

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 803 548**

51 Int. Cl.:

C07D 401/10	(2006.01)	A61K 31/495	(2006.01)
C07D 401/12	(2006.01)	A61P 7/06	(2006.01)
C07D 413/10	(2006.01)	A61P 35/02	(2006.01)
C07D 413/12	(2006.01)	A61K 31/4545	(2006.01)
C07D 417/10	(2006.01)	A61K 31/4709	(2006.01)
C07D 417/12	(2006.01)	C07F 9/09	(2006.01)
A61K 31/18	(2006.01)		
A61K 31/428	(2006.01)		
A61K 31/473	(2006.01)		
A61K 31/4738	(2006.01)		

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **13.03.2014 PCT/CN2014/000260**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **18.09.2014 WO14139325**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **13.03.2014 E 14765650 (8)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **06.05.2020 EP 2970189**

54 Título: **Composiciones y compuestos terapéuticos**

30 Prioridad:

15.03.2013 WO PCT/CN2013/072688

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

27.01.2021

73 Titular/es:

**AGIOS PHARMACEUTICALS, INC. (100.0%)
88 Sidney Street
Cambridge, MA 02139, US**

72 Inventor/es:

**CIANCHETTA, GIOVANNI;
POPOVICI-MULLER, JANETA;
ZAHLER, ROBERT;
CAO, SHELDON;
WANG, XIAOLEI y
YE, ZHIXIONG**

74 Agente/Representante:

ISERN JARA, Jorge

ES 2 803 548 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Composiciones y compuestos terapéuticos

5 REIVINDICACIÓN DE PRIORIDAD

Esta solicitud reivindica la prioridad de la solicitud internacional número de serie PCT/CN2013/072688, presentada el 15 de marzo de 2013.

10 Antecedentes de la invención

15 La deficiencia de piruvato cinasa (PKD, por las siglas del inglés *Pyruvate Kinase Deficiency*), es uno de los defectos enzimáticos más comunes en los eritrocitos del ser humano debido a mutaciones autosómicas recesivas del gen *PKLR* (Zanella, A., et al., Br J Haematol 2005, 130 (1), 11-25). También es la mutación enzimática más frecuente en la ruta glucolítica central y ocupa la segunda posición detrás de la deficiencia de glucosa-6 fosfato deshidrogenasa (G6PD) (Kedar, P., et al., Clin Genet 2009, 75 (2), 157-62) de la derivación de hexosa monofosfato.

20 Los eritrocitos humanos son únicos ya que se enuclean cuando están maduros. Los eritrocitos inmaduros tienen núcleos, pero durante la eritropoyesis temprana, antes de convertirse en reticulocitos circulantes, extruyen el núcleo así como otros orgánulos, tales como las mitocondrias, el retículo endoplasmático y el aparato de Golgi, para dejar espacio a la hemoglobina transportadora de oxígeno. Como resultado de la falta de mitocondrias, los glóbulos rojos maduros no utilizan el oxígeno que transportan para sintetizar de manera económica adenosina trifosfato (ATP), como hacen otras células normales diferenciadas. En lugar de ello, los glóbulos rojos dependen por completo de la glucólisis anaerobia para ciclar la nicotinamida adenina dinucleótido (NAD⁺) y producir ATP, una fuente de energía esencial usada en gran medida para impulsar las bombas de K⁺/Na⁺ y Ca²⁺ dependientes de ATPasa, para mantener la integridad y flexibilidad de la membrana a medida que navegan por los vasos sanguíneos. En el trastorno de la PKD, las dos anomalías metabólicas distintivas son el empobrecimiento de ATP y el aumento concomitante de 2,3-difosfoglicerato, lo que es coherente con la acumulación de productos intermedios glucolíticos superiores. Además, una de las consecuencias de la disminución de los niveles de ATP y piruvato es el nivel reducido de lactato, que da lugar a la incapacidad para regenerar el NAD⁺ a través de la lactato deshidrogenasa para su uso adicional en la glucólisis. La falta de ATP altera el gradiente de cationes a través de la membrana de los glóbulos rojos, provocando la pérdida de potasio y agua, lo que provoca deshidratación, contracción y crenación y conduce a la destrucción prematura y a la disminución de la vida útil de los glóbulos rojos (GR). Dichos GR defectuosos se destruyen en el bazo y la tasa de hemólisis excesiva en el bazo conduce a la manifestación de la anemia hemolítica. Aún no se ha aclarado el mecanismo exacto mediante el cual la PKD secuestra a los GR recientemente madurados en el bazo para acortar eficazmente las semividas generales de los GR circulantes, pero los estudios recientes sugieren que la disregulación metabólica afecta no solo a la supervivencia celular, sino también al proceso de maduración que da como resultado una eritropoyesis ineficaz (Aizawa, S. et al., Exp Hematol 2005, 33 (11), 1292-8).

40 La piruvato cinasa cataliza la transferencia de un grupo fosforilo del fosfoenolpiruvato (PEP) al ADP, proporcionando una molécula de piruvato y una molécula de ATP. La enzima tiene una necesidad absoluta de cationes Mg²⁺ y K⁺ para impulsar la catálisis. La PK funciona como la última etapa crítica en la glucólisis debido a que es una reacción esencialmente irreversible en condiciones fisiológicas. Además de su papel en la síntesis de una de las dos moléculas de ATP del metabolismo de la glucosa a piruvato, la piruvato cinasa también es un importante regulador del metabolismo celular. Controla el flujo de carbono en la glucólisis inferior para proporcionar metabolitos intermedios clave para alimentar los procesos biosintéticos, tales como, entre otros, la vía de pentosa-fosfato, para mantener un metabolismo celular sano. Debido a estas funciones críticas, la piruvato cinasa está estrechamente controlada tanto a nivel de expresión génica como de alosteros enzimáticos. En mamíferos, la piruvato cinasa completamente activada existe como una enzima tetramérica. Cuatro isoenzimas diferentes (M1, M2, L y R) se expresan a partir de dos genes separados. La isoenzima PKR específica de eritrocitos, se expresa a partir del gen *PKLR* ("gen L") ubicado en el cromosoma 1q21. Este mismo gen también codifica la isoenzima PKL, que se expresa predominantemente en el hígado. *PKLR* consiste en 12 exones, siendo el exón 1 específico de eritroides mientras que el exón 2 es específico del hígado. Las otras dos isoenzimas de mamíferos, PKM1 y PKM2, se producen a partir del gen *PKM* ("gen M") mediante sucesos de corte y empalme alternativo controlados por proteínas de hnRNP (siglas del inglés *heterogeneous nuclear ribonucleoproteins*, ribonucleoproteínas nucleares heterogéneas). La isoenzima PKM2 se expresa en tejidos fetales y en células adultas en proliferación, tales como células cancerosas. De hecho, tanto la PKR como la PKM2 se expresan en proeritroblastos. Sin embargo, después de la diferenciación y maduración eritroide, la expresión de la PKM2 disminuye gradualmente y se reemplaza progresivamente por la PKR en los eritrocitos maduros.

60 Clínicamente, el trastorno hereditario de deficiencia de PKR se manifiesta en forma de anemia hemolítica no esferocítica. La gravedad clínica de este trastorno varía desde síntomas no observables en la hemólisis totalmente compensada hasta anemia grave potencialmente mortal que requiere transfusiones crónicas y/o esplenectomía en el desarrollo temprano o durante el estrés fisiológico o infecciones graves. La mayoría de individuos afectados que son asintomáticos, paradójicamente debido a una mayor capacidad de transferencia de oxígeno, no necesitan tratamiento alguno. Sin embargo, en algunos de los casos más graves, aunque desde la perspectiva poblacional son extremadamente raros, con una prevalencia estimada de 51 por millón (Beutler, E. Blood 2000, 95 (11), 3585-8), no

existe un tratamiento modificador de la enfermedad disponible para estos pacientes más allá de los cuidados paliativos (Tavazzi, D. et al., *Pediatr Ann* 2008, 37 (5), 303-10). Estos pacientes con anemia hemolítica hereditaria no esferocítica (AHHNE) presentan una clara necesidad médica no satisfecha.

5 Las mutaciones genéticas heterogéneas en la PKR conducen a la desregulación de su actividad catalítica. Desde la clonación inicial de la PKR y el informe de una sola mutación puntual de Thr³⁸⁴>Met asociada a un paciente con AHHNE (Kanno, H. et al., *Proc Natl Acad Sci U S A* 1991, 88 (18), 8218-21), en la actualidad hay casi 200 mutaciones diferentes comunicadas asociadas a esta enfermedad (Zanella, A. et al., *Fr. J. Haematol* 2005, 130 (1), 11-25; Kedar, P., et al., *Clin Genet* 2009, 75 (2), 157-62; Fermo, E. et al., *Br J Haematol* 2005, 129 (6), 839-46; Pissard, S. et al., *Br J Haematol* 2006, 133 (6) 683-9). Aunque estas mutaciones representan una gran variedad de lesiones genéticas que incluyen anomalías por delección y transcripcionales o traduccionales, con creces el tipo más común es la mutación de sentido equivocado en la región codificante que de una forma u otra afecta a los restos conservados dentro de dominios que son estructuralmente importantes para la función catalítica óptima de PKF. El patrón de prevalencia de la mutación parece estar distribuido de manera desigual hacia orígenes étnicos específicos. Por ejemplo, las sustituciones de codones más frecuentes comunicadas en pacientes norteamericanos y europeos parecen ser Arg⁴⁸⁶>Trp y Arg⁵¹⁰>Gln, mientras que las mutaciones Arg⁴⁷⁹>His, Arg⁴⁹⁰>Trp y Asp³³¹>Gly se encontraron con más frecuencia en pacientes asiáticos (Kedar, P., et al., *Clin Genet* 2009, 75 (2), 157-62).

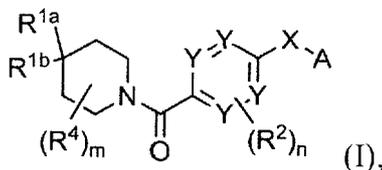
20 Las células cancerosas dependen principalmente de la glucólisis para generar energía celular y productos intermedios bioquímicos para la biosíntesis de lípidos y nucleótidos, mientras que la mayoría de las células "normales" en los tejidos adultos, utilizan la respiración aerobia. Esta diferencia fundamental en el metabolismo celular entre las células cancerosas y las células normales, denominada efecto Warburg, se ha aprovechado para fines diagnósticos, pero aún no se ha aprovechado para beneficio terapéutico.

25 La piruvato cinasa (PK) es una enzima metabólica que convierte el fosfoenolpiruvato en piruvato durante la glucólisis. Existen cuatro isoformas de PK en los mamíferos: las isoformas L y R se expresan en el hígado y los glóbulos rojos, la isoforma M1 se expresa en la mayoría de los tejidos adultos y la isoforma M2 es una variante de corte y empalme de M1 expresada durante el desarrollo embrionario. Todas las células tumorales expresan exclusivamente la isoforma embrionaria M2. Una diferencia bien conocida entre las isoformas M1 y M2 de la PK, es que la isoforma M2 es una enzima de baja actividad que se basa en la activación alostérica por el producto intermedio glucolítico anterior fructosa-1,6-bisfosfato (FBP), mientras que la isoforma M1 es una enzima constitutivamente activa.

35 Todas las células tumorales expresan exclusivamente la isoforma embrionaria M2 de la piruvato cinasa, lo que sugiere que la PKM2 es una posible diana para la terapia del cáncer. La PKM2 también se expresa en tejido adiposo y en linfocitos T activados. La unión del péptido de fosfotirosina con la PKM2 conduce a una disociación de FBP de la PKM2 y a cambios conformacionales de la PKM2 de una forma tetramérica activa a una forma inactiva. Los compuestos que se unen a la PKM2 y que bloquean la enzima en la conformación activa, conducirán a la pérdida del control alostérico de la PKM2 necesario para desviar los productos intermedios bioquímicos de la glucólisis a la biosíntesis de nucleótidos y lípidos. Por tanto, la activación de PKM2 puede inhibir el crecimiento y la proliferación de células inmunitarias activadas por células cancerosas, y adipocitos (células grasas). Por lo tanto, la activación de PKM2 puede ser eficaz en el tratamiento del cáncer, obesidad, diabetes, afecciones autoinmunitarias y enfermedades dependientes de la proliferación, por ejemplo, hiperplasia prostática benigna (HPB).

Sumario de la invención

45 La presente invención se refiere a un compuesto de Fórmula (I) o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable, en donde:



50 A es arilo o heteroarilo, en donde el arilo o heteroarilo está opcionalmente sustituido, y el arilo o heteroarilo está opcionalmente condensado a un carbociclilo opcionalmente sustituido o un heterociclilo opcionalmente sustituido; X se selecciona entre -NH-S(O)₂-, -NH-S(O)₂-CH₂-, -CH₂-S(O)-NH-, -NH-S(O)-CH₂-, -NH-S(O)-, -S(O)-NH- y -CH₂-S(O)₂-NH-;

55 Y es C(H) o N; con la condición de que no más de dos grupos Y sean N; R^{1a} se selecciona entre hidroxilo, -CH₂OH, -CHO, -CO₂H, -N(R^{10a})₂, -CO₂-alquilo C₁₋₆, -OP(=O)(OH)₂ y -OCO₂-CH₂-OP(=O)(OH)₂;

60 R^{1b} se selecciona entre alquilo C₁₋₈ opcionalmente sustituido con uno a cuatro grupos R⁵; alqueno C₁₋₈ opcionalmente sustituido con uno a cuatro grupos R⁵; cicloalquilo; heterociclo; arilo; heteroarilo; cicloalquilalquilo; cicloalquilalqueno; heterociclilalquilo; heterociclilalqueno; aralquilo; aralqueno; heteroaralquilo;

heteroaralqueno; y -OH, con la condición de que cuando R^{1a} es OH, R^{1b} no es OH; en donde cada cicloalquilo, heterociclo, arilo, heteroarilo, cicloalquilalquilo, cicloalquilalqueno, heterociclicilalquilo, heterociclicilalqueno, aralquilo, aralqueno, heteroaralquilo o heteroaralqueno está opcionalmente sustituido; cada R² se selecciona independientemente entre halo, alquilo, CN, OH y alcoxi, en donde dicho alquilo o alcoxi está opcionalmente sustituido con uno a cuatro grupos R⁵; o dos grupos R² adyacentes se toman junto con los átomos en el anillo a los que están unidos para formar un anillo carbocíclico, arilo, heterocíclico o heteroarilo de 5 o 6 miembros; cada R⁴ se selecciona independientemente entre halo, alquilo, alcoxi, haloalquilo, haloalcoxi e hidroxilo; cada R⁵ se selecciona independientemente entre halo, OH, alcoxi C₁₋₆, CN, NH₂, -SO₂-alquilo C₁₋₆, -NH(alquilo C₁₋₆) y -N(alquilo C₁₋₆)₂;

10 cada R^{10a} se selecciona independientemente entre hidrógeno y alquilo C₁₋₆;
 n es 0, 1, 2 o 3; y
 m es 0, 1 o 2;

en donde un alquilo se refiere a una cadena de hidrocarburo monovalente que puede ser una cadena lineal o una cadena ramificada, que contiene de 1 a 6 átomos de carbono;

15 en donde un arilo se refiere a un fenilo, naftilo o antraceno;

en donde un cicloalquilo se refiere a un grupo hidrocarburo no aromático, saturado o insaturado, cíclico, bicíclico, tricíclico o policíclico que tiene de 3 a 12 carbonos;

en donde un heteroarilo se refiere a un sistema de anillos monocíclico totalmente aromático de 5 a 8 miembros, bicíclico de 8 a 12 miembros o tricíclico de 11 a 14 miembros que tiene de 1 a 3 heteroátomos si es monocíclico, de 1 a 6 heteroátomos si es bicíclico o de 1 a 9 heteroátomos si es tricíclico, dichos heteroátomos seleccionados entre O, N o S;

20 en donde un heterociclico se refiere a un sistema de anillos, saturado o insaturado, monocíclico no aromático de 3 a 10 miembros, bicíclico no aromático de 8 a 12 miembros o tricíclico no aromático de 11 a 14 miembros que tiene de 1 a 3 heteroátomos si es monocíclico, de 1 a 6 heteroátomos si es bicíclico o de 1 a 9 heteroátomos si es tricíclico, dichos heteroátomos se seleccionan entre O, N o S;

25 en donde todos los sistemas de anillos o porciones de grupos de sistemas de anillos están opcionalmente sustituidos en uno o más átomos de carbono sustituibles con sustituyentes seleccionados independientemente entre: halo, -C≡N, alquilo C₁₋₄, =O, cicloalquilo C₃₋₇, alquilo C₁₋₆, -OH, -O-(alquilo C₁₋₆), -SO₂-(alquilo C₁₋₆), -(alquil C₁₋₄)-N(R^o)(R^o), -N(R^o)(R^o), -O-(alquil C₁₋₄)-N(R^o)(R^o), -C(O)-N(R^o)(R^o), -(alquil C₁₋₄)-C(O)-N(R^o)(R^o), -O-(heteroarilo), -O-(heterociclo), -O-fenilo, -heteroarilo, -heterociclo y fenilo, en donde:

30

cada R^o se selecciona independientemente entre hidrógeno y -alquilo C₁₋₄; o
 dos R^o se toman junto con el átomo de nitrógeno al que están enlazados para formar un heterociclo saturado de 4 a 8 miembros que comprende opcionalmente un heteroátomo adicional seleccionado entre N, S, S(=O), S(=O)₂ y O,

35 cualquier sustituyente alquilo está opcionalmente sustituido adicionalmente con uno o más de -OH, -O-(alquilo C₁₋₄), halo, -NH₂, -NH(alquilo C₁₋₄) o -N(alquilo C₁₋₄)₂; y
 cualquier átomo de carbono en un sustituyente fenilo, cicloalquilo, heteroarilo o heterociclo está opcionalmente sustituido adicionalmente con uno o más de -(alquilo C₁₋₄), -(fluoroalquilo C₁₋₄), -OH, -O-(alquilo C₁₋₄), -O-(fluoroalquilo C₁₋₄), halo, -NH₂, -NH(alquilo C₁₋₄) o -N(alquilo C₁₋₄)₂;

40 todos los sistemas de anillo heterociclico (y cualquiera de los sustituyentes heterociclico en cualquier sistema de anillo) están opcionalmente sustituidos en uno o más átomos de nitrógeno sustituibles cualesquiera con -alquilo C₁₋₄ o fluoro-alquilo C₁₋₄ sustituido.

45 Además, la presente invención se dirige a un compuesto de la presente invención o a una sal del mismo farmacéuticamente aceptable, para su uso en un método de tratamiento de una drepanocitosis. Además, la presente invención se dirige a un compuesto de la presente invención o a una sal del mismo farmacéuticamente aceptable, para su uso en un método de tratamiento de la talasemia.

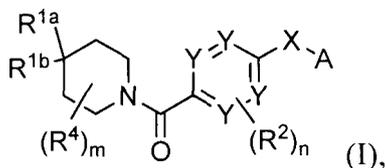
50 Además, la presente invención se dirige a un compuesto de la presente invención o a una sal del mismo farmacéuticamente aceptable, para su uso en un método de tratamiento de una betatalasemia. Además, la presente invención se dirige a un compuesto de la presente invención o a una sal del mismo farmacéuticamente aceptable, para su uso en un método de tratamiento de la anemia hemolítica. Además, la presente invención se dirige a un compuesto de la presente invención o a una sal del mismo farmacéuticamente aceptable, para su uso en un método de tratamiento de la deficiencia de piruvato cinasa (PKD). Además, la presente invención se dirige a un compuesto de la presente invención o a una sal del mismo farmacéuticamente aceptable, para su uso en un método de modulación de la actividad de la piruvato cinasa R (PKR) en un sujeto que lo necesite. Además, la presente invención se dirige a un compuesto para su uso en un método para aumentar la vida útil de los glóbulos rojos (GR) que lo necesiten, que comprende poner en contacto la sangre con una cantidad eficaz de un compuesto de la presente invención o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable. Además, la presente invención se dirige a un compuesto para su uso en la regulación de los niveles de 2,3-difosfoglicerato en sangre que lo necesite, que comprende poner en contacto la sangre con una cantidad eficaz de un compuesto de la presente invención o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable.

65 En el presente documento se describen compuestos que activan la piruvato cinasa y sales, solvatos e hidratos farmacéuticamente aceptables de los mismos, por ejemplo, compuestos que activan la PKR y/o la PKM2.

También se proporcionan composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto proporcionado por la presente y el uso de dichas composiciones en métodos de tratamiento de enfermedades y afecciones relacionadas con la función de la piruvato cinasa, por ejemplo, la de PKR y/o la función de PKM2 (incluyendo, por ejemplo, cáncer, diabetes, obesidad, trastornos autoinmunitarios e hiperplasia prostática benigna (HPB).

5

En una realización, en el presente documento se proporciona un compuesto de Fórmula (I):



10 o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable, en donde:

A es arilo o heteroarilo, en donde el arilo o heteroarilo está opcionalmente sustituido, y el arilo o heteroarilo está opcionalmente condensado a un carbociclilo opcionalmente sustituido o un heterociclilo opcionalmente sustituido; X se selecciona entre -NH-S(O)₂-, -NH-S(O)₂-CH₂-, -CH₂-S(O)-NH-, -NH-S(O)-CH₂-, -NH-S(O)-, -S(O)-NH- o -CH₂-S(O)₂-NH-;

15

Y es C(H) o N; con la condición de que no más de dos grupos Y sean N;

R^{1a} es hidroxilo, -CH₂OH, -CHO, -CO₂H, -N(R^{10a})₂, -CO₂-alquilo C₁₋₆, -OP(=O)(OH)₂ o -OCO₂-CH₂-OP(=O)(OH)₂;

20

R^{1b} es alquilo C₁₋₈ opcionalmente sustituido con uno a cuatro grupos R⁵; alqueno C₁₋₈ opcionalmente sustituido con uno a cuatro grupos R⁵; cicloalquilo; heterociclo; arilo; heteroarilo; cicloalquilalquilo; cicloalquilalqueno; heterociclilalquilo; heterociclilalqueno; aralquilo; aralqueno; heteroaralquilo; heteroaralqueno; u -OH, con la condición de que cuando R^{1a} es OH, R^{1b} no es OH; en donde cada cicloalquilo, heterociclo, arilo, heteroarilo, cicloalquilalquilo, cicloalquilalqueno, heterociclilalquilo, heterociclilalqueno, aralquilo, aralqueno, heteroaralquilo o heteroaralqueno está opcionalmente sustituido;

25

cada R² se selecciona independientemente entre halo, alquilo, CN, OH y alcoxi, en donde dicho alquilo o alcoxi está opcionalmente sustituido con uno a cuatro grupos R⁵; o

dos grupos R² adyacentes se toman junto con los átomos en el anillo a los que están unidos para formar un anillo carbocíclico, arilo, heterocíclico o heteroarilo de 5 o 6 miembros;

30

cada R⁴ se selecciona independientemente entre halo, alquilo, alcoxi, haloalquilo, haloalcoxi e hidroxilo;

cada R⁵ se selecciona independientemente entre halo, OH, alcoxi C₁₋₆, CN, NH₂, -SO₂-alquilo C₁₋₆, -NH(alquilo C₁₋₆) y -N(alquilo C₁₋₆)₂;

35

cada R^{10a} se selecciona independientemente entre hidrógeno o alquilo C₁₋₆;

n es 0, 1, 2 o 3; y

m es 0, 1 o 2.

35 En el presente documento se describen compuestos para su uso en un método para el tratamiento o la prevención (por ejemplo, tratamiento) de una enfermedad, una afección o un trastorno como se describe en el presente documento, que comprende administrar un compuesto proporcionado en el presente documento, una sal, solvato o hidrato del mismo farmacéuticamente aceptable, o una composición farmacéutica del mismo.

40 En el presente documento se describen compuestos para su uso en un método para aumentar la vida útil de los glóbulos rojos (GR) que lo necesiten, que comprende poner en contacto la sangre con una cantidad eficaz de (1) un compuesto desvelado en el presente documento o una sal, solvato o hidrato del mismo farmacéuticamente aceptable; (2) una composición que comprende un compuesto desvelado en el presente documento o una sal, solvato o hidrato del mismo y un vehículo; o (3) una composición farmacéutica que comprende un compuesto desvelado en el presente documento o una sal, solvato o hidrato del mismo farmacéuticamente aceptable, y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

45 En el presente documento se describen compuestos para su uso en un método para regular los niveles de 2,3-difosfoglicerato en la sangre que lo necesite, que comprende poner en contacto la sangre con una cantidad eficaz de (1) un compuesto desvelado en el presente documento o una sal, solvato o hidrato del mismo farmacéuticamente aceptable; (2) una composición que comprende un compuesto desvelado en el presente documento o una sal, solvato o hidrato del mismo y un vehículo; o (3) una composición farmacéutica que comprende un compuesto desvelado en el presente documento o una sal, solvato o hidrato del mismo farmacéuticamente aceptable, y un vehículo farmacéuticamente aceptable. En el presente documento se describen compuestos para su uso en un método para tratar la anemia hemolítica hereditaria no esferocítica que comprende administrar a un sujeto que lo necesite, una cantidad terapéuticamente eficaz de (1) un compuesto desvelado en el presente documento o una sal, solvato o hidrato del mismo farmacéuticamente aceptable; (2) una composición farmacéutica que comprende un compuesto desvelado en el presente documento o una sal, solvato o hidrato del mismo farmacéuticamente aceptable, y un vehículo farmacéuticamente aceptable. En el presente documento se describen compuestos para su uso en un método para

50

55

5 tratar una drepanocitosis, que comprende administrar a un sujeto que lo necesite, una cantidad terapéuticamente eficaz de (1) un compuesto desvelado en el presente documento o una sal, solvato o hidrato del mismo farmacéuticamente aceptable; (2) una composición farmacéutica que comprende un compuesto desvelado en el presente documento o una sal, solvato o hidrato del mismo farmacéuticamente aceptable, y un vehículo farmacéuticamente aceptable. En el presente documento se describen compuestos para su uso en un método para

10 tratar la anemia hemolítica (por ejemplo, anemia hemolítica crónica causada por deficiencia de fosfoglicerato cinasa, Blood Cells Mol Dis, 2011; 46(3):206), que comprende administrar a un sujeto que lo necesite, una cantidad terapéuticamente eficaz de (1) un compuesto desvelado en el presente documento o una sal, solvato o hidrato del mismo farmacéuticamente aceptable; (2) una composición farmacéutica que comprende un compuesto desvelado en el presente documento o una sal, solvato o hidrato del mismo farmacéuticamente aceptable, y un vehículo farmacéuticamente aceptable. En el presente documento se describen compuestos para su uso en un método para

15 tratar enfermedades o afecciones que se asocian a niveles aumentados de 2,3-difosfoglicerato (por ejemplo, hepatopatías (Am J Gastroenterol, 1987;82(12):1283) y Parkinson (J. Nerol, Neurosurg, and Psychiatry 1976,39:952) que comprende administrar a un sujeto que lo necesite, una cantidad terapéuticamente eficaz de (1) un compuesto desvelado en el presente documento o una sal, solvato o hidrato farmacéuticamente aceptable del mismo; (2) una composición farmacéutica que comprende un compuesto desvelado en el presente documento o una sal, solvato o hidrato del mismo farmacéuticamente aceptable, y un vehículo farmacéuticamente aceptable. En el presente documento se describen compuestos para su uso en un método para tratar una talasemia (por ejemplo, betatalasemia), esferocitosis hereditaria, eliptocitosis hereditaria, abetalipoproteinemia (o síndrome de Bassen-Kornzweig), hemoglobinuria paroxística nocturna, anemia hemolítica adquirida (por ejemplo, anemias congénitas (por ejemplo, enzimopatías)) o anemia por enfermedades crónicas, que comprende administrar a un sujeto que lo necesite, una

20 cantidad terapéuticamente eficaz de (1) un compuesto desvelado en el presente documento o una sal, solvato o hidrato del mismo farmacéuticamente aceptable; (2) una composición farmacéutica que comprende un compuesto desvelado en el presente documento o una sal, solvato o hidrato del mismo farmacéuticamente aceptable, y un vehículo farmacéuticamente aceptable. En el presente documento se describen compuestos para su uso en un método para

25 tratar enfermedades o afecciones que se asocian a niveles aumentados de 2,3-difosfoglicerato (por ejemplo, hepatopatías (Am J Gastroenterol, 1987;82(12):1283) y Parkinson (J. Nerol, Neurosurg, and Psychiatry 1976,39:952) que comprende administrar a un sujeto que lo necesite, una cantidad terapéuticamente eficaz de (1) un compuesto desvelado en el presente documento o una sal, solvato o hidrato farmacéuticamente aceptable del mismo; (2) una

30 composición farmacéutica que comprende un compuesto desvelado en el presente documento o una sal, solvato o hidrato del mismo farmacéuticamente aceptable, y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

Los compuestos y las composiciones descritos en el presente documento, son activadores de mutantes de PKR que tienen menores actividades en comparación con el tipo silvestre, siendo por tanto útiles para los métodos de la presente invención. Dichas mutaciones en PKR pueden afectar a la actividad enzimática (eficacia catalítica), a las propiedades reguladoras (modulación por fructosa bifosfato (FBP)/ATP) y/o a termoestabilidad de la enzima. Se describen ejemplos de dichas mutaciones en Valentini et al., JBC 2002. Algunos ejemplos de los mutantes que se activan mediante los compuestos descritos en el presente documento incluyen G332S, G364D, T384M, G37E, R479H, R479K, R486W, R532W, R510Q y R490W. Sin quedar ligados a teoría alguna, los compuestos descritos en el presente documento afectan a las actividades de los mutantes de PKR activando a los mutantes de PKR insensibles a FBP, restaurando la termoestabilidad a los mutantes con estabilidad disminuida o restaurando la eficacia catalítica a los mutantes deteriorados. La actividad activadora de los presentes compuestos contra mutantes de PKR, puede evaluarse siguiendo un método descrito en los ejemplos 2-5. Los compuestos descritos en el presente documento también son activadores de PKR de tipo silvestre.

45 En una realización, para aumentar la vida útil de los glóbulos rojos, se añade directamente, de manera extracorpórea, un compuesto, una composición o una composición farmacéutica, descrito en el presente documento, a sangre completa o a concentrado de eritrocitos o se le proporciona directamente al sujeto (por ejemplo, al paciente) (por ejemplo, por vía i.p., i.v., i.m., oral, inhalación (suministro en aerosol), transdérmica, sublingual y otras vías de administración). Sin quedar ligados a teoría alguna, los compuestos descritos en el presente documento aumentan la vida útil de los GR, contrarrestando así el envejecimiento de la sangre almacenada, impactando sobre la tasa de liberación de 2,3-DPG de la sangre. Una reducción en el nivel de concentración de 2,3-DPG induce un desplazamiento hacia la izquierda de la curva de disociación de oxígeno-hemoglobina y desplaza el equilibrio alostérico hacia el estado R u oxigenado, produciendo así una inhibición terapéutica de la polimerización intracelular que subyace a la formación de drepanocitos, aumentando la afinidad por el oxígeno debido al empobrecimiento de 2,3-DPG, estabilizando de este modo a la oxihemoglobina más estable. Por consiguiente, en una realización, las composiciones farmacéuticas y los compuestos descritos en el presente documento son útiles como agentes antidrepanocíticos. En otra realización, para regular el 2,3-difosfoglicerato, se añade directamente, de manera extracorpórea, un compuesto, una composición o una composición farmacéutica, descrito en el presente documento, a sangre completa o a concentrado de eritrocitos o se le proporciona directamente al sujeto (por ejemplo, al paciente) (por ejemplo, por vía i.p., i.v., i.m., oral, inhalación (suministro en aerosol), transdérmica, sublingual y otras vías de administración).

65 En otra realización, se proporciona un método para aumentar, en un paciente que lo necesite, el nivel de actividad de PKM2 y/o de glucólisis. El método comprende la etapa de administrar al paciente que lo necesite, una cantidad eficaz de un compuesto descrito en el presente documento, aumentando así en el paciente el nivel de actividad PKM2 y/o de glucólisis. En algunas realizaciones, se utiliza un compuesto o una composición descrito en el presente documento

para mantener en el paciente la PKM2 en su conformación activa o para activar la actividad de la piruvato cinasa en células en proliferación como un medio para desviar los metabolitos de glucosa en procesos catabólicos en lugar de anabólicos.

En el presente documento se describen compuestos para su uso en un método para inhibir la proliferación celular en un paciente que lo necesite. El método comprende la etapa de administrar al paciente que lo necesite, una cantidad eficaz de un compuesto descrito en el presente documento, inhibiendo así la proliferación celular en el paciente. En un aspecto, este método puede inhibir el crecimiento de una célula transformada, más específicamente de una célula cancerosa. En otro aspecto, el método generalmente inhibe el crecimiento de una célula dependiente de PKM2 que se somete a glucólisis aerobia.

En el presente documento se describen compuestos para su uso en un método de tratamiento de un paciente que padece una enfermedad, o que es susceptible de padecer una enfermedad o un trastorno asociado a la reducción de la actividad de la PKM2 o a la reducción de la glucólisis en un paciente que lo necesite. El método comprende la etapa de administrar al paciente que lo necesite, una cantidad eficaz de un compuesto descrito en el presente documento, y así tratar, prevenir o mejorar la enfermedad o el trastorno del paciente. En determinada realización, el compuesto descrito en el presente documento se proporciona en una composición farmacéutica. En determinadas realizaciones, el método incluye la etapa de identificar o seleccionar un paciente que se beneficiaría de la activación de PKM2 antes del tratamiento. La identificación o selección de dicho paciente puede basarse en el nivel de actividad de PKM2 en una célula del paciente. En un aspecto, el paciente seleccionado padece, o es susceptible de padecer, crecimiento o proliferación celular no deseado, por ejemplo, cáncer, obesidad, diabetes, aterosclerosis, reestenosis y enfermedades autoinmunitarias. En otro aspecto, el paciente seleccionado padece un cáncer asociado a la función de PKM2.

En otra realización, el compuesto descrito en el presente documento se administra a una dosificación y frecuencia suficiente para aumentar la producción de lactato o la fosforilación oxidativa.

Descripción detallada

Los detalles de la construcción y la disposición de los componentes establecidos en la siguiente descripción e ilustrados en los dibujos no pretenden ser limitantes. Las realizaciones pueden ponerse en práctica o realizarse de diversas maneras. Además, la fraseología y terminología utilizadas en el presente documento tienen el propósito de describir y no deben considerarse como limitantes. En el presente documento, el uso de las expresiones "que incluye", "que comprende" o "que tiene", "que contiene", "que implica" y variaciones de los mismas, pretende incluir los elementos enumerados a continuación en el presente documento y equivalentes de los mismos, así como elementos adicionales.

Definiciones

El término "halo" o "halógeno" se refiere a cualquier radical de flúor, cloro, bromo o yodo.

El término "alquilo" se refiere a una cadena de hidrocarburo monovalente que puede ser de cadena lineal o de cadena ramificada, que contiene el número indicado de átomos de carbono. Por ejemplo, alquilo C₁-C₁₂ indica que el grupo puede tener de 1 a 12 (*inclusive*) átomos de carbono en él. En determinados aspectos, el término "alquilo" se refiere a una cadena de hidrocarburo monovalente que puede ser de cadena lineal o de cadena ramificada, que contiene de 1 a 6 átomos de carbono. En otros aspectos, el término "alquilo" se refiere a una cadena de hidrocarburo monovalente que puede ser de cadena lineal o de cadena ramificada, que contiene de 1 a 4 átomos de carbono.

El término "haloalquilo" se refiere a un alquilo en el que uno o más átomos de hidrógeno están reemplazados por halo e incluye restos alquilo en los que todos los hidrógenos se han reemplazado por halo (por ejemplo, perfluoroalquilo). El término "haloalcoxi" se refiere a un alcoxi en el que uno o más átomos de hidrógeno están reemplazados por halo.

El término "alqueno" se refiere a una cadena de hidrocarburo monovalente, lineal o ramificada, que contiene 2-12 átomos de carbono y que tiene uno o más dobles enlaces. Los ejemplos de grupos alqueno incluyen, pero sin limitación, grupos alilo, propenilo, 2-butenilo, 3-hexenilo y 3-octenilo. Uno de los carbonos del doble enlace puede ser opcionalmente el punto de unión del sustituyente alqueno. En determinados aspectos, el término "alqueno" se refiere a una cadena de hidrocarburo monovalente, lineal o ramificada, que contiene 2-6 átomos de carbono y que tiene uno o más dobles enlaces. En otros aspectos, el término "alqueno" se refiere a una cadena de hidrocarburo monovalente, lineal o ramificada, que contiene 2-4 átomos de carbono y que tiene uno o más dobles enlaces.

El término "alcoxi" se refiere a un radical -O-alquilo.

El término "arilo" se refiere a un sistema de anillos de hidrocarburo aromático monocíclico, bicíclico o tricíclico. Los ejemplos de grupos arilo incluyen, pero sin limitación, fenilo, naftilo y antraceno.

Los términos "arilalquilo" o "aralquilo" se refieren a un resto alquilo en el que un átomo de hidrógeno del alquilo está reemplazado por un grupo arilo. Aralquilo incluye grupos en los que más de un átomo de hidrógeno se ha reemplazado por un grupo arilo. Los ejemplos de "arilalquilo" o "aralquilo" incluyen grupos bencilo, 2-feniletilo, 3-fenilpropilo, 9-

fluorenilo, benzhidrido y tritilo.

El término "carbociclilo" se refiere a un sistema de anillos de hidrocarburo no aromático monocíclico, bicíclico o tricíclico. Los grupos carbociclilo incluyen sistemas de anillo totalmente saturados (por ejemplo, cicloalquilos), y sistemas de anillo parcialmente saturados.

El término "cicloalquilo" o "carbociclilo" se refiere a grupos de hidrocarburo, saturados o insaturados, cíclicos, bicíclicos, tricíclicos o policíclicos no aromáticos que tienen de 3 a 12 carbonos. Los ejemplos de restos cicloalquilo incluyen, pero sin limitación, ciclopropilo, ciclohexilo, metilciclohexilo, adamantilo y norbornilo.

El término "heteroarilo" se refiere a un sistema de anillos totalmente aromático, monocíclico de 5-8 miembros, bicíclico de 8-12 miembros o tricíclico de 11-14 que tiene 1-3 heteroátomos si es monocíclico, 1-6 heteroátomos si es bicíclico o 1-9 heteroátomos si es tricíclico, dichos heteroátomos seleccionados entre O, N o S (por ejemplo, átomos de carbono y 1-3, 1-6 o 1-9 heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O o S si es monocíclico, bicíclico o tricíclico, respectivamente).

El término "heterociclilo" refiere a un sistema de anillos, saturado o insaturado, monocíclico no aromático de 3-10 miembros, bicíclico no aromático de 8-12 miembros o tricíclico no aromático de 11-14 miembros que tiene 1-3 heteroátomos si es monocíclico, 1-6 heteroátomos si es bicíclico o 1-9 heteroátomos si es tricíclico, dichos heteroátomos seleccionados entre O, N o S (por ejemplo, átomos de carbono y 1-3, 1-6 o 1-9 heteroátomos de N, O o S si es monocíclico, bicíclico o tricíclico, respectivamente). El heteroátomo puede estar opcionalmente en el punto de unión del sustituyente heterociclilo. Los ejemplos de heterociclilo incluyen, pero sin limitación, tetrahidropiranilo, piperidinilo, morfolino, pirrolinilo, pirimidinilo y pirrolidinilo.

Se considera que los sistemas de anillo bicíclicos y tricíclicos que contienen uno o más heteroátomos y anillos tanto aromáticos como no aromáticos son grupos heterociclilo de acuerdo con presente definición. Se considera que dichos sistemas de anillos bicíclicos o tricíclicos son un arilo o un heteroarilo condensado a un carbociclilo o heterociclilo, donde se requiere que el enlace del anillo al resto de la molécula sea aromático.

Los términos "heteroarilalquilo" y "heteroaralquilo", como se usan en el presente documento, se refieren a un grupo alquilo sustituido con un grupo heteroarilo.

El término "heterociclilalquilo", como se usan en el presente documento, se refiere a un grupo alquilo sustituido con un grupo heterociclilo.

Todos los sistemas de anillo (es decir, arilo, heteroarilo, carbociclilo, cicloalquilo, heterociclilo, etc.) o porciones de grupos de sistemas de anillos (por ejemplo, la porción arilo de un grupo aralquilo) están opcionalmente sustituidos en uno o más átomos de carbono sustituibles con sustituyentes seleccionados independientemente entre: halo, $-C\equiv N$, alquilo C_{1-4} , $=O$, cicloalquilo C_{3-7} , alquilo C_{1-6} , $-OH$, $-O$ -(alquilo C_{1-6}), $-SO_2$ -(alquilo C_{1-6}), $-(alquil\ C_{1-4})-N(R^\circ)(R^\circ)$, $-N(R^\circ)(R^\circ)$, $-O$ -(alquil $C_{1-4})-N(R^\circ)(R^\circ)$, $-C(O)-N(R^\circ)(R^\circ)$, $-(alquil\ C_{1-4})-C(O)-N(R^\circ)(R^\circ)$, $-O$ -(heteroarilo), $-O$ -(heterociclo), $-O$ -fenilo, $-heteroarilo$, $-heterociclo$ y $-fenilo$, en donde:

cada R° se selecciona independientemente entre hidrógeno y $-alquilo\ C_{1-4}$; o dos R° se toman junto con el átomo de nitrógeno al que están enlazados para formar un heterociclo saturado de 4 a 8 miembros que comprende opcionalmente un heteroátomo adicional seleccionado entre N, S, $S(=O)$, $S(=O)_2$ y O, cualquier sustituyente alquilo está opcionalmente sustituido adicionalmente con uno o más de $-OH$, $-O$ -(alquilo C_{1-4}), halo, $-NH_2$, $-NH$ (alquilo C_{1-4}) o $-N$ (alquilo $C_{1-4})_2$; y cualquier átomo de carbono en un sustituyente fenilo, cicloalquilo, heteroarilo o heterociclo está opcionalmente sustituido adicionalmente con uno o más de $-(alquilo\ C_{1-4})$, $-(fluoroalquilo\ C_{1-4})$, $-OH$, $-O$ -(alquilo $C_{1-4})$, $-O$ -(fluoroalquilo $C_{1-4})$, halo, $-NH_2$, $-NH$ (alquilo $C_{1-4})$ o $-N$ (alquilo $C_{1-4})_2$.

Todos los sistemas de anillo heterociclilo (y cualquiera de los sustituyentes heterociclilo en cualquier sistema de anillo) están opcionalmente sustituidos en uno o más átomos de nitrógeno sustituibles cualesquiera con $-alquilo\ C_{1-4}$ o fluoroalquilo C_{1-4} sustituido.

El término "sustituido" se refiere al reemplazo de un átomo de hidrógeno por otro grupo.

El término "oxo" se refiere a un átomo de oxígeno, que forma un carbonilo cuando se une a carbono, un N-óxido cuando se une a nitrógeno y un sulfóxido o sulfona cuando se une a azufre.

El término "selectivo" en asociación con un activador de PKM2 significa una activación al menos 2 veces, 3 veces, 4 veces, 5 veces, 6 veces o 10 veces mayor de PKM2 que PKM1.

El término "activador" de piruvato cinasa R, como se usa en el presente documento, significa un agente que (de manera medible) aumenta la actividad de la piruvato cinasa R de tipo silvestre (PKR ts) o hace que la actividad de la piruvato cinasa R de tipo silvestre (PKR ts) aumente a un nivel que es superior a los niveles basales de actividad de la PKR ts

o un agente que (de manera medible) aumenta la actividad de una piruvato cinasa R mutante (PKRm) o hace que la actividad de la piruvato cinasa R mutante (PKRm) aumente a un nivel superior a los niveles basales de actividad de esa PKR mutante, por ejemplo, a un nivel que es un 20 %, 40 %, 50 %, 60 %, 70 %, 80 %, 90% o 100% de la actividad de la PKR de tipo silvestre.

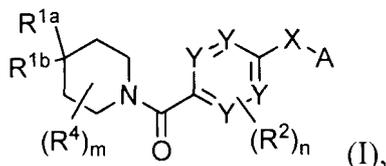
El término "activador" de piruvato quinasa M2, como se usa en el presente documento, significa un agente que (de manera medible) aumenta la actividad de la PKM2 o hace que la actividad de la PKM2 aumente a un nivel que es mayor que los niveles basales de actividad de la PKM2. Por ejemplo, el activador puede imitar el efecto causado por un ligando natural (por ejemplo, FBP). El efecto activador causado por un compuesto proporcionado en el presente documento puede ser igual, o mayor o menor que el efecto activador causado por un ligando natural, pero se produce el mismo tipo de efecto. Para determinar si un compuesto proporcionado en el presente documento es un activador, puede evaluarse midiendo directa o indirectamente la actividad de la piruvato cinasa cuando se somete a dicho compuesto. La actividad de PKM2 puede medirse, por ejemplo, controlando la concentración de un sustrato tal como ATP o NADH.

Las abreviaturas Me, Et, Ph, Tf, Nf, Ts, Ms representan metilo, etilo, fenilo, trifluorometanosulfonilo, nonafluorobutananosulfonilo, p-toluenosulfonilo y metanosulfonilo, respectivamente. En el primer número de cada volumen de la Journal of Organic Chemistry (Revista de química orgánica) aparece una lista más completa de las abreviaturas utilizadas por los químicos orgánicos con una habilidad habitual en la técnica; típicamente, la lista se presenta en una tabla titulada Standard List of Abbreviations (lista de abreviaturas estándar).

Compuestos

En el presente documento se proporciona un compuesto de Fórmula (I) o una sal, solvato o hidrato del mismo farmacéuticamente aceptable, como se ha descrito anteriormente en el Sumario de la invención, por ejemplo, útil para activar la PKR de tipo silvestre y/o diversas PKR mutantes tales como las mutantes descritas en el presente documento y/o útil para activar selectivamente la PKM2.

En una realización, en el presente documento se proporciona un compuesto de Fórmula (I):



o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable, en donde:

A es arilo o heteroarilo, en donde el arilo o heteroarilo está opcionalmente sustituido, y el arilo o heteroarilo está opcionalmente condensado a un carbociclilo opcionalmente sustituido o un heterociclilo opcionalmente sustituido; X se selecciona entre -NH-S(O)₂-, -NH-S(O)₂-CH₂-, -CH₂-S(O)-NH-, -NH-S(O)-CH₂-, -NH-S(O)-, -S(O)-NH- o -CH₂-S(O)₂-NH-;

Y es C(H) o N; con la condición de que no más de dos grupos Y sean N;

R^{1a} es hidroxilo, -CH₂OH, -CHO, -CO₂H, -N(R^{10a})₂, -CO₂-alquilo C₁₋₆, -OP(=O)(OH)₂ o -OCO₂-CH₂-OP(=O)(OH)₂;

R^{1b} es alquilo C₁₋₈ opcionalmente sustituido con uno a cuatro grupos R⁵; alqueno C₁₋₈ opcionalmente sustituido con uno a cuatro grupos R⁵; cicloalquilo; heterociclo; arilo; heteroarilo; cicloalquilalquilo; cicloalquilalqueno; heterocicilalquilo; heterocicilalqueno; aralquilo; aralqueno; heteroaralquilo; heteroaralqueno; u -OH, con la condición de que cuando R^{1a} es OH, R^{1b} no es OH; en donde cada cicloalquilo, heterociclo, arilo, heteroarilo, cicloalquilalquilo, cicloalquilalqueno, heterocicilalquilo, heterocicilalqueno, aralquilo, aralqueno, heteroaralquilo o heteroaralqueno está opcionalmente sustituido;

cada R² se selecciona independientemente entre halo, alquilo, CN, OH y alcoxi, en donde dicho alquilo o alcoxi está opcionalmente sustituido con uno a cuatro grupos R⁵; o

dos grupos R² adyacentes se toman junto con los átomos en el anillo a los que están unidos para formar un anillo carbocíclico, arilo, heterocíclico o heteroarilo de 5 o 6 miembros;

cada R⁴ se selecciona independientemente entre halo, alquilo, alcoxi, haloalquilo, haloalcoxi e hidroxilo;

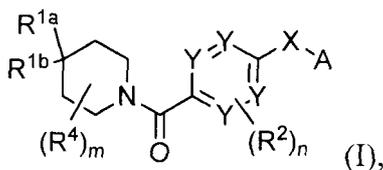
cada R⁵ se selecciona independientemente entre halo, OH, alcoxi C₁₋₆, CN, NH₂, -SO₂-alquilo C₁₋₆, -NH(alquilo C₁₋₆) y -N(alquilo C₁₋₆)₂;

cada R^{10a} se selecciona independientemente entre hidrógeno o alquilo C₁₋₆;

n es 0, 1, 2 o 3; y

m es 0, 1 o 2.

En una realización, en el presente documento se proporciona un compuesto de Fórmula (I):

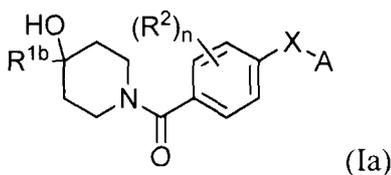


o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable, en donde:

- 5 A es arilo o heteroarilo, en donde el arilo o heteroarilo está opcionalmente sustituido, y el arilo o heteroarilo está opcionalmente condensado a un carbociclilo opcionalmente sustituido o un heterociclilo opcionalmente sustituido; X se selecciona entre -NH-S(O)₂-, -NH-S(O)₂-CH₂-, -CH₂-S(O)-NH- o -CH₂-S(O)₂-NH-; Y es C(H) o N; con la condición de que no más de dos grupos Y sean N; R^{1a} es hidroxilo, -CH₂OH, -CHO, -CO₂H o -CO₂-alquilo C₁₋₆;
- 10 R^{1b} es alquilo C₁₋₈ opcionalmente sustituido con uno a cuatro grupos R⁵; alqueno C₁₋₈ opcionalmente sustituido con uno a cuatro grupos R⁵; cicloalquilo; heterociclo; arilo; heteroarilo; cicloalquilalquilo; cicloalquilalqueno; heterocicilalquilo; heterocicilalqueno; aralquilo; aralqueno; heteroaralquilo; heteroaralqueno; u -OH, con la condición de que cuando R^{1a} es OH, R^{1b} no es OH; en donde cada cicloalquilo, heterociclo, arilo, heteroarilo, cicloalquilalquilo, cicloalquilalqueno, heterocicilalquilo, heterocicilalqueno, aralquilo, aralqueno, heteroaralquilo o heteroaralqueno está opcionalmente sustituido;
- 15 cada R² se selecciona independientemente entre halo, alquilo, CN, OH y alcoxi, en donde dicho alquilo o alcoxi está opcionalmente sustituido con uno a cuatro grupos R⁵; o dos grupos R² adyacentes se toman junto con los átomos en el anillo a los que están unidos para formar un anillo carbocíclico, arilo, heterocíclico o heteroarilo de 5 o 6 miembros;
- 20 cada R⁴ se selecciona independientemente entre halo, alquilo, alcoxi, haloalquilo, haloalcoxi e hidroxilo; cada R⁵ se selecciona independientemente entre halo, OH, alcoxi C₁₋₆, CN, NH₂, -SO₂-alquilo C₁₋₆, -NH(alquilo C₁₋₆) y -N(alquilo C₁₋₆)₂;
- 25 n es 0, 1, 2 o 3; y m es 0, 1 o 2.

En una realización, se proporciona un compuesto de fórmula (I), en donde m es 1. En algunos aspectos de estas realizaciones, R⁴ es hidroxilo.

- 30 En una realización, se proporciona un compuesto de fórmula (I), en donde m es 0 (es decir, no hay sustituyentes R⁴ en el anillo piperidinilo) y R^{1a} es hidroxilo, teniendo el compuesto la fórmula (Ia):



- 35 (en donde cada Y es CH), o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable, en donde A, X, R^{1b}, R² y n son como se han descrito para la fórmula (I).

- 40 En ciertos aspectos de fórmula (I) o (Ia), n es 0. En ciertos aspectos de fórmula (I) o (Ia), n es 1. En un aspecto más específico, R² es alquilo C₁₋₆ (por ejemplo, metilo). En otro aspecto más específico, R² es alcoxi C₁₋₆ (por ejemplo, metoxi). En otro aspecto más específico, R² es halo (por ejemplo, flúor o cloro). En otro aspecto más específico, R² es haloalcoxi C₄ (por ejemplo, trifluorometoxi o difluorometoxi). En otro aspecto más específico, R² es ciano.

- 45 En ciertos aspectos de fórmula (I) o (Ia), n es 2. En un aspecto más específico, dos restos R², tomados junto con los átomos a los que están unidos, forman un ciclilo opcionalmente sustituido (por ejemplo, fenilo no sustituido, isotiazolilo no sustituido). En otro aspecto más específico, cada resto R² es halo (por ejemplo, flúor).

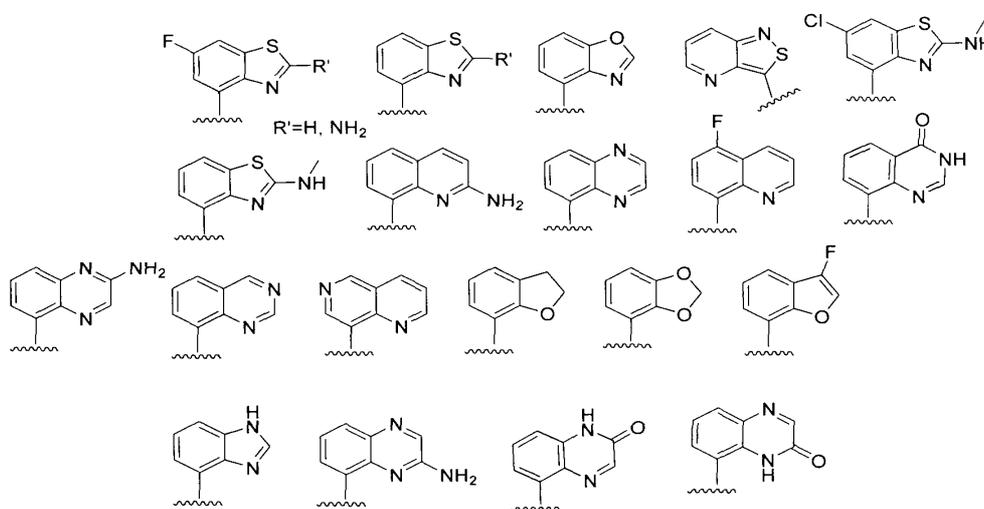
- 50 En ciertos aspectos de fórmula (I) o (Ia), A es un arilo monocíclico opcionalmente sustituido. En un aspecto más específico, A es un fenilo opcionalmente sustituido (por ejemplo, 2,3-diclorofenilo, 2-clorofenilo, 3-clorofenilo, 4-clorofenilo, 3-cianofenilo, 4-cianofenilo, 2-trifluorometilfenilo, 3-trifluorometilfenilo, 4-trifluorometilfenilo, 3-trifluorometoxifenilo, 4-trifluorometoxifenilo, 2,3-diamino-4-fluorofenilo). En ciertos aspectos de fórmula (I) o (Ia), A es un arilo bicíclico opcionalmente sustituido. En un aspecto más específico, A es un naftilo opcionalmente sustituido (por ejemplo, naftilo no sustituido).

En ciertos aspectos de fórmula (I) o (Ia), A es un heteroarilo monocíclico opcionalmente sustituido. En un aspecto más específico, A es un piridilo opcionalmente sustituido (por ejemplo, un 3-piridilo opcionalmente sustituido o 2-piridilo

opcionalmente sustituido). En un aspecto incluso más específico, A es 3-piridilo no sustituido. En un aspecto incluso más específico, A es 2-piridilo no sustituido.

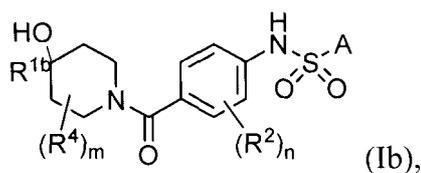
En ciertos aspectos de fórmula (I) o (Ia), A es un heteroarilo bicíclico opcionalmente sustituido. En un aspecto más específico, A es un quinolin-8-ilo opcionalmente sustituido (por ejemplo, quinolin-8-ilo no sustituido). En otro aspecto más específico, A es quinolin-8-ilo sustituido (por ejemplo, 2-fluoroquinolin-8-ilo, 3-fluoroquinolin-8-ilo, 5-fluoroquinolin-8-ilo o 6-fluoroquinolin-8-ilo). En otro aspecto más específico, A es un quinolin-3-ilo opcionalmente sustituido (por ejemplo, quinolin-3-ilo no sustituido). En otro aspecto más específico, A es un quinolin-5-ilo opcionalmente sustituido (por ejemplo, quinolin-5-ilo no sustituido o 2-fluoroquinolin-5-ilo sustituido). En otro aspecto más específico, A es un isoquinolin-5-ilo opcionalmente sustituido (por ejemplo, isoquinolin-5-ilo no sustituido). En otro aspecto más específico, A es un quinolin-5-ilo opcionalmente sustituido (por ejemplo, quinolin-5-ilo no sustituido). En otro aspecto más específico, A es quinolin-5-ilo sustituido (por ejemplo, 2-fluoroquinolin-5-ilo). En otro aspecto más específico, A es un benzo[1,2,5]oxadiazol opcionalmente sustituido (por ejemplo, benzo[1,2,5]oxadiazol no sustituido). En otro aspecto más específico, A es un quinoxalin-5-ilo opcionalmente sustituido (por ejemplo, quinoxalin-5-ilo no sustituido o 8-hidroxi quinoxalin-5-ilo). En otro aspecto más específico, A es quinoxalin-5-ilo sustituido (por ejemplo, 8-fluoroquinoxalin-5-ilo o 8-hidroxi quinoxalin-5-ilo). En otro aspecto más específico, A es un cromanilo opcionalmente sustituido (por ejemplo, croman-8-ilo). En otro aspecto más específico, A es un 2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxinilo opcionalmente sustituido (por ejemplo, 2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-5-ilo no sustituido). En otro aspecto más específico, A es un benzo[d]tiazol-4-ilo opcionalmente sustituido (por ejemplo, benzo[d]tiazol-4-ilo no sustituido, 6-fluorobenzo[d]tiazol-4-ilo, 7-fluorobenzo[d]tiazol-4-ilo, 2-metilbenzo[d]tiazol-4-ilo o 2-amino-6-fluorobenzo[d]tiazol-4-ilo). En otro aspecto más específico, A es un benzofuranilo opcionalmente sustituido (por ejemplo, benzofuran-7-ilo). En otro aspecto más específico, A es un benzo[1,2,5]tiadiazol-5-ilo opcionalmente sustituido (por ejemplo, benzo[1,2,5]tiadiazol-5-ilo no sustituido). En otro aspecto más específico, A es un benzo[1,2,5]tiadiazol-4-ilo opcionalmente sustituido (por ejemplo, benzo[1,2,5]tiadiazol-4-ilo no sustituido). En otro aspecto más específico, A es un benzo[c]tiazolilo opcionalmente sustituido (por ejemplo, benzo[c]tiazol-4-ilo no sustituido). En otro aspecto más específico, A es un 1,2,3,4-tetrahydroquinolin-8-ilo opcionalmente sustituido (por ejemplo, 1,2,3,4-tetrahydroquinolin-8-ilo no sustituido). En otro aspecto más específico, A es un 1H-indol-2(7aH)-on-5-ilo opcionalmente sustituido (por ejemplo, 1-metil-1H-indol-2(7aH)-on-5-ilo). En otro aspecto más específico, A es un tieno[3,2-b]piridin-3-ilo opcionalmente sustituido (por ejemplo, tieno[3,2-b]piridin-3-ilo no sustituido). En otro aspecto más específico, A es un benzo[1,3]dioxol-5-ilo opcionalmente sustituido (por ejemplo, benzo[1,3]dioxol-5-ilo no sustituido o 2,2-difluorobenzo[1,3]dioxol-5-ilo). En otro aspecto más específico, A es un benzo[d]tiazol-7-ilo opcionalmente sustituido (por ejemplo, benzo[d]tiazol-7-ilo no sustituido o 6-metilbenzo[d]tiazol-7-ilo o 6-fluorobenzo[d]tiazol-7-ilo). En otro aspecto más específico, A es un cinnolin-8-ilo opcionalmente sustituido (por ejemplo, cinnolin-8-ilo no sustituido). En otro aspecto más específico, A es un imidazo[1,2-a]piridin-8-ilo opcionalmente sustituido (por ejemplo, imidazo[1,2-a]piridin-8-ilo no sustituido). En otro aspecto más específico, A es un tiazolo[5,4-b]piridin-7-ilo opcionalmente sustituido (por ejemplo, tiazolo[5,4-b]piridin-7-ilo no sustituido). En otro aspecto más específico, A es un 1H-pirrolol[3,2-b]piridin-3-ilo opcionalmente sustituido (por ejemplo, 1H-pirrolol[3,2-b]piridin-3-ilo no sustituido). En otro aspecto más específico, A es un 1H-pirrolol[2,3-b]piridin-1-ilo opcionalmente sustituido (por ejemplo, 1H-pirrolol[2,3-b]piridin-1-ilo no sustituido). En otro aspecto más específico, A es un benzo[d]oxazol-2(3H)-on-6-ilo opcionalmente sustituido (por ejemplo, 3-metilbenzo[d]oxazol-2(3H)-on-6-ilo). En otro aspecto más específico, A es un benzo[c]isotiazol-7-ilo opcionalmente sustituido (por ejemplo, benzo[c]isotiazol-7-ilo no sustituido).

En ciertos aspectos de la fórmula (I), (Ia) o (Ib), A es:



45

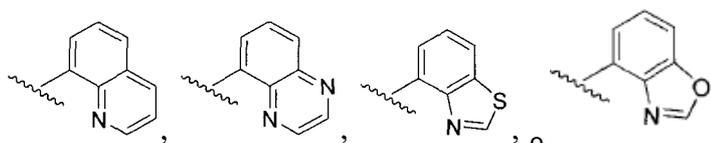
En otra realización, en el presente documento se proporciona un compuesto de Fórmula (Ib):



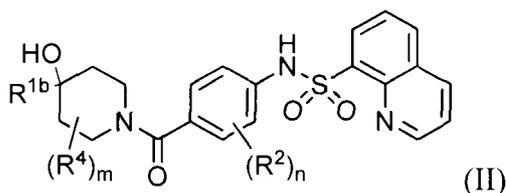
o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable, en donde:

- 5 A es arilo o heteroarilo, en donde el arilo o heteroarilo está opcionalmente sustituido, y el arilo o heteroarilo está condensado a un carbociclilo opcionalmente sustituido o un heterociclilo opcionalmente sustituido;
- 10 R^{1a} es alquilo C_{1-8} opcionalmente sustituido con uno a cuatro grupos R^5 ; alqueno C_{1-8} opcionalmente sustituido con uno a cuatro grupos R^5 ; cicloalquilo; heterociclo; arilo; heteroarilo; cicloalquilalqueno; cicloalquilalqueno; heterociclilalquilo; heterociclilalqueno; aralquilo; aralqueno; heteroaralquilo; heteroaralqueno; u -OH, con la condición de que cuando R^{1a} es OH, R^{1b} no es OH; en donde cada cicloalquilo, heterociclo, arilo, heteroarilo, cicloalquilalquilo, cicloalquilalqueno, heterociclilalquilo, heterociclilalqueno, aralquilo, aralqueno, heteroaralquilo o heteroaralqueno está opcionalmente sustituido;
- 15 cada R^2 se selecciona independientemente entre halo, alquilo, CN, OH y alcoxi, en donde dicho alquilo o alcoxi está opcionalmente sustituido con uno a cuatro grupos R^5 ; o dos grupos R^2 adyacentes se toman junto con los átomos en el anillo a los que están unidos para formar un anillo carbocíclico, arilo, heterocíclico o heteroarilo de 5 o 6 miembros;
- 20 cada R^4 se selecciona independientemente entre halo, alquilo, alcoxi, haloalquilo, haloalcoxi e hidroxilo; cada R^5 se selecciona independientemente entre halo, OH, alcoxi C_{1-6} , CN, NH_2 , $-SO_2$ -alquilo C_{1-6} , $-NH$ (alquilo C_{1-6}) y $-N$ (alquilo $C_{1-6})_2$;
- n es 0, 1, 2 o 3; y
m es 0, 1 o 2.

En ciertos aspectos de la fórmula (I), (Ia) o (Ib), A es:

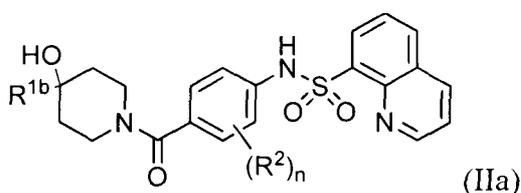


25 En ciertos aspectos de fórmula (I) o (Ia), X es $-NH-S(O)_2-$, $-NH-S(O)_2-CH_2-$ o $-CH_2-S(O)_2-NH-$. En ciertos aspectos de fórmula (I) o (Ia), X es $-NH-S(O)_2-$. En un aspecto incluso más específico de fórmula (I) o (Ib), A es un quinolin-8-ilo opcionalmente sustituido y X es $-NH-S(O)_2-$ y el compuesto tiene la estructura expuesta en la fórmula (II) o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable:



35 en donde R^{1b} , R^2 , R^4 , m y n son como se definen para la Fórmula (I).

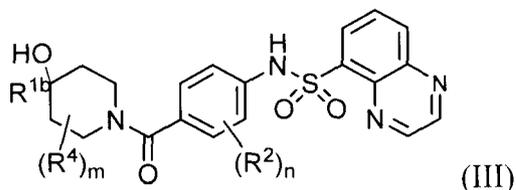
En un aspecto incluso más específico de fórmula (Ia) o (Ib), A es un quinolin-8-ilo opcionalmente sustituido y X es $-NH-S(O)_2-$ y el compuesto tiene la estructura expuesta en la fórmula (IIa) o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable:



en donde R^{1b} , R^2 y n son como se definen para la Fórmula (Ia).

En ciertos aspectos de fórmula (I) o (Ia), X es $-NH-S(O)_2-$, $-NH-S(O)_2-CH_2-$ o $-CH_2-S(O)_2-NH-$. En ciertos aspectos de fórmula (I) o (Ia), X es $-NH-S(O)_2-$. En un aspecto incluso más específico de fórmula (I) o (Ib), A es un quinoxalin-5-ilo opcionalmente sustituido y X es $-NH-S(O)_2-$ y el compuesto tiene la estructura expuesta en la fórmula (III) o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable:

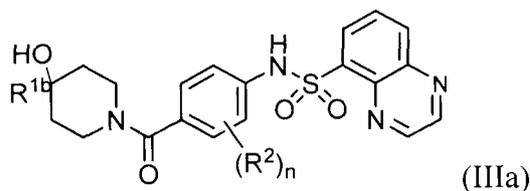
5



10 en donde R^{1b} , R^2 , R^4 , m y n son como se definen para la Fórmula (I).

En un aspecto incluso más específico de fórmula (Ia), A es un quinoxalin-5-ilo opcionalmente sustituido y X es $-NH-S(O)_2-$ y el compuesto tiene la estructura expuesta en la fórmula (IIIa) o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable:

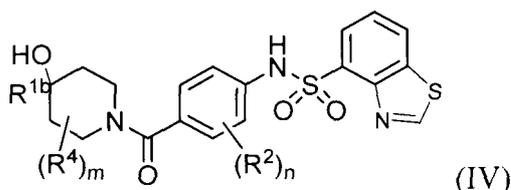
15



en donde R^{1b} , R^2 y n son como se definen para la Fórmula (Ia).

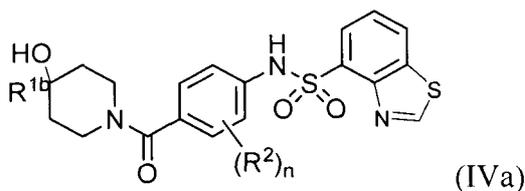
20 En ciertos aspectos de fórmula (I) o (Ia), X es $-NH-S(O)_2-$, $-NH-S(O)_2-CH_2-$ o $-CH_2-S(O)_2-NH-$. En ciertos aspectos de fórmula (I) o (Ia), X es $-NH-S(O)_2-$. En un aspecto incluso más específico de fórmula (I) o (Ib), A es un benzo[d]tiazol-4-ilo opcionalmente sustituido y X es $-NH-S(O)_2-$ y el compuesto tiene la estructura expuesta en la fórmula (III) o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable:

25



en donde R^{1b} , R^2 , R^4 , m y n son como se definen para la Fórmula (I).

30 En un aspecto incluso más específico de fórmula (Ia), A es un benzo[d]tiazol-4-ilo opcionalmente sustituido y X es $-NH-S(O)_2-$ y el compuesto tiene la estructura expuesta en la fórmula (IIIa) o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable:



35 en donde R^{1b} , R^2 y n son como se definen para la Fórmula (Ia).

En ciertas realizaciones de fórmula (I) o (Ia), A es un arilo monocíclico opcionalmente sustituido (por ejemplo, fenilo opcionalmente sustituido). En algunas realizaciones, A es 4-clorofenilo. En algunas realizaciones, A es 3-cianofenilo. En algunas realizaciones, A es 2-clorofenilo. En algunas realizaciones, A es 4-cianofenilo. En algunas realizaciones,

A es 2-trifluorometilfenilo. En algunas realizaciones, A es 4-trifluorometilfenilo. En algunas realizaciones, A es 3-trifluorometilfenilo. En algunas realizaciones, A es 3-clorofenilo. En algunas realizaciones, A es 4-trifluorometoxifenilo. En algunas realizaciones, A es 2,3-diclorofenilo. En algunas realizaciones, A es 2,4-difluorofenilo. En algunas realizaciones, A es 3-trifluorometoxifenilo.

5 En ciertas realizaciones de fórmula (I) o (Ia), A es fenilo sustituido con dos sustituyentes en átomos de carbono adyacentes que forman un anillo heterociclilo o carbociclilo opcionalmente sustituido (por ejemplo, dando como resultado un A que comprende un biciclo).

10 En algunas realizaciones de fórmula (I), R^{1a} es hidroxilo. En algunas realizaciones de fórmula (I), R^{1a} es -C(O)H. En algunas realizaciones de fórmula (I), R^{1a} es -CH₂OH. En algunas realizaciones de fórmula (I), R^{1a} es -CO₂-alquilo C₁₋₆ (por ejemplo, -CO₂Et). En algunas realizaciones de fórmula (I), R^{1a} es -CO₂H. En algunas realizaciones de fórmula (I), R^{1a} es -N(R^{10a})₂. En algunas realizaciones de fórmula (I), R^{1a} es -OP(=O)(OH)₂. En algunas realizaciones de fórmula (I), R^{1a} es -OCO₂-CH₂-OP(=O)(OH)₂.

15 En algunas realizaciones de fórmula (I), (Ia), (Ib), (II), (IIa), (III), (IIIa), (IV) o (IVa), R^{1b} es cicloalquilo, heterociclo, arilo, heteroarilo, cicloalquilalquilo, cicloalquilalquenilo, heterocicliclalquilo, heterocicliclalquenilo, aralquilo, aralquenilo, heteroaralquilo o heteroaralquenilo, en donde cada cicloalquilo, heterociclo, arilo, heteroarilo, cicloalquilalquilo, cicloalquilalquenilo, heterocicliclalquilo, heterocicliclalquenilo, aralquilo, aralquenilo, heteroaralquilo o heteroaralquenilo está opcionalmente sustituido con halo, alquilo C₁₋₆, -OH, alcoxi C₁₋₆, -CN, -NH₂, -SO₂-alquilo C₁₋₆, -NH(alquilo C₁₋₆), -N(alquilo C₁₋₆)₂, arilo, haloalquilo o haloalcoxi.

20 En algunas realizaciones de fórmula (I), (Ia), (Ib), (II), (IIa), (III), (IIIa), (IV) o (IVa), R^{1b} es arilo; heteroarilo; aralquilo; o heteroaralquilo en donde cada arilo; heteroarilo; aralquilo; o heteroaralquilo está opcionalmente sustituido con halo, alquilo C₁₋₆, -OH, alcoxi C₁₋₆, -CN, -NH₂, -SO₂-alquilo C₁₋₆, -NH(alquilo C₁₋₆), -N(alquilo C₁₋₆)₂, arilo, haloalquilo o haloalcoxi.

25 En algunas realizaciones de fórmula (I), (Ia), (Ib), (II), (IIa), (III), (IIIa), (IV) o (IVa), R^{1b} es aralquilo opcionalmente sustituido (por ejemplo, bencilo, 2,3-difluorobencilo, 2-fluorobencilo, 3-fluorobencilo, 2-metilbencilo, 3-metilbencilo, 2-trifluorometilbencilo, 3-trifluorometilbencilo, 2-metoxibencilo, 3-metoxibencilo).

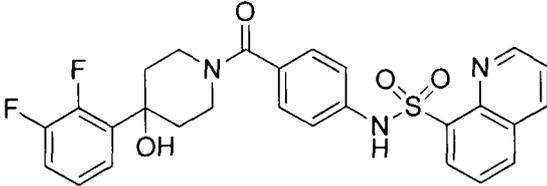
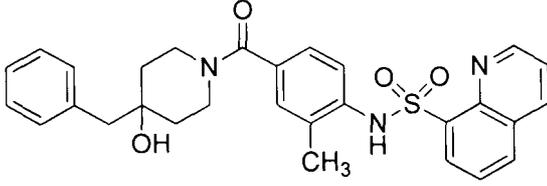
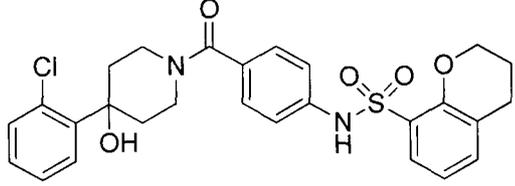
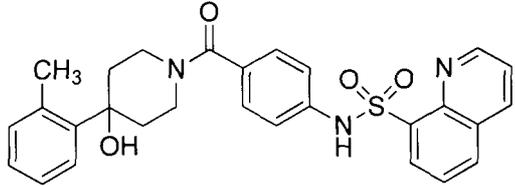
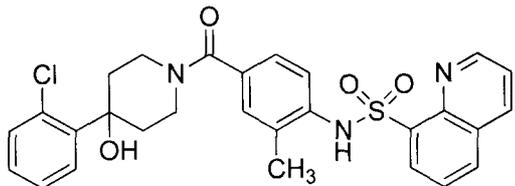
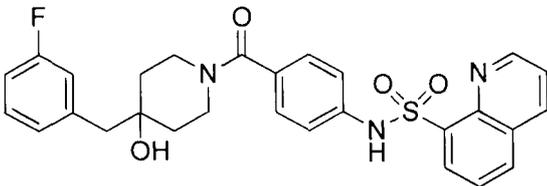
30 En algunas realizaciones de fórmula (I), (Ia), (Ib), (II), (IIa), (III), (IIIa), (IV) o (IVa), R^{1b} es arilo opcionalmente sustituido (por ejemplo, fenilo no sustituido, 2-(2-clorofenil)fenilo, 4-cianofenilo, 3-cianofenilo, 2-cianofenilo, 2-hidroxifenilo, 2-(metilsulfonil)fenilo, 3-(metilsulfonil)fenilo, 2-cloro-4-metilfenilo, 2-cloro-4-fluorofenilo, 2-cloro-3-fluorofenilo, 2-cloro-5-fluorofenilo, 2,3-difluorofenilo, 2,6-difluorofenilo, 2-metilfenilo, 2-fluorofenilo, 2-metoxifenilo, 2-trifluorometilfenilo, 2-difluorofenilo, 3-metoxifenilo, 3-trifluorometoxifenilo, 3-trifluorometilfenilo, 2-trifluorometoxifenilo, 3-clorofenilo, 2-clorofenilo, 3-fluorofenilo, 2-etilfenilo, 4-fluorofenilo o 2-metil-4-fluorofenilo). En algunas realizaciones de fórmula (I), (Ia), (Ib), (II), (IIa), (III), (IIIa), (IV) o (IVa), R^{1b} es fenilo, opcionalmente sustituido con cloro, flúor, bromo, metilo, etilo, -CN, difluorometilo, trifluorometilo, -OCF₃, -SO₂-CH₃ u -OCH₃.

35 En algunas realizaciones de fórmula (I), (Ia), (Ib), (II), (IIa), (III), (IIIa), (IV) o (IVa), R^{1b} es heteroaralquilo opcionalmente sustituido (por ejemplo, metil-3-piridazinilo, metil-3-piridilo, metil-2-piridilo, 3-metil-metil-2-piridilo, 2-fluoro-metil-3-piridilo o 3-fluoro-metil-2-piridilo). En algunas realizaciones de fórmula (I), (Ia), (Ib), (II), (IIa), (III), (IIIa), (IV) o (IVa), R^{1b} es heteroarilo opcionalmente sustituido (por ejemplo, 3-fluoro-2-piridilo, 3-metil-2-piridilo, 3-fluoro-4-piridilo, 4-piridilo, 4-isotiazolilo, 3-metil-4-fluoro-2-piridilo, 2-cloro-4-piridilo, 4-fluoro-2-metil-3-piridilo, 4-fluoro-3-bromo-2-piridilo, 2-metoxi-3-piridilo, 6-metoxi-2-piridilo, 6-fluoro-2-piridilo, 6-metil-2-piridilo, 2-metil-3-piridilo, 6-cloro-2-piridilo, 3-trifluorometil-2-piridilo, 6-trifluorometil-2-piridilo, 2-fluoro-3-piridilo, 2-trifluorometil-3-piridilo o 6-difluorometil-2-piridilo).

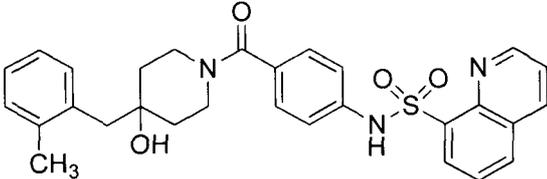
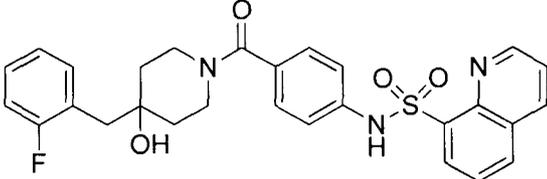
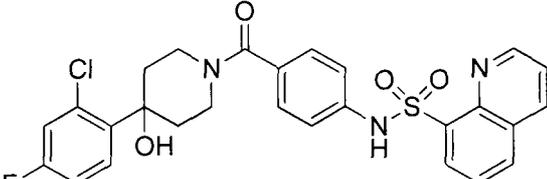
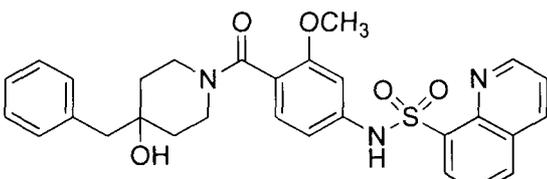
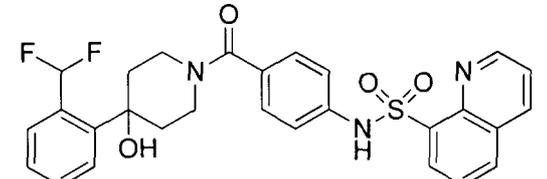
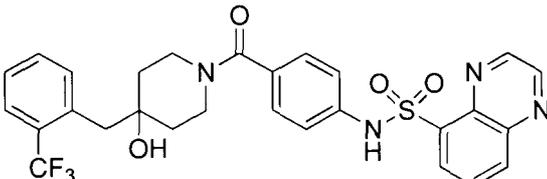
40 En algunas realizaciones de fórmula (I), (Ia), (Ib), (II), (IIa), (III), (IIIa), (IV) o (IVa), R^{1b} es alquilo C₁₋₈ opcionalmente sustituido (por ejemplo, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, t-butilo, isobutilo, n-butilo, t-pentilo, 2-hidroxietilo, 1-hidroxietilo, 3-hidroxipropilo, 2-hidroximetilpropilo, 3-hidroximetilbutilo, 3,3,3-trifluoropropilo, 2-metoxietilo, 3,3-difluoropropilo, etoximetilo, N,N-dimetilmetilo, pirrolometilo o 2-hidroxipropilo). En algunas realizaciones de fórmula (I), (Ia), (Ib), (II), (IIa), (III), (IIIa), (IV) o (IVa), R^{1b} es cicloalquilo opcionalmente sustituido (por ejemplo, ciclopropilo). En algunas realizaciones de fórmula (I), (Ia), (Ib), (II), (IIa), (III), (IIIa), (IV) o (IVa), R^{1b} es cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido (por ejemplo, ciclopropilmetilo, 1-metil-ciclopropilmetilo, ciclobutilmetilo, 2,2-difluorociclopropilmetilo). En algunas realizaciones de fórmula (I), (Ia), (Ib), (II), (IIa), (III), (IIIa), (IV) o (IVa), R^{1b} es alquenilo C₂₋₈ opcionalmente sustituido (por ejemplo, 2-metil-2-propenilo o 3,3-difluoro-2-propenilo). En algunas realizaciones de fórmula (I), (Ia), (Ib), (II), (IIa), (III), (IIIa), (IV) o (IVa), R^{1b} es alquilo C₁₋₈ opcionalmente sustituido con uno a cuatro grupos R⁵ (por ejemplo, halo, -OH, alcoxi C₁₋₆, CN, NH₂, -SO₂-alquilo C₁₋₆, -NH(alquilo C₁₋₆) y -N(alquilo C₁₋₆)₂). En algunas realizaciones de fórmula (I), (Ia), (Ib), (II), (IIa), (III), (IIIa), (IV) o (IVa), R^{1b} es alquilo C₁₋₈ opcionalmente sustituido con uno a cuatro grupos R⁵ (por ejemplo, cloro, flúor, -OH, -OCH₃, -OCH₂CH₃, -CN, -NH₂, -SO₂-CH₃, -SO₂-CH₂CH₃, -NH(CH₃), -N(CH₃)₂ y -N(CH₃)(CH₂CH₃)).

45 En algunas realizaciones de fórmula (I), (Ia), (Ib), (II), (IIa), (III), (IIIa), (IV) o (IVa), R^{1b} es -NH-R⁵. En algunos aspectos adicionales de estas realizaciones, R⁵ es arilo opcionalmente sustituido (por ejemplo, 2-metoxifenilo). En algunos aspectos adicionales de estas realizaciones, R⁵ es aralquilo opcionalmente sustituido (por ejemplo, bencilo no

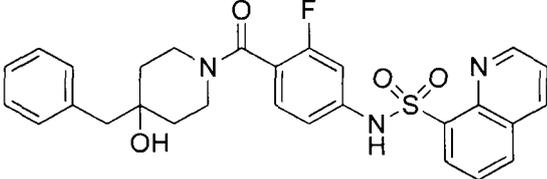
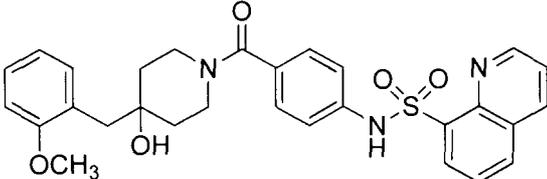
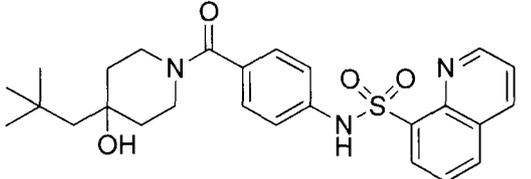
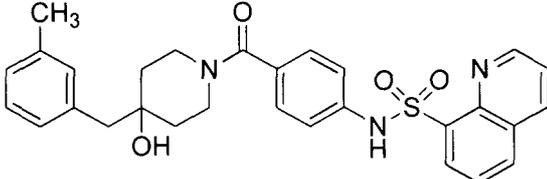
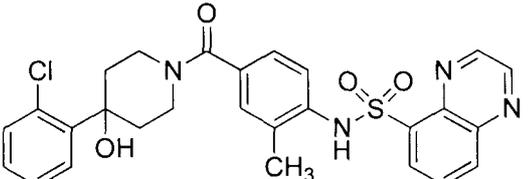
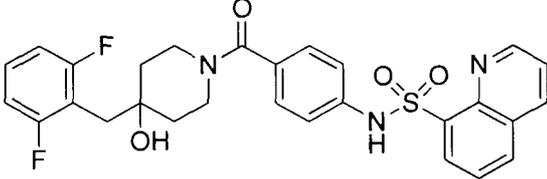
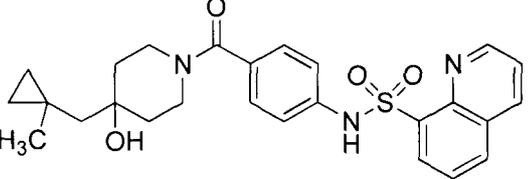
Tabla 1. Compuestos ejemplares de Fórmula I:

Compuesto n.º	Estructura
100	
101	
102	
103	
104	
105	
106	

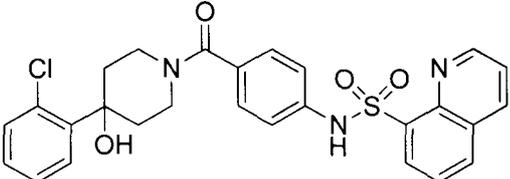
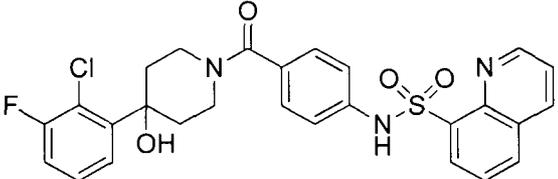
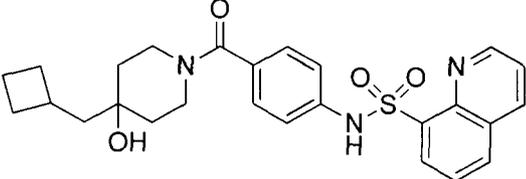
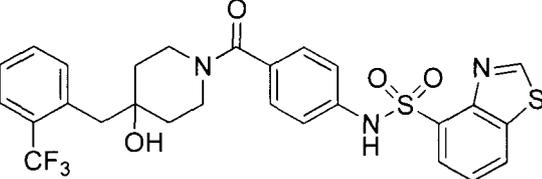
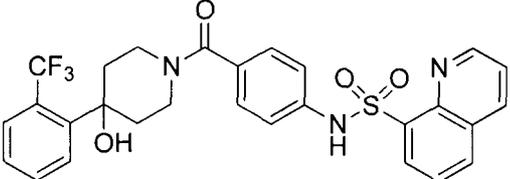
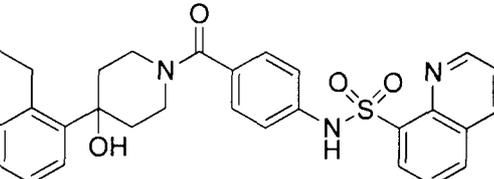
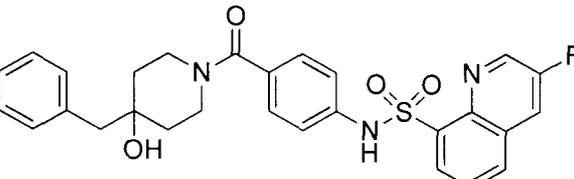
(continuación)

Compuesto n.º	Estructura
108	
109	
110	
111	
112	
113	
114	

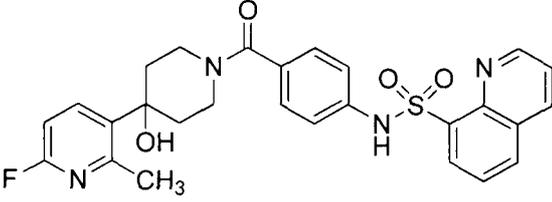
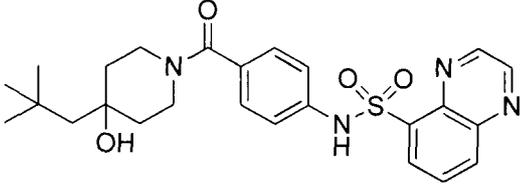
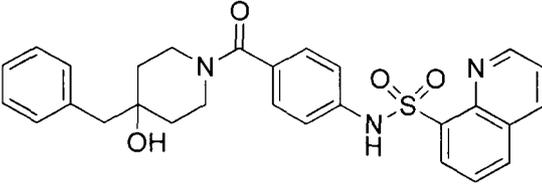
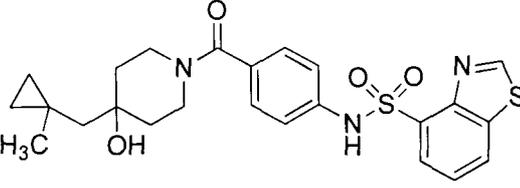
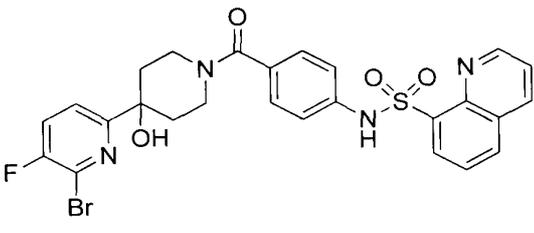
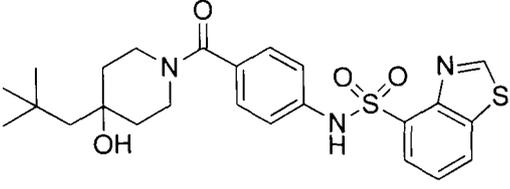
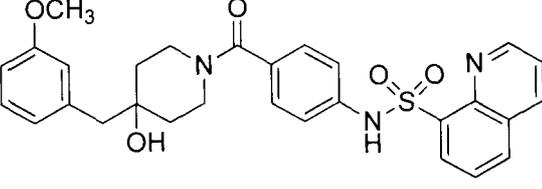
(continuación)

Compuesto n.º	Estructura
115	
116	
117	
118	
119	
120	
121	

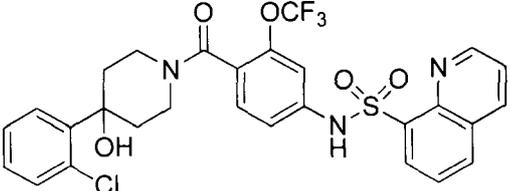
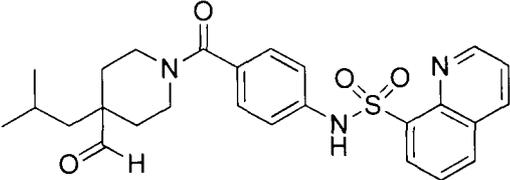
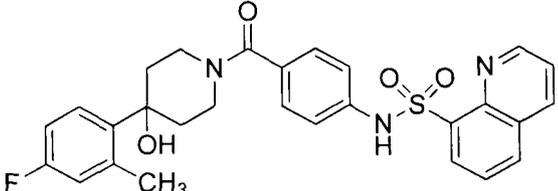
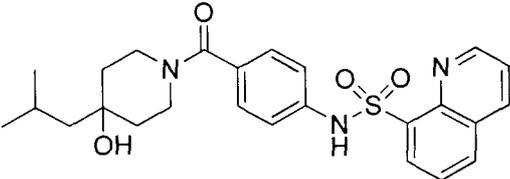
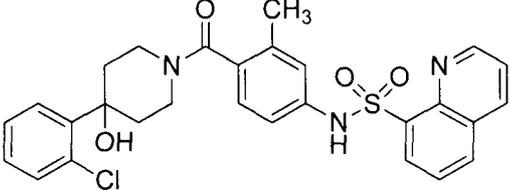
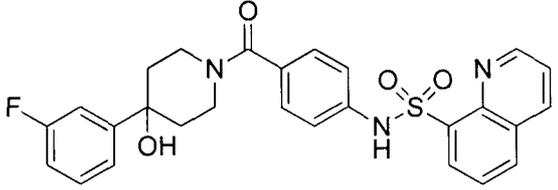
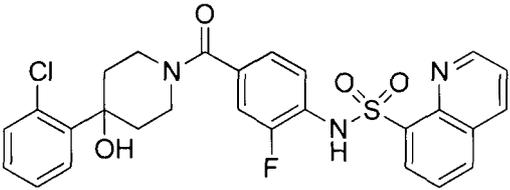
(continuación)

Compuesto n.º	Estructura
122	
123	
124	
125	
126	
127	
128	

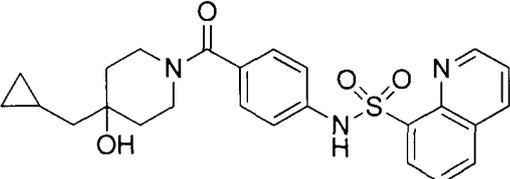
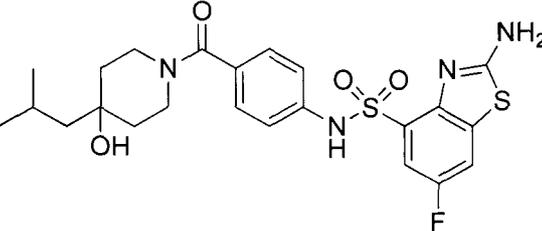
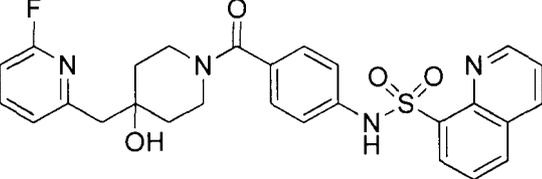
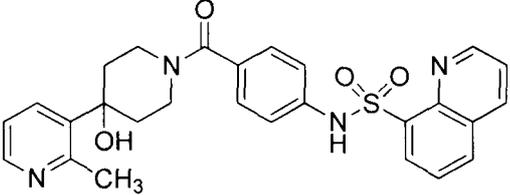
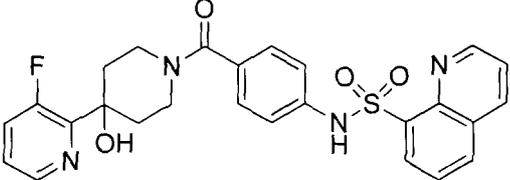
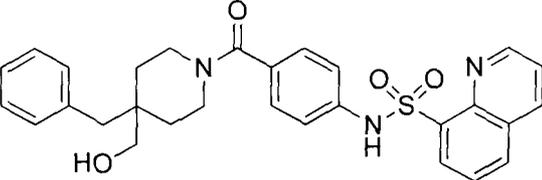
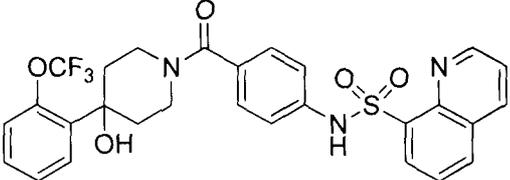
(continuación)

Compuesto n.º	Estructura
129	
130	
131	
132	
133	
134	
135	

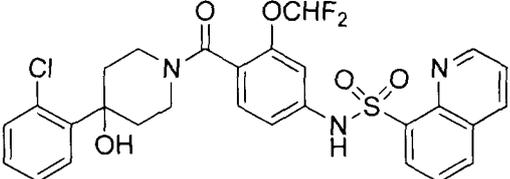
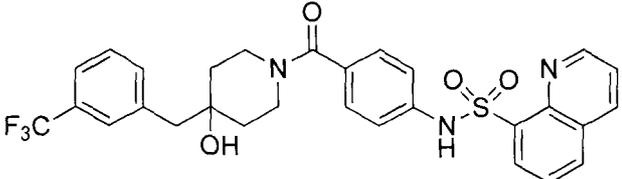
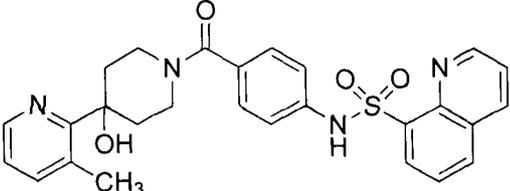
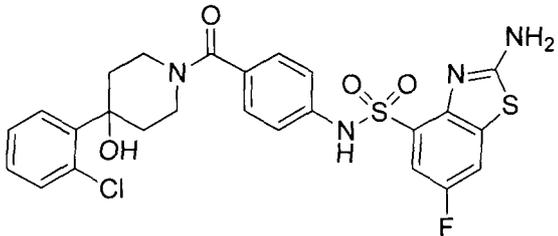
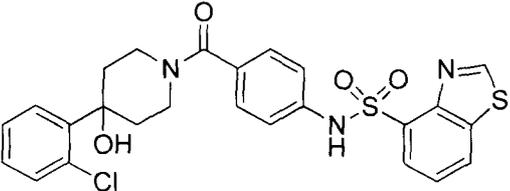
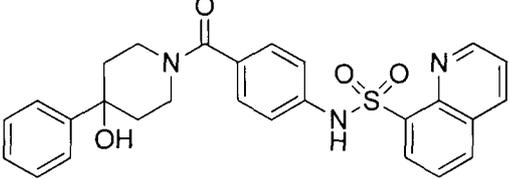
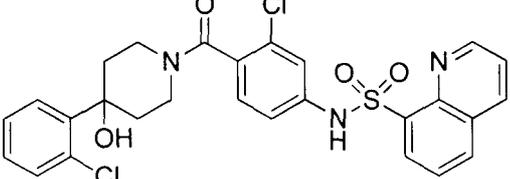
(continuación)

Compuesto n.º	Estructura
136	
137	
138	
140	
141	
142	
143	

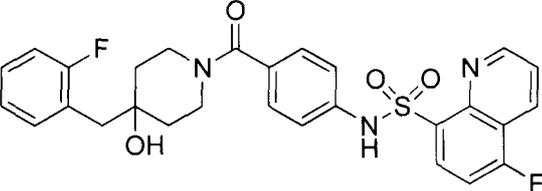
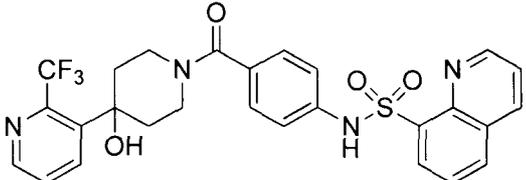
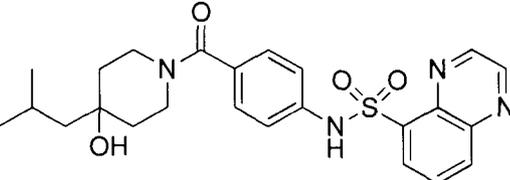
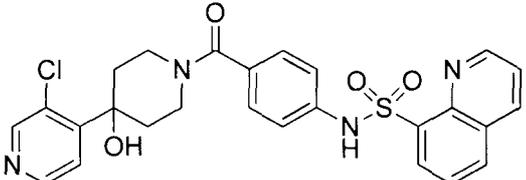
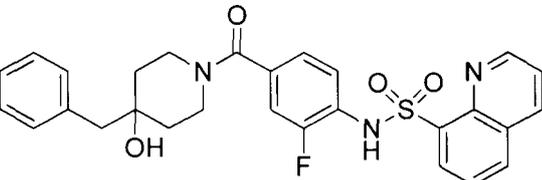
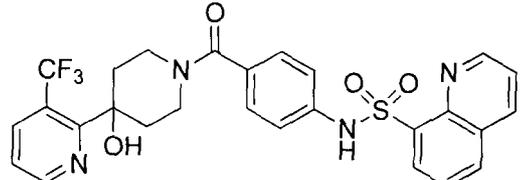
(continuación)

Compuesto n.º	Estructura
144	
145	
146	
147	
148	
149	
150	

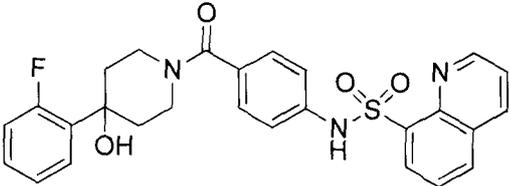
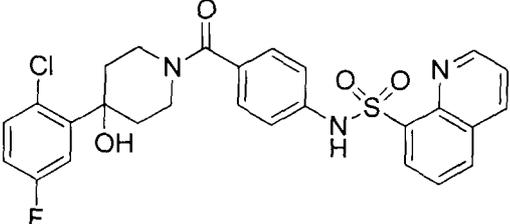
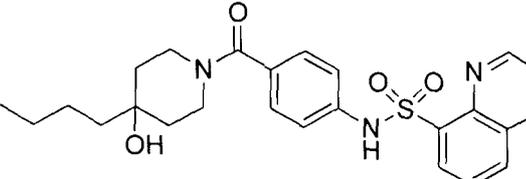
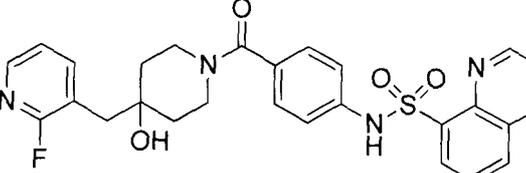
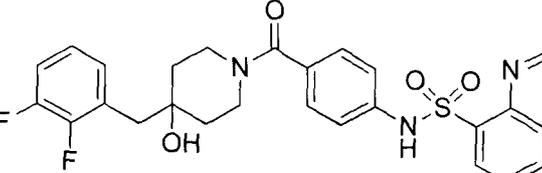
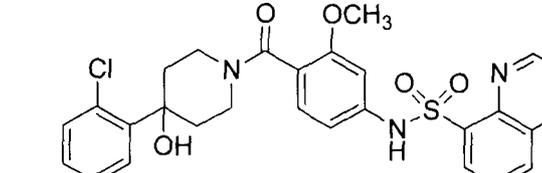
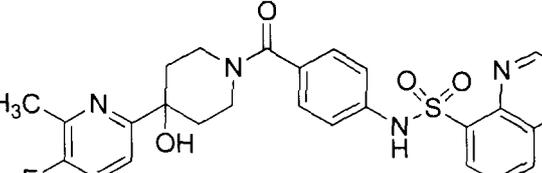
(continuación)

Compuesto n.º	Estructura
151	
152	
153	
154	
155	
156	
157	

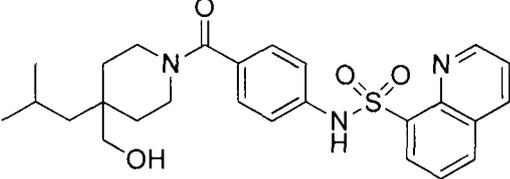
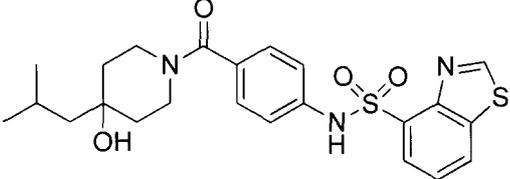
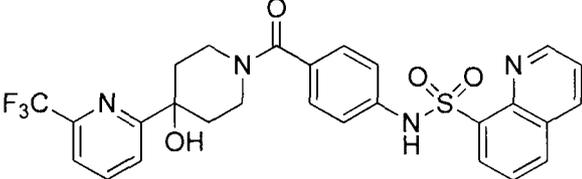
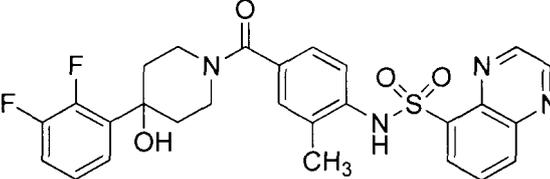
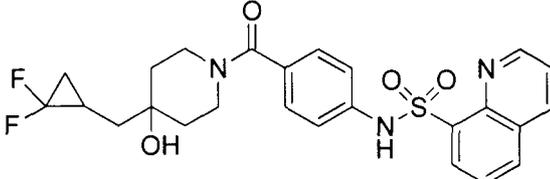
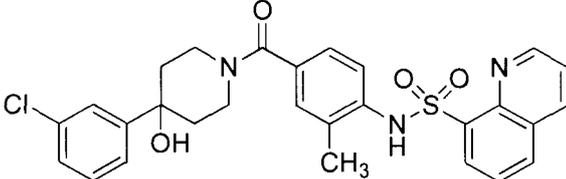
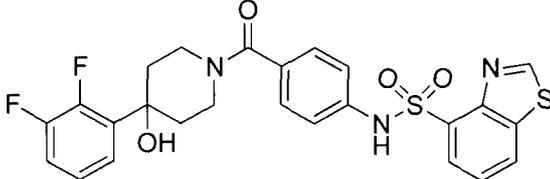
(continuación)

Compuesto n.º	Estructura
158	
159	
160	
161	
162	
163	
164	

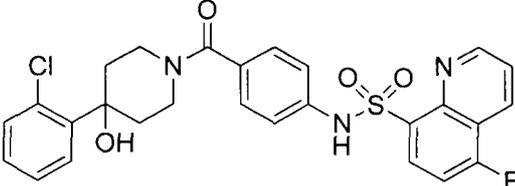
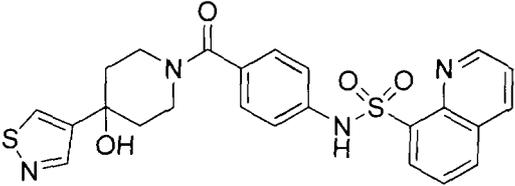
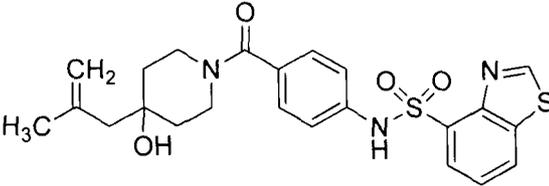
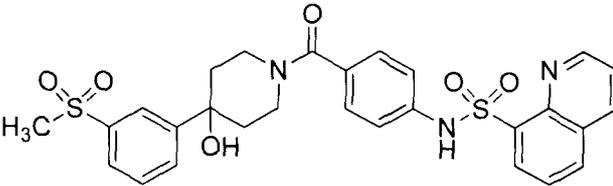
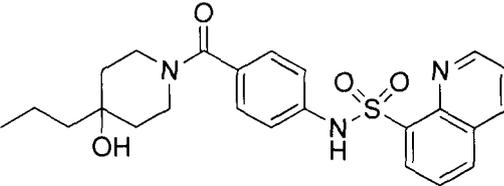
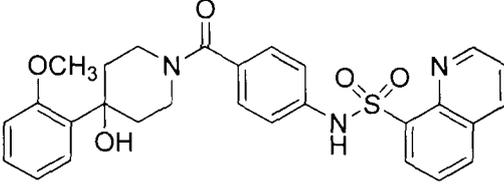
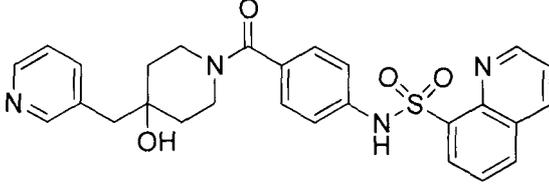
(continuación)

Compuesto n.º	Estructura
165	
166	
167	
168	
169	
170	
171	

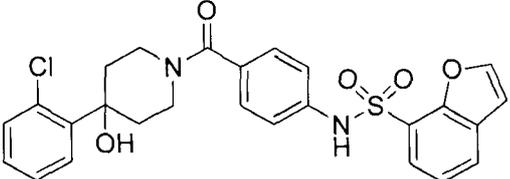
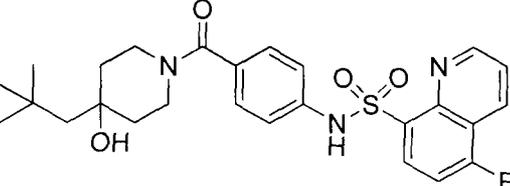
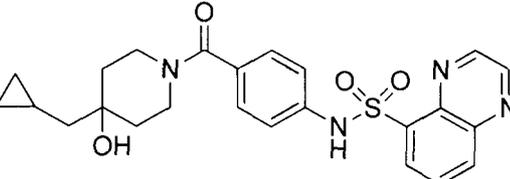
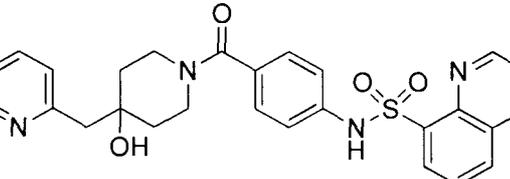
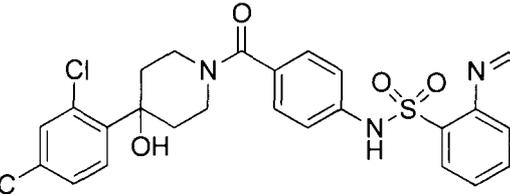
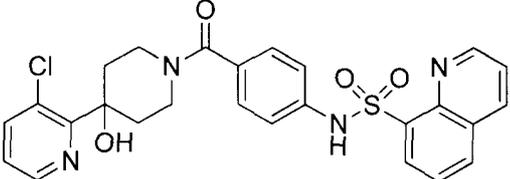
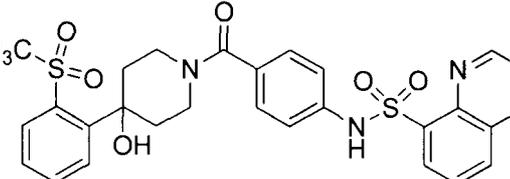
(continuación)

Compuesto n.º	Estructura
172	
173	
174	
175	
176	
177	
178	

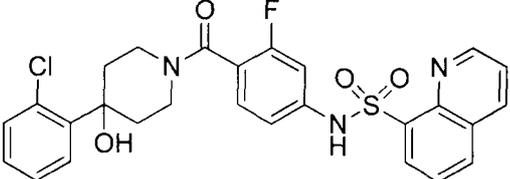
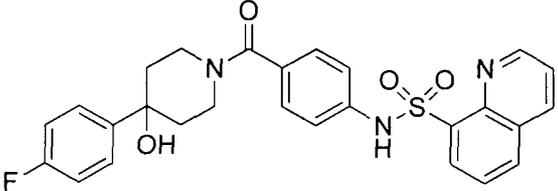
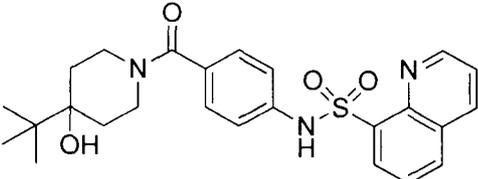
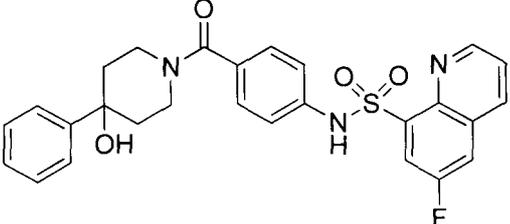
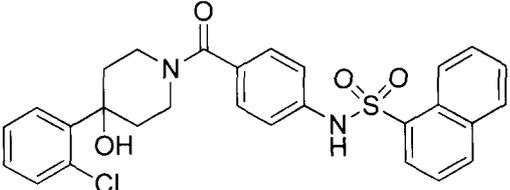
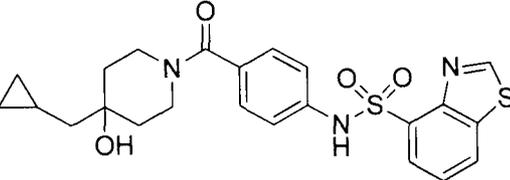
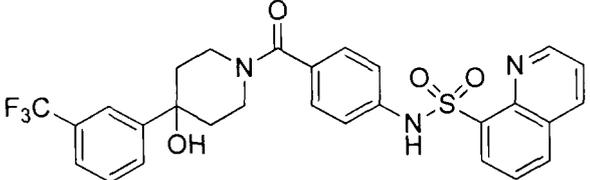
(continuación)

Compuesto n.º	Estructura
179	
180	
181	
182	
183	
184	
185	

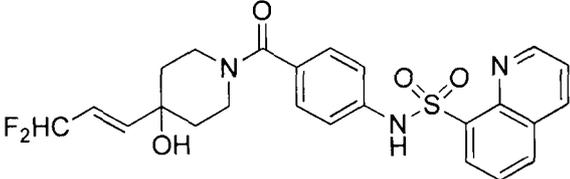
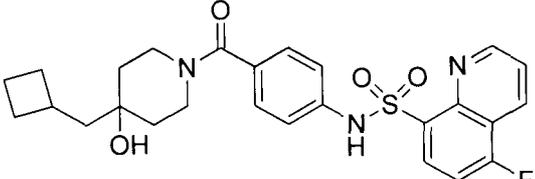
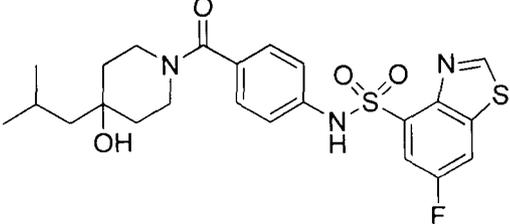
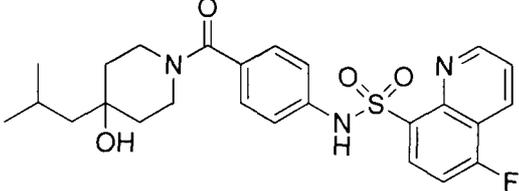
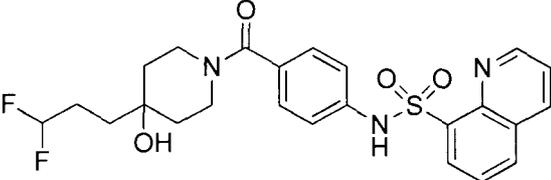
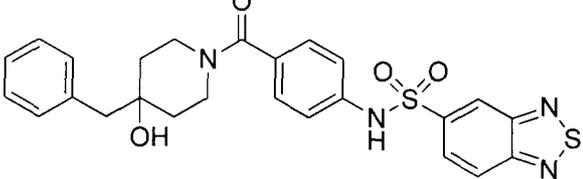
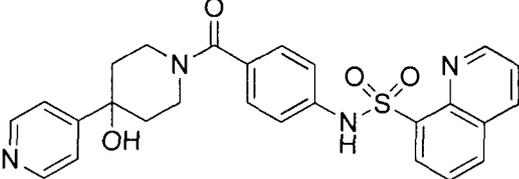
(continuación)

Compuesto n.º	Estructura
186	
187	
188	
189	
190	
191	
192	

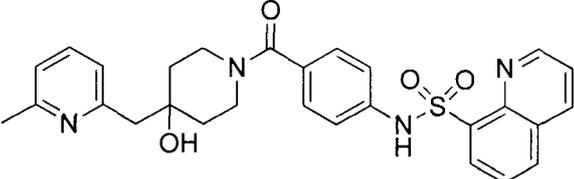
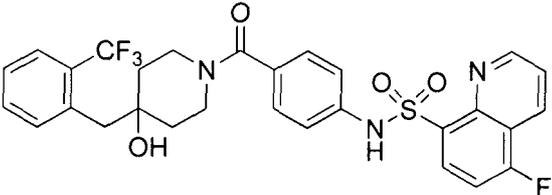
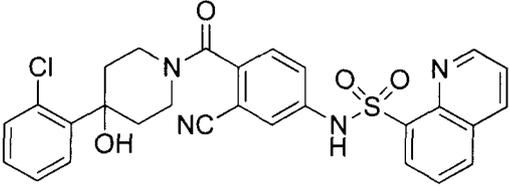
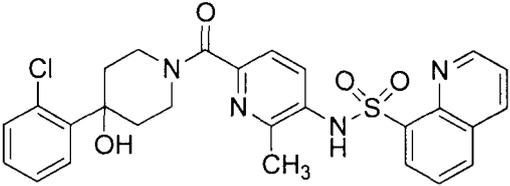
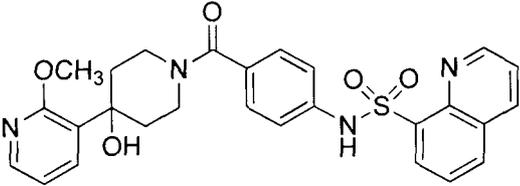
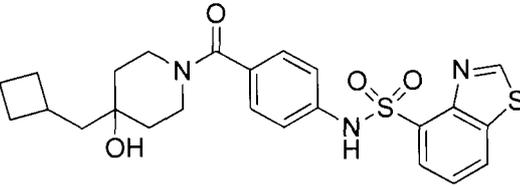
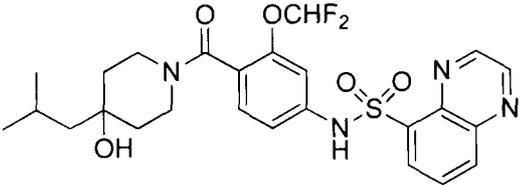
(continuación)

Compuesto n.º	Estructura
193	
194	
195	
196	
197	
198	
199	

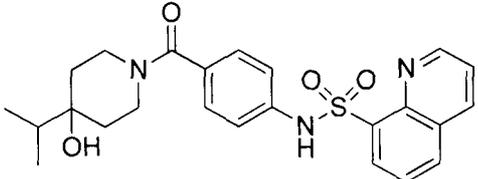
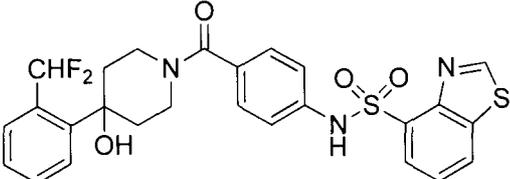
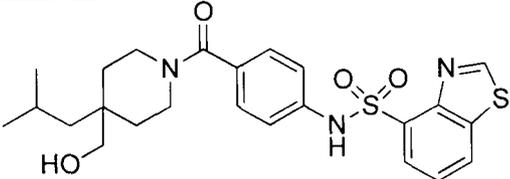
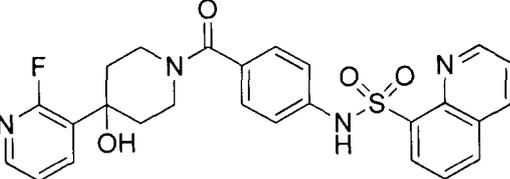
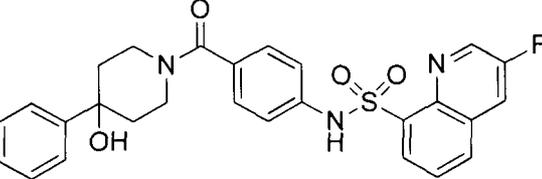
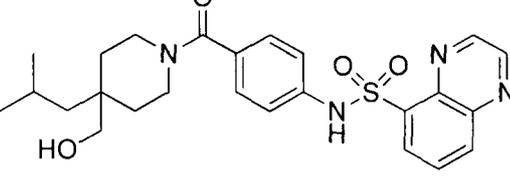
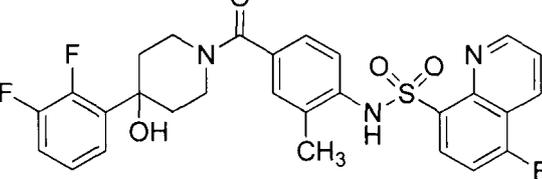
(continuación)

Compuesto n.º	Estructura
200	
201	
202	
203	
204	
205	
206	

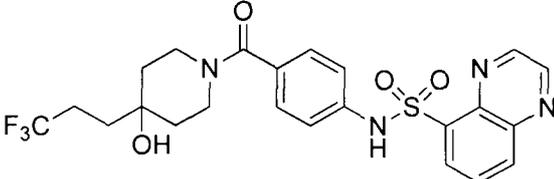
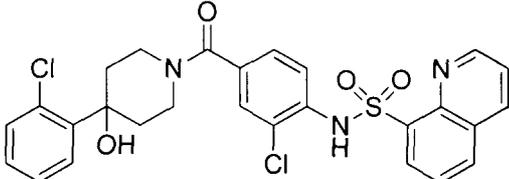
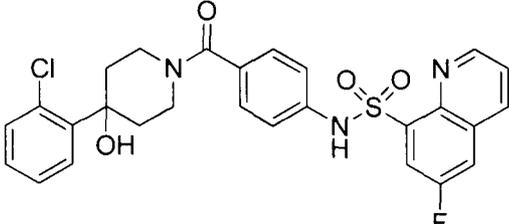
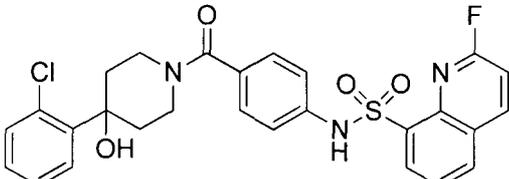
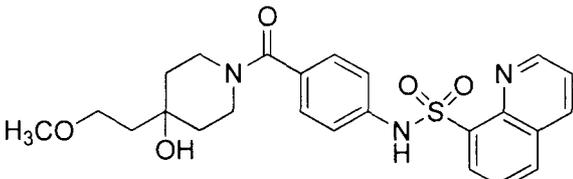
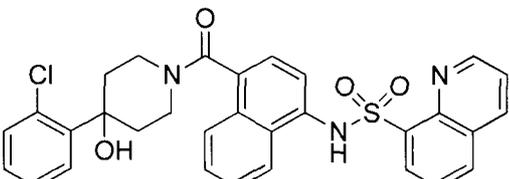
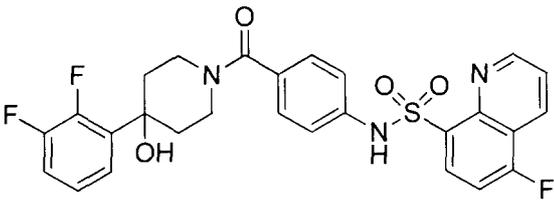
(continuación)

Compuesto n.º	Estructura
207	
208	
209	
210	
211	
212	
213	

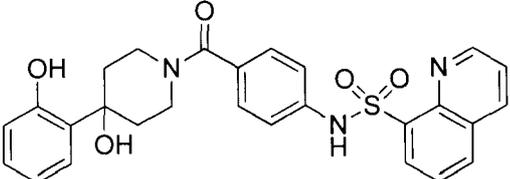
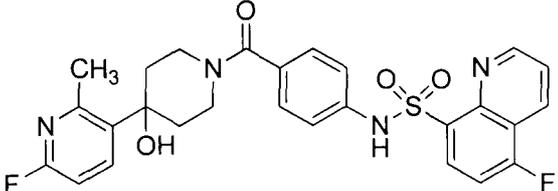
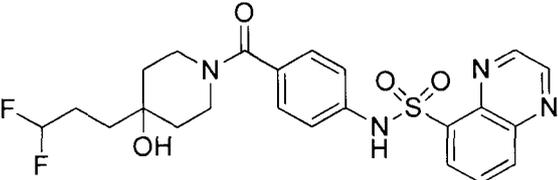
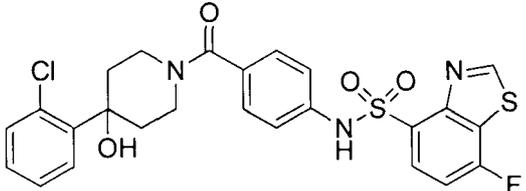
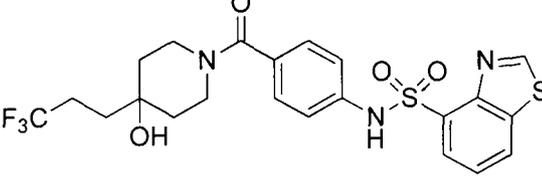
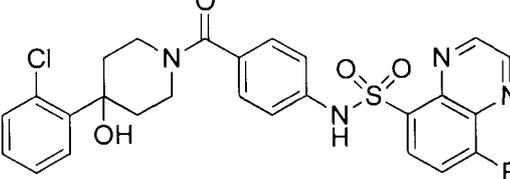
(continuación)

Compuesto n.º	Estructura
214	
215	
216	
217	
218	
219	
220	

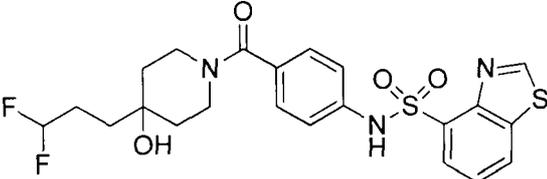
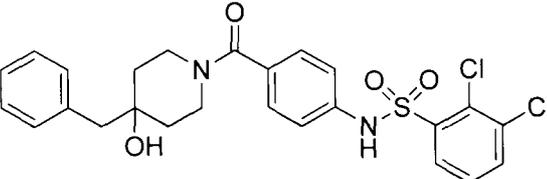
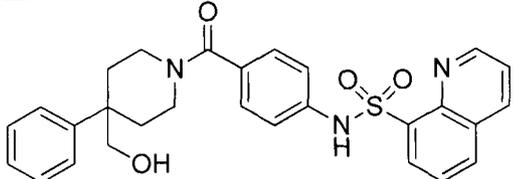
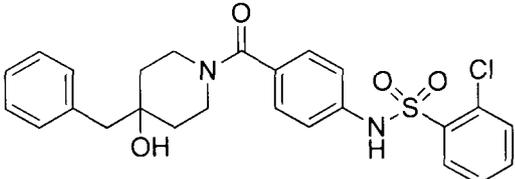
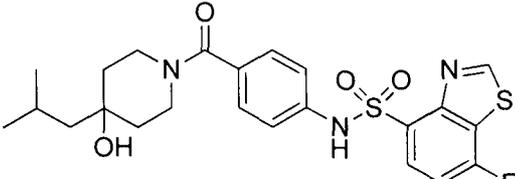
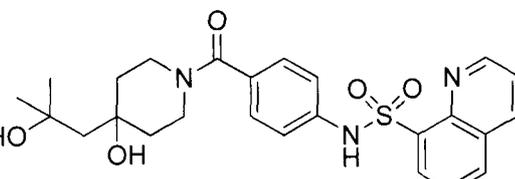
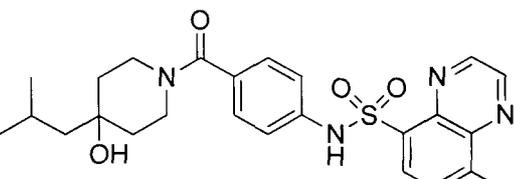
(continuación)

Compuesto n.º	Estructura
221	
222	
223	
224	
225	
226	
227	

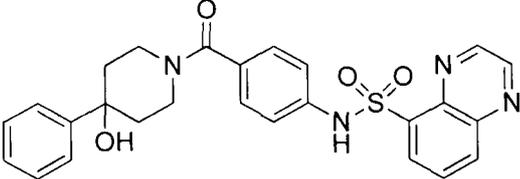
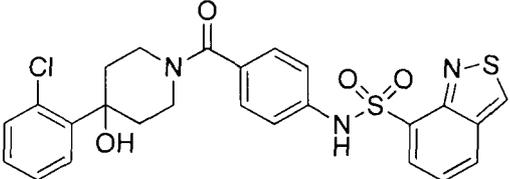
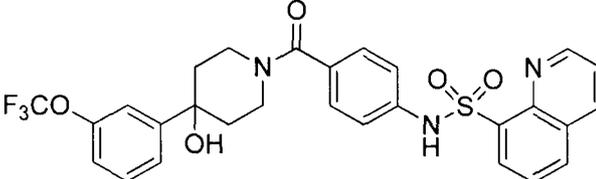
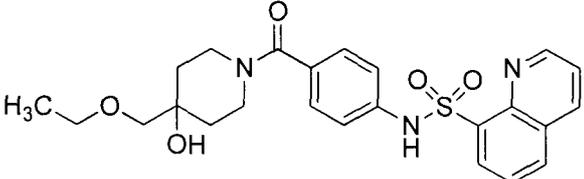
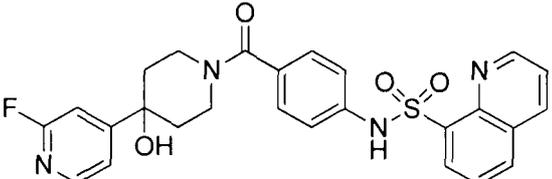
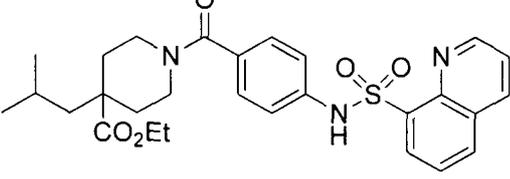
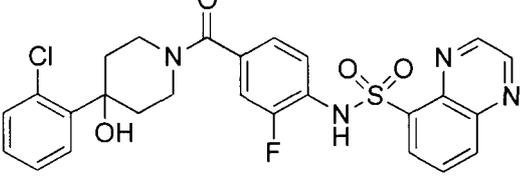
(continuación)

Compuesto n.º	Estructura
228	
229	
230	
231	
232	
233	
234	

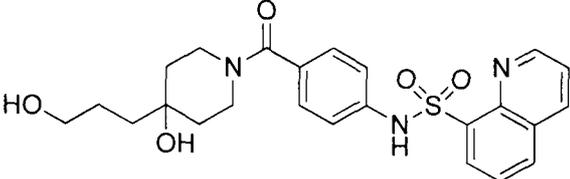
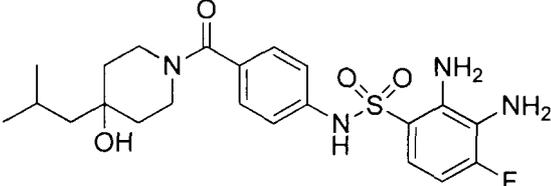
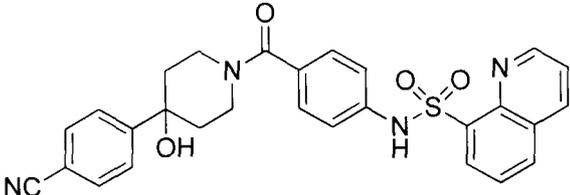
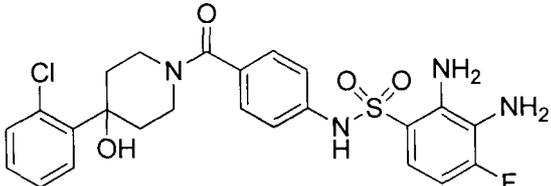
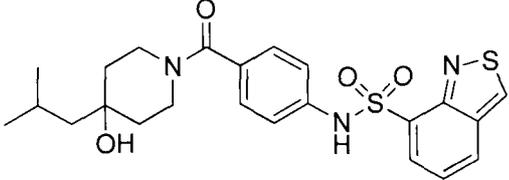
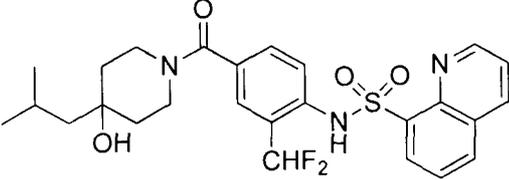
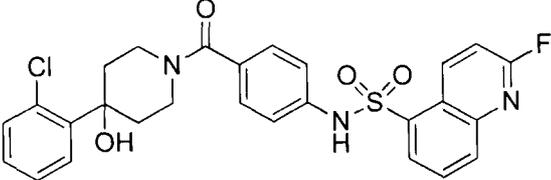
(continuación)

Compuesto n.º	Estructura
235	
237	
238	
239	
240	
241	
242	

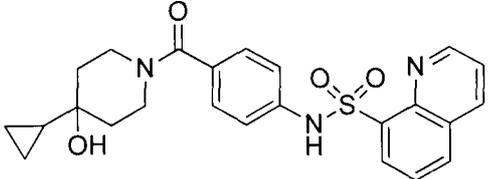
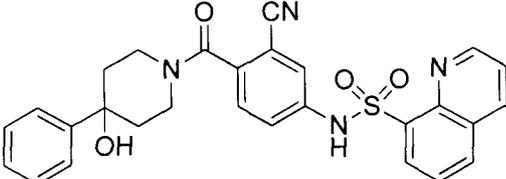
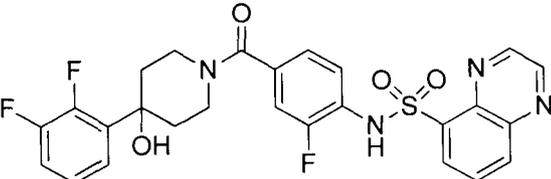
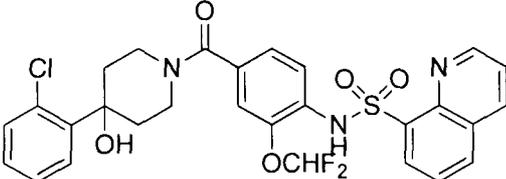
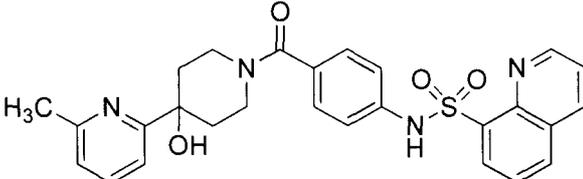
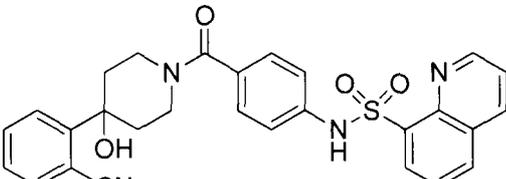
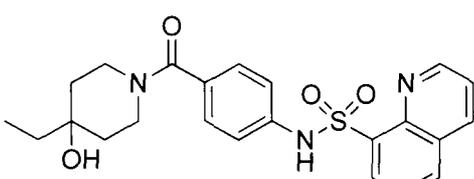
(continuación)

Compuesto n.º	Estructura
243	
244	
245	
246	
247	
250	
251	

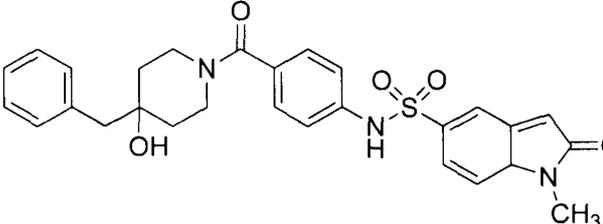
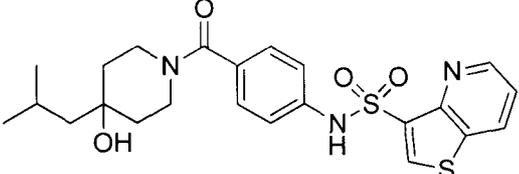
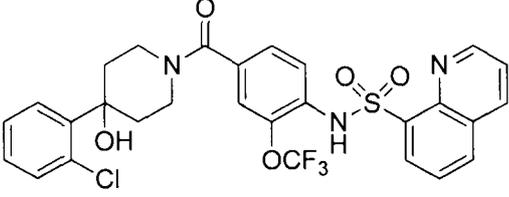
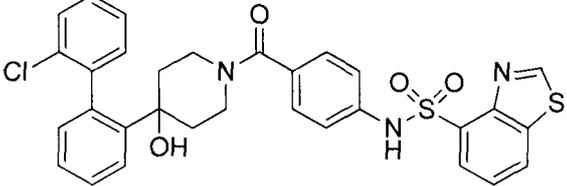
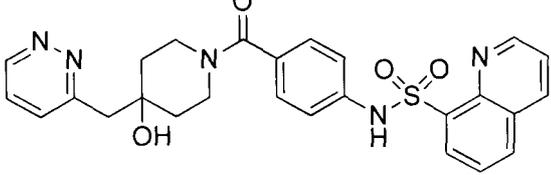
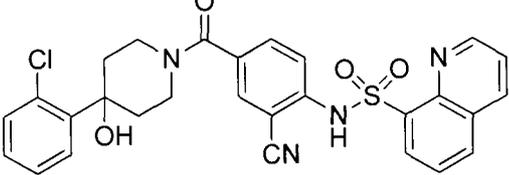
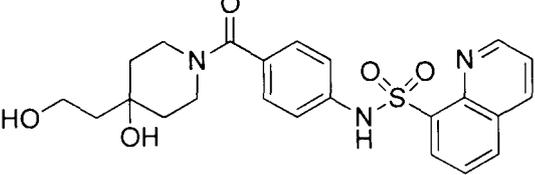
(continuación)

Compuesto n.º	Estructura
253	
254	
255	
256	
257	
258	
259	

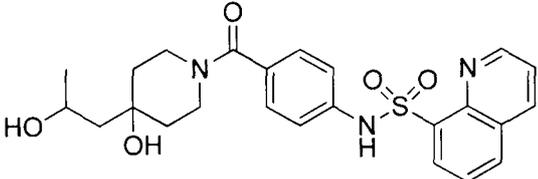
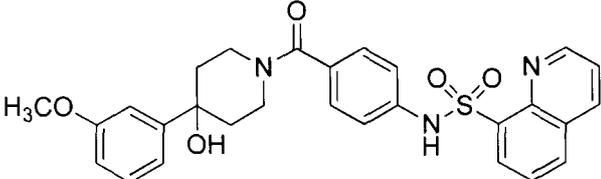
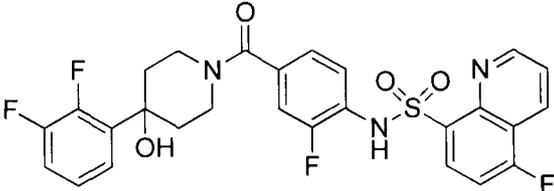
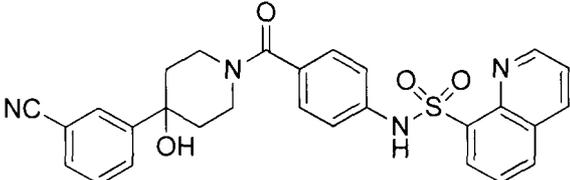
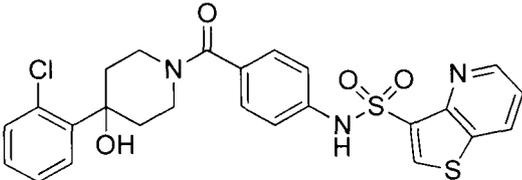
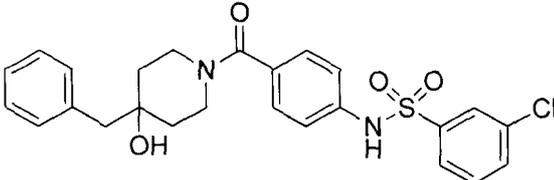
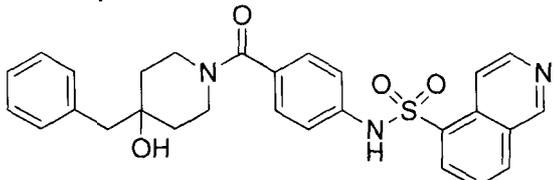
(continuación)

Compuesto n.º	Estructura
260	
261	
262	
263	
265	
266	
267	

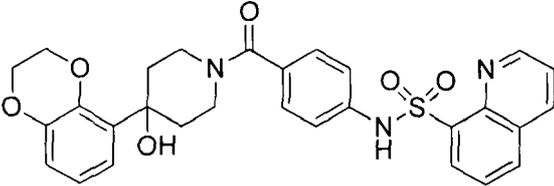
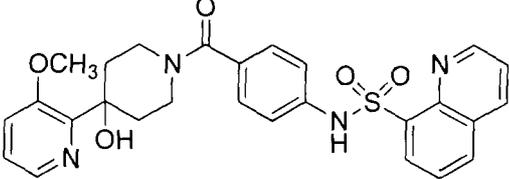
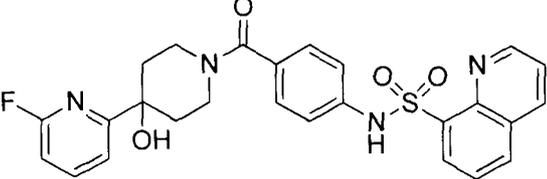
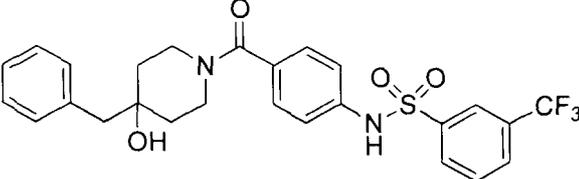
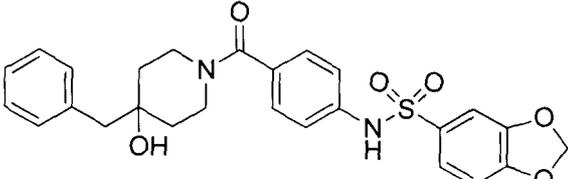
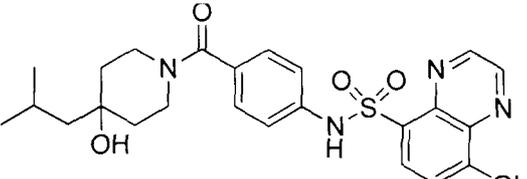
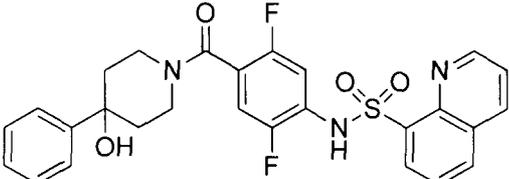
(continuación)

Compuesto n.º	Estructura
268	
269	
270	
271	
272	
273	
274	

(continuación)

Compuesto n.º	Estructura
275	
276	
277	
278	
280	
281	
283	

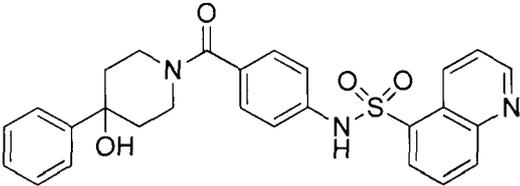
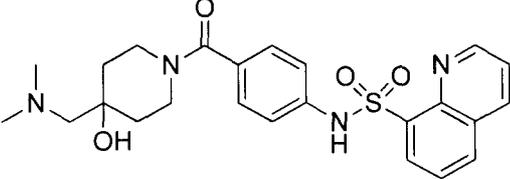
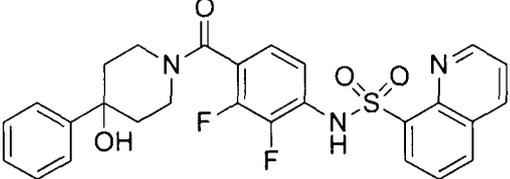
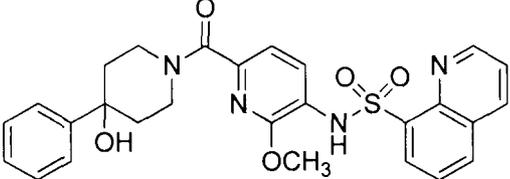
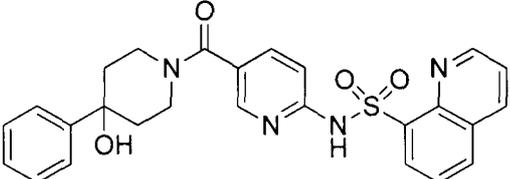
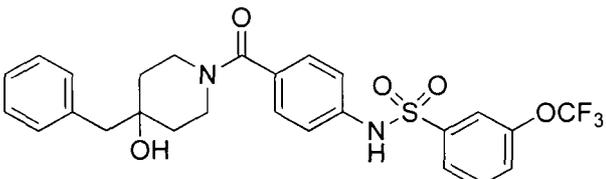
(continuación)

Compuesto n.º	Estructura
284	
285	
286	
287	
288	
289	
290	

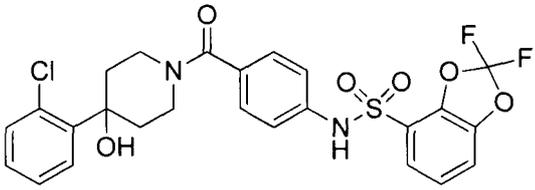
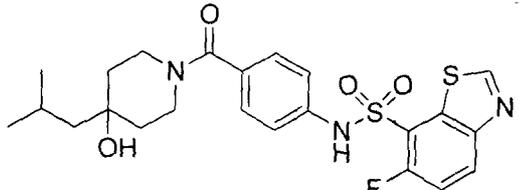
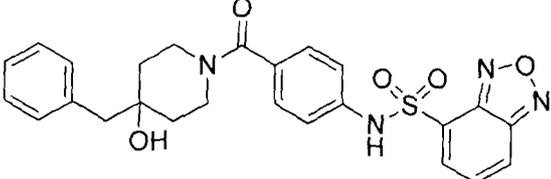
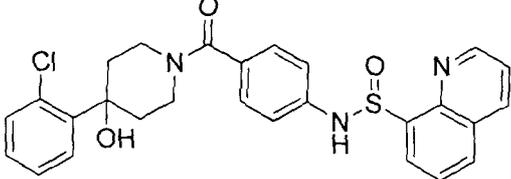
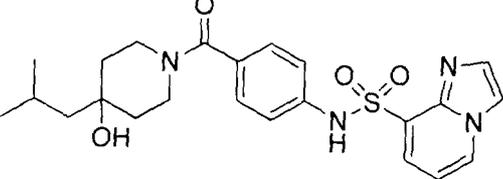
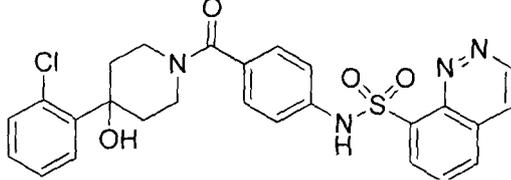
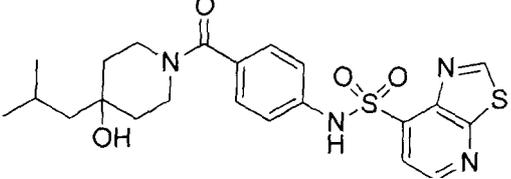
(continuación)

Compuesto n.º	Estructura
292	
293	
294	
296	
297	
298	
299	

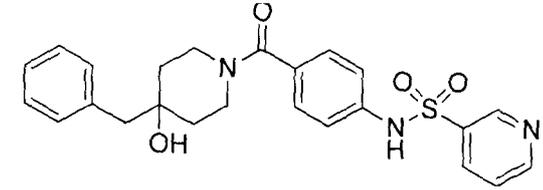
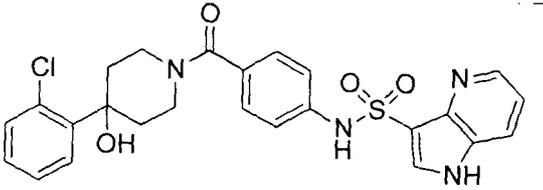
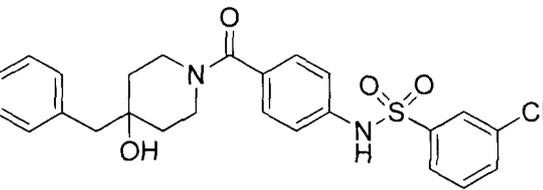
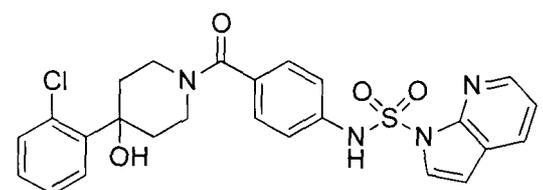
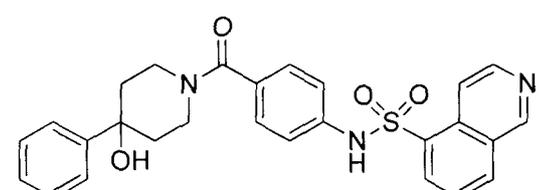
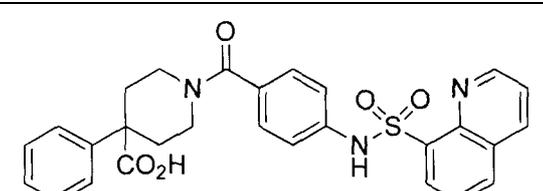
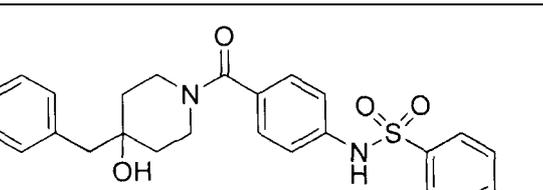
(continuación)

Compuesto n.º	Estructura
300	
301	
302	
303	
304	
306	
307	

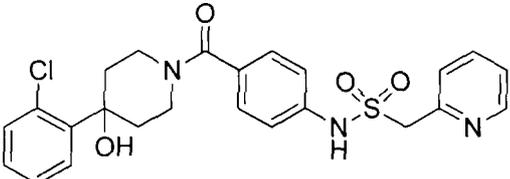
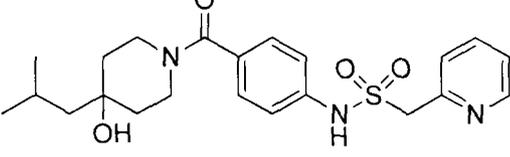
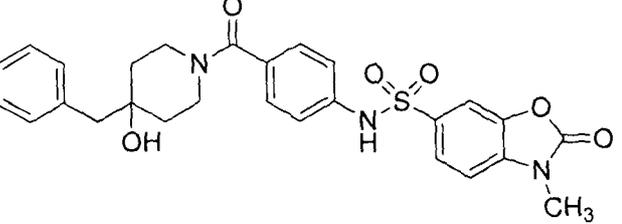
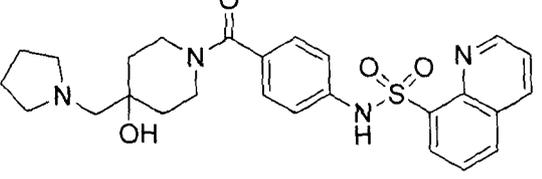
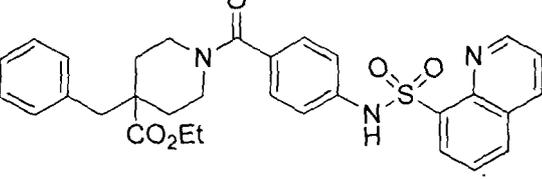
(continuación)

Compuesto n.º	Estructura
308	
309	
310	
311	
312	
313	
314	

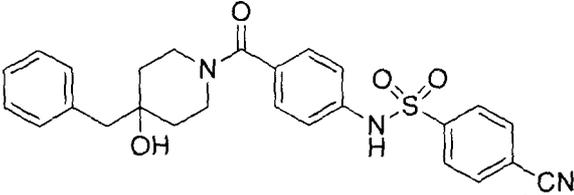
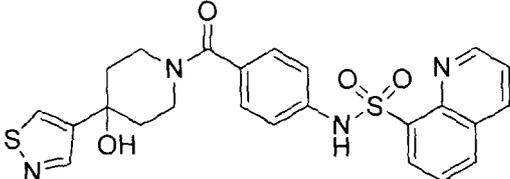
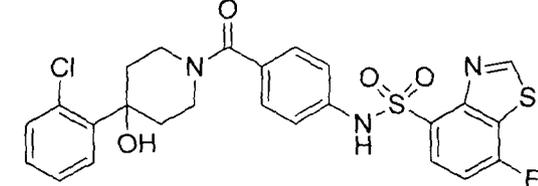
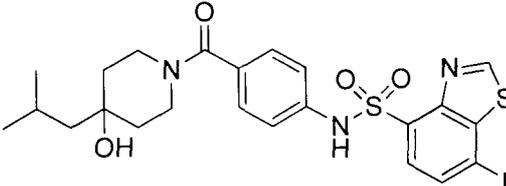
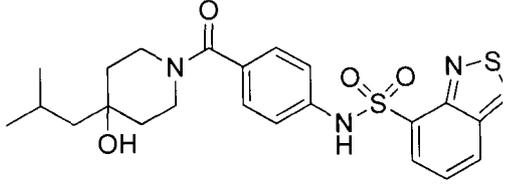
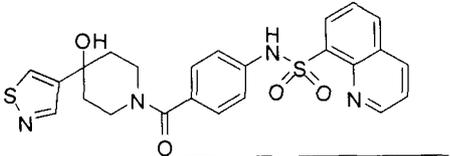
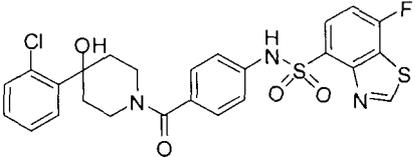
(continuación)

Compuesto n.º	Estructura
315	
316	
317	
318	
319	
320	
321	

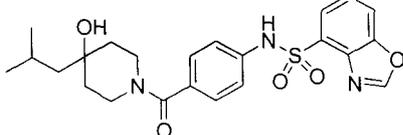
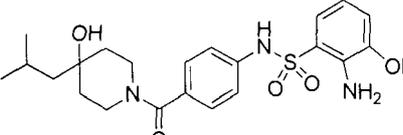
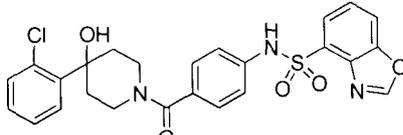
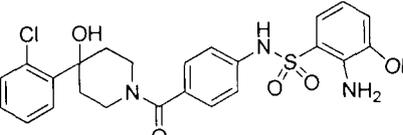
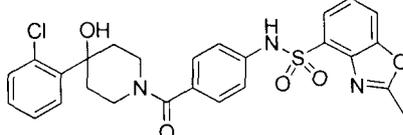
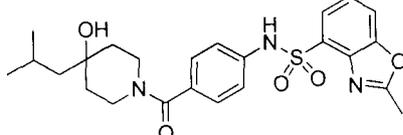
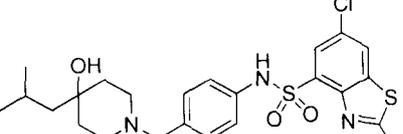
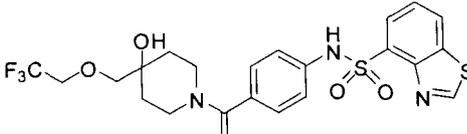
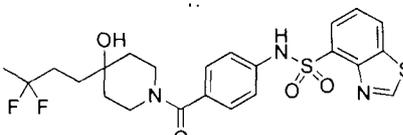
(continuación)

Compuesto n.º	Estructura
322	
323	
324	
325	
326	
327	
330	

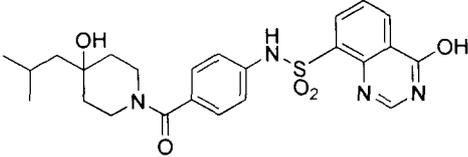
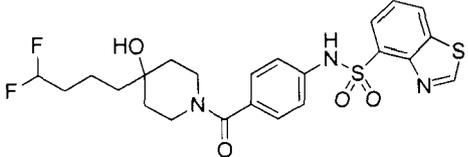
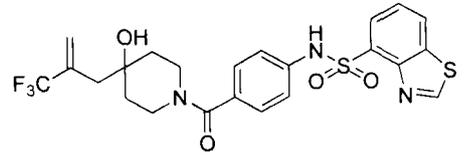
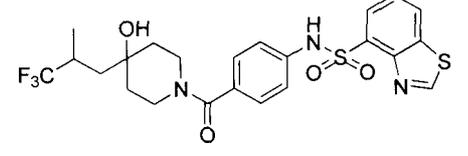
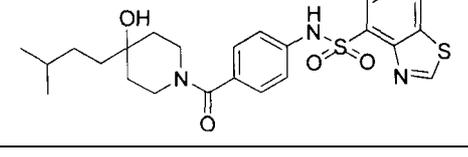
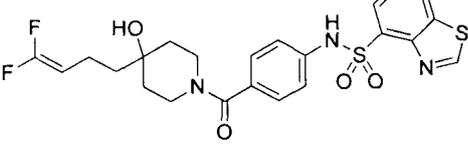
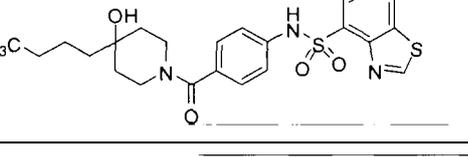
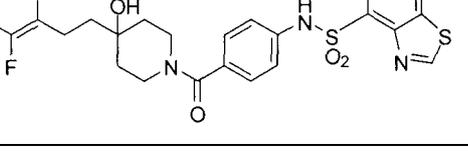
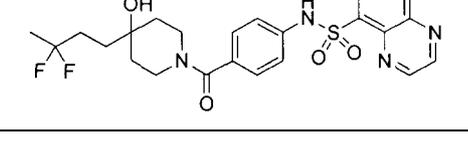
(continuación)

Compuesto n.º	Estructura
331	
353	
368	
372	
376	
377	
378	

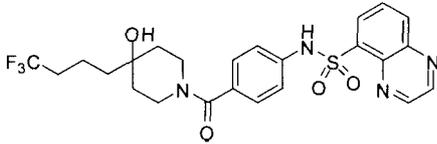
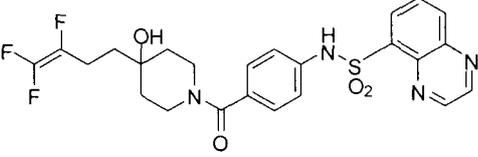
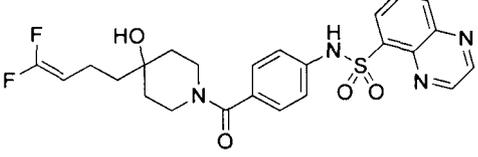
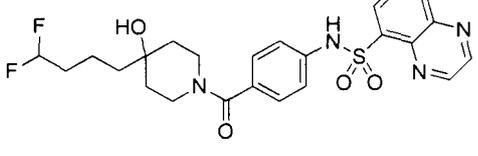
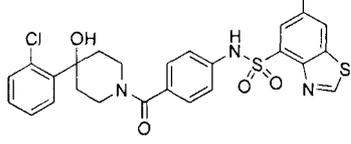
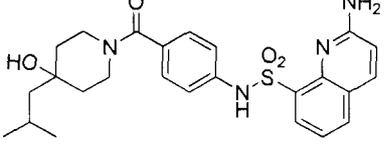
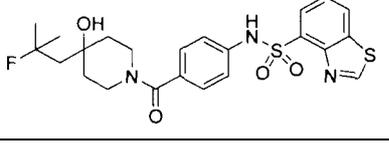
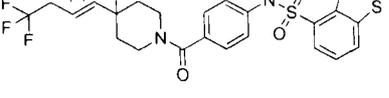
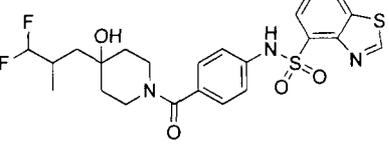
(continuación)

Compuesto n.º	Estructura
379	
380	
381	
382	
383	
384	
385	
386	
387	

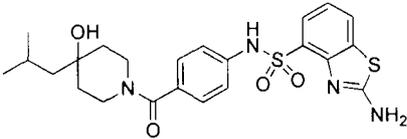
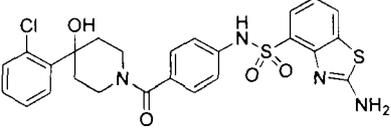
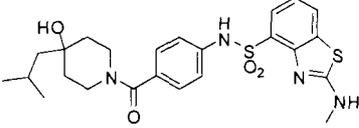
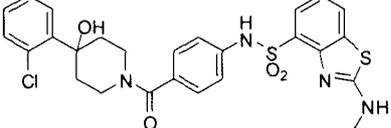
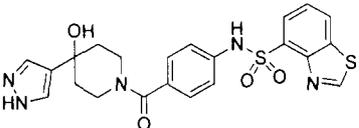
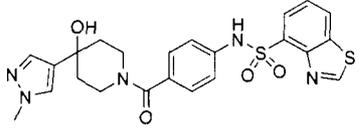
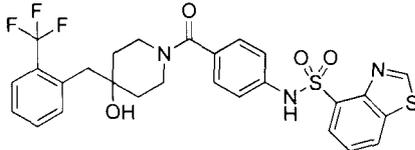
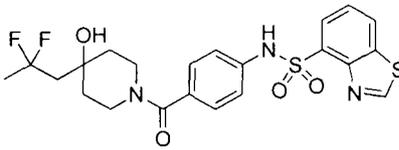
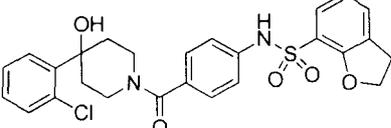
(continuación)

Compuesto n.º	Estructura
388	
389	
390	
391	
392	
393	
394	
395	
396	

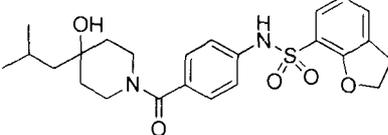
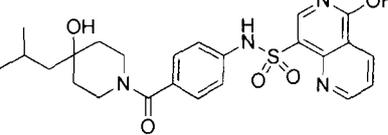
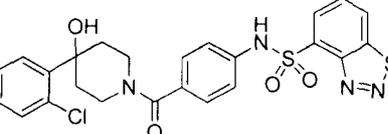
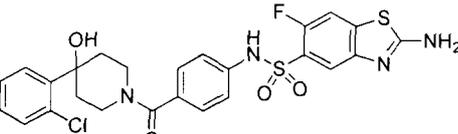
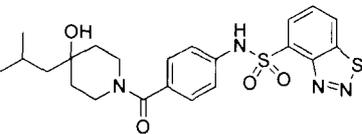
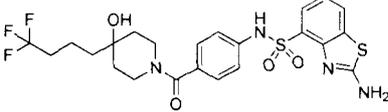
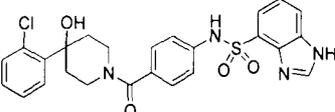
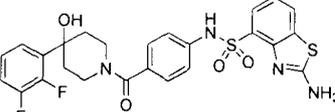
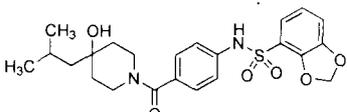
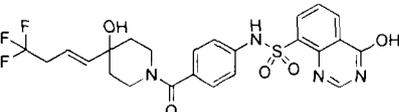
(continuación)

Compuesto n.º	Estructura
397	
398	
399	
400	
401	
402	
403	
404	
405	

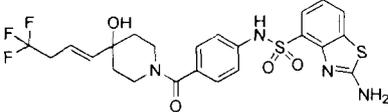
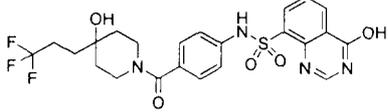
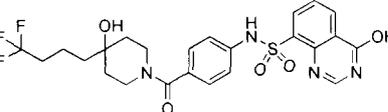
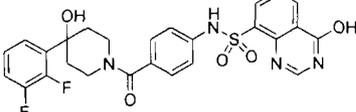
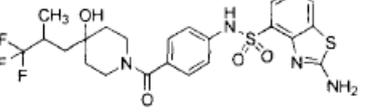
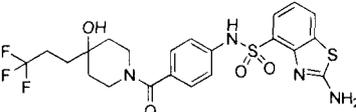
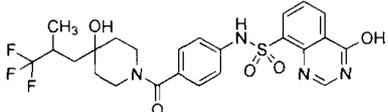
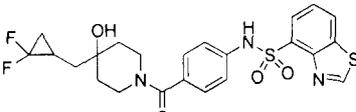
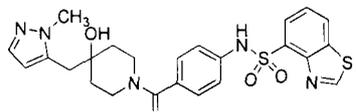
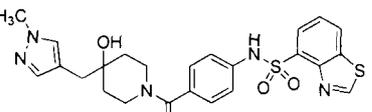
(continuación)

Compuesto n.º	Estructura
406	
407	
408	
409	
410	
411	
412	
413	
414	

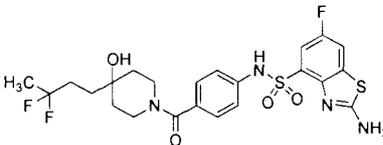
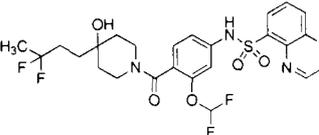
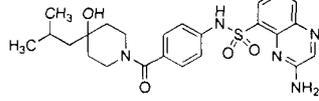
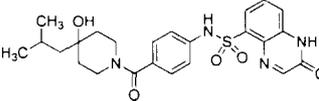
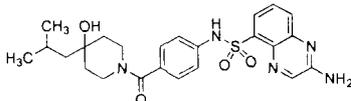
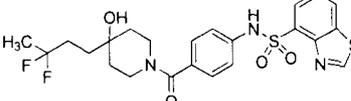
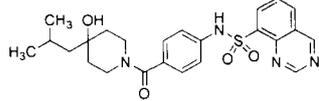
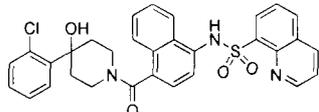
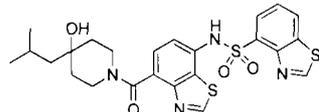
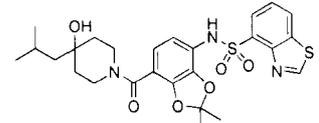
(continuación)

Compuesto n.º	Estructura
415	
416	
417	
418	
419	
420	
421	
422	
423	
424	

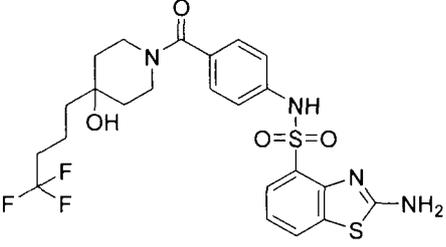
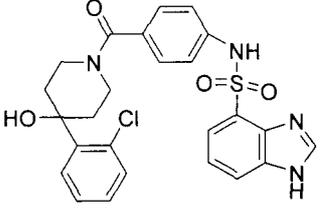
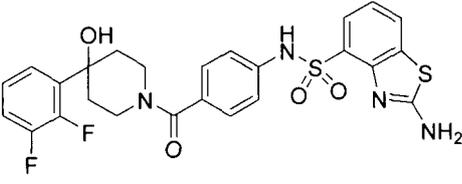
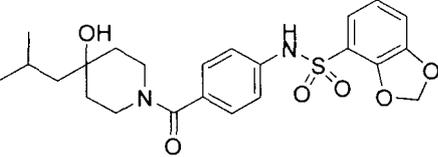
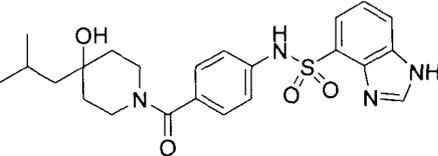
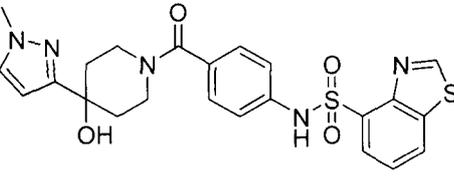
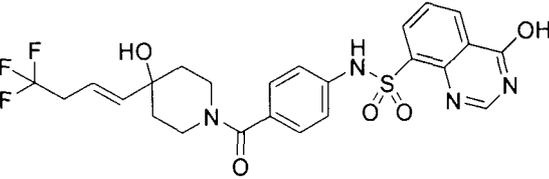
(continuación)

Compuesto n.º	Estructura
425	
426	
427	
428	
429	
430	
431	
432	
433	
434	

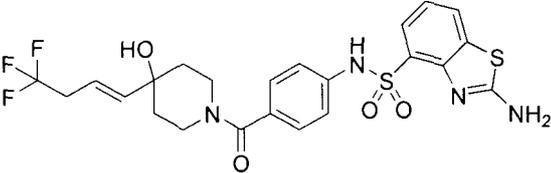
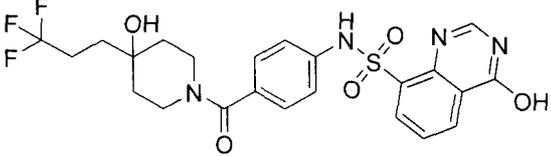
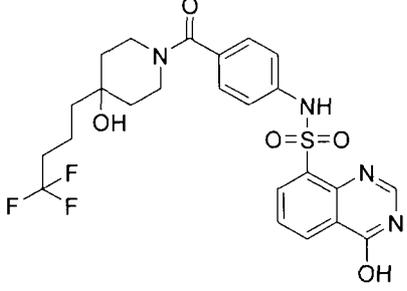
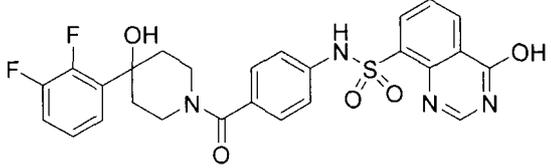
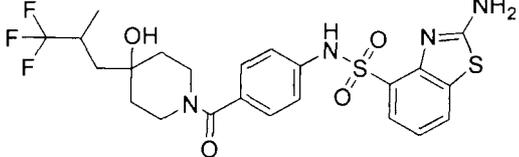
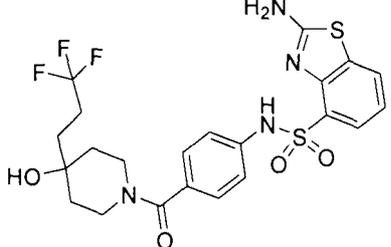
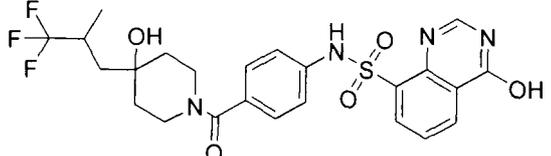
(continuación)

Compuesto n.º	Estructura
435	
436	
437	
438	
439	
440	
441	
442	
443	
444	

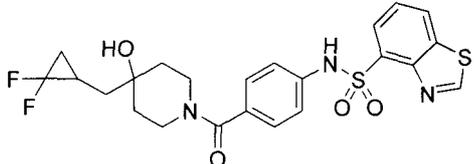
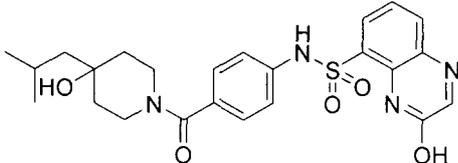
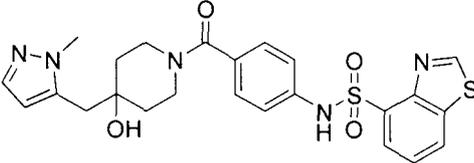
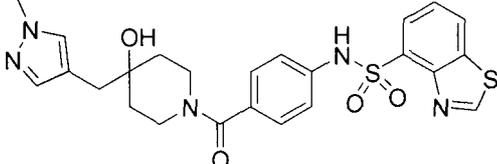
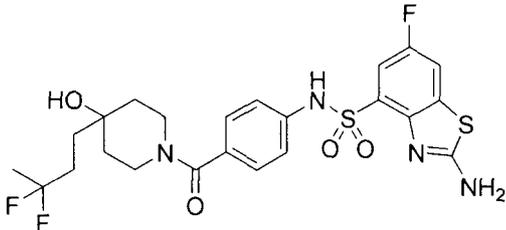
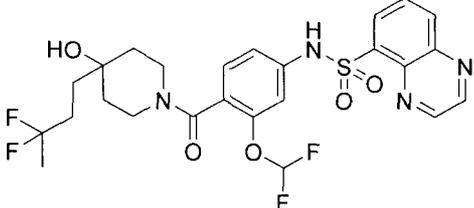
(continuación)

Compuesto n.º	Estructura
445	
446	
447	
448	
449	
450	
451	

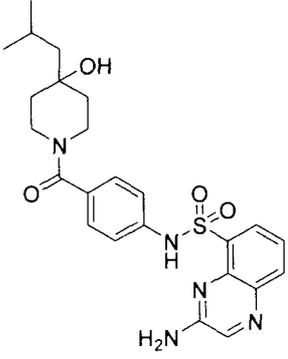
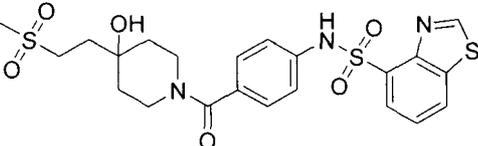
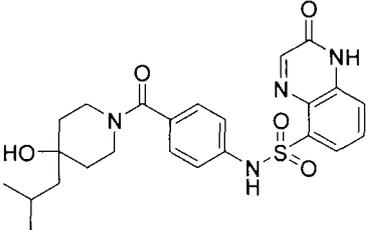
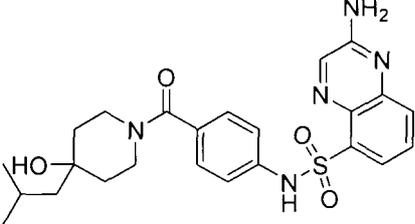
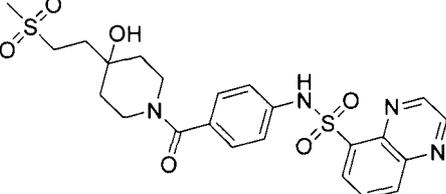
(continuación)

Compuesto n.º	Estructura
452	
453	
454	
455	
456	
457	
458	

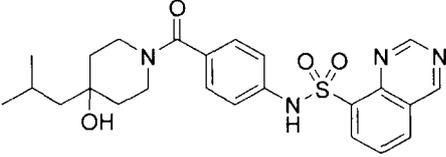
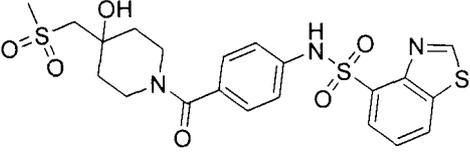
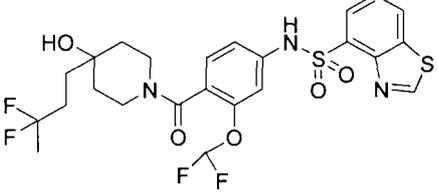
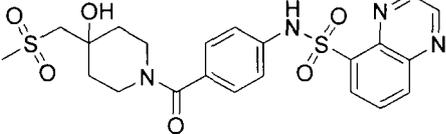
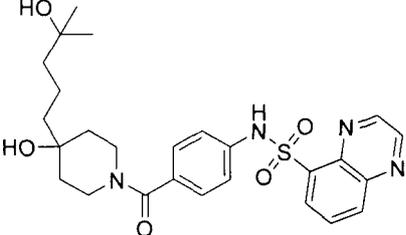
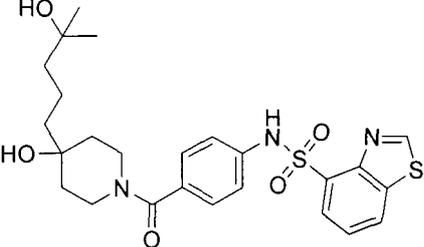
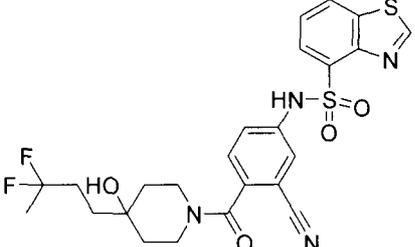
(continuación)

Compuesto n.º	Estructura
459	
460	
461	
462	
463	
464	

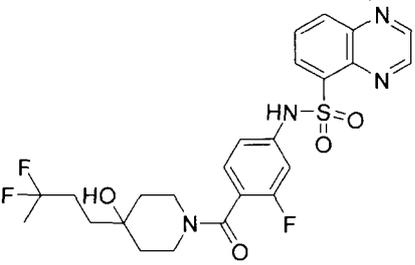
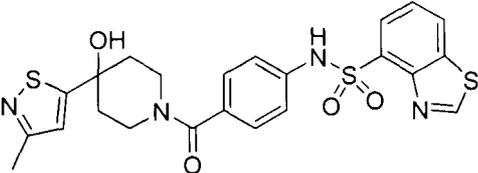
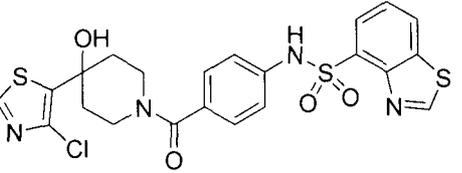
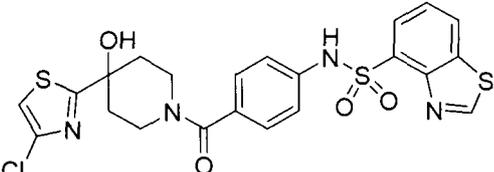
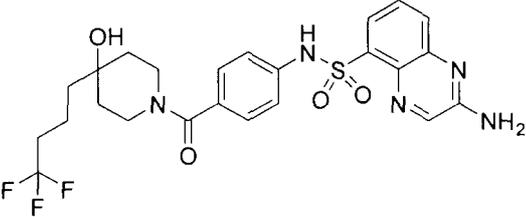
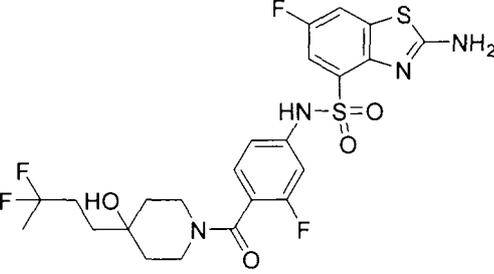
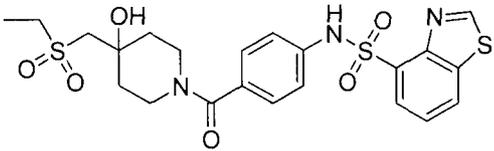
(continuación)

Compuesto n.º	Estructura
465	
466	
467	
468	
469	
470	

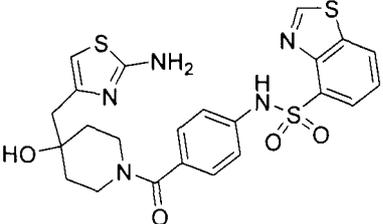
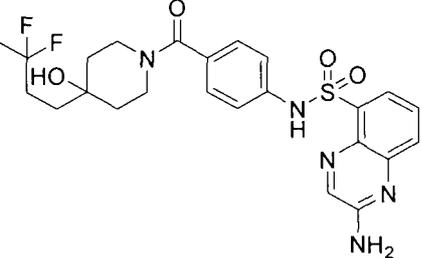
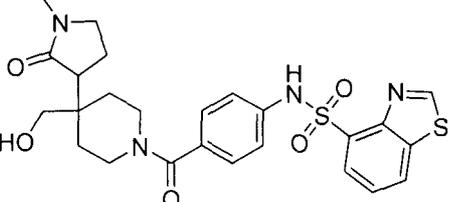
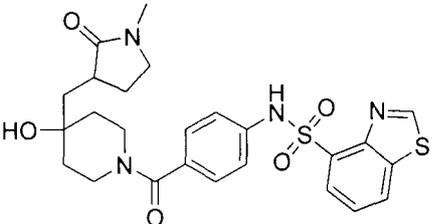
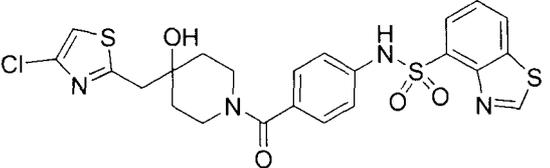
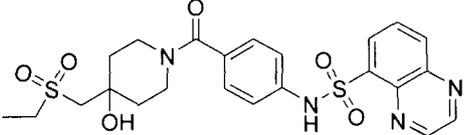
(continuación)

Compuesto n.º	Estructura
471	
472	
473	
474	
475	
476	
477	

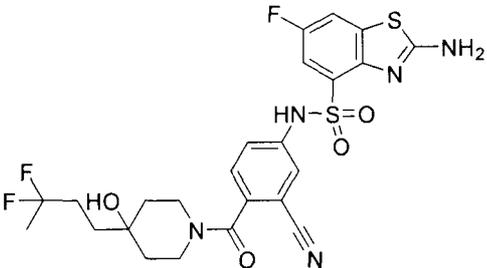
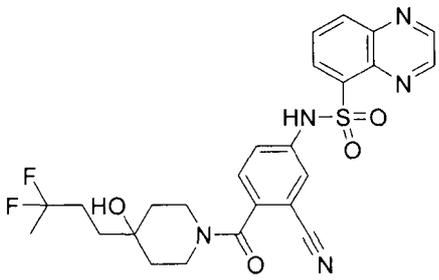
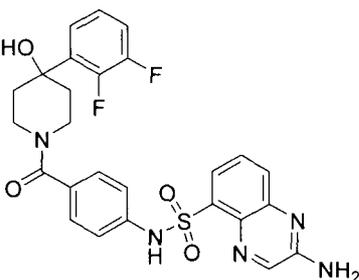
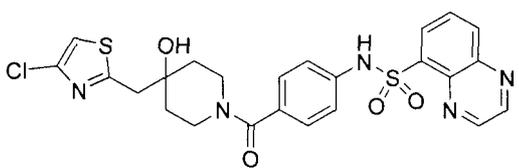
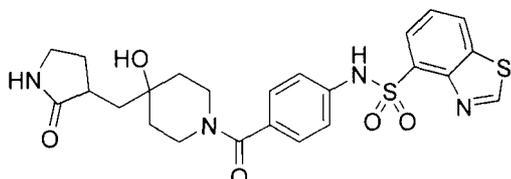
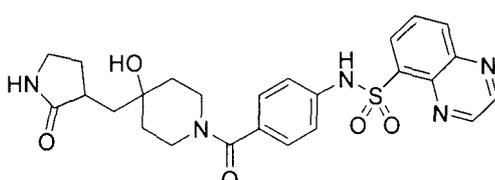
(continuación)

Compuesto n.º	Estructura
478	
479	
480	
481	
482	
483	
484	

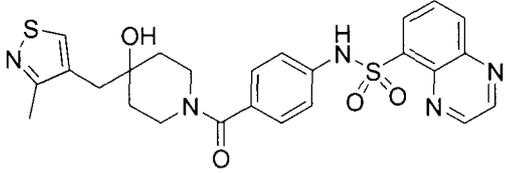
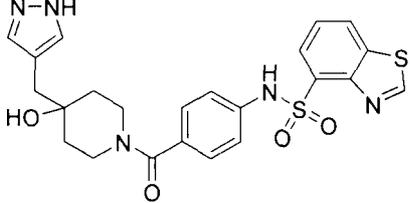
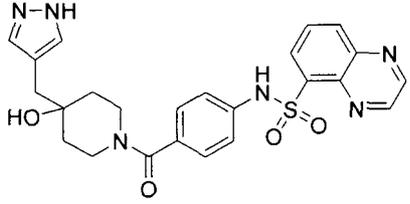
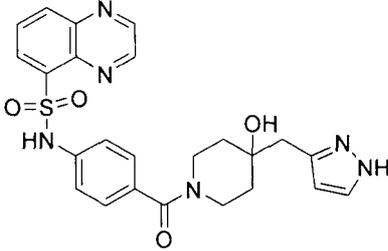
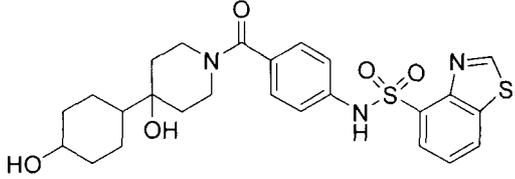
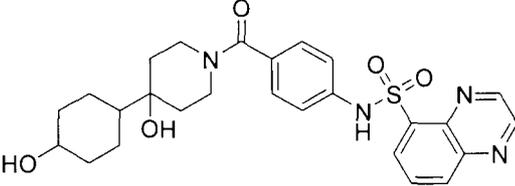
(continuación)

Compuesto n.º	Estructura
485	
486	
487	
488	
489	
490	

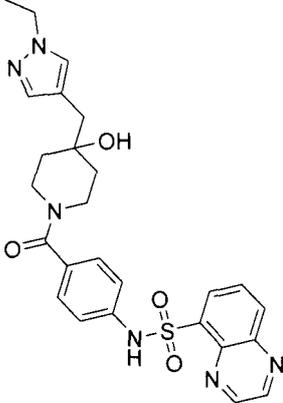
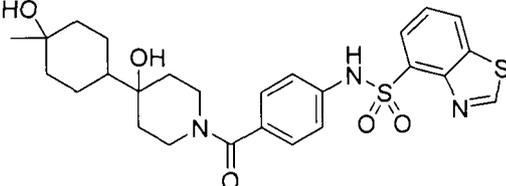
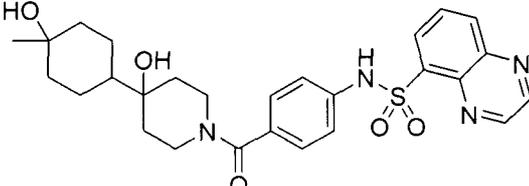
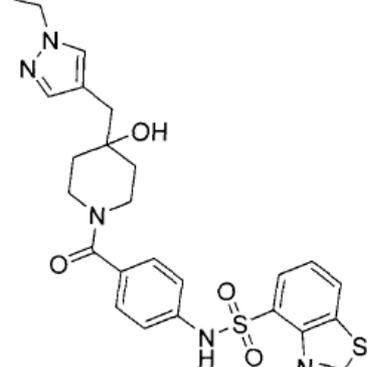
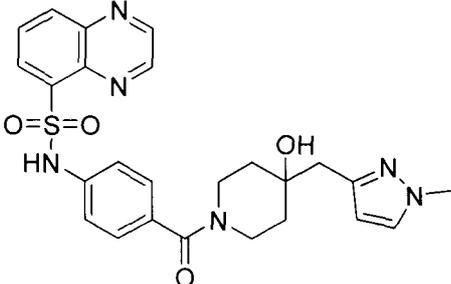
(continuación)

Compuesto n.º	Estructura
491	
492	
493	
494	
495	
496	

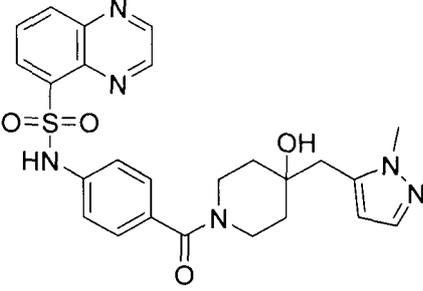
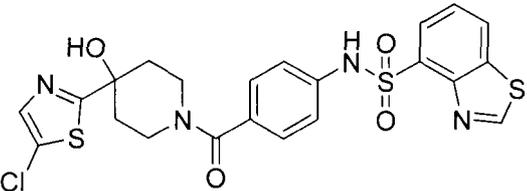
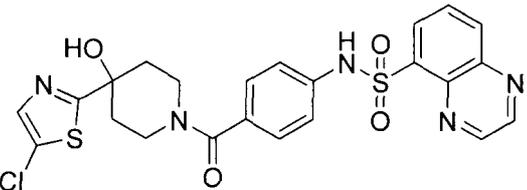
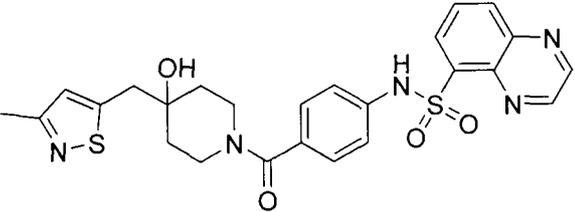
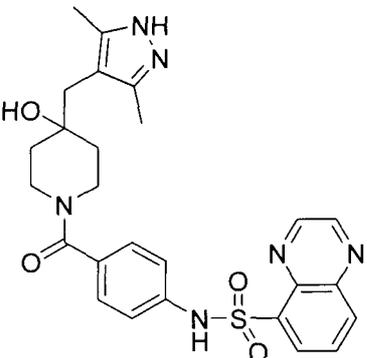
(continuación)

Compuesto n.º	Estructura
497	
498	
499	
500	
501	
502	

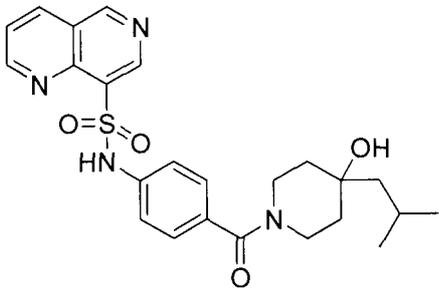
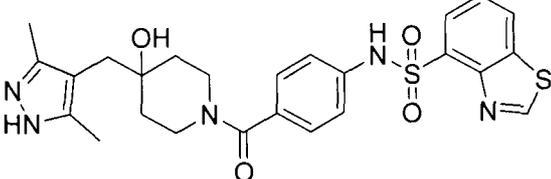
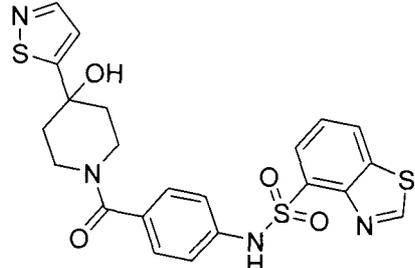
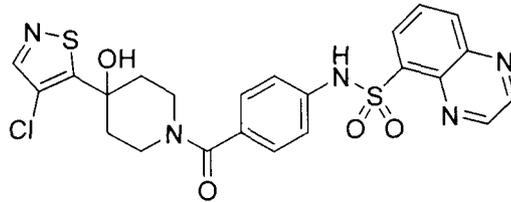
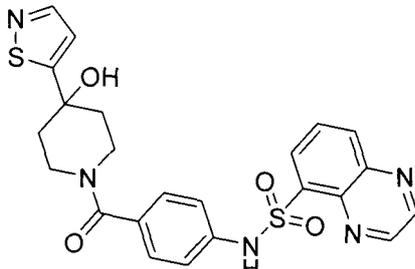
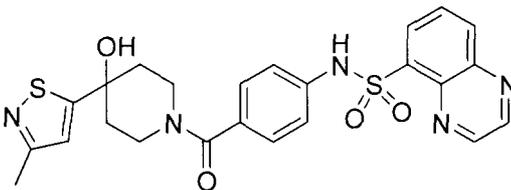
(continuación)

Compuesto n.º	Estructura
503	
504	
505	
506	
507	

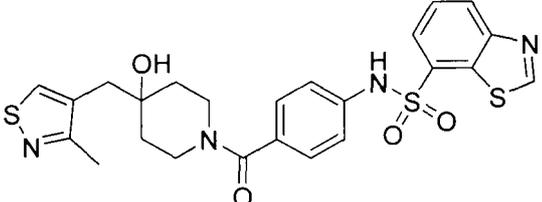
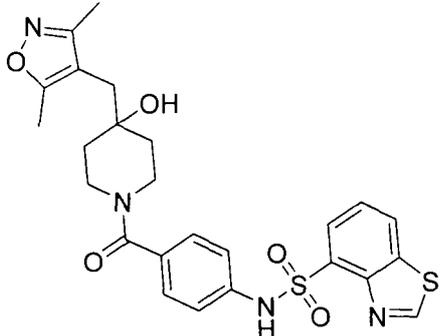
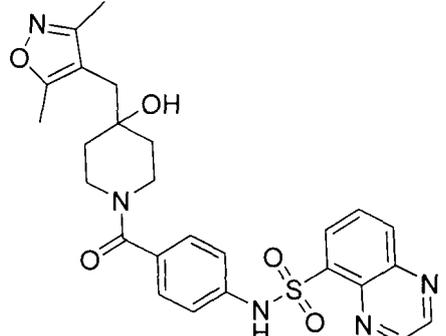
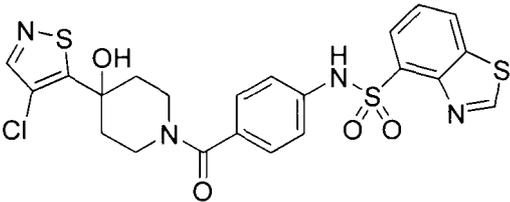
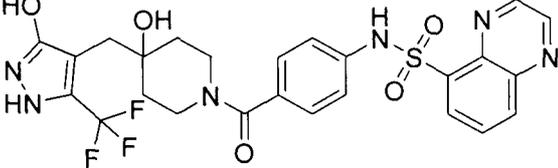
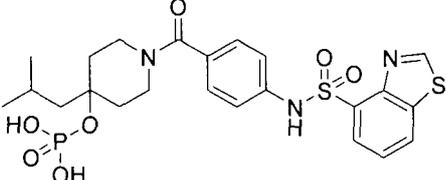
(continuación)

Compuesto n.º	Estructura
508	
509	
510	
511	
512	

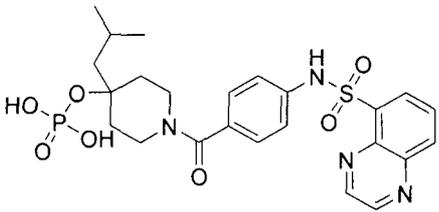
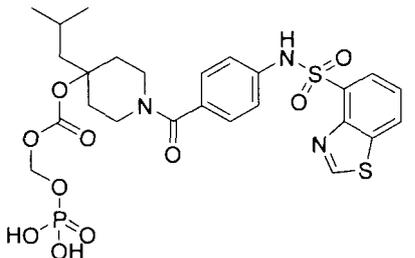
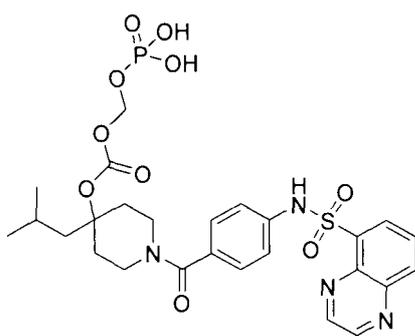
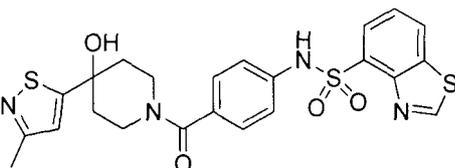
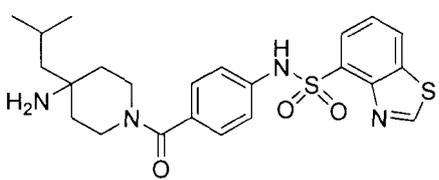
(continuación)

Compuesto n.º	Estructura
513	
514	
515	
516	
517	
518	

(continuación)

Compuesto n.º	Estructura
519	
520	
521	
522	
523	
524	

(continuación)

Compuesto n.º	Estructura
525	
526	
527	
528	
529	

Los compuestos descritos en el presente documento son útiles como activadores de mutantes de PKR que tienen menores actividades en comparación con el tipo silvestre, siendo por tanto útiles para los métodos de la presente invención. Dichas mutaciones en PKR pueden afectar a la actividad enzimática (eficacia catalítica), a las propiedades reguladoras (modulación por fructosa bifosfato (FBP)/ATP) y/o a termoestabilidad de la enzima. Se describen ejemplos de dichas mutaciones en Valentini et al., JBC 2002. Algunos ejemplos de los mutantes que se activan mediante los compuestos descritos en el presente documento incluyen G332S, G364D, T384M, G37E, R479H, R479K, R486W, R532W, R510Q y R490W. Sin quedar ligados a teoría alguna, los compuestos descritos en el presente documento afectan a las actividades de los mutantes de PKR activando a los mutantes de PKR insensibles a FBP, restaurando la termoestabilidad a los mutantes con estabilidad disminuida o restaurando la eficacia catalítica a los mutantes deteriorados. La actividad activadora de los presentes compuestos contra mutantes de PKR, puede evaluarse siguiendo un método descrito en el ejemplo 8. Los compuestos descritos en el presente documento también son útiles como activadores de PKR de tipo silvestre.

En una realización, para aumentar la vida útil de los glóbulos rojos, se añade directamente, de manera extracorpórea, un compuesto, una composición o una composición farmacéutica, descrito en el presente documento, a sangre completa o a concentrado de eritrocitos o se le proporciona directamente al sujeto (por ejemplo, al paciente) (por ejemplo, por vía i.p., i.v., i.m., oral, inhalación (suministro en aerosol), transdérmica, sublingual y otras vías de administración). Sin quedar ligados a teoría alguna, los compuestos descritos en el presente documento aumentan la vida útil de los GR, contrarrestando así el envejecimiento de la sangre almacenada, impactando sobre la tasa de liberación de 2,3-DPG de la sangre. Una reducción en el nivel de concentración de 2,3-DPG induce un desplazamiento hacia la izquierda de la curva de disociación de oxígeno-hemoglobina y desplaza el equilibrio alostérico hacia el estado R u oxigenado, produciendo así una inhibición terapéutica de la polimerización intracelular que subyace a la formación de drepanocitos, aumentando la afinidad por el oxígeno debido al empobrecimiento de 2,3-DPG, estabilizando de este modo a la oxihemoglobina más estable. Por consiguiente, en una realización, las composiciones farmacéuticas y los compuestos descritos en el presente documento son útiles como agentes antidrepanocíticos. En otra realización, para regular el 2,3-difosfoglicerato, se añade directamente, de manera extracorpórea, un compuesto, una composición o una composición farmacéutica, descrito en el presente documento, a sangre completa o a concentrado de eritrocitos o se le proporciona directamente al sujeto (por ejemplo, al paciente) (por ejemplo, por vía i.p., i.v., i.m., oral, inhalación (suministro en aerosol), transdérmica, sublingual y otras vías de administración).

Un compuesto descrito en el presente documento puede ser un activador de una PKR, por ejemplo, una PKR de tipo silvestre (*wt*, *wild type*), mutada (por ejemplo, R510Q o R532W). En la Tabla 2 se muestran las actividades de los compuestos ejemplares contra PKR de ts (en un ensayo enzimático o celular) y PKR mutantes, según las mediciones de los ensayos de los Ejemplos 2-5 mostrados más adelante. Como se muestra en la Tabla 2, AA se refiere a una AC₅₀ inferior a 100 nM, BB se refiere a una AC₅₀ de 101 nM a 1,00 μM, CC se refiere a una AC₅₀ de 1,01 μM a 10,00 μM, DD se refiere a una AC₅₀ mayor que 10,01 μM y EE se refiere a una AC₅₀ que no está disponible.

Tabla 2.

Compuesto n.º	AC ₅₀ de PKR R510Q (μM)	AC ₅₀ de PKR R532W (μM)	AC ₅₀ de PKR TS (μM)	AC ₅₀ celular de PKR TS (μM)	Compuesto n.º	AC ₅₀ de PKR R510Q (μM)	AC ₅₀ de PKR R532W (μM)	AC ₅₀ de PKR TS (μM)	AC ₅₀ celular de PKR TS (μM)
100	AA	AA	AA	AA	122	AA	AA	AA	AA
101	AA	AA	AA	AA	123	AA	AA	AA	AA
102	AA	AA	AA	AA	124	AA	AA	AA	AA
103	AA	AA	AA	AA	125	AA	AA	AA	AA
104	AA	AA	AA	AA	126	AA	AA	AA	AA
105	AA	AA	AA	AA	127	AA	AA	AA	AA
106	EE	AA	AA	AA	128	AA	AA	AA	AA
108	AA	AA	AA	AA	129	AA	AA	AA	AA
109	AA	AA	AA	AA	130	AA	AA	AA	AA
110	AA	AA	AA	AA	131	AA	AA	AA	AA
111	AA	AA	AA	AA	132	AA	AA	AA	EE
112	AA	AA	AA	BB	133	AA	AA	AA	AA
113	AA	AA	AA	AA	134	AA	AA	AA	AA
114	AA	AA	AA	AA	135	BB	AA	AA	AA
115	AA	AA	AA	AA	136	AA	AA	AA	AA
116	AA	AA	AA	AA	137	AA	AA	AA	AA
117	AA	AA	AA	AA	138	AA	AA	AA	AA
118	BB	AA	AA	AA	140	AA	AA	AA	AA
119	AA	AA	AA	AA	141	BB	AA	AA	AA

(continuación)

Compuesto n.º	AC ₅₀ de PKR R510Q (µM)	AC ₅₀ de PKR R532W (µM)	AC ₅₀ de PKR TS (µM)	AC ₅₀ celular de PKR TS (µM)	Compuesto n.º	AC ₅₀ de PKR R510Q (µM)	AC ₅₀ de PKR R532W (µM)	AC ₅₀ de PKR TS (µM)	AC ₅₀ celular de PKR TS (µM)
120	AA	AA	AA	AA	142	BB	AA	AA	AA
121	AA	AA	AA	AA	143	AA	AA	AA	AA
144	AA	AA	AA	AA	184	BB	AA	AA	BB
145	AA	AA	AA	AA	185	BB	AA	AA	BB
146	BB	AA	AA	AA	186	BB	AA	AA	BB
147	BB	AA	AA	AA	187	AA	AA	AA	AA
148	BB	AA	AA	BB	188	BB	AA	AA	EE
149	EE	AA	AA	AA	189	BB	AA	AA	BB
150	AA	AA	AA	BB	190	BB	AA	AA	BB
151	AA	AA	AA	AA	191	BB	AA	AA	AA
152	BB	AA	AA	BB	192	CC	AA	AA	AA
153	BB	AA	AA	AA	193	BB	AA	AA	AA
154	AA	AA	AA	AA	194	BB	AA	AA	AA
155	BB	AA	AA	AA	195	BB	AA	AA	AA
156	BB	AA	AA	AA	196	BB	AA	AA	BB
157	BB	AA	AA	AA	197	BB	AA	AA	BB
158	AA	AA	AA	EE	198	BB	AA	AA	EE
159	BB	AA	AA	AA	199	BB	AA	AA	AA
160	AA	AA	AA	AA	200	BB	BB	AA	EE
161	BB	AA	AA	AA	201	BB	AA	AA	EE
162	BB	AA	AA	AA	202	BB	AA	AA	EE
163	BB	AA	AA	AA	203	BB	AA	AA	AA
164	BB	AA	AA	AA	204	BB	AA	AA	AA
165	BB	AA	AA	AA	205	BB	AA	AA	BB
166	BB	AA	AA	AA	206	CC	AA	AA	AA
167	AA	AA	AA	AA	207	BB	AA	AA	BB
168	BB	AA	AA	AA	208	BB	AA	AA	EE
169	BB	AA	AA	AA	209	BB	AA	AA	AA
170	BB	AA	AA	BB	210	BB	AA	AA	BB
171	BB	AA	AA	BB	211	BB	AA	AA	BB
172	AA	AA	AA	AA	212	BB	AA	AA	AA
173	AA	AA	AA	AA	213	BB	AA	AA	AA
174	BB	AA	AA	AA	214	BB	AA	AA	AA
175	BB	AA	AA	AA	215	BB	AA	AA	BB

ES 2 803 548 T3

(continuación)

Compuesto n.º	AC ₅₀ de PKR R510Q (µM)	AC ₅₀ de PKR R532W (µM)	AC ₅₀ de PKR TS (µM)	AC ₅₀ celular de PKR TS (µM)	Compuesto n.º	AC ₅₀ de PKR R510Q (µM)	AC ₅₀ de PKR R532W (µM)	AC ₅₀ de PKR TS (µM)	AC ₅₀ celular de PKR TS (µM)
176	BB	AA	AA	AA	216	BB	AA	AA	EE
177	BB	AA	AA	AA	217	BB	BB	AA	BB
178	BB	AA	AA	AA	218	BB	AA	AA	AA
179	BB	AA	AA	AA	219	BB	AA	AA	EE
180	BB	AA	AA	AA	220	BB	AA	AA	CC
181	BB	AA	AA	EE	221	BB	AA	AA	EE
182	CC	EE	AA	AA	222	BB	AA	AA	AA
183	BB	AA	AA	AA	223	BB	AA	AA	BB
224	CC	AA	AA	BB	269	CC	BB	BB	EE
225	BB	BB	AA	BB	270	CC	BB	BB	EE
226	BB	AA	AA	BB	271	CC	BB	BB	EE
227	BB	BB	BB	EE	272	CC	BB	BB	EE
228	CC	AA	BB	AA	273	CC	BB	BB	EE
229	BB	BB	BB	BB	274	CC	BB	BB	EE
230	BB	BB	BB	EE	275	CC	BB	BB	EE
231	CC	BB	BB	EE	276	CC	BB	BB	EE
232	BB	BB	BB	EE	277	CC	BB	BB	EE
233	BB	BB	BB	EE	278	CC	BB	BB	EE
234	BB	BB	BB	EE	280	CC	BB	BB	EE
235	BB	BB	BB	EE	281	EE	BB	BB	EE
237	BB	BB	BB	BB	283	CC	BB	BB	EE
238	CC	BB	BB	EE	284	CC	BB	BB	EE
239	BB	BB	BB	EE	285	DD	BB	BB	EE
240	BB	BB	BB	EE	286	CC	BB	BB	EE
241	CC	BB	BB	BB	287	EE	CC	BB	EE
242	BB	BB	BB	EE	288	EE	CC	BB	EE
243	CC	BB	BB	AA	289	CC	BB	BB	EE
244	CC	BB	BB	EE	290	CC	BB	BB	EE
245	CC	BB	BB	CC	292	CC	CC	BB	EE
246	CC	AA	BB	EE	293	CC	BB	BB	EE
247	CC	BB	BB	EE	294	DD	CC	CC	EE
250	CC	BB	BB	CC	296	DD	CC	CC	EE
251	BB	BB	BB	EE	297	CC	CC	CC	EE
253	CC	BB	BB	EE	298	DD	CC	CC	EE

ES 2 803 548 T3

(continuación)

Compuesto n.º	AC ₅₀ de PKR R510Q (µM)	AC ₅₀ de PKR R532W (µM)	AC ₅₀ de PKR TS (µM)	AC ₅₀ celular de PKR TS (µM)	Compuesto n.º	AC ₅₀ de PKR R510Q (µM)	AC ₅₀ de PKR R532W (µM)	AC ₅₀ de PKR TS (µM)	AC ₅₀ celular de PKR TS (µM)
254	BB	BB	BB	EE	299	EE	EE	CC	EE
255	CC	BB	BB	EE	300	DD	CC	CC	EE
256	CC	BB	BB	EE	301	EE	CC	CC	EE
257	CC	BB	BB	EE	302	DD	CC	CC	EE
258	BB	BB	BB	EE	303	DD	CC	CC	EE
259	CC	BB	BB	EE	304	DD	CC	CC	EE
260	CC	BB	BB	CC	306	DD	CC	CC	EE
261	BB	BB	BB	EE	307	DD	CC	CC	EE
262	BB	BB	BB	EE	308	DD	CC	CC	EE
263	BB	BB	BB	EE	309	DD	CC	CC	EE
265	CC	BB	BB	EE	310	EE	CC	CC	EE
266	CC	BB	BB	EE	311	DD	CC	CC	EE
267	CC	BB	BB	EE	312	DD	CC	CC	EE
268	CC	BB	BB	EE	313	DD	DD	CC	EE
Compuesto n.º	AC ₅₀ de PKR R510Q (µM)	AC ₅₀ de PKR R532W (µM)	AC ₅₀ de PKR TS (µM)	AC ₅₀ celular de PKR TS (µM)	Compuesto n.º	AC ₅₀ de PKR R510Q (µM)	AC ₅₀ de PKR R532W (µM)	AC ₅₀ de PKR TS (µM)	AC ₅₀ celular de PKR TS (µM)
314	DD	DD	CC	EE	396	BB	BB	AA	AA
315	EE	DD	CC	EE	397	AA	AA	AA	AA
316	DD	DD	DD	EE	398	BB	AA	AA	AA
317	EE	EE	DD	EE	399	AA	AA	AA	AA
318	DD	DD	DD	EE	400	BB	AA	AA	AA
319	EE	DD	DD	EE	401	BB	AA	AA	BB
320	DD	DD	DD	EE	402	AA	AA	AA	AA
321	EE	DD	DD	EE	403	BB	AA	BB	AA
322	DD	DD	DD	EE	404	AA	AA	AA	BB
323	EE	EE	DD	EE	405	BB	BB	BB	BB
324	DD	DD	DD	EE	406	AA	AA	AA	AA
325	EE	EE	EE	EE	407	AA	AA	AA	AA
326	EE	EE	EE	EE	408	AA	AA	AA	AA
327	EE	CC	EE	EE	409	AA	AA	AA	EE
330	CC	BB	EE	EE	410	DD	BB	BB	EE
331	EE	EE	EE	EE	411	BB	AA	BB	AA

(continuación)

Compuesto n.º	AC ₅₀ de PKR R510Q (µM)	AC ₅₀ de PKR R532W (µM)	AC ₅₀ de PKR TS (µM)	AC ₅₀ celular de PKR TS (µM)	Compuesto n.º	AC ₅₀ de PKR R510Q (µM)	AC ₅₀ de PKR R532W (µM)	AC ₅₀ de PKR TS (µM)	AC ₅₀ celular de PKR TS (µM)
353	BB	AA	AA	AA	412	BB	AA	AA	BB
368	CC	BB	BB	EE	413	BB	BB	BB	EE
372	BB	BB	BB	EE	414	DD	CC	CC	EE
373	BB	BB	BB	EE	415	CC	CC	CC	EE
376	CC	BB	BB	EE	416	DD	DD	CC	EE
377	BB	AA	AA	AA	417	DD	CC	CC	EE
378	CC	BB	BB	EE	418	DD	DD	CC	EE
379	BB	BB	BB	BB	419	EE	DD	DD	EE
380	BB	BB	AA	AA	420	AA	AA	AA	AA
381	BB	BB	AA	EE	421	DD	CC	CC	EE
382	BB	BB	AA	AA	422	AA	AA	AA	AA
383	BB	AA	AA	AA	423	BB	AA	AA	AA
384	BB	BB	BB	EE	424	AA	BB	AA	BB
385	AA	AA	AA	AA	425	AA	BB	AA	AA
386	BB	BB	BB	EE	426	BB	BB	BB	BB
387	BB	AA	AA	BB	427	AA	AA	AA	AA
388	AA	AA	AA	AA	428	BB	AA	AA	AA
389	AA	AA	AA	AA	429	AA	AA	AA	AA
390	AA	AA	AA	AA	430	BB	AA	AA	BB
391	AA	AA	AA	AA	431	AA	AA	AA	BB
392	AA	AA	AA	AA	432	BB	AA	AA	BB
393	BB	AA	AA	AA	433	BB	AA	BB	BB
394	BB	AA	AA	AA	434	BB	AA	BB	BB
395	BB	AA	AA	BB	435	AA	AA	AA	BB
Compuesto n.º	AC ₅₀ de PKR R510Q (µM)	AC ₅₀ de PKR R532W (µM)	AC ₅₀ de PKR TS (µM)	AC ₅₀ celular de PKR TS (µM)	Compuesto n.º	AC ₅₀ de PKR R510Q (µM)	AC ₅₀ de PKR R532W (µM)	AC ₅₀ de PKR TS (µM)	AC ₅₀ celular de PKR TS (µM)
436	BB	AA	BB	BB	478	BB	BB	BB	BB
437	AA	AA	AA	AA	479	BB	AA	AA	BB
438	CC	CC	CC	EE	480	BB	AA	AA	BB
439	AA	AA	AA	AA	481	CC	BB	CC	EE
440	BB	BB	AA	BB	482	AA	AA	AA	AA
441	CC	BB	BB	EE	483	BB	BB	AA	BB

(continuación)

Compuesto n.º	AC ₅₀ de PKR R510Q (µM)	AC ₅₀ de PKR R532W (µM)	AC ₅₀ de PKR TS (µM)	AC ₅₀ celular de PKR TS (µM)	Compuesto n.º	AC ₅₀ de PKR R510Q (µM)	AC ₅₀ de PKR R532W (µM)	AC ₅₀ de PKR TS (µM)	AC ₅₀ celular de PKR TS (µM)
442	BB	AA	AA	BB	484	DD	CC	CC	EE
445	AA	AA	AA	AA	485	DD	CC	CC	EE
446	DD	CC	CC	EE	486	BB	AA	AA	AA
447	AA	AA	AA	AA	487	CC	CC	CC	EE
448	BB	AA	AA	AA	488	DD	BB	CC	EE
449	DD	DD	DD	EE	489	EE	EE	AA	BB
450	DD	DD	DD	EE	490	DD	CC	CC	EE
451	AA	BB	AA	BB	491	BB	BB	BB	BB
452	AA	BB	AA	AA	492	BB	BB	BB	BB
453	BB	BB	BB	BB	493	AA	AA	AA	AA
454	AA	AA	AA	AA	494	BB	EE	EE	EE
455	BB	AA	AA	AA	495	DD	CC	CC	EE
456	AA	AA	AA	AA	496	DD	CC	CC	EE
457	BB	AA	AA	BB	497	AA	AA	AA	AA
458	AA	AA	AA	BB	498	BB	AA	AA	BB
459	BB	AA	AA	BB	499	BB	AA	AA	BB
460	DD	DD	DD	EE	500	CC	BB	BB	BB
461	BB	AA	BB	BB	501	BB	BB	BB	BB
462	BB	AA	BB	BB	502	BB	BB	BB	BB
463	AA	AA	AA	BB	503	DD	BB	BB	EE
464	BB	AA	BB	BB	504	CC	CC	BB	EE
465	AA	AA	AA	AA	505	BB	BB	BB	EE
466	DD	DD	CC	EE	506	DD	CC	CC	EE
467	CC	CC	CC	EE	507	DD	BB	BB	EE
468	AA	AA	AA	AA	508	BB	AA	AA	AA
469	BB	BB	BB	CC	509	DD	BB	CC	EE
470	DD	CC	CC	EE	510	CC	BB	BB	EE
471	CC	BB	BB	EE	511	BB	AA	AA	BB
472	CC	BB	BB	EE	512	BB	AA	AA	BB
473	BB	AA	AA	BB	513	BB	AA	AA	AA
474	CC	BB	BB	EE	514	BB	AA	AA	BB
475	EE	DD	DD	EE	515	BB	EE	EE	BB
476	EE	CC	CC	EE	516	BB	EE	EE	AA
477	CC	BB	BB	EE	517	BB	EE	EE	BB

(continuación)

Compuesto n.º	AC ₅₀ de PKR R510Q (µM)	AC ₅₀ de PKR R532W (µM)	AC ₅₀ de PKR TS (µM)	AC ₅₀ celular de PKR TS (µM)	Compuesto n.º	AC ₅₀ de PKR R510Q (µM)	AC ₅₀ de PKR R532W (µM)	AC ₅₀ de PKR TS (µM)	AC ₅₀ celular de PKR TS (µM)
518	BB	AA	AA	BB	525	DD	EE	EE	BB
519	AA	AA	AA	AA	526	BB	BB	BB	AA
520	BB	AA	AA	BB	527	BB	BB	BB	AA
521	BB	AA	AA	AA	528	BB	AA	AA	BB
522	BB	AA	AA	AA	529	BB	BB	EE	EE
523	CC	BB	BB	BB					
524	EE	DD	DD	CC					

Los compuestos descritos en el presente documento pueden prepararse usando una diversidad de técnicas sintéticas, ejemplos generales y específicos de las cuales se exponen en la sección de Ejemplos.

- 5 Como puede apreciarse por el técnico experto, serán evidentes métodos de síntesis de los compuestos de las fórmulas del presente documento para aquellos con una habilidad habitual en la técnica. Además, las diversas etapas sintéticas pueden realizarse en una secuencia u orden alternativo para dar los compuestos deseados. En la técnica se conocen transformaciones de química sintética y metodologías de grupo protector (protección y desprotección) útiles en la síntesis de los compuestos descritos en el presente documento e incluyen, por ejemplo, aquellas como las descritas en R. Larock, *Comprehensive Organic Transformations*, VCH Publishers (1989); T. W. Greene y P.G.M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 2ª Ed., John Wiley and Sons (1991); L. Fieser y M. Fieser, *Fieser and Fieser's Reagents for Organic Synthesis*, John Wiley and Sons (1994); y L. Paquette, ed., *Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis*, John Wiley and Sons (1995), y ediciones posteriores de los mismos.
- 10
- 15 Los compuestos proporcionados en el presente documento pueden contener uno o más centros asimétricos y por tanto aparecen como racematos y mezclas racémicas, enantiómeros individuales, diastereómeros individuales y mezclas diastereoméricas. Todas estas formas isoméricas de estos compuestos se incluyen expresamente dentro del alcance. A menos que se indique otra cosa, cuando se nombre o representa un compuesto mediante una estructura sin especificar la estereoquímica y tiene uno o más centros quirales, se entiende que representa a todos los posibles estereoisómeros del compuesto. Los compuestos proporcionados junto con el presente documento también pueden contener engarces (por ejemplo, enlaces carbono-carbono) o sustituyentes que pueden restringir la rotación del enlace, por ejemplo, una restricción resultante de la presencia de un anillo o doble enlace. Por consiguiente, todos los isómeros *cis/trans* y *E/Z* están expresamente incluidos.
- 20
- 25 Los compuestos proporcionados en el presente documento (por ejemplo, de Fórmula I) también pueden comprender una o más sustituciones isotópicas. Por ejemplo, El H puede estar en cualquier forma isotópica, incluyendo ¹H, ²H (D o deuterio) y ³H (T o tritio); El C puede estar en cualquier forma isotópica, incluyendo ¹²C, ¹³C y ¹⁴C; El O puede estar en cualquier forma isotópica, incluyendo ¹⁶O y ¹⁸O; y similares. Los compuestos proporcionados en el presente documento también pueden representarse en múltiples formas tautoméricas, en tales casos, se incluyen expresamente todas las formas tautoméricas de los compuestos descritos en el presente documento, incluso aunque únicamente pueda representarse una sola forma tautomérica (por ejemplo, la alquilación de un sistema de anillo puede dar como resultado la alquilación en múltiples sitios; todos estos productos de reacción están expresamente incluidos). Todas estas formas isoméricas de tales compuestos están expresamente incluidas. Todas las formas cristalinas de los compuestos descritos en el presente documento están expresamente incluidas.
- 30
- 35 Los compuestos proporcionados en el presente documento incluyen los compuestos en sí mismos, así como sus sales y sus profármacos, cuando proceda. Una sal, por ejemplo, puede formarse entre un anión y un sustituyente cargado positivamente (por ejemplo, amino) en un compuesto descrito en el presente documento. Los aniones adecuados incluyen cloruro, bromuro, yoduro, sulfato, nitrato, fosfato, citrato, metanosulfonato, trifluoroacetato y acetato. De manera análoga, una sal también puede formarse entre un catión y un sustituyente cargado negativamente (por ejemplo, carboxilato) en un compuesto descrito en el presente documento. Los cationes adecuados incluyen ion de sodio, ion de potasio, ion de magnesio, ion de calcio y un catión de amonio, tal como ion de tetrametilamonio. Los ejemplos de profármacos incluyen ésteres y otros derivados farmacéuticamente aceptables, que, tras su administración a un sujeto, son capaces de proporcionar compuestos activos.
- 40
- 45 Los compuestos proporcionados en el presente documento pueden modificarse añadiendo funcionalidades adecuadas

para potenciar propiedades biológicas seleccionadas, por ejemplo, direccionamiento a un tejido particular. Dichas modificaciones se conocen en la técnica e incluyen aquellas que aumentan la penetración biológica en un compartimento biológico dado (por ejemplo, sangre, sistema linfático, sistema nervioso central), aumentar la disponibilidad oral, aumentar la solubilidad para permitir la administración por inyección, alterar el metabolismo y alterar la tasa de excreción.

En una realización alternativa, los compuestos descritos en el presente documento pueden usarse como plataformas o armazones que pueden utilizarse en técnicas de química combinatoria para la preparación de derivados y/o bibliotecas químicas de compuestos. Dichos derivados y bibliotecas de compuestos tienen actividad biológica y son útiles para identificar y diseñar compuestos que posean una actividad particular. En la técnicas se conocen técnicas combinatorias adecuadas para utilizar compuestos descritos en el presente documento, como se ilustran por Obrecht, D. y Villalgrado, J.M., *Solid-Supported Combinatorial and Parallel Synthesis of Small-Molecular-Weight Compound Libraries*, Pergamon-Elsevier Science Limited (1998), e incluyen aquellas, tales como las técnicas de síntesis de separación y combinación ("split and pool") o paralela ("parallel"), técnicas de fase sólida y de fase de solución y técnicas codificantes (véase, por ejemplo, Czarnik, A.W., *Curr. Opin. Chem. Bio.*, (1997) 1,60. Por lo tanto, una realización se refiere a un método de uso de los compuestos descritos en el presente documento para generar derivados o bibliotecas químicas que comprende: 1) proporcionar un cuerpo que comprende una pluralidad de pocillos; 2) proporcionar uno o más compuestos identificados por métodos descritos en el presente documento en cada pocillo; 3) proporcionar uno o más productos químicos adicionales en cada pocillo; 4) aislar uno o más de los productos resultantes de cada pocillo. Una realización alternativa se refiere a un método de uso de los compuestos descritos en el presente documento para generar derivados o bibliotecas químicas que comprende: 1) proporcionar uno o más compuestos descritos en el presente documento unidos a un soporte sólido; 2) tratar el uno o más compuestos identificados por métodos descritos en el presente documento unidos a un soporte sólido con uno o más productos químicos adicionales; 3) aislar uno o más de los productos resultantes del soporte sólido. En los métodos descritos anteriormente, los "marcadores" o restos de identificador o etiquetado pueden unirse a y/o desunirse de los compuestos descritos en el presente documento o sus derivados, para facilitar el rastreo, identificación o aislamiento de los productos deseados o sus intermedios. Dichos restos son conocidos en la técnica. Los productos químicos utilizados en los métodos mencionados anteriormente pueden incluir, por ejemplo, disolventes, reactivos, catalizadores, reactivos de grupo protector y grupo desprotector y similares. Son ejemplos de dichos productos químicos aquellos que aparecen en diversos textos y tratados de química sintética y de grupo protector a los que se hace referencia en el presente documento.

Métodos de evaluación de compuestos

Los compuestos descritos en el presente documento pueden evaluarse para determinar su capacidad para modular la PKM2 (por ejemplo, activar la PKM2) mediante métodos conocidos en la técnica. En algunas realizaciones, se evalúa la capacidad de los compuestos descritos en el presente documento para modular la PKM2 (por ejemplo, activar la PKM2) en condiciones deficientes en serina. En algunas realizaciones, los métodos ejemplares incluyen poner en contacto el compuesto con una célula en un ensayo celular que permite evaluar la capacidad de modular (por ejemplo, activar) la PKM2. Por ejemplo, el compuesto candidato puede ponerse en contacto con una célula y medir el consumo de oxígeno o la producción de lactato. Para evaluar la capacidad de un compuesto para modular PKM2 (por ejemplo, activar PKM2), también puede utilizarse un cambio en el fosfoenolpiruvato celular, un cambio en el glicerolfosfato, un cambio en la ribosa o desoxirribosa, un cambio en la síntesis de lípidos, o un cambio en la conversión de glucosa a lípidos o ácidos nucleicos o aminoácidos o proteínas. La evaluación también podría incluir la medición de un cambio en el piruvato o la determinación de una alteración en el potencial de membrana mitocondrial, por ejemplo, medido con colorantes potenciométricos fluorescentes.

Para su uso en el método de exploración/análisis, la PKM1 y PKM2 pueden producirse mediante cualquier método conocido en la técnica para la expresión de proteínas recombinantes. Por ejemplo, para la expresión, pueden introducirse ácidos nucleicos que codifican el polipéptido deseado en diversos tipos de células o sistemas acelulares. Pueden generarse sistemas de expresión eucariotas (por ejemplo, líneas celulares COS, HEK293T, CHO y NIH) y procariotas (por ejemplo, *E. coli*) en los que se introduce una secuencia de PKM en un plásmido u otro vector, que después se utiliza para transformar células vivas. En un plásmido de expresión se insertan, en la orientación correcta, construcciones en las que el ADNc de PKM contiene todo el marco de lectura abierto, o un fragmento del mismo biológicamente activo y puede utilizarse para la expresión de proteínas. Los sistemas de expresión procariotas y eucariotas permiten la expresión y recuperación de proteínas de fusión en las que la proteína PKM está unida covalentemente a una molécula etiqueta en el lado amino terminal o carboxilo terminal, lo que facilita la identificación y/o purificación. Como ejemplos de etiquetas que pueden utilizarse se incluyen hexahistidina, HA, FLAG y etiquetas de epítipo c-myc. Entre la proteína PKM y la molécula etiqueta puede diseñarse un sitio de escisión enzimática o química para que la etiqueta pueda eliminarse después de la purificación.

La actividad de la enzima PKM medida en el ensayo de exploración/análisis puede medirse, por ejemplo, controlando la concentración de un sustrato (por ejemplo, ATP o NADH) presente en la mezcla de reacción. El piruvato, producido por la actividad enzimática de la piruvato quinasa, se convierte en lactato por la lactato deshidrogenasa, que requiere el consumo de NADH (NADH → NAD⁺). Por tanto, la actividad de PKM2 puede medirse indirectamente controlando el consumo de NADH, por ejemplo, mediante ensayos de fluorescencia. Además, la actividad de la enzima PKM2

puede controlarse directamente midiendo la producción de ATP, ya que el ATP se produce cuando el fosfoenolpiruvato se convierte en piruvato. Los métodos para controlar la cantidad de sustrato en una mezcla de reacción incluyen, por ejemplo, ensayos de absorbancia, fluorescencia, dispersión Raman, fosforescencia, luminiscencia y radioactividad.

5 El procedimiento de exploración requiere la presencia de componentes específicos en la mezcla de reacción. Los componentes utilizados en el ensayo incluyen, por ejemplo, un nucleósido difosfato (por ejemplo, ADP), fosfoenolpiruvato, NADH, lactato deshidrogenasa, FBP, un agente reductor (por ejemplo, ditioneitol), un detergente (por ejemplo, Brij 35), glicerol y un disolvente (por ejemplo, DMSO). En la Tabla 3 se encuentran condiciones de reacción ejemplares.

10

Tabla 3

Componente de la condición de reacción	Cantidad en el ensayo de activación
ADP	0,1-5,0 mM
Fosfoenolpiruvato	0,1-5,0 mM
NADH	10-1 000 µM
Lactato deshidrogenasa	0,1-10 unidades
Fructosa-1,6-bisfosfato	0
DTT	0,1-50 mM
Brij 35	0,01-1 %
Glicerol	0,1-10 %
Piruvato cinasa M2 (utilizada para la exploración)	1-100 pg
DMSO	1-10 %

15 Los compuestos útiles como activadores de PKM2 son aquellos que demuestran especificidad y activación de la enzima PKM2 en ausencia de FBP a un nivel mayor que el de 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95, 99 o 100 % en presencia de FBP. Además, los compuestos pueden evaluarse en presencia o ausencia de un péptido de fosfotirosina. La unión del péptido de fosfotirosina con PKM2 conduce a una disociación de FBP de PKM2 y a cambios conformacionales de PKM2 de una forma tetramérica, activa, a una forma inactiva. Los compuestos que se unen a PKM2 y que bloquean la enzima en la confirmación activa incluso en presencia de un péptido de fosfotirosina, conducirán a la pérdida del control alostérico de PKM2 necesario para desviar los productos intermedios bioquímicos de la glucólisis a la biosíntesis de otros productos intermedios. A la vez, esto conducirá a la inhibición del crecimiento de las células cancerosas, células inmunitarias activadas y adipocitos.

20

Compuestos para su uso en métodos de tratamiento

25 En el presente documento se describen compuestos para su uso en un método para el tratamiento o la prevención de una enfermedad, afección o trastorno como se describe en el presente documento (por ejemplo, tratamiento), que comprende administrar un compuesto, una sal de un compuesto farmacéuticamente aceptable, o una composición farmacéutica, que comprende un compuesto descrito en el presente documento (por ejemplo, un compuesto de fórmulas (I), (Ia), (Ib), (II), (IIa), (III), (IIIa), (IV), (IVa), o en la Tabla 1).

30

Los compuestos y composiciones descritos en el presente documento pueden administrarse a células en cultivo, por ejemplo, *in vitro* o *ex vivo* o a un sujeto humano, por ejemplo, *in vivo*, para tratar, prevenir y/o diagnosticar una variedad de trastornos, incluidos los que se describen a continuación.

35 Como se usa en el presente documento, el término "tratar" o "tratamiento" se define como la aplicación o administración de un compuesto, solo o en combinación con, un segundo agente terapéutico para un sujeto, por ejemplo, un paciente o a la aplicación o administración del compuesto a un tejido o célula aislado, por ejemplo, línea celular, de un sujeto, por ejemplo, un paciente, que tiene un trastorno (por ejemplo, un trastorno como se describe en el presente documento), un síntoma de un trastorno, con el propósito de curar, sanar, aliviar, mitigar, alterar, remediar, mejorar, calmar o afectar al trastorno o uno o más síntomas del trastorno.

40

45 Como se usa en el presente documento, una cantidad de un compuesto eficaz para tratar un trastorno, o una "cantidad terapéuticamente eficaz" se refiere a una cantidad del compuesto que es eficaz, tras la administración de una dosis única o múltiple a un sujeto, en el tratamiento de una célula o en curar, aliviar, mitigar o mejorar a un sujeto con un trastorno más allá de lo esperado en ausencia de dicho tratamiento.

45

Como se usa en el presente documento, el término "prevenir" se define como la aplicación o administración de un compuesto, solo o en combinación con, un segundo agente terapéutico para un sujeto, por ejemplo, un paciente o a la aplicación o administración del compuesto a un tejido o célula aislado, por ejemplo, línea celular, de un sujeto, por ejemplo, un paciente, que tiene predisposición a un trastorno, con el propósito de prevenir la aparición de al menos un síntoma del trastorno o de retrasar la aparición de al menos un síntoma del trastorno).

Como se usa en el presente documento, una cantidad de un compuesto para prevenir un trastorno o una "cantidad profilácticamente eficaz" del compuesto se refiere a una cantidad eficaz, tras la administración de dosis únicas o múltiples al sujeto, para prevenir o retrasar la aparición del inicio o la recurrencia de un trastorno o un síntoma del trastorno.

Como se usa en el presente documento, el término "sujeto" pretende incluir seres humanos y animales no humanos. Los sujetos humanos ejemplares incluyen un paciente humano que tiene un trastorno, por ejemplo, un trastorno descrito en el presente documento o un sujeto normal. La expresión "animales no humanos" incluye todos los vertebrados, por ejemplo, no mamíferos (tales como pollos, anfibios, reptiles) y mamíferos, tales como primates no humanos, animales domesticados y/o de utilidad agrícola, por ejemplo, ovejas, perros, gatos, vacas, cerdos, etc.

Afecciones relacionadas con la sangre

Para tratar una afección relacionada con la sangre, puede utilizarse una composición o un compuesto descrito en el presente documento. En el presente documento se describen compuestos para su uso en un método para aumentar la vida útil de los glóbulos rojos (GR) que lo necesiten, que comprende poner en contacto la sangre con una cantidad eficaz de (1) un compuesto desvelado en el presente documento o una sal, solvato o hidrato del mismo farmacéuticamente aceptable; (2) una composición que comprende un compuesto desvelado en el presente documento o una sal, solvato o hidrato del mismo y un vehículo; o (3) una composición farmacéutica que comprende un compuesto desvelado en el presente documento o una sal, solvato o hidrato del mismo farmacéuticamente aceptable, y un vehículo farmacéuticamente aceptable. En el presente documento se describen compuestos para su uso en un método para regular los niveles de 2,3-difosfoglicerato en la sangre que lo necesite, que comprende poner en contacto la sangre con una cantidad eficaz de (1) un compuesto desvelado en el presente documento o una sal, solvato o hidrato del mismo farmacéuticamente aceptable; (2) una composición que comprende un compuesto desvelado en el presente documento o una sal, solvato o hidrato del mismo y un vehículo; o (3) una composición farmacéutica que comprende un compuesto desvelado en el presente documento o una sal, solvato o hidrato del mismo farmacéuticamente aceptable, y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

En el presente documento se describen compuestos para su uso en un método para tratar la anemia hemolítica hereditaria no esferocítica que comprende administrar a un sujeto que lo necesite, una cantidad terapéuticamente eficaz de (1) un compuesto desvelado en el presente documento o una sal, solvato o hidrato del mismo farmacéuticamente aceptable; (2) una composición farmacéutica que comprende un compuesto desvelado en el presente documento o una sal, solvato o hidrato del mismo farmacéuticamente aceptable, y un vehículo farmacéuticamente aceptable. En el presente documento se describen compuestos para su uso en un método para tratar una drepanocitosis (por ejemplo, activando la PKR de tipo silvestre) que comprende administrar a un sujeto que lo necesite, una cantidad terapéuticamente eficaz de (1) un compuesto desvelado en el presente documento o una sal, solvato o hidrato del mismo farmacéuticamente aceptable; (2) una composición farmacéutica que comprende un compuesto desvelado en el presente documento o una sal, solvato o hidrato del mismo farmacéuticamente aceptable, y un vehículo farmacéuticamente aceptable. En el presente documento se describen compuestos para su uso en un método para tratar la anemia hemolítica (por ejemplo, anemia hemolítica crónica causada por deficiencia de fosfoglicerato cinasa, Blood Cells Mol Dis, 2011; 46(3):206), que comprende administrar a un sujeto que lo necesite, una cantidad terapéuticamente eficaz de (1) un compuesto desvelado en el presente documento o una sal, solvato o hidrato del mismo farmacéuticamente aceptable; (2) una composición farmacéutica que comprende un compuesto desvelado en el presente documento o una sal, solvato o hidrato del mismo farmacéuticamente aceptable, y un vehículo farmacéuticamente aceptable. En el presente documento se describen compuestos para su uso en un método para tratar enfermedades o afecciones que se asocian a niveles aumentados de 2,3-difosfoglicerato (por ejemplo, hepatopatías (Am J Gastroenterol, 1987;82(12):1283) y Parkinson (J. Nerol, Neurosurg, and Psychiatry 1976,39:952) que comprende administrar a un sujeto que lo necesite, una cantidad terapéuticamente eficaz de (1) un compuesto desvelado en el presente documento o una sal; solvato o hidrato farmacéuticamente aceptable del mismo; (2) una composición farmacéutica que comprende un compuesto desvelado en el presente documento o una sal, solvato o hidrato del mismo farmacéuticamente aceptable, y un vehículo farmacéuticamente aceptable. En el presente documento se describen compuestos para su uso en un método para tratar una talasemia (por ejemplo, betatalasemia), esferocitosis hereditaria, eliptocitosis hereditaria, abetalipoproteinemia (o síndrome de Bassen-Kornzweig), hemoglobinuria paroxística nocturna, anemia hemolítica adquirida (por ejemplo, anemias congénitas (por ejemplo, enzimatopatías)) o anemia por enfermedades crónicas, que comprende administrar a un sujeto que lo necesite, una cantidad terapéuticamente eficaz de (1) un compuesto desvelado en el presente documento o una sal, solvato o hidrato del mismo farmacéuticamente aceptable; (2) una composición farmacéutica que comprende un compuesto desvelado en el presente documento o una sal, solvato o hidrato del mismo farmacéuticamente aceptable, y un vehículo farmacéuticamente aceptable. En el presente documento se describen compuestos para su uso en un método para tratar enfermedades o afecciones que se asocian a niveles aumentados de 2,3-difosfoglicerato (por ejemplo, hepatopatías (Am J Gastroenterol, 1987;82(12):1283) y Parkinson (J. Nerol, Neurosurg, and Psychiatry 1976,39:952)

que comprende administrar a un sujeto que lo necesite, una cantidad terapéuticamente eficaz de (1) un compuesto desvelado en el presente documento o una sal; solvato o hidrato farmacéuticamente aceptable del mismo; (2) una composición farmacéutica que comprende un compuesto desvelado en el presente documento o una sal, solvato o hidrato del mismo farmacéuticamente aceptable, y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

5 Los compuestos y las composiciones descritos en el presente documento, son activadores de mutantes de PKR que tienen menores actividades en comparación con el tipo silvestre, siendo por tanto útiles para los métodos de la presente invención. Dichas mutaciones en PKR pueden afectar a la actividad enzimática (eficacia catalítica), a las propiedades reguladoras (modulación por fructosa bifosfato (FBP)/ATP) y/o a termoestabilidad de la enzima. Se describen ejemplos de dichas mutaciones en Valentini et al., JBC 2002. Algunos ejemplos de los mutantes que se activan mediante los compuestos descritos en el presente documento incluyen G332S, G364D, T384M, G37E, R479H, R479K, R486W, R532W, R510Q y R490W. Sin quedar ligados a teoría alguna, los compuestos descritos en el presente documento afectan a las actividades de los mutantes de PKR activando a los mutantes de PKR insensibles a FBP, restaurando la termoestabilidad a los mutantes con estabilidad disminuida o restaurando la eficacia catalítica a los mutantes deteriorados. La actividad activadora de los presentes compuestos contra mutantes de PKR, puede evaluarse siguiendo un método descrito en los ejemplos 2-5. Los compuestos descritos en el presente documento también son activadores de PKR de tipo silvestre.

20 En una realización, para aumentar la vida útil de los glóbulos rojos, se añade directamente, de manera extracorpórea, un compuesto, una composición o una composición farmacéutica, descrito en el presente documento, a sangre completa o a concentrado de eritrocitos o se le proporciona directamente al sujeto (por ejemplo, al paciente) (por ejemplo, por vía i.p., i.v., i.m., oral, inhalación (suministro en aerosol), transdérmica, sublingual y otras vías de administración). Sin quedar ligados a teoría alguna, los compuestos descritos en el presente documento aumentan la vida útil de los GR, contrarrestando así el envejecimiento de la sangre almacenada, impactando sobre la tasa de liberación de 2,3-DPG de la sangre. Una disminución en el nivel de concentración de 2,3-DPG, induce un desplazamiento hacia la izquierda de la curva de disociación de oxígeno-hemoglobina y desplaza el equilibrio alostérico hacia el estado R u oxigenado, produciendo así una inhibición terapéutica de la polimerización intracelular que subyace a la formación de drepanocitos, aumentando la afinidad por el oxígeno debido al empobrecimiento de 2,3-DPG, estabilizando de este modo a la oxihemoglobina más estable. Por consiguiente, en una realización, las composiciones farmacéuticas y los compuestos descritos en el presente documento son útiles como agentes antidrepanocíticos.

Trastornos Neoplásicos

35 Para tratar un trastorno neoplásico puede utilizarse una composición o un compuesto descrito en el presente documento. Un "trastorno neoplásico" es una enfermedad o un trastorno caracterizado por células que tienen la capacidad de crecer o replicarse de manera autónoma, por ejemplo, un estado anómalo o afección caracterizado por un crecimiento celular proliferativo. Los trastornos neoplásicos ejemplares incluyen: carcinoma, sarcoma, trastornos metastásicos (por ejemplo, tumores que se presentan en la próstata, colon, pulmón, mama y de origen hepático), trastornos neoplásicos hematopoyéticos, por ejemplo, leucemias, tumores metastásicos. Los cánceres prevalentes incluyen: cáncer de mama, próstata, colon, pulmón, hígado y cánceres pancreáticos. El tratamiento con el compuesto puede ser en una cantidad /eficaz para mejorar al menos un síntoma del trastorno neoplásico, por ejemplo, proliferación celular reducida, masa tumoral reducida, etc.

45 Los métodos descritos son útiles en la prevención y el tratamiento del cáncer, incluyendo, por ejemplo, tumores sólidos, tumores de tejidos blandos y metástasis de los mismos. Los métodos desvelados también son útiles en el tratamiento de cánceres no sólidos. Los tumores sólidos ejemplares incluyen tumores malignos (por ejemplo, sarcomas, adenocarcinomas y carcinomas) de los diversos sistemas de órganos, tales como los de pulmón, cáncer de mama, linfático, tubo digestivo (por ejemplo, colon) y aparato genitourinario (por ejemplo, tumores renales, uroteliales o testiculares), faringe, próstata y ovario. Los adenocarcinomas ejemplares incluyen cánceres colorrectales, carcinoma de células renales, cáncer de hígado, carcinoma pulmonar no microcítico y cáncer de intestino delgado.

50 Sin quedar ligados a teoría alguna, los solicitantes creen que los niveles alterados de PKM2 caracterizan un subconjunto de todos los tipos de cáncer, sin tener en cuenta su naturaleza celular o ubicación en el cuerpo. Por tanto, los compuestos y métodos desvelados en el presente documento son útiles para tratar cualquier tipo de cáncer que se caracterice por niveles alterados de PKM2.

Terapias combinadas de cáncer

60 En algunas realizaciones, un compuesto descrito en el presente documento se administra junto con uno o más tratamientos contra el cáncer adicionales. Los tratamientos ejemplares contra el cáncer incluyen, por ejemplo: quimioterapia, terapias dirigidas como las terapias con anticuerpos, inmunoterapia y terapia hormonal. A continuación se proporcionan ejemplos de cada uno de estos tratamientos.

65 *Quimioterapia*

En algunas realizaciones, un compuesto descrito en el presente documento se administra con una o más quimioterapias. La quimioterapia es el tratamiento del cáncer con fármacos que pueden destruir células cancerosas. La "quimioterapia" generalmente se refiere a fármacos citotóxicos que afectan a las células que, en general, se dividen rápidamente, a diferencia de la terapia dirigida. Los fármacos quimioterapéuticos interfieren con la división celular de varias maneras posibles, por ejemplo, con la duplicación de ADN o la separación de cromosomas recién formados. La mayoría de las formas de quimioterapia se dirigen a todas las células que se dividen rápidamente y no son específicas para las células cancerosas, aunque cierto grado de especificidad puede provenir de la incapacidad de muchas células cancerosas para reparar el daño del ADN, mientras que las células normales generalmente pueden.

Los ejemplos de agentes quimioterapéuticos utilizados en la terapia contra el cáncer incluyen, por ejemplo, antimetabolitos (por ejemplo, ácido fólico, purina y derivados de pirimidina) y agentes alquilantes (por ejemplo, mostazas nitrogenadas, nitrosoureas, platino, alquil sulfonatos, hidrazinas, triazenos, aziridinas, veneno fusiforme, agentes citotóxicos, inhibidores de topoisomerasa y otros). Los agentes ejemplares incluyen aclarrubicina, actinomicina, alitretinón, alretamina, aminopterina, ácido aminolevulínico, amrubicina, amsacrina, anagrelida, trióxido arsénico, asparaginasa, atrasentán, belotecán, bexaroteno, endamustina, bleomicina, bortezomib, busulfán, camptotecina, capecitabina, carboplatino, carbocina, carmofur, carmustina, celecoxib, clorambucilo, clormetina, cisplatino, ccladribina, clofarabina, crisantaspasa, ciclofosfamida, citarabina, dacarbazina, dactinomicina, daunorrubicina, decitabina, demecolcina, docetaxel, doxorubicina, efaproxiral, elesclomol, elsamitrucina, enocitabina, epirubicina, estramustina, etoglúcido, etopósido, floxuridina, fludarabina, fluorouracilo (5FU), fotemustina, gemcitabina, implantes de Gliadel, hidroxycarbamida, hidroxurea, idarrubicina, ifosfamida, irinotecan, irofulveno, ixabepilona, larotaxel, leucovorina, doxorubicina liposomal, daunorrubicina liposomal, lonidamina, lomustina, lucantona, manosulfán, masoprocól, melfalán, mercaptopurina, mesna, metotrexato, aminolevulinato de metilo, mitobronitol, mitoguazona, mitotano, mitomicina, mitoxantrona, nedaplatino, nimustina, oblimersen, omacetaxina, ortataxel, oxaliplatino, paclitaxel, pegaspargasa, pemetrexed, pentostatina, pirarrubicina, pixantrona, plicamicina, porfimer sódico, prednimustina, procarbazona, raltitrexed, ranimustina, rubitecán, sapacitabina, semustina, ceradenovec sitimagén, satraplatino, estreptozocina, talaporfina, tegafur-uracilo, temoporfina, temozolomida, tenipósido, tesetaxel, testolactona, tetranitrito, tiotepa, tiazofurina, tioguanina, tipifarnib, topotecán, trabectedina, triazicuona, trietilenomelamina, triplatino, tretinoína, treosulfán, trofosfamida, uramustina, valrubicina, verteporfina, vinblastina, vincristina, vindesina, vinflunina, vinorelbina, vorinostat, zorrubicina y otros agentes citostáticos o citotóxicos descritos en el presente documento.

Debido a que algunos fármacos funcionan mejor juntos que solos, a menudo se administran dos o más fármacos al mismo tiempo. Con frecuencia, dos o más agentes de quimioterapia se utilizan como quimioterapia de combinación. En algunas realizaciones, los agentes de quimioterapia (incluida la quimioterapia combinada) pueden utilizarse en combinación con un compuesto descrito en el presente documento.

Terapia dirigida

En algunas realizaciones, un compuesto descrito en el presente documento se administra con una o más terapias dirigidas. La terapia dirigida constituye la utilización de agentes específicos para las proteínas desreguladas de las células cancerosas. Los fármacos de terapia dirigida de molécula pequeña son generalmente inhibidores de dominios enzimáticos en proteínas mutadas, sobreexpresadas o, de otro modo, críticas dentro de la célula cancerosa. Ejemplos destacados son los inhibidores de tirosina cinasa, tales como axitinib, bosutinib, cediranib, dasatinib, erlotinib, imatinib, gefitinib, lapatinib, lestaurtinib, nilotinib, semaxanib, sorafenib, sunitinib y vandetanib, y también inhibidores de cinasa dependientes de ciclina, como alvocidib y seliciclib. La terapia con anticuerpos monoclonales es otra estrategia en la que el agente terapéutico es un anticuerpo que se une específicamente a una proteína en la superficie de las células cancerosas. Los ejemplos incluyen el anticuerpo anti-HER2/neu trastuzumab (HERCEPTIN®) que se utiliza normalmente en el cáncer de mama, y el anticuerpo anti-CD20 rituximab y tositumomab que se utilizan normalmente en una variedad de tumores malignos de linfocitos B. Otros anticuerpos ejemplares incluyen Cetuximab, Panitumumab, Trastuzumab, Alemtuzumab, Bevacizumab, Edrecolomab y Gemtuzumab. Las proteínas de fusión ejemplares incluyen Aflibercept y Denileukin difitox. En algunas realizaciones, la terapia dirigida puede utilizarse en combinación con un compuesto descrito en el presente documento.

La terapia dirigida también puede implicar pequeños péptidos como "dispositivos de orientación" que se pueden unir a los receptores de la superficie celular o a la matriz extracelular afectada que rodea el tumor. Los radionúclidos que se unen a estos péptidos (por ejemplo, RGD) finalmente destruyen la célula cancerosa si el núclido se desintegra cerca de la célula. Un ejemplo de dicha terapia incluye BEXXAR®.

Inmunoterapia

En algunas realizaciones, un compuesto descrito en el presente documento se administra con una o más inmunoterapias. La inmunoterapia contra el cáncer se refiere a un conjunto diverso de estrategias terapéuticas diseñadas para inducir al sistema inmunitario del sujeto a combatir el tumor. Los métodos contemporáneos para generar una respuesta inmunitaria contra tumores incluyen inmunoterapia intravesicular con BCG para el cáncer de vejiga superficial y la utilización de interferones y otras citocinas para inducir una respuesta inmunitaria en pacientes con carcinoma de células renales y melanoma.

El trasplante alogénico de células madre hematopoyéticas se puede considerar una forma de inmunoterapia, ya que las células inmunitarias del donante a menudo atacarán el tumor en un efecto de injerto contra tumor. En algunas realizaciones, los agentes de inmunoterapia pueden utilizarse en combinación con un compuesto descrito en el presente documento.

Terapia hormonal

En algunas realizaciones, un compuesto descrito en el presente documento se administra con una o más terapias hormonales. El crecimiento de algunos tipos de cáncer se puede inhibir proporcionando o bloqueando determinadas hormonas. Los ejemplos comunes de tumores sensibles a hormonas incluyen determinados tipos de cáncer de mama y próstata. Eliminar o bloquear el estrógeno o la testosterona es a menudo un tratamiento adicional importante. En determinados cánceres, la administración de agonistas hormonales, como los progestágenos, puede ser terapéuticamente beneficiosa. En algunas realizaciones, los agentes de terapia hormonal se pueden utilizar en combinación con un compuesto descrito en el presente documento.

Obesidad y trastornos relacionados con el tejido adiposo

Una composición o un compuesto descrito en el presente documento puede usarse para tratar o prevenir la obesidad, por ejemplo, en un sujeto humano, por ejemplo, en niño o un sujeto adulto. La "obesidad" se refiere a una afección en la que un sujeto tiene un índice de masa corporal mayor o igual a 30. Muchos compuestos descritos en el presente documento pueden utilizarse para tratar o prevenir una afección relacionada con el sobrepeso. "Sobrepeso" se refiere a una afección en la que un sujeto tiene un índice de masa corporal mayor o igual a 25,0. El índice de masa corporal (IMC) y otras definiciones están de acuerdo con las "Directrices clínicas de NIH sobre identificación y evaluación y tratamiento del sobrepeso y la obesidad en adultos" (1998). El tratamiento con el compuesto puede ser en una cantidad eficaz para alterar el peso del sujeto, por ejemplo, al menos 2, 5, 7, 10, 12, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50 o 55 %. El tratamiento con un compuesto puede ser en una cantidad eficaz para reducir el índice de masa corporal del sujeto, por ejemplo, a menos de 30, 28, 27, 25, 22, 20 o 18. Los compuestos pueden utilizarse para tratar o prevenir el aumento de peso, la tasa metabólica o el depósito de grasa, aberrante o inapropiado, por ejemplo, anorexia, bulimia, obesidad, diabetes o hiperlipidemia (por ejemplo, triglicéridos elevados y/o colesterol elevado), así como trastornos del metabolismo de grasas o lípidos.

Una composición o compuesto descrito en el presente documento puede administrarse para tratar la obesidad asociada al Síndrome de Prader-Willi (SPW). El SPW es un trastorno genético asociado a obesidad (por ejemplo, obesidad mórbida).

Una composición o compuesto descrito en el presente documento puede usarse para reducir la grasa corporal, prevenir el aumento de grasa corporal, reducir el colesterol (por ejemplo, colesterol total y/o las relaciones de colesterol total con respecto a colesterol HDL), y/o reducir el apetito en personas que tienen obesidad asociada al SPW, y/o reducir comorbilidades tales como la diabetes, enfermedad cardiovascular e ictus.

Composiciones y vías de administración

Las composiciones definidas en el presente documento incluyen los compuestos definidos en el presente documento (por ejemplo, un compuesto descrito en el presente documento), así como agentes terapéuticos adicionales si estuvieran presentes, en cantidades eficaces para lograr una modulación de la enfermedad o síntomas de la enfermedad, incluyendo los descritos en el presente documento.

El término "vehículo o adyuvante farmacéuticamente aceptable" se refiere a un vehículo o adyuvante que se puede administrar a un paciente, junto con un compuesto proporcionado en el presente documento y que no destruye la actividad farmacológica del mismo y no es tóxico cuando se administra en dosis suficientes para administrar una cantidad terapéutica del compuesto.

Los transportadores, adyuvantes y vehículos farmacéuticamente aceptables que pueden utilizarse en las composiciones farmacéuticas proporcionadas junto con en el presente documento incluyen, pero sin limitación, intercambiadores de iones, alúmina, estearato de aluminio, lecitina, sistemas de administración de fármacos autoemulsionantes (SEDDS) como succinato de d- α -tocoferol polietilenglicol 1000, tensioactivos usados en formas farmacéuticas como Tween u otras matrices de administración poliméricas similares, proteínas séricas, seroalbúmina humana, sustancias tampón tales como fosfatos, glicina, ácido sórbico, sorbato potásico, mezclas de glicéridos parciales de ácidos grasos vegetales saturados, agua, sales o electrolitos, tales como sulfato de protamina, hidrogenofosfato disódico, hidrogenofosfato potásico, cloruro de sodio, sales de cinc, sílice coloidal, trisilicato de magnesio, polivinilpirrolidona, sustancias a base de celulosa, polietilenglicol, carboximetilcelulosa de sodio, poliácridatos, ceras, polímeros de bloque de polietileno-polióxipropileno, polietilenglicol y lanolina. Ciclodextrinas tales como α -, β - y γ -ciclodextrina o derivados químicamente modificados como las hidroxialquilciclodextrinas, incluyendo 2- y 3-hidroxipropil- β -ciclodextrinas u otros derivados solubilizados pueden utilizarse ventajosamente para mejorar el suministro de compuestos de las fórmulas descritas en el presente documento.

Las composiciones farmacéuticas proporcionadas en el presente documento pueden administrarse por vía oral, por vía parenteral, mediante aerosol para inhalación, por vía tópica, por vía rectal, por vía nasal, por vía bucal, por vía vaginal o por medio de un depósito implantado, preferentemente por administración oral o administración por inyección. Las composiciones farmacéuticas proporcionadas junto con el presente documento pueden contener cualquier transportador, adyuvante o vehículo farmacéuticamente aceptable no tóxico convencional. En algunos casos, el pH de la formulación se puede ajustar con ácidos, bases o tampones farmacéuticamente aceptables para mejorar la estabilidad del compuesto formulado o su forma de suministro. El término parenteral como se usa en el presente documento incluye la inyección subcutánea, intracutánea, intravenosa, intramuscular, intraarticular, intraarterial, intrasinovial, intraesternal, intratecal, intralesional e intracraneal o técnicas de infusión.

Las composiciones farmacéuticas pueden estar en forma de una preparación inyectable estéril, por ejemplo, como una suspensión acuosa u oleaginosa inyectable estéril. Esta suspensión se puede formular de acuerdo con técnicas conocidas en la técnica usando agentes dispersantes o humectantes adecuados (tales como, por ejemplo, Tween 80) y agentes de suspensión. La preparación inyectable estéril también puede ser una solución o suspensión inyectable estéril en un diluyente o disolvente no tóxico y parenteralmente aceptable, por ejemplo, como una solución en 1,3-butanodiol. Entre los vehículos y disolventes aceptables que pueden emplearse se encuentran manitol, agua, solución de Ringer y solución isotónica de cloruro de sodio. Además, comúnmente se emplean aceites no volátiles estériles como disolvente o medio de suspensión. Para este fin, puede usarse cualquier aceite no volátil suave, incluyendo mono o diglicéridos sintéticos. Los ácidos grasos, tales como ácido oleico y sus derivados de glicéridos son útiles en la preparación de inyectables, como lo son los aceites naturales farmacéuticamente aceptables, tales como el aceite de oliva o el aceite de ricino, especialmente en sus versiones polioxietiladas. Estas soluciones o suspensiones oleosas también pueden contener un diluyente o dispersante de alcohol de cadena larga, o carboximetilcelulosa o agentes dispersantes similares que se usan comúnmente en la formulación de formas farmacéuticas farmacéuticamente aceptables, como emulsiones y/o suspensiones. También pueden usarse con fines de formulación otros tensioactivos comúnmente empleados, tales como Tweens o Spans y/u otros agentes emulsionantes o mejoradores de la biodisponibilidad similares, que se emplean comúnmente en la fabricación de formas farmacéuticas sólidas, líquidas u otras farmacéuticamente aceptables.

Las composiciones farmacéuticamente proporcionadas en el presente documento pueden administrarse por vía oral en cualquier forma farmacéutica oralmente aceptable, incluyendo, pero sin limitación, cápsulas, comprimidos, emulsiones y suspensiones acuosas, dispersiones y soluciones. En el caso de comprimidos para uso oral, los vehículos que se usan comúnmente incluyen lactosa y almidón de maíz. También se suelen añadir agentes lubricantes, tales como estearato de magnesio. Para administración oral en forma de cápsula, los diluyentes útiles incluyen lactosa y almidón de maíz seco. Cuando las suspensiones y/o emulsiones acuosas se administran por vía oral, el principio activo que se puede suspender o disolver en una fase oleosa que se combina con agentes emulsionantes y/o de suspensión. Si se desea, se pueden añadir ciertos agentes edulcorantes y/o saborizantes y/o colorantes.

Las composiciones farmacéuticas proporcionadas en el presente documento también pueden administrarse en forma de supositorios para administración rectal. Estas composiciones pueden prepararse mezclando un compuesto proporcionado en el presente documento con un excipiente no irritante adecuado que es sólido a temperatura ambiente pero líquido a la temperatura del recto y, por lo tanto, se derretirá en el recto para liberar los componentes activos. Dichos materiales incluyen, pero sin limitación, manteca de cacao, cera de abeja y polietilenglicoles.

La administración tópica de las composiciones farmacéuticas proporcionadas junto con la presente invención, es útil cuando el tratamiento deseado implica áreas u órganos fácilmente accesibles mediante aplicación tópica. Para la aplicación tópica a la piel, la composición farmacéutica debe formularse con una pomada adecuada que contenga los compuestos activos suspendidos o disueltos en un vehículo. Los transportadores para la administración tópica de los compuestos proporcionados junto con el presente documento incluyen, pero sin limitación, aceite mineral, petróleo líquido, petróleo blanco, propilenglicol, compuestos de polioxipropileno polioxietileno, cera emulsionante y agua. Como alternativa, las composiciones farmacéuticas pueden formularse en una loción o crema adecuada que contenga el compuesto activo suspendido o disuelto en un transportador con agentes emulsionantes adecuados. Los transportadores adecuados incluyen, pero sin limitación, aceite mineral, monoestearato de sorbitano, polisorbato 60, ésteres cetílicos de cera, alcohol cetearílico, 2-octildodecanol, alcohol bencílico y agua. Las composiciones farmacéuticas proporcionadas junto con la presente invención también pueden aplicarse por vía tópica al tracto intestinal inferior mediante una formulación de supositorio rectal o en una formulación de enema adecuada. También se incluyen parches transdérmicos por vía tópica.

Las composiciones farmacéuticas proporcionadas en el presente documento pueden administrarse mediante aerosol nasal o por inhalación. Dichas composiciones se preparan de acuerdo con técnicas bien conocidas en la técnica de formulación farmacéutica y pueden prepararse como soluciones en suero salino, empleando alcohol bencílico u otros conservantes adecuados, promotores de absorción para mejorar la biodisponibilidad, fluorocarburos y/u otros agentes solubilizantes o dispersantes conocidos en la técnica.

Cuando las composiciones proporcionadas en el presente documento comprenden una combinación de un compuesto de las fórmulas descritas en el presente documento y uno o más agentes terapéuticos o profilácticos adicionales, tanto

el compuesto como el agente adicional se encontrarían presentes a niveles de dosificación de entre aproximadamente el 1 al 100 % y más preferentemente entre aproximadamente el 5 al 95 % de la dosis normalmente administrada en un régimen de monoterapia. Los agentes adicionales pueden administrarse por separado, como parte de un régimen de dosificación múltiple, de los compuestos proporcionados en el presente documento. Como alternativa, esos agentes pueden ser parte de una forma farmacéutica única, mezclados con los compuestos proporcionados en el presente documento en una sola composición.

Los compuestos descritos en el presente documento pueden, por ejemplo, administrarse por inyección, por vía intravenosa, por vía intraarterial, por vía subdérmica, por vía intraperitoneal, por vía intramuscular o subcutánea; o por vía oral, por vía bucal, por vía nasal, por vía transmucosa, por vía tópica, en una preparación oftálmica o por inhalación, con una dosis que varía de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 100 mg/kg de peso corporal, como alternativa, dosis de entre 1 mg y 1000 mg/dosis, cada 4 a 120 horas o de acuerdo con los requisitos del fármaco en particular. Los métodos en el presente documento contemplan la administración de una cantidad eficaz de compuesto o composición de compuesto para lograr el efecto deseado o establecido. Normalmente, las composiciones farmacéuticas proporcionadas en el presente documento se administrarán de aproximadamente 1 a aproximadamente 6 veces al día o como alternativa, como una infusión continua. Dicha administración se puede usar como terapia crónica o aguda. La cantidad de principio activo que puede combinarse con los materiales transportadores para producir una forma farmacéutica única variará dependiendo del hospedador tratado y del modo particular de administración. Una preparación típica contendrá de aproximadamente un 5 % a aproximadamente un 95 % de compuesto activo (p/p). Como alternativa, dichas preparaciones contienen de aproximadamente un 20 % a aproximadamente un 80 % de compuesto activo.

Pueden requerirse dosis más bajas o más altas que las mencionadas anteriormente. La dosis específica y los regímenes de tratamiento para cualquier paciente particular dependerán de una variedad de factores, incluyendo la actividad del compuesto específico empleado, la edad, el peso corporal, el estado general de salud, el sexo, la dieta, el tiempo de administración, la tasa de excreción, la combinación de fármacos, la gravedad y evolución de la enfermedad, afección o los síntomas, la disposición del paciente a la enfermedad, afección o los síntomas y el criterio del médico tratante.

Al mejorar la afección de un paciente, puede administrarse una dosis de mantenimiento de un compuesto, composición o combinación proporcionado en el presente documento, en caso necesario. Posteriormente, se puede reducir la dosis o la frecuencia de administración o ambas, en función de los síntomas, hasta un nivel en el que se mantiene el estado mejorado cuando se han aliviado los síntomas hasta el nivel deseado. Sin embargo, los pacientes pueden necesitar un tratamiento intermitente prolongado ante cualquier recurrencia de los síntomas de la enfermedad.

Selección y control de los pacientes

Los compuestos descritos en el presente documento pueden modular PKM2. Por consiguiente, para el tratamiento, se puede seleccionar un paciente y/o sujeto utilizando un compuesto descrito en el presente documento evaluando primero al paciente y/o al sujeto para determinar si el sujeto necesita modulación de PKM2, y si se determina que el sujeto necesita modulación de PKM2, administrando entonces al sujeto un compuesto descrito en el presente documento.

Se puede evaluar que un sujeto necesita modulación de PKM2 utilizando métodos conocidos en la técnica, por ejemplo, midiendo la presencia y/o actividad de PKM2 en el paciente. En algunas realizaciones, la actividad y/o nivel de PKM2 se evalúa en el cáncer.

Un paciente que recibe un compuesto descrito en el presente documento puede controlarse, por ejemplo, para mejorar la afección y/o los efectos adversos. La mejora de la afección de un paciente puede evaluarse, por ejemplo, controlando el crecimiento, la ausencia de crecimiento o la regresión del cáncer (por ejemplo, un tumor). En algunas realizaciones, el paciente se evalúa utilizando un ensayo radiológico o una evaluación de parámetros hemolíticos.

Los compuestos descritos en el presente documento pueden activar a PKR mutantes. Por consiguiente, puede seleccionarse a un paciente y/o sujeto para el tratamiento utilizando un compuesto descrito en el presente documento, evaluando en primer lugar al paciente y/o sujeto para determinar si el sujeto lleva una mutación en PKR (por ejemplo, una de las mutaciones como las descritas en el presente documento) y en caso de que se determine que el sujeto lleve una mutación en PKR, necesita la activación de la actividad de la PKR mutante, administrando entonces, opcionalmente, al sujeto un compuesto descrito en el presente documento. Puede evaluarse que un sujeto lleva una mutación utilizando métodos conocidos en la técnica.

Ejemplos

En los siguientes ejemplos, los reactivos (productos químicos) se compraron a proveedores comerciales (tales como Alfa, Acros, Sigma Aldrich, TCI y Shanghai Chemical Reagent Company) y se usaron sin purificación adicional. Se obtuvieron espectros de resonancia magnética nuclear (RMN) en una RMN Bruker AMX-400 (Bruker, Suiza). Los desplazamientos químicos se indicaron en partes por millón (ppm, δ) con respecto a tetrametilsilano. Los espectros

de masas se dieron con ionización por electronebulización (IEN) a partir de un espectrómetro de masas Waters LCT TOF (Waters, EE.UU.). Las reacciones de microondas se llevaron a cabo en un sintetizador de microondas Initiator 2.5 (Biotage, Suecia).

5 Listado de abreviaturas:

General

anh.	anhidro
ac.	acuoso
Min	minuto o minutos
h	Hora(s)
ml	mililitro
mmol	milimol o milimoles
mol	mol o moles
sat	saturado
m. p.	Material de partida
EM	espectrometría de masas
RMN	resonancia magnética nuclear
t.a. (ta)	temperatura ambiente
TLC	cromatografía de capa fina
HPLC	cromatografía líquida de alto rendimiento

10 Espectro

Hz	hertzio
δ	desplazamiento químico
J	constante de acoplamiento
s	singlete
d	doblete
t	triplete
c	cuadruplete
m	multiplete
a	ancho
cd	cuadruplete de dobletes
dq	doblete de quintupletes
dd	doblete de dobletes
dt	doblete de tripletes

Disolventes y reactivos

CHCl ₃	cloroformo
DAST	Trifluoruro de dietilaminoazufre
DCM	diclorometano
DMF	dimetilformamida
Et ₂ O	éter dietílico
EtOH	alcohol etílico
EtOAc	acetato de etilo
MeOH	alcohol metílico
MeCN	acetonitrilo
PE	éter de petróleo
THF	tetrahidrofurano
AcOH	ácido acético
HCl	ácido clorhídrico
H ₂ SO ₄	ácido sulfúrico
NH ₄ Cl	cloruro de amonio
KOH	hidróxido potásico
NaOH	hidróxido sódico
K ₂ CO ₃	carbonato potásico
Na ₂ CO ₃	carbonato sódico

TFA	ácido trifluoroacético
Na ₂ SO ₄	sulfato sódico
NaBH ₄	borohidruro sódico
NaHCO ₃	bicarbonato sódico
LiHMDS	hexametildisililamida de litio
NaHMDS	hexametildisililamida de sodio
LAH	hidruro de litio y aluminio
NaBH ₄	borohidruro sódico
LDA	diisopropilamida de litio
Et ₃ N	trietilamina
Py	piridina
DMAP	4-(dimetilamino)piridina
DIPEA	<i>N,N</i> -diisopropiletilamina
DMP	Peryodinano de Dess Martin - 1,1,1-Triacetoxi-1,1-
NH ₄ OH	dihidro-1,2-benziodoxol-3(1H)-ona hidróxido de amonio
EDCI	1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida
HOBt	1-hidroxi-benzotriazol
HBTU	Hexafluorofosfato de 2-(1H-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio
HATU	<i>O</i> -(7-azabenzotriazol-1-il)- <i>N,N,N',N'</i> -tetra-metiluronio
Xphos	2-Diciclohexilfosfino-2',4',6'-triisopropilbifenilo
BINAP	2,2'-bis(difenilfosfanil)-1,1'-binaftilo
Reactivo Togni	3,3-Dimetil-1-(trifluorometil)-1,2-benziodoxol
BOMCl	(clorometoxi)metil)benceno
AIBN	2,2'-Azobis(2-metilpropionitrilo)
MTBE	Metil terc-butil éter
m-CPBA	Ácido 3-cloroperoxibenzoico

Ejemplo 1. Ensayo con PKM2.

Procedimiento:

- 5
- La solución enzimática de reserva PKM2 se diluyó en tampón de reacción
 - Primero se añadieron 2 µl de compuesto a cada pocillo, y después se añadieron 180 µl de la mezcla de reacción.
- 10
- La mezcla de reacción con el compuesto (sin ADP) se incubó durante 30 minutos a 4° C.
 - Las placas se reequilibraron a temperatura ambiente antes de añadir 20 µl de ADP para iniciar la reacción.
 - El avance de la reacción se midió como cambios en la absorbancia a una longitud de onda de 340 nm a temperatura ambiente (25° C)
- 15

Mezcla de reacción: PKM2 (50 ng/pocillo), ADP (0,7 mM), PEP (0,15 mM), NADH (180 µM), LDH (2 unidades) en tampón de reacción

Tampón de reacción: KCl 100 mM, Tris 50 mM, pH 7,5, MgCl₂ 5 mM, DTT 1 mM, BSA al 0,03 %.

20

Ejemplo 2 Ensayo de mutantes PKR

Procedimiento:

- 25
- Se diluyó enzima PKR o PKR mutante en tampón de ensayo.
 - En primer lugar se añadieron 2 µl de compuesto de ensayo a los pocillos y posteriormente se añadieron 180 µl de mezcla de reacción.
 - Se preparó la mezcla de reacción con compuesto de ensayo a excepción de ADP y las placas se almacenaron durante 60 minutos a temperatura ambiente.
- 30
- Se añadieron 20 µl de ADP para iniciar la reacción a temperatura ambiente y se midió el avance de la reacción como los cambios en la absorbancia a una longitud de onda de 340 nm a temperatura ambiente.

Preparación del compuesto de ensayo:

- 35
- Se preparó una solución madre del compuesto de ensayo a una concentración 100x en DMSO al 100 % (10 mM)
 - Se realizaron de 1 a 3 diluciones durante 11 puntos (es decir, se añadieron 50 µl de la primera concentración a

100 µl de DMSO al 100 % para producir 3,33 mM, se añadieron 50 µl de esta a 100 µl de DMSO para producir 1,11 mM y así sucesivamente)

- La dilución de 1 a 100 en el ensayo (2 µl en 200 µl) produjo una concentración inicial de 100 µM, reduciéndose 3 veces para 11 puntos.

5

Tampón de ensayo. KCl 100 mM, Tris 7,5 50 mM, MgCl₂ 5 mM, DTT 1 mM, BSA al 0,03 %

Mezcla de reacción: Enzima PKR mutante: 80-400 ng/pocillo; ADP: 0,22-1,65 mM; PEP: 0,1-0,5 mM; NADH: 180 µM; LDH: 0,5 unidades (Sigma n.º 59023); DTT: 1 mM; BSA: 0,03 %.

10 Ejemplo 3. Ensayo de activación porcentual de punto único de PKR TS

Se diluyó un compuesto descrito en el presente documento y se ensayó a una concentración 1 µM. La enzima se diluyó en tampón 1X: (KCl 100 mM, Tris 7,5 50 mM, MgCl₂ 5 mM, DTT 1 mM, BSA al 0,03 %). En primer lugar se añadieron 2 µl de solución de compuesto a los pocillos y después se añadieron 180 µl de solución de enzima. Se ensamblaron los ensayos, a excepción de ADP y las placas se almacenaron durante 60 minutos a TA. Se añadieron 20 µl de ADP para iniciar el ensayo y la salida del ensayo se evaluó usando la DO340 en el dispositivo SpectraMax. El ensayo se llevó a cabo a temperatura ambiente.

15

Concentración final: PKR ts (100 ng/pocillo), Tris pH 7,5 (50 mM), KCl (100 mM), MgCl₂ (5 mM), ADP (0,48 mM), PEP (0,15 mM), NADH (180 µM), LDH (0,5 unidades, Sigma 59023), DTT (1 mM) y BSA (0,03 %).

20

Ejemplo 4. Ensayo de activación porcentual de punto único de PKR R510Q

Se diluyó un compuesto descrito en el presente documento y se ensayó a una concentración 1 µM. La enzima se diluyó en tampón 1X: (KCl 100 mM, Tris 7,5 50 mM, MgCl₂ 5 mM, DTT 1 mM, BSA al 0,03 %). En primer lugar se añadieron 2 µl de solución de compuesto a los pocillos y después se añadieron 180 µl de solución de enzima. Se ensamblaron los ensayos, a excepción de ADP y las placas se almacenaron durante 60 minutos a TA. Se añadieron 20 µl de ADP para iniciar el ensayo y la salida del ensayo se evaluó usando la DO340 en el dispositivo SpectraMax. El ensayo se llevó a cabo a temperatura ambiente.

25

Concentración final: PKR R510Q (40 ng/pocillo), Tris pH 7,5 (50 mM), KCl (100 mM), MgCl₂ (5 mM), ADP (0,2 mM), PEP (0,11 mM), NADH (180 µM), LDH (0,5 unidades, Sigma 59023), DTT (1 mM) y BSA (0,03 %).

30

Ejemplo 5. Ensayo de activación porcentual de punto único de PKR R532W

Se diluyó un compuesto descrito en el presente documento y se ensayó a una concentración 1 µM. La enzima se diluyó en tampón 1X: (KCl 100 mM, Tris 7,5 50 mM, MgCl₂ 5 mM, DTT 1 mM, BSA al 0,03 %). En primer lugar se añadieron 2 µl de solución de compuesto a los pocillos y después se añadieron 180 µl de solución de enzima. Se ensamblaron los ensayos, a excepción de ADP y las placas se almacenaron durante 60 minutos a TA. Se añadieron 20 µl de ADP para iniciar el ensayo y la salida del ensayo se evaluó usando la DO340 en el dispositivo SpectraMax. El ensayo se llevó a cabo a temperatura ambiente.

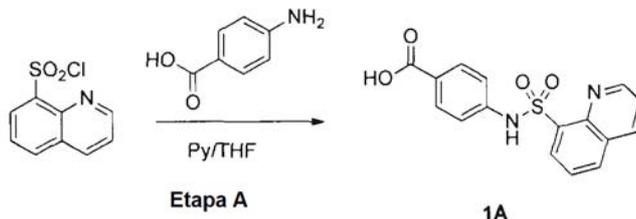
35

Concentración final: PKR R532W (100 ng/pocillo), Tris pH 7,5 (50 mM), KCl (100 mM), MgCl₂ (5 mM), ADP (0,36 mM), PEP (0,1 mM), NADH (180 µM), LDH (0,5 unidades, Sigma 59023), DTT (1 mM) y BSA (0,03 %).

40

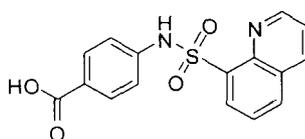
Ejemplo 6:

45 Procedimiento General 1:1A



Etapa A: Ácido 4-(quinolin-8-sulfonamido)benzoico (1A)

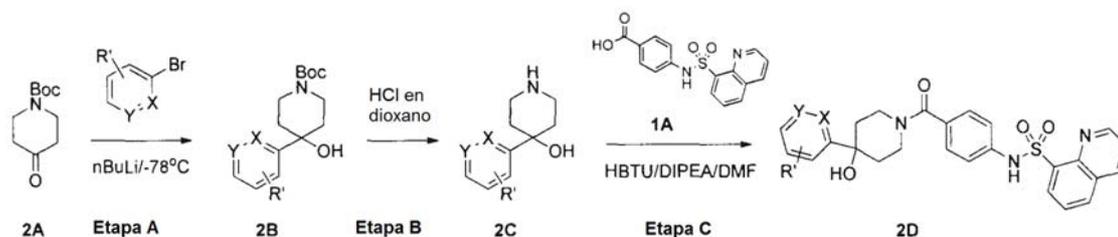
50



A una solución de ácido 4-aminobenzoico (10 g, 73 mmol) en 100 ml de THF anhidro se añadió piridina (1,15 g, 146 mmol) y cloruro de quinolin-8-sulfonilo (20 g, 88 mmol) a 0 °C. La mezcla resultante se agitó a 70 °C durante una

noche. Tras la filtración, el residuo se lavó con EtOH y se obtuvieron 14 g del compuesto del título como producto puro. RMN ¹H (DMSO-d₆) δ: 10,71 (s, 1H), 9,12 (dd, J = 4,2, 1,7 Hz, 1H), 8,47 (dd, J = 7,5, 1,3 Hz, 1H), 8,51 (dd, J = 8,3, 1,9 Hz, 1H), 8,29 (dd, J = 8,2, 1,2 Hz, 1H), 7,62 - 7,79 (m, 4H), 7,14 - 7,22 (m, 2H). CL-EM: m/z 329,3 (M+H)⁺

5 **Procedimiento general 2:**



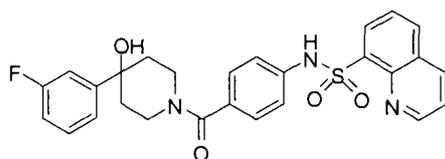
10 Etapa A: A una solución del bromuro de arilo correspondiente (1,0 equiv.) en THF anhidro se añadió gota a gota una solución de n-BuLi en THF (1,05 equiv.) a -78 °C. Después de la adición, la mezcla se agitó a -78 °C durante aproximadamente 0,5 horas. Después, se añadió gota a gota una solución de Boc-4-piperidona en THF mediante una jeringa a -78 °C. Después de la adición, la mezcla resultante se agitó a -78 °C en una atmósfera de N₂ durante 2 h, después se dejó calentar a t.a. La mezcla de reacción se inactivó con una solución sat. de NH₄Cl, la mezcla resultante se extrajo con EtOAc (50 ml, 30 ml). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna (PE/EtOAc) para proporcionar el compuesto 2B.

15 Etapa B: A una solución del compuesto 2 (1 equiv.) en dioxano, se añadió una solución de HCl en dioxano (3 equiv.), la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante aproximadamente 2 horas, cuando la CLEM dejó de detectar m.p. La mezcla de reacción se concentró para proporcionar el producto deseado 2C.

20 Etapa C: En un matraz de fondo redondo se añadieron secuencialmente el compuesto 2C (1 equiv.), DMF (5 ml), DIPEA (3,0 equiv.), HBTU (1,2 equiv.) y 1A (1 equiv.). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche o hasta que la TLC indicó que el m.p. se había consumido. La mezcla se diluyó con salmuera, se extrajo con acetato de etilo, la capa orgánica se secó con Na₂SO₄ anhidro, se filtró y el filtrado se concentró. El producto deseado 2D se purificó por un método estándar.

25 Compuesto 142 (Procedimiento General 2, Etapa C)

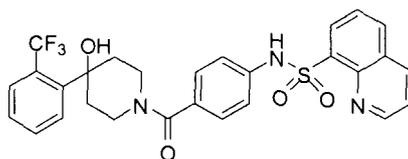
N-(4-(4-(3-fluorofenil)-4-hidroxipiperidin-1-carbonil)fenil)quinolin-8-sulfonamida



30 RMN ¹H (CLOROFORMO-d) δ 9,17 (dd, J = 4,3, 1,7 Hz, 1H), 8,56 (s, 1H), 8,38 (dd, J = 7,3, 1,4 Hz, 1H), 8,32 (dd, J = 8,4, 1,7 Hz, 1H), 8,06 (dd, J = 8,2, 1,3 Hz, 1H), 7,69 - 7,57 (m, 2H), 7,34 (td, J = 8,1, 6,2 Hz, 1H), 7,25 - 7,15 (m, 4H), 7,14 - 7,07 (m, 2H), 6,99 (tdd, J = 8,2, 2,5, 0,8 Hz, 1H), 4,60 (s, 1H), 3,60 (s, 1H), 3,47 (s, 1H), 3,26 (s, 1H), 2,06 (s, 1H), 1,82 (s, 2H), 1,68 (d, J = 9,1 Hz, 2H). CL-EM: m/z 506,6 (M+H)⁺.

35 Compuesto 126 (Procedimiento General 2, Etapa C)

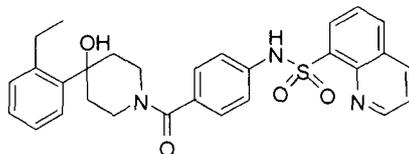
40 N-(4-(4-hidroxi-4-(2-(trifluorometil)fenil)piperidin-1-carbonil)fenil)quinolin-8-sulfonamida



45 RMN ¹H (CLOROFORMO-d) δ 9,17 (dd, J = 1,8, 4,1 Hz, 1H), 8,57 (s a, 1H), 8,42 - 8,30 (m, 2H), 8,06 (dd, J = 1,2, 8,2 Hz, 1H), 7,80 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,67 - 7,47 (m, 4H), 7,47 - 7,36 (m, 1H), 7,16 - 7,07 (m, 4H), 4,61 (s a, 1H), 3,58 - 3,50 (m, 4H), 2,30 - 1,85 (m, 4H). CL-EM: m/z 556,5 (M+H)⁺

Compuesto 127 (Procedimiento General 2, Etapa C)

N-(4-(4-(2-etilfenil)-4-hidroxipiperidin-1-carbonil)fenil)quinolin-8-sulfonamida



5

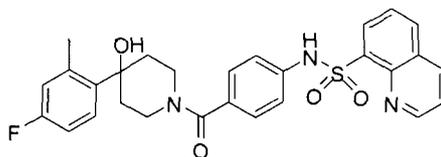
RMN ¹H (CLOROFORMO-d) δ 9,18 (dd, J = 4,3 Hz, J = 1,6 Hz, 1H), 8,63 (s a, 1H), 8,31 - 8,43 (m, 2H), 8,07 (dd, J = 8,4 Hz, J = 1,3 Hz, 1H), 7,60 - 7,69 (m, 2H), 7,30 - 7,33 (m, 2H), 7,23 - 7,27 (m, 1H), 7,14 - 7,23 (m, 3H), 7,07 - 7,13 (m, 2H), 4,58 (s a, 1H), 3,58 (s a, 2H), 3,33 (s a, 1H), 3,01 (c, J = 7,6 Hz, 2H), 2,03 (d, J = 5,9 Hz, 1H), 1,93 (s a, 2H), 1,69 (s a, 2H), 1,25 (t, J = 7,5 Hz, 3H). CL-EM: m/z 516,1 (M+H)⁺

10

Compuesto 138 (Procedimiento General 2, Etapa C)

N-(4-(4-(4-fluoro-2-metilfenil)-4-hidroxipiperidin-1-carbonil)fenil)quinolin-8-sulfonamida

15



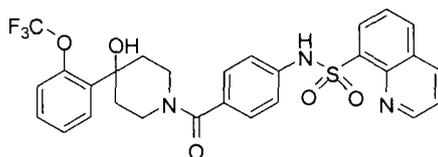
RMN ¹H (CLOROFORMO-d) δ 9,14 (dd, J = 1,6, 4,3 Hz, 1H), 8,62 (s a, 1H), 8,39 - 8,24 (m, 2H), 8,04 (dd, J = 1,3, 8,4 Hz, 1H), 7,66 - 7,52 (m, 2H), 7,25 - 7,02 (m, 5H), 6,86 - 6,70 (m, 2H), 4,45 (s a, 1H), 3,50 (s a, 2H), 3,33 - 3,20 (m, 1H), 2,52 (s, 3H), 2,05 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 1,96 (s a, 2H), 1,84 (s a, 2H). CL-EM: m/z 520,6 (M+H)⁺

20

Compuesto 150 (Procedimiento General 2, Etapa C)

N-(4-(4-hidroxi-4-(2-(trifluorometoxi)fenil)piperidin-1-carbonil)fenil)quinolin-8-sulfonamida

25



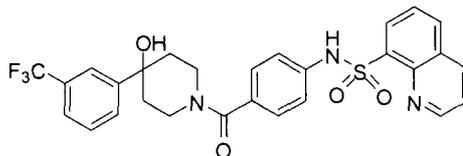
RMN ¹H (CLOROFORMO-d) δ 9,16 (dd, J = 1,6, 4,3 Hz, 1H), 8,61 (s a, 1H), 8,42 - 8,26 (m, 2H), 8,05 (dd, J = 1,2, 8,2 Hz, 1H), 7,67 - 7,49 (m, 3H), 7,36 - 7,06 (m, 7H), 4,55 (s a, 1H), 3,54 (s a, 1H), 3,48 (s, 2H), 3,24 (s a, 1H), 1,83 (s a, 2H), 1,76 (s a, 2H). CL-EM: m/z 572,6 (M+H)⁺

30

Compuesto 199 (Procedimiento General 2, Etapa C)

N-(4-(4-hidroxi-4-(3-(trifluorometil)fenil)piperidin-1-carbonil)fenil)quinolin-8-sulfonamida

35

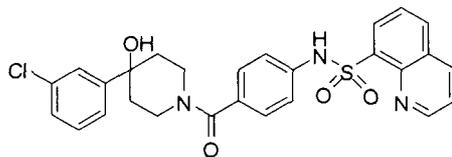


RMN ¹H (CLOROFORMO-d) δ 9,15 (dd, J = 1,6, 4,3 Hz, 1H), 8,62 (s a, 1H), 8,41 - 8,27 (m, 2H), 8,10 - 8,01 (m, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,68 - 7,41 (m, 5H), 7,23 - 7,15 (m, 2H), 7,15 - 7,02 (m, 2H), 4,54 (s a, 1H), 3,57 (s a, 1H), 3,47 (s, 1H), 3,23 (s a, 1H), 2,12 - 1,91 (m, 2H), 1,80 (s a, 2H), 1,68 (s a, 1H). CL-EM: m/z 556,6 (M+H)⁺

40

Compuesto 177 (Procedimiento General 2, Etapa C)

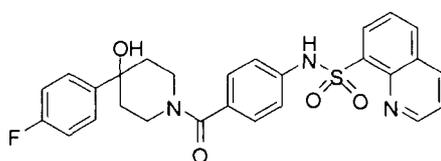
N-(4-(4-(3-clorofenil)-4-hidroxipiperidin-1-carbonil)fenil)quinolin-8-sulfonamida



5 RMN ¹H (CLOROFORMO-d) δ 9,13 (dd, J = 1,6, 4,3 Hz, 1H), 8,63 (s a, 1H), 8,31 (dd, J = 1,5, 10,6 Hz, 1H), 8,37 - 8,23 (m, 1H), 8,03 (dd, J = 1,2, 8,2 Hz, 1H), 7,65 - 7,51 (m, 2H), 7,44 - 7,35 (m, 1H), 7,27 - 7,10 (m, 5H), 7,10 - 7,01 (m, 2H), 4,45 (s a, 1H), 3,59 - 3,29 (m, 2H), 3,17 (s a, 1H), 1,98- 1,61 (s a, 5H). CL-EM: m/z 522,5 (M+H)⁺

Compuesto 194 (Procedimiento General 2, Etapa C)

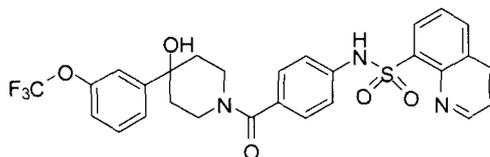
10 N-(4-(4-(4-fluorofenil)-4-hidroxipiperidin-1-carbonil)fenil)quinolin-8-sulfonamida



15 RMN ¹H (CLOROFORMO-d) δ 9,16 (dd, J = 1,8, 4,1 Hz, 1H), 8,58 (s a, 1H), 8,42 - 8,24 (m, 2H), 8,06 (dd, J = 1,5, 8,2 Hz, 1H), 7,68 - 7,55 (m, 2H), 7,47 - 7,36 (m, 2H), 7,24 - 7,16 (m, 2H), 7,13 - 6,97 (m, 4H), 3,50 (s, 3H), 3,19 (s, 1H), 2,06 (s, 1H), 1,79 (s a, 3H). CL-EM: m/z 506,6 (M+H)⁺

Compuesto 245 (Procedimiento General 2, Etapa C)

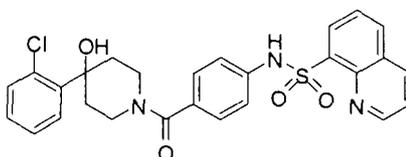
20 N-(4-(4-(4-(3-(trifluorometoxi)fenil)piperidin-1-carbonil)fenil)quinolin-8-sulfonamida



25 RMN ¹H (CLOROFORMO-d) δ 9,16 (dd, J = 1,8, 4,4 Hz, 1H), 8,67 (s a, 1H), 8,42 - 8,24 (m, 2H), 8,10 - 8,00 (m, 1H), 7,68 - 7,53 (m, 2H), 7,42 - 7,29 (m, 3H), 7,24 - 7,03 (m, 5H), 4,55 (s a, 1H), 3,57-3,23 (s a, 3H), 2,02 - 1,80 (s a, 5H). CL-EM: m/z 572,6 (M+H)⁺

Compuesto 122 (Procedimiento General 2, Etapa C)

30 N-(4-(4-(2-clorofenil)-4-hidroxipiperidin-1-carbonil)fenil)quinolin-8-sulfonamida



35 RMN ¹H (CLOROFORMO-d) δ: 9,15 - 9,21 (m, 1H), 8,58 (s a, 1H), 8,39 (dd, J = 7,3, 1,3 Hz, 1H), 8,32 (dd, J = 8,3, 1,6 Hz, 1H), 8,06 (dd, J = 8,2, 1,2 Hz, 1H), 7,59 - 7,68 (m, 2H), 7,48 - 7,54 (m, 1H), 7,39 (dd, J = 7,5, 1,6 Hz, 1H), 7,24 - 7,29 (m, 2H), 7,18 - 7,23 (m, 2H), 7,07 - 7,14 (m, 2H), 3,58 - 3,29 (s a, 4H), 2,34 - 1,97 (m. a., 4H). CL-EM: m/z 523,1 (M+H)⁺

Compuesto 165 (Procedimiento General 2, Etapa C)

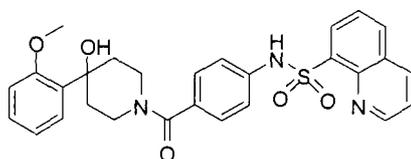
40 N-(4-(4-(2-fluorofenil)-4-hidroxipiperidin-1-carbonil)fenil)quinolin-8-sulfonamida



5 RMN ¹H (CLOROFORMO-d) δ: 9,16 (dd, J = 4,3, 1,8 Hz, 1H), 8,59 (s a, 1H), 8,37 (dd, J = 7,4, 1,4 Hz, 1H), 8,31 (dd, J = 8,4, 1,6 Hz, 1H), 8,05 (dd, J = 8,3, 1,3 Hz, 1H), 7,56 - 7,67 (m, 2H), 7,45 (td, J = 8,0, 1,8 Hz, 1H), 7,24 - 7,32 (m, 1H), 7,17 - 7,23 (m, 2H), 7,00 - 7,17 (m, 4H), 4,56 (s a, 1H), 3,54 (s a, 2H), 3,25 (s a, 1H), 2,44 (s a, 1H), 2,25 (s a, 1H), 2,1 (s, 1H), 1,85 (s, 1H). CL-EM: m/z 506,6 (M+H)⁺

Compuesto 184 (Procedimiento General 2, Etapa C)

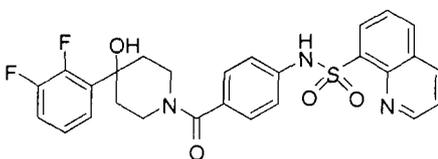
10 N-[4-(4-hidroxi-4-(2-metoxifenil)piperidin-1-carbonil)fenil]quinolin-8-sulfonamida



15 RMN ¹H (CLOROFORMO-d) δ: 9,16 (s a, 1H), 8,59 (s a, 1H), 8,25 - 8,42 (m, 2H), 8,05 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,53 - 7,69 (m, 2H), 7,04 - 7,33 (m, 6H), 6,89 - 7,02 (m, 2H), 4,54 (s a, 1H), 3,91 (s, 3H), 3,55 (s a, 2H), 3,32 (s a, 1H), 2,20 - 1,90 (m, 4H). CL-EM: m/z 518,6 (M+H)⁺

Compuesto 100 (Procedimiento General 2, Etapa C)

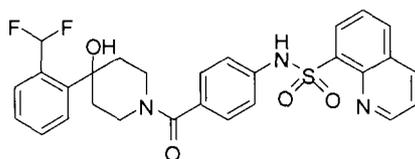
20 N-[4-[4-(2,3-difluorofenil)-4-hidroxi-piperidin-1-carbonil]fenil]quinolin-8-sulfonamida



25 RMN ¹H (CLOROFORMO-d) δ: 9,15 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 8,61 (s a, 1H), 8,31 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 8,36 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 8,05 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,55 - 7,66 (m, 2H), 7,23 (t, J = 7,1 Hz, 1H), 7,18 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,02 - 7,12 (m, 4H), 4,52 (s a, 1H), 3,51 (s a, 2H), 3,22 (s a, 1H), 2,65 (s a, 1H), 2,14 - 2,29 (m, 1H), 2,09 (s a, 1H), 1,79 (s a, 1H). CL-EM: m/z 523,6 (M+H)⁺

Compuesto 113 (Procedimiento General 2, Etapa C)

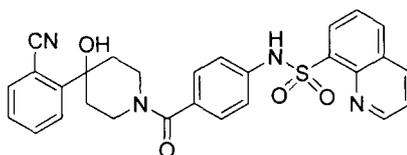
30 N-[4-[4-[2-(difluorometil)fenil]-4-hidroxi-piperidin-1-carbonil]fenil]quinolin-8-sulfonamida



35 RMN ¹H (CLOROFORMO-d) δ: 9,02 - 9,07 (m, 2H), 8,51 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 8,38 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,89 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,50 - 7,54 (m, 1H), 7,39 (dd, J = 7,5, 1,3 Hz, 1H), 7,29 - 7,32 (m, 1H), 7,22 - 7,28 (m, 2H), 7,16 (s, 1H), 7,06 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 4,60 (s a, 1H), 3,61 (s a, 1H), 3,55 (s a, 1H), 3,31 (d, J = 11,3 Hz, 1H), 2,35 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 2,20 (d, J = 14,8 Hz, 1H), 2,01 - 2,12 (m, 2H), 1,97 (s a, 2H). CL-EM: m/z 537,6 (M+H)⁺

40 Compuesto 266 (Procedimiento General 2, Etapa C)

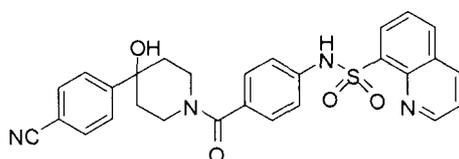
N-[4-(4-(2-cianofenil)-4-hidroxipiperidin-1-carbonil)fenil]quinolin-8-sulfonamida



5 RMN ¹H (CLOROFORMO-d) δ: 9,17 (dd, J = 4,2, 1,7 Hz, 1H), 8,39 (dd, J = 7,3, 1,3 Hz, 1H), 8,33 (dd, J = 8,3, 1,6 Hz, 1H), 8,07 (dd, J = 8,2, 1,2 Hz, 1H), 7,92 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,54 - 7,67 (m, 3H), 7,38 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,26 (d, J = 8,9 Hz, 2H), 7,13 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 4,66 - 4,84 (m, 1H), 3,70 - 3,90 (m, 1H), 3,46 - 3,64 (m, 1H), 3,21 - 3,39 (m, 1H), 2,23 (s, 2H), 1,71 - 1,88 (m, 2H). CL-EM: m/z 514,7 (M+H)⁺

10 Compuesto 255 (Procedimiento General 2, Etapa C)

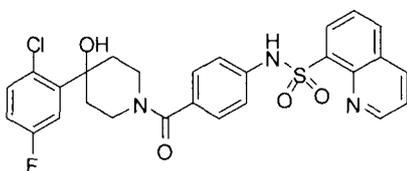
N-[4-[4-(4-cianofenil)-4-hidroxi-piperidin-1-carbonil]fenil]quinolin-8-sulfonamida



15 RMN ¹H (CLOROFORMO-d) δ: 9,42 (s a, 1H), 9,29 (d, J = 4,3 Hz, 1H), 8,50 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 8,14 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,68 - 7,81 (m, 4H), 7,60 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,50 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,18 - 7,26 (m, 4H), 4,64 (t, J = 17,2 Hz, 1H), 3,53 - 3,81 (m, 1H), 3,51 (s, 1H), 3,32 (s, 1H), 2,07 (s a, 2H), 2,00 (s. a., 2H). CL-EM: m/z 512,6 (M+H)⁺

20 Compuesto 166 (Procedimiento General 2, Etapa C)

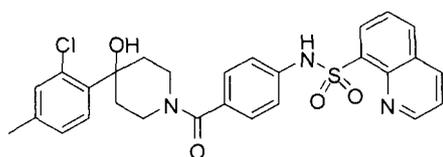
N-[4-[4-(2-cloro-5-fluorofenil)-4-hidroxi-piperidin-1-carbonil]fenil]naftaleno-1-sulfonamida



25 RMN ¹H (CLOROFORMO-d) δ: 9,18 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 8,61 (s a, 1H), 8,30 - 8,42 (m, 2H), 8,07 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,58 - 7,68 (m, 2H), 7,49 (dd, J = 7,0, 2,7 Hz, 1H), 7,30 - 7,37 (m, 1H), 7,19 - 7,26 (m, 2H), 7,11 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 6,95 - 7,04 (m, 1H), 4,61 (s a, 1H), 3,60 (s a, 1H), 3,50 (s a, 1H), 3,23 (s a, 1H), 2,16 - 2,31 (m, 1H), 2,09 (s a, 1H), 1,82 (s a, 2H). CL-EM: m/z 541,1 (M+H)⁺

30 Compuesto 190 (Procedimiento General 2, Etapa C)

N-[4-[4-(2-cloro-4-metil-fenil)-4-hidroxi-piperidin-1-carbonil]fenil]quinolin-8-sulfonamida

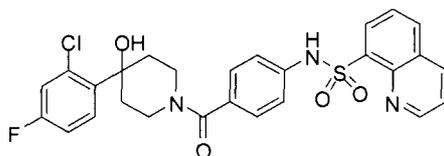


35 RMN ¹H (CLOROFORMO-d) δ: 1,79 (s a, 1H), 1,94 (s a, 1H), 2,05 (s a, 1H), 2,13 (s a, 1H), 2,32 (s, 3H), 2,98 (s a, 1H), 3,27 (s a, 1H), 3,56 (s a, 2H), 4,58 (s a, 1H), 7,07 - 7,11 (m, 3H), 7,18 - 7,22 (m, 3H), 7,37 (d, J = 8,03 Hz, 1H), 7,59 - 7,66 (m, 2H), 8,06 (dd, J = 8,16, 1,13 Hz, 1H), 8,32 (dd, J = 8,28, 1,51 Hz, 1H), 8,38 (dd, J = 7,28, 1,25 Hz, 1H), 8,60 (s a, 1H), 9,17 (dd, J = 4,27, 1,51 Hz, 1H). CL-EM: m/z 537,0 (M+H)⁺

40

Compuesto 111 (Procedimiento General 2, Etapa C)

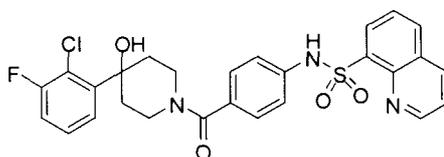
N-[4-[4-(2-cloro-4-fluoro-fenil)-4-hidroxi-piperidin-1-carbonil]fenil]quinolin-8-sulfonamida



5 RMN ¹H (CLOROFORMO-d) δ: 1,57 - 1,76 (m, 4H), 2,04 (s a, 1H), 2,13 (s a, 1H), 3,57 (s a, 2H), 4,57 (s a, 1H), 6,97 - 7,04 (m, 1H), 7,10 (d, J = 8,06 Hz, 2H), 7,19 - 7,23 (m, 4H), 7,59 - 7,67 (m, 2H), 8,06 (d, J = 8,06 Hz, 1H), 8,32 (d, J = 8,33 Hz, 1H), 8,39 (d, J = 7,52 Hz, 1H), 8,59 (s a, 1H), 9,17 (d, J = 4,03 Hz, 1H). CL-EM: m/z 540,6 (M+H)⁺

Compuesto 123 (Procedimiento General 2, Etapa C)

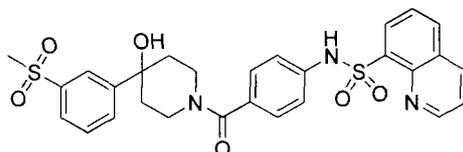
10 N-[4-[4-(2-cloro-3-fluoro-fenil)-4-hidroxi-piperidin-1-carbonil]fenil]quinolin-8-sulfonamida



15 RMN ¹H (CLOROFORMO-d) δ: 1,70 - 1,90 (m, 4H), 3,28 (s a, 1H), 3,51 (s, 2H), 3,60 (s a, 1H), 4,61 (s a, 1H), 7,09 - 7,15 (m, 3H), 7,22 (d, J = 8,33 Hz, 2H), 7,34 - 7,44 (m, 3H), 7,59 - 7,70 (m, 2H), 8,08 (d, J = 8,33 Hz, 1H), 8,36 (d, J = 8,06 Hz, 1H), 8,41 (d, J = 7,25 Hz, 1H), 8,77 (s a, 1H), 9,20 (d, J = 3,76 Hz, 1H). CL-EM: m/z 540,6 (M+H)⁺

Compuesto 182 (Procedimiento General 2, Etapa C)

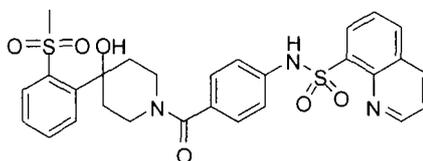
20 N-(4-(4-hidroxi-4-(3-(metilsulfonil)fenil)piperidin-1-carbonil)fenil)quinolin-8-sulfonamida



25 RMN ¹H (CLOROFORMO-d) δ: 9,18 (dd, J = 4,3, 1,3 Hz, 1H), 8,63 (s a, 1H), 8,37 (dd, J = 10,6, 1,2 Hz, 1H), 8,32 - 8,43 (m, 1H), 8,07 (dd, J = 8,3, 1,1 Hz, 1H), 7,89 - 7,96 (m, 2H), 7,57 - 7,74 (m, 5H), 7,14 - 7,19 (m, J = 8,6 Hz, 2H), 7,06 - 7,12 (m, J = 8,6 Hz, 2H), 4,36 (s a, 1H), 3,87 (s a, 1H), 3,37 - 3,57 (m, 2H), 3,24 - 3,33 (m, 2H), 3,20 (s a, 1H), 1,79 (s a, 2H), 1,64 (s a, 2H). CL-EM: m/z 566,7 (M+H)⁺

Compuesto 192 (Procedimiento General 2, Etapa C)

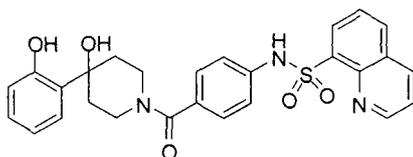
30 N-[4-[4-hidroxi-4-(2-metilsulfonilfenil)piperidin-1-carbonil]fenil]quinolin-8-sulfonamida



35 RMN ¹H (CLOROFORMO-d) δ: 1,95 (d, J = 12,89 Hz, 3H), 1,99 - 2,11 (m, 2H), 3,27 (s a, 3H), 3,48 (s a, 2H), 3,87 (s a, 1H), 4,38 (s a, 1H), 7,10 (m, J = 8,60 Hz, 2H), 7,17 (m, J = 8,60 Hz, 2H), 7,61 - 7,65 (m, 3H), 7,69 - 7,74 (m, 1H), 7,93 (d, J = 8,60 Hz, 2H), 8,07 (d, J = 8,33 Hz, 1H), 8,34 (d, J = 8,33 Hz, 1H), 8,39 (d, J = 7,25 Hz, 1H), 8,64 (s a, 1H), 9,18 (d, J = 3,49 Hz, 1H). CL-EM: m/z 566,7 (M+H)⁺

Compuesto 228 (Procedimiento General 2, Etapa C)

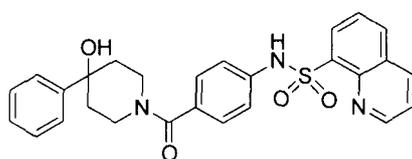
40 N-[4-[4-hidroxi-4-(2-hidroxifenil)piperidin-1-carbonil]fenil]quinolin-8-sulfonamida



5 RMN ¹H (CLOROFORMO-d) δ: 1,94 - 2,09 (m, 4H), 2,21 - 2,27 (m, 1H), 2,50 (s a, 1H), 3,30 (s a, 1H), 3,50 (s a, 1H), 3,62 (s a, 1H), 4,63 (s a, 1H), 6,89 (t, J = 8,06 Hz, 2H), 7,05 - 7,12 (m, 3H), 7,17 - 7,24 (m, 3H), 7,60 - 7,67 (m, 2H), 8,07 (d, J = 8,06 Hz, 1H), 8,32 (d, J = 6,72 Hz, 1H), 8,39 (d, J = 7,25 Hz, 1H), 8,59 (s a, 1H), 9,17 (d, J = 5,91 Hz, 1H). CL-EM: m/z 504,6 (M+H)⁺

Compuesto 156

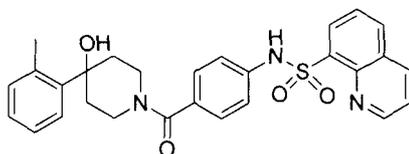
10 N-(4-(4-hidroxi-4-fenilpiperidin-1-carbonil)fenil)quinolin-8-sulfonamida



15 RMN ¹H (DMSO-d₆) δ: 9,05 (1H), 8,5 (m, 1H), 8,4 (m, 1H), 8,2 (m, 1H), 7,7 (m, 2H), 7,4 (m, 2H), 7,4 - 7,05 (m, 7H), 4,2 (a, 2H), 3,2 (a, 2H), 1,85 (a, 2H), 1,6 (a, 2H). CL-EM: m/z 488,6 (M+H)⁺

Compuesto 103

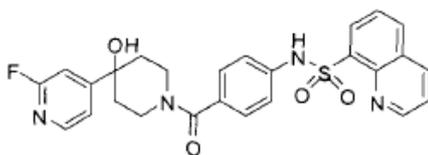
20 N-(4-(4-hidroxi-4-(o-tolil)piperidin-1-carbonil)fenil)quinolin-8-sulfonamida



25 RMN ¹H (CD₃OD) δ: 9,1 (1H), 8,4 (m, 2H), 8,2 (m, 1H), 7,6 (m, 2H), 7,4 (m, 1H), 7,2 - 7,05 (m, 7H), 4,4 (a, 1H), 3,5 (a, 2H), 2,5 (s, 3H), 2,2 - 1,8 (m, 4H), 1,4 (a, 2H). CL-EM: m/z 502,6 (M+H)⁺

Compuesto 247 (Procedimiento General 2, Etapa C)

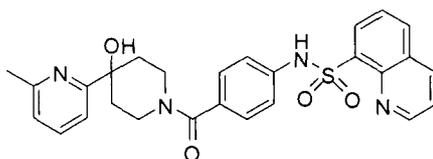
N-[4-[4-(2-fluoropiridin-4-il)-4-hidroxi-piperidin-1-carbonil]fenil]quinolin-8-sulfonamida



30 RMN ¹H (CLOROFORMO-d) δ: 2,08 (s a, 1H), 2,14 - 2,37 (m, 2H), 2,75 (s a, 1H), 3,22 (s a, 1H), 3,49 (s a, 2H), 3,56 (s a, 1H), 4,55 (s a, 1H), 7,09 (d, J = 8,60 Hz, 2H), 7,19 (d, J = 8,60 Hz, 3H), 7,56 - 7,66 (m, 2H), 7,94 (t, J = 8,19 Hz, 1H), 8,05 (d, J = 8,06 Hz, 1H), 8,12 (d, J = 4,57 Hz, 1H), 8,31 (d, J = 8,33 Hz, 1H), 8,37 (d, J = 7,25 Hz, 1H), 8,62 (s a, 1H), 9,16 (d, J = 5,91 Hz, 1H). CL-EM: m/z 507,6 (M+H)⁺

Compuesto 265 (Procedimiento General 2, Etapa C)

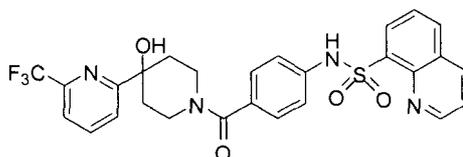
40 N-[4-[4-hidroxi-4-(6-metilpiridin-2-il)piperidin-1-carbonil]fenil]quinolin-8-sulfonamida



5 RMN ¹H (CLOROFORMO-d) δ: 1,70 (s a, 2H), 1,80 (s a, 2H), 2,02 (s a, 1H), 2,56 (s, 3H), 3,29 (s a, 1H), 3,63 (s a, 2H), 4,65 (s a, 1H), 7,07 - 7,12 (m, 4H), 7,24 (d, J = 8,60 Hz, 2H), 7,58 - 7,66 (m, 3H), 8,05 (d, J = 8,33 Hz, 1H), 8,31 (d, J = 6,72 Hz, 1H), 8,38 (d, J = 7,25 Hz, 1H), 8,58 (s a, 1H), 9,16 (d, J = 5,91 Hz, 1H). CL-EM: m/z 503,6 (M+H)⁺

Compuesto 174 (Procedimiento General 2, Etapa C)

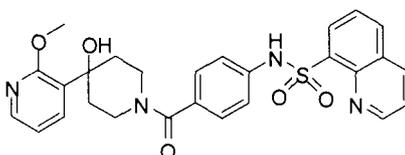
10 N-[4-[4-hidroxi-4-[6-(trifluorometil)piridin-2-il]piperidin-1-carbonil]fenil]quinolin-8-sulfonamida



15 RMN ¹H (CLOROFORMO-d) δ: 9,16 (dd, J = 4,3, 1,6 Hz, 1H), 8,63 (s a, 1H), 8,37 (dd, J = 7,3, 1,3 Hz, 1H), 8,31 (dd, J = 8,3, 1,6 Hz, 1H), 8,02 - 8,08 (m, 1H), 7,92 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 7,55 - 7,66 (m, 4H), 7,20 - 7,25 (m, J = 8,6 Hz, 2H), 7,07 - 7,13 (m, J = 8,3 Hz, 2H), 4,50 - 4,71 (m, 2H), 3,60 - 3,71 (m, 1H), 3,50 - 3,60 (m, 1H), 1,80 - 1,97 (m, 2H), 1,74 (s a, 2H). CL-EM: m/z 556,6 (M+H)⁺

Compuesto 211 (Procedimiento General 2, Etapa C)

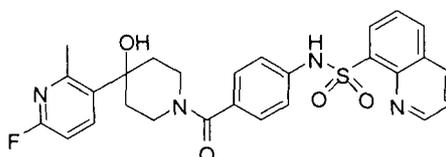
20 N-(4-(4-hidroxi-4-(2-metoxipiridin-3-il)piperidin-1-carbonil)fenil)quinolin-8-sulfonamida



25 RMN ¹H (CLOROFORMO-d) δ: 9,12 - 9,19 (m, 1H), 8,61 (s a, 1H), 8,37 (dd, J = 7,3, 1,2 Hz, 1H), 8,30 (dd, J = 8,4, 1,3 Hz, 1H), 8,09 (dd, J = 5,0, 1,5 Hz, 1H), 8,02 - 8,07 (m, 1H), 7,56 - 7,66 (m, 2H), 7,50 (dd, J = 7,3, 1,8 Hz, 1H), 7,19 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,09 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 6,91 (dd, J = 7,3, 5,0 Hz, 1H), 4,57 (s a, 1H), 4,02 (s, 3H), 3,89 (s a, 1H), 3,56 (s a, 2H), 3,29 (s a, 1H), 2,05 - 1,89 (m, 4H). CL-EM: m/z 519,6 (M+H)⁺

Compuesto 129 (Procedimiento General 2, Etapa C)

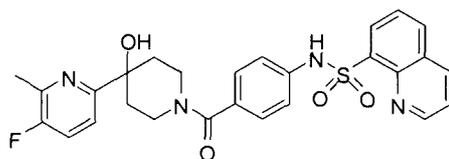
30 N-(4-(4-(6-fluoro-2-metilpiridin-3-il)-4-hidroxipiperidin-1-carbonil)fenil)quinolin-8-sulfonamida



35 RMN ¹H (CLOROFORMO-d) δ: 9,16 (dd, J = 4,3, 1,6 Hz, 1H), 8,60 (s a, 1H), 8,33 (dd, J = 19,9, 1,3 Hz, 1H), 8,35 (dd, J = 18,9, 1,5 Hz, 1H), 8,02 - 8,10 (m, 1H), 7,70 (t, J = 8,2 Hz, 1H), 7,56 - 7,66 (m, 2H), 7,17 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,08 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 6,68 (dd, J = 8,6, 3,5 Hz, 1H), 4,55 (s a, 1H), 3,56 (s a, 2H), 3,28 (s a, 1H), 2,70 (s, 3H), 1,92 - 2,08 (m, 4H). CL-EM: m/z 519,6 (M+H)⁺

40 Compuesto 171 (Procedimiento General 2, Etapa C)

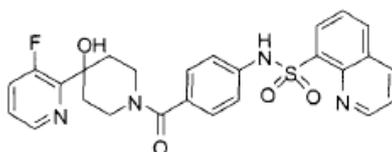
N-(4-(4-(5-fluoro-6-metilpiridin-2-il)-4-hidroxipiperidin-1-carbonil)fenil)quinolin-8-sulfonamida



5 RMN ¹H (CLOROFORMO-d) δ: 9,15 (dd, J = 4,3, 1,9 Hz, 1H), 8,64 (s a, 1H), 8,36 (dd, J = 7,4, 1,2 Hz, 1H), 8,31 (dd, J = 8,3, 1,6 Hz, 1H), 8,20 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 8,05 (dd, J = 8,2, 1,2 Hz, 1H), 7,55 - 7,67 (m, 2H), 7,26 - 7,32 (m, 1H), 7,18 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 7,09 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 4,53 (s a, 1H), 3,53 (s a, 2H), 3,19 (s a, 2H), 2,50 (d, J = 3,5 Hz, 3H), 2,04 - 2,23 (m, 2H), 1,61 - 1,73 (m, 2H). CL-EM: m/z 519,6 (M+H)⁺

Compuesto 148 (Procedimiento General 2, Etapa C)

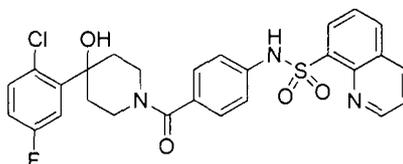
10 N-(4-(4-(3-fluoropiridin-2-il)-4-hidroxipiperidin-1-carbonil)fenil)quinolin-8-sulfonamida



15 RMN ¹H (CLOROFORMO-d) δ: 9,17 (dd, J = 4,3, 1,6 Hz, 1H), 8,60 (s a, 1H), 8,41 - 8,46 (m, 2H), 8,39 (dd, J = 7,3, 1,5 Hz, 1H), 8,33 (dd, J = 8,4, 1,6 Hz, 1H), 8,07 (dd, J = 8,2, 1,2 Hz, 1H), 7,58 - 7,68 (m, 2H), 7,51 (dd, J = 6,7, 5,3 Hz, 1H), 7,22 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,11 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 4,63 (s a, 1H), 3,60 - 3,23 (m, 3H), 2,32 - 1,86 (m. a., 4H). CL-EM: m/z 507,5 (M+H)⁺

Compuesto 166

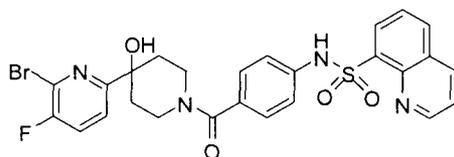
20 N-(4-(4-(2-cloro-5-fluorofenil)-4-hidroxipiperidin-1-carbonil)fenil)naftaleno-1-sulfonamida



25 RMN ¹H (CLOROFORMO-d) δ: 9,18 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 8,61 (s a, 1H), 8,30 - 8,42 (m, 2H), 8,07 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,58 - 7,68 (m, 2H), 7,49 (dd, J = 7,0, 2,7 Hz, 1H), 7,30 - 7,37 (m, 1H), 7,19 - 7,26 (m, 2H), 7,11 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 6,95 - 7,04 (m, 1H), 4,61 (s a, 1H), 3,60 (s a, 1H), 3,50 (s a, 1H), 3,23 (s a, 1H), 2,16 - 2,31 (m, 1H), 2,09 (s a, 1H), 1,82 (s a, 2H). CL-EM: m/z 541,0 (M+H)⁺

30 Compuesto 133 (Procedimiento General 2, Etapa C)

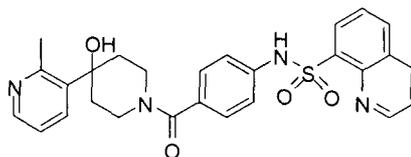
N-(4-(4-(6-bromo-5-fluoropiridin-2-il)-4-hidroxipiperidin-1-carbonil)fenil)quinolin-8-sulfonamida



35 RMN ¹H (CLOROFORMO-d) δ: 9,17 (dd, J = 4,4, 1,8 Hz, 1H), 8,66 (s a, 1H), 8,28 - 8,43 (m, 2H), 8,13 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 8,07 (dd, J = 8,2, 1,2 Hz, 1H), 7,57 - 7,70 (m, 2H), 7,44 (t, J = 5,3 Hz, 1H), 7,19 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,10 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 4,55 (s a, 1H), 3,18 - 3,56 (m, 3H), 2,04 - 2,34 (m, 2H), 1,63 - 1,65 (m, 2H). CL-EM: m/z 586,4 (M+H)⁺

40 Compuesto 147 (Procedimiento General 2, Etapa C)

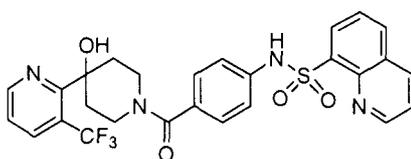
N-(4-(4-hidroxi-4-(2-metilpiridin-3-il)piperidin-1-carbonil)fenil)quinolin-8-sulfonamida



5 RMN ¹H (CLOROFORMO-d) δ: 9,13 (dd, J = 1,6, 4,3 Hz, 1H), 8,66 (s a, 1H), 8,38 - 8,26 (m, 2H), 8,22 (d, J = 4,7 Hz, 1H), 8,04 (dd, J = 1,2, 8,2 Hz, 1H), 7,66 - 7,51 (m, 3H), 7,18 - 7,10 (m, 2H), 7,10 - 6,97 (m, 3H), 4,47 (s a, 1H), 3,53 (s a, 1H), 3,47 - 3,32 (m, 1H), 3,26 (s a, 1H), 2,70 (s, 3H), 2,09 - 1,71 (m, 5H). CL-EM: m/z 503,6 (M+H)⁺

Compuesto 164 (Procedimiento General 2, Etapa C)

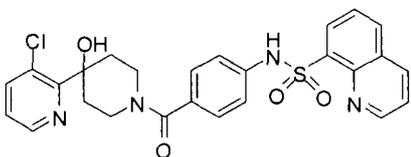
10 N-(4-(4-hidroxi-4-(3-(trifluorometil)piridin-2-il)piperidin-1-carbonil)fenil)quinolin-8-sulfonamida



15 RMN ¹H (CLOROFORMO-d) δ: 9,20 (dd, J = 4,3, 1,6 Hz, 1H), 8,75 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 8,71 (s, 1H), 8,45 - 8,38 (m, 1H), 8,35 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 8,12 (d, J = 6,9 Hz, 1H), 8,08 (dd, J = 8,2, 1,3 Hz, 1H), 7,71 - 7,59 (m, 2H), 7,43 (dd, J = 7,8, 4,9 Hz, 1H), 7,23 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 7,12 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 4,64 (s, 1H), 3,61 (s, 2H), 3,30 (s, 1H), 2,37 (s, 2H), 1,68 (d, J = 11,9 Hz, 3H). CL-EM: m/z 577,7 (M+H)⁺

Compuesto 191 (Procedimiento General 2, Etapa C)

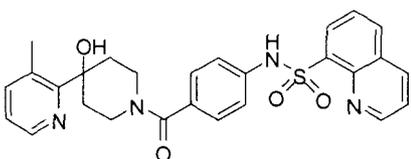
20 N-(4-(4-(3-cloropiridin-2-il)-4-hidroxipiperidin-1-carbonil)fenil)quinolin-8-sulfonamida



25 RMN ¹H (CLOROFORMO-d) δ: 9,19 (dd, J = 4,3, 1,7 Hz, 1H), 8,68 (s, 1H), 8,50 (dd, J = 4,6, 1,3 Hz, 1H), 8,40 (dd, J = 7,3, 1,3 Hz, 1H), 8,35 (dd, J = 8,3, 1,7 Hz, 1H), 8,08 (dd, J = 8,2, 1,3 Hz, 1H), 7,78 (dd, J = 8,0, 1,3 Hz, 1H), 7,65 (ddd, J = 13,7, 7,9, 4,4 Hz, 2H), 7,32 - 7,29 (m, 1H), 7,28 - 7,21 (m, 2H), 7,18 - 7,09 (m, 2H), 4,68 (d, J = 12,4 Hz, 1H), 3,60 (d, J = 24,5 Hz, 2H), 3,31 (t, J = 13,6 Hz, 1H), 2,75 (d, J = 49,9 Hz, 2H), 1,52 (d, J = 9,9 Hz, 2H). CL-EM: m/z 523,6 (M+H)⁺

30 Compuesto 153 (Procedimiento General 2, Etapa C)

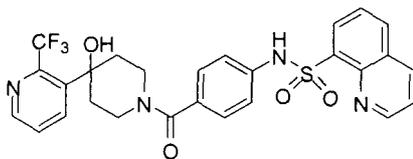
N-(4-(4-hidroxi-4-(3-metilpiridin-2-il)piperidin-1-carbonil)fenil)quinolin-8-sulfonamida



35 RMN ¹H (CLOROFORMO-d) δ: 9,18 (dd, J = 4,3, 1,7 Hz, 1H), 8,56 (s, 1H), 8,43 - 8,36 (m, 2H), 8,33 (dd, J = 8,4, 1,8 Hz, 1H), 8,07 (dd, J = 8,3, 1,3 Hz, 1H), 7,69 - 7,59 (m, 2H), 7,53 (d, J = 7,1 Hz, 1H), 7,26 - 7,18 (m, 3H), 7,14 - 7,08 (m, 2H), 6,71 (s, 1H), 4,65 (s, 1H), 3,64 (s, 2H), 3,35 (s, 1H), 2,51 (s, 3H), 2,39 (s, 1H), 2,24 (dd, J = 10,2, 4,5 Hz, 1H), 1,56 (m, 2H). CL-EM: m/z 503,6 (M+H)⁺

40 Compuesto 159 (Procedimiento General 2, Etapa C)

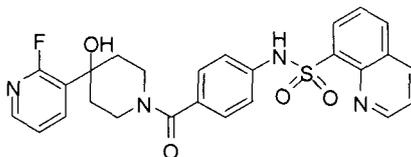
N-(4-(4-hidroxi-4-(2-(trifluorometil)piridin-3-il)piperidin-1-carbonil)fenil)quinolin-8-sulfonamida



5 RMN ¹H (CLOROFORMO-d) δ: 9,15 (dd, J = 1,3, 4,3 Hz, 1H), 8,62 (d, J = 4,4 Hz, 1H), 8,42 - 8,26 (m, 2H), 8,11 - 7,92 (m, 2H), 7,69 - 7,55 (m, 2H), 7,47 (dd, J = 4,4, 8,2 Hz, 1H), 7,22 - 7,06 (m, 4H), 3,61 - 3,40 (m, 6H), 3,40 - 3,17 (m, 2H), 2,07 (s a, 1H), 2,04 - 1,74 (m, 5H). CL-EM: m/z 557,6 (M+H)⁺

Compuesto 217 (Procedimiento General 2, Etapa C)

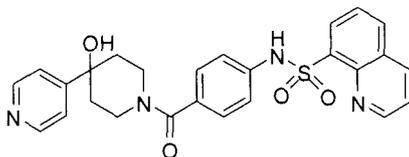
10 N-(4-(4-(2-fluoropiridin-3-il)-4-hidroxipiperidin-1-carbonil)fenil)quinolin-8-sulfonamida



15 RMN ¹H (CLOROFORMO-d) δ: 9,17 (dd, J = 1,8, 4,4 Hz, 1H), 8,64 (s a, 1H), 8,42 - 8,27 (m, 2H), 8,13 (td, J = 1,6, 4,7 Hz, 1H), 8,06 (dd, J = 1,3, 8,4 Hz, 1H), 7,94 (ddd, J = 1,9, 7,7, 10,1 Hz, 1H), 7,69 - 7,55 (m, 2H), 7,26 - 7,16 (m, 3H), 7,14 - 7,05 (m, 2H), 4,58 (s a, 1H), 3,67 - 3,38 (m, 2H), 3,23 (s a, 1H), 2,22 - 2,09 (s a, 5H). CL-EM: m/z 507,5 (M+H)⁺

Compuesto 206

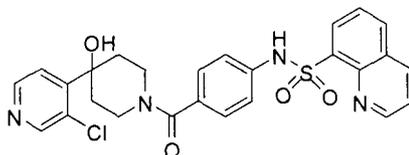
20 N-(4-(4-hidroxi-4-(piridin-4-il)piperidin-1-carbonil)fenil)quinolin-8-sulfonamida



25 RMN ¹H (CLOROFORMO-d) δ: 9,19 - 9,14 (m, 1H), 8,62 (s, 2H), 8,39 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 8,32 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 8,07 (d, J = 3,9 Hz, 2H), 7,68 - 7,58 (m, 2H), 7,44 (s, 2H), 7,23 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,12 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 4,66 (s, 1H), 3,68 (s, 1H), 3,49 (s, 1H), 3,28 (s, 1H), 1,87 - 1,64 (m, 4H). CL-EM: m/z 489,4 (M+H)⁺

Compuesto 161

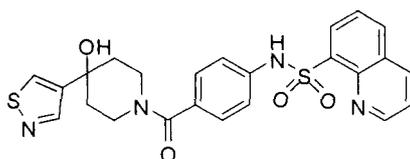
30 N-(4-(4-(3-cloropiridin-4-il)-4-hidroxipiperidin-1-carbonil)fenil)quinolin-8-sulfonamida



35 RMN ¹H (CLOROFORMO-d) δ: 9,17 (dd, J = 4,2, 1,5 Hz, 1H), 8,62 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,50 (s, 1H), 8,38 (dd, J = 7,3, 1,1 Hz, 1H), 8,32 (dd, J = 8,3, 1,5 Hz, 1H), 8,07 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,68 - 7,58 (m, 2H), 7,54 (d, J = 4,9 Hz, 1H), 7,21 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,11 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 4,61 (s, 1H), 3,65 (d, J = 19,1 Hz, 1H), 3,25 (s, 2H), 2,83 (s, 1H), 2,41 (d, J = 57,6 Hz, 2H), 1,84 (s, 1H). CL-EM: m/z 523,6 (M+H)⁺

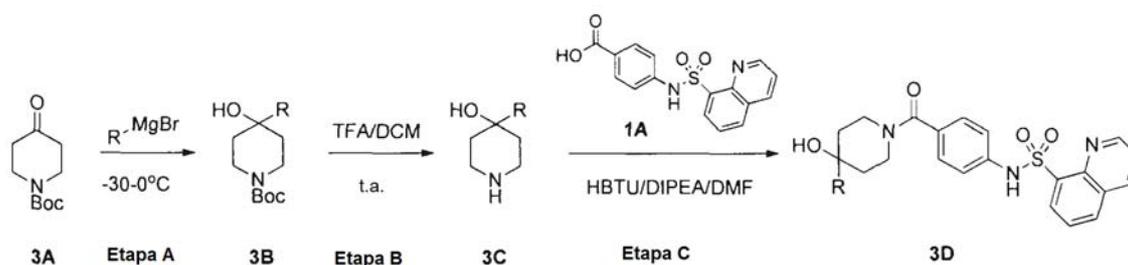
40 Compuesto 377 (Procedimiento General 2, Etapa C)

(4-hidroxi-4-(isotiazol-4-il)piperidin-1-il)(4-((quinolin-8-il sulfonil)metil) fenil)metanona



5 RMN ¹H (CLOROFORMO-d) δ: 9,15 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 8,39 - 8,46 (m, 2H), 8,38 (s, 1H), 8,18 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,62 - 7,71 (m, 2H), 7,17 - 7,25 (m, 5H), 4,45 (s a, 1H), 3,49 (s a, 2H), 2,00 (s a, 3H), 1,81 (s a, 1H), 1,31 (s a, 1H). CL-EM: m/z 495,6 (M+H)⁺

Procedimiento general 3:



10 Etapa A: A una solución de 4-oxopiperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (1 equiv.) en THF se añadió gota a gota la solución de RMgBr correspondiente en THF (4 equiv.) mediante una jeringa a -30 °C. Después de la adición, la mezcla resultante se agitó a -30 °C en una atmósfera de N₂ durante 2 h, después se dejó calentar a t.a. La mezcla de reacción se inactivó con una solución sat. de NH₄Cl y la mezcla resultante se extrajo con EtOAc (50 ml, 30 ml). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna (PE / EtOAc) para dar el compuesto deseado 3B.

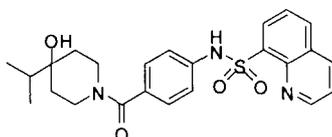
15 Etapa B: A una solución del compuesto 3B (1 equiv.) en DCM, se añadió TFA (10 equiv.), la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante aproximadamente 2 horas, cuando la CLEM dejó de detectar m.p. La mezcla de reacción se concentró para proporcionar el producto deseado 3C. El producto en bruto se usó directamente para la siguiente etapa sin purificación adicional. Etapa C: En un matraz de fondo redondo se añadieron secuencialmente el compuesto 3C (1 equiv.), DMF (5 ml), DIPEA (3,0 equiv.), HBTU (1,2 equiv.) y 1A (1 equiv.). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche o hasta que la TLC indicó que el m.p. se había consumido. La mezcla se diluyó con salmuera, se extrajo con acetato de etilo, la capa orgánica se secó con Na₂SO₄ anhidro, se filtró y el filtrado se concentró. El producto deseado se purificó por un método estándar.

20

25

Compuesto 214 (Procedimiento general 3, Etapa C)

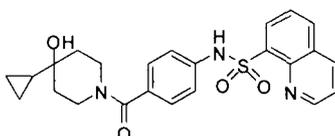
30 N-(4-(4-hidroxi-4-isopropilpiperidin-1-carbonil)fenil)quinolin-8-sulfonamida



35 RMN ¹H (CLOROFORMO-d) δ: 9,23 (s, 1H), 8,96 (s, 1H), 8,48 - 8,34 (m, 2H), 8,10 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,76 - 7,61 (m, 2H), 7,18 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,13 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 4,48 (s, 1H), 3,50 (s, 1H), 3,33 (s, 1H), 3,11 (s, 1H), 1,65 - 1,56 (m, 1H), 1,41 (d, J = 53,9 Hz, 4H), 0,92 (d, J = 6,9 Hz, 6H). CL-EM: m/z 454,6 (M+H)⁺

Compuesto 260 (Procedimiento general 3, Etapa C)

40 N-(4-(4-ciclopropil-4-hidroxipiperidin-1-carbonil)fenil)quinolin-8-sulfonamida

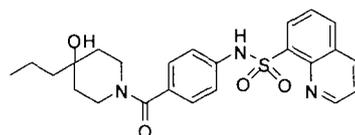


RMN ¹H (CLOROFORMO-d) δ: 9,17 (dd, J = 4,3, 1,7 Hz, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,39 (dd, J = 7,3, 1,3 Hz, 1H), 8,33 (dd, J = 8,4, 1,7 Hz, 1H), 8,07 (dd, J = 8,2, 1,3 Hz, 1H), 7,69 - 7,59 (m, 2H), 7,19 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 7,10 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 5,28 (t, J = 7,0 Hz, 1H), 3,65 (t, J = 6,4 Hz, 4H), 3,32 (s, 2H), 2,40 - 2,22 (m, 4H), 2,14 (dd, J = 23,1, 12,0 Hz, 2H). CL-EM: m/z 452,6 (M+H)⁺

5

Compuesto 183 (Procedimiento general 3, Etapa C)

N-(4-(4-hidroxi-4-propilpiperidin-1-carbonil)fenil)quinolin-8-sulfonamida



10

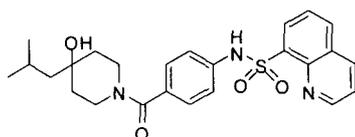
RMN ¹H (CLOROFORMO-d) δ: 9,17 (dd, J = 4,3, 1,7 Hz, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,38 (dd, J = 7,3, 1,3 Hz, 1H), 8,32 (dd, J = 8,4, 1,7 Hz, 1H), 8,06 (dd, J = 8,2, 1,3 Hz, 1H), 7,68 - 7,58 (m, 2H), 7,17 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 7,08 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 4,34 (s, 1H), 3,52 - 3,10 (m, 3H), 1,46 (dd, J = 10,2, 4,6 Hz, 4H), 1,33 (ddd, J = 26,6, 11,0, 7,3 Hz, 4H), 0,95 (t, J = 7,0 Hz, 3H). CL-EM: m/z 454,6 (M+H)⁺

15

Compuesto 140 (Procedimiento general 3, Etapa C)

N-(4-(4-hidroxi-4-isobutilpiperidin-1-carbonil)fenil)quinolin-8-sulfonamida

20



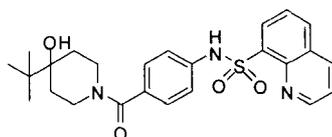
RMN ¹H (CLOROFORMO-d) δ: 9,17 (dd, J = 4,3, 1,7 Hz, 1H), 8,56 (s, 1H), 8,38 (dd, J = 7,3, 1,3 Hz, 1H), 8,32 (dd, J = 8,4, 1,6 Hz, 1H), 8,06 (dd, J = 8,2, 1,3 Hz, 1H), 7,68 - 7,58 (m, 2H), 7,17 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,09 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 4,34 (s, 1H), 3,43 (s, 1H), 3,35 (s, 1H), 3,20 (s, 1H), 1,83 (tt, J = 13,0, 6,5 Hz, 1H), 1,49 (s, 2H), 1,41 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 1,31 (d, J = 23,9 Hz, 2H), 0,98 (d, J = 6,6 Hz, 6H). CL-EM: m/z 468,6 (M+H)⁺

25

Compuesto 195 (Procedimiento general 3, Etapa C)

N-(4-(4-(*terc*-butil)-4-hidroxipiperidin-1-carbonil)fenil)quinolin-8-sulfonamida

30



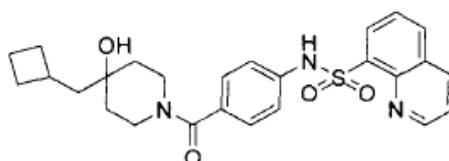
RMN ¹H (CLOROFORMO-d) δ: 9,19 (dd, J = 4,3, 1,5 Hz, 1H), 8,71 (s, 1H), 8,40 (dd, J = 7,3, 1,3 Hz, 1H), 8,35 (dd, J = 8,3, 1,4 Hz, 1H), 8,08 (dd, J = 8,2, 1,2 Hz, 1H), 7,70 - 7,60 (m, 2H), 7,18 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,10 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 4,52 (s, 1H), 3,54 (s, 1H), 3,32 (s, 1H), 3,04 (s, 1H), 1,71 (s, 4H), 0,93 (s, 9H). CL-EM: m/z 468,6 (M+H)⁺

35

Compuesto 124 (Procedimiento general 3, Etapa C)

N-(4-(4-(ciclobutilmetil)-4-hidroxipiperidin-1-carbonil)fenil)quinolin-8-sulfonamida

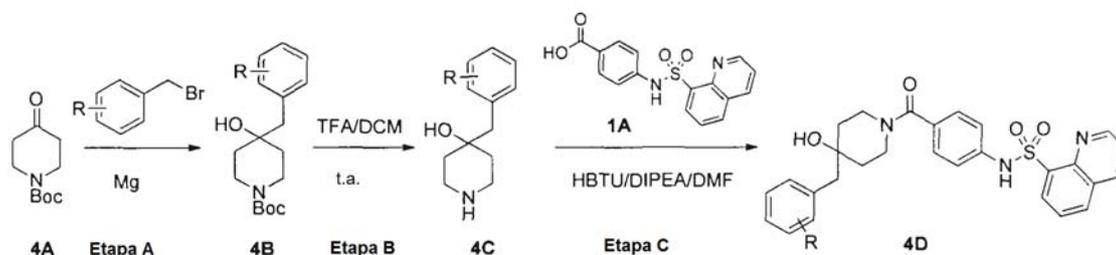
40



RMN ¹H (CLOROFORMO-d) δ: 9,17 (dd, J = 4,2, 1,5 Hz, 1H), 8,56 (s, 1H), 8,38 (dd, J = 7,3, 1,3 Hz, 1H), 8,32 (dd, J

= 8,3, 1,5 Hz, 1H), 8,06 (dd, $J = 8,2, 1,2$ Hz, 1H), 7,68 - 7,58 (m, 2H), 7,17 (d, $J = 8,5$ Hz, 2H), 7,08 (d, $J = 8,5$ Hz, 2H), 4,33 (s, 1H), 3,51 - 3,08 (m, 3H), 2,57 - 2,43 (m, 1H), 2,14 - 2,01 (m, 2H), 1,91 (dd, $J = 18,4, 9,5$ Hz, 1H), 1,79 (dd, $J = 10,5, 8,5$ Hz, 1H), 1,76 - 1,64 (m, 4H), 1,61 (s, 2H), 1,43-1,35 (m, 2H). CL-EM: m/z 480,6 (M+H)⁺

5 **Procedimiento general 4:**



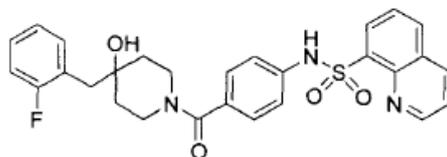
10 Etapa A: A una solución de éter dietílico (recién destilada de sodio/benzofenona) que contenía una cantidad catalítica de 1,2-dibromoetano se añadieron limaduras de magnesio (6,6 equiv.) en una atmósfera de argón y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. Después, se añadió lentamente una solución de bromuro/cloruro de bencilo sustituido (5 equiv.) en éter dietílico seco a la mezcla de reacción durante un periodo de 2h y la agitación se continuó a temperatura ambiente durante 2 h más. Después, la mezcla de reacción se enfrió a 0 °C, momento en el que el compuesto 4A (1 equiv.) recogido en una solución de éter dietílico seco se añadió lentamente a la mezcla de reacción en una atmósfera de argón. La mezcla de reacción resultante se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 4 h más. El progreso de la reacción se controló por TLC. Tras finalizar la reacción, la mezcla se inactivó con una solución sat. de NH₄Cl y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua, se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron a presión reducida para dar el producto en bruto. Después, el producto en bruto se purificó por cromatografía en columna usando gel de sílice (malla 100-200) y EtOAc al 20 % en hexano para proporcionar el compuesto deseado 4B.

15 Etapa B: El compuesto 4B (1 equiv.) se disolvió en DCM y se enfrió a 0 °C, momento en el que se añadió TFA (10 equiv.) a 0 °C. La mezcla de reacción se dejó calentar a t.a. y se agitó durante 3-4 h a t.a. hasta que la CLEM y TLC confirmaron la finalización de la reacción. La mezcla de reacción se concentró para obtener el producto en bruto, que se trituró de 3 a 4 veces con DCM y n-pentano para proporcionar el compuesto 4C.

20 Etapa C: A una solución del compuesto 4C (1,2 equiv.) en DMF, se añadió 1A (1 equiv.), seguido de la adición de DIPEA (2 equiv.), HATU (1,2 equiv.) y DMAP (0,1 equiv.) a temperatura ambiente en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 16 h. El progreso de la reacción se controló por TLC y, tras la finalización de la reacción, la mezcla en bruto se diluyó con EtOAc y se lavó secuencialmente con agua y una solución saturada de bicarbonato sódico. Después, la capa orgánica resultante se separó, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró a presión reducida para dar el producto en bruto, que se purificó por un método estándar para proporcionar el compuesto deseado 4D.

Compuesto 110 (Procedimiento general 4, Etapa C)

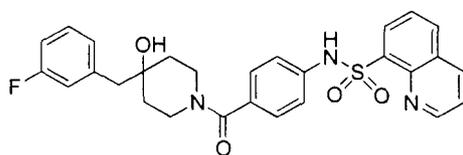
35 N-(4-(4-(2-fluorobencil)-4-hidroxipiperidin-1-carbonil)fenil)quinolin-8-sulfonamida



40 RMN ¹H (CLOROFORMO-d) δ: 9,14 (s, 1H), 8,51 (s a, 1H), 8,32 (dd, 2H, $J = 6,8$ Hz y $J = 7,6$ Hz), 8,03 (d, 1H, $J = 8$ Hz), 7,61-7,57 (m, 2H), 7,18 - 7,05 (m, 8H), 4,36 (s a, 1H), 3,44 (m, 1H), 3,27 (m, 1H), 3,13 (m, 1H), 2,96 - 2,88 (m, 2H), 2,80 (s, 2H), 1,33 - 1,25 (m, 3H). CL-EM: m/z 520,2 (M+H)⁺

Compuesto 105 (Procedimiento general 4, Etapa C)

45 N-(4-(4-(3-fluorobencil)-4-hidroxipiperidin-1-carbonil)fenil)quinolin-8-sulfonamida

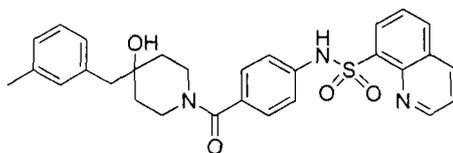


RMN ¹H (DMSO-d₆) δ: 10,40 (s, 1H), 9,13 - 9,12 (m, 1H), 8,45 (dd, 2H, J = 8,4 Hz y J = 7,2 Hz), 8,27 (d, 1H, J = 8 Hz), 7,74 - 7,69 (m, 2H), 7,29 - 7,25 (m, 1H), 7,18 - 6,98 (m, 7H), 4,49 (s, 1H), 4,06 (m, 1H), 3,62 - 3,61 (m, 1H), 3,18 - 3,12 (m, 2H), 2,68 (s, 2H), 1,38 - 1,33 (m, 4H). CL-EM: m/z 520,2 (M+H)⁺

5

Compuesto 118 (Procedimiento general 4, Etapa C)

N-(4-(4-hidroxi-4-(3-metilbencil)piperidin-1-carbonil)fenil)quinolin-8-sulfonamida



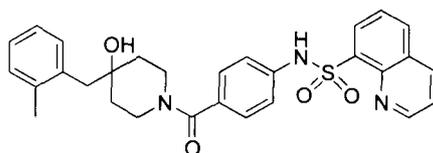
10

RMN ¹H (CLOROFORMO-d) δ: 9,15 - 9,13 (m, 1H), 8,52 (s a, 1H), 8,36 - 8,28 (m, 2H), 8,03 (d, 1H, J = 7,6 Hz), 7,63 - 7,57 (m, 2H), 7,22 - 7,05 (m, 5H), 6,99 - 6,93 (m, 2H), 4,37 (s a, 1H), 3,90 - 3,45 (m, 2H), 3,27 - 2,98 (m, 2H), 2,70 (s, 2H), 2,33 (s, 2H), 1,51 - 1,32 (m, 4H). CL-EM: m/z 516,2 (M+H)⁺

15

Compuesto 108 (Procedimiento general 4, Etapa C)

N-(4-(4-hidroxi-4-(2-metilbencil)piperidin-1-carbonil)fenil)quinolin-8-sulfonamida



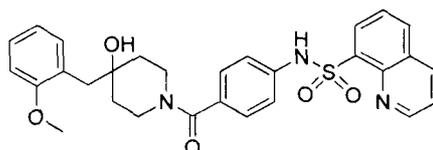
20

RMN ¹H (CLOROFORMO-d) δ: 9,14 - 9,13 (m, 1H), 8,52 (s a, 1H), 8,36 - 8,28 (m, 2H), 8,03 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 7,63 - 7,57 (m, 2H), 7,18 - 7,05 (m, 8H), 4,35 - 4,48 (m, 1H), 3,60 - 2,95 (m, 3H), 2,80 - 2,79 (m, 3H), 2,33 (s, 3H), 1,52 - 1,39 (m, 4H). CL-EM: m/z 516,2 (M+H)⁺

25

Compuesto 116 (Procedimiento general 4, Etapa C)

N-(4-(4-hidroxi-4-(2-metoxibencil)piperidin-1-carbonil)fenil)quinolin-8-sulfonamida



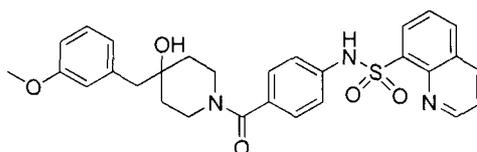
30

RMN ¹H (DMSO-d₆) δ: 9,15 - 9,14 (m, 1H), 8,51 (s a, 1H), 8,36 - 8,28 (dd, 2H, J = 4,2 Hz y J = 8 Hz), 8,03 (d, 1H, J = 8 Hz), 7,63 - 7,57 (m, 2H), 7,24 - 6,98 (m, 6H), 6,94 - 6,89 (m, 2H), 4,33 (s a, 1H), 3,83 (s, 3H), 3,41 - 3,12 (m, 3H), 2,85 - 2,83 (m, 3H), 1,57 - 1,29 (m, 4H). CL-EM: m/z 532,6 (M+H)⁺

35

Compuesto 135 (Procedimiento general 4, Etapa C)

N-(4-(4-hidroxi-4-(3-metoxibencil)piperidin-1-carbonil)fenil)quinolin-8-sulfonamida



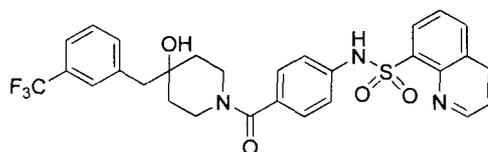
40

RMN ¹H (CLOROFORMO-d) δ: 9,15 - 9,14 (m, 1H), 8,51 (s, 1H), 8,32 (dd, 2H, J = 7,2 Hz y J = 8 Hz), 8,03 (d, 1H, J = 8 Hz), 7,63 - 7,57 (m, 2H), 7,23 - 7,05 (m, 5H), 6,90 - 6,68 (m, 3H), 4,38 (m, 1H), 3,79 (s, 3H), 3,60 - 2,98 (m, 4H), 2,71 (s, 2H), 1,54 - 1,40 (m, 4H). CL-EM: m/z 532,6 (M+H)⁺

45

Compuesto 152 (Procedimiento general 4, Etapa C)

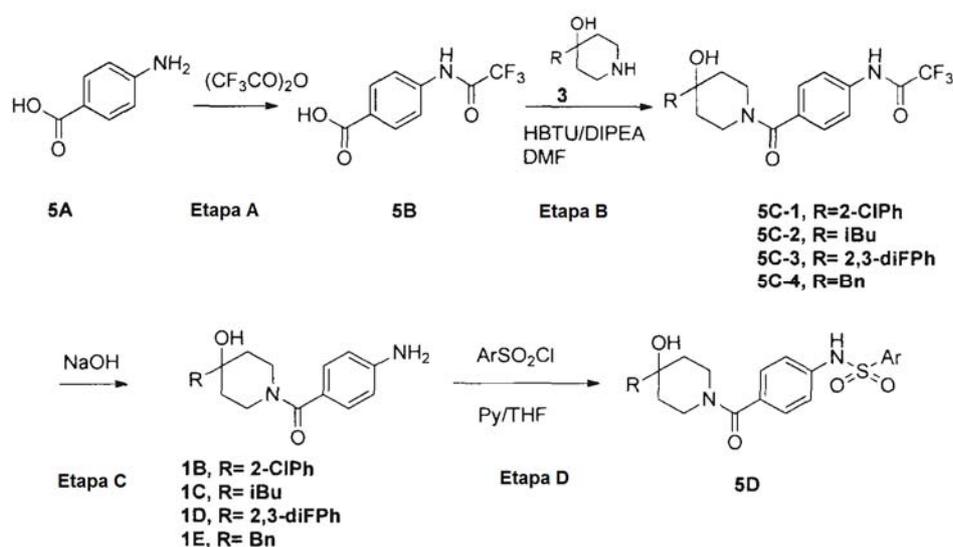
N-(4-(4-hidroxi-4-(3-(trifluorometil)bencil)piperidin-1-carbonil)fenil)quinolin-8-sulfonamida



- 5 RMN ¹H (CLOROFORMO-d) δ: 9,14 - 9,13 (m, 1H), 8,53 (s a, 1H), 8,32 (dd, 2H, J = 6,8 Hz, J = 8,4 Hz), 8,03 (d, 1H, J = 8 Hz), 7,63 - 7,50 (m, 3H), 7,45 - 7,33 (m, 3H), 7,16 - 7,00 (m, 4H), 4,38 (m, 1H), 3,50 - 3,45 (m, 1H), 3,28 - 2,91 (m, 2H), 2,90 - 2,79 (m, 3H), 1,58 - 1,33 (m, 4H). CL-EM: m/z 570,2 (M+H)⁺

Procedimiento general 5:

10



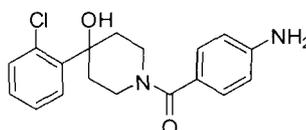
Etapa A: Ácido 4-(2,2,2-trifluoroacetamido)benzoico (5B)

- 15 A una mezcla de ácido 4-aminobenzoico (44 g, 0,32 mmol) en TFA (300 ml) se añadió gota a gota anhídrido trifluoroacético (100 ml), manteniendo la temperatura por debajo de 10 °C. Después de la adición, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Después, la mezcla se vertió en hielo picado, el precipitado que se formó se filtró y se secó al vacío durante una noche para dar el compuesto del título (2, 72 g). RMN ¹H (DMSO-d₆) δ: 11,52 (s, 1H), 7,93 - 8,07 (m, 2H), 7,76 - 7,86 (m, 2H). CL-EM: m/z 234,1 (M+H)⁺

- 20 Etapa B: En un matraz de fondo redondo se añadieron secuencialmente el compuesto correspondiente 3 (21 mmol, 1 equiv.), DMF (50 ml), DIPEA (3,0 equiv.), HBTU (1,2 equiv.) y el intermedio 2 (5 g, 21 mmol, 1 equiv.). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche o hasta que la TLC indicó que el m.p. se había consumido. La mezcla se diluyó con salmuera, se extrajo con acetato de etilo, la capa orgánica se secó con Na₂SO₄ anhidro, se filtró y el filtrado se concentró. El producto deseado se purificó por cromatografía sobre gel de sílice. 5C-1, CL-EM: m/z 427,8 (M+H)⁺; 5C-2, CL-EM: m/z 373,4 (M+H)⁺; 5C-3, CL-EM: m/z 429,4 (M+H)⁺; 5C-4, CL-EM: m/z 407,4 (M+H)⁺

- 25 Etapa C: A una mezcla del compuesto correspondiente 5C (1 equiv.) en metanol, se añadió K₂CO₃ (2 equiv.). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche, momento en el que la TLC indicó el consumo del m.p. y la formación del producto. Después, la mezcla se concentró al vacío, se repartió entre salmuera y EtOAc, la capa orgánica se separó y se concentró para dar el producto en bruto. Se realizó purificación adicional por un método estándar.
- 30

1B: 4-aminofenil)(4-(2-clorofenil)-4-hidroxipiperidin-1-il)metanona

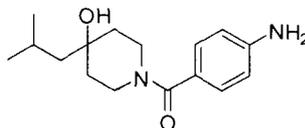


35

ES 2 803 548 T3

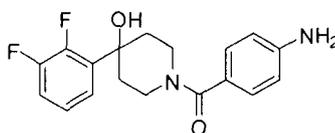
RMN ¹H (CLOROFORMO-d) δ: 7,55 (dd, J = 7,9, 1,7 Hz, 1H), 7,41 (dd, J = 7,8, 1,3 Hz, 1H), 7,29 - 7,34 (m, 3H), 7,23 - 7,28 (m, 1H), 6,66 - 6,71 (m, 2H), 4,59 (s a, 1H), 3,88 (s a, 2H), 3,50 (s a, 2H), 2,97 (s a, 1H), 2,33 (s a, 2H), 2,20 - 2,29 (m, 1H), 1,97 - 2,16 (m, 2H). CL-EM: m/z 331,8 (M+H)⁺

5 1C: (4-aminofenil)(4-hidroxi-4-isobutilpiperidin-1-il)metanona



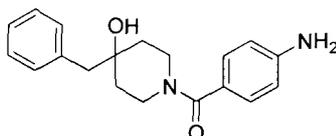
10 RMN ¹H (CLOROFORMO-d) δ: 7,21 - 7,33 (m, 2H), 6,63 - 6,72 (m, 2H), 3,35 (s a, 2H), 1,87 (dt, J = 12,9, 6,4 Hz, 1H), 1,62 (s a, 4H), 1,44 (d, J = 5,9 Hz, 2H), 1,00 (d, J = 6,7 Hz, 6H). CL-EM: m/z 277,4 (M+H)⁺

1D: (4-aminofenil)(4-(2,3-difluorofenil)-4-hidroxipiperidin-1-il)metanona



15 CL-EM: m/z 333,3 (M+H)⁺

1E: (4-aminofenil)(4-bencil-4-hidroxipiperidin-1-il)metanona

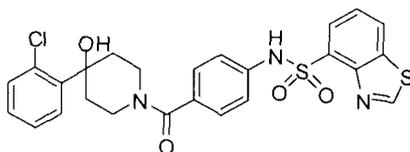


20 RMN ¹H (DMSO-d₆) δ: 7,44 (d, 2H, J = 8 Hz), 7,32 - 7,16 (m, 5H), 6,66 (d, 2H, J = 8,4 Hz), 4,80 (m, 2H), 4,37 (m, 2H), 2,29 (s, 2H). CL-EM: m/z 311,4 (M+H)⁺

25 Etapa D: A una suspensión del 1B-1E (0,5 mmol) y cloruro de sulfonilo (80 mg, 0,55 mmol) en 30 ml de THF anhidro, se añadió piridina (1,0 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se calentó y se agitó a reflujo durante 6 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, después se extrajo con EtOAc (100 ml x 2). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ anh. y se concentró al vacío. El compuesto del título se

30 Compuesto 155 (Procedimiento general 5, Etapa D)

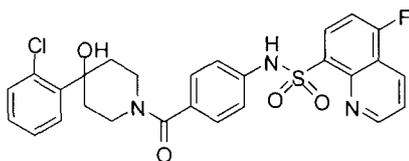
N-(4-(4-(2-clorofenil)-4-hidroxipiperidin-1-carbonil)fenil)benzo[d]tiazol-4-sulfonamida



35 RMN ¹H (CLOROFORMO-d) δ: 9,31 (s, 1H), 8,19 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 8,10 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,54 (dd, J = 15,3, 7,6 Hz, 2H), 7,40 (dd, J = 7,6, 1,3 Hz, 1H), 7,32 (d, J = 6,5 Hz, 1H), 7,27 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 7,24 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 7,13 (d, J = 7,9 Hz, 2H), 4,61 (s, 1H), 3,58 (s, 2H), 3,32 (s, 1H), 2,42 - 1,96 (m, 4H). CL-EM: m/z 528,6 (M+H)⁺

40 Compuesto 179 (Procedimiento general 5, Etapa D)

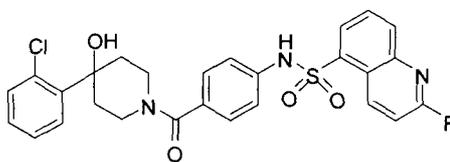
45 N-(4-(4-(2-clorofenil)-4-hidroxipiperidin-1-carbonil)fenil)-5-fluoroquinolin-8-sulfonamida



5 RMN ¹H (CLOROFORMO-d) δ: 1,72 (s a, 2H), 1,96 (s a, 1H), 2,18 (s a, 1H), 2,33 (s a, 1H), 2,96 (s a, 1H), 3,28 (s a, 1H), 3,57 (s a, 2H), 4,61 (s a, 1H), 7,08 (d, J = 8,60 Hz, 2H), 7,21 (d, J = 8,33 Hz, 2H), 7,23 - 7,28 (m, 2H), 7,29 - 7,32 (m, 1H), 7,38 (dd, J = 7,52, 1,34 Hz, 1H), 7,51 (dd, J = 7,66, 1,48 Hz, 1H), 7,70 (dd, J = 8,33, 4,30 Hz, 1H), 8,34 - 8,43 (m, 2H), 8,57 (dd, J = 8,46, 1,48 Hz, 1H), 9,19 - 9,24 (m, 1H). CL-EM: m/z 540,1 (M+H)⁺

Compuesto 259

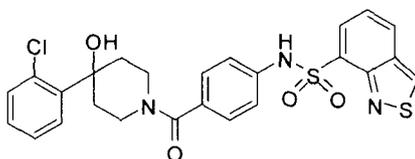
10 N-(4-(4-(2-clorofenil)-4-hidroxipiperidin-1-carbonil)fenil)-2-fluoroquinolin-5-sulfonamida



15 RMN ¹H (CLOROFORMO-d) δ: 9,22 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 8,98 (s a, 1H), 8,21 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 8,12 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,72 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,53 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,38 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,28 - 7,13 (m, 5H), 6,94 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 4,64 (s a, 1H), 3,55 (s a, 2H), 3,35 (s a, 1H), 3,17 (s a, 1H), 2,42 (s a, 1H), 2,21 (s, 1H), 2,08 (s, 1H), 1,95 (s, 1H). CL-EM: m/z 541,1 (M+H)⁺

Compuesto 244 (Procedimiento general 5, Etapa D)

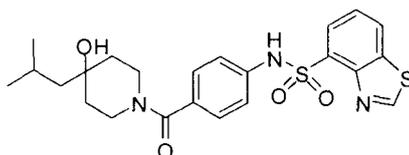
20 N-(4-(4-(2-clorofenil)-4-hidroxipiperidin-1-carbonil)fenil)benzo[c]isotiazol-7-sulfonamida



25 RMN ¹H (CLOROFORMO-d) δ: 9,45 (s, 1H), 8,12 (d, J = 6,2 Hz, 1H), 8,03 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,51 (dd, J = 7,7, 1,5 Hz, 1H), 7,40 (dd, J = 7,7, 1,5 Hz, 1H), 7,30 - 7,35 (m, 2H), 7,26 (dd, J = 7,5, 1,6 Hz, 1H), 7,22 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 7,11 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 4,59 (s a, 1H), 3,57 (s a, 2H), 3,34 (s a, 2H), 2,26 (s a, 2H), 2,04 (s a, 3H). CL-EM: m/z 529,1 (M+H)⁺

30 Compuesto 173 (Procedimiento general 5, Etapa D)

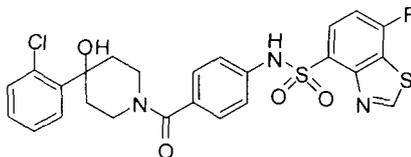
N-(4-(4-hidroxi-4-isobutilpiperidin-1-carbonil)fenil)benzo[d]tiazol-4-sulfonamida



35 RMN ¹H (CLOROFORMO-d) δ: 9,31 (s, 1H), 8,19 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 8,10 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,54 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 7,20 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,11 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 3,28 (s, 2H), 1,83 (dt, J = 12,8, 6,5 Hz, 1H), 1,56 (s, 7H), 1,42 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 0,98 (d, J = 6,6 Hz, 6H). CL-EM: m/z 474,6 (M+H)⁺

40 Compuesto 378 (Procedimiento general 5, Etapa D)

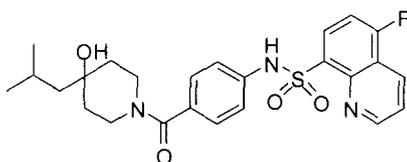
N-(4-(4-(2-clorofenil)-4-hidroxipiperidin-1-carbonil)fenil)-7-fluorobenzo[d]tiazol-4-sulfonamida



5 RMN ¹H (DMSO-d₆) δ: 10,87 (s, 1H), 9,73 (s, 1H), 8,19 (dd, J = 8,6, 5,1 Hz, 1H), 7,80 (dd, J = 7,9, 1,5 Hz, 1H), 7,57 (t, J = 8,7 Hz, 1H), 7,32 - 7,40 (m, 2H), 7,24 - 7,29 (m, 1H), 7,19 - 7,23 (m, J = 8,6 Hz, 2H), 7,10 - 7,16 (m, J = 8,6 Hz, 2H), 5,41 (s, 1H), 4,30 (s a, 1H), 3,43 (s a, 1H), 2,46 (s a, 2H). CL-EM: m/z 529,1 (M+H)⁺

Compuesto 203 (Procedimiento general 5, Etapa D)

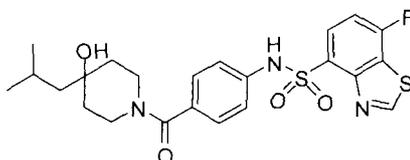
10 5-fluoro-N-(4-(4-hidroxi-4-isobutilpiperidin-1-carbonil)fenil)quinolin-8-sulfonamida



15 RMN ¹H (CLOROFORMO-d) δ: 9,22 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 8,58 (dd, J = 8,5, 1,3 Hz, 1H), 8,44 - 8,32 (m, 2H), 7,71 (dd, J = 8,5, 4,3 Hz, 1H), 7,18 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,08 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 4,33 (s, 1H), 3,31 (s, 3H), 1,83 (dt, J = 12,8, 6,3 Hz, 1H), 1,57 (s, 4H), 1,41 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 0,98 (d, J = 6,6 Hz, 6H). CL-EM: m/z 486,7 (M+H)⁺

Compuesto 240 (Procedimiento general 5, Etapa D)

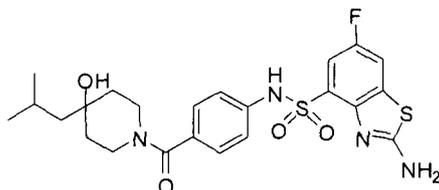
20 7-fluoro-N-(4-(4-hidroxi-4-isobutilpiperidin-1-carbonil)fenil)benzo[d]tiazol-4-sulfonamida



25 RMN ¹H (CLOROFORMO-d) δ: 9,32 (s, 1H), 8,12 (dd, J = 8,3, 4,8 Hz, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,22 - 7,27 (m, 1H), 7,20 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 7,09 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 4,25 - 4,46 (m, 1H), 3,42 (s a, 2H), 3,20 (s a, 1H), 1,83 (dt, J = 12,9, 6,4 Hz, 1H), 1,55 - 1,70 (m, 3H), 1,51 (s a, 1H), 1,42 (d, J = 6,2 Hz, 2H), 0,98 (d, J = 6,4 Hz, 6H). CL-EM: m/z 492,6 (M+H)⁺

Compuesto 145 (Procedimiento general 5, Etapa D)

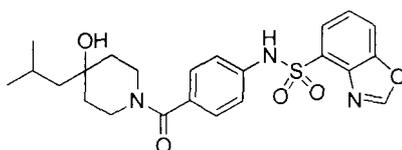
30 2-amino-6-fluoro-N-(4-(4-hidroxi-4-isobutilpiperidin-1-carbonil)fenil)benzo[d]tiazol-4-sulfonamida



35 RMN ¹H (CLOROFORMO-d) δ: 8,09 (s, 1H), 7,59 (dd, J = 8,2, 2,5 Hz, 1H), 7,49 (dd, J = 7,5, 2,5 Hz, 1H), 7,25 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,13 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 5,98 (d, J = 15,1 Hz, 2H), 4,37 (s, 1H), 3,43 (d, J = 30,3 Hz, 2H), 3,22 (s, 1H), 1,85 (dt, J = 12,9, 6,4 Hz, 1H), 1,49 (d, J = 28,9 Hz, 4H), 1,43 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 0,99 (d, J = 6,6 Hz, 6H). CL-EM: m/z 507,78 (M+H)⁺

Compuesto 379 (Procedimiento general 5, Etapa D)

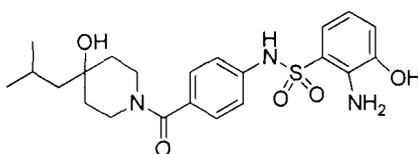
40 N-(4-(4-hidroxi-4-isobutilpiperidin-1-carbonil)fenil)benzo[d]oxazol-4-sulfonamida



5 RMN ¹H (CLOROFORMO-d) δ: 8,33 (s, 1H), 7,92 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,83 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,49 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,22 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,15 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 4,35 (s, 1H), 3,40 (d, J = 25,4 Hz, 2H), 3,21 (s, 1H), 1,89 - 1,77 (m, 1H), 1,65 (s, 4H), 1,42 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 0,98 (d, J = 6,6 Hz, 6H). CL-EM: m/z 458,72 (M+H)⁺

Compuesto 380 (Procedimiento general 5, Etapa D)

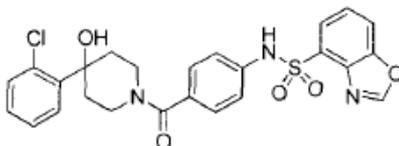
10 2-amino-3-hidroxi-N-(4-(4-hidroxi-4-isobutilpiperidin-1-carbonil)fenil)benzenosulfonamida



15 RMN ¹H (CLOROFORMO-d) δ: 10,54 (s, 1H), 9,95 (s, 1H), 7,24 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 7,10 - 7,03 (m, 3H), 6,81 (dd, J = 7,7, 1,2 Hz, 1H), 6,45 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 5,47 (s, 2H), 4,18 (s, 1H), 4,08 (s, 1H), 3,33 - 2,95 (m, 3H), 1,80 (dp, J = 12,7, 6,4 Hz, 1H), 1,44 (d, J = 48,4 Hz, 4H), 1,29 (d, J = 5,7 Hz, 2H), 0,90 (d, J = 6,6 Hz, 6H). CL-EM: m/z 448,69 (M+H)⁺

Compuesto 381 (Procedimiento general 5, Etapa D)

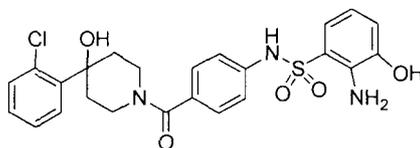
20 N-(4-(4-(2-clorofenil)-4-hidroxipiperidin-1-carbonil)fenil)benzo[d]oxazol-4-sulfonamida



25 RMN ¹H (CLOROFORMO-d) δ: 8,33 (s, 1H), 7,93 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,83 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,56 - 7,46 (m, 2H), 7,40 (dd, J = 7,6, 1,3 Hz, 1H), 7,35 - 7,30 (m, 1H), 7,26 (d, J = 8,5 Hz, 3H), 7,17 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 4,63 (s, 1H), 3,60 (s, 2H), 3,31 (s, 1H), 2,94 (s, 1H), 2,36 (s, 1H), 2,20 (s, 1H), 2,10 (s, 1H), 1,99 (s, 1H). CL-EM: m/z 512,67 (M+H)⁺

Compuesto 382 (Procedimiento general 5, Etapa D)

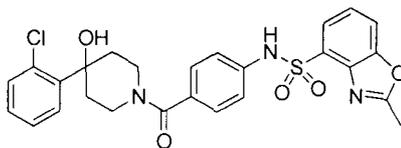
30 2-amino-N-(4-(4-(2-clorofenil)-4-hidroxipiperidin-1-carbonil)fenil)-3-hidroxi-benzenosulfonamida



35 RMN ¹H (CLOROFORMO-d) δ: 10,57 (s, 1H), 9,94 (d, J = 3,7 Hz, 1H), 7,81 (dd, J = 7,9, 1,6 Hz, 1H), 7,44 - 7,32 (m, 2H), 7,32 - 7,23 (m, 3H), 7,15 - 7,03 (m, 3H), 6,81 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 6,45 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 5,48 (s, 2H), 5,42 (s, 1H), 4,36 (s, 1H), 3,48 (s, 2H), 3,11 (s, 1H), 2,41 (s, 1H), 1,53 (d, J = 38,6 Hz, 3H). CL-EM: m/z 502,66 (M+H)⁺

Compuesto 383 (Procedimiento general 5, Etapa D)

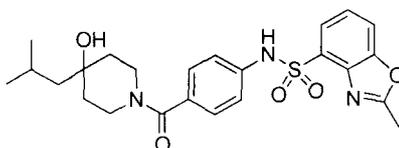
40 N-(4-(4-(2-clorofenil)-4-hidroxipiperidin-1-carbonil)fenil)-2-metilbenzo[d]oxazol-4-sulfonamida



5 RMN ¹H (CLOROFORMO-d) δ: 7,83 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,68 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,53 (d, J = 6,6 Hz, 1H), 7,37 (dd, J = 13,5, 7,1 Hz, 2H), 7,32 - 7,21 (m, 4H), 7,16 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 4,61 (s, 1H), 3,60 (s, 2H), 3,31 (s, 1H), 3,04 (s, 1H), 2,76 (s, 3H), 2,38 (s, 1H), 2,19 (s, 1H), 2,02 (d, J = 45,1 Hz, 2H). CL-EM: m/z 526,70 (M+H)⁺

Compuesto 384 (Procedimiento general 5, Etapa D)

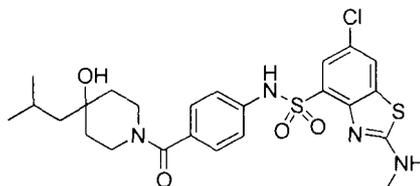
10 N-(4-(4-hidroxi-4-isobutilpiperidin-1-carbonil)fenil)-2-metilbenzo[d]oxazol-4-sulfonamida



15 RMN ¹H (CLOROFORMO-d) δ: 7,83 (dd, J = 7,8, 0,7 Hz, 1H), 7,68 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,37 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,23 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,14 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 4,35 (s, 1H), 3,39 (dd, J = 73,0, 45,6 Hz, 3H), 2,77 (s, 3H), 1,84 (dp, J = 12,9, 6,5 Hz, 1H), 1,65 (s, 3H), 1,52 (s, 1H), 1,42 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 0,99 (d, J = 6,6 Hz, 6H). CL-EM: m/z 472,70 (M+H)⁺

Compuesto 385 (Procedimiento general 5, Etapa D)

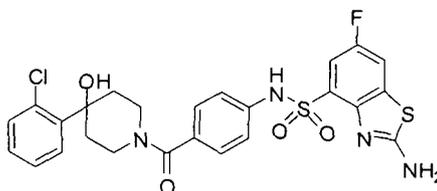
20 6-cloro-N-(4-(4-hidroxi-4-isobutilpiperidin-1-carbonil)fenil)-2-(metilamino)benzo[d]tiazol-4-sulfonamida



25 RMN ¹H (CLOROFORMO-d) δ: 7,98 (s a, 1H), 7,78 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 7,71 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 7,26 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 7,10 - 7,14 (m, 2H), 3,44 (s a, 1H), 3,22 (d, J = 3,2 Hz, 3H), 1,82 - 1,87 (m, 1H), 1,64 - 1,66 (m, 2H), 1,42 - 1,44 (m, 2H), 0,99 (d, J = 6,7 Hz, 6H). CL-EM: m/z 538,1 (M+H)⁺

Compuesto 154 (Procedimiento general 5, Etapa D)

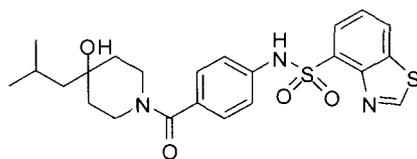
30 2-amino-N-(4-(4-(2-clorofenil)-4-hidroxipiperidin-1-carbonil)fenil)-6-fluorobenzo[d]tiazol-4-sulfonamida



35 RMN ¹H (CLOROFORMO-d) δ: 8,01 (s, 1H), 7,59 (dd, J = 8,2, 2,5 Hz, 1H), 7,53 (dd, J = 7,9, 1,8 Hz, 1H), 7,49 (dd, J = 7,5, 2,6 Hz, 1H), 7,41 (dd, J = 7,7, 1,5 Hz, 1H), 7,32 (dd, J = 7,5, 1,5 Hz, 1H), 7,30 (d, J = 3,8 Hz, 2H), 7,25 (dd, J = 7,5, 1,7 Hz, 1H), 7,15 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 5,83 (s, 2H), 4,64 (s, 1H), 3,62 (s, 2H), 3,34 (s, 1H), 2,37 (s, 1H), 2,26-2,17 (m, 1H), 2,08 (d, J = 10,1 Hz, 1H), 2,03 (s, 1H). CL-EM: m/z 561,71 (M+H)⁺

Compuesto 173 (Procedimiento general 5, Etapa D)

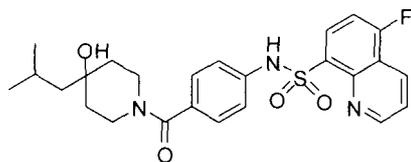
40 N-(4-(4-hidroxi-4-isobutilpiperidin-1-carbonil)fenil)benzo[d]tiazol-4-sulfonamida



5 RMN ¹H (CLOROFORMO-d) δ: 9,31 (s, 1H), 8,19 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 8,10 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,54 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 7,20 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,11 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 3,28 (s, 2H), 1,83 (dt, J = 12,8, 6,5 Hz, 1H), 1,56 (s, 7H), 1,42 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 0,98 (d, J = 6,6 Hz, 6H). CL-EM: m/z 474,6 (M+H)⁺

Compuesto 203 (Procedimiento general 5, Etapa D)

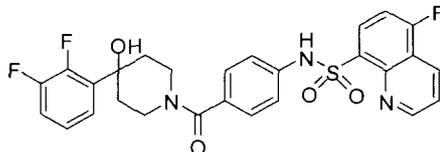
10 5-fluoro-N-(4-(4-hidroxi-4-isobutilpiperidin-1-carbonil)fenil)quinolin-8-sulfonamida



15 RMN ¹H (CLOROFORMO-d) δ: 9,22 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 8,58 (dd, J = 8,5, 1,3 Hz, 1H), 8,44 - 8,32 (m, 2H), 7,71 (dd, J = 8,5, 4,3 Hz, 1H), 7,18 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,08 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 4,33 (s, 1H), 3,31 (s, 3H), 1,83 (dt, J = 12,8, 6,3 Hz, 1H), 1,57 (s, 4H), 1,41 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 0,98 (d, J = 6,6 Hz, 6H). CL-EM: m/z 486,7 (M+H)⁺

Compuesto 227 (Procedimiento general 5, Etapa D)

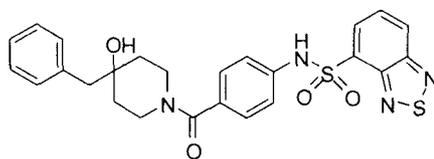
20 N-(4-(4-(2,3-difluorofenil)-4-hidroxipiperidin-1-carbonil)fenil)-5-fluoroquinolin-8-sulfonamida



25 RMN ¹H (CLOROFORMO-d) δ: 9,24 (s a, 1H), 8,59 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 8,47 (s a, 1H), 8,36 - 8,42 (m, 1H), 7,68 - 7,76 (m, 1H), 7,18 - 7,28 (m, 4H), 7,10 (d, m, 4H), 4,58 (s a, 1H), 3,52 (s a, 2H), 3,25 (s a, 1H), 1,99 - 2,29 (m, 4H). CL-EM: m/z 543,6 (M+H)⁺

Compuesto 205 (Procedimiento general 5, Etapa D)

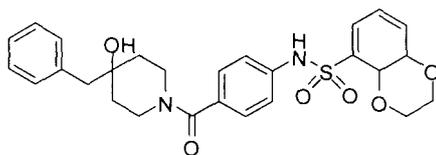
30 N-(4-(4-bencil-4-hidroxipiperidin-1-carbonil)fenil)benzo[c][1,2,5]tiadiazol-4-sulfonamida



35 RMN ¹H (DMSO-d₆) δ: 10,98 (s a, 1H), 8,33 (dd, 2H, J = 8,8 Hz, J = 6,8 Hz), 7,86 - 7,81 (m, 1H), 7,25 - 7,12 (m, 7H), 7,07 (d, 2H, J = 8,4 Hz), 4,42 (s, 1H), 4,25 - 3,90 (m, 1H), 3,21 - 2,98 (m, 3H), 2,65 (s, 2H), 1,54 - 1,42 (m, 4H). CL-EM: m/z 543,6 (M+H)⁺

Compuesto 106 (Procedimiento general 5, Etapa D)

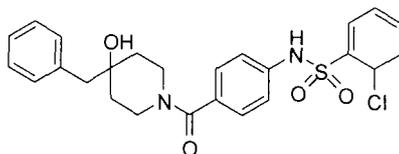
40 N-(4-(4-bencil-4-hidroxipiperidin-1-carbonil)fenil)-2,3,4a,8a-tetrahidrobenzo[b][1,4]dioxino-5-sulfonamida



RMN ¹H (DMSO-d₆) δ: 10,31 (s, 1H), 7,38 - 7,16 (m, 8H), 7,15 - 7,00 (m, 3H), 6,90 (t, 1H, J = 8 Hz), 4,44 (s a, 1H), 4,28 (d, 4H, J = 8,4 Hz), 4,19 - 4,10 (m, 1H), 3,51 - 3,25 (m, 3H), 2,68 (s, 2H), 1,61 - 1,30 (m, 4H). CL-EM: m/z 511,6 (M+H)⁺

Compuesto 239 (Procedimiento general 5, Etapa D)

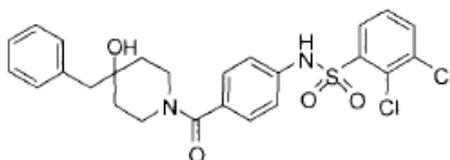
N-(4-(4-bencil-4-hidroxipiperidin-1-carbonil)fenil)-6-clorociclohexa-1,3-dieno-1-sulfonamida



RMN ¹H (DMSO-d₆) δ: 10,87 (s a, 1H), 8,07 (d, 1H, J = 8 Hz), 7,70 - 7,45 (m, 3H), 7,37 - 6,96 (m, 9H), 4,43 (s, 1H), 4,25 - 3,98 (m, 1H), 3,40 - 2,88 (m, 3H), 2,66 (s, 2H), 1,60 - 1,29 (m, 4H). CL-EM: m/z 488,0 (M+H)⁺

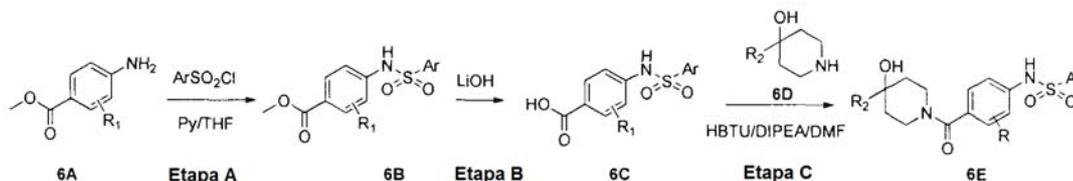
Compuesto 237 (Procedimiento general 5, Etapa D)

N-(4-(4-bencil-4-hidroxipiperidin-1-carbonil)fenil)-2,3-diclorobencenosulfonamida



RMN ¹H (DMSO-d₆) δ: 11,03 (s a, 1H), 8,05 (d, 1H, J = 7,6 Hz), 7,89 (d, 1H, J = 8 Hz), 7,54 (d, 1H, J = 8 Hz), 7,31 - 7,11 (m, 7H), 7,07 (d, 2H, J = 8,8 Hz), 4,43 (s, 1H), 4,23 - 3,90 (m, 1H), 3,41 - 2,90 (m, 3H), 2,27 (s, 2H), 1,58 - 1,30 (m, 4H). CL-EM: m/z 520,4 (M+H)⁺

Procedimiento general 6:



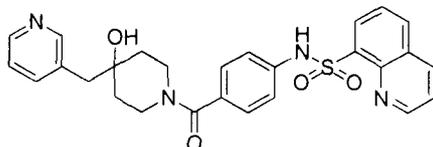
Etapa A: A una solución del compuesto 6A (1 equiv.) en THF se añadió piridina (5 equiv.), después cloruro de aril-sulfonilo (1,2 equiv.). La mezcla resultante se calentó a 70 °C con irradiación con microondas durante 20 minutos, momento en el que la CL-EM mostró que la reacción estaba completa. Después, la mezcla se concentró y se purificó por cromatografía de fase inversa (MeOH al 0-100 %/H₂O) para proporcionar el compuesto 6B.

Etapa B: A una mezcla del compuesto correspondiente 6B (1 equiv.) en THF, se añadió LiOH (10 equiv.) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se concentró, el residuo se diluyó con agua y se extrajo con DCM. La capa acuosa se neutralizó con HCl 1 N, después se extrajo con DCM. La capa orgánica se separó, se concentró para obtener el producto en bruto, que se purificó por cromatografía sobre gel de sílice para obtener el compuesto 6C.

Etapa C: En un matraz de fondo redondo se añadieron secuencialmente el compuesto correspondiente 6C (1 equiv.), DMF (5 ml), DIPEA (3,0 equiv.), HBTU (1,2 equiv.) y el compuesto 6D (1,0 equiv.). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche o hasta que la TLC mostró que el m.p. se había consumido. La mezcla se diluyó con salmuera, se extrajo con acetato de etilo, la capa orgánica se secó con Na₂SO₄ anhidro, se filtró y el filtrado se al vacío. El producto deseado se purificó por un método convencional.

Compuesto 185 (Procedimiento general 6, Etapa C)

N-(4-(4-hidroxi-4-(piridin-3-ilmetil)piperidin-1-carbonil)fenil)quinolin-8-sulfonamida



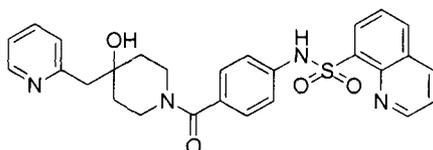
5

RMN ¹H (DMSO-d₆) δ: 10,41 (s a, 1H), 9,12 (m, 1H), 8,52 - 8,26 (m, 5H), 7,74 - 7,57 (m, 3H), 7,27 - 7,24 (m, 1H), 7,11 - 7,09 (m, 4H), 4,54 (s, 1H), 4,06 - 3,99 (m, 1H), 3,18 - 2,99 (m, 3H), 2,33 (s, 2H), 1,37 - 1,34 (m, 4H). CL-EM: m/z 503,6 (M+H)⁺

10

Compuesto 189 (Procedimiento general 6, Etapa C)

N-(4-(4-hidroxi-4-(piridin-2-ilmetil)piperidin-1-carbonil)fenil)quinolin-8-sulfonamida



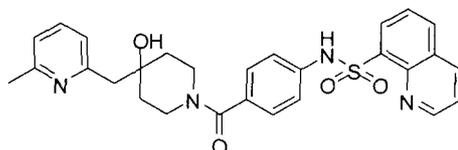
15

RMN ¹H (CLOROFORMO-d) δ: 9,14 - 9,12 (m, 1H), 8,48 - 8,47 (m, 2H), 8,31 (dd, 2H, J = 8,4 Hz y J = 7,2 Hz), 8,02 (d, 1H, J = 7,2 Hz), 7,65 - 7,56 (m, 3H), 7,25 - 7,03 (m, 6H), 4,13 (s a, 1H), 3,39 - 3,23 (m, 4H), 2,87 (s, 2H), 1,53 - 1,28 (m, 4H). CL-EM: m/z 503,6 (M+H)⁺

20

Compuesto 207 (Procedimiento general 6, Etapa C)

N-(4-(4-hidroxi-4-((6-metilpiridin-2-il)metil)piperidin-1-carbonil)fenil)quinolin-8-sulfonamida



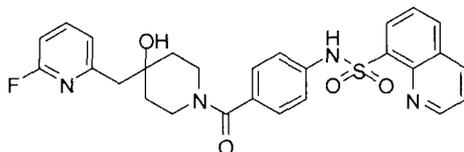
25

RMN ¹H (CLOROFORMO-d) δ: 9,14 - 9,13 (m, 1H), 8,50 (s a, 1H), 8,31 (dd, 2H, J = 7,2 y J = 8 Hz), 8,03 (d, 1H, J = 8 Hz), 7,62 - 7,49 (m, 3H), 7,14 (d, 2H, J = 8,4 Hz), 7,09 - 7,03 (m, 3H), 6,88 (d, 1H, J = 7,6 Hz), 5,29 (s, 1H), 4,32 - 4,30 (m, 1H), 3,48 - 3,21 (m, 3H), 2,82 (s, 2H), 2,50 (s, 3H), 1,45 - 1,33 (m, 4H). CL-EM: m/z 517,6 (M+H)⁺

30

Compuesto 146 (Procedimiento general 6, Etapa C)

N-(4-(4-((6-fluoropiridin-2-il)metil)-4-hidroxipiperidin-1-carbonil)fenil)quinolin-8-sulfonamida



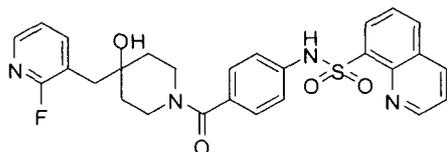
35

RMN ¹H (CLOROFORMO-d) δ: 9,14 - 9,13 (m, 1H), 8,511 (s a, 1H), 8,32 (dd, 2H, J = 7,2 Hz y J = 7,2), 8,03 (d, 1H, J = 8 Hz), 7,76 - 7,59 (m, 3H), 7,14 (d, 2H, J = 8,4 Hz), 7,04 (d, 2H, J = 8,4 Hz), 7,00 - 6,98 (m, 1H), 6,83 - 6,80 (m, 1H), 4,61 (s, 1H), 4,34 - 4,32 (m, 1H), 3,40 - 3,19 (m, 3H), 2,86 (s, 2H), 1,58 - 1,43 (m, 4H). CL-EM: m/z 521,6 (M+H)⁺

40

Compuesto 168 (Procedimiento general 6, Etapa C)

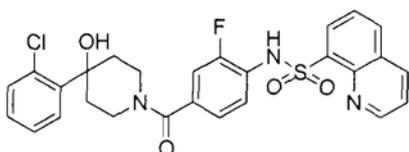
N-(4-(4-((2-fluoropiridin-3-il)metil)-4-hidroxipiperidin-1-carbonil)fenil)quinolin-8-sulfonamida



5 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 9,15 (dd, *J* = 4,4, 1,6 Hz, 1H), 8,54 (s, 1H), 8,36 (dd, *J* = 7,2, 1,2 Hz, 1H), 8,30 (dd, *J* = 8,4, 1,6 Hz, 1H), 8,12 (d, *J* = 4,4 Hz, 1H), 8,04 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 7,66-7,56 (m, 3H), 7,18-7,11 (m, 3H), 7,06 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H), 4,36 (s, 1H), 3,49 (s, 1H), 3,29-3,21 (m, 1H), 3,21-3,07 (m, 1H), 2,80 (s, 2H), 2,17 (s, 1H), 1,74-1,60 (m, 2H), 1,40-1,29 (m, 2H). CL-EM: *m/z* 521,6 (M+H)⁺

Compuesto 143 (Procedimiento general 6, Etapa C)

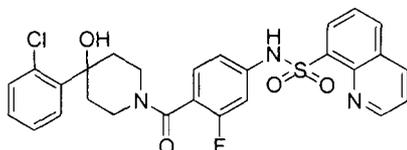
10 N-(4-(4-(2-clorofenil)-4-hidroxi-piperidin-1-carbonil)-2-fluorofenil)quinolin-8-sulfonamida



15 RMN ¹H (CLOROFORMO-d) δ: 9,16 (dd, *J* = 4,3, 1,6 Hz, 1H), 8,42 (dd, *J* = 7,3, 1,3 Hz, 1H), 8,33 (dd, *J* = 8,3, 1,6 Hz, 1H), 8,06 - 8,12 (m, 1H), 7,60 - 7,68 (m, 2H), 7,50 (dd, *J* = 7,8, 1,6 Hz, 1H), 7,39 (dd, *J* = 7,7, 1,5 Hz, 1H), 7,29 - 7,32 (m, 1H), 7,22 - 7,27 (m, 1H), 7,14 (t, *J* = 7,8 Hz, 1H), 6,99 (d, *J* = 9,7 Hz, 1H), 6,82 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 4,65 (d, *J* = 13,2 Hz, 1H), 3,58 (s a, 1H), 3,40 (d, *J* = 11,3 Hz, 1H), 3,22 - 3,35 (m, 1H), 2,93 (s a, 1H), 2,32 (td, *J* = 13,3, 4,6 Hz, 1H), 2,20 (s, 3H), 2,11 (d, *J* = 12,6 Hz, 1H), 1,98 (d, *J* = 13,4 Hz, 1H). CL-EM: *m/z* 540,6 (M+H)⁺

20 Compuesto 193 (Procedimiento general 6, Etapa C)

N-(4-(4-(2-clorofenil)-4-hidroxi-piperidin-1-carbonil)-3-fluorofenil)quinolin-8-sulfonamida

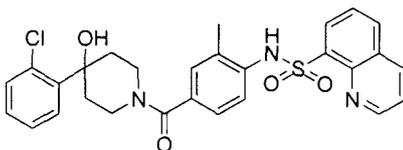


25 RMN ¹H (CLOROFORMO-d) δ: 9,16 (dd, *J* = 4,3, 1,6 Hz, 1H), 8,42 (dd, *J* = 7,3, 1,3 Hz, 1H), 8,33 (dd, *J* = 8,3, 1,6 Hz, 1H), 8,06 - 8,12 (m, 1H), 7,60 - 7,68 (m, 2H), 7,50 (dd, *J* = 7,8, 1,6 Hz, 1H), 7,39 (dd, *J* = 7,7, 1,5 Hz, 1H), 7,29 - 7,32 (m, 1H), 7,22 - 7,27 (m, 1H), 7,14 (t, *J* = 7,8 Hz, 1H), 6,99 (d, *J* = 9,7 Hz, 1H), 6,82 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 4,65 (d, *J* = 13,2 Hz, 1H), 3,58 (s a, 1H), 3,40 (d, *J* = 11,3 Hz, 1H), 3,22 - 3,35 (m, 1H), 2,93 (s a, 1H), 2,32 (td, *J* = 13,3, 4,6 Hz, 1H), 2,20 (s, 3H), 2,11 (d, *J* = 12,6 Hz, 1H), 1,98 (d, *J* = 13,4 Hz, 1H). CL-EM: *m/z* 540,6 (M+H)⁺

30

Compuesto 104 (Procedimiento general 6, Etapa C)

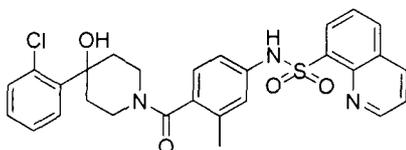
35 N-(4-(4-(2-clorofenil)-4-hidroxi-piperidin-1-carbonil)-2-metilfenil)quinolin-8-sulfonamida



40 RMN ¹H (CLOROFORMO-d) δ: 9,11 (dd, *J* = 4,3, 1,6 Hz, 1H), 8,43 (dd, *J* = 7,3, 1,1 Hz, 1H), 8,31 (dd, *J* = 8,3, 1,6 Hz, 1H), 8,04 - 8,10 (m, 1H), 7,59 - 7,66 (m, 2H), 7,52 (dd, *J* = 7,8, 1,9 Hz, 1H), 7,36 (dd, *J* = 7,5, 1,6 Hz, 1H), 7,20 - 7,30 (m, 3H), 7,13 (s, 1H), 7,03 (dd, *J* = 8,3, 1,6 Hz, 1H), 4,56 (s a, 1H), 3,61 (s a, 1H), 3,52 (s a, 1H), 3,26 (s a, 1H), 2,29 - 2,43 (m, 1H), 2,11 - 2,27 (m, 4H), 1,96 - 2,07 (m, 3H), 1,90 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H). CL-EM: *m/z* 536,3 (M+H)⁺

Compuesto 141 (Procedimiento general 6, Etapa C)

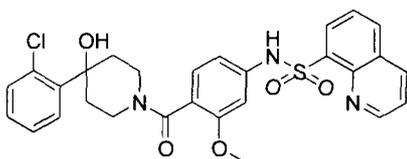
N-(4-(4-(2-clorofenil)-4-hidroxipiperidin-1-carbonil)-3-metilfenil)quinolin-8-sulfonamida



5
 RMN ¹H (CLOROFORMO-d) δ: 9,13 - 9,19 (m, 1H), 8,48 (s a, 1H), 8,28 - 8,41 (m, 2H), 8,07 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,57 - 7,67 (m, 2H), 7,52 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 7,38 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,22 - 7,27 (m, 1H), 6,92 - 7,01 (m, 1H), 6,88 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 4,69 (d, J = 13,7 Hz, 1H), 3,48 (s a, 1H), 3,22 - 3,36 (m, 2H), 2,37 (s a, 1H), 2,21 (s a, 1H), 2,15 (s a, 2H), 2,02 - 2,11 (m, 2H), 1,99 (s a, 1H). CL-EM: m/z 536,3 (M+H)⁺

10
 Compuesto 170 (Procedimiento general 6, Etapa C)

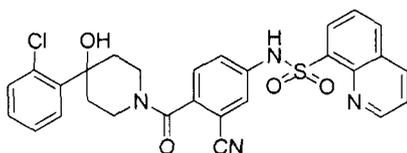
N-(4-(4-(2-clorofenil)-4-hidroxipiperidin-1-carbonil)-3-metoxifenil)quinolin-8-sulfonamida



15
 RMN ¹H (CLOROFORMO-d) δ: 9,16 (d, J = 4,0 Hz, 1H), 8,30 - 8,42 (m, 2H), 8,04 - 8,12 (m, 1H), 7,59 - 7,67 (m, 2H), 7,35 - 7,57 (m, 2H), 7,23 - 7,34 (m, 3H), 6,83 - 6,99 (m, 2H), 6,36 - 6,49 (m, 1H), 3,64 - 3,78 (m, 3H), 3,18 - 3,35 (m, 1H), 3,04 (s, 1H), 2,76 (s, 1H), 2,27 - 2,40 (m, 1H), 1,90 - 2,14 (m, 4H). CL-EM: m/z 552,3 (M+H)⁺

20
 Compuesto 209 (Procedimiento general 6, Etapa C)

N-(N-(4-(4-(2-clorofenil)-4-hidroxipiperidin-1-carbonil)-3-cianofenil)quinolin-8-sulfonamida

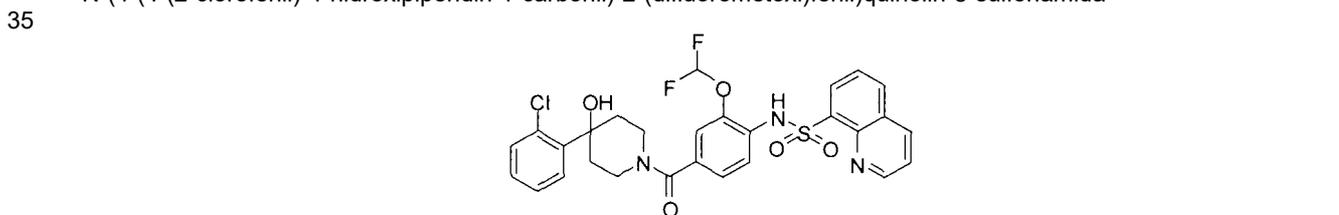


25
 RMN ¹H (CLOROFORMO-d) δ: 9,17 (dd, J = 4,3, 1,6 Hz, 1H), 8,33 - 8,44 (m, 2H), 8,08 - 8,14 (m, 1H), 7,63 - 7,70 (m, 2H), 7,49 (dd, J = 7,8, 1,6 Hz, 1H), 7,36 - 7,44 (m, 3H), 4,66 (d, J = 13,2 Hz, 1H), 3,65 (t, J = 12,0 Hz, 2H), 3,29 - 3,41 (m, 2H), 3,21 (s a, 1H), 2,64 (s a, 1H), 2,20 - 2,40 (m, 3H), 2,15 (d, J = 12,6 Hz, 1H), 2,06 (d, J = 7,3 Hz, 1H). CL-EM: m/z 547,7 (M+H)⁺

30

Compuesto 263 (Procedimiento general 6, Etapa C)

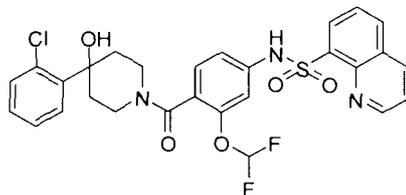
N-(4-(4-(2-clorofenil)-4-hidroxipiperidin-1-carbonil)-2-(difluorometoxi)fenil)quinolin-8-sulfonamida



40
 RMN ¹H (CLOROFORMO-d) δ: 2,09 (s a, 4H), 2,35 (s a, 2H), 3,30 (s a, 1H), 3,61 (s a, 2H), 4,60 (s a, 1H), 6,21 (t, J = 72 Hz, 1H), 7,04 (s, 1H), 7,17 (dd, J = 8,46, 1,75 Hz, 1H), 7,25 - 7,28 (m, 1H), 7,30 - 7,33 (m, 1H), 7,40 (dd, J = 7,79, 1,61 Hz, 1H), 7,51 (dd, J = 7,66, 1,75 Hz, 1H), 7,61 (dd, J = 4,57, 3,76 Hz, 1H), 7,63 - 7,66 (m, 1H), 7,84 (d, J = 8,33 Hz, 1H), 8,08 (dd, J = 8,33, 1,34 Hz, 1H), 8,30 (dd, J = 8,33, 1,61 Hz, 1H), 8,43 (dd, J = 7,39, 1,48 Hz, 1H), 8,97 (s a, 1H), 9,14 (dd, J = 4,30, 1,88 Hz, 1H). CL-EM: m/z 589,0 (M+H)⁺

Compuesto 151 (Procedimiento general 6, Etapa C)

N-(4-(4-(2-clorofenil)-4-hidroxipiperidin-1-carbonil)-3-(difluorometoxi)fenil)quinolin-8-sulfonamida



5

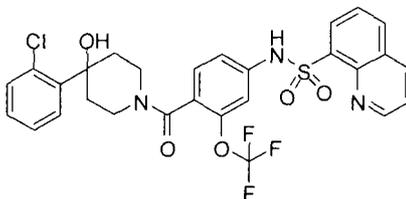
RMN ¹H (CLOROFORMO-d) δ: 9,21 (s a, 1H), 8,89 (s a, 1H), 8,38 - 8,50 (m, 2H), 8,13 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,66 - 7,75 (m, 2H), 7,50 (s a, 1H), 7,39 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,29 - 7,33 (m, 1H), 7,21 - 7,27 (m, 1H), 7,07 - 7,16 (m, 1H), 6,94 - 7,06 (m, 2H), 6,37 (s, 1H), 4,66 (d, J = 14,5 Hz, 1H), 3,50 (s a, 1H), 3,31 (d, J = 13,4 Hz, 2H), 2,29 (s a, 2H), 2,11 (s a, 2H). CL-EM: m/z 589,0 (M+H)⁺

10

Compuesto 136

N-(4-(4-(2-clorofenil)-4-hidroxipiperidin-1-carbonil)-3-(trifluorometoxi)fenil)quinolin-8-sulfonamida

15



RMN ¹H (CLOROFORMO-d) δ: 9,15 (dd, J = 4,3, 1,3 Hz, 1H), 8,67 (s a, 1H), 8,41 (dd, J = 7,4, 1,2 Hz, 1H), 8,33 (dd, J = 8,3, 1,3 Hz, 1H), 8,05 - 8,13 (m, 1H), 7,60 - 7,69 (m, 2H), 7,45 - 7,54 (m, 1H), 7,38 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,31 (s a, 1H), 7,20 - 7,27 (m, 1H), 7,09 - 7,20 (m, 2H), 6,96 - 7,09 (m, 1H), 4,65 (d, J = 13,2 Hz, 1H), 3,43 - 3,64 (m, 1H), 3,28 (d, J = 9,7 Hz, 2H), 3,01 (s a, 1H), 2,18 - 2,39 (m, 1H), 2,02 - 2,18 (m, 2H), 1,88 - 2,02 (m, 1H). CL-EM: m/z 607,1 (M+H)⁺

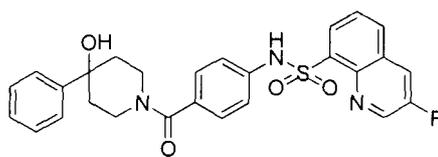
20

Compuesto 218 (Procedimiento general 6, Etapa C)

25

3-fluoro-N-(4-(4-hidroxi-4-fenilpiperidin-1-carbonil)fenil)quinolin-8-sulfonamida

117



30

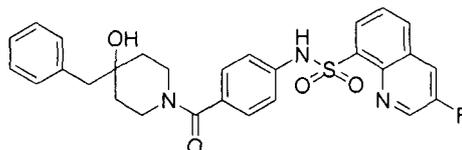
RMN ¹H (CLOROFORMO-d) δ: 9,06 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 8,36 (dd, J = 1,0, 7,2 Hz, 1H), 8,24 (s, 1H), 8,07 - 8,02 (m, 1H), 7,96 - 7,89 (m, 1H), 7,65 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,51 - 7,30 (m, 5H), 7,25 - 7,19 (m, J = 8,2 Hz, 2H), 7,14 - 7,04 (m, J = 8,5 Hz, 2H), 4,59 (s a, 1H), 3,71 - 3,42 (m, 2H), 3,33 (s a, 1H), 1,90 - 1,84 (m, 5H). CL-EM: m/z 506,6 (M+H)⁺

35

Compuesto 128 (Procedimiento general 6, Etapa C)

N-(4-(4-bencil-4-hidroxipiperidin-1-carbonil)fenil)-3-fluoroquinolin-8-sulfonamida

40

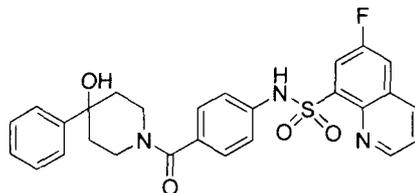


RMN ¹H (CLOROFORMO-d) δ: 9,04 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 8,28 - 8,40 (m, 2H), 8,02 (dd, J = 8,3, 1,1 Hz, 1H), 7,92 (dd, J = 8,2, 2,8 Hz, 1H), 7,63 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,22 - 7,36 (m, 3H), 7,12 - 7,21 (m, 4H), 7,02 - 7,12 (m, 2H), 4,36 (s a, 1H), 3,27 - 3,09 (m, 3H), 2,74 (s, 2H), 1,76 (s a, 3H), 1,59 (s a, 2H). CL-EM: m/z 520,6 (M+H)⁺

45

Compuesto 196 (Procedimiento general 6, Etapa C)

6-fluoro-N-(4-(4-hidroxi-4-fenilpiperidin-1-carbonil)fenil)quinolin-8-sulfonamida

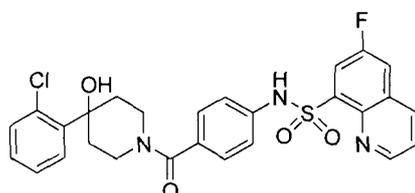


5

RMN ¹H (CLOROFORMO-d) δ: 9,08 - 9,19 (m, 1H), 8,56 (s a, 1H), 8,28 (dd, J = 8,4, 1,3 Hz, 1H), 8,18 (dd, J = 7,6, 2,9 Hz, 1H), 7,61 - 7,73 (m, 2H), 7,44 - 7,49 (m, 2H), 7,39 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 7,29 - 7,34 (m, 1H), 7,21 - 7,27 (m, J = 8,5 Hz, 2H), 7,07 - 7,13 (m, J = 8,5 Hz, 2H), 4,58 (s a, 1H), 3,58 (s a, 1H), 3,51 (s a, 1H), 3,30 (s a, 1H), 1,95 - 2,20 (m, 2H), 1,86 (s a, 3H). CL-EM: m/z 506,6 (M+H)⁺

10

Compuesto 223 (Procedimiento general 6, Etapa C) N-(4-(4-(2-clorofenil)-4-hidroxipiperidin-1-carbonil)fenil)-6-fluoroquinolin-8-sulfonamida



15

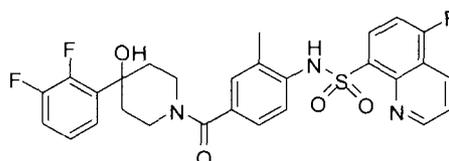
RMN ¹H (CLOROFORMO-d) δ: 8,94 - 9,05 (m, 1H), 8,33 (dd, J = 8,3, 1,6 Hz, 1H), 8,20 (dd, J = 8,6, 3,0 Hz, 1H), 7,76 - 7,83 (m, 1H), 7,67 - 7,74 (m, 1H), 7,57 (dd, J = 8,3, 4,3 Hz, 1H), 7,26 - 7,39 (m, 2H), 7,18 - 7,26 (m, 1H), 7,09 - 7,18 (m, J = 8,6 Hz, 2H), 6,96 - 7,09 (m, J = 8,6 Hz, 2H), 4,45 (s a, 1H), 2,71 (s a, 2H), 1,47 - 1,68 (m, 6H). CL-EM: m/z 540,6 (M+H)⁺

20

Compuesto 220 (Procedimiento general 6, Etapa C)

N-(4-(4-(2,3-difluorofenil)-4-hidroxipiperidin-1-carbonil)-2-metilfenil)-5-fluoroquinolin-8-sulfonamida

25



30

RMN ¹H (CLOROFORMO-d) δ: 9,19 (dd, J = 4,3, 1,6 Hz, 1H), 8,63 (dd, J = 8,5, 1,7 Hz, 1H), 8,36 (dd, J = 8,3, 5,9 Hz, 1H), 7,78 (dd, J = 8,6, 4,3 Hz, 1H), 7,34 - 7,46 (m, 2H), 7,09 - 7,20 (m, 4H), 7,04 (dd, J = 8,3, 1,6 Hz, 1H), 4,58 (s a, 1H), 4,48 (d, J = 10,2 Hz, 1H), 3,52 (s a, 3H), 2,06 - 2,36 (m, 7H). CL-EM: m/z 556,7 (M+H)⁺

Compuesto 232 (Procedimiento general 6, Etapa C)

N-(4-(4-(2-clorofenil)-4-hidroxipiperidin-1-carbonil)-3,5-difluorofenil)quinolin-8-sulfonamida

35



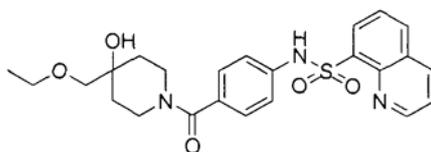
40

RMN ¹H (CLOROFORMO-d) δ: 9,15 (dd, J = 4,3, 1,6 Hz, 1H), 8,75 (s a, 1H), 8,45 (dd, J = 7,4, 1,2 Hz, 1H), 8,36 (dd, J = 8,3, 1,3 Hz, 1H), 8,13 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,63 - 7,72 (m, 2H), 7,50 (dd, J = 7,8, 1,6 Hz, 1H), 7,39 (dd, J = 7,7, 1,5 Hz, 1H), 7,31 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,25 (td, J = 7,5, 1,6 Hz, 1H), 6,69 - 6,80 (m, 2H), 4,67 (d, J = 10,7 Hz, 1H), 3,53 - 3,68 (m, 1H), 3,26 - 3,46 (m, 2H), 2,94 (s a, 1H), 2,32-2,00 (m, 4H). CL-EM: m/z 558,1 (M+H)⁺

Compuesto 246 (Procedimiento general 6, Etapa C)

N-(4-(4-(etoximetil)-4-hidroxipiperidin-1-carbonil)fenil)quinolin-8-sulfonamida

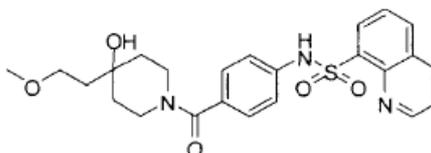
45



5 RMN ¹H (CLOROFORMO-d) δ: 9,10 - 9,20 (m, 1H), 8,55 (s a, 1H), 8,26 - 8,43 (m, 2H), 8,05 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,55 - 7,70 (m, 2H), 7,12 - 7,20 (m, J = 8,5 Hz, 2H), 7,03 - 7,12 (m, J = 8,5 Hz, 2H), 4,37 (s a, 1H), 3,53 (c, J = 6,9 Hz, 2H), 3,45 (s a, 1H), 3,36 (s a, 1H), 3,26 (s, 3H), 2,29 - 2,41 (m, 1H), 1,65 (s a, 3H), 1,55 (s a, 1H), 1,20 (td, J = 7,0, 2,2 Hz, 3H). CL-EM: m/z 470,6 (M+H)⁺

10 Compuesto 225 (Procedimiento general 6, Etapa C)

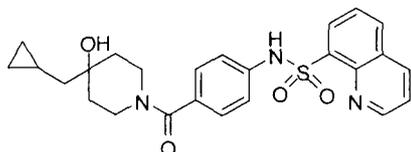
N-[4-(4-hidroxi-4-(2-metoxietil)piperidin-1-carbonil]fenil]quinolin-8-sulfonamida



15 RMN ¹H (CLOROFORMO-d) δ: 1,28 (s a, 3H), 1,58 (s a, 2H), 1,73 - 1,79 (m, 4H), 2,04 (d, J = 4,99 Hz, 1H), 3,25 (s a, 1H), 3,45 (s a, 2H), 3,65 (s a, 2H), 4,38 (s a, 1H), 7,11 (m, J = 8,22 Hz, 2H), 7,18 (m, J = 8,51 Hz, 2H), 7,61 - 7,72 (m, 2H), 8,09 (d, J = 8,22 Hz, 1H), 8,36 - 8,44 (m, 2H), 8,86 (s a, 1H), 9,19 - 9,24 (m, 1H). CL-EM: m/z 470,6 (M+H)⁺

20 Compuesto 144 (Procedimiento general 6, Etapa C)

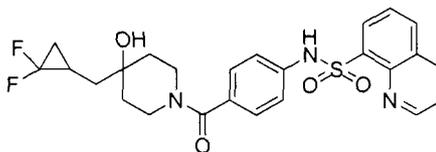
N-(4-(4-(ciclopropilmetil)-4-hidroxipiperidin-1-carbonil)fenil)quinolin-8-sulfonamida



25 RMN ¹H (CLOROFORMO-d) δ: 9,19 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 8,67 (s, 1H), 8,40 (dd, J = 7,3, 1,3 Hz, 1H), 8,35 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 8,07 (dd, J = 8,2, 1,2 Hz, 1H), 7,70 - 7,58 (m, 2H), 7,18 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,10 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 4,37 (s, 1H), 3,42 (d, J = 38,4 Hz, 2H), 3,20 (s, 1H), 1,62 (d, J = 56,1 Hz, 4H), 1,42 (s, 2H), 0,80 - 0,66 (m, 1H), 0,59 - 0,46 (m, 2H), 0,10 (c, J = 4,9 Hz, 2H). CL-EM: m/z 466,6 (M+H)⁺

30 Compuesto 176 (Procedimiento general 6, Etapa C)

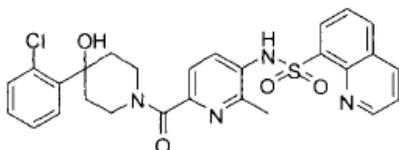
N-(4-(4-((2,2-difluorociclopropil)metil)-4-hidroxipiperidin-1-carbonil)fenil)quinolin-8-sulfonamida



35 RMN ¹H (CLOROFORMO-d) δ: 9,17 (dd, J = 4,3, 1,6 Hz, 1H), 8,64 (s a, 1H), 8,28 - 8,43 (m, 2H), 8,07 (dd, J = 8,1, 1,3 Hz, 1H), 7,54 - 7,71 (m, 2H), 7,13 - 7,21 (m, 2H), 7,06 - 7,13 (m, 2H), 4,23 - 4,51 (m, 1H), 3,49 (d, J = 13,2 Hz, 1H), 3,34 (s a, 1H), 3,23 (s a, 1H), 1,58 (s a, 2H), 1,38 - 1,56 (m, 5H), 0,77 - 1,02 (m, 3H). CL-EM: m/z 502,6 (M+H)⁺

40 Compuesto 210 (Procedimiento general 6, Etapa C)

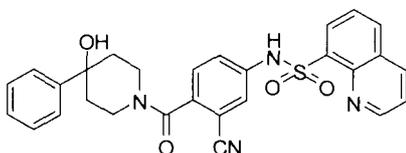
N-(6-(4-(2-clorofenil)-4-hidroxipiperidin-1-carbonil)-2-metilpiridin-3-il)quinolin-8-sulfonamida



5 RMN ¹H (CLOROFORMO-d) δ: 9,14 (dd, J = 4,4, 1,6 Hz, 1H), 8,46 (dd, J = 7,3, 1,3 Hz, 1H), 8,34 (dd, J = 8,3, 1,5 Hz, 1H), 8,09 - 8,14 (m, 1H), 7,78 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,61 - 7,71 (m, 2H), 7,50 (dd, J = 7,8, 1,5 Hz, 1H), 7,39 (dd, J = 7,7, 1,4 Hz, 1H), 7,31 (s, 1H), 7,22 - 7,28 (m, 1H), 4,63 (d, J = 13,1 Hz, 1H), 3,84 (d, J = 13,6 Hz, 1H), 3,54 - 3,64 (m, 1H), 3,33 (td, J = 12,9, 2,6 Hz, 1H), 2,46 (s, 3H), 2,24 - 2,38 (m, 2H), 1,97 - 2,16 (m, 2H), 1,60 - 1,75 (m, 2H). CL-EM: m/z 537,7 (M+H)⁺

10 Compuesto 261 (Procedimiento general 6, Etapa C)

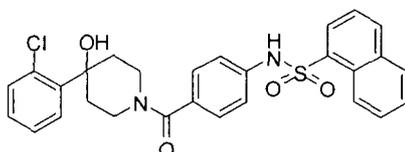
N-(3-ciano-4-(4-hidroxi-4-fenilpiperidin-1-carbonil)fenil)quinolin-8-sulfonamida



15 RMN ¹H (CLOROFORMO-d) δ: 9,20 (dd, J = 4,3, 1,6 Hz, 1H), 8,43 (dd, J = 12,5,7,8 Hz, 1H), 8,43 (dd, J = 15,6, 7,9 Hz, 1H), 8,14 (dd, J = 8,2, 1,2 Hz, 1H), 7,66 - 7,74 (m, 2H), 7,45 - 7,49 (m, 4H), 7,39 (d, J = 7,6 Hz, 4H), 4,64 (d, J = 13,5 Hz, 2H), 3,74 (d, J = 7,0 Hz, 2H), 3,27 (s a, 1H), 3,13 (s a, 1H), 2,02 (dd, J = 14,2, 4,0 Hz, 4H). CL-EM: m/z 512,6 (M+H)⁺

20 Compuesto 197 (Procedimiento general 6, Etapa C)

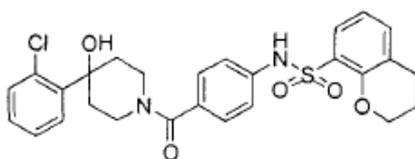
N-(4-(4-(2-clorofenil)-4-hidroxipiperidin-1-carbonil)fenil)naftaleno-1-sulfonamida



25 RMN ¹H (CLOROFORMO-d) δ: 8,70 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 8,25 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 8,05 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,94 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,57 - 7,70 (m, 3H), 7,46 - 7,55 (m, 2H), 7,36 - 7,43 (m, 1H), 7,19 - 7,27 (m, 3H), 7,00 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 4,64 (s a, 1H), 3,56 (s a, 1H), 3,51 (s, 1H), 3,31 (s a, 1H), 2,36 (s a, 1H), 2,15 - 2,23 (m, 1H), 1,91 - 2,13 (m, 3H). CL-EM: m/z 521,0 (M+H)⁺

30 Compuesto 102 (Procedimiento general 6, Etapa C)

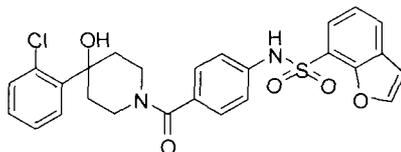
N-(4-(4-(2-clorofenil)-4-hidroxipiperidin-1-carbonil)fenil)croman-8-sulfonamida



35 RMN ¹H (CLOROFORMO-d) δ: 7,68 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,54 (dd, J = 7,8, 1,6 Hz, 1H), 7,39 (dd, J = 7,7, 1,5 Hz, 1H), 7,29 - 7,33 (m, 2H), 7,19 - 7,28 (m, 2H), 7,17 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 6,87 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 4,63 (s a, 1H), 4,36 - 4,47 (m, 2H), 3,61 (s a, 2H), 3,31 (s a, 1H), 2,81 (t, J = 6,3 Hz, 2H), 2,39 (s a, 1H), 2,14 - 2,32 (m, 1H), 2,01 - 2,12 (m, 3H), 1,87 - 2,01 (m, 1H), 1,71 (d, J = 14,2 Hz, 1H). CL-EM: m/z 527,7 (M+H)⁺

40 Compuesto 186 (Procedimiento general 6, Etapa C)

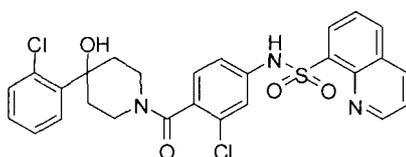
N-(4-(4-(2-clorofenil)-4-hidroxipiperidin-1-carbonil)fenil)benzofuran-7-sulfonamida



5 RMN ¹H (CLOROFORMO-d) δ: 7,75 - 7,88 (m, 3H), 7,52 (dd, J = 7,9, 1,5 Hz, 1H), 7,40 (dd, J = 7,5, 1,3 Hz, 1H), 7,30 - 7,35 (m, 2H), 7,21 - 7,28 (m, 3H), 7,10 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 6,90 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 4,64 (s a, 1H), 3,59 (s a, 1H), 3,51 (s, 1H), 3,31 (s a, 1H), 2,91 (s, 1H), 2,14 - 2,31 (m, 1H), 2,09 (s a, 1H), 1,86 - 2,07 (m, 2H). CL-EM: m/z 511,0 (M+H)⁺

Compuesto 157 (Procedimiento general 6, Etapa C)

10 N-(3-cloro-4-(4-(2-clorofenil)-4-hidroxipiperidin-1-carbonil)fenil)quinolin-8-sulfonamida

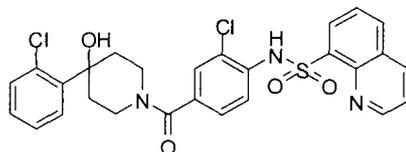


15 RMN ¹H (CLOROFORMO-d) δ: 9,16 (d, J = 4,0 Hz, 1H), 8,42 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 8,35 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 8,10 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 8,03 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 7,61 - 7,69 (m, 2H), 7,47 - 7,55 (m, 1H), 7,39 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,19 - 7,25 (m, 1H), 7,16 (s, 1H), 6,95 - 7,13 (m, 3H), 4,63 - 4,73 (m, 1H), 3,61 (d, J = 11,0 Hz, 1H), 3,21 - 3,35 (m, 2H), 2,35 (td, J = 13,2, 4,6 Hz, 2H), 2,10 (t, J = 11,3 Hz, 2H). CL-EM: m/z 556,5 (M+H)⁺

Compuesto 222 (Procedimiento general 6, Etapa C)

20

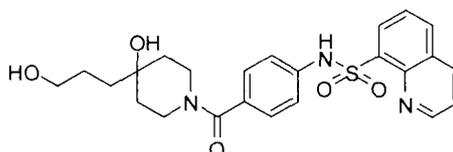
N-(2-cloro-4-(4-(2-chlorofenil)-4-hidroxipiperidin-1-carbonil)fenil)quinolin-8-sulfonamida



25 RMN ¹H (CLOROFORMO-d) δ: 9,13 (dd, J = 4,3, 1,6 Hz, 1H), 8,92 (s a, 1H), 8,48 (dd, J = 7,4, 1,2 Hz, 1H), 8,29 (dd, J = 8,3, 1,6 Hz, 1H), 8,05 - 8,12 (m, 1H), 7,84 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,58 - 7,68 (m, 2H), 7,51 (dd, J = 7,8, 1,6 Hz, 1H), 7,40 (dd, J = 7,7, 1,5 Hz, 1H), 7,30 - 7,34 (m, 1H), 7,23 - 7,27 (m, 1H), 7,19 (dd, J = 8,6, 1,9 Hz, 1H), 4,60 (s a, 1H), 3,61 (s a, 2H), 3,31 (s a, 1H), 2,91 (s a, 1H), 2,14 - 2,27 (m, 1H), 1,91 - 2,14 (m, 3H). CL-EM: m/z 556,5 (M+H)⁺

30 Compuesto 253 (Procedimiento general 6, Etapa C)

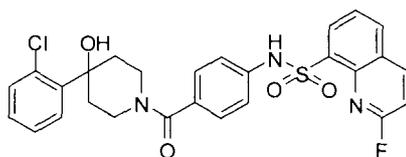
N-(4-(4-hidroxi-4-(3-hidroxipropil)piperidin-1-carbonil)fenil)quinolin-8-sulfonamida



35 RMN ¹H (DMSO-d₆) δ: 10,40 (s, 1H), 9,13 (dd, J = 4,1, 1,8 Hz, 1H), 8,52 (dd, J = 8,5, 1,8 Hz, 1H), 8,42 (dd, J = 7,3, 1,2 Hz, 1H), 8,29 (dd, J = 8,2, 1,5 Hz, 1H), 7,63 - 7,85 (m, 2H), 7,01 - 7,16 (m, 4H), 4,39 (s a, 1H), 4,25 (s, 1H), 3,17 (s a, 2H), 3,07 (s a, 1H), 1,39 - 1,51 (m, 3H), 1,34 (dd, J = 9,4, 5,6 Hz, 5H). CL-EM: m/z 470,2 (M+H)⁺

40 Compuesto 224 (Procedimiento general 6, Etapa C)

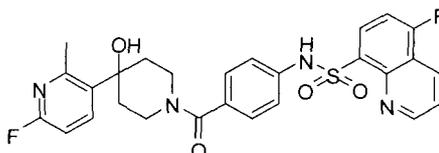
N-(4-(4-(2-clorofenil)-4-hidroxipiperidin-1-carbonil)fenil)-2-fluoroquinolin-8-sulfonamida



5 RMN ¹H (CLOROFORMO-d) δ: 8,33 - 8,48 (m, 2H), 8,02 - 8,07 (m, 2H), 7,60 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,49 (dd, J = 7,8, 1,3 Hz, 1H), 7,37 (dd, J = 7,7, 1,5 Hz, 1H), 7,28 (s a, 1H), 7,21 - 7,25 (m, 2H), 7,20 (s, 1H), 7,11 - 7,16 (m, 2H), 3,56 (s a, 3H), 2,18 - 2,38 (m, 2H), 1,64 (s a, 4H). CL-EM: m/z 540,6 (M+H)⁺

Compuesto 229 (Procedimiento general 6, Etapa C)

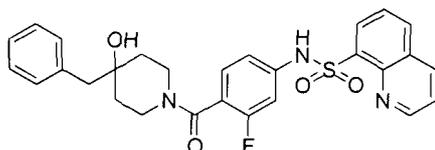
10 5-fluoro-N-(4-(4-(6-fluoro-2-metilpiridin-3-il)-4-hidroxipiperidin-1-carbonil)fenil)quinolin-8-sulfonamida



15 RMN ¹H (CLOROFORMO-d) δ: 9,21 (dd, J = 4,3, 1,6 Hz, 1H), 8,57 (dd, J = 8,6, 1,6 Hz, 1H), 8,34 - 8,45 (m, 2H), 7,68 - 7,74 (m, 2H), 7,27 (s, 1H), 7,17 - 7,22 (m, J = 8,3 Hz, 2H), 7,05 - 7,11 (m, J = 8,3 Hz, 2H), 6,70 (dd, J = 8,5, 3,6 Hz, 1H), 3,46 - 3,65 (m, 2H), 1,91 - 2,08 (m, 4H), 1,62 - 1,82 (m, 4H). CL-EM: m/z 539,7 (M+H)⁺

Compuesto 115 (Procedimiento general 6, Etapa C)

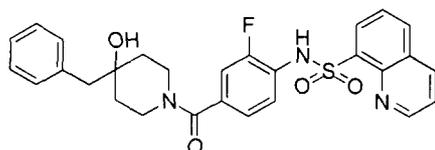
20 N-(4-(4-bencil-4-hidroxipiperidin-1-carbonil)-3-fluorofenil)quinolin-8-sulfonamida



25 RMN ¹H (DMSO-d₆) δ: 10,67 (s, 1H), 9,119 - 9,110 (m, 1H), 8,48 (dd, 2H, J = 8 Hz y J = 7,2 Hz), 8,29 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 7,77 - 7,69 (m, 2H), 7,25 - 7,06 (m, 6H), 6,94 - 6,90 (m, 2H), 4,45 (s, 1H), 4,12 - 4,09 (m, 1H), 3,17 - 2,98 (m, 3H), 2,68 (s, 2H), 1,39 - 1,23 (m, 4H). CL-EM: m/z 520,6 (M+H)⁺

Compuesto 163 (Procedimiento general 6, Etapa C)

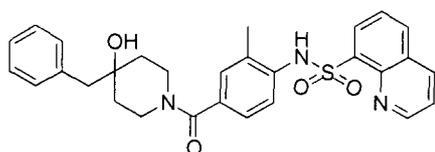
30 N-(4-(4-bencil-4-hidroxipiperidin-1-carbonil)-2-fluorofenil)quinolin-8-sulfonamida



35 RMN ¹H (DMSO-d₆) δ: 9,88 (s a, 1H), 9,08 - 9,06 (m, 1H), 8,57 - 8,54 (m, 1H), 8,29 (t, 2H, J = 8,4 Hz), 7,31 - 7,17 (m, 6H), 7,08 - 7,03 (m, 2H), 4,44 (s, 1H), 4,09 - 4,01 (m, 1H), 3,21 - 3,02 (m, 3H), 2,65 (s, 2H), 1,41 - 1,23 (m, 4H). CL-EM: m/z 520,6 (M+H)⁺

Compuesto 101 (Procedimiento general 6, Etapa C)

40 N-(4-(4-bencil-4-hidroxipiperidin-1-carbonil)-2-metilfenil)quinolin-8-sulfonamida

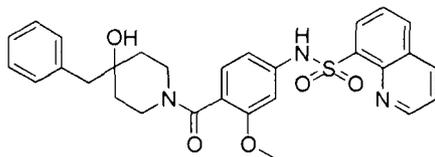


RMN ¹H (DMSO-d₆) δ: 9,35 (s, 1H), 9,3 - 9,12 (m, 1H), 8,57 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 8,28 (dd, 2H, J = 8,8 Hz y J = 7,2 Hz), 7,77 - 7,68 (m, 2H), 7,25 - 7,17 (m, 5H), 7,04 - 6,95 (m, 3H), 4,08 (s a, 1H), 3,39 - 3,37 (m, 1H), 3,22 - 3,01 (m, 3H),

2,65 (s, 2H), 2,04 (s, 3H), 1,40 - 1,24 (m, 4H). CL-EM: m/z 516,6 (M+H)⁺

Compuesto 112 (Procedimiento general 6, Etapa C)

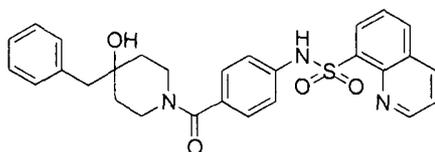
5 N-(4-(4-bencil-4-hidroxipiperidin-1-carbonil)-3-metoxifenil)quinolin-8-sulfonamida



10 RMN ¹H (DMSO-d₆) δ: 10,26 (s a, 1H), 9,13 (s a, 1H), 8,49 - 8,21 (m, 2H), 7,71 - 7,69 (m, 2H), 7,23 - 7,17 (m, 5H), 6,80 - 6,61 (m, 3H), 4,08 - 4,07 (m, 1H), 3,54 (s, 3H), 3,18 (s, 2H), 2,92 - 2,84 (m, 2H), 2,66 - 2,62 (m, 2H), 1,45 - 1,34 (m, 4H). CL-EM: m/z 532,6 (M+H)⁺

Compuesto 131 (Procedimiento general 6, Etapa C)

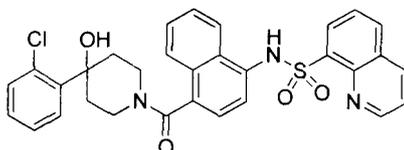
15 N-(4-(4-bencil-4-hidroxipiperidin-1-carbonil)fenil)quinolin-8-sulfonamida



20 RMN ¹H (CLOROFORMO-d) δ: 9,14 - 9,13 (m, 1H), 8,36 - 8,27 (m, 2H), 8,04 - 8,02 (m, 1H), 7,62 - 7,56 (m, 2H), 7,33 - 7,27 (m, 2H), 7,16 - 7,15 (m, 3H), 7,14 - 7,13 (m, 2H), 4,36 (s a, 1H), 3,72 - 3,66 (m, 1H), 3,44 - 3,42 (m, 2H), 3,18 - 3,12 (m, 1H), 2,74 (s, 2H), 1,48 - 1,42 (m, 4H). CL-EM: m/z 502,6 (M+H)⁺

Compuesto 226 (Procedimiento general 6, Etapa C)

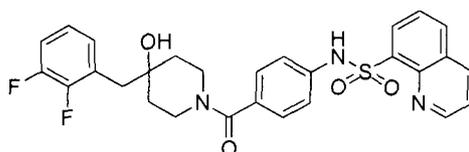
25 N-(4-(4-(2-clorofenil)-4-hidroxipiperidin-1-carbonil)naftalen-1-il)quinolin-8-sulfonamida



30 RMN ¹H (CLOROFORMO-d) δ: 9,27 (d, J = 4,3 Hz, 2H), 8,39 - 8,48 (m, 2H), 8,29 - 8,38 (m, 1H), 8,12 (dd, J = 7,5, 4,3 Hz, 1H), 7,83 - 7,92 (m, 1H), 7,65 - 7,76 (m, 2H), 7,48 - 7,57 (m, 3H), 7,39 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,20 - 7,27 (m, 2H), 7,16 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 4,88 (s a, 1H), 3,33 - 3,59 (m, 2H), 3,17 - 3,33 (m, 2H), 2,56 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 2,45 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 1,85 (d, J = 11,0 Hz, 1H), 1,73 (d, J = 16,1 Hz, 1H). CL-EM: m/z 573,1 (M+H)⁺

Compuesto 169 (Procedimiento general 6, Etapa C)

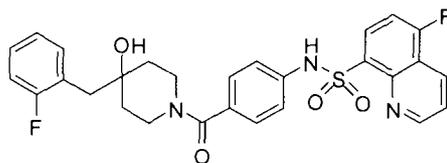
35 N-(4-(4-(2,3-difluorobencil)-4-hidroxipiperidin-1-carbonil)fenil)quinolin-8-sulfonamida



40 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 9,16 (dd, J = 4,2, 1,4 Hz, 1H), 8,38 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 8,31 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 8,06 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,69-7,57 (m, 2H), 7,17 - 7,13 (m, 2H), 7,13-7,05 (m, 3H), 7,04-6,92 (m, 2H), 6,73 (s, 1H), 4,39 (s, 1H), 3,87 (s, 1H), 3,40 (s, 1H), 3,23 (s, 1H), 2,84-2,74 (m, 2H), 1,74-1,60 (m, 2H), 1,71 - 1,59 (m, 4H). CL-EM: m/z 538,6 (M+H)⁺

45 Compuesto 158 (Procedimiento general 6, Etapa C)

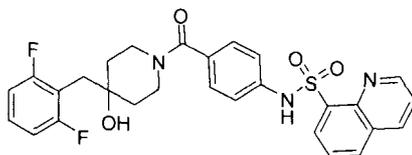
5-fluoro-N-(4-(4-(2-fluorobencil)-4-hidroxipiperidin-1-carbonil)fenil)quinolin-8-sulfonamida



5 RMN ¹H (CLOROFORMO-d) δ: 9,19 (s, 1H), 8,53 (s, 1H), 8,41 - 8,33 (m, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,24 (dd, J = 13,3, 6,0 Hz, 2H), 7,17 (dd, J = 14,0, 7,9 Hz, 3H), 7,13 - 7,08 (m, 2H), 7,05 (d, J = 7,6 Hz, 3H), 4,37 (s, 1H), 3,49 - 3,05 (m, 3H), 2,82 (s, 2H), 1,78 - 1,50 (m, 4H). CL-EM: m/z 538,1 (M+H)⁺

Compuesto 120 (Procedimiento general 6, Etapa C)

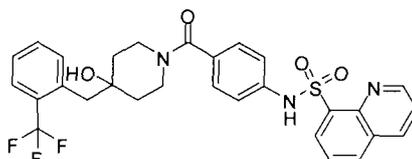
10 N-(4-(4-(2,6-difluorobencil)-4-hidroxipiperidin-1-carbonil)fenil)quinolin-8-sulfonamida



15 RMN ¹H (CLOROFORMO-d) δ: 9,16 (dd, J = 4,3, 1,9 Hz, 1H), 8,58 (s a, 1H), 8,35 (dd, J = 18,0, 7,8 Hz, 1H), 8,35 (dd, J = 17,9, 7,9 Hz, 1H), 8,06 (dd, J = 8,3, 1,3 Hz, 1H), 7,57 - 7,69 (m, 2H), 7,19 - 7,27 (m, 1H), 7,14 - 7,19 (m, 2H), 7,05 - 7,11 (m, 2H), 6,86 - 6,94 (m, 2H), 4,35 - 4,45 (m, 1H), 3,41 - 3,53 (m, 1H), 3,31 (s a, 1H), 3,08 - 3,20 (m, 1H), 2,88 - 2,92 (m, 1H), 2,82 (s, 1H), 1,70 (s a, 1H), 1,64 (dd, J = 11,1,6,9 Hz, 2H), 1,43 - 1,58 (m, 2H). CL-EM: m/z 538,7 (M+H)⁺

Compuesto 109 (Procedimiento general 6, Etapa C)

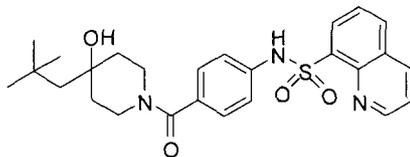
20 N-(4-(4-hidroxi-4-(2-(trifluorometil)bencil)piperidin-1-carbonil)fenil)quinolin-8-sulfonamida



25 RMN ¹H (CLOROFORMO-d) δ: 9,15 (dd, J = 4,3, 1,6 Hz, 1H), 8,60 (s a, 1H), 8,27 - 8,40 (m, 2H), 8,04 (dd, J = 8,2, 1,2 Hz, 1H), 7,55 - 7,71 (m, 3H), 7,43 - 7,54 (m, 2H), 7,31 - 7,40 (m, 1H), 7,12 - 7,21 (m, J = 8,6 Hz, 2H), 7,01 - 7,12 (m, J = 8,6 Hz, 2H), 4,41 (s a, 1H), 3,46 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 3,27 (s a, 1H), 3,05 (s a, 1H), 2,98 (s, 2H), 1,83 (s a, 1H), 1,66 (s a, 2H), 1,56 (s a, 2H), 1,45 (s a, 1H). CL-EM: m/z 570,7 (M+H)⁺

Compuesto 117 (Procedimiento general 6, Etapa C)

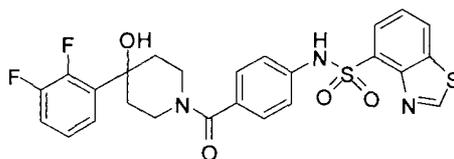
30 N-(4-(4-hidroxi-4-neopentilpiperidin-1-carbonil)fenil)quinolin-8-sulfonamida



35 RMN ¹H (CLOROFORMO-d) δ: 9,20 (d, J = 2,9 Hz, 1H), 8,73 (s, 1H), 8,41 (dd, J = 7,3, 1,2 Hz, 1H), 8,36 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 8,08 (dd, J = 8,2, 1,2 Hz, 1H), 7,70 - 7,60 (m, 2H), 7,18 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,10 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 4,36 (s, 1H), 3,39 (d, J = 33,4 Hz, 2H), 3,16 (s, 1H), 1,75 - 1,57 (m, 4H), 1,49 (s, 2H), 1,05 (s, 9H). CL-EM: m/z 482,7 (M+H)⁺

Compuesto 178 (Procedimiento general 6, Etapa C)

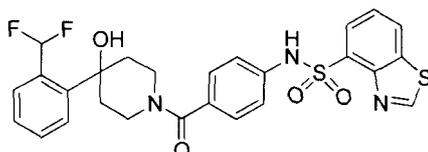
40 N-(4-(4-(2,3-difluorofenil)-4-hidroxipiperidin-1-carbonil)fenil)benzo[d]tiazol-4-sulfonamida



5 RMN ¹H (DMSO-d₆) δ: 10,79 (s, 1H), 9,66 (s, 1H), 8,50 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 8,12 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,65 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,41 (t, J = 7,4 Hz, 1H), 7,33 (c, J = 8,2 Hz, 1H), 7,16 - 7,24 (m, 3H), 7,11 - 7,15 (m, 2H), 4,31 (s a, 1H), 3,32-3,13 (s a, 3H), 2,00 (d, J = 7,3 Hz, 2H), 1,63 (s a, 2H). CL-EM: m/z 530,6 (M+H)⁺

Compuesto 215 (Procedimiento general 6, Etapa C)

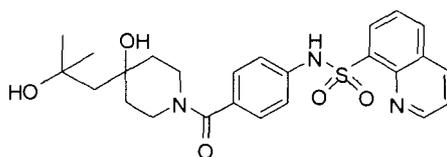
10 N-(4-(4-(2-(difluorometil)fenil)-4-hidroxi-piperidin-1-carbonil)fenil)benzo[d]tiazol-4-sulfonamida



15 RMN ¹H (CLOROFORMO-d) δ: 9,31 (s a, 1H), 8,19 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 8,08 - 8,14 (m, 1H), 7,93 - 8,03 (m, 1H), 7,84 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 7,48 - 7,60 (m, 2H), 7,44 (s a, 1H), 7,37 (s a, 1H), 7,23 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,10 - 7,18 (m, 2H), 4,91 - 5,06 (m, 1H), 4,54 - 4,73 (m, 1H), 3,80 (s a, 2H), 3,72 (s a, 1H), 3,45 - 3,65 (m, 2H), 2,32 - 2,61 (m, 2H). CL-EM: m/z 544,7 (M+H)⁺

Compuesto 241 (Procedimiento general 6, Etapa C)

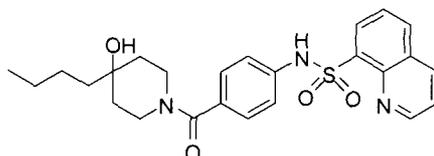
20 N-(4-(4-hidroxi-4-(2-hidroxi-2-metilpropil)piperidin-1-carbonil)fenil)quinolin-8-sulfonamida



25 RMN ¹H (CLOROFORMO-d) δ: 9,16 (dd, J = 4,3, 1,8 Hz, 1H), 8,56 (s a, 1H), 8,38 (dd, J = 7,3, 1,3 Hz, 1H), 8,31 (dd, J = 8,4, 1,6 Hz, 1H), 8,06 (dd, J = 8,3, 1,1 Hz, 1H), 7,57 - 7,67 (m, 2H), 7,17 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,08 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 4,31 (s a, 1H), 3,40 (s a, 2H), 3,21 (s a, 1H), 1,86 - 1,65 (m. a., 6H), 1,36 (s, 6H). CL-EM: m/z 484,6 (M+H)⁺

Compuesto 167 (Procedimiento general 6, Etapa C)

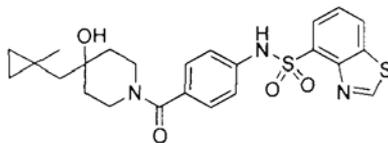
30 N-(4-(4-butyl-4-hidroxi-piperidin-1-carbonil)fenil)quinolin-8-sulfonamida



35 RMN ¹H (CLOROFORMO-d) δ: 9,16 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 8,59 (s a, 1H), 8,25 - 8,42 (m, 2H), 8,06 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,55 - 7,68 (m, 2H), 7,17 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 7,08 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 4,33 (s a, 1H), 3,42 (s a, 1H), 3,34 (s a, 1H), 3,19 (s a, 1H), 1,60 (s a, 2H), 1,37 - 1,37 (m, 11H), 0,9 (t, J = 6,6 Hz, 3H). CL-EM: m/z 468,6 (M+H)⁺

Compuesto 132 (Procedimiento general 6, Etapa C)

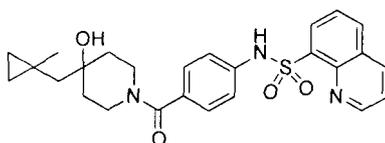
40 N-(4-(4-hidroxi-4-((1-metilciclopropil)metil)piperidin-1-carbonil)fenil)benzo[d]tiazol-4-sulfonamida



5 RMN ¹H (CLOROFORMO-d) δ: 9,31 (s, 1H), 8,15 - 8,23 (m, 1H), 8,06 - 8,13 (m, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,54 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,16 - 7,24 (m, J = 8,3 Hz, 2H), 7,07 - 7,14 (m, J = 8,3 Hz, 2H), 4,34 (s a, 1H), 3,29 (s a, 3H), 1,66 (s a, 2H), 1,47 (s, 2H), 1,33 (s a, 1H), 1,28 (s, 1H), 1,17 (s, 3H), 0,25 - 0,38 (m, 4H). CL-EM: m/z 480,6 (M+H)⁺

Compuesto 121 (Procedimiento general 6, Etapa C)

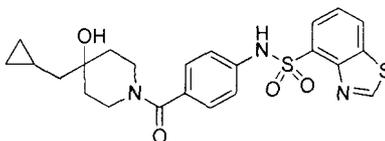
10 N-(4-(4-hidroxi-4-((1-metilciclopropil)metil)piperidin-1-carbonil)fenil)quinolin-8-sulfonamida



15 RMN ¹H (CLOROFORMO-d) δ: 9,16 (dd, J = 4,3, 1,6 Hz, 1H), 8,56 (s a, 1H), 8,38 (dd, J = 7,5, 1,3 Hz, 1H), 8,32 (dd, J = 8,3, 1,6 Hz, 1H), 8,06 (dd, J = 8,2, 1,2 Hz, 1H), 7,58 - 7,67 (m, 2H), 7,14 - 7,20 (m, J = 8,6 Hz, 2H), 7,04 - 7,11 (m, J = 8,6 Hz, 2H), 4,36 (s a, 1H), 3,44 (s a, 1H), 3,36 (s a, 1H), 3,17 (s a, 1H), 1,74 (s a, 1H), 1,70 (s a, 1H), 1,63 (d, J = 6,7 Hz, 3H), 1,46 (s, 2H), 1,17 (s, 3H), 0,24 - 0,37 (m, 4H). CL-EM: m/z 480,6 (M+H)⁺

Compuesto 198 (Procedimiento general 6, Etapa C)

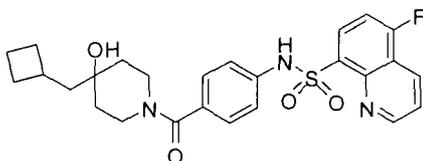
20 N-(4-(4-(ciclopropilmetil)-4-hidroxipiperidin-1-carbonil)fenil)benzo[d]tiazol-4-sulfonamida



25 RMN ¹H (CLOROFORMO-d) δ: 9,31 (s a, 1H), 8,19 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 8,10 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,54 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 7,20 (s a, 2H), 7,12 (s a, 2H), 4,38 (s a, 1H), 3,51 (s a, 1H), 3,36 (s a, 2H), 2,06 (s a, 2H), 1,69 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 1,43 (s a, 2H), 0,74 (s a, 1H), 0,53 (d, J = 7,5 Hz, 2H), 0,11 (d, J = 4,3 Hz, 2H). CL-EM: m/z 472,6 (M+H)⁺

Compuesto 201 (Procedimiento general 6, Etapa C)

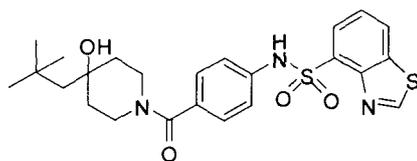
30 N-(4-(4-(ciclobutilmetil)-4-hidroxipiperidin-1-carbonil)fenil)-5-fluoroquinolin-8-sulfonamida



35 RMN ¹H (CLOROFORMO-d) δ: 9,21 (dd, J = 4,2, 1,5 Hz, 1H), 8,57 (dd, J = 8,5, 1,5 Hz, 1H), 8,37 (dd, J = 8,2, 5,7 Hz, 2H), 7,70 (dd, J = 8,5, 4,3 Hz, 1H), 7,26 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,17 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,07 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 4,33 (s, 1H), 3,54 - 3,08 (m, 4H), 2,49 (dd, J = 15,5, 7,7 Hz, 1H), 2,13 - 2,01 (m, 2H), 1,91 (dd, J = 18,4, 9,4 Hz, 1H), 1,83 - 1,75 (m, 1H), 1,60 (d, J = 7,0 Hz, 5H), 1,48 - 1,51 (m, 2H), 1,42 (s, 2H), 1,27 (s, 2H). CL-EM: m/z 498,6 (M+H)⁺

Compuesto 134 (Procedimiento general 6, Etapa C)

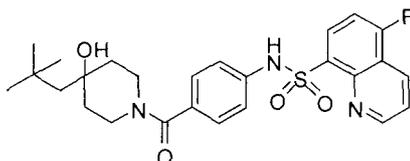
40 N-(4-(4-hidroxi-4-neopentilpiperidin-1-carbonil)fenil)benzo[d]tiazol-4-sulfonamida



RMN ¹H (CLOROFORMO-d) δ: 9,31 (s, 1H), 8,19 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 8,10 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,54 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 7,18 - 7,22 (m, J = 8,3 Hz, 2H), 7,09 - 7,13 (m, J = 8,3 Hz, 2H), 1,65 (s a, 4H), 1,50 (s, 2H), 1,28 (s, 4H), 1,05 (s, 9H). CL-EM: m/z 488,6 (M+H)⁺

Compuesto 187 (Procedimiento general 6, Etapa C)

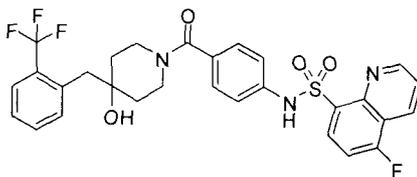
5-fluoro-N-(4-(4-hidroxi-4-neopentilpiperidin-1-carbonil)fenil)quinolin-8-sulfonamida



RMN ¹H (CLOROFORMO-d) δ: 9,23 (dd, J = 4,3, 1,5 Hz, 1H), 8,60 (dd, J = 8,5, 1,5 Hz, 1H), 8,44 (s, 1H), 8,39 (dd, J = 8,3, 5,7 Hz, 1H), 7,72 (dd, J = 8,5, 4,3 Hz, 1H), 7,31 - 7,26 (m, 1H), 7,18 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,08 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 4,36 (s, 1H), 3,50 - 3,02 (m, 3H), 1,70 - 1,58 (m, 4H), 1,49 (s, 2H), 1,06 (d, J = 8,3 Hz, 9H). CL-EM: m/z 500,71 (M+H)⁺

Compuesto 208 (Procedimiento general 6, Etapa C)

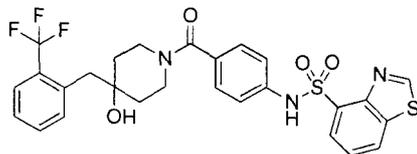
5-fluoro-N-(4-(4-hidroxi-4-(2-(trifluorometil)encil)piperidin-1-carbonil)fenil)quinolin-8-sulfonamida



RMN ¹H (CLOROFORMO-d) δ: 1,46 - 1,64 (m, 3H), 1,81 (s a, 1H), 2,98 (s, 2H), 3,05 (s a, 1H), 3,28 (s a, 1H), 3,38 - 3,51 (m, 1H), 4,42 (s a, 1H), 7,06 (m, J = 8,33 Hz, 2H), 7,16 (m, J = 8,33 Hz, 2H), 7,23 - 7,27 (m, 1H), 7,32 - 7,39 (m, 1H), 7,44 - 7,53 (m, 2H), 7,64 - 7,72 (m, 2H), 8,37 (dd, J = 8,19, 5,78 Hz, 1H), 8,41 (s, 1H), 8,55 (dd, J = 8,60, 1,61 Hz, 1H), 9,20 (dd, J = 4,30, 1,61 Hz, 1H). CL-EM: m/z 588,7 (M+H)⁺

Compuesto 412 (Procedimiento general 6, Etapa C)

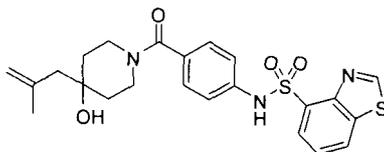
N-(4-(4-hidroxi-4-(2-(trifluorometil)encil)piperidin-1-carbonil)fenil)benzo[d]tiazol-4-sulfonamida



RMN ¹H (CLOROFORMO-d) δ: 1,44 (s a, 1H), 1,51 - 1,70 (m, 3H), 2,99 (s, 2H), 3,06 (s a, 1H), 3,30 (s a, 1H), 3,39 - 3,47 (m, 1H), 4,42 (s a, 1H), 7,10 (m, J = 8,60 Hz, 2H), 7,17 (m, J = 8,60 Hz, 2H), 7,33 - 7,40 (m, 1H), 7,45 - 7,56 (m, 3H), 7,67 (d, J = 7,79 Hz, 1H), 8,10 (dd, J = 7,52, 1,07 Hz, 1H), 8,17 (dd, J = 8,06, 0,81 Hz, 1H), 8,22 (s, 1H), 9,29 (s, 1H). CL-EM: m/z 576,7 (M+H)⁺

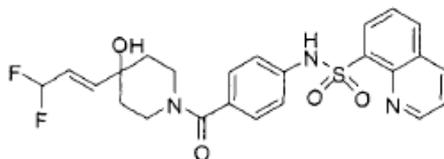
Compuesto 181 (Procedimiento general 6, Etapa C)

N-(4-(4-hidroxi-4-(2-metilalil)piperidin-1-carbonil)fenil)benzo[d]tiazol-4-sulfonamida



5 RMN ¹H (CLOROFORMO-d) δ: 9,30 (s, 1H), 8,18 (dd, J = 8,1, 0,8 Hz, 1H), 8,08 - 8,14 (m, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,53 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,17 - 7,24 (m, 2H), 7,06 - 7,15 (m, 2H), 4,96 - 5,03 (m, 1H), 4,78 (s, 1H), 4,36 (s a, 1H), 3,44 (s a, 1H), 3,35 (s a, 1H), 3,17 (s a, 1H), 2,18 - 2,22 (m, 2H), 1,82 (s, 3H), 1,63 (s a, 2H), 1,48 (s a, 2H). CL-EM: m/z 472,69 (M+H)⁺

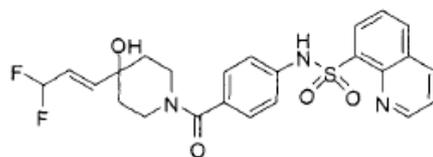
Compuesto 414 (Procedimiento general 6, Etapa C)



10 RMN ¹H (CLOROFORMO-d) δ: 9,14 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 8,80 (s a, 1H), 8,43 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 8,36 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 8,13 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,62 - 7,72 (m, 2H), 7,53 (s, 1H), 7,23 - 7,33 (m, 2H), 6,84 (t, J = 56 Hz, 1H), 4,36 (s a, 1H), 3,42 (s a, 2H), 3,22 (s a, 1H), 1,84 (dt, J = 12,9, 6,4 Hz, 1H), 1,64 (s a, 2H), 1,52 (s a, 2H), 1,42 (d, J = 5,9 Hz, 2H), 0,98 (d, J = 6,7 Hz, 6H). CL-EM: m/z 518,7 (M+H)⁺

Compuesto 415 (Procedimiento general 6, Etapa C)

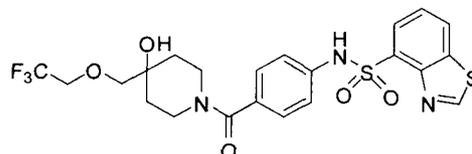
20 (E)-N-(4-(4-(3,3-difluoroprop-1-en-1-yl)-4-hydroxipiperidin-1-carbonyl)fenil)quinolin-8-sulfonamida



25 RMN ¹H (CLOROFORMO-d) δ: 9,21 (dd, J = 4,4, 1,7 Hz, 1H), 8,85 (s, 1H), 8,40 (ddd, J = 9,9, 7,9, 1,4 Hz, 2H), 8,09 (dd, J = 8,2, 1,2 Hz, 1H), 7,72 - 7,61 (m, 2H), 7,19 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 7,13 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 6,28 - 5,84 (m, 3H), 4,43 (s, 1H), 3,51 (s, 1H), 3,30 (d, J = 69,3 Hz, 2H), 1,82 - 1,52 (m, 4H). CL-EM: m/z 488,63 (M+H)⁺

Compuesto 386 (Procedimiento general 6, Etapa C)

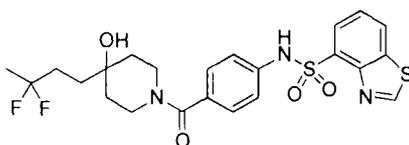
30 N-(4-(4-hidroxi-4-((2,2,2-trifluoroetoxi)metil)piperidin-1-carbonyl)fenil)benzo[d]tiazol-4-sulfonamida



35 RMN ¹H (METANOL-d₄) δ: 9,47 (s, 1H), 8,31 (dd, J = 8,1, 1,1 Hz, 1H), 8,07 - 8,14 (m, 1H), 7,55 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,11 - 7,25 (m, 4H), 4,18 - 4,37 (m, 1H), 3,98 (c, J = 9,0 Hz, 2H), 3,48 (s, 2H), 3,35 - 3,43 (m, 2H), 3,19 (s a, 1H), 1,65 (s a, 2H), 1,38 - 1,59 (m, 2H). CL-EM: m/z 530,7 (M+H)⁺

Compuesto 387 (Procedimiento general 6, Etapa C)

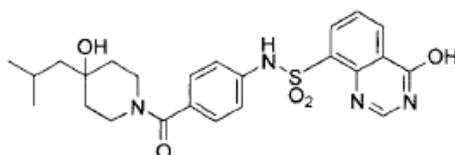
40 N-(4-(4-(3,3-difluorobutil)-4-hydroxipiperidin-1-carbonyl)fenil)benzo[d]tiazol-4-sulfonamida



5 RMN ¹H (CLOROFORMO-d) δ: 9,31 (s, 1H), 8,19 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 8,10 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,55 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,16 - 7,24 (m, J = 8,1 Hz, 2H), 7,06 - 7,15 (m, J = 8,3 Hz, 2H), 5,37 (s a, 1H), 4,36 (s a, 1H), 3,34 (s a, 2H), 3,22 (s a, 1H), 1,93 - 2,08 (m, 2H), 1,56 - 1,71 (m, 9H). CL-EM: m/z 510,7 (M+H)⁺

Compuesto 388 (Procedimiento general 6, Etapa C)

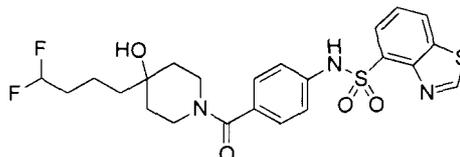
10 4-hidroxi-N-(4-(4-hidroxi-4-isobutilpiperidin-1-carbonil)fenil)quinazolin-8-sulfonamida



15 RMN ¹H (METANOL-d₄) δ: 0,97 (d, J = 6,72 Hz, 6H), 1,39 (d, J = 5,91 Hz, 2H), 1,49 (s a, 2H), 1,56 (s a, 1H), 1,66 (s a, 1H), 1,80 - 1,91 (m, 1H), 7,21 - 7,26 (m, 4H), 7,58 (t, J = 7,92 Hz, 1H), 8,28 (s, 1H), 8,39 (ddd, J = 7,72, 6,11, 1,48 Hz, 2H). CL-EM: m/z 485,7 (M+H)⁺

Compuesto 389 (Procedimiento general 6, Etapa C)

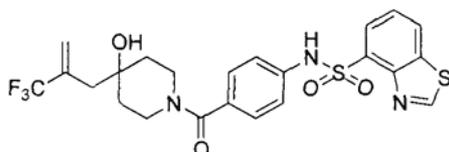
20 N-(4-(4-(4,4-difluorobutil)-4-hidroxipiperidin-1-carbonil)fenil)benzo[d]tiazol-4-sulfonamida



25 RMN ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ: 1,22 - 1,37 (m, 2H), 1,59 (s a, 6H), 1,75 - 1,94 (m, 2H), 3,19 (d, J = 4,57 Hz, 1H), 3,32 (s a, 1H), 3,47 (s a, 1H), 5,84 (t, J = 4,30 Hz, 1H), 7,11 (m, J = 8,33 Hz, 2H), 7,19 (m, J = 8,33 Hz, 2H), 7,54 (t, J = 7,92 Hz, 1H), 7,96 (s, 1H), 8,10 (d, J = 7,52 Hz, 1H), 8,19 (d, J = 8,06 Hz, 1H), 9,31 (s, 1H). CL-EM: m/z 510,5 (M+H)⁺

Compuesto 390 (Procedimiento general 6, Etapa C)

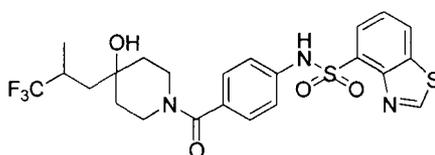
30 N-(4-(4-hidroxi-4-(2-(trifluorometil)alil)piperidin-1-carbonil)fenil)benzo[d]tiazol-4-sulfonamida



35 RMN ¹H (CLOROFORMO-d) δ: 9,31 (s, 1H), 8,19 (dd, J = 8,1,0,8 Hz, 1H), 8,10 (dd, J = 7,5, 1,1 Hz, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,53 - 7,59 (m, 1H), 7,17 - 7,23 (m, J = 8,6 Hz, 2H), 7,09 - 7,14 (m, J = 8,6 Hz, 2H), 5,93 (d, J = 1,3 Hz, 1H), 5,60 (s, 1H), 4,42 (s a, 1H), 3,50 (s a, 1H), 3,35 (s a, 1H), 3,17 (s a, 1H), 2,42 (s, 2H), 1,65 (s a, 2H), 1,45 (s a, 2H). CL-EM: m/z 526,7 (M+H)⁺

Compuesto 421 (Procedimiento general 6, Etapa C)

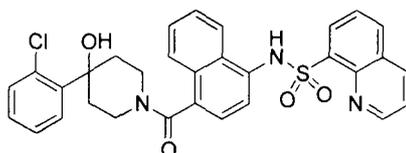
40 N-(4-(4-hidroxi-4-(3,3,3-trifluoro-2-metilpropil)piperidin-1-carbonil)fenil)benzo[d]tiazol-4-sulfonamida



RMN ¹H (CLOROFORMO-d) δ: 9,31 (s, 1H), 8,19 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 8,10 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,54 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,15 - 7,24 (m, J = 8,3 Hz, 2H), 7,05 - 7,15 (m, J = 8,3 Hz, 2H), 4,34 (s a, 1H), 3,51 (s, 1H), 3,12 - 3,41 (m, 2H), 2,44 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 1,87 (dd, J = 14,9, 2,0 Hz, 1H), 1,58 (s a, 4H), 1,42 (dd, J = 14,9, 7,4 Hz, 2H), 1,21 (d, J = 7,0 Hz, 3H). CL-EM: m/z 528,6 (M+H)⁺

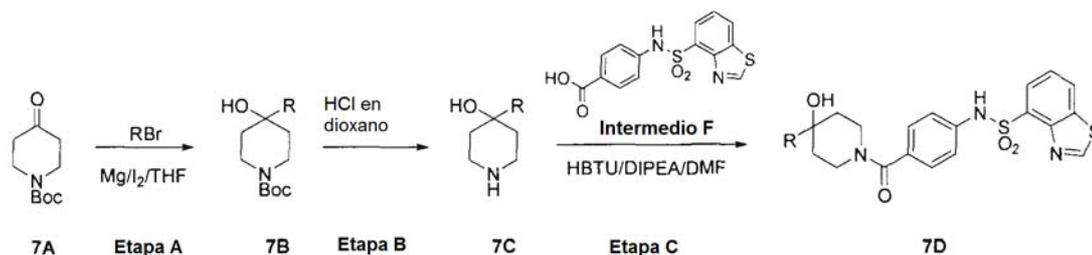
Compuesto 442 (Procedimiento general 6, Etapa C)

N-(4-(4-(2-clorofenil)-4-hidroxipiperidin-1-carbonil)naftalen-1-il)quinolin-8-sulfonamida



RMN ¹H (CLOROFORMO-d) δ: 9,27 (d, J = 4,3 Hz, 2H), 8,39 - 8,48 (m, 2H), 8,29 - 8,38 (m, 1H), 8,12 (dd, J = 7,5, 4,3 Hz, 1H), 7,83 - 7,92 (m, 1H), 7,65 - 7,76 (m, 2H), 7,48 - 7,57 (m, 3H), 7,39 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,20 - 7,27 (m, 2H), 7,16 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 4,88 (s a, 1H), 3,33 - 3,59 (m, 2H), 3,17 - 3,33 (m, 2H), 2,56 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 2,45 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 1,85 (d, J = 11,0 Hz, 1H), 1,73 (d, J = 16,1 Hz, 1H). CL-EM: m/z 573,1 (M+H)⁺

Procedimiento general 7:



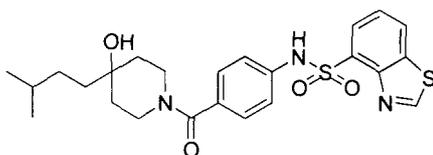
Etapa A: A una mezcla de RBr (0,08 mol) y limaduras de magnesio (4,8 g, 0,2 mol) en tetrahidrofurano seco (80 ml) se añadió un cristal de yodo y la mezcla se agitó a temperatura ambiente hasta que hubo una reacción completa. A esta mezcla se añadió 4-oxopiperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (7,7 g, 0,039 mol) en tetrahidrofurano (20 ml) a 0 °C. Después de 1 h a 0 °C y 3 h a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con una solución de cloruro de amonio y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. Después de secar sobre Na₂SO₄, el disolvente se retiró al vacío y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida con acetato de etilo al 20 %/hexano para proporcionar el compuesto del título 7B.

Etapa B: Una solución del compuesto correspondiente 7B (3,0 mmol) en la solución de HCl en 1,4-dioxano (3 M, 5 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La solución se evaporó a sequedad a presión reducida para dar el producto en bruto 3, que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Etapa C: A una solución del compuesto 7C (0,2 mmol) en DMF (5 ml) se añadió HBTU (91 mg, 0,24 mmol) y la mezcla se agitó a t.a. durante 20 min, después se añadieron el Intermedio F (0,2 mmol) y DIPEA (0,6 mmol). Después de agitar durante una noche, la reacción se repartió entre una solución sat. de Na₂CO₃ hasta pH 8. La capa orgánica se separó y se lavó con agua y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró y después se purificó por un método estándar para dar el producto del título 7D.

Compuesto 392 (Procedimiento general 7, Etapa C)

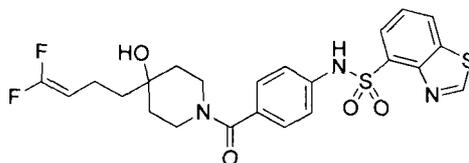
N-(4-(4-hidroxi-4-isopentilpiperidin-1-carbonil)fenil)benzo[d]tiazol-4-sulfonamida



RMN ¹H (CLOROFORMO-d) δ: 10,76 (s, 1H), 9,65 (s, 1H), 8,49 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 8,10 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,63 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 7,16 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,09 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 4,18 (s, 1H), 4,08 (s, 1H), 3,16 (m, 3H), 1,05 - 1,3 (m, 9H), 0,82 (d, J = 6,6 Hz, 6H). CL-EM: m/z 488,6 (M+H)⁺

Compuesto 393 (Procedimiento general 7, Etapa C)

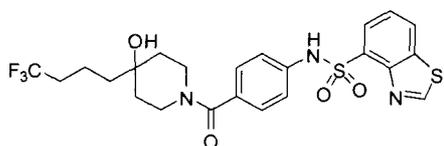
N-(4-(4-(4,4-difluorobut-3-en-1-il)-4-hidroxipiperidin-1-carbonil)fenil)benzo[d]tiazol-4-sulfonamida



5 RMN ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ: 0,89 (d, J = 6,98 Hz, 2H), 1,56 (d, J = 8,60 Hz, 2H), 1,70 (s a, 2H), 1,76 (s a, 2H), 2,02 - 2,13 (m, 2H), 4,09 - 4,23 (m, 1H), 7,11 (d, J = 8,33 Hz, 2H), 7,19 (d, J = 8,33 Hz, 2H), 7,54 (t, J = 7,79 Hz, 1H), 8,02 - 8,14 (m, 2H), 8,19 (d, J = 8,33 Hz, 1H), 9,30 (s, 1H). CL-EM: m/z 508,5 (M+H)⁺

10 Compuesto 394 (Procedimiento general 7, Etapa C)

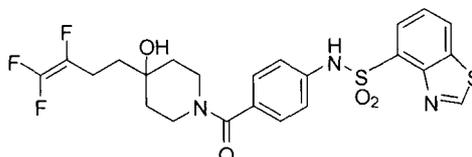
N-(4-(4-hidroxi-4-(4,4,4-trifluorobutil)piperidin-1-carbonil)fenil)benzo[d]tiazol-4-sulfonamida



15 RMN ¹H (CLOROFORMO-d) δ: 9,31 (s, 1H), 8,19 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 8,10 (d, J = 6,7 Hz, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,54 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,16 - 7,21 (m, J = 8,6 Hz, 2H), 7,07 - 7,15 (m, J = 8,3 Hz, 2H), 4,37 (s a, 1H), 3,46 (s a, 1H), 3,34 (s a, 1H), 3,21 (s a, 1H), 2,10 (s a, 3H), 1,54 (s a, 4H), 1,33 (s a, 4H). CL-EM: m/z 528,8 (M+H)⁺

20 Compuesto 395 (Procedimiento general 7, Etapa C)

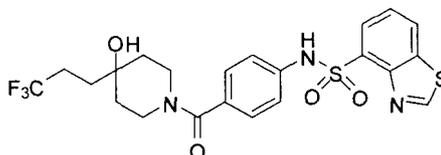
N-(4-(4-hidroxi-4-(3,4,4-trifluorobut-3-enil)piperidin-1-carbonil)fenil)benzo[d]tiazol-4-sulfonamida



25 RMN ¹H (CLOROFORMO-d) δ: 1,38 (s a, 3H), 1,50 (s a, 1H), 1,54 - 1,63 (m, 2H), 2,33 (s a, 1H), 2,39 (s a, 1H), 2,98 - 3,14 (m, 2H), 3,14 - 3,28 (m, 2H), 4,07 (s a, 1H), 7,10 (m, J = 8,60 Hz, 2H), 7,17 (m, J = 8,60 Hz, 2H), 7,64 (t, J = 7,92 Hz, 1H), 8,11 (d, J = 6,72 Hz, 1H), 8,50 (d, J = 8,06 Hz, 1H), 9,65 (s, 1H), 10,76 (s, 1H). CL-EM: m/z 526,7 (M+H)⁺

30 Compuesto 233 (Procedimiento general 7, Etapa C)

N-(4-(4-hidroxi-4-(3,3,3-trifluoropropil)piperidin-1-carbonil)fenil)benzo[d]tiazol-4-sulfonamida



35 RMN ¹H (CLOROFORMO-d) δ: 9,31 (s, 1H), 8,20 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 8,10 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,55 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,20 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 7,12 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 4,33 (s, 1H), 3,73 (s, 1H), 3,53 - 3,44 (m, 1H), 3,19 (s, 2H), 2,29 - 2,18 (m, 2H), 1,55-1,50 (m, 2H), 1,47 (d, J = 6,7 Hz, 2H), 0,9 (t, J = 6,8 Hz, 2H). CL-EM: m/z 514,6 (M+H)⁺

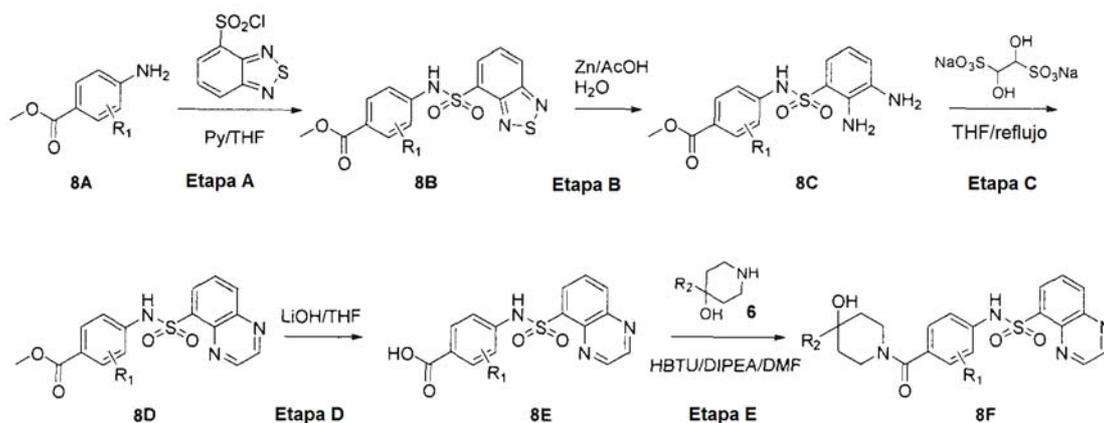
40 Compuesto 212 (Procedimiento general 7, Etapa C)

N-(4-(4-(ciclobutilmetil)-4-hidroxipiperidin-1-carbonil)fenil)benzo[d]tiazol-4-sulfonamida



5 RMN ¹H (CLOROFORMO-d) δ: 9,32 (s, 1H), 8,24 - 8,15 (m, 1H), 8,13 - 8,07 (m, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,55 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,19 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,12 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 4,34 (s, 1H), 3,70 (dd, J = 10,2, 6,4 Hz, 2H), 3,16 (dd, J = 7,4, 4,2 Hz, 2H), 2,55 - 2,43 (m, 1H), 1,62 (s, 1H), 1,43 - 1,45 (m, 5H), 1,40 - 1,36 (m, 2H), 1,26 - 1,31 (m, 4H). CL-EM: m/z 486,6 (M+H)⁺

Procedimiento general 8:



10 Etapa A: A una solución del 4-aminobenzoato de metilo correspondiente (8A, 2,5 mmol) en 20 ml de DCM se añadió piridina (600 mg, 7,5 mmol) y cloruro de benzo[c][1,2,5]tiadiazol-4-sulfonilo (585 mg, 2,5 mmol). La mezcla resultante se agitó a 50 °C durante una noche. Después de la retirada del DCM, el residuo se repartió entre agua y EtOAc. La capa orgánica se lavó con HCl 2 N, agua y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró para dar el producto en bruto 8B, que se confirmó por CLEM y se usó en la siguiente reacción sin purificación adicional.

15 Etapa B: A una solución del compuesto correspondiente 8B (1,0 mmol) en AcOH/H₂O (8 ml/3 ml) a 70 °C se añadió polvo de cinc (975 mg, 15 mmol) y la suspensión resultante se agitó a 70 °C durante 1 h. El sólido se retiró por filtración y se lavó con EtOAc. El filtrado se repartió entre NaHCO₃ sat. y EtOAc. La capa orgánica se separó y se lavó con agua y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró para dar el producto en bruto 8C, que se confirmó por CLEM y se usó en la siguiente reacción sin purificación adicional.

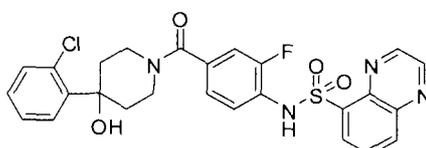
20 Etapa C: A una solución del compuesto correspondiente 8C (0,9 mmol) en etanol/agua (30 ml/4 ml) se añadió hidrato de glioxal bisulfito sódico (975 mg, 15 mmol) y la suspensión resultante se agitó a 100 °C durante una noche. El disolvente se retiró al vacío y el residuo se repartió entre agua y EtOAc. La capa orgánica se separó y se lavó con agua y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró, se purificó mediante columna ultrarrápida para dar el producto del título 8D, que se confirmó por CLEM.

25 Etapa D: A una solución del compuesto correspondiente 8D (0,2 mmol) en EtOH/H₂O (10 ml/3 ml) se añadió LiOH·H₂O (37 mg, 0,9 mmol) y la suspensión resultante se agitó a 70 °C durante una noche. El disolvente se concentró y el residuo se repartió entre HCl acuoso 2 N y EtOAc. La capa orgánica se separó y se lavó con agua y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró para dar el producto en bruto deseado 8E, que se confirmó por CLEM y se usó en la reacción posterior sin purificación adicional.

30 Etapa E: A una solución del compuesto 8E (0,2 mmol) y en DCM (10 ml) se añadió HBTU (91 mg, 0,24 mmol) y se agitó a t.a. durante 20 min, después se añadieron el compuesto correspondiente 8F (0,2 mmol) y DIPEA (0,6 mmol). Después de agitar durante 30 min, la reacción se repartió entre una solución sat. de Na₂CO₃ hasta pH 8. La capa orgánica se separó y se lavó con agua y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró y después se purificó por un método estándar para dar el producto del título 8G.

Compuesto 251 (Procedimiento general 8, Etapa E)

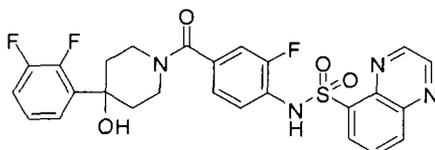
40 N-(4-(4-(2-clorofenil)-4-hidroxipiperidin-1-carbonil)-2-fluorofenil)quinoxalin-5-sulfonamida



RMN ¹H (CLOROFORMO-d) δ: 9,06 (s, 2H), 8,46 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 8,33 - 8,40 (m, 2H), 7,83 - 7,88 (m, 1H), 7,75 (t, J = 8,1 Hz, 1H), 7,51 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,39 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,29 (s a, 1H), 7,25 (m, 1H), 7,11 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,98 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 4,58 (s a, 1H), 3,58 (s a, 2H), 3,31 (s a, 1H), 2,36 (s a, 2H), 2,18 (s a, 2H). CL-EM: m/z 542,0 (M+H)⁺

Compuesto 262 (Procedimiento general 8, Etapa E)

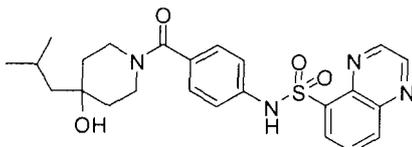
N-(4-(4-(2,3-difluorofenil)-4-hidroxipiperidin-1-carbonil)-2-fluorofenil)quinoxalin-5-sulfonamida



RMN ¹H (CLOROFORMO-d) δ: 9,06 (s, 2H), 8,47 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 8,34 - 8,40 (m, 2H), 7,83 - 7,89 (m, 1H), 7,76 (t, J = 8,2 Hz, 1H), 7,24 (t, J = 7,0 Hz, 1H), 7,08 - 7,16 (m, 3H), 6,99 (d, J = 10,5 Hz, 1H), 4,59 (s a, 1H), 3,57 (s a, 2H), 3,28 (s a, 1H), 2,25 (s a, 2H), 2,13 (s a, 1H), 1,88 (s a, 2H). CL-EM: m/z 543,5 (M+H)⁺

Compuesto 160 (Procedimiento general 8, Etapa E)

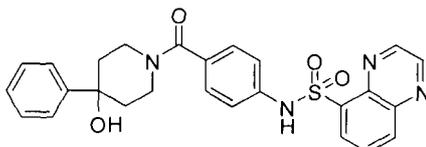
N-(4-(4-hidroxi-4-isobutilpiperidin-1-carbonil)fenil)quinoxalin-5-sulfonamida



RMN ¹H (CLOROFORMO-d) δ: 9,07 (s, 2H), 8,45 (dd, J = 7,3, 1,3 Hz, 1H), 8,35 (dd, J = 8,5, 1,2 Hz, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,82 - 7,88 (m, 1H), 7,16 - 7,21 (m, J = 8,6 Hz, 2H), 7,06 - 7,11 (m, J = 8,3 Hz, 2H), 4,33 (s a, 1H), 3,35 (s a, 2H), 3,19 (s a, 1H), 1,82 (dt, J = 12,8, 6,3 Hz, 1H), 1,50 (s a, 4H), 1,40 (d, J = 5,9 Hz, 2H), 0,97 (d, J = 6,7 Hz, 6H). CL-EM: m/z 469,5 (M+H)⁺

Compuesto 243 (Procedimiento general 8, Etapa E)

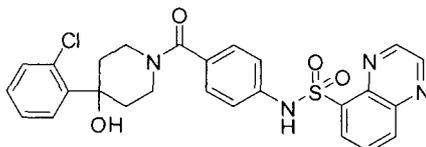
N-(4-(4-hidroxi-4-fenilpiperidin-1-carbonil)fenil)quinoxalin-5-sulfonamida



RMN ¹H (CLOROFORMO-d) δ: 9,03 - 9,08 (m, 2H), 8,45 (dd, J = 7,3, 1,5 Hz, 1H), 8,34 (dd, J = 8,5, 1,5 Hz, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,84 (dd, J = 8,4, 7,5 Hz, 1H), 7,41 - 7,46 (m, 2H), 7,33 - 7,38 (m, 2H), 7,29 - 7,31 (m, 1H), 7,25 - 7,28 (m, 1H), 7,19 - 7,23 (m, J = 8,5 Hz, 2H), 7,07 - 7,11 (m, J = 8,5 Hz, 2H), 4,54 (s a, 1H), 3,53 (s a, 2H), 3,20 - 3,36 (m, 1H), 1,93 (s a, 2H), 1,84 (s a, 2H). CL-EM: m/z 488,6 (M+H)⁺

Compuesto 162 (Procedimiento general 8, Etapa E)

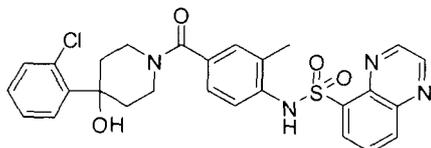
N-(4-(4-(2-clorofenil)-4-hidroxipiperidin-1-carbonil)fenil)quinoxalin-5-sulfonamida



RMN ¹H (CLOROFORMO-d) δ: 9,05 - 9,10 (m, 2H), 8,45 (dd, J = 7,5, 1,3 Hz, 1H), 8,36 (dd, J = 8,6, 1,3 Hz, 1H), 8,02 - 8,09 (m, 1H), 7,85 (dd, J = 8,3, 7,5 Hz, 1H), 7,52 (dd, J = 7,8, 1,9 Hz, 1H), 7,38 (dd, J = 7,8, 1,6 Hz, 1H), 7,25 - 7,28 (m, 1H), 7,24 (s, 1H), 7,21 - 7,23 (m, 1H), 7,10 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 4,60 (d, J = 10,7 Hz, 1H), 3,56 (s a, 2H), 3,50 (s, 1H), 1,86 - 2,09 (m, 2H), 1,72 (s a, 2H). CL-EM: m/z 523,6 (M+H)⁺

Compuesto 119 (Procedimiento general 8, Etapa E)

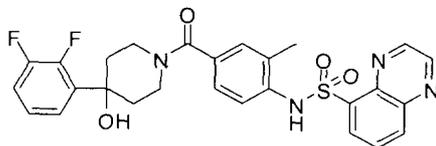
N-(4-(4-(2-clorofenil)-4-hidroxipiperidin-1-carbonil)-2-metilfenil)quinoxalin-5-sulfonamida



5
 RMN ¹H (CLOROFORMO-d) δ: 9,02 - 9,07 (m, 2H), 8,51 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 8,38 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,89 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,50 - 7,54 (m, 1H), 7,39 (dd, J = 7,5, 1,3 Hz, 1H), 7,29 - 7,32 (m, 1H), 7,22 - 7,28 (m, 2H), 7,16 (s, 1H), 7,06 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 4,60 (s a, 1H), 3,61 (s a, 1H), 3,55 (s a, 1H), 3,31 (d, J = 11,3 Hz, 1H), 2,35 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 2,25 (s, 3H), 2,20 (d, J = 14,8 Hz, 1H), 2,01 - 2,12 (m, 1H), 1,97 (s a, 1H). CL-EM: m/z 537,6 (M+H)⁺

Compuesto 175 (Procedimiento general 8, Etapa E)

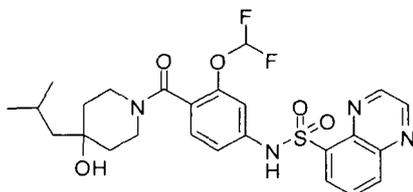
N-(4-(4-(2,3-difluorofenil)-4-hidroxipiperidin-1-carbonil)-2-metilfenil)quinoxalin-5-sulfonamida



15
 RMN ¹H (CLOROFORMO-d) δ: 9,05 (dd, J = 9,2, 1,6 Hz, 2H), 8,51 (dd, J = 7,3, 1,3 Hz, 1H), 8,38 (dd, J = 8,4, 1,1 Hz, 1H), 7,89 (dd, J = 8,3, 7,5 Hz, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,22 - 7,27 (m, 1H), 7,03 - 7,17 (m, 4H), 4,58 (s a, 1H), 3,60 (s a, 1H), 3,39 - 3,57 (m, 1H), 3,24 (s a, 1H), 2,05 - 2,19 (m, 1H), 1,83 (s a, 1H), 1,75 (s a, 2H). CL-EM: m/z 538,6 (M+H)⁺

Compuesto 213 (Procedimiento general 8, Etapa E)

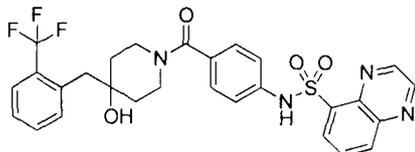
N-(3-(difluorometoxi)-4-(4-hidroxi-4-isobutilpiperidin-1-carbonil)fenil)quinoxalin-5-sulfonamida



25
 RMN ¹H (CLOROFORMO-d) δ: 9,07 (d, J = 5,4 Hz, 2H), 8,48 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 8,38 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,85 - 7,93 (m, 1H), 6,99 - 6,90 (m, 3H), 6,36 (t, J = 73,2 Hz, 1H), 4,39 (s a, 1H), 3,25-3,16 (m, 3H), 1,82 (m, 1H), 1,63 (m., 5H), 0,98 (d, J = 6,7 Hz, 6H). CL-EM: m/z 535,8 (M+H)⁺

Compuesto 114 (Procedimiento general 8, Etapa E)

N-(4-(4-hidroxi-4-(2-(trifluorometil)encil)piperidin-1-carbonil)fenil)quinoxalin-5-sulfonamida

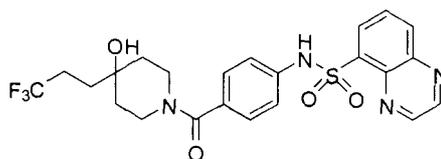


35
 RMN ¹H (CLOROFORMO-d) δ: 1,60 (s a, 4H), 3,01 (s, 2H), 3,12 (s a, 1H), 3,30 (s a, 1H), 3,48 (s a, 1H), 4,47 (s a, 1H), 7,08 (m, J = 7,79 Hz, 2H), 7,20 (m, J = 8,06 Hz, 2H), 7,39 (dd, J = 8,33, 3,76 Hz, 1H), 7,47 - 7,53 (m, 2H), 7,69 (d, J = 7,79 Hz, 1H), 7,82 - 7,89 (m, 1H), 7,99 (s, 1H), 8,36 (dd, J = 8,46, 1,21 Hz, 1H), 8,45 (dd, J = 7,39, 1,21 Hz, 1H), 9,08 (s, 2H). CL-EM: m/z 571,7 (M+H)⁺

Compuesto 221 (Procedimiento general 8, Etapa E)

N-(4-(4-hidroxi-4-(3,3,3-trifluoropropil)piperidin-1-carbonil)fenil)quinoxalin-5-sulfonamida

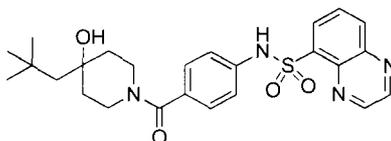
45



5 RMN ¹H (CLOROFORMO-d) δ: 9,12 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 9,03 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 8,50 (dd, J = 7,3, 1,3 Hz, 1H), 8,32 (dd, J = 8,3, 1,3 Hz, 1H), 7,91 (dd, J = 8,3, 7,5 Hz, 1H), 7,15 - 7,26 (m, 4H), 3,18 (s a, 1H), 2,25 (td, J = 11,1, 5,9 Hz, 2H), 1,62 - 1,78 (m, 3H), 1,56 (s a, 1H), 1,46 (s a, 2H), 1,31 (d, J = 2,1 Hz, 1H). CL-EM: m/z 509,62 (M+H)⁺

Compuesto 130 (Procedimiento general 8, Etapa E)

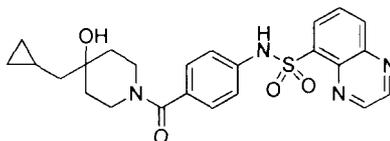
10 N-(4-(4-hidroxi-4-neopentilpiperidin-1-carbonil)fenil)quinoxalin-5-sulfonamida



15 RMN ¹H (CLOROFORMO-d) δ: 9,08 (s, 2H), 8,45 (dd, J = 7,4, 1,2 Hz, 1H), 8,36 (dd, J = 8,6, 1,3 Hz, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,85 (dd, J = 8,3, 7,5 Hz, 1H), 7,15 - 7,22 (m, J = 8,3 Hz, 2H), 7,03 - 7,11 (m, J = 8,6 Hz, 2H), 4,36 (s a, 1H), 3,40 (s a, 2H), 3,17 (dd, J = 12,6, 5,9 Hz, 2H), 1,62 (s a, 4H), 1,49 (s, 2H), 1,05 (s, 9H). CL-EM: m/z 483,6 (M+H)⁺

Compuesto 188 (Procedimiento general 8, Etapa E)

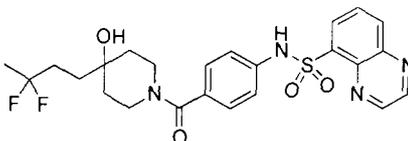
20 N-(4-(4-(ciclopropilmetil)-4-hidroxipiperidin-1-carbonil)fenil)quinoxalin-5-sulfonamida



25 RMN ¹H (CLOROFORMO-d) δ: 9,07 (c, J = 1,7 Hz, 2H), 8,45 (dd, J = 7,3, 1,3 Hz, 1H), 8,35 (dd, J = 8,6, 1,3 Hz, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,85 (dd, J = 8,5, 7,4 Hz, 1H), 7,15 - 7,22 (m, J = 8,3 Hz, 2H), 7,04 - 7,13 (m, J = 8,3 Hz, 2H), 4,37 (s a, 1H), 3,49 (s a, 1H), 3,27 (s a, 3H), 1,76 (s a, 1H), 1,51 - 1,66 (m, 3H), 1,41 (d, J = 6,4 Hz, 2H), 0,65 - 0,80 (m, 1H), 0,46 - 0,58 (m, 2H), 0,05 - 0,13 (m, 2H). CL-EM: m/z 467,6 (M+H)⁺

Compuesto 396 (Procedimiento general 8, Etapa E)

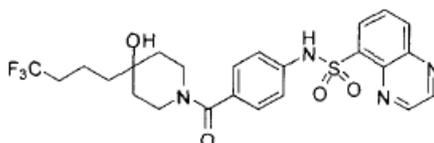
30 N-(4-(4-(3,3-difluorobutil)-4-hidroxipiperidin-1-carbonil)fenil)quinoxalin-5-sulfonamida



35 RMN ¹H (CLOROFORMO-d) δ: 9,08 (s, 2H), 8,45 (dd, J = 7,3, 1,1 Hz, 1H), 8,36 (dd, J = 8,5, 1,2 Hz, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,86 (dd, J = 8,3, 7,5 Hz, 1H), 7,14 - 7,24 (m, J = 8,1 Hz, 2H), 7,04 - 7,13 (m, J = 8,1 Hz, 2H), 4,33 (s a, 1H), 3,51 (s, 1H), 3,28 (s a, 3H), 1,88 - 2,02 (m, 2H), 1,56 - 1,69 (m, 9H). CL-EM: m/z 505,6 (M+H)⁺

Compuesto 397 (Procedimiento general 8, Etapa E)

40 N-(4-(4-hidroxi-4-(4,4,4-trifluorobutil)piperidin-1-carbonil)fenil)quinoxalin-5-sulfonamida

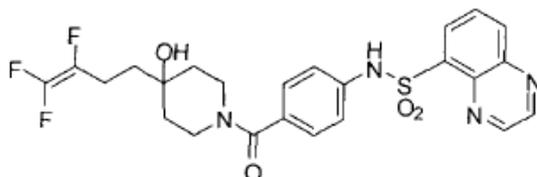


RMN ¹H (CLOROFORMO-d) δ: 9,08 (s, 2H), 8,45 (dd, J = 7,3, 1,3 Hz, 1H), 8,36 (dd, J = 8,6, 1,3 Hz, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,82 - 7,89 (m, 1H), 7,16 - 7,22 (m, J = 8,6 Hz, 2H), 7,06 - 7,12 (m, J = 8,6 Hz, 2H), 4,35 (s a, 1H), 3,43 (s a, 1H), 3,34 (s a, 1H), 3,17 (s a, 1H), 2,04 - 2,14 (m, 2H), 1,48 - 1,58 (m, 4H), 1,32 (s a, 2H), 1,24 (s a, 2H). CL-EM: m/z 523,7 (M+H)⁺

5

Compuesto 398 (Procedimiento general 8, Etapa E)

N-(4-(4-hidroxi-4-(3,4,4-trifluorobut-3-enil)piperidin-1-carbonil)fenil)quinoxalin-5-sulfonamida



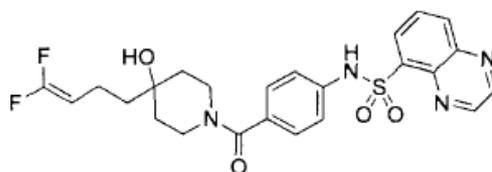
10

RMN ¹H (CLOROFORMO-d) δ: 1,44 (s a, 1H), 1,49 - 1,65 (m, 3H), 2,31 - 2,45 (m, 2H), 2,57 (d, J = 6,45 Hz, 1H), 3,10 - 3,38 (m, 3H), 7,08 (m, J = 8,60 Hz, 2H), 7,18 (m, J = 8,60 Hz, 2H), 7,84 (dd, J = 8,33, 7,52 Hz, 1H), 8,34 (dd, J = 8,46, 1,21 Hz, 1H), 8,45 (dd, J = 7,39, 1,21 Hz, 1H), 9,03 - 9,10 (m, 2H). CL-EM: m/z 521,7 (M+H)⁺

15

Compuesto 399 (Procedimiento general 8, Etapa E)

N-(4-(4-(4,4-difluorobut-3-en-1-il)-4-hidroxipiperidin-1-carbonil)fenil)quinoxalin-5-sulfonamida



20

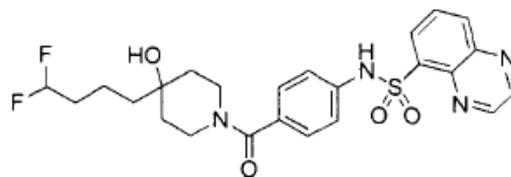
RMN ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ: 0,79 - 0,93 (m, 2H), 1,51 - 1,57 (m, 3H), 1,59 - 1,74 (m, 4H), 1,98 - 2,17 (m, 2H), 3,33 (s a, 2H), 3,50 (s, 1H), 4,08 - 4,24 (m, 1H), 7,08 (m, J = 8,33 Hz, 2H), 7,19 (m, J = 8,33 Hz, 2H), 7,85 (dd, J = 8,46, 7,39 Hz, 1H), 8,04 (s, 1H), 8,36 (dd, J = 8,46, 1,21 Hz, 1H), 8,45 (dd, J = 7,39, 1,21 Hz, 1H), 9,08 (s, 2H). CL-EM: m/z 503,5 (M+H)⁺

25

Compuesto 400 (Procedimiento general 8, Etapa E)

N-(4-(4-(4,4-difluorobutil)-4-hidroxipiperidin-1-carbonil)fenil)quinoxalin-5-sulfonamida

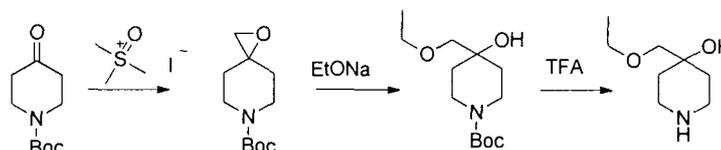
30



35

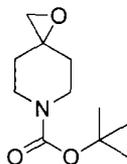
RMN ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ: 1,25 - 1,29 (m, 2H), 1,51 - 1,69 (m, 7H), 1,78 - 1,87 (m, 2H), 3,06 - 3,24 (m, 1H), 3,24 - 3,36 (m, 1H), 3,41 (s a, 1H), 4,32 (s a, 1H), 5,81 (t, J = 4,30 Hz, 1H), 7,08 (m, J = 8,60 Hz, 2H), 7,18 (m, J = 8,33 Hz, 2H), 7,84 (dd, J = 8,33, 7,52 Hz, 1H), 8,12 (s, 1H), 8,34 (dd, J = 8,46, 1,21 Hz, 1H), 8,45 (dd, J = 7,39, 1,21 Hz, 1H), 8,98 - 9,14 (m, 2H). CL-EM: m/z 505,5 (M+H)⁺

Procedimiento general 9:



40

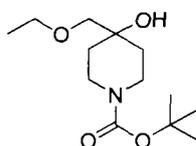
Etapa A: 1-oxa-6-azaespiro[2,5]octano-6-carboxilato de *tert*-butilo (9B)



5 A una solución de 4-oxopiperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (5 g, 25 mmol) en BuOH (20 ml) se añadió *tert*-butóxido potásico (4,125 g, 18,75 mmol). La mezcla se agitó a 50 °C durante 1 h. Después, se añadió yoduro de trimetil sulfoxonio (11 g, 50 mmol) a la mezcla y la mezcla de reacción resultante se agitó a 50 °C durante una noche. Cuando la TLC mostró que el m.p. se había consumido, la mezcla se enfrió y se filtró. El filtrado se concentró para dar el producto en bruto que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

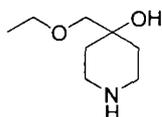
10 RMN ¹H (CLOROFORMO-*d*) δ: 3,75 (d, J = 13,8 Hz, 2H), 3,45 (dd, J = 13,2, 9,4, 3,8 Hz, 2H), 2,72 (s, 2H), 2,01 - 2,07 (m, 2H), 1,78 - 1,86 (m, 2H), 1,50 (s, 9H)

Etapa B: 4-(etoximetil)-4-hidroxipiperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (9C)



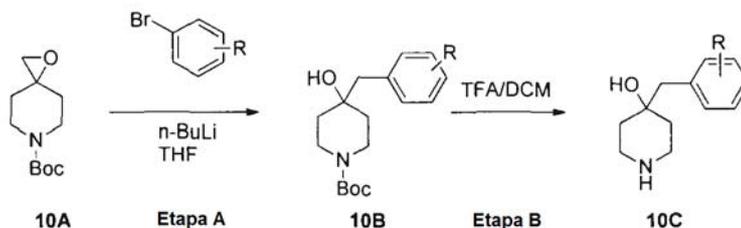
15 A EtOH anhidro (20 ml) se añadió lentamente NaH (124 mg, 52 mmol) a 0 °C y, después de completarse la adición, la mezcla se agitó durante 1,5 h. Después, se añadió 1-oxa-6-azaespiro[2,5]octano-6-carboxilato de *tert*-butilo (9B, 45 mmol) y la mezcla resultante se agitó a 50 °C durante 1 h, momento en el que la TLC mostró que el m.p. se había consumido. Después, la mezcla se neutralizó con HCl ac. 1 N y se concentró. El residuo se purificó por TLC prep. para dar el producto deseado 9C en forma de un aceite incoloro (600 mg). RMN ¹H (METANOL-*d*⁴) δ: 3,78 (d, J = 12,6 Hz, 2H), 3,51 (c, J = 7,0 Hz, 2H), 3,22 - 3,29 (m, 2H), 3,15 (s a, 2H), 1,48 - 1,60 (m, 4H), 1,43 (s, 9H), 1,18 (t, J = 7,0 Hz, 3H).

Etapa C: 4-(etoximetil)piperidin-4-ol (9D)



20 A una solución de 4-(etoximetil)-4-hidroxipiperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (9C, 1 equiv.) en DCM se añadió TFA (10 equiv.). La mezcla se agitó a t.a. durante 0,5 h, momento en el que la TLC mostró que el m.p. se había consumido. La mezcla se concentró para dar el producto en bruto que se usó para la siguiente etapa sin purificación adicional. CL-EM: m/z 160,2 (M+H)⁺

25 *Procedimiento general 10:*



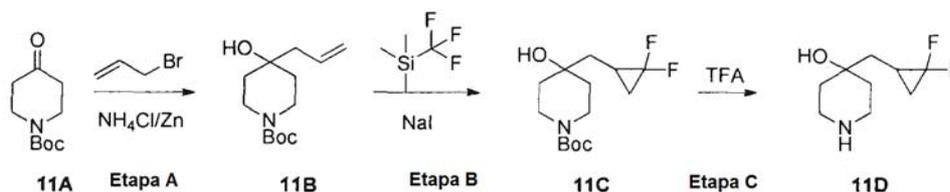
40 Etapa A: A una solución del bromobenceno correspondiente (4,7 mmol) en 30 ml de THF anhidro se añadió gota a gota n-BuLi (7,04 mmol) a -78 °C en una atmósfera de N₂. Después de agitar durante 1 h a -78 °C, se añadió gota a gota 1-oxa-6-azaespiro[2,5]octano-6-carboxilato de *tert*-butilo (7,04 mmol) en THF (5 ml) a la solución obtenida anteriormente a -78 °C en una atmósfera de N₂. La mezcla resultante se agitó a -78 °C en una atmósfera de N₂ durante 2 h, después se dejó calentar a t.a. y se agitó durante una noche. La mezcla de reacción se enfrió a -78 °C y se inactivó con una solución sat. de NH₄Cl, después la mezcla resultante se extrajo con EtOAc (50 ml, 30 ml). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró al vacío

para dar el compuesto del título 10B.

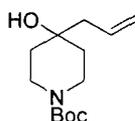
Etapa B: Una solución del compuesto 10B (1,62 mmol) en 13 ml de HCl 6 N en dioxano se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. La mezcla de reacción se concentró al vacío para dar el producto del título 10C en forma de un líquido amarillo, que se usó directamente en la siguiente etapa.

5

Procedimiento general 11:



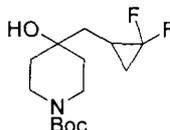
10 Etapa A: 4-alil-4-hidroxipiperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (11B)



15 A una solución de 4-oxopiperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (10 g, 50,2 mmol), bromuro de alilo (10,8 ml, 124 mmol) en THF (10 ml) y una solución saturada de cloruro de amonio (50 ml) se añadió en porciones polvo de Zn (6,5 g, 100 mmol) por debajo de 10 °C. Después de que se completara la adición, la mezcla de reacción se agitó durante una noche, momento en el que la TLC indicó el consumo completo del m.p. La mezcla de reacción se diluyó con agua (50 ml) y se acidificó con varias gotas de H₂SO₄ al 10 % a pH = 6. La mezcla de reacción se extrajo con EtOAc (3 x 200 ml). Las capas orgánicas se combinaron y se lavaron con una solución saturada de NaHCO₃, salmuera y se evaporaron, para dar el producto en bruto, que se purificó por cromatografía para dar el compuesto del título 11B en forma de un aceite incoloro.

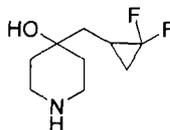
20 RMN ¹H (CLOROFORMO-*d*) δ: 5,77 - 5,92 (m, 1H), 5,05 - 5,21 (m, 2H), 3,76 (s a, 2H), 3,05 - 3,22 (m, 2H), 2,21 (d, J = 7,6 Hz, 2H), 2,01 (s a, 1H), 1,50 (dd, J = 7,2, 4,0 Hz, 3H), 1,47 (s, 1H), 1,43 (s, 9H).

25 Etapa B: 4-((2,2-difluorociclopropil)metil)-4-hidroxipiperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (11C)



30 En un tubo cerrado herméticamente se añadió 4-alil-4-hidroxipiperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo 11B (280 mg, 1,16 mmol), NaI (112 mg, 0,74 mmol), trimetil(trifluorometil)silano (0,6 ml) y THF (10 ml). El tubo se cerró herméticamente y después la mezcla se agitó a 80 °C durante una noche. La mezcla resultante se diluyó con DCM, se filtró y el filtrado se concentró al vacío para dar el producto en bruto 11C, que se usó para la siguiente etapa sin purificación adicional. CL-EM: m/z 292,3 (M+H)⁺

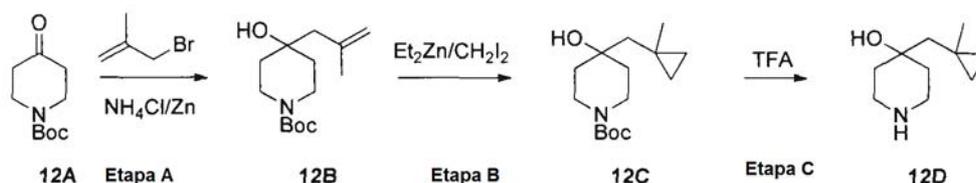
Etapa C: 4-((2,2-difluorociclopropil)metil)piperidin-4-ol (11D)



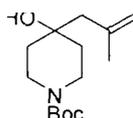
35 A una solución del compuesto 11C (1 equiv.) en DCM, se añadió TFA (10 equiv.), la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante aproximadamente 2 horas, momento en el que la TLC dejó de detectar m.p. La mezcla de reacción se concentró para proporcionar el producto deseado 11D. El producto en bruto se usó directamente para la siguiente etapa sin purificación adicional. CL-EM: m/z 192,3 (M+H)⁺

40

Procedimiento general 12:



Etapa A: 4-hidroxi-4-(2-metilalil)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (12B)



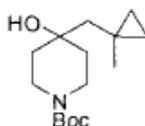
5

Se disolvió 4-oxopiperidin-1-carboxilato de *t*-butilo (10 g, 0,05 mol) en 3-bromo-2-metilprop-1-eno (16,9 g, 0,126 mol), THF (100 ml) y una solución saturada de cloruro de amonio (500 ml). La reacción se enfrió a 10 °C y se añadió en porciones polvo de cinc (6,6 g, 0,01 mol). Después de la adición, la mezcla de reacción se agitó durante una noche, momento en el que la TLC (heptano/EtOAc 7:1) indicó que la reacción estaba completa. Después, la mezcla de reacción se diluyó con agua y se acidificó con H₂SO₄ al 10 % a pH 6. La mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 ml). Las capas orgánicas se combinaron y se lavaron con una solución saturada de NaHCO₃, salmuera y se evaporaron para dar 4-hidroxi-4-(2-metilalil)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (12,28 g). RMN ¹H (CLOROFORMO-*d*) δ: 4,94 - 5,04 (m, 1H), 4,80 (s, 1H), 3,85 (dt, J = 13,0, 3,4 Hz, 2H), 3,08 - 3,26 (m, 2H), 2,21 (s, 2H), 1,86 (s, 3H), 1,52 - 1,60 (m, 4H), 1,43 - 1,50 (m, 9H).

10

15

Etapa B: 4-hidroxi-4-((1-metilciclopropil)metil)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (12C)

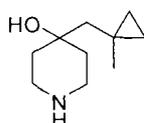


A CH₂Cl₂ (20 ml) a 0 °C se añadió una solución 1 M de dietilcinc en hexano (11,75 ml, 11,75 mmol), seguido de la adición gota a gota de una solución de ácido trifluoroacético (0,6 ml, 7,83 mmol) en CH₂Cl₂ (8 ml). Después de agitar durante 15 min, se añadió una solución de diyodometano (0,65 ml, 7,83 mmol) en CH₂Cl₂ (8 ml). La mezcla se agitó durante 15 min y dio como resultado una solución transparente. Se añadió 4-hidroxi-4-(2-metilalil)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (12B) (1 g, 3,92 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Después de inactivar con HCl acuoso 0,1 M (50 ml), la capa de CH₂Cl₂ se separó, se lavó con salmuera, se secó (Na₂SO₄) y se concentró para dar el producto en bruto, que se usó directamente para la siguiente etapa sin purificación.

20

25

Etapa C: 4-((1-metilciclopropil)metil)piperidin-4-ol (12D)

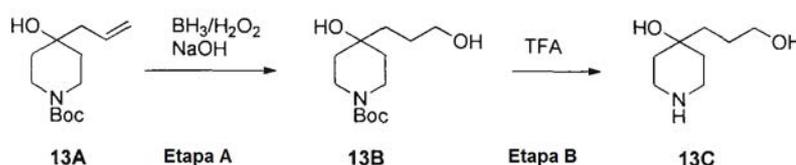


30

A una solución del compuesto 12C (1 equiv.) en DCM, se añadió TFA (10 equiv.), la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante aproximadamente 2 horas, momento en el que la TLC dejó de detectar m.p. La mezcla de reacción se concentró para proporcionar el producto deseado 12D. El producto en bruto se usó directamente para la siguiente etapa sin purificación adicional. CL-EM: m/z 170,3 (M+H)⁺

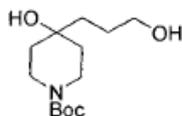
35

Procedimiento general 13:



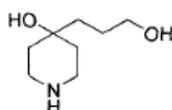
40

Etapa A: 4-hidroxi-4-(3-hidroxi-1-propanil)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (13B)



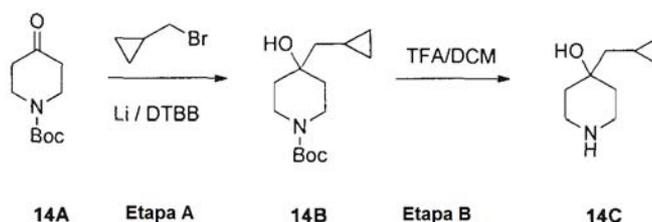
Una mezcla de BH_3 en THF (21 ml, 21,0 mmol) se añadió lentamente a una mezcla de 4-alil-4-hidroxipiperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (500 mg, 2,07 mmol) y THF (5 ml) a 0 °C en una atmósfera de nitrógeno y después se agitó durante 30 min. La mezcla resultante se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante una noche. La mezcla se enfrió a 0 °C y se añadió hidróxido sódico 3 N (1 ml), seguido de la adición de peróxido de hidrógeno al 30 % (1 ml). La mezcla resultante se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 2,5 horas. Después, la mezcla se trató con agua (10 ml) y se extrajo con EA (3 x 20 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na_2SO_4 y el disolvente se retiró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice con (EtOAc al 30 %/PE) para dar 4-hidroxi-4-(3-hidroxipropil) piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo 13B (629 mg) en forma de un aceite incoloro. RMN ^1H (CLOROFORMO- d) δ : 3,65 (t, $J = 5,7$ Hz, 4H), 3,36 (s a, 2H), 3,16 (s a, 2H), 1,63 - 1,71 (m, 2H), 1,53 - 1,62 (m, 4H), 1,41 - 1,48 (m, 9H).

Etapa B: 4-(3-hidroxipropil)piperidin-4-ol (13C)

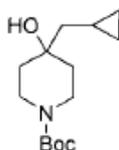


A una solución del compuesto 2 (1 equiv.) en DCM, se añadió TFA (10 equiv.), la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante aproximadamente 2 horas, momento en el que la TLC dejó de detectar m.p. La mezcla de reacción se concentró para proporcionar el producto deseado 3. El producto en bruto se usó directamente para la siguiente etapa sin purificación adicional. CL-EM: m/z 160,2 ($\text{M}+\text{H}^+$)

Procedimiento general 14:

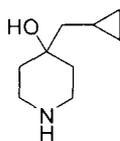


Etapa A: 4-(ciclopropilmetil)-4-hidroxipiperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (14B)



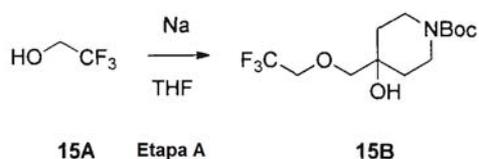
A una suspensión de 4,4'-di-*tert*-butilbifenilo (DTBB, 30,33 mg, 0,114 mmol) y Li (56,7 mg, 8,09 mmol) en 50 ml de THF anhidro se añadió gota a gota una solución de (bromometil)ciclopropano (307,9 mg, 2,28 mmol) y 4-oxopiperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (500 mg, 2,5 mmol) en THF anhidro (5 ml) a -78 °C en atmósfera de N_2 . La mezcla resultante se agitó a -78 °C en una atmósfera de N_2 durante 8 h. La mezcla de reacción se inactivó con una solución sat. de NH_4Cl a -78 °C. La mezcla resultante se extrajo con EtOAc (50 ml x 2). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 anh. y se concentró al vacío. La cromatografía en columna (EP al 15 %/EtOAc) proporcionó 262,5 mg del compuesto del título en forma de un aceite incoloro. RMN ^1H (CLOROFORMO- d) δ : 3,90 - 3,78 (m, 2H), 3,25 - 3,12 (m, 2H), 1,60 (dd, $J = 9,4, 4,3$ Hz, 4H), 1,48 (s, 9H), 1,42 (d, $J = 6,9$ Hz, 2H), 0,82 - 0,70 (m, 1H), 0,57 - 0,47 (m, 2H), 0,16 - 0,06 (m, 2H).

Etapa B: 4-(ciclopropilmetil)piperidin-4-ol (14C)



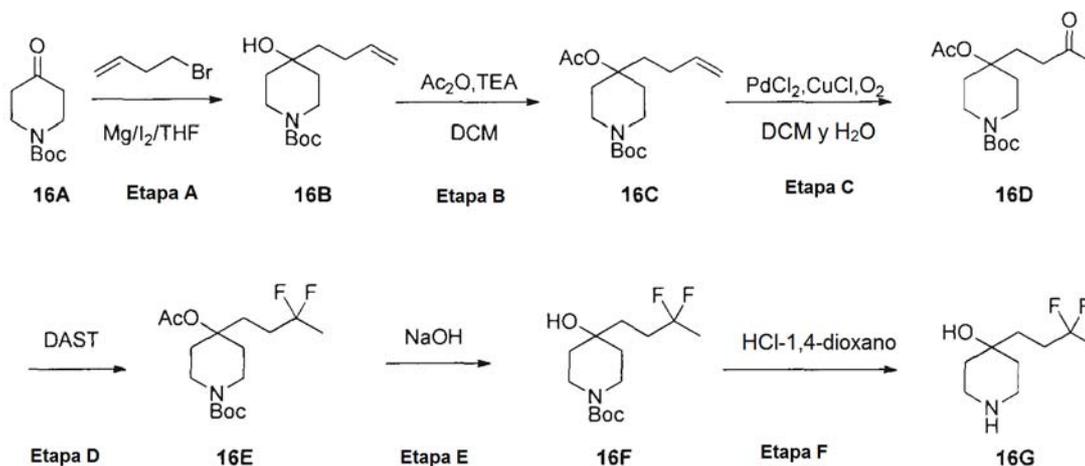
5 A una solución del compuesto 14 B (1 equiv.) en DCM, se añadió TFA (10 equiv.), la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante aproximadamente 2 horas, cuando la CLEM dejó de detectar m.p. La mezcla de reacción se concentró para proporcionar el producto deseado 14C. El producto en bruto se usó directamente para la siguiente etapa sin purificación adicional. CL-EM: m/z 156,2 (M+H)⁺

Procedimiento general 15:

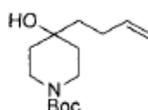


10 Etapa A: Se añadió sodio (90 mg, 3,9 mmol) (en pequeñas porciones) en 2,2,2-trifluoroetanol (2 ml) a temperatura ambiente, después la mezcla se agitó a temperatura ambiente hasta que el Na se consumió por completo y después la mezcla resultante se añadió gota a gota en una solución de 1-oxa-6-azaespiro[2,5]octano-6-carboxilato de *tert*-butilo (500 mg, 2,35 mmol) en 10 ml de THF anhidro a temperatura ambiente. Después de completarse la adición, la mezcla se agitó a 60 °C durante una noche, momento en el que la TLC (éter de petróleo: acetato de etilo = 2:1) (tinte de I₂) indicó la formación de un nuevo punto y el consumo del 1-oxa-6-azaespiro[2,5]octano-6-carboxilato de *tert*-butilo. Después, la mezcla resultante se enfrió a temperatura ambiente, se añadió H₂O para detener la reacción y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró para dar
15 compuesto del título en bruto que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.
20

Procedimiento general 16:



25 Etapa A: 4-(but-3-en-1-il)-4-hidroxipiperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (16B)

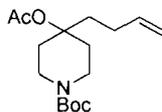


30 A una mezcla de 4-bromobut-1-eno (10,9 g, 0,08 mol) y limaduras de magnesio (4,8 g, 0,2 mol) en tetrahidrofurano seco (80 ml) se añadió un cristal de yodo y la mezcla se agitó a temperatura ambiente hasta que hubo una reacción completa. A esta mezcla se añadió 4-oxopiperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (7,7 g, 0,039 mol) en tetrahidrofurano (20 ml) a 0 °C. Después de 1 h a 0 °C y 3 h a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con una solución de cloruro de amonio y se extrajo con acetato de etilo. Después de secar sobre Na₂SO₄, el disolvente se retiró al vacío y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida con acetato de etilo al 25 %/hexano para

ES 2 803 548 T3

proporcionar el compuesto del título 16B (3,63 g) en forma de un aceite. RMN ¹H (CLOROFORMO-d) δ 5,84 (d, J = 6,7 Hz, 1H), 4,89 - 5,11 (m, 2H), 3,16 (s a, 2H), 2,16 (d, J = 9,4 Hz, 2H), 1,48 - 1,66 (m, 6H), 1,45 (s, 9H).

Etapa B: 4-acetoxi-4-(but-3-en-1-il)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (16C)



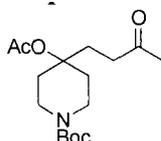
5

Una solución de 4-(but-3-en-1-il)-4-hidroxipiperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (3,7 g, 14,51 mmol) en diclorometano (20 ml) se trató con dimetilaminopiridina (1,8 g, 14,51 mmol), anhídrido acético (4,1 ml, 43,53 mmol) y trietilamina (6,1 ml, 43,53 mmol), se agitó durante una noche a 20 °C. El disolvente se retiró a presión reducida y el residuo se repartió entre agua y acetato de etilo. La capa acuosa se extrajo dos veces con acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua, se secaron (Na₂SO₄) y se filtraron. El filtrado se concentró a presión reducida, se purificó por cromatografía ultrarrápida para proporcionar el compuesto del título 16C en forma de un aceite incoloro (3,4 g).

10

Etapa C: 4-acetoxi-4-(3-oxobutil)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (16D)

15

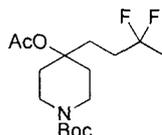


A una solución de 4-acetoxi-4-(but-3-en-1-il)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (1 g, 3,36 mmol) en DMF (6 ml) y H₂O (2 ml) se añadió CuCl (0,77 g, 7,73 mmol) y PdCl₂ (0,16 g, 0,91 mmol) y la suspensión resultante se agitó en una atmósfera de oxígeno a temperatura ambiente durante 24 h. Los materiales insolubles se retiraron por filtración y se lavaron con acetato de etilo. El filtrado se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice para dar 16D (540 mg) en forma de un aceite incoloro. RMN ¹H (CLOROFORMO-d) δ: 3,84 (s a, 2H), 2,97 (t, J = 12,1 Hz, 2H), 2,38 - 2,47 (m, 2H), 2,17 - 2,24 (m, 2H), 2,15 (s, 3H), 2,04 (s, 3H), 1,39 - 1,51 (m, 9H).

20

Etapa D: 4-acetoxi-4-(3,3-difluorobutil)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (16E)

25



A una solución de 4-acetoxi-4-(3-oxobutil)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (2,66 g, 8,5 mmol) en CH₂Cl₂ (15 ml) se añadió DAST (4,5 ml, 34 mmol) y la mezcla resultante se agitó durante 24 h a temperatura ambiente. Se añadió una solución acuosa saturada de NaHCO₃ y la mezcla bifásica resultante se agitó vigorosamente durante 15 min. Las dos capas se separaron y la fase acuosa se extrajo con CH₂Cl₂. La fase orgánica combinada se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice para dar el compuesto del título 16E (1,27 g).

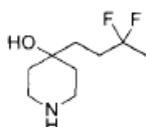
30

Etapa E: 4-(3,3-difluorobutil)-4-hidroxipiperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (16F) A una solución de 4-acetoxi-4-(3,3-difluorobutil)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (100 mg, 0,426 mmol) en MeOH (10 ml) y H₂O (2 ml) se añadió NaOH (145 mg, 8,45 mmol). La mezcla resultante se agitó a 40 °C durante 4 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se acidificó con una solución 2 N de HCl. Después de la retirada del MeOH, la solución resultante se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se evaporó a sequedad a presión reducida para dar el producto en bruto que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

35

40

Etapa F: 4-(3,3-difluorobutil)piperidin-4-ol (16G)

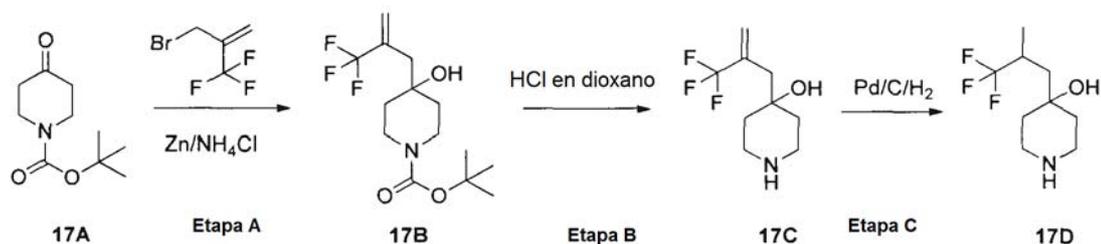


45

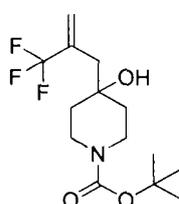
La solución de 4-(3,3-difluorobutil)-4-hidroxipiperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (0,932 g, 3,2 mmol) en la solución de HCl en 1,4-dioxano (3 M, 5 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La solución se evaporó a sequedad a presión reducida para dar el producto, que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. CL-

EM: m/z 194,3 (M+H)⁺.

Procedimiento general 17:



5

Etapa A: 4-hidroxi-4-(2-(trifluorometil)alil)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (17B)

10

Una solución de 4-oxopiperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (500 mg, 2,51 mmol) y bromuro de alilo (1,2 g, 6,3 mol, 2,5 equiv.) en THF (5 ml) y una solución saturada de cloruro de amonio (20 ml) se enfrió a 10 °C y se añadió en porciones polvo de cinc (328 mg, 5,0 mol, 2 equiv.). Después de completarse la adición, la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche, momento en el que la TLC (heptano/EtOAc 7:1) indicó una conversión completa. La mezcla de reacción se diluyó con agua (5 ml) y después se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con una solución saturada de NaHCO₃, salmuera y se evaporó para dar el compuesto del título, que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. Etapa B: 4-(2-(trifluorometil)alil)piperidin-4-ol (17C)

15



20

A una solución de 4-hidroxi-4-(2-(trifluorometil)alil)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo 17B (300 mg, 0,97 mmol), en DCM (5 ml) se añadió una solución de HCl en dioxano (3 M, 1 ml, 3 mmol) y después la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla se concentró al vacío para obtener el compuesto deseado, que se usó directamente para la siguiente etapa. CL-EM: m/z 210,2 (M+H)⁺

25

Etapa C: 4-(3,3,3-trifluoro-2-metilpropil)piperidin-4-ol (17D)

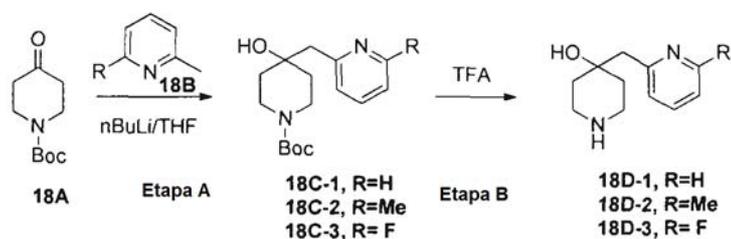


30

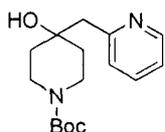
A una mezcla de 4-hidroxi-4-(2-(trifluorometil)alil)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (100 mg, 0,32 mmol) en EtOH (5 ml) se añadió Pd al 10 %/C (20 mg) y una gota de AcOH. La mezcla se agitó a 40 °C durante 16 h en una atmósfera de H₂. La mezcla de reacción se filtró a través de una capa de celite; el filtrado se concentró para obtener el compuesto del título, que se usó directamente para la siguiente etapa sin purificación. CL-EM: m/z 212,2 (M+H)⁺

35

Procedimiento general 18:

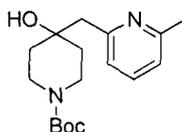


5 Etapa A: El compuesto 18B (1 equiv.) se recogió en THF seco y se enfrió a -78 °C, momento en el que se añadió una solución de *n*-Butyllitio (1,2 equiv.) durante un periodo de 15 min a -78 °C en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó durante 30 min -78 °C y después se dejó en agitación a -5 °C durante 30 min. Después, la mezcla resultante se enfrió de nuevo a -78 °C y se añadió 4-oxopiperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (18A, 0,9 equiv.) en THF durante un periodo de 15 min. Después, la mezcla de reacción resultante se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó a t.a. durante 16 h. El progreso de la reacción se controló por TLC. Tras completarse la reacción, la mezcla se inactivó con una solución sat. de NH₄Cl (500 ml) y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua, se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron a presión reducida. El producto en bruto se purificó por
 10 cromatografía en columna usando gel de sílice (malla 100-200) y EtOAc al 10 % en hexano para proporcionar los compuestos correspondientes 18C-1, 18C-2 y 18C-3 en forma de aceites de color amarillo claro. 4-hidroxi-4-(piridin-2-ilmetil)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (18C-1)



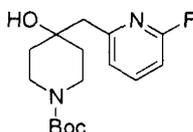
15 RMN ¹H (CLOROFORMO-d) δ: 8,49 - 8,48 (m, 1H), 7,64 (t, 1H, J = 8 Hz), 7,18 (t, 1H, J = 8 Hz), 7,12 (d, 1H, J = 7,6 Hz), 3,80 - 3,77 (m, 2H), 3,24 - 3,22 (m, 2H), 2,90 (s, 2H), 1,54 - 1,47 (m, 4H), 1,45 (s, 9H).

20 4-hidroxi-4-((6-metilpiridin-2-il)metil)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (18C-2)



25 RMN ¹H (CLOROFORMO-d) δ: 7,51 (t, 1H, J = 7,6 Hz), 7,02 (d, 1H, J = 7,6 Hz), 6,90 (d, 1H, J = 7,6 Hz), 6,36 (s a, 1H), 3,79 - 3,77 (m, 2H), 3,24 - 3,22 (m, 2H), 2,84 (s, 2H), 2,51 (s, 3H), 1,51 - 1,47 (m, 4H), 1,45 (s, 9H).

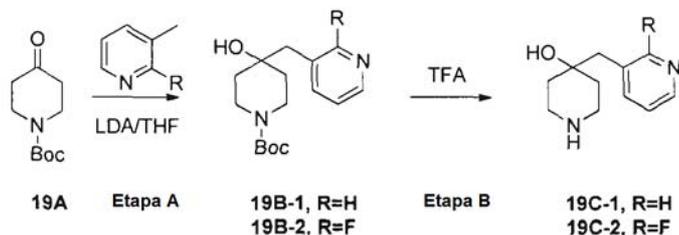
4-((6-fluoropiridin-2-il)metil)-4-hidroxipiperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (18C-3)



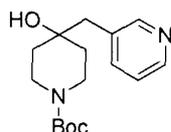
30 RMN ¹H (CLOROFORMO-d) δ: 7,76 - 7,70 (m, 1H), 7,02 (d, 1H, J = 7,2 Hz), 6,82 (d, 1H, J = 8 Hz), 4,44 (s, 1H), 3,80 - 3,78 (m, 2H), 3,21 - 3,20 (m, 2H), 2,87 (s, 2H), 1,63 - 1,49 (m, 4H), 1,45 (s, 9H).

35 Etapa B: El compuesto 18C (1 equiv.) se disolvió en DCM, se enfrió a 0 °C y se añadió TFA (10 equiv.) a 0 °C y después la mezcla de reacción se agitó durante 3-4 h a temperatura ambiente hasta que la CLEM y la TLC confirmaron la finalización de la reacción. La mezcla de reacción se concentró a sequedad, se trituró de 3 a 4 veces con DCM y se lavó con *n*-pentano para proporcionar el compuesto 18D en forma de un aceite incoloro. El producto en bruto se usó directamente para la siguiente etapa sin purificación adicional.

40 *Procedimiento general 19:*



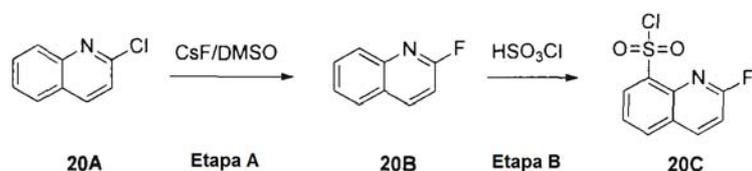
Etapa A: La 2-R-3-metilpiridina correspondiente (1 equiv.) se recogió en THF seco y se enfrió a -78 °C. Se añadió una solución 2,5 M de diisopropilamida de litio (1,8 equiv.) en THF a la mezcla de reacción anterior durante 15 min a -78 °C en una atmósfera de nitrógeno y se agitó durante 30 min la misma temperatura. Después, la mezcla de reacción se agitó a -5 °C durante 30 min antes de enfriarla de nuevo a -78 °C, momento en el que se añadió 4-oxopiperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (19A, 0,9 equiv.) en THF durante 15 min. Después, la mezcla resultante se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 16 h. El progreso de la reacción se controló por TLC. Tras completarse la reacción, la mezcla se inactivó con una solución sat. de NH₄Cl (500 ml) y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua, se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron a presión reducida. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna usando gel de sílice (malla 100-200) y EtOAc al 10 % en hexano para proporcionar el compuesto del título 19B en forma de un aceite de color amarillo claro. 4-Hidroxi-4-(piridin-3-ilmetil)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (19B-1)



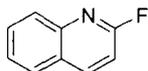
RMN ¹H (CLOROFORMO-*d*) δ: 8,51 - 8,46 (m, 2H), 7,56 (d, 1H, J = 8 Hz), 7,27 - 7,24 (m, 1H), 3,88 - 3,81 (m, 2H), 3,12 - 3,07 (m, 2H), 2,76 (s, 2H), 1,63 - 1,61 (m, 2H), 1,49 - 1,47 (m, 2H), 1,45 (s, 9H).

Etapa B: El compuesto 19B-1 o 19B-2 (1equiv.) se disolvió en DCM, se enfrió a 0 °C, a lo que se añadió TFA (10 equiv.) a 0 °C y después la mezcla de reacción se agitó durante 3-4 h a temperatura ambiente hasta que la CLEM y la TLC confirmaron la finalización de la reacción. La mezcla de reacción se concentró a sequedad, se trituró de 3 a 4 veces con DCM y se lavó con *n*-pentano para proporcionar el compuesto 19C-1 o 19C-2, respectivamente, en forma de un aceite incoloro. El producto en bruto se usó para la siguiente etapa sin purificación.

Procedimiento general 20:

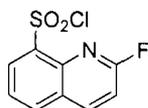


Etapa A: 2-fluoroquinolina (20B)



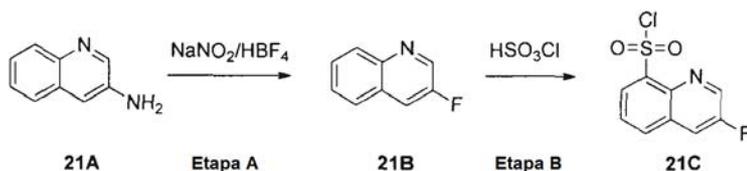
A una solución de 2-cloroquinolina (4,9 g, 30 mmol) en 200 ml de DMSO anhidro se añadió fluoruro de cesio (9,13 g, 60 mmol) y la mezcla resultante se agitó a 130 °C durante una noche, momento en el que la CL-EM mostró la finalización de la reacción. Después del enfriamiento, la mezcla de reacción se diluyó con agua y después se extrajo con acetato de etilo. Después, la capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ anh. y se concentró al vacío. La cromatografía en columna (EtOAc al 6 %/PE) proporcionó 3,34 g del compuesto del título. RMN ¹H (CLOROFORMO-*d*) δ: 8,23 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,89 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,82 - 7,86 (m, 1H), 7,67 (d, J = 8,5, 7,0, 1,5 Hz, 1H), 7,47 - 7,53 (m, 1H), 7,35 (d, J = 8,6 Hz, 1H). CL-EM: m/z 148,2 (M+H)⁺

Etapa B: cloruro de 2-fluoroquinolin-8-sulfonyl (20C)

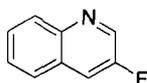


Una solución de 2-fluoroquinolina (1,3 g, 8,9 mmol) en ácido clorosulfónico (15 ml) se agitó a -5-0 °C durante 15 minutos y a 130 °C durante una noche. La mezcla de reacción resultante se vertió en una mezcla de hielo-agua (300 ml), se agitó a temperatura ambiente durante 20 min y se extrajo con EtOAc. Después, la capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y el disolvente se retiró. El residuo se purificó por cromatografía en columna usando un gradiente de elución del 100 % de PE a EP/EtOAc (100:6) para proporcionar 1,1 g del compuesto del título. RMN ¹H (CLOROFORMO-d) δ: 8,56 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 8,43 (t, J = 8,3 Hz, 1H), 8,25 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,72 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,32 (dd, J = 8,9, 3,0 Hz, 1H). CL-EM: m/z 246,3 (M+H)⁺

10 *Procedimiento general 21:*

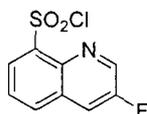


15 Etapa A: 3-fluoroquinolina (21 B)



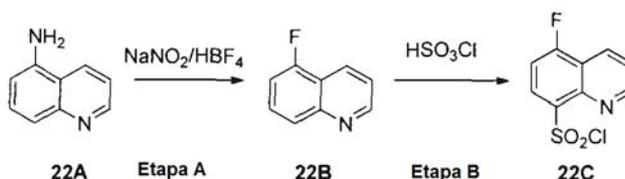
Se añadió en porciones quinolin-3-amina (4 g, 27,7 mmol) a HBF₄ (26 ml, solución acuosa al 48 %) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a temperatura ambiente hasta que se hizo homogénea. Después, la mezcla se enfrió a 0 °C y se añadió gota a gota una solución de NaNO₂ (2,4 g, 34,8 mmol) en H₂O (8 ml), momento en el que la mezcla de reacción se hizo heterogénea. La mezcla se agitó a 0 °C durante 1 hora, después la mezcla se filtró y la torta filtrada se lavó con EtOH frío, después H₂O. El sólido resultante se secó al vacío, después se suspendió en tolueno en un matraz de fondo redondo y se calentó a reflujo durante 1,5 horas. La mezcla resultante se enfrió a temperatura ambiente y después se vertió en agua fría. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y después se concentró al vacío para obtener el producto deseado (1,6 g). CL-EM: m/z 148,1 (M+H)⁺

Etapa B: cloruro de 3-fluoroquinolin-8-sulfonylo (21C)

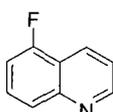


Una mezcla de 3-fluoroquinolina (0,6 g, 4,08 mmol) y HSO₃Cl (2 ml) en un matraz de fondo redondo equipado con un condensador de refrigeración se agitó a 130 °C durante una noche. Cuando la TLC indicó que se había completado la reacción, la mezcla resultante se vertió cuidadosamente en hielo picado, la mezcla se extrajo con DCM (100 ml x 3) y las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron. La mezcla en bruto se purificó por cromatografía (acetato de etilo al 5 %/PE) para dar el cloruro de 3-fluoroquinolin-8-sulfonylo deseado. RMN ¹H (CLOROFORMO-d) δ: 9,15 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 8,53 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 8,23 (dd, J = 8,2, 0,9 Hz, 1H), 7,97 (dd, J = 8,1, 2,8 Hz, 1H), 7,69 - 7,83 (m, 1H). CL-EM: m/z 246,7 (M+H)⁺

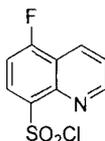
Procedimiento general 22:



Etapa A: 5-fluoroquinolina (22A)

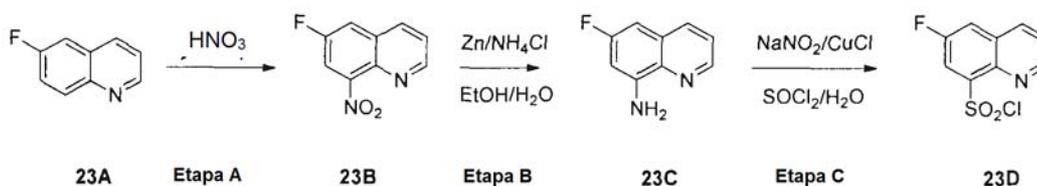


A una solución de quinolin-5-amina (2 g, 13,9 mmol) en 10 ml de HBF_4 al 48 % a 0 °C se añadió en porciones nitrito sódico (933 mg, 13,5 mmol). Esta se agitó durante 1 hora y después se vertió en una mezcla 1:1 de acetato de etilo y éter dietílico (50 ml). La suspensión resultante se filtró y el sólido se secó. Este sólido se añadió en porciones a xileno a reflujo (30 ml) y se agitó durante 3 horas, después se dejó enfriar. El xileno se retiró por decantación y el residuo se disolvió en HCl 1 N (50 ml). Después de la neutralización con NaHCO_3 , la mezcla se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 ml). Los extractos se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y los volátiles se retiraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc al 3 %/PE) para proporcionar 800 mg del compuesto del título en forma de un aceite incoloro. CL-EM: m/z 148,2 ($\text{M}+\text{H}$)⁺
Etapa B: cloruro de 5-fluoroquinolin-8-sulfonilo (22C)

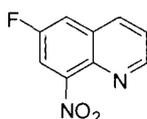


Se añadió lentamente 5-fluoroquinolina (800 mg, 5,4 mmol) a 10 ml de ácido clorosulfónico 0 °C. Cuando se completó la adición, la mezcla de reacción se calentó a 130 °C durante una noche. La solución se dejó enfriar y se vertió lentamente sobre hielo. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron y se evaporaron para dar el producto en bruto, que se purificó por cromatografía en columna (EtOAc al 5 %/PE) para proporcionar 400 mg del compuesto del título. RMN ¹H (CLOROFORMO-d) δ : 7,40 (t, J = 8,46 Hz, 1H), 7,74 (dd, J = 8,60, 4,30 Hz, 1H), 8,55 - 8,64 (m, 2H), 9,32 (dd, J = 4,30, 1,88 Hz, 1H). CL-EM: m/z 4 246 ($\text{M}+\text{H}$)⁺

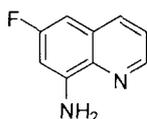
Procedimiento general 23:



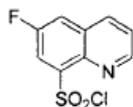
Etapa A: 6-fluoro-8-nitroquinolina (23B)



Una mezcla de 6-fluoroquinolina (2 g, 13,6 mmol) y HNO_3 fumante (15 ml) en un matraz de fondo redondo equipado con un condensador de refrigeración se calentó a reflujo durante 100 horas, la mezcla resultante se enfrió a t.a., se vertió lentamente en hielo picado/ H_2O y después la mezcla se extrajo con DCM (200 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron. El residuo se pasó a través de un lecho corto de gel de sílice para dar 1,6 g del compuesto del título. RMN ¹H (CLOROFORMO-d) δ : 9,08 (dd, J = 4,1, 1,5 Hz, 1H), 8,25 (dd, J = 8,5, 1,5 Hz, 1H), 7,89 (dd, J = 7,5, 2,8 Hz, 1H), 7,72 (dd, J = 8,1, 2,8 Hz, 1H), 7,62 (dd, J = 8,4, 4,3 Hz, 1H). CL-EM: m/z 466,6 ($\text{M}+\text{H}$)⁺
Etapa B: 6-fluoroquinolin-8-amina (23C)



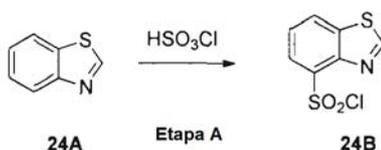
A una mezcla de 6-fluoro-8-nitroquinolina (1,6 g, 8,3 mmol) y NH_4Cl (2 g, 41,5 mmol) en EtOH/ H_2O (10 ml/10 ml) en un matraz de fondo redondo equipado con un condensador de reflujo se añadió en porciones polvo de Zn (5,4 g, 16,6 mmol) a temperatura ambiente y la mezcla resultante se agitó a 60 °C durante una noche. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron para dar 1,0 g de producto en bruto, que se usó directamente para la siguiente etapa sin purificación adicional. CL-EM: m/z 163,2 ($\text{M}+\text{H}$)⁺
Etapa C: cloruro de 6-fluoroquinolin-8-sulfonilo (23D)



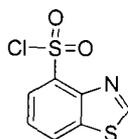
(a) Se añadió gota a gota cloruro de tionilo (2,1 ml) a agua (12,5 ml) a 5 °C. Esta mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante una noche. Después, se añadió CuCl (10 mg) y la solución de color amarillo resultante se enfrió a 0 °C.

(b) Se enfrió ácido clorhídrico concentrado (6,75 ml) a 0 °C mientras se añadía en porciones 6-fluoroquinolin-8-amina (1 g). La mezcla se dejó calentar ligeramente entre adiciones, tiempo durante el cual la mezcla de reacción se volvió de color amarillo. Después de completarse la adición, la mezcla de reacción se enfrió a -5 °C y se añadió gota a gota una solución de NaNO₂ (0,5 g) en agua (2 ml). Después de completarse la adición y a -5 °C, la mezcla resultante se añadió lentamente a la mezcla enfriada de cloruro de tionilo/CuCl de la parte (a). Después, la mezcla se agitó a 0 °C durante aproximadamente 1 hora. La mezcla resultante se extrajo con DCM, las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se concentraron para producir 500 mg del compuesto del título, que se usó para la siguiente etapa sin purificación adicional. CL-EM: m/z 246,7 (M+H)⁺

Procedimiento general 24-1:

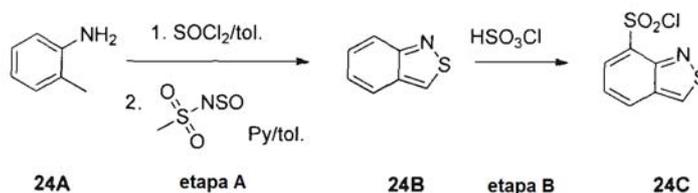


Etapa A: Cloruro de benzo[d]tiazol-4-sulfonilo (24B)

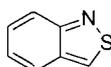


Se añadió gota a gota benzo[d]tiazol (1 g, 7,45 mol) a ácido clorosulfónico (5,5 mmol) a 0 °C. Después de completarse la adición, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 0,5 h y después se calentó a 105 °C y se agitó durante una noche. La mezcla resultante se enfrió a -10 °C y se inactivó vertiendo lentamente en hielo picado. La mezcla resultante se extrajo con EtOAc (100 ml x 2). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ anh. y se concentró al vacío. La cromatografía en columna (EP al 15 %/EtOAc) proporcionó 218 mg del compuesto del título. RMN ¹H (CLOROFORMO-d) δ: 9,41 (s, 1H), 8,41 (dd, J = 8,1, 1,0 Hz, 1H), 8,29 (dd, J = 7,7, 1,1 Hz, 1H), 7,68 (t, J = 7,9 Hz, 1H). CL-EM: m/z 234,7 (M+H)⁺

Procedimiento general 24:



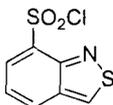
Etapa A: benzo[c]isotiazol (24B)



A una solución de o-toluidina (10 g, 93,4 mmol) en 50 ml de tolueno se añadió gota a gota SOCl₂ (12,1 g, 102 mmol) a 0 °C. Después de completarse la adición, la mezcla de reacción se calentó a reflujo y se agitó durante una noche. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se concentró a presión reducida para dar un aceite de color amarillo. El aceite se disolvió en tolueno (100 ml), después se añadió gota a gota una solución de N-

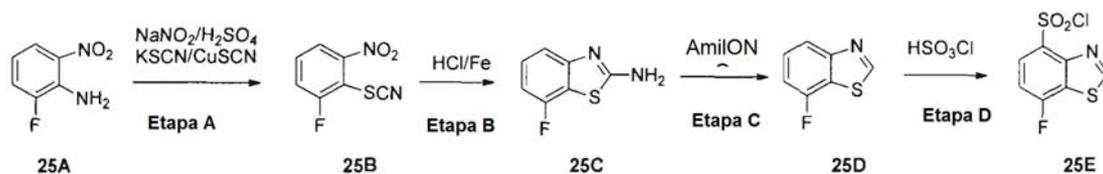
sulfinilmetanosulfonamida (20,6 g, 146 mmol), seguido de piridina (7,3 g, 93,4 mmol). La mezcla se calentó a reflujo y se agitó a esa temperatura durante una noche. Después, el tolueno se retiró a presión reducida, el residuo se disolvió en EtOAc (200 ml) y se lavó con agua (2 x 200 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó y se evaporó para dar el producto en bruto. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna (EtOAc al 3 %/PE) para proporcionar 6,2 g del compuesto del título en forma de un aceite incoloro. RMN ¹H (CLOROFORMO-d) δ 9,22 (s, 1H), 7,88 (d, J = 9,7 Hz, 1H), 7,80 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,46 (ddd, J = 8,9, 6,5, 1,2 Hz, 1H), 7,26 (dd, J = 7,9, 6,6 Hz, 1H).

Etapa B: Cloruro de benzo[c]isotiazol-7-sulfonilo (24C)



Se añadió gota a gota benzo[c]isotiazol 24B (1 g, 7,45 mmol) a ácido clorosulfónico (5,5 mmol) a 0 °C. Después de completarse la adición, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 0,5 h y después se calentó a 105 °C y se agitó durante una noche. La mezcla resultante se enfrió a -10 °C y se inactivó vertiendo lentamente en hielo picado. La mezcla resultante se extrajo con EtOAc (100 ml x 2). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ anh. y se concentró al vacío. La cromatografía en columna (EP al 15 %/EtOAc) proporcionó 200 mg del compuesto del título. RMN ¹H (CLOROFORMO-d) δ: 9,68 (s, 1H), 8,66 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 8,10 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 7,99 (dd, J = 9,4, 2,1 Hz, 1H).

Procedimiento general 25:



Etapa A: 1-fluoro-3-nitro-2-tiocianatobenceno (25B)

Una solución de 2-fluoro-6-nitroanilina (3 g, 0,02 mol) en ácido sulfúrico conc. (30 ml) y agua (30 ml) se diazotizó a 0 - 3 °C durante 90 min con nitrito sódico acuoso (1,45 g, 0,021 mol). Después de la adición de tiocianato potásico (2,522 g, 0,026 mol) en agua (10 ml), el licor de diazo se agitó vigorosamente en una suspensión de tiocianato cuproso (6,05 g, 0,05 mol) en agua (20 ml) a 5 °C. Después de agitar a 5 °C durante 2 h, la mezcla se calentó después a 70 °C durante 20 min, después se enfrió durante una noche, se filtró y la torta se extrajo con EtOAc para obtener el producto en bruto (3,96 g), que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. CL-EM: m/z 199,2 (M+H)⁺

Etapa B: 7-fluorobenzo[d]tiazol-2-amina (25C)

Una mezcla de 1-fluoro-3-nitro-2-tiocianatobenceno 2 (3,96 g, 0,02 mol), etanol (30 ml), agua (25 ml) y ácido clorhídrico conc. (25 ml) se calentó cuidadosamente a reflujo durante la adición de polvo de hierro reducido con hidrógeno (8 g). Después de someter a reflujo durante 16 h, el licor se filtró en caliente, se enfrió, el residuo se filtró, se disolvió en agua caliente y se neutralizó con amoníaco y después se extrajo con EtOAc para obtener el compuesto 7-fluorobenzo[d]tiazol-2-amina (1 g) en forma de un aceite incoloro. CL-EM: m/z 169,2 (M+H)⁺

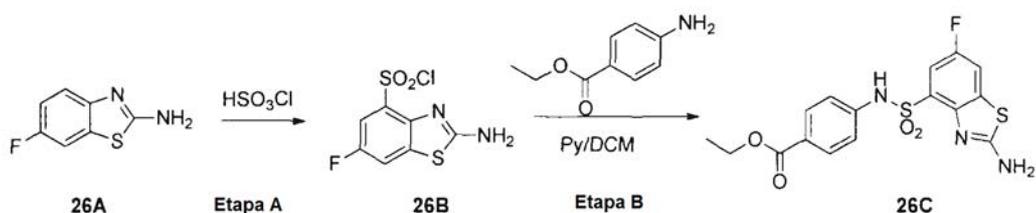
Etapa C: 7-fluorobenzo[d]tiazol (25D)

A una solución de 7-fluorobenzo[d]tiazol-2-amina 25C (1 g, 5,95 mmol) en THF (10 ml) se añadió nitrito de isoamilo (1,51 g, 12,9 mmol) a temperatura ambiente. Después de someter a reflujo durante 3 h, después la mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente y se vertió en agua enfriada con hielo (50 ml) y después se extrajo con EtOAc. El extracto orgánico se lavó con agua y salmuera, se secó y se evaporó. El residuo se sometió a cromatografía sobre gel de sílice para obtener el 7-fluorobenzo[d]tiazol en forma de un aceite incoloro. CL-EM: m/z 154,2 (M+H)⁺

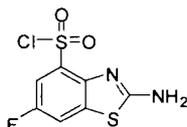
Etapa D: cloruro de 7-fluorobenzo[d]tiazol-4-sulfonilo (25E)

Se añadió gota a gota 7-fluorobenzo[d]tiazol 25D (500 mg, 3,26 mmol) a ácido clorosulfónico (2,5 mmol) a 0 °C. Después de completarse la adición, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 0,5 h y después se calentó a 105 °C y se agitó durante una noche. La mezcla resultante se enfrió a -10 °C y se inactivó vertiendo lentamente en hielo picado. La mezcla resultante se extrajo con EtOAc (20 ml x 2). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ anh. y se concentró al vacío. La cromatografía en columna (EP al 15 %/EtOAc) proporcionó 200 mg del compuesto del título. RMN ¹H (CLOROFORMO-d) δ: 9,44 (s, 1H), 8,32 (dd, J = 8,6, 4,6 Hz, 1H), 7,38 (t, J = 8,5 Hz, 1H).

Procedimiento general 26:

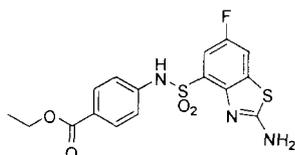


Etapa A: cloruro de 2-amino-6-fluorobenzo[d]tiazol-4-sulfonilo (26B)



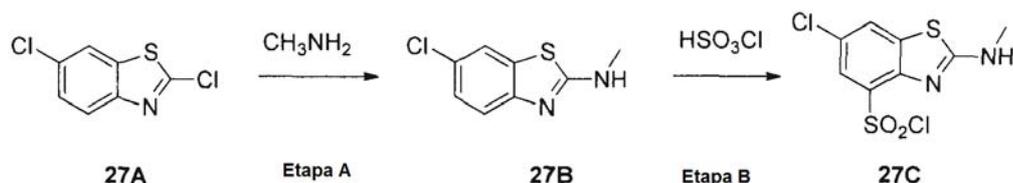
Se añadió gota a gota 6-fluorobenzo[d]tiazol-2-amina (1 g, 5,95 mol) a ácido clorosulfónico (5,0 mmol) a 0 °C. Después de completarse la adición, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 0,5 h y después se calentó a 105 °C y se agitó durante una noche. La mezcla resultante se enfrió a -10 °C y se inactivó vertiendo lentamente en hielo picado. La mezcla resultante se extrajo con EtOAc (100 ml x 2). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ anh. y se concentró al vacío. La cromatografía en columna (EP al 50 %/EtOAc) proporcionó 200 mg del compuesto del título. CL-EM: m/z 266,7 (M+H)⁺

Etapa B: 4-(2-amino-6-fluorobenzo[d]tiazol-4-sulfonamido)benzoato de etilo (26C)

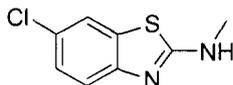


A una solución del 4-aminobenzoato de etilo (413 mg, 2,5 mmol) en 20 ml de DCM se añadió piridina (600 mg, 7,5 mmol) y cloruro de 2-amino-6-fluorobenzo[d]tiazol-4-sulfonilo (668 mg, 2,5 mmol). La mezcla resultante se agitó a 50 °C durante una noche. Después de la retirada del DCM, el residuo se repartió entre agua y EtOAc. La capa orgánica se lavó con HCl 2 N, agua y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró para dar el producto en bruto, que se purificó por cromatografía para dar el compuesto puro 26C. RMN ¹H (CLOROFORMO-d) δ: 8,10 (s, 1H), 7,93 - 7,82 (m, 2H), 7,59 (dd, J = 8,2, 2,6 Hz, 1H), 7,47 (dd, J = 7,5, 2,6 Hz, 1H), 7,20 - 7,09 (m, 2H), 5,73 (s, 2H), 4,32 (c, J = 7,1 Hz, 2H), 1,35 (t, J = 7,1 Hz, 3H). CL-EM: m/z 396,5 (M+H)⁺

Procedimiento general 27:

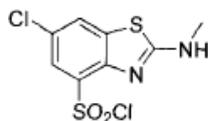


Etapa A: 6-cloro-N-metilbenzo[d]tiazol-2-amina (27B)



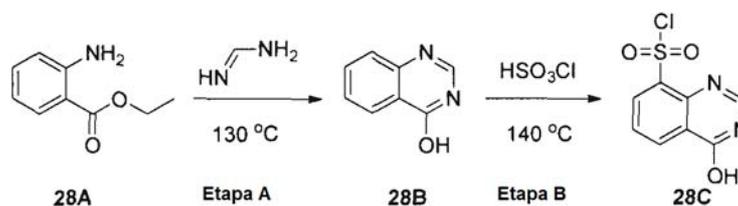
A una solución de 2,6-diclorobenzo[d]tiazol (2 g, 10 mmol) en 10 ml de THF se añadió gota a gota MeNH₂ al 25 % en agua (3 ml). Después de completarse la adición, la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. El producto se retiró por filtración y se lavó con metanol. El secado al vacío para producir 1,5 g del compuesto deseado. CL-EM: m/z 204,2 (M+H)⁺

Etapa B: cloruro de 6-cloro-2-(metilamino)benzo[d]tiazol-4-sulfonilo (27C)



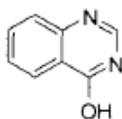
Una solución de 6-cloro-N-metilbenzo[d]tiazol-2-amina (500 mg, 2,53 mmol) en ácido clorosulfónico (5 ml) se agitó a 130 °C durante una noche. La solución se dejó enfriar y se añadió lentamente a un gran exceso de hielo. La capa acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía (gel de sílice) eluyendo con EP/AE = 1:1 para obtener el compuesto del título. RMN ¹H (CLOROFORMO-d) δ: 7,95 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 7,89 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 6,70 (s a, 1H), 3,16 (d, J = 4,3 Hz, 3H). CL-EM: m/z 297 (M+H)⁺

10 *Procedimiento general 28:*



Etapa A: quinazolin-4-ol (28B)

15

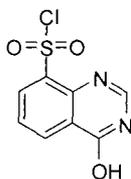


Una solución de 2-aminobenzoato de etilo (5,0 g, 30 mmol) en metoxietanol (20 ml) se trató con acetato de formamidina (8 g, 77 mmol) a reflujo durante 17 h. Después, se añadió una segunda porción de acetato de formamidina (8 g, 77 mmol) y el reflujo se continuó durante 7 horas más. La mezcla se enfrió y el disolvente se retiró al vacío. El residuo se recogió en NaHCO₃ saturado y se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con NaHCO₃ saturado y se secó con sulfato de magnesio y el disolvente se retiró al vacío para dar el compuesto deseado (4,84 g, 91 %), que se usó para la siguiente etapa sin purificación adicional. CL-EM: m/z 147,7 (M+H)⁺

20

Etapa B: cloruro de 4-hidroxiquinazolin-8-sulfonylo (28C)

25

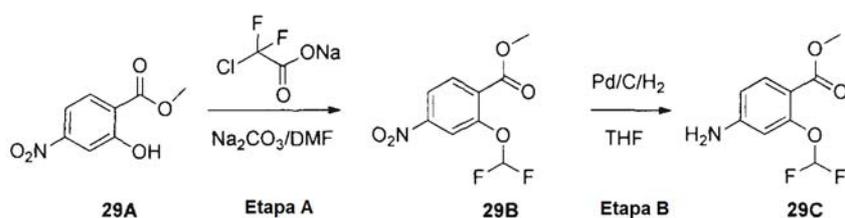


Se añadió lentamente ácido clorosulfónico (4,10 ml, 62,6 mmol) a quinazolin-4-ol (1,09 g, 0,26 mmol). La mezcla resultante se calentó a 140 °C y se agitó durante 3 horas a la misma temperatura. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se vertió en hielo picado. La mezcla se extrajo con DCM (100 ml x 3), las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y el filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (PE al 5 %: acetato de etilo) para dar 370 mg de cloruro de 4-hidroxiquinazolin-8-sulfonylo. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 7,76 (t, J = 7,79 Hz, 1H), 8,26 (ddd, J = 9,67, 7,92, 1,48 Hz, 2H), 9,02 (s, 1H). CL-EM: m/z 245,7 (M+H)⁺

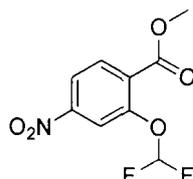
30

35

Procedimiento general 29:



Etapa A: 2-(difluorometoxi)-4-nitrobenzoato de metilo (29B)

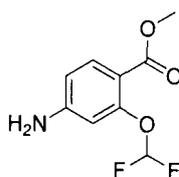


5

10

Una mezcla de 2-hidroxi-4-nitrobenzoato de metilo (1,1 g, 5,6 mmol), 2-cloro-2,2-difluoroacetato sódico (1,0 g, 6,6 mmol) y Na_2CO_3 (710 mg, 6,7 mmol) en DMF (10 ml) se agitó a 100 °C durante una noche. Después de enfriar a ta, la mezcla se repartió entre agua y EtOAc. La capa orgánica se separó y se lavó con dos veces con agua, después salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró, y se purificó por un método convencional para dar el producto del título (330 mg). RMN ^1H (CLOROFORMO-d) δ : 8,15 - 8,19 (m, 1H), 8,13 (s, 1H), 8,06 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 6,68 (s, 1H), 3,98 (t, J = 72,8 Hz, 1H).

Etapa B: 4-Amino-2-(difluorometoxi)benzoato de metilo (29C)

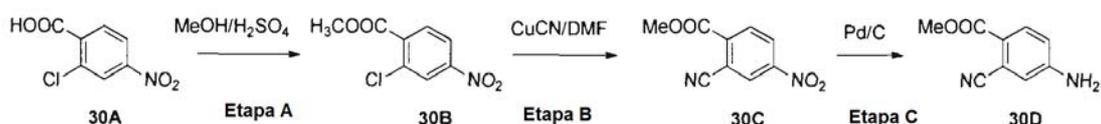


15

20

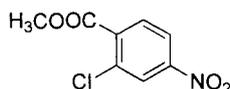
Una mezcla de 2-(difluorometoxi)-4-nitrobenzoato de metilo (330 mg, 1,3 mmol) y Pd al 10 % sobre carbono (50 mg) en THF (10 ml) se agitó a temperatura ambiente en una atmósfera de hidrógeno durante 6 horas. El sólido se retiró por filtración y el disolvente se concentró para dar la anilina en bruto. CL-EM: m/z 218,1 (M+H)⁺

Procedimiento general 30:



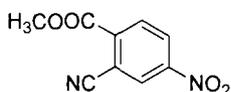
25

Etapa A: 2-Cloro-4-nitrobenzoato de metilo (30B)



30

A una solución de ácido 2-cloro-4-nitrobenzoico (10 g, 0,06 mol) en MeOH (120 ml) se añadió H_2SO_4 (5 ml). La mezcla resultante se agitó a 60 °C durante una noche. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se llevó a pH = 8 usando una solución de bicarbonato sódico. Después de la retirada del MeOH, la mezcla en bruto resultante se purificó por cromatografía en columna (CH_2Cl_2 al 20 %/PE) para proporcionar 4 g del compuesto del título. CL-EM: m/z 216,6 (M+H)⁺ Etapa B: 2-ciano-4-nitrobenzoato de metilo (30C)

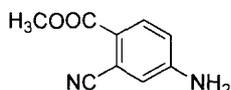


35

Una mezcla de 2-cloro-4-nitrobenzoato de metilo (2 g, 9,3 mmol), CuCN (3,3 g, 37,2 mmol) y $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (1,075 g, 0,93 mmol) se suspendió en DMF (15 ml) y después se sometió a irradiación de microondas a 150 °C durante 4

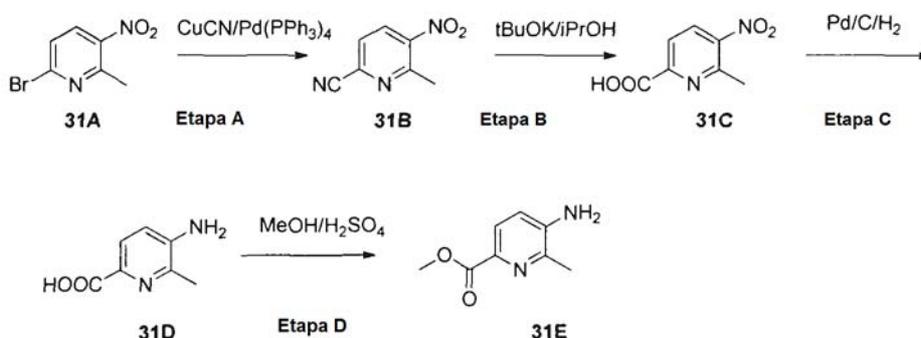
horas. Después de concentrar la mezcla a presión reducida, el residuo se repartió entre acetato de etilo y agua. La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y el filtrado se evaporó a sequedad a presión reducida. El material en bruto se purificó por cromatografía en columna (EA al 20 %/PE) para proporcionar 0,9 g del compuesto del título. CL-EM: m/z 207,1 (M+H)⁺.

5 Etapa C: 4-amino-2-cianobenzoato de metilo (30D)

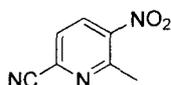


10 A una solución de 2-ciano-4-nitrobenzoato de metilo (0,9 g, 4,4 mmol) en MeOH (5 ml) se añadió Pd/C (0,1 g). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas en una atmósfera de hidrógeno. La mezcla se filtró y el filtrado se evaporó a sequedad a presión reducida para dar el producto del título (0,77 g), que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. CL-EM: m/z 177,2 (M+H)⁺

15 *Procedimiento general 31:*

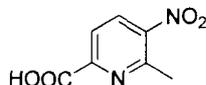


Etapa A: 6-metil-5-nitropicolinonitrilo (31B)



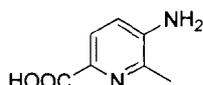
20 A una mezcla de 2-bromo-4-nitrobenzoato de metilo (31A, 4 g, 18,4 mmol) en 10 ml de DMA se añadió CuCN (6,6 g, 74 mmol) y Pd(PPh₃)₄ (1,06 g, 0,92 mmol) en una atmósfera de N₂. La mezcla se agitó a 150 °C con irradiación con microondas durante 4 h. Después, la mezcla se diluyó agua y se filtró. El filtrado se extrajo con EtOAc (20 ml). La capa orgánica se secó, se concentró y se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (PE: EtOAc = 3:1) para dar 500 mg el compuesto del título. RMN ¹H (CLOROFORMO-d) δ: 8,08 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,68 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 2,85 (s, 3H).

25 Etapa B: ácido 6-metil-5-nitropicolínico (31C)



30 A una solución de 6-metil-5-nitropicolinonitrilo (31B, 500 mg, 3,1 mmol) en 2-propanol (1 ml) y agua (5 ml) se añadió *tert*-butóxido potásico (687 mg, 6,13 mmol). La mezcla se agitó a 100 °C durante una noche, cuando la CLEM indicó que la reacción se había completado. La mezcla se diluyó con agua y después se extrajo con DCM (10 ml x 3). La fase acuosa se acidificó con una solución 1 N de HCl y se extrajo con DCM. La capa orgánica se secó y se concentró para dar el producto en bruto que se usó para la siguiente etapa sin purificación adicional. CL-EM: m/z 181 (M-H)⁺

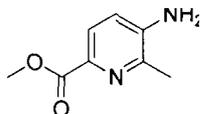
35 Etapa C: ácido 5-amino-6-metilpicolínico (31D)



40 A una solución de ácido 6-metil-5-nitropicolínico (31C, 500 mg, 2,75 mmol) en metanol (10 ml) se añadió Pd/C (50 mg). La solución se agitó a t.a. en una atmósfera de H₂ durante 1 h, momento en el que la CL-EM mostró que el m.p. se había consumido. Después, la mezcla se filtró y se concentró para dar el producto en bruto, que se usó para la siguiente etapa sin purificación adicional. CL-EM: m/z 153 (M+H)⁺

45

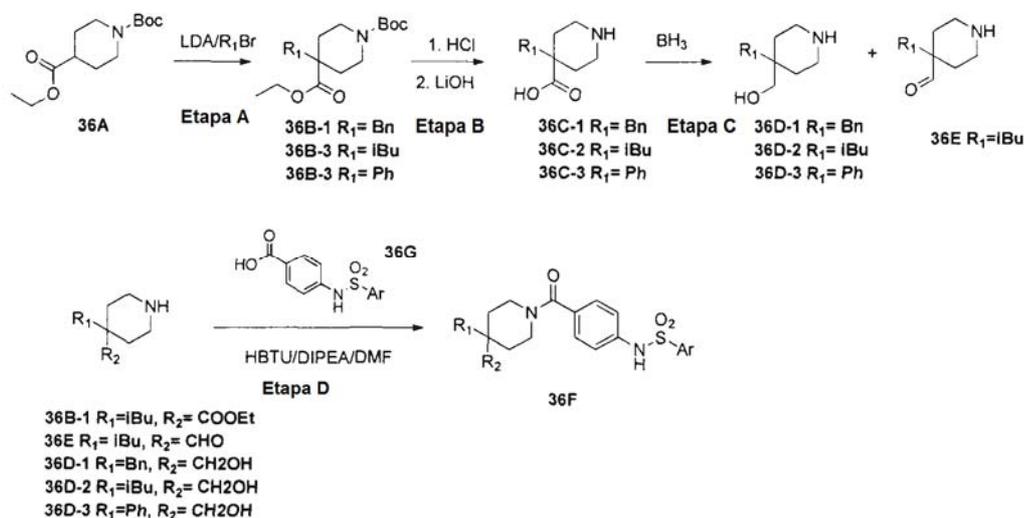
Etapa D: 5-amino-6-metilpicolinato de metilo (31E)



5 A una solución de ácido 5-amino-6-metilpicolínico (31D, 240 mg, 1,5 mmol) en metanol se añadió H₂SO₄ conc. La solución se agitó a 60 °C durante una noche, momento en el que la CL-EM mostró que el m.p. se había consumido. Después, la mezcla se concentró y se neutralizó con una solución de Na₂CO₃ a pH = 7. La mezcla se extrajo con DCM (10 ml x 3). La capa orgánica se secó y se concentró para dar el compuesto del título 31E. CL-EM: m/z 167 (M+H)⁺

10

Procedimiento general 36:



15 Etapa A: A una solución de piperidin-1,4-dicarboxilato de 4-etil 1-*terc*-butilo (36A, 1,24 g, 4,0 mmol) en THF anhidro (50 ml) se añadió gota a gota una solución de LDA (2,1 ml, 5,2 mmol) a -65 °C durante 30 min y la mezcla resultante se agitó a -65 °C durante 15 min y después se agitó a -30 °C durante 30 min más. Después de la adición de RBr (4,8 mmol, 1,2 equiv.) a -65 °C, la mezcla se agitó durante 15 min más a -65 °C y después se dejó calentar hasta t.a. durante 2 h. La reacción se interrumpió añadiendo 50 ml de una solución de NH₄Cl (1 M), la fase orgánica se concentró y el producto en bruto se purificó por un método convencional para dar el compuesto del título 36B.

20 Etapa B: Una mezcla del compuesto correspondiente 36B (2,0 mol) y HCl (10 ml, solución 4 M en 1,4-dioxano) se agitó a t.a. durante 4 h. Después, el disolvente se retiró y el residuo se disolvió en 3,0 ml de una solución de NaOH y 2,0 ml de metanol. La mezcla se agitó con irradiación con microondas a 110 °C durante 10 min y después se concentró. El residuo se purificó por un método estándar para dar el compuesto del título 36C.

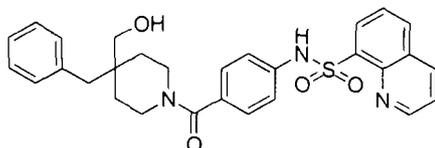
25 Etapa C: En un vial se añadió el compuesto 36C (24,36 mmol) en 10 ml de THF, después se añadió complejo de borano-tetrahidrofurano (3,3 ml, 32,88 mmol) y la mezcla se calentó a reflujo durante 3 h. Después de lavar con NaHCO₃ sat., salmuera, la capa orgánica combinada se secó sobre Na₂SO₄ anh. y se concentró al vacío para obtener el producto en bruto 36D y 36E, que se usó directamente para la siguiente etapa sin purificación.

30 Etapa D: En un matraz de fondo redondo se añadió el compuesto 36E (o 36B-1 o 36D-1, o 36D-2 o 36D-3) (0,2 mmol, 1 equiv.), DMF (5 ml), DIPEA (0,6 mmol, 3,0 equiv.), HBTU (2,4 mmol, 1,2 equiv.) y el Intermedio 36G (por ejemplo, Ar-8-quinolina) (0,2 mmol, 1,0 equiv.) secuencialmente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche o hasta que la TLC mostró que el m.p. se había consumido. La mezcla se diluyó con salmuera, se extrajo con acetato de etilo, la capa orgánica se secó con Na₂SO₄ anhidro, se filtró y el filtrado se concentró al vacío. El producto deseado 36F se purificó por un método convencional.

35

Compuesto 149 (Procedimiento general 36, Etapa D)

N-(4-(4-bencil-4-(hidroximetil)piperidin-1-carbonil)fenil)quinolin-8-sulfonamida



40

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 9,17 (dd, J = 4,4, 1,7 Hz, 1H), 8,52 (dd, J = 8,4, 1,6 Hz, 1H), 8,43 (dd, J = 7,3, 1,3 Hz, 1H), 8,26-8,19 (m, 1H), 7,78-7,65 (m, 2H), 7,29-7,15 (m, 10H), 4,17-4,06 (m, 1H), 3,75 (s, 1H), 3,60 (t, J = 5,7 Hz, 2H), 2,74 (s, 2H), 2,08-2,01 (m, 1H), 1,64-1,60 (m, 3H), 1,48 - 1,38 (m, 2H). CL-EM: m/z 516,6 (M+H)

5

Compuesto 250 (Procedimiento general 36, Etapa D)

4-Isobutil-1-(4-(quinolin-8-sulfonamido)benzoil)piperidin-4-carboxilato de etilo



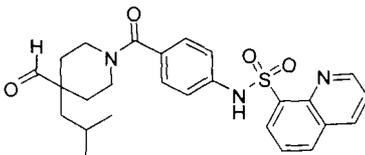
10

RMN ¹H (CLOROFORMO-d) δ: 9,16 (dd, J = 4,3, 1,6 Hz, 1H), 8,38 (dd, J = 7,3, 1,1 Hz, 1H), 8,32 (dd, J = 8,3, 1,6 Hz, 1H), 8,06 (dd, J = 8,3, 1,1 Hz, 1H), 7,59 - 7,67 (m, 2H), 7,13 - 7,19 (m, J = 8,6 Hz, 2H), 7,04 - 7,11 (m, J = 8,6 Hz, 2H), 4,17 (c, J = 7,0 Hz, 2H), 3,51 (s a, 1H), 3,10 (s a, 1H), 2,93 (s a, 1H), 2,15 - 2,24 (m, 1H), 2,08 (d, J = 10,2 Hz, 1H), 1,61 - 1,74 (m, 4H), 1,47 (d, J = 12,9 Hz, 2H), 1,29 - 1,36 (m, 2H), 1,26 (s, 1H), 0,83 - 0,91 (m, 6H). CL-EM: m/z 524,7 (M+H)⁺

15

Compuesto 137 (Procedimiento general 36, Etapa D)

20 N-(4-(4-formil-4-isobutilpiperidin-1-carbonil)fenil)quinolin-8-sulfonamida



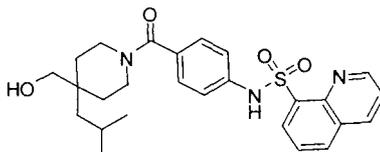
25

RMN ¹H (CLOROFORMO-d) δ: 9,50 (s, 1H), 9,16 (dd, J = 4,3, 1,3 Hz, 1H), 8,27 - 8,41 (m, 2H), 8,02 - 8,11 (m, 1H), 7,55 - 7,68 (m, 2H), 7,12 - 7,19 (m, J = 8,3 Hz, 2H), 7,05 - 7,11 (m, J = 8,6 Hz, 2H), 3,48 (s, 1H), 2,93 - 3,17 (m, 2H), 1,96 (s a, 2H), 1,64 (tt, J = 13,1, 6,5 Hz, 1H), 1,48 (s a, 3H), 1,22 - 1,42 (m, 2H), 0,82 - 0,94 (m, 6H). CL-EM: m/z 480,7 (M+H)⁺

Compuesto 172 (Procedimiento general 36, Etapa D)

30

N-(4-(4-(hidroximetil)-4-isobutilpiperidin-1-carbonil)fenil)quinolin-8-sulfonamida



35

RMN ¹H (CLOROFORMO-d) δ: 9,17 (dd, J = 4,3, 1,6 Hz, 1H), 8,27 - 8,42 (m, 2H), 8,06 (dd, J = 8,1, 1,3 Hz, 1H), 7,58 - 7,67 (m, 2H), 7,13 - 7,21 (m, 2H), 7,05 - 7,12 (m, 2H), 3,54 (s, 3H), 3,30 (s a, 2H), 1,69 (dd, J = 12,6, 6,2 Hz, 2H), 1,47 (d, J = 11,6 Hz, 3H), 1,34 (d, J = 5,4 Hz, 3H), 0,95 (d, J = 6,7 Hz, 6H). CL-EM: m/z 482,7 (M+H)⁺

Compuesto 238 (Procedimiento general 36, Etapa D)

40

(N-(4-(4-(hidroximetil)-4-fenilpiperidin-1-carbonil)fenil)quinolin-8-sulfonamida



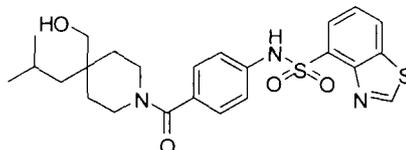
45

RMN ¹H (CLOROFORMO-d) δ: 9,14 (dd, J = 4,3, 1,6 Hz, 1H), 8,36 (dd, J = 7,4, 1,2 Hz, 1H), 8,31 (dd, J = 8,5, 1,5 Hz, 1H), 8,02 - 8,07 (m, 1H), 7,57 - 7,65 (m, 2H), 7,36 - 7,42 (m, 2H), 7,30 - 7,34 (m, 2H), 7,23 - 7,28 (m, 1H), 7,11 - 7,16 (m, J = 8,6 Hz, 2H), 7,04 - 7,09 (m, J = 8,6 Hz, 2H), 3,53 (s, 2H), 3,06 - 3,16 (m, 2H), 2,16 - 2,30 (m, 1H), 2,10 - 2,16 (m, 1H), 1,71 - 1,91 (m, 3H), 1,67 (dt, J = 5,7, 2,9 Hz, 1H). CL-EM: m/z 502,7 (M+H)⁺

Compuesto 216 (Procedimiento general 36, Etapa D)

N-(4-(4-(hidroximetil)-4-isobutilpiperidin-1-carbonil)fenil)benzo[d]tiazol-4-sulfonamida

5



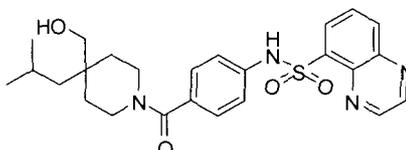
RMN ¹H (CLOROFORMO-d) δ: 9,49 (s, 1H), 8,34 (dd, J = 8,2, 0,9 Hz, 1H), 8,12 (dd, J = 7,7, 0,9 Hz, 1H), 7,58 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,19 (s, 4H), 4,62 (s, 1H), 3,71 (s a, 1H), 3,58 (s a, 1H), 3,47 (s, 2H), 1,75 (s, 1H), 1,59 (s a, 1H), 1,42 - 1,51 (m, 2H), 1,35 (d, J = 5,1 Hz, 3H), 1,31 (s a, 2H), 0,95 (d, J = 6,7 Hz, 6H) CL-EM: m/z 488,7 (M+H)⁺

10

Compuesto 219 (Procedimiento general 36, Etapa D)

N-(4-(4-(hidroximetil)-4-isobutilpiperidin-1-carbonil)fenil)quinoxalin-5-sulfonamida

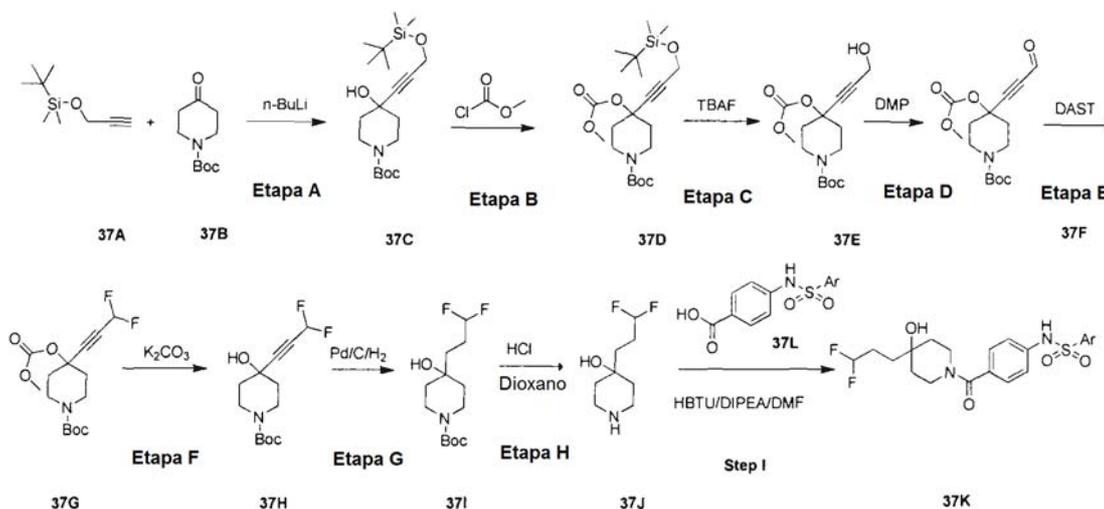
15



RMN ¹H (CLOROFORMO-d) δ: 9,11 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 9,02 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 8,50 (dd, J = 7,5, 1,3 Hz, 1H), 8,31 (dd, J = 8,3, 1,3 Hz, 1H), 7,91 (dd, J = 8,5, 7,4 Hz, 1H), 7,14 - 7,24 (m, 4H), 3,70 (s a, 1H), 3,57 (s a, 1H), 3,46 (s, 2H), 3,37 (s, 1H), 3,28 (s a, 2H), 1,66 - 1,77 (m, 1H), 1,55 (s a, 1H), 1,43 (s a, 2H), 1,24 - 1,37 (m, 3H), 0,95 (s, 3H), 0,93 (s, 3H). CL-EM: m/z 483,6 (M+H)⁺

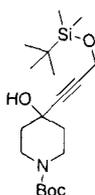
20

Procedimiento general 37:



25

Etapa A: 4-(3-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)prop-1-in-1-il)-4-hidroxipiperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (37C)

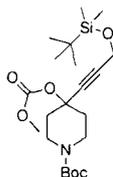


30

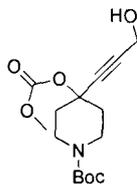
A una solución de *tert*-butildimetil(prop-2-in-1-ilo)xilano (0,5 ml, 2,46 mmol) en 30 ml de THF anhidro se añadió gota a gota n-BuLi (1,2 ml, 2,95 mmol) a -78 °C en una atmósfera de N₂. Después de agitar durante 1 h a -78 °C, se añadió gota a gota 4-oxopiperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (588,4 mg, 2,95 mmol) en THF (2 ml) a la solución

anterior a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ en una atmósfera de N_2 . La mezcla resultante se agitó a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ en una atmósfera de N_2 durante 2 h, después se dejó calentar a t.a. y se agitó durante 1,5 h más. La mezcla de reacción se enfrió a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ y se inactivó con NH_4Cl ac. sat. y la mezcla resultante se extrajo con EtOAc (50 ml, 30 ml). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 anh. y se concentró al vacío para proporcionar 1,10 g del compuesto del título. CL-EM: m/z 370,7 (M+H)⁺. RMN ^1H (CLOROFORMO-d) δ : 4,37 (s, 2H), 3,74 (d, $J = 6,2$ Hz, 2H), 3,35 - 3,24 (m, 2H), 2,46 (t, $J = 6,2$ Hz, 1H), 1,92 - 1,84 (m, 2H), 1,71 (ddd, $J = 12,9, 9,1, 3,8$ Hz, 2H), 1,47 (s, 9H), 0,92 (s, 9H), 0,13 (s, 6H).

Etapa B: 4-(3-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)prop-1-in-1-il)-4-((metoxicarbonil)oxi) piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (37D)

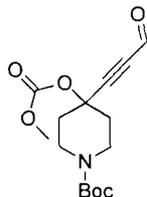


A una solución de 4-(3-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)prop-1-in-1-il)-4-hidroxipiperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (500 mg, 1,353 mmol) en 30 ml de THF anhidro se añadió gota a gota $n\text{-BuLi}$ (0,65 ml, 1,623 mmol) a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ en una atmósfera de N_2 . Después de agitar durante 1 h a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$, se añadió gota a gota carbonocloridato de metilo (176,2 mg, 1,623 mmol) en THF (1 ml) a la solución anterior a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ en una atmósfera de N_2 . La mezcla resultante se agitó a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ en una atmósfera de N_2 durante 2 h, después se dejó calentar a t.a. y se agitó durante 8 h más. La mezcla de reacción se enfrió a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ y se inactivó con NH_4Cl ac. sat. y la mezcla resultante se extrajo con EtOAc (50 ml, 30 ml). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 anh. y se concentró al vacío. La cromatografía en columna (EP al 15 %/EtOAc) proporcionó 453 mg del compuesto del título. RMN ^1H (CLOROFORMO-d) δ : 4,40 (s, 2H), 4,26 - 4,15 (m, 2H), 3,80 - 3,67 (m, 2H), 3,41 - 3,28 (m, 2H), 2,27 - 2,14 (m, 2H), 2,00 (ddd, $J = 13,1, 9,2, 3,9$ Hz, 2H), 1,48 (s, 9H), 1,33 (t, $J = 7,1$ Hz, 4H), 0,92 (s, 9H), 0,14 (s, 6H). Etapa C: 4-(3-hidroxiprop-1-in-1-il)-4-((metoxicarbonil)oxi)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (37E)



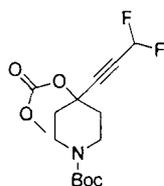
A una solución de 4-(3-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)prop-1-in-1-il)-4-((metoxicarbonil)oxi)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (450 mg, 1,02 mmol) en 30 ml de THF anhidro se añadió TBAF (800,5 mg, 3,06 mmol) a $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ en una atmósfera de N_2 . Después de agitar durante 1 h a $0\text{ }^{\circ}\text{C}$, la mezcla de reacción se inactivó con NH_4Cl ac. sat. y la mezcla resultante se extrajo con EtOAc (50 ml, 30 ml). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 anh. y se concentró al vacío. La cromatografía en columna (EP al 15 %/EtOAc) proporcionó 290 mg del compuesto del título. EM (EN) M+H esperado 313,25, encontrado 313,47. RMN ^1H (CLOROFORMO-d) δ : 4,36 (s, 2H), 4,21 (c, $J = 7,1$ Hz, 2H), 3,80 - 3,70 (m, 2H), 3,41 - 3,29 (m, 2H), 2,24 - 2,13 (m, 2H), 2,00 (ddd, $J = 13,2, 9,3, 3,9$ Hz, 2H), 1,95 (s, 1H), 1,48 (s, 9H), 1,34 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H).

Etapa D: 4-((metoxicarbonil)oxi)-4-(3-oxoprop-1-in-1-il)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (37F)

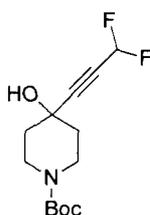


A una solución de 4-(3-hidroxiprop-1-in-1-il)-4-((metoxicarbonil)oxi) piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (130 mg, 0,398 mmol) en 30 ml de DCM se añadió NaHCO_3 (334 mg, 3,98 mmol), DMP (338 mg, 0,796 mmol) a t.a.. La mezcla de reacción se agitó a t.a. durante 8 h. La mezcla de reacción se filtró y la mezcla de residuo se extrajo con EtOAc (50 ml, 30 ml). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 anh. y se concentró al vacío. La cromatografía en columna (EP al 15 %/EtOAc) proporcionó 110 mg del compuesto del título. RMN ^1H (CLOROFORMO-d) δ : 9,29 (s, 1H), 4,25 (c, $J = 7,1$ Hz, 2H), 3,80 - 3,64 (m, 2H), 3,49 - 3,35 (m, 2H), 2,30 - 2,18 (m, 2H), 2,17 - 2,03 (m, 2H), 1,48 (s, 9H), 1,36 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H).

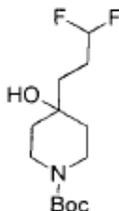
Etapa E: 4-(3,3-difluoroprop-1-in-1-il)-4-((metoxicarbonil)oxi)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (37G)



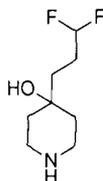
5 A una solución de 4-((metoxicarbonil)oxi)-4-(3-oxoprop-1-en-1-yl)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (60 mg, 0,1846 mmol) en 5 ml de DCM se añadió DAST (89,3 mg, 0,5583 mmol) a 0 °C en una atmósfera de N₂. Después de agitar durante 8 h a t.a., la mezcla de reacción se inactivó con NH₄Cl ac. sat. y la mezcla resultante se extrajo con DCM (50 ml, 30 ml). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ anh. y se concentró al vacío. La cromatografía en columna (EP al 15 %/EtOAc) proporcionó 63 mg del compuesto del título. RMN ¹H (CLOROFORMO-d) δ: 6,27 (t, J = 54,4 Hz, 1H), 4,30 - 4,18 (m, 2H), 3,75 (d, J = 7,0 Hz, 2H), 3,46 - 3,28 (m, 2H), 2,32 - 2,14 (m, 2H), 2,10 - 1,99 (m, 2H), 1,48 (s, 9H), 1,35 (t, J = 7,1 Hz, 3H).
10 Etapa F: 4-(3,3-difluoroprop-1-en-1-yl)-4-hidroxipiperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (37H)



15 A una solución de 4-(3,3-difluoroprop-1-en-1-yl)-4-((metoxicarbonil)oxi) piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (6,0 g, 18,5 mmol) en 100 ml de MeOH y 15 ml de agua se añadió K₂CO₃ (3,822 g, 27,7 mmol) a t.a.. La mezcla de reacción se agitó a 48 °C durante 3 h. La mezcla de reacción se enfrió a t.a. y se extrajo con EtOAc (150 ml, 100 ml). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ anh. y se concentró al vacío. La cromatografía en columna (EP al 15 %/EtOAc) proporcionó 4,81 g del compuesto del título.
20 Etapa G: 4-(3,3-difluoropropil)-4-hidroxipiperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (37I)



25 Una solución de 4-(3,3-difluoroprop-1-en-1-yl)-4-hidroxipiperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (350 mg, 1,273 mmol) en 30 ml de THF anhidro se agitó con Pd/C (200 mg) en una atmósfera de H₂ a 0,1 MPa (15 psi) a 48 °C durante 8 h. La mezcla de reacción se enfrió a t.a. y se filtró, y la mezcla resultante se concentró al vacío para proporcionar 293 mg del compuesto del título. RMN ¹H (CLOROFORMO-d) δ: 5,89 (tt, J = 56,9, 4,3 Hz, 1H), 3,84 (dd, J = 9,8, 3,5 Hz, 2H), 3,24 - 3,10 (m, 2H), 2,05 - 1,89 (m, 2H), 1,67 - 1,60 (m, 2H), 1,55 (m, 4H), 1,47 (s, 9H).
Etapa H: 4-(3,3-difluoropropil)piperidin-4-ol (37J)

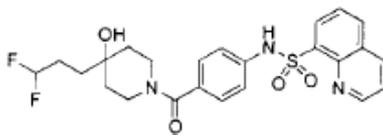


30 Una solución de 4-(3,3-difluoropropil)-4-hidroxipiperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (293 mg, 1,075 mmol) en 5 ml de HCl 3,5 N en dioxano se agitó a t.a. durante 30 min. La mezcla de reacción se concentró al vacío para dar 301 mg del producto del título que se usó directamente en la siguiente etapa.
35 Etapa I: A una solución del ácido (aril-sulfonamido)benzoico correspondiente (1,05 mmol) en 15 ml de DMF se añadió HBTU (479 mg, 1,26 mmol), DIPEA (203 mg, 1,58 mmol) y 4-(3,3-difluoropropil)piperidin-4-ol (226,3 mg, 1,05 mmol), secuencialmente a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla se vertió en agua y se extrajo dos veces con EtOAc (50 ml). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera y se secó sobre Na₂SO₄ anh. La capa orgánica combinada se concentró al vacío. El compuesto del título se purificó por un método convencional.
40

Compuesto 204

N-(4-(4-(3,3-difluoropropil)-4-hidroxipiperidin-1-carbonil)fenil)quinolin-8-sulfonamida

5



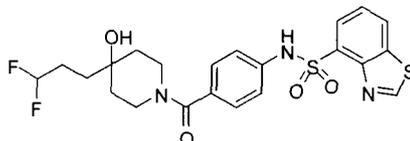
RMN ¹H (CLOROFORMO-d) δ: 10,41 (s, 1H), 9,13 (dd, J = 4,2, 1,7 Hz, 1H), 8,52 (dd, J = 8,4, 1,7 Hz, 1H), 8,42 (dd, J = 7,3, 1,3 Hz, 1H), 8,36 - 8,24 (m, 1H), 7,80 - 7,64 (m, 2H), 7,11 (c, J = 8,7 Hz, 4H), 6,06 (td, J = 59,4, 55,3 Hz, 1H), 4,44 (m, 1H), 4,16 - 3,92 (m, 1H), 3,16 - 2,91 (m, 2H), 1,84 (dq, J = 19,9, 13,0, 6,6 Hz, 2H), 1,51 - 1,40 (m, 3H), 1,40 - 1,29 (m, 3H). CL-EM: m/z 490,68 (M+H)⁺

10

Compuesto 235

N-(4-(4-(3,3-difluoropropil)-4-hidroxipiperidin-1-carbonil)fenil)benzo[d]tiazol-4-sulfonamida

15



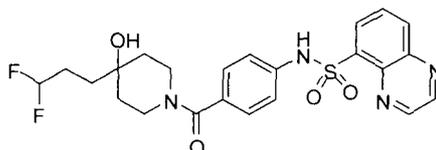
RMN ¹H (CLOROFORMO-d) δ: 10,76 (s, 1H), 9,66 (s, 1H), 8,50 (dd, J = 8,1, 1,0 Hz, 1H), 8,11 (dd, J = 7,6, 1,0 Hz, 1H), 7,65 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 7,17 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 7,10 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 6,06 (tt, J = 57,1, 4,3 Hz, 1H), 4,10 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 3,11 (dd, J = 51,3, 35,5 Hz, 3H), 1,83 (dd, J = 18,4, 11,9 Hz, 2H), 1,55 - 1,28 (m, 6H). CL-EM: m/z 496,59 (M+H)⁺

20

Compuesto 230

N-(4-(4-(3,3-difluoropropil)-4-hidroxipiperidin-1-carbonil)fenil)quinoxalin-5-sulfonamida

25

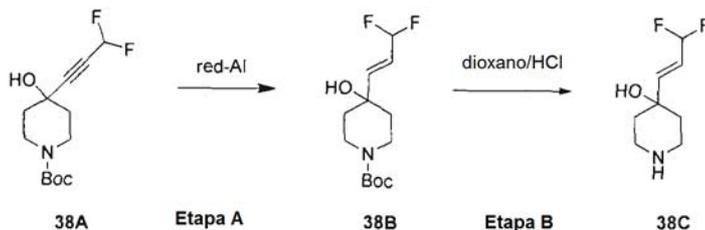


RMN ¹H (CLOROFORMO-d) δ: 10,65 (s, 1H), 9,13 (dd, J = 13,1, 1,8 Hz, 2H), 8,50 (dd, J = 7,4, 1,3 Hz, 1H), 8,37 (dd, J = 8,4, 1,2 Hz, 1H), 8,05 - 7,93 (m, 1H), 7,12 (dd, J = 25,5, 8,7 Hz, 4H), 6,06 (tt, J = 57,1, 4,2 Hz, 1H), 4,10 - 3,93 (m, 1H), 3,04 (m, 3H), 1,84 (m, 2H), 1,54 - 1,27 (m, 6H). CL-EM: m/z 491,58 (M+H)⁺

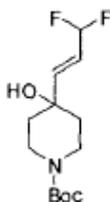
30

Procedimiento general 38:

35



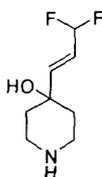
Etapa A: 4-(3,3-difluoroprop-1-enil)-4-hidroxipiperidin-1-carboxilato de (E)-terc-butilo (38B)



5 A una solución de 4-(3,3-difluoroprop-1-en-1-yl)-4-hidroxipiperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (280 mg, 1,016 mmol) en 30 ml de THF anhidro se añadió gota a gota dihidro-bis-(2-metoxietoxi)aluminato sódico (587 mg, 2,032 mmol, 70 %) a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ en una atmósfera de N_2 . Después de la adición, la mezcla de reacción se agitó a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ en una atmósfera de N_2 durante 5 h. La mezcla de reacción se inactivó con NH_4Cl ac. sat. y la mezcla resultante se extrajo con EtOAc (50 ml, 30 ml). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 anh. y se concentró al vacío para proporcionar 291 mg del compuesto del título. EM (EN) M+H esperado 278,15, encontrado 178,30. RMN ^1H (CLOROFORMO- d) δ : 6,29 - 6,08 (m, 2H), 6,01 - 5,84 (m, 1H), 3,98 - 3,84 (m, 2H), 3,20 (t, J = 11,4 Hz, 2H), 1,76 - 1,62 (m, 4H), 1,48 (s, 9H).

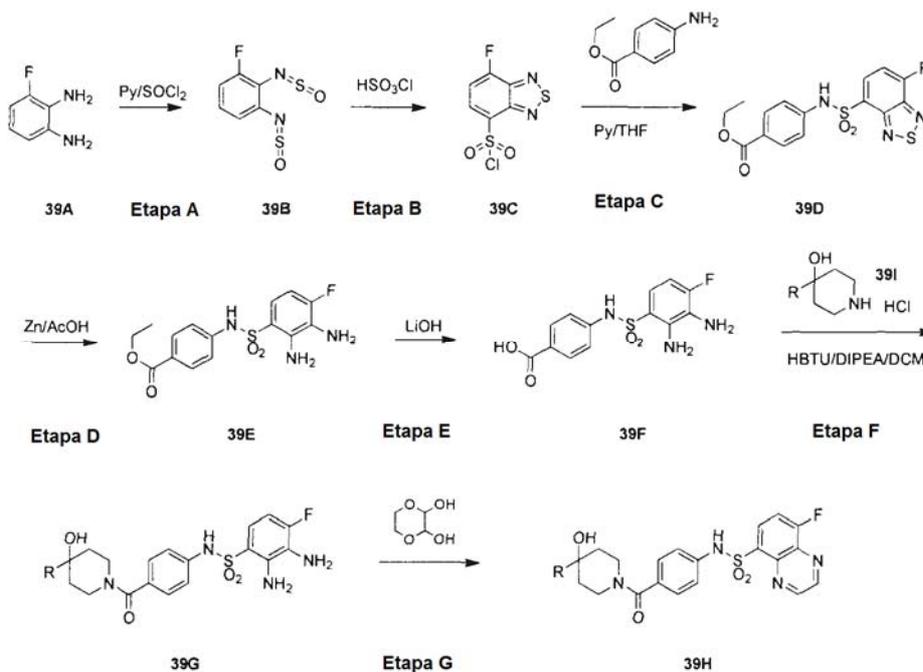
10

Etapa B: (E)-4-(3,3-difluoroprop-1-enil)piperidin-4-ol (38C)



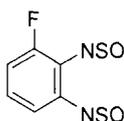
15 Una solución de 4-(3,3-difluoroprop-1-enil)-4-hidroxipiperidin-1-carboxilato de (E)-*tert*-butilo (38C) (293 mg, 1,075 mmol) en 5 ml de HCl 3,5 N en dioxano se agitó a t.a. durante 30 min. La mezcla de reacción se concentró al vacío para dar 300 mg del producto del título en forma de un líquido amarillo, que se usó en la siguiente etapa directamente.

20 *Procedimiento general 39:*



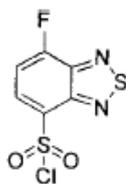
Etapa A: N,N'-disulfinil-3-fluoro-1,2-diaminobenceno (39B)

25

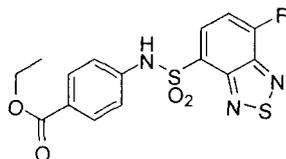


A una solución de 3-fluorobenceno-1,2-diamina (7,9 g, 62,7 mmol) en 80 ml de piridina se añadió gota a gota SOCl₂ (16 ml) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a 100 °C durante 8 horas. La mezcla se vertió en agua y se extrajo dos veces con EtOAc (50 ml). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera y se secó sobre Na₂SO₄ anh. La capa orgánica combinada se concentró al vacío. La cromatografía en columna (petróleo al 15 %/EtOAc) proporcionó 11,5 g del compuesto del título.

Etapa B: cloruro de 7-fluorobenzo[c][1,2,5]tiadiazol-4-sulfonilo (39C)

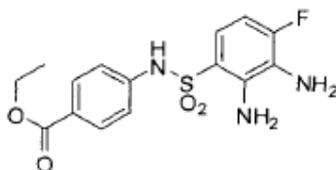


Una solución de N,N'-disulfonil-3-fluoro-1,2-diaminobenceno 39B (11,5 g, 52,75 mmol) en 80 ml de ácido clorosulfónico se calentó a 110 °C durante 8 horas. La mezcla se enfrió a t.a. y se vertió en agua y se extrajo dos veces con EtOAc (50 ml). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera y se secó sobre Na₂SO₄ anh. La capa orgánica combinada se concentró al vacío. La cromatografía en columna (petróleo al 15 %/EtOAc) proporcionó 7,1 g del compuesto del título. RMN ¹H (CLOROFORMO-d) δ: 8,48 (dd, J = 8,4 Hz, 4,4 Hz, 1H), 7,45 (t, J = 8,4 Hz, 1H). CL-EM: m/z 253,2 (M+H)⁺. Etapa C: 4-(7-Fluorobenzo[c][1,2,5]tiadiazol-4-sulfonamido)benzoato de etilo (39D)

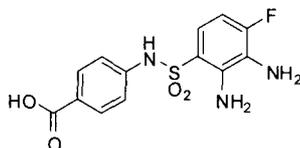


A una solución de 4-aminobenzoato de etilo (412 mg, 2,5 mmol) en 20 ml de DCM se añadió piridina (600 mg, 7,5 mmol) y cloruro de 7-fluorobenzo[c][1,2,5]tiadiazol-4-sulfonilo (39C) (633 mg, 2,5 mmol). La mezcla resultante se agitó a 50 °C durante una noche. Después de la retirada del DCM, el residuo se repartió entre agua y EtOAc. La capa orgánica se lavó con HCl 2 N, agua y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró para dar el producto en bruto 39D, que se confirmó por CLEM y se usó en la siguiente reacción sin purificación adicional. RMN ¹H (CLOROFORMO-d) δ: 8,33 (dd, J = 8,0, 4,6 Hz, 1H), 7,85 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 7,66 (s, 1H), 7,35 - 7,30 (m, 1H), 7,12 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 4,31 (c, J = 7,1 Hz, 2H), 1,34 (t, J = 7,1 Hz, 3H). CL-EM: m/z 382,4 (M+H)⁺.

Etapa D: 4-(2,3-diamino-4-fluorofenilsulfonamido)benzoato de etilo (39E)



A una solución del compuesto 39D (382 mg, 1,0 mmol) en AcOH/H₂O (8 ml/3 ml) a 70 °C se añadió polvo de cinc (975 mg, 15 mmol) y la suspensión resultante se agitó a 70 °C durante 1 h. El sólido se retiró por filtración y se lavó con EtOAc. El filtrado se repartió entre NaHCO₃ sat. y EtOAc. La capa orgánica se separó y se lavó con agua y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró para dar el producto en bruto 39E, que se confirmó por CLEM y se usó en la siguiente reacción sin purificación adicional. CL-EM: m/z 354,4 (M+H)⁺. Etapa E: ácido 4-(2,3-diamino-4-fluorofenilsulfonamido)benzoico (39F)

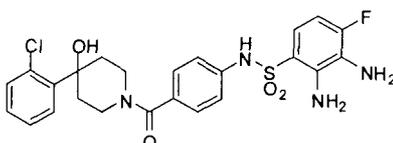


A una solución del compuesto 39E (350 mg, 1 mmol) en EtOH/H₂O (10 ml/3 ml) se añadió LiOH·H₂O (200 mg, 5 mmol) y la suspensión resultante se agitó a 70 °C durante una noche. El disolvente se concentró y el residuo se repartió entre HCl acuoso 2 N y EtOAc. La capa orgánica se separó y se lavó con agua y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró para dar el producto en bruto deseado 39F, que se confirmó por CLEM y se usó en la

reacción posterior sin purificación adicional. CL-EM: m/z 326,3 (M+H)⁺.
Etapa F: A una solución del compuesto 39F (0,2 mmol) y en DCM (10 ml) se añadió HBTU (91 mg, 0,24 mmol) y se agitó a t.a. durante 20 min, después se añadieron el compuesto correspondiente 7 (0,2 mmol) y DIPEA (0,6 mmol). Después de agitar durante 30 min, la reacción se repartió entre una solución sat. de Na₂CO₃ hasta pH 8. La capa orgánica se separó y se lavó con agua y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró y después se purificó por un método estándar para dar el producto del título 39G.

Compuesto 256

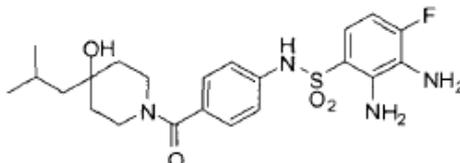
2,3-diamino-N-(4-(4-(2-clorofenil)-4-hidroxipiperidin-1-carbonil)fenil)-4-fluorobencenosulfonamida



RMN ¹H (CLOROFORMO-d) δ: 10,56 (s, 1H), 7,81 (dd, J = 7,9, 1,6 Hz, 1H), 7,42 - 7,33 (m, 2H), 7,27 (m, 3H), 7,08 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 6,99 (dd, J = 9,0, 5,9 Hz, 1H), 6,46 (dd, J = 9,2 Hz, 1H), 5,71 (s, 2H), 5,43 (s, 1H), 4,87 (s, 2H), 4,35 (s, 1H), 3,45 (s, 2H), 3,12 (s, 1H), 1,78 - 1,12 (m, 4H). CL-EM: m/z 519,70 (M+H)⁺

Compuesto 254

2,3-diamino-4-fluoro-N-(4-(4-hidroxi-4-isobutilpiperidin-1-carbonil)fenil)bencenosulfonamida

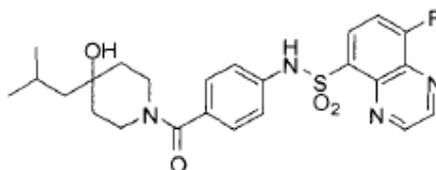


RMN ¹H (CLOROFORMO-d) δ: 7,27 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,20 (dd, J = 9,0, 5,9 Hz, 1H), 7,15 (s, 1H), 7,06 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 6,49 (t, J = 9,1 Hz, 1H), 4,38 (s, 1H), 3,44 (s, 2H), 3,25 (s, 1H), 1,85 (td, J = 12,9, 6,5 Hz, 1H), 1,67 (s, 4H), 1,44 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 1,00 (d, J = 6,6 Hz, 6H). CL-EM: m/z 465,66 (M+H)⁺

Etapa G: A una solución del compuesto correspondiente 39G (0,9 mmol) en etanol/agua (30 ml/4 ml) se añadió 1,4-dioxano-2,3-diol (130 mg, 1,08 mmol) y la suspensión resultante se agitó a 30 °C durante una noche. El disolvente se retiró al vacío y el residuo se repartió entre agua y EtOAc. La capa orgánica se separó y se lavó con agua y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró y después se purificó por un método estándar para dar el producto del título 39H.

Compuesto 444

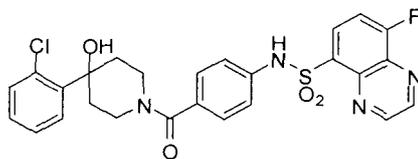
8-fluoro-N-(4-(4-hidroxi-4-isobutilpiperidin-1-carbonil)fenil)quinoxalin-5-sulfonamida



RMN ¹H (CLOROFORMO-d) δ: 9,14 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 8,46 (dd, J = 8,3, 5,2 Hz, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,54 (t, J = 8,5 Hz, 1H), 7,20 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,07 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 4,31 (s, 1H), 3,29 (s, 3H), 1,82 (td, J = 12,9, 6,5 Hz, 1H), 1,57 (s, 4H), 1,41 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 0,98 (d, J = 6,6 Hz, 6H). CL-EM: m/z 487,68 (M+H)⁺

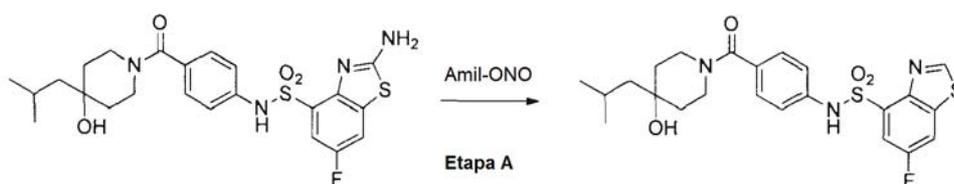
Compuesto 234

N-(4-(4-(2-clorofenil)-4-hidroxipiperidin-1-carbonil)fenil)-8-fluoroquinoxalin-5-sulfonamida



5 RMN ¹H (CLOROFORMO-d) δ: 9,15 (d, J = 9,5 Hz, 2H), 8,47 (dd, J = 8,3, 5,1 Hz, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,53 (dd, J = 17,0, 8,5 Hz, 2H), 7,40 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,31 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,25 (d, J = 7,2 Hz, 3H), 7,09 (d, J = 7,2 Hz, 2H), 4,61 (s, 1H), 3,58 (m, 2H), 3,32 (m, 1H), 2,38 - 2,01 (m, 4H). CL-EM: m/z 541,79 (M+H)⁺

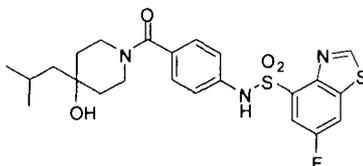
10 *Procedimiento general 40*: Compuesto 202



15 Etapa A: A una solución de 2-amino-6-fluoro-N-(4-(4-hidroxi-4-isobutilpiperidin-1-carbonil)fenil) benzo[d]tiazol-4-sulfonamida (Compuesto 145) (200 mg, 0,4 mmol) en THF (5 ml) se añadió nitrito de isoamilo (94 mg, 0,8 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 70 °C durante 3 h en una atmósfera de nitrógeno. Después de que se completara la reacción (controlada por TLC), la mezcla de reacción se concentró al vacío. El residuo se disolvió en agua y se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (20 ml), se secaron sobre sulfato sódico anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para obtener el producto en bruto, que se purificó por un método convencional.

20

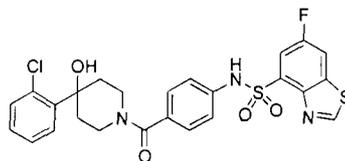
Compuesto 446: 6-fluoro-N-(4-(4-hidroxi-4-isobutilpiperidin-1-carbonil)fenil)benzo[d]tiazol-4-sulfonamida



25 RMN ¹H (CLOROFORMO-d) δ: 9,26 (s, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,88 - 7,84 (m, 2H), 7,22 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,11 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 4,33 (s, 1H), 3,30 (s, 3H), 1,90 - 1,79 (m, 1H), 1,52 (d, J = 51,2 Hz, 4H), 1,42 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 0,98 (d, J = 6,6 Hz, 6H). CL-EM: m/z 492,68 (M+H)⁺

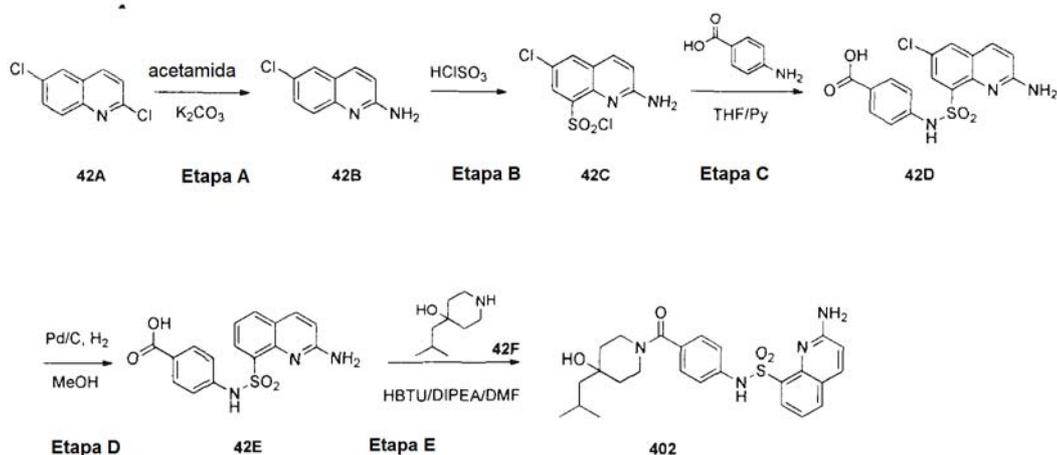
30 Compuesto 401 (*Procedimiento general 39*, partió del Compuesto 154)

N-(4-(4-(2-clorofenil)-4-hidroxipiperidin-1-carbonil)fenil)-6-fluorobenzo[d]tiazol-4-sulfonamida



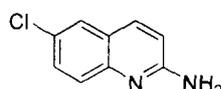
35 RMN ¹H (CLOROFORMO-d) δ: 9,26 (s, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,87 (d, J = 7,6 Hz, 2H), 7,52 (dd, J = 7,8, 1,7 Hz, 1H), 7,40 (dd, J = 7,7, 1,6 Hz, 1H), 7,34 - 7,29 (m, 1H), 7,25 (dd, J = 10,0, 5,0 Hz, 3H), 7,13 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 4,64 (s, 1H), 3,60 (s, 2H), 3,31 (s, 1H), 2,39 - 1,99 (m, 4H). CL-EM: m/z 546,7 (M+H)⁺

40 *Procedimiento general 42*:



Etapa A: 6-cloroquinolin-2-amina (42B)

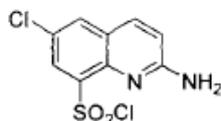
5



Una mezcla de 2,6-dicloroquinolina (500 mg, 2,5 mmol), acetamida (3 g, 50,8 mmol) y K_2CO_3 (1,75 g, 12,7 mmol) en un matraz de fondo redondo se agitó a 200 °C durante 1,5 horas hasta que la TLC indicó que la 2,6-dicloroquinolina se había consumido. La mezcla resultante se enfrió a temperatura ambiente y se repartió entre diclorometano y H_2O , la capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se concentró y el residuo se purificó por un método estándar para dar 440 mg del compuesto del título. CLEM (m/z): 179,7 (M+1)⁺

10

Etapa B: cloruro 2-amino-6-cloroquinolin-8-sulfonilo (42C)

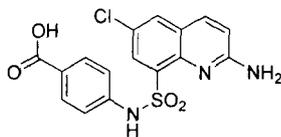


15

Se añadió en porciones 6-cloroquinolin-2-amina (350 mg) a 5 ml de $HClSO_3$ a 0 °C y después la mezcla se agitó a 100 °C durante 1 hora. La mezcla resultante se enfrió a temperatura ambiente, después se vertió con precaución en hielo picado y H_2O , y la mezcla resultante se extrajo con diclorometano. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se concentraron para proporcionar el compuesto del título en bruto, que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. CLEM (m/z): 278,1 (M+1)⁺

20

Etapa C: ácido 4-(2-amino-6-cloroquinolin-8-sulfonamido)benzoico (42D)

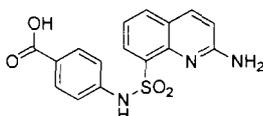


25

Una mezcla de cloruro de 2-amino-6-cloroquinolin-8-sulfonilo (500 mg, 1,8 mmol), ácido 4-aminobenzoico (300 mg, 2,2 mmol) y piridina (1 ml) en 10 ml de THF se agitó a 30 °C durante una noche, cuando la CLEM indicó que la reacción se había completado. La mezcla resultante se concentró y el residuo se purificó por un método convencional para producir el compuesto del título. CLEM (m/z): 378,8 (M+1)⁺

30

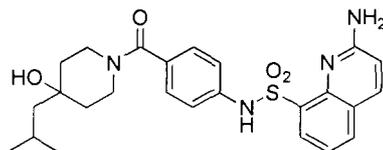
Etapa D: ácido 4-(2-aminoquinolin-8-sulfonamido)benzoico (42E)



35

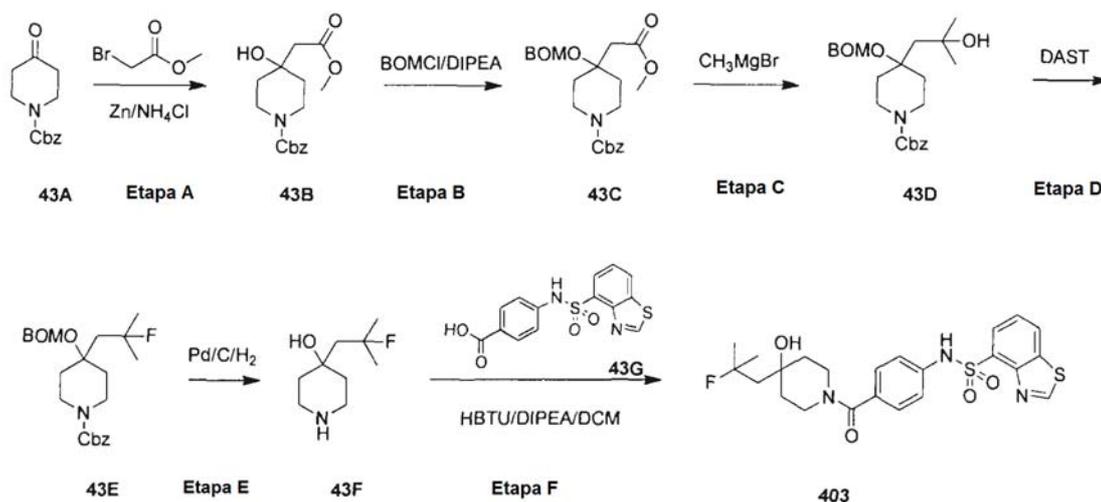
Una mezcla de ácido 4-(2-amino-6-cloroquinolin-8-sulfonamido)benzoico (150 mg, 0,44 mmol), Pd al 10 %/C (20 mg) en metanol (5 ml) se agitó en una atmósfera de H_2 durante una noche, momento en el que la CLEM indicó que la reacción se había completado. La mezcla resultante se filtró y el filtrado se concentró para producir 100 mg del compuesto del título, que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. CLEM (m/z): 344,6 (M+1)⁺

Etapa E: Compuesto 402: 2-amino-N-(4-(4-hidroxi-4-isobutilpiperidin-1-carbonil)fenil)quinolin-8-sulfonamida



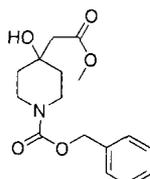
5 A una mezcla de 4-isobutilpiperidin-4-ol (70 mg, 0,44 mmol), ácido 4-(2-aminoquinolin-8-sulfonamido)benzoico (100 mg, 0,44 mmol) y HBTU (134 mg, 0,53 mmol) en DCM (5 ml) se añadió gota a gota DIPEA (1 ml) a temperatura ambiente y después la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla resultante se concentró, se purificó por un método convencional para producir el compuesto del título. RMN ¹H (CLOROFORMO-d) δ: 8,10 - 8,20 (m, 1H), 7,89 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 7,69 - 7,82 (m, 1H), 7,06 - 7,26 (m, 5H), 6,80 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 5,41 (s, 2H), 4,33 (s a, 1H), 3,41 - 3,19 (m, 3H), 1,82 (dt, J = 12,9, 6,4 Hz, 1H), 1,63 - 1,46 (m, 4H), 1,40 (d, J = 5,9 Hz, 2H), 0,97 (d, J = 6,7 Hz, 6H). CLEM (m/z): 483,7 (M+1)⁺

Procedimiento general 43:



15

Etapa A: 4-Hidroxi-4-(2-metoxi-2-oxoetil)piperidin-1-carboxilato de etilo (43B)



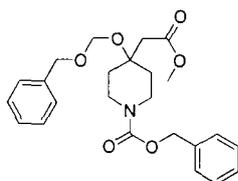
20

En un matraz de fondo redondo que contenía polvo de Zn (2,3 g, 36 mmol) se añadió dibromoetano (585 mg, 3,11 mmol). La mezcla resultante se calentó a 60 °C y se dejó enfriar durante 1 min. Este proceso de calentamiento-refrigeración se repitió tres veces más y después el matraz se dejó enfriar durante 3 min más. Se añadió cloruro de trimetilsililo (456 mg, 4,2 mmol) en THF (5 ml), seguido de la adición de 2-bromoacetato de etilo (2 g, 12 mmol) en THF (8 ml). La reacción se calentó a 60 °C durante dos horas más hasta que se obtuvo una suspensión de color gris oscuro. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente; después se añadió 4-oxopiperidin-1-carboxilato de bencilo (1,9 g, 8,2 mmol) en THF (20 ml). La mezcla resultante se agitó durante 3 días y después se inactivó con agua. El sólido se retiró por filtración y el material acuoso se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera y se secaron sobre Na₂SO₄. La purificación por un método convencional dio el producto deseado. RMN ¹H (CLOROFORMO-d) δ: 7,33 - 7,43 (m, 5H), 5,14 (s, 2H), 3,89 - 4,05 (m, 2H), 3,68 - 3,79 (m, 3H), 3,22 - 3,36 (m, 2H), 2,49 (s, 2H), 2,19 (s, 1H), 1,71 (d, J = 12,6 Hz, 2H), 1,53 (dd, J = 12,5, 4,2 Hz, 2H). CLEM (m/z): 308,1 (M+1)⁺

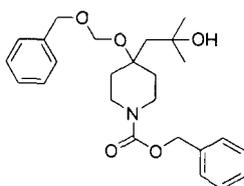
25

30

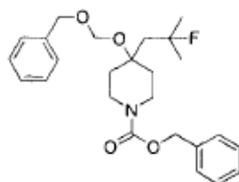
Etapa B: 4-(benziloximetoxi)-4-(2-metoxi-2-oxoetil)piperidin-1-carboxilato de bencilo (43C)



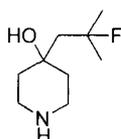
5 Una solución del compuesto 43B (0,5 g, 1,63 mmol) y diisopropiletilamina (1,26 g, 9,8 mmol) en CH₂Cl₂ (10 ml) se trató con benzilo clorometiléter (636 mg 4,1 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La purificación por un método convencional dio el producto deseado. RMN ¹H (CLOROFORMO-d) δ: 7,30 - 7,44 (m, 9H), 5,15 (s, 2H), 4,92 (s, 2H), 4,69 (s, 2H), 3,91 (s a, 2H), 3,65 (s, 3H), 3,29 (s a, 2H), 2,63 (s, 2H), 2,20 (s, 1H), 2,02 (d, J = 13,7 Hz, 2H), 1,69 (ddd, J = 14,1, 11,7, 4,6 Hz, 3H). CL-EM: m/z 428,6 (M+H)⁺
Etapa C: 4-(benziloximetoxi)-4-(2-hidroxi-2-metilpropil)piperidin-1-carboxilato de benzilo (43D)



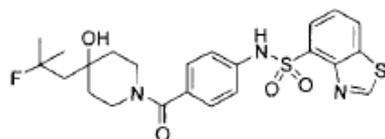
10 A una solución de 4-(benziloximetoxi)-4-(2-metoxi-2-oxoetil) piperidin-1-carboxilato de benzilo (500 mg, 1,17 mmol) en THF anhidro (15 ml) se añadió gota a gota una solución de bromuro de metilmagnesio (2 ml, 6 mmol) en éter dietílico a 0 °C. Después de completarse la adición, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 h y después se enfrió de nuevo en un baño de hielo. Se añadió gota a gota una solución saturada de cloruro de amonio. El precipitado resultante se disolvió mediante la adición de agua (30 ml). La mezcla se extrajo tres veces con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ y se evaporaron para obtener el producto en bruto, que se usó directamente para la siguiente etapa sin purificación adicional. CLEM (m/z): 428,2 (M+1)⁺
Etapa D: 4-(benziloximetoxi)-4-(2-fluoro-2-metilpropil)piperidin-1-carboxilato de benzilo (43E)



25 A una solución de (4-hidroxi-4-(isotiazol-4-il)piperidin-1-il)(4-((quinolin-8-ilsulfonil) metil)fenil)metanona (500 mg, 1,17 mmol) en DCM (10 ml) se añadió gota a gota DAST (282 mg, 1,75 mmol) mientras se enfriaba en un baño de hielo-agua. La mezcla se dejó calentar hasta 0 °C a temperatura ambiente y se agitó durante 16 h. La reacción se interrumpió mediante la adición gota a gota de una solución saturada de cloruro de amonio, después se lavó con NaHCO₃ saturado y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con salmuera y después se concentró para obtener el producto en bruto. La purificación por un método convencional dio el producto deseado. RMN ¹H (CLOROFORMO-d) δ: 7,30 - 7,59 (m, 10H), 5,15 (s, 2H), 4,85 (s, 2H), 4,71 (s, 2H), 3,83 (s a, 2H), 3,38 (s a, 2H), 1,91 - 2,05 (m, 3H), 1,59 - 1,70 (m, 2H), 1,47 (s, 3H), 1,42 (s, 3H), 1,36 (s, 1H).
Etapa E: 4-(2-fluoro-2-metilpropil)piperidin-4-ol (43F)

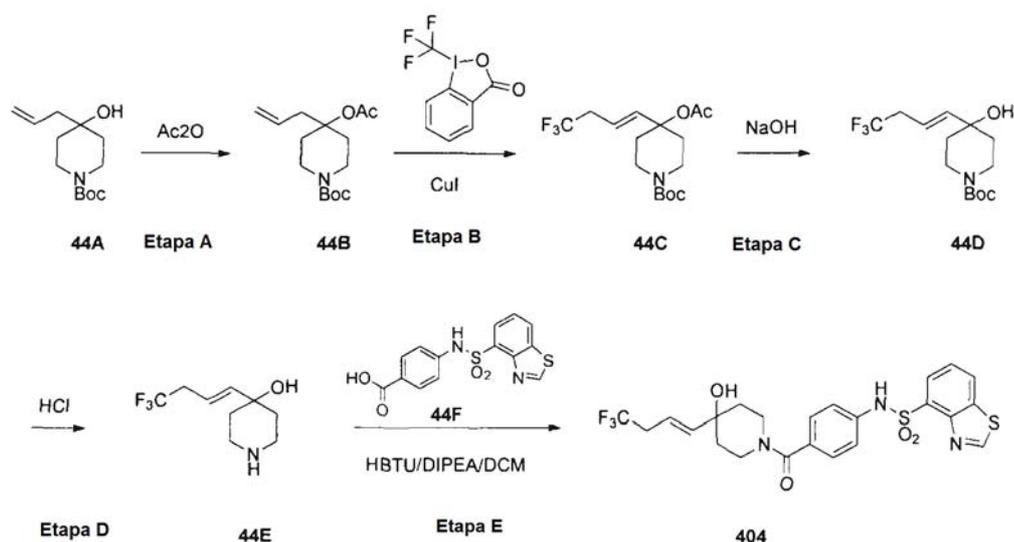


35 En un matraz de fondo redondo se añadió 4-(benziloximetoxi)-4-(2-fluoro-2-metilpropil)piperidin-1-carboxilato de benzilo (50 mg, 0,12 mmol), Pd/C (20 mg) y metanol (5 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 h en una atmósfera de hidrógeno. La mezcla de reacción se filtró para obtener una solución, que se concentró para dar el producto deseado. El producto en bruto se usó directamente para la siguiente etapa. CL-EM: m/z 176,2 (M+H)⁺
40 Etapa F: Compuesto 403: N-(4-(4-(2-fluoro-2-metilpropil)-4-hidroxipiperidin-1-carbonil)fenil)benzo[d]tiazol-4-sulfonamida



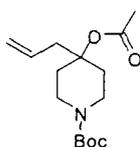
5 En un matraz de fondo redondo se añadió 4-(2-fluoro-2-metilpropil)piperidin-4-ol (25 mg, 0,143 mmol), ácido 4-(benzo[d]tiazol-4-sulfonamido)benzoico (47 mg, 0,143 mmol), DIPEA (110 mg, 0,85 mmol), HATU (54 mg, 0,143 mmol) y DCM (5 ml). La mezcla se agitó a t.a. durante 16 horas. Después de lavar con NaHCO₃ sat., salmuera, la capa orgánica combinada se secó sobre Na₂SO₄ anh. y se concentró al vacío. La purificación por un método convencional dio el compuesto deseado. RMN ¹H (CLOROFORMO-d) δ: 9,31 (s, 1H), 8,19 (dd, J = 8,1, 0,8 Hz, 1H), 8,10 (dd, J = 7,5, 1,1 Hz, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,54 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 7,16 - 7,23 (m, J = 8,3 Hz, 2H), 7,05 - 7,15 (m, J = 8,3 Hz, 2H), 4,19 - 4,47 (m, 1H), 3,46 (d, J = 15,6 Hz, 1H), 3,35 (d, J = 15,3 Hz, 2H), 1,89 (s, 3H), 1,84 (s, 3H), 1,49 - 1,55 (m, 3H), 1,46 (s, 3H). CL-EM: m/z 492,65 (M+H)⁺

10 *Procedimiento General 44:*



15

Etapa A: 4-acetoxi-4-alilpiperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (44B)

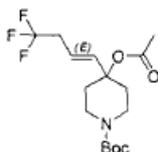


20

Una solución de 4-alil-4-hidroxipiperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (3,7 g, 14,51 mmol) en diclorometano (20 ml) se trató con dimetilaminopiridina (1,8 g, 14,51 mmol), anhídrido acético (4,1 ml, 43,53 mmol) y trietilamina (6,1 ml, 43,53 mmol), y se agitó durante una noche a 20 °C. El disolvente se retiró a presión reducida y el residuo se repartió entre agua y acetato de etilo. La capa acuosa se extrajo dos veces con acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua, se secaron (Na₂SO₄) y se filtraron. El filtrado se concentró a presión reducida y se purificó por un método convencional para proporcionar el compuesto del título 44B (3,4 g). CL-EM: m/z 284,4 (M+H)⁺

25

Etapa B: 4-acetoxi-4-(4,4,4-trifluorobut-1-enil)piperidin-1-carboxilato de (*E*)-*terc*-butilo (44C)

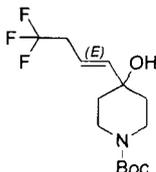


30

Un vial secado a la llama equipado con una barra de agitación magnética se cargó con un reactivo Togni (2,0 g, 7,0 mmol) y Cul (34 mg, 0,35 mmol) y se cerró herméticamente con un septo. El vial se evacuó y se cargó de

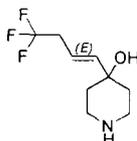
nuevo con N₂ tres veces. Después, se añadieron MeOH (8 ml) y 4-acetoxi-4-alilpiperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (4,5 g, 14 mmol) mediante una jeringa. El vial se mantuvo a 80 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío y el residuo en bruto se purificó por un método convencional para proporcionar el producto (2,1 g). RMN ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ: 1,47 (s, 9H), 1,66 - 1,77 (m, 2H), 2,00 - 2,07 (m, 3H), 2,22 (d, J = 13,43 Hz, 2H), 2,85 (qdd, J = 10,61, 10,61, 10,61, 7,25, 1,21 Hz, 2H), 3,11 (t, J = 11,82 Hz, 2H), 3,81 (s a, 2H), 5,58 (dt, J = 15,98, 7,19 Hz, 1H), 6,05 (d, J = 16,12 Hz, 1H).

Etapa C: 4-Hidroxi-4-(4,4,4-trifluorobut-1-enil)piperidin-1-carboxilato de (E)-*tert*-butilo (44D)



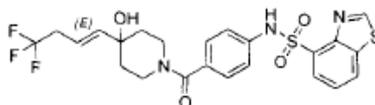
A una mezcla de 4-acetoxi-4-(4,4,4-trifluorobut-1-enil)piperidin-1-carboxilato de (E)-*tert*-butilo (200 mg, 0,57 mmol) en metanol (5 ml) se añadió NaOH 2 M (2 ml, 4 mmol), la mezcla se mantuvo en agitación a t.a. durante 16 h, momento en el que la TLC (EA al 20 %/PE) indicó la finalización de la reacción. La mezcla se concentró al vacío, el residuo se diluyó con salmuera y se extrajo con EtOAc, y la capa orgánica se concentró al vacío para obtener el producto en bruto, que se usó directamente en la etapa siguiente.

Etapa D: (E)-4-(4,4,4-trifluorobut-1-enil)piperidin-4-ol (44E)



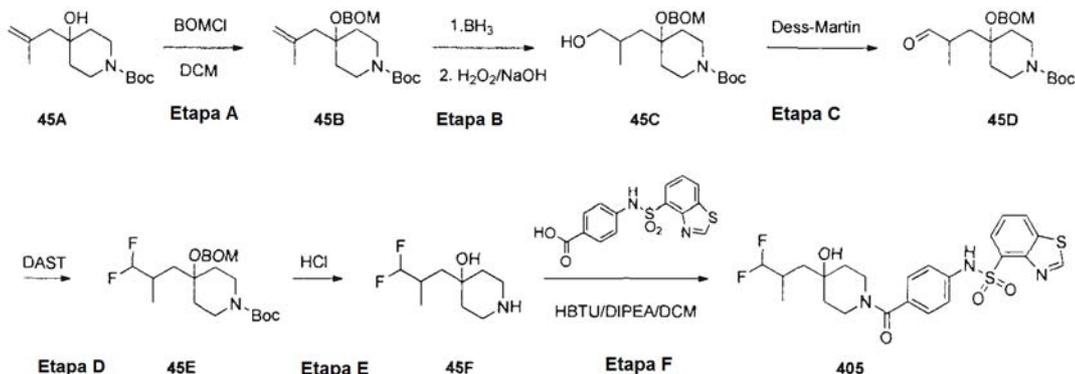
Una solución de 4-hidroxi-4-(4,4,4-trifluorobut-1-enil)piperidin-1-carboxilato de (E)-*tert*-butilo (200 mg, 0,65 mmol) en HCl 3 M/1,4-dioxano (5 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La solución se evaporó a sequedad a presión reducida para dar el producto, que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. CL-EM: m/z 210,2 (M+H)⁺.

Etapa E: Compuesto 404: (E)-N-(4-(4-hidroxi-4-(4,4,4-trifluorobut-1-enil)piperidin-1-carbonil)fenil)benzo[d]tiazol-4-sulfonamida

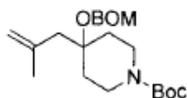


En un matraz de fondo redondo se añadió con (E)-4-(4,4,4-trifluorobut-1-enil)piperidin-4-ol (50 mg 0,24 mmol), ácido 4-(benzo[d]tiazol-4-sulfonamido)benzoico (80 mg, 0,24 mmol), DIPEA (155 mg, 1,2 mmol), HATU (110 mg, 0,29 mmol) y DCM (5 ml). La mezcla se agitó a t.a. durante 16 horas. Después de lavar con salmuera, la capa orgánica combinada se secó sobre Na₂SO₄ anh. y se concentró al vacío. La purificación por un método convencional dio el compuesto deseado. RMN ¹H (CLOROFORMO-d) δ 9,31 (s, 1H), 8,19 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 8,10 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,54 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,17 - 7,24 (m, J = 8,3 Hz, 2H), 7,08 - 7,15 (m, J = 8,1 Hz, 2H), 5,78 - 5,94 (m, 1H), 5,64 - 5,76 (m, 1H), 4,28 - 4,47 (m, 1H), 3,51 (s, 1H), 3,32 - 3,48 (m, 1H), 3,27 (s a, 1H), 2,84 (dd, J = 10,5, 7,0 Hz, 1H), 1,66 (s a, 4H), 1,46 (d, J = 9,7 Hz, 2H). CL-EM: m/z 526,7 (M+H)⁺

Procedimiento general 45:



Etapa A: 4-((benciloxi)metoxi)-4-(2-metilalil)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (45B)

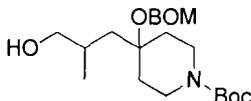


5

A una solución de 4-((benciloxi)metoxi)-4-(2-metilalil)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (2,55 g, 10,0 mmol) en diclorometano (50 ml) se añadió BOMCl (3,12 g, 20,0 mmol) y TEA (3,03 g, 30,0 mmol) y la mezcla se agitó a 45 °C durante 16 h. Después, el disolvente se retiró y el residuo se purificó por un método convencional para obtener el producto deseado (3 g). CL-EM: m/z 376,6 (M+H)⁺

10

Etapa B: 4-((benciloxi)metoxi)-4-(3-hidroxi-2-metilpropil)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (45C)

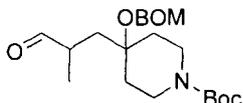


15

A una solución de 4-((benciloxi)metoxi)-4-(2-metilalil)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (3,05 g, 8,1 mmol) en THF (50 ml) se añadió una solución de BH₃ en THF (32 ml, 1 mol/l, 32,4 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. Después, se añadieron lentamente una solución al 30 % de H₂O₂ (30 ml) y una solución al 10 % de hidróxido sódico (50 ml) a la mezcla y la mezcla se agitó durante 2 h más. Después, la mezcla se trató con agua (10 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 20 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na₂SO₄ y el disolvente se retiró al vacío. El residuo se purificó por un método convencional para dar el producto (1,97 g). CL-EM: m/z 394,5 (M+H)⁺

20

Etapa C: 4-((benciloxi)metoxi)-4-(2-metil-3-oxopropil)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (45D)

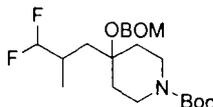


25

Una mezcla de 4-((benciloxi)metoxi)-4-(3-hidroxi-2-metilpropil)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (1,97 g, 5,0 mmol) y reactivo de Dess-Martin (3,18 g) se agitó en diclorometano (60 ml) a t.a. durante 16 h. La mezcla de reacción se inactivó añadiendo una solución al 25 % de bicarbonato sódico (100 ml), después la mezcla se extrajo con EtOAc (60 ml x 2). La fase orgánica se combinó y se concentró para dar un residuo, que se purificó adicionalmente por un método convencional para dar el producto (0,88 g). CL-EM: m/z 392,5 (M+H)⁺

30

Etapa D: 4-((benciloxi)metoxi)-4-(3,3-difluoro-2-metilpropil)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (45E)

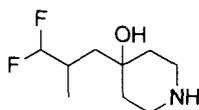


35

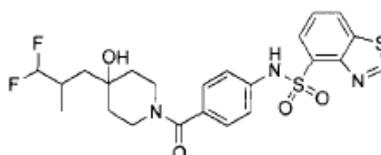
Una mezcla de 4-((benciloxi)metoxi)-4-(2-metil-3-oxopropil)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (0,88 g, 2,25 mmol) y DAST (0,8 g) en DCM (5 ml) se agitó a t.a. durante 20 h. La mezcla de reacción se inactivó añadiendo una solución al 25 % de bicarbonato sódico (20 ml). Después, la mezcla se extrajo dos veces con DCM. La fase orgánica se combinó y se concentró para dar un residuo, que se purificó adicionalmente por un método convencional para obtener el compuesto del título (0,33 g). CL-EM: m/z 414,5 (M+H)⁺

40

Etapa E: 4-(3,3-difluoro-2-metilpropil)piperidin-4-ol (45F)

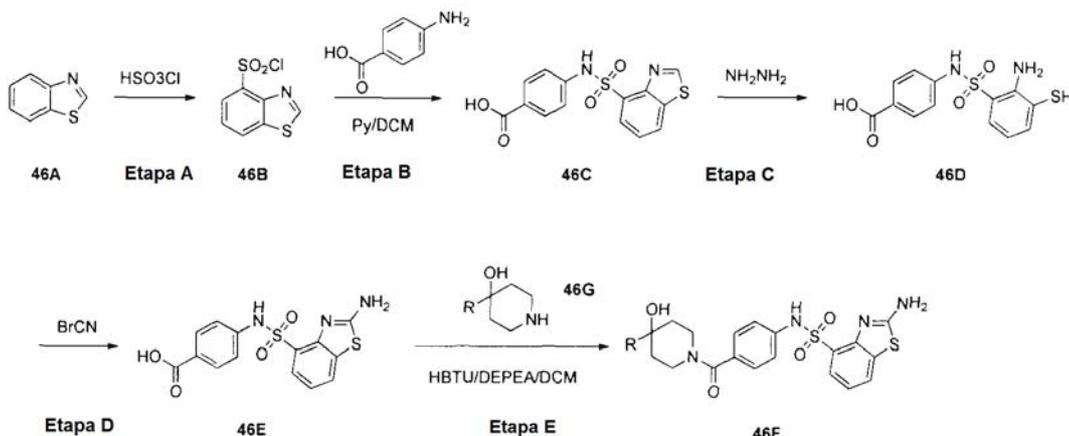


5 Una mezcla de 4-((benciloxi)metoxi)-4-(3,3-difluoro-2-metilpropil)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (0,33 g) y HCl 5 M en MeOH (4 ml) se agitó en metanol (15 ml) durante 3 h. Después, el disolvente se retiró al vacío para obtener un producto en bruto, 4-(3,3-difluoro-2-metilpropil)piperidin-4-ol (0,11 g). CL-EM: m/z 194,2 (M+H)⁺
Etapa F: Compuesto 405: N-(4-(4-(3,3-difluoro-2-metilpropil)-4-hidroxipiperidin-1-carbonil)fenil) benzo[d]tiazol-4-sulfonamida

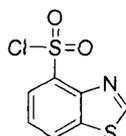


10 En un matraz de fondo redondo se añadió 4-(3,3-difluoro-2-metilpropil)piperidin-4-ol (110 mg 0,57 mmol), ácido 4-(benzo[d]tiazol-4-sulfonamido)benzoico (190 mg, 0,57 mmol), DIPEA (367 mg, 2,8 mmol), HATU(261 mg, 0,69 mmol) y DCM (5 ml). La mezcla se agitó a t.a. durante 16 horas. Después de lavar con salmuera, la capa orgánica combinada se secó sobre Na₂SO₄ anh. y se concentró al vacío. La purificación por un método convencional dio el compuesto deseado. RMN ¹H (CLOROFORMO-d) δ: 9,31 (s, 1H), 8,20 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 8,10 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,55 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 7,20 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,12 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 5,90-5,61 (m, 1H), 4,36 (s, 1H), 3,57-3,42 (m, 1H), 3,21 (s, 2H), 2,24 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 2,05 (s, 1H), 1,86-1,77 (m, 2H), 1,36 (dd, J = 14,8, 6,3 Hz, 4H), 1,10 (d, J = 7,0 Hz, 3H). CL-EM: m/z 510,5 (M+H)⁺

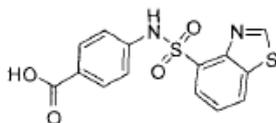
20 *Procedimiento general 46:*



25 Etapa A: Cloruro de benzo[d]tiazol-4-sulfonilo (46 B)

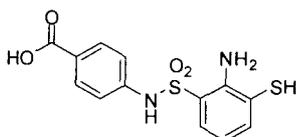


30 Se añadió gota a gota benzo[d]tiazol (1 g, 7,45 mol) a ácido clorosulfónico (5,5 mmol) a 0 °C. Después de completarse la adición, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 0,5 h y después se calentó a 105 °C y se agitó durante una noche. La mezcla resultante se enfrió a -10 °C y se inactivó vertiendo lentamente en hielo picado. La mezcla resultante se extrajo con EtOAc (100 ml x 2). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ anh. y se concentró al vacío. La cromatografía en columna (EP al 15 %/EtOAc) proporcionó 218 mg del compuesto del título. RMN ¹H (CLOROFORMO-d) δ: 9,41 (s, 1H), 8,41 (dd, J = 8,1, 1,0 Hz, 1H), 8,29 (dd, J = 7,7, 1,1 Hz, 1H), 7,68 (t, J = 7,9 Hz, 1H). CL-EM: m/z 234,7 (M+H)⁺
35 Etapa B: ácido 4-(benzo[d]tiazol-4-sulfonamido)benzoico (46C)



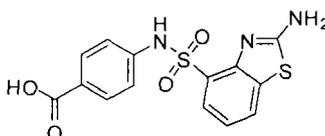
A una solución de ácido 4-aminobenzoico (10 g, 73 mmol) en DCM (100 ml) se añadió piridina (29 g, 365 mmol), después cloruro de aril-sulfonilo (20 g, 88 mmol). La mezcla resultante se calentó a 40 °C durante 16 h, momento en el que la CL-EM mostró que la reacción estaba completa. Después, la mezcla se filtró y la torta de filtro se lavó con Et₂O y se secó para proporcionar el producto del título (23 g). RMN ¹H (DMSO-d₆) δ: 12,56 (s a, 1H), 11,05 (s, 1H), 9,63 - 9,68 (m, 1H), 8,51 (dd, J = 8,1, 1,1 Hz, 1H), 8,12 - 8,18 (m, 1H), 7,70 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 7,64 - 7,69 (m, 1H), 7,11 - 7,20 (m, 2H). CL-EM: m/z 335,2 (M+H)⁺

Etapa C: ácido 4-(2-amino-3-mercaptofenilsulfonamido)benzoico (46D)



A una solución de ácido 4-(benzo[d]tiazol-4-sulfonamido)benzoico (500 mg, 1,5 mmol) en 6 ml de EtOH se añadió hidrato de hidrazina (479 mg, 15 mmol) a t.a. Después, la mezcla de reacción se agitó a 130 °C en el microondas durante 1,5 h. Después, la mezcla resultante se enfrió y se repartió entre agua y EtOAc. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ anh. y se concentró al vacío para proporcionar el compuesto del título (449,0 mg). CL-EM: m/z 323,4 (M+H)⁺

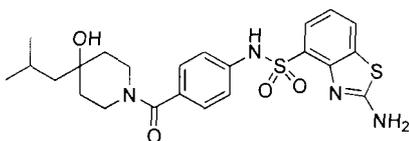
Etapa D: ácido 4-(2-aminobenzo[d]tiazol-4-sulfonamido)benzoico (46E)



A una solución de ácido 4-(2-amino-3-mercaptofenilsulfonamido)benzoico (671 mg, 2,07 mmol) en THF (15 ml) se añadió bromuro cianico (439,1 mg, 4,14 mmol) a t.a. La mezcla de reacción se agitó a 80 °C durante 8 h. Después, la mezcla resultante se enfrió y se repartió entre agua y EtOAc. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ anh. y se concentró al vacío para proporcionar el compuesto del título (730 mg). CL-EM: m/z 348,7 (M+H)⁺

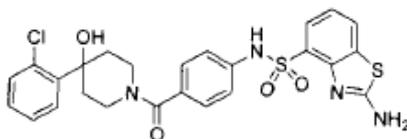
Etapa E: Mismo procedimiento que el Procedimiento General 2, Etapa C

Compuesto 406: 2-amino-N-(4-(4-hidroxi-4-isobutilpiperidin-1-carbonil)fenil)benzo[d]tiazol-4-sulfonamida



RMN ¹H (CLOROFORMO-d) δ: 7,93 (s, 1H), 7,82 (dd, J = 7,8, 1,0 Hz, 1H), 7,75 (dd, J = 7,9, 1,0 Hz, 1H), 7,23 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,16 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,13 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 5,71 (s, 2H), 4,36 (s, 1H), 3,47 - 3,19 (m, 3H), 1,84 (dt, J = 13,0, 6,4 Hz, 1H), 1,67 (s, 2H), 1,51 (s, 2H), 1,42 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 0,99 (d, J = 6,6 Hz, 6H). CL-EM: m/z 489,70 (M+H)⁺

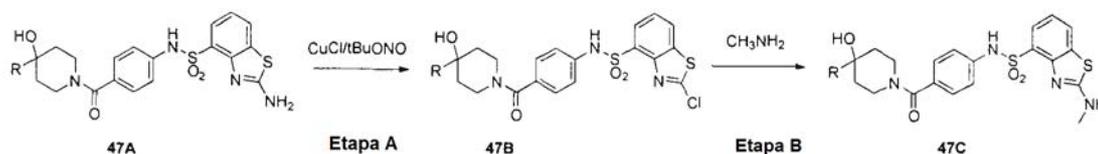
Compuesto 407: 2-amino-N-(4-(4-(2-clorofenil)-4-hidroxipiperidin-1-carbonil)fenil)benzo[d]tiazol-4-sulfonamida



RMN ¹H (CLOROFORMO-d) δ: 7,81 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,76 (dd, J = 16,1, 7,8 Hz, 2H), 7,38 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,33 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,30 - 7,19 (m, 5H), 7,07 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 4,51 (d, J = 13,9 Hz, 1H), 3,52 (d, J = 16,0 Hz, 2H), 2,84 - 2,72 (m, 1H), 2,68 - 2,56 (m, 1H), 1,72 (d, J = 18,4 Hz, 1H), 1,56 (d, J = 15,3 Hz, 1H), 1,34 (d, J = 14,7 Hz, 1H).

CL-EM: m/z 543,67 (M+H)⁺

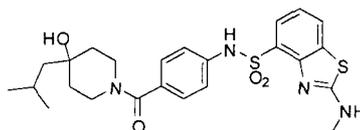
Procedimiento general 47:



Etapa A: Una solución del compuesto 47A (1,23 mol) en MeCN (10 ml) se mezcló con agua (5 ml), CuCl (243 mg, 2,46 mmol), NaCl (500 mg) y 18-corona-6 (0,5 ml). Después, se añadió gota a gota con agitación una solución de nitrito de *tert*-butilo (165 mg), la solución se calentó a reflujo durante 15 h. Después, la mezcla resultante se vertió en agua (20 ml), la capa acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ y se evaporaron para obtener el compuesto del título. El producto en bruto se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Etapa B: A una solución del compuesto 47B (0,6 mmol) en THF (10 ml) se añadió gota a gota MeNH₂ al 25 % en agua (3 ml). Después de completarse la adición, la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. El producto en bruto se retiró por filtración, se lavó con metanol, después se secó concienzudamente y después se purificó por un método convencional para dar el producto deseado.

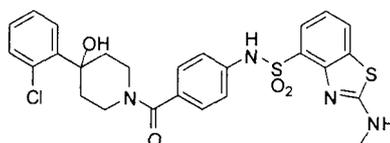
Compuesto 408: N-(4-(4-hidroxi-4-isobutilpiperidin-1-carbonil)fenil)-2-(metilamino)benzo[d]tiazol-4-sulfonamida



RMN ¹H (CLOROFORMO-d) δ: 8,33 (s a, 1H), 7,77 - 7,84 (m, 1H), 7,70 - 7,77 (m, 1H), 7,22 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,13 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 7,07 - 7,11 (m, 1H), 6,25 (s a, 1H), 4,35 (s a, 1H), 3,44 (s a, 1H), 3,36 (s a, 1H), 3,22 (s a, 1H), 3,13 (s, 3H), 1,83 (dd, J = 12,9, 6,4 Hz, 2H), 1,65 (s a, 2H), 1,49 (s a, 1H), 1,41 (d, J = 5,9 Hz, 2H), 0,98 (d, J = 6,7 Hz, 6H).

CL-EM: m/z 503,6 (M+H)⁺

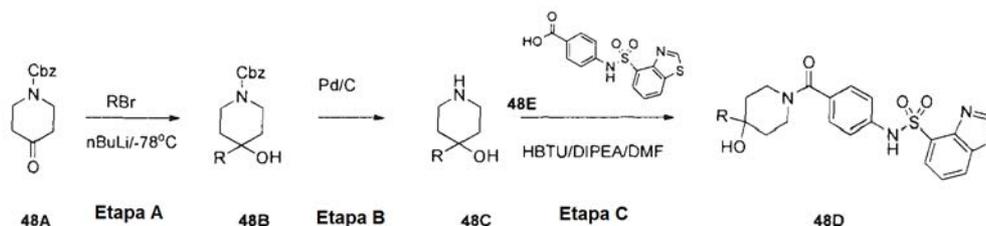
Compuesto 409: 2-cloro-N-(4-(4-(2-clorofenil)-4-hidroxipiperidin-1-carbonil)fenil)benzo[d]tiazol-4-sulfonamida



RMN ¹H (CLOROFORMO-d) δ: 8,25 (s a, 1H), 7,82 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,75 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,52 (dd, J = 7,7, 1,7 Hz, 1H), 7,40 (dd, J = 7,7, 1,5 Hz, 1H), 7,29 - 7,33 (m, 1H), 7,23 - 7,28 (m, 3H), 7,10 - 7,19 (m, 3H), 6,12 (s a, 1H), 4,62 (s a, 1H), 3,62 (s a, 1H), 3,52 (s a, 1H), 3,32 (s a, 1H), 3,20 (s, 3H), 2,92 (s, 1H), 2,09 (s a, 2H), 1,84 (s a, 2H).

CL-EM: m/z 558,1 (M+H)⁺

Procedimiento general 48:



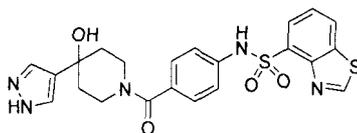
Etapa A: A una solución del bromuro de arilo correspondiente (1,0 equiv.) en THF anhidro se añadió gota a gota una solución de n-BuLi en THF (1,05 equiv.) a -78 °C. Después de la adición, la mezcla se agitó a -78 °C durante aproximadamente 0,5 horas. Después, se añadió gota a gota mediante una jeringa una solución de Cbz-4-piperidona en THF a -78 °C. Después de completarse la adición, la mezcla resultante se agitó a -78 °C en una atmósfera de N₂ durante 2 h y después se dejó calentar a t.a. La mezcla de reacción se inactivó mediante la adición de una solución sat. de NH₄Cl y la mezcla resultante se extrajo con EtOAc (50 ml, 30 ml). La fase orgánica

combinada se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró al vacío. El residuo se purificó por un método convencional para proporcionar el compuesto 48B, que se confirmó por CLEM.

Etapa B: En un matraz de fondo redondo se añadió el compuesto correspondiente 48B (0,2 mmol), Pd/C (20 mg) y metanol (5 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 h en una atmósfera de hidrógeno. La mezcla de reacción se filtró y la solución resultante se concentró para dar el producto deseado 48C. El producto en bruto se usó directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional.

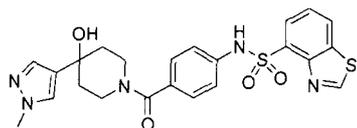
Etapa C: En un matraz de fondo redondo se añadió el compuesto 48C (0,1 mmol, 1 equiv.), DMF (5 ml), DIPEA (0,3 mmol, 3,0 equiv.), HBTU (0,12 mmol, 1,2 equiv.) y 48E (0,1 mmol, 1 equiv.) secuencialmente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche o hasta que la TLC indicó que el m.p. se había consumido. La mezcla se diluyó con salmuera, se extrajo con acetato de etilo, la capa orgánica se secó con Na₂SO₄ anhidro, se filtró y el filtrado se concentró. El producto deseado 48D se purificó por un método.

Compuesto 410: N-[4-[4-hidroxi-4-(1H-pirazol-4-il)piperidin-1-carbonil]fenil]benzotiazol-4-sulfonamida



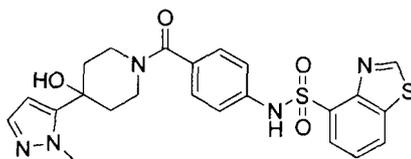
RMN ¹H (CLOROFORMO-d) δ: 12,57 (s, 1H), 10,76 (s, 1H), 9,66 (s, 1H), 8,50 (dd, J = 8,1, 1,0 Hz, 1H), 8,11 (dd, J = 7,6, 1,0 Hz, 1H), 7,65 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,43 (s, 1H), 7,20 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 7,12 (t, J = 9,8 Hz, 2H), 4,90 (s, 1H), 4,07 (s, 1H), 3,21 (s, 3H), 1,73 (s, 4H). CL-EM: m/z 484,7 (M+H)⁺

Compuesto 411: N-[4-[4-hidroxi-4-(1-metilpirazol-4-il)piperidin-1-carbonil]fenil]benzotiazol-4-sulfonamida



RMN ¹H (CLOROFORMO-d) δ: 9,31 (s, 1H), 8,23 - 8,16 (m, 1H), 8,10 (dd, J = 7,5, 0,9 Hz, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,55 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 7,41 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,22 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,13 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 6,10 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 4,50 (s, 1H), 4,10 (s, 3H), 3,59 (s, 1H), 3,40 (m, 2H), 1,99 (s, 2H), 1,87 (s, 2H). CL-EM: m/z 498,7 (M+H)⁺

Compuesto 412



RMN ¹H (METANOL-d₄) δ: 9,47 (s, 1H), 8,29 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 8,11 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,54 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 7,29 - 7,37 (m, 1H), 7,12 - 7,26 (m, 4H), 6,10 - 6,21 (m, 1H), 4,27 - 4,48 (m, 1H), 4,03 (s, 3H), 3,39 - 3,60 (m, 2H), 1,81 - 2,11 (m, 5H). CL-EM: m/z 498,7 (M+H)⁺

Los siguientes compuestos representados en la Tabla 4 siguiente se prepararon usando el mismo procedimiento general que se ha descrito anteriormente.

Tabla 4:

Compuesto n.º	CL-EM: m/z (M+H) ⁺
267	440,2
268	520,2
270	606,1
271	604,1
272	504,2
273	546,2

ES 2 803 548 T3

(continuación)

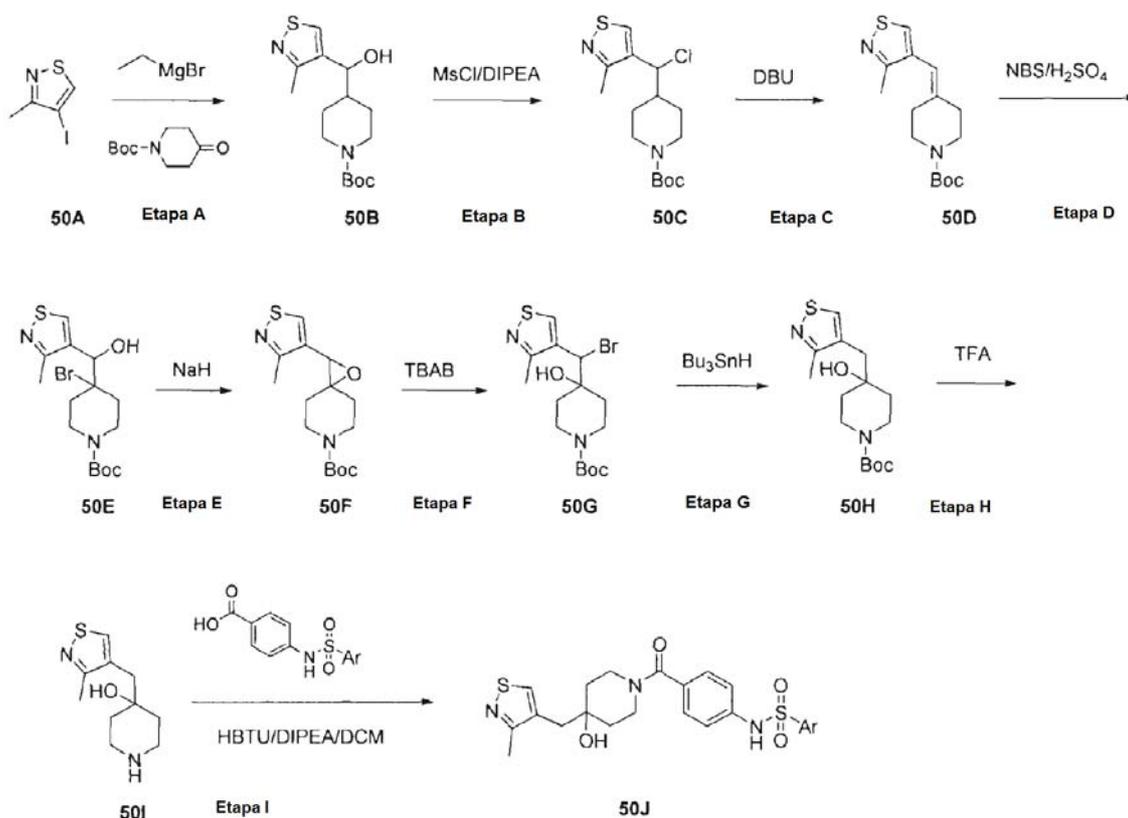
Compuesto n.º	CL-EM: m/z (M+H) ⁺
274	456,2
275	470,2
276	518,2
277	560,1
278	513,2
281	485,1
283	502,2
284	546,2
285	519,2
286	507,1
287	519,2
288	495,2
290	524,1
292	498,2
293	542,1
294	495,1
296	426,1
297	519,2
298	489,2
299	485,1
300	488,2
301	469,2
302	524,1
304	519,2
306	489,2
307	535,1
308	551,1
310	493,2
311	506,1
313	523,1
315	452,2
316	511,1
317	476,2
318	511,1
319	488,2
320	516,2
321	519,2

ES 2 803 548 T3

(continuación)

Compuesto n.º	CL-EM: m/z (M+H) ⁺
323	490,2
325	535,1
326	522,2
327	495,2
330	558,2
331	476,2
269	474,6
280	529,0
289	485,6
303	547,0
309	492,6
312	457,6
314	475,6
322	487,0
324	432,6
384	472,6
413	496,6
414	514,7
415	459,6
416	485,6
417	530,0
418	562,0
419	475,6
443	531,7
444	546,6

Procedimiento General 50:



Etapa A: A una solución de 4-yodo-3-metilisotiazol (50A, 225 mg, 1,0 mmol) en THF (10 ml) se añadió bromuro de etilmagnesio (2 N, 0,55 ml, 1,1 mmol) a 0 °C en una atmósfera de N₂. La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 3 h y después se añadió gota a gota una solución de 4-formilpiperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (213 mg, 1,0 mmol) en THF (1 ml) a la solución anterior a -10 °C en una atmósfera de N₂. La mezcla de reacción se agitó a t.a. en una atmósfera de N₂ durante una noche. La mezcla de reacción se inactivó con una solución sat. de NH₄Cl y la mezcla resultante se extrajo dos veces con EtOAc. La fase orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y el filtrado se concentró al vacío para proporcionar 50B. CL-EM: m/z 313,5 (M+H)⁺. RMN ¹H (CLOROFORMO-d) δ: 8,52 (s, 1H), 4,62 (d, J = 7,1 Hz, 1H), 4,18 (dd, J = 24,2, 9,9 Hz, 2H), 3,52 (s, 1H), 2,68 (m, 2H), 2,51 (s, 3H), 1,93 (d, J = 13,0 Hz, 1H), 1,72 - 1,62 (m, 2H), 1,47 (s, 9H), 1,39 - 1,11 (m, 2H).

Etapa B: A una solución de 4-(hidroxi(3-metilisotiazol-4-il)metil)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (50B, 60 mg, 0,192 mmol) en DCM (5 ml) se añadió DIPEA (28 mg, 0,212 mmol), seguido de MsCl (24,3 mg, 0,212 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 0,5 h. Después, la mezcla de reacción se dejó calentar a t.a. y se agitó durante 1 h más. La mezcla se extrajo con DCM (10 ml, dos veces). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ anh., se filtró y el filtrado se concentró al vacío para proporcionar 50C. CL-EM: m/z 331,1 (M+H)⁺.

RMN ¹H (CLOROFORMO-d) δ: 8,57 (s, 1H), 4,77 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 4,17 (d, J = 37,5 Hz, 2H), 2,82 - 2,59 (m, 2H), 2,54 (s, 3H), 2,19 - 1,99 (m, 2H), 1,47 (s, 9H), 1,36 - 1,14 (m, 3H).

Etapa C: A una solución de 4-(cloro(3-metilisotiazol-4-il)metil)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (50C, 78 mg, 0,236 mmol) en DCM (0,5 ml) se añadió DBU (3 ml) a t.a. La mezcla de reacción se agitó a 120 °C en el microondas durante 0,5 h. Después, la mezcla de reacción se enfrió a t.a. La mezcla resultante se extrajo con EtOAc (10 ml, dos veces). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ anh., se filtró y el filtrado se concentró al vacío para proporcionar 50D. CL-EM: m/z 295,1 (M+H)⁺. RMN ¹H (CLOROFORMO-d) δ: 8,27 (s, 1H), 6,13 (s, 1H), 3,59 - 3,49 (m, 2H), 3,47 - 3,38 (m, 2H), 2,46 (s, 3H), 2,38 (m, 4H), 1,50 (s, 9H).

Etapa D: A una solución de 4-((3-metilisotiazol-4-il)metileno)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (50D, 147 mg, 0,5 mmol) en acetona (12 ml) y H₂O (2 ml) se añadió gota a gota H₂SO₄ (123 mg, 1,25 mmol) en H₂O (0,6 ml), seguido de NBS (134 mg, 0,75 mmol) a 0-5 °C. La mezcla de reacción se agitó a 0-5 °C durante 3 h. Después, la mezcla de reacción se extrajo con EtOAc (10 ml, dos veces). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ anh., se filtró y el filtrado se concentró al vacío para proporcionar 50E. CL-EM: m/z 391,1 (M+H)⁺.

Etapa E: A una solución de 4-bromo-4-(hidroxi(3-metilisotiazol-4-il)metil)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (50E, 39,1 mg, 0,1 mmol) en THF (2 ml) se añadió NaH (4,0 mg, 0,1 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a t.a. durante 2 h. Después, la mezcla de reacción se inactivó con NH₄Cl sat. La mezcla se extrajo con EtOAc (10 ml, dos veces). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ anh., se filtró y el filtrado se concentró al vacío para proporcionar 50F. CL-EM: m/z 211,2 (M+H-100)⁺.

Etapa F: A una solución de 2-(3-metilisotiazol-4-il)-1-oxa-6-azaespiro[2,5]octano-6-carboxilato de *tert*-butilo

(10 mg, 0,032 mmol) y bromuro de tetrabutilamonio (21 mg, 0,065 mmol) en DCM (3 ml) se añadió gota a gota un complejo de borontrifluro éter (15 mg, 0,048 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 10 min. Después, la mezcla de reacción se extrajo con DCM (10 ml, dos veces). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ anh., se filtró y el filtrado se concentró al vacío para proporcionar 50G. CL-EM: m/z 211,2 (M+H)⁺.

RMN ¹H (CLOROFORMO-d) δ: 9,03 (s, 1H), 5,02 (s, 1H), 4,12 - 3,83 (m, 2H), 3,20 - 2,93 (m, 2H), 2,52 (s, 3H), 2,18 - 2,03 (m, 2H), 1,55 (dd, J = 13,5, 2,7 Hz, 2H), 1,47 (s, 9H).

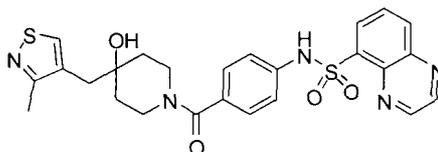
Etapa G: A una solución de 4-(bromo(3-metilisotiazol-4-il)metil)-4-hidroxipiperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (50G, 58 mg, 0,15 mmol) y AIBN (4,9 mg, 0,03 mmol) en tolueno (5 ml) se añadió hidruro de tributilestaño (65,1 mg, 0,223 mmol) a t.a. en una atmósfera de N₂. La mezcla de reacción se agitó a 90 °C durante 8 h, momento en el que la TLC mostró que la reacción se había completado. La mezcla de reacción se concentró al vacío para proporcionar 50H. CL-EM: m/z 313,2 (M+H)⁺.

Etapa H: A una solución de 4-hidroxi-4-((3-metilisotiazol-4-il)metil)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (50H, 55 mg) en DCM (5 ml), se añadió TFA (1 ml), la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante aproximadamente 2 horas, cuando la CLEM dejó de detectar m.p. La mezcla de reacción se concentró para proporcionar el producto deseado 50I. El producto en bruto se usó directamente para la siguiente etapa sin purificación adicional. CL-EM: m/z 213,2 (M+H)⁺.

Etapa I: A una solución de ácido 4-(arilsulfonamido)benzoico (0,18 mmol) en DCM (5 ml) se añadió HBTU (80 mg, 0,22 mmol), DIPEA (70 mg, 0,54 mmol) y 4-((3-metilisotiazol-4-il)metil)piperidin-4-ol (50I, 38 mg, 0,18 mmol), secuencialmente a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla se vertió en agua y se extrajo dos veces con EtOAc (20 ml). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera y se secó sobre Na₂SO₄ anh. La capa orgánica combinada se concentró al vacío y se purificó usando técnicas convencionales para proporcionar el producto deseado.

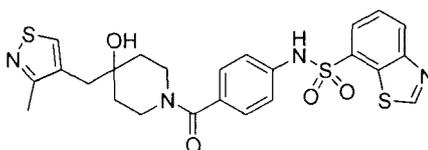
Los siguientes compuestos se prepararon de acuerdo con Procedimiento General 50.

Compuesto 497: N-(4-(4-hidroxi-4-((3-metilisotiazol-4-il)metil)piperidin-1-carbonil)fenil)quinoxalin-5-sulfonamida



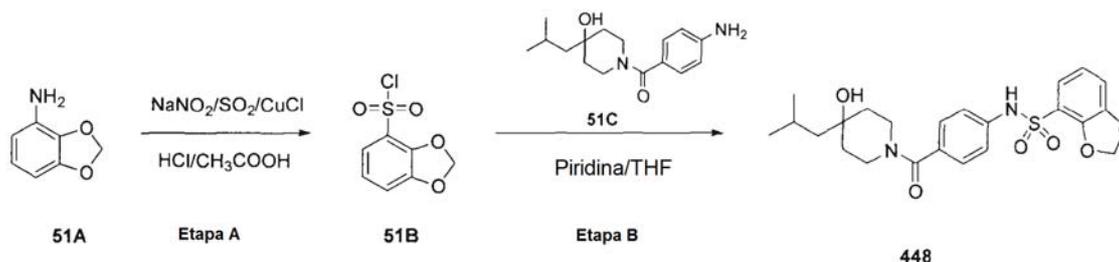
RMN ¹H (CLOROFORMO-d) δ: 9,08 (s, 2H), 8,45 (dd, J = 7,3, 1,4 Hz, 1H), 8,40 - 8,32 (m, 2H), 8,05 (s, 1H), 7,86 (dd, J = 8,4, 7,4 Hz, 1H), 7,19 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,09 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 4,43 (s, 1H), 3,47 (s, 1H), 3,32 (s, 1H), 3,10 (s, 1H), 2,79 (s, 2H), 2,47 (s, 3H), 1,60 - 1,35 (m, 4H). CL-EM: m/z 524,4 (M+H)⁺.

Compuesto 519: N-(4-(4-hidroxi-4-((3-metilisotiazol-4-il)metil)piperidin-1-carbonil)fenil)benzo[d]tiazol-7-sulfonamida



RMN ¹H (CLOROFORMO-d) δ: 9,49 (s, 1H), 8,56 (s, 1H), 8,33 (dd, J = 8,1, 0,9 Hz, 1H), 8,12 (dd, J = 7,6, 1,0 Hz, 1H), 7,57 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 7,20 (s, 4H), 4,32 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 3,39 (s, 1H), 3,19 (m, 2H), 2,81 (s, 2H), 2,46 (s, 3H), 1,66 - 1,40 (m, 4H). CL-EM: m/z 529,77 (M+H)⁺.

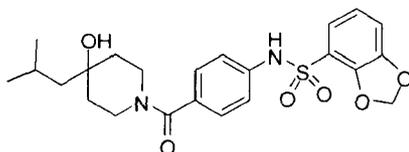
Procedimiento General 51:



Etapa A: A una suspensión de benzo[d][1,3]dioxol-4-amina (800 mg, 5,84 mmol) en HCl (30 ml) se añadió gota a gota NaNO₂ (604,4 mg, 8,76 mmol) en agua (2 ml) a 0 °C. Después de la adición, la mezcla de reacción se agitó

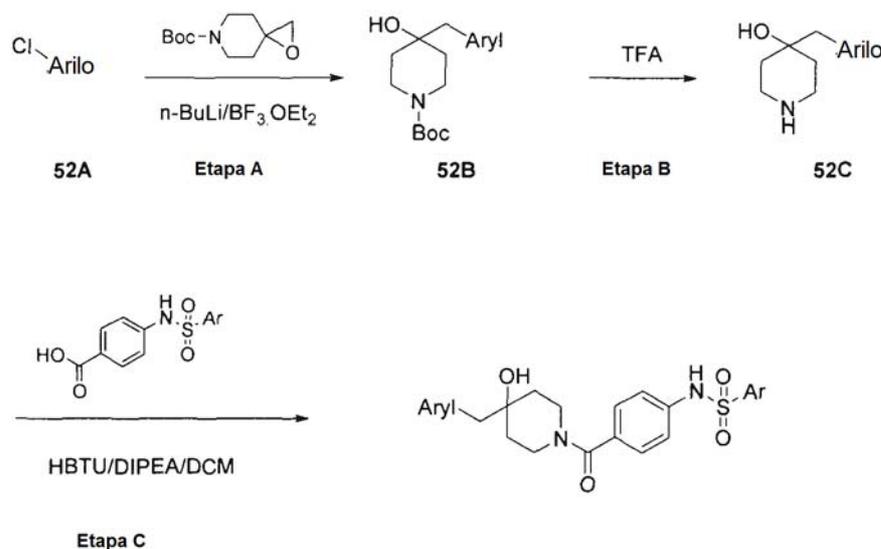
a 0 °C durante 2 h. En una solución de CuCl (867,2 mg, 8,76 mmol) en CH₃COOH (30 ml) se bombeó SO₂ durante 3 h a 20 °C y la mezcla de reacción resultante se añadió a la solución previa a t.a. Después, la mezcla de reacción se agitó a 40 °C durante una noche. La mezcla de reacción se inactivó con una solución sat. de NH₄Cl y la mezcla resultante se extrajo con EtOAc (50 ml, dos veces). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ anh. y se concentró al vacío para dar 51B. CL-EM: m/z 221,6 (M+H)⁺.

Etapa B: Compuesto 448: N-(4-(4-hidroxi-4-isobutylpiperidin-1-carbonil)fenil)benzo[d][1,3]dioxol-4-sulfonamida



A una suspensión del 51C correspondiente (124 mg, 0,45 mmol) y cloruro de sulfonilo (100 mg, 0,45 mmol) en 30 ml de THF anhidro, se añadió piridina (1,0 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se calentó y se agitó a reflujo durante 6 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y después se extrajo con EtOAc (100 ml x 2). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ anh., se concentró al vacío y se purificó por métodos convencionales. RMN ¹H (CLOROFORMO-d) δ: 7,32 (d, J = 7,5 Hz, 2H), 7,26 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,15 (d, J = 7,4 Hz, 2H), 6,99 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 6,90 (dd, J = 10,3, 5,6 Hz, 2H), 6,12 (s, 2H), 4,40 (s, 1H), 3,58-3,15 (m, 3H), 1,86 (dt, J = 12,8, 6,3 Hz, 1H), 1,58 (dd, J = 29,1, 11,7 Hz, 4H), 1,44 (d, J = 5,9 Hz, 2H), 1,00 (d, J = 6,6 Hz, 6H). CL-EM: m/z 461,7 (M+H)⁺.

Procedimiento General 52:



Etapa A: A una solución del reactivo de 4-cloroarilo correspondiente (0,9 mmol) en THF (10 ml) se añadió gota a gota n-BuLi (0,392 ml, 0,98 mmol) a -78 °C en una atmósfera de N₂. Después de agitar durante 1 h a -78 °C, se añadió gota a gota una solución de 1-oxa-6-azaespiro[2,5]octano-6-carboxilato de *tert*-butilo (200 mg, 0,98 mmol) en 1 ml de THF a la mezcla de reacción, seguido de BF₃·OEt₂ (299,3 mg, 0,98 mmol) a -78 °C en una atmósfera de N₂. La mezcla de reacción se agitó a -78 °C durante 3 h y después la mezcla de reacción se dejó calentar a t.a. y se agitó a t.a. durante una noche. La mezcla de reacción se enfrió a -30 °C y se inactivó con NH₄Cl sat. La mezcla resultante se extrajo con EtOAc (50 ml, dos veces). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ anh. y se concentró al vacío. El residuo se purificó por métodos convencionales para proporcionar 52B.

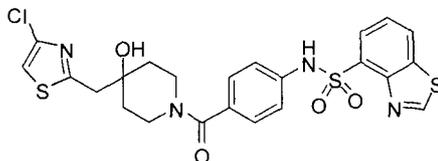
Etapa B: A una solución del compuesto 52B (150 mg) en DCM (5 ml), se añadió TFA (1 ml), la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante aproximadamente 2 horas, cuando la CLEM dejó de detectar m.p. La mezcla de reacción se concentró para proporcionar el producto deseado 52C. El producto en bruto se usó directamente para la siguiente etapa sin purificación adicional.

Etapa C: A una solución de ácido 4-(aril-4-sulfonamido)benzoico (0,45 mmol) en DCM (5 ml) se añadió HBTU (180 mg, 0,54 mmol), DIPEA (174 mg, 1,35 mmol) y el compuesto 52C (0,45 mmol), secuencialmente a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla se vertió en agua y se extrajo dos veces con DCM (20 ml). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera y se secó sobre Na₂SO₄ anh., se concentró al vacío, y se purificó por métodos convencionales para proporcionar el compuesto deseado.

Los siguientes compuestos se prepararon de acuerdo con Procedimiento General 52.

Compuesto 489: N-(4-(4-((4-clorotiazol-2-il)metil)-4-hidroxipiperidin-1-carbonil)fenil)benzo[d]tiazol-4-sulfonamida

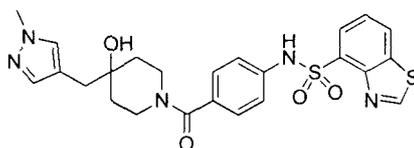
5



RMN ¹H (CLOROFORMO-d) δ: 9,31 (s, 1H), 8,19 (dd, J = 8,2, 1,0 Hz, 1H), 8,09 (dd, J = 7,5, 1,0 Hz, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,54 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 7,19 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,10 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 7,02 (s, 1H), 4,36 (s, 1H), 3,37 (dd, J = 50,3, 26,0 Hz, 3H), 3,10 (s, 2H), 1,57 (dd, J = 28,7, 9,8 Hz, 4H). CL-EM: m/z 549,2 (M+H)⁺.

10

Compuesto 462: N-(4-(4-hidroxi-4-((1-metil-1H-pirazol-4-il)metil)piperidin-1-carbonil)fenil)benzo[d]tiazol-4-sulfonamida

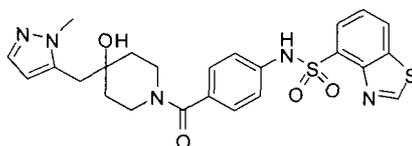


15

RMN ¹H (CLOROFORMO-d) δ: 9,49 (s, 1H), 8,34 (dd, J = 8,1, 1,0 Hz, 1H), 8,13 (dd, J = 7,6, 1,1 Hz, 1H), 7,58 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,38 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 7,19 (d, J = 4,6 Hz, 4H), 6,15 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 4,29 (s, 1H), 3,85 (d, J = 4,4 Hz, 3H), 3,40 (s, 2H), 3,28 (s, 1H), 2,85 (s, 2H), 1,71 - 1,45 (m, 4H). CL-EM: m/z 512,1 (M+H)⁺.

20

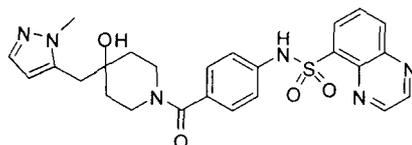
Compuesto 461: N-(4-(4-hidroxi-4-((1-metil-1H-pirazol-5-il)metil)piperidin-1-carbonil)fenil)benzo[d]tiazol-4-sulfonamida



RMN ¹H (METANOL-d₄) δ: 9,48 (s, 1H), 8,30 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 8,10 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,55 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,37 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 7,19 (s, 4H), 6,13 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 4,29 (s, 1H), 3,83 (s, 3H), 3,33 (s, 2H), 3,28 (s, 1H), 2,84 (s, 2H), 1,49 - 1,65 (m, 4H). CL-EM: m/z 512,1 (M+H)⁺.

25

Compuesto 508: N-(4-(4-hidroxi-4-((1-metil-1H-pirazol-5-il)metil)piperidin-1-carbonil)fenil)quinoxalin-5-sulfonamida

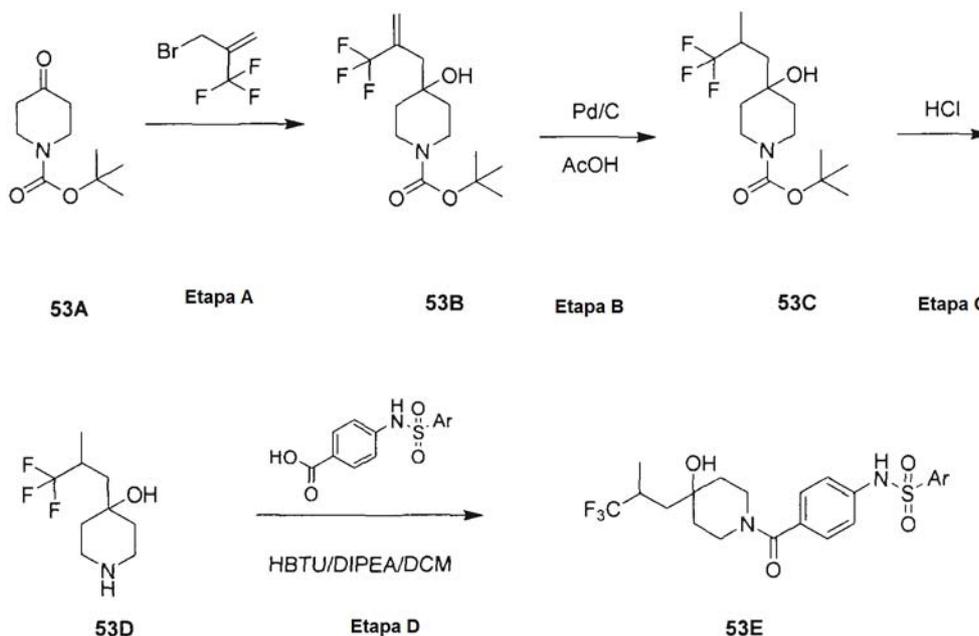


30

RMN ¹H (METANOL-d₄) δ: 9,07 (s, 2H), 8,45 (dd, J = 7,3, 1,3 Hz, 1H), 8,36 (dd, J = 8,6, 1,3 Hz, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,85 (dd, J = 8,5, 7,4 Hz, 1H), 7,45 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,14 - 7,25 (m, J = 8,6 Hz, 2H), 6,98 - 7,14 (m, J = 8,6 Hz, 2H), 6,10 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 4,41 (s a, 1H), 3,87 (s, 3H), 3,43 (s a, 1H), 3,31 (s a, 1H), 3,12 (s a, 1H), 2,81 (s, 2H), 1,64 (s a, 2H), 1,51 - 1,60 (m, 2H). CL-EM: m/z 507,5 (M+H)⁺.

35

Procedimiento General 53:



Etapa A: Se disolvió 4-oxopiperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (1 g, 5,02 mmol) en 2-(bromometil)-3,3,3-trifluoroprop-1-eno (1900 mg, 10,038 mol) en THF (20 ml) y una solución saturada de cloruro de amonio (5 ml). La reacción se enfrió a 10 °C y se añadió en porciones polvo de cinc (656 mg, 10 mmol). Después de la adición, la mezcla de reacción se agitó durante una noche. Se tomó la TLC (heptano/EtOAc 7:1) y mostró una conversión completa del m.p. en el producto. La mezcla de reacción se diluyó con agua (5 ml) y se extrajo con MTBE. Las capas orgánicas se combinaron y se lavaron con una solución saturada de NaHCO₃, salmuera, se secaron y se evaporaron para dar el producto en bruto, que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

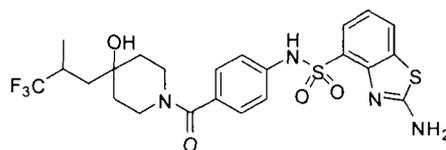
Etapa B: En un vial se añadió 4-hidroxi-4-(2-(trifluorometil)alil)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (400 mg, 1,29 mmol), EtOH (10 ml), Pd al 10 %/C (250 mg) y AcOH (0,5 ml). La mezcla se agitó a 40 °C durante 16 h en una atmósfera de H₂. Después, la mezcla de reacción se filtró y se evaporó para dar el producto en bruto que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Etapa C: En un vial se añadió el compuesto 53C (100 mg, 0,323 mmol), DCM (5 ml) y HCl/MeOH (4,5 M, 1 ml), la mezcla se agitó a 0-15 °C durante 16 h. La mezcla se concentró al vacío para obtener el producto en bruto, que se usó directamente en la etapa siguiente.

Etapa D: A una solución del ácido 4-(aril-4-sulfonamido)benzoico correspondiente (0,45 mmol) en DCM (5 ml) se añadió HBTU (180 mg, 0,54 mmol), DIPEA (174 mg, 1,35 mmol) y el compuesto 53D (0,45 mmol), secuencialmente a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla se vertió en agua y se extrajo dos veces con DCM (20 ml). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera y se secó sobre Na₂SO₄ anh., se concentró al vacío, y se purificó por métodos convencionales para proporcionar el producto deseado.

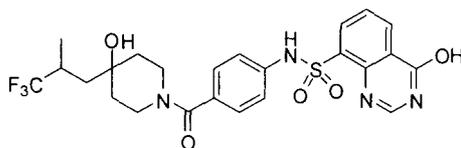
Los siguientes compuestos se prepararon de acuerdo con Procedimiento General 53.

Compuesto 456: 2-amino-N-(4-(4-hidroxi-4-(3,3,3-trifluoro-2-metilpropil)piperidin-1-carbonil)fenil)benzo[d]tiazol-4-sulfonamida



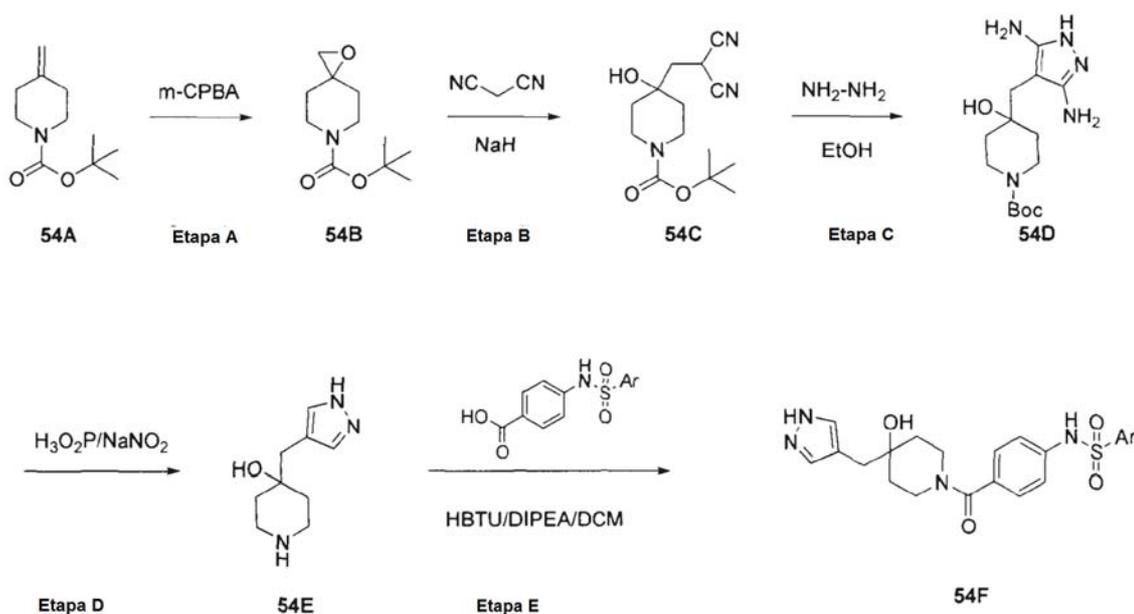
RMN ¹H (CLOROFORMO-d) δ: 7,79 (dd, J = 7,9, 1,2 Hz, 1H), 7,73 (dd, J = 7,8, 1,1 Hz, 1H), 7,19 - 7,31 (m, 4H), 7,07 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 4,23 - 4,34 (m, 1H), 3,40 (s a, 2H), 3,21 (s a, 1H), 2,51 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 1,84 (d, J = 14,8 Hz, 1H), 1,67 (d, J = 17,5 Hz, 1H), 1,48 - 1,59 (m, 2H), 1,43 (dd, J = 14,6, 7,9 Hz, 1H), 1,33 (d, J = 18,0 Hz, 1H), 1,22 (d, J = 7,0 Hz, 3H). CL-EM: m/z 543,5 (M+H)⁺

Compuesto 458: 4-hidroxi-N-(4-(4-hidroxi-4-(3,3,3-trifluoro-2-metilpropil)piperidin-1-carbonil)fenil)quinazolin-8-sulfonamida



5 RMN ¹H (METANOL-d₄) δ: 8,36 - 8,44 (m, 2H), 8,28 (s, 1H), 7,58 (tt, J = 7,9, 1,0 Hz, 1H), 7,24 (s, 4H), 4,27 (s a, 1H), 3,35 - 3,50 (m, 2H), 3,20 (s a, 1H), 2,50 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 1,84 (d, J = 14,5 Hz, 1H), 1,67 (d, J = 15,6 Hz, 1H), 1,51 (s a, 2H), 1,43 (dd, J = 14,6, 7,9 Hz, 1H), 1,24 - 1,37 (m, 1H), 1,21 (d, J = 6,7 Hz, 3H). CL-EM: m/z 539,6 (M+H)⁺

Procedimiento General 54:



10

15

20

25

30

35

40

Etapa A: A una solución en agitación del 4-metilenopiperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (9,0 g, 45,4 mmol) en cloroformo (150 ml) a 0 °C se añadió ácido 3-cloroperoxibenzoico (12,2 g, 70,4 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos a 0 °C y después se dejó calentar a temperatura ambiente. El progreso de la reacción se controló por TLC y se añadieron porciones adicionales de m-CPBA según se necesitaron. Tras completarse, la mezcla de reacción se diluyó con cloroformo (100 ml) y se lavó con Na₂SO₃ ac. al 10 % (2 x 60 ml), NaHCO₃ ac. al 10 % (2 x 150 ml) y salmuera (150 ml). La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró y se purificó por métodos convencionales para dar 54B. RMN ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ: 1,41 - 1,52 (m, 11 H), 1,81 (ddd, J = 13,50, 9,34, 4,30 Hz, 2H), 2,70 (s, 2H), 3,44 (ddd, J = 13,23, 9,60, 3,76 Hz, 2H), 3,67 - 3,80 (m, 2H).

Etapa B: A una solución agitada de malononitrilo (1,45 g, 22,0 mmol) en THF (20 ml) se añadió en porciones NaH (al 60 % en aceite, 845 mg, 21 mmol) a 0 °C en una atmósfera inerte. Después de agitarse durante 30 min a 0 °C, se añadió una solución del compuesto 2 (900 mg, 4,22 mmol) en THF (10 ml) a la mezcla de reacción a 0 °C y la agitación se continuó durante 16 h a TA. El progreso de la reacción se controló por TLC. La reacción se interrumpió con agua enfriada con hielo (100 ml) y se extrajo con EA (2 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (40 ml) y salmuera (40 ml), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró a presión reducida para obtener el material en bruto. La purificación por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyendo con EA al 45 %/PE) proporcionó el compuesto 54C. CL-EM: m/z 280,3 (M+H)⁺. RMN ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ: 1,48 (s, 13H), 2,68 (s, 2 H), 3,17 - 3,37 (m, 3H), 3,71 (d, J = 12,36 Hz, 2H), 3,93 (s a, 1H).

Etapa C: A una solución agitada del compuesto 54C (630 mg, 2,26 mmol) en EtOH (20 ml) se añadió hidrato de hidrazina al 50 % (0,7 ml) y la mezcla de reacción se calentó a la temperatura de reflujo durante 4 h. El progreso de la reacción se controló por TLC. Los volátiles se evaporaron a presión reducida para proporcionar el compuesto 54D. CL-EM: m/z 312,3 (M+H)⁺. RMN ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ 1,35 - 1,58 (m, 13H), 2,25 (s a, 2H), 3,05 (s a, 2H), 3,76 (d, J = 11,55 Hz, 2H), 4,79 (s a, 6H).

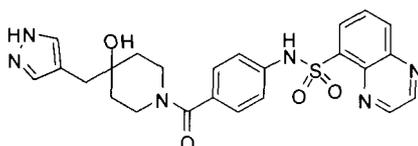
Etapa D: A una solución de 54D (100 mg, 0,32 mmol) en ácido hipofosforoso acuoso al 50 % (10 ml) se añadió agua (5,0 ml) a 0 °C mientras se agitaba. Se añadió gota a gota una solución de NaNO₂ (500 mg, 7,2 mmol) en agua (2,0 ml). Después, la mezcla de reacción se agitó continuamente durante 30 min a 0 °C y finalmente se dejó calentar a TA y después se agitó durante 3,0 h, momento en el que la CL-EM mostró una conversión completa del m.p. en el producto. Después de neutralización con NaOH acuoso saturado, la mezcla de reacción se extrajo con EA (2 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (40 ml) y salmuera (40 ml) y después se

secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y el filtrado se concentró a presión reducida para obtener el producto en bruto 54E. CL-EM: m/z 182,2 (M+H)⁺.

Etapa E: A una solución del ácido 4-(aril-4-sulfonamido)benzoico correspondiente (0,45 mmol) en DCM (5 ml) se añadió HBTU (180 mg, 0,54 mmol), DIPEA (174 mg, 1,35 mmol) y el compuesto 5 (0,45 mmol), secuencialmente a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla se vertió en agua y se extrajo dos veces con DCM (20 ml). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera y se secó sobre Na₂SO₄ anh., se concentró al vacío, y se purificó por métodos convencionales para proporcionar el compuesto deseado.

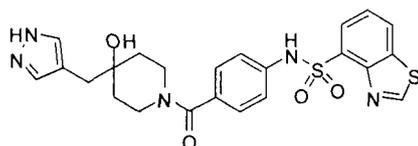
Los siguientes compuestos se prepararon de acuerdo con Procedimiento General 54.

Compuesto 499: N-(4-(4-((1H-pirazol-4-il)metil)-4-hidroxi-piperidin-1-carbonil)fenil)quinoxalin-5-sulfonamida



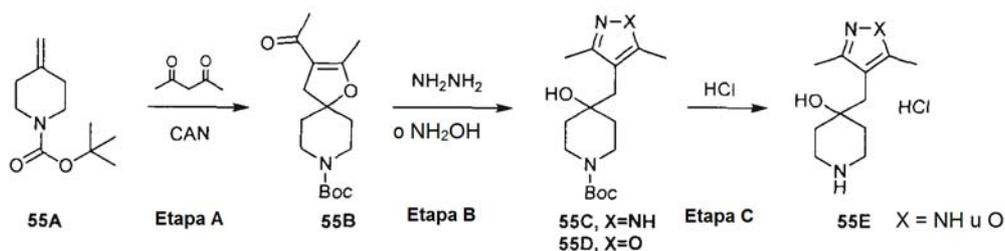
RMN ¹H (CLOROFORMO-d) δ: 1,47 (d, J = 6,18 Hz, 2H), 1,62 (s a, 2H), 2,67 (s, 2 H), 3,09 (s a, 3H), 4,39 (s a, 1H), 7,08 (m, J = 8,60 Hz, 2H), 7,19 (m, J = 8,60 Hz, 2H), 7,48 (s, 2 H), 7,85 (dd, J = 8,46, 7,39 Hz, 1H), 8,04 (s, 1 H), 8,36 (dd, J = 8,33, 1,34 Hz, 1H), 8,45 (dd, J = 7,25, 1,34 Hz, 1H), 9,08 (s, 2H). CL-EM: m/z 493,4 (M+H)⁺

Compuesto 498: N-(4-(4-((1H-pirazol-4-il)metil)-4-hidroxi-piperidin-1-carbonil)fenil)benzo[d]tiazol-4-sulfonamida



RMN ¹H (CLOROFORMO-d) δ 1,32 (s a, 4H), 2,60 (s, 2 H), 3,03 (s a, 1H), 3,20 (s a, 2H), 4,05 (s a, 1H), 7,11 (c, J = 8,87 Hz, 4H), 7,36 (s a, 2H), 7,65 (t, J = 7,92 Hz, 1H), 8,11 (dd, J = 7,52, 1,07 Hz, 1H), 8,50 (dd, J = 8,06, 1,07 Hz, 1H), 9,65 (s, 1 H), 10,75 (s, 1 H), 12,50 (s a, 1H). CL-EM: m/z 498,1 (M+H)⁺

Procedimiento General 55:



Etapa A: A una solución de nitrato cérico de amonio (CAN) (1,1 g, 1,88 mmol) en acetonitrilo (20 ml) se añadieron 4-metilenopiperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (197 mg, 1,0 mmol) y pentano-2, 4-diona (200 mg, 2,0 mmol) en acetonitrilo (10 ml) a t.a. y la mezcla de reacción se agitó durante 2 h a TA. La mezcla se vertió en agua (50 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 60 ml), después la capa orgánica se lavó con agua (60 ml) y salmuera (60 ml), se secó sobre Na₂SO₄ anh. y se concentró al vacío. El residuo se purificó por métodos convencionales (EP/AE = 4/1) para dar 55B. RMN ¹H (CLOROFORMO-d) δ 1,42 - 1,44 (m, 9H), 1,52 - 1,65 (m, 3H), 1,76 (s a, 1H), 2,16 (s, 3 H), 2,18 (s, 3 H), 2,65 - 2,71 (m, 2H), 3,35 (ddd, J = 13,30, 9,81, 3,22 Hz, 2H), 3,59 (d, J = 13,16 Hz, 2H). CL-EM: m/z 296,4 (M+H)⁺

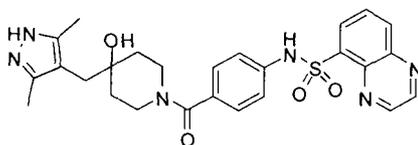
Etapa B: A una solución agitada del compuesto 3-acetil-2-metil-1-oxa-8-azaespiro[4,5]dec-2-eno-8-carboxilato de *tert*-butilo (570 mg, 1,93 mmol) en EtOH (20 ml) se añadió hidrato de hidrazina al 50 % (1,0 ml) y la mezcla de reacción se agitó a t.a. durante una noche. La mezcla de reacción se evaporó a presión reducida para proporcionar 55C. CL-EM: m/z 310,4 (M+H)⁺. Se empleó un procedimiento similar a la preparación de 55D. CL-EM: m/z 311,4 (M+H)⁺

Etapa C: Se añadió 55C o 55D (200 mg, 0,65 mmol) a una solución de cloruro de hidrógeno en dioxano (4 M, 3,0 ml) y la solución resultante se agitó durante una noche a temperatura ambiente. El disolvente se evaporó al vacío y el residuo se trató con éter dietílico. La suspensión resultante se filtró para dar el compuesto deseado. CL-EM: m/z 210,4 (M+H)⁺

Etapa D: Se usó un procedimiento similar al Procedimiento General 54, etapa E.

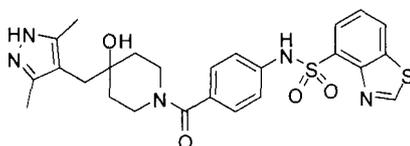
Los siguientes compuestos se prepararon de acuerdo con Procedimiento General 55.

- 5 Compuesto 512: N-(4-(4-((3,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)metil)-4-hidroxipiperidin-1-carbonil)fenil)quinoxalin-5-sulfonamida



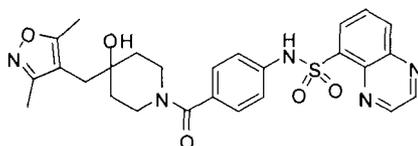
- 10 RMN ¹H (CLOROFORMO-d) δ 1,44 - 1,51 (m, 2H), 1,57 (dd, J = 12,36, 6,98 Hz, 2H), 2,24 (s, 6 H), 2,51 (s, 2 H), 3,32 (s a, 3H), 4,44 (s a, 1H), 7,09 (m, J = 8,60 Hz, 2H), 7,20 (m, J = 8,60 Hz, 2H), 7,86 (dd, J = 8,46, 7,39 Hz, 1H), 8,08 (s a, 1H), 8,36 (dd, J = 8,60, 1,34 Hz, 1H), 8,46 (dd, J = 7,39, 1,21 Hz, 1H), 9,08 (s, 2 H), 11,22 (s a, 1H). CL-EM: m/z 521,5 (M+H)⁺

- 15 Compuesto 514: N-(4-(4-((3,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)metil)-4-hidroxipiperidin-1-carbonil)fenil)benzo[d]tiazol-4-sulfonamida



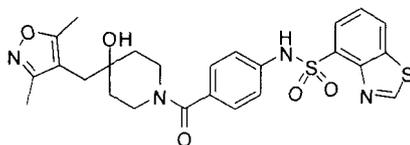
- 20 RMN ¹H (400 MHz, METANOL-d₄) δ: 1,51-1,60 (m, 4H), 2,25 (s, 6 H), 2,54 (s, 2 H), 3,09 - 3,40 (m, 3H), 4,35 (s a, 1H), 7,13 - 7,30 (m, 4H), 7,58 (t, J = 7,92 Hz, 1H), 8,12 (dd, J = 7,52, 1,07 Hz, 1H), 8,34 (dd, J = 8,19, 0,94 Hz, 1H), 9,49 (s, 1H). CL-EM: m/z 526,5 (M+H)⁺

Compuesto 521: N-(4-(4-((3,5-dimetilisoxazol-4-il)metil)-4-hidroxipiperidin-1-carbonil)fenil)quinoxalin-5-sulfonamida



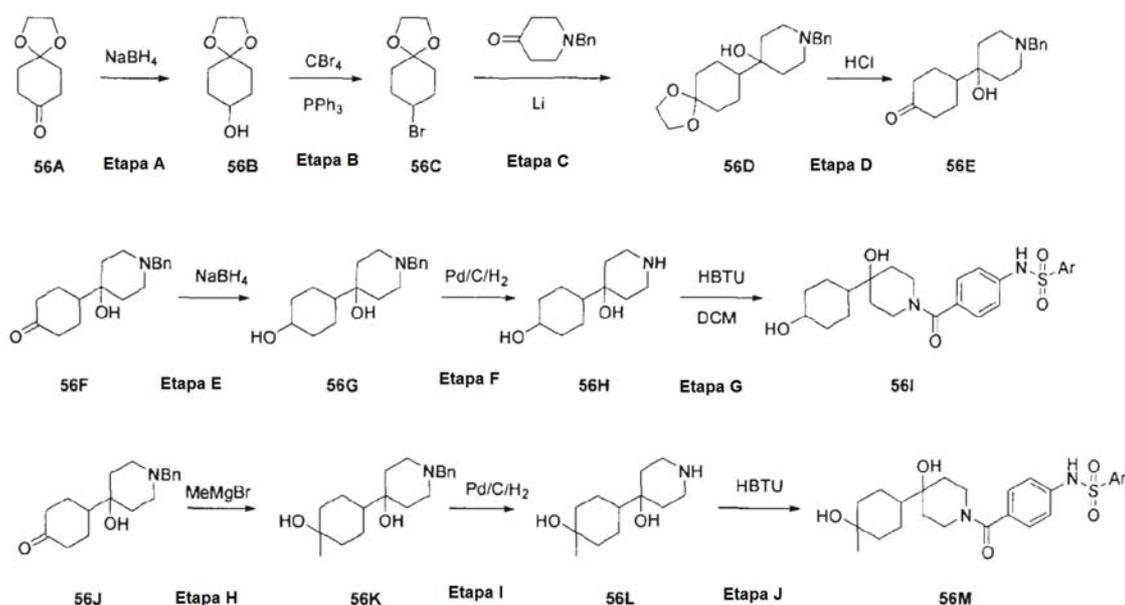
- 25
30 RMN ¹H (400 MHz, METANOL-d₄) δ: 1,33 - 1,47 (m, 2H), 1,57 (s a, 2H), 2,18 (s, 3 H), 2,30 (s, 3 H), 2,39 - 2,46 (m, 2H), 3,05 (s a, 1H), 3,26 (s a, 1H), 3,35 (d, J = 4,30 Hz, 1H), 4,32 (d, J = 12,89 Hz, 1H), 7,17 (s, 4 H), 7,84 - 7,93 (m, 1H), 8,28 (dd, J = 8,60, 1,07 Hz, 1H), 8,48 (dd, J = 7,39, 1,21 Hz, 1H), 9,00 (d, J = 1,88 Hz, 1H), 9,09 (d, J = 1,61 Hz, 1H). CL-EM: m/z 522,8 (M+H)⁺

Compuesto 520: N-(4-(4-((3,5-dimetilisoxazol-4-il)metil)-4-hidroxipiperidin-1-carbonil)fenil)benzo[d]tiazol-4-sulfonamida



- 35
40 RMN ¹H (400 MHz, METANOL-d₄) δ: 1,43 (d, J = 16,12 Hz, 1H), 1,51 (s a, 1H), 1,61 (s a, 2H), 2,17 - 2,24 (m, 3H), 2,29 - 2,39 (m, 3H), 2,47 (s, 2 H), 3,10 (s a, 2H), 3,41 (s a, 1H), 4,32 (d, J = 6,98 Hz, 1H), 7,19 (s, 4 H), 7,59 (t, J = 7,79 Hz, 1H), 8,06 - 8,20 (m, 1H), 8,34 (d, J = 8,06 Hz, 1H), 8,51 (s a, 1H), 9,50 (s a, 1H). CL-EM: m/z 527,6 (M+H)⁺

Procedimiento General 56:



Etapa A: Una solución agitada magnéticamente de 1,4-ciclohexanodiona monoetilo acetal 56A (5,00 g, 32,0 mmol) en MeOH (30 ml) a 0 °C, se trató con borohidruro sódico (1,57 g, 41,5 mmol). Después de 0,5 h, la mezcla de reacción se calentó a 18 °C y se agitó a esta temperatura durante 0,5 h más. Después, el disolvente se retiró a presión reducida y el residuo resultante se repartió entre H₂O (30 ml) y CH₂Cl₂ (30 ml). La fase acuosa separada se extrajo con CH₂Cl₂ (20 ml) y después las fracciones orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y el filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar 56B. CL-EM: m/z 159,1 (M+H)⁺

Etapa B: Una solución en agitación magnética del alcohol 56B (3,00 g, 19,0 mmol) en CH₂Cl₂ seco (20 ml) se trató con tetrabromuro de carbono (7,55 g, 22,8 mmol) y la mezcla resultante se enfrió a 0 °C. Después, se añadió trifetilfosfina (5,97 g, 22,8 mmol) y la agitación se continuó a 0 °C en una atmósfera de nitrógeno durante 5 h. Después de este tiempo, se añadieron H₂O (50 ml), seguido de CH₂Cl₂ (80 ml) a la mezcla de reacción, la fase orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo con CH₂Cl₂ (80 ml). Después, las fracciones orgánicas combinadas se secaron (MgSO₄), se filtraron y el filtrado se concentró a presión reducida y se purificó por métodos convencionales para proporcionar 56C. CL-EM: m/z 221,1 (M+H)⁺

Etapa C: A una solución de Li (70 mg, 1,1 mmol) en THF (10 ml) se añadió gota a gota 1-bencilpiperidin-4-ona (103 mg, 0,55 mmol) a -78 °C en una atmósfera de N₂. Después de 1 h, se añadió gota a gota 8-bromo-1,4-dioxaspiro[4,5]decano (120 mg, 0,55 mmol) en THF (1 ml) a la mezcla de reacción a -78 °C en una atmósfera de N₂. La mezcla de reacción se agitó a -78 °C durante 3 h y después la mezcla de reacción se dejó calentar hasta t.a. y se agitó a t.a. durante una noche. La mezcla de reacción se enfrió a -30 °C y se inactivó con NH₄Cl sat. La mezcla resultante se extrajo con EtOAc (50 ml, dos veces). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ anh. y se concentró al vacío. El residuo se purificó por métodos convencionales para proporcionar 56D. CL-EM: m/z 332,2 (M+H)⁺

Etapa D: Se disolvió 56D (300 g, 1,1 mmol) en agua (5 ml), se añadió ácido clorhídrico conc. (5 ml) y la mezcla se agitó a t.a. durante 2 h. La mezcla de reacción se extrajo con éter dietílico (10 ml, dos veces), la fase acuosa se neutralizó con NaOH 2 N mientras se enfriaba con hielo. La mezcla se extrajo con DCM (10 ml, dos veces) y el extracto se combinó, se secó y se concentró para proporcionar 56E (213 mg). CL-EM: m/z 288,2 (M+H)⁺

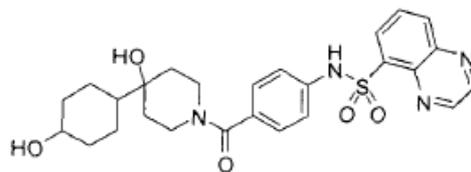
Etapa E: A una solución del compuesto 56E (213 mg, 0,74 mmol) en etanol (10 ml) se añadió borohidruro sódico (80 mg, 2,1 mmol) y la mezcla se agitó a t.a. durante 3 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío, se añadió agua al residuo y se realizó extracción con acetato de etilo (10 ml, dos veces). Los extractos combinados se lavaron con agua y una solución saturada de cloruro sódico, se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron al vacío para proporcionar 56F. CL-EM: m/z 290,2 (M+H)⁺

Etapa F: Una suspensión del compuesto 56F (182 mg, 0,63 mmol) y Pd/C (10 %, 20 mg) en MeOH (20 ml) se hidrógeno a una presión de hidrógeno de 3 bar a t.a. durante 2 horas. La mezcla de reacción se retiró por filtración y el filtrado se evaporó al vacío para proporcionar 56G. CL-EM: m/z 200,2 (M+H)⁺

Etapa G: A una solución del ácido 4-(aril-4-sulfonamido)benzoico correspondiente (1 equiv.) en DCM (5 ml) se añadió HBTU (1,2 equiv.), DIPEA (3 equiv.) y el compuesto 7 (1,0 equiv.), secuencialmente a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla se vertió en agua y se extrajo dos veces con DCM (20 ml). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ anh., se concentró al vacío, y se purificó por métodos convencionales para proporcionar el compuesto deseado.

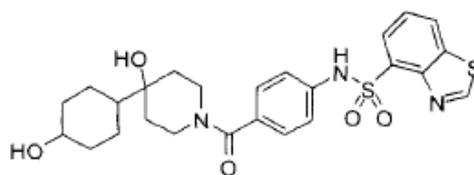
Los siguientes compuestos se prepararon de acuerdo con Procedimiento General 56.

Compuesto 502: N-(4-(4-hidroxi-4-(4-hidroxiciclohexil)piperidin-1-carbonil)fenil)quinoxalin-5-sulfonamida



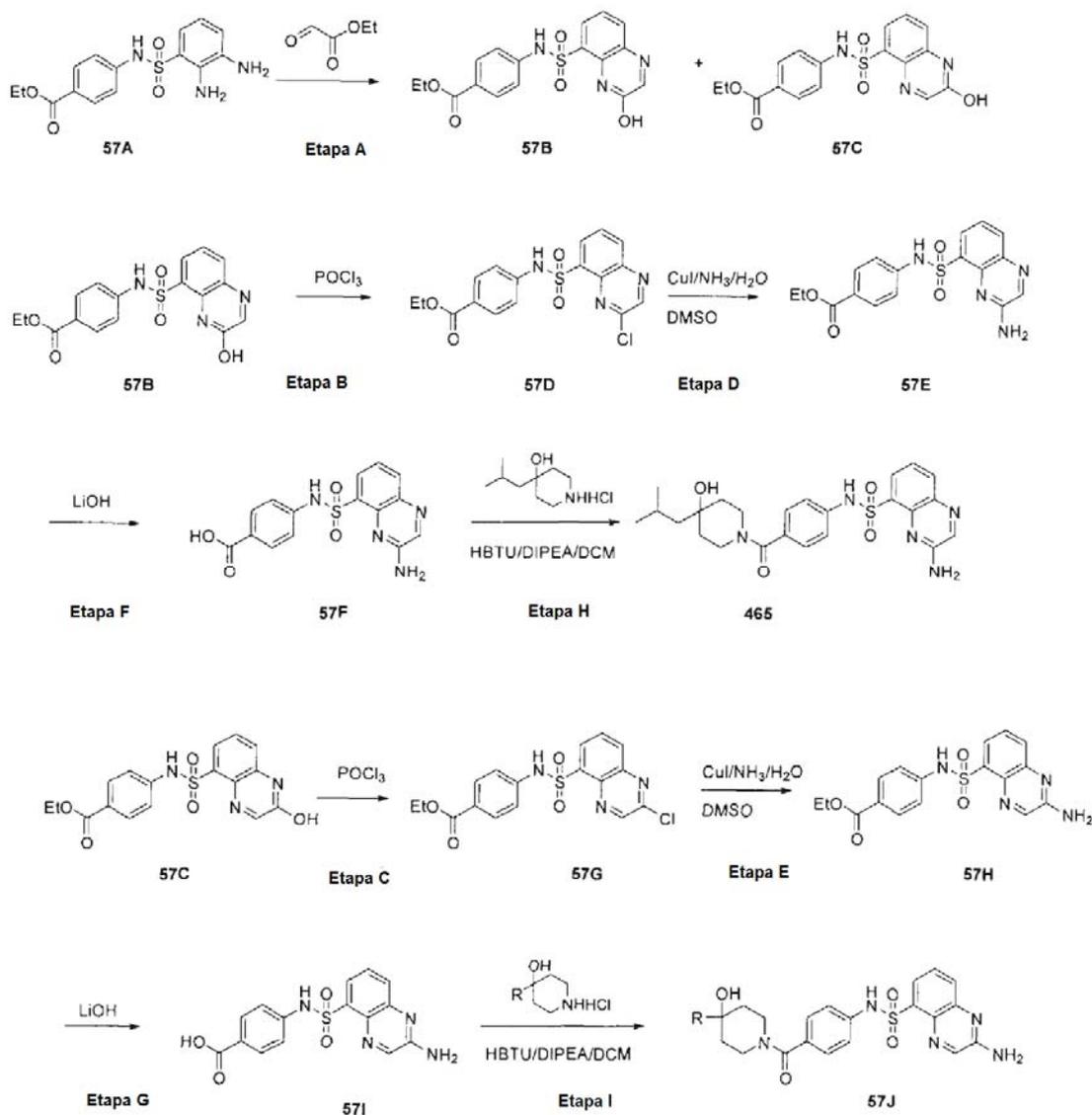
5 RMN ¹H (CLOROFORMO-d) δ 1,68 (s a, 28H), 1,84 (s, 4 H), 1,81 (s, 5H), 2,07 (s, 4H), 2,05 (s, 4H), 3,09 (s a, 4H), 3,30 (d, J = 18,27 Hz, 4H), 3,41 - 3,60 (m, 8H), 4,46 (s a, 3H), 7,08 (d, J = 8,60 Hz, 7H), 7,19 (d, J = 8,33 Hz, 7H), 7,85 (dd, J = 8,46, 7,39 Hz, 4H), 8,04 (s, 4H), 8,35 (dd, J = 8,33, 1,34 Hz, 3H), 8,45 (dd, J = 7,52, 1,34 Hz, 3H), 9,07 (s, 7H). CL-EM: m/z 511,7 (M+H)⁺

Compuesto 501: N-(4-(4-hidroxi-4-(4-hidroxiciclohexil)piperidin-1-carbonil)fenil)benzo[d]tiazol-4-sulfonamida



10 RMN ¹H (CLOROFORMO-d) δ 1,68 (s a, 28H), 1,84 (s, 4H), 1,81 (s, 5H), 2,07 (s, 4H), 2,05 (s, 4H), 3,09 (s a, 4H), 3,30 (d, J = 18,27 Hz, 4H), 3,41 - 3,60 (m, 8H), 4,46 (s a, 3H), 7,08 (d, J = 8,60 Hz, 7H), 7,19 (d, J = 8,33 Hz, 7H), 7,85 (dd, J = 8,46, 7,39 Hz, 4H), 8,04 (s, 4H), 8,35 (dd, J = 8,33, 1,34 Hz, 3H), 8,45 (dd, J = 7,52, 1,34 Hz, 3H), 9,07 (s, 7H). CL-EM: m/z 516,7 (M+H)⁺

15 *Procedimiento General 57:*



Etapa A: A una suspensión agitada de 4-(2,3-diaminofenilsulfonamido)benzoato de etilo (5 g, 15 mmol) en etanol (50 ml) se añadió una solución de glicoxalato de etilo en tolueno (1,6 M, 3 ml, 18 mmol) durante un periodo de 5 min. Después de calentar a 45 °C durante 10 h, la mezcla se dejó a t.a. con agitación. El precipitado se filtró y la torta se lavó con agua y se secó para dar 57B. CL-EM: m/z 374 (M+H)⁺. El filtrado se concentró y se purificó por métodos convencionales para proporcionar 57C. CL-EM: m/z 374 (M+H)⁺

Etapa B: Una solución de 4-(3-oxo-3,4-dihidroquinoxalin-5-sulfonamido)benzoato de etilo (500 mg, 1,34 mol) en 10 ml de POCl₃ (10 ml) se calentó a reflujo durante 3 h, la mezcla resultante se añadió cuidadosamente en agua (40 ml), la capa acuosa se extrajo con EtOAc (50 ml, dos veces), las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ y se evaporaron para proporcionar. El producto en bruto se purificó por métodos convencionales para proporcionar 57D. CL-EM: m/z 392 (M+H)⁺

Etapa C: Se usó un procedimiento similar a la Etapa B.

Etapa D: A una solución de 4-(3-cloroquinoxalin-5-sulfonamido)benzoato de etilo (360 mg, 0,92 mmol) y CuI (174 mg, 0,92 mmol) en 10 ml de DMSO se añadió gota a gota amoníaco acuoso. Después de completarse la adición, la mezcla de reacción se agitó a 110 °C durante una noche. Después, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se vertió en agua (50 ml), la capa acuosa se extrajo con EtOAc (5x50 ml), las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron para proporcionar 57E en bruto, y el producto en bruto se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. RMN ¹H (CLOROFORMO-d) δ: 8,33 (s a, 1H), 7,77 - 7,84 (m, 1H), 7,70 - 7,77 (m, 1H), 7,22 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,13 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 7,07 - 7,11 (m, 1H), 6,25 (s a, 1H), 4,35 (s a, 1H), 3,44 (s a, 1H), 3,36 (s a, 1H), 3,22 (s a, 1H), 3,13 (s, 3H), 1,83 (dd, J = 12,9, 6,4 Hz, 2H), 1,65 (s a, 2H), 1,49 (s a, 1H), 1,41 (d, J = 5,9 Hz, 2H), 0,98 (d, J = 6,7 Hz, 6H). CL-EM: m/z 373 (M+H)⁺

Etapa E: Se usó un procedimiento similar a la Etapa D.

Etapa F: A una solución del compuesto 57E correspondiente (300 mg, 0,8 mmol) en EtOH/H₂O (10 ml/3 ml) se

añadió LiOH.H₂O (160 mg, 4,0 mmol) y la suspensión resultante se agitó a 70 °C durante una noche. El disolvente se concentró y el residuo se repartió entre HCl acuoso 2 N y EtOAc. La capa orgánica se separó y se lavó con agua y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró para dar el producto en bruto deseado 57F, que se usó en la siguiente reacción sin purificación adicional. CL-EM: m/z 345,1 (M+H)⁺

5 Etapa G: Se usó un procedimiento similar a la Etapa F.

Etapa H: A una solución del ácido 4-(aril-4-sulfonamido)benzoico correspondiente (1 equiv.) en DCM (5 ml) se añadió HBTU (1,2 equiv.), DIPEA (3 equiv.) y el compuesto 57F (1,0 equiv.), secuencialmente a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla se vertió en agua y se extrajo dos veces con DCM (20 ml). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera y se secó sobre Na₂SO₄ anh., se concentró al vacío, y se purificó por métodos convencionales para proporcionar 465.

10 Etapa I: Se usó un procedimiento similar a la Etapa H.

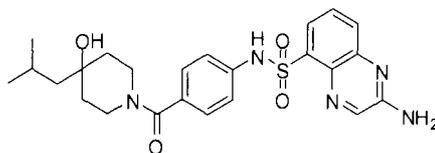
Los siguientes compuestos se prepararon de acuerdo con Procedimiento General 57.

15 Compuesto 465: 3-amino-N-(4-(4-hidroxi-4-isobutilpiperidin-1-carbonil)fenil)quinoxalin-5-sulfonamida



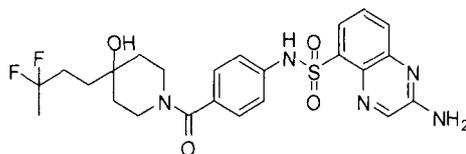
20 RMN ¹H (400 MHz, METANOL-*d*₄) δ: 8,39 (s, 1H), 8,14 (dd, J = 7,5, 1,3 Hz, 1H), 7,97 (dd, J = 8,2, 1,5 Hz, 1H), 7,32 - 7,40 (m, 1H), 7,17 - 7,25 (m, 4H), 4,23 (d, J = 12,9 Hz, 1H), 3,37 (s, 2H), 3,12 - 3,26 (m, 1H), 1,79 - 1,90 (m, 1H), 1,61 - 1,73 (m, 1H), 1,51 - 1,61 (m, 1H), 1,47 (s a, 2H), 1,38 (d, J = 5,6 Hz, 2H), 0,96 (d, J = 6,7 Hz, 6H). CL-EM: m/z 484,5 (M+H)⁺

25 Compuesto 468: 2-amino-N-(4-(4-hidroxi-4-isobutilpiperidin-1-carbonil)fenil)quinoxalin-5-sulfonamida



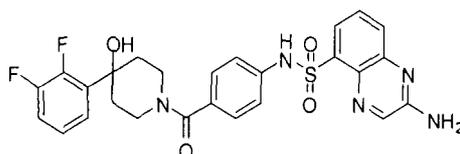
30 RMN ¹H (DMSO-*d*₆) δ 10,30 (s, 1H), 8,48 (s, 1H), 7,90 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,71 (d, J = 9,7 Hz, 1H), 7,56 - 7,67 (m, 1H), 7,33 (s, 2H), 7,16 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 7,09 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 4,16 (s, 1H), 4,06 (s a, 1H), 3,21 (s a, 2H), 3,06 (s a, 1H), 1,78 (dt, J = 12,8, 6,2 Hz, 1H), 1,49 (s a, 1H), 1,36 (s a, 3H), 1,27 (d, J = 5,6 Hz, 2H), 0,89 (d, J = 6,7 Hz, 6H). CL-EM: m/z 484,5 (M+H)⁺

Compuesto 486: 2-amino-N-(4-(4-(3,3-difluorobutil)-4-hidroxipiperidin-1-carbonil)fenil)quinoxalin-5-sulfonamida



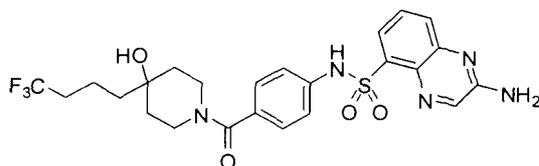
35 RMN ¹H (400 MHz, METANOL-*d*₄) δ: 8,52 (s, 1H), 7,97 (dd, J = 7,5, 1,3 Hz, 1H), 7,73 (dd, J = 8,6, 1,3 Hz, 1H), 7,56 - 7,64 (m, 1H), 7,15 - 7,26 (m, 4H), 4,26 (s a, 1H), 3,37 (s, 3H), 3,14 - 3,26 (m, 1H), 1,87 - 2,02 (m, 2H), 1,43 - 1,68 (m, 9H). CL-EM: m/z 520,2 (M+H)⁺

40 Compuesto 493: 2-amino-N-(4-(4-(2,3-difluorofenil)-4-hidroxipiperidin-1-carbonil)fenil)quinoxalin-5-sulfonamida



45 RMN ¹H (CLOROFORMO-*d*) δ 8,50 (s, 1H), 8,06 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,85 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 7,63 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 7,26 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 7,11 (d, J = 6,7 Hz, 4H), 5,24 (s, 2H), 4,62 (s a, 1H), 3,59 (s a, 1H), 3,51 (s a, 1H), 3,26 (s a, 1H), 2,29 (s a, 1H), 2,12 (s a, 1H), 1,89 (s a, 1H), 1,76 (s a, 1H). CL-EM: m/z 540,1 (M+H)⁺

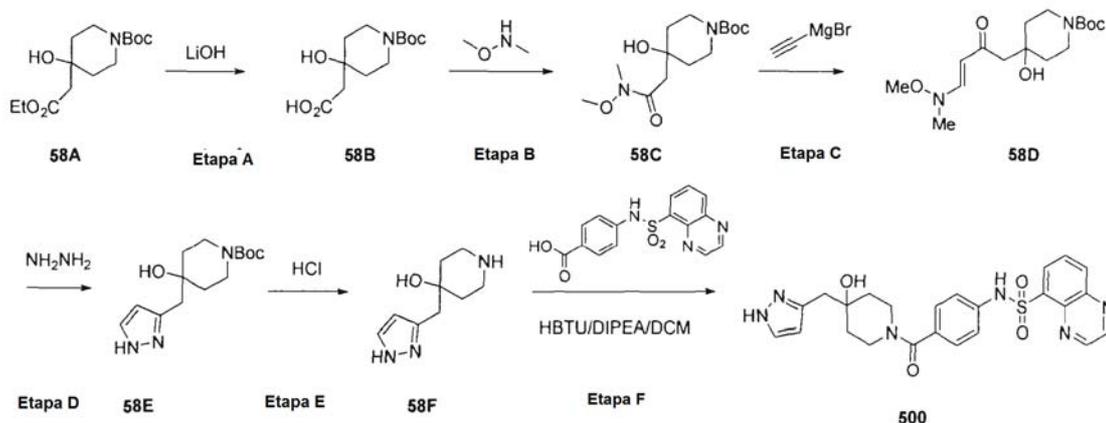
Compuesto 482: 2-amino-N-(4-(4-hidroxi-4-(4,4,4-trifluorobutil)piperidin-1-carbonil)fenil)quinoxalin-5-sulfonamida



5 RMN ¹H (400 MHz, METANOL-*d*₄) δ: 1,41 - 1,58 (m, 24H), 1,58 - 1,70 (m, 15H), 2,08 - 2,22 (m, 9H), 3,37 (s a, 6H), 7,20 (s, 19H), 7,60 (d, J = 7,52 Hz, 4H), 7,73 (dd, J = 8,33, 1,34 Hz, 5H), 7,97 (dd, J = 7,39, 1,21 Hz, 5H), 8,52 (s, 4H). CL-EM: m/z 537,7 (M+H)⁺

10 *Procedimiento General 58:*

10



15

20

25

30

35

40

45

Etapa A: A una suspensión agitada de 4-(2-etoxi-2-oxoetil)-4-hidroxi-4-(4,4,4-trifluorobutil)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (10 g, 35 mmol) en THF (100 ml), a t.a. se añadió una solución de monohidrato de hidróxido de litio (5,1 g, 122 mmol) en agua (20 ml). Después de calentar a reflujo durante 3 h, la mezcla se enfrió a temperatura ambiente. El disolvente se evaporó, el residuo se disolvió en agua (50 ml) y se extrajo con éter (3 x 50 ml), la capa acuosa se acidificó a pH = 3 - 5 mediante la adición de HCl 1 N. Después, la mezcla se extrajo con EtOAc (3 x 60 ml), las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y el filtrado se concentró a presión reducida para obtener 58B. CL-EM: m/z 260,1 (M+H)⁺. RMN ¹H (CLOROFORMO-*d*) δ 3,84 (d, J = 13,4 Hz, 2H), 3,22 (t, J = 11,3 Hz, 2H), 2,54 (s, 2H), 1,73 (d, J = 12,6 Hz, 2H), 1,49 - 1,58 (m, 2H), 1,47 (s, 9H)

Etapa B: Una mezcla de ácido 2-(1-(*tert*-butoxicarbonil)-4-hidroxi-4-(4,4,4-trifluorobutil)piperidin-4-il)acético (1 g, 3,86 mol), clorhidrato de N,O-dimetilhidroxilamina (412 mg, 4,25 mmol), HBTU (1,6 g, 4,25 mmol) y DIPEA (1,5 g, 11,58 mmol) en DCM (20 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. La mezcla resultante se lavó agua (3 x 20 ml), después con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se evaporó y se purificó por métodos convencionales para obtener 58C. CL-EM: m/z 303 (M+H)⁺

Etapa C: Una solución de bromuro de etilmagnesio 0,5 M en THF (10 ml, 5 mmol) se añadió a 4-hidroxi-4-(2-(metoximetilamino)-2-oxoetil)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (500 mg, 1,65 mmol), después la mezcla se calentó a 50 °C durante 1 hora. Después, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se trató con cloruro de amonio acuoso saturado (20 ml) y después se calentó a 50 °C durante 1 hora. Después de este tiempo, la reacción se enfrió a temperatura ambiente, se extrajo con acetato de etilo (20 ml), se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida y se purificó por métodos convencionales para proporcionar 58D. CL-EM: m/z 329 (M+H)⁺

Etapa D: A una solución de 4-hidroxi-4-(4-(metoximetilamino)-2-oxobut-3-enil)piperidin-1-carboxilato de (*E*)-*tert*-butilo (250 mg, 0,762 mmol) en EtOH (10 ml) se añadió hidrato de hidrazina (50 %, 0,5 ml) y después la mezcla se agitó a la temperatura de reflujo durante 1 h. Después, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y el disolvente se retiró a presión reducida. El residuo se disolvió en EtOAc (20 ml) y se lavó con agua (3 x 20 ml), la capa orgánica se recogió y se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró a presión reducida para dar 58E, que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. CL-EM: m/z 282,1 (M+H)⁺

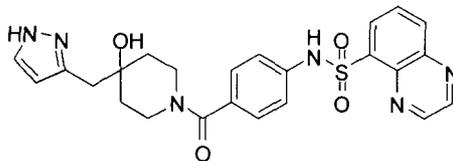
Etapa E: A una solución de 4-(1H-pirazol-3-il)metil-4-hidroxi-4-(4,4,4-trifluorobutil)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (120 mg, 0,43 mmol) en DCM (10 ml) se añadió HCl 4 M en dioxano (5 gotas), después la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 10 min. Después, el disolvente se retiró y se usó 58F en la siguiente etapa sin purificación adicional. CL-EM: m/z 182,1 (M+H)⁺

Etapa F: A una solución del ácido 4-(4-sulfonamido)benzoico correspondiente (1 equiv.) en DCM (5 ml) se añadió HBTU (1,2 equiv.), DIPEA (3 equiv.) y el compuesto 58F (1,0 equiv.), secuencialmente a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla se vertió en agua y se extrajo dos veces con DCM (20 ml). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera y se secó sobre

Na₂SO₄ anh. La capa orgánica combinada se concentró al vacío y se purificó por métodos convencionales para dar 500.

Compuesto 500: N-(4-(4-((1H-pirazol-3-il)metil)-4-hidroxipiperidin-1-carbonil)fenil)quinoxalin-5-sulfonamida

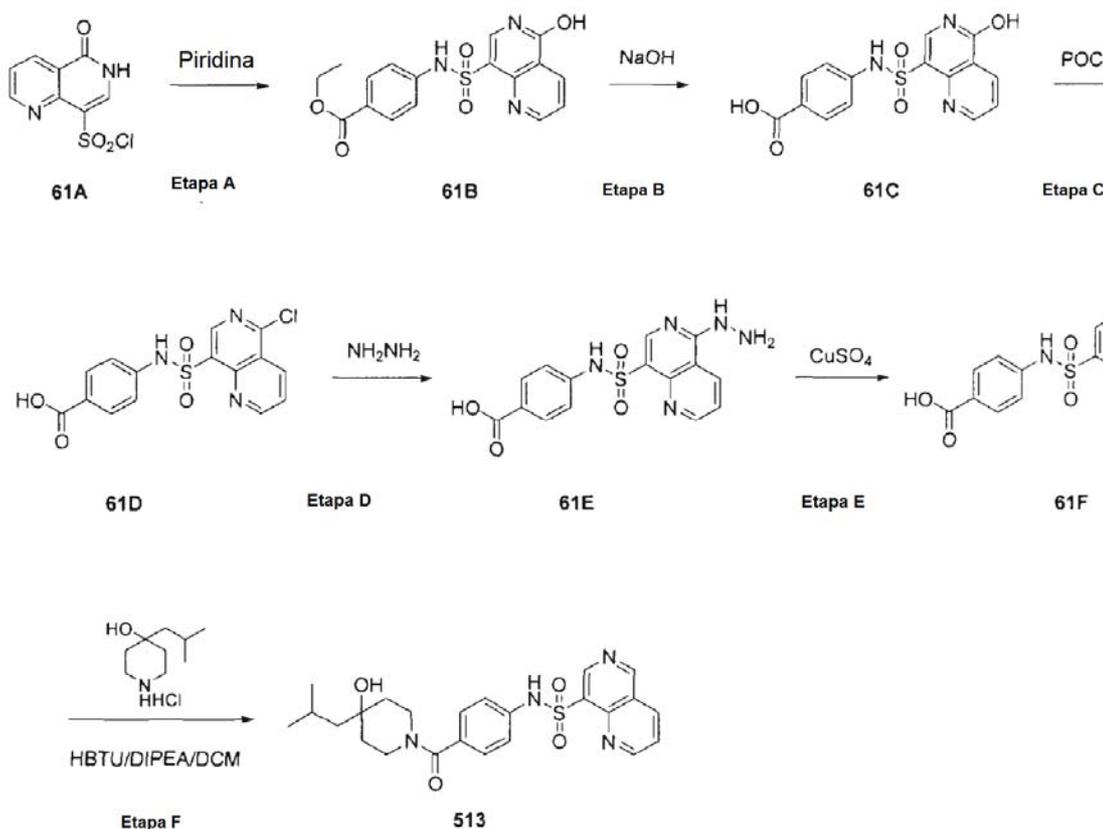
5



10

RMN ¹H (400 MHz, METANOL-*d*₄) δ: 9,11 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 9,03 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 8,50 (dd, J = 7,4, 1,2 Hz, 1H), 8,32 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,91 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,11 - 7,21 (m, 4H), 6,19 (s, 1H), 4,25 (s a, 1H), 3,12 - 3,22 (m, 1H), 2,81 (s, 2H), 1,60 (s a, 2H), 1,48 (s a, 1H), 1,43 (s a, 1H). CL-EM: m/z 493,4 (M+H)⁺

Procedimiento general 61:



15

Etapa A: A la solución de 4-aminobenzoato de etilo (405 mg, 2,5 mmol) en DCM (15 ml) se añadieron piridina (395 mg, 5,0 mmol) y cloruro de 5-oxo-5,6-dihidro-1,6-naftiridin-8-sulfonilo (61A, 600 mg, 2,5 mmol). La mezcla se agitó a 40 °C durante 12 h y después se lavó con agua. El sólido se separó por filtración, se lavó con agua y se secó al vacío para proporcionar 61B. CL-EM: m/z 374,1 (M+H)⁺

20

Etapa B: Una mezcla de 4-(5-hidroxi-1,6-naftiridin-8-sulfonamido)benzoato de etilo 61B (800 mg, 2,1 mmol) y NaOH (260 mg, 6,3 mmol) en metanol (30 ml) se agitó a 80 °C durante 12 h. La mezcla se enfrió a t.a. y se ajustó a pH = 7 con HCl acuoso (1 N). El sólido se separó por filtración, se lavó con agua y se secó al vacío para proporcionar 61C. CL-EM: m/z 346,1 (M+H)⁺

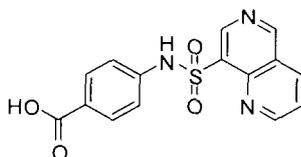
25

Etapa C: En 10 ml de oxiclورو de fósforo se añadió ácido 4-(5-hidroxi-1,6-naftiridin-8-sulfonamido)benzoico (61C, 450 mg, 1,3 mol) con agitación. La mezcla se calentó a reflujo durante 12 h. Después de un periodo de refrigeración, la mezcla se concentró y se vertió en agua enfriada con hielo. El sólido se separó por filtración, se lavó con agua y se secó al vacío para proporcionar 61D. CL-EM: m/z 364,0 (M+H)⁺

30

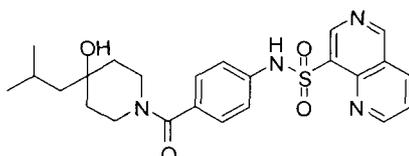
Etapa D: Una mezcla de ácido 4-(5-cloro-1,6-naftiridin-8-sulfonamido)benzoico 61D (400 mg) e hidrato de hidrazina (50 mg, 1,0 mmol) en THF (15 ml) se agitó a 65 °C durante 1 h. Después de un periodo de refrigeración, la mezcla se concentró y se vertió en el agua helada. El sólido se separó por filtración, se lavó con agua y se secó al vacío para proporcionar 61E, que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. CL-EM: m/z 360,1 (M+H)⁺

Etapa E: ácido 4-(1,6-naftiridin-8-sulfonamido)benzoico (61F)



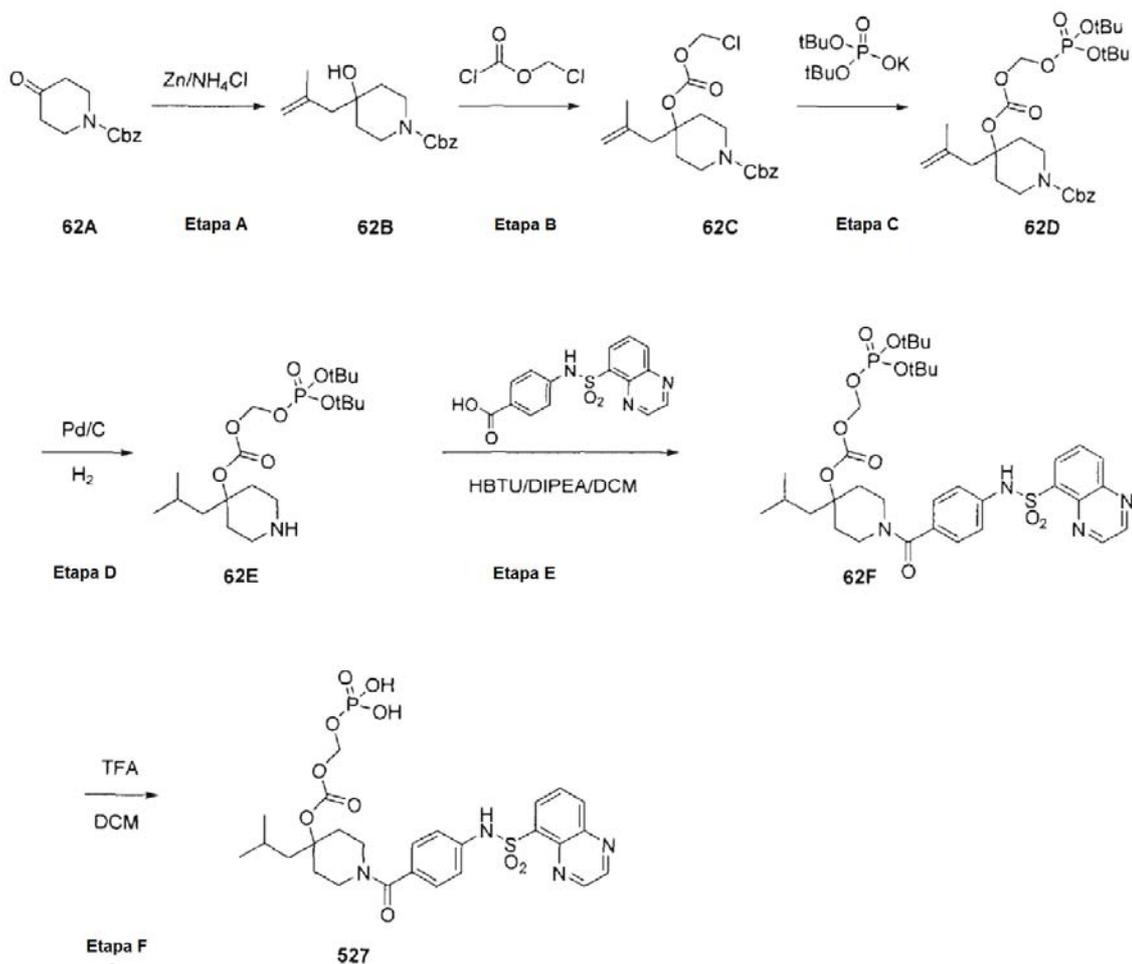
5 Una mezcla de ácido 4-(5-hidrazinil-1,6-naftiridin-8-sulfonamido)benzoico (400 mg, en bruto de la última etapa) y sulfato cúprico (110 mg, 0,69 mmol) en agua (10 ml) se agitó a 70 °C durante 2 h. Después de un periodo de refrigeración, la mezcla se filtró. El producto se recogió, se lavó con agua y se secó al vacío para proporcionar 61F, que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. CL-EM: m/z 330,1 (M+H)⁺

10 Etapa F: Compuesto 513: N-(4-(4-hidroxi-4-isobutilpiperidin-1-carbonil)fenil)-1,6-naftiridin-8-sulfonamida



15 A la solución de ácido 4-(1,6-naftiridin-8-sulfonamido)benzoico 61F (350 mg) en DCM (15 ml) se añadió HBTU (644 mg, 1,7 mmol), TEA (222 mg, 2,2 mmol) y 4-isobutilpiperidin-4-ol (204 mg, 1,3 mmol). La mezcla se agitó a t.a. durante 1 h y se lavó con agua. La capa orgánica se concentró y se purificó por TLC prep. (EP/AE = 1/1) para proporcionar 513. RMN ¹H (CLOROFORMO-d) δ 9,50 (a, 1H), 9,35 (a, 1H), 9,29 (a, 1H), 8,50 (a, 1H), 8,20 (s, 1 H), 7,79 (a, 1H), 7,18 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,08 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 4,30 (a, 1H), 3,47 (a, 3H), 2,04 - 1,98 (m, 4H), 1,85 - 1,78 (m, 1H), 1,39 (d, J = 5,6 Hz, 2H), 0,95 (d, J = 6,8 Hz, 6H). CL-EM: m/z 469,2 (M+H)⁺

20 Procedimiento general 62:



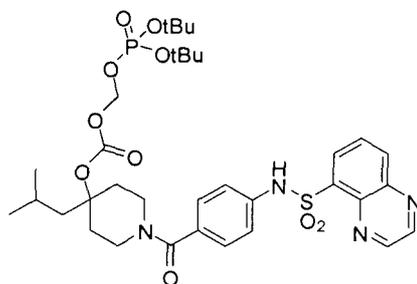
Etapa A: 62B se prepara usando procedimientos descritos en el presente documento.

Etapa B: A una solución de 4-hidroxi-4-(2-metilalil)piperidin-1-carboxilato de bencilo 62B (2,9 g, 10 mmol) en 50 ml de DCM se añadió piridina (2,4 g, 30 mmol) y carbonocloridato de clorometilo (1,9 g, 15 mmol). La mezcla resultante se agitó a 50 °C durante una noche. Después de la retirada del DCM, el residuo se repartió entre agua y EtOAc. La capa orgánica se lavó con HCl 2 N, agua y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se concentró y se purificó por métodos convencionales para dar 62C. CL-EM: m/z 382,1 (M+H)⁺.

Etapa C: Una mezcla de 4-((clorometoxi)carboniloxi)-4-(2-metilalil)piperidin-1-carboxilato de bencilo 62C (382 mg, 1,0 mmol) y di-*tert*-butil fosfato potásico (496 mg, 2 mmol) en DMF (15 ml) se agitó a 45 °C durante una noche. El disolvente se retiró a presión reducida y el residuo se repartió entre agua y EtOAc. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró, después se purificó por métodos convencionales para proporcionar 62D. CL-EM: m/z 556,3 (M+H)⁺.

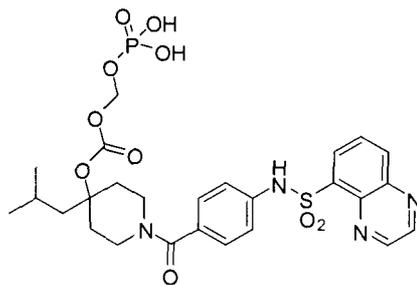
Etapa D: Una mezcla de 4-(((di-*tert*-butoxifosforil)oxi)metoxi)carboniloxi)-4-(2-metilalil)piperidin-1-carboxilato de bencilo 62D (1,2 g, 2,2 mmol) y Pd sobre carbono en etanol (20 ml) se agitó a t.a. en una atmósfera de hidrógeno durante 3 h. El sólido se retiró por filtración y el disolvente se concentró para dar 62E, que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. CL-EM: m/z 424,5 (M+H)⁺.

Etapa E: 4-isobutil-1-(4-(quinoxalin-5-sulfonamido)benzoil)piperidin-4-il carbonato de (di-*tert*-butoxifosforiloxi)metilo (62F)



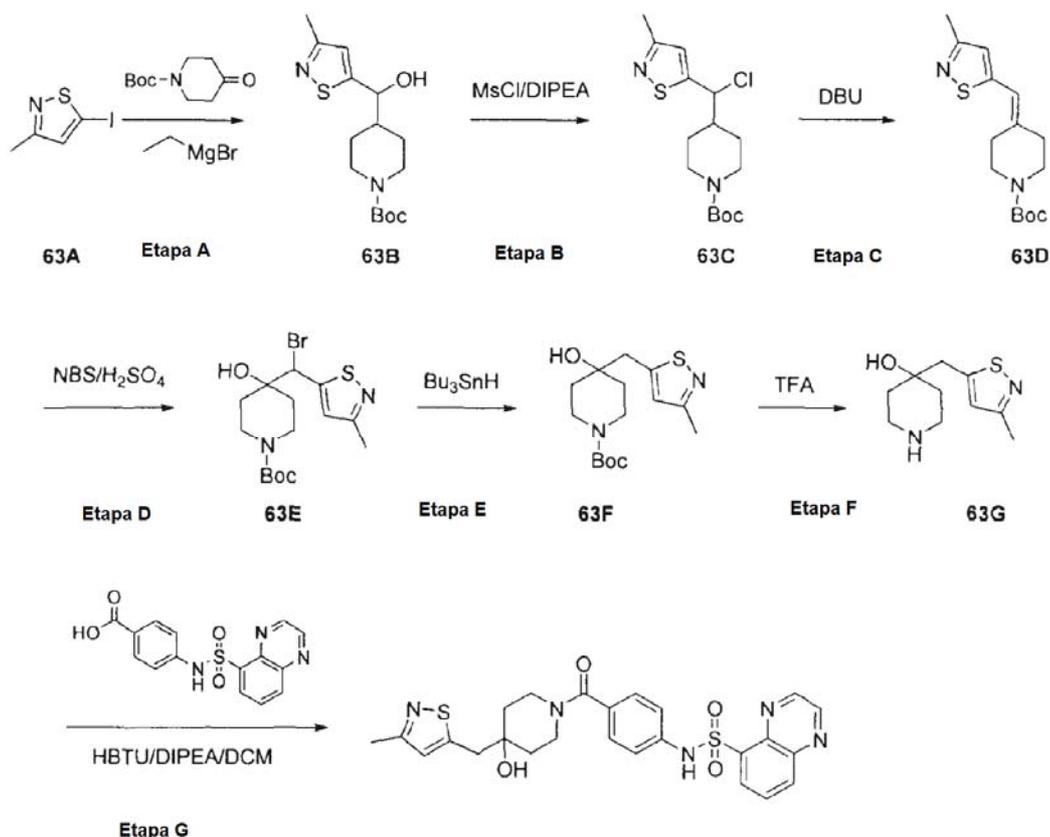
A una solución de ácido 4-(quinoxalin-5-sulfonamido)benzoico (1 equiv.) en DCM (5 ml) se añadió HBTU (1,2 equiv.), DIPEA (3 equiv.) y 4-isobutilpiperidin-4-ilcarbonato de (di-*tert*-butoxifosforiloxi)metilo 62E (1,0 equiv.), secuencialmente a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla se vertió en agua y se extrajo dos veces con DCM (20 ml). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera y se secó sobre Na₂SO₄ anh., se concentró al vacío, y se purificó por métodos convencionales para proporcionar 62F. CL-EM: m/z 735,3 (M+H)⁺.

Etapa F: Compuesto 527: carbonato de 4-isobutil-1-(4-(quinoxalin-5-sulfonamido)benzoil)piperidin-4-ilfosfonooximetilo



A una solución de 4-isobutil-1-(4-(quinoxalin-5-sulfonamido)benzoil)piperidin-4-il carbonato de (di-*tert*-butoxifosforiloxi)metilo 62F (360 mg, 0,5 mmol) en DCM (15 ml) se añadió gota a gota una solución de TFA (1 ml) en DCM (2 ml) a 0 °C y la mezcla se agitó a 0 °C durante 1 h. Después, el disolvente se retiró a presión reducida y el residuo se purificó por métodos convencionales para proporcionar 527. RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 10,70 (s a, 1H), 9,10 (s, d, J = 8,0 Hz, 2H), 8,51 (s a, 1H), 8,38 (s a, 1H), 7,99 - 7,77 (m, 1H), 7,17 (s a, 2H), 7,09 (s a, 2H), 5,26 - 5,49 (m, 2H), 4,06 (s a, 1H), 3,25 (s a, 2H), 2,97 (s a, 1H), 2,14 (s a, 1H), 1,99 (s a, 1H), 1,74 (s a, 3H), 1,50 (s a, 2H), 0,84 (d, J = 5,9 Hz, 6H). CL-EM: m/z 623,1 (M+H)⁺.

Procedimiento General 63:



511

Etapa A: A una solución de 5-yodo-3-metilisotiazol (63 A, 225 mg, 1,0 mmol) en THF (10 ml) se añadió bromuro de etilmagnesio (2 N, 0,55 ml, 1,1 mmol) a 0 °C en una atmósfera de N_2 . La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 3 h y después se añadió gota a gota una solución de 4-formilpiperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (213 mg, 1,0 mmol) en THF (1 ml) a la solución anterior a -10 °C en una atmósfera de N_2 . La mezcla de reacción se agitó a t.a. en una atmósfera de N_2 durante una noche. La mezcla de reacción se inactivó con una solución sat. de NH_4Cl y la mezcla resultante se extrajo dos veces con EtOAc, se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y el filtrado se concentró al vacío para proporcionar 63B. CL-EM: m/z 313,5 (M+H)⁺.

Etapa B: A una solución de 4-(hidroxi(3-metilisotiazol-5-il)metil)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (63 B, 60 mg, 0,192 mmol) en DCM (5 ml) se añadió DIPEA (28 mg, 0,212 mmol), seguido de MsCl (24,3 mg, 0,212 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 0,5 h. Después, la mezcla de reacción se dejó calentar a t.a. y se agitó durante 1 h más. La mezcla se extrajo con DCM (10 ml, dos veces). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 anh., se filtró y el filtrado se concentró al vacío para proporcionar 63C. CL-EM: m/z 331,1 (M+H)⁺.

Etapa C: A una solución de 4-(cloro(3-metilisotiazol-5-il)metil)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (63C, 78 mg, 0,236 mmol) en DCM (0,5 ml) se añadió DBU (3 ml) a t.a. La mezcla de reacción se agitó a 120 °C en el microondas durante 0,5 h. Después, la mezcla de reacción se enfrió a t.a. y se extrajo con EtOAc (10 ml, dos veces). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 anh., se filtró y el filtrado se concentró al vacío para proporcionar 63D. RMN ¹H (CLOROFORMO-d) δ 6,82 (s, 1H), 6,44 (s, 1H), 3,51 (dd, J = 11,2, 5,3 Hz, 4H), 2,54 (t, J = 5,7 Hz, 2H), 2,45 (d, J = 12,6 Hz, 3H), 2,38 (t, J = 5,7 Hz, 2H), 1,49 (s, 9H). CL-EM: m/z 295,1 (M+H)⁺.

Etapa D: A una solución de 4-((3-metilisotiazol-5-il)metileno)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (63D, 147 mg, 0,5 mmol) en acetona (12 ml) y H_2O (2 ml) se añadió gota a gota H_2SO_4 (123 mg, 1,25 mmol) en H_2O (0,6 ml), seguido de NBS (134 mg, 0,75 mmol) a 0-5 °C. La mezcla de reacción se agitó a 0-5 °C durante 3 h. Después, la mezcla de reacción se extrajo con EtOAc (10 ml, dos veces). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 anh., se filtró y el filtrado se concentró al vacío para proporcionar 63E. CL-EM: m/z 391,1 (M+H)⁺.

Etapa E: A una solución de 4-(bromo(3-metilisotiazol-5-il)metil)-4-hidroxipiperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (63E, 58 mg, 0,15 mmol) y AIBN (4,9 mg, 0,03 mmol) en tolueno (5 ml) se añadió hidruro de tributilestaño (65,1 mg, 0,223 mmol) a t.a. en una atmósfera de N_2 . La mezcla de reacción se agitó a 90 °C durante 8 h, momento en el que la TLC mostró que la reacción se había completado. La mezcla de reacción se concentró al vacío para proporcionar 63F. RMN ¹H (CLOROFORMO-d) δ 6,82 (s, 1H), 3,84 (s, 2H), 3,16 (s, 2H), 3,06 (s, 2H), 2,48 (s, 3H), 1,77 (s, 2H), 1,58 (s, 2H), 1,47 (s, 9H). CL-EM: m/z 313,2 (M+H)⁺.

Etapa F: A una solución de 4-hidroxi-4-((3-metilisotiazol-5-il)metil)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (63F, 55 mg)

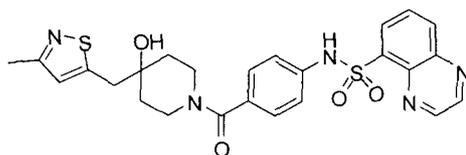
en DCM (5 ml), se añadió TFA (1 ml), la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante aproximadamente 2 horas, cuando la CLEM dejó de detectar m.p. La mezcla de reacción se concentró para proporcionar el producto deseado 63G, que se usó directamente para la siguiente etapa sin purificación adicional. CL-EM: m/z 213,2 (M+H)⁺.

5

Los siguientes compuestos se prepararon de acuerdo con Procedimiento General 63.

Etapa G: Compuesto 511: N-(4-(4-hidroxi-4-((3-metilisotiazol-5-il)metil)piperidin-1-carbonil)fenil)quinoxalin-5-sulfonamida

10



A una solución de ácido 4-(quinoxalin-5-sulfonamido)benzoico (0,18 mmol) en DCM (5 ml) se añadió HBTU (80 mg, 0,22 mmol), DIPEA (70 mg, 0,54 mmol) y 4-((3-metilisotiazol-5-il)metil)piperidin-4-ol (7,38 mg, 0,18 mmol), secuencialmente a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla se vertió en agua y se extrajo dos veces con EtOAc (20 ml). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera y se secó sobre Na₂SO₄ anh., se concentró al vacío, y se purificó por métodos convencionales para proporcionar 511. RMN ¹H (CLOROFORMO-d) δ 9,08 (s, 2H), 8,45 (dd, J = 7,3, 1,3 Hz, 1H), 8,36 (dd, J = 8,5, 1,4 Hz, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,85 (dd, J = 8,4, 7,4 Hz, 1H), 7,19 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,09 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 6,82 (s, 1H), 4,40 (s, 1H), 3,38 (m, 3H), 3,07 (s, 2H), 2,50 (s, 3H), 1,53 (s, 4H). CL-EM: m/z 524,52 (M+H)⁺

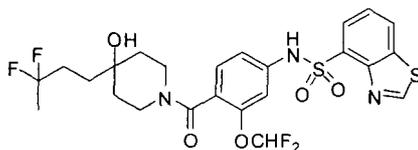
15

20

Los siguientes compuestos se prepararon de acuerdo con el Procedimiento General 6, Etapa C).

Compuesto 473: N-(4-(4-(3,3-difluorobutil)-4-hidroxipiperidin-1-carbonil)-3-(difluorometoxi)fenil)benzo[d]tiazol-4-sulfonamida

25

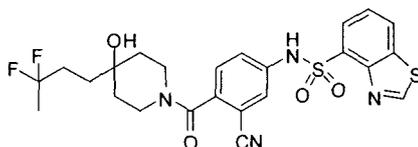


RMN ¹H (CLOROFORMO-d) δ 9,31 (s, 1H), 8,22 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 8,12 (d, J = 6,7 Hz, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,57 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,09 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 6,92 - 7,04 (m, 2H), 6,35 (t, J = 7,2 Hz, 1H), 4,42 (s, 1H), 3,20 (s, 3H), 1,96 (s, 2H), 1,55 - 1,70 (m, 7H), 1,43 - 1,53 (m, 2H). CL-EM: m/z 576,1 (M+H)⁺

30

Compuesto 477: N-(3-ciano-4-(4-(3,3-difluorobutil)-4-hidroxipiperidin-1-carbonil)fenil)benzo[d]tiazol-4-sulfonamida

35

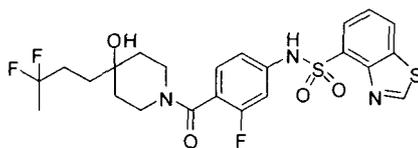


RMN ¹H (CLOROFORMO-d) δ 1,55 - 1,70 (m, 9H), 1,87 - 2,04 (m, 2H), 3,12 - 3,33 (m, 2H), 3,43 (s, 1H), 4,43 (d, J = 12,63 Hz, 1H), 7,24 (d, J = 8,33 Hz, 1H), 7,36 - 7,48 (m, 2H), 7,60 (t, J = 7,79 Hz, 1H), 8,14 (d, J = 7,52 Hz, 1H), 8,21 - 8,32 (m, 2H), 9,33 (s, 1H). CL-EM: m/z 535,1 (M+H)⁺

40

Compuesto 469: N-(4-(4-(3,3-difluorobutil)-4-hidroxipiperidin-1-carbonil)-3-fluorofenil)benzo[d]tiazol-4-sulfonamida

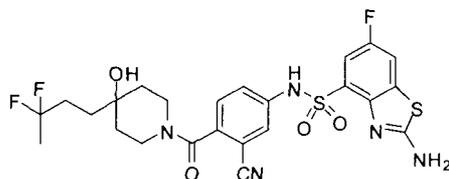
45



RMN ¹H (CLOROFORMO-d) δ 1,31 (s, 1H), 1,51 - 1,72 (m, 8H), 1,87 - 2,04 (m, 2H), 3,20 (dd, J = 12,22, 9,27 Hz, 2H), 3,37 (s, 1H), 4,31 (d, J = 13,43 Hz, 1H), 6,95 - 7,08 (m, 2H), 7,14 (t, J = 8,06 Hz, 1H), 7,62 (t, J = 7,79 Hz, 1H), 8,17 (dd, J = 7,52, 1,07 Hz, 1H), 8,37 (dd, J = 8,19, 0,94 Hz, 1H), 9,48 (s, 1H). CL-EM: m/z 528,1 (M+H)⁺

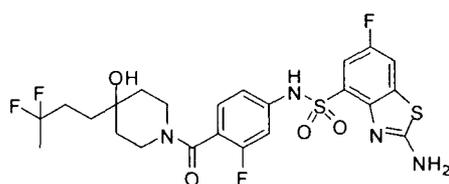
Compuesto 491: 2-amino-N-(3-ciano-4-(4-(3,3-difluorobutil)-4-hidroxipiperidin-1-carbonil)fenil)-6-fluorobenzo[d]tiazol-

4-sulfonamida



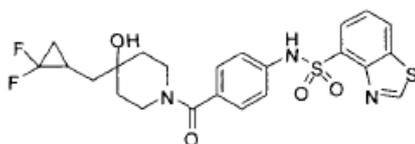
5 RMN ¹H (400 MHz, METANOL-*d*₄) δ: 1,47 - 1,69 (m, 9H), 1,86 - 2,07 (m, 2H), 3,08 - 3,20 (m, 1H), 3,20 - 3,29 (m, 1H), 3,36 - 3,47 (m, 1H), 4,37 (d, *J* = 12,89 Hz, 1H), 7,37 (d, *J* = 8,33 Hz, 1H), 7,44 - 7,62 (m, 3H), 7,68 (dd, *J* = 7,92, 2,55 Hz, 1H). CL-EM: *m/z* 568,1 (M+H)⁺

10 Compuesto 483: 2-amino-N-(4-(4-(3,3-difluorobutil)-4-hidroxipiperidin-1-carbonil)-3-fluorofenil)-6-fluorobenzo[d]tiazol-4-sulfonamida



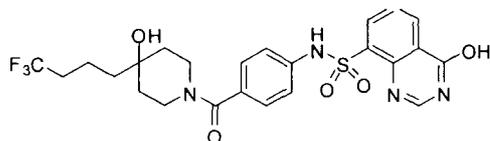
15 RMN ¹H (400 MHz, METANOL-*d*₄) δ: 1,45 - 1,73 (m, 9H), 1,87 - 2,05 (m, 2H), 3,17 - 3,29 (m, 2H), 3,37 (s, 1 H), 4,33 (d, *J* = 13,16 Hz, 1H), 7,03 (d, *J* = 9,40 Hz, 2H), 7,21 (t, *J* = 7,66 Hz, 1H), 7,52 (dd, *J* = 8,60, 2,69 Hz, 1H), 7,66 (dd, *J* = 8,06, 2,69 Hz, 1H). CL-EM: *m/z* 561,1 (M+H)⁺

20 Compuesto 459: N-(4-(4-((2,2-difluorociclopropil)metil)-4-hidroxipiperidin-1-carbonil)fenil)benzo[d]tiazol-4-sulfonamida



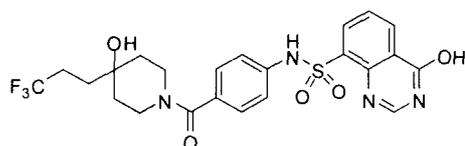
25 RMN ¹H (CLOROFORMO-*d*) δ 9,31 (s, 1H), 8,19 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 8,10 (d, *J* = 6,7 Hz, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,54 (t, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,16 - 7,25 (m, *J* = 8,3 Hz, 2H), 7,05 - 7,16 (m, *J* = 8,6 Hz, 2H), 4,38 (s a, 1H), 3,35 (s a, 2H), 3,23 (s a, 1H), 1,60 (s, 3H), 1,63 (s, 2H), 1,48 - 1,57 (m, 4H), 0,91 - 1,02 (m, 1H). CL-EM: *m/z* 508,6 (M+H)⁺

30 Compuesto 454: 4-hidroxi-N-(4-(4-hidroxi-4-(4,4,4-trifluorobutil)piperidin-1-carbonil)fenil)quinazolin-8-sulfonamida



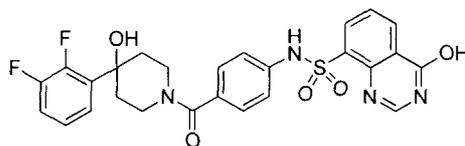
35 RMN ¹H (DMSO-*d*₆) δ 8,35 (td, *J* = 7,8, 1,5 Hz, 2H), 8,26 (s, 1H), 7,62 (t, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,19 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,12 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 4,37 (s, 1H), 4,05 (s, 1H), 3,0 - 3,3 (m, 3H), 2,21 (m, 2H), 1,36 - 1,53 (m, 8H). CL-EM: *m/z* 539,1 (M+H)⁺

40 Compuesto 453:



40 RMN ¹H (400 MHz, MeOD) δ: 8,40 (td, *J* = 7,8, 1,5 Hz, 2H), 8,28 (s, 1H), 7,59 (t, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,24 (s, 4H), 4,28 (s, 1H), 3,38 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 3,20 (d, *J* = 3,6 Hz, 1H), 2,34 - 2,20 (m, 2H), 1,66 - 1,72 (m, 4H), 1,45 - 1,55 (m, 2H). CL-EM: *m/z* 525,5 (M+H)⁺

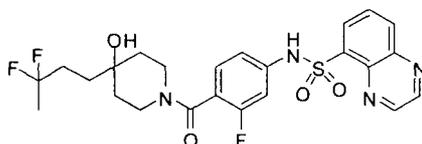
Compuesto 455: N-(4-(4-(2,3-difluorofenil)-4-hidroxipiperidin-1-carbonil)fenil)-4-hidroxiquinazolin-8-sulfonamida



5 RMN ¹H (CLOROFORMO-d) δ 8,41 (dt, J = 7,7, 1,8 Hz, 2H), 8,28 (s, 1H), 7,59 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,42 (t, J = 6,8 Hz, 1H), 7,31 - 7,24 (m, 4H), 7,18 (pd, J = 8,5, 3,6 Hz, 2H), 4,50 (s, 1H), 3,53 (s, 2H), 3,30 - 3,20 (m, 1H), 2,22 (d, J = 57,2 Hz, 2H), 1,73 (d, J = 58,7 Hz, 2H). CL-EM: m/z 541,42 (M+H)⁺

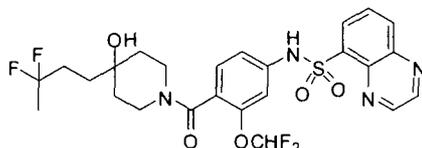
10 Los siguientes compuestos se prepararon de acuerdo con el Procedimiento General 8, etapa E:

Compuesto 478: N-(4-(4-(3,3-difluorobutil)-4-hidroxipiperidin-1-carbonil)-3-fluorofenil)quinoxalin-5-sulfonamida



15 RMN ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ 1,45 - 1,67 (m, 10 H), 1,84 - 2,04 (m, 2H), 3,08 - 3,30 (m, 2H), 3,34 (s a, 1H), 4,39 (d, J = 13,16 Hz, 1H), 6,73 - 6,86 (m, 1H), 6,98 (dd, J = 10,75, 1,61 Hz, 1H), 7,13 (t, J = 7,79 Hz, 1H), 7,89 (dd, J = 8,33, 7,52 Hz, 1H), 8,14 (s, 1 H), 8,39 (dd, J = 8,46, 1,21 Hz, 1H), 8,49 (dd, J = 7,25, 1,34 Hz, 1H), 9,03 - 9,12 (m, 2H). CL-EM: m/z 523,5 (M+H)⁺

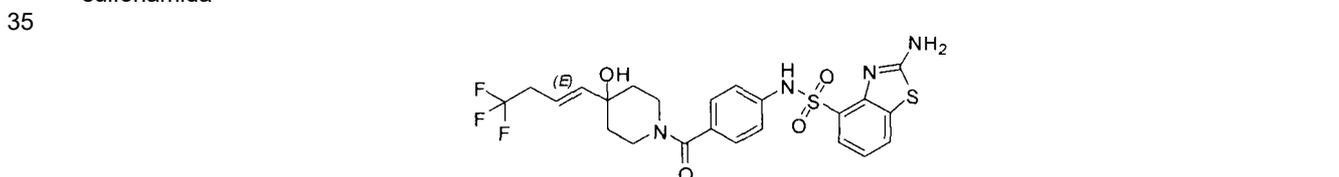
20 Compuesto 464: N-(4-(4-(3,3-difluorobutil)-4-hidroxipiperidin-1-carbonil)-3-(difluorometoxi)fenil)quinoxalin-5-sulfonamida



25 RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 10,84 (s a, 1H), 9,12 (dd, J = 7,5, 1,9 Hz, 2H), 8,52 (d, J = 6,2 Hz, 1H), 8,35 - 8,42 (m, 1H), 7,97 - 8,05 (m, 1H), 7,11 (s a, 1H), 7,00 (s, 1H), 6,99 (t, J = 72 Hz, 1H), 6,93 - 6,97 (m, 1H), 4,42 (s, 1H), 4,12 (d, J = 12,9 Hz, 1H), 3,12 (s a, 1H), 3,01 (s a, 1H), 2,93 (s a, 1H), 1,87 (s a, 2H), 1,58 (t, J = 18,9 Hz, 3H), 1,47 (s a, 2H), 1,25 - 1,27 (s a, 2H), 1,26 (m, 2H). CL-EM: m/z 535,32 (M+H)⁺

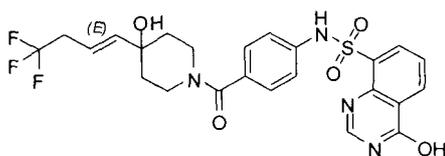
30 Los siguientes compuestos se prepararon de acuerdo con el Procedimiento General 44, Etapa E.

Compuesto 452: (E)-2-amino-N-(4-(4-hidroxi-4-(4,4,4-trifluorobut-1-enil)piperidin-1-carbonil)fenil)benzo[d]tiazol-4-sulfonamida



40 RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 7,68 - 7,83 (m, 2H), 7,17 - 7,33 (m, 4H), 7,07 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 5,89 (d, J = 15,6 Hz, 1H), 5,71 (dt, J = 15,5, 7,0 Hz, 1H), 4,28 (s a, 1H), 3,43 (s a, 1H), 3,37 (s, 1H), 3,25 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 2,83 - 3,06 (m, 2H), 1,64 (s a, 3H), 1,48 (s a, 1H). CL-EM: m/z 555,5 (M+H)⁺

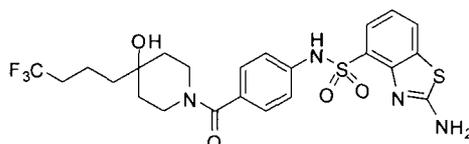
Compuesto 451: (E)-4-hidroxi-N-(4-(4-hidroxi-4-(4,4,4-trifluorobut-1-enil)piperidin-1-carbonil)fenil)quinazolin-8-sulfonamida



5 RMN ¹H (400 MHz, MeOD) δ: 8,42 (dd, J = 7,9, 1,5 Hz, 1H), 8,34 (dd, J = 7,7, 1,5 Hz, 1H), 8,20 (s, 1H), 7,53 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,44 (s, 1H), 7,11 - 7,23 (m, 4H), 5,72 - 5,82 (m, 1H), 5,59 - 5,72 (m, 1H), 3,42 (s a, 2H), 3,37 (s, 1H), 2,82 (dd, J = 10,3, 7,1 Hz, 2H), 1,66 (s a, 2H), 1,49 (s a, 2H). CL-EM: m/z 537,6 (M+H)⁺

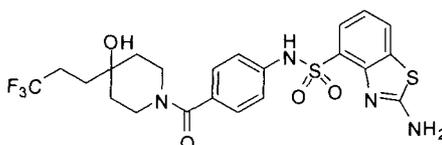
Los siguientes compuestos se prepararon de acuerdo con el Procedimiento General 46, Etapa E.

10 Compuesto 445: 2-amino-N-(4-(4-hidroxi-4-(4,4,4-trifluorobutil)piperidin-1-carbonil)fenil)benzo[d]tiazol-4-sulfonamida



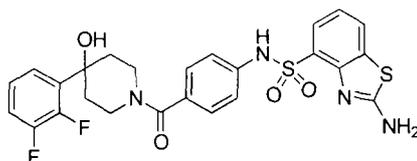
15 RMN ¹H (400 MHz, MeOD) δ: 1,28 - 1,41 (m, 4H), 1,44 - 1,59 (m, 23H), 1,60 - 1,72 (m, 14H), 2,09 - 2,23 (m, 9H), 3,22 (s a, 5H), 3,40 (s a, 7H), 4,25 (s a, 4H), 7,07 (t, J = 7,79 Hz, 5H), 7,19 - 7,25 (m, 19H), 7,73 (dd, J = 7,79, 1,07 Hz, 5H), 7,79 (dd, J = 7,79, 1,07 Hz, 5H). CL-EM: m/z 543,7 (M+H)⁺

Compuesto 457: 2-amino-N-(4-(4-hidroxi-4-(3,3,3-trifluoropropil)piperidin-1-carbonil)fenil)benzo[d]tiazol-4-sulfonamida



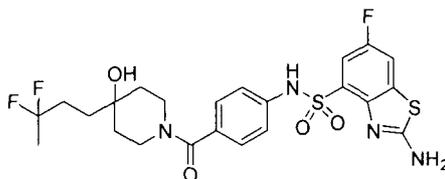
20 RMN ¹H (400 MHz, MeOD) δ: 7,79 (dd, J = 7,8, 1,1 Hz, 1H), 7,73 (dd, J = 7,8, 1,0 Hz, 1H), 7,27 - 7,19 (m, 4H), 7,07 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 4,28 (s, 1H), 3,42 (s, 1H), 3,26 - 3,12 (m, 2H), 2,34 - 2,21 (m, 2H), 1,70 (dd, J = 11,4, 5,6 Hz, 2H), 1,49 (s, 2H), 1,38 (t, J = 6,2 Hz, 2H). CL-EM: m/z 529,5 (M+H)⁺

25 Compuesto 447: 2-amino-N-(4-(4-(2,3-difluorofenil)-4-hidroxipiperidin-1-carbonil)fenil)benzo[d]tiazol-4-sulfonamida



30 RMN ¹H (CLOROFORMO-d) δ 7,76 (ddd, J = 16,2, 7,8, 1,2 Hz, 2H), 7,45 - 7,39 (m, 1H), 7,31 - 7,21 (m, 4H), 7,17 (tdd, J = 11,4, 7,4, 3,7 Hz, 2H), 7,07 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 4,51 (d, J = 12,2 Hz, 1H), 3,54 (s, 2H), 3,27 (s, 1H), 2,23 (d, J = 52,7 Hz, 2H), 1,74 (dd, J = 67,6, 12,8 Hz, 2H). CL-EM: m/z 545,73 (M+H)⁺

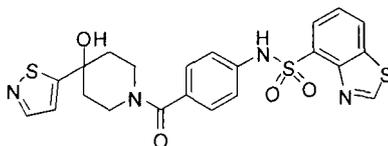
35 Compuesto 463: 2-amino-N-(4-(4-(3,3-difluorobutil)-4-hidroxipiperidin-1-carbonil)fenil)-6-fluorobenzo[d]tiazol-4-sulfonamida



40 RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 10,26 (s, 1H), 7,94 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,90 (s, 2H), 7,45 (dd, J = 8,9, 2,7 Hz, 1H), 7,21 - 7,27 (m, J = 8,6 Hz, 2H), 7,10 - 7,17 (m, J = 8,6 Hz, 2H), 4,43 (s, 1H), 4,10 (s a, 1H), 3,26 (s a, 2H), 3,08 (s a, 1H), 1,89 (s a, 2H), 1,59 (t, J = 18,8 Hz, 3H), 1,49 (d, J = 11,0 Hz, 2H), 1,39 (s a, 2H), 1,24-1,27 (m, 2H). CL-EM: m/z 543,5 (M+H)⁺

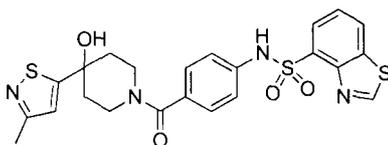
Los siguientes compuestos se prepararon de acuerdo con Procedimiento General 48.

Compuesto 515: N-(4-(4-hidroxi-4-(isotiazol-5-il)piperidin-1-carbonil)fenil)benzo[d]tiazol-4-sulfonamida



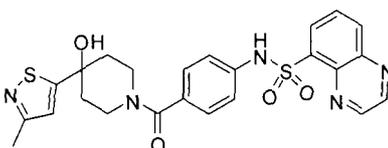
5 RMN ¹H (400 MHz, MeOD) δ: 1,83 (s a, 1H), 2,00 (s a, 3H), 3,50 (s a, 3H), 4,46 (s a, 1H), 7,13 - 7,30 (m, 5H), 7,58 (t, J = 7,79 Hz, 1H), 8,13 (dd, J = 7,66, 0,94 Hz, 1H), 8,28 - 8,43 (m, 2H), 9,49 (s, 1H). CL-EM: m/z 501,4 (M+H)⁺

Compuesto 528: N-(4-(4-hidroxi-4-(3-metilisotiazol-5-il)piperidin-1-carbonil)fenil)benzo[d]tiazol-4-sulfonamida



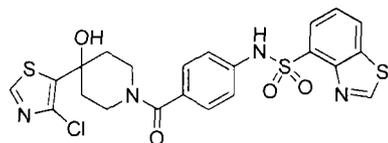
10 RMN ¹H (CLOROFORMO-d) δ 9,31 (s, 1H), 8,20 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 8,10 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,55 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 7,23 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,13 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 6,89 (s, 1H), 4,55 (s, 1H), 3,69 - 3,23 (m, 3H), 2,56 (s, 3H), 2,19 - 1,69 (m, 4H). CL-EM: m/z 515,48 (M+H)⁺

15 Compuesto 518: N-(4-(4-hidroxi-4-(3-metilisotiazol-5-il)piperidin-1-carbonil)fenil)quinoxalin-5-sulfonamida



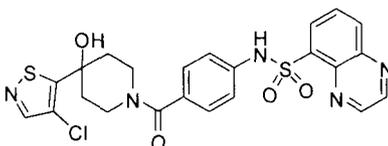
20 RMN ¹H (CLOROFORMO-d) δ 9,12 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 9,03 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 8,51 (dd, J = 7,4, 1,3 Hz, 1H), 8,32 (dd, J = 8,5, 1,3 Hz, 1H), 7,92 (dd, J = 8,4, 7,5 Hz, 1H), 7,29 - 7,16 (m, 4H), 7,01 (s, 1H), 4,44 (s, 1H), 3,48 (s, 2H), 3,24 (s, 1H), 2,42 (s, 3H), 1,89 (m, 4H). CL-EM: m/z 510,5 (M+H)⁺

25 Compuesto 480: N-(4-(4-(4-clorotiazol-5-il)-4-hidroxipiperidin-1-carbonil)fenil)benzo[d]tiazol-4-sulfonamida



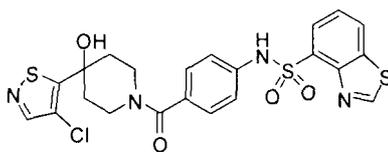
30 RMN ¹H (CLOROFORMO-d) δ 9,32 (s, 1H), 8,61 (s, 1H), 8,20 (dd, J = 8,1, 1,0 Hz, 1H), 8,11 (dd, J = 7,6, 1,0 Hz, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,55 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,26 - 7,19 (m, 2H), 7,16 - 7,10 (m, 2H), 4,60 (s, 1H), 3,63 (s, 1H), 3,36 (d, J = 63,1 Hz, 2H), 2,30 (s, 2H), 1,97 (s, 2H). CL-EM: m/z 535,32 (M+H)⁺

Compuesto 516: N-(4-(4-(4-cloroisotiazol-5-il)-4-hidroxipiperidin-1-carbonil)fenil)quinoxalin-5-sulfonamida



35 RMN ¹H (CLOROFORMO-d) δ 9,08 (s, 2H), 8,46 (d, J = 6,7 Hz, 1H), 8,36 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 8,26 (s, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,86 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,24 (d, J = 6,2 Hz, 2H), 7,06 - 7,18 (m, 2H), 4,60 (s a, 1H), 3,62 (s a, 1H), 3,45 - 3,56 (m, 1H), 3,23 (s a, 1H), 2,37 (s a, 1H), 2,19 (s, 1H), 1,87 (s a, 2H). CL-EM: m/z 530,5 (M+H)⁺

40 Compuesto 522: N-(4-(4-(4-cloroisotiazol-5-il)-4-hidroxipiperidin-1-carbonil)fenil)benzo[d]tiazol-4-sulfonamida



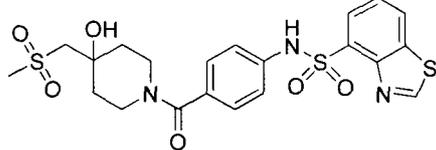
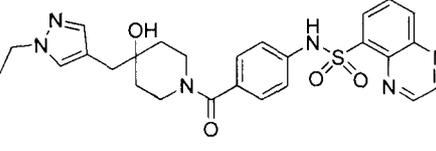
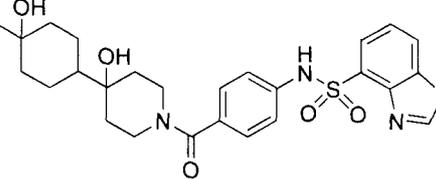
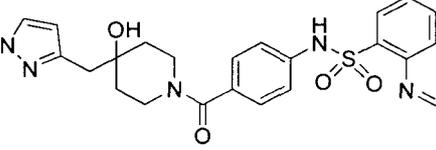
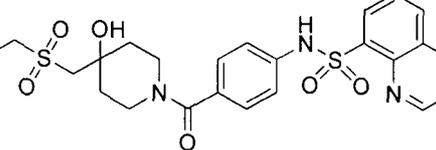
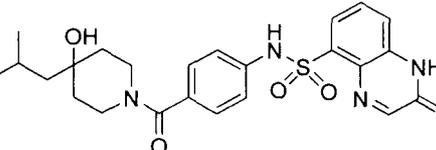
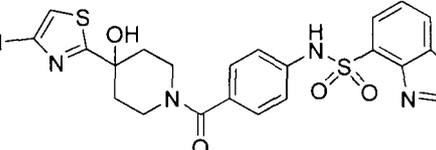
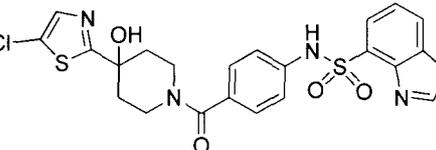
5 RMN ¹H (METANOL-d₄) δ 9,50 (s, 1H), 8,34 (dd, J = 8,2, 0,9 Hz, 1H), 8,29 (s, 1H), 8,13 (dd, J = 7,8, 1,1 Hz, 1H), 7,58 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 7,17 - 7,27 (m, 4H), 4,52 (s a, 1H), 3,50 (s a, 2H), 3,21 (s a, 1H), 2,72 (s a, 1H), 2,44 (s a, 1H), 2,30 (s a, 1H), 1,70 (s a, 2H). CL-EM: m/z 535,5 (M+H)⁺

Los siguientes compuestos se prepararon de acuerdo con procedimientos descritos en el presente documento.

ID Compuesto	Estructura	CL-EM: m/z (M+H) ⁺
492		530,6
505		525,6
526		628,6
477		535,6
471		469,6
510		531,0
474		505,6

ES 2 803 548 T3

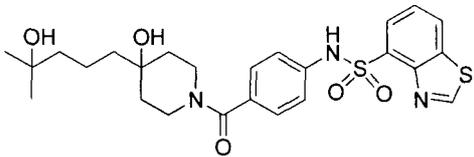
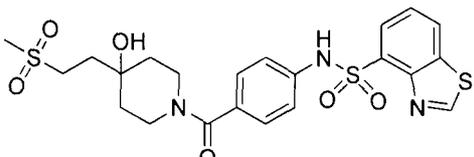
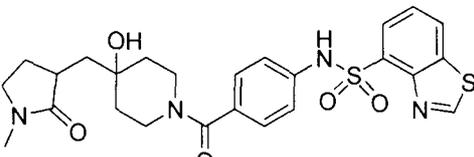
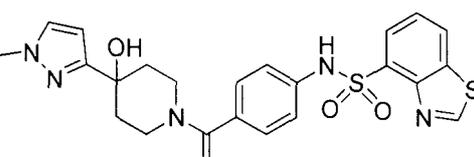
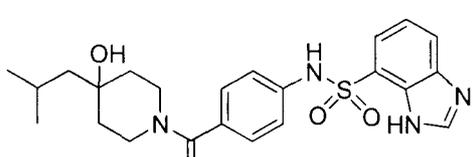
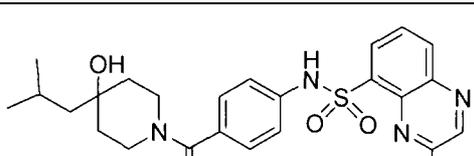
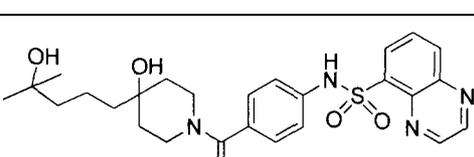
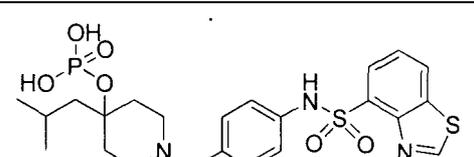
(continuación)

ID Compuesto	Estructura	CL-EM: m/z (M+H) ⁺
472		510,6
503		521,6
504		530,7
507		507,6
490		519,6
467		485,6
481		536,1
509		536,1

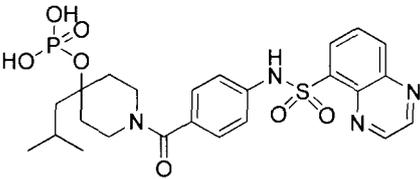
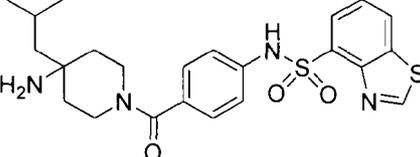
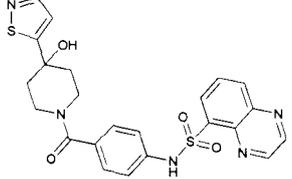
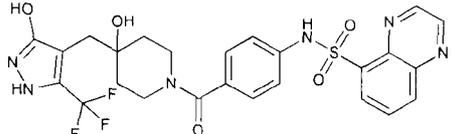
(continuación)

ID Compuesto	Estructura	CL-EM: m/z (M+H) ⁺
485		530,7
487		529,6
470		519,6
496		510,6
506		526,6
495		515,6
446		512,0
484		524,6

(continuación)

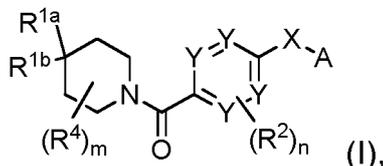
ID Compuesto	Estructura	CL-EM: m/z (M+H) ⁺
476		518,7
466		524,6
488		529,6
450		498,6
449		457,6
460		485,6
475		513,6
524		554,6

(continuación)

ID Compuesto	Estructura	CL-EM: m/z (M+H) ⁺
525		549,5
494		545,0
529		473,6
517		496,1
523		577,6

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de Fórmula (I) o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable, en donde:



5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

A es arilo o heteroarilo, en donde el arilo o heteroarilo está opcionalmente sustituido, y el arilo o heteroarilo está opcionalmente condensado a un carbociclilo opcionalmente sustituido o un heterociclilo opcionalmente sustituido; X se selecciona entre -NH-S(O)₂-, -NH-S(O)₂-CH₂-, -CH₂-S(O)-NH-, -NH-S(O)-CH₂-, -NH-S(O)-, -S(O)-NH- y -CH₂-S(O)₂-NH-;

Y es C(H) o N; con la condición de que no más de dos grupos Y sean N;

R^{1a} se selecciona entre hidroxilo, -CH₂OH, -CHO, -CO₂H, -N(R^{10a})₂, -CO₂-alquilo C₁₋₆, -OP(=O)(OH)₂ y -OCO₂-CH₂-OP(=O)(OH)₂;

R^{1b} se selecciona entre alquilo C₁₋₈ opcionalmente sustituido con uno a cuatro grupos R⁵; alqueno C₁₋₈ opcionalmente sustituido con uno a cuatro grupos R⁵; cicloalquilo; heterociclo; arilo; heteroarilo; cicloalquilalquilo; cicloalquilalqueno; heterociclilalquilo; heterociclilalqueno; aralquilo; aralqueno; heteroaralquilo; heteroaralqueno; y -OH, con la condición de que cuando R^{1a} es OH, R^{1b} no es OH; en donde cada cicloalquilo, heterociclo, arilo, heteroarilo, cicloalquilalquilo, cicloalquilalqueno, heterociclilalquilo, heterociclilalqueno, aralquilo, aralqueno, heteroaralquilo o heteroaralqueno está opcionalmente sustituido;

cada R² se selecciona independientemente entre halo, alquilo, CN, OH y alcoxi, en donde dicho alquilo o alcoxi está opcionalmente sustituido con uno a cuatro grupos R⁵; o dos grupos R² adyacentes se toman junto con los átomos en el anillo a los que están unidos para formar un anillo carbocíclico, arilo, heterocíclico o heteroarilo de 5 o 6 miembros;

cada R⁴ se selecciona independientemente entre halo, alquilo, alcoxi, haloalquilo, haloalcoxi e hidroxilo;

cada R⁵ se selecciona independientemente entre halo, OH, alcoxi C₁₋₆, CN, NH₂, -SO₂-alquilo C₁₋₆, -NH(alquilo C₁₋₆) y -N(alquilo C₁₋₆)₂;

cada R^{10a} se selecciona independientemente entre hidrógeno y alquilo C₁₋₆;

n es 0, 1, 2 o 3; y

m es 0, 1 o 2;

en donde un alquilo se refiere a una cadena de hidrocarburo monovalente que puede ser una cadena lineal o una cadena ramificada, que contiene de 1 a 6 átomos de carbono;

en donde un arilo se refiere un fenilo, naftilo o antraceno;

en donde un cicloalquilo se refiere a un grupo hidrocarburo no aromático, saturado o insaturado, cíclico, bicíclico, tricíclico o policíclico que tiene de 3 a 12 carbonos;

en donde un heteroarilo se refiere a un sistema de anillos monocíclico totalmente aromático de 5 a 8 miembros, bicíclico de 8 a 12 miembros o tricíclico de 11 a 14 miembros que tiene de 1 a 3 heteroátomos si es monocíclico, de 1 a 6 heteroátomos si es bicíclico o de 1 a 9 heteroátomos si es tricíclico, dichos heteroátomos seleccionados entre O, N o S;

en donde un heterociclilo se refiere a un sistema de anillos, saturado o insaturado, monocíclico no aromático de 3 a 10 miembros, bicíclico no aromático de 8 a 12 miembros o tricíclico no aromático de 11 a 14 miembros que tiene de 1 a 3 heteroátomos si es monocíclico, de 1 a 6 heteroátomos si es bicíclico o de 1 a 9 heteroátomos si es tricíclico, dichos heteroátomos se seleccionan entre O, N o S;

en donde todos los sistemas de anillos o porciones de grupos de sistemas de anillos están opcionalmente sustituidos en uno o más átomos de carbono sustituibles con sustituyentes seleccionados independientemente entre: halo, -C≡N, alquilo C₁₋₄, =O, cicloalquilo C₃₋₇, alquilo C₁₋₆, -OH, -O(alquilo C₁₋₆), -SO₂(alquilo C₁₋₆), -(alquilo C₁₋₄)-N(R^o)(R^o), -N(R^o)(R^o-O(alquilo C₁₋₄)-N(R^o)(R^o)), -C(O)-N(R^o)(R^o), -(alquilo C₁₋₄)-C(O)-N(R^o)(R^o), -O(heteroarilo), -O(heterociclo), -O-fenilo, -heteroarilo, -heterociclo y -fenilo, en donde:

cada R^o se selecciona independientemente entre hidrógeno y -alquilo C₁₋₄; o

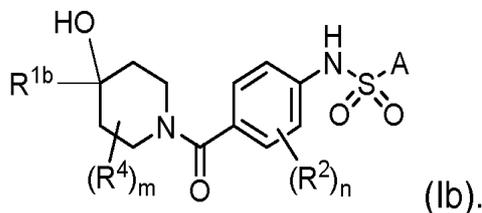
dos R^o se toman junto con el átomo de nitrógeno al que están enlazados para formar un heterociclo saturado de 4 a 8 miembros que comprende opcionalmente un heteroátomo adicional seleccionado entre N, S, S(=O), S(=O)₂ y O,

cualquier sustituyente alquilo está opcionalmente sustituido adicionalmente con uno o más de -OH, -O(alquilo C₁₋₄), halo, -NH₂, -NH(alquilo C₁₋₄) o -N(alquilo C₁₋₄)₂; y

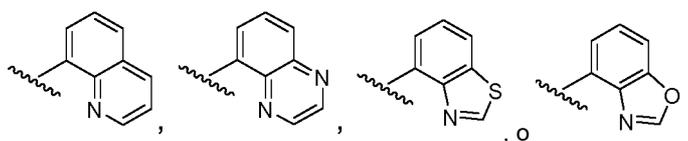
cualquier átomo de carbono en un sustituyente fenilo, cicloalquilo, heteroarilo o heterociclo está opcionalmente sustituido adicionalmente con uno o más de -(alquilo C₁₋₄), -(fluoroalquilo C₁₋₄), -OH, -O(alquilo C₁₋₄), -O(fluoroalquilo C₁₋₄), halo, -NH₂, -NH(alquilo C₁₋₄) o -N(alquilo C₁₋₄)₂;

todos los sistemas de anillo heterociclilo (y cualquiera de los sustituyentes heterociclilo en cualquier sistema de anillo) están opcionalmente sustituidos en uno o más átomos de nitrógeno sustituibles cualesquiera con -alquilo C₁₋₄ o fluoro-alquilo C₁₋₄ sustituido.

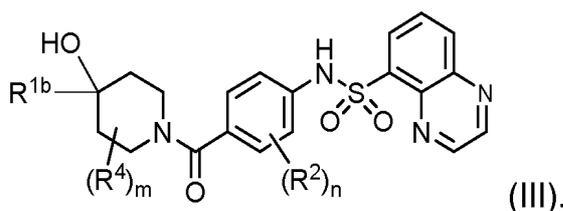
2. Un compuesto de la reivindicación 1 o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable, en donde el compuesto es de fórmula (Ib):



5 3. El compuesto de la reivindicación 2 o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable, en donde A es:



10 4. El compuesto de la reivindicación 2 o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable, en donde el compuesto es un compuesto de Fórmula (III):



15 5. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable, en donde R^{1b} es alquilo C₁₋₈ opcionalmente sustituido con uno a cuatro grupos R⁵; arilo; heteroarilo; aralquilo; o heteroaralquilo; en donde cada arilo; heteroarilo; aralquilo; o heteroaralquilo; está opcionalmente sustituido.

20 6. El compuesto de la reivindicación 5 o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable, en donde cada arilo; heteroarilo; aralquilo; o heteroaralquilo está opcionalmente sustituido con halo, alquilo C₁₋₆, -OH, alcoxi C₁₋₆, -CN, -NH₂, -SO₂-alquilo C₁₋₆, -NH(alquilo C₁₋₆), -N(alquilo C₁₋₆)₂, arilo, haloalquilo o haloalcoxi.

25 7. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable, en donde R^{1b} es alquilo C₁₋₈ opcionalmente sustituido con uno a cuatro grupos R⁵.

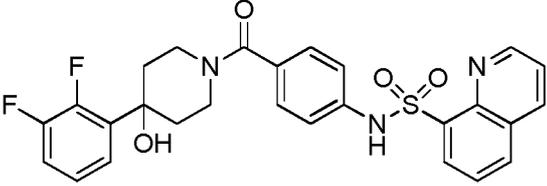
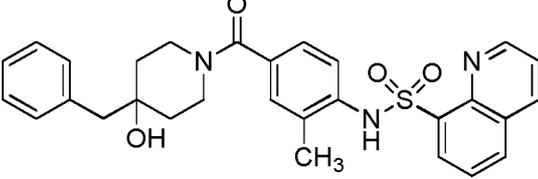
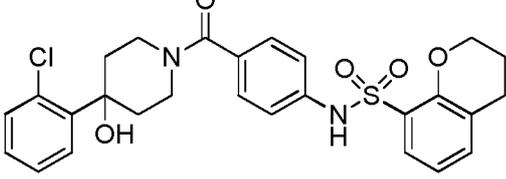
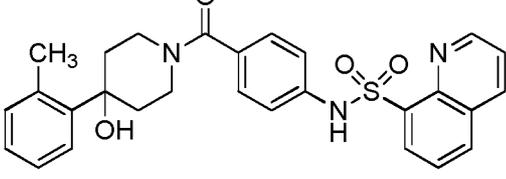
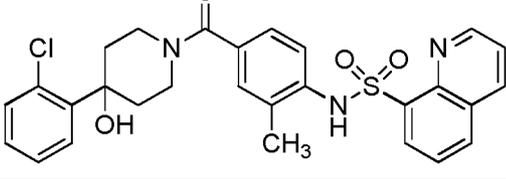
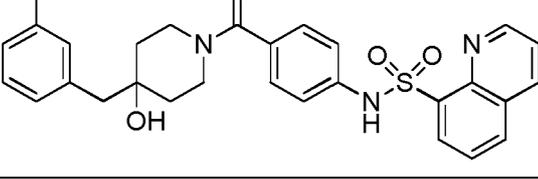
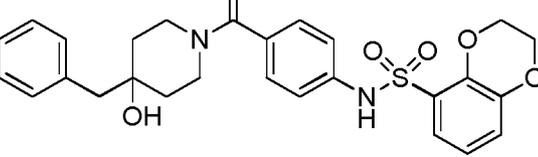
8. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable, en donde R⁵ es flúor, -OH o -SO₂-CH₃.

30 9. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable, en donde R^{1b} es fenilo, opcionalmente sustituido con cloro, flúor, bromo, metilo, etilo, -CN, difluorometilo, trifluorometilo, -OCF₃, -SO₂-CH₃ u -OCH₃.

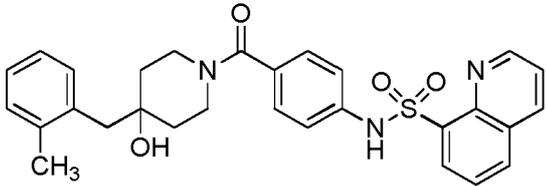
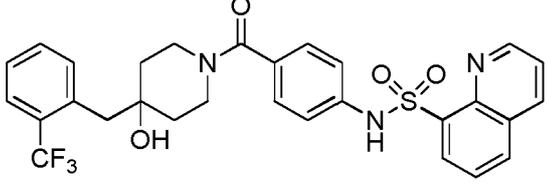
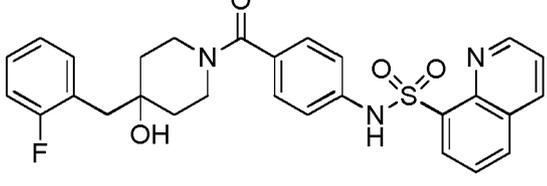
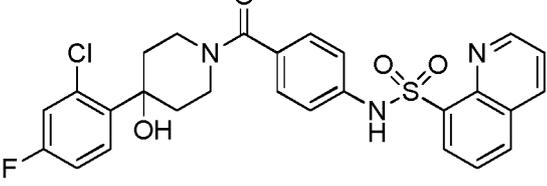
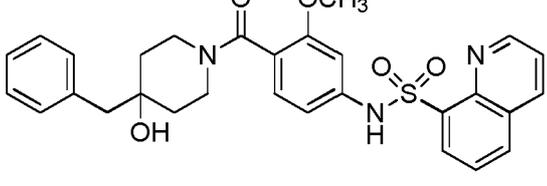
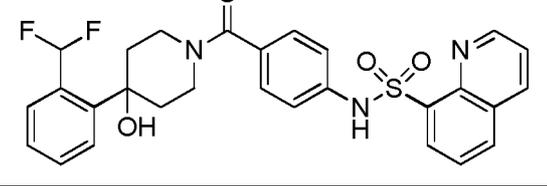
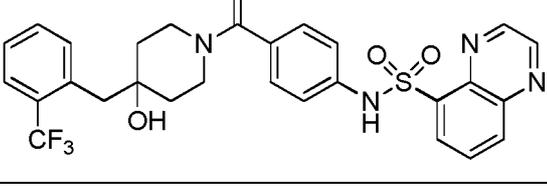
35 10. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable, en donde R^{1b} se selecciona entre metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, t-butilo, isobutilo, n-butilo, t-pentilo, 2-hidroxietilo, 1-hidroxietilo, 3-hidroxipropilo, 2-hidroximetilpropilo, 3-hidroximetilbutilo, 3,3,3-trifluoropropilo, 2-metoxietilo, 3,3-difluoropropilo, etoximetilo, N,N-dimetilmetilo, pirrolometilo y 2-hidroxipropilo.

40 11. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable, en donde R^{1b} se selecciona entre metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, t-butilo, isobutilo, n-butilo y t-pentilo.

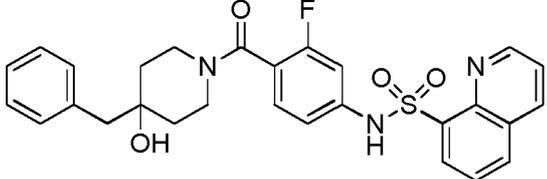
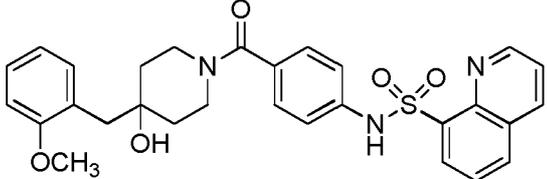
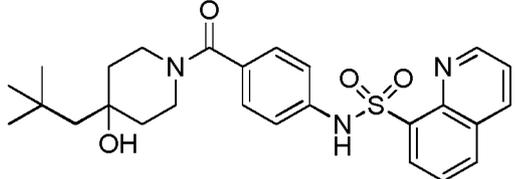
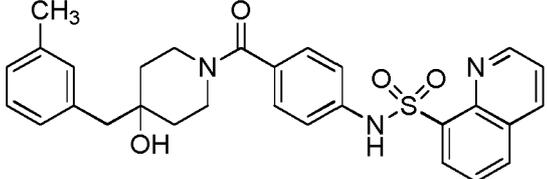
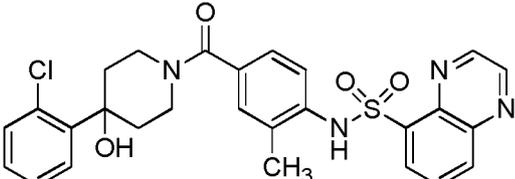
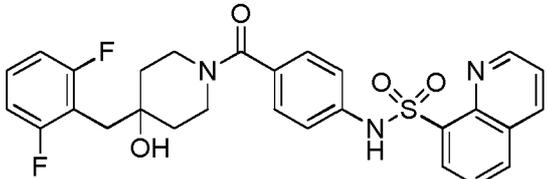
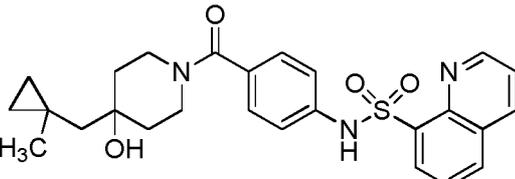
12. El compuesto de la reivindicación 1 o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable, en donde el compuesto de Fórmula (I) se selecciona entre:

Compuesto n.º	Estructura
100	
101	
102	
103	
104	
105	
106	

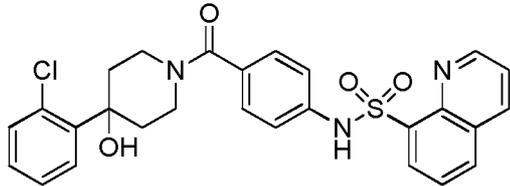
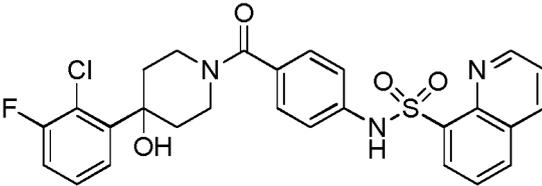
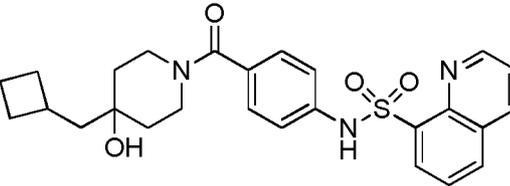
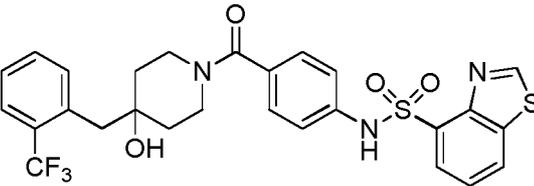
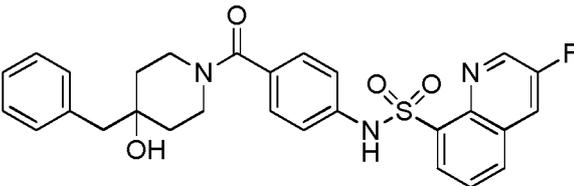
(continuación)

Compuesto n.º	Estructura
108	
109	
110	
111	
112	
113	
114	

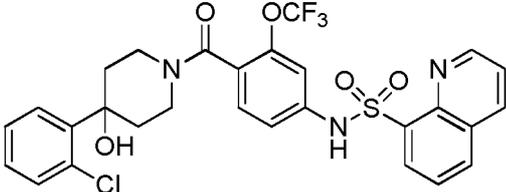
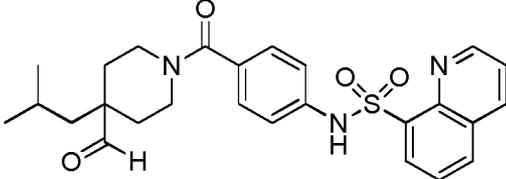
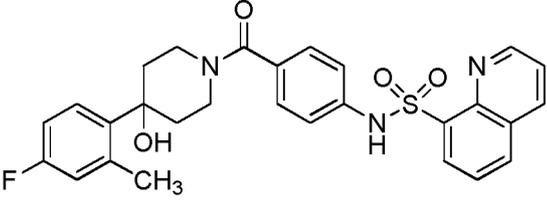
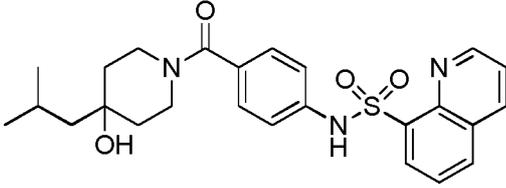
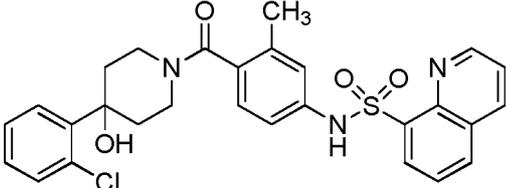
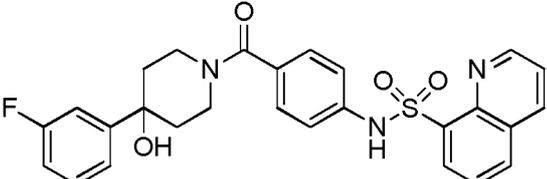
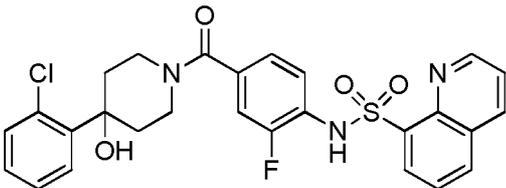
(continuación)

Compuesto n.º	Estructura
115	
116	
117	
118	
119	
120	
121	

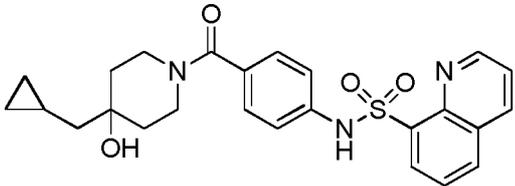
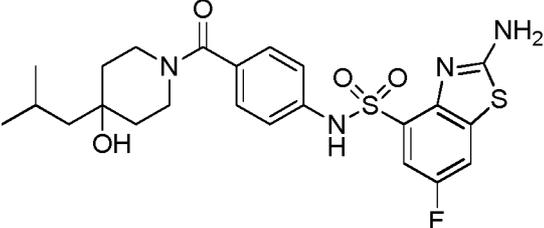
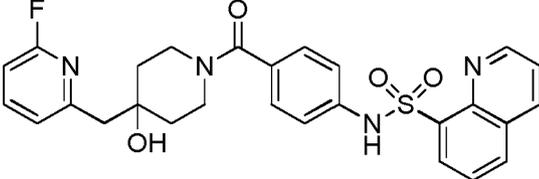
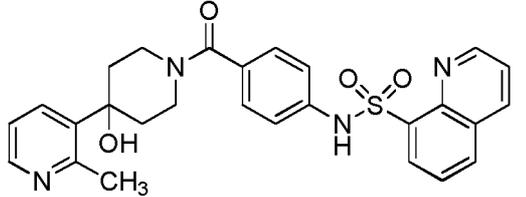
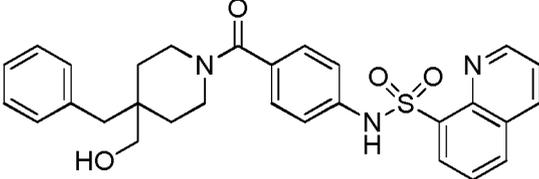
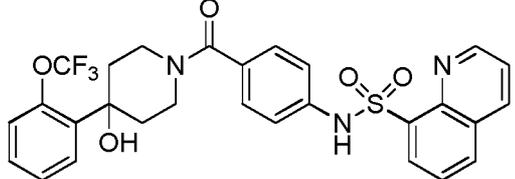
(continuación)

Compuesto n.º	Estructura
122	
123	
124	
125	
126	
127	
128	

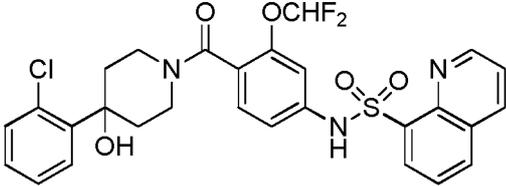
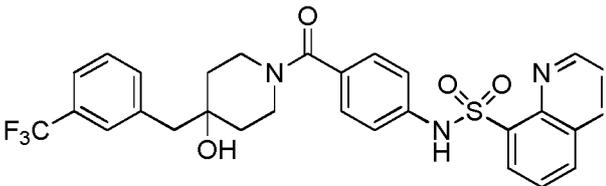
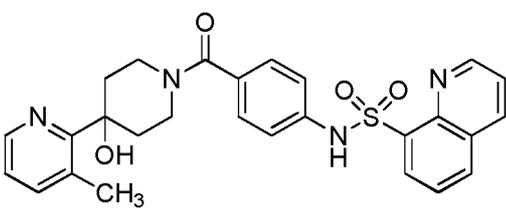
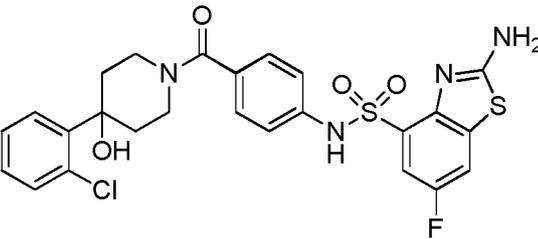
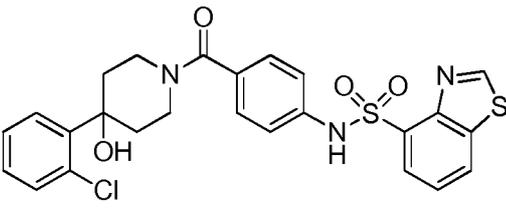
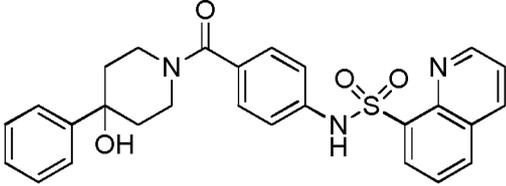
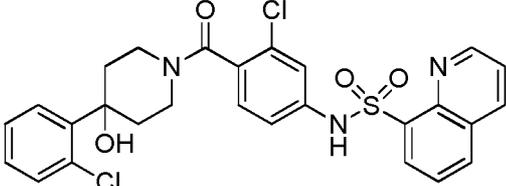
(continuación)

Compuesto n.º	Estructura
136	
137	
138	
140	
141	
142	
143	

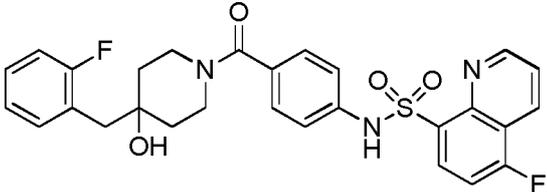
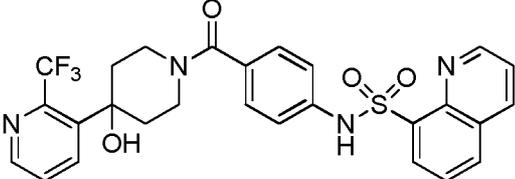
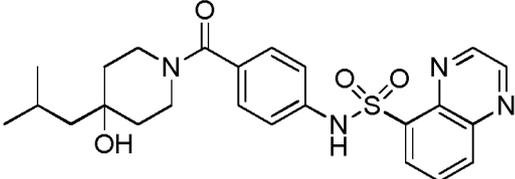
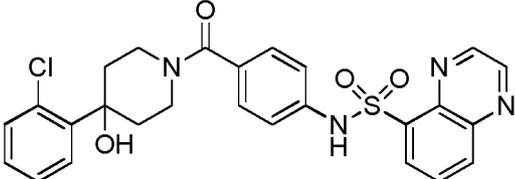
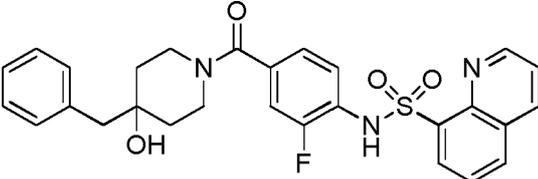
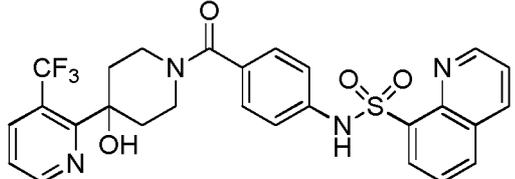
(continuación)

Compuesto n.º	Estructura
144	
145	
146	
147	
148	
149	
150	

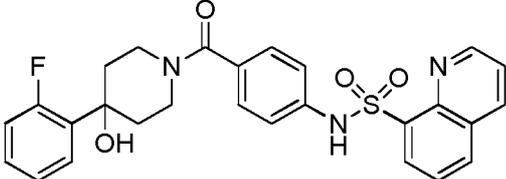
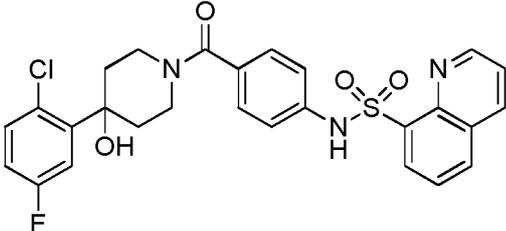
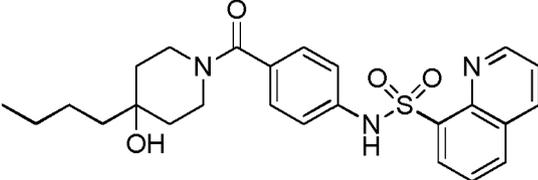
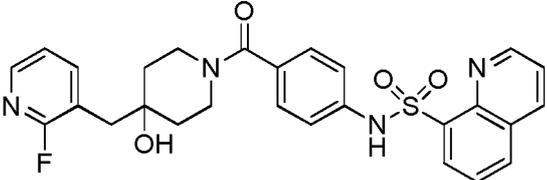
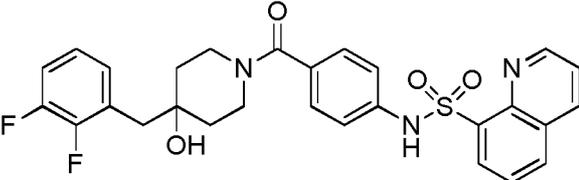
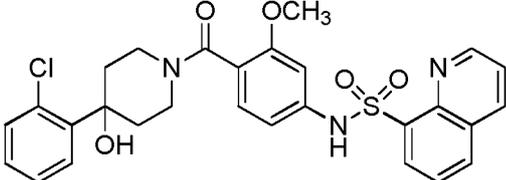
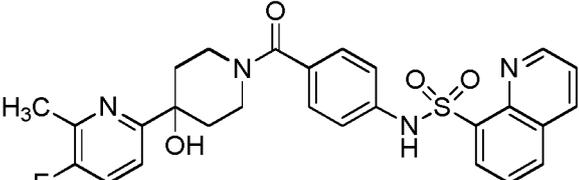
(continuación)

Compuesto n.º	Estructura
151	
152	
153	
154	
155	
156	
157	

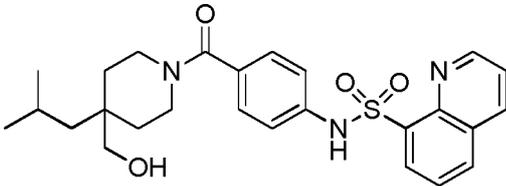
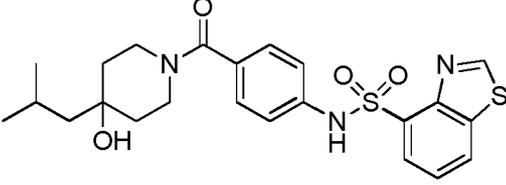
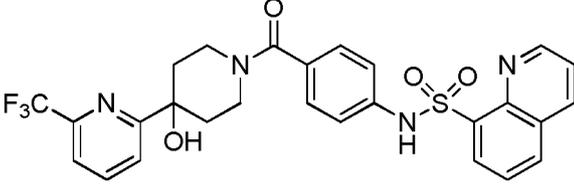
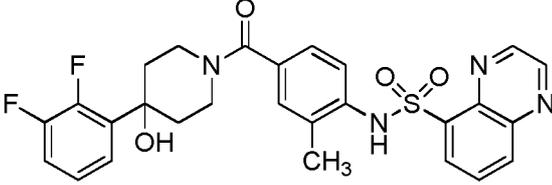
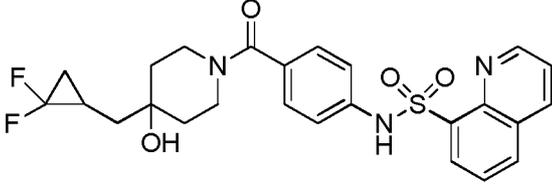
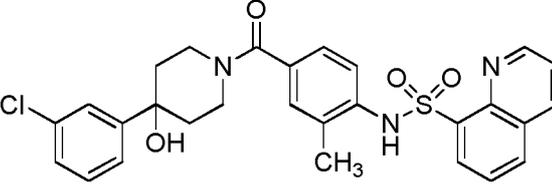
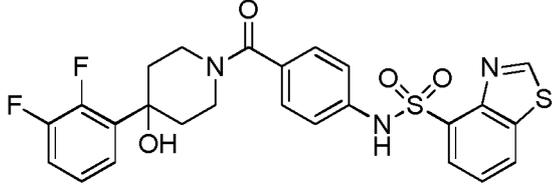
(continuación)

Compuesto n.º	Estructura
158	
159	
160	
161	
162	
163	
164	

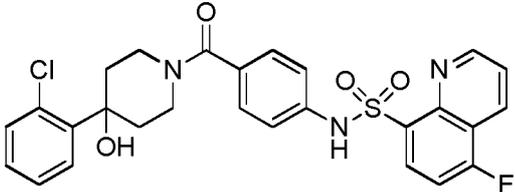
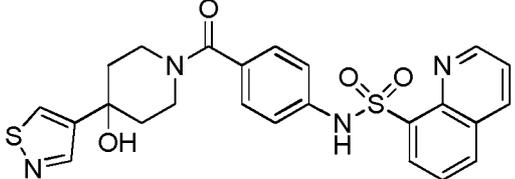
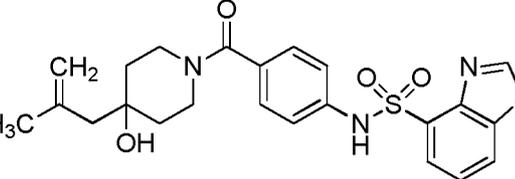
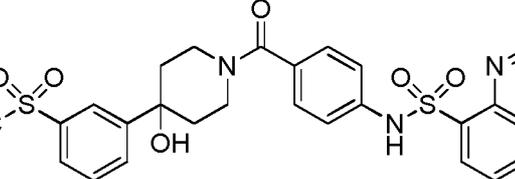
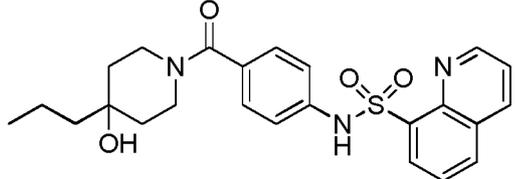
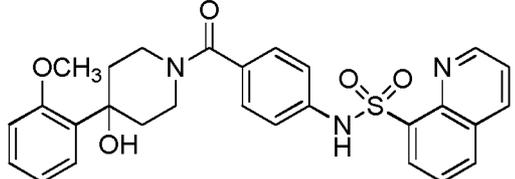
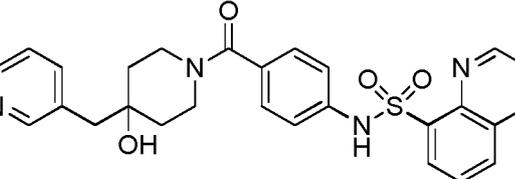
(continuación)

Compuesto n.º	Estructura
165	
166	
167	
168	
169	
170	
171	

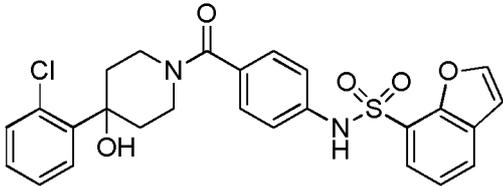
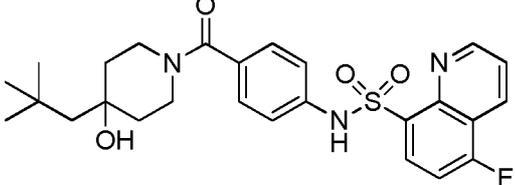
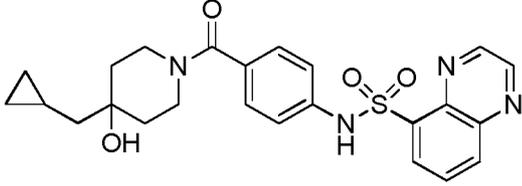
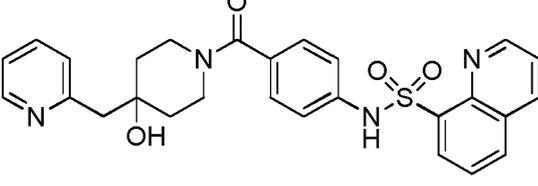
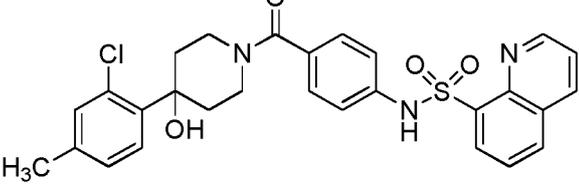
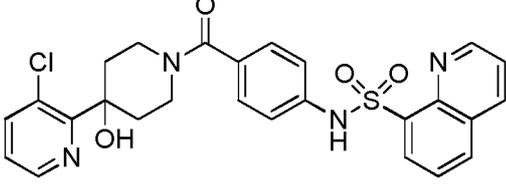
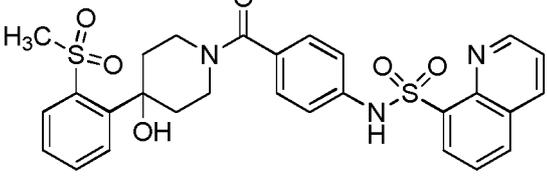
(continuación)

Compuesto n.º	Estructura
172	
173	
174	
175	
176	
177	
178	

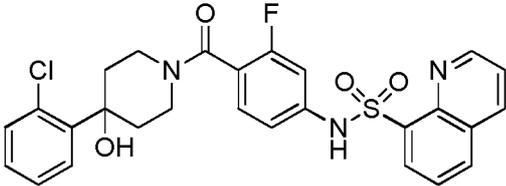
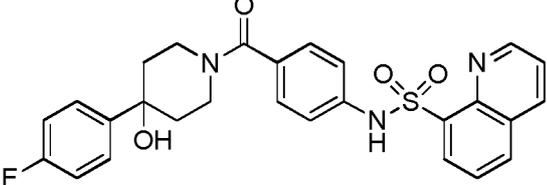
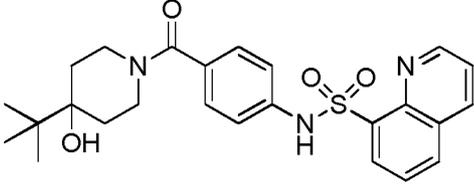
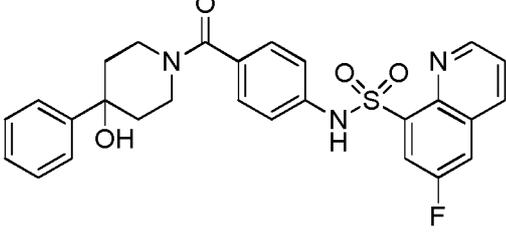
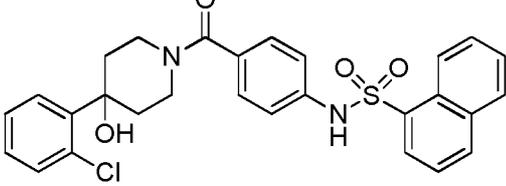
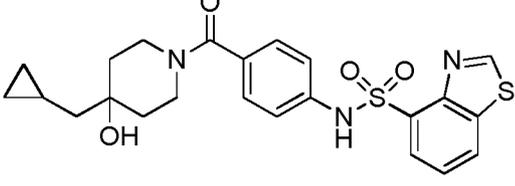
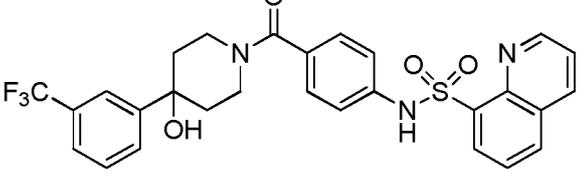
(continuación)

Compuesto n.º	Estructura
179	
180	
181	
182	
183	
184	
185	

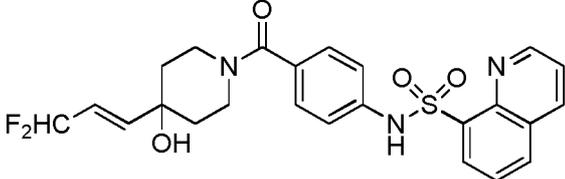
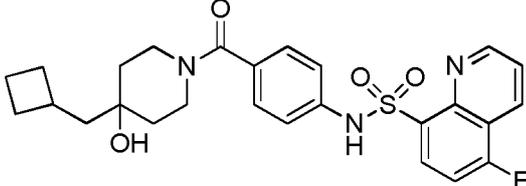
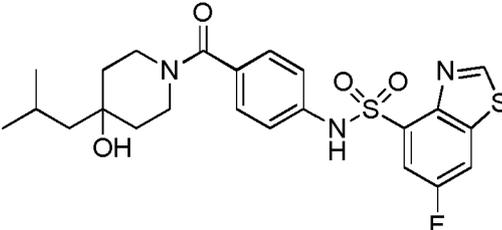
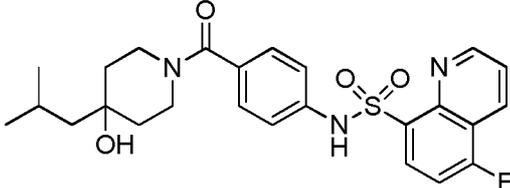
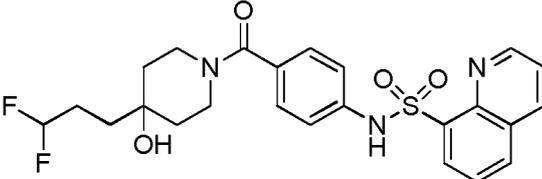
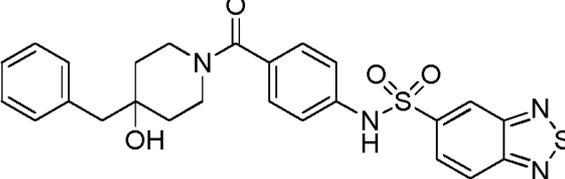
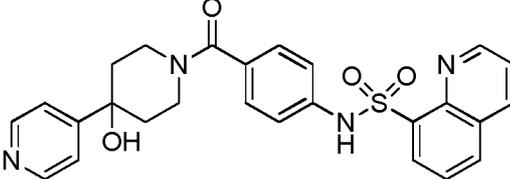
(continuación)

Compuesto n.º	Estructura
186	
187	
188	
189	
190	
191	
192	

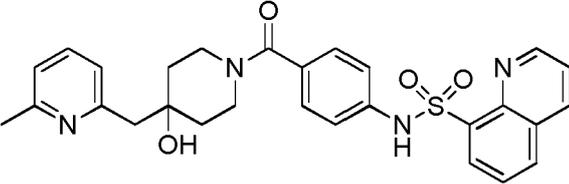
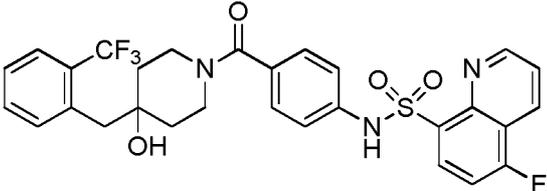
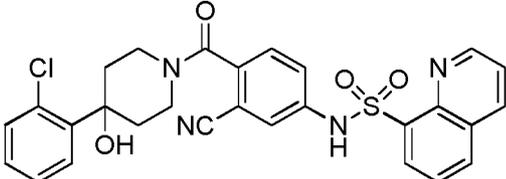
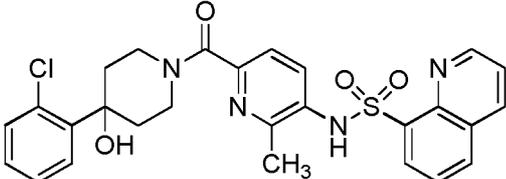
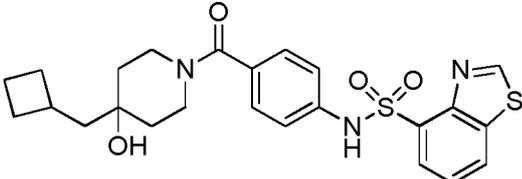
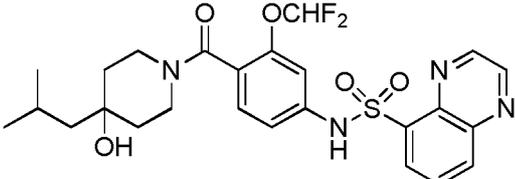
(continuación)

Compuesto n.º	Estructura
193	
194	
195	
196	
197	
198	
199	

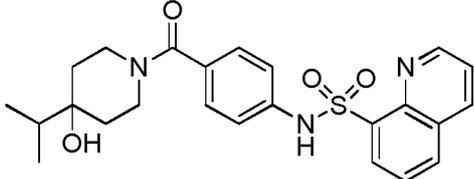
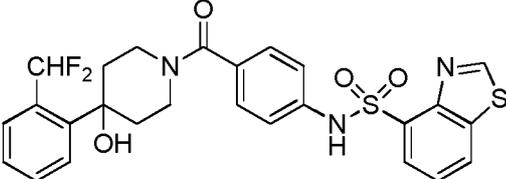
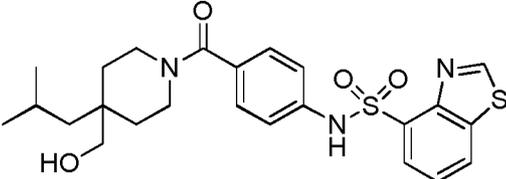
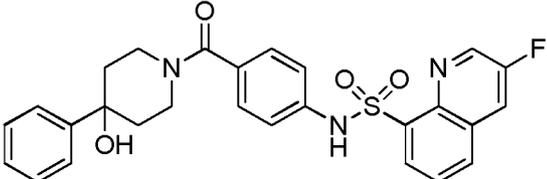
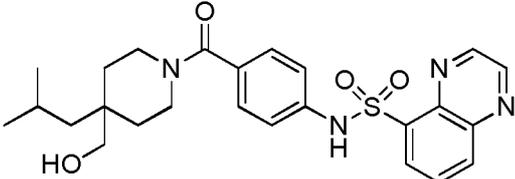
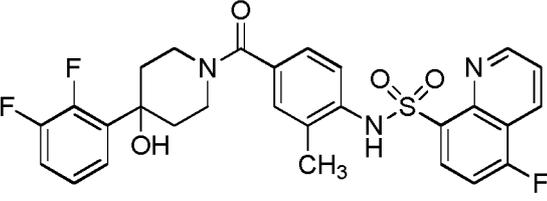
(continuación)

Compuesto n.º	Estructura
200	
201	
202	
203	
204	
205	
206	

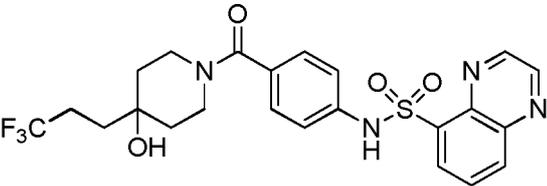
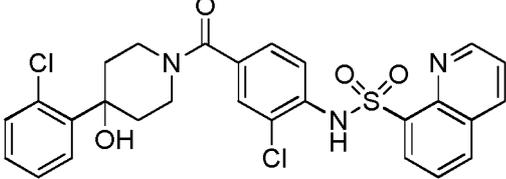
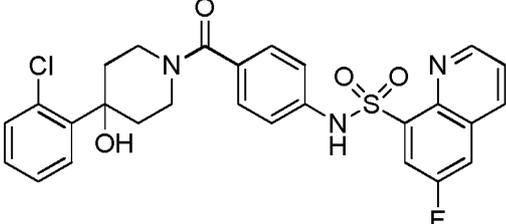
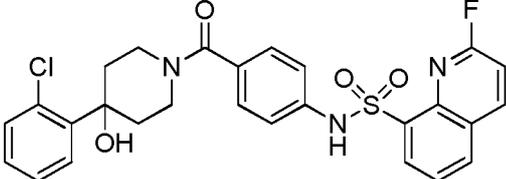
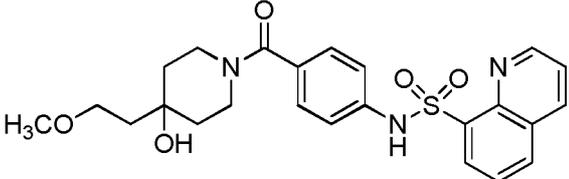
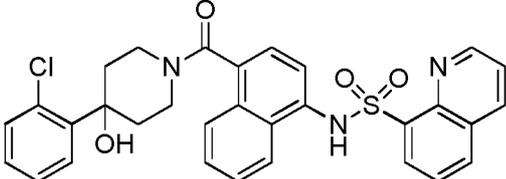
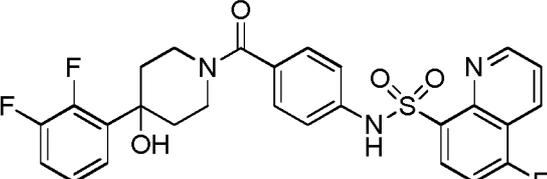
(continuación)

Compuesto n.º	Estructura
207	
208	
209	
210	
211	
212	
213	

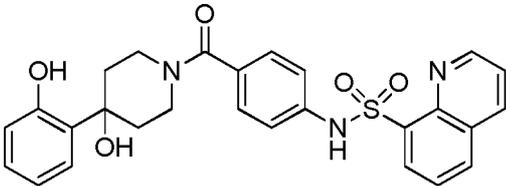
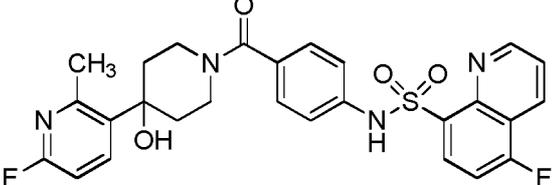
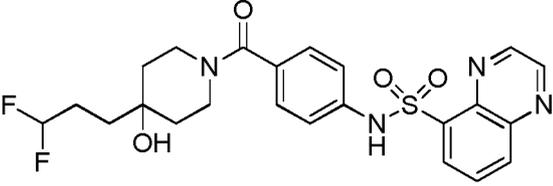
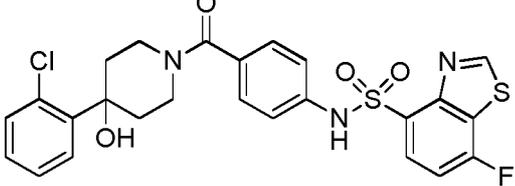
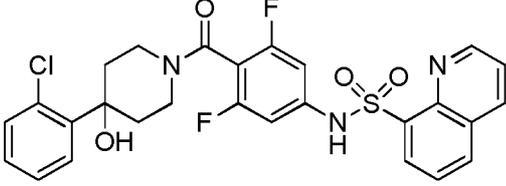
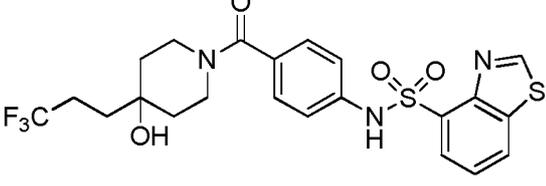
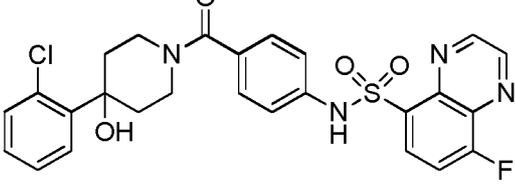
(continuación)

Compuesto n.º	Estructura
214	
215	
216	
217	
218	
219	
220	

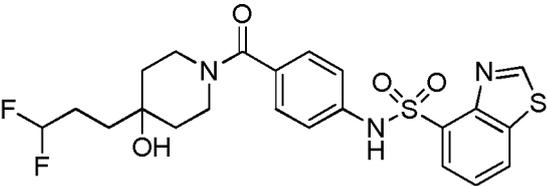
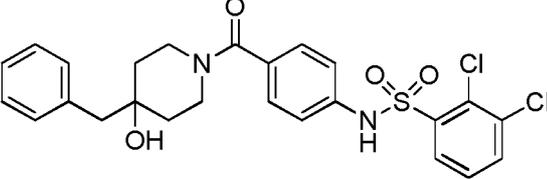
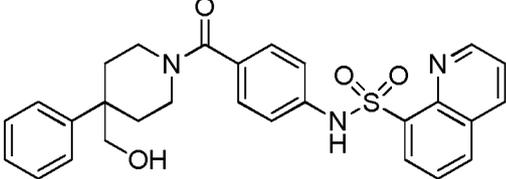
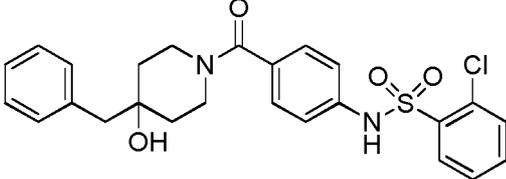
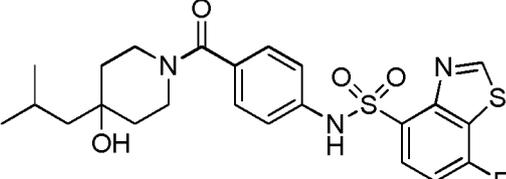
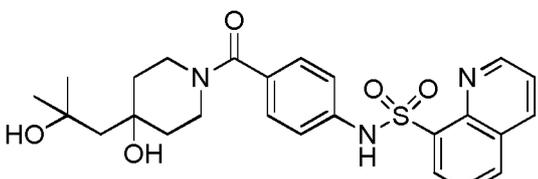
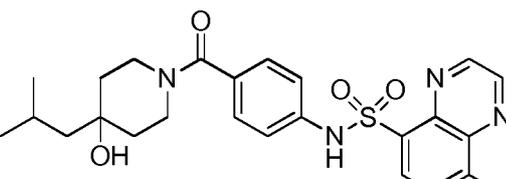
(continuación)

Compuesto n.º	Estructura
221	
222	
223	
224	
225	
226	
227	

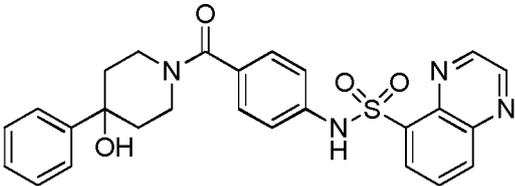
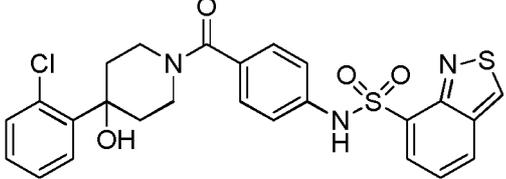
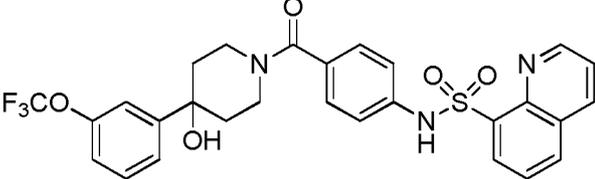
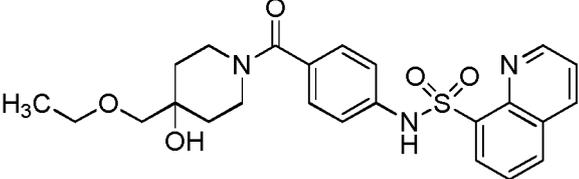
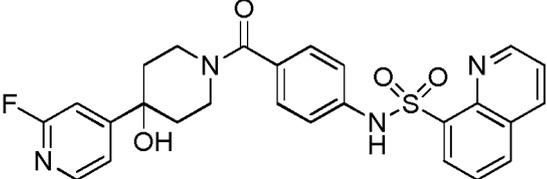
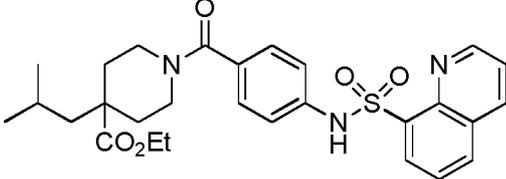
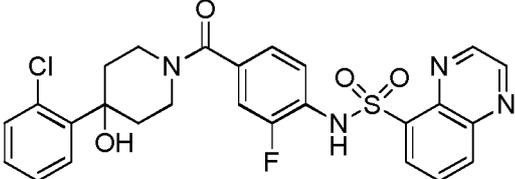
(continuación)

Compuesto n.º	Estructura
228	
229	
230	
231	
232	
233	
234	

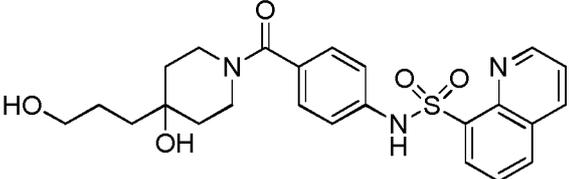
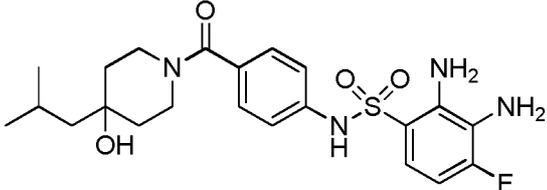
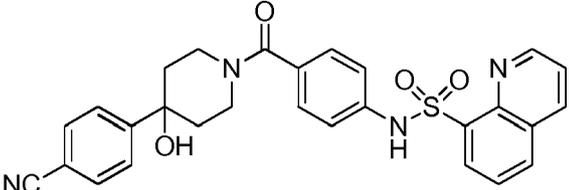
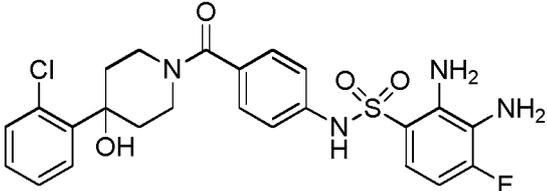
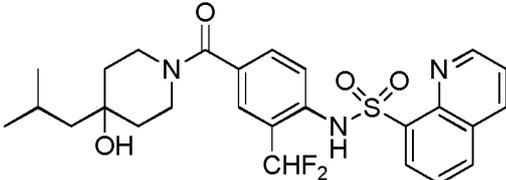
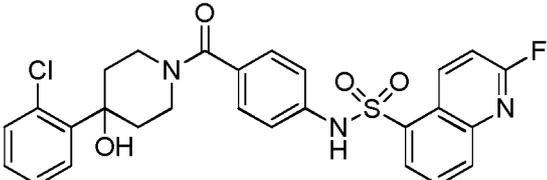
(continuación)

Compuesto n.º	Estructura
235	
237	
238	
239	
240	
241	
242	

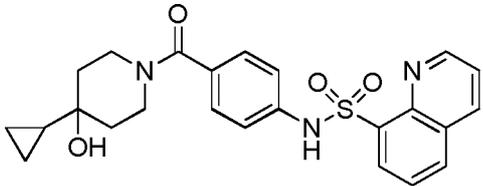
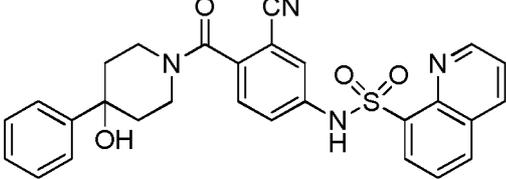
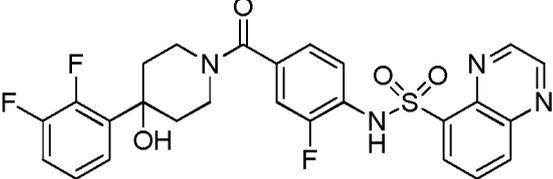
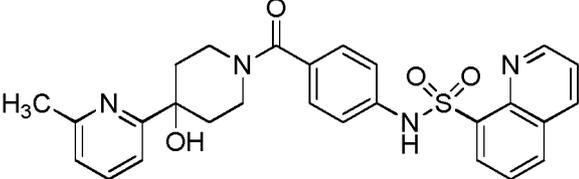
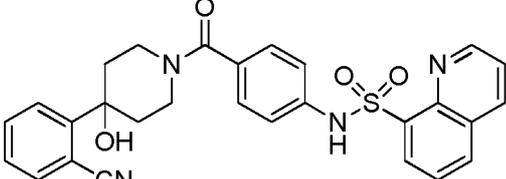
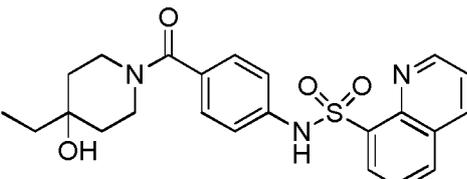
(continuación)

Compuesto n.º	Estructura
243	
244	
245	
246	
247	
250	
251	

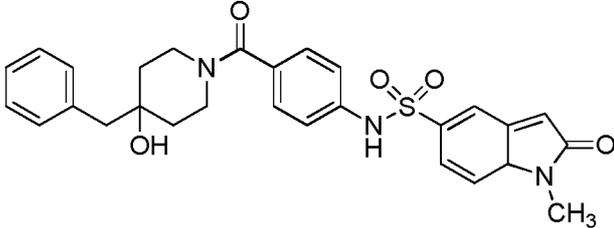
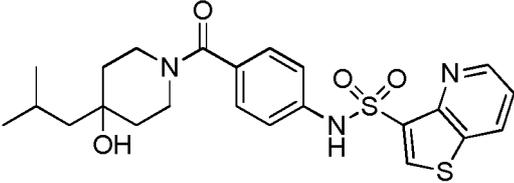
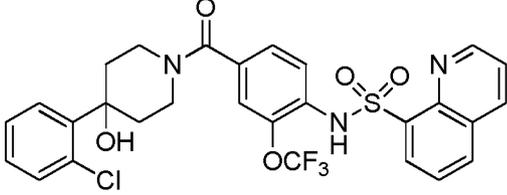
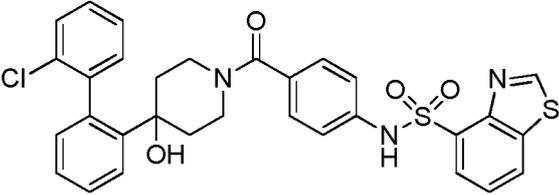
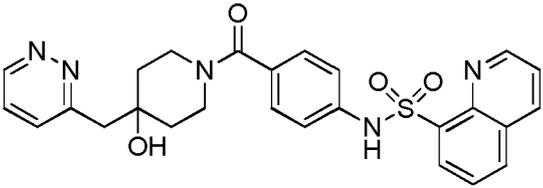
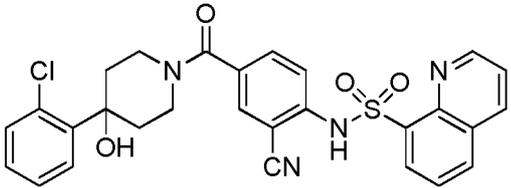
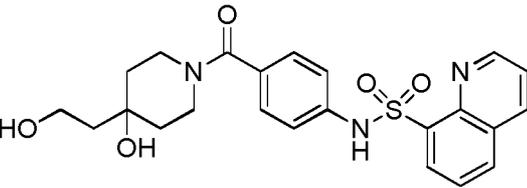
(continuación)

Compuesto n.º	Estructura
253	
254	
255	
256	
257	
258	
259	

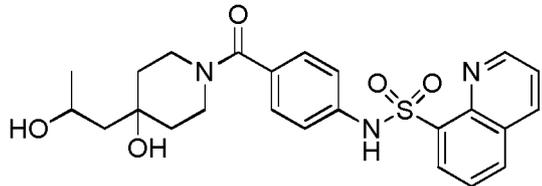
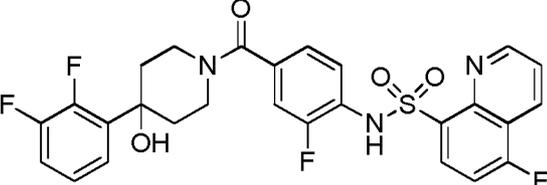
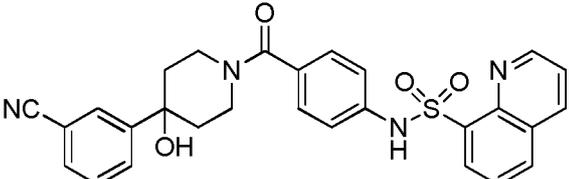
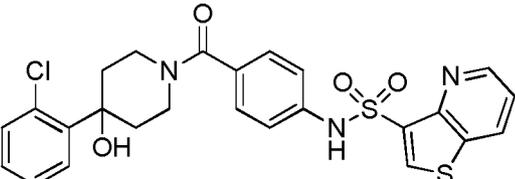
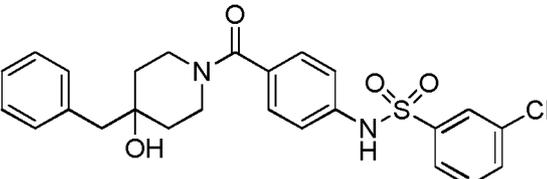
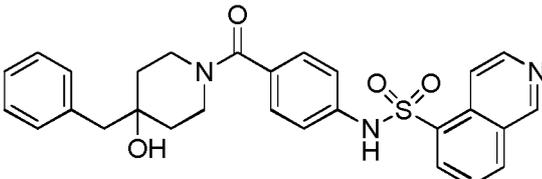
(continuación)

Compuesto n.º	Estructura
260	
261	
262	
263	
265	
266	
267	

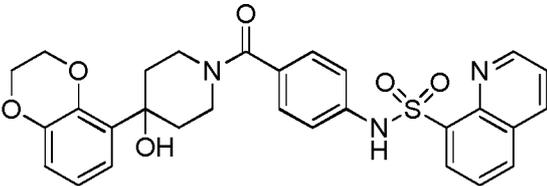
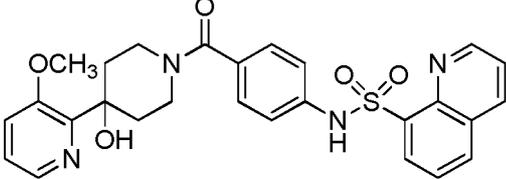
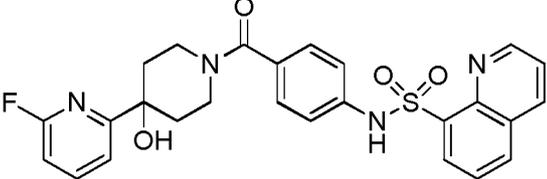
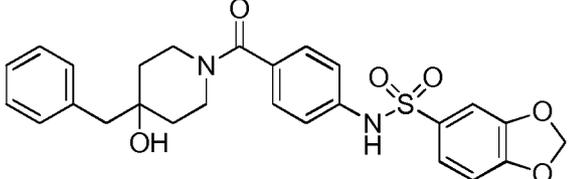
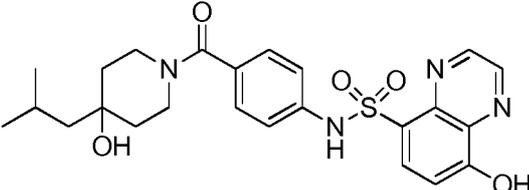
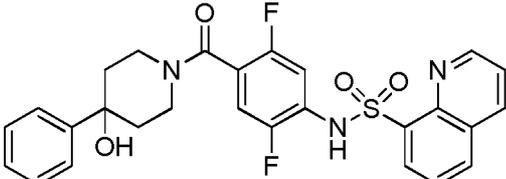
(continuación)

Compuesto n.º	Estructura
268	 <chem>CC1=CN2C(=O)C=C(C=C2S1(=O)=O)NC(=O)C3=CC=C(C=C3)C(=O)N4CC(O)C(C5=CC=CC=C5)CC4</chem>
269	 <chem>CC(C)CC1(O)CCN(C1)C(=O)C2=CC=C(C=C2)NC(=O)S(=O)(=O)C3=CN=C4C=C(S3)C=C4</chem>
270	 <chem>ClC1=CC=C(C=C1)C2(O)CCN(C2)C(=O)C3=CC=C(C=C3)NC(=O)S(=O)(=O)C4=CN=C5C=C(C=C45)C(F)(F)F</chem>
271	 <chem>ClC1=CC=C(C=C1)C2(O)C3=CC=CC=C3C4=CC=CC=C24N(C2)C(=O)C5=CC=C(C=C5)NC(=O)S(=O)(=O)C6=NC7=CC=CC=C67</chem>
272	 <chem>C1=CC=NC=C1CC2(O)CCN(C2)C(=O)C3=CC=C(C=C3)NC(=O)S(=O)(=O)C4=CN=C5C=CC=C45</chem>
273	 <chem>ClC1=CC=C(C=C1)C2(O)CCN(C2)C(=O)C3=CC=C(C=C3)NC(=O)S(=O)(=O)C4=CN=C5C=C(C=C45)C#N</chem>
274	 <chem>OCC(O)C1(O)CCN(C1)C(=O)C2=CC=C(C=C2)NC(=O)S(=O)(=O)C3=CN=C4C=CC=C34</chem>

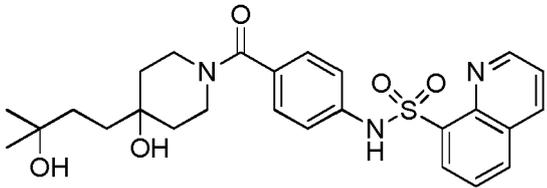
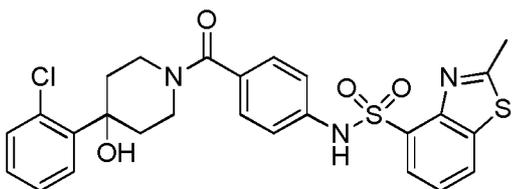
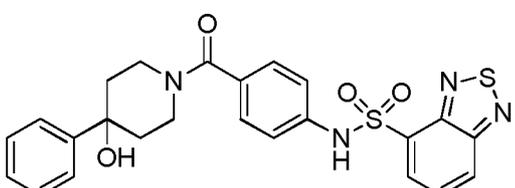
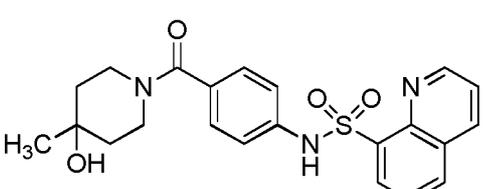
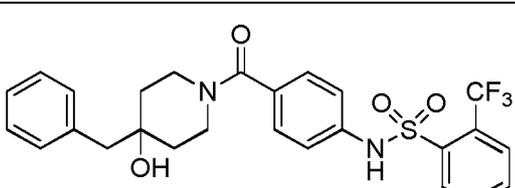
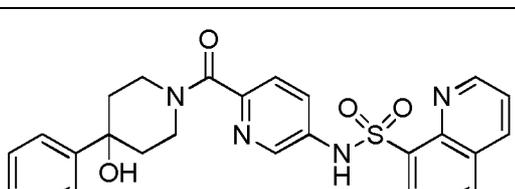
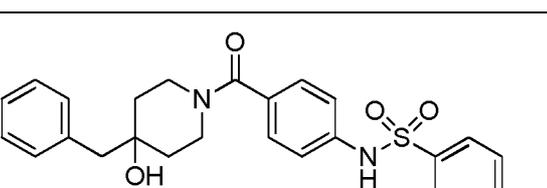
(continuación)

Compuesto n.º	Estructura
275	
276	
277	
278	
280	
281	
283	

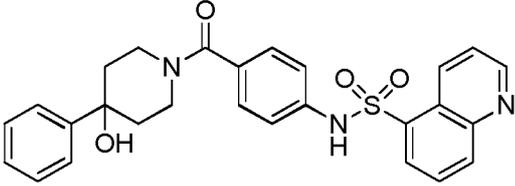
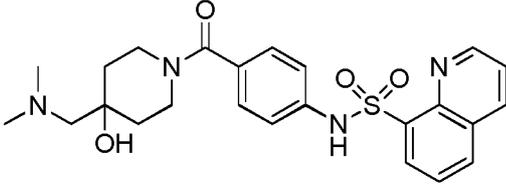
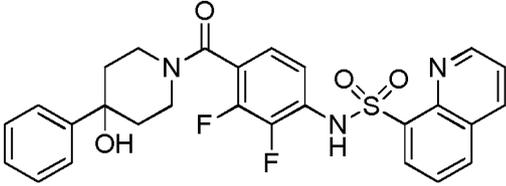
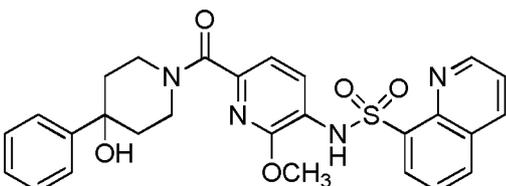
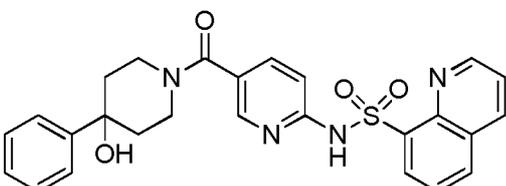
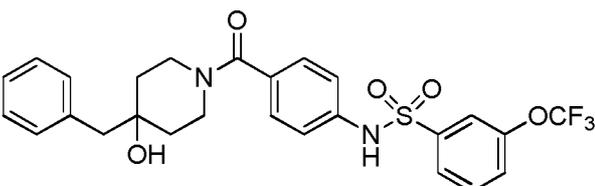
(continuación)

Compuesto n.º	Estructura
284	
285	
286	
287	
288	
289	
290	

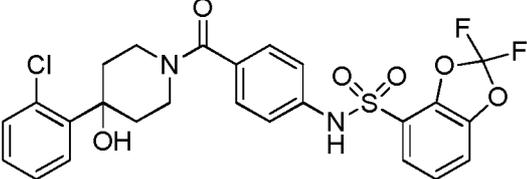
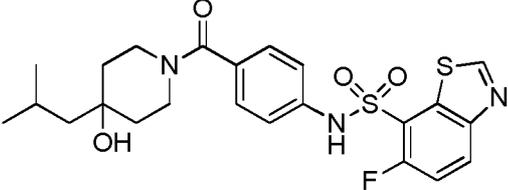
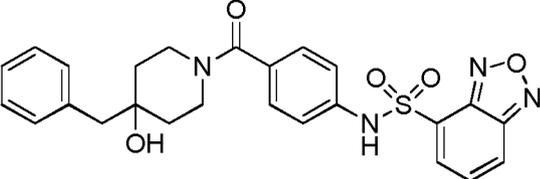
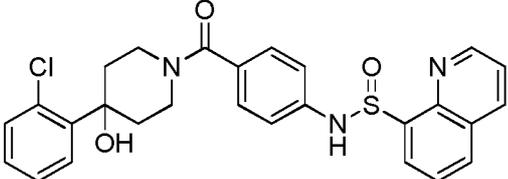
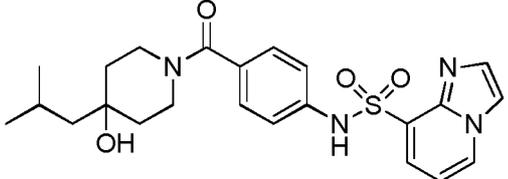
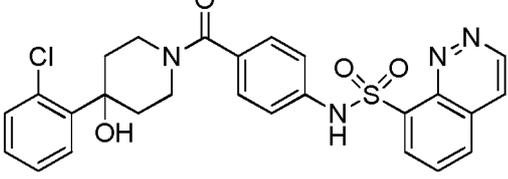
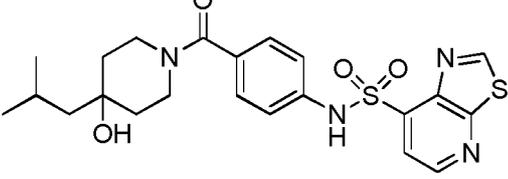
(continuación)

Compuesto n.º	Estructura
292	
293	
294	
296	
297	
298	
299	

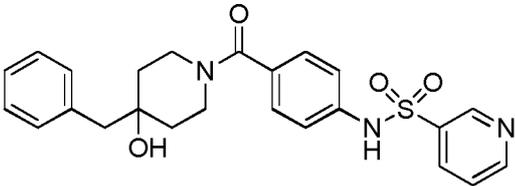
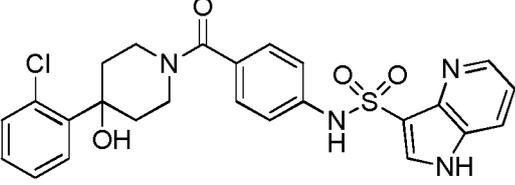
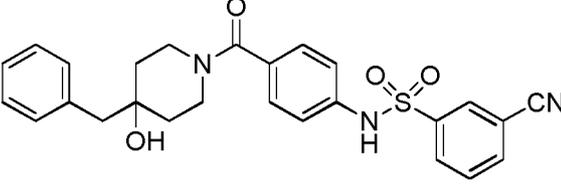
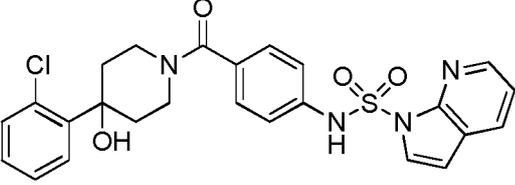
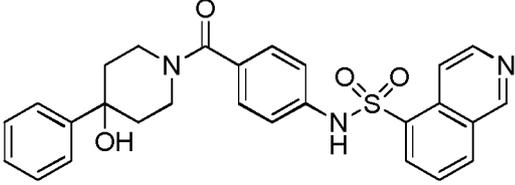
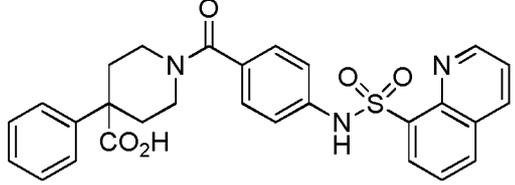
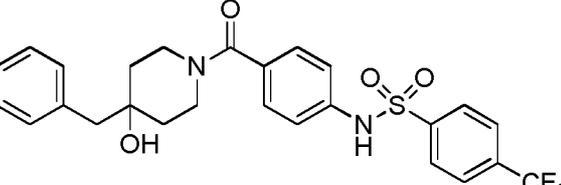
(continuación)

Compuesto n.º	Estructura
300	
301	
302	
303	
304	
306	
307	

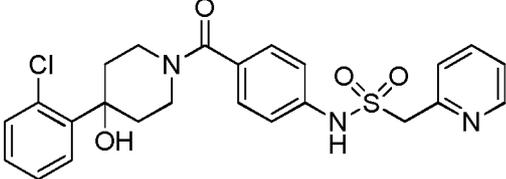
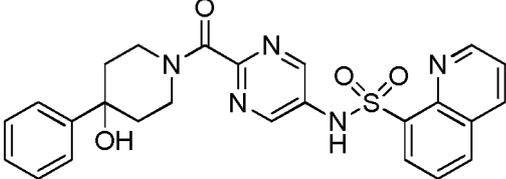
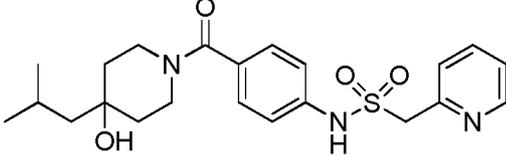
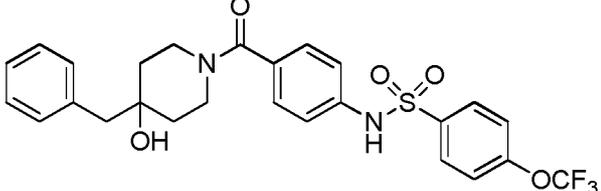
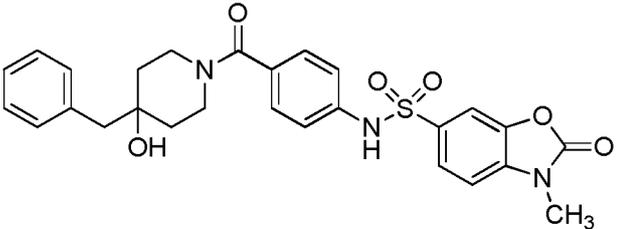
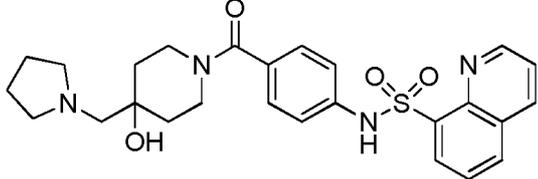
(continuación)

Compuesto n.º	Estructura
308	
309	
310	
311	
312	
313	
314	

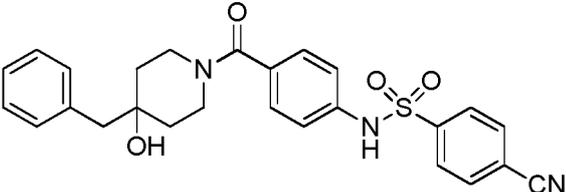
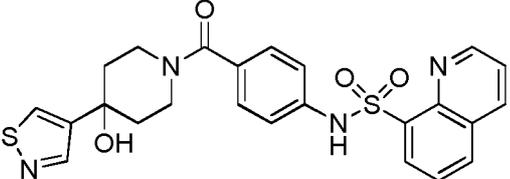
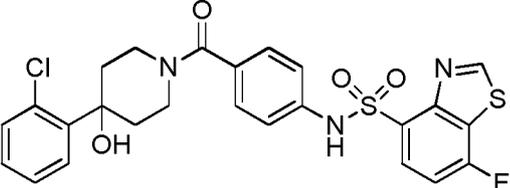
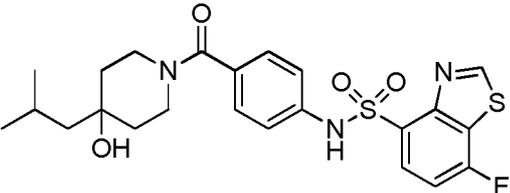
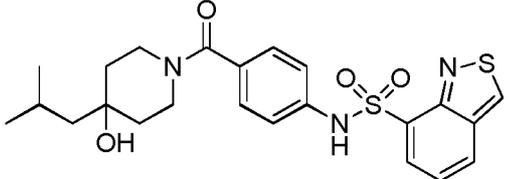
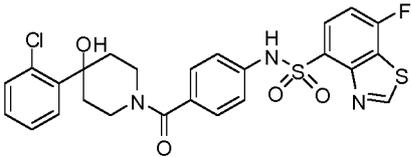
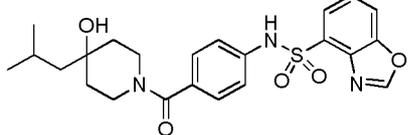
(continuación)

Compuesto n.º	Estructura
315	
316	
317	
318	
319	
320	
321	

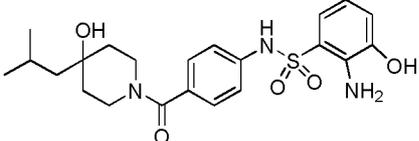
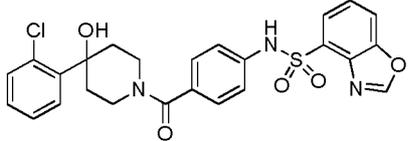
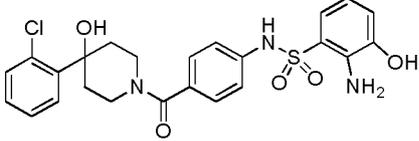
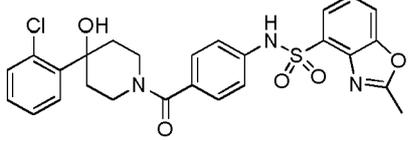
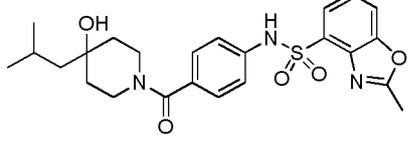
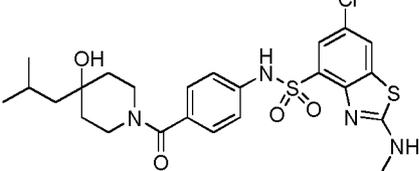
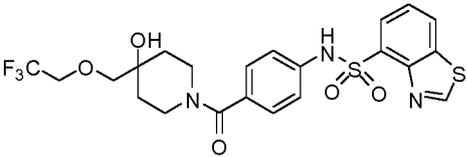
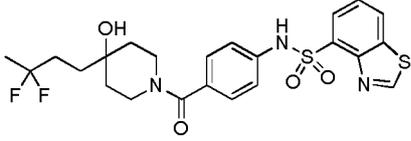
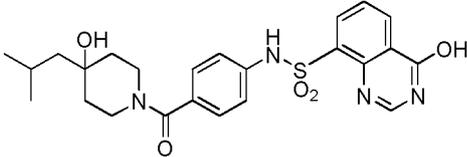
(continuación)

Compuesto n.º	Estructura
322	
323	
324	
325	
326	
327	
330	

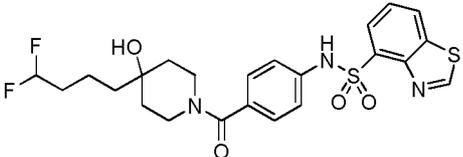
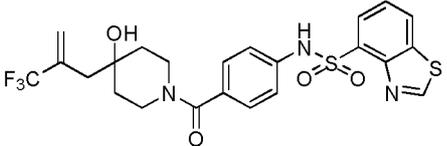
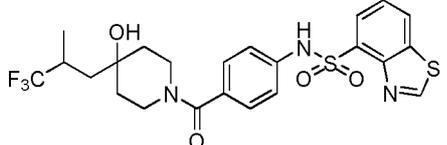
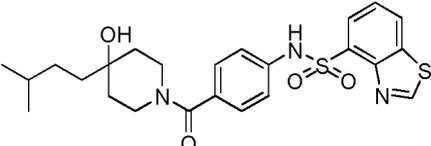
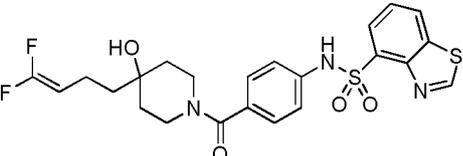
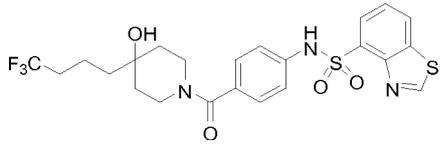
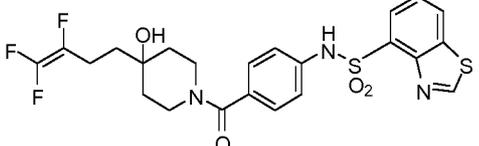
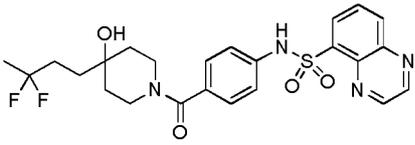
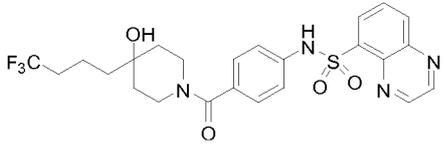
(continuación)

Compuesto n.º	Estructura
331	
353	
368	
372	
376	
377	
378	
379	

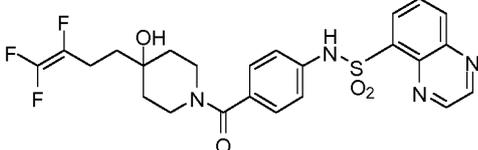
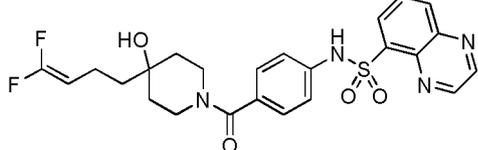
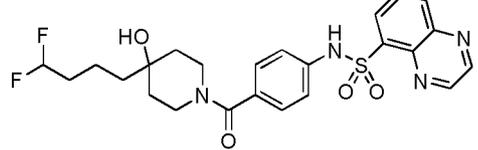
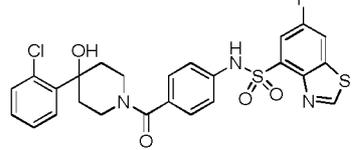
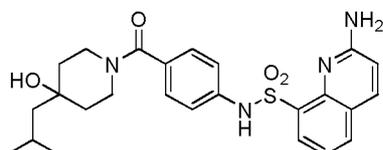
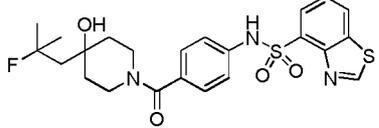
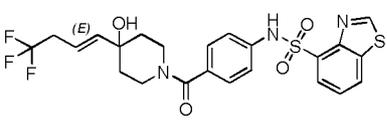
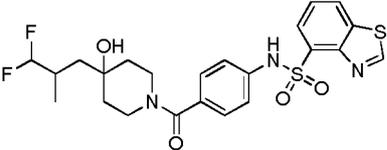
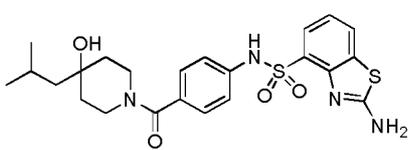
(continuación)

Compuesto n.º	Estructura
380	
381	
382	
383	
384	
385	
386	
387	
388	

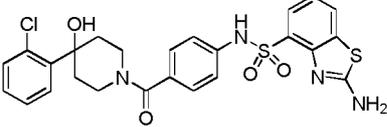
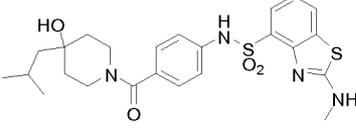
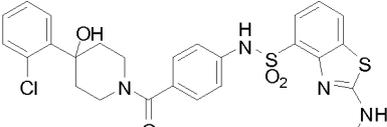
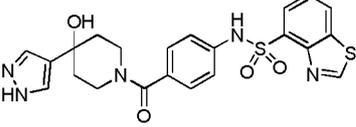
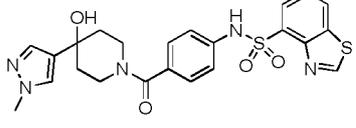
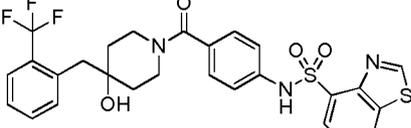
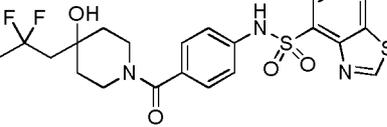
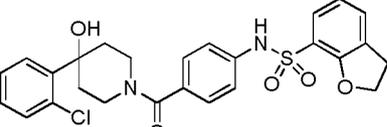
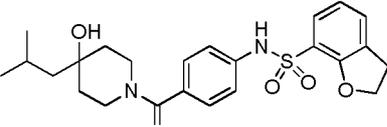
(continuación)

Compuesto n.º	Estructura
389	
390	
391	
392	
393	
394	
395	
396	
397	

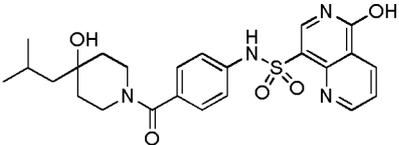
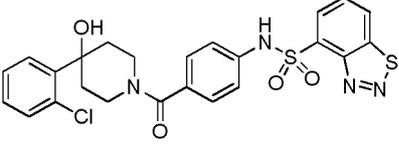
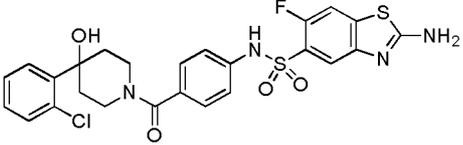
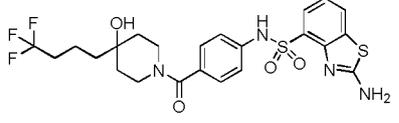
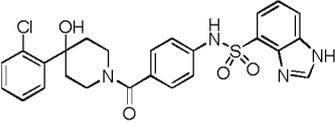
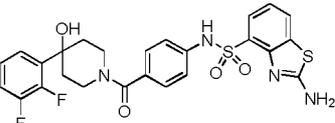
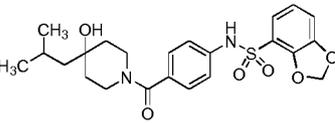
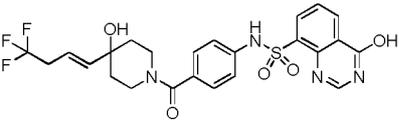
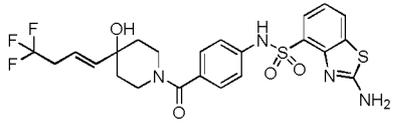
(continuación)

Compuesto n.º	Estructura
398	
399	
400	
401	
402	
403	
404	
405	
406	

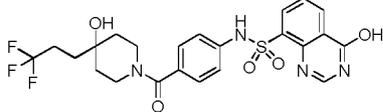
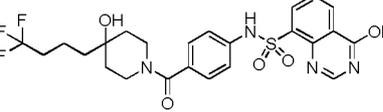
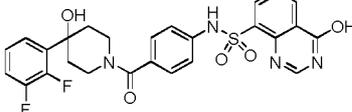
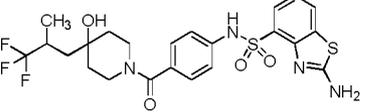
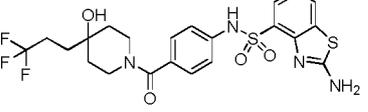
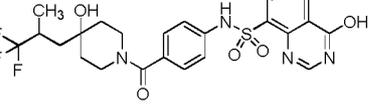
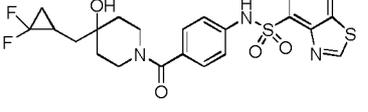
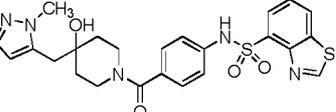
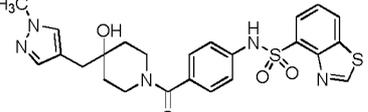
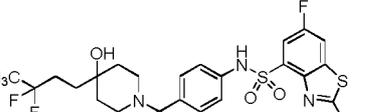
(continuación)

Compuesto n.º	Estructura
407	
408	
409	
410	
411	
412	
413	
414	
415	

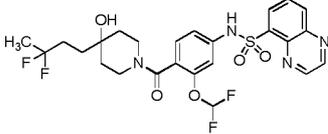
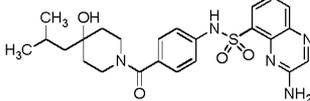
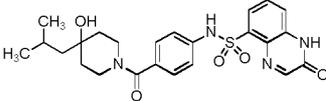
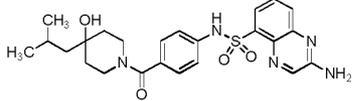
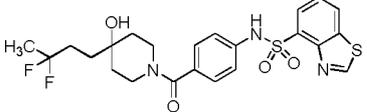
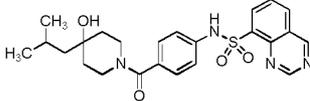
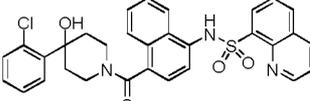
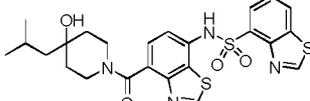
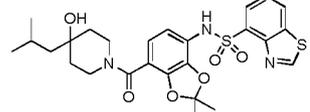
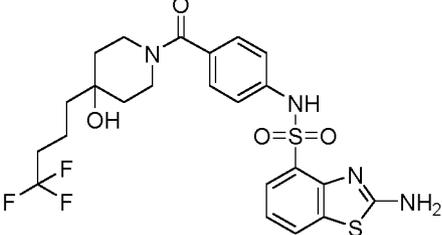
(continuación)

Compuesto n.º	Estructura
416	
417	
418	
419	
420	
421	
422	
423	
424	
425	

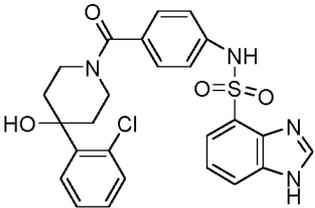
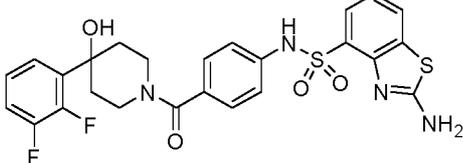
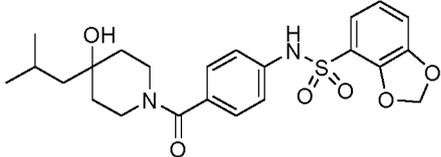
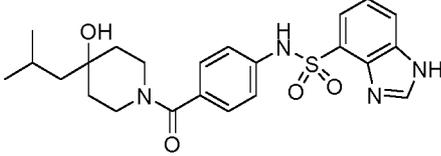
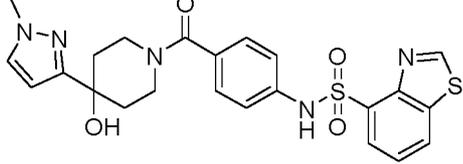
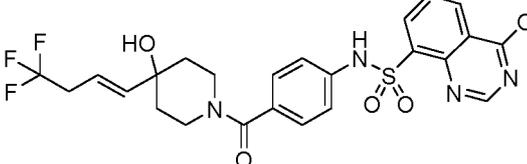
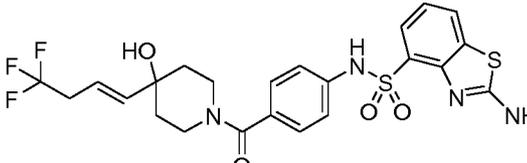
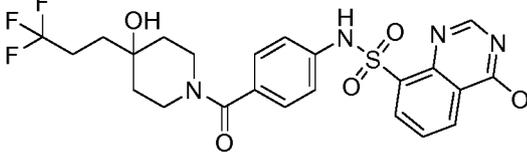
(continuación)

Compuesto n.º	Estructura
426	
427	
428	
429	
430	
431	
432	
433	
434	
435	

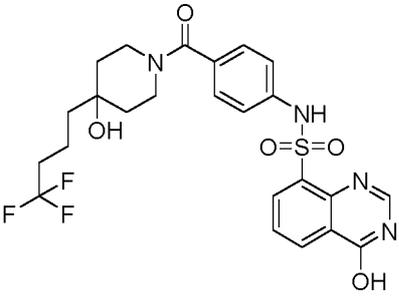
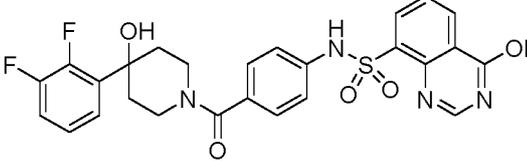
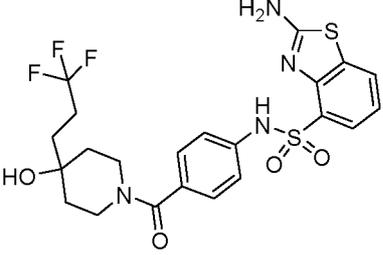
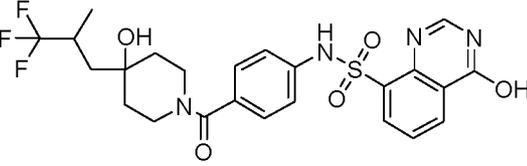
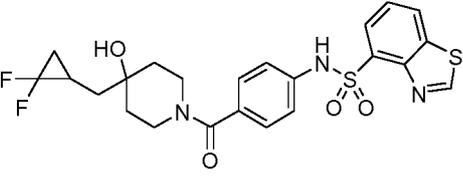
(continuación)

Compuesto n.º	Estructura
436	
437	
438	
439	
440	
441	
442	
443	
444	
445	

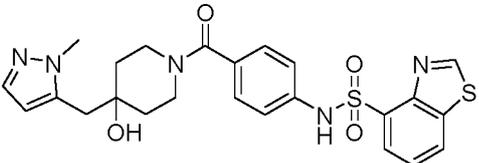
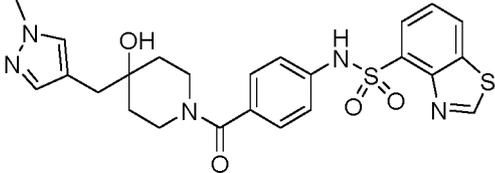
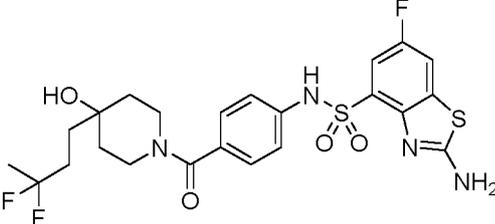
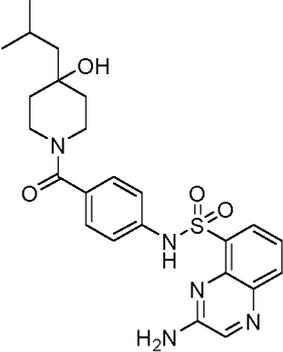
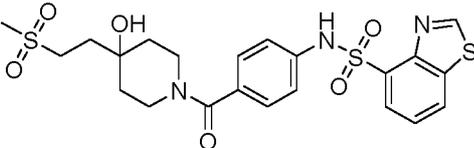
(continuación)

Compuesto n.º	Estructura
446	
447	
448	
449	
450	
451	
452	
453	

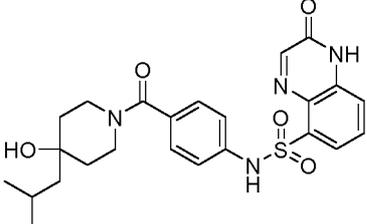
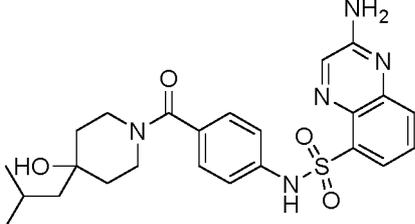
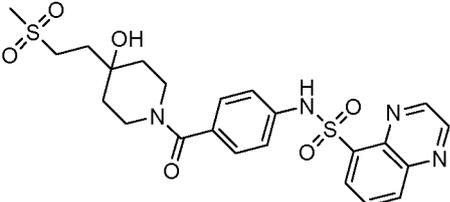
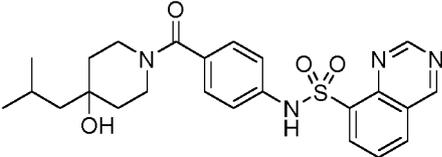
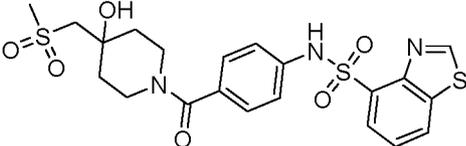
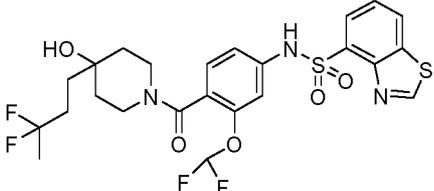
(continuación)

Compuesto n.º	Estructura
454	
455	
456	
457	
458	
459	
460	

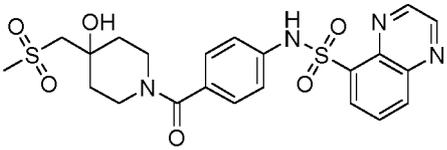
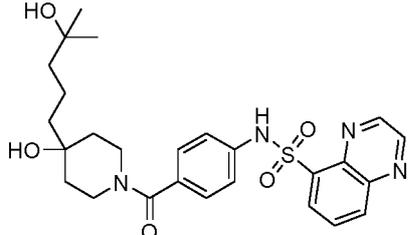
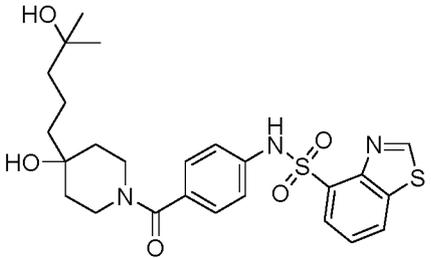
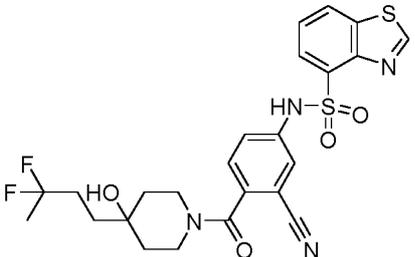
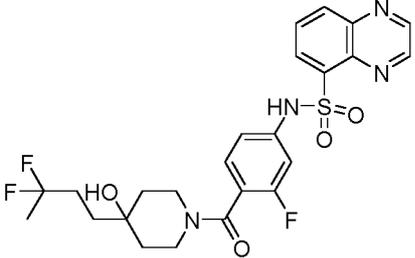
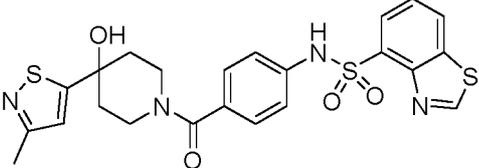
(continuación)

Compuesto n.º	Estructura
461	
462	
463	
464	
465	
466	

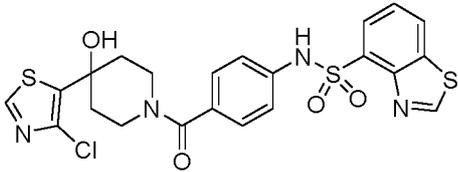
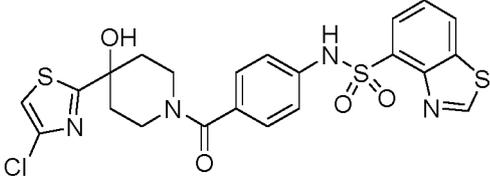
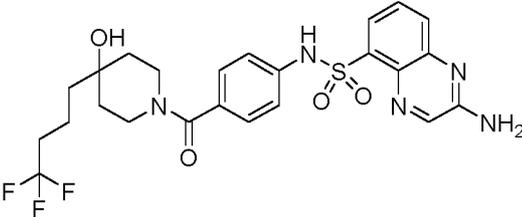
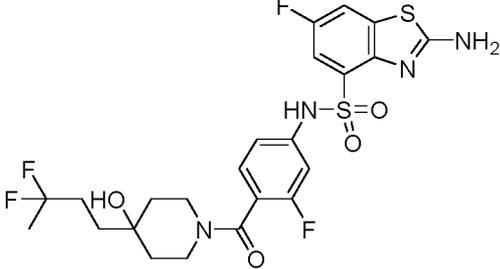
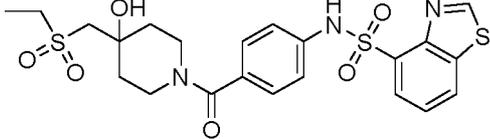
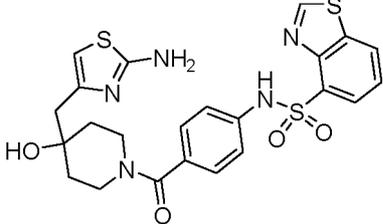
(continuación)

Compuesto n.º	Estructura
467	
468	
469	
470	
471	
472	
473	

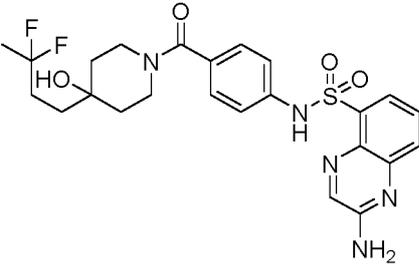
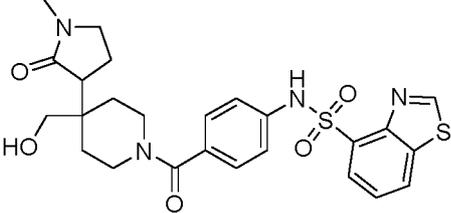
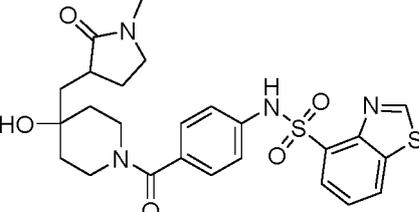
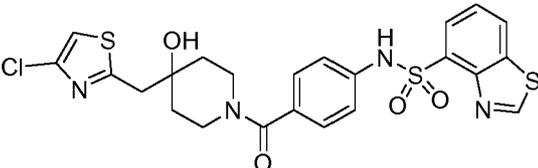
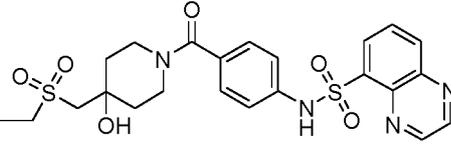
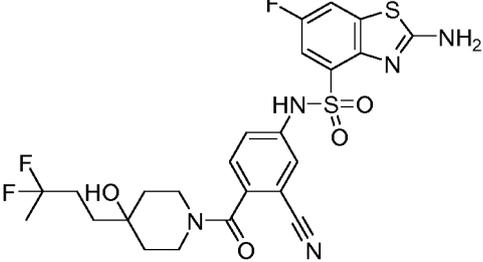
(continuación)

Compuesto n.º	Estructura
474	
475	
476	
477	
478	
479	

(continuación)

Compuesto n.º	Estructura
480	
481	
482	
483	
484	
485	

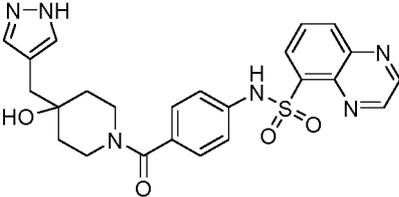
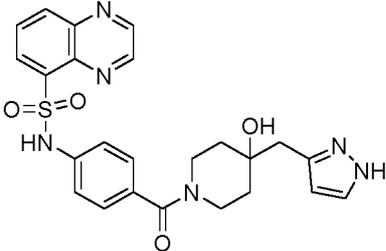
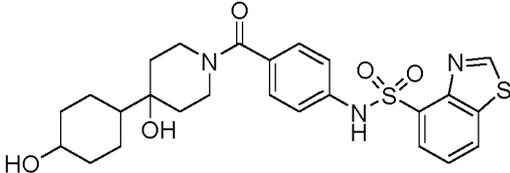
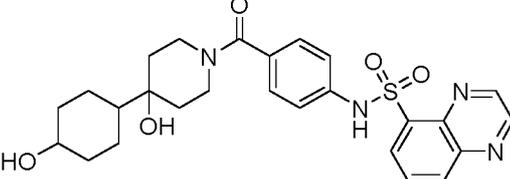
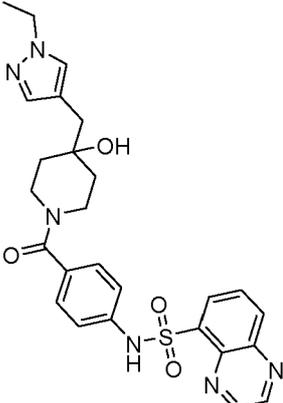
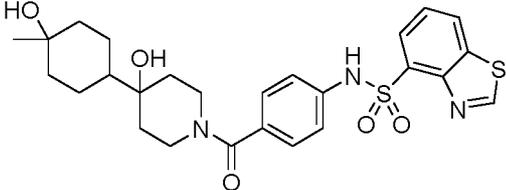
(continuación)

Compuesto n.º	Estructura
486	
487	
488	
489	
490	
491	

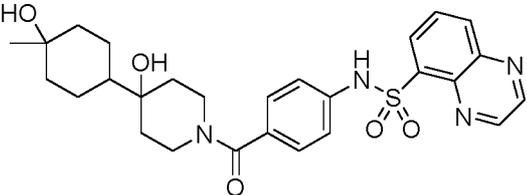
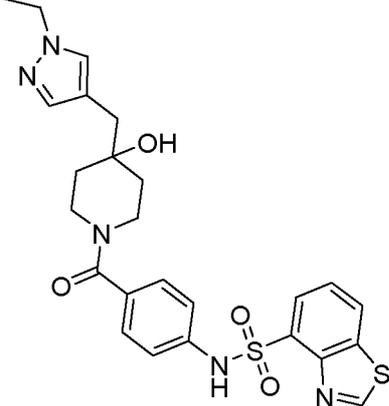
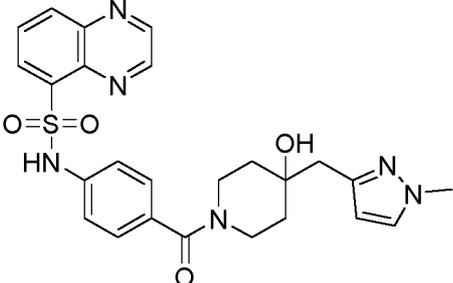
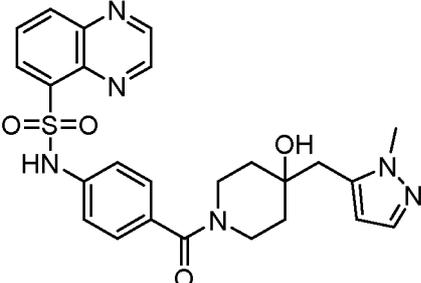
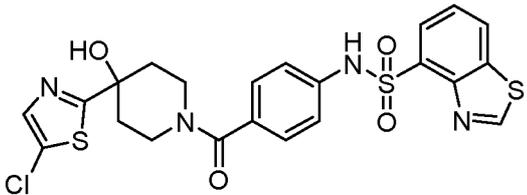
(continuación)

Compuesto n.º	Estructura
492	
493	
494	
495	
496	
497	
498	

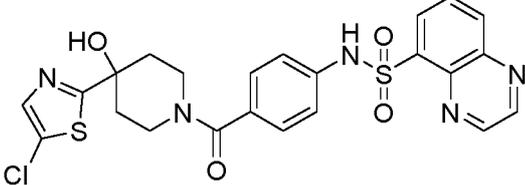
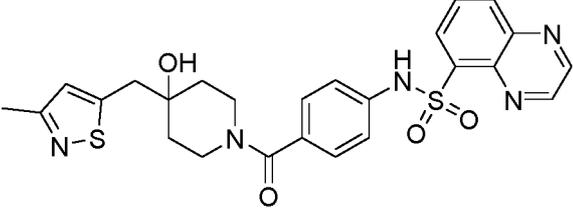
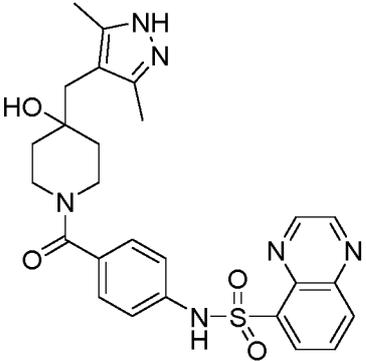
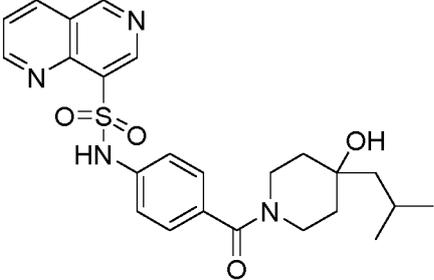
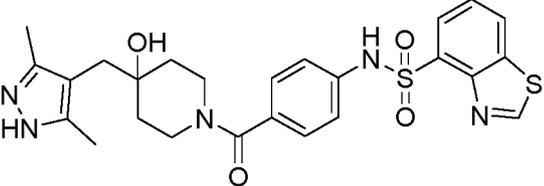
(continuación)

Compuesto n.º	Estructura
499	
500	
501	
502	
503	
504	

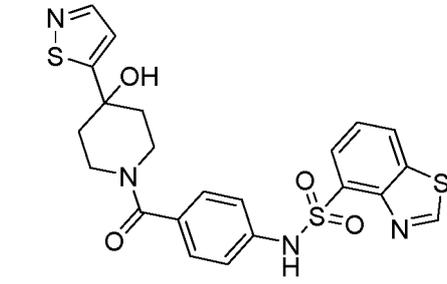
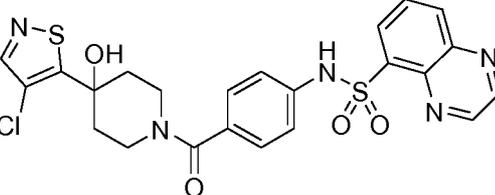
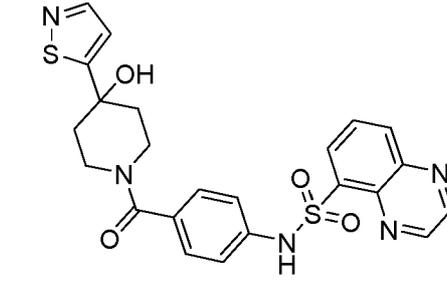
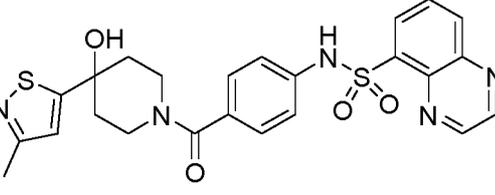
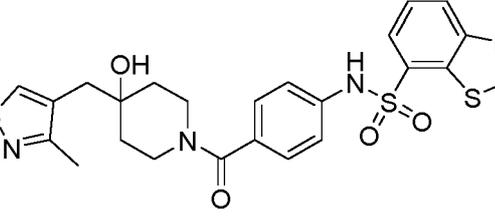
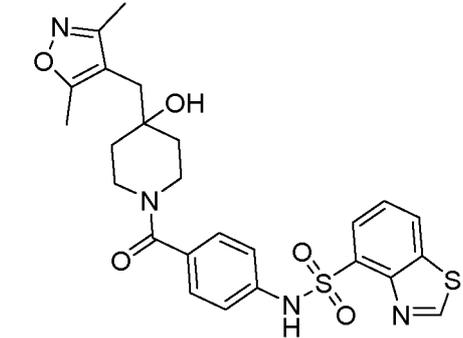
(continuación)

Compuesto n.º	Estructura
505	
506	
507	
508	
509	

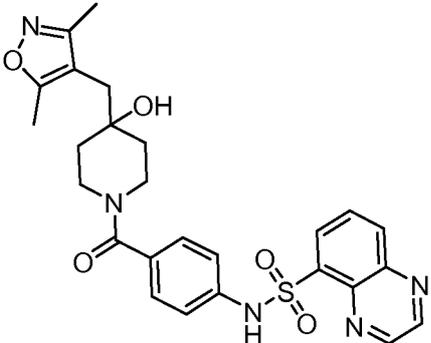
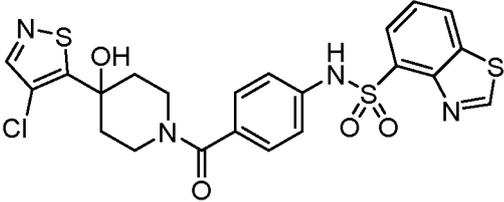
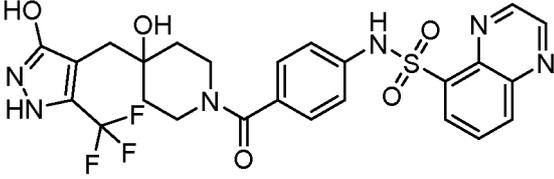
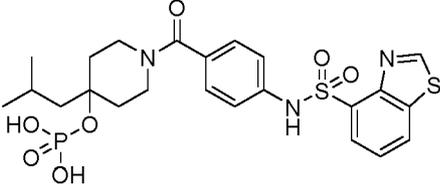
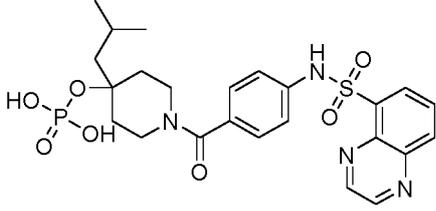
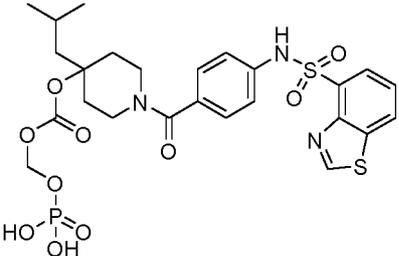
(continuación)

Compuesto n.º	Estructura
510	
511	
512	
513	
514	

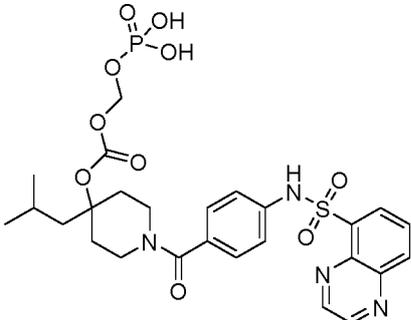
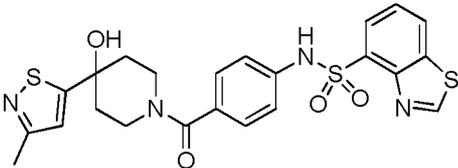
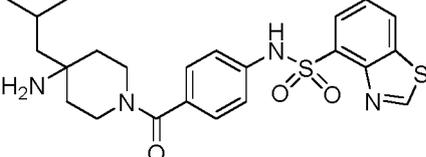
(continuación)

Compuesto n.º	Estructura
515	
516	
517	
518	
519	
520	

(continuación)

Compuesto n.º	Estructura
521	
522	
523	
524	
525	
526	

(continuación)

Compuesto n.º	Estructura
527	
528	
529	

13. Un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable, para su uso en un método de tratamiento de una drepanocitosis.

5 14. Un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable, para su uso en un método de tratamiento de una talasemia.

15. Un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable, para su uso en un método de tratamiento de una betatalasemia.

10 16. Un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable, para su uso en un método de tratamiento de una anemia hemolítica.

15 17. El compuesto para uso según la reivindicación 16, en donde la anemia hemolítica es anemia congénita, o en donde la anemia hemolítica es anemia hemolítica hereditaria no esferocítica, o en donde la anemia hemolítica es esferocitosis hereditaria.