 mmol) en DMF (5 ml, 0,202 M) se añadió metilioduro (287 mg) y NaH (88,7 mg, 60 %) a 0 °C. Se agitó la mezcla a 0 °C durante 2 horas bajo N₂. La mezcla de reacción se desactivó al añadir agua (15 ml) a 20 °C y se extrajo con EtOAc (3 x 10 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 x 15 ml), se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó mediante TLC preparativa (SiO₂, éter de petróleo/acetato de etilo = 3/1) para dar 4-metoxi-2-fenil-piperidin-1-carboxilato de terc-butilo como un aceite amarillo pálido (160 mg, 54 % de rendimiento).

[0526] Etapa 7

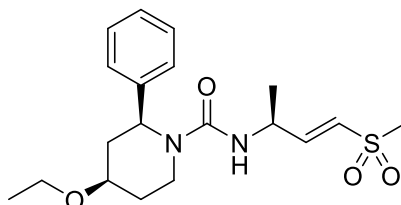


[0527] A una solución de 4-metoxi-2-fenil-piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (160 mg, 0,55 mmol) en HCl/EtOAc (4 M, 15 ml). Se agitó la mezcla a 20 °C durante 1 hora. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida para dar 4-metoxi-2-fenil-piperidina cruda como un aceite incoloro (100 mg).

[0528] Siguiendo la etapa 8 del procedimiento A con 4-metoxi-2-fenil-piperidina y ácido (S,E)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-amina 4-metilbencenosulfónico, se obtuvo la mezcla diastereomérica que contiene el compuesto del título. La mezcla se separó mediante SFC quiral (columna: Chiralpak AD-3) para dar el compuesto del título como pico 1. No se determinó la estereoquímica absoluta del compuesto del título. LC-MS m/z: 367,1 [M+1].

Ejemplo 91

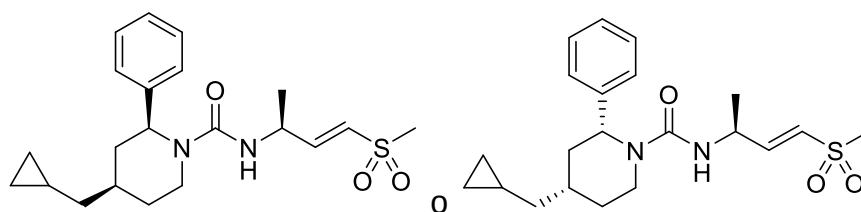
[0529] (2S,4R)-4-etoxi-N-((S,E)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)-2-fenilpiperidina-1-carboxamida; o (2R,4S)-4-etoxi-N-((S,E)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)-2-fenilpiperidina-1-carboxamida



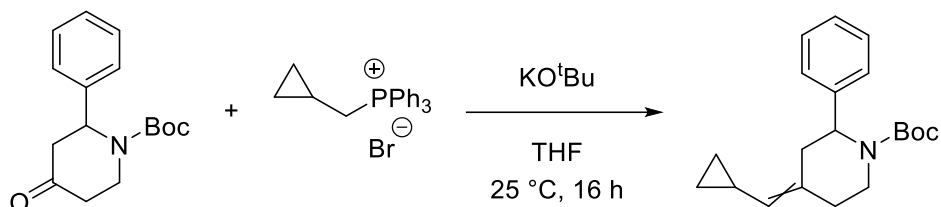
[0530] Mediante el uso de yoduro de etilo en la etapa 6 del procedimiento para el compuesto del Ejemplo 90 y siguiendo las etapas posteriores, se obtuvo la mezcla diastereomérica que contiene el compuesto del título. La mezcla se separó mediante HPLC preparativa (estado neutro) para dar el compuesto del título como pico 1. No se determinó la estereoquímica absoluta del compuesto del título. LC-MS m/z: 381,2 [M+1].

Ejemplo 92

[0531] (2S,4R)-4-(ciclopropilmetil)-N-((S,E)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)-2-fenilpiperidina-1-carboxamida; o (2R,4S)-4-(ciclopropilmetilo)-N-((S,E)-4-(metilsulfonilo)but-3-en-2-ilo)-2-fenilpiperidina-1-carboxamida

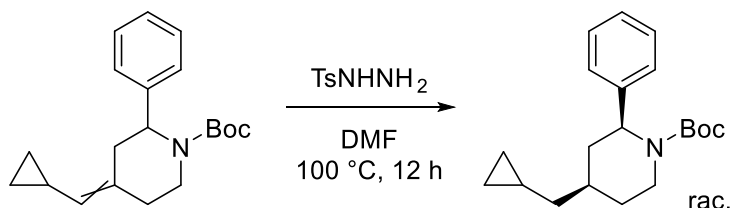


[0532] Etapa 1



[0533] Se añadió terc-butoóxido de potasio (15,1 ml, 15,1 mmol, 1 M) en una porción a una solución de bromuro de (ciclopropilmetil)trifenilfosfonio (4,6 g, 11,58 mmol) en THF (50 ml, 0,116 M) a 0 °C, y se agitó la mezcla a 0 °C bajo N₂ durante 2 horas. Una solución de 2-fenilpiperidina-1-carboxilato de terc-butilo (2,2 g, 7,55 mmol) en THF (15 ml, 0,116 M) se añadió gota a gota a la mezcla a 0 °C. Se dejó calentar la mezcla hasta 25 °C y se agitó durante 16 horas bajo N₂. La mezcla se concentró bajo presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó mediante TLC preparativa (SiO₂, éter de petróleo/acetato de etilo = 5/1, R_f = 0,7) para dar 4-(ciclopropilmetileno)-2-fenilpiperidina-1-carboxilato de terc-butilo como un aceite incoloro (1,1 g, 46 % de rendimiento).

[0534] Etapa 2

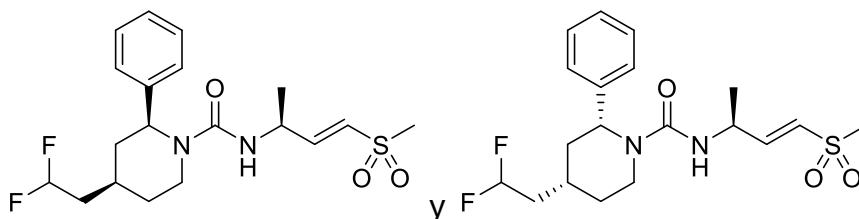


[0535] A una solución de 4-(ciclopropilmetileno)-2-fenilpiperidina-1-carboxilato de terc-butilo (600 mg, 1,91 mmol) en DMF (10 ml, 0,191 M) se añadió hidrazida de p-toluenosulfonilo (1,78 g, 9,57 mmol). Se agitó la mezcla a 100 °C durante 12 horas. La mezcla se concentró bajo presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa (condición neutra) para dar rac-(2S,4R)-4-(ciclopropilmetil)-2-fenilpiperidin-1-carboxilato de terc-butilo como un aceite amarillo (100 mg, 17 % de rendimiento).

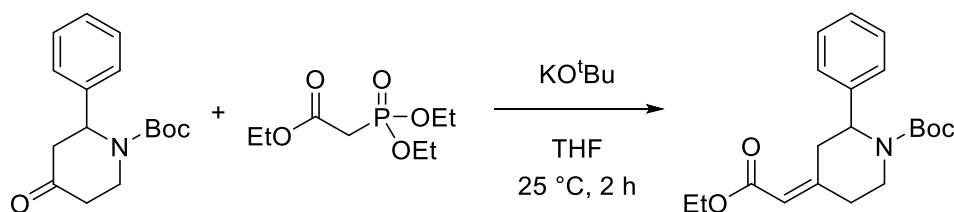
[0536] Mediante el uso de rac-(2S,4R)-4-(ciclopropilmetil)-2-fenil-piperidina-1-carboxilato de terc-butilo para seguir la etapa 7 del procedimiento para el compuesto del Ejemplo 90, se obtuvo clorhidrato de rac-(2S,4R)-4-(ciclopropilmetil)-2-fenilpiperidina. Siguiendo la etapa 8 del procedimiento A con clorhidrato de rac-(2S,4R)-4-(ciclopropilmetil)-2-fenilpiperidina y ácido (S,E)-4-(metilsulfonyl)but-3-en-2-amina 4-metilbencenosulfónico, se obtuvo la mezcla diastereomérica que contiene el compuesto del título. La mezcla se separó mediante SFC quiral ((S,S)-WHELK-O1 (250*30 mm*5 um), IPA neutro) para dar el compuesto del título como pico 1. No se determinó la estereoquímica absoluta del compuesto del título. LC-MS m/z: 391,2 [M+1].

Ejemplos 93 y 94

[0537] (2S,4R)-4-(2,2-difluoroetil)-N-((S,E)-4-(metilsulfonyl)but-3-en-2-il)-2-fenilpiperidina-1-carboxamida/(2R,4S)-4-(2,2-difluoroetil)-N-((S,E)-4-(metilsulfonyl)but-3-en-2-il)-2-fenilpiperidina-1-carboxamida



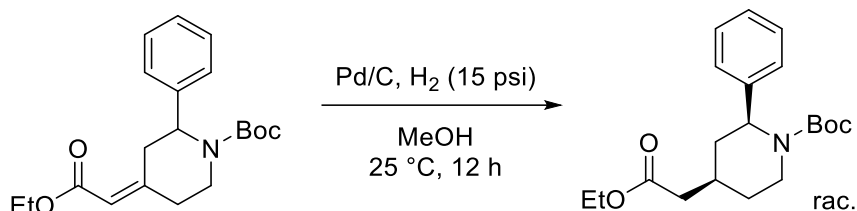
[0538] Etapa 1



[0539] A una suspensión de fosfonoacetato de trietilo (4,89 g, 21,79 mmol) en THF (20 ml) se añadió terc-butoxido de potasio (21,8 ml, 21,79 mmol, 1 M) a 0 °C y se agitó la mezcla a 0 °C durante 1 hora. Una solución de 4-oxo-2-fenilpiperidina-1-carboxylato (3 g, 10,90 mmol) en THF (10 ml) se añadió lentamente. La mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 2 horas. La mezcla se concentró bajo presión reducida, se recogió en EtOAc (60 ml), se lavó con agua (2 x 10 ml) y salmuera (2 x 10 ml), se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró bajo presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en columna (que eluye con EtOAc en éter

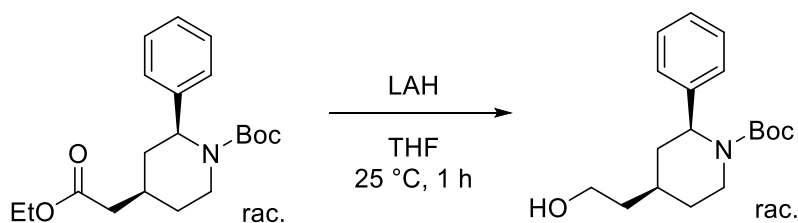
de petróleo al 10 %) para dar 4-(2-etoxi-2-oxoetilideno)-2-fenil-piperidina-1-carboxilato de terc-butilo como un aceite incoloro (1,8 g, 48 % de rendimiento).

[0540] Etapa 2



[0541] A una solución de 4-(2-etoxi-2-oxoetilideno)-2-fenilpiperidin-1-carboxilato de terc-butilo (930 mg, 2,69 mmol) en metanol (20 ml, 0,135 M) se añadió Pd/C (0,5 g). Se agitó la mezcla a 25 °C durante 12 horas bajo H₂ (15 psi). La mezcla resultante se filtró y la torta del filtro se enjuagó con EtOAc (3 x 15 ml). Los filtrados combinados se concentraron bajo presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida (Biotage mediante el uso de una columna en gel de sílice ultrarrápida Agela de 20 g, que eluye con acetato de etilo en éter de petróleo de 0 % a 7 %) para dar rac-(2S,4R)-4-(2-etoxi-2-oxoetil)-2-fenilpiperidina-1-carboxilato de terc-butilo como un aceite incoloro (790 mg, 84 % de rendimiento).

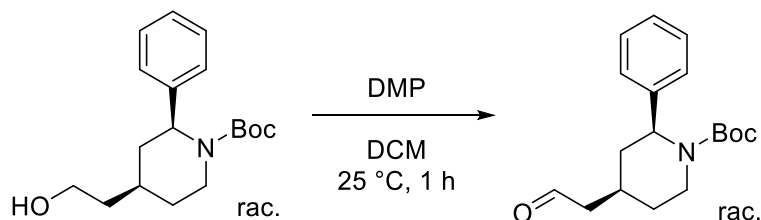
[0542] Etapa 3



[0543] A una solución de rac-(2S,4R)-4-(2-etoxi-2-oxoetil)-2-fenilpiperidin-1-carboxilato de terc-butilo (300 mg, 0,86 mmol) en THF (5 ml, 0,173 M) se añadió solución de hidruro de litio y aluminio (65,5 mg, 1,73 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se dejó calentar hasta 25 °C y se agitó durante 1 hora bajo N₂. La mezcla de reacción se desactivó al añadir Na₂SO₄·10H₂O a 25 °C, y a continuación se diluyó con agua (15 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 20 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 x 10 ml), se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó mediante TLC preparativa (SiO₂, éter de

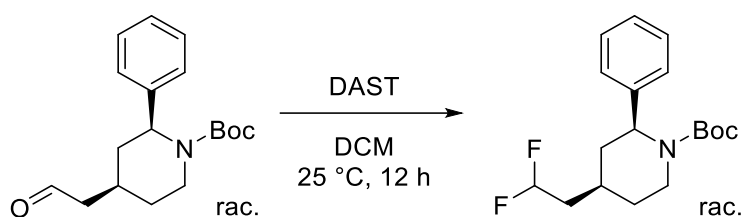
petróleo/acetato de etilo = 1/1) para dar rac-(2S,4R)-4-(2-hidroxietil)-2-fenil-piperidina-1-carboxilato de terc-butilo como un aceite incoloro (200 mg, 76 % de rendimiento).

[0544] Etapa 4



[0545] A una solución de rac-(2S,4R)-4-(2-hidroxietil)-2-fenil-piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (200 mg, 0,65 mmol) en DCM (6 ml, 0,109 M) se añadió peryodinano de Dess-Martin (556 mg, 1,31 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 1 hora bajo N₂. La mezcla resultante se filtró y la torta del filtro se enjuagó con DCM (3 x 15 ml). A continuación, los filtrados combinados se concentraron bajo presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida (Biotage mediante el uso de una columna de gel de sílice ultrarrápida Agela de 40 g, que eluye con acetato de etilo en éter de petróleo de 0 % a 20 %) para dar rac-(2S,4R)-4-(2-oxoetil)-2-fenil-piperidin-1-carboxilato de terc-butilo como un aceite incoloro (180 mg, 91 % de rendimiento).

[0546] Etapa 5



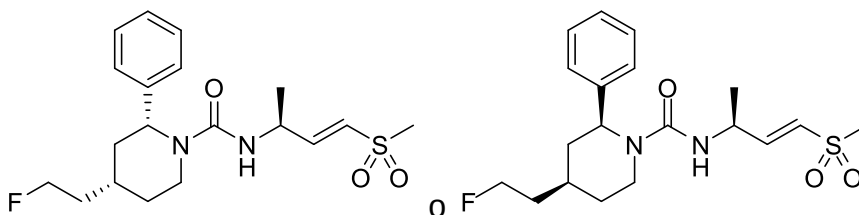
[0547] A una solución de rac-(2S,4R)-4-(2-oxoetil)-2-fenil-piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (180 mg, 0,59 mmol) en DCM (5 ml, 0,119 M) se añadió trifluoruro de dietilaminosulfuro (478 mg, 2,97 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 12 horas bajo N₂. La mezcla de reacción se desactivó al añadir agua (15 ml) a 25 °C, y se extrajo con DCM (3 x 15 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 x 10 ml), se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida para dar rac-(2S,4R)-4-(2,2-difluoroetil)-2-fenil-piperidina-1-carboxilato de terc-butilo crudo como un aceite

incoloro (190 mg).

[0548] Siguiendo la etapa 7 del procedimiento para el compuesto del Ejemplo 90 con rac-(2S,4R)-4-(2,2-difluoroetil)-2-fenil-piperidina-1-carboxilato de terc-butilo, se obtuvo clorhidrato de rac-(2S,4R)-4-(2,2-difluoroetil)-2-fenilpiperidina. Siguiendo la etapa 8 del procedimiento A con clorhidrato de rac-(2S,4R)-4-(2,2-difluoroetil)-2-fenilpiperidina y ácido (S,E)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-amina 4-metilbencenosulfónico, se obtuvo la mezcla de los compuestos del título. La mezcla se separó mediante SFC quiral (columna: Chiralpak AD-3) para dar el pico 1 (LC-MS m/z: 401,1 [M+1]) y el pico 2 (LC-MS m/z: 401,2 [M+1]). No se determinó la estereoquímica absoluta de los compuestos del título.

Ejemplo 95

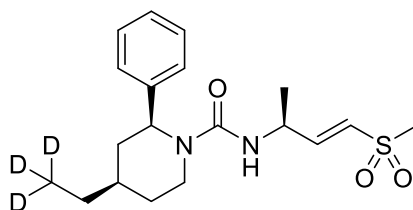
[0549] (2R,4S)-4-(2-fluoroetil)-N-((S,E)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)-2-fenilpiperidina-1-carboxamida; o (2S,4R)-4-(2-fluoroetil)-N-((S,E)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)-2-fenilpiperidina-1-carboxamida



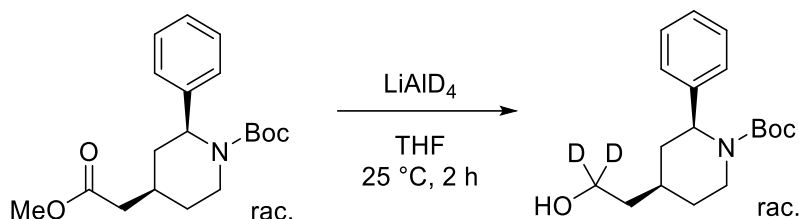
[0550] Siguiendo la etapa 5 del procedimiento para los compuestos del Ejemplo 93/94 con rac-(2S,4R)-4-(2-hidroxietil)-2-fenil-piperidin-1-carboxilato de terc-butilo y siguiendo las etapas posteriores, se obtuvo la mezcla diastereomérica que contiene el compuesto del título. La mezcla se separó mediante HPLC preparativa (Phenomenex Luna C18 80*30 mm*3 um, agua (HCl al 0,04 %)-MeCN, 35-65 % B) para dar el compuesto del título como pico 2. No se determinó la estereoquímica absoluta del compuesto del título. LC-MS m/z: 383,2 [M+1]

Ejemplo 96

[0551] (2S,4R)-4-(etil-2,2,2-d3)-N-((S,E)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)-2-fenilpiperidina-1-carboxamida

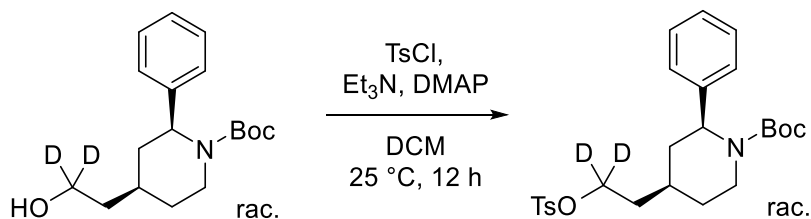


[0552] Etapa 1



[0553] A una solución de rac-(2S,4R)-4-(2-metoxi-2-oxo-etil)-2-fenilpiperidin-1-carboxilato de terc-butilo (360 mg, 1,08 mmol) en THF (8 ml, 0,135 M) se añadió deuteruro de aluminio y litio (113 mg, 2,70 mmol) a 0 °C. La mezcla se dejó calentar hasta 25 °C y se agitó durante 2 horas bajo N₂. La mezcla de reacción se desactivó mediante Na₂SO₄·10H₂O y se filtró. Los filtrados orgánicos combinados se vertieron en agua (10 ml) y se extrajeron con EtOAc (3 x 10 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 x 10 ml), se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida para dar rac-(2S,4R)-4-(2-hidroxietil-2,2-d₂)-2-fenilpiperidina-1-carboxilato de terc-butilo crudo como un aceite amarillo (320 mg, 96 % de rendimiento).

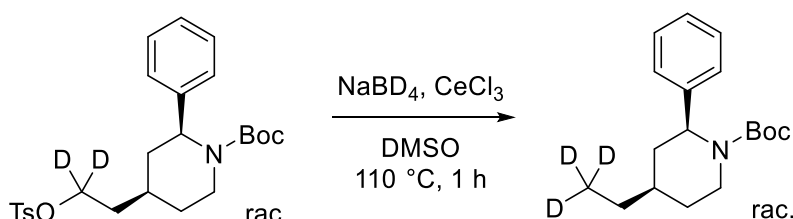
[0554] Etapa 2



[0555] A una solución de rac-(2S,4R)-4-(2-hidroxietil-2,2-d₂)-2-fenilpiperidin-1-carboxilato de terc-butilo (260 mg, 0,84 mmol) y trietilamina (256 mg, 2,53 mmol), 4-(dimetilamino)piridina (10,3 mg, 0,084 mmol) en DCM (10 ml, 0,0843 M) se añadió cloruro de p-toluenosulfonilo (241 mg, 1,26 mmol) a 0 °C. La mezcla se dejó calentar hasta 25 °C y se agitó durante 12 horas bajo N₂. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida para dar un residuo. El

residuo se purificó mediante prep-TLC (SiO_2 , éter de petróleo/acetato de etilo = 0/1) para dar rac-(2S,4R)-2-fenil-4-(2-(tosiloxi)etil-2,2-d₂)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo como un aceite amarillo (320 mg, 82 % de rendimiento).

[0556] Etapa 3



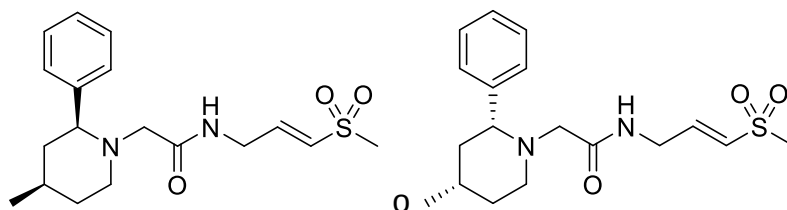
[0557] A una solución de rac-(2S,4R)-2-fenil-4-(2-(tosiloxi)etil-2,2-d₂)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (300 mg, 0,65 mmol) en DMSO (5 ml, 0,13 M) se añadió borohidruro de sodio-d₄ (136 mg, 3,25 mmol) y CeCl_3 (801 mg, 3,25 mmol) a 25 °C. La mezcla se calentó hasta 110 °C durante 1 hora bajo N_2 . La mezcla de reacción se añadió con agua (10 ml) y se extrajo con EA (3 x 8 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron bajo presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó mediante TLC preparativa (SiO_2 , éter de petróleo/acetato de etilo = 5/1) para dar rac-(2S,4R)-4-(etil-2,2,2-d₃)-2-fenilpiperidina-1-carboxilato de terc-butilo como un aceite amarillo (160 mg, 84 % de rendimiento).

[0558] Siguiendo la etapa 7 del procedimiento para el compuesto del Ejemplo 90 con rac-(2S,4R)-4-(etil-2,2,2-d₃)-2-fenilpiperidina-1-carboxilato de terc-butilo, se obtuvo clorhidrato de rac-(2S,4R)-4-(etil-2,2,2-d₃)-2-fenilpiperidina. Siguiendo la etapa 8 del procedimiento A con clorhidrato de rac-(2S,4R)-4-(etil-2,2,2-d₃)-2-fenilpiperidina y ácido (S,E)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-amina 4-metilbencenosulfónico, se obtuvo la mezcla diastereomérica que contiene el compuesto del título. La mezcla se separó mediante SFC quiral ((S,S)-WHELK-O1 (250*30 mm*5 μm), IPA neutro) para dar el compuesto del título como pico 1. No se determinó la estereoquímica absoluta del compuesto del título. LC-MS m/z: 368,2 [M+1].

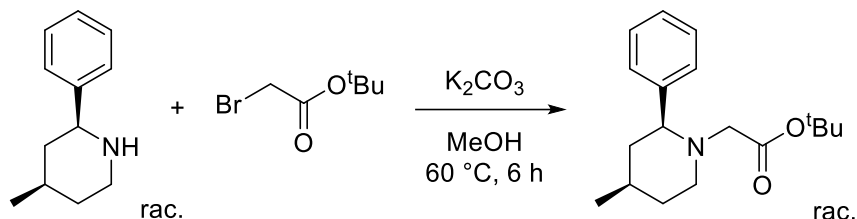
Ejemplo 97

[0559] 2-((2S,4R)-4-metil-2-fenilpiperidin-1-il)-N-((E)-3-(metilsulfonil)alil)acetamida; o 2-((2R,4S)-4-metil-2-fenilpiperidin-1-il)-N-((E)-3-

(metisulfonil)alil)acetamida

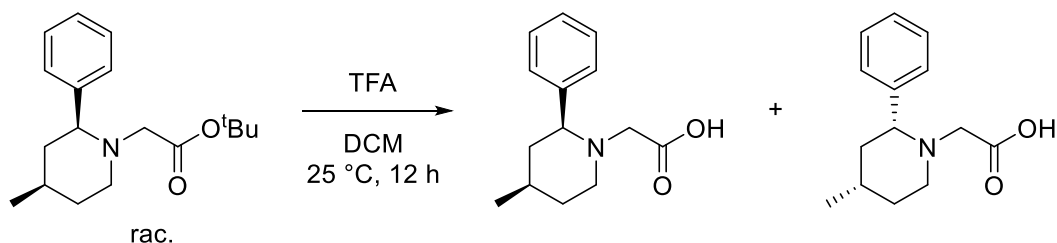


[0560] Etapa 1



[0561] A una solución de rac-(2S,4R)-4-metil-2-fenil-piperidina (499 mg, 2,85 mmol) y bromoacetato de terc-butilo (505 mg, 2,59 mmol) y carbonato potásico (429 mg, 3,11 mmol) en metanol (10 ml, 0,259 M) a 25 °C bajo N₂ y se agitó la mezcla a 60 °C por 6 horas. La mezcla de reacción se vertió en agua (15 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 10 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 x 10 ml), se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (ISCO®; columna ultrarrápida de sílice SepaFlash® de 12 g, eluyente de gradiente de acetato de etilo/éter de petróleo de 0~10 % a 40 ml/min) para dar 2-[rac-(2S,4R)-4-metil-2-fenil-1-piperidil]acetato de terc-butilo como un aceite amarillo (620 mg, 83 % de rendimiento).

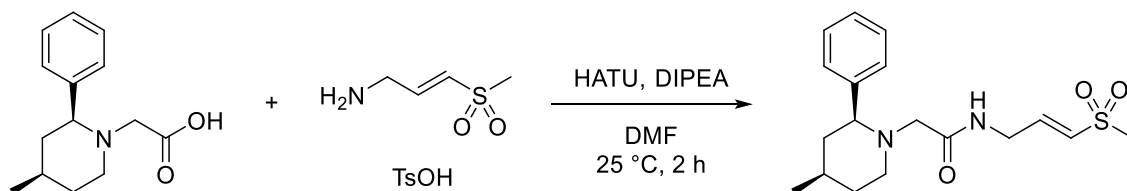
[0562] Etapa 2



[0563] A una solución de 2-[rac-(2S,4R)-4-metil-2-fenil-1-piperidil]acetato de terc-butilo (220 mg, 0,76 mmol) en DCM (3 ml, 0,19 M) y ácido trifluoroacético (1 ml, 0,19 M) se añadió a 0 °C. Se agitó la mezcla a 25 °C durante 12 horas. Después de la filtración, el filtrado se concentró para dar ácido 2-[rac-(2S,4R)-

4-metil-2-fenil-1-piperidil]acético crudo (400 mg). El producto crudo se purificó adicionalmente mediante SFC quiral (condición básica) para dar 2-[(2S,4R)-4-metil-2-fenil-1-piperidil]acetato de terc-butilo como pico 1 y 2-[(2R,4S)-4-metil-2-fenil-1-piperidil]acetato de terc-butilo como pico 2. No se determinó la estereoquímica absoluta de los productos.

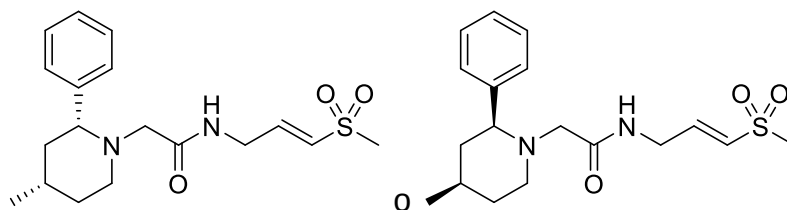
[0564] Etapa 3



[0565] A una solución de ácido 2-[(2S,4R)-4-metil-2-fenil-1-piperidil]acético (estereoquímica absoluta sin determinar, 70 mg, 0,3 mmol) en DMF (2 ml, 0,15 M), se añadió ácido (E)-3-(metilsulfonil)prop-2-en-1-amina 4-metilbencenosulfónico (96,8 mg, 0,32 mmol), HATU (171 mg, 0,45 mmol), N,N-diisopropiletilamina (116 mg, 0,90 mmol). Se agitó la mezcla a 25 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción se concentró, y a continuación, se diluyó con agua (20 ml) y se extrajo con EA (3 x 5 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (5 ml), se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa (estado de HCl) para dar el compuesto del título como un aceite amarillo (43,8 mg, 42 % de rendimiento). LC-MS m/z: 351,1 [M+1]. No se determinó la estereoquímica absoluta del compuesto del título.

Ejemplo 98

[0566] 2-((2R,4S)-4-metil-2-fenilpiperidin-1-il)-N-((E)-3-(metilsulfonil)alil)acetamida; o 2-((2S,4R)-4-metil-2-fenilpiperidin-1-il)-N-((E)-3-(metilsulfonil)alil)acetamida

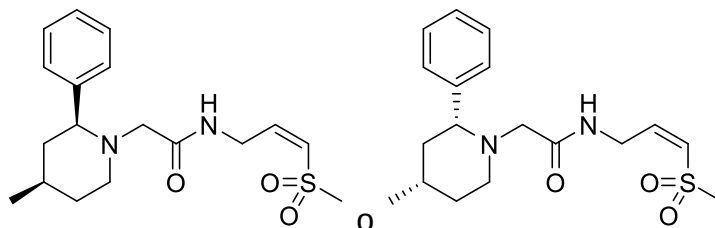


[0567] Siguiendo la etapa 3 del procedimiento para el compuesto del Ejemplo 97 con ácido 2-[(2R,4S)-4-metil-2-fenil-1-piperidil]acético (estereoquímica

absoluta sin determinar), se obtuvo el compuesto del título. LC-MS m/z: 351,2 [M+1]. No se determinó la estereoquímica absoluta del compuesto del título.

Ejemplo 99

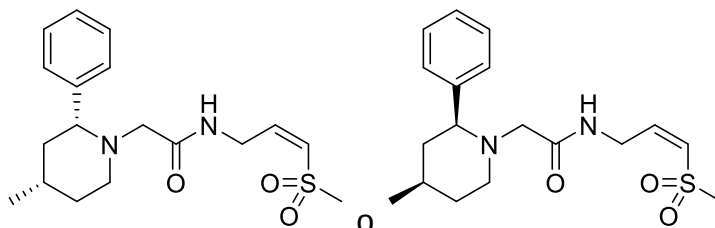
[0568] 2-((2S,4R)-4-metil-2-fenilpiperidin-1-il)-N-((Z)-3-(metilsulfonyl)alil)acetamida; o 2-((2R,4S)-4-metil-2-fenilpiperidin-1-il)-N-((Z)-3-(metilsulfonyl)alil)acetamida



[0569] Siguiendo la etapa 2 del procedimiento A con N-[(Z)-3-metilsulfonylallyl]carbamato de terc-butilo, se obtuvo el isómero menor de la etapa 1, ácido (Z)-3-(metilsulfonyl)prop-2-en-1-amina 4-metilbencenosulfónico. Siguiendo la etapa 3 del procedimiento para el compuesto del Ejemplo 97 con ácido (Z)-3-(metilsulfonyl)prop-2-en-1-amina 4-metilbencenosulfónico, se obtuvo el compuesto del título. LC-MS m/z: 351,1 [M+1]. No se determinó la estereoquímica absoluta del compuesto del título.

Ejemplo 100

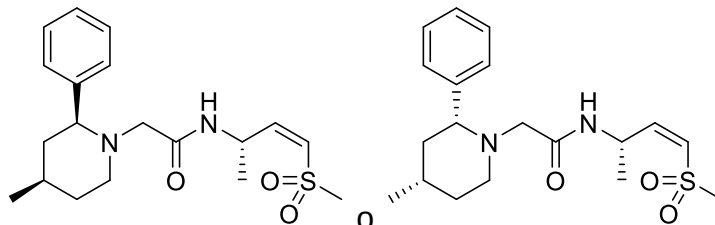
[0570] 2-((2R,4S)-4-metil-2-fenilpiperidin-1-il)-N-((Z)-3-(metilsulfonyl)alil)acetamida; o 2-((2S,4R)-4-metil-2-fenilpiperidin-1-il)-N-((Z)-3-(metilsulfonyl)alil)acetamida



[0571] Siguiendo la etapa 3 del procedimiento para el compuesto del Ejemplo 97 con ácido 2-[(2R,4S)-4-metil-2-fenil-1-piperidil]acético (estereoquímica absoluta sin determinar) y ácido (Z)-3-(metilsulfonyl)prop-2-en-1-amina 4-metilbencenosulfónico, se obtuvo el compuesto del título. LC-MS m/z: 351,1 [M+1]. No se determinó la estereoquímica absoluta del compuesto del título.

Ejemplo 101

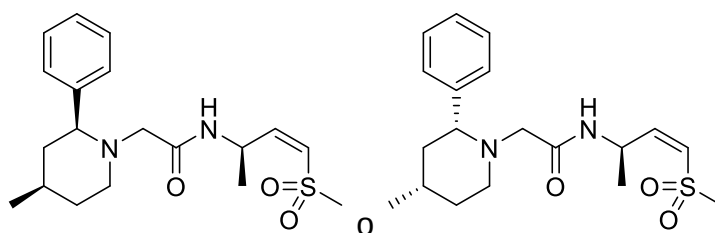
[0572] 2-((2S,4R)-4-metil-2-fenilpiperidin-1-il)-N-((S,Z)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)acetamida; o 2-((2R,4S)-4-metil-2-fenilpiperidin-1-il)-N-((S,Z)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)acetamida



[0573] Siguiendo la etapa 1 del procedimiento A con N-[(1S)-1-metil-2-oxo-etil]carbamato de terc-butilo, se obtuvo (S,Z)-(4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)carbamato de terc-butilo como producto menor. Siguiendo la etapa 2 del procedimiento A con (S,Z)-(4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)carbamato de terc-butilo, se obtuvo ácido (S,Z)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-amina 4-metilbencenosulfónico. Siguiendo la etapa 3 del procedimiento para el compuesto del Ejemplo 97 con ácido (S,Z)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-amina 4-metilbencenosulfónico, se obtuvo el compuesto del título. LC-MS m/z: 365,2 [M+1]. No se determinó la estereoquímica absoluta del compuesto del título.

Ejemplo 102

[0574] 2-((2S,4R)-4-metil-2-fenilpiperidin-1-il)-N-((R,Z)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)acetamida; o 2-((2R,4S)-4-metil-2-fenilpiperidin-1-il)-N-((R,Z)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)acetamida

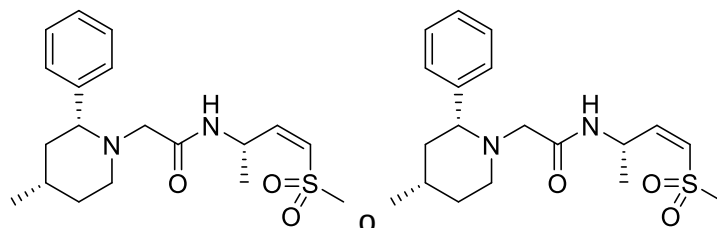


[0575] Siguiendo el procedimiento para el compuesto del Ejemplo 101 con N-[(1R)-1-metil-2-oxo-etil]carbamato de terc-butilo, se obtuvo el compuesto del título. LC-MS m/z: 365,2 [M+1]. No se determinó la estereoquímica absoluta del compuesto del título.

Ejemplo 103

[0576] 2-((2R,4S)-4-metil-2-fenilpiperidin-1-il)-N-((S,Z)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)acetamida; o 2-((2S,4R)-4-metil-2-fenilpiperidin-1-il)-N-((S,Z)-4-

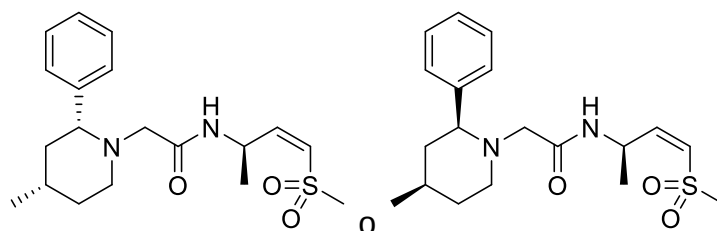
(metilsulfonil)but-3-en-2-il)acetamida



[0577] Siguiendo la etapa 3 del procedimiento para el compuesto del Ejemplo 97 con ácido 2-[(2R,4S)-4-metil-2-fenil-1-piperidil]acético (estereoquímica absoluta sin determinar) y ácido (S,Z)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-amina 4-metilbencenosulfónico, se obtuvo el compuesto del título. LC-MS m/z: 365,2 [M+1]. No se determinó la estereoquímica absoluta del compuesto del título.

Ejemplo 104

[0578] 2-((2R,4S)-4-metil-2-fenilpiperidin-1-il)-N-((R,Z)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)acetamida; o 2-((2S,4R)-4-metil-2-fenilpiperidin-1-il)-N-((R,Z)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)acetamida

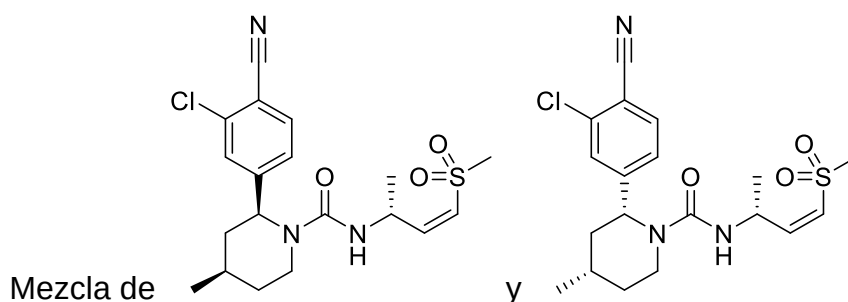


[0579] Siguiendo la etapa 3 del procedimiento para el compuesto del Ejemplo 97 con ácido 2-[(2R,4S)-4-metil-2-fenil-1-piperidil]acético (estereoquímica absoluta no determinada) y ácido (R,Z)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-amina 4-metilbencenosulfónico, se obtuvo el compuesto del título. LC-MS m/z: 365,2 [M+1]. No se determinó la estereoquímica absoluta del compuesto del título.

Ejemplo 105

[0580] Mezcla de (2S,4R)-2-(3-cloro-4-cianofenil)-4-metil-N-((R,Z)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)piperidina-1-carboxamida; y

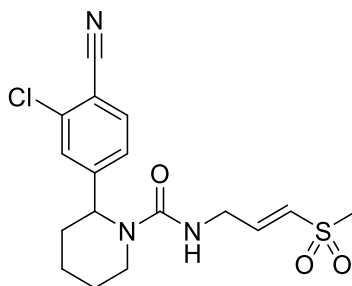
[0581] (2R,4S)-2-(3-cloro-4-cianofenil)-4-metil-N-((R,Z)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)piperidina-1-carboxamida



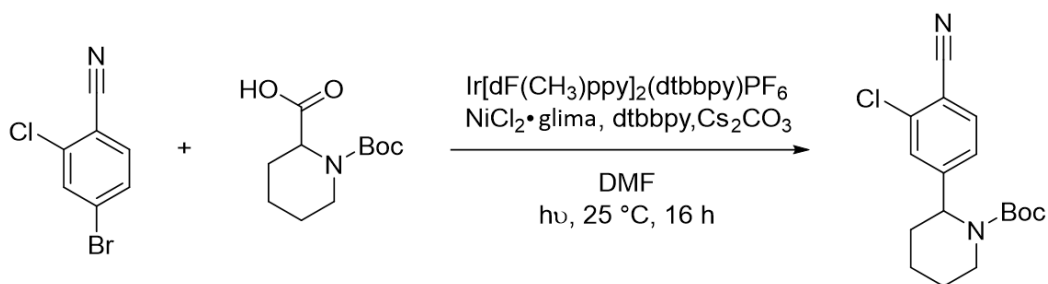
[0582] Siguiendo la etapa 8 del procedimiento A con 2-cloro-4-[rac-(2S,4R)-4-metil-2-piperidil]benzonitrilo, (R,Z)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-amina ácido 4-metilbencenosulfónico y cloroformato de 4-nitrofenilo, se obtuvo la mezcla diastereomérica de los compuestos del título. LC-MS m/z: 410,1 [M+1].

Ejemplo 106

[0583] (E)-2-(3-cloro-4-cianofenil)-N-(3-(metilsulfonil)alil)piperidina-1-carboxamida



[0584] Etapa 1

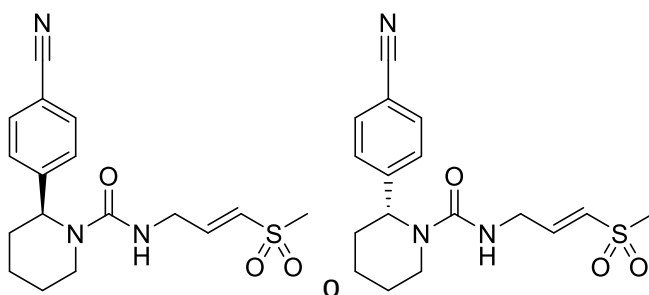


[0585] A una solución de $\text{Ir}[\text{dF}(\text{CH}_3)\text{ppy}]_2(\text{dtbbpy})\text{PF}_6$ (13,0 mg), 4-bromo-2-clorobenzonitrilo (250 mg, 1,15 mmol), ácido 1-terc-butoxicarbonilpiperidin-2-carboxílico (265 mg, 1,15 mmol), Cs_2CO_3 (753 mg) en DMF (10 ml) se añadió $\text{NiCl}_2\cdot\text{glim}$ (2,54 mg) y dtbbpy (3,1 mg) en DMF (3 ml). La mezcla se desgasificó con corriente de N_2 y se agitó a 25 °C con luz LED azul de 34 W durante 16 horas. La mezcla de reacción se vertió en agua (30 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 30 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 x 10 ml), se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron

bajo presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (ISCO®; columna ultrarrápida de sílice SepaFlash® de 4 g, eluyente de gradiente de acetato de etilo/éter de petróleo de 0~10 % a 50 ml/min) para dar 2-(3-cloro-4-ciano-fenil)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo como un sólido blanco (300 mg, 81 % de rendimiento). [0586] El 2-(3-cloro-4-ciano-fenil)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo se trató con HCl/EtOAc a 25 °C durante 2 horas y se concentró bajo presión reducida para dar clorhidrato de 2-(3-cloro-4-ciano-fenil)piperidina. Siguiendo la etapa 8 del procedimiento A con clorhidrato de 2-(3-cloro-4-ciano-fenil)piperidina y mediante el uso de cloroformato de 4-nitrofenilo en lugar de trifosgeno, se obtuvo el compuesto del título. LC-MS m/z: 382,0 [M+1].

Ejemplo 107

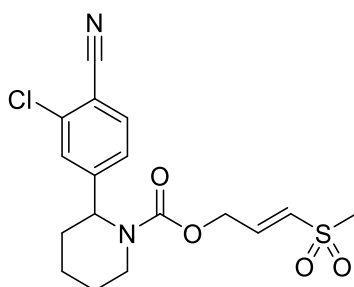
[0587] (S,E)-2-(4-cianofenil)-N-(3-(metilsulfonil)alil)piperidina-1-carboxamida; o (R,E)-2-(4-cianofenil)-N-(3-(metilsulfonil)alil)piperidina-1-carboxamida



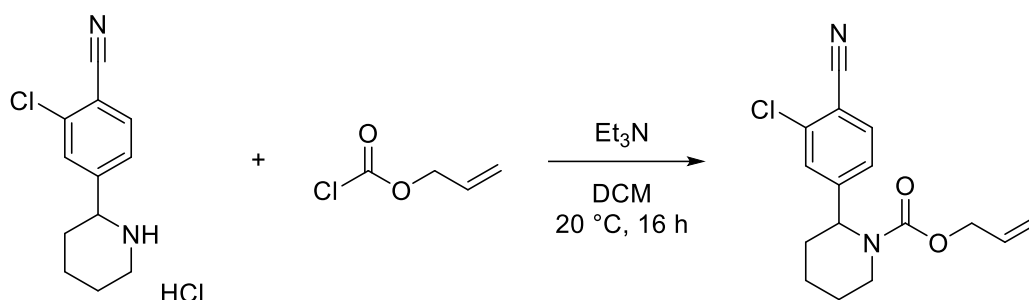
[0588] Siguiendo el procedimiento para el compuesto del Ejemplo 106 mediante el uso de 4-bromobenzonitrilo en la etapa 1, se obtuvo la mezcla racémica que contiene el compuesto del título. La mezcla se separó mediante SFC quiral (Chiralpak AD-3) para dar el compuesto del título como Pico 1. LC-MS m/z: 348,1 [M+1]. No se determinó la estereoquímica absoluta del compuesto del título.

Ejemplo 108

[0589] CAN-3-(metilsulfonil)alilo 2-(3-cloro-4-cianofenil)piperidin-1-carboxilato

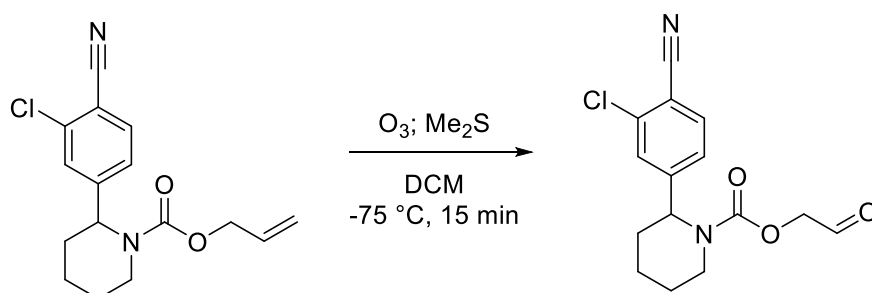


[0590] Etapa 1



[0591] A una solución de clorhidrato de 2-(3-cloro-4-cianofenil)piperidina (40 mg, 0,18 mmol) en DCM (5 ml, 0,134 M) se añadió cloroformato de alilo (28,4 mg, 0,24 mmol) y trietilamina (18,3 mg, 0,18 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a 20 °C durante 16 horas. A continuación, se añadió NH_4Cl (sat) (20 ml), la fase acuosa se extrajo con DCM (3 x 10 ml), se lavó con salmuera (10 ml), se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró bajo presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó mediante TLC preparativa (SiO_2 , PE:EtOAc= 3:1) para dar 2-(3-cloro-4-ciano-fenil)piperidin-1-carboxilato de alilo como un sólido blanco (40 mg, 72 % de rendimiento).

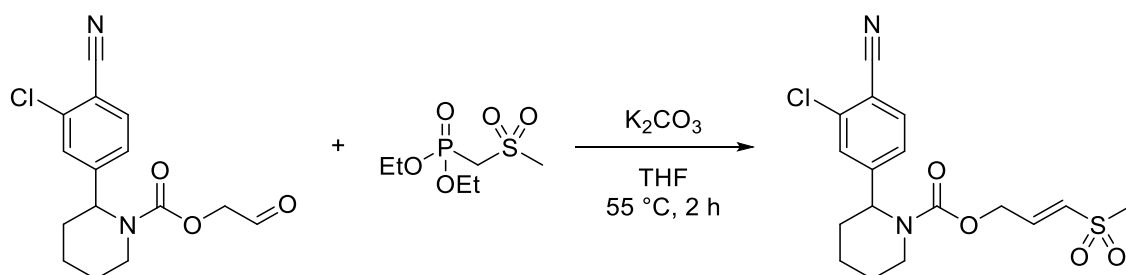
[0592] Etapa 2



[0593] Se burbujó ozono en una solución de 2-(3-cloro-4-ciano-fenil)piperidin-1-carboxilato de alilo (150 mg, 0,49 mmol) en DCM (15 ml, 0,033 M) a -78 °C por 15 minutos. Después de purgar el exceso de ozono con N_2 , se añadió sulfuro de dimetilo (306 mg, 4,92 mmol) a -78 °C. Se agitó la mezcla a 25 °C

durante 1 hora. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida, a continuación, se diluyó con agua (5 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 10 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (3 x 5 ml), se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida para dar 2-oxoetil 2-(3-cloro-4-ciano-fenil)piperidina-1-carboxilato crudo (100 mg).

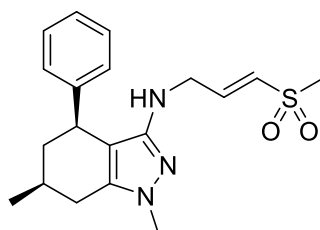
[0594] Etapa 3



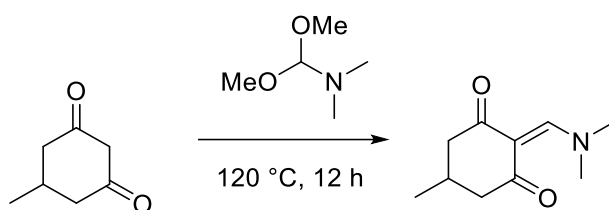
[0595] A una solución de 2-oxoetil 2-(3-cloro-4-ciano-fenil)piperidin-1-carboxilato (100 mg, 0,33 mmol) y fosfonato de dietilo ((metilsulfonil)metilo) (90,1 mg, 0,39 mmol) en THF (5 ml, 0,065 M) se añadió carbonato de potasio (113 mg, 0,82 mmol). La mezcla se calentó a 55 °C durante 2 horas. La mezcla se extrajo con EtOAc (2 x 10 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 ml), se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa (Waters Xbridge BEH C18 100*25 mm*5 um, agua (NH₄HCO₃)-MeCN, 30-60 % B, 25 ml/min) para dar el compuesto del título. LC-MS m/z: 383,0 [M+1].

Ejemplo 109

[0596] rac-(4S,6S)-1,6-dimetil-N-((E)-3-(metilsulfonil)alil)-4-fenil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-amina

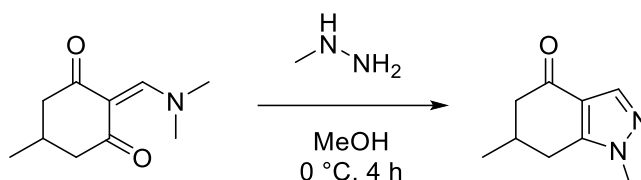


[0597] Etapa 1



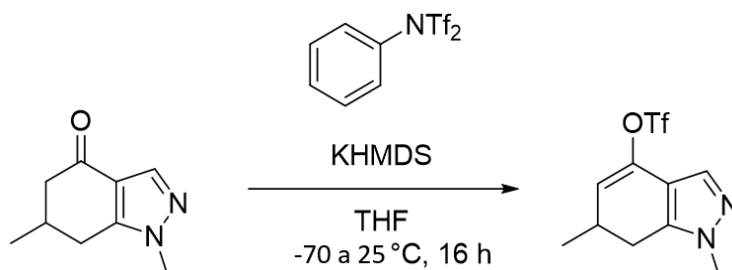
[0598] Una solución de 5-metilciclohexano-1,3-diona (5 g, 39,64 mmol) en N,N-dimetilformamida dimetil acetal (25 ml, 237,81 mmol) se calentó hasta 120 °C durante 12 horas. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida para dar 2-(dimetilaminometilen)-5-metil-ciclohexano-1,3-diona crudo (9,0 g).

[0599] Etapa 2



[0600] Se añadió lentamente una solución de metilhidrazina (2,8 g, 60,34 mmol,) en metanol (20 ml, 0,414 M) a una solución enfriada con hielo de 2-(dimetilaminometilen)-5-metil-ciclohexano-1,3-diona (9 g, 49,66 mmol) en metanol (100 ml, 0,414 M). Se agitó la mezcla a 0 °C por 4 horas. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida (Biotage mediante el uso de una columna de gel de sílice ultrarrápida Agela de 40 g, que eluye con acetato de etilo en éter de petróleo de 50 % a 52 %) para dar 1,6-dimetil-6,7-dihidro-5H-indazol-4-ona como un sólido rosa (1,0 g, 41 % de rendimiento).

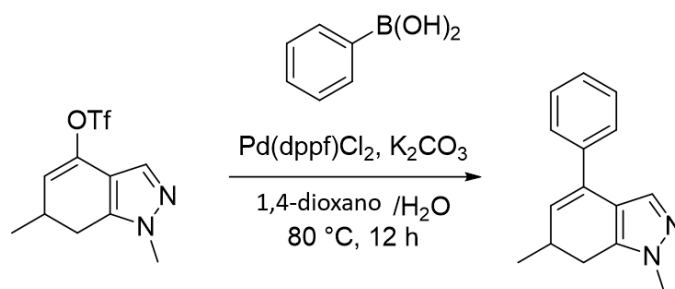
[0601] Etapa 3



[0602] A una solución de 1,6-dimetil-6,7-dihidro-5H-indazol-4-ona (2 g, 12,18 mmol) y N-fenilbis(trifluorometanosulfonimida) (5,7 g, 15,83 mmol) en THF anhidro (50 ml, 0,244 M) se añadió bis(trimetilsilil)amida de potasio (29,2 ml,

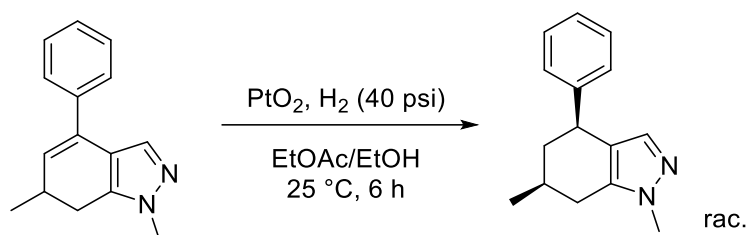
14,62 mmol, 0,5 M) gota a gota a -70 °C. Después de completar la adición, se agitó la mezcla a 25 °C durante 16 horas. La mezcla de reacción se vertió en una solución de NH₄Cl saturada helada (30 ml). La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 x 30 ml). La fase orgánica combinada se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró bajo presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida (Biotage mediante el uso de una columna de gel de sílice ultrarrápida Agela de 40 g, que eluye con acetato de etilo en éter de petróleo de 17 % a 20 %) para dar (1,6-dimetil-6,7-dihidroindazol-4-il) trifluorometanosulfonato como un aceite amarillo (1,0 g, 28 % de rendimiento).

[0603] Etapa 4



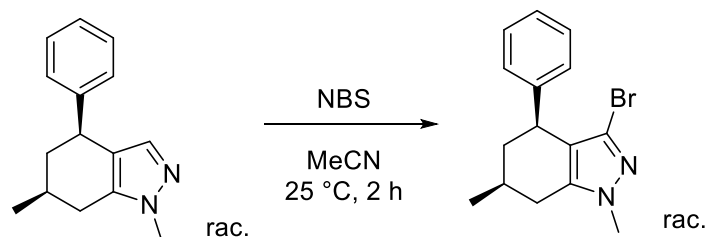
[0604] Una mezcla de (1,6-dimetil-6,7-dihidroindazol-4-il) trifluorometanosulfonato (1,5 g, 5,06 mmol), ácido fenilborónico (741 mg, 6,08 mmol), Pd(dppf)Cl₂ (366 mg, 0,51 mmol) y carbonato de potasio (2,1 g, 15,19 mmol) en 1,4-dioxano (20 ml, 0,211 M) y agua (4 ml, 0,211 M) se desgasificó y purgó con N₂ durante 3 veces, y a continuación la mezcla de reacción se agitó a 80 °C durante 12 horas bajo N₂. Después de enfriarse hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con agua (30 ml) y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 30 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y el filtrado se concentró bajo presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida (Biotage mediante el uso de una columna de gel de sílice ultrarrápida Agela de 20 g, que eluye con acetato de etilo en éter de petróleo de 5 % a 6 %) para dar 1,6-dimetil-4-fenil-6,7-dihidroindazol como un sólido amarillo claro (570 mg, 50 % de rendimiento).

[0605] Etapa 5



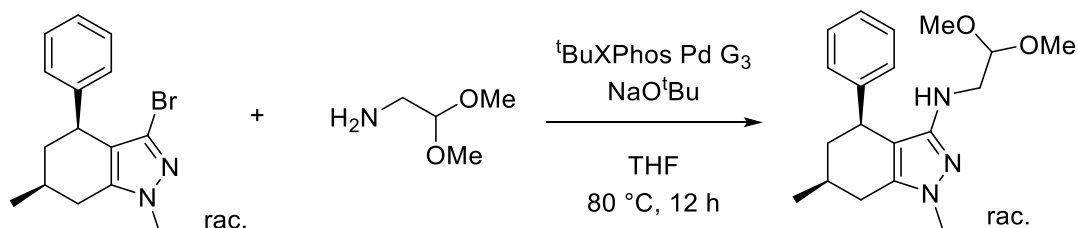
[0606] A una solución de PtO_2 (100 mg) en acetato de etilo (3 ml, 0,074 M) y etanol (9 ml, 0,074 M) se añadió 1,6-dimetil-4-fenil-6,7-dihidroindazol (200 mg, 0,89 mmol) bajo atmósfera de N_2 . La suspensión se desgasificó y se purgó 3 veces con H_2 . Se agitó la mezcla en H_2 (40 psi) a 25 °C durante 6 horas. La mezcla de reacción se filtró a través de una almohadilla de Celita, se lavó con EtOAc (20 ml) y el filtrado se concentró para dar un residuo. El residuo se purificó mediante TLC preparativa (SiO_2 , éter de petróleo/acetato de etilo = 3/1) para dar rac-(4S,6S)-1,6-dimetil-4-fenil-4,5,6,7-tetrahidroindazol como un aceite amarillo claro (150 mg, 74 % de rendimiento).

[0607] Etapa 6



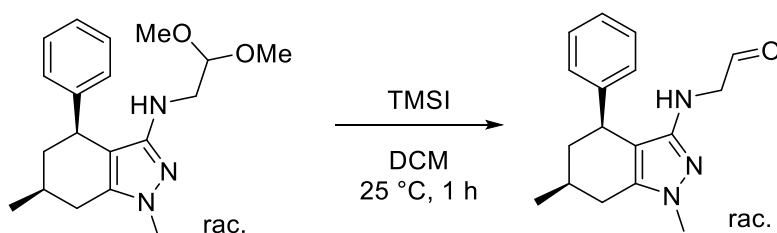
[0608] A una solución de rac-(4S,6S)-1,6-dimetil-4-fenil-4,5,6,7-tetrahidroindazol (330 mg, 1,46 mmol) en MeCN (10 ml, 0,146 M) se añadió 2-bromociclopentano-1,3-diona (258,1 mg, 1,46 mmol). Se agitó la mezcla a 25 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida para dar un residuo, que se purificó mediante TLC preparativa (SiO_2 , éter de petróleo/acetato de etilo = 3/1) para dar rac-(4S,6S)-3-bromo-1,6-dimetil-4-fenil-4,5,6,7-tetrahidroindazol como un aceite amarillo claro (350 mg, 79 % de rendimiento).

[0609] Etapa 7



[0610] Una mezcla de rac-(4S,6S)-3-bromo-1,6-dimetil-4-fenil-4,5,6,7-tetrahidroindazol (100 mg, 0,33 mmol), aminoacetaldehído dimetil acetal (0,46 ml, 0,46 mmol), tBuXPhos Pd G3 (52 mg, 0,066 mmol) y terc-butoxido de sodio (63,0 mg, 0,66 mmol) en THF (4 ml, 0,082 M) se desgasificó y purgó con N₂ durante 3 veces, y después la mezcla de reacción se agitó a 80 °C durante 12 horas bajo atmósfera de N₂. Después de enfriarse hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida para dar un residuo. El residuo se diluyó con agua (8 ml) y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 20 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó mediante TLC preparativa (SiO₂, éter de petróleo/acetato de etilo = 1/1) para dar rac-(4S,6S)-N-(2,2-dimetoxietil)-1,6-dimetil-4-fenil-4,5,6,7-tetrahidroindazol-3-amina como un aceite amarillo claro (80 mg, 74 % de rendimiento).

[0611] Etapa 8



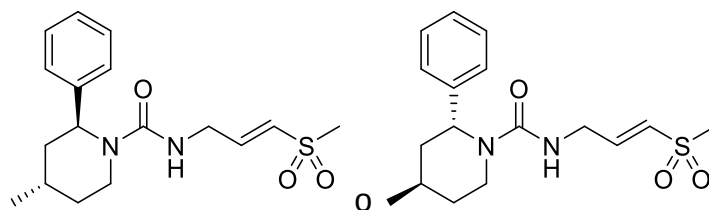
[0612] A una solución de rac-(4S,6S)-N-(2,2-dimetoxietil)-1,6-dimetil-4-fenil-4,5,6,7-tetrahidroindazol-3-amina (30 mg, 0,091 mmol) en DCM (2 ml, 0,0455 M) se añadió yodotrimetilsilano (25,5 mg, 0,13 mmol). Se agitó la mezcla a 25 °C durante 1 hora. La mezcla de reacción se vertió en una solución de NaHCO₃ medio saturada (5 ml). La fase acuosa se extrajo con DCM (3 x 10 ml) y NaHSO₃ acuoso. La fase orgánica combinada se secó sobre Na₂SO₄, anhidro, se filtró y se concentró bajo presión reducida para dar 2-[[rac-(4S,6S)-1,6-dimetil-4-fenil-4,5,6,7-tetrahidroindazol-3-il]amino]acetaldehído crudo como un aceite amarillo (28 mg).

[0613] Siguiendo la etapa 3 del procedimiento para el compuesto del Ejemplo 108, se obtuvo el compuesto del título. LC-MS m/z: 360,2 [M+1].

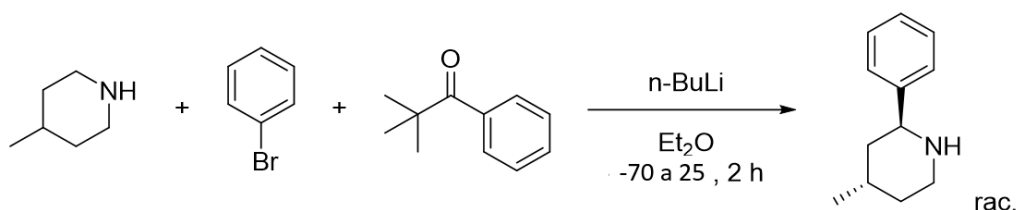
Ejemplo 110

[0614] (2S,4S)-4-metil-N-((E)-3-(metilsulfonil)alil)-2-fenilpiperidina-1-

carboxamida; o (2R,4R)-4-metil-N-((E)-3-(metilsulfonil)alil)-2-fenilpiperidina-1-carboxamida



[0615] Etapa 1



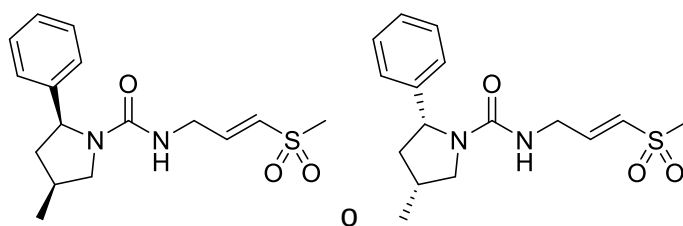
[0616] A una solución de bromobenceno (2,36 g, 15,0 mmol) en éter dietílico anhidro (20 ml, 0,167 M) enfriado hasta $-70\text{ }^{\circ}\text{C}$ se añadió lentamente n-BuLi 2,5 M en hexanos (6,0 ml, 15 mmol) bajo N_2 , y la mezcla de reacción se agitó a $-70\text{ }^{\circ}\text{C}$ por 30 min, se calentó a continuación hasta $25\text{ }^{\circ}\text{C}$ por 30 minutos. Por separado, a una solución de 4-metilpiperidina (992 mg, 10,0 mmol) en éter dietílico anhidro (20 ml, 0,167 M) enfriada hasta $-70\text{ }^{\circ}\text{C}$ se añadió lentamente n-BuLi 2,5 M en hexanos (4,0 ml, 10,0 mmol), y la solución resultante se agitó durante 10 min. A esta solución se añadió lentamente una solución de a, a, a - trimetilacetofenona (1,95 g, 12,0 mmol) en éter dietílico anhidro (20 ml, 0,167 M), y la mezcla resultante se agitó a $-70\text{ }^{\circ}\text{C}$ durante 1 hora. A continuación, se añadió lentamente la solución de fenil litio preparada previamente (3,47 mmol) a $-70\text{ }^{\circ}\text{C}$, y la mezcla resultante se agitó durante 2 horas a $25\text{ }^{\circ}\text{C}$ antes de inactivarse por medio de la adición de MeOH (10 ml) a $0\text{ }^{\circ}\text{C}$. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (50 ml) y se lavó con NH_4Cl acuoso (50 ml). La capa acuosa se extrajo con EA (3 x 30 ml) y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 ml) y se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro para dar un residuo. El residuo se purificó mediante TLC preparativa (SiO_2 , éter de petróleo/acetato de etilo = 0/1) para dar rac-(2S,4S)-4-metil-2-fenilpiperidina como un aceite amarillo claro (98 mg, 5,6 % de rendimiento).

[0617] Siguiendo la etapa 8 del procedimiento A con rac-(2S,4S)-4-metil-2-fenilpiperidina y ácido (S,E)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-amina 4-

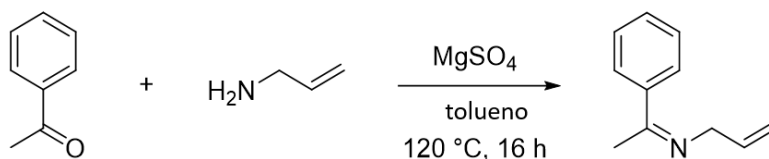
metilbencenosulfónico, se obtuvo la mezcla racémica que contiene el compuesto del título. La mezcla se separó mediante SFC quiral ((S,S)-WHELK-O1 (250*30 mm*5 um), EtOH neutro) para dar el compuesto del título como Pico 1. No se determinó la estereoquímica absoluta del compuesto del título. LC-MS m/z: 337,1 [M+1].

Ejemplo 111

[0618] (2S,4S)-4-metil-N-((E)-3-(metilsulfonil)alil)-2-fenilpirrolidina-1-carboxamida; o (2R,4R)-4-metil-N-((E)-3-(metilsulfonil)alil)-2-fenilpirrolidina-1-carboxamida

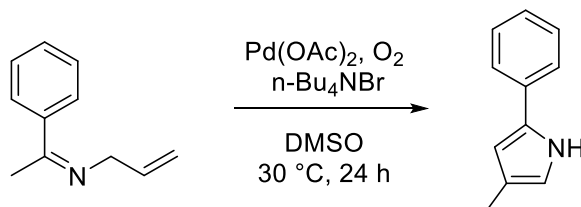


[0619] Etapa 1



[0620] A una solución de acetofenona (10 g, 83,23 mmol) en tolueno (120 ml, 0,694 M) se añadió prop-2-en-1-amina (5,2 g, 91,55 mmol) y MgSO_4 (67,5 g) a 25 °C y se agitó la mezcla a 120 °C durante 16 horas bajo N_2 . La mezcla se filtró a través de una almohadilla de celita y se concentró bajo presión reducida para dar un residuo. El residuo se sometió a destilación para dar (E)-N-alil-1-fenil-etanimina como un aceite amarillo (9,0 g 68 % de rendimiento).

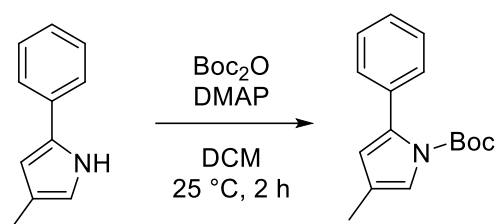
[0621] Etapa 2



[0622] A una solución de (E)-N-alil-1-fenil-etanimina (9 g, 56,52 mmol) y bromuro de tetrabutilamonio (36,4 g, 113 mmol) en DMSO (100 ml, 0,565 M) se añadió acetato de paladio(II) (634 mg, 2,83 mmol) y tamices moleculares 4Å

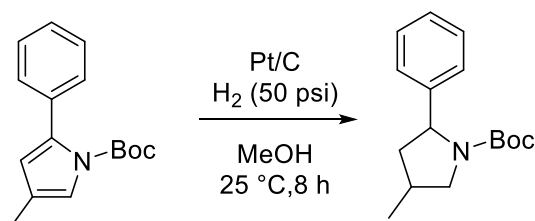
(56,5 g) a 25 °C y se agitó la mezcla a 30 °C por 24 horas bajo O₂ (15 psi). La mezcla de reacción se vertió en agua (15 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 15 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 x 10 ml), se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (SiO₂, éter de petróleo/acetato de etilo=50/1 a 10/1) y HPLC preparativa para dar 4-metil-2-fenil-1H-pirrol como un sólido amarillo (1,0 g, 11 % de rendimiento).

[0623] Etapa 3



[0624] A una solución de 4-metil-2-fenil-1H-pirrol (1 g, 6,36 mmol) en DCM (1 ml, 6,361 M) se añadió 4-(dimetilamino)piridina (933 mg, 7,63 mmol) y bicarbonato de di-terc-butilo (1,67 g, 7,63 mmol) a 25 °C y se agitó la mezcla a 25 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción se vertió en HCl 1 M (8 ml) y se extrajo con DCM (3 x 3 ml), se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró bajo presión reducida para dar 4-metil-2-fenil-pirrol-1-carboxilato de terc-butilo crudo como un aceite amarillo (1,5 g)

[0625] Etapa 4



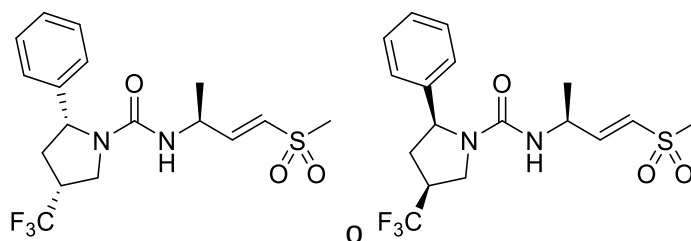
[0626] A una solución de 4-metil-2-fenil-pirrol-1-carboxilato de terc-butilo (1,5 g, 5,83 mmol) en metanol (30 ml, 0,194 M) se añadió platino sobre carbono (500 mg) en MeOH (5 ml) a 25 °C y se agitó la mezcla a 25 °C por 8 horas bajo H₂ (50 psi). La mezcla de reacción se filtró y se concentró bajo presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (SiO₂, éter de petróleo/acetato de etilo=50/1 a 10/1) para dar 4-metil-2-fenil-pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo como un aceite amarillo (1,5 g, 98 % de

rendimiento).

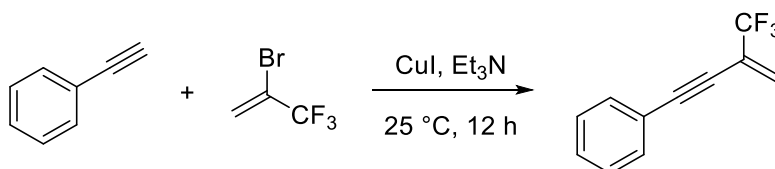
[0627] El 4-metil-2-fenil-pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo se trató con HCl/EA a 25 °C durante 2 horas y se concentró bajo presión reducida para proporcionar clorhidrato de 4-metil-2-fenil-pirrolidina. Siguiendo la etapa 8 del procedimiento A con clorhidrato de 4-metil-2-fenil-pirrolidina, se obtuvo la mezcla que contiene el compuesto del título. La mezcla se separó mediante SFC quiral para dar el compuesto del título como pico 1. No se determinó la estereoquímica absoluta del compuesto del título. LC-MS m/z: 323,1 [M+1].

Ejemplo 112

[0628] (2R,4R)-N-((S,E)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)-2-fenil-4-(trifluorometil)pirrolidina-1-carboxamida; o (2S,4S)-N-((S,E)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)-2-fenil-4-(trifluorometil)pirrolidina-1-carboxamida



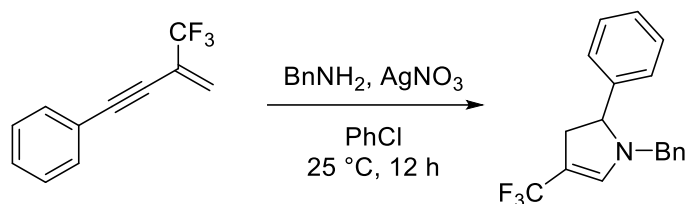
[0629] Etapa 1



[0630] A una solución de fenilacetileno (1 g, 9,79 mmol) en THF (15 ml, 0,653 M) se añadió 2-bromo-3,3,3-trifluoro-prop-1-eno (1,7 g, 9,79 mmol), trietilamina (4,09 ml, 29,37 mmol) y trietilamina (4,1 ml, 29,37 mmol), yoduro de cobre(I) (932 mg, 4,90 mmol). Se agitó la mezcla a 25 °C durante 12 horas en N₂. El residuo se diluyó con agua (15 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 30 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 x 15 ml), se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida (Biotage mediante el uso de una columna de gel de sílice ultrarrápida Agela de 20 g, que eluye con acetato de etilo en éter de petróleo de 0 % a 0 %) para dar 3-(trifluorometil)but-3-en-1-ynilbenceno como un aceite amarillo (840 mg, 44 %

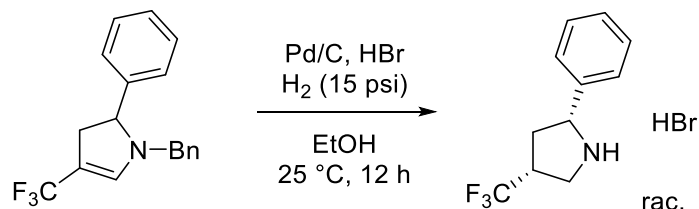
de rendimiento).

[0631] Etapa 2



[0632] A una solución de 3-(trifluorometil)but-3-en-1-ynilbenceno (200 mg, 1,02 mmol) y nitrooxiplata (34,6 ml, 0,20 mmol) en THF (20 ml) se añadió bencilamina (218 mg, 2,04 mmol). La mezcla de reacción se agitó a $25\text{ }^\circ\text{C}$ durante 12 horas en N_2 . La mezcla de reacción se desactivó al añadir HCl acuoso (5 ml) a $25\text{ }^\circ\text{C}$, y a continuación se diluyó con agua (10 ml) y se extrajo con DCM (3 x 15 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 x 10 ml), se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron bajo presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó mediante TLC preparativa (SiO_2 , éter de petróleo/acetato de etilo = 1/0) para dar 1-bencil-2-fenil-4-(trifluorometil)-2,3-dihidropirrol como un sólido blanco (180 mg, 58 % de rendimiento).

[0633] Etapa 3

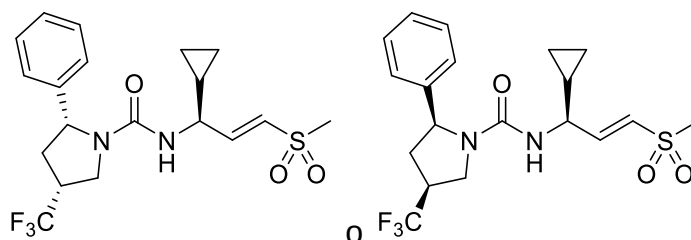


[0634] A una solución de 1-bencil-2-fenil-4-(trifluorometil)-2,5-dihidropirrol (100 mg, 0,33 mmol) en etanol (3 ml, 0,110 M) se añadió Pd/C (50 mg) y HBr (0,2 ml). Se agitó la mezcla a $25\text{ }^\circ\text{C}$ durante 12 horas bajo H_2 (15 psi). La mezcla resultante se filtró y la torta del filtro se enjuagó con EtOAc (3 x 20 ml). A continuación, los filtrados combinados se concentraron bajo presión reducida para dar hidrobromuro de rac-(2R,4R)-2-fenil-4-(trifluorometil)pirrolidina crudo como un aceite incoloro (60 mg). Siguiendo la etapa 8 del procedimiento A con hidrobromuro de rac-(2R,4R)-2-fenil-4-(trifluorometil)pirrolidina y ácido (S,E)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-amina 4-metilbencenosulfónico, se obtuvo la mezcla diastereomérica que contiene el compuesto del título. La mezcla se separó

mediante HPLC preparativa (Phenomenex C18 80*40 mm*3 μ m, agua (HCl)-MeCN, 27-62 % B, 40 ml/min) para dar el compuesto del título como pico 2. No se determinó la estereoquímica absoluta del compuesto del título. LC-MS m/z: 391,1 [M+1].

Ejemplo 113

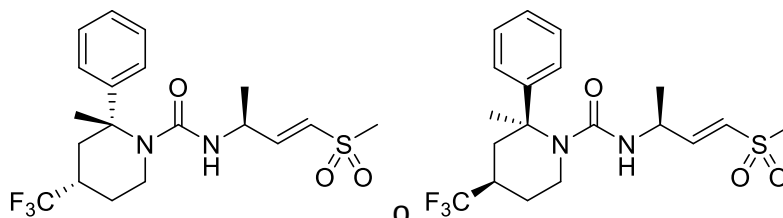
[0635] (2R,4R)-N-((S,E)-1-ciclopropil-3-(metilsulfonil)alil)-2-fenil-4-(trifluorometil)pirrolidina-1-carboxamida; o (2S,4S)-N-((S,E)-1-ciclopropil-3-(metilsulfonil)alil)-2-fenil-4-(trifluorometil)pirrolidina-1-carboxamida



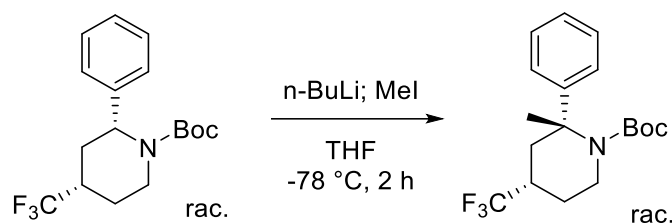
[0636] Siguiendo la etapa 8 del procedimiento A con hidrobromuro de rac-(2R,4R)-2-fenil-4-(trifluorometil)pirrolidina y ácido [(E,1S)-1-ciclopropil-3-metilsulfonil-alil]amina 4-metilbencenosulfónico, se obtuvo la mezcla de los diastereoméricos que contienen el compuesto del título. La mezcla se separó mediante HPLC preparativa (Phenomenex C18 80*40 mm*3 μ m, agua (HCl)-MeCN, 45-65 % B, 40 ml/min) para dar el compuesto del título como pico 2. No se determinó la estereoquímica absoluta del compuesto del título. LC-MS m/z: 417,1 [M+1].

Ejemplo 114

[0637] (2R,4S)-2-metil-N-((S,E)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)-2-fenil-4-(trifluorometil)piperidina-1-carboxamida; o (2S,4R)-2-metil-N-((S,E)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)-2-fenil-4-(trifluorometil)piperidina-1-carboxamida



[0638] Etapa 1

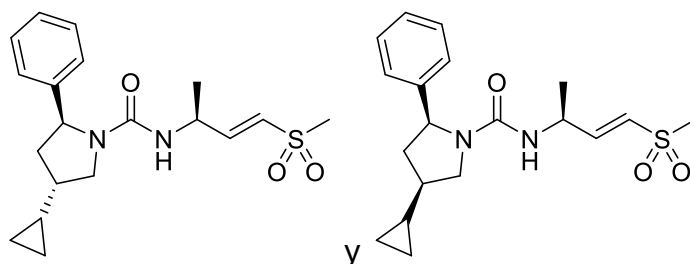


[0639] A una solución de *rac*-(2*R*,4*S*)-2-fenil-4-(trifluorometil)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (300 mg, 0,91 mmol) en THF (15 ml, 0,061 M) a -78 °C. A continuación, se añadió a la mezcla solución de *n*-butilio (0,46 ml, 0,91 mmol, 2 M) y yodometano (0,113 ml, 1,82 mmol). Se agitó la mezcla a -78 °C durante 2 horas. El residuo se diluyó con agua (15 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 30 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 x 15 ml), se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida para dar *rac*-(2*S*,4*R*)-2-metil-2-fenil-4-(trifluorometil)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo crudo como un aceite incoloro (300 mg).

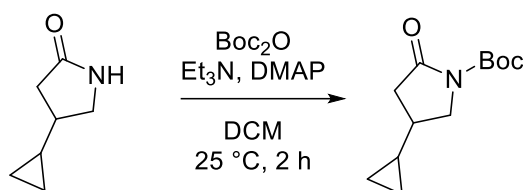
[0640] Se trató *rac*-(2*S*,4*R*)-2-metil-2-fenil-4-(trifluorometil)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo con TFA/DCM a 25 °C durante 2 horas y se concentró para dar *rac*-(2*S*,4*R*)-2-metil-2-fenil-4-(trifluorometil)piperidina. Siguiendo la etapa 8 del procedimiento A con *rac*-(2*S*,4*R*)-2-metil-2-fenil-4-(trifluorometil)piperidina y ácido (S,E)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-amina 4-metilbenzenesulfónico, se obtuvo la mezcla diastereomérica que contiene el compuesto del título. La mezcla se separó mediante SFC quiral para dar el compuesto del título como pico 2. No se determinó la estereoquímica absoluta del compuesto del título. LC-MS *m/z*: 419,1 [*M*+1].

Ejemplos 115 y 116

[0641] (2*S*,4*S*)-4-ciclopropil-N-((S,E)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)-2-fenilpirrolidina-1-carboxamida/(2*S*,4*R*)-4-ciclopropil-N-((S,E)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)-2-fenilpirrolidina-1-carboxamida

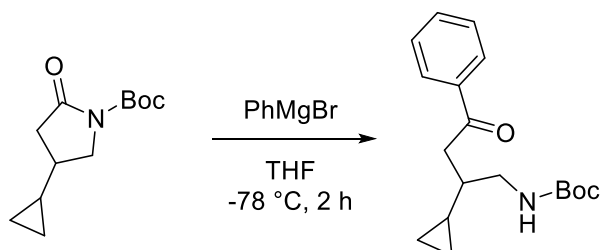


[0642] Etapa 1



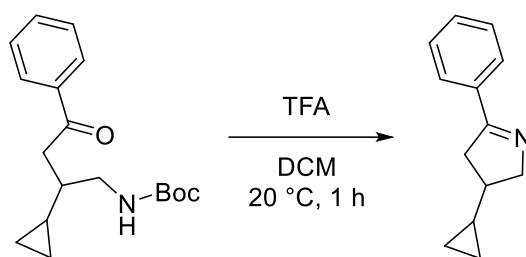
[0643] A una solución de 4-ciclopropilpirrolidin-2-ona (1 g, 7,99 mmol) en DCM (10 ml, 0,799 M) se añadió dicarbonato de terc-butilo (2,1 g, 9,59 mmol), trietilamina (1,6 g, 15,98 mmol) y 4-(dimetilamino)piridina (97,6 mg, 0,80 mmol) a 0 °C y se agitó la mezcla a 25 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción se vertió en agua (30 ml) y se extrajo con DCM (3 x 8 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 x 4 ml), se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (SiO₂, éter de petróleo/acetato de etilo=5/1 a 1/1) para dar 4-ciclopropil-2-oxo-pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo como un aceite amarillo (0,80 g, 44 % de rendimiento).

[0644] Etapa 2



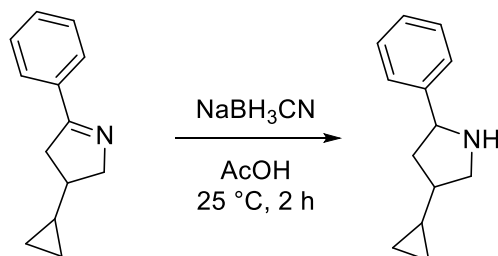
[0645] A una solución de 4-ciclopropil-2-oxo-pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo (200 mg, 0,89 mmol) en THF (3 ml, 0,296 M) se añadió bromo(fenil)magnesio (0,47 ml, 1,42 mmol, 3 M) en éter isopropílico (1 ml) a -78 °C y la mezcla de reacción se agitó a -78 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción se vertió en NH₄Cl acuoso saturado (15 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 5 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 x 4 ml), se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó mediante TLC preparativa (SiO₂, PE:EtOAc= 5:1) para dar N-(2-ciclopropil-4-oxo-4-fenil-butil)carbamato de terc-butilo como un aceite amarillo (240 mg, 89 % de rendimiento).

[0646] Etapa 3



[0647] A una solución de N-(2-ciclopropil-4-oxo-4-fenil-butil)carbamato de terc-butilo (240 mg, 0,79 mmol) en DCM (3 ml, 0,264 M) se añadió TFA (1 ml) a 20 °C y la reacción se agitó a 20 °C durante 1 hora. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida hasta sequedad para dar 3-ciclopropil-5-fenil-3,4-dihidro-2H-pirrol crudo como un aceite amarillo (147 mg).

[0648] Etapa 4



[0649] A una solución de 3-ciclopropil-5-fenil-3,4-dihidro-2H-pirrol (147 mg, 0,79 mmol) en ácido acético (2 ml, 0,397 M) se añadió cianoborohidruro sódico (59,8 mg, 0,95 mmol) a 0 °C y se agitó la mezcla a 25 °C durante 2 horas bajo N₂. La mezcla de reacción se ajustó a pH = 7 mediante NaHCO₃ acuoso, se extrajo con DCM (3 x 10 ml), se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró para dar 4-ciclopropil-2-fenil-pirrolidina crudo como un aceite amarillo (148 mg).

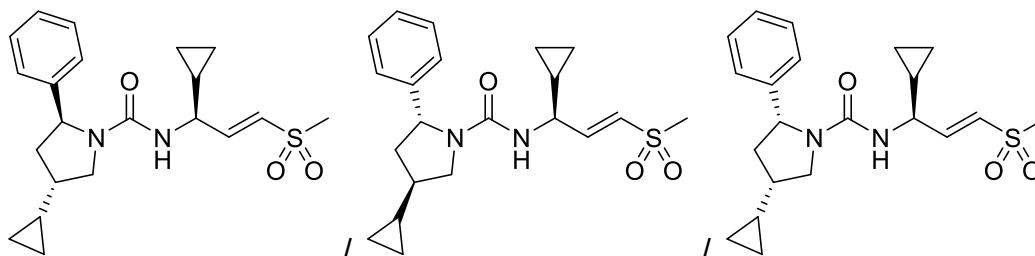
[0650] Siguiendo la etapa 8 del procedimiento A con 4-ciclopropil-2-fenil-pirrolidina y ácido (S,E)-4-(metilsulfonyl)but-3-en-2-amina 4-metilbencenosulfónico, se obtuvo la mezcla diastereomérica que contiene los compuestos del título. La mezcla se separó mediante SFC quiral para dar el pico 1 (LC-MS m/z: 363,1 [M+1]) y el pico 2 (LC-MS m/z: 363,0 [M+1]). No se determinó la estereoquímica absoluta de los compuestos del título.

Ejemplos 117, 118, y 119

[0651] (2S,4S)-4-ciclopropil-N-((S,E)-1-ciclopropil-3-(metilsulfonyl)alil)-2-fenilpirrolidina-1-carboxamida/

[0652] (2R,4R)-4-ciclopropil-N-((S,E)-1-ciclopropil-3-(metilsulfonil)alil)-2-fenilpirrolidina-1-carboxamida/

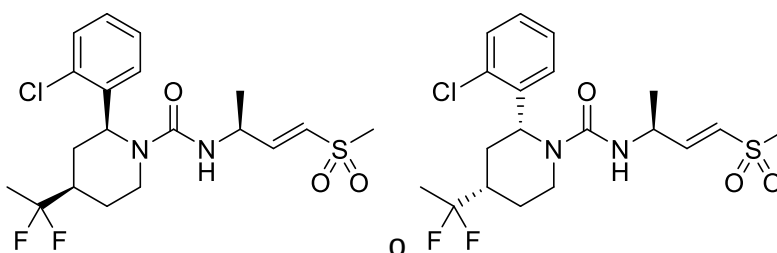
[0653] (2R,4S)-4-ciclopropil-N-((S,E)-1-ciclopropil-3-(metilsulfonil)alil)-2-fenilpirrolidina-1-carboxamida



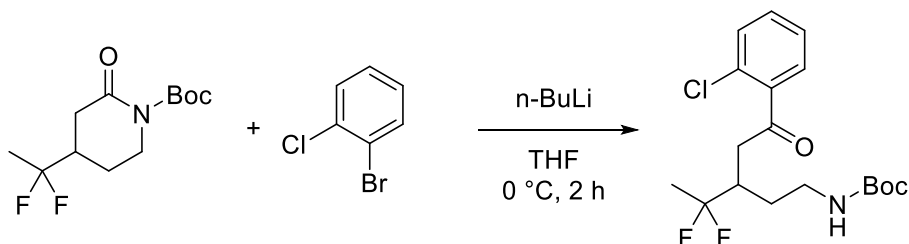
[0654] Siguiendo la etapa 8 del procedimiento A con 4-ciclopropil-2-fenilpirrolidina y [(E,1S)-1-ciclopropil-3-metilsulfonil-alil]amina 4-ácido metilbencenosulfónico, se obtuvo la mezcla diastereomérica que contiene los compuestos del título. La mezcla se separó mediante SFC quiral para dar el pico 1 (LC-MS m/z: 389,1 [M+1]), pico 2 (LC-MS m/z: 389,1 [M+1]) y el pico 3 (LC-MS m/z: 389,1 [M+1]). No se determinó la estereoquímica absoluta de los compuestos del título.

Ejemplo 120

[0655] (2S,4R)-2-(2-clorofenil)-4-(1,1-difluoroetil)-N-((S,E)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)piperidina-1-carboxamida; o (2R,4S)-2-(2-clorofenil)-4-(1,1-difluoroetil)-N-((S,E)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)piperidina-1-carboxamida



[0656] Etapa 1



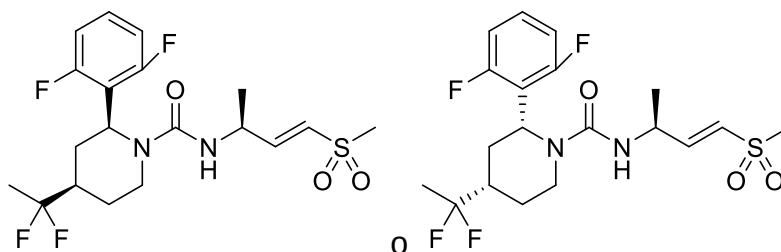
[0657] A una solución de 2-bromoclorobenceno (364 mg, 1,90 mmol) en THF (8 ml, 0,190 M) se añadió una solución de n-butilio (0,76 ml, 1,90 mmol) gota a

gota a -70 °C bajo atmósfera de N₂. La reacción se agitó a -70 °C durante 0,5 horas. A la reacción se añadió 4-(1,1-difluoroetil)-2-oxo-piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (500 mg, 1,90 mmol) en THF (2 ml, 0,190 M) gota a gota a -70 °C bajo atmósfera de N₂. A continuación, la reacción se agitó a -70 °C durante 1 hora. La mezcla de reacción se desactivó al añadir NH₄Cl acuoso saturado (10 ml) a 0 °C, y a continuación se diluyó con agua (5 ml) y se extrajo con DCM (3 x 15 ml), se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró bajo presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida (Biotage mediante el uso de una columna de gel de sílice ultrarrápida Agela de 12 g, que eluye con acetato de etilo en éter de petróleo de 0 % a 18 %) para dar N-[3-[2-(2-clorofenil)-2-oxo-etil]-4,4-difluoropentilo]carbamato de terc-butilo como un aceite amarillo (410 mg, 57 % de rendimiento).

[0658] Siguiendo el procedimiento para los compuestos de los Ejemplos 115/116 a partir de la etapa 3 con N-[3-[2-(2-clorofenil)-2-oxo-etil]-4,4-difluoropentilo]carbamato de terc-butilo y mediante el uso de borohidruro de sodio en la etapa 4, se obtuvo la mezcla diastereomérica que contiene el compuesto del título. La mezcla se purificó mediante SFC quiral ((S,S)-WHELK-O1 (250*30 mm*5 µm), condición neutra-MeOH) para dar el compuesto del título como pico 1. No se determinó la estereoquímica absoluta del compuesto del título. LC-MS m/z: 435,2 [M+1].

Ejemplo 121

[0659] (2S,4R)-4-(1,1-difluoroetil)-2-(2,6-difluorofenil)-N-((S,E)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)piperidina-1-carboxamida; o (2R,4S)-4-(1,1-difluoroetil)-2-(2,6-difluorofenil)-N-((S,E)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)piperidina-1-carboxamida

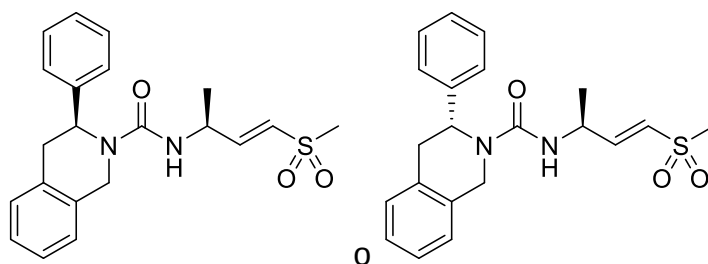


[0660] Siguiendo el procedimiento para el compuesto del Ejemplo 120 con 2-bromo-1,3-difluoro-benceno en la etapa 1, se obtuvo la mezcla diastereomérica

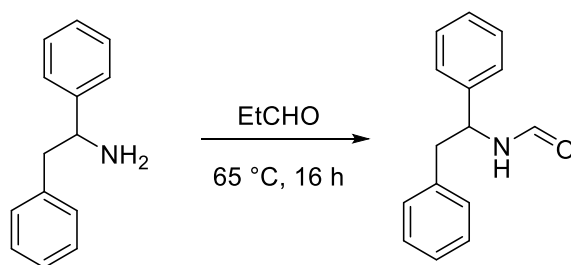
que contiene el compuesto del título. La mezcla se purificó mediante HPLC preparativa (condición neutra) seguida de SFC quiral para dar el compuesto del título como pico 1. No se determinó la estereoquímica absoluta del compuesto del título. LC-MS m/z : 437,2 $[M+1]$.

Ejemplo 122

[0661] (S)-N-((S,E)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)-3-fenil-3,4-dihidroisoquinolina-2(1H)-carboxamida; o (R)-N-((S,E)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)-3-fenil-3,4-dihidroisoquinolina-2(1H)-carboxamida

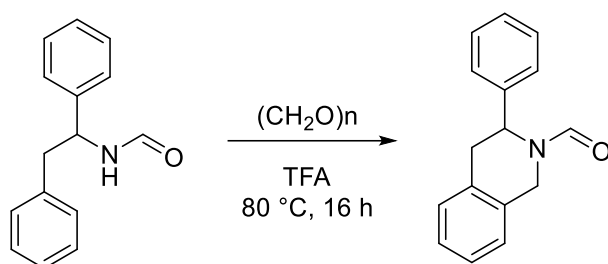


[0662] Etapa 1



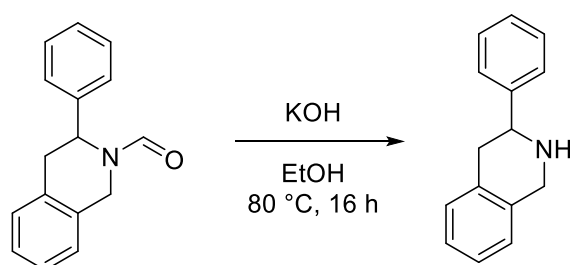
[0663] Una solución de 1,2-difeniletilamina (3 g, 15,21 mmol) en formato de etilo (30 ml, 15,21 mmol) se agitó a 65 °C durante 16 horas. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida y a continuación se vertió en agua (15 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 5 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 x 3 ml), se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron bajo presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2 , éter de petróleo/acetato de etilo = 5/1 a 1/1) para dar N-(1,2-difeniletil)formamida como un sólido blanco (2,9 g, 85 % de rendimiento).

[0664] Etapa 2



[0665] A una solución de N-(1,2-difeniletil)formamida (2,9 g, 12,87 mmol) en ácido trifluoroacético (2 ml, 6,44 M) se añadió paraformaldehído (1,2 g) a 20 °C y se agitó la mezcla a 80 °C durante 16 horas. La mezcla de reacción se vertió en agua (10 ml) y se extrajo con DCM (3 x 5 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con NaHCO₃ (2 x 4 ml), se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (SiO₂, éter de petróleo/acetato de etilo = 3/1 a 1/1) para dar 3-fenil-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-carbaldehído como un aceite amarillo (3,0 g, 98 % de rendimiento).

[0666] Etapa 3

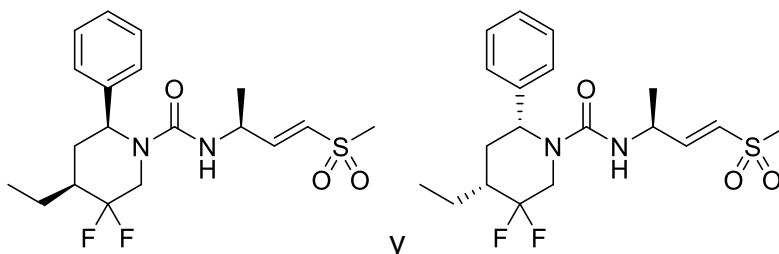


[0667] A una solución de 3-fenil-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-carbaldehído (3 g, 12,64 mmol) en etanol (20 ml, 0,632 M) se añadió KOH (849 mg) a 20 °C y se agitó la mezcla a 80 °C durante 16 horas. La mezcla de reacción se filtró y se concentró bajo presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa para dar 3-fenil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina como un aceite amarillo (1,7 g, 64 % de rendimiento).

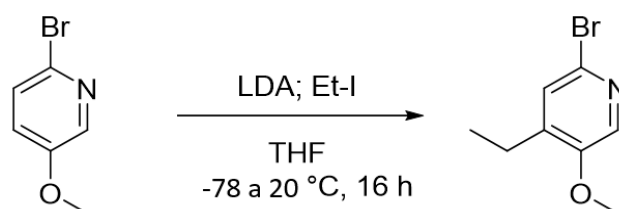
[0668] Siguiendo la etapa 8 del procedimiento A con 3-fenil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina y ácido (S,E)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-amina 4-metilbencenosulfónico, se obtuvo la mezcla diastereomérica que contiene los compuestos del título. La mezcla se separó mediante SFC quiral para dar el compuesto del título como pico 1. No se determinó la estereoquímica absoluta del compuesto del título. LC-MS m/z: 385,1 [M+1].

Ejemplos 123 y 124

[0669] (2S,4S)-4-etil-5,5-difluoro-N-((S,E)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)-2-fenilpiperidina-1-carboxamida; o (2R,4R)-4-etil-5,5-difluoro-N-((S,E)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)-2-fenilpiperidina-1-carboxamida

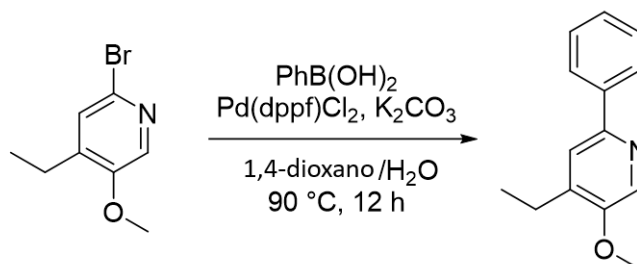


[0670] Etapa 1



[0671] A una solución de 2-bromo-5-metoxipiridina (12,5 g, 66,48 mmol) en THF (130 ml, 0,511 M) se le añadió solución de diisopropilamida de litio (49,9 ml, 99,72 mmol, 2 M) a -78 °C y la mezcla de reacción se agitó a -78 °C durante 3 horas. A continuación, se añadió yodoetano (15,6 g, 99,72 mmol) a la mezcla de reacción y ésta se dejó calentar hasta 20 °C y se agitó durante 16 horas. La mezcla de reacción se vertió en NH₄Cl acuoso saturado (200 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 80 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (3 x 50 ml), se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa para dar 2-bromo-4-etil-5-metoxi-piridina como un sólido amarillo (4,6 g, 32 % de rendimiento).

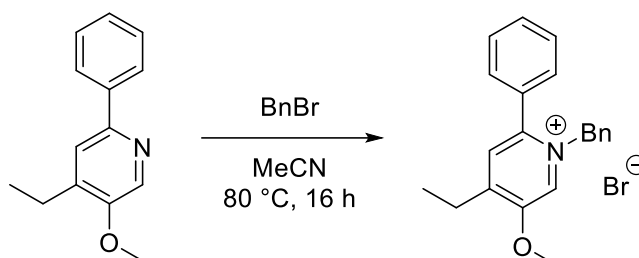
[0672] Etapa 2



[0673] A una solución de 2-bromo-4-etil-5-metoxi-piridina (4,6 g, 21,29 mmol)

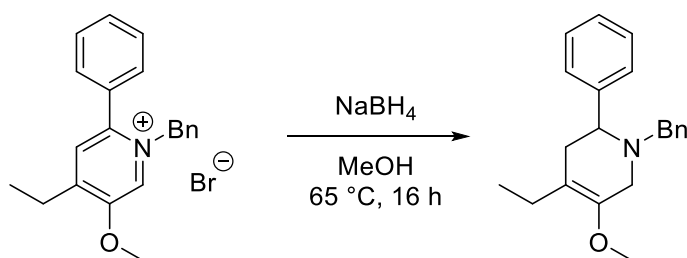
en 1,4-dioxano (50 ml, 0,355 M) y agua (10 ml, 0,355 M) se añadió ácido fenilborónico (2,60 g, 21,29 mmol), carbonato de potasio (5,88 g, 42,577 mmol) y Pd(dppf)Cl₂ (1,54 g, 2,13 mmol). Se agitó la mezcla a 90 °C durante 12 horas bajo N₂. La mezcla de reacción se vertió en agua (100 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 30 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 x 20 ml), se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (SiO₂, éter de petróleo/acetato de etilo=20/1 a 5/1) para dar 4-etil-5-metoxi-2-fenil-piridina como un sólido amarillo (4,0 g, 88 % de rendimiento).

[0674] Etapa 3



[0675] A una solución de 4-etil-5-metoxi-2-fenil-piridina (4 g, 18,76 mmol) in MeCN (40 ml, 0,469 M) se añadió bromuro de bencilo (3,85 g, 22,51 mmol) y se agitó la mezcla a 80 °C durante 16 horas. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida hasta sequedad para dar bromuro de 1-bencil-4-etil-5-metoxi-2-fenilpiridin-1-io crudo como un aceite amarillo (5,7 g).

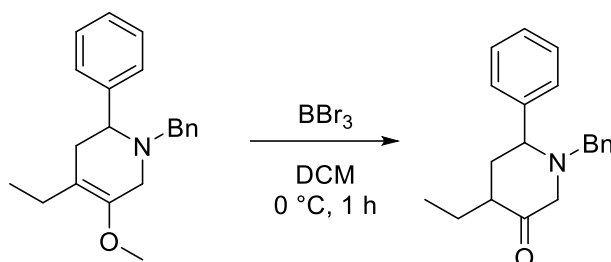
[0676] Etapa 4



[0677] A una solución de bromuro de 1-bencil-4-etil-5-metoxi-2-fenilpiridin-1-io (5,7 g, 18,73 mmol) en metanol (60 ml, 0,312 M) se añadió borohidruro de sodio (4,3 g, 112,35 mmol) lentamente a 0 °C bajo N₂, a continuación, la mezcla de reacción se agitó a 20 °C durante 0,5 horas, a continuación, a 65 °C durante 16 horas. La mezcla de reacción se vertió en NH₄Cl acuoso saturado

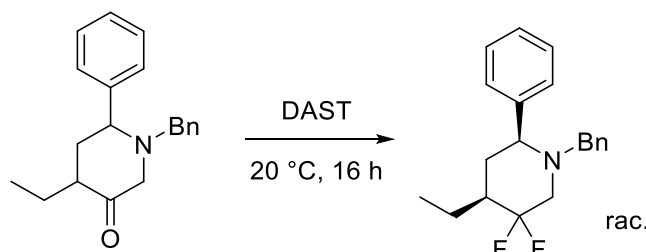
(200 ml) a 0 °C, a continuación, se extrajo con EtOAc (3 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 x 50 ml), se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (SiO₂, éter de petróleo/acetato de etilo=50/1 a 10/1) para dar 1-bencil-4-etil-5-metoxi-2-fenil-3,6-dihidro-2H-piridina como un aceite amarillo (4,0 g, 69 % de rendimiento).

[0678] Etapa 5



[0679] A una solución de 1-bencil-4-etil-5-metoxi-2-fenil-3,6-dihidro-2H-piridina (1,0 g, 3,25 mmol) en DCM (10 ml, 0,325 M) se añadió tribromuro de boro (2,44 g, 9,76 mmol) a 0 °C y se agitó la mezcla a 0 °C durante 1 hora. La mezcla de reacción se vertió en NaHCO₃ acuoso (30 ml) y se extrajo con DCM (3 x 8 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 x 4 ml), se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (SiO₂, éter de petróleo/acetato de etilo = 50/1 a 10/1) para dar el compuesto 1-bencil-4-etil-6-fenil-piperidin-3-on (0,4 g, 42 % de rendimiento) como un aceite amarillo.

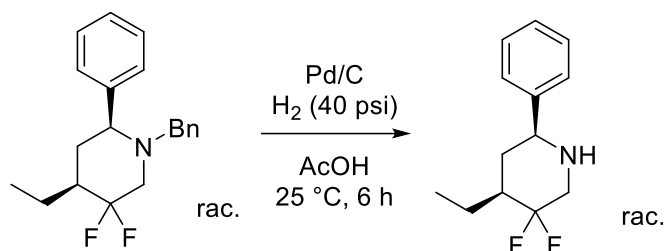
[0680] Etapa 6



[0681] A una solución de 1-bencil-4-etil-6-fenil-piperidin-3-one (500 mg, 1,70 mmol) en DAST (5 ml) a 20 °C y se agitó la mezcla a 20 °C durante 16 horas. La mezcla de reacción se vertió en NaHCO₃ acuoso (30 ml) y se extrajo con

EtOAc (3 x 8 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 x 4 ml), se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó mediante TLC preparativa seguido de HPLC preparativa para dar rac-(2S,4S)-1-bencil-4-etil-5,5-difluoro-2-fenil-piperidina como un sólido blanco (60 mg, 11 % de rendimiento).

[0682] Etapa 7

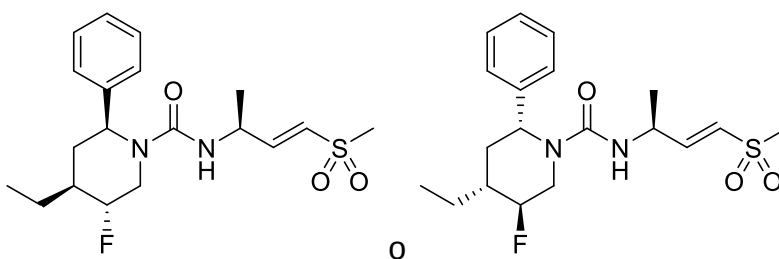


[0683] A una solución de Pd/C (30 mg) en ácido acético (6 ml, 0,0634 M) se añadió rac-(2S,4S)-1-bencil-4-etil-5,5-difluoro-2-fenil-piperidina (120 mg, 0,38 mmol) a 25 °C y se agitó la mezcla a 25 °C por 6 horas bajo H₂ (40 psi). La mezcla de reacción se filtró y se concentró bajo presión reducida para dar rac-(2S,4S)-4-etil-5,5-difluoro-2-fenil-piperidina crudo como un aceite amarillo (90 mg).

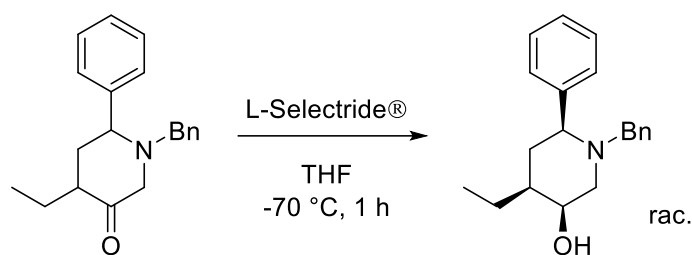
[0684] Siguiendo la etapa 8 del procedimiento A con rac-(2S,4S)-4-etil-5,5-difluoro-2-fenil-piperidina y ácido (S,E)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-amina 4-metilbencenosulfónico, se obtuvo la mezcla de los compuestos del título. La mezcla se separó mediante HPLC preparativa para dar el pico 1 (LC-MS m/z: 401,1 [M+1]) y el pico 2 (LC-MS m/z: 401,1 [M+1]). No se determinó la estereoquímica absoluta de los compuestos del título.

Ejemplo 125

[0685] (2S,4S,5R)-4-etil-5-fluoro-N-((S,E)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)-2-fenilpiperidina-1-carboxamida; o (2S,4S,5S)-4-etil-5-fluoro-N-((S,E)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)-2-fenilpiperidina-1-carboxamida



[0686] Etapa 1



[0687] A una solución de 1-bencil-4-etil-6-fenil-piperidin-3-ona (1,6 g, 5,45 mmol) en THF (8 ml, 0,682 M) se añadió tri-sec-butilborohidruro de litio (6,54 ml, 6,54 mmol, 1 M) a $-70\text{ }^{\circ}\text{C}$ y se agitó la mezcla a $-70\text{ }^{\circ}\text{C}$ durante 1 hora bajo N_2 . La mezcla de reacción se vertió en NH_4Cl acuoso saturado (30 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 8 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 x 4 ml), se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron bajo presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2 , éter de petróleo/acetato de etilo = 20/1 a 3/1) para dar rac-(3S,4S,6S)-1-bencil-4-etil-6-fenil-piperidin-3-ol como un aceite amarillo (1,20 g, 74 % de rendimiento).

[0688] Etapa 2



[0689] A una solución de (3S,4S,6S)-1-bencil-4-etil-6-fenil-piperidin-3-ol (400 mg, 1,35 mmol) en DCM (6 ml, 0,226 M) se añadió Deoxo-Fluor(R) (0,50 ml, 2,71 mmol) a $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ y se agitó la mezcla a $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ durante 0,5 horas. La mezcla de reacción se desactivó con NaHCO_3 acuoso (30 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 10 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 x 10 ml), se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron bajo presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó mediante TLC preparativa (SiO_2 , PE:EtOAc= 10:1) para dar (2S,4S,5R)-1-bencil-4-etil-5-fluoro-2-fenil-piperidina como un aceite amarillo (160 mg, 40 % de rendimiento).

[0690] Siguiendo el procedimiento para los compuestos del Ejemplo 123/124 de la Etapa 7 con (2S,4S,5R)-1-bencil-4-etil-5-fluoro-2-fenil-piperidina, se obtuvo la

mezcla que contiene el compuesto del título. La mezcla se separó mediante SFC quiral para dar el compuesto del título como pico 1. No se determinó la estereoquímica absoluta de los compuestos del título. LC-MS m/z: 383,1 [M+1].

EJEMPLOS BIOLÓGICOS

Ejemplo B-1

[0691] **Protocolo de ensayo de viabilidad celular**

[0692] Los efectos del compuesto sobre la viabilidad celular se determinaron mediante el ensayo de viabilidad celular luminiscente CellTiter-Glo® 2.0 (Promega, Madison, WI). El ensayo de viabilidad celular luminiscente CellTiter-Glo® 2.0 es un procedimiento homogéneo de determinación del número de células viables en cultivo en base a la cuantificación del ATP presente, un indicador de células metabólicamente activas. El sistema de ensayo tiene una luciferasa termoestable patentada y un sustrato de luciferina de escarabajo, en un tampón de lisis celular que también contiene inhibidores de enzimas endógenas que se liberan durante la lisis celular (por ejemplo, ATPasas). Tras la lisis celular, el sustrato de luciferina es monooxygenado por la luciferasa en presencia de Mg^{2+} , ATP y oxígeno molecular, generando una señal luminiscente estable de tipo "resplandor" que es proporcional a la cantidad de ATP presente.

[0693] La línea celular HCT 116 (una línea celular de microsatélites inestables-altos (MSI-H) aislada del colon de un paciente varón con cáncer colorrectal) y la línea celular SW480 (una línea celular de microsatélites estables (MSS) aislada del intestino grueso de un paciente varón con cáncer colorrectal Dukes C) se usaron para determinar la viabilidad celular tras el tratamiento con los compuestos de ensayo.

[0694] Las células HCT 116 se sembraron en una placa de ensayo de 384 pocillos de fondo transparente tratada con TC a 500 células por pocillo en medio McCoy's 5A con suero bovino fetal (FBS) al 10 %. Las células SW480 se sembraron a 1000 células por pocillo en medio esencial mínimo de Eagle (EMEM) con FBS al 10 %. Ambas líneas celulares se sembraron en un volumen de 50 μ l de medio por pocillo. Después de 24 horas a 37 °C en CO₂ al 5 %, se midió la viabilidad celular basal al añadir 35 μ l de reactivo CellTiter-

Glo® 2.0 a 6 pocillos de ensayo, incubando por 10 minutos a temperatura ambiente y leyendo a continuación la placa en un lector de placas Clariostar (BMG Labtech, Cary, NC) en modo de luminiscencia. A continuación, se añadieron diluciones de compuestos a las células restantes comenzando a una concentración de 100 μ M con diluciones de 3 veces para 9 puntos adicionales mediante el uso del dispensador digital HP D300e (Hewlett Packard, Palo Alto, CA). La concentración final de DMSO fue de 1 %. El intervalo de concentración se ajustó como se necesitaba para los compuestos de diferentes potencias. Las células tratadas con los compuestos se incubaron durante 5 días a 37 °C en CO₂ al 5 %. Al final del período de incubación de 5 días, se añadieron 35 μ l del reactivo CellTiter-Glo® 2.0 a cada pocillo y se incubaron por 10 minutos a temperatura ambiente. A continuación, se leyó la placa en un lector de placas Clariostar (BMG Labtech, Cary, NC) en modo de luminiscencia. La viabilidad celular de referencia medida previamente se restó del valor de luminiscencia de cada pocillo, y la viabilidad celular (% de DMSO) se representó gráficamente en base a la concentración logarítmica del compuesto. A continuación, se calculó la EC₅₀ para cada compuesto mediante el uso del programa informático Dotmatics (San Diego, CA). Por último, se calculó la relación entre la ECEC₅₀ de la línea celular MSS y la EC₅₀ de la línea celular MSI-H.

Ejemplo B-2

[0695] Ensayo de helicasa para la inhibición de WRN

[0696] Los efectos de los compuestos sobre la actividad de la helicasa WRN se evaluaron con el ensayo de inhibición de la helicasa WRN. Se trata de un ensayo en base a fluorescencia dependiente de ATP (la inclusión de ATP es importante y necesaria para este ensayo) que usa WRN recombinante y un sustrato de ADN fluorogénico.

Tabla 1.

Reactivo s	Soluciones de trabajo de reactivos	Concentració n madre	Concen- tración final
-----------------------	---	---------------------------------	--------------------------------------

Tampón de ensayo (AB)	- TRIS pH 7,5 (Life Technologies: Tris-HCl pH 7,5 #15567-027) - MgCL ₂ (SIGMA; M1028-100 ml) - NaCl (Invitrogen; AM9760G) - Tween-20 (SIGMA-ALDRICH; P 9416-100 ml) Sal de sodio del ácido poli-IC(desoxinosínico-desoxicitidílico) (SIGMA; P4929) - BSA (SIGMA, A9576) - DTT	1 M 1 M 5 M 10 % en H ₂ O 2,5 Unidades/ml 30 % en H ₂ O 1 M	50 mM 2 mM 100 mM 0,01 % 0,0025 U/ml 0,003 % 1 mM
Proteína	hWRN(519-1227)_C-H3CV-GFP-10His	Dependiente del lote	20 nM
Sustrato	ATP (SIGMA; A7699)	500 mM en H ₂ O	2 mM
ADN dúplex TAMRA	OLIGOA-BHQ2: TTTTTTTTTTTTTTTTTTTTTTTTTTTTTT TTTTCGTACCCGATGTGTTTCGTT C/BHQ2 OLIGOB-TAMRA: TAMRA/GAACGAACACATCGGGT ACGTTTTTTTTTTTTTTTTTTTTTTTTT TTTTTTTT	100 µM en H ₂ O	0,1 µM
Cadena de captura	GAACGAACACATCGGGTACG	500 µM en H ₂ O	1 µM
Reactivos		Marca y tipo de placa	No. de catálogo
Placa de ensayo		Corning 384 NBS tratado, Negro, fondo negro LV	Producto r: Corning #3820

[0697] La proteína WRN (hWRN(519-1227)_C-H3CV-GFP-10His) se diluyó en tampón de ensayo con 0,2 mM de ATP (la inclusión de ATP es importante y necesaria en este ensayo) y se colocó en la placa de ensayo, 10 µl/pocillo. El WRN se trató con diluciones seriadas de los compuestos de ensayo y se incubó previamente por 30 minutos a temperatura ambiente, con una concentración final de DMSO de 0,5 %. La mezcla se centrifugó brevemente (1000 rpm por 30 segundos). Tras la incubación previa, se inició la reacción al añadir una mezcla de 10 µl/pocillo que contiene ATP, la cadena de captura y el ADN dúplex marcado con TAMRA. La mezcla se centrifugó brevemente (1000 rpm por 30 segundos). La reacción se dejó continuar por 30 minutos a

temperatura ambiente, seguida de la medición del punto final de fluorescencia (Ejemplo 535 nm, em 585 nm) en un lector de placas Clariostar (BMG Labtech, Cary, NC). La actividad de WRN se normalizó con respecto a la señal de pocillos sin proteína WRN (fondo, 0 % de actividad) y pocillos con proteína tratados sólo con DMSO (control positivo, 100 % de actividad). Para cada compuesto se determinó la potencia de inhibición (IC₅₀) mediante el uso de Graphpad Prism.

Ejemplo B-3

[0698] Protocolo de activación de la diana: Las células o lisados celulares se trataron con una dosis-respuesta de un compuesto seguido por un tratamiento con sonda, que marca las cisteínas expuestas al disolvente. Las proteínas se digirieron enzimáticamente con tripsina y los péptidos marcados con la sonda se enriquecieron con estreptavidina. Los péptidos aislados, a continuación, cuando se separaron mediante cromatografía líquida en fase inversa en una columna C18 (Dionex Ultimated 3000 nano-LC, Thermo). Los péptidos se analizaron mediante espectrometría de masas con monitorización de reacción paralela (Exploris 120, Thermo). Las áreas de pico de WRN_C727 se cuantificaron y normalizaron con respecto a un conjunto de péptidos de control procedentes de proteínas altamente abundantes encontradas en todas las muestras. El compromiso de la diana (%) se calcula en relación con las muestras control tratadas con DMSO.

Tabla 2. Datos biológicos.

Compuesto/ Ejemplo #	Inhibición del crecimiento celular GI ₅₀ [μM]		helicasa WRN IC ₅₀ [μM]	OCI-AML2 WRN C727 TE ₅₀ [μM]	
	HCT-116	SW480		<i>in situ</i> (célula)	<i>in vitro</i> (lisado)
1	1,5	>10	2,4		
2	0,6557	82,35	1,26		
3			31		
4	>10	>10	4,5		
5	6	>10	7,8		
6,7	0,151	36,66	0,2473		
6,7			46		
8	3,3	49	10		
9	2,8	45	6,9		
10			23,98		

Compuesto/ Ejemplo #	Inhibición del crecimiento celular GI50 [μM]		helicasa WRN IC50 [μM]	OCI-AML2 WRN C727 TE50 [μM]	
11	>10	>10	2,7	5,78	1,96
12,13	8,2	>10	1,673	3,94	1,34
12,13			111,4	50	>100
14	3,5	4,2	4,4		
15	37	>100	134,2		
16	>10	>10	11		
17			78		
18			43		
19	0,7275	>22,8	1,076		
20	0,2551	>100	1,2		
21			20		
22,23			137,5		
22,23	0,1897	48,96	0,26		
24	7,3	49	88		
25			94		
26	>10	>10	13		
27,28			9,4		
27,28			77		
29			42		
30			117,9		
31	0,6	40	2,2		
32,33	3,1	107,2	5,3		
32,33	0,1049	52,39	0,21		
34,35			169,1		
34,35	0,7697	129,9	1,6		
36	2,7	>100	5,9		
37	1,8	>10	4,9		
38	0,87	48	3,8		
39			82		
40,41	0,3724	>90,04	0,713		
40,41			18		
42,43	5	>100	21,16		
42,43	0,1157	>86,54	0,3429	0,13	0,82
44,45	0,21	75,55	0,22		
44,45			89		
46	1,9	112	4,7		
47	0,8099	>145,4	1,8		
48	0,11	>100	0,52		
49,50	2,3	46	4,7		
49,50	0,4195	36,78	0,9		
51,52			55		
51,52	0,37	74	0,83		
53	0,85	112,5	1,8		
54,55	0,13	63	0,35		

Compuesto/ Ejemplo #	Inhibición del crecimiento celular GI50 [μM]		helicasa WRN IC50 [μM]	OCI-AML2 WRN C727 TE50 [μM]	
54,55			15		
56	5,7	60	2,8		
57	0,61	86	3,3		
58	0,6	37	1,5		
59,60	1	372,6	5,4		
59,60	0,03464	83	0,2		
61,62	1,1	>100	4,6		
61,62	0,0743	138	0,1844	0,1085	0,845
63	0,065	91	0,26		
64	0,04867	63	0,4135		
65,66			15		
65,66	0,35	106,2	1,4		
67	0,18	73	0,75		
68			38		
69,70			178,6		
69,70	0,31	5,5	0,77		
71,72			31		
71,72	0,15	87	1,3		
73,74	0,36	>100	1,4		
73,74	0,13	>100	0,62		
75,76	0,05736	57	0,25		
75,76			25		
77			56		
78			18		
79,80	0,1497	68,78	0,2898		
79,80			148,1		
81	0,08227	55,5	0,11	0,12	0,7
82,83	0,1161	27,52	0,11		
82,83			27		
84			116,9		
85			56		
86			77		
87			37		
88	0,69	>100	2		
89	0,31	34	1,4		
90			20		
91			151,7		
92	0,38	66	0,67		
93,94			51		
93,94	0,37	102	1,1		
95	0,092	>100	0,33		
96	0,04896	>91,1	0,12		
97	7	>100	44		
98	8	>100	93		

Compuesto/ Ejemplo #	Inhibición del crecimiento celular GI50 [μM]		helicasa WRN IC50 [μM]	OCI-AML2 WRN C727 TE50 [μM]	
99	0,57	>100	2,7		
100			16		
101	2,7	34	22		
102	7,4	>100	53		
103	8,1	15	91		
104			22		
105	6,3	>10	6,9		
106			21,21	15,48	27,44
107			59		78,95
108	5,3	>10	4,1	4,1	8,88
109			20		
110			31		
111	4,4	>100	8,4		
112	0,3808	>100	1,7		
113	0,7866	73,79	1,3		
114	0,3848	80,84	2		
115,116			5,1		
115,116	0,56	>30	1,9		
117,118,119	1,4	86	1,3		
117,118,119			75		
117,118,119	0,75	30	1,1		
120	0,37	51	1,7		
121	0,24	83	1,5		
122	1,8	31	7,3		
123,124			52		
123,124	0,04617	43	0,275		
125	0,38	141,9	2,1		

[0699] Algunos aspectos se relacionan con la helicasa del síndrome de Werner (helicasa WRN). La helicasa WRN puede incluir una secuencia de aminoácidos. La Tabla 3 a continuación incluye un ejemplo de una secuencia de aminoácidos de la helicasa WRN.

Tabla 3.

SEQ ID NO:	PROTEÍNA	SECUENCIA DE AMINOÁCIDOS DE LA PROTEÍNA
1	WRN_HUMAN (Referencia: UniProt KB – Q14191)	MSEKKLETTAQQRKCPEWMNVQNKRCAVEERKA CVRKSVFEDDLPFLEFTGSIVYSYDAS DCSFLSEDISMSLSDDGVVGFDMEWPPLYNRGKL GKVALIQLCVSESKCYLFHVSSMSVF PQGLKMLLENKAVKKAGVGIEGDQWKLLRDFDIKL

SEQ ID NO:	PROTEÍNA	SECUENCIA DE AMINOÁCIDOS DE LA PROTEÍNA
		KNFVELTDVANKKLLKCTETWSLNSL VKHLLGKQLLKDKSIRCSNWSKFPLTEDQKLYAAT DAYAGFIIYRNLEILDDTVQRFAIN KEEEILLSDMNKQLTSISEEVMDLAKHLPFAFSKLE NPRRVSILLKDISENLYSLRRMII GSTNIETELRPSNNLNLLSFEDSTTGGVQQKQIRE HEVLIHVEDETWDPTLDHLAKHDGE DVLGNKVERKEDGFEDGVEDNKLKENMERACLM SLDITEHELQILEQQSQEEYLSDIAYK STEHLSPNDNENDTSYVIESDEDLEMEMLKHLSP NDNENDTSYVIESDEDLEMEMLKSL NLNSGTVEPTHSKCLKMERNLGLPTKEEEEDDEN EANEGEEDDDKDFLWPAPNEEQVTCL KMYFGHSSFKPVQWKVIHSVLEERRDNVAVMAT GYGKSLCFQYPPVYVGKIGLVISPLIS LMEDQVLQLKMSNIPACFLGSAQSENVLTDIKLGK YRIVYVTPEYCSGNMGLLQQLEADI GITLIADVDEAHCISEWGHDFRDSFRKLGSLKTALP MVPICALTATASSSIREDIVRCLNL RNPQITCTGFDRPNLYLEVRRKTGNILQDLQPFLV KTSSHWEFEGPTIYCPSRKMTQQV TGELRKLNLSGTYHAGMSFSTRKDIHHRFVRDEI QCVIATIAFGMGINKADIRQVIHYG APKDMESYYQEIGRAGRDLQSSCHVLWAPADIN LNRHLLTEIRNEKFRLYKLKMMAKME KYLHSSRCRRQIILSHFEDKQVQKASLGIMGTEKC CDNCRSRLDHCYSMDDSEDTSWDFG PQAFKLLSAVDILGEKFGIGLPILFLRGSNSQRLAD QYRRHSLFGTGKDQTESWWKAFSR QLITEGFLVEVSRYNKFMKICALTKKGRNWLHKAN TESQSLILQANEELCPKLLLPSSK TVSSGTKEHCYNQVPVELSTEKKSNLEKLYSYKP CDKISSGSNISKKSIMVQSPEKAYSS SQPVISAQEETQIVLYGKLVEARQKHANKMDVP PAILATNKILVDMAKMRPTTVENVKR IDGVSEGKAAMLAPLLEVIKHFCQTNSVQTDLFSS TKPQEEQKTSLVAKNKICTLSQSMA ITYSLFQEKKMPLKSIAESRILPLMTIGMHLSQAVK AGCPLDLERAGLTPEVQKIIADVI RNPPVNSDMSKISLIRMLVPENIDTYLIHMAIEILKH GPDSGLQPSCDVNKRRCFPGSEE ICSSSKRSKEEVGINTESSAERKRRLPVWFAKGS DTSKKLMDKTKRGGFLS

[0700] Algunos aspectos se relacionan con la helicasa WRN o una variante de

la misma. Algunos aspectos incluyen una variante de helicasa WRN. Algunos ejemplos de variantes de la helicasa WRN naturales se muestran en la tabla 4 a continuación, y también se describen adicionalmente en la base de datos UniProt (www.uniprot.org/uniprot/Q14191, modificada por última vez el 25 de mayo de 2022). Los ejemplos en la Tabla 4 incluyen diferencias de sustitución en posiciones dadas con relación a la SEQ ID NO: 1.

Tabla 4. Variantes naturales de WRN

Característica clave	Posición	Descripción
Variante natural VAR_017453	32	K → R
Variante natural VAR_036318	92	G → V
Variante natural VAR_017454	114	V → I
Variante natural VAR_026588	125	K → N
Variante natural VAR_026589	135	K → E
Variante natural VAR_017455	172	T → P
Variante natural VAR_017456	240	N → K
Variante natural VAR_006904	324	T → A
Variante natural VAR_020450	329	Q → R
Variante natural VAR_018941	343	E → K
Variante natural VAR_020451	383	L → F
Variante natural VAR_017457	383	L → W
Variante natural VAR_006905	387	M → I
Variante natural VAR_018942	533	N → S
Variante natural VAR_018943	612	S → C
Variante natural ⁱ VAR_018944	708	S → F
Variante natural VAR_057124	711	R → W
Variante natural VAR_017458	724	Q → L
Variante natural VAR_014913	834	R → C
Variante natural VAR_018945	912	I → S
Variante natural VAR_007903	1074	L → F
Variante natural VAR_014914	1079	S → L
Variante natural VAR_018946	1133	S → A
Variante natural VAR_054162	1141	S → L
Variante natural VAR_017459	1269	K → E
Variante natural VAR_018947	1339	V → I
Variante natural VAR_006906	1367	C → R

[0701] En algunas formas de realización, la helicasa WRN o variante de la misma comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 1. Por ejemplo, la helicasa WRN puede incluir o consistir en la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 1.

[0702] En algunas formas de realización, la helicasa WRN o variante de la

misma comprende la secuencia de aminoácidos que no es idéntica a la SEQ ID NO: 1. En algunos modos de realización, la helicasa WRN o variante de la misma comprende una secuencia de aminoácidos que es aproximadamente 70 %, aproximadamente 75 %, aproximadamente 80 %, aproximadamente 85 %, aproximadamente 90 %, aproximadamente 91 %, aproximadamente 92 %, aproximadamente 93 %, aproximadamente 94 %, aproximadamente 95 %, aproximadamente 96 %, aproximadamente 97 %, aproximadamente 98 %, aproximadamente 99 %, o aproximadamente 100 % idéntica a la SEQ ID NO: 1. En algunos modos de realización, la helicasa WRN o variante de la misma comprende una secuencia de aminoácidos que es 70 %, 75 %, 80 %, 85 %, 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 99 %, o 100 % idéntica a la SEQ ID NO: 1. En algunos modos de realización, la helicasa WRN o variante de la misma comprende una secuencia de aminoácidos que es aproximadamente 99,0 %, aproximadamente 99,1 %, aproximadamente 99,2 %, aproximadamente 99,3 %, aproximadamente 99,4 %, aproximadamente 99,5 %, aproximadamente 99,6 %, aproximadamente 99,7 %, aproximadamente 99,8 %, aproximadamente 99,9 %, o aproximadamente 100 % idéntica a la SEQ ID NO: 1. En algunos modos de realización, la helicasa WRN o variante de la misma comprende una secuencia de aminoácidos que es 99,0 %, 99,1 %, 99,2 %, 99,3 %, 99,4 %, 99,5 %, 99,6 %, 99,7 %, 99,8 %, 99,9 %, o 100 % idéntica a la SEQ ID NO: 1. En algunos modos de realización, la helicasa WRN o variante de la misma comprende una secuencia de aminoácidos con una secuencia de identidad dentro de un intervalo de cualquiera de los porcentajes mencionados anteriormente. En algunos modos de realización, la helicasa WRN o variante de la misma comprende una secuencia de aminoácidos al menos 70 % idéntica, al menos 75 % idéntica, al menos 80 % idéntica, al menos 85 % idéntica, al menos 90 % idéntica, al menos 91 % idéntica, al menos 92 % idéntica, al menos 93 % idéntica, al menos 94 % idéntica, al menos 95 % idéntica, al menos 96 % idéntica, al menos 97 % idéntica, al menos 98 % idéntica, o al menos 99 % idéntica, a la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 1. En algunos modos de realización, la helicasa WRN o variante de la misma comprende una secuencia de aminoácidos al menos 90,0 % idéntica, al menos 90,1 % idéntica, al menos

90,2 % idéntica, al menos 90,3 % idéntica, al menos 90,4 % idéntica, al menos 90,5 % idéntica, al menos 90,6 % idéntica, al menos 90,7 % idéntica, al menos 90,8 % idéntica, o al menos 90,9 % idéntica, a la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 1. En algunos modos de realización, la helicasa WRN o variante de la misma comprende una secuencia de aminoácidos de no más de 75 % de identidad, no más de 80 % de identidad, no más de 85 % de identidad, no más de 90 % de identidad, no más de 91 % de identidad, no más de 92 % de identidad, no más de 93 % de identidad, no más de 94 % de identidad, no más de 95 % de identidad, no más de 96 % de identidad, no más de 97 % de identidad, no más de 98 % de identidad, o no más de 99 % de identidad, con respecto a la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 1. En algunos modos de realización, la helicasa WRN o variante de la misma comprende una secuencia de aminoácidos de no más de 90,0 % de identidad, no más de 90,1 % de identidad, no más de 90,2 % de identidad, no más de 90,3 % de identidad, no más de 90,4 % de identidad, no más de 90,5 % de identidad, no más de 90,6 % de identidad, no más de 90,7 % de identidad, no más de 90,8 % de identidad, o no más de 90,9 % de identidad, con respecto a la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 1.

[0703] En algunos modos de realización, la variante de helicasa WRN incluye un fragmento de helicasa WRN. En algunos modos de realización, la variante de helicasa WRN incluye un fragmento de cualquiera de las secuencias mencionadas anteriormente. En algunos modos de realización, el fragmento de helicasa WRN incluye al menos 500, al menos 600, al menos 700, al menos 800, al menos 900, al menos 1000, al menos 1100, al menos 1200, al menos 1300, o al menos 1400, aminoácidos de una helicasa WRN o variante de la misma que se describe en el presente documento. En algunos modos de realización, el fragmento de helicasa WRN incluye no más de 500, no más de 600, no más de 700, no más de 800, no más de 900, no más de 1000, no más de 1100, no más de 1200, no más de 1300, o no más de 1400, aminoácidos de una helicasa WRN o variante de la misma que se describe en el presente documento.

[0704] En algunos modos de realización, cuando se describe un aminoácido en una posición (por ejemplo, las posiciones de aminoácidos de 1-726, 727, o 728-

1432 de una helicasa WRN), se puede incluir una posición equivalente en una variante o fragmento, incluso si la numeración exacta de aminoácidos no es la misma.

[0705] La divulgación anterior se ha descrito en algunos detalles a modo de ilustración y ejemplo, para propósitos de claridad y comprensión. Será obvio para un experto en la materia que se pueden realizar cambios y modificaciones dentro del alcance de las reivindicaciones adjuntas. Por lo tanto, se debe entender que la descripción anterior pretende ser ilustrativa y no restrictiva. El alcance de la divulgación, por lo tanto, no debería determinarse con referencia a la descripción anterior, sino que debería determinarse con referencia a las siguientes reivindicaciones adjuntas, junto con el alcance completo de equivalentes a los que dichas reivindicaciones tienen derecho. Esta solicitud se refiere a diversas patentes emitidas, solicitudes de patentes publicadas, artículos de revistas y otras publicaciones, cada una de las cuales se incorpora en el presente documento por referencia en su totalidad.