

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 968 733**

51 Int. Cl.:

C07D 417/14 (2006.01)

A61P 25/28 (2006.01)

A61K 31/5377 (2006.01)

A61K 31/496 (2006.01)

A61K 31/551 (2006.01)

A61K 31/553 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **04.12.2019** **PCT/US2019/064514**

87 Fecha y número de publicación internacional: **11.06.2020** **WO20117961**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **04.12.2019** **E 19828102 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **27.09.2023** **EP 3891146**

54 Título: **Derivados morfolinilo, piperazinilo, oxazepanilo y diazepanilo útiles como inhibidores de o-glicoproteína-2-acetamido-2-desoxi-3-d-glucopiranosidasa**

30 Prioridad:

05.12.2018 US 201862775558 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
13.05.2024

73 Titular/es:

**BIOGEN MA INC. (100.0%)
225 Binney Street
Cambridge, MA 02142, US**

72 Inventor/es:

**GENUNG, NATHAN;
GUCKIAN, KEVIN, M.;
VESSELS, JEFFREY;
ZHANG, LEI;
GIANATASSIO, RYAN;
LIN, EDWARD YIN, SHIANG y
XIN, ZHILI**

74 Agente/Representante:

SÁEZ MAESO, Ana

ES 2 968 733 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

Derivados morfolinilo, piperazinilo, oxazepanilo y diazepanilo útiles como inhibidores de o-glicoproteína-2-acetamido-2-desoxi-3-d-glucopiranosidasa

SOLICITUD RELACIONADA

Esta solicitud reivindica el beneficio de la fecha de presentación, bajo 35 U.S.C. artículo 119(e), de la Solicitud Provisional de EE. UU. No. 62/775,558, presentada el 5 de diciembre de 2018.

ANTECEDENTES

Un amplio rango de proteínas celulares, tanto nucleares como citoplásmicas, se modifican tras la traducción mediante adición del monosacárido 2-acetamido-2-desoxi-β-D-glucopiranosido (β-N-acetil glucosamina) que se une mediante un enlace O-glicosídico. Este monosacárido se refiere generalmente como N-acetilglucosamina unida por O u O-GlcNAc. La enzima responsable de la unión posterior a la traducción de β-N-acetilglucosamina (GlcNAc) a residuos específicos de serina y treonina de diversas proteínas nucleocitoplásmicas es la O-GlcNAc transferasa (OGTasa). Una segunda enzima, conocida como O-glicoproteína-2-acetamido-2-desoxi-3-D-glucopiranosidasa, O-GlcNAcasa u OGA, elimina esta modificación posterior a la traducción para liberar proteínas, lo cual hace que la modificación de O-GlcNAc sea un ciclo dinámico que se produce varias veces durante la vida de una proteína.

Las proteínas modificadas con O-GlcNAc regulan un amplio rango de funciones celulares vitales que incluyen, p. ej., transcripción, degradación proteosómica y señalización celular. También se encuentra O-GlcNAc en muchas proteínas estructurales, incluida la proteína citoesquelética "tau", responsable de la estabilización de una red celular clave de microtúbulos, que es esencial para la distribución de proteínas y nutrientes en las neuronas. De manera relevante, se ha implicado claramente a tau en la etiología de diversas enfermedades, incluidas tauopatías, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, demencia y cáncer.

Está bien establecido que la enfermedad de Alzheimer y diversas tauopatías relacionadas, incluidas parálisis supranuclear progresiva (PSP) y esclerosis lateral amiotrófica (ELA), se caracterizan, en parte, por el desarrollo de ovillos neurofibrilares (NFT). Estos NFT son agregados de filamentos helicoidales emparejados (PHF) y están compuestos por una forma anómala de tau. En pacientes con AD, tau experimenta hiperfosforilación, con lo cual altera su función normal, forma PHF y, en última instancia, se agrega para formar NFT.

En el cerebro humano se encuentran seis isoformas de tau. En pacientes con AD, las seis isoformas de tau se encuentran en NFT, y todas ellas están notoriamente hiperfosforiladas. En el tejido cerebral sano, tau porta solamente 2 o 3 grupos fosfato, mientras que los encontrados en cerebros de pacientes con AD portan 8 grupos fosfato, de promedio.

Recientemente, ha surgido que los aumentos en los niveles de fosforilación producen menores niveles de O-GlcNAc y, de forma inversa, mayores niveles de O-GlcNAc se correlacionan con menores niveles de fosforilación. Se ha mostrado que una menor disponibilidad de glucosa en el cerebro produce hiperfosforilación de tau. La alteración gradual del metabolismo y transporte de glucosa conduce a una disminución de O-GlcNAc e hiperfosforilación de tau (y otras proteínas). Por consiguiente, la inhibición de O-GlcNAcasa, que evita la hiperfosforilación de tau evitando la eliminación de O-GlcNAc de tau, debería compensar el deterioro del metabolismo de la glucosa relacionado con la edad en los cerebros de individuos sanos, así como de pacientes que padecen enfermedad de la enfermedad de Alzheimer o enfermedades neurodegenerativas relacionadas.

No obstante, una de las principales dificultades en el desarrollo de inhibidores para bloquear la función de glicosidasas de mamífero, incluida O-GlcNAcasa, es el gran número de enzimas funcionalmente relacionadas presentes en tejidos de eucariotas superiores. Por consiguiente, el uso de inhibidores no selectivos en el estudio de la función fisiológica celular y de organismos de una enzima particular es complejo debido al surgimiento de fenotipos complejos a partir de la inhibición concomitante de dichas enzimas funcionalmente relacionadas. En el caso de las β-N-acetilglucosaminidasas, los compuestos existentes que actúan bloqueando la función de O-GlcNAcasa no son específicos y actúan potencialmente en la inhibición de β-hexosaminidasas lisosómicas.

WO2018/109198 divulga determinados inhibidores de OGA bicíclicos. WO2018/109202 divulga determinados inhibidores de OGA monocíclicos.

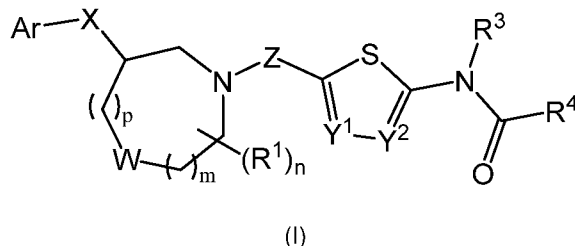
A la vista del desafío técnico anterior, y dado el potencial de regulación de O-GlcNAcasa para el tratamiento de AD, tauopatías y otras enfermedades neurológicas, sigue existiendo una necesidad de desarrollar inhibidores de O-GlcNAcasa potentes y selectivos.

COMPENDIO

En la presente memoria se describen compuestos que son útiles para tratar diversas enfermedades, trastornos y

afecciones médicas, incluidas, pero no limitadas a, las asociadas con proteínas que están modificadas por O-GlcNAcase.

Una primera realización de un compuesto de la presente invención se representa por la siguiente fórmula estructural:



una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

Ar es un arilo opcionalmente sustituido de 5 a 10 miembros o un heteroarilo opcionalmente sustituido de 5 a 10 miembros, en donde Ar no es un heteroarilo bicíclico de 9 miembros, que tiene de 1 a 4 átomos de nitrógeno;

W es O o NR^d ;

X es $\text{--CR}^2\text{R}^2$, $\text{--(CR}^2\text{R}^2)_2$, $\text{--(CR}^2\text{R}^2)\text{O--}$ o $\text{--O(CR}^2\text{R}^2)\text{--}$;

Y^1 e Y^2 son cada uno CR^c o N, en donde al menos uno de Y^1 o Y^2 es N;

Z es $\text{--CR}^2\text{R}^2$, --C(=O) , $\text{--(CR}^2\text{R}^2)_2$ o $\text{--CH}_2\text{C(=O)}$;

R^c es --H , halo, alquilo $\text{--C}_1\text{--C}_4$ o haloalquilo $\text{--C}_1\text{--C}_4$;

R^d es --H , alquilo $\text{C}_1\text{--C}_4$, haloalquilo $\text{C}_1\text{--C}_4$, o $\text{--C(=O)alquilo C}_1\text{--C}_4$;

m es 1 o 2;

p es 0 o 1, en donde la suma de m y p es 1;

n es 0 o un número entero de 1 a 9;

cuando n es distinto de 0, R^1 , para cada aparición, es independientemente halo, alquilo $\text{--C}_1\text{--C}_4$, haloalquilo $\text{--C}_1\text{--C}_4$, o alcoxi $\text{--C}_1\text{--C}_4$;

R^2 , para cada aparición, es independientemente --H , halo, alquilo $\text{--C}_1\text{--C}_4$, haloalquilo $\text{--C}_1\text{--C}_4$, cicloalquilo $\text{--C}_3\text{--C}_{10}$, o halocicloalquilo $\text{--C}_3\text{--C}_{10}$;

alternativamente dos R^2 , junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman un cicloalquilo $\text{--C}_3\text{--C}_{10}$;

R^3 es --H o alquilo $\text{--C}_1\text{--C}_4$; y

R^4 es --H , alquilo $\text{--C}_1\text{--C}_4$, haloalquilo $\text{--C}_1\text{--C}_4$ o cicloalquilo $\text{--C}_3\text{--C}_6$;

o, alternativamente, R^3 y R^4 tomados junto con sus átomos intervinientes forman un heterociclilo opcionalmente sustituido de 5 a 7 miembros.

Se proporciona una composición farmacéutica que comprende al menos un compuesto descrito en la presente memoria o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable.

También se proporciona una cantidad efectiva de un compuesto descrito en la presente memoria o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o una composición farmacéutica que comprende al menos un compuesto descrito en la presente memoria, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable, para su uso en el tratamiento de un sujeto con una enfermedad o afección seleccionada de una enfermedad neurodegenerativa, una tauopatía, diabetes, cáncer y estrés.

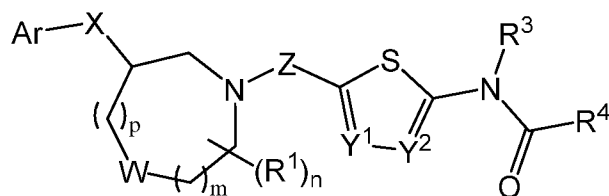
También se proporciona una cantidad efectiva de un compuesto descrito en la presente memoria o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o una composición farmacéutica que comprende al menos un compuesto descrito en la presente memoria, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable, para su uso en la inhibición de O-GlcNAcase en un sujeto que lo necesita.

También se proporciona una cantidad efectiva de un compuesto descrito en la presente memoria o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o una composición farmacéutica que comprende al menos un compuesto descrito en la presente memoria, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable, para su uso en el tratamiento de una enfermedad o afección caracterizada por la hiperfosforilación de tau en el cerebro. En una realización, la enfermedad o afección caracterizada por hiperfosforilación de tau en el cerebro es la enfermedad de Alzheimer.

DESCRIPCIÓN DETALLADA

En la presente memoria se describen compuestos que son útiles para tratar diversas enfermedades, trastornos y afecciones médicas, incluidas, pero no limitadas a, las asociadas con proteínas que están modificadas por O-GlcNAcase.

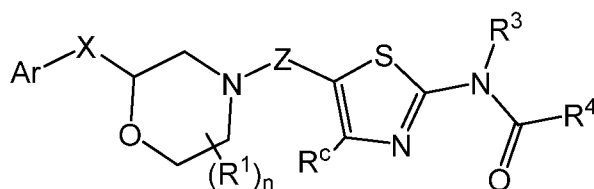
En una primera realización, un compuesto de la presente invención se representa por la siguiente fórmula estructural (I):



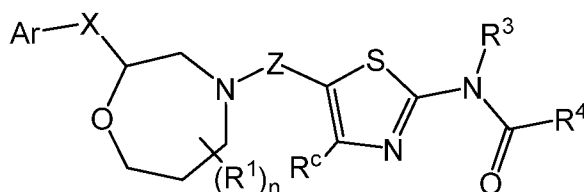
(I)

una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde las variables son como se definieron anteriormente en el compendio para un compuesto representado por la fórmula (IA) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

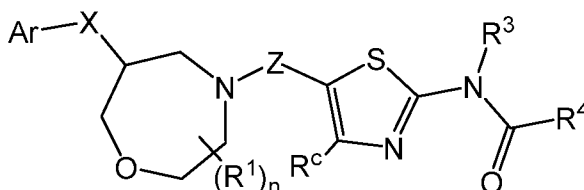
En una segunda realización, un compuesto de la presente invención se representa por una de las siguientes fórmulas estructurales (IIA), (IIB), (IIB') o (IIC):



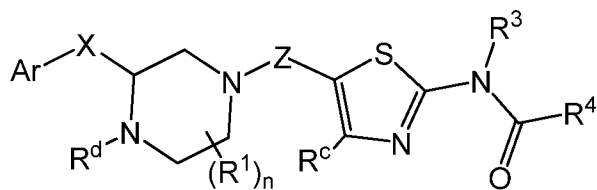
(IIA)



(IIB)



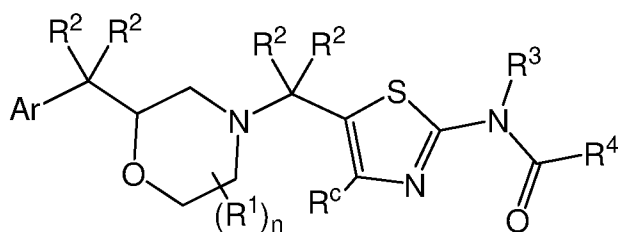
(IIB')



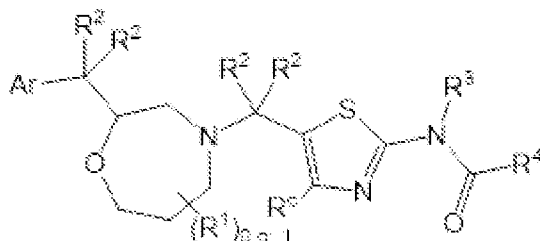
(IIC)

5 una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; en donde R^1 es halo o alquilo $-C_1-C_4$; en donde las variables restantes son como se definieron en la primera realización.

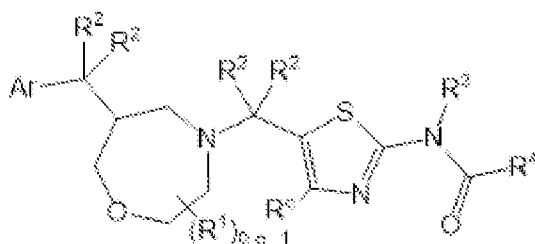
En una tercera realización, un compuesto de la invención se representa por una de las siguientes fórmulas estructurales (IIIA), (IIIB) y (IIIB'):



(IIIA)



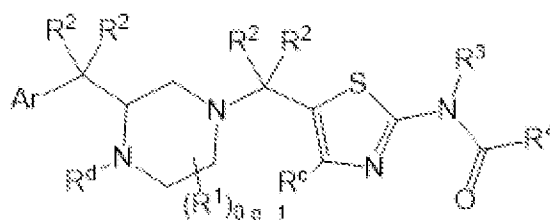
(IIIB)



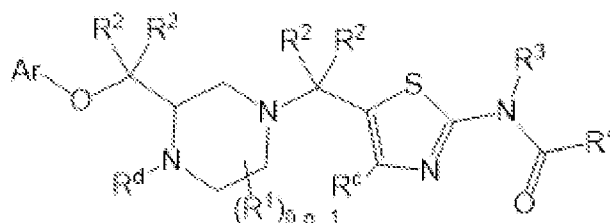
(IIIB')

una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; en donde R^2 , para cada aparición, es independientemente $-H$ o alquilo C_1-C_4 ; y en donde el resto de las variables son como se definieron en la primera o la segunda realización.

En una cuarta realización, un compuesto de la invención se representa por una de las siguientes fórmulas estructurales (IIIC-1) y (IIIC-2):



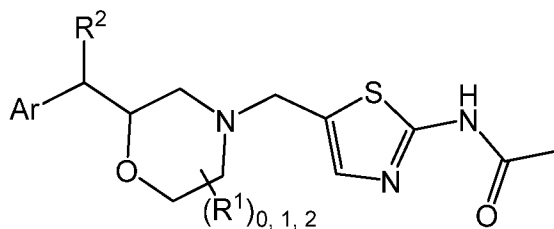
(IIIC-1)



(IIIC-2)

una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde: R^d es $-H$, alquilo $-C_1-C_4$, o $-C(=O)$ alquilo C_1-C_4 ; R^1 es alquilo $-C_1-C_4$; R^2 , para cada aparición, es independientemente $-H$ o alquilo C_1-C_4 ; y en donde el resto de las variables son como se definieron en la primera o segunda realización.

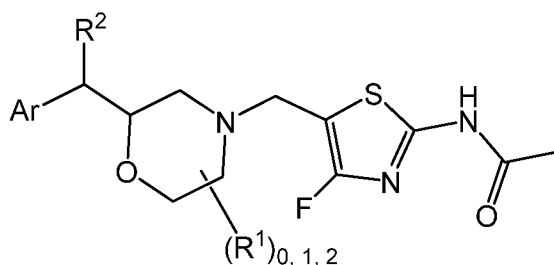
En una quinta realización, un compuesto de la invención se representa por la siguiente fórmula estructural (IVA):



(IVA)

una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; en donde R^1 es alquilo $-C_1-C_4$ y en donde R^2 es $-H$, $-CH_3$ o $-CH_2CH_3$; y en donde el resto de las variables son como se definieron en la primera, la segunda o la tercera realización.

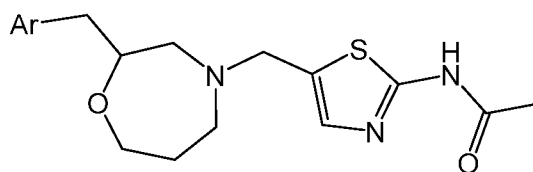
En una sexta realización, un compuesto de la invención se representa por la siguiente fórmula estructural (IVA'):



(IVA')

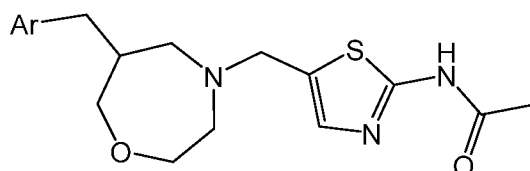
una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; en donde R^1 es alquilo $-C_1-C_4$ y en donde R^2 es $-H$, $-CH_3$ o $-CH_2CH_3$; y en donde el resto de las variables son como se definieron en la primera, la segunda o la tercera realización.

En una séptima realización, un compuesto de la invención se representa por una de las siguientes fórmulas estructurales (IVB) y (IVB'):



(IVB)

5

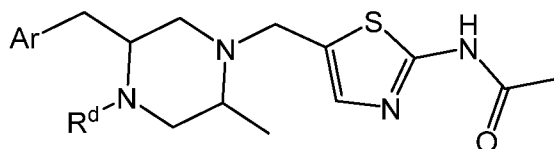


(IVB')

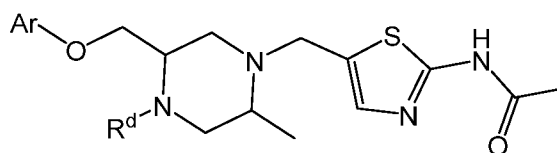
10 una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; en donde Ar es como se definió en la primera, la segunda o la tercera realización.

En una octava realización, un compuesto de la invención se representa por una de las siguientes fórmulas estructurales (IVC-1) y (IVC-2):

15



(IVC-1) o

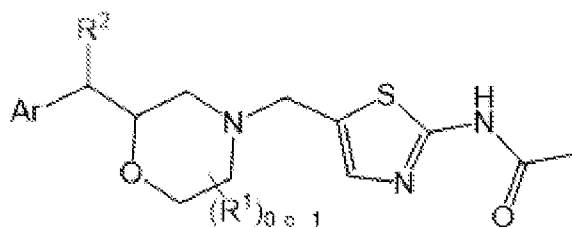


(IVC-2)

20

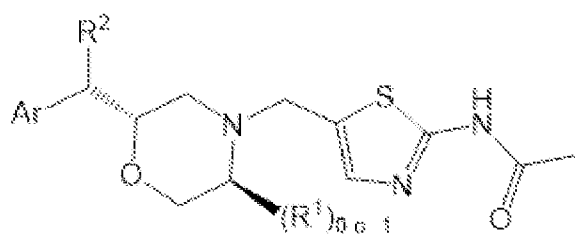
25 una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; en donde R^d es -H, -CH₃, -CH₂CH₃ o -C(=O)CH₃; en donde el resto de las variables son como se definieron en la primera, la segunda o la cuarta realización.

En una novena realización, un compuesto de la invención se representa por una de las siguientes fórmulas estructurales (VA), (VA-1), (VA-2), (VA-3), (VC-1) y (VC-2):

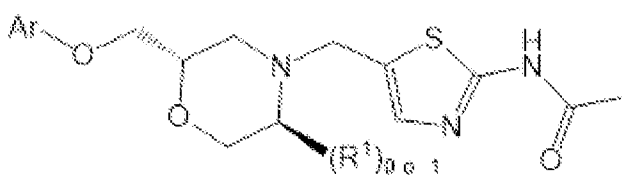


(VA)

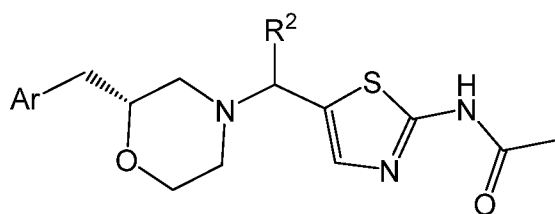
30



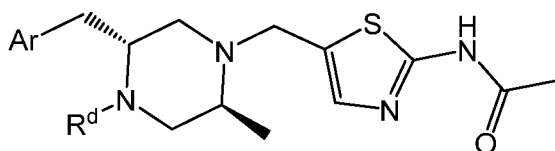
(VA-1)



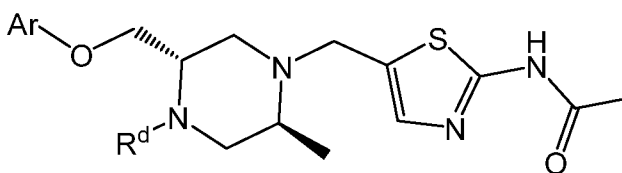
(VA-2)



(VA-3)



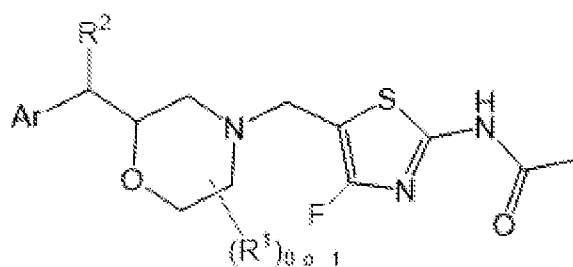
(VC-1)



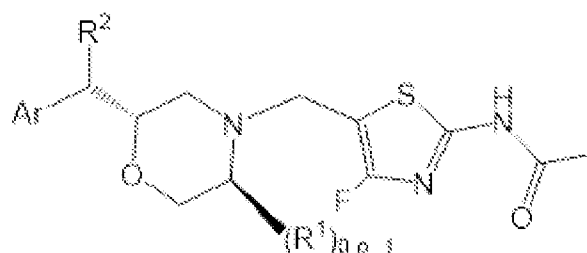
(VC-2)

una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; en donde R¹ es -CH₃; R² es -H o -CH₃; y Ar es como se definió en la primera, la segunda, la cuarta o la octava realización.

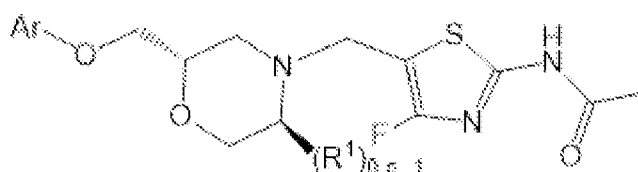
En una décima realización, un compuesto de la invención se representa por una de las siguientes fórmulas estructurales (VA'), (VA'-1), (VA'-2), (VA'-3)



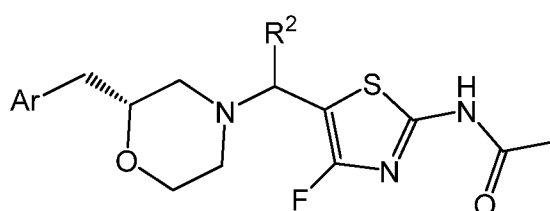
(VA')



(VA'-1)



(VA'-2)



(VA'-3)

una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; en donde R^1 es $-CH_3$; y R^2 es $-H$ o $-CH_3$; y Ar es como se definió en la primera o la segunda realización.

En una decimoprimerá realización, en un compuesto de la invención según la primera, la segunda, la tercera, la cuarta, la quinta, la sexta, la séptima, la octava, la novena o la décima realización, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, Ar es un heteroarilo monocíclico de 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido.

En una decimosegunda realización, en un compuesto de la invención según la primera, la segunda, la tercera, la cuarta, la quinta, la sexta, la séptima, la octava, la novena, la décima o la decimoprimerá realización, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, Ar es un heteroarilo monocíclico de 6 miembros opcionalmente sustituido, que comprende uno o más átomos de nitrógeno.

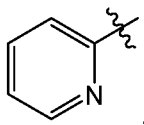
En una decimotercera realización, en un compuesto de la invención según la primera, la segunda, la tercera, la cuarta, la quinta, la sexta, la séptima, la octava, la novena, la décima, la decimoprimerá o la decimosegunda realización, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, Ar es un piridinilo opcionalmente sustituido, un pirimidinilo

opcionalmente sustituido o un pirazinilo opcionalmente sustituido.

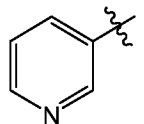
En una decimocuarta realización, en un compuesto de la invención según la primera, la segunda, la tercera, la cuarta, la quinta, la sexta, la séptima, la octava, la novena o la décima realización, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, Ar es un heteroarilo monocíclico opcionalmente sustituido, que comprende uno o más átomos de nitrógeno.

En una decimoquinta realización, en un compuesto de la invención según la primera, la segunda, la tercera, la cuarta, la quinta, la sexta, la séptima, la octava, la novena, la décima, la decimoprimera, la decimosegunda o la decimotercera realización, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, Ar es un piridinilo, pirimidinilo opcionalmente sustituido o pirazinilo opcionalmente sustituido.

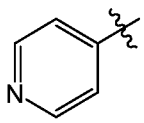
En una decimosexta realización, en un compuesto de la invención según la primera, la segunda, la tercera, la cuarta, la quinta, la sexta, la séptima, la octava, la novena, la décima, la decimoprimera, la decimosegunda, la decimotercera o la decimocuarta realización, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, Ar es



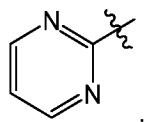
opcionalmente sustituido



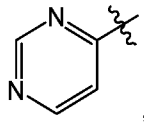
opcionalmente sustituido



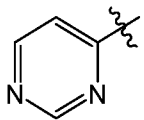
opcionalmente sustituido



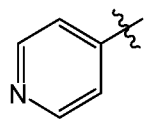
opcionalmente sustituido



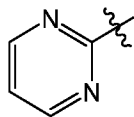
o opcionalmente sustituido



En una decimoséptima realización, en un compuesto de la invención según la primera, la segunda, la tercera, la cuarta, la quinta, la sexta, la séptima, la octava, la novena, la décima, la decimoprimera, la decimosegunda, la decimotercera, la decimocuarta o la decimoquinta realización, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, Ar es



o opcionalmente sustituido



5

En una decimooctava realización, en un compuesto de la invención según la primera, la segunda, la tercera, la cuarta, la quinta, la sexta, la séptima, la octava, la novena, la décima, la decimoprimer, la decimosegunda, la decimotercera, la decimocuarta, la decimoquinta, la decimosexta o la decimoséptima realización, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde Ar está opcionalmente sustituido con uno o más (p. ej., dos, tres, cuatro, etc.) grupos seleccionados de alquilo C₁-C₄, haloalquilo C₁-C₄, cicloalquilo C₃-C₆, heterociclilo C₃-C₆, halo, -CN, -NO₂, -OR^z, -NR^xR^y, -S(O)_iR^x, -NR^xS(O)_iR^y, -S(O)_iNR^xR^y, -C(=O)OR^x, -OC(=O)OR^x, -C(=S)OR^y, -O(C=S)R^x, -C(=O)NR^xR^y, -NR^xC(=O)R^y, -C(=S)NR^xR^y, -NR^xC(=S)R^y, -NR^x(C=O)OR^y, -O(C=O)NR^xR^y, -NR^x(C=S)OR^y, -O(C=S)NR^xR^y, -NR^x(C=O)NR^xR^y, -NR^x(C=S)NR^xR^y, -C(=S)R^x, -C(=O)R^x, fenilo y heteroarilo monocíclico; en donde

15

el sustituyente grupo alquilo C₁-C₄ en Ar está opcionalmente sustituido con -CN, -NO₂, -OR^z, -NR^xR^y, -S(O)_iR^x, -NR^xS(O)_iR^y, -S(O)_iNR^xR^y, -C(=O)OR^x, -OC(=O)OR^x, -C(=S)OR^x, -O(C=S)R^x, -C(=O)NR^xR^y, -NR^xC(=O)R^y, -C(=S)NR^xR^y, -NR^xC(=S)R^y, -NR^x(C=O)OR^y, -O(C=O)NR^xR^y, -NR^x(C=S)OR^y, -O(C=S)NR^xR^y, -NR^x(C=O)NR^xR^y, -NR^x(C=S)NR^xR^y, -C(=S)R^x y -C(=O)R^y, cicloalquilo C₃-C₆ (opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados de -CH₃, halometilo, halo, metoxi y halometoxi), heteroarilo monocíclico (opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados de -CH₃, halometilo, halo, metoxi o halometoxi) y fenilo (opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados de -CH₃, halometilo, halo, metoxi y halometoxi);

20

el sustituyente grupo cicloalquilo C₃-C₆, heterociclilo C₃-C₆, fenilo y heteroarilo monocíclico en Ar están opcionalmente e independientemente sustituidos con alquilo C₁-C₄, haloalquilo C₁-C₄, halo, -CN, -NO₂, -OR^z, -NR^xR^y, -S(O)_iR^x, -NR^xS(O)_iR^y, -S(O)_iNR^xR^y, -C(=O)OR^x, -OC(=O)OR^x, -C(=S)OR^x, -O(C=S)R^y, -C(=O)NR^xR^y, -NR^xC(=O)R^y, -C(=S)NR^xR^y, -NR^xC(=S)R^y, -NR^x(C=O)OR^y, -O(C=O)NR^xR^y, -NR^x(C=S)OR^y, -O(C=S)NR^xR^y, -NR^x(C=O)NR^xR^y, -NR^x(C=S)NR^xR^y, -C(=S)R^x y -C(=O)R^x;

25

cada R^x y cada R^y es independientemente -H, alquilo C₁-C₄ o cicloalquilo C₃-C₈; en donde el alquilo C₁-C₄ o cicloalquilo C₃-C₈ representados por R^x o R^y están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados de halo, hidroxilo, cicloalquilo C₃-C₆ y fenilo (opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados de -CH₃, halometilo, halo, metoxi o halometoxi);

30

R^z es -H, alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, cicloalquilo C₃-C₈ o heterociclilo C₃-C₈; en donde el grupo alquilo C₁-C₄ o cicloalquilo C₃-C₈ representado por R^z está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de -CN, halo, hidroxilo, alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, cicloalquilo C₃-C₆ y fenilo (opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados de -CH₃, halometilo, halo, metoxi y halometoxi); e

35

40 i es 0, 1 o 2.

40

En una decimonovena realización, en un compuesto de la invención según la primera, la segunda, la tercera, la cuarta, la quinta, la sexta, la séptima, la octava, la novena, la décima, la decimoprimer, la decimosegunda, la decimotercera, la decimocuarta, la decimoquinta, la decimosexta, la decimoséptima o la decimooctava realización, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, Ar está opcionalmente sustituido con uno o más (p. ej., dos, tres, cuatro, etc.) grupos seleccionados de alquilo C₁-C₄, haloalquilo C₁-C₄, halo, -CN, -OR^z y -NR^xR^y.

45

En una vigésima realización, en un compuesto de la invención según la primera, la segunda, la tercera, la cuarta, la quinta, la sexta, la séptima, la octava, la novena, la décima, la decimoprimer, la decimosegunda, la decimotercera, la decimocuarta, la decimoquinta, la decimosexta, la decimoséptima o la decimooctava realización, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, Ar está opcionalmente sustituido con uno o más (p. ej., dos, tres, cuatro, etc.) grupos seleccionados de alquilo C₁-C₄, haloalquilo C₁-C₄, -F, -Cl, -CN y -OR^z; en donde R^z es alquilo C₁-C₄ opcionalmente sustituido con uno o más grupos halo.

50

En una vigesimoprimer, en un compuesto de la invención según la primera, la segunda, la tercera, la cuarta, la quinta, la sexta, la séptima, la octava, la novena, la décima, la decimoprimer, la decimosegunda, la decimotercera, la decimocuarta, la decimoquinta, la decimosexta, la decimoséptima, la decimooctava o la decimonovena realización, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, Ar está opcionalmente sustituido con uno o más (p. ej., dos, tres, cuatro, etc.) grupos seleccionados de -CH₃, -CF₃, -CHF₂, -F, -OCH₃, -OCHF₂, -OCH₂CH₃, -OCH(CH₃)₂ y -OCH₂CF₃.

55

60

En otra realización, un compuesto de la invención se selecciona de los compuestos descritos en los ejemplos de la

presente memoria. Se incluyen sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, así como las formas neutras.

En otra realización de la invención se trata de un compuesto seleccionado del grupo que consiste en:

- 5 (R)-N-(5-((2-((5-fluoropirimidin-2-il)metil)morfolino)metil)tiazol-2-il)acetamida;
(R)-N-(5-((2-((2-metoxipiridin-4-il)metil)morfolino)metil)tiazol-2-il)acetamida;
(R)-N-(5-((2-((2-metoxi-3-metilpiridin-4-il)metil)morfolino)metil)tiazol-2-il)acetamida;
- 10 (R)-N-(5-((2-((4-fluoro-3-metoxibencil)morfolino)metil)tiazol-2-il)acetamida;
(R)-N-(5-((2-((2-metoxipirimidin-4-il)metil)morfolino)metil)tiazol-2-il)acetamida;
- 15 (R)-N-(5-((2-((6-metoxipirimidin-4-il)metil)morfolino)metil)tiazol-2-il)acetamida;
(R)-N-(5-((2-((2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-4-il)metil)morfolino)metil)tiazol-2-il)acetamida;
(R)-N-(5-((2-((2-etoxipiridin-4-il)metil)morfolino)metil)tiazol-2-il)acetamida;
- 20 (R)-N-(5-((2-((2-isopropoxipiridin-4-il)metil)morfolino)metil)tiazol-2-il)acetamida;
(R)-N-(5-((2-((2-(difluorometil)piridin-4-il)metil)morfolino)metil)tiazol-2-il)acetamida;
- 25 (R)-N-(5-((2-((2-metilpirimidin-4-il)metil)morfolino)metil)tiazol-2-il)acetamida;
(R)-N-(5-((2-((3-fluoro-2-metoxipiridin-4-il)metil)morfolino)metil)tiazol-2-il)acetamida;
(R)-N-(5-((2-((5-metilpiridin-2-il)metil)morfolino)metil)tiazol-2-il)acetamida;
- 30 (R)-N-(5-((2-((2-(difluorometoxi)piridin-4-il)metil)morfolino)metil)tiazol-2-il)acetamida;
(R)-N-(5-((2-((5-fluoro-4-metilpiridin-2-il)metil)morfolino)metil)tiazol-2-il)acetamida;
- 35 (R)-N-(5-((2-((6-metilpiridin-3-il)metil)morfolino)metil)tiazol-2-il)acetamida;
(R)-N-(5-((2-((2-metilpiridin-4-il)metil)morfolino)metil)tiazol-2-il)acetamida;
(R)-N-(5-((2-((2,6-dimetilpiridin-4-il)metil)morfolino)metil)tiazol-2-il)acetamida;
- 40 N-(5-((R)-1-((R)-2-((5-fluoropirimidin-2-il)metil)morfolino)etil)tiazol-2-il)acetamida;
N-(5-((S)-1-((R)-2-((5-fluoropirimidin-2-il)metil)morfolino)etil)tiazol-2-il)acetamida;
- 45 N-(5-(((R)-2-((R)-1-(5-fluoropirimidin-2-il)etil)morfolino)metil)tiazol-2-il)acetamida;
N-(5-(((R)-2-((S)-1-(5-fluoropirimidin-2-il)etil)morfolino)metil)tiazol-2-il)acetamida;
N-(5-(((S)-2-((S)-1-(5-fluoropirimidin-2-il)etil)morfolino)metil)tiazol-2-il)acetamida;
- 50 N-(5-(((S)-2-((R)-1-(5-fluoropirimidin-2-il)etil)morfolino)metil)tiazol-2-il)acetamida;
N-(5-(((2R,5S)-2-((5-fluoropirimidin-2-il)metil)-5-metilmorfolino)metil)tiazol-2-il)acetamida;
- 55 N-(5-(((2S,5S)-2-((5-fluoropirimidin-2-il)metil)-5-metilmorfolino)metil)tiazol-2-il)acetamida;
N-(5-(((2R,5S)-2-((2,6-dimetilpiridin-4-il)metil)-5-metilmorfolino)metil)tiazol-2-il)acetamida;
N-(5-(((2R,5S)-5-metil-2-((2-metilpiridin-4-il)metil)morfolino)metil)tiazol-2-il)acetamida;
- 60 N-(5-(((2R,5S)-5-metil-2-((6-metilpiridin-3-il)metil)morfolino)metil)tiazol-2-il)acetamida;
N-(5-(((cis)-2-((5-fluoropirimidin-2-il)metil)-6-metilmorfolino)metil)tiazol-2-il)acetamida;
- 65 N-(5-(((2R,5S)-2-((5-fluoropirimidin-2-il)metil)-6-metilmorfolino)metil)tiazol-2-il)acetamida;

- N*-(5-(((2*S*,6*R*)-2-((5-fluoropirimidin-2-il)metil)-6-metilmorfolino)metil)tiazol-2-il)acetamida;
- N*-(5-((2-((2,6-dimetilpiridin-4-il)metil)-1,4-oxazepan-4-il)metil)tiazol-2-il)acetamida;
- 5 (S)-*N*-(5-((2-((2,6-dimetilpiridin-4-il)metil)-1,4-oxazepan-4-il)metil)tiazol-2-il)acetamida;
- (*R*)-*N*-(5-((2-((2,6-dimetilpiridin-4-il)metil)-1,4-oxazepan-4-il)metil)tiazol-2-il)acetamida;
- N*-(5-((2-((5-fluoropirimidin-2-il)metil)-1,4-oxazepan-4-il)metil)tiazol-2-il)acetamida;
- 10 (S)-*N*-(5-((2-((5-fluoropirimidin-2-il)metil)-1,4-oxazepan-4-il)metil)tiazol-2-il)acetamida;
- (*R*)-*N*-(5-((2-((5-fluoropirimidin-2-il)metil)-1,4-oxazepan-4-il)metil)tiazol-2-il)acetamida;
- 15 *N*-(5-((2-((2-metoxipiridin-4-il)metil)-1,4-oxazepan-4-il)metil)tiazol-2-il)acetamida;
- (S)-*N*-(5-((2-((2-metoxipiridin-4-il)metil)-1,4-oxazepan-4-il)metil)tiazol-2-il)acetamida;
- (*R*)-*N*-(5-((2-((2-metoxipiridin-4-il)metil)-1,4-oxazepan-4-il)metil)tiazol-2-il)acetamida;
- 20 *N*-(5-((6-((2,6-dimetilpiridin-4-il)metil)-1,4-oxazepan-4-il)metil)tiazol-2-il)acetamida;
- (S)-*N*-(5-((6-((2,6-dimetilpiridin-4-il)metil)-1,4-oxazepan-4-il)metil)tiazol-2-il)acetamida;
- 25 (*R*)-*N*-(5-((6-((2,6-dimetilpiridin-4-il)metil)-1,4-oxazepan-4-il)metil)tiazol-2-il)acetamida;
- N*-(5-((6-((5-fluoropirimidin-2-il)metil)-1,4-oxazepan-4-il)metil)tiazol-2-il)acetamida;
- (S)-*N*-(5-((6-((5-fluoropirimidin-2-il)metil)-1,4-oxazepan-4-il)metil)tiazol-2-il)acetamida;
- 30 (*R*)-*N*-(5-((6-((5-fluoropirimidin-2-il)metil)-1,4-oxazepan-4-il)metil)tiazol-2-il)acetamida;
- N*-(5-((6-((2-metoxipiridin-4-il)metil)-1,4-oxazepan-4-il)metil)tiazol-2-il)acetamida;
- 35 (S)-*N*-(5-((6-((2-metoxipiridin-4-il)metil)-1,4-oxazepan-4-il)metil)tiazol-2-il)acetamida;
- (*R*)-*N*-(5-((6-((2-metoxipiridin-4-il)metil)-1,4-oxazepan-4-il)metil)tiazol-2-il)acetamida;
- (*R*)-*N*-(4-fluoro-5-((2-((6-metilpiridin-3-il)metil)morfolino)metil)tiazol-2-il)acetamida;
- 40 *N*-(4-fluoro-5-(((2*R*,5*S*)-5-metil-2-((6-metilpiridin-3-il)metil)morfolino)metil)tiazol-2-il)acetamida;
- N*-(5-(((2*S*,5*R*)-2-metil-5-((2-metilpiridin-4-il)metil)piperazin-1-il)metil)tiazol-2-il)acetamida;
- 45 *N*-(5-(((2*S*,5*R*)-2,4-dimetil-5-((2-metilpiridin-4-il)metil)piperazin-1-il)metil)tiazol-2-il)acetamida;
- N*-(5-(((2*S*,5*R*)-4-etil-2-metil-5-((2-metilpiridin-4-il)metil)piperazin-1-il)metil)tiazol-2-il)acetamida;
- N*-(5-(((2*S*,5*R*)-5-((5-fluoropirimidin-2-il)metil)-2-metilpiperazin-1-il)metil)tiazol-2-il)acetamida;
- 50 *N*-(5-(((2*S*,5*R*)-5-((5-fluoropirimidin-2-il)metil)-2,4-dimetilpiperazin-1-il)metil)tiazol-2-il)acetamida;
- N*-(5-(((2*S*,5*R*)-5-((2,6-dimetilpiridin-4-il)metil)-2-metilpiperazin-1-il)metil)tiazol-2-il)acetamida;
- 55 *N*-(5-(((2*S*,5*R*)-2-metil-5-((6-metilpiridin-3-il)metil)piperazin-1-il)metil)tiazol-2-il)acetamida;
- N*-(5-(((2*S*,5*R*)-5-((2,6-dimetilpiridin-4-il)metil)-2,4-dimetilpiperazin-1-il)metil)tiazol-2-il)acetamida;
- N*-(5-(((2*S*,5*R*)-2,4-dimetil-5-((6-metilpiridin-3-il)metil)piperazin-1-il)metil)tiazol-2-il)acetamida;
- 60 *N*-(5-(((2*S*,5*R*)-4-etil-2-metil-5-((6-metilpiridin-3-il)metil)piperazin-1-il)metil)tiazol-2-il)acetamida;
- N*-(5-(((2*S*,5*R*)-5-((2,6-dimetilpirimidin-4-il)metil)-2-metilpiperazin-1-il)metil)tiazol-2-il)acetamida;
- 65 *N*-(5-(((2*S*,5*R*)-5-((2-metoxipiridin-4-il)metil)-2-metilpiperazin-1-il)metil)tiazol-2-il)acetamida;

N-(5-(((2*S*,5*R*)-5-((2,6-dimetilpirimidin-4-il)metil)-2,4-dimetilpiperazin-1-il)metil)tiazol-2-il)acetamida;

N-(5-(((2*S*,5*R*)-5-((2-metoxipiridin-4-il)metil)-2,4-dimetilpiperazin-1-il)metil)tiazol-2-il)acetamida;

5 *N*-(5-((3-((5-fluoropirimidin-2-il)metil)piperazin-1-il)metil)tiazol-2-il)acetamida;

N-(5-((3-((2-metoxipiridin-4-il)metil)piperazin-1-il)metil)tiazol-2-il)acetamida;

N-(5-(((2*S*,5*S*)-5-(((2,6-dimetilpiridin-4-il)oxi)metil)-2-metilpiperazin-1-il)metil)tiazol-2-il)acetamida;

10 *N*-(5-(((2*S*,5*S*)-5-(((2,6-dimetilpiridin-4-il)oxi)metil)-2,4-dimetilpiperazin-1-il)metil)tiazol-2-il)acetamida;

N-(5-(((2*S*,5*S*)-2-(((2,6-dimetilpiridin-4-il)oxi)metil)-5 metilmorfolino)metil)tiazol-2-il)acetamida;

15 *N*-(5-(((2*S*,5*S*)-2-(((2,6-dimetilpiridin-4-il)oxi)metil)-5 metilmorfolino)metil)tiazol-2-il)acetamida;

Hidrocloreto de (*S*)-*N*-(5-((3-((2,6-dimetilpiridin-4-il)metil)piperazin-1-il)metil)tiazol-2-il)acetamida;

(*S*)-*N*-(5-((3-((2,6-dimetilpiridin-4-il)metil)-4-metilpiperazin-1-il)metil)tiazol-2-il)acetamida;

20 *N*-(5-((3-(4-fluoro-3-metoxibencil)piperazin-1-il)metil)tiazol-2-il)acetamida;

(*R*)-*N*-(5-((3-((2-metilpiridin-4-il)metil)piperazin-1-il)metil)tiazol-2-il)acetamida;

25 (*S*)-*N*-(5-((3-((2-metilpiridin-4-il)metil)piperazin-1-il)metil)tiazol-2-il)acetamida; y

(*S*)-*N*-(5-((4-metil-3-((2-metilpiridin-4-il)metil)piperazin-1-il)metil)tiazol-2-il)acetamida;

una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

30 Tal y como se usa en la presente memoria, el término "alquilo" hace referencia a un resto de hidrocarburo de cadena lineal o ramificada, completamente saturado. Salvo que se especifique lo contrario, el alquilo comprende de 1 a 12 átomos de carbono, preferentemente de 1 a 8 átomos de carbono, más preferentemente de 1 a 6 átomos de carbono o lo más preferentemente de 1 a 4 átomos de carbono. Los ejemplos representativos de alquilo incluyen, pero no se limitan a, metilo, etilo, n-propilo, iso-propilo, n-butilo, sec-butilo, iso-butilo, terc-butilo, n-pentilo, isopentilo, neopentilo y n-hexilo.

40 Tal y como se usa en la presente memoria, el término "alcoxi" hace referencia al grupo -OR, en el cual R es un alquilo o cicloalquilo, según la definición anterior del término. Los ejemplos no limitantes de grupos alcoxi incluyen: -OCH₃, -OCH₂CH₃, -OCH₂CH₂CH₃, -OCH(CH₃)₂, -OCH(CH₂)₂, -O-ciclopropilo, -O-ciclobutilo, -O-ciclopentilo y -O-ciclohexilo.

45 Tal y como se usan en la presente memoria, los términos "arilo", "grupo arilo", "anillo arilo", "grupo aromático" y "anillo aromático" se utilizan de forma intercambiable para hacer referencia a un sistema de anillos de carbono aromático monocíclico o bicíclico de 5 a 12 miembros. Los ejemplos de sistemas de arilo monocíclico incluyen, pero no se limitan a, ciclopenta-1,3-dien-1-ilo, fenilo, naftilo y similares.

El número de átomos de carbono en un grupo se especifica en la presente memoria mediante el prefijo "C_{x-xx}", en donde x y xx son números enteros. Por ejemplo, "alquilo C₁₋₄" es un grupo alquilo que tiene de 1 a 4 átomos de carbono.

50 Tal y como se usan en la presente memoria, los términos "halógeno" o "halo" pueden ser flúor, cloro, bromo o yodo.

Tal y como se usa en la presente memoria, el término "haloalquilo" hace referencia a un alquilo, según se define en la presente memoria, que está sustituido con uno o más grupos halo según se define en la presente memoria.

55 Tal y como se usan en la presente memoria, los términos "heterociclilo", "grupo heterociclilo", "heterocíclico" y "anillo heterocíclico" se utilizan de forma intercambiable para hacer referencia a sistemas de anillos monocíclicos o bicíclicos, saturados, insaturados, no aromáticos (p. ej., fusionados) que tienen de 3 a 12 miembros en el anillo o, en particular, de 3 a 6 miembros en el anillo o de 5 a 7 miembros en el anillo, al menos uno de los cuales es un heteroátomo y hasta 4 (p. ej., 1, 2, 3 o 4) de los cuales pueden ser heteroátomos, en donde los heteroátomos se seleccionan independientemente de O, S y N, y en donde C puede estar oxidado (p. ej., C(=O)), N puede estar oxidado (p. ej., N(O)) o cuaternizado (p. ej., N⁺) y S puede estar opcionalmente oxidado en sulfóxido y sulfona. Los ejemplos de heterociclilos no aromáticos incluyen aziridinilo, azetidino, oxetanilo, tietanilo, pirrolidinilo, tetrahidrofuranilo, tiolanilo, imidazolidinilo, pirazolidinilo, isoxazolidinilo, isotiazolidinilo, piperidinilo, tetrahidropiranilo, tianilo, piperazinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, dioxanilo, ditanilo, azepanilo, oxepanilo, tiepanilo, dihidrofuranilo, imidazolinilo, dihidropiranilo, hidantoinilo, pirrolidinonilo, tetrahidrotiopiranilo, tetrahidropiridinilo y tiopiranilo y similares. Los ejemplos de sistemas de anillos heterocíclicos no aromáticos bicíclicos incluyen benzo[1,3]dioxolilo, tetrahidroindolilo y 2-

azaespiro[3.3]heptanilo y similares.

Tal y como se usan en la presente memoria, los términos "heteroarilo", "grupo heteroarilo", "heteroaromático" y "anillo heteroaromático" se utilizan de forma intercambiable y hacen referencia a un sistema de anillos aromáticos monocíclico o bicíclico de 5 a 12 miembros, que tiene entre 1 y 4 heteroátomos seleccionados independientemente de O, S y N, y en donde N puede estar oxidado (p. ej., N(O)) o cuaternizado, y S puede estar opcionalmente oxidado en sulfóxido y sulfona. "Heteroarilo" incluye un grupo heteroaromático fusionado con un grupo fenilo o heterociclo no aromático, como tetrahidrofurano, pirano, pirrolidina, piperidina y similares. Tal y como se usa en la presente memoria, el Ar del grupo heteroarilo puede estar unido al resto de un compuesto de la invención en cualquier anillo que tenga una valencia abierta. Los ejemplos de heteroarilos incluyen pirrolilo, furanilo, imidazolilo, pirazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, triazolilo, tetrazolilo, piridilo, pirazinilo, pirimidilo, piridazinilo, triazinilo, tetrazinilo, 1-oxo-piridilo, tienilo, azaindolilo, bencimidazolilo, benzofurilo, benzoisoxazolilo, benzoisotiazolilo, benzotiadiazolilo, benzotiazolilo, benzotienilo, benzotriazolilo, benzoxadiazolilo, benzoxazolilo, ciclopentaimidazolilo, ciclopentatriazolilo, imidazo[1,2-a]piridilo, indazolilo, indolizino, indolilo, isoquinolinilo, oxazolopiridinilo, purinilo, pirazolo[3,4]pirimidinilo, piridopiazinilo, piridopiridinilo, pirrolo[2,3]pirimidinilo, pirrolopirazolilo, pirroloimidazolilo, pirrolotriazolilo, quinazolinilo, quinolinilo, tiazolopiridinilo, naptiridilo, y similares.

Tal y como se usa en la presente memoria, el término "cicloalquilo" hace referencia a grupos hidrocarburo completamente saturados, monocíclicos o bicíclicos (p. ej., fusionados) de 3-12 átomos de carbono, 3-6 átomos de carbono o 5-7 átomos de carbono.

Tal y como se usa en la presente memoria, el término "halocicloalquilo" hace referencia a un cicloalquilo, como se define en la presente memoria, sustituido con uno o más grupos halo tal como se define en la presente memoria.

Un grupo heterociclilo, heterociclilo no aromático, heteroarilo, fenilo o alquilo sustituido es un grupo heterociclilo, heterociclilo no aromático, heteroarilo, fenilo o alquilo con uno o más sustituyentes. Los sustituyentes adecuados son aquellos que no disminuyen significativamente la actividad inhibidora de la O-GlcNAcase de un compuesto de fórmula (I), (IIA), (IIB), (IIB'), (IIC), (IIIA), (IIIB), (IIIB'), (IIIC-1), (IIIC-2), (IVA), (IVA'), (IVB), (IVB'), (IVC-1), (IVC-2), (VA), (VA'), (VA-1), (VA'-1), (VA-2), (VA'-2), (VA-3), (VA'-3), (VC-1), (VC-2) (en adelante, en conjunto, un compuesto de una cualquiera de las fórmulas (I) a (VC-2)), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. Los ejemplos de sustituyentes adecuados para un grupo alquilo, fenilo, heteroarilo, heterociclilo no aromático o heterociclilo incluyen, pero no se limitan a, alquilo C₁-C₄, haloalquilo C₁-C₄, cicloalquilo C₃-C₆, halo, -CN, -NO₂, -OR^x, -NR^xR^y, -S(O)_iR^x, -NR^xS(O)_iR^y, -S(O)_iNR^xR^y, -C(=O)OR^x, -OC(=O)OR^x, -C(=S)OR^y, -O(C=S)R^x, -C(=O)NR^xR^y, -NR^xC(=O)R^y, -C(=S)NR^xR^y, -NR^xC(=S)R^y, -NR^x(C=O)OR^y, -O(C=O)NR^xR^y, -NR^x(C=S)OR^y, -O(C=S)NR^xR^y, -NR^x(C=O)NR^xR^y, -NR^x(C=S)NR^xR^y, -C(=S)R^x, -C(=O)R^x, fenilo y heteroarilo monocíclico. El sustituyente grupo alquilo C₁-C₄ está opcionalmente sustituido con -CN, -NO₂, -OR^x, -NR^xR^y, -S(O)_iR^x, -NR^xS(O)_iR^y, -S(O)_iNR^xR^y, -C(=O)OR^x, -OC(=O)OR^x, -C(=S)OR^x, -O(C=S)R^x, -C(=O)NR^xR^y, -NR^xC(=O)R^y, -C(=S)NR^xR^y, -NR^xC(=S)R^y, -NR^x(C=O)OR^y, -O(C=O)NR^xR^y, -NR^x(C=S)OR^y, -O(C=S)NR^xR^y, -NR^x(C=O)NR^xR^y, -NR^x(C=S)NR^xR^y, -C(=S)R^x y -C(=O)R^x, cicloalquilo C₃-C₆ (opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados de -CH₃, halometilo, halo, metoxi y halometoxi), heteroarilo monocíclico (opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados de -CH₃, halometilo, halo, metoxi o halometoxi) y fenilo (opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados de -CH₃, halometilo, halo, metoxi y halometoxi). Los sustituyentes grupo cicloalquilo C₃-C₆, fenilo y heteroarilo monocíclico están opcionalmente e independientemente sustituidos con alquilo C₁-C₄, haloalquilo C₁-C₄, halo, -CN, -NO₂, -OR^x, -NR^xR^y, -S(O)_iR^x, -NR^xS(O)_iR^y, -S(O)_iNR^xR^y, -C(=O)OR^x, -OC(=O)OR^x, -C(=S)OR^x, -O(C=S)R^x, -C(=O)NR^xR^y, -NR^xC(=O)R^y, -C(=S)NR^xR^y, -NR^xC(=S)R^y, -NR^x(C=O)OR^y, -O(C=O)NR^xR^y, -NR^x(C=S)OR^y, -O(C=S)NR^xR^y, -NR^x(C=O)NR^xR^y, -NR^x(C=S)NR^xR^y, -C(=S)R^x y -C(=O)R^x. En estos sustituyentes, cada R^x y cada R^y es independientemente -H, alquilo C₁-C₄ o cicloalquilo C₃-C₆; donde el alquilo C₁-C₄ o cicloalquilo C₃-C₆ representados por R^x o R^y están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados de halo, hidroxilo, cicloalquilo C₃-C₆ y fenilo (opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados de -CH₃, halometilo, halo, metoxi o halometoxi). En estos sustituyentes, R^z es -H, alquilo C₁-C₄ o cicloalquilo C₃-C₆, donde el grupo alquilo C₁-C₄ o cicloalquilo C₃-C₆ representado por R^z está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de halo, hidroxilo, cicloalquilo C₃-C₆ y fenilo (opcionalmente sustituidos con uno o más grupos seleccionados de -CH₃, halometilo, halo, metoxi y halometoxi). En estos sustituyentes, i es 0, 1 o 2.

También se incluyen en la invención sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos descritos en la presente memoria. Cuando un compuesto que se proporciona en la presente memoria es suficientemente básico o ácido para formar sales ácidas o básicas estables y no tóxicas, puede resultar adecuada la preparación y administración de los compuestos como sales farmacéuticamente aceptables. Los ejemplos de sales farmacéuticamente aceptables son sales orgánicas de adición de ácido, formadas con ácidos que forman un anión fisiológicamente aceptable, por ejemplo, tosilato, metanosulfonato, acetato, citrato, malonato, tartrato, succinato, benzoato, ascorbato, α-cetoglutarato y α-glicerofosfato. También pueden formarse sales inorgánicas, incluidas sales de hidrocloreuro, sulfato, nitrato, bicarbonato y carbonato.

Las sales farmacéuticamente aceptables pueden obtenerse utilizando procedimientos estándar conocidos en la técnica, por ejemplo, mediante reacción de un compuesto suficientemente básico, como una amina, con un ácido adecuado, lo cual brinda un anión fisiológicamente aceptable. También pueden realizarse sales de un metal alcalino

(por ejemplo, sodio, potasio o litio) o un metal alcalinotérreo (por ejemplo, calcio) de ácidos carboxílicos.

Las sales de adición de base farmacéuticamente aceptables pueden prepararse a partir de bases inorgánicas y orgánicas. Las bases adecuadas incluyen, pero no se limitan a, hidróxidos de metales alcalinos, hidróxidos de metales alcalinotérreos, carbonatos, bicarbonatos y similares.

Algunos de los compuestos descritos, o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, contienen uno o más centros asimétricos en la molécula. Según la presente descripción, se debe entender que cualquier estructura que no indique la estereoquímica abarca todos los diversos estereoisómeros (por ejemplo, diastereómeros y enantiómeros) en forma pura o sustancialmente pura, así como mezclas de estos (como una mezcla racémica o una mezcla enriquecida enantioméricamente). En la técnica se conoce la preparación de dichas formas ópticamente activas (por ejemplo, resolución de la forma racémica mediante técnicas de recristalización, síntesis a partir de materiales iniciales ópticamente activos, mediante síntesis quiral o separación cromatográfica usando una fase estacionaria quiral). Los compuestos descritos pueden existir en formas tautoméricas y se contemplan mezclas y tautómeros individuales separados. Además, algunos compuestos pueden presentar polimorfismo.

Cuando se ilustra un estereoisómero particular (p. ej., enantiómero, diastereómero, etc.) de un compuesto que se utiliza en los métodos descritos con el nombre o la estructura, la pureza estereoquímica de los compuestos es al menos de un 60 %, 70 %, 80 %, 90 %, 95 %, 97 %, 99 %, 99,5 % o 99,9 %. "Pureza estereoquímica" significa el porcentaje en peso del estereoisómero deseado con respecto al peso combinado de todos los estereoisómeros.

Cuando la estereoquímica de un compuesto descrito se denomina o ilustra según la estructura y la estructura que se denomina o ilustra abarca más de un estereoisómero (p. ej., como en un par diastereomérico), se debe entender que se incluye uno de los estereoisómeros abarcados o cualquier mezcla de los estereoisómeros abarcados. Se debe entender además que la pureza estereoisomérica de los estereoisómeros ilustrados o nombrados es de al menos un 60 %, 70 %, 80 %, 90 %, 99 % o 99,9 % en peso. La pureza estereoisomérica en este caso se determina dividiendo el peso total en la mezcla de los estereoisómeros abarcados por el nombre o la estructura entre el peso total en la mezcla de todos los estereoisómeros.

El término "Pico 1", tal y como se usa en la presente memoria, hace referencia al primer pico que eluye durante la separación de enantiómeros y/o diastereómeros, al cual le siguen posteriormente el "Pico 2" de elución y opcionalmente, el "Pico 3" y el "Pico 4".

En una realización, se pretende que cualquier posición ocupada por hidrógeno también incluya el enriquecimiento por deuterio por encima de la abundancia natural del deuterio. Por ejemplo, se rempazan uno o más átomos de hidrógeno con deuterio en una abundancia que es al menos 3.340 veces mayor que la abundancia natural del deuterio, que es el 0,015 % (es decir, al menos el 50,1 % de incorporación de deuterio), al menos 3.500 (52,5 % de incorporación de deuterio en cada átomo de deuterio designado), al menos 4.000 (60 % de incorporación de deuterio), al menos 4.500 (67,5 % de incorporación de deuterio), al menos 5.000 (75 % de deuterio), al menos 5.500 (82,5 % de incorporación de deuterio), al menos 6.000 (90 % de incorporación de deuterio), al menos 6.333,3 (95 % de incorporación de deuterio), al menos 6.466,7 (97 % de incorporación de deuterio), al menos 6.600 (99 % de incorporación de deuterio) o al menos 6.633,3 (99,5 % de incorporación de deuterio). En una realización, el hidrógeno está presente en todas las posiciones en su abundancia natural. Los compuestos o las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, tal como se describe en la presente memoria, pueden existir en formas tautoméricas y se contemplan mezclas y tautómeros individuales separados.

Un aspecto de la invención incluye un método para inhibir una glicosidasa y/o una vía de señalización de glicosidasa en una célula, donde el método comprende poner la célula en contacto con una cantidad efectiva de un compuesto de una cualquiera de las fórmulas (I) a (VC-2), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. La glicosidasa es preferentemente una glicósido hidrolasa, más preferentemente, una glicósido hidrolasa de familia 84, incluso más preferentemente O-glicoproteína-2-acetamido-2-desoxi-3-D-glucopiranosidasa (O-GlcNAcasa u OGA), más preferentemente una O-GlcNAcasa de mamífero. En una realización, la célula se pone en contacto *in vitro* o *in vivo*. En una realización, el contacto de la célula incluye la administración del compuesto a un sujeto.

Un aspecto de la invención incluye un método para inhibir una glicosidasa y/o una vía de señalización de glicosidasa en un sujeto que lo necesita, donde el método comprende la administración al sujeto de una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de una cualquiera de las fórmulas (I) a (VC-2), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que activa de este modo la glicosidasa en el sujeto. La glicosidasa es preferentemente una glicósido hidrolasa, más preferentemente, una glicósido hidrolasa de familia 84, incluso más preferentemente O-glicoproteína-2-acetamido-2-desoxi-3-D-glucopiranosidasa (O-GlcNAcasa u OGA), más preferentemente una O-GlcNAcasa de mamífero.

Un aspecto de la invención incluye un método para promover la supervivencia de una célula eucariota (p. ej., una célula de mamífero) o aumentar la vida de la célula, el método comprende la administración al sujeto de una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de una cualquiera de las fórmulas (I) a (VC-2), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, lo que promueve de este modo la supervivencia de la célula eucariota o

aumenta la vida de la célula.

Un aspecto de la invención incluye una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de una cualquiera de las fórmulas (I) a (VC-2), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en el tratamiento de una enfermedad o afección que está causada, mediada y/o propagada por la actividad de O-GlcNAc en un sujeto. Preferentemente, la enfermedad o afección es un trastorno neurológico, diabetes, cáncer o estrés. Más preferentemente, la enfermedad o afección es un trastorno neurológico. En una realización, el trastorno neurológico es una o más tauopatías seleccionadas de accidente cerebrovascular isquémico agudo (AIS), enfermedad de Alzheimer, demencia, esclerosis lateral amiotrófica (ALS), esclerosis lateral amiotrófica con deterioro cognitivo (ALSci), demencia con granos argirofílicos, enfermedad de Bluit, degeneración corticobasal (CBP), demencia pugilística, ovillos neurofibrilares difusos con calcificación, síndrome de Down, epilepsia, demencia familiar británica, demencia familiar danesa, demencia frontotemporal con parkinsonismo vinculado con el cromosoma 17 (FTDP-17), enfermedad de Gerstmann-Straussler-Scheinker, parkinsonismo de Guadalupe, enfermedad de Hallevorden-Spatz (neurodegeneración con acumulación de hierro en el cerebro tipo 1), accidente cerebrovascular isquémico, deterioro cognitivo leve (MCI), atrofia sistémica múltiple, distrofia miotónica, enfermedad de Niemann-Pick (tipo C), degeneración Pallido-ponto-nigral, complejo de parkinsonismo-demencia de Guam, enfermedad de Pick (PiD), parkinsonismo postencefálico (PEP), enfermedades priónicas (incluidas enfermedad de Creutzfeldt-Jakob (GJD), enfermedad de Creutzfeldt-Jakob variante (vCJD), insomnio familiar fatal, kuru, gliosis supercortical progresiva, parálisis supranuclear progresiva (PSP), síndrome de Steele- Richardson-Olszewski, panencefalitis esclerosante subaguda, demencia solo con ovillos, corea de Huntington y enfermedad de Parkinson. En otra realización, el trastorno neurológico es una o más tauopatías seleccionadas de accidente cerebrovascular isquémico agudo (AIS), enfermedad de Alzheimer, demencia, esclerosis lateral amiotrófica (ALS), esclerosis lateral amiotrófica con deterioro cognitivo (ALSci), demencia con granos argirofílicos, epilepsia, deterioro cognitivo leve (MCI), corea de Huntington y enfermedad de Parkinson. En incluso otra realización, el trastorno neurológico es enfermedad de Alzheimer.

Un aspecto de la invención incluye una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de una cualquiera de las fórmulas (I) a (VC-2), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en el tratamiento de una enfermedad o una afección que se caracteriza por la hiperfosforilación de tau (p. ej., la hiperfosforilación de tau en el cerebro) en un sujeto. En una realización, la enfermedad o afección se seleccionan de accidente cerebrovascular isquémico agudo (AIS), enfermedad de Alzheimer, demencia, esclerosis lateral amiotrófica (ALS), esclerosis lateral amiotrófica con deterioro cognitivo (ALSci), demencia con granos argirofílicos, enfermedad de Bluit, degeneración corticobasal (CBP), demencia pugilística, ovillos neurofibrilares difusos con calcificación, síndrome de Down, epilepsia, demencia familiar británica, demencia familiar danesa, demencia frontotemporal con parkinsonismo vinculado con el cromosoma 17 (FTDP-17), enfermedad de Gerstmann-Straussler-Scheinker, parkinsonismo de Guadalupe, enfermedad de Hallevorden-Spatz (neurodegeneración con acumulación de hierro en el cerebro tipo 1), accidente cerebrovascular isquémico, deterioro cognitivo leve (MCI), atrofia sistémica múltiple, distrofia miotónica, enfermedad de Niemann-Pick (tipo C), degeneración Pallido-ponto-nigral, complejo de parkinsonismo-demencia de Guam, enfermedad de Pick (PiD), parkinsonismo postencefálico (PEP), enfermedades priónicas (incluidas enfermedad de Creutzfeldt-Jakob (GJD), enfermedad de Creutzfeldt-Jakob variante (vCJD), insomnio familiar fatal, kuru, gliosis supercortical progresiva, parálisis supranuclear progresiva (PSP), síndrome de Steele- Richardson-Olszewski, panencefalitis esclerosante subaguda, demencia solo con ovillos, enfermedad de Huntington y enfermedad de Parkinson. En otra realización, la enfermedad o afección se seleccionan de accidente cerebrovascular isquémico agudo (AIS), enfermedad de Alzheimer, demencia, esclerosis lateral amiotrófica (ALS), esclerosis lateral amiotrófica con deterioro cognitivo (ALSci), demencia con granos argirofílicos, epilepsia, accidente cerebrovascular isquémico, deterioro cognitivo leve (MCI), enfermedad de Huntington y enfermedad de Parkinson. En aun otra realización, la enfermedad o afección es enfermedad de Alzheimer.

Tal y como se usan en la presente memoria, los términos "sujeto" y "paciente" se pueden utilizar de forma indistinta y significan un mamífero que necesita tratamiento, p. ej., animales de compañía (p. ej., perros, gatos y similares), animales de granja (p. ej., vacas, cerdos, caballos, ovejas, cabras y similares) y animales de laboratorio (p. ej., ratas, ratones, cobayas y similares). Típicamente, el sujeto es un ser humano que necesita tratamiento.

Tal y como se usan en la presente memoria, los términos "tratar" o "tratamiento" hacen referencia a la obtención de un efecto farmacológico y/o fisiológico deseado. El efecto puede ser terapéutico, lo cual incluye lograr, parcial o sustancialmente, uno o más de los siguientes resultados: reducir el grado de la enfermedad, trastorno o síndrome; mejorar o aliviar un síntoma clínico o un indicador asociado al trastorno; y retrasar, inhibir o disminuir la probabilidad de progresión de la enfermedad, trastorno o síndrome.

La expresión "una cantidad efectiva" significa una cantidad de un compuesto de una cualquiera de las fórmulas (I) a (VC-2), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, p. ej., 0,1 mg a 1.000 mg/kg de peso corporal, cuando se administra a un sujeto, lo cual genera resultados beneficiosos o deseados, incluso resultados clínicos, es decir, revertir, aliviar, inhibir, reducir o ralentizar la progresión de una enfermedad o una afección que se pueda tratar con un compuesto de una cualquiera de las fórmulas (I) a (VC-2), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, con lo que se reduce la probabilidad de recurrencia de una enfermedad o afección que se pueda tratar con un compuesto de una cualquiera de las fórmulas (I) a (VC-2), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o uno o más síntomas de estas, p. ej., según se determine mediante los síntomas clínicos, en comparación con un control. La expresión "una

cantidad efectiva" abarca también las cantidades que son efectivas para aumentar la función fisiológica normal, por ejemplo, entre 0,01 mg/kg por día a 500 mg/kg por día.

Otra realización de la presente invención es una composición farmacéutica que comprende al menos un compuesto descrito en la presente memoria, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y al menos un vehículo farmacéuticamente aceptable.

También se incluye el uso de un compuesto de una cualquiera de las fórmulas (I) a (VC-2), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en la fabricación de un medicamento para tratar una o más enfermedades o afecciones que se describen en la presente memoria. También se incluyen en la presente memoria composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de una cualquiera de las fórmulas (I) a (VC-2), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, opcionalmente junto con un vehículo farmacéuticamente aceptable, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una o más enfermedades o afecciones que se describen en la presente memoria. También se incluye un compuesto de una cualquiera de las fórmulas (I) a (VC-2), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en el tratamiento de un sujeto con una o más enfermedades o afecciones que se describen en la presente memoria. Se incluyen además composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de una cualquiera de las fórmulas (I) a (VC-2), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, opcionalmente junto con un vehículo farmacéuticamente aceptable, para su uso en el tratamiento de una o más enfermedades o afecciones que se describen en la presente memoria.

El término "vehículo farmacéuticamente aceptable" hace referencia a un diluyente, adyuvante, vehículo o excipiente no tóxico que no afecta adversamente la actividad farmacológica del compuesto con el cual se formula y que además es seguro para su uso en seres humanos. Los vehículos farmacéuticamente aceptables que pueden utilizarse en las composiciones de la presente descripción incluyen, pero no se limitan a, intercambiadores iónicos, alúmina, estearato de aluminio, estearato de magnesio, lecitina, proteínas séricas, como albúmina sérica humana, sustancias tamponadoras como fosfatos, glicina, ácido sórbico, sorbato de potasio, mezclas parciales de glicéridos de ácidos grasos vegetales saturados, agua, sales o electrolitos, como sulfato de protamina, fosfato de hidrógeno disódico, fosfato de hidrógeno de potasio, cloruro de sodio, sales de cinc, sílice coloidal, trisilicato de magnesio, polivinilpirrolidona, sustancias a base de celulosa (p. ej., celulosa microcristalina, hidroxipropil metilcelulosa, monohidrato de lactosa, laurilsulfato de sodio y croscarmelosa sódica), polietilenglicol, carboximetilcelulosa sódica, poliacrilatos, ceras, polímeros de bloque de polietileno-polioxipropileno, polietilenglicol y grasa de lana.

También se pueden incluir otros excipientes, como saborizantes; edulcorantes; y conservantes, como parabenos de butilo, propilo, etilo y metilo. Se pueden encontrar listas más completas de excipientes adecuados en Handbook of Pharmaceutical Excipients (5ª ed., Pharmaceutical Press (2005)). Un experto en la técnica sabrá cómo preparar formulaciones adecuadas para diversos tipos de vías de administración. Los procedimientos convencionales e ingredientes para la selección y preparación de formulaciones adecuadas se describen, por ejemplo, en Remington's Pharmaceutical Sciences (2003, 20ª edición) y en The United States Pharmacopeia: The National Formulary (USP 24 NF19) publicada en 1999.

Se puede administrar un compuesto de una cualquiera de las fórmulas (I) a (VC-2), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o las composiciones de las presentes enseñanzas, por ejemplo, por administración vía oral, parenteral, sublingual, tópica, rectal, nasal, bucal, vaginal, transdérmica, en parche, por bomba o mediante depósito implantado, y las composiciones farmacéuticas se formularían en consonancia. La administración parenteral incluye modos de administración intravenosa, intraperitoneal, subcutánea, intramuscular, transepitelial, nasal, intrapulmonar, intratecal, rectal y tópica. La administración parenteral puede realizarse a través de infusión continua durante un período de tiempo seleccionado.

Otras formas de administración que se incluyen en esta descripción son como las descritas en WO 2013/075083, WO 2013/075084, WO 2013/078320, WO 2013/120104, WO 2014/124418, WO 2014/151142 y WO 2015/023915.

Las dosificaciones útiles de un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo como se describe en la presente memoria pueden determinarse comparando su actividad *in vitro* y su actividad *in vivo* en modelos animales. Los métodos para la extrapolación de dosificaciones efectivas en ratones y otros animales a seres humanos se conocen en la técnica; por ejemplo, véase la Pat. de EE. UU. No. 4.938.949.

EJEMPLOS

Métodos generales

La cromatografía en gel de sílice se llevó a cabo usando gel de sílice de 20-40 µm (tamaño de partícula), 250-400 de malla o 400-632 de malla usando un sistema de purificación Teledyne ISCO Combiflash RF o un Grace Reveleris X2 con ELSD.

HPLC analítica

HPLC ácida: Se llevó a cabo en un instrumento Shimadzu 20A con una columna Ultimate C18 3,0 x 50 mm, 3 µm eluyendo con 2,75mL/4L de TFA en agua (disolvente A) y 2,5mL/4L de TFA en acetonitrilo (disolvente B) mediante los siguientes métodos:

Método A: uso del siguiente gradiente de elución 0 % - 60 % (disolvente B) en 6 minutos y mantener al 60 % durante 2 minutos a una velocidad de flujo de 1,2 ml/minuto. Longitud de onda: UV 220 nm, 215 nm y 254 nm.

Método B: uso del siguiente gradiente de elución 10% - 80 % (disolvente B) en 6 minutos y mantener al 60 % durante 2 minutos a una velocidad de flujo de 1,2 ml/minuto. Longitud de onda: UV 220 nm, 215 nm y 254 nm.

Método C: uso del siguiente gradiente de elución 30 % - 90 % (disolvente B) en 6 minutos y mantener al 60 % durante 2 minutos a una velocidad de flujo de 1,2 ml/minuto. Longitud de onda: UV 220 nm, 215 nm y 254 nm. HPLC básica: Se llevó a cabo en un instrumento Shimadzu 20A con una columna Xbridge Shield RP-18, 5µm, 2,1 x 50mm eluyendo con 2mL/4L de NH₃H₂O en agua (disolvente A) y acetonitrilo (disolvente B), mediante los siguientes métodos:

Método D: uso del siguiente gradiente de elución 0 % - 60 % (disolvente B) en 4,0 minutos y mantener al 60 % durante 2 minutos a una velocidad de flujo de 1,2 ml/minuto.

Método E: uso del siguiente gradiente de elución 10 % - 80 % (disolvente B) en 4,0 minutos y mantener al 60 % durante 2 minutos a una velocidad de flujo de 1,2 ml/minuto.

Método F: uso del siguiente gradiente de elución 30 % - 90 % (disolvente B) en 4,0 minutos y mantener al 60 % durante 2 minutos a una velocidad de flujo de 1,2 ml/minuto.

LCMS analítica

LCMS ácida: Se lleva a cabo en un instrumento Shimadzu serie 2010, Shimadzu serie 020 o Waters Acquity UPLC BEH. (Ionización de MS: ESI), equipado con una columna C18 (2,1 mm x 30 mm, 3,0 mm o 2,1 mm x 50 mm, C18, 1,7 µm), eluyendo con 1,5mL/4L de TFA en agua (disolvente A) y 0,75mL/4L de TFA en acetonitrilo (disolvente B) con los métodos a continuación:

Métodos de 1,5 minutos:

Método general: uso del siguiente gradiente de elución 5 %-95 % (disolvente B) en 0,7 minutos y mantener al 95 % durante 0,4 minutos a una velocidad de flujo de 1,5 ml/minuto. Longitud de onda: UV 220 nm y 254 nm.

Métodos de 2 minutos:

Método A: uso del siguiente gradiente de elución 0 %-60 % (disolvente B) en 0,9 minutos y mantener al 60 % durante 0,6 minutos a una velocidad de flujo de 1,2 ml/minuto. Longitud de onda: UV 220 nm y 254 nm.

Método B: uso del siguiente gradiente de elución 10 %-80 % (disolvente B) en 0,9 minutos y mantener al 60 % durante 0,6 minutos a una velocidad de flujo de 1,2 ml/minuto. Longitud de onda: UV 220 nm y 254 nm.

Método C: uso del siguiente gradiente de elución 30 %-90 % (disolvente B) en 0,9 minutos y mantener al 60 % durante 0,6 minutos a una velocidad de flujo de 1,2 ml/minuto. Longitud de onda: UV 220 nm y 254 nm.

Métodos de 3,5 minutos:

Condiciones iniciales, disolvente A-95 %: disolvente B-5 %; mantener a inicial de 0,0-0,1 min; aumento lineal a disolvente A-5 %: disolvente B-95 % entre 0,1-3,25 min; mantener a disolvente A-5 %:disolvente B-95 % entre 3,25-3,5 min. Matriz de diodos/detección MS.

Métodos de 4 minutos:

Método A: uso del siguiente gradiente de elución 0 %-60 % (disolvente B) en 3 minutos y mantener al 60 % durante 0,5 minutos a una velocidad de flujo de 0,8 ml/minuto. Longitud de onda: UV 220 nm y 254 nm.

Método B: uso del siguiente gradiente de elución 10 %-80 % (disolvente B) en 3 minutos y mantener al 60 % durante 0,5 minutos a una velocidad de flujo de 0,8 ml/minuto. Longitud de onda: UV 220 nm y 254 nm.

Método C: uso del siguiente gradiente de elución 30 %-90 % (disolvente B) en 3 minutos y mantener al 60 % durante 0,5 minutos a una velocidad de flujo de 0,8 ml/minuto. Longitud de onda: UV 220 nm y 254 nm.

Métodos de 7 minutos:

Método A: uso del siguiente gradiente de elución 0 %-60 % (disolvente B) en 6 minutos y mantener al 60 % durante 0,5 minutos a una velocidad de flujo de 0,8 ml/minuto. Longitud de onda: UV 220 nm y 254 nm.

Método B: uso del siguiente gradiente de elución 10 %-80 % (disolvente B) en 6 minutos y mantener al 60 % durante 0,5 minutos a una velocidad de flujo de 0,8 ml/minuto. Longitud de onda: UV 220 nm y 254 nm.

Método C: uso del siguiente gradiente de elución 30 %-90 % (disolvente B) en 6 minutos y mantener al 60 % durante 0,5 minutos a una velocidad de flujo de 0,8 ml/minuto. Longitud de onda: UV 220 nm y 254 nm.

LCMS básica:

Se lleva a cabo en un instrumento Shimadzu serie 2020 o Waters Acquity UPLC BEH (ionización MS: ESI), equipado con una columna XBridge Shield RP18, 5µm (2,1 mm x30 mm, 3,0 mm d.i.) o 2,1 mm x 50 mm, C18, 1,7 µm, eluyendo con 2mL/4L de NH₃•H₂O en agua (disolvente A) y acetonitrilo (disolvente B) con los métodos a continuación:

Métodos de 3 minutos:

Método A: uso del siguiente gradiente de elución 0 %-60 % (disolvente B) en 2 minutos y mantener al 60 % durante 0,48 minutos a una velocidad de flujo de 1 ml/minuto. Longitud de onda: UV 220 nm y 254 nm.

Método B: uso del siguiente gradiente de elución 10 %-80 % (disolvente B) en 2 minutos y mantener al 60 % durante 0,48 minutos a una velocidad de flujo de 1 ml/minuto. Longitud de onda: UV 220 nm y 254 nm.

Método C: uso del siguiente gradiente de elución 30 % - 90 % (disolvente B) en 2 minutos y mantener al 60 % durante 0,48 minutos a una velocidad de flujo de 1 ml/minuto. Longitud de onda: UV 220 nm y 254 nm.

Método de 3,5 minutos:

Condiciones iniciales, disolvente A-95 %: disolvente B-5 %; mantener a inicial de 0,0-0,1 min; aumento lineal a disolvente A-5 %: disolvente B-95 % entre 0,1-3,25 min; mantener a disolvente A-5 %:disolvente B-95 % entre 3,25-3,5 min. Matriz de diodos/detección MS.

Métodos de 7 minutos:

Método A: uso del siguiente gradiente de elución 0 %-60 % (disolvente B) en 6 minutos y mantener al 60 % durante 0,5 minutos a una velocidad de flujo de 0,8 ml/minuto. Longitud de onda: UV 220 nm y 254 nm.

Método B: uso del siguiente gradiente de elución 10 %-80 % (disolvente B) en 6 minutos y mantener al 60 % durante 0,5 minutos a una velocidad de flujo de 0,8 ml/minuto. Longitud de onda: UV 220 nm y 254 nm.

Método C: uso del siguiente gradiente de elución 30 % - 90 % (disolvente B) en 6 minutos y mantener al 60 % durante 0,5 minutos a una velocidad de flujo de 0,8 ml/minuto. Longitud de onda: UV 220 nm y 254 nm.

Separación por SFC analítica

Instrumento: Waters UPC2 para SFC analítica (SFC-H). Columna: ChiralCel OJ, 150x4,6mm D.I., 3µm. Fase móvil: A para CO₂ y B para etanol (DEA al 0,05 %). Gradiente: B 40 %. Velocidad de flujo: 2,5 mL/min. Contrapresión: 100 bar. Temperatura de la columna: 35 °C. Longitud de onda: 220nm

Purificación por HPLC preparativa

Método general: Se llevó a cabo una HPLC preparativa en un Gilson UV/VIS-156 con detección UV a 220/254 nm de extracción automática Gilson 281.

Condición ácida: Se utilizaron dos sistemas de graduación ácida: ácido clorhídrico y ácido fórmico. Método A: ácido clorhídrico: YMC-Actus Triart C18 150 x 30mm x 5µm, gradiente utilizado 0-100 % de acetonitrilo con agua y el ácido correspondiente (HCl al 0,05 %).

Método B: Ácido fórmico: Phenomenex Synergi C18 150 x 30mm x 4µm, gradiente utilizado 0-100 % de acetonitrilo con agua y el ácido correspondiente (ácido fórmico al 0,225 %), se optimizó la forma de gradiente para separaciones individuales.

Condición neutra: Ximate C18 150 x 25mm x 5µm, gradiente utilizado 0-100 % (agua (NH₄HCO₃ 10 mM)-ACN), se optimizó la forma de gradiente para separaciones individuales.

Condición básica: Waters Xbridge Prep OBD C18 150 x 30 10um, gradiente utilizado 0-100 % de agua ($\text{NH}_3\text{H}_2\text{O}$ al 0,04 %+ NH_4HCO_3 10mM)-acetonitrilo, se optimizó la forma de gradiente para separaciones individuales.

5 **Purificación por HPLC-MS preparativa**

Columnas utilizadas:

Ácido: Waters SunFire Prep, C18 5 um, OBD 19 x 100 mm

Base: Waters XSelect CSH Prep C18 5 um OBD 19 x 100 mm

Perfil del gradiente: procesamiento de 12 min: Condiciones iniciales: A-95 %: B-5 %; mantener condiciones iniciales entre 0,0-0,5 min; aumento gradual lineal de A-5 % a B-% variable (intervalo típico de B-40 % a B-75 %) entre 0,5-7,5 min; aumento gradual lineal de B-% a B-95 % entre 7,5-8,0 min; mantener a A-5 %:B-95 % entre 8,0-10,0 min; fin de detección con DAD/MS; aumento gradual lineal hasta condiciones iniciales entre 10,0-10,5 min y mantener en condiciones iniciales durante 1,5 min.

Fase móvil: Ácido: A: ácido trifluoroacético en agua al 0,1 % (v/v), fase móvil B: ácido trifluoroacético al 0,1 % en acetonitrilo (v/v). Base: A: amoníaco en agua al 0,1 % (v/v), fase móvil B: amoníaco en acetonitrilo al 0,1 % (v/v).

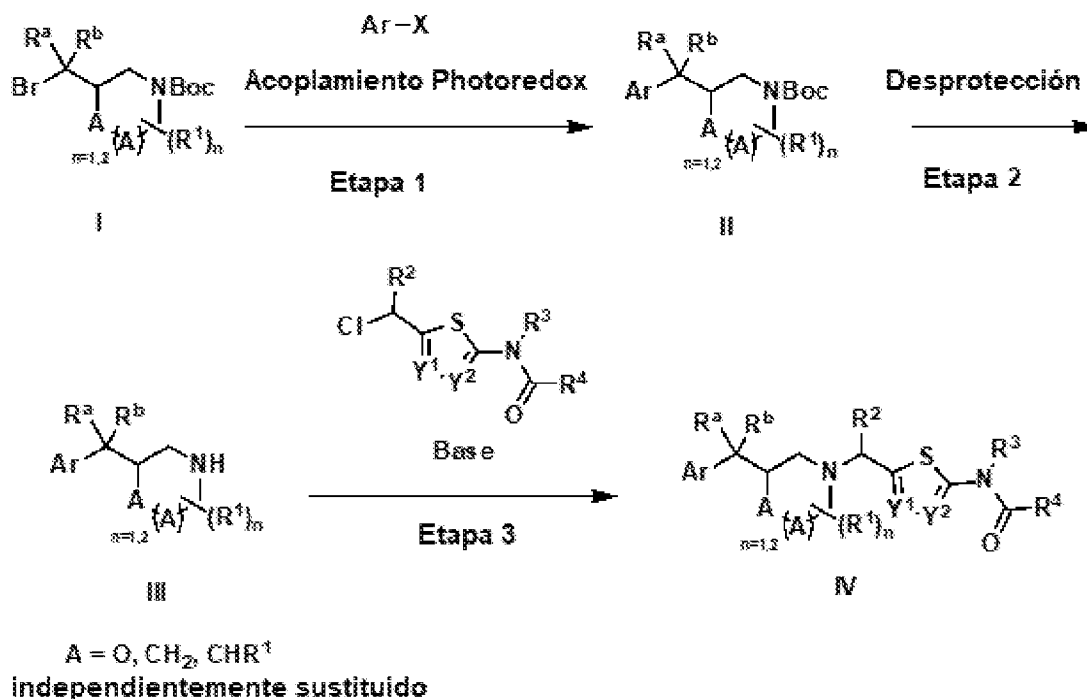
Purificación por SFC preparativa

Instrumento: MG III para SFC preparativa (SFC-1). Columna: ChiralCel OJ, 250x30mm D.I., 5µm. Fase móvil: A para CO_2 y B para etanol ($\text{NH}_3\text{H}_2\text{O}$ al 0,1 %). Gradiente: B 50 %. Velocidad de flujo: 40 mL/min. Contrapresión: 100 bar. Temperatura de columna: 38 °C. Longitud de onda: 220nm. Tiempo del ciclo: ~8min.

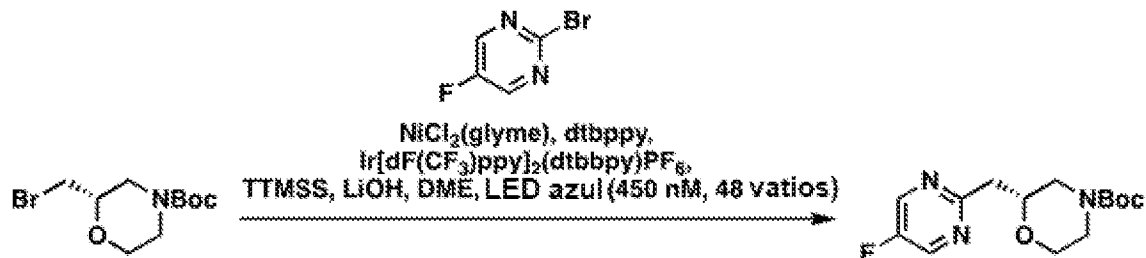
^1H -RMN

Los espectros de RMN se registraron en Bruker Avance III HD 500 MHz, Bruker Avance III 500 MHz, Bruker Avance III 400 MHz, Varian-400 VNMRs o Varian-400 MR. Los desplazamientos químicos se expresan en unidades en partes por millón (ppm). Las constantes de acoplamiento (1) se brindan en unidades en hercios (Hz). Los patrones divididos describen multiplicidades aparentes y se designan como s (simple), d (doble), t (triplete), dd (doblete de doblote), dt (triplete doble), dq (cuartete doble), m (multiplete), br (amplio).

Los siguientes Esquemas generales de reacción 1, 2, 3 y 4 proporcionan detalles útiles para la preparación de los presentes compuestos. En algunos casos, los intermedios necesarios se encuentran comercialmente disponibles o se pueden preparar según los procedimientos de la bibliografía. Los esquemas de reacción ilustrativos no se encuentran limitados por los compuestos enumerados ni por ningún sustituyente particular que se utilice con fines ilustrativos; el marcado de los sustituyentes (es decir, grupos R) como se muestra en los esquemas de reacción no se correlaciona necesariamente con el que se utiliza en las reivindicaciones y, por motivos de claridad, se suele mostrar un único sustituyente unido al compuesto cuando se permiten múltiples sustituyentes según las definiciones de la Fórmula (I) mencionada anteriormente.

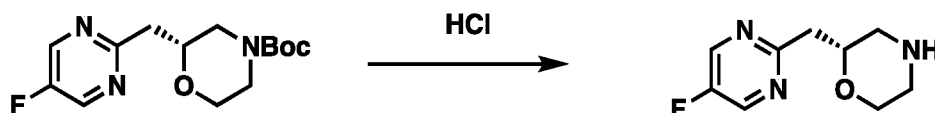
Esquema 1

5

Intermedio 1

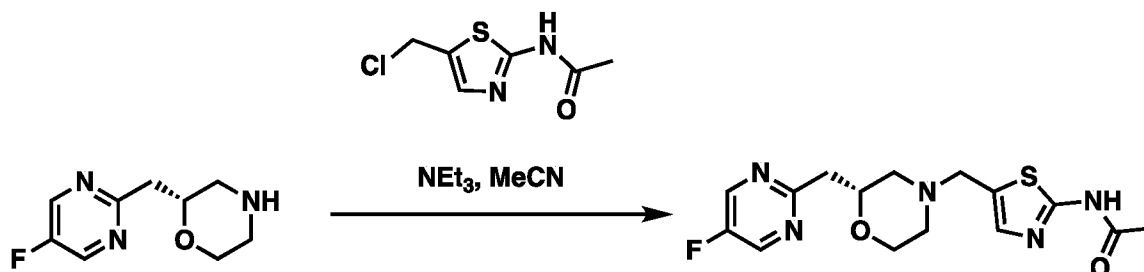
10 **(R)-2-((5-fluoropirimidin-2-il)metil)morfolin-4-carboxilato de *tert*-butilo**: A una solución de NiCl₂(*glyme*) (0,039 g, 0,178 mmoles), 4-*tert*-butil-2-(4-*tert*-butil-2-piridil)piridina (0,048 g, 0,178 mmoles) e Ir[dF(CF₃)ppy]₂(dtbbpy)PF₆ (0,020 g, 0,018 mmoles) en DME (8,9 mL) se purgó con N₂ durante 15 min. Se agregó solución de níquel a una mezcla de (*S*)-2-(bromometil)morfolin-4-carboxilato de *tert*-butilo (0,499 g, 1,78 mmoles), 2-bromo-5-fluoro-pirimidina (0,315 g, 1,78 mmoles), tris(trimetilsilil)silano (0,575 g, 2,31 mmol, 0,71 mL) e hidróxido de litio (0,170 g, 7,12 mmoles). Luego la mezcla se purgó con N₂ (15 min), se irradió la reacción con LED azules (48 vatios 450 hv) durante la noche. Se agregó Celite a la reacción y se diluyó la mezcla con EtOAc y se filtró. Se lavó la capa orgánica con NH₄Cl (*ac*), se secó en MgSO₄, se filtró y se concentró *in vacuo*. Se purificó el residuo con cromatografía en gel de sílice (0-100 % de EtOAc:heptano) para proporcionar el compuesto del título (0,10 g, rendimiento 19 %). LCMS (ESI): [M+H (-*t*-Bu)] 242.

20

Intermedio 2

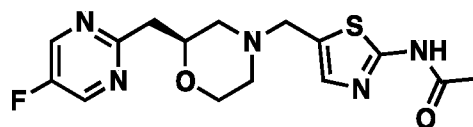
Hidrocloreto de (*R*)-2-((5-fluoropirimidin-2-il)metil)morfolina: Una solución de HCl en dioxano (4,0 M, 0,840 mL, 3,36 mmoles) se agregó a una solución de (*R*)-2-((5-fluoropirimidin-2-il)metil)morfolin-4-carboxilato de *tert*-butilo (0,100 g, 0,336 mmoles) en CH₂Cl₂ (1,68 mL). Después de 2 h, se concentró la mezcla *in vacuo* para proporcionar el compuesto del título (0,078 g, rendimiento 99 %). LCMS (ESI): [M+H]⁺ 198.

Ejemplo 1-1



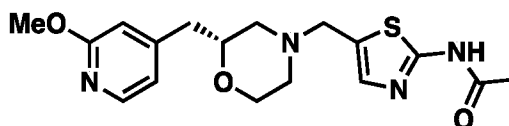
(*R*)-N-(5-((2-((5-fluoropirimidin-2-il)metil)morfolino)metil)thiazol-2-yl)acetamida: A una suspensión de hidrocloreto de (*R*)-2-((5-fluoropirimidin-2-il)metil)morfolina (0,039 g, 0,198 mmoles) y *N*-[5-(clorometil)thiazol-2-il]acetamida (0,040 g, 0,208 mmoles) en acetonitrilo (1,0 mL) se agregó trietilamina (0,082 mL, 0,593 mmoles) y se calentó la mezcla hasta 55 °C durante la noche. Se enfrió la reacción hasta temperatura ambiente y se diluyó la mezcla con EtOAc y se lavó con NH₄Cl (ac) saturado. Se secaron los componentes orgánicos en MgSO₄, se filtraron y se concentraron *in vacuo*. Se purificó el residuo mediante cromatografía en gel de sílice (10-70 % de EtOAc:etanol (3:1 v/v)/heptano) para proporcionar el compuesto del título (0,030 g rendimiento 43 %). LCMS: [M+H]⁺ 352. ¹HRMN: (500 MHz, CDCl₃) δ 12,09 (br s, 1H), 8,54 (s, 2H), 7,23 (s, 1H), 4,10-4,17 (m, 1H), 3,80-3,88 (m, 1H), 3,67-3,71 (m, 2H), 3,58-3,67 (m, 1H), 3,16 (dd, *J*=7,94, 14,04 Hz, 1H), 3,04 (dd, *J*=4,27, 14,04 Hz, 1H), 2,90 (br d, *J*=10,99 Hz, 1H), 2,71 (br d, *J*=10,99 Hz, 1H), 2,33 (s, 3H), 2,24 (dt, *J*=2,75, 11,14 Hz, 1H), 2,10 (br t, *J*=10,38 Hz, 1H).

Ejemplo 1-2

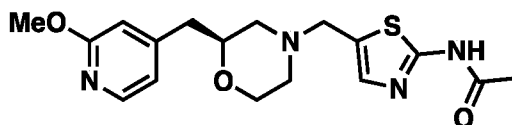


(*S*)-N-(5-((2-((5-fluoropirimidin-2-il)metil)morfolino)metil)thiazol-2-yl)acetamida: Se preparó el compuesto del título de una forma análoga a la del esquema 1 a partir de (*R*)-2-(bromometil)morfolin-4-carboxilato de *tert*-butilo, 2-bromo-5-fluoro-pirimidina y *N*-[5-(clorometil)thiazol-2-il]acetamida. LCMS (ESI): [M+H]⁺ 352. ¹HRMN: (500 MHz, CDCl₃) δ 11,87 (br s, 1H), 8,54 (s, 2H), 7,22 (s, 1H), 4,08-4,20 (m, 1H), 3,81-3,88 (m, 1H), 3,68 (s, 2H), 3,62 (dt, *J*=2,44, 11,29 Hz, 1H), 3,16 (dd, *J*=7,94, 14,04 Hz, 1H), 3,04 (dd, *J*=4,88, 14,04 Hz, 1H), 2,89 (br d, *J*=10,99 Hz, 1H), 2,65-2,74 (m, 1H), 2,32 (s, 3H), 2,23 (dt, *J*=3,36, 11,14 Hz, 1H), 2,08 (t, *J*=10,38 Hz, 1H).

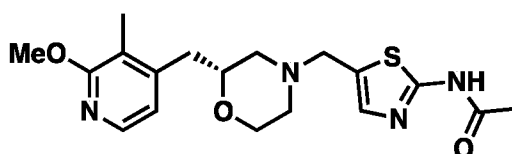
Ejemplo 1-3



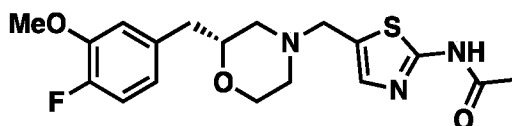
(*R*)-N-(5-((2-((2-metoxipiridin-4-il)metil)morfolino)metil)thiazol-2-yl)acetamida: Se preparó el compuesto del título de una forma análoga a la del esquema 1 a partir de (*S*)-2-(bromometil)morfolin-4-carboxilato de *tert*-butilo, 4-bromo-2-metoxipiridina y *N*-[5-(clorometil)thiazol-2-il]acetamida. LCMS (ESI): [M+H]⁺ 363. ¹HRMN: (500 MHz, CDCl₃) δ 11,87 (s, 1H), 8,06 (d, *J*=5,27 Hz, 1H), 7,20 (s, 1H), 6,75 (dd, *J*=1,51, 5,27 Hz, 1H), 6,60 (s, 1H), 3,92 (s, 3H), 3,82-3,88 (m, 1H), 3,73-3,81 (m, 1H), 3,54-3,71 (m, 3H), 2,73-2,82 (m, 2H), 2,70 (br d, *J*=11,04 Hz, 1H), 2,57-2,66 (m, 1H), 2,32 (s, 3H), 2,20 (dt, *J*=3,26, 11,17 Hz, 1H), 1,91-2,01 (m, 1H).

Ejemplo 1-4

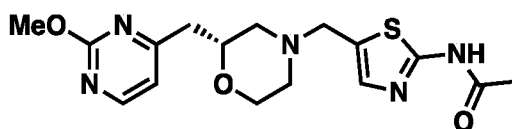
5 **(S)-N-(5-((2-((2-metoxipiridin-4-il)metil)morfolino)metil)tiazol-2-il)acetamida:** Se preparó el compuesto del título de una forma análoga a la del esquema 1 a partir de (*R*)-2-(bromometil)morfolin-4-carboxilato de *tert*-butilo, 4-bromo-2-metoxipiridina y *N*-[5-(clorometil)tiazol-2-il]acetamida. LCMS (ESI): [M+H] 363. ¹HRMN: (500 MHz, CDCl₃) δ 11,59 (br s, 1H), 8,06 (d, *J*=5,49 Hz, 1H), 7,20 (s, 1H), 6,75 (dd, *J*=1,22, 4,88 Hz, 1H), 6,60 (s, 1H), 3,92 (s, 3H), 3,82-3,87 (m, 1H), 3,75-3,81 (m, 1H), 3,59-3,69 (m, 3H), 2,73-2,81 (m, 2H), 2,70 (br d, *J*=10,99 Hz, 1H), 2,62 (dd, *J*=5,49, 14,04 Hz, 1H), 2,31 (s, 3H), 2,20 (dt, *J*=3,36, 11,14 Hz, 1H), 1,97 (t, *J*=10,38 Hz, 1H).

Ejemplo 1-5

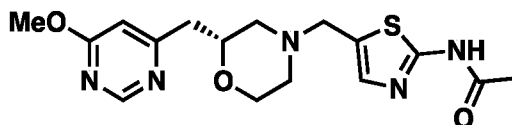
15 **(R)-N-(5-((2-((2-metoxi-3-metilpiridin-4-il)metil)morfolino)metil)tiazol-2-il)acetamida:** Se preparó el compuesto del título de una forma análoga a la del esquema 1 a partir de (*S*)-2-(bromometil)morfolin-4-carboxilato de *tert*-butilo, 4-bromo-2-metoxi-3-metilpiridina y *N*-[5-(clorometil)tiazol-2-il]acetamida. LCMS (ESI): [M+H] 377. ¹HRMN: (500 MHz, CDCl₃) δ 12,19 (br s, 1H), 7,90 (d, *J*=5,49 Hz, 1H), 7,20 (s, 1H), 6,70 (d, *J*=4,88 Hz, 1H), 3,94 (s, 3H), 3,81-3,88 (m, 1H), 3,72-3,80 (m, 1H), 3,56-3,71 (m, 3H), 2,83 (dd, *J*=7,33, 14,04 Hz, 1H), 2,75 (br d, *J*=10,99 Hz, 1H), 2,61-2,71 (m, 2H), 2,32 (s, 3H), 2,17-2,24 (m, 1H), 2,15 (s, 3H), 2,02 (t, *J*=10,38 Hz, 1H).

Ejemplo 1-6

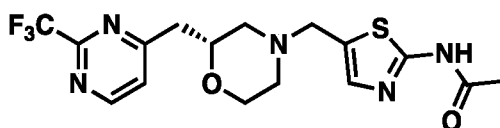
25 **(R)-N-(5-((2-((4-fluoro-3-metoxibencil)morfolino)metil)tiazol-2-il)acetamida:** Se preparó el compuesto del título de una forma análoga a la del esquema 1 a partir de (*S*)-2-(bromometil)morfolin-4-carboxilato de *tert*-butilo, 4-bromo-1-fluoro-2-metoxibenceno y *N*-[5-(clorometil)tiazol-2-il]acetamida. LCMS (ESI): [M+H] 380. ¹HRMN: (500 MHz, CDCl₃) δ 11,88 (br s, 1H), 7,20 (s, 1H), 6,97 (dd, *J*=7,94, 10,99 Hz, 1H), 6,82 (dd, *J*=1,83, 7,94 Hz, 1H), 6,68-6,73 (m, 1H), 3,88 (s, 3H), 3,84-3,87 (m, 1H), 3,70-3,79 (m, 1H), 3,59-3,67 (m, 3H), 2,74-2,83 (m, 2H), 2,66-2,73 (m, 1H), 2,63 (dd, *J*=5,49, 14,04 Hz, 1H), 2,31 (s, 3H), 2,20 (dt, *J*=3,05, 11,29 Hz, 1H), 1,91-2,01 (m, 1H).

Ejemplo 1-7

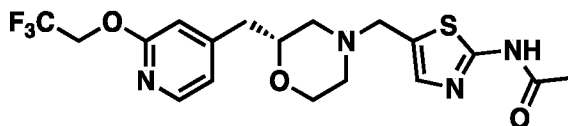
35 **(R)-N-(5-((2-((2-metoxipirimidin-4-il)metil)morfolino)metil)tiazol-2-il)acetamida:** Se preparó el compuesto del título de una forma análoga a la del esquema 1 a partir de (*S*)-2-(bromometil)morfolin-4-carboxilato de *tert*-butilo, 4-cloro-2-metoxipirimidina y *N*-[5-(clorometil)tiazol-2-il]acetamida. LCMS (ESI): [M+H] 364. ¹HRMN: (500 MHz, CDCl₃) δ 11,22 (br s, 1H), 8,39 (d, *J*=4,88 Hz, 1H), 7,21 (s, 1H), 6,86 (d, *J*=4,88 Hz, 1H), 4,00-4,07 (m, 1H), 3,99 (s, 3H), 3,79-3,88 (m, 1H), 3,67 (s, 2H), 3,61-3,66 (m, 1H), 2,82-2,93 (m, 2H), 2,74-2,80 (m, 1H), 2,71 (br d, *J*=10,99 Hz, 1H), 2,31 (s, 3H), 2,22 (dt, *J*=3,36, 11,14 Hz, 1H), 1,96-2,09 (m, 1H).

Ejemplo 1-8

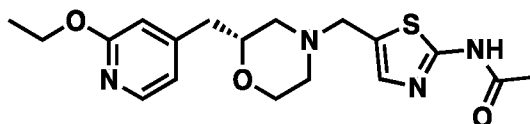
- 5 **(R)-N-(5-((2-((6-metoxipirimidin-4-il)metil)morfolino)metil)tiazol-2-il)acetamida:** Se preparó el compuesto del título de una forma análoga a la del esquema 1 a partir de (S)-2-(bromometil)morfolin-4-carboxilato de *tert*-butilo, 4-cloro-6-metoxipirimidina y N-[5-(clorometil)tiazol-2-il]acetamida. LCMS (ESI): [M+H] 364. ¹HRMN: (500 MHz, CDCl₃) δ 11,59 (br s, 1H), 8,70 (s, 1H), 7,21 (s, 1H), 6,65 (s, 1H), 3,93-4,01 (m, 4H), 3,79-3,89 (m, 1H), 3,67 (d, J=2,44 Hz, 2H), 3,63 (dt, J=2,44, 11,29 Hz, 1H), 2,80-2,92 (m, 2H), 2,73-2,78 (m, 1H), 2,70 (br d, J=11,60 Hz, 1H), 2,31 (s, 3H), 2,21 (dt, J=3,36, 11,14 Hz, 1H), 2,04 (t, J=10,38 Hz, 1H).

Ejemplo 1-9

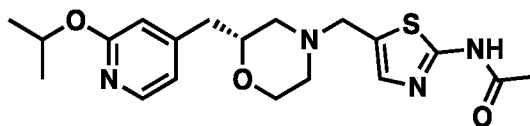
- 15 **(R)-N-(5-((2-((2-(trifluorometil)pirimidin-4-il)metil)morfolino)metil)tiazol-2-il)acetamida:** Se preparó el compuesto del título de una forma análoga a la del esquema 1 a partir de (S)-2-(bromometil)morfolin-4-carboxilato de *tert*-butilo, 4-cloro-2-(trifluorometil)pirimidina y N-[5-(clorometil)tiazol-2-il]acetamida. LCMS (ESI): [M+H] 402. ¹HRMN: (500 MHz, CDCl₃) δ 12,66 (br s, 1H), 8,75 (d, J=4,88 Hz, 1H), 7,44 (d, J=4,88 Hz, 1H), 7,21 (s, 1H), 3,94-4,03 (m, 1H), 3,80 (dd, J=1,53, 9,46 Hz, 1H), 3,64-3,73 (m, 2H), 3,60 (dt, J=2,44, 11,29 Hz, 1H), 2,91-3,03 (m, 2H), 2,88 (br d, J=10,99 Hz, 1H), 2,71 (br d, J=11,60 Hz, 1H), 2,33 (s, 3H), 2,22 (dt, J=3,36, 11,14 Hz, 1H), 1,97-2,08 (m, 1H).

Ejemplo 1-10

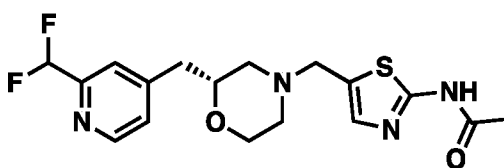
- 25 **(R)-N-(5-((2-((2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-4-il)metil)morfolino)metil)tiazol-2-il)acetamida:** Se preparó el compuesto del título de una forma análoga a la del esquema 1 a partir de (S)-2-(bromometil)morfolin-4-carboxilato de *tert*-butilo, 4-bromo-2-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridina y N-[5-(clorometil)tiazol-2-il]acetamida. LCMS (ESI): [M+H] 431. ¹HRMN: (500 MHz, CDCl₃) δ 11,55 (br s, 1H), 8,03 (d, J=4,88 Hz, 1H), 7,21 (s, 1H), 6,84 (dd, J=1,22, 5,49 Hz, 1H), 6,73 (s, 1H), 4,74 (q, J=8,95 Hz, 2H), 3,83-3,89 (m, 1H), 3,75-3,82 (m, 1H), 3,59-3,71 (m, 3H), 2,74-2,83 (m, 2H), 2,71 (br d, J=10,99 Hz, 1H), 2,62-2,68 (m, 1H), 2,31 (s, 3H), 2,21 (dt, J=3,05, 11,29 Hz, 1H), 1,98 (t, J=10,38 Hz, 1H).

Ejemplo 1-11

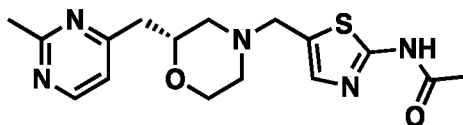
- 35 **(R)-N-(5-((2-((2-etoxipiridin-4-il)metil)morfolino)metil)tiazol-2-il)acetamida:** Se preparó el compuesto del título de una forma análoga a la del esquema 1 a partir de (S)-2-(bromometil)morfolin-4-carboxilato de *tert*-butilo, 4-bromo-2-etoxipiridina y N-[5-(clorometil)tiazol-2-il]acetamida. LCMS (ESI): [M+H] 377. ¹HRMN: (500 MHz, CDCl₃) δ 11,47 (br s, 1H), 8,04 (d, J=4,88 Hz, 1H), 7,20 (s, 1H), 6,73 (dd, J=1,22, 5,49 Hz, 1H), 6,58 (s, 1H), 4,34 (q, J=7,33 Hz, 2H), 3,83-3,92 (m, 1H), 3,74-3,82 (m, 1H), 3,58-3,70 (m, 3H), 2,73-2,83 (m, 2H), 2,70 (br d, J=10,99 Hz, 1H), 2,61 (dd, J=5,49, 14,04 Hz, 1H), 2,31 (s, 3H), 2,19 (dt, J=3,05, 11,29 Hz, 1H), 1,97 (t, J=10,38 Hz, 1H), 1,39 (t, J=7,02 Hz, 3H).

Ejemplo 1-12

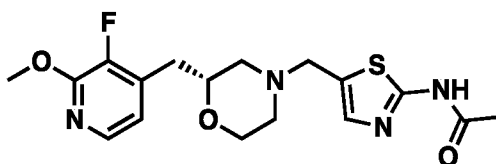
- 5 **(R)-N-(5-((2-((2-isopropoxipiridin-4-il)metil)morfolino)metil)tiazol-2-il)acetamida:** Se preparó el compuesto del título de una forma análoga a la del esquema 1 a partir de (S)-2-(bromometil)morfolin-4-carboxilato de *terc*-butilo, 4-bromo-2-isopropoxipiridina y N-[5-(clorometil)tiazol-2-il]acetamida. LCMS (ESI): [M+H] 391. ¹HRMN: (500 MHz, CDCl₃) δ 11,50 (br s, 1H), 8,03 (d, J=5,49 Hz, 1H), 7,20 (s, 1H), 6,70 (dd, J=1,22, 5,49 Hz, 1H), 6,54 (s, 1H), 5,27 (spt, J=6,10 Hz, 1H), 3,83-3,89 (m, 1H), 3,75-3,81 (m, 1H), 3,59-3,71 (m, 3H), 2,67-2,82 (m, 3H), 2,60 (dd, J=5,49, 14,04 Hz, 1H), 2,31 (s, 3H), 2,19 (dt, J=3,66, 11,29 Hz, 1H), 1,97 (t, J=10,68 Hz, 1H), 1,34 (d, J=6,10 Hz, 6H).

Ejemplo 1-13

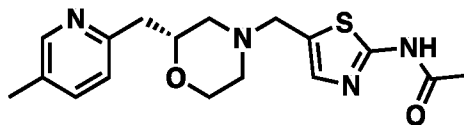
- 15 **(R)-N-(5-((2-((2-difluorometil)piridin-4-il)metil)morfolino)metil)tiazol-2-il)acetamida:** Se preparó el compuesto del título de una forma análoga a la del esquema 1 a partir de (S)-2-(bromometil)morfolin-4-carboxilato de *terc*-butilo, 4-bromo-2-(difluorometil)piridina y N-[5-(clorometil)tiazol-2-il]acetamida. LCMS (ESI): [M+H] 383. ¹HRMN: (500 MHz, CDCl₃) δ 11,62 (br s, 1H), 8,55 (d, J=4,88 Hz, 1H), 7,49 (s, 1H), 7,27-7,30 (m, 1H), 7,21 (s, 1H), 6,63 (t, J=54,33 Hz, 1H), 3,83-3,89 (m, 1H), 3,77-3,83 (m, 1H), 3,67 (s, 2H), 3,62 (dt, J=2,44, 11,29 Hz, 1H), 2,82-2,89 (m, 1H), 2,69-2,81 (m, 3H), 2,32 (s, 3H), 2,22 (dt, J=3,05, 11,29 Hz, 1H), 1,96-2,02 (m, 1H).

Ejemplo 1-14

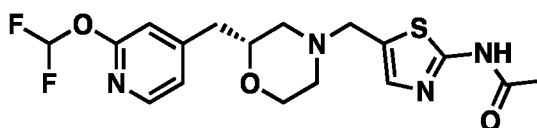
- 25 **(R)-N-(5-((2-((2-metilpirimidin-4-il)metil)morfolino)metil)tiazol-2-il)acetamida:** Se preparó el compuesto del título de una forma análoga a la del esquema 1 a partir de (S)-2-(bromometil)morfolin-4-carboxilato de *terc*-butilo, 4-cloro-2-metilpirimidina y N-[5-(clorometil)tiazol-2-il]acetamida. LCMS (ESI): [M+H] 348.

Ejemplo 1-15

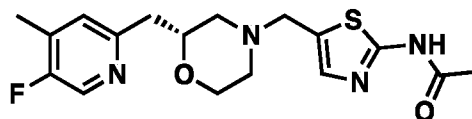
- 35 **(R)-N-(5-((2-((3-fluoro-2-metoxipiridin-4-il)metil)morfolino)metil)tiazol-2-il)acetamida:** Se preparó el compuesto del título de una forma análoga a la del esquema 1 a partir de (S)-2-(bromometil)morfolin-4-carboxilato de *terc*-butilo, 4-bromo-3-fluoro-2-metoxipiridina y N-[5-(clorometil)tiazol-2-il]acetamida. LCMS (ESI): [M+H] 381. ¹HRMN: (500 MHz, CDCl₃) δ 11,83 (br s, 1H), 7,82 (d, J=4,88 Hz, 1H), 7,21 (s, 1H), 6,79 (t, J=4,58 Hz, 1H), 4,01 (s, 3H), 3,75-3,89 (m, 2H), 3,58-3,72 (m, 3H), 2,73-2,88 (m, 3H), 2,69 (dd, J=1,53, 11,29 Hz, 1H), 2,32 (s, 3H), 2,20 (dt, J=3,36, 11,14 Hz, 1H), 2,01 (t, J=10,38 Hz, 1H).

Ejemplo 1-16

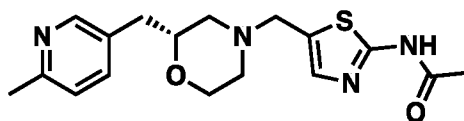
- 5 **(R)-N-(5-((2-((5-metilpiridin-2-il)metil)morfolino)metil)tiazol-2-il)acetamida:** Se preparó el compuesto del título de una forma análoga a la del esquema 1 a partir de (S)-2-(bromometil)morfolin-4-carboxilato de *terc*-butilo, 2-bromo-5-metilpiridina y *N*-[5-(clorometil)tiazol-2-il]acetamida. LCMS (ESI): [M+H] 347. ¹HRMN: (500 MHz, CDCl₃) δ 11,45 (br s, 1H), 8,33 (d, *J*=1,83 Hz, 1H), 7,44 (dd, *J*=2,44, 7,94 Hz, 1H), 7,20 (s, 1H), 7,09 (d, *J*=7,94 Hz, 1H), 3,84 (br d, *J*=11,60 Hz, 1H), 3,67-3,75 (m, 1H), 3,65 (d, *J*=3,05 Hz, 2H), 3,57-3,63 (m, 1H), 2,72-2,82 (m, 2H), 2,69 (br d, *J*=11,60 Hz, 1H), 2,62-2,67 (m, 1H), 2,53 (s, 3H), 2,31 (s, 3H), 2,19 (dt, *J*=3,05, 11,29 Hz, 1H), 1,97 (t, *J*=10,38 Hz, 1H).

Ejemplo 1-17

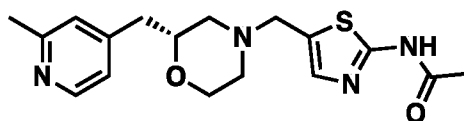
- 15 **(R)-N-(5-((2-((2-(difluorometoxi)piridin-4-il)metil)morfolino)metil)tiazol-2-il)acetamida:** Se preparó el compuesto del título de una forma análoga a la del esquema 1 a partir de (S)-2-(bromometil)morfolin-4-carboxilato de *terc*-butilo, 4-bromo-2-(difluorometoxi)piridina y *N*-[5-(clorometil)tiazol-2-il]acetamida. LCMS (ESI): [M+H] 399. ¹HRMN: (500 MHz, CDCl₃) δ 11,21 (br s, 1H), 8,08 (d, *J*=5,49 Hz, 1H), 7,45 (t, *J*=72,60 Hz, 1H), 7,21 (s, 1H), 6,96 (dd, *J*=1,53, 5,19 Hz, 1H), 6,77 (s, 1H), 3,82-3,90 (m, 1H), 3,74-3,81 (m, 1H), 3,66 (s, 2H), 3,62 (dt, *J*=2,44, 11,29 Hz, 1H), 2,66-2,85 (m, 4H), 2,31 (s, 3H), 2,22 (dt, *J*=3,66, 11,29 Hz, 1H), 1,98 (dd, *J*=9,77, 10,99 Hz, 1H).

Ejemplo 1-18

- 25 **(R)-N-(5-((2-((5-fluoro-4-metilpiridin-2-il)metil)morfolino)metil)tiazol-2-il)acetamida:** Se preparó el compuesto del título de una forma análoga a la del esquema 1 a partir de (S)-2-(bromometil)morfolin-4-carboxilato de *terc*-butilo, 2-cloro-5-fluoro-4-metilpiridina y *N*-[5-(clorometil)tiazol-2-il]acetamida. LCMS (ESI): [M+H] 365.

Ejemplo 1-19

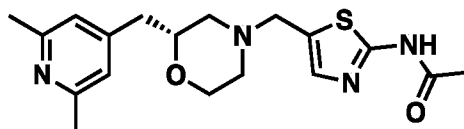
- 35 **(R)-N-(5-((2-((6-metilpiridin-3-il)metil)morfolino)metil)tiazol-2-il)acetamida:** Se preparó el compuesto del título de una forma análoga a la del esquema 1 a partir de (S)-2-(bromometil)morfolin-4-carboxilato de *terc*-butilo, 5-bromo-2-metilpiridina y *N*-[5-(clorometil)tiazol-2-il]acetamida. LCMS (ESI): [M+H] 347. ¹HRMN: (500 MHz, CDCl₃) δ 12,03 (br s, 1H), 8,33 (d, *J*=1,83 Hz, 1H), 7,44 (dd, *J*=2,44, 7,94 Hz, 1H), 7,20 (s, 1H), 7,08 (d, *J*=7,94 Hz, 1H), 3,80-3,88 (m, 1H), 3,67-3,75 (m, 1H), 3,64 (d, *J*=2,44 Hz, 2H), 3,57-3,63 (m, 1H), 2,72-2,83 (m, 2H), 2,69 (dd, *J*=1,22, 10,99 Hz, 1H), 2,62-2,67 (m, 1H), 2,52 (s, 3H), 2,31 (s, 3H), 2,18 (dt, *J*=3,05, 11,29 Hz, 1H), 1,91-2,01 (m, 1H).

Ejemplo 1-20

- 45 **(R)-N-(5-((2-((2-metilpiridin-4-il)metil)morfolino)metil)tiazol-2-il)acetamida:** Se preparó el compuesto del título de una forma análoga a la del esquema 1 a partir de (S)-2-(bromometil)morfolin-4-carboxilato de *terc*-butilo, 4-bromo-2-metilpiridina y *N*-[5-(clorometil)tiazol-2-il]acetamida. LCMS (ESI): [M+H] 347. ¹HRMN: (500 MHz, CDCl₃) δ 11,60 (br s,

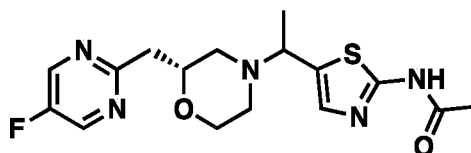
1H), 8,39 (d, $J=4,88$ Hz, 1H), 7,20 (s, 1H), 7,01 (s, 1H), 6,95 (d, $J=4,88$ Hz, 1H), 3,83-3,90 (m, 1H), 3,75-3,81 (m, 1H), 3,59-3,69 (m, 3H), 2,67-2,83 (m, 3H), 2,63 (dd, $J=4,88$, 14,04 Hz, 1H), 2,53 (s, 3H), 2,31 (s, 3H), 2,21 (dt, $J=3,36$, 11,14 Hz, 1H), 1,97 (t, $J=10,38$ Hz, 1H).

5 Ejemplo 1-21



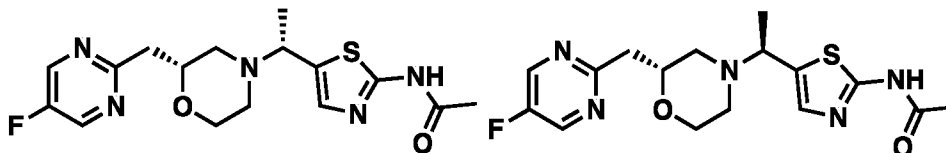
10 **(R)-N-(5-((2-((2,6-dimetilpiridin-4-il)metil)morfolino)metil)tiazol-2-il)acetamida:** Se preparó el compuesto del título de una forma análoga a la del esquema 1 a partir de (S)-2-(bromometil)morfolin-4-carboxilato de *terc*-butilo, 4-bromo-2,6-dimetilpiridina y N-[5-(clorometil)tiazol-2-il]acetamida. LCMS (ESI): [M+H] 361. ¹HRMN: (500 MHz, CDCl₃) δ 11,39 (br s, 1H), 7,20 (s, 1H), 6,82 (s, 2H), 3,82-3,91 (m, 1H), 3,75-3,80 (m, 1H), 3,59-3,69 (m, 3H), 2,67-2,79 (m, 3H), 2,58 (dd, $J=5,49$, 14,04 Hz, 1H), 2,49 (s, 6H), 2,31 (s, 3H), 2,21 (dt, $J=3,36$, 11,14 Hz, 1H), 1,97 (dd, $J=9,77$, 10,99 Hz, 1H).

15 Ejemplo 1-22



20 **N-(5-((1-((R)-2-((5-fluoropirimidin-2-il)metil)morfolino)etil)tiazol-2-il)acetamida:** Se preparó el compuesto del título de una forma análoga a la del esquema 1 a partir de (S)-2-(bromometil)morfolin-4-carboxilato de *terc*-butilo, 2-bromo-5-fluoro-pirimidina y N-(5-(1-cloroetil)tiazol-2-il)acetamida.

Ejemplo 1-23

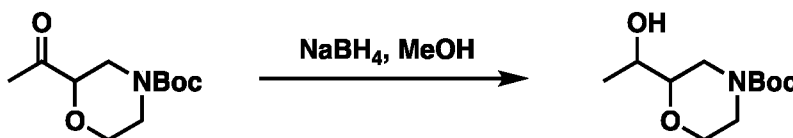


25 Se separó la mezcla resultante de diastereómeros del Ejemplo 1-22, a saber **N-(5-((R)-1-((R)-2-((5-fluoropirimidin-2-il)metil)morfolino)etil)tiazol-2-il)acetamida** y **N-(5-((S)-1-((R)-2-((5-fluoropirimidin-2-il)metil)morfolino)etil)tiazol-2-il)acetamida**, usando las siguientes condiciones: Columna: CHIRALPAK AD-H 30x250mm, 5 μ m. Método: Isopropanol al 30 % con dietilamina al 0,1 % en CO₂ (velocidad de flujo: 100mL/min), ABPR 120bar, MBPR 60psi, como:

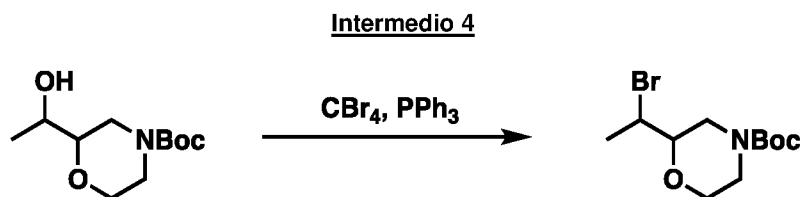
Pico 1: LCMS (ESI): [M+H] 366. LCMS (ESI): [M+H] 366.

35 Pico 2: LCMS (ESI): [M+H] 366.

Intermedio 3

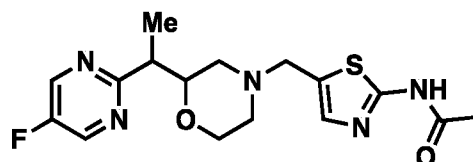


40 **2-(1-hidroxietyl)morfolin-4-carboxilato de *terc*-butilo:** A una solución de 2-acetilmorfolin-4-carboxilato de *terc*-butilo (1,01 g, 4,40 mmoles) en etanol (22,00 mL) se agregó borohidruro de sodio (0,250 mg, 6,60 mmoles) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 1 hr. Se concentró la mezcla de reacción a presión reducida y se diluyó el residuo con agua. Se trató la mezcla con solución acuosa de sulfato de hidrógeno sódico al 5 % y se extrajo con acetato de etilo. Se lavó el extracto con agua, salmuera, se secó en Na₂SO₄, se filtró y se concentró *in vacuo* para proporcionar el compuesto del título (1,00 g, rendimiento 98 %).



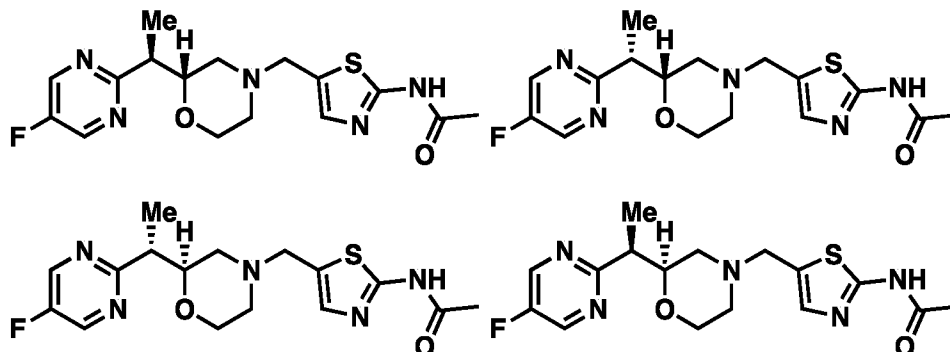
- 5 **2-(1-bromoetil)morfolin-4-carboxilato de *terc*-butilo:** A una solución agitada de 2-(1-hidroxietil)morfolin-4-carboxilato de *terc*-butilo (1,00 g, 4,40 mmoles), trifenilfosfina (2,54 g, 9,68 mmoles) y piridina (1,74 g, 22,0 mmoles) en acetonitrilo (22,0 mL) se agregó una solución de tetrabromometano (3,21 g, 9,68 mmoles) en acetonitrilo (22,0 mL). Se agitó la mezcla de reacción resultante a temperatura ambiente durante 16h. Se agregó a la mezcla de reacción Et_2O (100 mL) y se eliminó el precipitado resultante por filtración. Se lavó el filtrado con agua y salmuera, se secó sobre MgSO_4 , se filtró y se concentró *in vacuo*. Se purificó el residuo en SiO_2 (0-50 % de EtOAc :heptano) para proporcionar el compuesto del título (0,54 g, rendimiento 41 %). LCMS (ESI): $[\text{M}+\text{H}]$ (-*t*Bu) 238.

Ejemplo 1-24



N-(5-((2-(1-(5-fluoropirimidin-2-il)etil)morfolino)metil)tiazol-2-il)acetamida; Se preparó el compuesto del título de una forma análoga a la del esquema 1 a partir de 2-(1-bromoetil)morfolin-4-carboxilato de *terc*-butilo, 2-bromo-5-fluoropirimidina y *N*-[5-(clorometil)tiazol-2-il]acetamida.

Ejemplo 1-25



Se separó la mezcla resultante de los diastereómeros y enantiómeros, del Ejemplo 1-24, a saber *N*-(5-(((*R*)-2-(((*R*)-1-(5-fluoropirimidin-2-il)etil)morfolino)metil)tiazol-2-il)acetamida, *N*-(5-(((*R*)-2-(((*S*)-1-(5-fluoropirimidin-2-il)etil)morfolino)metil)tiazol-2-il)acetamida, *N*-(5-(((*S*)-2-(((*S*)-1-(5-fluoropirimidin-2-il)etil)morfolino)metil)tiazol-2-il)acetamida y *N*-(5-(((*S*)-2-(((*R*)-1-(5-fluoropirimidin-2-il)etil)morfolino)metil)tiazol-2-il)acetamida, usando las siguientes condiciones: Columna: CHIRALPAK AD-H 30x250mm, 5μm. Método: Isopropanol al 30 % con dietilamina al 0,1 % en CO_2 (velocidad de flujo: 100 mL/min), ABPR 120bar, MBPR 60psi, como:

Pico 1: LCMS (ESI): $[\text{M}+\text{H}]$ 366. ^1H RMN: (500 MHz, METANOL- d_4) δ 8,64 (s, 2H), 7,16 (s, 1H), 3,88 (ddd, $J=1,83$, 3,36, 11,29 Hz, 1H), 3,81-3,86 (m, 1H), 3,60-3,66 (m, 1H), 3,60 (d, $J=1,22$ Hz, 2H), 3,11-3,21 (m, 1H), 2,66-2,71 (m, 1H), 2,41-2,46 (m, 1H), 2,19 (s, 3H), 2,14-2,18 (m, 1H), 1,92 (dd, $J=9,77$, 11,60 Hz, 1H), 1,36 (d, $J=7,33$ Hz, 3H).

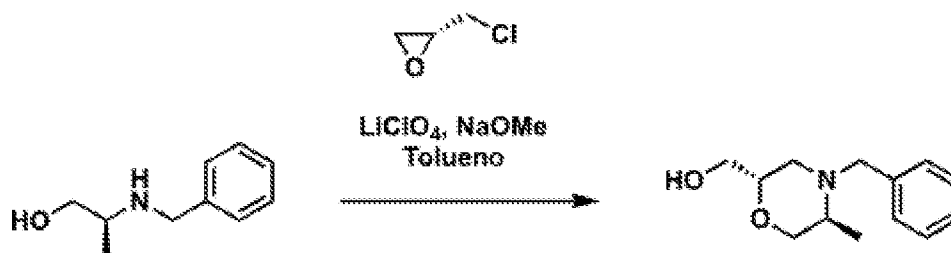
Pico 2: LCMS (ESI): $[\text{M}+\text{H}]$ 366. ^1H RMN: (500 MHz, METANOL- d_4) δ 8,64 (s, 2H), 7,16 (s, 1H), 3,86-3,91 (m, 1H), 3,81-3,86 (m, 1H), 3,58-3,66 (m, 3H), 3,15 (dd, $J=7,02$, 8,24 Hz, 1H), 2,64-2,73 (m, 1H), 2,41-2,46 (m, 1H), 2,19 (s, 3H), 2,13-2,22 (m, 1H), 1,92 (dd, $J=9,77$, 11,60 Hz, 1H), 1,36 (d, $J=7,33$ Hz, 3H).

Pico 3: LCMS (ESI): $[\text{M}+\text{H}]$ 366. ^1H RMN: (500 MHz, METANOL- d_4) δ 8,65 (s, 2H), 7,26 (s, 1H), 3,89-3,93 (m, 1H), 3,65-3,79 (m, 3H), 3,48 (dt, $J=2,44$, 11,29 Hz, 1H), 3,15-3,25 (m, 1H), 2,98-3,05 (m, 1H), 2,67 (dd, $J=1,83$, 10,99 Hz, 1H), 2,20 (s, 3H), 2,14-2,20 (m, 1H), 2,05 (dd, $J=10,07$, 11,29 Hz, 1H), 1,22 (d, $J=7,33$ Hz, 3H).

Pico 4: LCMS (ESI): $[\text{M}+\text{H}]$ 366. ^1H RMN: (500 MHz, METANOL- d_4) δ 8,65 (s, 2H), 7,26 (s, 1H), 3,88-3,96 (m, 1H), 3,66-3,79 (m, 3H), 3,48 (dt, $J=2,44$, 11,29 Hz, 1H), 3,15-3,24 (m, 1H), 3,02 (d, $J=10,99$ Hz, 1H), 2,67 (dd, $J=1,83$, 11,60

Hz, 1H), 2,20 (s, 3H), 2,14-2,19 (m, 1H), 2,05 (dd, $J=9,77$, 10,99 Hz, 1H), 1,22 (d, $J=7,33$ Hz, 3H).

Intermedio 5



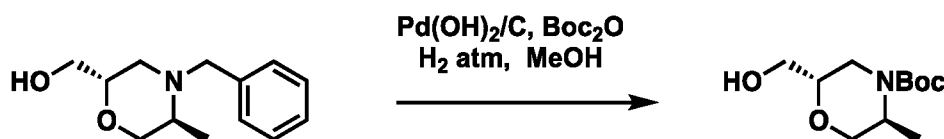
5

((2S,5S)-4-bencil-5-metilmorfolin-2-il)metanol: Se disolvió (*S*)-2-(bencilamino)propan-1-ol (3,0 g) en tolueno (57,6 mL) y se agregó (*2R*)-2-(clorometil)oxirano (2,50 g, 27,1 mmoles, 2,12 mL). Se agregó perclorato de litio (2,88 g, 27,1 mmoles) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 16 h. Se disolvió NaOH (2,14 g, 53,6 mmoles) en metanol (30 mL) y se agregó la mezcla lentamente y se agitó a temperatura ambiente durante 36 h. Se concentró la reacción, se disolvió en CH_2Cl_2 y se agregó agua. Se separaron las capas y se secaron los componentes orgánicos en Na_2SO_4 y se concentraron *in vacuo*. Se purificó el residuo mediante cromatografía en gel de sílice (CH_2Cl_2 :MeOH al 0-5 %) para proporcionar el compuesto del título (3,70 g, rendimiento 92 %). LCMS (ESI): $[M+H]^+$ 222. $^1\text{HRMN}$: (500 MHz, CDCl_3) δ 7,24-7,35 (m, 5H), 3,75-3,83 (m, 1H), 3,51-3,63 (m, 2H), 3,30-3,49 (m, 5H), 2,58 (dd, $J=11,6$, 2,4 Hz, 1H), 2,40 (ddd, $J=9,9$, 6,3, 3,4 Hz, 1H), 1,09 (d, $J=6,1$ Hz, 3H).

10

15

Intermedio 6

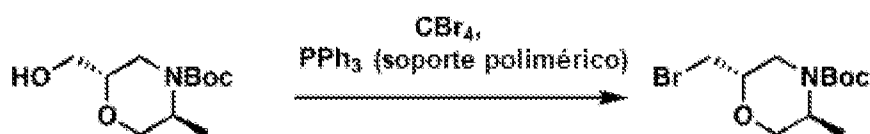


20

(2S,5S)-2-(hidroximetil)-5-metilmorfolin-4-carboxilato de *terc*-butilo: Se disolvió ((2S,5S)-4-bencil-5-metilmorfolin-2-il)metanol (3,70 g, 16,72 mmoles) en metanol (100,0 mL). Se agregó hidróxido de paladio en carbono (1,88 g, 2,68 mmoles, 20 % p/p), seguido de anhídrido Boc (3,65 g, 16,7 mmoles). Se agitó la reacción en atmósfera de H_2 durante 16 h. Se filtró la reacción en celite y se concentró *in vacuo*. Se purificó el residuo mediante cromatografía en gel de sílice (CH_2Cl_2 :MeOH al 0-10%) para proporcionar el compuesto del título (2,32 g, rendimiento 59 %). $^1\text{HRMN}$: (500 MHz, CDCl_3) δ 4,03 (br d, $J=6,7$ Hz, 1H), 3,78-3,94 (m, 3H), 3,65 (dd, $J=14,0$, 2,4 Hz, 1H), 3,56 (s, 1H), 3,33-3,48 (m, 3H), 1,45-1,47 (m, 9H), 1,24 (d, $J=6,7$ Hz, 3H).

25

Intermedio 7

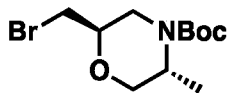


30

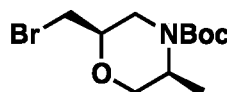
(2S,5S)-2-(bromometil)-5-metilmorfolin-4-carboxilato de *terc*-butilo: Se disolvió (2S,5S)-2-(hidroximetil)-5-metilmorfolin-4-carboxilato de *terc*-butilo (939 mg, 4,06 mmoles) en CH_2Cl_2 (16,2 mL). Se enfrió la mezcla hasta 0 °C y se agregó trifetilfosfina (con soporte polimérico) (3,19 g, 12,2 mmoles), seguido de tetrabromuro de carbono (2,69 g, 8,12 mmoles). Se permitió que la reacción alcanzara temperatura ambiente y se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. Se filtró la reacción en una almohadilla de sílice y celite y se concentró *in vacuo*. Se purificó el residuo con cromatografía en gel de sílice (0-50% de EtOAc:heptano) para proporcionar el compuesto del título (405 mg, rendimiento 33%). LCMS (ESI): $[M-\text{Boc}]^+$ 194. $^1\text{HRMN}$: (500 MHz, CDCl_3) δ 4,08 (dt, $J=6,9$, 3,6 Hz, 1H), 3,89-4,00 (m, 2H), 3,83 (dd, $J=11,9$, 4,0 Hz, 1H), 3,47-3,55 (m, 2H), 3,37-3,42 (m, 2H), 1,46-1,49 (m, 9H), 1,24 (d, $J=6,7$ Hz, 3H).

35

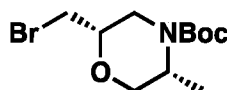
40

Intermedio 8

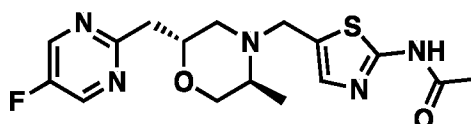
(2R,5R)-2-(bromometil)-5-metilmorfolin-4-carboxilato de terc-butilo: Se preparó el compuesto del título de una forma análoga a la del intermedio 7 a partir de (2S)-2-(bencilamino)propan-1-ol y (2S)-2-(clorometil)oxirano. LCMS (ESI): [M-Boc] 194. ¹HRMN: (500 MHz, CDCl₃) δ 4,08 (dt, J=6,7, 3,4 Hz, 1H), 3,96-4,00 (m, 1H), 3,92 (d, J=1,8 Hz, 1H), 3,90 (d, J=1,8 Hz, 1H), 3,83 (dd, J=11,9, 4,0 Hz, 1H), 3,47-3,54 (m, 2H), 3,37-3,41 (m, 2H), 1,46-1,55 (m, 9H), 1,24 (d, J=7,3 Hz, 3H).

Intermedio 9

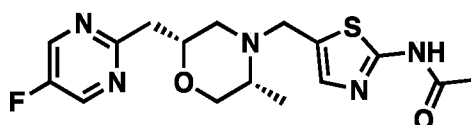
(2R,5S)-2-(bromometil)-5-metilmorfolin-4-carboxilato de terc-butilo: Se preparó el compuesto del título de una forma análoga a la del intermedio 7 a partir de (2S)-2-(bencilamino)propan-1-ol y (2S)-2-(clorometil)oxirano. LCMS (ESI): [M-Boc] 194. ¹HRMN: (500 MHz, CDCl₃) δ 4,12 (br d, J=7,3 Hz, 1H), 3,81-4,03 (m, 2H), 3,66-3,77 (m, 2H), 3,46-3,60 (m, 1H), 3,35-3,42 (m, 2H), 1,59 (s, 1H), 1,44-1,49 (m, 9H), 1,19-1,34 (m, 3H).

Intermedio 10

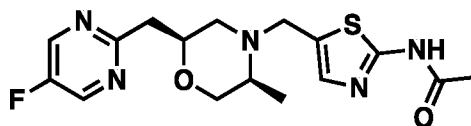
(2S,5R)-2-(bromometil)-5-metilmorfolin-4-carboxilato de terc-butilo: Se preparó el compuesto del título de una forma análoga a la del intermedio 7 a partir de (2R)-2-(bencilamino)propan-1-ol y (2R)-2-(clorometil)oxirano. LCMS (ESI): [M-Boc] 194. ¹HRMN: (500 MHz, CDCl₃) δ 4,12 (br d, J=7,3 Hz, 1H), 3,99 (br s, 1H), 3,67-3,86 (m, 2H), 3,56 (br s, 1H), 3,35-3,41 (m, 2H), 2,86 (br s, 1H), 1,59 (s, 1H), 1,55 (s, 1H), 1,45-1,51 (m, 9H), 1,23 (d, J=6,7 Hz, 3H).

Ejemplo 1-26

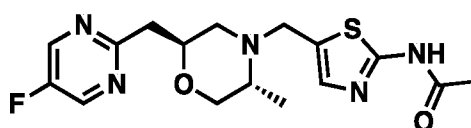
N-(5-((2R,5S)-2-((5-fluoropirimidin-2-il)metil)-5-metilmorfolino)metil)tiazol-2-il)acetamida: Se preparó el compuesto del título de una forma análoga a la del esquema 1 a partir de (2S,5S)-2-(bromometil)-5-metilmorfolin-4-carboxilato de terc-butilo, 2-bromo-5-fluoro-pirimidina y N-[5-(clorometil)tiazol-2-il]acetamida. LCMS (ESI): [M+H] 366. ¹HRMN: (500 MHz, CDCl₃) δ 10,95 (br s, 1H), 8,51 (s, 2H), 7,27-7,38 (m, 1H), 7,20 (s, 1H), 5,30 (s, 1H), 4,05-4,13 (m, 2H), 3,68 (dd, J=11,0, 3,1 Hz, 1H), 3,58-3,63 (m, 1H), 3,23 (t, J=11,0 Hz, 1H), 3,09 (dd, J=14,0, 8,5 Hz, 1H), 2,99 (dd, J=14,3, 4,6 Hz, 1H), 2,83 (dd, J=11,3, 2,1 Hz, 1H), 2,44 (ddd, J=9,9, 6,3, 3,4 Hz, 1H), 2,31 (s, 3H), 2,12-2,17 (m, 1H), 1,56 (s, 1H), 1,04-1,09 (m, 4H).

Ejemplo 1-27

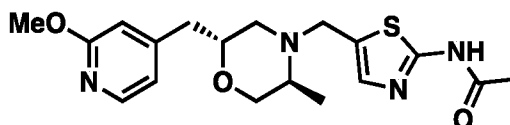
N-(5-(((2R,5R)-2-((5-fluoropirimidin-2-il)metil)-5-metilmorfolino)metil)tiazol-2-il)acetamida: Se preparó el compuesto del título de una forma análoga a la del esquema 1 a partir de (2S,5R)-2-(bromometil)-5-metilmorfolin-4-carboxilato de terc-butilo, 2-bromo-5-fluoro-pirimidina y N-[5-(clorometil)tiazol-2-il]acetamida. LCMS (ESI): [M+H] 366. ¹HRMN: (500 MHz, METANOL-d₄) δ 8,65 (s, 2H), 7,24 (s, 1H), 4,17 (dd, J=4,9, 3,7 Hz, 1H), 3,79-3,84 (m, 1H), 3,73-3,78 (m, 1H), 3,58-3,70 (m, 3H), 3,25 (dd, J=14,0, 7,9 Hz, 1H), 3,07 (dd, J=14,0, 5,5 Hz, 1H), 2,77-2,82 (m, 1H), 2,53-2,61 (m, 2H), 2,21 (s, 3H), 1,30 (s, 1H), 1,11 (d, J=6,7 Hz, 3H).

Ejemplo 1-28

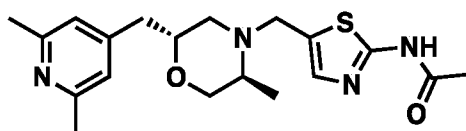
5 **N-(5-(((2S,5S)-2-((5-fluoropirimidin-2-il)metil)-5-metilmorfolino)metil)thiazol-2-il)acetamida:** Se preparó el compuesto del título de una forma análoga a la del esquema 1 a partir de (2*R*,5*S*)-2-(bromometil)-5-metilmorfolin-4-carboxilato de *tert*-butilo, 2-bromo-5-fluoro-pirimidina y *N*-[5-(clorometil)thiazol-2-il]acetamida. LCMS (ESI): [M+H] 366. ¹HRMN: (500 MHz, CDCl₃) δ 10,76 (br s, 1H), 8,52 (s, 2H), 7,20 (s, 1H), 5,30 (s, 1H), 4,10-4,17 (m, 1H), 3,61-3,77 (m, 4H), 3,24-3,43 (m, 1H), 3,02 (dd, *J*=14,0, 4,3 Hz, 1H), 2,77-2,84 (m, 1H), 2,53-2,58 (m, 2H), 2,29 (s, 3H), 2,04 (s, 1H), 1,55 (s, 1H), 1,26 (t, *J*=7,0 Hz, 1H), 1,08 (d, *J*=6,7 Hz, 3H).

Ejemplo 1-29

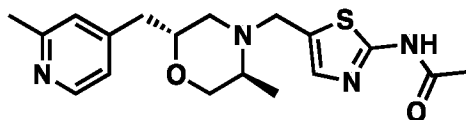
15 **N-(5-(((2S,5R)-2-((5-fluoropirimidin-2-il)metil)-5-metilmorfolino)metil)thiazol-2-il)acetamida:** Se preparó el compuesto del título de una forma análoga a la del esquema 1 a partir de (2*R*,5*R*)-2-(bromometil)-5-metilmorfolin-4-carboxilato de *tert*-butilo, 2-bromo-5-fluoro-pirimidina y *N*-[5-(clorometil)thiazol-2-il]acetamida. LCMS (ESI): [M+H] 366. ¹HRMN: (500 MHz, CDCl₃) δ 11,44 (br s, 1H), 8,51 (s, 2H), 7,20 (s, 1H), 4,05-4,14 (m, 2H), 3,68 (dd, *J*=11,3, 3,4 Hz, 1H), 3,60 (d, *J*=14,0 Hz, 1H), 3,20-3,26 (m, 1H), 3,09 (dd, *J*=14,0, 8,5 Hz, 1H), 2,99 (dd, *J*=14,0, 4,3 Hz, 1H), 2,84 (dd, *J*=11,6, 1,8 Hz, 1H), 2,40-2,47 (m, 1H), 2,32 (s, 3H), 2,14 (dd, *J*=11,6, 10,4 Hz, 1H), 2,04 (s, 1H), 1,58 (br s, 1H), 1,22-1,32 (m, 2H), 1,05 (d, *J*=6,1 Hz, 3H).

Ejemplo 1-30

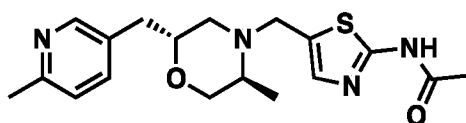
25 **N-(5-(((2R,5S)-2-((2-metoxipiridin-4-il)metil)-5-metilmorfolino)metil)thiazol-2-il)acetamida:** Se preparó el compuesto del título de una forma análoga a la del esquema 1 a partir de (2*S*,5*S*)-2-(bromometil)-5-metilmorfolin-4-carboxilato de *tert*-butilo, 4-bromo-2-metoxipiridina y *N*-[5-(clorometil)thiazol-2-il]acetamida. LCMS (ESI): [M+H] 377. ¹HRMN: (500 MHz, CDCl₃) δ 11,57 (br s, 1H), 8,03 (d, *J*=5,5 Hz, 1H), 7,17-7,25 (m, 1H), 6,74 (d, *J*=5,4 Hz, 1H), 6,59 (s, 1H), 3,89-3,94 (m, 3H), 3,62-3,81 (m, 6H), 2,77-2,85 (m, 2H), 2,67 (dd, *J*=14,3, 5,2 Hz, 1H), 2,38-2,46 (m, 2H), 2,29 (s, 3H), 1,06 (d, *J*=6,7 Hz, 3H).

Ejemplo 1-31

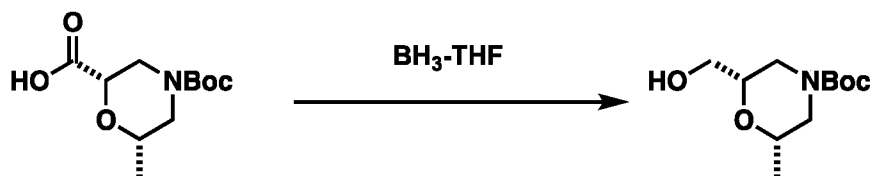
35 **N-(5-(((2R,5S)-2-((2,6-dimetilpiridin-4-il)metil)-5-metilmorfolino)metil)thiazol-2-il)acetamida:** Se preparó el compuesto del título de una forma análoga a la del esquema 1 a partir de (2*S*,5*S*)-2-(bromometil)-5-metilmorfolin-4-carboxilato de *tert*-butilo, 4-bromo-2,6-dimetilpiridina y *N*-[5-(clorometil)thiazol-2-il]acetamida. LCMS (ESI): [M+H] 375. ¹HRMN: (500 MHz, CDCl₃) δ 12,12-12,33 (m, 1H), 7,19 (s, 1H), 6,79 (s, 2H), 4,06 (d, *J*=14,7 Hz, 1H), 3,74-3,79 (m, 1H), 3,60 (d, *J*=14,7 Hz, 1H), 3,24 (t, *J*=10,7 Hz, 1H), 2,62-2,75 (m, 2H), 2,50-2,60 (m, 1H), 2,47 (s, 6H), 2,34-2,45 (m, 1H), 2,32 (s, 3H), 2,01-2,08 (m, 2H), 1,06 (d, *J*=6,1 Hz, 3H).

Ejemplo 1-32

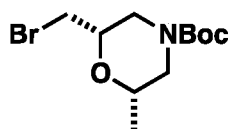
5 **N-(5-(((2R,5S)-5-metil-2-((2-metilpiridin-4-il)metil)morfolino)metil)tiazol-2-il)acetamida:** Se preparó el compuesto del título de una forma análoga a la del esquema 1 a partir de (2S,5S)-2-(bromometil)-5-metilmorfolin-4-carboxilato de *tert*-butilo, 4-bromo-2-metilpiridina y *N*-[5-(clorometil)tiazol-2-il]acetamida. LCMS (ESI): [M+H] 361. ¹HRMN: (500 MHz, CDCl₃) δ 12,06 (br s, 1H), 8,23 (d, J=5,5 Hz, 1H), 7,05 (s, 1H), 6,85 (s, 1H), 6,79 (d, J=4,9 Hz, 1H), 3,91-4,01 (m, 1H), 3,59-3,66 (m, 1H), 3,57 (dd, J=11,6, 3,1 Hz, 1H), 3,46 (d, J=14,7 Hz, 1H), 3,10 (t, J=10,7 Hz, 1H), 2,50-2,64 (m, 2H), 2,41-2,50 (m, 1H), 2,37 (s, 3H), 2,29 (ddd, J=9,9, 6,3, 3,4 Hz, 1H), 2,19 (s, 3H), 1,83-1,98 (m, 2H), 1,04-1,21 (m, 1H), 0,93 (d, J=6,1 Hz, 3H).

Ejemplo 1-33

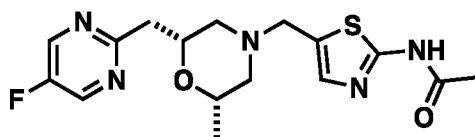
15 **N-(5-(((2R,5S)-5-metil-2-((6-metilpiridin-3-il)metil)morfolino)metil)tiazol-2-il)acetamida:** Se preparó el compuesto del título de una forma análoga a la del esquema 1 a partir de (2S,5S)-2-(bromometil)-5-metilmorfolin-4-carboxilato de *tert*-butilo, 5-bromo-2-metilpiridina y *N*-[5-(clorometil)tiazol-2-il]acetamida. LCMS (ESI): [M+H] 361. ¹HRMN: (500 MHz, CDCl₃) δ 2,33 (br s, 1H), 12,27 (br s, 1H), 8,30 (d, J=2,4 Hz, 1H), 7,41 (dd, J=7,9, 2,4 Hz, 1H), 7,19 (s, 1H), 7,06 (d, J=7,9 Hz, 1H), 4,05 (d, J=14,7 Hz, 1H), 3,66-3,72 (m, 2H), 3,60 (d, J=14,7 Hz, 1H), 3,21 (t, J=11,0 Hz, 1H), 2,58-2,75 (m, 3H), 2,50-2,55 (m, 3H), 2,38-2,45 (m, 1H), 2,29-2,38 (m, 3H), 2,01-2,09 (m, 2H), 1,05 (d, J=6,1 Hz, 3H).

Intermedio 11

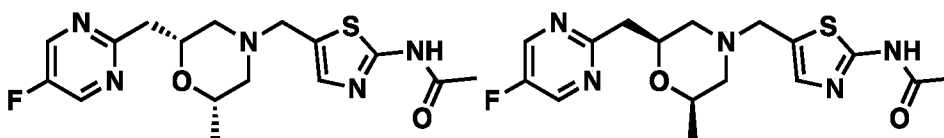
25 **cis-2-(hidroximetil)-6-metilmorfolin-4-carboxilato de *tert*-butilo:** Se disolvió ácido *cis*-4-(*tert*-Butoxicarbonil)-6-metilmorfolin-2-carboxílico (0,75 g, 3,06 mmoles) en THF (10,0 mL) y se enfrió hasta 0 °C. Se agregó una solución de BH₃-THF (1,0 M, 5,51 mL) por goteo durante 25 min. Se calentó la reacción hasta temperatura ambiente y se inactivó con MeOH:ácido acético (9:1, 5 mL). Se concentró la mezcla a presión reducida y se prosiguió a la siguiente transformación. LCMS (ESI): [M+H (-*t*Bu)] 176. ¹H RMN (CDCl₃) δ: 3,77-3,99 (m, 2H), 3,68 (br d, J=8,5 Hz, 2H), 3,57 (br d, J=6,7 Hz, 2H), 2,64 (br s, 1H), 2,48 (br s, 1H), 1,69 (br s, 1H), 1,42-1,48 (m, 9H), 1,18 (d, J=6,7 Hz, 3H).

Intermedio 12

35 **(*cis*)-2-(bromometil)-6-metilmorfolin-4-carboxilato de *tert*-butilo:** Se preparó el compuesto del título de una forma análoga a la del intermedio 7 a partir de *cis*-2-(hidroximetil)-6-metilmorfolin-4-carboxilato de *tert*-butilo. LCMS (ESI): [M]⁺ 293. ¹H RMN (CDCl₃) δ: 4,08 (dt, J=6,9, 3,6 Hz, 1H), 3,89-4,00 (m, 2H), 3,83 (dd, J=11,9, 4,0 Hz, 1H), 3,47-3,55 (m, 2H), 3,37-3,42 (m, 2H), 1,46-1,49 (m, 9H), 1,24 (d, J=6,7 Hz, 3H).

Ejemplo 1-34

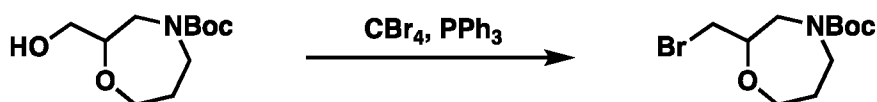
- 5 **N-(5-(((*cis*)-2-((5-fluoropirimidin-2-il)metil)-6-metilmorfolino)metil)tiazol-2-il)acetamida:** Se preparó el compuesto del título de una forma análoga a la del esquema 1 a partir de (*cis*)-2-(bromometil)-6-metilmorfolin-4-carboxilato de *tert*-butilo, 2-bromo-5-fluoro-pirimidina y *N*-[5-(clorometil)tiazol-2-il]acetamida. LCMS (ESI): [M+H]⁺ 366. ¹H RMN: (500 MHz, CDCl₃) δ 11,18 (br s, 1H), 8,53 (s, 2H), 7,32 (s, 1H), 7,20 (s, 1H), 4,11-4,18 (m, 1H), 3,60-3,70 (m, 3H), 3,19 (dd, *J*=14,3, 7,0 Hz, 1H), 3,03 (dd, *J*=14,0, 6,7 Hz, 1H), 2,85 (br d, *J*=10,4 Hz, 1H), 2,73 (br d, *J*=11,0 Hz, 1H), 2,29-2,31 (m, 3H), 1,98 (t, *J*=10,7 Hz, 1H), 1,80 (t, *J*=10,4 Hz, 1H), 1,25 (d, *J*=7,3 Hz, 1H), 1,08 (d, *J*=6,1 Hz, 3H).

Ejemplo 1-35

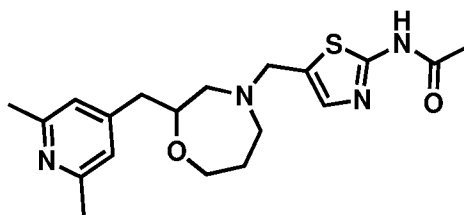
- 15 Se separó la mezcla de enantiómeros del Ejemplo 1-34, a saber **N-(5-(((2*R*,6*S*)-2-((5-fluoropirimidin-2-il)metil)-6-metilmorfolino)metil)tiazol-2-il)acetamida** y **N-(5-(((2*S*,6*R*)-2-((5-fluoropirimidin-2-il)metil)-6-metilmorfolino)metil)tiazol-2-il)acetamida**, usando las siguientes condiciones: Columna: CHIRALPAK IC 30x250mm, 5μm. Método: MeOH al 40 % con dietilamina al 0,1 % en CO₂ (velocidad de flujo: 100mL/min), ABPR 120bar, MBPR 40psi, como:

Pico 1: LCMS (ESI): [M+H]⁺ 366. ¹H RMN: (500 MHz, METANOL-*d*₄) δ 8,65 (s, 2H), 7,23 (s, 1H), 4,14-4,19 (m, 1H), 3,69 (s, 2H), 3,58-3,66 (m, 1H), 3,04-3,13 (m, 1H), 2,95-3,04 (m, 1H), 2,87 (d, *J*=11,6 Hz, 1H), 2,69-2,81 (m, 3H), 2,07-2,25 (m, 3H), 1,93 (t, *J*=10,7 Hz, 1H), 1,79 (t, *J*=10,7 Hz, 1H), 1,18 (t, *J*=7,3 Hz, 3H), 1,05 (d, *J*=6,1 Hz, 3H).

25 Pico 2: LCMS (ESI): [M+H]⁺ 366. ¹H RMN: (500 MHz, METANOL-*d*₄) δ 8,65 (s, 2H), 7,23 (s, 1H), 4,14-4,21 (m, 1H), 3,69 (s, 2H), 3,58-3,67 (m, 1H), 2,96-3,17 (m, 2H), 2,83-2,92 (m, 1H), 2,71-2,83 (m, 3H), 2,16-2,28 (m, 3H), 1,93 (t, *J*=10,7 Hz, 1H), 1,79 (t, *J*=10,7 Hz, 1H), 1,13-1,27 (m, 3H), 1,05 (d, *J*=6,1 Hz, 3H).

Intermedio 13

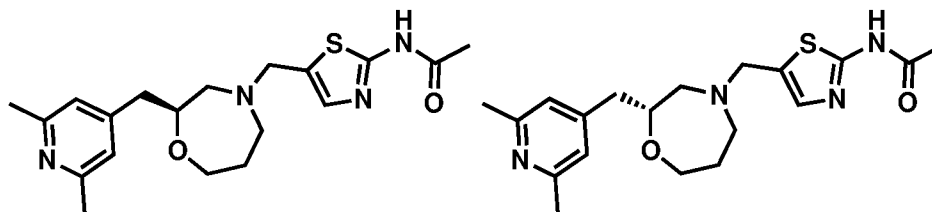
- 35 **2-(bromometil)-1,4-oxazepan-4-carboxilato de *tert*-butilo:** A una solución de 2-(hidroximetil)-1,4-oxazepan-4-carboxilato de *tert*-butilo (3,00 g, 12,9 mmoles) en CH₂Cl₂ (65 mL) a 0 °C se agregó trifenilfosfina (con soporte polimérico) (10,21 g, 38,9 mmoles), seguido de tetrabromuro de carbono (8,60 g, 25,9 mmoles). Se calentó la mezcla hasta temperatura ambiente y se agitó durante 72 h. Se filtró la mezcla en celite y se concentró *in vacuo*. Se purificó el residuo con cromatografía en gel de sílice (0-70 % de EtOAc:heptano) para proporcionar el compuesto del título (2,26 g, rendimiento 59%). LCMS (ESI): [M-*t*Bu]⁺ 237. ¹H RMN: (500 MHz, CDCl₃) δ 4,04-4,18 (m, 1H), 3,91-4,04 (m, 1H), 3,64-3,81 (m, 2H), 3,45-3,58 (m, 1H), 3,20-3,43 (m, 3H), 2,98-3,12 (m, 1H), 1,85-1,98 (m, 2H), 1,46 (d, *J*=3,05 Hz, 9H).

Ejemplo 1-36

- 45 **N-(5-(((2,6-dimetilpiridin-4-il)metil)-1,4-oxazepan-4-il)metil)tiazol-2-il)acetamida:** Se preparó el compuesto del título de una forma análoga a la del esquema 1 a partir de 2-(bromometil)-1,4-oxazepan-4-carboxilato de *tert*-butilo,

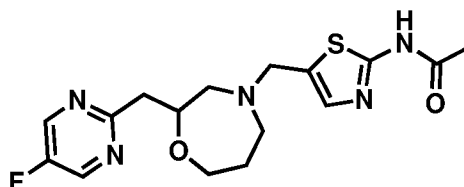
4-bromo-2,6-dimetilpiridina y *N*-[5-(clorometil)tiazol-2-il]acetamida. LCMS (ESI): [M+H] 375. ¹HRMN: (500 MHz, CDCl₃) δ 11,95 (br s, 1H), 7,17 (s, 1H), 6,78 (s, 2H), 3,81-3,90 (m, 2H), 3,79 (d, *J*=3,66 Hz, 2H), 3,66-3,74 (m, 1H), 2,83-2,90 (m, 2H), 2,69 (dd, *J*=7,94, 14,04 Hz, 1H), 2,63 (ddd, *J*=4,27, 8,55, 12,82 Hz, 1H), 2,52 (dd, *J*=5,80, 13,73 Hz, 1H), 2,47 (s, 6H), 2,43 (dd, *J*=9,16, 13,43 Hz, 1H), 2,31 (s, 3H), 1,89-1,97 (m, 1H), 1,83-1,89 (m, 1H).

Ejemplo 1-37



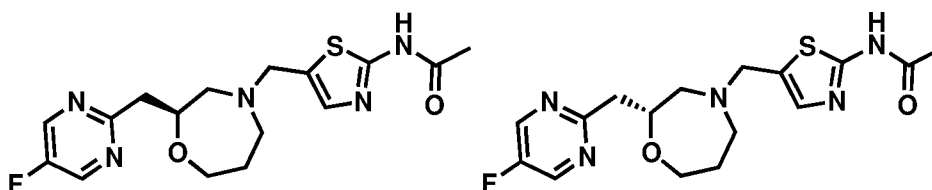
Se separó la mezcla de enantiómeros del Ejemplo 1-36, a saber (*S*)-*N*-5-((2-((2,6-dimetilpiridin-4-il)metil)-1,4-oxazepan-4-il)metil)tiazol-2-il]acetamida y (*R*)-*N*-5-((2-((2,6-dimetilpiridin-4-il)metil)-1,4-oxazepan-4-il)metil)tiazol-2-il]acetamida, usando las siguientes condiciones: Columna: CHIRALPAK AD-H 30x250mm, 5μm. Método: IPA al 30 % con dimetilamina al 0,1 % en CO₂ (velocidad de flujo: 100mL/min, ABPR 120bar, MBPR 60psi, como Pico 1 y Pico 2.

Ejemplo 1-38



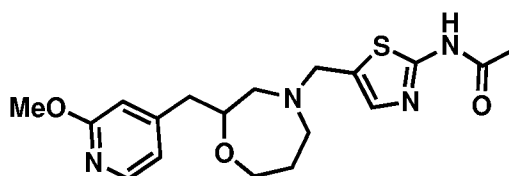
***N*-5-((2-((5-fluoropirimidin-2-il)metil)-1,4-oxazepan-4-il)metil)tiazol-2-il]acetamida:** Se preparó el compuesto del título de una forma análoga a la del esquema 1 a partir de 2-(bromometil)-1,4-oxazepan-4-carboxilato de *tert*-butilo, 2-bromo-5-fluoro-pirimidina y *N*-[5-(clorometil)tiazol-2-il]acetamida. LCMS (ESI): [M+H] 366. ¹HRMN: (500 MHz, CDCl₃) δ 11,67 (br s, 1H), 8,51 (s, 2H), 7,19 (s, 1H), 4,26 (q, *J*=7,33 Hz, 1H), 3,77-3,91 (m, 3H), 3,67-3,75 (m, 1H), 3,13 (dd, *J*=7,94, 14,04 Hz, 1H), 2,87-3,02 (m, 3H), 2,62-2,70 (m, 1H), 2,55 (dd, *J*=8,85, 13,12 Hz, 1H), 2,32 (s, 3H), 1,90-2,01 (m, 1H), 1,80-1,88 (m, 1H).

Ejemplo 1-39



Se separó la mezcla de enantiómeros del Ejemplo 1-38, a saber (*S*)-*N*-5-((2-((5-fluoropirimidin-2-il)metil)-1,4-oxazepan-4-il)metil)tiazol-2-il]acetamida y (*R*)-*N*-5-((2-((5-fluoropirimidin-2-il)metil)-1,4-oxazepan-4-il)metil)tiazol-2-il]acetamida, usando las siguientes condiciones: Columna: CHIRALPAK IC 30x250mm, 5μm. Método: EtOH al 40 % con dietilamina al 0,1 % en CO₂ (velocidad de flujo: 100mL/min, ABPR 120bar, MBPR 40psi, como Pico 1 y Pico 2.

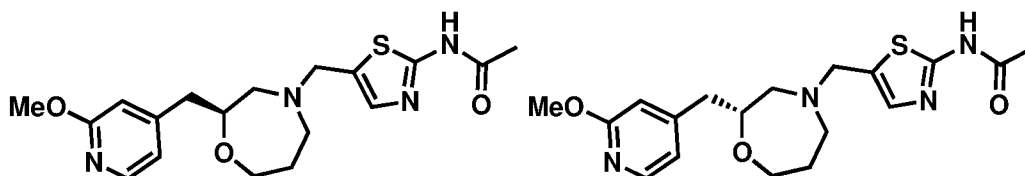
Ejemplo 1-40



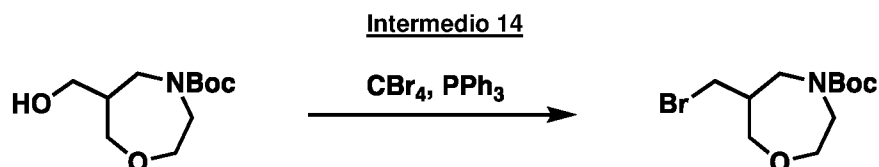
***N*-5-((2-((2-metoxipiridin-4-il)metil)-1,4-oxazepan-4-il)metil)tiazol-2-il]acetamida:** Se preparó el compuesto del

título de una forma análoga a la del esquema 1 a partir de 2-(bromometil)-1,4-oxazepan-4-carboxilato de *tert*-butilo, 4-bromo-2-metoxipiridina y *N*-[5-(clorometil)tiazol-2-il]acetamida. LCMS (ESI): [M+H]⁺ 377. ¹HMRN: (500 MHz, CDCl₃) δ 12,10 (br s, 1H), 8,03 (d, *J*=4,88 Hz, 1H), 7,17 (s, 1H), 6,72 (dd, *J*=1,22, 5,49 Hz, 1H), 6,56 (s, 1H), 3,90 (s, 3H), 3,83-3,88 (m, 2H), 3,80 (s, 2H), 3,65-3,73 (m, 1H), 2,80-2,91 (m, 2H), 2,72 (dd, *J*=7,94, 14,04 Hz, 1H), 2,60-2,67 (m, 1H), 2,56 (dd, *J*=5,49, 14,04 Hz, 1H), 2,45 (dd, *J*=8,85, 13,12 Hz, 1H), 2,32 (s, 3H), 1,80-1,96 (m, 2H).

Ejemplo 1-41

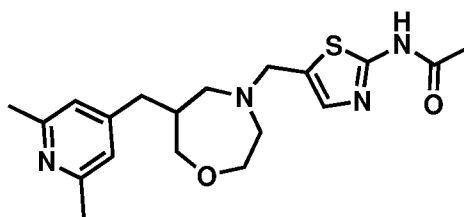


Se separó la mezcla de enantiómeros del Ejemplo 1-40, a saber (*S*)-*N*-5-((2-((2-metoxipiridin-4-il)metil)-1,4-oxazepan-4-il)metil)tiazol-2-il)acetamida y (*R*)-*N*-5-((2-((2-metoxipiridin-4-il)metil)-1,4-oxazepan-4-il)metil)tiazol-2-il)acetamida, usando las siguientes condiciones: Columna: CHIRALPAK AD-H 30x250mm, 5μm. Método: IPA al 35 % con dietilamina al 0,1 % en CO₂ (velocidad de flujo: 100mL/min), ABPR 120bar, MBPR 60psi, como Pico 1 y Pico 2.



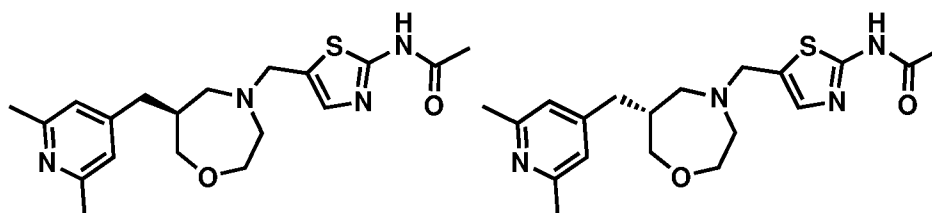
6-(bromometil)-1,4-oxazepan-4-carboxilato de *tert*-butilo: A una solución de 6-(hidroximetil)-1,4-oxazepan-4-carboxilato de *tert*-butilo (3,18 g, 13,7 mmoles) en CH₂Cl₂ (65 mL) a 0 °C se agregó trifenilfosfina (con soporte polimérico) (10,82 g, 41,2 mmoles), seguido de tetrabromuro de carbono (9,12 g, 27,5 mmoles). Se calentó la mezcla hasta temperatura ambiente y se agitó durante 72 h. Se filtró la mezcla en celite y se concentró *in vacuo*. Se purificó el residuo con cromatografía en gel de sílice (0-20 % de EtOAc:heptano) para proporcionar el compuesto del título (2,71 g, rendimiento 67 %). ¹HMRN: (500 MHz, CDCl₃) δ 3,56-3,79 (m, 6H), 3,31-3,45 (m, 4H), 2,35-2,47 (m, 1H), 1,61 (d, *J*=4,3 Hz, 1H), 1,48 ppm (br d, *J*=10,4 Hz, 9H).

Ejemplo 1-42



***N*-5-((6-((2,6-dimetilpiridin-4-il)metil)-1,4-oxazepan-4-il)metil)tiazol-2-il)acetamida:** Se preparó el compuesto del título de una forma análoga a la del esquema 1 a partir de 6-(bromometil)-1,4-oxazepan-4-carboxilato de *tert*-butilo, 4-bromo-2-metoxipiridina y *N*-[5-(clorometil)tiazol-2-il]acetamida. LCMS (ESI): [M+H]⁺ 375. ¹HMRN: (500 MHz, METANOL-d₄) δ 7,16 (s, 1H), 6,79 (s, 2H), 3,86-3,94 (m, 1H), 3,68-3,82 (m, 5H), 3,42-3,51 (m, 1H), 2,76-2,91 (m, 1H), 2,69 (dq, *J*=12,9, 3,6 Hz, 2H), 2,45-2,56 (m, 1H), 2,42 (s, 6H), 2,27-2,39 (m, 3H), 2,24 (s, 3H).

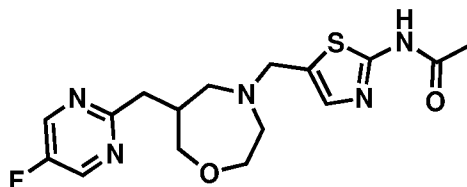
Ejemplo 1-43



Se separó la mezcla de enantiómeros del Ejemplo 1-42, a saber (*S*)-*N*-5-((6-((2,6-dimetilpiridin-4-il)metil)-1,4-

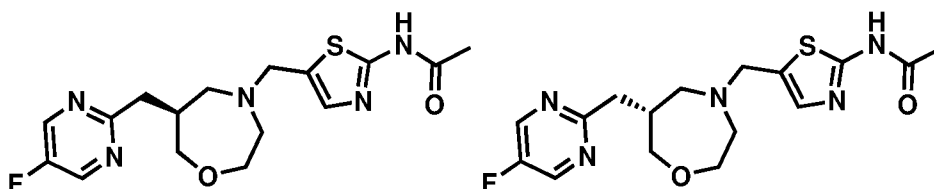
oxazepan-4-il)metil)tiazol-2-il)acetamida y (*R*)-*N*-(5-((6-((2,6-dimetilpiridin-4-il)metil)-1,4-oxazepan-4-il)metil)tiazol-2-il)acetamida, usando las siguientes condiciones: Columna: CHIRALPAK AD-H 30x250mm, 5µm. Método: IPA al 40 % con dietilamina al 0,1 % en CO₂ (velocidad de flujo: 100mL/min), ABPR 120bar, MBPR 40psi, como Pico 1 y Pico 2.

Ejemplo 1-44



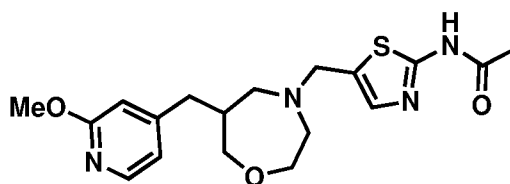
N-(5-((6-((5-fluoropirimidin-2-il)metil)-1,4-oxazepan-4-il)metil)tiazol-2-il)acetamida: Se preparó el compuesto del título de una forma análoga a la del esquema 1 a partir de 6-(bromometil)-1,4-oxazepan-4-carboxilato de *tert*-butilo, 2-bromo-5-fluoro-pirimidina y *N*-[5-(clorometil)tiazol-2-il]acetamida. LCMS (ESI): [M+H]⁺ 366. ¹HRMN: (500 MHz, METANOL-*d*₄) δ 8,53 (s, 2H), 7,15 (s, 1H), 3,97 (dd, J=11,9, 5,8 Hz, 1H), 3,67-3,84 (m, 5H), 3,49-3,58 (m, 1H), 2,79-2,87 (m, 2H), 2,60-2,77 (m, 5H), 2,46 (dd, J=13,1, 7,6 Hz, 1H), 2,20-2,28 (m, 4H).

Ejemplo 1-45



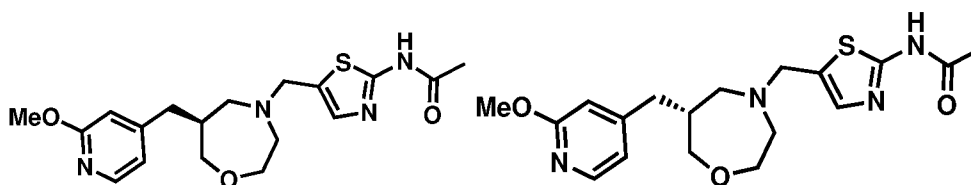
Se separó la mezcla de enantiómeros del Ejemplo 1-44, a saber (*S*)-*N*-(5-((6-((5-fluoropirimidin-2-il)metil)-1,4-oxazepan-4-il)metil)tiazol-2-il)acetamida y (*R*)-*N*-(5-((6-((5-fluoropirimidin-2-il)metil)-1,4-oxazepan-4-il)metil)tiazol-2-il)acetamida, usando las siguientes condiciones: Columna: CHIRALPAK AD-H 30x250mm, 5µm. Método: IPA al 40 % con dietilamina al 0,1 % en CO₂ (velocidad de flujo: 100mL/min), ABPR 120bar, MBPR 60psi, como Pico 1 y Pico 2.

Ejemplo 1-46



N-(5-((6-((2-metoxipiridin-4-il)metil)-1,4-oxazepan-4-il)metil)tiazol-2-il)acetamida: Se preparó el compuesto del título de una forma análoga a la del esquema 1 a partir de 6-(bromometil)-1,4-oxazepan-4-carboxilato de *tert*-butilo, 4-bromo-2-metoxipiridina y *N*-[5-(clorometil)tiazol-2-il]acetamida. LCMS (ESI): [M+H]⁺ 377. ¹HRMN: (500 MHz, METANOL-*d*₄) δ 7,93 (d, J=4,9 Hz, 1H), 7,17 (s, 1H), 6,71 (dd, J=5,5, 1,2 Hz, 1H), 6,54 (s, 1H), 3,88-3,93 (m, 1H), 3,86-3,88 (m, 3H), 3,70-3,81 (m, 4H), 3,49 (dd, J=12,2, 7,9 Hz, 1H), 2,78-2,84 (m, 1H), 2,67-2,75 (m, 2H), 2,49-2,56 (m, 1H), 2,40-2,47 (m, 2H), 2,28-2,35 (m, 1H), 2,24 (s, 3H).

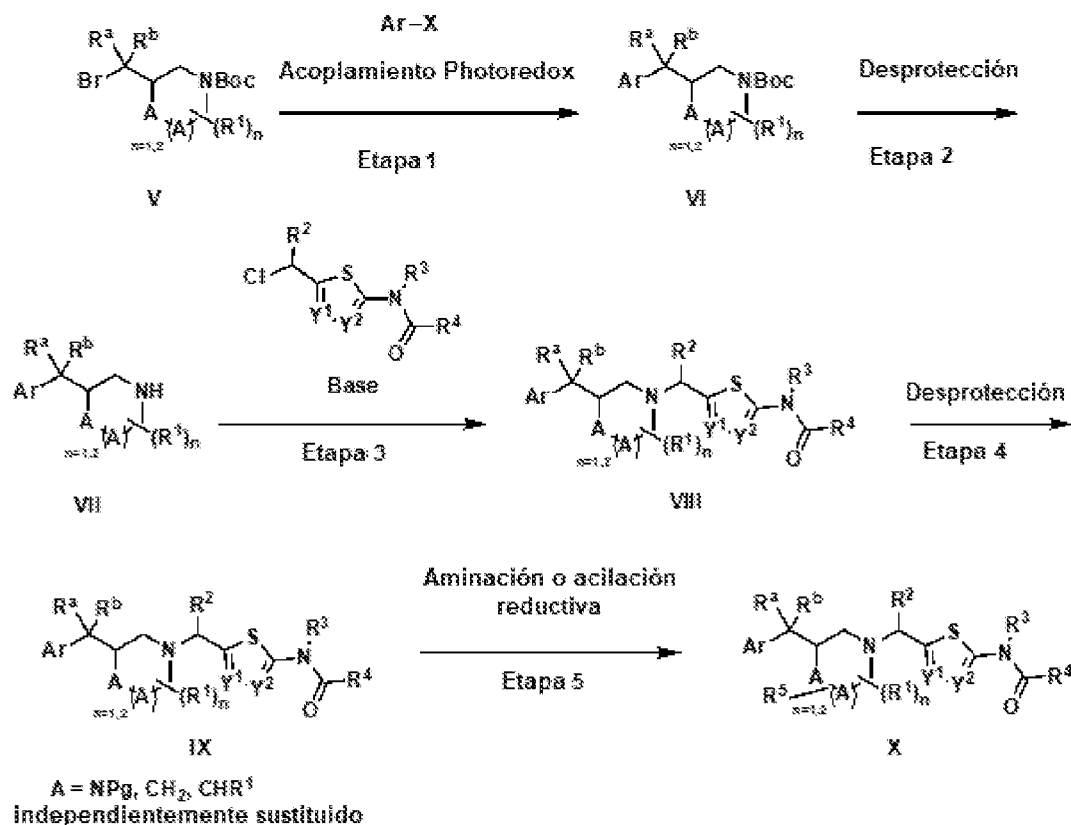
Ejemplo 1-47



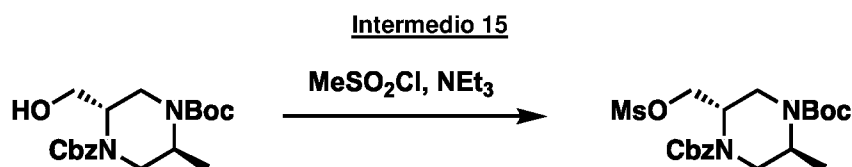
Se separó la mezcla de enantiómeros del Ejemplo 1-46, a saber (*S*)-*N*-(5-((6-((2-metoxipiridin-4-il)metil)-1,4-oxazepan-4-il)metil)tiazol-2-il)acetamida y (*R*)-*N*-(5-((6-((2-metoxipiridin-4-il)metil)-1,4-oxazepan-4-il)metil)tiazol-2-il)acetamida.

il)metil)tiazol-2-il)acetamida, usando las siguientes condiciones: Columna: CHIRALPAK IC 30x250mm, 5µm. Método: IPA al 40 % con dietilamina al 0,1 % en CO₂ (velocidad de flujo: 100mL/min), ABPR 120bar, MBPR 40psi, como Pico 1 y Pico 2.

5 Esquema 2

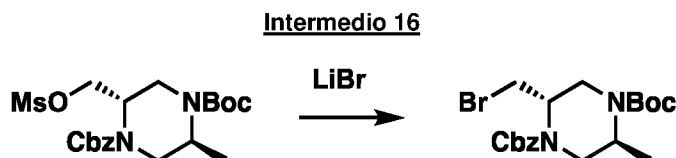


10



(2S,5S)-5-metil-2-(((metilsulfonil)oxi)metil)-piperazin-1,4-dicarboxilato de 1-bencil 4-(terc-butilo): Se agregó por goteo cloruro de metanosulfonilo (6,0 g, 53 mmoles, 4,1 mL) a una solución de (2S,5S)-2-(hidroximetil)-5-metilpiperazin-1,4-dicarboxilato de 1-bencil 4-(terc-butilo) (16 g, 43,9 mmoles) y trietilamina (9,1 g, 90 mmoles, 12,5 mL) en éter (200 mL) a 0 °C. Se agitó entonces la reacción a temperatura ambiente durante 2h. Se lavó la solución de reacción con agua, salmuera y luego se secó en MgSO₄ y se filtró. Se concentró el filtrado al vacío para proporcionar el compuesto del título, que se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional. LCMS (ESI): [M+Na] 465 (M+Na).

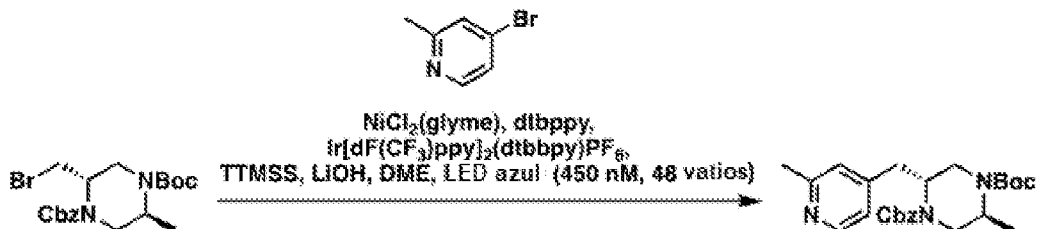
20



(2S,5S)-2-(bromometil)-5-metilpiperazin-1,4-dicarboxilato de 1-bencil 4-(terc-butilo): A una solución de (2S,5S)-5-metil-2-(((metilsulfonil)oxi)metil)-piperazin-1,4-dicarboxilato de 1-bencil 4-(terc-butilo) (19 g, 42,9 mmoles) en THF (200 mL) se agregó LiBr (29,8 g, 343,4 mmoles). Se calentó la reacción a reflujo durante 3h. Después de 3h, se agregaron otros 5g de LiBr. Se calentó la mezcla a reflujo durante 1h y luego se agregaron otros 5g. Se mantuvo la reacción a reflujo durante una hora más. Se enfrió la mezcla hasta temperatura ambiente, se retiraron los sólidos por filtración, se concentró el filtrado *in vacuo* y se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (0-100 % de EtOAc:heptano) para proporcionar el compuesto del título (12,5 g, rendimiento 68 %). LCMS (ESI): [M+H] no

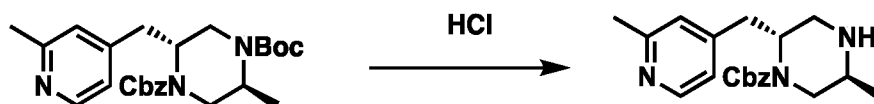
observado, observar 327 y 329 (M-Boc). ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7,29-7,43 (m, 5H), 5,09-5,26 (m, 2H), 3,99-4,62 (m, 3H), 3,69-3,92 (m, 1H), 3,33-3,58 (m, 2H), 3,10-3,30 (m, 2H), 1,48 (s, 9H), 1,07-1,21 (m, 3H).

Intermedio 17



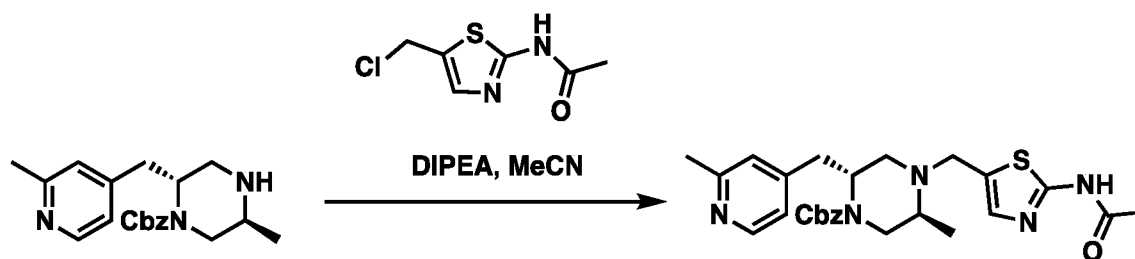
(2R,5S)-5-metil-2-((2-metilpiridin-4-il)metil)piperazin-1,4-dicarboxilato de 1-bencil 4-(terc-butilo): Se purgó una mezcla de NiCl_2 glyme (17,9 mg, 81,4 μmoles), $\text{Ir}[\text{dF}(\text{CF}_3)\text{ppy}]_2(\text{dtbbpy})\text{PF}_6$ (18 mg, 16,3 μmoles) y BBBPY (21,8 mg, 81,4 μmoles) en DME (20 ml) con nitrógeno durante 10 minutos. En otro vial, se purgó una mezcla de 4-bromo-2-metilpiridina (280 mg, 1,6 mmole), (2S,5S)-2-(bromometil)-5-metilpiperazin-1,4-dicarboxilato de 1-bencil 4-(terc-butilo) (696 mg, 1,6 mmole), hidróxido de litio (156 mg, 6,5 mmole) y bis(trimetilsilil)silil-trimetil-silano (810 mg, 3,3 mmol, 1,0 mL) en DME (6 ml) con nitrógeno durante 10 min. Se agregó la primera solución a la segunda solución bajo nitrógeno. Luego, se irradió la mezcla de reacción con una lámpara Kessel azul 2 X (luz azul) a 40 °C durante la noche. Se trató la mezcla de reacción con carbón, se filtró y se concentró *in vacuo*. Se purificó el residuo mediante cromatografía en gel de sílice (10-100 % de EtOAc:heptano) para proporcionar el compuesto del título (323 mg, rendimiento 45 %). LCMS (ESI): $[\text{M}+\text{H}]$ 440. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8,21-8,61 (m, 1H), 7,34-7,48 (m, 3H), 7,29 (br d, $J=2,51$ Hz, 2H), 7,16-7,26 (m, 1H), 6,84-7,13 (m, 1H), 4,86-5,19 (m, 2H), 4,17-4,61 (m, 2H), 3,56-4,00 (m, 2H), 3,27 (br d, $J=12,80$ Hz, 1H), 3,06-3,21 (m, 1H), 2,82-3,00 (m, 2H), 2,65-2,81 (m, 2H), 2,52-2,63 (m, 1H), 2,01 (s, 3H), 1,49 (br d, $J=13,30$ Hz, 9H), 1,17 (br dd, $J=6,78, 19,32$ Hz, 3H).

Intermedio 18

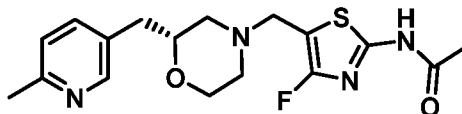


(2R,5S)-5-Metil-2-((2-metilpiridin-4-il)metil)piperazin-1-carboxilato de bencilo: A una solución de (2R,5S)-5-metil-2-((2-metilpiridin-4-il)-metil)piperazin-1,4-dicarboxilato de 1-bencil 4-(terc-butilo) (320 mg, 0,728 mmole) en CH_2Cl_2 (5,0 mL) se agregó una solución de HCl en dioxano (4 M, 0,910 mL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Se concentró la mezcla *in vacuo* y se usó en la siguiente etapa sin purificación. LCMS (ESI): $[\text{M}+\text{H}]$ 340.

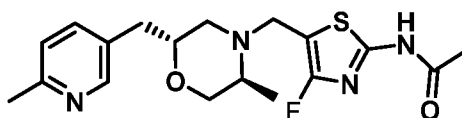
Intermedio 19



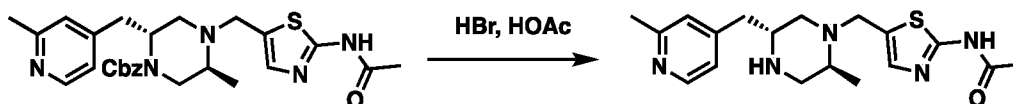
(2R,5S)-4-((2-Acetamidotiazol-5-il)metil)-5-metil-2-((2-metilpiridin-4-il)metil)piperazin-1-carboxilato de bencilo: A una mezcla de (2R,5S)-5-metil-2-((2-metil-4-piridil)metil)piperazin-1-carboxilato de bencilo (270 mg, 0,718 mmole), hidrocloreuro y *N*-[5-(clorometil)tiazol-2-il]acetamida (164 mg, 0,862 mmole) en acetonitrilo (5,0 mL) se agregó diisopropiletilamina (0,557 g, 4,3 mmole, 0,753 mL). Se agitó la reacción a temperatura ambiente durante 1 h y se concentró *in vacuo*. Se purificó el residuo mediante cromatografía en gel de sílice (0-80 % de EtOAc-EtOH (3:1 v/v) NH_4OH al 2 %):heptano) para proporcionar el compuesto del título (316 mg, rendimiento 89 %). LCMS (ESI): $[\text{M}+\text{H}]$ 494; ^1H RMN (400 MHz, $\text{METANOL}-d_4$) δ 8,12 (br s, 1H), 7,28-7,39 (m, 3H), 7,16-7,27 (m, 3H), 6,97 (br s, 1H), 5,00 (br s, 2H), 4,35 (br s, 1H), 3,75-3,89 (m, 2H), 3,65 (d, $J=14,05$ Hz, 1H), 3,49 (dd, $J=3,39, 13,18$ Hz, 1H), 3,18 (br s, 1H), 3,01 (br s, 2H), 2,66 (br dd, $J=3,64, 11,92$ Hz, 1H), 2,36 (br s, 4H), 2,21 (s, 3H), 1,00 (d, $J=6,53$ Hz, 3H).

Ejemplo 1-48

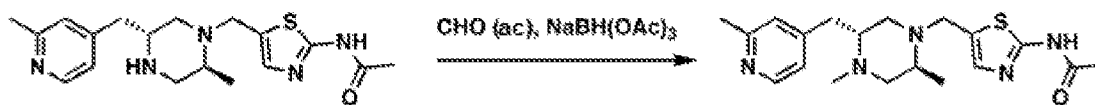
- 5 **(R)-N-(4-fluoro-5-((2-((6-metilpiridin-3-il)metil)morfolino)metil)tiazol-2-il)acetamida:** Se preparó el compuesto del título de una forma análoga a la del esquema 1 y el intermedio 26 a partir de (S)-2-(bromometil)morfolin-4-carboxilato de *terc*-butilo, 5-bromo-2-metilpiridina y N-(4-fluoro-5-formiltiazol-2-il)acetamida (preparado según el procedimiento de la bibliografía descrito en WO2018/140299A1). LCMS (ESI): [M+H]⁺ 364. ¹HRMN: (500 MHz, CDCl₃) δ 8,62 (d, J=2,44 Hz, 1 H) 8,41 (dd, J=8,24, 2,14 Hz, 1 H) 7,89 (d, J=8,55 Hz, 1 H) 4,51 (s, 2 H) 4,12 (dd, J=13,43, 3,05 Hz, 1 H) 3,97 - 4,06 (m, 2 H) 3,70 - 3,79 (m, 1 H) 3,62 - 3,69 (m, 1 H) 3,50 (br d, J=12,21 Hz, 1 H) 3,10 - 3,21 (m, 2 H) 2,97 - 3,08 (m, 3 H) 2,79 (s, 3 H) 2,23 - 2,25 (m, 3 H).

Ejemplo 1-49

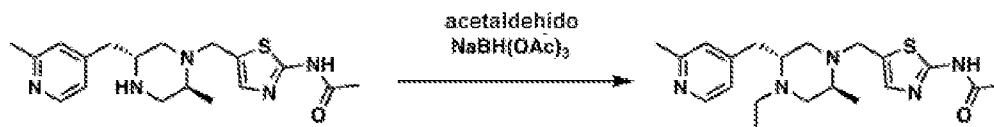
- 15 **N-(4-fluoro-5-(((2R,5S)-5-metil-2-((6-metilpiridin-3 il)metil)morfolino)metil)tiazol-2-il)acetamida:** Se preparó el compuesto del título de una forma análoga a la del esquema 1 y el intermedio 26 a partir de (2S,5S)-2-(bromometil)-5-metilmorfolin-4-carboxilato de *terc*-butilo, 5-bromo-2-metilpiridina y N-(4-fluoro-5-formiltiazol-2-il)acetamida (preparado según el procedimiento de la bibliografía que se describe en WO2018/140299A1). LCMS (ESI): [M+H]⁺ 378,1. ¹HRMN: (500 MHz, CDCl₃) δ 11,67 (br s, 1 H) 8,33 (s, 1 H) 7,46 (dd, J=7,94, 1,83 Hz, 1 H) 7,08 (d, J=7,94 Hz, 1 H) 3,56 - 3,75 (m, 5 H) 2,75 - 2,88 (m, 2 H) 2,70 (dd, J=14,34, 5,19 Hz, 1 H) 2,57 (s, 1 H) 2,52 (s, 3 H) 2,41 - 2,49 (m, 2 H) 2,30 (s, 3 H) 1,07 (d, J=6,71 Hz, 3 H).

Ejemplo 2-1

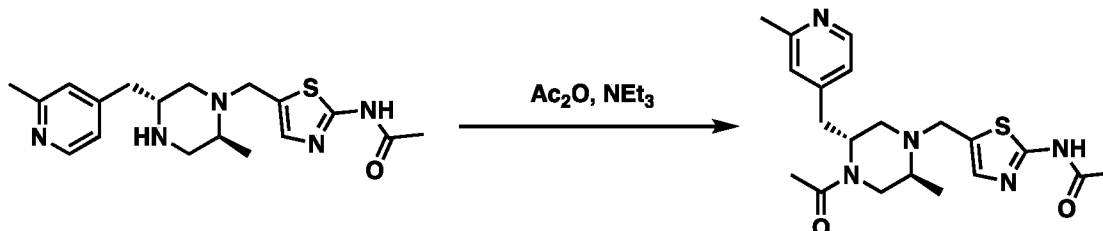
- 25 **N (5-(((2S,5R)-2-metil-5-((2-metilpiridin-4-il)metil)piperazin-1-il)metil)tiazol-2-il)acetamida:** Se agitó una mezcla de (2R,5S)-4-[(2-acetamidotiazol-5-il)metil]-5-metil-2-[(2-metil-4-piridil)metil]piperazin-1-carboxilato de bencilo (300 mg, 0,607 mmoles) y HBr (33 % en HOAc, 1,0 mL) a temperatura ambiente durante 4h. Se diluyó la mezcla con éter y se filtró el precipitado resultante y se lavó con éter, luego se secó al vacío para proporcionar el compuesto del título (282 mg, rendimiento 105 %, sal de HBr). LCMS (ESI): [M+H]⁺ 360. ¹H RMN (400 MHz, METANOL-d₄) δ 8,69 (d, J=6,27 Hz, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,96 (d, J=6,02 Hz, 1H), 7,79 (s, 1H), 4,84 (br s, 1H), 4,60 (d, J=14,81 Hz, 1H), 4,38 (br d, J=8,53 Hz, 1H), 3,65-3,88 (m, 3H), 3,37-3,53 (m, 4H), 2,82 (s, 3H), 2,28 (s, 3H), 1,59 (d, J=6,27 Hz, 3H).

Ejemplo 2-2

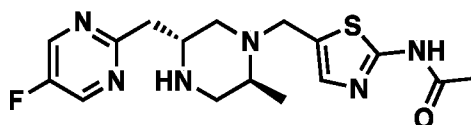
- 40 **N (5-(((2S,5R)-2,4-dimetil-5-((2-metilpiridin-4-il)metil)piperazin-1-il)metil)tiazol-2-il)acetamida:** A una mezcla de N-[5-[(2S,5R)-2-metil-5-[(2-metil-4-piridil)metil]piperazin-1-il]metil]tiazol-2-il)acetamida (50 mg, 0,114 mmoles, hidrobromuro), triacetoxiborohidruro de sodio (48 mg, 0,227 mmoles) y formaldehído (37 % en agua, 1,00 mL) se agregó trietilamina (23 mg, 0,227 mmoles, 31 uL). Luego, se calentó la solución de reacción a 80 °C en microondas durante 20 minutos. Se concentró la mezcla *in vacuo* y se purificó mediante HPLC para proporcionar el compuesto del título (24 mg, rendimiento 43 %, sal de TFA). (ESI): [M+H]⁺ 374. ¹H RMN (400 MHz, METANOL-d₄) δ 8,61 (d, J=6,27 Hz, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,77 (br d, J=6,02 Hz, 1H), 7,23-7,30 (m, 1H), 4,13-4,27 (m, 1H), 3,85 (d, J=14,81 Hz, 1H), 3,60 (br d, J=11,29 Hz, 2H), 3,47 (d, J=10,04 Hz, 1H), 3,00-3,23 (m, 2H), 2,84-2,99 (m, 5H), 2,75 (s, 3H), 2,40-2,53 (m, 1H), 2,21 (s, 3H), 1,26-1,35 (m, 3H).

Ejemplo 2-3

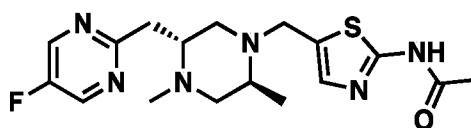
- 5 **N (5-(((2S,5R)-4-etil-2-metil-5-((2-metilpiridin-4-il)metil)piperazin-1-il)metil)tiazol-2-il)acetamida:** A una mezcla de *N*-[5-[[[(2S,5R)-2-metil-5-[(2-metil-4-piridil)metil]piperazin-1-il]metil]tiazol-2-il]acetamida (50 mg, 0,114 mmoles, hidrobromuro), triacetoxiborohidruro de sodio (48 mg, 0,227 mmoles), acetaldehído (0,3 mL) y agua (0,6 mL) se agregó trietilamina (57 mg, 0,568 mmoles, 79 uL). Luego, se calentó la solución de reacción a 80 °C en microondas durante 20 minutos. Se concentró la mezcla *in vacuo* y se purificó mediante HPLC para proporcionar el producto del título (19 mg, rendimiento 33 %, sal de TFA). LCMS (ESI): [M+H] 388. ¹H RMN (400 MHz, METANOL-*d*₄) δ 8,62 (d, *J*=6,27 Hz, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,79 (d, *J*=6,27 Hz, 1H), 7,26 (s, 1H), 4,18 (br d, *J*=14,81 Hz, 1H), 3,85 (d, *J*=14,56 Hz, 1H), 3,72-3,81 (m, 1H), 3,65 (br dd, *J*=4,27, 14,05 Hz, 1H), 3,45-3,60 (m, 2H), 3,06-3,26 (m, 2H), 2,95 (br d, *J*=9,54 Hz, 2H), 2,89 (dd, *J*=3,01, 13,30 Hz, 1H), 2,75 (s, 3H), 2,54 (dd, *J*=10,54, 13,30 Hz, 1H), 2,22 (s, 3H), 1,37 (t, *J*=7,28 Hz, 3H), 1,33 (d, *J*=5,52 Hz, 3H).

Ejemplo 2-4

- 20 **N (5-(((2S,5R)-4-acetil-2-metil-5-((2-metilpiridin-4-il)metil)piperazin-1-il)metil)tiazol-2-il)acetamida:** A una solución de *N*-[5-[[[(2S,5R)-2-metil-5-[(2-metil-4-piridil)metil]piperazin-1-il]metil]tiazol-2-il]acetamida (50 mg, 0,114 mmoles, hidrobromuro) en CH₂Cl₂ (1,0 mL) se agregó anhídrido acético (116 mg, 1,1 mmoles, 107 uL) y trietilamina (57 mg, 0,567 mmoles, 79 uL). Se agitó la reacción a temperatura ambiente durante 2 h. Se concentró la mezcla de reacción *in vacuo* y se purificó mediante HPLC para proporcionar el compuesto del título (34 mg, rendimiento 58 %, sal de TFA). LCMS (ESI): [M+H] 402. ¹H RMN (400 MHz, METANOL-*d*₄) δ 8,53 (br d, *J*=5,77 Hz, 1H), 7,72-7,82 (m, 2H), 7,54 (s, 1H), 5,12 (br s, 1H), 4,24-4,48 (m, 2H), 3,82-4,06 (m, 2H), 3,69 (br d, *J*=6,78 Hz, 1H), 3,37-3,58 (m, 1H), 3,25 (br s, 1H), 3,08 (br d, *J*=12,55 Hz, 1H), 2,72 (s, 3H), 2,23 (s, 3H), 1,99 (br s, 3H), 1,81-1,96 (m, 1H), 1,19-1,43 (m, 3H).

Ejemplo 2-5

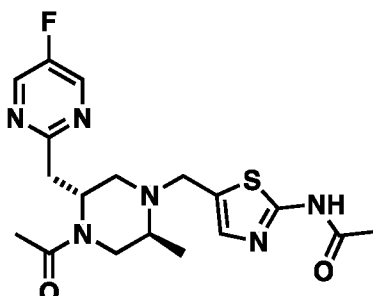
- 35 **N (5-(((2S,5R)-5-((5-fluoropirimidin-2-il)metil)-2-metilpiperazin-1-il)metil)tiazol-2-il)acetamida:** Se preparó el compuesto del título de una forma análoga a la del esquema 2 a partir de 2-bromo-5-fluoropirimidina, (2S,5S)-2-(bromometil)-5-metilpiperazin-1,4-dicarboxilato de 1-bencil 4-(*tert*-butilo) y *N*-(5-(clorometil)tiazol-2-il)acetamida. LCMS (ESI): [M+H] 365. ¹H RMN (400 MHz, METANOL-*d*₄) δ 8,74 (s, 2H), 7,81 (s, 1H), 4,96 (d, *J*=14,81 Hz, 1H), 4,69 (d, *J*=14,56 Hz, 1H), 4,34-4,46 (m, 1H), 3,76-3,93 (m, 3H), 3,41-3,60 (m, 4H), 2,28 (s, 3H), 1,67 (d, *J*=6,27 Hz, 3H).

Ejemplo 2-6

- 45 **N (5-(((2S,5R)-5-((5-fluoropirimidin-2-il)metil)-2,4-dimetilpiperazin-1-il)metil)tiazol-2-il)acetamida:** Se preparó el compuesto del título de una forma análoga a la del ejemplo 2-2 a partir de *N*-(5-(((2S,5R)-5-((5-fluoropirimidin-2-il)metil)-2,4-dimetilpiperazin-1-il)metil)tiazol-2-il)acetamida.

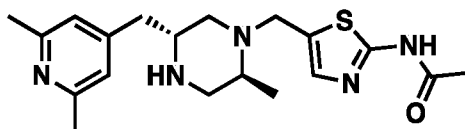
il)metil)-2-metilpiperazin-1-il)metil)tiazol-2-il)acetamida. LCMS (ESI): [M+H] 379. ¹H RMN (400 MHz, METANOL-d₄) δ 8,68 (d, *J*=0,75 Hz, 2H), 7,25 (s, 1H), 4,21 (d, *J*=14,56 Hz, 1H), 3,71-3,91 (m, 2H), 3,35-3,52 (m, 3H), 3,02-3,12 (m, 2H), 2,98 (s, 3H), 2,82 (br s, 1H), 2,46 (dd, *J*=11,29, 13,30 Hz, 1H), 2,21 (s, 3H), 1,30 (d, *J*=6,27 Hz, 3H).

5 Ejemplo 2-7



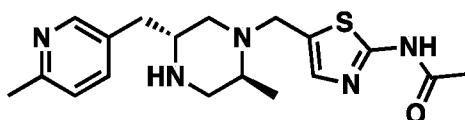
N (5-(((2S,5R)-4-acetil-5-((5-fluoropirimidin-2-il)metil)-2-metilpiperazin-1-il)metil)tiazol-2-il)acetamida: Se preparó el compuesto del título de una forma análoga a la del ejemplo 2-4 a partir de *N*-(5-(((2S,5R)-5-((5-fluoropirimidin-2-il)metil)-2-metilpiperazin-1-il)metil)tiazol-2-il)acetamida. LCMS (ESI): [M+H] 407. ¹H RMN (400 MHz, METANOL-d₄) δ 8,61 (br s, 2H), 7,61 (s, 1H), 5,06-5,44 (m, 1H), 4,57 (s, 2H), 3,93 (br s, 1H), 3,79 (br d, *J*=6,78 Hz, 1H), 3,33-3,63 (m, 5H), 2,24 (s, 3H), 2,01-2,14 (m, 3H), 1,32-1,54 (m, 3H).

15 Ejemplo 2-8



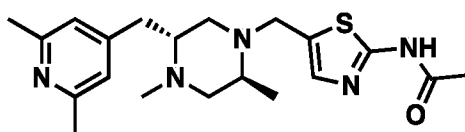
N (5-(((2S,5R)-5-((2,6-dimetilpiridin-4-il)metil)-2-metilpiperazin-1-il)metil)tiazol-2-il)acetamida: Se preparó el compuesto del título de una forma análoga a la del esquema 2 a partir de 4-bromo-2,6-dimetilpiridina, (2S,5S)-2-(bromometil)-5-metilpiperazin-1,4-dicarboxilato de 1-bencil 4-(*terc*-butilo) y *N*-(5-(clorometil)tiazol-2-il)acetamida. LCMS (ESI): [M+H] 373. ¹H RMN (400 MHz, METANOL-d₄) δ 7,84 (s, 1H), 7,78 (s, 2H), 4,92-4,97 (m, 1H), 4,68 (d, *J*=14,81 Hz, 1H), 4,33-4,45 (m, 1H), 3,82-3,93 (m, 1H), 3,71-3,81 (m, 2H), 3,44-3,54 (m, 2H), 3,39 (d, *J*=7,03 Hz, 2H), 2,77 (s, 6H), 2,29 (s, 3H), 1,62 (d, *J*=6,53 Hz, 3H).

25 Ejemplo 2-9



N (5-(((2S,5R)-2-metil-5-((6-metilpiridin-3-il)metil)piperazin-1-il)metil)tiazol-2-il)acetamida: Se preparó el compuesto del título de una forma análoga a la del esquema 2 a partir de 5-bromo-2-metilpiridina, (2S,5S)-2-(bromometil)-5-metilpiperazin-1,4-dicarboxilato de 1-bencil 4-(*terc*-butilo) y *N*-(5-(clorometil)tiazol-2-il)acetamida. LCMS (ESI): [M+H] 360. ¹H RMN (400 MHz, METANOL-d₄) δ 8,86 (d, *J*=1,76 Hz, 1H), 8,57 (dd, *J*=2,01, 8,28 Hz, 1H), 7,96 (d, *J*=8,28 Hz, 1H), 7,84 (s, 1H), 4,91-4,96 (m, 1H), 4,67 (d, *J*=14,56 Hz, 1H), 4,30-4,43 (m, 1H), 3,70-3,95 (m, 3H), 3,43-3,57 (m, 2H), 3,41 (d, *J*=7,53 Hz, 2H), 2,81 (s, 3H), 2,29 (s, 3H), 1,62 (d, *J*=6,53 Hz, 3H).

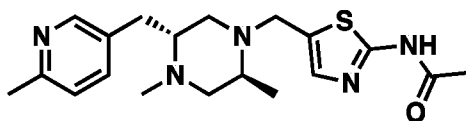
35 Ejemplo 2-10



N (5-(((2S,5R)-5-((2,6-dimetilpiridin-4-il)metil)-2,4-dimetilpiperazin-1-il)metil)tiazol-2-il)acetamida: Se preparó el compuesto del título de una forma análoga a la del ejemplo 2-2 a partir de *N*-(5-(((2S,5R)-5-((2,6-dimetilpiridin-4-il)metil)-2-metilpiperazin-1-il)metil)tiazol-2-il)acetamida. LCMS (ESI): [M+H] 388. ¹H RMN (400 MHz, METANOL-d₄) δ 7,61 (s, 2H), 7,26 (s, 1H), 4,19 (br d, *J*=15,06 Hz, 1H), 3,83 (d, *J*=14,81 Hz, 1H), 3,43-3,66 (m, 3H), 2,83-3,04 (m, 7H),

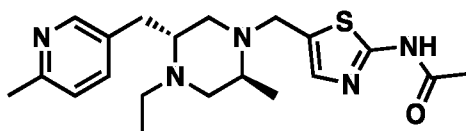
2,70 (s, 6H), 2,39-2,53 (m, 1H), 2,21 (s, 3H), 1,30 (d, $J=6,02$ Hz, 3H).

Ejemplo 2-11



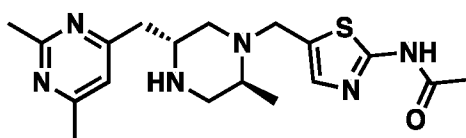
N-(5-(((2S,5R)-2,4-dimethyl-5-((6-metilpiridin-3-il)metil)piperazin-1-il)metil)tiazol-2-il)acetamida: Se preparó el compuesto del título de una forma análoga a la del ejemplo 2-2 a partir de *N*-(5-(((2S,5R)-2-metil-5-((6-metilpiridin-3-il)metil)piperazin-1-il)metil)tiazol-2-il)acetamida. LCMS (ESI): $[M+H]$ 374. ^1H RMN (400 MHz, METANOL- d_4) δ 8,67 (d, $J=2,01$ Hz, 1H), 8,35 (dd, $J=2,01$, 8,53 Hz, 1H), 7,84 (d, $J=8,53$ Hz, 1H), 7,26 (s, 1H), 4,19 (d, $J=14,56$ Hz, 1H), 3,86 (d, $J=14,81$ Hz, 1H), 3,40-3,60 (m, 3H), 2,84-3,08 (m, 6H), 2,76 (s, 3H), 2,49 (dd, $J=10,79$, 13,05 Hz, 1H), 2,21 (s, 3H), 1,29 (d, $J=5,77$ Hz, 3H).

Ejemplo 2-12



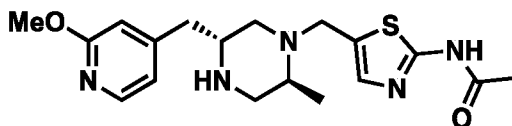
N-(5-(((2S,5R)-4-etil-2-metil-5-((6-metilpiridin-3-il)metil)piperazin-1-il)metil)tiazol-2-il)acetamida: Se preparó el compuesto del título de una forma análoga a la del ejemplo 2-3 a partir de *N*-(5-(((2S,5R)-2-metil-5-((6-metilpiridin-3-il)metil)piperazin-1-il)metil)tiazol-2-il)acetamida. LCMS (ESI): $[M+H]$ 388. ^1H RMN (400 MHz, METANOL- d_4) δ 8,67 (d, $J=1,76$ Hz, 1H), 8,35 (dd, $J=2,01$, 8,28 Hz, 1H), 7,84 (d, $J=8,53$ Hz, 1H), 7,24 (s, 1H), 4,15 (br d, $J=14,56$ Hz, 1H), 3,84 (d, $J=14,81$ Hz, 1H), 3,45-3,73 (m, 4H), 3,21 (q, $J=7,28$ Hz, 2H), 2,97-3,09 (m, 1H), 2,85-2,96 (m, 2H), 2,76 (s, 3H), 2,49 (dd, $J=10,42$, 13,18 Hz, 1H), 2,21 (s, 3H), 1,38 (t, $J=7,28$ Hz, 3H), 1,31-1,34 (m, 3H).

Ejemplo 2-13

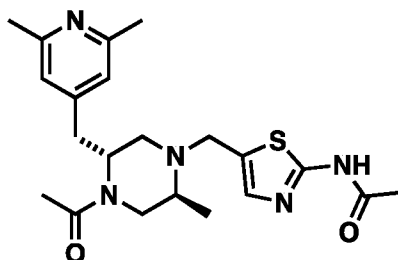


N-(5-(((2S,5R)-5-((2,6-dimetilpirimidin-4-il)metil)-2-metilpiperazin-1-il)metil)tiazol-2-il)acetamida: Se preparó el compuesto del título de una forma análoga a la del Esquema 2 a partir de 4-bromo-2,6-dimetilpirimidina, (2S,5S)-2-(bromometil)-5-metilpiperazin-1,4-dicarboxilato de 1-bencil 4-(*tert*-butilo) y *N*-(5-(clorometil)tiazol-2-il)acetamida. LCMS (ESI): $[M+H]$ 375. ^1H RMN (400 MHz, METANOL- d_4) δ 7,80 (s, 1H), 7,73 (s, 1H), 4,78-4,84 (m, 1H), 4,49-4,61 (m, 1H), 4,37 (br s, 1H), 3,83 (br d, $J=13,05$ Hz, 1H), 3,63-3,78 (m, 2H), 3,37-3,53 (m, 3H), 3,32-3,37 (m, 1H), 2,87 (s, 3H), 2,75 (s, 3H), 2,26 (s, 3H), 1,58 (d, $J=6,27$ Hz, 3H).

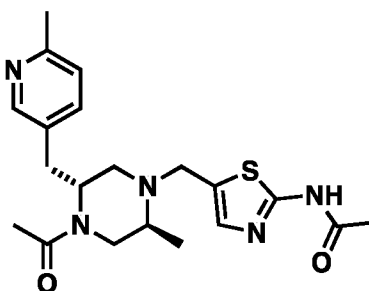
Ejemplo 2-14



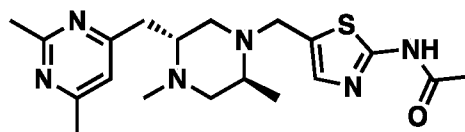
N-(5-(((2S,5R)-5-((2-metoxipiridin-4-il)metil)-2-metilpiperazin-1-il)metil)tiazol-2-il)acetamida: Se preparó el compuesto del título de una forma análoga a la del Esquema 2 a partir de 4-bromo-2-metoxipiridina, (2S,5S)-2-(bromometil)-5-metilpiperazin-1,4-dicarboxilato de 1-bencil 4-(*tert*-butilo) y *N*-(5-(clorometil)tiazol-2-il)acetamida. LCMS (ESI): $[M+H]$ 376. ^1H RMN (400 MHz, METANOL- d_4) δ 8,34 (d, $J=6,27$ Hz, 1H), 7,63-7,75 (m, 2H), 7,49 (dd, $J=1,38$, 6,15 Hz, 1H), 4,77 (br d, $J=14,81$ Hz, 1H), 4,44-4,54 (m, 1H), 4,21-4,42 (m, 4H), 3,55-3,73 (m, 3H), 3,33-3,44 (m, 3H), 3,19-3,29 (m, 1H), 2,27 (s, 3H), 1,56 (d, $J=6,27$ Hz, 3H).

Ejemplo 2-15

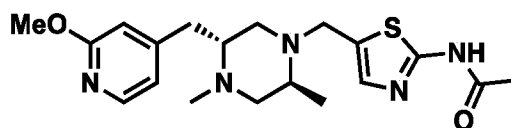
- 5 ***N*-(5-(((2*S*,5*R*)-4-acetil-5-((2,6-dimetilpiridin-4-il)metil)-2-metilpiperazin-1-il)metil)tiazol-2-il)acetamida:** Se preparó el compuesto del título de una forma análoga a la del ejemplo 2-4 a partir de *N*-(5-(((2*S*,5*R*)-5-((2,6-dimetilpiridin-4-il)metil)-2-metilpiperazin-1-il)metil)tiazol-2-il)acetamida. LCMS (ESI): [M+H] 416. ¹H RMN (400 MHz, METANOL-*d*₄) δ 7,55 (d, *J*=4,27 Hz, 3H), 5,09 (br s, 1H), 4,56 (br s, 1H), 4,26-4,47 (m, 2H), 3,80-3,98 (m, 2H), 3,71 (br d, *J*=6,02 Hz, 1H), 3,13-3,28 (m, 2H), 3,06 (br d, *J*=12,55 Hz, 1H), 2,67 (s, 6H), 2,23 (s, 3H), 1,92-2,10 (m, 3H), 1,22-1,44 (m, 3H).

Ejemplo 2-16

- 15 ***N*-(5-(((2*S*,5*R*)-4-acetil-2-metil-5-((6-metilpiridin-3-il)metil)piperazin-1-il)metil)tiazol-2-il)acetamida:** Se preparó el compuesto del título de una forma análoga a la del ejemplo 2-4 a partir de *N*-(5-(((2*S*,5*R*)-2-metil-5-((6-metilpiridin-3-il)metil)piperazin-1-il)metil)tiazol-2-il)acetamida. LCMS (ESI): [M+H] 402. ¹H RMN (400 MHz, METANOL-*d*₄) δ 8,60 (d, *J*=1,76 Hz, 1H), 8,32 (dd, *J*=2,01, 8,28 Hz, 1H), 7,78 (br d, *J*=8,03 Hz, 1H), 7,48 (s, 1H), 5,04 (br s, 1H), 4,13-4,37 (m, 2H), 3,72-3,96 (m, 2H), 3,57 (br s, 1H), 3,35-3,48 (m, 1H), 3,06-3,25 (m, 2H), 2,99 (br d, *J*=12,80 Hz, 1H), 2,74 (s, 3H), 2,23 (s, 3H), 1,99 (s, 3H), 1,14-1,39 (m, 3H).

Ejemplo 2-17

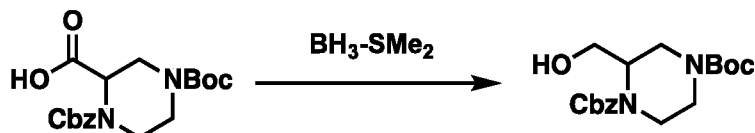
- 25 ***N*-(5-(((2*S*,5*R*)-5-((2,6-dimetilpirimidin-4-il)metil)-2,4-dimetilpiperazin-1-il)metil)tiazol-2-il)acetamida:** Se preparó el compuesto del título de una forma análoga a la del ejemplo 2-2 a partir de *N*-(5-(((2*S*,5*R*)-5-((2,6-dimetilpirimidina-4-il)metil)-2-metilpiperazin-1-il)metil)tiazol-2-il)acetamida. LCMS (ESI): [M+H] 389. ¹H RMN (400 MHz, METANOL-*d*₄) δ 7,61 (s, 2H), 7,26 (s, 1H), 4,19 (br d, *J*=15,06 Hz, 1H), 3,83 (d, *J*=14,81 Hz, 1H), 3,43-3,66 (m, 3H), 2,83-3,04 (m, 7H), 2,70 (s, 6H), 2,39-2,53 (m, 1H), 2,21 (s, 3H), 1,30 (d, *J*=6,02 Hz, 3H).

Ejemplo 2-18

- 35 ***N*-(5-(((2*S*,5*R*)-5-((2-metoxipiridin-4-il)metil)-2,4-dimetilpiperazin-1-il)metil)tiazol-2-il)acetamida:** Se preparó el compuesto del título de una forma análoga a la del ejemplo 2-2 a partir de *N*-(5-(((2*S*,5*R*)-5-((2-metoxipiridin-4-il)metil)-2-metilpiperazin-1-il)metil)tiazol-2-il)acetamida. LCMS (ESI): [M+H] 390. ¹H RMN (400 MHz, METANOL-*d*₄) δ 8,01 (d, *J*=5,27 Hz, 1H), 7,18 (s, 1H), 6,81 (dd, *J*=1,38, 5,40 Hz, 1H), 6,68 (s, 1H), 4,16 (d, *J*=14,31 Hz, 1H), 3,88 (s, 3H), 3,68

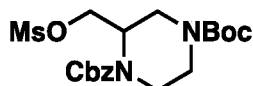
(d, $J=14,56$ Hz, 1H), 3,42-3,57 (m, 2H), 3,36 (br dd, $J=3,89, 13,68$ Hz, 1H), 2,92-3,04 (m, 4H), 2,81 (dd, $J=2,89, 13,43$ Hz, 2H), 2,59-2,72 (m, 1H), 2,18-2,31 (m, 4H), 1,27 (d, $J=6,27$ Hz, 3H).

Intermedio 20



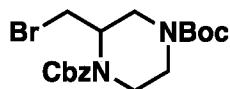
2-(hidroximetil)piperazin-1,4-dicarboxilato de 1-bencil 4-(*terc*-butilo): Se agregó por goteo un complejo de dimetilsulfuro de borano (10 M, 1,67 mL) a una mezcla de ácido 1-((benciloxi)carbonil)-4-(*terc*-butoxicarbonil)piperazin-2-carboxílico (3,05 g, 8,37 mmoles) en THF (50,0 mL) a 0 °C, luego se agitó la mezcla a 70 °C durante 1 hora. Se enfrió la mezcla hasta 0 °C, se inactivó con MeOH y se agitó a 70 °C durante otras 2 horas. Se concentró la mezcla *in vacuo* y se purificó el residuo mediante cromatografía en columna (éter de petróleo/EtOAc = 3/1) en gel de sílice para proporcionar el compuesto del título (1,01 g, rendimiento 34 %). ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3) δ 7,31-7,37 (m, 5H), 5,10-5,17 (m, 2H), 4,17-4,33 (m, 1H), 3,92-4,02 (m, 2H), 3,62-3,73 (m, 2H), 2,75-3,34 (m, 4H), 1,46 (s, 9H).

Intermedio 21



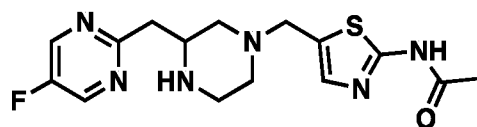
2-(((metilsulfonyl)oxi)metil)piperazin-1,4-dicarboxilato de 1-bencil 4-(*terc*-butilo): Se preparó el compuesto del título de una forma análoga a la del intermedio 15. Se utilizó el material en bruto en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Intermedio 22



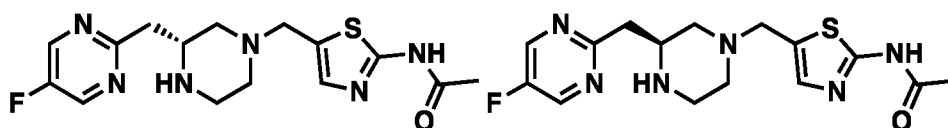
2-(bromometil)piperazin-1,4-dicarboxilato de 1-bencil 4-(*terc*-butilo): Se preparó el compuesto del título de una forma análoga a la del intermedio 16. ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3) δ 7,32-7,39 (m, 5H), 5,14-5,18 (m, 2H), 4,22-4,48 (m, 2H), 3,83-4,01 (m, 2H), 3,35-3,47 (m, 2H), 2,82-3,07 (m, 3H), 1,47 (s, 9H).

Ejemplo 2-19



N-(5-((3-((5-fluoropirimidin-2-il)metil)piperazin-1-il)metil)tiazol-2-il)acetamida: Se preparó el compuesto del título de una forma análoga a la del esquema 2 a partir de 2-bromo-5-fluoropirimidina, 2-(bromometil)piperazin-1,4-dicarboxilato de 1-bencil 4-(*terc*-butilo) y *N*-(5-formiltiazol-2-il)acetamida.

Ejemplo 2-20

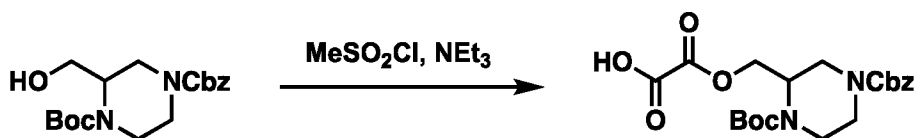


Se separó la mezcla de enantiómeros del Ejemplo 2-19, a saber (*R*)-*N*-(5-((3-((5-fluoropirimidin-2-il)metil)piperazin-1-il)metil)tiazol-2-il)acetamida y (*S*)-*N*-(5-((3-((5-fluoropirimidin-2-il)metil)piperazin-1-il)metil)tiazol-2-il)acetamida. El método de separación quiral: SFC, Columna: CHIRALPAK IC 250x30mm, 10 μm ; $\text{NH}_3\text{H}_2\text{O}$ al 0,1 % EtOH, velocidad de flujo (ml/min): 80. Los productos fueron los siguientes:

Pico 1: LCMS (ESI): $[\text{M}+\text{H}]$ 351. ^1H RMN (400 MHz, D_2O) δ 8,65 (s, 2H), 7,30 (s, 1H), 3,70-3,80 (m, 2H), 3,24-3,26 (m, 1H), 3,00-3,02 (m, 3H), 2,87-2,95 (m, 1H), 2,76-2,84 (m, 2H), 2,25 (s, 3H), 2,20-2,23 (m, 1H), 1,95-2,00 (m, 1H).

Pico 2: LCMS (ESI): [M+H] 351. ¹H RMN (400 MHz, D₂O) δ 8,65 (s, 2H), 7,30 (s, 1H), 3,70-3,80 (m, 2H), 3,24-3,26 (m, 1H), 3,00-3,02 (m, 3H), 2,87-2,95 (m, 1H), 2,76-2,84 (m, 2H), 2,25 (s, 3H), 2,20-2,23 (m, 1H), 1,95-2,00 (m, 1H).

5

Intermedio 23

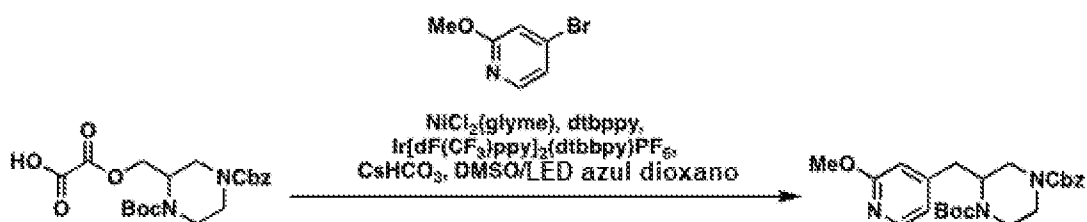
10

ácido 2-((4-((benciloxi)carbonil)-1-(*tert*-butoxicarbonil)piperazin-2-il)metoxi)-2-oxoacético: Se cargó un matraz de fondo redondo con 2-(hidroximetil)piperazin-1,4-dicarboxilato de 4-bencil 1-(*tert*-butilo) (8,0 g, 22,83 mmoles) seguido de la adición de éter dietílico (35,0 mL). Se enfrió la solución hasta 0 °C. Se agregó por goteo cloruro de oxalilo (5,8 g, 45,66 mmoles, 2,0 eq.). Se permitió que la mezcla de reacción homogénea se calentara hasta 28 °C y se agitó durante 18 horas. Se enfrió la reacción hasta 0 °C y se inactivó mediante la adición lenta de H₂O (90 mL). Después de agitar durante 1 hora a 25 °C, se transfirió la mezcla resultante a un embudo de separación y se extrajo la mezcla de

15

capa acuosa con EtOAc (20 mL x 3). Se lavaron las capas orgánicas combinadas con salmuera, se secaron con Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar el compuesto del título (3,0 g, rendimiento 31 %). LCMS (ESI): [M-Boc+H] 323.

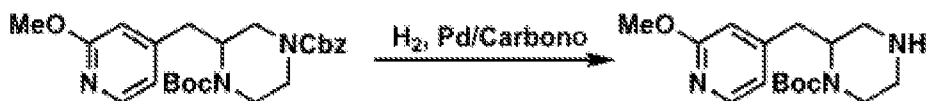
20

Intermedio 24

25

2-((2-metoxipiridin-4-il)metil)piperazin-1,4-dicarboxilato de 4-bencil 1-(*tert*-butilo): A una suspensión de 4-bromo-2-metoxipiridina (50,0 mg, 0,265 mmoles) y ácido 2-((4-((benciloxi)carbonil)-1-(*tert*-butoxicarbonil)piperazin-2-il)metoxi)-2-oxoacético (112,3 mg, 0,265 mmoles, 1,0 eq.) en dioxano (16,0 mL) y DMSO (4,0 mL) se agregaron NiCl₂ glyme (5,8 mg, 26,59 umoles), Ir[dF(CF₃)ppy]₂(dtbbpy)PF₆ (3,0 mg, 2,66 umoles), 4-*tert*-butil-2-(4-*tert*-butil-2-piridil)piridina (10,7 mg, 39,89 umoles) y CsHCO₃ (154,7 mg, 797,79 umoles). Se agitó la mezcla y se irradió con LED azules a 60 °C durante 60 h en N₂. Se concentró la mezcla de reacción y se trató el residuo con agua (20 mL), se extrajo con EtOAc (2 x 20 mL). Se lavaron las fases orgánicas combinadas con agua (2 x 20 mL), salmuera (20 mL), se secaron con Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron. Se purificó el residuo mediante TLC preparativa (éter de petróleo: EtOAc = 3:1) para rendir 20 mg del producto impuro, que se purificó mediante HPLC preparativa ((NH₃H₂O al 0,04 % + NH₄HCO₃ 10mM); fase móvil B: acetonitrilo; columna: water Xbridge Prep OBD C18 150 x 30 x 5um; longitud de onda de detección: 220 nm) para proporcionar el compuesto del título (5,0 mg, rendimiento 4,26 %). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8,07-7,93 (m, 1H), 7,36-7,33 (m, 5H), 6,74-6,53 (m, 2H), 5,29-5,11 (m, 2H), 4,11-3,92 (m, 4H), 3,92 (s, 3H), 3,08-2,95 (m, 3H), 2,72-2,71 (m, 2H), 1,43 (s, 9H).

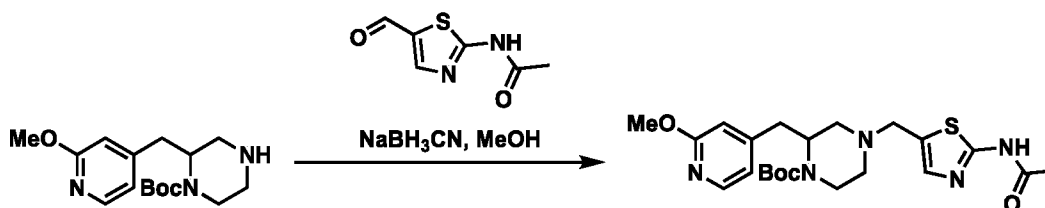
35

Intermedio 25

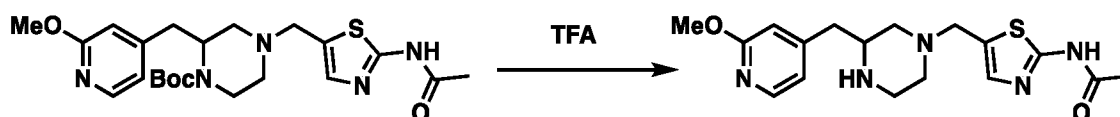
40

2-((2-metoxipiridin-4-il)metil)piperazin-1-carboxilato de *tert*-butilo: A una solución de 2-((2-metoxipiridin-4-il)metil)piperazin-1,4-dicarboxilato de 4-bencil 1-(*tert*-butilo) (80,0 mg, 0,181 mmoles) en MeOH (5,0 mL) se agregó Pd/C (28,9 mg, 0,271 mmoles). Se agitó la mezcla de reacción a 30 °C durante 3 horas a 40 psi de H₂(g). Se filtró la mezcla de reacción y se concentró *in vacuo* para proporcionar el compuesto del título (50,0 mg, rendimiento 89 %). LCMS (ESI): [M+H] 308.

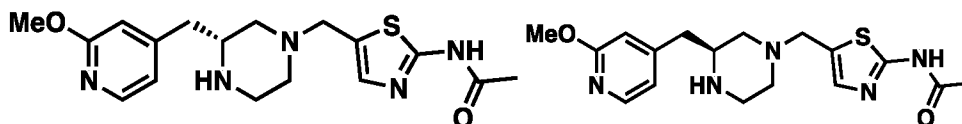
45

Intermedio 26

- 5 **4-((2-acetamidotiazol-5-il)metil)-2-((2-metoxipiridin-4-il)metil)piperazin-1-carboxilato de terc-butilo:** Se agitó una solución de 2-((2-metoxipiridin-4-il)metil)piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo (50,0 mg, 0,162 mmoles) y *N*-(5-formiltiazol-2-il)acetamida (41,52 mg, 0,244 mmoles) en MeOH (5,0 mL) a 50 °C durante 0,5 horas. Se agregó cianoborohidruro de sodio (25,6 mg, 0,406 mmoles) y se agitó la mezcla a 50 °C durante 16 horas. Se purificó la mezcla de reacción mediante TLC preparativa (éter de petróleo /EtOAc = 1/1) para proporcionar el compuesto del título (70,0 mg, rendimiento 93 %). LCMS (ESI): [M+H] 462.

Ejemplo 2-21

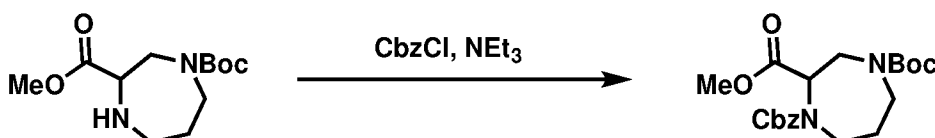
- 15 ***N*-(5-((3-((2-metoxipiridin-4-il)metil)piperazin-1-il)metil)tiazol-2-il)acetamida:** A una solución de 4-((2-acetamidotiazol-5-il)metil)-2-((2-metoxipiridin-4-il)metil)piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo (70,0 mg, 0,151 mmoles) en DCM (10, 0 mL) se agregó TFA (1,0 mL). Se agitó la mezcla de reacción a 30 °C durante 1 hora. Se concentró la mezcla de reacción y se basificó con NH₃·H₂O hasta pH 9. Se purificó el residuo con HPLC preparativa (fase móvil: agua (NH₄HCO₃ 10 mM)-ACN; columna: xtimate prep OBD C₁₈ 150x25mmx5um; longitud de onda de detección: 220 nm) para proporcionar el compuesto del título (30,0 mg, rendimiento 54 %). LCMS (ESI): [M+H] 362. Se separaron los enantiómeros resultantes usando SFC quiral.

Ejemplo 2-22

- 25 Se separó la mezcla de enantiómeros del Ejemplo 2-21, a saber (*R*)-*N*-(5-((3-((2-metoxipiridin-4-il)metil)piperazin-1-il)metil)tiazol-2-il)acetamida y (*S*)-*N*-(5-((3-((2-metoxipiridin-4-il)metil)piperazin-1-il)metil)tiazol-2-il)acetamida. El método de separación quiral: SFC, Columna: DAICEL CHIRALPAK AD (250mm x 30mm, 10um); etanol (NH₃·H₂O al 0,1 %) en CO₂. Los productos fueron los siguientes:

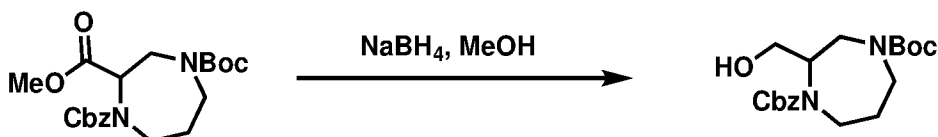
- 30 Pico 1: LCMS (ESI): [M+H] 362. ¹H RMN (400 MHz, METANOL-d₄) δ 8,02 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 7,22 (s, 1H), 6,82 (t, *J* = 5,2 Hz, 1H), 6,66 (s, 1H), 3,87 (s, 3H), 3,70 (s, 2H), 3,20-3,18 (m, 1H), 3,08-3,04 (m, 1H), 2,89-2,80 (m, 3H), 2,74-2,71 (m, 2H), 2,24-2,19 (m, 1H), 2,19 (s, 3H), 2,02-1,99 (m, 1H).

- 35 Pico 2: LCMS (ESI): [M+H] 362. ¹H RMN (400 MHz, METANOL-d₄) δ 8,01 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 7,21 (s, 1H), 6,84-6,82 (m, 1H), 6,66 (s, 1H), 3,88 (s, 3H), 3,69 (s, 2H), 3,16-3,02 (m, 2H), 2,87-2,80 (m, 3H), 2,72-2,69 (m, 2H), 2,23-2,19 (m, 1H), 2,19 (s, 3H), 1,99-1,94 (m, 1H).

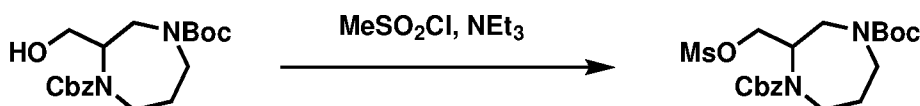
Intermedio 27

- 45 **1,4-diazepan-1,2,4-tricarboxilato de 1-bencil 4-(terc-butil) 2-metilo:** A una solución agitada de 1,4-diazepan-1,3-dicarboxilato de 1-(terc-butil) 3-metilo (5,00 g, 19,36 mmoles) y trietilamina (4,11 g, 41 mmoles, 5,6 mL) a 0 °C en diclorometano (120 mL) se agregó por goteo carbonocloridato de bencilo (3,63 g, 21,3 mmoles, 3,0 mL). Se calentó la mezcla resultante hasta temperatura ambiente y se agitó a ta durante 1h. Luego, se inactivó la reacción con la

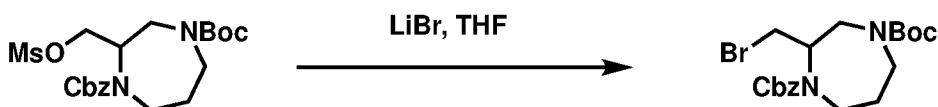
adición de agua. Se lavó la capa orgánica con agua, luego salmuera. Luego, se separó la capa orgánica, se secó en sulfato de magnesio y se concentró. Se purificó el residuo con cromatografía en gel de sílice (0-100 % de EtOAc en heptano) para proporcionar el compuesto del título (6,80 g, rendimiento 89 %). LCMS (ESI): [M-Boc] 293. ¹H RMN (400 MHz, METANOL-d₄) δ 7,23-7,43 (m, 5H), 5,15-5,25 (m, 1H), 4,99-5,13 (m, 2H), 4,15-4,32 (m, 1H), 3,84-4,07 (m, 2H), 3,65-3,77 (m, 3H), 3,11-3,29 (m, 2H), 2,72-3,02 (m, 1H), 1,69-1,89 (m, 1H), 1,51-1,67 (m, 1H), 1,33-1,45 (m, 9H).

Intermedio 28

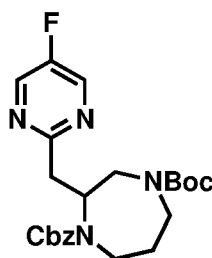
2-(hidroximetil)-1,4-diazepan-1,4-dicarboxilato de 1-bencil 4-(terc-butilo): A una solución de 1,4-diazepan-1,2,4-tricarboxilato de 1-bencil 4-(terc-butilo) 2-metilo (1,00 g, 2,55 mmoles) en metanol (10 mL) se agregó borohidruro de sodio (145 mg, 3,82 mmoles) en pequeñas porciones a 0 °C. Se agitó la reacción a ta durante 2h. Luego, se agregó borohidruro de sodio (50 mg). Se agitó la reacción durante 30 min. Se agregó otra porción de borohidruro de sodio (50 mg). Se agitó durante otros 30 min. Se inactivó la reacción con salmuera. Se concentró la mezcla *in vacuo* y se diluyó el residuo con acetato de etilo, se lavó con salmuera, se secó y se purificó el residuo con cromatografía en gel de sílice (0-100 % de EtOAc en heptano) para proporcionar el compuesto del título (855 mg, rendimiento 92 %). LCMS (ESI): [M+Na] 387. ¹H RMN (400 MHz, METANOL-d₄) δ 7,22-7,42 (m, 5H), 5,03-5,23 (m, 2H), 4,45-4,69 (m, 1H), 3,88-4,10 (m, 3H), 3,51-3,65 (m, 2H), 3,16-3,27 (m, 1H), 2,97-3,14 (m, 1H), 2,71-2,93 (m, 1H), 1,76 (br s, 1H), 1,48-1,61 (m, 1H), 1,33-1,45 (m, 9H).

Intermedio 29

2-(((metilsulfonyl)oxi)metil)-1,4-diazepan-1,4-dicarboxilato de 1-bencil 4-(terc-butilo): Se agregó por goteo cloruro de metanosulfonyl (320 mg, 2,80 mmoles, 216 uL) a una solución de 2-(hidroximetil)-1,4-diazepan-1,4-dicarboxilato de 1-bencil 4-(terc-butilo) (850 mg, 2,33 mmoles) y trietilamina (589 mg, 5,83 mmoles, 807 uL) en éter (10 mL) a 0 °C. Luego, se calentó la reacción hasta temperatura ambiente. Después de 2h, se diluyó la reacción con acetato de etilo y se lavó con salmuera, se secó en MgSO₄ y se evaporó para proporcionar el compuesto del título (880 mg, rendimiento 85 %), que se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional. LCMS (ESI): [M+Na] 465; ¹H RMN (400 MHz, METANOL-d₄) δ 7,22-7,50 (m, 5H), 5,01-5,28 (m, 2H), 4,15-4,47 (m, 2H), 3,79-4,12 (m, 3H), 3,38-3,79 (m, 1H), 3,14-3,26 (m, 1H), 2,95-3,12 (m, 3H), 2,72-2,94 (m, 1H), 1,73-1,94 (m, 1H), 1,51-1,65 (m, 1H), 1,28-1,50 (m, 9H).

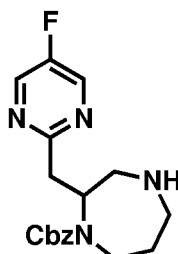
Intermedio 30

2-(bromometil)-1,4-diazepan-1,4-dicarboxilato de 1-bencil 4-(terc-butilo): A una solución de 2-(((metilsulfonyl)oxi)metil)-1,4-diazepan-1,4-dicarboxilato de 1-bencil 4-(terc-butilo) (870 mg, 1,97 mmoles) en tetrahidrofurano (15 mL) se agregó bromuro de litio (1,37 g, 15,76 mmoles). Luego, se calentó la mezcla de reacción a 50 °C durante 6h, se enfrió hasta ta y se concentró posteriormente *in vacuo*. Se diluyó el residuo con diclorometano, se formó un precipitado blanco y se eliminó mediante filtración. Se concentró el eluyente y se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (0-100 % de EtOAc en heptano) para proporcionar el compuesto del título (125 mg, rendimiento 15 %). LCMS (ESI): [M+Na] 449/451. ¹H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ 7,29-7,45 (m, 5H), 5,06-5,26 (m, 2H), 4,57-4,89 (m, 1H), 3,91-4,25 (m, 3H), 3,29-3,58 (m, 2H), 2,64-3,27 (m, 3H), 1,67-2,00 (m, 2H), 1,36-1,53 (m, 9H).

Intermedio 31

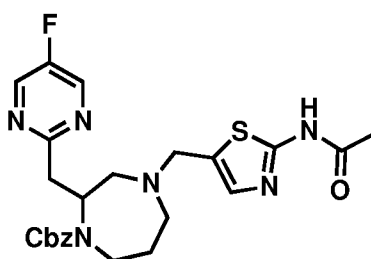
- 5 **2-((5-Fluoropirimidin-2-il)metil)-1,4-diazepan-1,4-dicarboxilato de 1-bencil 4-(terc-butilo):** Se preparó el compuesto del título de una forma análoga a la del intermedio 1 a partir de 2-bromo-5-fluoropirimidina y 2-(bromometil)-1,4-diazepan-1,4-dicarboxilato de 1-bencil 4-(terc-butilo). LCMS (ESI): [M+H] 445. ¹H RMN (400 MHz, METANOL-d₄) δ 8,31-8,51 (m, 2H), 7,09-7,44 (m, 5H), 4,88-5,10 (m, 2H), 4,68-4,80 (m, 1H), 3,84-4,12 (m, 3H), 3,12-3,26 (m, 1H), 2,93-3,08 (m, 3H), 2,76-2,92 (m, 1H), 1,73-1,93 (m, 1H), 1,58 (br s, 1H), 1,33-1,44 (m, 9H).

10

Intermedio 32

- 15 **Hidrocloreuro de 2-((5-fluoropirimidin-2-il)metil)-1,4-diazepan-1-carboxilato de bencilo:** Se preparó el compuesto del título de una forma análoga a la del intermedio 2 a partir de 2-((5-fluoropirimidin-2-il)metil)-1,4-diazepan-1,4-dicarboxilato de 1-bencil 4-(terc-butilo). LCMS (ESI): [M+H] 345.

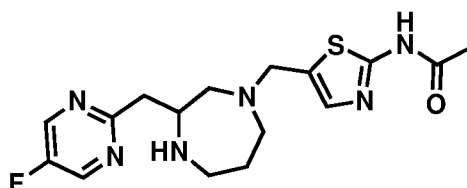
20

Intermedio 33

- 25 **4-((2-Acetamidotiazol-5-il)metil)-2-((5-fluoropirimidin-2-il)metil)-1,4-diazepan-1-carboxilato de bencilo:** Se preparó el compuesto del título de una forma análoga a la del intermedio 19 a partir de hidrocloreuro de 2-[(5-fluoropirimidin-2-il) metil]-1,4-diazepan-1-carboxilato de bencilo y N-[5-(clorometil) tiazol-2-il] acetamida. LCMS (ESI): [M+H] 499; ¹H RMN (400 MHz, METANOL-d₄) δ 8,27-8,46 (m, 2H), 7,26-7,41 (m, 4H), 7,14-7,24 (m, 2H), 4,96-5,07 (m, 1H), 4,89-4,94 (m, 0,5H), 4,73-4,79 (m, 0,5H), 4,49-4,66 (m, 1H), 3,72-3,92 (m, 3H), 3,07-3,21 (m, 2H), 2,81-3,05 (m, 3H), 2,51-2,69 (m, 2H), 2,20 (d, J=2,76 Hz, 3H), 1,77-1,97 (m, 1H), 1,63 (br d, J=10,54 Hz, 1H).

Ejemplo 2-23

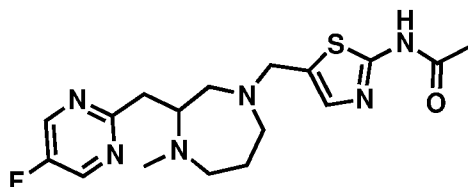
30



N-(5-((3-((5-fluoropirimidin-2-il)metil)-1,4-diazepan-1-il)metil)tiazol-2-il)acetamida: Se preparó el compuesto del

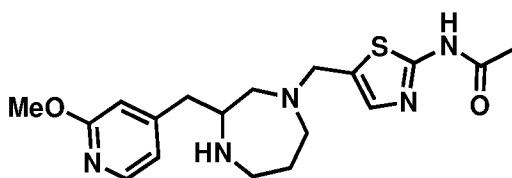
título de una forma análoga a la del ejemplo 2-1 a partir de 4-((2-acetamidotiazol-5-il) metil)-2-((5-fluoropirimidin-2-il) metil)-1,4-diazepan-1-carboxilato de bencilo. LCMS (ESI): [M+H] 365. ¹H RMN (400 MHz, METANOL-d₄) δ 8,67 (s, 2H), 7,73 (s, 1H), 4,69-4,80 (m, 2H), 4,58 (br s, 1H), 4,00 (dd, J=8,53, 15,31 Hz, 1H), 3,74-3,87 (m, 2H), 3,48-3,70 (m, 5H), 2,40-2,56 (m, 2H), 2,26 (s, 3H).

5

Ejemplo 2-24

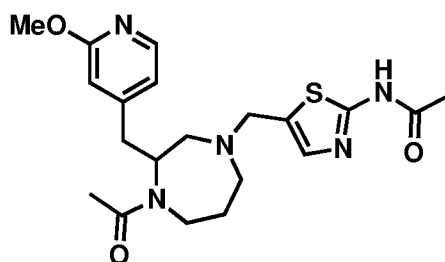
10 **N (5-((3-((5-fluoropirimidin-2-il)metil)-4-metil-1,4-diazepan-1-il)metil)tiazol-2-il)acetamida:** Se preparó el compuesto del título de una forma análoga a la del ejemplo 2-2 a partir de *N*-[5-[[3-[(5-fluoropirimidin-2-il)metil]-1,4-diazepan-1-il]metil]tiazol-2-il]acetamida. LCMS (ESI): [M+H] 379. ¹H RMN (400 MHz, METANOL-d₄) δ 8,59 (s, 2H), 7,15 (s, 1H), 3,92 (br s, 1H), 3,78-3,88 (m, 2H), 3,52-3,63 (m, 2H), 3,40 (d, J=6,78 Hz, 2H), 3,01-3,11 (m, 5H), 2,80-2,97 (m, 2H), 2,08-2,27 (m, 5H).

15

Ejemplo 2-25

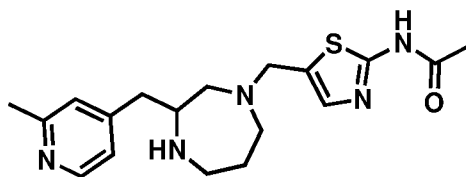
20 **N (5-((3-((2-metoxipiridin-4-il)metil)-1,4-diazepan-1-il)metil)tiazol-2-il)acetamida:** Se preparó el compuesto del título de una forma análoga a la del esquema 2 a partir de 4-bromo-2-metoxipiridina, 2-(bromometil)-1,4-diazepan-1,4-dicarboxilato de 1-bencil 4-(terc-butilo) y *N*-(5-(clorometil)tiazol-2-il)acetamida. LCMS (ESI): [M+H] 376. ¹H RMN (400 MHz, METANOL-d₄) δ 8,32 (d, J=6,02 Hz, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,59 (d, J=5,77 Hz, 1H), 4,70 (s, 2H), 4,31 (s, 3H), 3,94-4,05 (m, 1H), 3,76 (br dd, J=6,65, 13,43 Hz, 1H), 3,56-3,72 (m, 3H), 3,44-3,56 (m, 3H), 3,36-3,43 (m, 1H), 2,52 (br t, J=8,91 Hz, 1H), 2,36-2,45 (m, 1H), 2,27 (s, 3H).

25

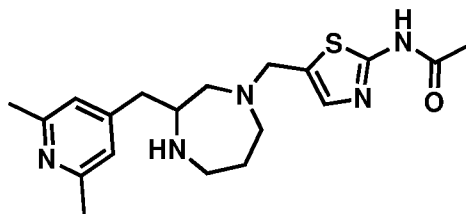
Ejemplo 2-26

30

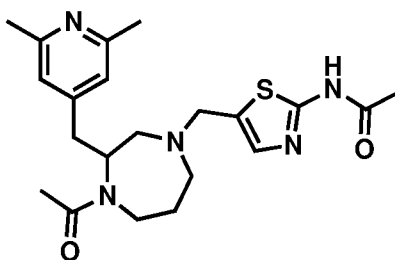
35 **N (5-((4-acetil-3-((2-metoxipiridin-4-il)metil)-1,4-diazepan-1-il)metil)tiazol-2-il)acetamida:** Se preparó el compuesto del título de una forma análoga a la del ejemplo 2-4 a partir de hidrobromuro de *N*-(5-((3-((2-metoxipiridin-4-il)metil)-1,4-diazepan-1-il)metil)tiazol-2-il)acetamida. LCMS (ESI): [M+H] 418. ¹H RMN (400 MHz, METANOL-d₄) δ 7,90-8,02 (m, 1H), 7,11-7,23 (m, 1H), 6,72-6,78 (m, 1H), 6,59 (d, J=7,53 Hz, 1H), 4,54-4,74 (m, 1H), 3,99-4,19 (m, 1H), 3,86 (d, J=2,01 Hz, 3H), 3,67-3,84 (m, 2H), 3,14 (dd, J=6,40, 15,18 Hz, 1H), 2,85-3,03 (m, 2H), 2,45-2,80 (m, 3H), 2,20 (d, J=1,76 Hz, 3H), 1,92-2,16 (m, 4H), 1,77-1,90 (m, 1H), 1,58 (br d, J=12,55 Hz, 1H).

Ejemplo 2-27

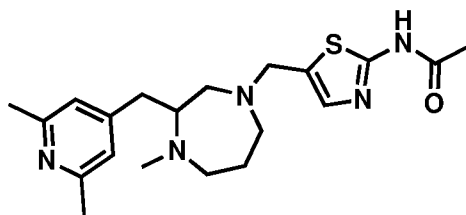
- 5 **N (5-((3-((2-metilpiridin-4-il)metil)-1,4-diazepan-1-il)metil)tiazol-2-il)acetamida:** Se preparó el compuesto del título de una forma análoga a la del esquema 2 a partir de 4-bromo-2-metilpiridina, 2-(bromometil)-1,4-diazepan-1,4-dicarboxilato de 1-bencil 4-(terc-butilo) y *N*-(5-(clorometil)tiazol-2-il)acetamida. LCMS (ESI): [M+H] 360. ¹H RMN (400 MHz, METANOL-d₄) δ 8,67 (d, *J*=6,02 Hz, 1H), 8,13 (s, 1H), 8,01 (br d, *J*=6,02 Hz, 1H), 7,70 (s, 1H), 4,64-4,76 (m, 2H), 4,01 (dd, *J*=9,03, 15,56 Hz, 1H), 3,70-3,79 (m, 1H), 3,59-3,70 (m, 2H), 3,40-3,59 (m, 5H), 2,83 (s, 3H), 2,46-2,60 (m, 1H), 2,34-2,45 (m, 1H), 2,26 (s, 3H).

Ejemplo 2-28

- 15 **N (5-((3-((2,6-dimetilpiridin-4-il)metil)-1,4-diazepan-1-il)metil)tiazol-2-il)acetamida:** Se preparó el compuesto del título de una forma análoga a la del esquema 2 a partir de 4-bromo-2,6-dimetilpiridina, 2-(bromometil)-1,4-diazepan-1,4-dicarboxilato de 1-bencil 4-(terc-butilo) y *N*-(5-(clorometil)tiazol-2-il)acetamida. LCMS (ESI): [M+H] 374. ¹H RMN (400 MHz, METANOL-d₄) δ 7,86 (s, 2H), 7,73 (s, 1H), 4,78-4,85 (m, 1H), 4,72 (s, 2H), 4,03 (dd, *J*=8,91, 15,43 Hz, 1H), 3,77 (br dd, *J*=6,53, 13,55 Hz, 1H), 3,64 (dt, *J*=3,01, 7,03 Hz, 2H), 3,45-3,59 (m, 3H), 3,33-3,39 (m, 1H), 2,77 (s, 6H), 2,48-2,64 (m, 1H), 2,33-2,46 (m, 1H), 2,25-2,32 (m, 3H).

Ejemplo 2-29

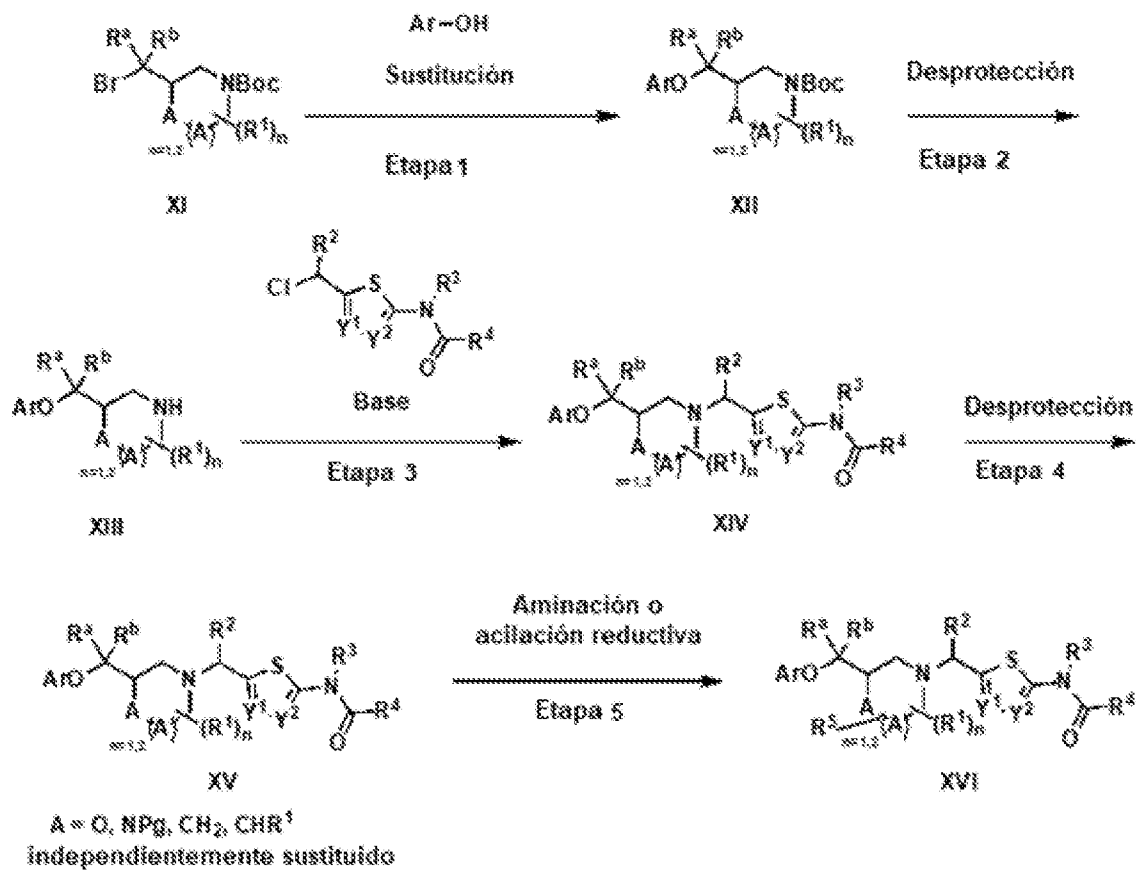
- 25 **N (5-((4-acetil-3-((2,6-dimetilpiridin-4-il)metil)-1,4-diazepan-1-il)metil)tiazol-2-il)acetamida:** Se preparó el compuesto del título de una forma análoga a la del ejemplo 2-4 a partir de *N*-(5-((3-((2,6-dimetilpiridin-4-il)metil)-1,4-diazepan-1-il)metil)tiazol-2-il)acetamida. LCMS (ESI): [M+H] 416. ¹H RMN (400 MHz, METANOL-d₄) δ 7,16 (d, *J*=18,57 Hz, 1H), 6,91 (d, *J*=19,58 Hz, 2H), 4,00-4,69 (m, 1H), 3,63-3,93 (m, 3H), 2,91-3,16 (m, 2H), 2,65-2,91 (m, 2H), 2,41-2,61 (m, 9H), 2,20 (s, 3H), 2,01-2,15 (m, 3H), 1,78-1,90 (m, 2H).

Ejemplo 2-30

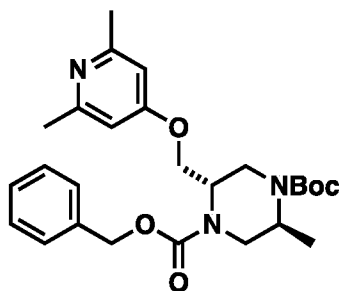
- 35 **N-(5-((3-((2,6-dimetilpiridin-4-il)metil)-4-metil-1,4-diazepan-1-il)metil)tiazol-2-il)acetamida:** Se preparó el compuesto del título de una forma análoga a la del esquema 2 a partir de *N*-(5-((3-((2,6-dimetilpiridin-4-il)metil)-1,4-

diazepan-1-il)metil)tiazol-2-il)acetamida. LCMS (ESI): [M+H] 388.

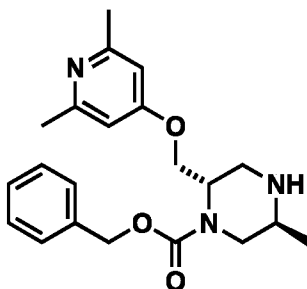
Esquema 3



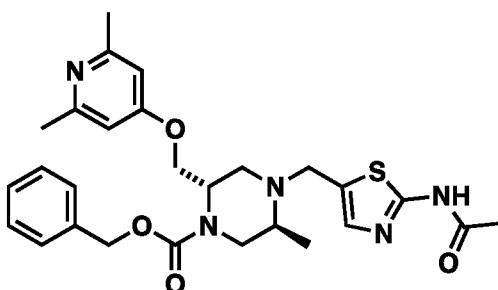
Intermedio 34



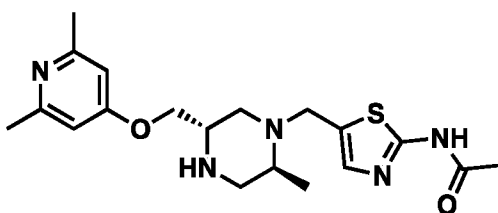
(2S,5S)-2-(((2,6-Dimetilpiridin-4-il)oxi)metil)-5-metilpiperazin-1,4-dicarboxilato de 1-bencil 4-(terc-butilo): A una mezcla de 2,6-dimetilpiridin-4-ol (255 mg, 2,1 mmoles, 193 μL) y K_2CO_3 (572 mg, 4,2 mmoles) en DMF (2 mL) se agregó una solución de (2S,5S)-2-(bromometil)-5-metilpiperazin-1,4-dicarboxilato de 1-bencil 4-(terc-butilo) (885 mg, 2,1 mmoles) en DMF (2 mL). Luego, se calentó la mezcla de reacción a 80 °C durante 2h. Se retira todo el solvente al vacío. Se purificó el residuo mediante cromatografía en gel de sílice (0-100 % de EtOAc:heptano) para proporcionar el producto del título (116 mg, rendimiento 12 %). LCMS (ESI): [M+H] 470. ^1H RMN (400 MHz, METANOL- d_4) δ 7,25-7,44 (m, 5H), 6,50-6,75 (m, 2H), 5,04-5,24 (m, 2H), 4,43-4,70 (m, 1H), 4,21-4,42 (m, 1H), 4,14-4,21 (m, 1H), 3,93-4,07 (m, 1H), 3,81 (br, d, =13,55 Hz, 1H), 3,33-3,40 (m, 1H), 3,21-3,30 (m, 1H), 2,40 (br, d, =15,56 Hz, 6H), 1,29-1,51 (m, 9H), 1,17 (t, =7,53 Hz, 3H).

Intermedio 35

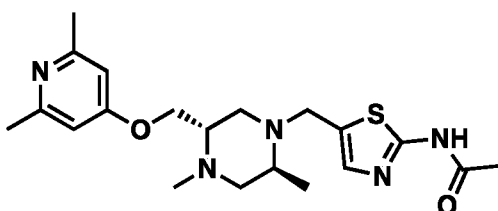
5 **(2S,5S)-2-(((2,6-Dimetilpiridin-4-il)oxi)metil)-5-metilpiperazin-1-carboxilato de bencilo** Se preparó el compuesto del título de una forma análoga a la del esquema 3 a partir de (2S,5S)-2-(((2,6-dimetilpiridin-4-il)oxi)metil)-5-metilpiperazin-1,4-dicarboxilato de 1-bencil 4-(*terc*-butilo). LCMS (ESI): [M+H]⁺ 370.

Intermedio 36

10
15 **(2S,5S)-4-((2-Acetamidotiazol-5-il)metil)-2-(((2,6-dimetilpiridin-4-il)oxi)metil)-5-metilpiperazin-1-carboxilato de bencilo:** Se preparó el compuesto del título de una forma análoga a la del esquema 3 a partir de (2S,5S)-2-(((2,6-dimetilpiridin-4-il)oxi)metil)-5-metilpiperazin-1-carboxilato de bencilo y *N*-(5-(clorometil)thiazol-2-il)acetamida. LCMS (ESI): [M+H]⁺ 524.

Ejemplo 3-1

20
25 ***N*-(5-(((2S,5S)-5-(((2,6-dimetilpiridin-4-il)oxi)metil)-2-metilpiperazin-1-il)metil)thiazol-2-il)acetamida:** Se preparó el compuesto del título de una forma análoga a la del esquema 3 a partir de (2S,5S)-4-((2-acetamidotiazol-5-il)metil)-2-(((2,6-dimetilpiridin-4-il)oxi)metil)-5-metilpiperazin-1-carboxilato de bencilo. LCMS (ESI): [M+H]⁺ 390. ¹H RMN (400 MHz, METANOL-*d*₄) δ 7,74 (s, 1H), 7,36 (s, 2H), 4,82 (br d, *J*=14,56 Hz, 1H), 4,58-4,72 (m, 2H), 4,46 (br d, *J*=14,56 Hz, 1H), 4,26 (br d, *J*=8,78 Hz, 1H), 3,73 (dt, *J*=3,01, 13,43 Hz, 3H), 3,33-3,51 (m, 2H), 2,69 (s, 6H), 2,27 (s, 3H), 1,59 (d, *J*=6,27 Hz, 3H).

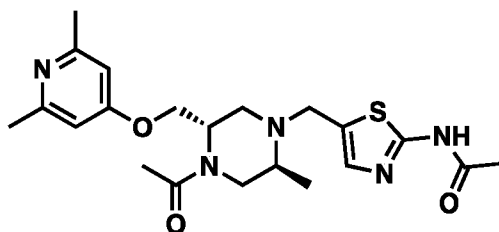
Ejemplo 3-2

***N*-(5-(((2S,5S)-5-(((2,6-dimetilpiridin-4-il)oxi)metil)-2,4-dimetilpiperazin-1-il)metil)thiazol-2-il)acetamida:**

Se

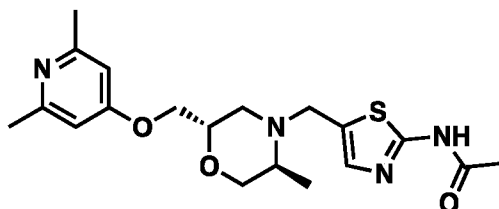
preparó el compuesto del título de una forma análoga a la del ejemplo 2-2 a partir de *N*-(5-(((2*S*,5*S*)-5-(((2,6-dimetilpiridin-4-il)oxi)metil)-2-metilpiperazin-1-il)metil)tiazol-2-il)acetamida. LCMS (ESI): [M+H] 404. ¹H RMN (400 MHz, METANOL-*d*₄) δ.

5 Ejemplo 3-3



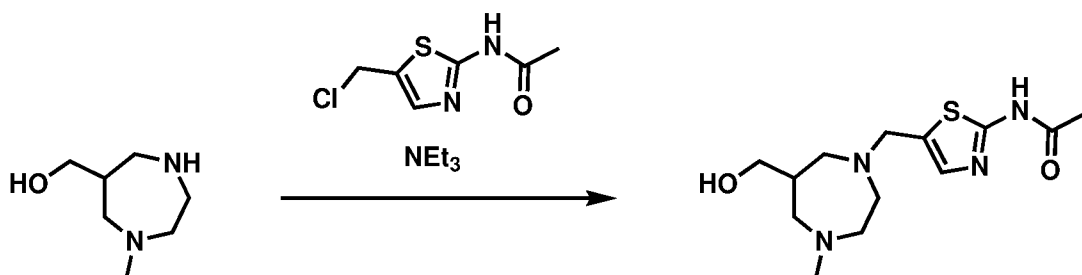
10 ***N*-(5-(((2*S*,5*S*)-4-acetil-5-(((2,6-dimetilpiridin-4-il)oxi)metil)-2-metilpiperazin-1-il)metil)tiazol-2-il)acetamida:** Se preparó el compuesto del título de una forma análoga a la del ejemplo 2-4 a partir de *N*-(5-(((2*S*,5*S*)-5-(((2,6-dimetilpiridin-4-il)oxi)metil)-2-metilpiperazin-1-il)metil)tiazol-2-il)acetamida. LCMS (ESI): [M+H] 432. ¹H RMN (400 MHz, METANOL-*d*₄) δ.

15 Ejemplo 3-4

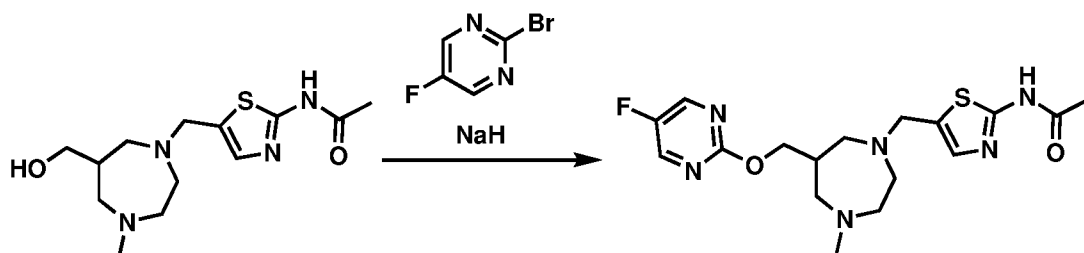


20 ***N*-(5-(((2*S*,5*S*)-2-(((2,6-dimetilpiridin-4-il)oxi)metil)-5 metilmorfolino)metil)tiazol-2-il)acetamida:** Se preparó el compuesto del título de una forma análoga a la del esquema 3 a partir de (2*S*,5*S*)-2-(((2,6-dimetilpiridin-4-il)oxi)metil)-5-metilmorfolin *N*-[5-(clorometil)tiazol-2-il]acetamida. LCMS (ESI): [M+H] 391. ¹H RMN (400 MHz, METANOL-*d*₄) δ.

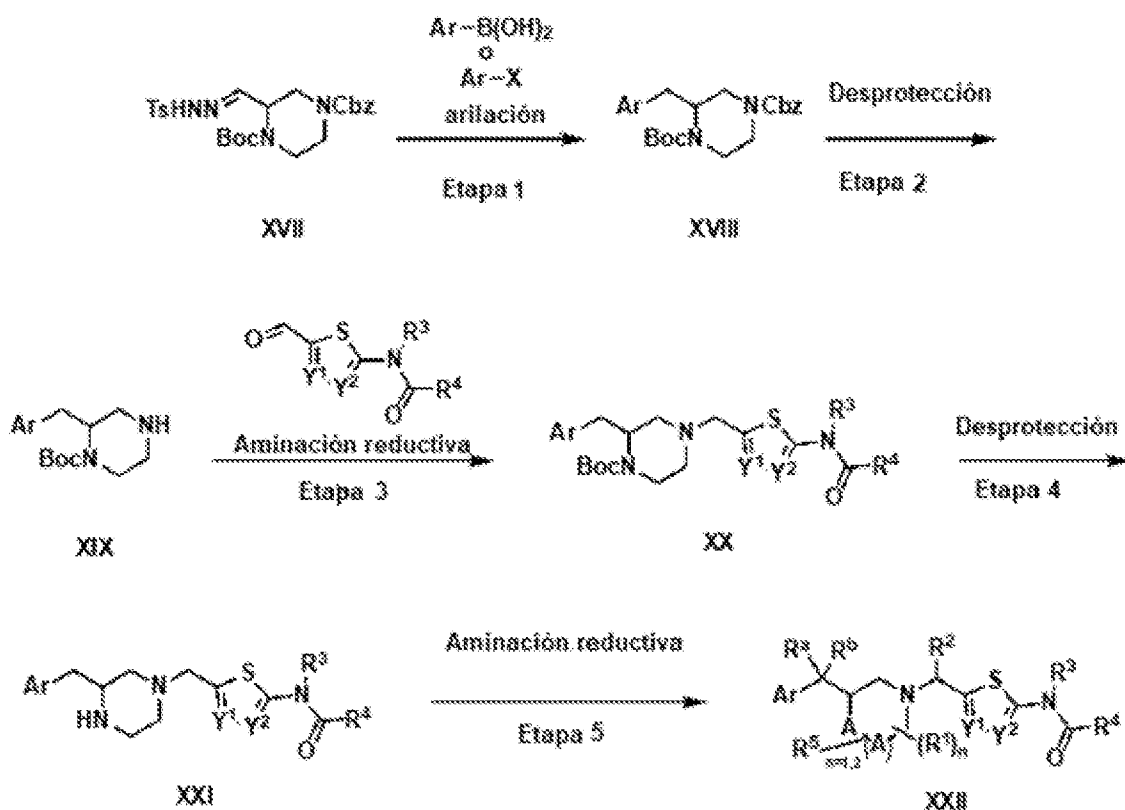
Intermedio 37



25 ***N* (5-((6-(hidroximetil)-4-metil-1,4-diazepan-1-il)metil)tiazol-2-il)acetamida:** A una mezcla de (1-metil-1,4-diazepan-6-il)metanol (1,0 g, 6,6 mmoles) y *N*-[5-(clorometil)tiazol-2-il]acetamida (1,26 g, 6,6 mmoles) en acetonitrilo (20 mL) y DMF (1,0 mL) se agregó base de Hunig (1,70 g, 13,18 mmoles, 2,30 mL). Se agitó la reacción a ta durante 4h. Se concentró la mezcla de reacción *in vacuo* y se purificó el residuo mediante cromatografía en gel de sílice (50-100 % de EtOAc-EtOH 3:1 con NH₄OH al 2 % en heptano) para proporcionar el compuesto del título (1,2 g, rendimiento 55 %). LCMS (ESI): [M+H] 299. ¹H RMN (400 MHz, METANOL-*d*₄) δ 7,23 (s, 1H), 3,82 (s, 2H), 3,36-3,45 (m, 2H), 2,81-2,92 (m, 3H), 2,61-2,80 (m, 4H), 2,56 (dd, *J*=8,78, 12,55 Hz, 1H), 2,47 (s, 3H), 2,20 (s, 3H), 2,06-2,16 (m, 1H).

Ejemplo 3-5

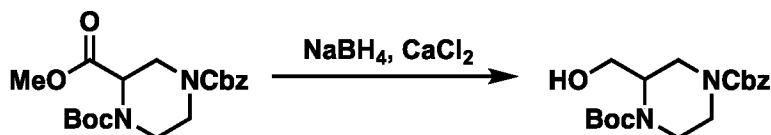
- 5 **N-[5-[(6-((5-fluoropirimidin-2-il)oxi)metil)-4-metil-1,4-diazepan-1-il)metil]tiazol-2-il]acetamida:** A una solución de N-[5-[[6-(hidroximetil)-4-metil-1,4-diazepan-1-il]metil]tiazol-2-il]acetamida (100 mg, 335 umoles) y 2-bromo-5-fluoropirimidina (59 mg, 335 umoles) en THF (2,00 mL) y DMF (0,5 mL) se agregó NaH (20,11 mg, 503 umoles, pureza 60 %). Se agitó la mezcla a ta durante la noche. Se agregó metanol a la mezcla, que se concentró posteriormente *in vacuo*. Se purificó el residuo mediante HPLC para proporcionar el compuesto del título (8 mg, rendimiento 5 %) como sal de ácido trifluoroacético. LCMS (ESI): [M+H]⁺ 395. ¹H RMN (400 MHz, METANOL-d₄) δ 8,53 (s, 2H), 7,39 (s, 1H), 4,26-4,42 (m, 2H), 4,15 (s, 2H), 3,51-3,65 (m, 3H), 3,38-3,48 (m, 1H), 3,15-3,27 (m, 3H), 2,96-3,06 (m, 4H), 2,73-2,84 (m, 1H), 2,21 (s, 3H).

Esquema 4**Intermedio 38**

piperazin-1,2,4-tricarboxilato de 4-bencil 1-(*terc*-butil) 2-metilo: A una solución de piperazin-1,2-dicarboxilato de 1-(*terc*-butil) 2-metilo (10,0 g, 40,9 mmoles) y Et₃N (4,56 g, 45,0 mmoles) en DCM (100,0 mL) se agregó Cbz-Cl (7,68 g, 45,0 mmoles) por goteo a 0 °C bajo N₂. Tras la adición, la solución se puso turbia y se agitó la mezcla a 0 °C durante

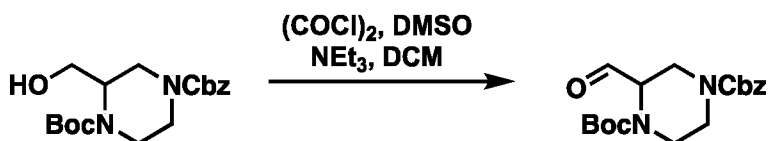
30 minutos. Se calentó la reacción hasta 30 °C durante 10 horas. Se inactivó la reacción con NH₄Cl acuoso (20 mL) y se extrajo con EtOAc (3 x 60 mL). Se lavaron los componentes orgánicos combinados con salmuera (2 x 50 mL) y se secaron en Na₂SO₄. Luego, se concentró la mezcla a presión reducida y se purificó mediante cromatografía en columna (éter de petróleo / EtOAc = 5/1) en gel de sílice para proporcionar el compuesto del título (10,5 g, rendimiento 67,79 %). ¹H RMN (500MHz, CDCl₃) δ 7,31-7,36 (m, 5H), 5,07-5,17 (m, 2H), 4,56-4,76 (m, 3H), 3,59-3,87 (m, 4H), 3,28-2,90 (m, 3H), 1,47 (s, 9H).

Intermedio 39



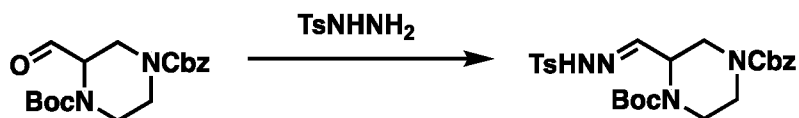
2-(hidroximetil)piperazin-1,4-dicarboxilato de 4-bencil 1-(*terc*-butilo): A una solución de piperazin-1,2,4-tricarboxilato de 4-bencil 1-(*terc*-butil) 2-metilo (7,0 g, 18,5 mmoles) en THF (30,0 mL) y EtOH (30,0 mL) se agregó CaCl₂ (3,29 g, 29,6 mmoles), que se agitó a 30 °C hasta que se disolvió la sal. Se enfrió la mezcla resultante hasta 0 °C y se agregó NaBH₄ (3,5 g, 92,5 mmoles). Se agitó la reacción a 0 °C durante 30 minutos, luego se calentó hasta 30 °C y se agitó durante 4 horas. Se inactivó la reacción con HCl (2 M, 10 mL) y se agitó hasta que cesó la efervescencia. Luego, se extrajo la mezcla con EtOAc (3 x 50 mL). Se lavaron los componentes orgánicos combinados con salmuera (2 x 30 mL) y se secaron en Na₂SO₄, se concentraron a presión reducida y se purificaron mediante cromatografía en columna (éter de petróleo / EtOAc = 1/1) en gel de sílice para proporcionar el compuesto del título (5,12 g, rendimiento 79 %). ¹H RMN (400MHz, CDCl₃) δ 7,29-7,39 (m, 5H), 5,16 (s, 2H), 3,85-4,19 (m, 4H), 3,59 (br s, 2H), 3,00 (br s, 3H), 1,46 (s, 9H).

Intermedio 40

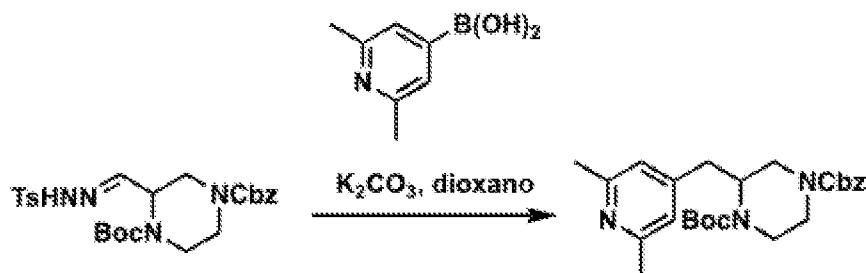


2-formilpiperazin-1,4-dicarboxilato de 4-bencil 1-(*terc*-butilo): A una solución de (COCl)₂ (17,39 g, 137,00 mmoles) en DCM (120 mL) se agregó DMSO (16,06 g, 205,5 mmoles) por goteo a -70 °C y se agitó durante 30 min. Se agregó por goteo una solución de 2-(hidroximetil)piperazin-1,4-dicarboxilato de 4-bencil 1-(*terc*-butilo) (12,0 g, 34,25 mmoles) en DCM (100 mL) y se agitó la mezcla a -70 °C durante 1 h. Se agregó Et₃N (27,7 g, 274,0 mmoles) por goteo a -70 °C y se agitó la mezcla a -70 °C durante 1 h, luego se calentó hasta 0 °C y se agitó durante 1 h más. Lentamente, se inactivó la reacción con agua (200 mL), se extrajo con DCM (2 x 200 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (200 mL), se secaron en Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron. Se purificó el residuo mediante columna de gel de sílice (éter de petróleo / EtOAc = 10/1 a 5/1) para proporcionar el compuesto del título (8,20 g, rendimiento 68 %). ¹HRMN (400 MHz, CDCl₃) δ 9,57 (brs, 1H), 7,32-7,36 (m, 5H), 5,12 (s, 2H), 4,48-4,64 (m, 2H), 3,94-4,09 (m, 2H), 2,98-3,21 (m, 3H), 1,47 (s, 9H).

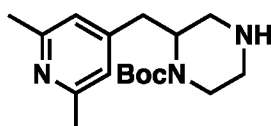
Intermedio 41



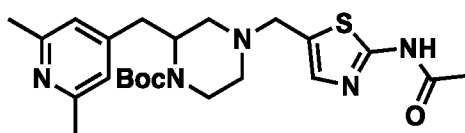
2-((2-Tosilhidraziniliden)metil)piperazin-1,4-dicarboxilato de 4-bencil 1-(*terc*-butilo): A una solución de 2-formilpiperazin-1,4-dicarboxilato de 4-bencil 1-(*terc*-butilo) (8,20 g, 23,54 mmoles) en MeOH (150 mL) se agregó TsNHNH₂ (4,34 g, 23,54 mmoles). Se agitó la mezcla a 25 °C durante 16 h. Se eliminó el disolvente y se purificó el residuo mediante columna de gel de sílice (éter de petróleo / EtOAc = 10:1 a 5:1, luego 3:1) para proporcionar el compuesto del título (11,50 g, rendimiento 95 %). LCMS (ESI): [M+H (-Boc)] 417.

Intermedio 42

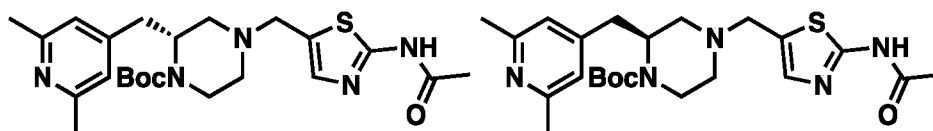
- 5 **2-((2,6-Dimetilpiridin-4-il)metil)piperazin-1,4-dicarboxilato de 4-bencil 1-(*terc*-butilo):** A una solución de 2-((2-tosilhidraziniliden)metil)piperazin-1,4-dicarboxilato de 4-bencil 1-(*terc*-butilo) (1,00 g, 1,94 mmoles) en dioxano (10,0 mL) se agregaron ácido (2,6-dimetilpiridin-4-il)borónico (292,23 mg, 1,94 mmoles) y K₂CO₃ (802,60 mg, 5,81 mmoles). Se agitó la mezcla a 110 °C durante 5 h. Se eliminó el disolvente y se trató el residuo con agua (20 mL), se extrajo con EtOAc (2 x 20 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 mL), se secaron en Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron. Se purificó el residuo mediante columna de gel de sílice (éter de petróleo / EtOAc = 3/1 a 1/1) para proporcionar el compuesto del título (500,0 mg, rendimiento 59 %). ¹HRMN (500 MHz, CDCl₃) δ 7,34-7,36 (m, 5H), 6,75-6,80 (m, 2H), 5,18 (s, 2H), 3,93-4,20 (m, 4H), 2,95-3,15 (m, 3H), 2,43-2,48 (m, 2H), 2,27-2,38 (m, 6H), 1,46 (s, 9H).

Intermedio 43

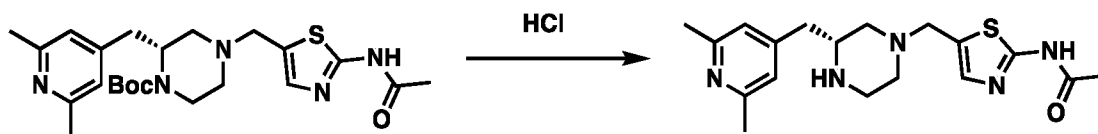
- 15 **2-((2,6-dimetilpiridin-4-il)metil)piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo:** Se preparó el compuesto del título de una forma análoga a la del intermedio 25.

Intermedio 44

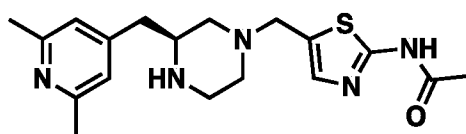
- 25 **4-((2-acetamidotiazol-5-il)metil)-2-((2,6-dimetilpiridin-4-il)metil)piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo:** Se preparó el compuesto del título de una forma análoga a la del intermedio 26. Se separaron los enantiómeros resultantes usando SFC quiral.

Intermedio 45

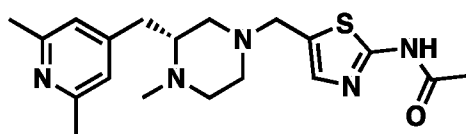
- 30 Se separó la mezcla de enantiómeros del Intermedio 44, a saber (*R*)-4-((2-acetamidotiazol-5-il)metil)-2-((2,6-dimetilpiridin-4-il)metil)piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo y (*S*)-4-((2-acetamidotiazol-5-il)metil)-2-((2,6-dimetilpiridin-4-il)metil)piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo, usando SFC (columna: REGIS (*s,s*) WHELK-O1 (250 mm x 30 mm, 5 μm); condición: NH₃H₂O EtOH al 0,1 %) para proporcionar el compuesto del título (100,0 mg, rendimiento 31, Rt = 4,56 min), como Pico 1 y Pico 2.

Ejemplo 4-1

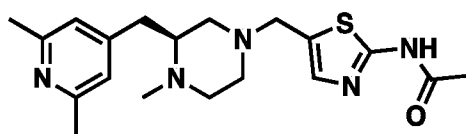
- 5 **Hidrocloruro de (*R*)-*N*-(5-((3-((2,6-dimetilpiridin-4-il)metil)piperazin-1-il)metil)thiazol-2-il)acetamida:** Se agregó una solución de HCl en dioxano (0,217 mmol, 1,00 mL) a (*R*)-4-((2-acetamidotiazol-5-il)metil)-2-((2,6-dimetilpiridin-4-il)metil)piperazin-1-carboxilato de *tert*-butilo; intermedio 45 (100,0 mg, 0,217 mmoles) y se agitó la mezcla a 25 °C durante 2 h. Se concentró la mezcla y se trató el residuo con agua (5 mL) y se liofilizó para proporcionar el compuesto del título (hidrocloruro, 80,0 mg). LCMS (ESI): [M+H]⁺ 360. ¹HRMN: (500 MHz, MeOD) δ 7,76 (s, 2H), 7,70 (s, 1H), 4,57 (s, 2H), 4,20-4,22 (m, 1H), 3,62-3,71 (m, 3H), 3,50-3,55 (m, 1H), 3,33-3,41 (m, 4H), 2,76 (s, 6H), 2,25 (s, 3H).

Ejemplo 4-2

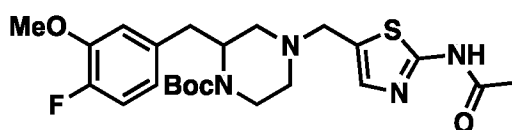
- 15 **Hidrocloruro de (*S*)-*N*-(5-((3-((2,6-dimetilpiridin-4-il)metil)piperazin-1-il)metil)thiazol-2-il)acetamida:** Se preparó el compuesto del título de una forma análoga a la del ejemplo 4-1 a partir de (*S*)-4-((2-acetamidotiazol-5-il)metil)-2-((2,6-dimetilpiridin-4-il)metil)piperazin-1-carboxilato de *tert*-butilo; intermedio 46 LCMS (ESI): [M+H]⁺ 360. ¹HRMN: (500 MHz, MeOD) δ 7,76 (s, 2H), 7,71 (s, 1H), 4,58 (s, 2H), 4,20-4,23 (m, 1H), 3,64-3,72 (m, 3H), 3,50-3,56 (m, 1H), 3,35-3,41 (m, 4H), 2,76 (s, 6H), 2,26 (s, 3H).

Ejemplo 4-3

- 25 **(*R*)-*N*-(5-((3-((2,6-dimetilpiridin-4-il)metil)-4-metilpiperazin-1-il)metil)thiazol-2-il)acetamida;** Se preparó el compuesto del título de una forma análoga a la del ejemplo 2-2 a partir de hidrocloruro de (*R*)-*N*-(5-((3-((2,6-dimetilpiridin-4-il)metil)piperazin-1-il)metil)thiazol-2-il)acetamida; ejemplo 4-1 LCMS (ESI): [M+H]⁺ 374. ¹HRMN: (500 MHz, CDCl₃) δ 12,01 (s, 1H), 7,14 (s, 1H), 6,76 (s, 2H), 3,48-3,64 (m, 2H), 2,93-2,96 (m, 1H), 2,77-2,79 (m, 1H), 2,63-2,66 (m, 1H), 2,33-2,53 (m, 14H), 2,29 (s, 3H), 2,08-2,01 (m, 1H).

Ejemplo 4-4

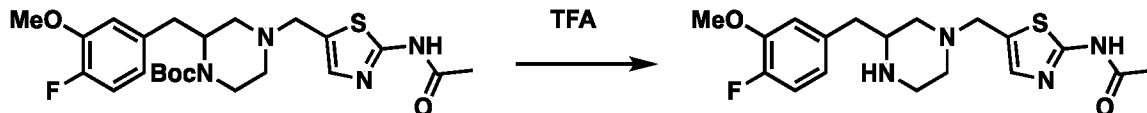
- 35 **(*S*)-*N*-(5-((3-((2,6-dimetilpiridin-4-il)metil)-4-metilpiperazin-1-il)metil)thiazol-2-il)acetamida:** Se preparó el compuesto del título de una forma análoga a la del ejemplo 2-2 a partir de hidrocloruro de (*S*)-*N*-(5-((3-((2,6-dimetilpiridin-4-il)metil)piperazin-1-il)metil)thiazol-2-il)acetamida; ejemplo 4-2 LCMS (ESI): [M+H]⁺ 374. ¹HRMN: (500 MHz, CDCl₃) δ 12,23 (s, 1H), 7,13 (s, 1H), 6,75 (s, 2H), 3,48-3,64 (m, 2H), 2,93-2,95 (m, 1H), 2,76-2,79 (m, 1H), 2,63-2,66 (m, 1H), 2,32-2,53 (m, 14H), 2,28 (s, 3H), 2,01-2,08 (m, 1H).

Intermedio 47

- 45 **4-((2-acetamidotiazol-5-il)metil)-2-(4-fluoro-3-metoxibencil)piperazin-1-carboxilato de *tert*-butilo:** Se preparó el compuesto del título de una forma análoga a la del intermedio 26 a partir de 2-((2-tosilhidraziniliden)metil)piperazin-

1,4-dicarboxilato de 4-bencil 1-(*terc*-butilo), ácido (4-fluoro-3-metoxifenil)borónico y *N*-(5-formiltiazol-2-il)acetamida. LCMS (ESI): [M+H] 479.

Ejemplo 4-5



***N*-(5-((3-(4-fluoro-3-metoxibencil)piperazin-1-il)metil)thiazol-2-il)acetamida:** A una solución de 4-((2-acetamidotiazol-5-il)metil)-2-(4-fluoro-3-metoxibencil)piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo (80, 0 mg, 0,167 mmoles) en DCM (5,0 mL) se agregó TFA (2,98 g, 2,0 mL). Se agitó la mezcla de reacción a 28 °C durante 1 hora. Se ajustó la mezcla a pH 8 con NH₃·H₂O. Se agregó agua (5 mL) y se extrajo con DCM (10 mL x 2). Se secó la fase orgánica combinada en Na₂SO₄, se filtró y se concentró. Se separaron los enantiómeros resultantes por SFC (columna: Chiralpak AD-3 150x4,6mm D.I., 3um fase móvil: A: CO₂ B:etanol (DEA al 0,05 %)) para proporcionar el Ejemplo 4-6.

Ejemplo 4-6

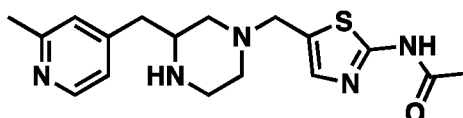


Se separó la mezcla de enantiómeros del Ejemplo 4-5, a saber (*R*)-*N*-(5-((3-(4-fluoro-3-metoxibencil)piperazin-1-il)metil)thiazol-2-il)acetamida y (*S*)-*N*-(5-((3-(4-fluoro-3-metoxibencil)piperazin-1-il)metil)thiazol-2-il)acetamida, como:

Pico 1: LCMS (ESI): [M+H] 379. ¹HRMN: (500 MHz, Metanol-d₄) δ 7,20 (s, 1H), 6,96-6,98 (m, 1H), 6,88-6,90 (m, 1H), 6,70-6,71 (m, 1H), 3,83 (s, 3H), 3,77(s, 2H), 2,92-2,96 (m, 2H), 2,76-2,79 (m, 3H), 2,61-2,65 (m, 2H), 2,18 (s, 3H), 2,17-2,18 (m, 1H), 1,82-1,87 (m, 1H).

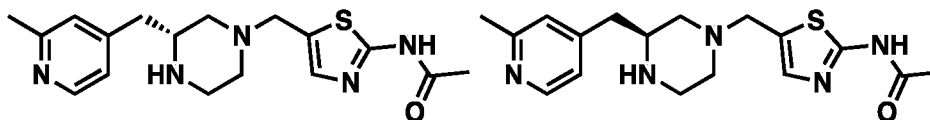
Pico 2: LCMS (ESI): [M+H] 379. ¹HRMN: (500 MHz, Metanol-d₄) δ 7,22 (s, 1H), 6,91-6,99 (m, 2H), 6,72-6,75 (m, 1H), 3,88 (s, 3H), 3,71 (s, 2H), 3,10-3,13 (m, 2H), 2,83-2,96 (m, 3H), 2,72-2,74 (m, 2H), 2,25-2,35 (m, 1H), 2,19 (s, 3H), 1,98-2,03 (m, 1H).

Ejemplo 4-7



Se preparó el compuesto del título de una forma análoga a la del ejemplo 4-6 a partir de 2-((2-tosilhidraziniliden)metil)piperazin-1,4-dicarboxilato de 4-bencil 1-(*terc*-butilo), ácido (2-metilpiridin-4-il)borónico y *N*-(5-formiltiazol-2-il)acetamida.

Ejemplo 4-8

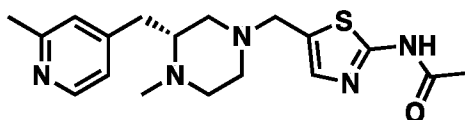


Se separó la mezcla resultante de enantiómeros del Ejemplo 4-7, a saber (*R*)-*N*-(5-((2-metilpiridin-4-il)metil)piperazin-1-il)metil)thiazol-2-il)acetamida y (*S*)-*N*-(5-((2-metilpiridin-4-il)metil)piperazin-1-il)metil)thiazol-2-il)acetamida, mediante SFC (columna: DAICEL CHIRALPAK AD-H (250mm x 30mm, 5um), condición: NH₃·H₂O EtOH al 0,1 %, velocidad de flujo (ml/min): 50), como:

Pico 1: LCMS (ESI): [M+H] 346. ¹HRMN: (500 MHz, CDCl₃) δ 10,61 (br s, 1H), 8,39 (d, *J*=5,0 Hz, 1H), 7,18 (s, 1H), 7,00 (s, 1H), 6,94 (d, *J*=5,0 Hz, 1H), 3,66 (s, 2H), 2,96-3,05 (m, 1H), 2,83-2,85 (m, 1H), 2,78-2,81 (m, 3H), 3,66-2,67 (m, 2H), 2,65 (s, 3H), 2,52 (s, 3H), 2,18-2,29 (m, 1H), 1,96-1,98 (m, 1H).

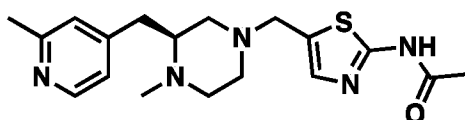
Pico 2: LCMS (ESI): [M+H]⁺ 346. ¹HRMN: (500 MHz, CDCl₃) δ 10,95 (s, 1H), 8,38 (d, *J*=5,0 Hz, 1H), 7,18 (s, 1H), 7,00 (s, 1H), 6,94 (d, *J*=5,0 Hz, 1H), 3,66 (s, 2H), 2,96-3,05 (m, 1H), 2,83-2,85 (m, 1H), 2,78-2,81 (m, 3H), 3,66-2,67 (m, 2H), 2,65 (s, 3H), 2,52 (s, 3H), 2,18-2,29 (m, 1H), 1,95-1,98 (m, 1H).

5 Ejemplo 4-9



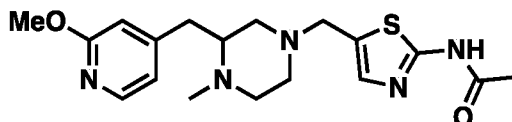
10 **(*R*)-*N*-(5-((4-metil-3-((2-metilpiridin-4-il)metil)piperazin-1-il)metil)tiazol-2-il)acetamida:** Se preparó el compuesto del título de una forma análoga a la del ejemplo 2-2 a partir de (*R*)-*N*-(5-((3-((2-metilpiridin-4-il)metil)piperazin-1-il)metil)tiazol-2-il)acetamida; ejemplo 4-8. LCMS (ESI): [M+H]⁺ 360. ¹HRMN: (400 MHz, Metanol-d₄) δ 8,21 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 7,15 (s, 1H), 7,10 (s, 1H), 7,04 (d, *J* = 4,8 Hz, 1H), 3,59-3,64 (m, 2H), 3,08-3,11 (m, 1H), 2,85-2,86 (m, 1H), 2,83-2,84 (m, 1H), 2,68-2,69 (m, 2H), 2,44-2,55 (m, 9H), 2,42 (s, 3H), 1,99-2,19 (m, 1H).

15 Ejemplo 4-10



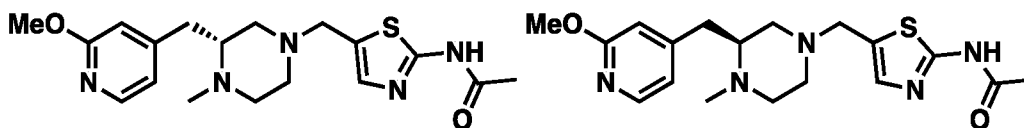
20 **(*S*)-*N*-(5-((4-metil-3-((2-metilpiridin-4-il)metil)piperazin-1-il)metil)tiazol-2-il)acetamida:** Se preparó el compuesto del título de una forma análoga a la del ejemplo 2-2 a partir de (*S*)-*N*-(5-((3-((2-metilpiridin-4-il)metil)piperazin-1-il)metil)tiazol-2-il)acetamida; ejemplo 4-9. LCMS (ESI): [M+H]⁺ 360. ¹HRMN: (400 MHz, Metanol-d₄) δ 8,21 (d, *J* = 5,6 Hz, 1H), 7,15 (s, 1H), 7,12 (s, 1H), 7,04 (d, *J* = 4,8 Hz, 1H), 3,55-3,64 (m, 2H), 3,09-3,12 (m, 1H), 2,85-2,86 (m, 1H), 2,83-2,84 (m, 1H), 2,68-2,69 (m, 2H), 2,44-2,54 (m, 9H), 2,42 (s, 3H), 1,99-2,19 (m, 1H).

25 Ejemplo 4-11



30 ***N*-(5-((3-((2-metoxipiridin-4-il)metil)-4-metilpiperazin-1-il)metil)tiazol-2-il)acetamida:** Se preparó el compuesto del título de una forma análoga a la del ejemplo 4-10 a partir de 2-((2-tosilhidraziniliden)metil)piperazin-1,4-dicarboxilato de 4-bencil 1-(*tert*-butilo), ácido (2-metoxipiridin-4-il)borónico y *N*-(5-formiltiazol-2-il)acetamida.

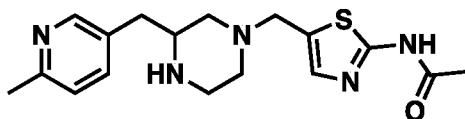
Ejemplo 4-12



35 Se separó la mezcla resultante de enantiómeros del Ejemplo 4-12, a saber (*R*)-*N*-(5-((3-((2-metoxipiridin-4-il)metil)-4-metilpiperazin-1-il)metil)tiazol-2-il)acetamida y (*S*)-*N*-(5-((3-((2-metoxipiridin-4-il)metil)-4-metilpiperazin-1-il)metil)tiazol-2-il)acetamida, mediante (columna: DAICEL CHIRALPAK IC (250 mm x 30 mm, 10 μm), condición: NH₃·H₂O EtOH al 0,1 %) como:

40 Pico 1: LCMS (ESI): [M+H]⁺ 376. ¹HRMN: (500 MHz, Metanol-d₄) δ 8,94 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 7,15 (s, 1H), 6,78 (d, *J* = 4,8 Hz, 1H), 6,61 (s, 1H), 3,85 (s, 3H), 3,55-3,66 (s, 2H), 3,06-3,08 (m, 1H), 2,84-2,85 (m, 1H), 2,81-2,83 (m, 1H), 2,40-2,60 (m, 8H), 2,19 (s, 3H), 1,99-2,02 (m, 1H).

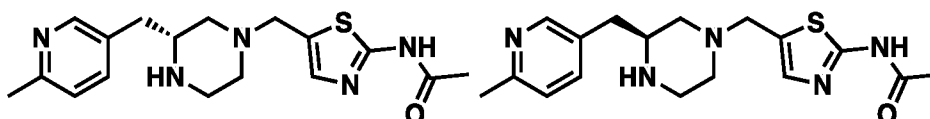
45 Pico 2: LCMS (ESI): [M+H]⁺ 376. ¹HRMN: (500 MHz, Metanol-d₄) δ 7,95 (d, *J* = 5,6 Hz, 1H), 7,15 (s, 1H), 6,80 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 6,61 (s, 1H), 3,85 (s, 3H), 3,56-3,69 (m, 2H), 3,07-3,09 (m, 1H), 2,85-2,89 (m, 1H), 2,69-2,72 (m, 1H), 2,44-2,60 (m, 8H), 2,19 (s, 3H), 1,99-2,02 (m, 1H).

Ejemplo 4-13

- 5 ***N*-(5-((3-((6-metilpiridin-3-il)metil)piperazin-1-il)metil)tiazol-2-il)acetamida:** Se preparó el compuesto del título de una forma análoga a la del ejemplo 4-6 a partir de 2-((2-tosilhidraziniliden)metil)piperazin-1,4-dicarboxilato de 4-bencil 1-(*terc*-butilo), ácido (2-metilpiridin-4-il)borónico y *N*-(5-formiltiazol-2-il)acetamida.

Ejemplo 4-14

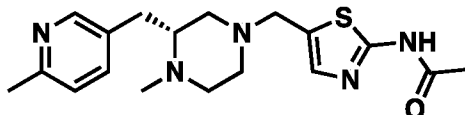
10



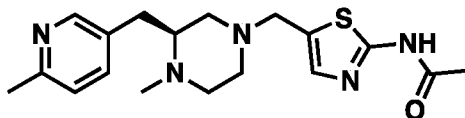
- 15 Se separó la mezcla resultante de enantiómeros del Ejemplo 4-14, a saber (*R*)-*N*-(5-((3-((6-metilpiridin-3-il)metil)piperazin-1-il)metil)tiazol-2-il)acetamida y (*S*)-*N*-(5-((3-((6-metilpiridin-3-il)metil)piperazin-1-il)metil)tiazol-2-il)acetamida, mediante SFC (DAICEL CHIRALPAK AD-H (250 mm x 30 mm, 5 μ m); Comienzo B: 45 %; Fin B: 45 %; velocidad de flujo (ml/min): 50) como:

20 Pico 1: LCMS (ESI): [M+H] 346. ¹HRMN: (500 MHz, Metanol-d₄) δ 8,80 (s, 1H), 8,51-8,52 (m, 1H), 7,96 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,60 (s, 1H), 4,38 (s, 2H), 4,05-4,06 (m, 1H), 3,31-3,65 (m, 6H), 3,16-3,17 (m, 2H), 2,81 (s, 3H), 2,25 (s, 3H).

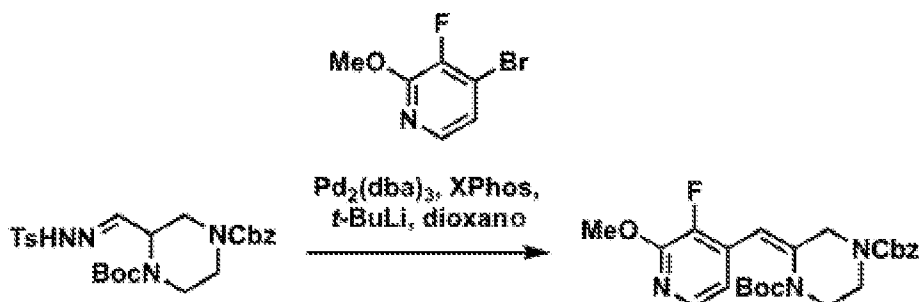
Pico 2: LCMS (ESI): [M+H] 346. ¹HRMN: (500 MHz, Metanol-d₄) δ 8,83 (s, 1H), 8,55 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,96 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,73 (s, 1H), 4,61 (s, 2H), 4,19-4,18 (m, 1H), 3,66-3,69 (m, 3H), 3,38-3,52 (m, 5H), 2,81 (s, 3H), 2,26 (s, 3H).

Ejemplo 4-15

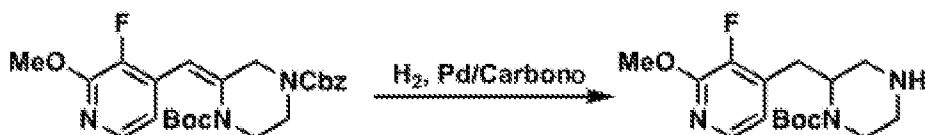
- 30 (*R*)-*N*-(5-((4-metil-3-((6-metilpiridin-3-il)metil)piperazin-1-il)metil)tiazol-2-il)acetamida: Se preparó el compuesto del título de una forma análoga a la del ejemplo 2-2 a partir de (*R*)-*N*-(5-((3-((6-metilpiridin-3-il)metil)piperazin-1-il)metil)tiazol-2-il)acetamida; ejemplo 4-14. LCMS (ESI): [M+H] 360. ¹HRMN: (400 MHz, Metanol-d₄) δ 8,21 (s, 1H), 7,55 (dd, *J* = 8,0, 2,0 Hz, 1H), 7,20 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,16 (s, 1H), 3,60 (s, 2H), 3,10-3,13 (m, 1H), 2,86 (d, *J* = 11,6 Hz, 1H), 2,72 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 2,34-2,50 (m, 11H), 2,19 (s, 3H), 1,94-1,97 (m, 1H).

Ejemplo 4-16

- 40 (*S*)-*N*-(5-((4-metil-3-((6-metilpiridin-3-il)metil)piperazin-1-il)metil)tiazol-2-il)acetamida: Se preparó el compuesto del título de una forma análoga a la del ejemplo 2-2 a partir de (*S*)-*N*-(5-((3-((6-metilpiridin-3-il)metil)piperazin-1-il)metil)tiazol-2-il)acetamida; ejemplo 4-15. LCMS (ESI): [M+H] 360. ¹HRMN: (400 MHz, Metanol-d₄) δ 8,21 (s, 1H), 7,54-7,57 (m, 1H), 7,16-7,21 (m, 2H), 3,60 (s, 2H), 3,12 (d, *J* = 11,6 Hz, 1H), 2,85-2,88 (m, 1H), 2,72 (d, *J* = 9,6 Hz, 1H), 2,34-2,54 (m, 11H), 2,19 (s, 3H), 1,98-1,97 (m, 1H).

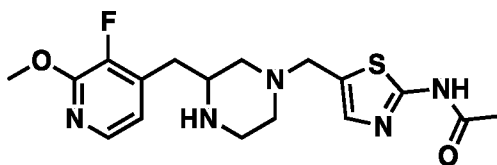
Intermedio 48

- 5 **(Z)-2-((3-fluoro-2-metoxipiridin-4-il)metil)en)piperazin-1,4-dicarboxilato de 4-bencil 1-(*terc*-butilo):** A una solución de (Z)-2-((2-tosilhidraziniliden)metil)piperazin-1,4-dicarboxilato de 4-bencil 1-(*terc*-butilo) (1,0 g, 1,94 mmoles) y 4-bromo-3-fluoro-2-metoxipiridina (0,599 g, 2,91 mmoles) en dioxano (10,0 mL) se agregaron Pd₂(dba)₃ (0,177 g, 0,194 mmoles), XPhos (0,092 g, 0,194 mmoles) y 2-metilpropan-2-olato de litio (0,465 g, 5,82 mmoles). Se agitó la mezcla a 80 °C durante 2 horas bajo N₂. Se concentró y se purificó la reacción mediante cromatografía en columna (éter de petróleo/EtOAc = 5/1) en gel de sílice para proporcionar el compuesto del título (118 mg, rendimiento 13 %). LCMS (ESI): [M+H] 458.

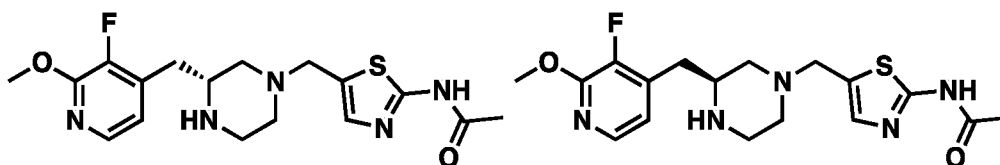
Intermedio 49

- 15 **2-((3-fluoro-2-metoxipiridin-4-il)metil)en)piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo:** A una solución de (Z)-2-((3-fluoro-2-metoxipiridin-4-il)metil)en)piperazin-1,4-dicarboxilato de 4-bencil 1-(*terc*-butilo) (94 mg, 0,205 mmoles) en MeOH (5,0 mL) se agregó Pd(OH)₂/C (29 mg, 0,021 mmoles, pureza 10 %) en atmósfera de N₂. Se desgasificó y se purgó la suspensión con H₂ tres veces. Se agitó la mezcla bajo H₂ (40 Psi) a 30 °C durante 2 horas. Se filtró la mezcla y se concentró el eluyente a presión reducida para proporcionar un residuo que se purificó mediante cromatografía en columna (éter de petróleo/EtOAc = 1/2) en gel de sílice para proporcionar el compuesto del título (32,0 mg, rendimiento 48 %). LCMS (ESI): [M+H] 326.

25 **Ejemplo 4-17**



- 30 **N (5-((3-((3-fluoro-2-metoxipiridin-4-il)metil)en)piperazin-1-il)metil)tiazol-2-il)acetamida:** Se preparó el compuesto del título de una forma análoga a la del ejemplo 2-22 a partir de 2-((3-fluoro-2-metoxipiridin-4-il)metil)en)piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo (intermedio X; anteriormente) y N-(5-formiltiazol-2-il)acetamida.

Ejemplo 4-18

- 35 Se separó la mezcla resultante de enantiómeros del Ejemplo 4-18, a saber (*R*)-N-(5-((3-((3-fluoro-2-metoxipiridin-4-il)metil)en)piperazin-1-il)metil)tiazol-2-il)acetamida y (*S*)-N-(5-((3-((3-fluoro-2-metoxipiridin-4-il)metil)en)piperazin-1-il)metil)tiazol-2-il)acetamida.

il)metil)tiazol-2-il)acetamida, mediante SFC separado por SFC (instrumento: SFC-14; condición: NH₃H₂O IPA al 0,1 %; columna: DAICEL CHIRALPAK AD-H(250mm*30mm,5um); comienzo B: 35 %; Fin B: 35 %; velocidad de flujo (ml/min): 50) como:

5 Pico 1: LCMS (ESI): [M+H] 380. ¹HRMN: (400 MHz, Metanol-d₄) δ 7,80 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 7,22 (s, 1H), 6,83 (t, *J* = 4,8 Hz, 1H), 3,96 (s, 3H), 3,69-3,72 (m, 2H), 3,04-3,08 (m, 1H), 2,95-2,98 (m, 1H), 2,75-2,84 (m, 5H), 2,20 (s, 3H), 2,14-2,19 (m, 1H), 1,91-1,96 (m, 1H).

10 Pico 2: LCMS (ESI): [M+H] 380. ¹HRMN: (400 MHz, Metanol-d₄) δ 7,86 (d, *J* = 4,8 Hz, 1H), 7,24 (s, 1H), 6,86 (t, *J* = 4,8 Hz, 1H), 3,98 (s, 3H), 3,73-3,81 (m, 2H), 3,46-3,47 (m, 1H), 3,25-3,26 (m, 1H), 3,07-3,10 (m, 1H), 2,93-2,97 (m, 4H), 2,24-2,38 (m, 1H), 2,21-2,23 (m, 1H), 2,20 (s, 3H).

Datos biológicos

15 Análisis bioquímico de inhibición de la enzima OGA

Se adquirió una enzima OGA humana recombinante y de longitud completa a través de Origene. El sustrato 4-MUGICNAc se adquirió a través de Sigma. Todos los demás reactivos se adquirieron a través de Sigma o Fisher. El tampón del ensayo consiste en el sistema tampón McIlvaine, pH 6,4 (Na₂HPO₄ 0,2 M, mezclado con ácido cítrico 0,1 M) y BSA al 0,01 %. Las reacciones consisten en OGA 1 nM, 4-MUGICNAc (K_m) 100 μM y compuesto en un volumen final de 10 μl. Las reacciones se incubaron durante 90 minutos a temperatura ambiente y se inactivaron con 40 μl de glicina 3M, pH 10, y luego se leyeron en un lector de placas Envision de Perkin Elmer (Ex: 355 nm/Em: 460 nm). Los compuestos se analizaron con una respuesta a la dosis de 10 puntos a partir de 20 μM con una dilución de 4 veces. Los datos se ajustaron utilizando GraphPad Prism con un ajuste de 4 parámetros con pendiente variable.

25

	CI ₅₀ OGA (nM)		CI ₅₀ OGA (nM)		CI ₅₀ OGA (nM)
Ejemplo 1-1	16	Ejemplo 2-1	7,4	Ejemplo 3-1	21
Ejemplo 1-2	4.400	Ejemplo 2-2	9,8	Ejemplo 3-2	38
Ejemplo 1-3	43	Ejemplo 2-3	26	Ejemplo 3-3	11.000
Ejemplo 1-4	11.000	Ejemplo 2-4	7.500	Ejemplo 3-4	17
Ejemplo 1-5	61	Ejemplo 2-5	19	Ejemplo 3-5	>20.000
Ejemplo 1-6	100	Ejemplo 2-6	17		
Ejemplo 1-7	110	Ejemplo 2-7	9.600	Ejemplo 4-1	7.000
Ejemplo 1-8	130	Ejemplo 2-8	9,1	Ejemplo 4-2	350
Ejemplo 1-9	1.500	Ejemplo 2-9	45	Ejemplo 4-3	1.600
Ejemplo 1-10	160	Ejemplo 2-10	34	Ejemplo 4-4	200
Ejemplo 1-11	130	Ejemplo 2-11	45	Ejemplo 4-5	ND
Ejemplo 1-12	270	Ejemplo 2-12	180	Ejemplo 4-6 Pico 1	11.000
Ejemplo 1-13	260	Ejemplo 2-13	22	Ejemplo 4-6 Pico 2	4.100
Ejemplo 1-14	180	Ejemplo 2-14	7,5	Ejemplo 4-8 Pico 1	6.700
Ejemplo 1-15	56	Ejemplo 2-15	5.900	Ejemplo 4-8 Pico 2	490
Ejemplo 1-16	160	Ejemplo 2-16	20.000	Ejemplo 4-9	>20.000
Ejemplo 1-17	136	Ejemplo 2-17	41	Ejemplo 4-10	660

ES 2 968 733 T3

Ejemplo 1-18	200
Ejemplo 1-19	110
Ejemplo 1-20	84
Ejemplo 1-21	38
Ejemplo 1-23 Pico 1	19
Ejemplo 1-23 Pico 2	360
Ejemplo 1-25 Pico 1	5,3
Ejemplo 1-25 Pico 2	73
Ejemplo 1-25 Pico 3	160
Ejemplo 1-25 Pico 4	1.300
Ejemplo 1-26	5,1
Ejemplo 1-27	6.600
Ejemplo 1-28	150
Ejemplo 1-29	12.000
Ejemplo 1-30	17.000
Ejemplo 1-31	9
Ejemplo 1-32	1,4
Ejemplo 1-33	31
Ejemplo 1-34	680
Ejemplo 1-35 Pico 1	560
Ejemplo 1-35 Pico 2	20.000
Ejemplo 1-36	57
Ejemplo 1-37 Pico 1	31
Ejemplo 1-37 Pico 2	110
Ejemplo 1-38	45
Ejemplo 1-39 Pico 1	20
Ejemplo 1-39 Pico 2	760
Ejemplo 1-40	99
Ejemplo 1-41 Pico 1	39

[illegible][illegible]

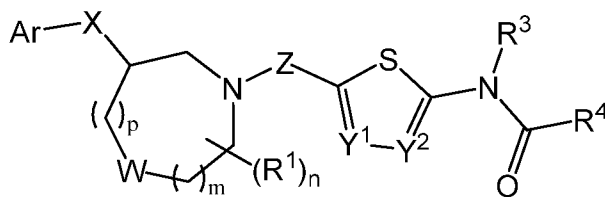
Ejemplo 1-41 Pico 2	270
Ejemplo 1-42	19
Ejemplo 1-43 Pico 1	19
Ejemplo 1-43 Pico 2	38
Ejemplo 1-44	32
Ejemplo 1-45 Pico 1	1.600
Ejemplo 1-45 Pico 2	14
Ejemplo 1-46	42
Ejemplo 1-47 Pico 1	1.000
Ejemplo 1-47 Pico 2	17
Ejemplo 1-48	140
Ejemplo 1-49	170

5 Si bien hemos descrito diversas realizaciones de la presente, resulta evidente que se pueden alterar nuestros ejemplos básicos para proporcionar otras realizaciones que utilicen los compuestos y métodos de esta descripción. Por lo tanto, se apreciará que el alcance de esta descripción se define a través de las reivindicaciones adjuntas, en lugar de por las realizaciones específicas que se han representado a modo de ejemplo.

Salvo que se establezca de otro modo, todos los términos técnicos y científicos que se utilizan en la presente memoria son según el significado que conoce comúnmente un experto en la técnica.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto representado por la siguiente fórmula estructural:



(I)

una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

Ar es un arilo opcionalmente sustituido de 5 a 10 miembros o un heteroarilo opcionalmente sustituido de 5 a 10 miembros, en donde Ar no es un heteroarilo bicíclico de 9 miembros que tiene de 1 a 4 átomos de nitrógeno;

W es O o NR^d ;

X es CR^2R^2 , $\text{-(CR}^2\text{R}^2)_2$, $\text{-(CR}^2\text{R}^2\text{)O-}$ o $\text{-O(CR}^2\text{R}^2\text{)-}$;

Y^1 e Y^2 son cada uno CR^c o N, en donde al menos uno de Y^1 o Y^2 es N;

Z es CR^2R^2 , -C(=O) , $\text{-(CR}^2\text{R}^2)_2$ o $\text{-CH}_2\text{C(=O)}$;

R^c es -H , halo, alquilo $\text{-C}_1\text{-C}_4$ o haloalquilo $\text{-C}_1\text{-C}_4$;

R^d es -H , alquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$, haloalquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$, o $\text{-C(=O)alquilo C}_1\text{-C}_4$;

m es 1;

p es 0;

n es 0 o un número entero de 1 a 9;

cuando n no es 0, R^1 , para cada aparición, es independientemente halo, alquilo $\text{-C}_1\text{-C}_4$, haloalquilo $\text{-C}_1\text{-C}_4$, o alcoxi $\text{-C}_1\text{-C}_4$;

R^2 , para cada aparición, es independientemente -H , halo, alquilo $\text{-C}_1\text{-C}_4$, haloalquilo $\text{-C}_1\text{-C}_4$, cicloalquilo $\text{-C}_3\text{-C}_{10}$, o halocicloalquilo $\text{-C}_3\text{-C}_{10}$;

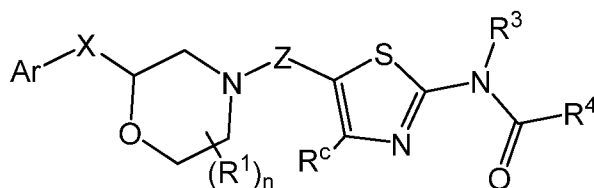
alternativamente dos R^2 , junto con el átomo de carbono al cual están unidos, forman un cicloalquilo $\text{-C}_3\text{-C}_{10}$;

R^3 es -H o alquilo $\text{-C}_1\text{-C}_4$; y

R^4 es -H , alquilo $\text{-C}_1\text{-C}_4$, haloalquilo $\text{-C}_1\text{-C}_4$ o cicloalquilo $\text{-C}_3\text{-C}_6$;

o, alternativamente, R^3 y R^4 tomados conjuntamente con sus átomos intervinientes forman un heterociclilo de 5 a 7 miembros opcionalmente sustituido.

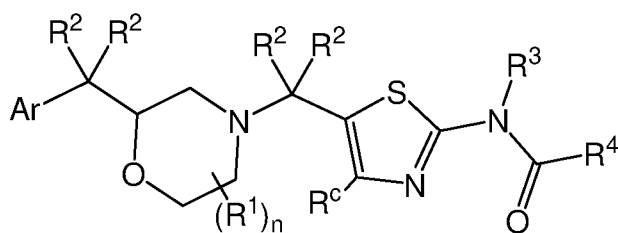
2. El compuesto según la reivindicación 1, en donde el compuesto se representa por la siguiente fórmula estructural:



(IIA)

una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; en donde R^1 es halo o alquilo $\text{-C}_1\text{-C}_4$.

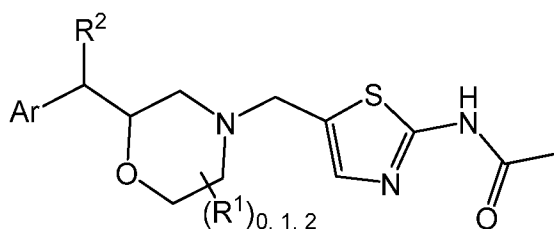
3. El compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 y 2, en donde el compuesto se representa por la siguiente fórmula estructural:



(IIIA)

una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; en donde R^2 , para cada aparición, es independientemente $-H$ o alquilo $-C_1-C_4$.

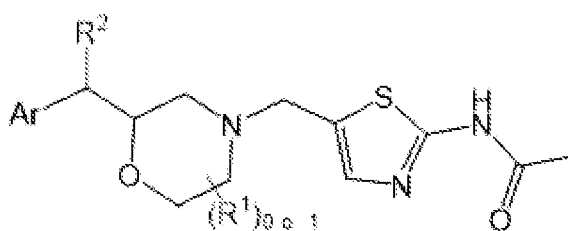
4. El compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en donde el compuesto se representa por la siguiente fórmula estructural:



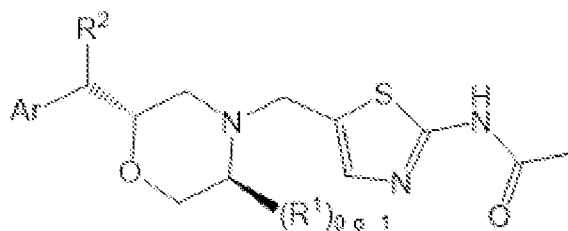
(IVA)

una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; en donde R^1 es alquilo $-C_1-C_4$ y en donde R^2 es $-H$, $-CH_3$ o $-CH_2CH_3$.

5. El compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en donde el compuesto se representa por una fórmula estructural seleccionada de:



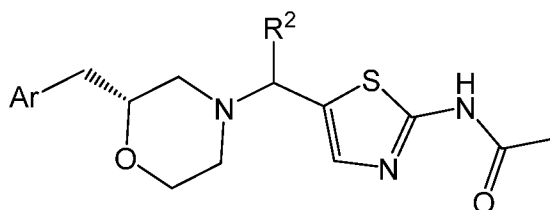
(VA)



(VA-1)



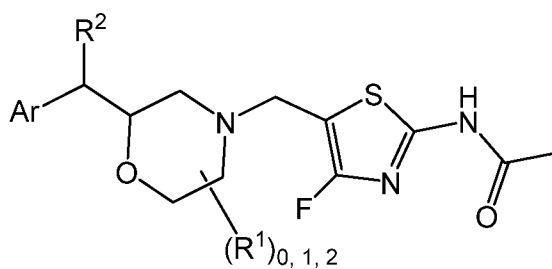
(VA-2)



(VA-3)

una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; en donde R¹ es -CH₃; y R² es -H o -CH₃.

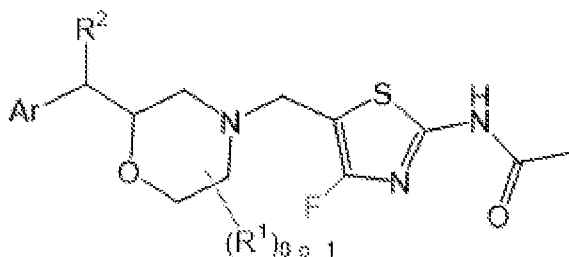
6. El compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en donde el compuesto se representa por la siguiente fórmula estructural:



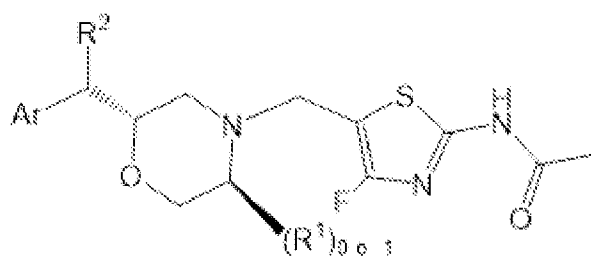
(IVA')

una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; en donde R¹ es alquilo -C₁-C₄ y en donde R² es -H, -CH₃ o -CH₂CH₃.

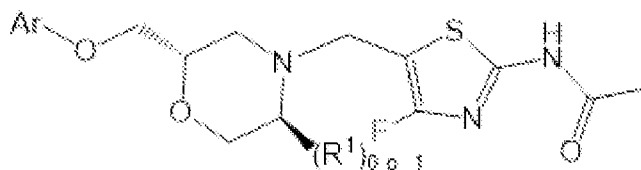
7. El compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en donde el compuesto se representa por una fórmula estructural seleccionada de:



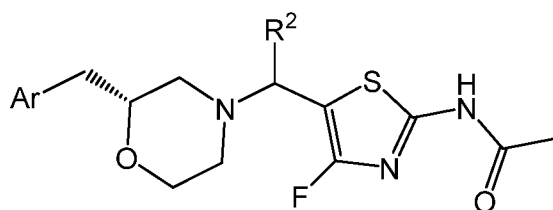
(VA')



(VA'-1)



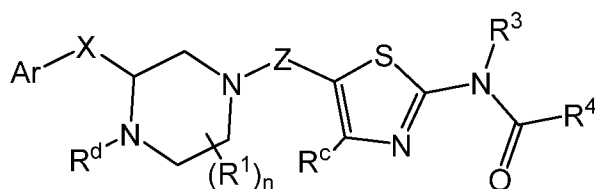
(VA'-2)



(VA'-3)

una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; en donde R¹ es -CH₃; y R² es -H o -CH₃

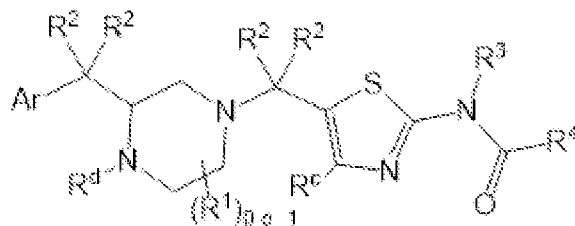
8. El compuesto según la reivindicación 1, en donde el compuesto se representa por la siguiente fórmula estructural:



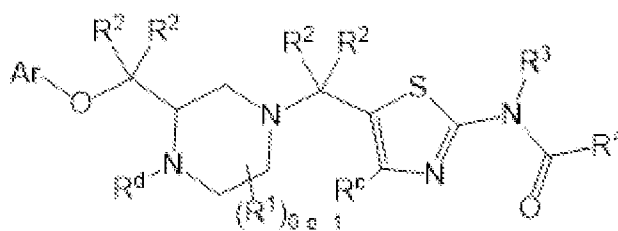
(IIC)

una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; en donde R¹ es halo o alquilo -C₁-C₄.

9. El compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 y 8, en donde el compuesto se representa por una de las siguientes fórmulas estructurales:



(IIIC-1)



(IIIC-2)

5 una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

R^d es $-H$, alquilo $-C_1-C_4$ o $-C(=O)$ alquilo C_1-C_4 ;

R^1 es alquilo $-C_1-C_4$;

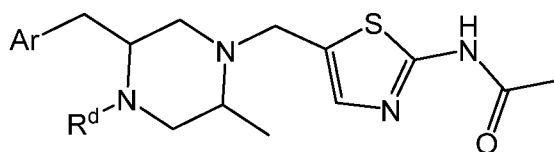
10

R^2 , para cada aparición, es independientemente $-H$ o alquilo C_1-C_4 .

10. El compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1, 2, 3, 8 y 9, en donde R^c es halo, alquilo $-C_1-C_4$, o haloalquilo $-C_1-C_4$.

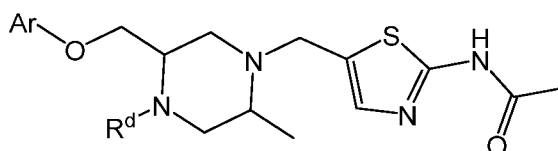
15

11. El compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1, 8 y 9, en donde el compuesto se representa por una de las siguientes fórmulas estructurales:



20

(IVC-1) o



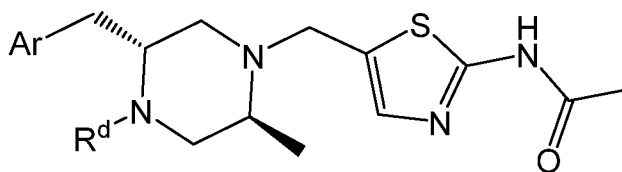
25

(IVC-2)

una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; en donde R^d es $-H$, $-CH_3$, $-CH_2CH_3$ o $-C(=O)CH_3$.

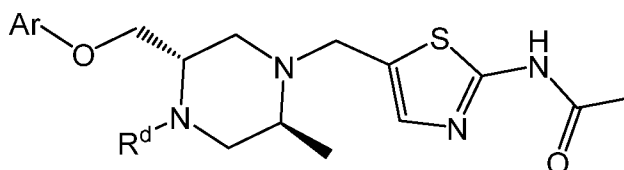
12. El compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 y 8-10, en donde el compuesto se representa por una de las siguientes fórmulas estructurales:

30



(VC-1)

35



(VC-2)

una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

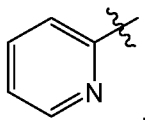
13. El compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1-12, en donde:

(i) Ar es un heteroarilo monocíclico de 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido;

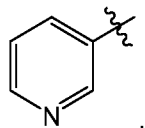
(ii) Ar es un heteroarilo monocíclico de 6 miembros opcionalmente sustituido, que comprende uno o más átomos de nitrógeno;

(iii) Ar es un piridinilo opcionalmente sustituido, un pirimidinilo opcionalmente sustituido o un pirazinilo opcionalmente sustituido;

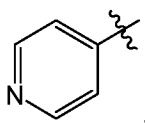
(iv) Ar es opcionalmente sustituido



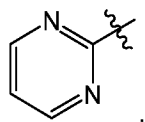
opcionalmente sustituido



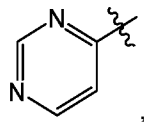
opcionalmente sustituido



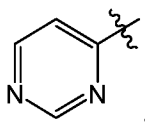
opcionalmente sustituido



opcionalmente sustituido



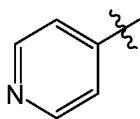
opcionalmente sustituido o



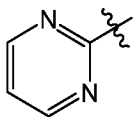
opcionalmente sustituido;

o

(v) Ar es opcionalmente sustituido



o opcionalmente sustituido



5

opcionalmente sustituido,

10 opcionalmente, en donde Ar en (i)-(v) está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados de alquilo C₁-C₄, haloalquilo C₁-C₄, cicloalquilo C₃-C₆, heterociclilo C₃-C₆, halo, -CN, -NO₂, -OR^z, -NR^xR^y, -S(O)_iR^x, -NR^xS(O)_iR^y, -S(O)_iNR^xR^y, -C(=O)OR^x, -OC(=O)OR^x, -C(=S)OR^x, -O(C=S)R^x, -C(=O)NR^xR^y, -NR^xC(=O)R^y, -C(=S)NR^xR^y, -NR^xC(=S)R^y, -NR^x(C=O)OR^y, -O(C=O)NR^xR^y, -NR^x(C=S)OR^y, -O(C=S)NR^xR^y, -NR^x(C=O)NR^xR^y, -NR^x(C=S)NR^xR^y, -C(=S)R^x, -C(=O)R^x, fenilo y heteroarilo monocíclico;

15 en donde

20 el sustituyente del grupo alquilo C₁-C₄ en Ar está opcionalmente sustituido con -CN, -NO₂, -OR^z, -NR^xR^y, -S(O)_iR^x, -NR^xS(O)_iR^y, -S(O)_iNR^xR^y, -C(=O)OR^x, -OC(=O)OR^x, -C(=S)OR^x, -O(C=S)R^x, -C(=O)NR^xR^y, -NR^xC(=O)R^y, -C(=S)NR^xR^y, -NR^xC(=S)R^y, -NR^x(C=O)OR^y, -O(C=O)NR^xR^y, -NR^x(C=S)OR^y, -O(C=S)NR^xR^y, -NR^x(C=O)NR^xR^y, -NR^x(C=S)NR^xR^y, -C(=S)R^x y -C(=O)R^x, cicloalquilo C₃-C₆ (opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados de -CH₃, halometilo, halo, metoxi y halometoxi), heteroarilo monocíclico (opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados de -CH₃, halometilo, halo, metoxi o halometoxi) y fenilo (opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados de -CH₃, halometilo, halo, metoxi y halometoxi);

25 el sustituyente del grupo cicloalquilo C₃-C₆, heterociclilo C₃-C₆, fenilo y heteroarilo monocíclico en Ar están opcionalmente e independientemente sustituidos con alquilo C₁-C₄, haloalquilo C₁-C₄, halo, -CN, -NO₂, -OR^z, -NR^xR^y, -S(O)_iR^x, -NR^xS(O)_iR^y, -S(O)_iNR^xR^y, -C(=O)OR^x, -OC(=O)OR^x, -C(=S)OR^x, -O(C=S)R^x, -C(=O)NR^xR^y, -NR^xC(=O)R^y, -C(=S)NR^xR^y, -NR^xC(=S)R^y, -NR^x(C=O)OR^y, -O(C=O)NR^xR^y, -NR^x(C=S)OR^y, -O(C=S)NR^xR^y, -NR^x(C=O)NR^xR^y, -NR^x(C=S)NR^xR^y, -C(=S)R^x y -C(=O)R^x;

30 cada R^x y cada R^y es independientemente -H, alquilo C₁-C₄ o cicloalquilo C₃-C₈; en donde el alquilo C₁-C₄ o cicloalquilo C₃-C₈ representados por R^x o R^y están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados de halo, hidroxilo, cicloalquilo C₃-C₆ y fenilo (opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados de -CH₃, halometilo, halo, metoxi o halometoxi);

35 R^z es -H, alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, cicloalquilo C₃-C₈ o heterociclilo C₃-C₈; en donde el grupo alquilo C₁-C₄ o cicloalquilo C₃-C₈ representado por R^z está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de -CN, halo, hidroxilo, alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, cicloalquilo C₃-C₆ y fenilo (opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados de -CH₃, halometilo, halo, metoxi y halometoxi); e

40 i es 0, 1 o 2.

14. El compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1-13 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

45 (i) Ar está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados de alquilo C₁-C₄, haloalquilo C₁-C₄, halo, -CN, -OR^z y -NR^xR^y;

50 (ii) Ar está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados de alquilo C₁-C₄, haloalquilo C₁-C₄, -F, -Cl, -CN y -OR^z; en donde R^z es alquilo C₁-C₄ opcionalmente sustituido con uno o más grupos halo; o

(iii) Ar está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados de -CH₃, -CF₃, -CHF₂, -F, -OCH₃, -OCHF₂, -OCH₂CH₃, -OCH(CH₃)₂ y -OCH₂CF₃.

55 15. Un compuesto según la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde el compuesto se selecciona de un grupo que consiste en

No. de Ej.	Nombre del Compuesto	No. de Ej.	Nombre del Compuesto
Ej. 1-1	(R)-N-(5-((2-((5-fluoropirimidin-2-il)metil)morfolino)metil)tiazol-2-il)acetamida	Ej. 1-2	(S)-N-(5-((2-((5-fluoropirimidin-2-il)metil)morfolino)metil)tiazol-2-il)acetamida
Ej. 1-3	(R)-N-(5-((2-((2-metoxipiridin-4-il)metil)morfolino)metil)tiazol-2-il)acetamida	Ej. 1-4	(S)-N-(5-((2-((2-metoxipiridin-4-il)metil)morfolino)metil)tiazol-2-il)acetamida
Ej. 1-5	(R)-N-(5-((2-((2-metoxi-3-metilpiridin-4-il)metil)morfolino)metil)tiazol-2-il)acetamida	Ej. 1-6	(R)-N-(5-((2-(4-fluoro-3-metoxibencil)morfolino)metil)tiazol-2-il)acetamida
Ej. 1-7	(R)-N-(5-((2-((2-metoxipirimidin-4-il)metil)morfolino)metil)tiazol-2-il)acetamida	Ej. 1-8	(R)-N-(5-((2-((6-metoxipirimidin-4-il)metil)morfolino)metil)tiazol-2-il)acetamida
Ej. 1-9	(R)-N-(5-((2-((2-(trifluorometil)pirimidin-4-il)metil)morfolino)metil)tiazol-2-il)acetamida	Ej. 1-10	(R)-N-(5-((2-((2-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-4-il)metil)morfolino)metil)tiazol-2-il)acetamida
Ej. 1-11	(R)-N-(5-((2-((2-etoxipiridin-4-il)metil)morfolino)metil)tiazol-2-il)acetamida	Ej. 1-12	(R)-N-(5-((2-((2-isopropoxipiridin-4-il)metil)morfolino)metil)tiazol-2-il)acetamida
Ej. 1-13	(R)-N-(5-((2-((2-(difluorometil)piridin-4-il)metil)morfolino)metil)tiazol-2-il)acetamida	Ej. 1-14	(R)-N-(5-((2-((2-metilpirimidin-4-il)metil)morfolino)metil)tiazol-2-il)acetamida
Ej. 1-15	(R)-N-(5-((2-((3-fluoro-2-metoxipiridin-4-il)metil)morfolino)metil)tiazol-2-il)acetamida	Ej. 1-16	(R)-N-(5-((2-((5-metilpiridin-2-il)metil)morfolino)metil)tiazol-2-il)acetamida
Ej. 1-17	(R)-N-(5-((2-((2-(difluorometoxi)piridin-4-il)metil)morfolino)metil)tiazol-2-il)acetamida	Ej. 1-18	(R)-N-(5-((2-((5-fluoro-4-metilpiridin-2-il)metil)morfolino)metil)tiazol-2-il)acetamida
Ej. 1-19	(R)-N-(5-((2-((6-metilpiridin-3-il)metil)morfolino)metil)tiazol-2-il)acetamida	Ej. 1-20	(R)-N-(5-((2-((2-metilpiridin-4-il)metil)morfolino)metil)tiazol-2-il)acetamida
Ej. 1-21	(R)-N-(5-((2-((2,6-dimetilpiridin-4-il)metil)morfolino)metil)tiazol-2-il)acetamida	Ej. 1-22	N-(5-(-1-((R)-2-((5-fluoropirimidin-2-il)metil)morfolino)etil)tiazol-2-il)acetamida
Ej. 1-23a	N-(5-((R)-1-((R)-2-((5-fluoropirimidin-2-il)metil)morfolino)etil)tiazol-2-il)acetamida	Ej. 1-23b	N-(5-((S)-1-((R)-2-((5-fluoropirimidin-2-il)metil)morfolino)etil)tiazol-2-il)acetamida
Ej. 1-24	N-(5-((2-((1-(5-fluoropirimidin-2-il)etil)morfolino)metil)tiazol-2-il)acetamida	Ej. 1-25a	N-(5-(((R)-2-((R)-1-(5-fluoropirimidin-2-il)etil)morfolino)metil)tiazol-2-il)acetamida
Ej. 1-25b	N-(5-(((R)-2-((S)-1-(5-fluoropirimidin-2-il)etil)morfolino)metil)tiazol-2-il)acetamida	Ej. 1-25c	N-(5-(((S)-2-((S)-1-(5-fluoropirimidin-2-il)etil)morfolino)metil)tiazol-2-il)acetamida
Ej. 1-25d	N-(5-(((S)-2-((R)-1-(5-fluoropirimidin-2-il)etil)morfolino)metil)tiazol-2-il)acetamida	Ej. 1-26	N-(5-(((2R,5S)-2-((5-fluoropirimidin-2-il)metil)-5-metilmorfolino)metil)tiazol-2-il)acetamida
Ej. 1-27	N-(5-(((2R,5R)-2-((5-fluoropirimidin-2-il)metil)-5-metilmorfolino)metil)tiazol-2-il)acetamida	Ej. 1-28	N-(5-(((2S,5S)-2-((5-fluoropirimidin-2-il)metil)-5-metilmorfolino)metil)tiazol-2-il)acetamida
Ej. 1-29	N-(5-(((2S,5R)-2-((5-fluoropirimidin-2-il)metil)-5-metilmorfolino)metil)tiazol-2-il)acetamida	Ej. 1-30	N-(5-(((2R,5S)-2-((2-metoxipiridin-4-il)metil)-5-metilmorfolino)metil)tiazol-2-il)acetamida
Ej. 1-31	N-(5-(((2R,5S)-2-((2,6-dimetilpiridin-4-il)metil)-5-metilmorfolino)metil)tiazol-2-il)acetamida	Ej. 1-32	N-(5-(((2R,5S)-5-metil-2-((2-metilpiridin-4-il)metil)morfolino)metil)tiazol-2-il)acetamida
Ej. 1-33	N-(5-(((2R,5S)-5-metil-2-((6-metilpiridin-3-il)metil)morfolino)metil)tiazol-2-il)acetamida	Ej. 1-34	N-(5-(((cis)-2-((5-fluoropirimidin-2-il)metil)-6-metilmorfolino)metil)tiazol-2-il)acetamida
Ej. 1-35a	N-(5-(((2R,6S)-2-((5-fluoropirimidin-2-il)metil)-6-metilmorfolino)metil)tiazol-2-il)acetamida	Ej. 1-35b	N-(5-(((2S,6R)-2-((5-fluoropirimidin-2-il)metil)-6-metilmorfolino)metil)tiazol-2-il)acetamida

No. de Ej.	Nombre del Compuesto	No. de Ej.	Nombre del Compuesto
Ej. 1-48	(R)-N-(4-fluoro-5-((2-((6-metilpiridin-3-il)metil)morfolino)metil)tiazol-2-il)acetamida	Ej. 1-49	N-(4-fluoro-5-(((2R,5S)-5-metil-2-((6-metilpiridin-3-il)metil)morfolino)metil)tiazol-2-il)acetamida
Ej. 2-1	N-(5-(((2S,5R)-2-metil-5-((2-metilpiridin-4-il)metil)piperazin-1-il)metil)tiazol-2-il)acetamida	Ej. 2-2	N-(5-(((2S,SR)-2,4-dimetil-5-((2-metilpiridin-4-il)metil)piperazin-1-il)metil)tiazol-2-il)acetamida
Ej. 2-3	N-(5-(((2S,5R)-4-etil-2-metil-5-((2-metilpiridin-4-il)metil)piperazin-1-il)metil)tiazol-2-il)acetamida	Ej. 2-4	N-(5-(((2S,5R)-4-acetil-2-metil-5-((2-metilpiridin-4-il)metil)piperazin-1-il)metil)tiazol-2-il)acetamida
Ej. 2-5	N-(5-(((2S,5R)-5-((5-fluoropirimidin-2-il)metil)-2-metilpiperazin-1-il)metil)tiazol-2-il)acetamida	Ej. 2-6	N-(5-(((2S,5R)-5-((5-fluoropirimidin-2-il)metil)-2,4-dimetilpiperazin-1-il)metil)tiazol-2-il)acetamida
Ej. 2-7	N-(5-(((2S,5R)-4-acetil-5-((5-fluoropirimidin-2-il)metil)-2-metilpiperazin-1-il)metil)tiazol-2-il)acetamida	Ej. 2-8	N-(5-(((2S,5R)-5-((2,6-dimetilpiridin-4-il)metil)-2-metilpiperazin-1-il)metil)tiazol-2-il)acetamida
Ej. 2-9	N-(5-(((2S,5R)-2-metil-5-((6-metilpiridin-3-il)metil)piperazin-1-il)metil)tiazol-2-il)acetamida	Ej. 2-10	N-(5-(((2S,5R)-5-((2,6-dimetilpiridin-4-il)metil)-2,4-dimetilpiperazin-1-il)metil)tiazol-2-il)acetamida
Ej. 2-11	N-(5-(((2S,5R)-2,4-dimetil-5-((6-metilpiridin-3-il)metil)piperazin-1-il)metil)tiazol-2-il)acetamida	Ej. 2-12	N-(5-(((2S,5R)-4-etil-2-metil-5-((6-metilpiridin-3-il)metil)piperazin-1-il)metil)tiazol-2-il)acetamida
Ej. 2-13	N-(5-(((2S,5R)-5-((2,6-dimetilpirimidin-4-il)metil)-2-metilpiperazin-1-il)metil)tiazol-2-il)acetamida	Ej. 2-14	N-(5-(((2S,5R)-5-((2-metoxipiridin-4-il)metil)-2-metilpiperazin-1-il)metil)tiazol-2-il)acetamida
Ej. 2-15	N-(5-(((2S,5R)-4-acetil-5-((2,6-dimetilpiridin-4-il)metil)-2-metilpiperazin-1-il)metil)tiazol-2-il)acetamida	Ej. 2-16	N-(5-(((2S,5R)-4-acetil-2-metil-5-((6-metilpiridin-3-il)metil)piperazin-1-il)metil)tiazol-2-il)acetamida
Ej. 2-17	N-(5-(((2S,5R)-5-((2,6-dimetilpirimidin-4-il)metil)-2,4-dimetilpiperazin-1-il)metil)tiazol-2-il)acetamida	Ej. 2-18	N-(5-(((2S,5R)-5-((2-metoxipiridin-4-il)metil)-2,4-dimetilpiperazin-1-il)metil)tiazol-2-il)acetamida
Ej. 2-19	N-(5-((3-((5-fluoropirimidin-2-il)metil)piperazin-1-il)metil)tiazol-2-il)acetamida	Ej. 2-20a	(R)-N-(5-((3-((5-fluoropirimidin-2-il)metil)piperazin-1-il)metil)tiazol-2-il)acetamida
Ej. 2-20b	(S)-N-(5-((3-((5-fluoropirimidin-2-il)metil)piperazin-1-il)metil)tiazol-2-il)acetamida	Ej. 2-21	N-(5-((3-((2-metoxipiridin-4-il)metil)piperazin-1-il)metil)tiazol-2-il)acetamida
Ej. 2-22a	(R)-N-(5-((3-((2-metoxipiridin-4-il)metil)piperazin-1-il)metil)tiazol-2-il)acetamida	Ej. 2-22b	(S)-N-(5-((3-((2-metoxipiridin-4-il)metil)piperazin-1-il)metil)tiazol-2-il)acetamida
Ej. 3-1	N-(5-(((2S,5S)-5-(((2,6-dimetilpiridin-4-il)oxi)metil)-2-metilpiperazin-1-il)metil)tiazol-2-il)acetamida	Ej. 3-2	N-(5-(((2S,5S)-5-(((2,6-dimetilpiridin-4-il)oxi)metil)-2,4-dimetilpiperazin-1-il)metil)tiazol-2-il)acetamida
Ej. 3-3	N-(5-(((2S,5S)-4-acetil-5-(((2,6-dimetilpiridin-4-il)oxi)metil)-2-metilpiperazin-1-il)metil)tiazol-2-il)acetamida	Ej. 3-4	N-(5-(((2S,5S)-2-(((2,6-dimetilpiridin-4-il)oxi)metil)-5 metilmorfolino)metil)tiazol-2-il)acetamida
Ej. 4-1	hidrocloruro de (R)-N-(5-((3-((2,6-dimetilpiridin-4-il)metil)piperazin-1-il)metil)tiazol-2-il)acetamida	Ej. 4-2	hidrocloruro de (S)-N-(5-((3-((2,6-dimetilpiridin-4-il)metil)piperazin-1-il)metil)tiazol-2-il)acetamida
Ej. 4-3	(R)-N-(5-((3-((2,6-dimetilpiridin-4-il)metil)-4-metilpiperazin-1-il)metil)tiazol-2-il)acetamida	Ej. 4-4	(S)-N-(5-((3-((2,6-dimetilpiridin-4-il)metil)-4-metilpiperazin-1-il)metil)tiazol-2-il)acetamida
Ej. 4-5	N-(5-((3-(4-fluoro-3-metoxibencil)piperazin-1-il)metil)tiazol-2-il)acetamida	Ej. 4-6a	(R)-N-(5-((3-(4-fluoro-3-metoxibencil)piperazin-1-il)metil)tiazol-2-il)acetamida
Ej. 4-6b	(S)-N-(5-((3-(4-fluoro-3-metoxibencil)piperazin-1-il)metil)tiazol-2-il)acetamida	Ej. 4-7	N-(5-((3-((2-metilpiridin-4-il)metil)piperazin-1-il)metil)tiazol-2-il)acetamida

No. de Ej.	Nombre del Compuesto	No. de Ej.	Nombre del Compuesto
Ej. 4-8a	(R)-N-(5-((3-((2-metilpiridin-4-il)metil)piperazin-1-il)metil)tiazol-2-il)acetamida	Ej. 4-8b	(S)-N-(5-((3-((2-metilpiridin-4-il)metil)piperazin-1-il)metil)tiazol-2-il)acetamida
Ej. 4-9	(R)-N-(5-((4-metil-3-((2-metilpiridin-4-il)metil)piperazin-1-il)metil)tiazol-2-il)acetamida	Ej. 4-10	(S)-N-(5-((4-metil-3-((2-metilpiridin-4-il)metil)piperazin-1-il)metil)tiazol-2-il)acetamida
Ej. 4-11	N-(5-((3-((2-metoxipiridin-4-il)metil)-4-metilpiperazin-1-il)metil)tiazol-2-il)acetamida	Ej. 4-12a	(R)-N-(5-((3-((2-metoxipiridin-4-il)metil)-4-metilpiperazin-1-il)metil)tiazol-2-il)acetamida
Ej. 4-12b	(S)-N-(5-((3-((2-metoxipiridin-4-il)metil)-4-metilpiperazin-1-il)metil)tiazol-2-il)acetamida	Ej. 4-13	N-(5-((3-((6-metilpiridin-3-il)metil)piperazin-1-il)metil)tiazol-2-il)acetamida
Ej. 4-14a	(R)-N-(5-((3-((6-metilpiridin-3-il)metil)piperazin-1-il)metil)tiazol-2-il)acetamida	Ej. 4-14b	(S)-N-(5-((3-((6-metilpiridin-3-il)metil)piperazin-1-il)metil)tiazol-2-il)acetamida
Ej. 4-15	(R)-N-(5-((4-metil-3-((6-metilpiridin-3-il)metil)piperazin-1-il)metil)tiazol-2-il)acetamida	Ej. 4-16	(S)-N-(5-((4-metil-3-((6-metilpiridin-3-il)metil)piperazin-1-il)metil)tiazol-2-il)acetamida
Ej. 4-17	N-(5-((3-((3-fluoro-2-metoxipiridin-4-il)metil)piperazin-1-il)metil)tiazol-2-il)acetamida	Ej. 4-18a	(R)-N-(5-((3-((3-fluoro-2-metoxipiridin-4-il)metil)piperazin-1-il)metil)tiazol-2-il)acetamida
Ej. 4-18b	(S)-N-(5-((3-((3-fluoro-2-metoxipiridin-4-il)metil)piperazin-1-il)metil)tiazol-2-il)acetamida		

16. Una composición farmacéutica que comprende el compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1-15 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y un diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable.

5 17. Un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo según una cualquiera de las reivindicaciones 1-15 o una composición farmacéutica según la reivindicación 16 para su uso en el tratamiento de un sujeto con una enfermedad o afección seleccionada de una enfermedad neurodegenerativa, una tauopatía, diabetes, cáncer y estrés, opcionalmente en donde:

10 (i) la enfermedad o afección se selecciona de accidente cerebrovascular isquémico agudo (AIS), enfermedad de Alzheimer, demencia, esclerosis lateral amiotrófica (ALS), esclerosis lateral amiotrófica con deterioro cognitivo (ALSci), demencia con granos argirofílicos, enfermedad de Bluit, degeneración corticobasal (CBP), demencia pugilística, ovillos neurofibrilares difusos con calcificación, síndrome de Down, epilepsia, demencia familiar británica, demencia familiar danesa, demencia frontotemporal con parkinsonismo vinculado con el cromosoma 17 (FTDP-17), enfermedad de Gerstmann-Straussler-Scheinker, parkinsonismo de Guadalupe, enfermedad de Hallevorden-Spatz
15 (neurodegeneración con acumulación de hierro en el cerebro tipo 1), accidente cerebrovascular isquémico, deterioro cognitivo leve (MCI), atrofia sistémica múltiple, distrofia miotónica, enfermedad de Niemann-Pick (tipo C), degeneración Pallido-ponto-nigral, complejo de parkinsonismo-demencia de Guam, enfermedad de Pick (PiD), parkinsonismo posencefálico (PEP), enfermedades priónicas (incluidos enfermedad de Creutzfeldt-Jakob (GJD), enfermedad de Creutzfeldt-Jakob variante (vCJD), insomnio familiar fatal, kuru, gliosis supercortical progresiva, parálisis supranuclear progresiva (PSP), síndrome de Steele- Richardson-Olszewski, panencefalitis esclerosante subaguda, demencia solo con ovillos, enfermedad de Huntington y enfermedad de Parkinson;

25 (ii) la enfermedad o afección se seleccionan de accidente cerebrovascular isquémico agudo (AIS), enfermedad de Alzheimer, demencia, esclerosis lateral amiotrófica (ALS), esclerosis lateral amiotrófica con deterioro cognitivo (ALSci), demencia con granos argirofílicos, epilepsia, accidente cerebrovascular isquémico, deterioro cognitivo leve (MCI), enfermedad de Huntington y enfermedad de Parkinson; o

(iii) la enfermedad o afección es enfermedad de Alzheimer.