

(19)



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS  
ESPAÑA



(11) Número de publicación: **2 893 289**

(51) Int. Cl.:

**C07D 403/12** (2006.01)  
**C07D 405/14** (2006.01)  
**C07D 413/14** (2006.01)  
**A61K 31/454** (2006.01)  
**A61K 31/496** (2006.01)  
**A61K 31/497** (2006.01)

(12)

## TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

(86) Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **27.08.2015 PCT/EP2015/069598**

(87) Fecha y número de publicación internacional: **03.03.2016 WO16030443**

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **27.08.2015 E 15760119 (6)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **21.07.2021 EP 3186243**

---

(54) Título: **Inhibidores de glucosidasa**

(30) Prioridad:

**28.08.2014 IN 2766MU2014**

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

**08.02.2022**

(73) Titular/es:

**ASCENEURON SA (100.0%)  
EPFL Innovation Park, Bâtiment B  
1015 Lausanne, CH**

(72) Inventor/es:

**QUATTROPANI, ANNA;  
KULKARNI, SANTOSH S. y  
GIRI, AWADUT GAJENDRA**

(74) Agente/Representante:

**MILTENYI , Peter**

**Observaciones:**

Véase nota informativa (Remarks, Remarques o Bemerkungen) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes

**ES 2 893 289 T3**

---

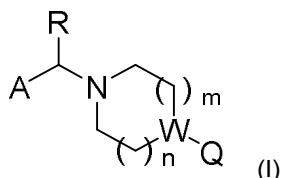
Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar 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**

Inhibidores de glucosidasa

Campo de la Invención

La presente invención se refiere a un medicamento que comprende un compuesto de la fórmula (I)



en donde A, R, W, Q, n y m tienen el significado de acuerdo con las reivindicaciones, y/o sales fisiológicamente aceptables, tautómeros, solvatos y estereoisómeros de los mismos. Los compuestos de la fórmula (I) se pueden usar como inhibidores de glucosidasa. Los objetos de la invención también son composiciones farmacéuticas que comprenden los compuestos de la fórmula (I), y los compuestos de la fórmula (I) para el uso en el tratamiento de uno o más de tautopatías y enfermedad de Alzheimer.

Antecedentes de la invención

Un intervalo amplio de proteínas celulares, tanto nucleares como citoplásmicas, se modifican post-traduccionalmente por la adición del monosacárido 2-acetamido-2-deoxi-β-D-glucopiranósido ( $\beta$ -N-acetil glucosamina) que se enlaza por medio de un enlace O-glicosídico. Esta modificación se refiere generalmente como N-acetilglucosamina enlazada a O o O-GlcNAc. La enzima responsable del enlace post-traduccional  $\beta$ -N-acetilglucosamina (GlcNAc) a residuos de serina y treonina específicos de numerosas proteínas nucleocitoplásmicas es O-GlcNAc transferasa (OGTasa). Una segunda enzima, conocida como O-GlcNAcase, elimina su modificación postraduccional para liberar proteínas que hacen la modificación O-GlcNAc un ciclo dinámico que ocurre varias veces durante el tiempo de vida de una proteína.

Las proteínas modificadas O-GlcNAc regulan un intervalo amplio de funciones celulares vitales que incluyen, por ejemplo, transcripción, degradación proteasomal y señalización celular. O-GlcNAc también se encuentra en muchas proteínas estructurales. Por ejemplo, se ha encontrado en un número de proteínas citoesqueléticas, que incluyen proteínas del neurofilamento, sinapsinas, proteína de montaje clatrina específica de sinapsina AP-3 y Ankirina-G. La modificación de O-GlcNAc se ha encontrado que es abundante en el cerebro. También se ha encontrado en proteínas claramente implicadas en la etiología de diversas enfermedades que incluyen tautopatías, enfermedad de Alzheimer (AD por sus siglas en inglés), enfermedad de Parkinson, y cáncer.

Por ejemplo, está bien establecido que la AD y un número de tautopatías relacionadas que incluyen parálisis supranuclear progresiva (PSP), síndrome de Down, enfermedad de Pick, enfermedad de Tipo C de Niemann-Pick y esclerosis lateral amiotrófica (ALS) se caracterizan, en parte, por el desarrollo de ovillos neurofibrilares (NFTs). Estos NFTs se agregan de filamentos helicoidales apareados (PHFs) y se componen de una forma anormal de la proteína citoesquelética "tau". Normalmente, tau estabiliza una red celular clave de microtúbulos que es esencial para distribuir proteínas y nutrientes dentro de las neuronas. En pacientes con AD, sin embargo, tau se hiperfosforila, interrumpiendo su función normal, formando PHFs y en última instancia agregando para formar NFTs. Seis isoformas de tau se encuentran en el cerebro humano. En pacientes con AD, todas las seis isoformas de tau se encuentran en NFTs, y todas están marcadamente hiperfosforiladas. Tau en tejido cerebral sano porta únicamente 2 o 3 grupos de fosfato, mientras que aquellos encontrados en los cerebros de pacientes con AD portan, en promedio, 8 grupos de fosfato. Un paralelo claro entre niveles NFT en los cerebros de pacientes con AD y la severidad de demencia fuertemente soporta un papel clave para la disfunción tau en AD. Las causas precisas de esta hiperfosforilación de tau permanecen imprecisas. En consecuencia, se ha dedicado un esfuerzo considerable hacia: a) elucidar la base fisiológica molecular de hiperfosforilación de tau; y b) identificar estrategias que limitarían la hiperfosforilación de tau con la esperanza de que estas pudieran detener, o incluso revertir, la progresión de tautopatías y enfermedad de Alzheimer. Diversas líneas de evidencia sugieren que la sobre-regulación de un número de cinasas se puede implicar en hiperfosforilación de tau, aunque muy recientemente, se ha avanzado en una base alternativa para esta hiperfosforilación

En particular, ha emergido recientemente que los niveles de fosfato de tau se regulan por los niveles de O-GlcNAc en tau. La presencia de O-GlcNAc en tau ha estimulado estudios que correlacionan los niveles de O-GlcNAc con niveles de fosforilación tau. El interés reciente en este campo se deriva de la observación que la modificación de O-GlcNAc se ha encontrado para ocurrir en muchas proteínas en residuos de aminoácido que también se sabe que están fosforilados. Consistente con esta observación, se ha encontrado que los incrementos en niveles de fosforilación resultan en niveles O-GlcNAc disminuidos y por el contrario, niveles incrementados de O-GlcNAc se correlacionan con niveles de fosforilación disminuidos. Esta relación reciproca entre O-GlcNAc y la fosforilación ha sido denominada la "hipótesis Yin-Yang" y ha obtenido un fuerte apoyo bioquímico por el descubrimiento reciente de que la enzima OGTasa forma un complejo funcional con fosfatases que actúan para eliminar grupos de fosfato de las proteínas. Como la fosforilación, O-GlcNAc es una modificación dinámica que se puede eliminar y reinstalar varias veces durante la vida útil de una proteína. Sugerentemente, el gen que codifica O-GlcNAcasa se ha asignado a un locus cromosómico que se enlaza a AD. Tau hiperfosforilado en cerebros AD humanos tiene niveles marcadamente inferiores de O-GlcNAc que se encuentran en cerebros humanos sanos. Muy recientemente, se ha mostrado que los niveles O-GlcNAc de proteína tau soluble de cerebros humanos afectados con AD son marcadamente más bajos que aquellos de cerebro sano. Además, PHF de un cerebro enfermo se sugirió que carecía completamente de cualquier modificación de O-GlcNAc alguna. La base molecular de esta hipoglicosilación de tau no se conoce, aunque puede deberse a una actividad incrementada de cinasas y/o disfunción de una de las enzimas implicadas en el procesamiento de O-GlcNAc. Apoyando esta última visión, en tanto las células neuronales PC-12 como en secciones de tejido cerebral de ratones, un inhibidor de N-acetilglucosaminidasa no selectivo se usó para incrementar los niveles O-GlcNAc de tau, tras lo cual se observó que los niveles de fosforilación disminuyen. Por otra parte, se ha descrito que la modificación de O-GlcNAc de tau directamente inhibe su agregación sin perturbar las propiedades conformacionales de monómeros tau. La implicación de estos resultados colectivos es que al mantener niveles de O-GlcNAc saludables en pacientes con AD, tal como al inhibir la acción de O-GlcNAcasa (OGA), uno debe ser capaz de bloquear la hiperfosforilación de tau y todos de los efectos asociados de hiperfosforilación de tau, que incluyen la formación de NFTs y efectos descendentes. Sin embargo, debido a que el funcionamiento apropiado de las  $\beta$ -hexosaminidasas lisosomales es crítico, cualquier intervención terapéutica potencial para el tratamiento de AD que bloquee la acción de O-GlcNAcasa tendría que evitar la inhibición concomitante de ambas hexosaminidasas lisosomales A y B.

Consistente con las propiedades conocidas de la trayectoria biosintética de hexosamina, las propiedades enzimáticas de transferasa O-GlcNAc (OGTasa), y la relación reciproca entre O-GlcNAc y fosforilación, se ha mostrado que disminuye la disponibilidad de glucosa en cerebro que lleva a hiperfosforilación de tau. El deterioro gradual de transporte de glucosa y metabolismo lleva a disminución de O-GlcNAc e hiperfosforilación de tau (y otras proteínas). En consecuencia, la inhibición de O-GlcNAcasa compensaría el deterioro relacionado con la edad de metabolismo de glucosa dentro de los cerebros de individuos sanos así como pacientes que padecen de AD o enfermedades neurodegenerativas relacionadas.

Estos resultados sugieren que un malfuncionamiento en los mecanismos que regulan los niveles O-GlcNAc tau puede ser vitalmente importante en la formación de NFTs y neurodegeneración asociada. Un buen apoyo para bloquear la hiperfosforilación de tau como una intervención terapéuticamente útil proviene de estudios que muestran que cuando los ratones transgénicos que albergan tau humano se tratan con inhibidores de cinasa, no desarrollan defectos motrices típicos y, en otro caso, muestran un nivel disminuido de tau insoluble. Estos estudios proporcionan un enlace claro entre reducción de niveles de fosforilación tau y aliviar síntomas de comportamiento como AD en un modelo de murino de esta enfermedad.

Existe también una gran cantidad de evidencias lo que indica que el aumento de los niveles de modificación de proteína O-GlcNAc proporciona protección contra los efectos patogénicos de estrés en tejido cardíaco, que incluyen estrés causado por isquemia, hemorragia, choque hipervolémico, y paro del calcio. Por ejemplo, la activación de la trayectoria biosintética de hexosamina (HBP) por administración de glucosamina se ha demostrado que ejerce un efecto protector en modelos animales de isquemia/reperfusión, hemorragia traumática, choque hipervolémico y paro del calcio. Por otra parte, fuerte evidencia indica que estos efectos cardioprotectores están mediados por niveles elevados de modificación de proteína O-GlcNAc. También hay evidencia que la modificación de O-GlcNAc juega un papel en una variedad de enfermedades neurodegenerativas, que incluyen enfermedad de Parkinson y sinucleinopatías relacionadas, y enfermedad de Huntington.

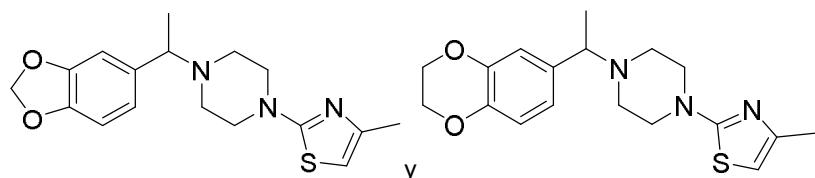
Los humanos tienen tres genes que codifican enzimas que se adhieren a residuos de  $\beta$ -N-acetyl-glucosamina terminales de glicoconjungados. El primero de estos codifica la enzima O-glicoproteína-2-acetamido-2-deoxi- $\beta$ -D-glucopiranosidasa (O-GlcNAcasa). O-GlcNAcasa es un miembro de la familia 84 de glucósido hidrolasas. O-GlcNAcasa actúa para hidrolizar O-GlcNAc completamente de residuos de serina y treonina de proteínas post-traduccionalmente modificadas. Consistente con la presencia de O-GlcNAc en muchas proteínas intracelulares, la

enzima O-GlcNAcasa parece tener un papel en la etiología de diversas enfermedades que incluyen diabetes tipo II, AD y cáncer. Aunque la O-GlcNAcasa probablemente se aisló más temprano, alrededor de 20 años transcurrieron antes de que se entendiera su papel bioquímico en actuar para adherir O-GlcNAc de residuos de serina y treonina de proteínas. Más recientemente la O-GlcNAcasa se ha clonado, caracterizado parcialmente, y se sugirió que tiene actividad adicional como una histona acetiltransferasa.

Sin embargo, un desafío importante en desarrollar inhibidores para bloquear la función de glucosidasas de mamífero, que incluyen O-GlcNAcasa, es el gran número de enzimas funcionalmente relacionadas presentes en tejidos de eucariotas superiores. En consecuencia, el uso de inhibidores no selectivos en estudiar el papel fisiológico celular y orgánico de una enzima particular es complicado debido a los fenotipos complejos que surgen de la inhibición concomitante de tales enzimas funcionalmente relacionadas. En el caso de  $\beta$ -N-acetilglucosaminidasas, compuestos existentes que actúan para bloquear la función de O-GlcNAcasa son no específicos y actúan potencialmente para inhibir las  $\beta$ -hexosaminidasas lisosomales.

Los inhibidores OGA de bajo peso molecular son por ejemplo descritos en las solicitudes internacionales WO 2008/025170 y WO 2014/032187. Sin embargo, ningún inhibidor OGA ha llegado al mercado todavía. Así, todavía hay una necesidad de moléculas de bajo peso molecular que selectivamente inhiben OGA.

La patente US3489757 menciona entre otros a los siguientes compuestos:

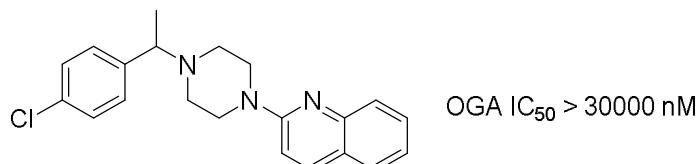


(1-[1-(1,3-benzodioxol-5-il)etil]-4-(4-metil-2-tiazolil)-piperazina (ejemplo 144) y 2-(4-(1-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)etil)piperazin-1-il)-4-metiltiazol).

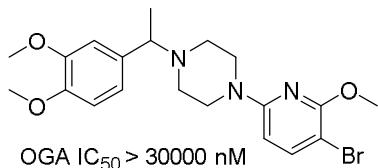
La patente US3485757 enseña los respectivos compuestos para el tratamiento de hipertensión y no se relaciona con el uso en el tratamiento de enfermedades neurodegenerativas, estrés, cáncer o diabetes o a actividad inhibidora de OGA.

La patente US3299067 describe compuestos como medicamentos, en particular como vasodilatadores periféricos, analgésicos y agentes antiinflamatorios. La patente US3299067 no describe ninguna actividad inhibidora de OGA. Los compuestos de US3299067 portan un grupo de metileno en la posición de puente. La US3299067 no se refiere a ninguna actividad inhibidora de OGA.

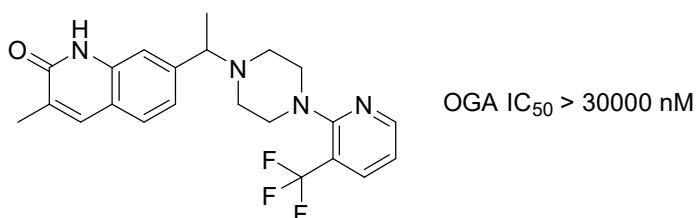
La solicitud WO 99/21850 describe compuestos que se enlanzan al subtipo de receptor D4 de dopamina y se dice que son útiles en el tratamiento de diversos trastornos neuropsicológicos. Sin embargo, los compuestos no son activos como Inhibidores de OGA. Por ejemplo, el compuesto 5 de la WO 99/21850 muestra los siguientes datos, cuando se mide de acuerdo con el ejemplo B01 de la presente solicitud (Ensayo de inhibición de la enzima O-GlcNAcasa humana):



Los compuestos que modulan el enlace MCH a receptores MCH se presentan en el documento WO 2005/110982. Los compuestos se dice que son útiles en el tratamiento de trastornos alimenticios, trastornos sexuales, diabetes, enfermedad cardíaca, y accidente cerebrovascular, que no guardan relación con las indicaciones de la presente invención. Los compuestos no son activos como inhibidores de OGA. Por ejemplo, el compuesto del ejemplo 72 del documento WO 2005/110982 proporciona los siguientes datos, cuando se mide de acuerdo con el ejemplo B01 de la presente solicitud:



La publicación WO 2009/053373 describe moléculas para el tratamiento de trastornos mediados por PARP, tal como enfermedades neurodegenerativas. Las moléculas de la publicación WO 2009/053373 no son útiles como inhibidores de OGA. Por ejemplo, el compuesto del ejemplo 56 de la publicación WO 99/21850 muestra los siguientes datos, cuando se mide de acuerdo con el ejemplo B01 de la presente solicitud:



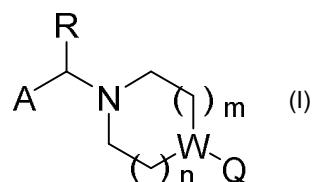
#### Descripción detallada de la invención

La presente invención tiene el objeto de encontrar compuestos novedosos que tengan propiedades valiosas, en particular aquellas que se pueden usar para la preparación de medicamentos.

10 El objeto de la invención es el que se expone en las reivindicaciones adjuntas.

Se ha encontrado sorprendentemente que los compuestos de acuerdo con la invención y las sales de los mismos tienen propiedades farmacológicas muy valiosas. En particular, actúan como inhibidores de glucosidasa.

En un aspecto, la invención se refiere a un compuesto de la fórmula (I)

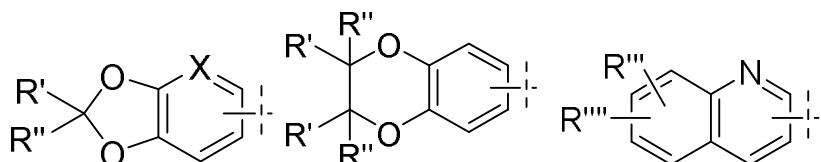


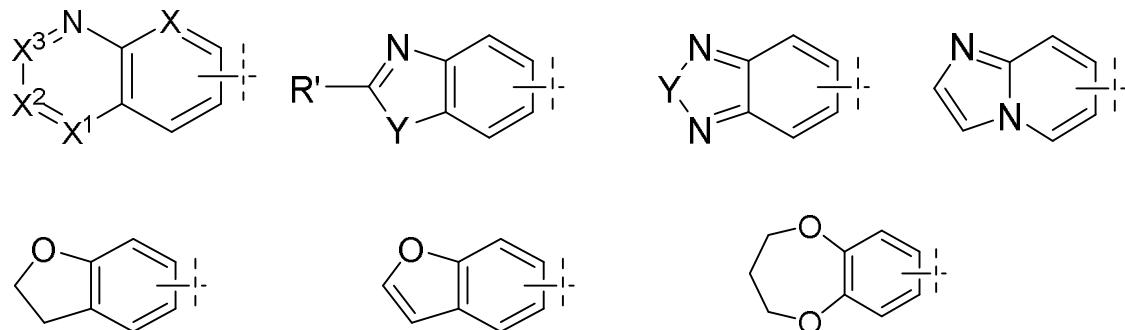
caracterizado porque

15  $\text{R}^{\text{A}}$  es alquilo de cadena recta o ramificada que tiene 1 hasta 6 átomos de carbono, en donde 1 hasta 5 átomos de hidrógeno se pueden reemplazar por Hal o OH;

W es CH o N;

A denota uno de los siguientes grupos:





X es N o CR";

5 X<sup>1</sup>, X<sup>2</sup> es N or CR";

X<sup>3</sup> es N o CR"";

Y es O, S, SO o SO<sub>2</sub>;

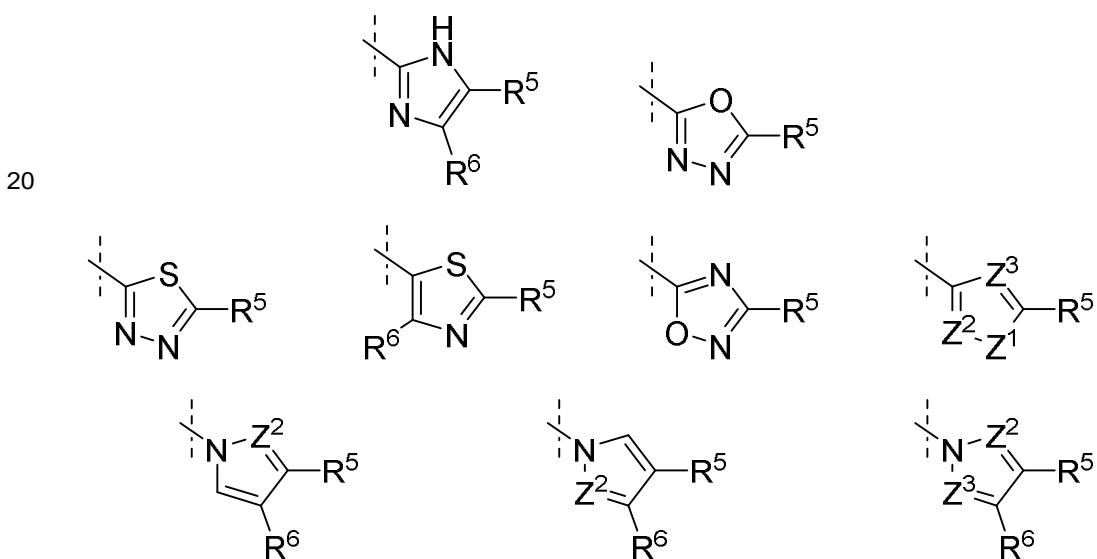
R', R" denotan cada uno independientemente H, Hal o alquilo de cadena recta o ramificada que tiene 1 hasta 12 átomos de carbono;

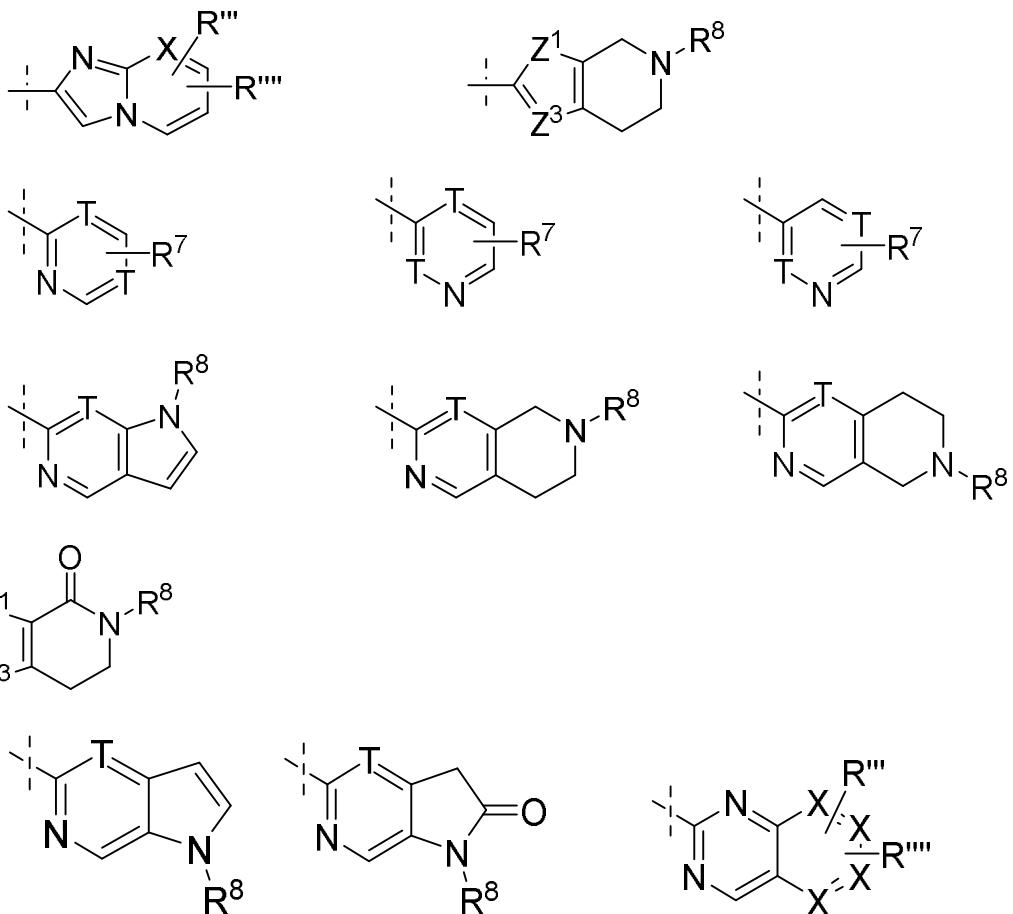
10 R", R"" independientemente denotan H, Hal, NR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>, CHR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>, OR<sup>3</sup>, CN, alquilo de cadena recta o ramificada que tiene 1 hasta 12 átomos de carbono, en donde 1 hasta 3 grupos CH<sub>2</sub> se pueden reemplazar por un grupo seleccionado de O, NR<sup>3</sup>, S, SO, SO<sub>2</sub>, CO, COO, OCO, CONR<sup>3</sup>, NR<sup>3</sup>CO y en donde 1 hasta 5 átomos de hidrógeno se pueden reemplazar por Hal, NR<sup>3</sup>R<sup>4</sup> o NO<sub>2</sub>;

15 R"" denota H, Hal, NR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>, CHR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>, CN, alquilo de cadena recta o ramificada que tiene 1 hasta 12 átomos de carbono, en donde 1 hasta 3 grupos CH<sub>2</sub> se pueden reemplazar por un grupo seleccionado de NR<sup>3</sup>, S, SO, SO<sub>2</sub>, CO, COO, OCO, CONR<sup>3</sup>, NR<sup>3</sup>CO y en donde 1 hasta 5 átomos de hidrógeno se pueden reemplazar por Hal, NR<sup>3</sup>R<sup>4</sup> o NO<sub>2</sub>;

R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> denota cada uno independientemente H o un grupo alquilo de cadena recta o ramificada que tiene 1 hasta 12 átomos de carbono;

Q denota uno de los siguientes grupos:





5

Z<sup>1</sup> es S, O, NR<sup>3</sup>;Z<sup>2</sup>, Z<sup>3</sup> independientemente denotan CR<sup>5</sup>, CR<sup>6</sup> or N;T es N, CH o CR<sup>7</sup>;

10 R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup> independientemente denotan H, Hal, NR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>, NO<sub>2</sub>, alquilo de cadena recta o ramificada que tiene 1 hasta 12 átomos de carbono, en donde 1 hasta 3 grupos CH<sub>2</sub> se pueden reemplazar por un grupo seleccionado de O, NR<sup>3</sup>, S, SO, SO<sub>2</sub>, CO, COO, OCO, CONR<sup>3</sup>, NR<sup>3</sup>CO y en donde 1 hasta 5 átomos de hidrógeno se pueden reemplazar por Hal, NR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>, NO<sub>2</sub>, OR<sup>3</sup>, Het, Ar, Cyc, o denota Ar, Het o Cyc;

15 R<sup>8</sup> denota H, metilo o alquilo de cadena recta o ramificada que tiene 2 hasta 12 átomos de carbono, en donde 1 hasta 3 grupos CH<sub>2</sub> se pueden reemplazar por un grupo seleccionado de O, NR<sup>3</sup>, S, SO, SO<sub>2</sub>, CO, COO, OCO, CONR<sup>3</sup>, NR<sup>3</sup>CO y en donde 1 hasta 5 átomos de hidrógeno se pueden reemplazar por Hal, NR<sup>3</sup>R<sup>4</sup> o NO<sub>2</sub>;

Hal denota F, Cl, o I;

20 Het denota un anillo aromático, saturado o no saturado, siendo monocíclico o bicíclico o bicíclico fusionado y que tiene 3 hasta 8 miembros y que contiene 1 hasta 4 heteroátomos seleccionados de N, O y S, que puede ser sustituido por 1 hasta 3 sustituyentes seleccionados de R<sup>5</sup>, Hal y OR<sup>3</sup>;

Ar denota un anillo aromático carbocíclico de 6 miembros o un sistema de anillo fusionado o no fusionado aromático bicíclico, que está opcionalmente sustituido por 1 hasta 3 sustituyentes independientemente seleccionados de R<sup>5</sup>, OR<sup>3</sup> y Hal;

Cyc denota un anillo carbocíclico saturado que tiene desde 3 hasta 8 átomos de carbono que está opcionalmente sustituido por 1 hasta 3 sustituyentes independientemente seleccionados de R<sup>5</sup> o Hal o OH;

5 m y n denota independientemente uno del otro 0, 1, 2 o 3.

y solvatos, sales, tautómeros, enantiómeros, racematos y estereoisómeros, farmacéuticamente utilizables de los mismos, que incluyen mezclas de los mismos en todas las relaciones y compuestos de la fórmula I, en donde uno o más átomos H se reemplazan por D (deuterio).

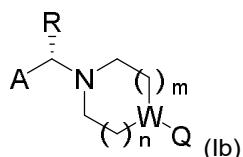
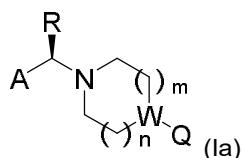
10 Otro aspecto de la invención se refiere a un compuesto de fórmula (I) según la invención para uso como medicamento.

Otro aspecto de la invención se refiere a un compuesto de fórmula (I) según la invención y solvatos, sales, tautómeros, enantiómeros, racematos y estereoisómeros, farmacéuticamente utilizables de los mismos, incluyendo mezclas de los mismos en todas las proporciones para su uso en un tratamiento de una condición seleccionada de enfermedades neurodegenerativas, diabetes y cáncer.

15 Otro aspecto de la invención se refiere a un método para inhibir una glucosidasa, en el que un sistema que expresa la glicosidasa se pone en contacto con un compuesto según la invención en condiciones in vitro tales que la glicosidasa es inhibida.

Otro aspecto de la invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende como ingrediente activo activo un compuesto según la invención junto con adyuvantes y/o excipientes farmacéuticamente tolerables, opcionalmente en 20 combinación con uno o más ingredientes activos adicionales.

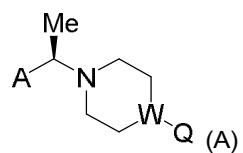
Especificamente, la fórmula (I) incluye los dos siguientes enantiómeros de la fórmula Ia y Ib:

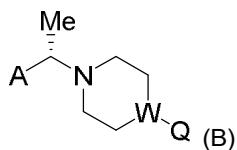


en donde A, R, W, Q, n y m tienen el significado dado anteriormente.

25 A lo largo de la especificación, R en la fórmula I, Ia y Ib es preferiblemente metilo. Los índices m y n en la fórmula I, Ia y Ib son preferiblemente simultáneamente 1.

Más preferiblemente, los compuestos de la fórmula I son los compuestos de la fórmula A y B:





Si los grupos individuales, tal como T, se producen más de una vez en un compuesto de la fórmula I, pueden tener los mismos o diferentes significados de acuerdo con la respectiva definición de ese grupo.

Los compuestos preferidos de la presente invención se usan preferiblemente en su forma no racémica, esto es como compuestos enantioméricamente puros o sus mezclas enantioméricamente enriquecidas de los enantiómeros. Si R es un alquilo de cadena recta o ramificada no sustituido que tiene 1 hasta 6 átomos de carbono, tal como metilo, etilo, n-propilo o iso-butilo, los enantiómeros S de compuestos de la fórmula I son preferidos. Muy preferidas son las fórmulas Ib y B.

En general, los compuestos de la fórmula I son preferidos que contienen uno o más grupos preferidos tal como R' hasta R<sup>8</sup> o R<sup>3</sup> hasta R<sup>7</sup> o indices tal como m o n. Compuestos de la fórmula I son los más preferidos, los grupos más preferidos o indices que contienen.

Si los sustituyentes, tal como el grupo R<sup>8</sup>, se conectan al resto de la molécula a través de un heteroátomo, el átomo de conexión en el grupo respectivo es preferiblemente un átomo de carbono o el grupo respectivo es H.

La invención también se refiere al uso de compuestos de la fórmula (I) como un medicamento.

En el significado de la presente invención, el compuesto se define para incluir solvatos, tautómeros, enantiómeros, racematos y estereoisómeros, farmacéuticamente utilizables de los mismos, que incluyen mezclas de los mismos en todas las relaciones.

El término "solvatos" de los compuestos se entiende que significa aducciones de moléculas de solvente inerte sobre los compuestos, que se forman debido a su fuerza de atracción mutua. Los solvatos son, por ejemplo, mono- o dihidratos o alcóxidos. La invención también comprende solvatos de sales de los compuestos de acuerdo con la invención.

Los compuestos de la invención se pueden presentar en la forma de sus isómeros de enlaces dobles isómeros E o Z puros, o en la forma de mezclas de estos isómeros de enlaces dobles. Siempre que sea posible, los compuestos de la invención pueden ser en la forma de los tautómeros, tal como tautómeros ceto-enol. Todos los estereoisómeros de los compuestos de la invención se contemplan, ya sea en una mezcla o en forma pura o sustancialmente pura. Los compuestos de la invención pueden tener centros asimétricos en cualquiera de los átomos de carbono. Por consiguiente, pueden existir en la forma de sus racematos, en la forma de los enantiómeros puros y/o diastereómeros o en la forma de mezclas de estos enantiómeros y/o diastereómeros. Las mezclas pueden tener cualquier relación de mezcla deseada de los estereoisómeros. Por lo tanto, por ejemplo, los compuestos de la invención que tienen uno o más centros de quiralidad y que se producen como racematos o como mezclas de diastereómeros se pueden dividir por métodos conocidos per se en sus isómeros puros ópticos, esto es enantiómeros o diastereómeros. La separación de los compuestos de la invención puede ocurrir por separación de columna en fases quirales o no quirales o por recristalización de un opcionalmente solvente ópticamente activo o con el uso de un base o ácido ópticamente activo o por derivatización con un reactivo ópticamente activo tal como, por ejemplo, un alcohol ópticamente activo, y eliminación posterior del radical.

La invención también se refiere al uso de mezclas de los compuestos de acuerdo con la invención, por ejemplo, mezclas de dos diastereómeros, por ejemplo en la relación 1:1, 1:2, 1:3, 1:4, 1:5, 1:10, 1:100 or 1:1000. Estos son particularmente preferiblemente mezclas de compuestos estereoisoméricos.

Una mezcla enantioméricamente enriquecida denota un compuesto de la fórmula (I) o fórmula relacionada que tiene un exceso enantiomérico, cuando se mide por métodos bien conocidos por un experto en la técnica, de 10% o más, preferiblemente 50% o más, y más preferiblemente más de 95%. Más preferiblemente una mezcla enantioméricamente enriquecida denota un compuesto de la fórmula (I) o fórmulas relacionadas que tienen un exceso enantiomérico de más del 98%.

Las nomenclaturas como se usan en la presente para definir compuestos, especialmente los compuestos de acuerdo con la invención, es en general sobre la base de las reglas de la organización IUPAC para compuestos químicos y especialmente compuestos orgánicos. Los compuestos de la invención se han nombrado de acuerdo con los estándares usados en el programa AutoNom 2000 o ACD Lab Versión 12.01. La determinación de la estereoquímica (S) o (R) se realiza usando reglas estándares de las nomenclaturas bien conocidas por un experto en la técnica. Los términos indicados para la explicación de los compuestos anteriores de la invención siempre, a menos que se indique de otra manera en la descripción o en las reivindicaciones, tienen los siguientes significados:

El término "no sustituido" significa que el radical correspondiente, grupo o porción no tiene sustituyentes. El término "sustituido" significa que el radical correspondiente, grupo o porción tiene uno o más sustituyentes. Donde un radical que tiene una pluralidad de sustituyentes, y una selección de diversos sustituyentes se especifica, los sustituyentes se seleccionan independientemente uno de otro y no necesitan ser idénticos. A pesar de que un radical tiene una pluralidad de un sustituyente designado específico la expresión de tal sustituyente puede ser diferente uno del otro (por ejemplo, metilo y etilo). Se entenderá en consecuencia que una múltiple sustitución por cualquier radical de la invención puede implicar radicales idénticos o diferentes. Por lo tanto, si los radicales individuales se presentan varias veces dentro de un compuesto, los radicales adoptan los significados indicados, independientemente uno de otro.

El término "alquilo" o "grupo alquilo" se refiere a radicales de hidrocarburo saturados o no saturados acíclicos, que pueden ser cadena recta o ramificada y preferiblemente tienen 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10 átomos de carbono, esto es alquilenos C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>. Ejemplos de radicales de alquilo adecuados son metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, 1,1-, 1,2- o 2,2-dimetil-propilo, 1-etilpropilo, 1-etil-1-metilpropilo, 1-etil-2-metilpropilo, 1,1,2- o 1,2,2-trimetilpropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, tert-butilo, 1-, 2- o 3-metilbutilo, 1,1-, 1,2-, 1,3-, 2,2-, 2,3- o 3,3-dimetilbutilo, 1- o 2-etilbutilo, n-pentilo, iso-pentilo, neo-pentilo, tert-pentilo, 1-, 2-, 3- o -metil-pentilo, n-hexilo, 2-hexilo, isohexilo, n-heptilo, n-octilo, n-nonilo, n-decilo, n-undecilo, n-dodecilo, n-tetradecilo, n-hexadecilo, n-octadecilo, n-icosanilo, n-docosanilo.

En una modalidad de la invención, A denota alquilo no ramificado o ramificado que tiene 1-10 átomos C, en los cuales 1-7 átomos H se pueden reemplazar independientemente uno del otro por Hal. Una modalidad preferida de A denota alquilo no ramificado o ramificado que tiene 1-6 átomos C, en los cuales 1-4 átomos se pueden reemplazar independientemente uno del otro por Hal. En una modalidad más preferida de la invención, A denota alquilo no ramificado o ramificado que tiene 1-4 átomos C, en los cuales 1-3 átomos H se pueden reemplazar independientemente uno del otro por Hal, particularmente por F y/o Cl. Lo más preferido es que A denota alquilo no ramificado o ramificado que tiene 1-6 átomos C. Altamente preferido es alquilo C<sub>1-4</sub>. Un radical alquilo C<sub>1-4</sub> es por ejemplo un metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, tert-butilo, sec-butilo, tert-butilo, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, pentafluoroetilo, 1,1,1-trifluoroetilo o bromometilo, especialmente metilo, etilo, propilo o trifluorometilo. Se entenderá que la respectiva donación de A es independientemente uno de otra en cualquier radical de la invención.

Los términos "cicloalquilo" o "Cyc" para los propósitos de esta invención se refieren a grupos/radicales de hidrocarburo cílicos no aromáticos saturados y parcialmente insaturados, que tienen 1 hasta 3 anillos, que contienen 3 hasta 20, preferiblemente 3 hasta 12, más preferiblemente 3 hasta 9 átomos de carbono. El radical cicloalquilo también puede ser parte de un sistema bi- o policíclico, donde, por ejemplo, el radical cicloalquilo se fusiona a un radical arilo, heteroarilo o heterociclico como se definió en el presente documento por cualquiera de los miembros de anillo posibles y deseables. El enlace a los compuestos de la fórmula general (I) se puede efectuar por medio de cualquier miembro de anillo posible del radical cicloalquilo. Ejemplos de radicales cicloalquilos adecuados son ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo, ciclodecilo, ciclohexenilo, ciclopentenilo y ciclooctadienilo.

En una modalidad de la invención, Cyc denota cicloalquilo que tiene 3-7 átomos C, en los cuales 1-4 átomos H se pueden reemplazar independientemente uno de otro por Hal. Se prefiere cicloalquilo C<sub>3-C7</sub>. Más preferido es cicloalquilo C<sub>4-C7</sub>. Más preferido es cicloalquilo C<sub>5-C7</sub>, esto es ciclopentilo, ciclohexilo o cicloheptilo, altamente preferiblemente ciclohexilo. Se entenderá que la respectiva donación de Cyc es independientemente uno de otro en cualquier radical de la invención.

El término "arilo" o "carboarilo" para los propósitos de esta invención se refiere a sistemas de un hidrocarburo aromático mono o policíclico que tienen 3 hasta 14, preferiblemente 3-12, más preferiblemente 4 hasta 12, más preferiblemente 5 hasta 10, altamente preferiblemente 6 hasta 8 átomos de carbono, que pueden ser opcionalmente sustituidos. El término "arilo" también incluye sistemas en los cuales el ciclo aromático es parte de un sistema bi o policíclico saturado, parcialmente insaturado y/o aromático, tal como donde el ciclo aromático se fusiona a un grupo arilo, cicloalquilo, heteroarilo o heterociclico como se definió en la presente por medio de cualquier miembro de anillo

deseado y posible del radical arilo. El enlace a los compuestos de la fórmula general (I) se puede efectuar por medio de cualquier miembro de anillo posible del radical arilo. Ejemplos de radicales arilo adecuados son fenilo, bifenilo, naftilo, 1-naftilo, 2-naftilo y antracenilo, pero del mismo modo indanilo, indenilo o 1,2,3,4-tetrahidronaftilo. Los carboarilos preferidos de la invención son fenilo opcionalmente sustituido, naftilo y bifenilo, más preferiblemente carboarilo monocíclico opcionalmente sustituido que tiene 6-8 átomos C, más preferiblemente fenilo opcionalmente sustituido.

Ar y aril se seleccionan preferiblemente del siguiente grupo: fenilo, o-, m- o p-tolilo, o-, m- o p-etylfenilo, o-, m- o p-propilfenilo, o-, m- o p-isopropilfenilo, o-, m- o p-tert-butilfenilo, o-, m- o p-hidroxifenilo, o-, m- o p-metoxifenilo, o-, m- o p-etoxyfenilo, o-, m- o p-fluorofenilo, o-, m- o p-bromofenilo, o-, m- o p-clorofenilo, o-, m- o p-sulfonamidofenilo, o-, m- o p-(N-metil-sulfonamido)fenilo, o-, m- o p-(N,N-dimetil-sulfonamido)-fenilo, o-, m- o p-(N-ethyl-N-metil-sulfonamido)fenilo, o-, m- o p-(N,N-diethyl-sulfonamido)-fenilo, particularmente 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- o 3,5-difluorofenilo, 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- o 3,5-diclorofenilo, 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- o 3,5-dibromofenilo, 2,3,4-, 2,3,5-, 2,3,6-, 2,4,6- o 3,4,5-triclorofenilo, 2,4,6-trimetoxifenilo, 2-hidroxi-3,5-diclorofenilo, p-yodofenilo, 4-fluoro-3-clorofenilo, 2-fluoro-4-bromofenilo, 2,5-difluoro-4-bromofenilo, 3-bromo-6-metoxifenilo, 3-cloro-6-metoxifenilo o 2,5-dimetil-4-clorofenilo.

Independientemente de otras sustituciones, Het denota preferiblemente 2- o 3-furilo, 2- o 3-tienilo, 1-, 2- o 3-pirrolilo, 1-, 2-, 4- o 5-imidazolilo, 1-, 3-, 4- o 5-pirazolilo, 2-, 4- o 5-oxazolilo, 3-, 4- o 5-isoxazolilo, 2-, 4- o 5-tiazolilo, 3-, 4- o 5-isotiazolilo, 2-, 3- o 4-piridilo, 2-, 4-, 5- o 6-pirimidinilo, además preferiblemente 1,2,3-triazoM-, -4- o -5-ilo, 1-, 2,4-triazo-, -3- o 5-ilo, 1- o 5-tetrazolilo, 1,2,3-oxadiazol-4- o -5-ilo, 1,2,4-oxadiazol-3- o -5-ilo, 1-, 3,4- tiadiazol-2- o -5-ilo, 1-, 2,4-tiadiazol-3- o -5-ilo, 1,2,3-tiadiazol-4- o -5-ilo, 3- o 4-piridazinilo, pirazinilo, 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6- o 7-indolilo, 4- o 5-iso-5-indolilo, indazolilo, 1-, 2-, 4- o 5-benzimidazolilo, 1-, 3-, 4-, 5-, 6- o 7-benzo- pirazolilo, 2-, 4-, 5-, 6- o 7-benzoxazolilo, 3-, 4-, 5-, 6- o 7-benzisoxazolilo, 2-, 4-, 5-, 6- o 7-benzotiazolilo, 2-, 4-, 5-, 6- o 7-benzisotiazolilo, 4-, 5-, 6- o 7-benz-2,1,3-oxadiazolilo, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- o 8-quinolilo, 1-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- o 8-isoquinolilo, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- o 8-cinnolinilo, 2-, 4-, 5-, 6-, 7- o 8-quinazolinilo, 5- o 6-quinoxalinilo, 2-, 3-, 5-, 6-, 7- o 8-2H-benzo-1,4-oxazinilo, además preferiblemente 1,3-benzodioxol-5-ilo, 1,4-benzodioxan-6-ilo, 2,1,3-benzotiadiazol-4-, -5-ilo o 2,1,3-benzoxadiazol-5-ilo, azabiciclo-[3.2.1]octilo o dibenzofuranilo.

Los radicales heterocíclicos también pueden estar parcialmente o completamente hidrogenados.

Independientemente de otras sustituciones, Het también puede así denotar, preferiblemente, 2,3-dihidro-2-, -3-, -4- o -5-furilo, 2,5-dihidro-2-, -3-, -4- o 5-furilo, tetra-hidro-2- o -3-furilo, 1,3-dioxolan-4-ilo, tetrahidro-2- o -3-tienilo, 2,3-dihidro-1-, -2-, -3-, -4- o -5-pirrolilo, 2,5-dihidro-1-, -2-, -3-, -4- o -5-pirrolilo, 1-, 2- o 3-pirrolidinilo, tetrahidro-1-, -2- o -4-imidazolilo, 2,3-dihidro-1-, -2-, -3-, -4- o -5-pirazolilo, tetrahidro-1-, -3- o -4-pirazolilo, 1,4-dihidro-1-, -2-, -3- o -4-piridilo, 1,2,3,4-tetrahidro-1-, -2-, -3-, -4-, -5- o -6-piridilo, 1-, 2-, 3- o 4-piperidinilo, 2-, 3- o 4-morfolinilo, tetrahidro-2-, -3- o -4-piranilo, 1,4-dioxanilo, 1,3-dioxan-2-, -4- o -5-ilo, hexahidro-1-, -3- o -4- piridazinilo, hexahidro-1-, -2-, -4- o -5-pirimidinilo, 1-, 2- o 3-piperazinilo, 1,2,3,4-tetrahidro-1-(2-, -3-, -4-, -5-, -6-, -7- o -8-quinolilo, 1,2,3,4-tetra-hidro-1-, -2-, -3-, -4-, -5-, -6-, -7- o -8-isoquinolilo, 2-, 3-, 5-, 6-, 7- o 8- 3,4-dihidro-2H-benzo-1,4-oxazinilo, además preferiblemente 2,3-metileno-dioxifenilo, 3,4-metilenodioxifenilo, 2,3-etilenodioxifenilo, 3,4-etenodioxifenilo, 3,4-(difluorometilenodioxi)fenilo, 2,3-dihidro-benzofuran-5- o 6-ilo, 2,3-(2-oxometilenodioxi)fenilo o también 3,4-di-hidro-2H-1,5-benzodioxepin-6- o -7-ilo, además preferiblemente 2,3-dihidrobenzofuranilo, 2,3-dihidro-2-oxofuranilo, 3,4-dihidro-2-oxo-1H-quinazolinilo, 2,3-dihidrobenzoxazolilo, 2-oxo-2,3-dihidrobenzoxazolilo, 2,3-dihidrobenzimidazolilo, 1,3-dihidroindol, 2-oxo-1,3-dihidroindol o 2-oxo-2,3-dihidrobenzimidazolilo.

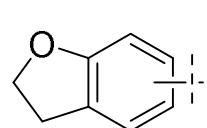
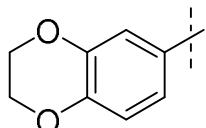
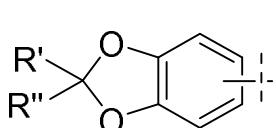
Het preferiblemente denota piperidinilo, 4-hidroxipiperidinilo, piperazinilo, 4-metilpiperazinilo, pirrolidinilo, morfolinilo, dihidro-pirazolilo, dihidro-piridilo, dihidropiranilo, furilo, tienilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, piridilo, pirimidinilo, triazolilo, tetrazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, piridazinilo, pirazinilo, quinolilo, isoquinolilo, benzimidazolilo, benzotiazolilo, indolilo, benzo-1,3-dioxolilo, 2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxinilo, indazolilo o benzotiadiazolilo, cada uno de los cuales es no sustituido o mono-, di- o trisustituido.

El término "halógeno", "átomo de halógeno", "sustituyente de halógeno" o "Hal" para los propósitos de esta invención se refieren a uno o, en su caso, una pluralidad de átomos de flúor (F, fluoro), bromo (Br, bromo), cloro (Cl, cloro) o yodo (I, yodo). Las designaciones "dihalógeno", "trihalógeno" y "perhalógeno" se refiere respectivamente a dos, tres y cuatro sustituyentes, donde cada sustituyente se pueden seleccionar independientemente del grupo que consiste de flúor, cloro, bromo y yodo. Halógeno preferiblemente significa un átomo de flúor, cloro o bromo. El flúor y cloro son más preferidos, particularmente cuando los halógenos están sustituidos en un grupo alquilo (haloalquilo) o alcoxi (por ejemplo, CF<sub>3</sub> y CF<sub>3</sub>O). Se entenderá que la respectiva donación de Hal es independientemente uno de otro en cualquier radical de la invención.

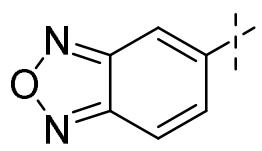
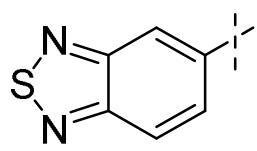
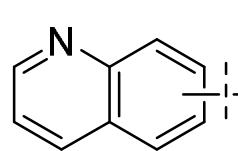
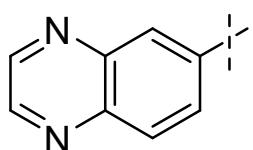
R es preferiblemente alquilo de cadena recta que tiene 1 hasta 4 átomos de carbono, en donde 1 hasta 5 átomos de hidrógeno se puede reemplazar por Hal o OH. Más preferiblemente R es metilo o etilo, y más preferiblemente metilo.

W es preferiblemente N.

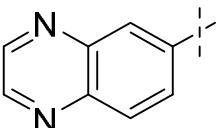
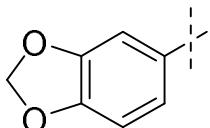
A preferiblemente denota uno de los siguientes grupos:



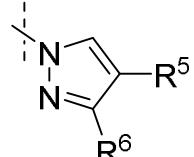
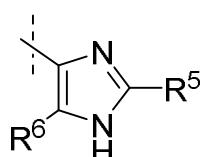
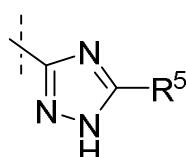
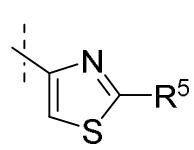
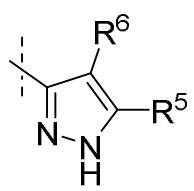
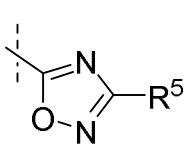
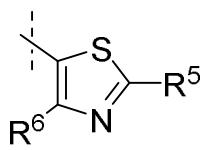
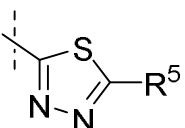
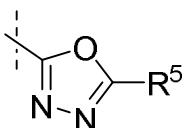
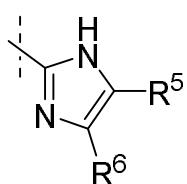
5

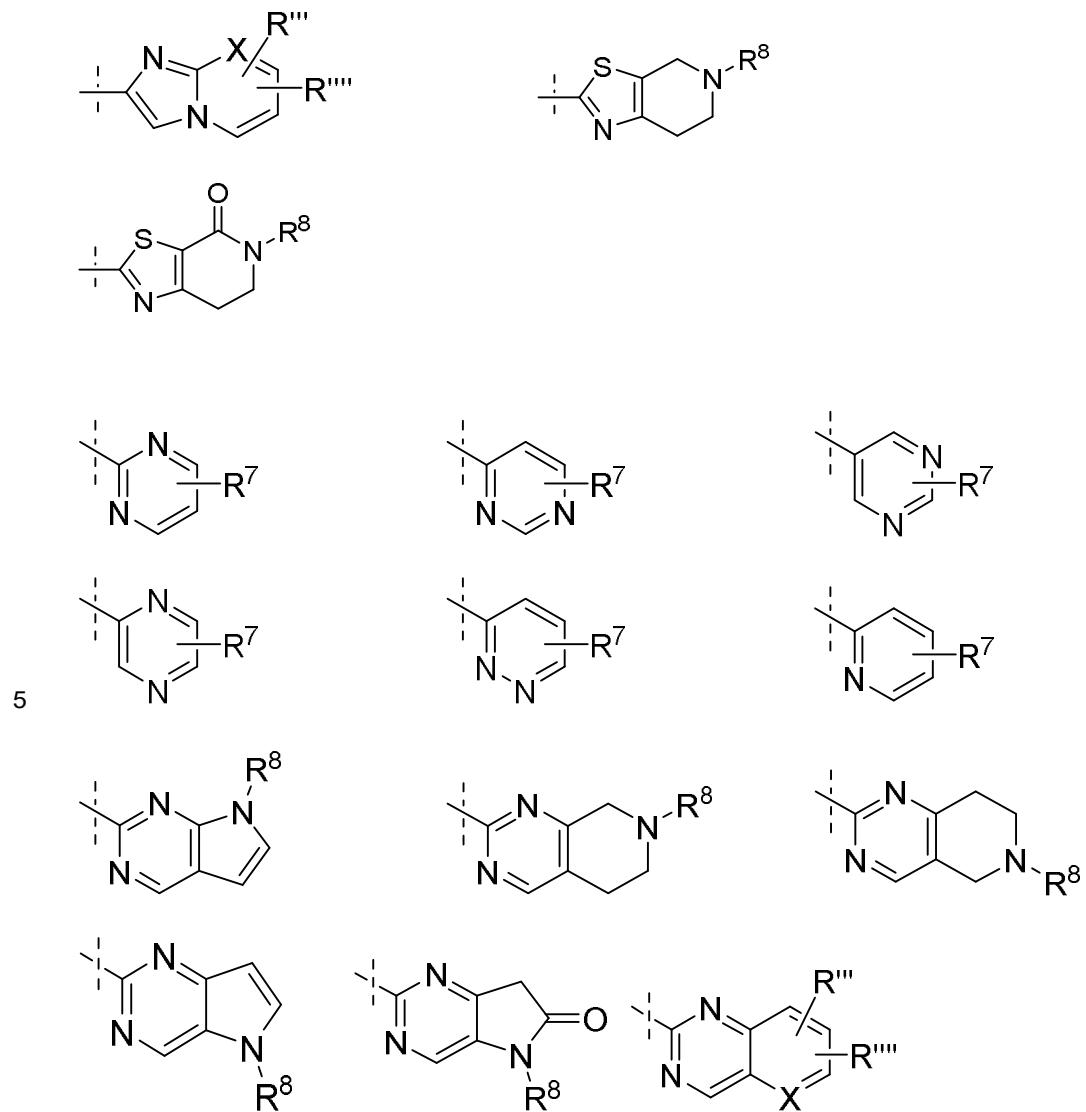


A especialmente se prefiere uno de los siguientes grupos:



10 Q es preferiblemente

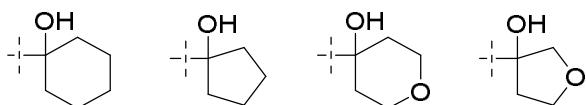




R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup> son preferiblemente independientemente H, Hal, NR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>, NO<sub>2</sub>, fenilo, 2-,3- o 4-hidroxi o metoxifenilo, alquilo, preferiblemente metilo, etilo, isopropilo, isobutilo, tert-butilo, CF<sub>3</sub>, alcoxi (Oalquilo), preferiblemente metoxi o etoxi, hidroxialquileno, preferiblemente CH<sub>2</sub>OH, alcoxialquileno preferiblemente CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>, COOH, COOAlquilo, preferiblemente COOCH<sub>3</sub>, COOCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, CONHalquilo, preferiblemente CONHCH<sub>3</sub>, CONHCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, CONHisopropilo, CONHciclohexilo, CONH<sub>2</sub>, CON(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, NHCOalquilo, preferiblemente NHCOCH<sub>3</sub>, NHCOCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, NHCOPropilo, NHCOisopropilo, NHCOciclopropilo, NHCO-4-Cloro-fenilo, NHCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, NHCOCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH, CO-N-morfolinilo, CON(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, CO-1-piperidinilo, CO-4-hidroxi-1-piperidinilo, CO-1-piperazinilo, CO-4-metil-1-piperazinilo, CH<sub>2</sub>-N-morfolinilo, CH<sub>2</sub>N(H)COCH<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)COCH<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, NH<sub>2</sub>, CH(OH)CH<sub>3</sub>, CH(OR<sup>3</sup>)CH<sub>3</sub>

Más preferiblemente, uno de R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup> es H.

R<sup>7</sup> tiene preferiblemente el significado de R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup>. Más preferiblemente, R<sup>7</sup> es H, OCH<sub>3</sub>, CH<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, CF<sub>3</sub>, Hal, preferiblemente Cl, I, F, NH<sub>2</sub>, NO<sub>2</sub>, CONHalquilo, preferiblemente CONHCH<sub>3</sub>, CON(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, NHCOalquilo tal como NHCOCH<sub>3</sub>, NHHalquilo, tal como NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, COOalquilo, preferiblemente COOCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, hidroxialquileno, preferiblemente CH<sub>2</sub>OH, CH(CH<sub>3</sub>)OH, C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>OH, ciclohexilo, ciclopentilo, morfolinilo, tetrahidrofuranilo. Preferiblemente ciclohexilo, ciclopentilo, morfolinilo, tetrahidrofuranilo son sustituidos por OH. Más preferidos son:



R<sup>8</sup> es preferiblemente H, COalquilo o alquilo. Más preferiblemente, R<sup>8</sup> es H, COMetilo o metilo.

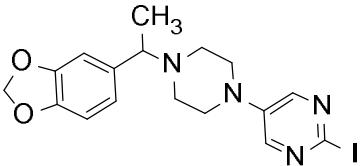
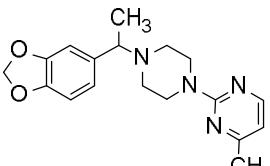
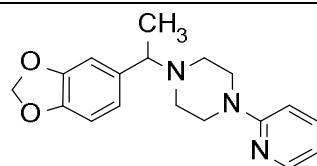
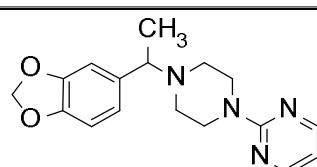
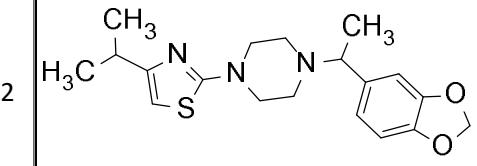
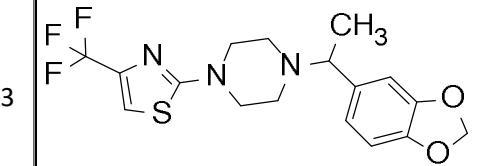
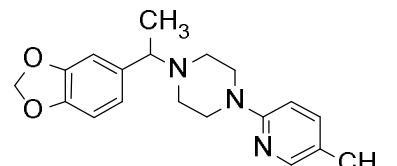
Más preferiblemente, m y n simultáneamente denota 1.

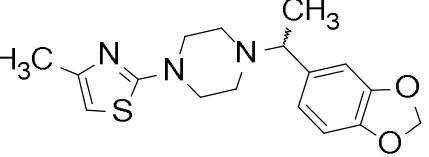
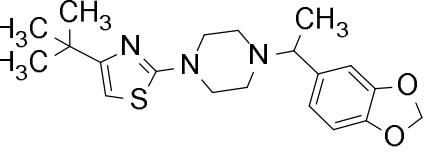
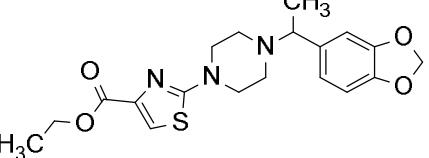
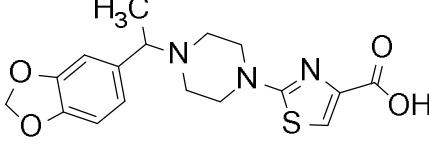
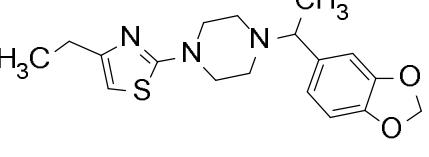
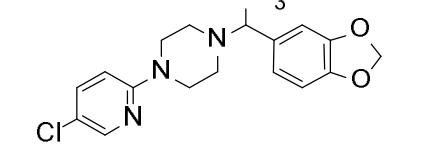
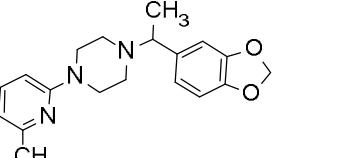
En consecuencia, la materia objeto de la invención se refiere a compuestos de la fórmula (I) como medicamento, en el cual al menos uno de los radicales mencionados anteriormente tiene algún significado, particularmente realizar cualquier modalidad preferida, como se describió anteriormente. Los radicales, que no se especifican explícitamente en el contexto de cualquier modalidad de la fórmula (I), sub-fórmulas de los mismos u otros radicales a ello, se interpretarán para representar cualquiera de las denominaciones respectivas de acuerdo con la fórmula (I) como se describe a continuación para resolver el problema de la invención. Eso significa que los radicales mencionados anteriormente pueden adoptar todos los significados designados como se describe cada uno en el curso anterior o siguiente de la presente especificación, independientemente del contexto que se encuentre, que incluye, pero no se limita a, cualquiera de las modalidades preferidas. Particularmente se entenderá que cualquier modalidad de un cierto radical se puede combinar con cualquier modalidad de uno o más de otros radicales.

Particularmente modalidades altamente preferidas con aquellos compuestos de la fórmula (I) enlistados en la Tabla 1 y/o sales fisiológicamente aceptables de los mismos. Los compuestos 1, 5-7, 12, 13, 15-19, 27-30, 32, 33, 35, 36, 42, 43, 47-50, 56, 57, 59-67, 71, 73-75, 79-81, 84, 85, 90, 92, 109, 130, 135, 139, 140, 149, 175, 191 y 199 son ejemplos de referencia.

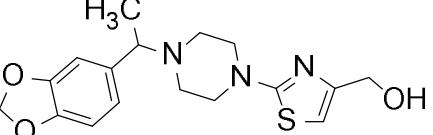
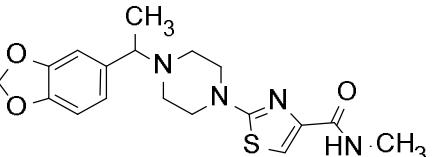
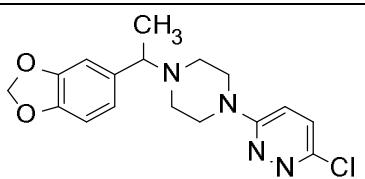
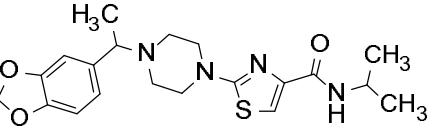
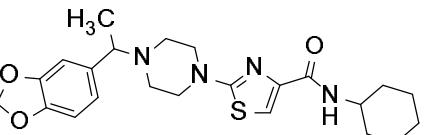
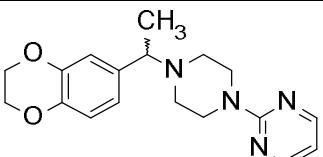
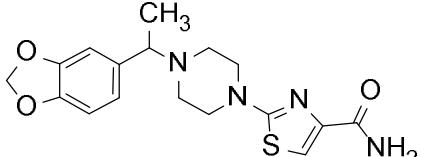
Tabla 1: Compuestos de las fórmulas (I). Ensayo de inhibición de la enzima OGA:

No	Estructura	Especificación de Configuración	OGA IC <sub>50</sub> (M)
1		Racémico	++
2		Racémico	++
3		Racémico	+
4		Racémico	++
5		Racémico	++
6		Racémico	+
7		Racémico	++

8		Racémico	+++
9		Racémico	++
10		Racémico	++
11		Racémico	+++
12		Racémico	++
13		Racémico	++
14		Racémico	++

15		HPLC Quiral Método C: 2do compuesto de elución	+++
16		Racémico	+
17		Racémico	++
18		Racémico	+++
19		Racémico	++
20		Racémico	++
21		Racémico	++

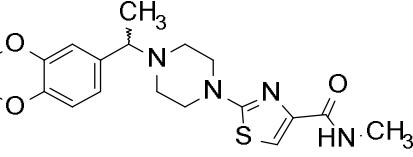
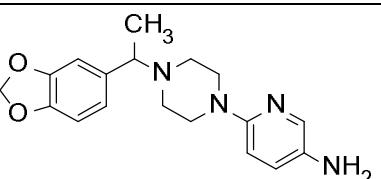
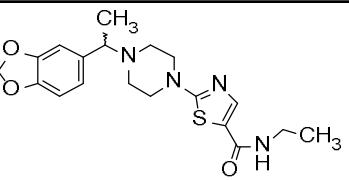
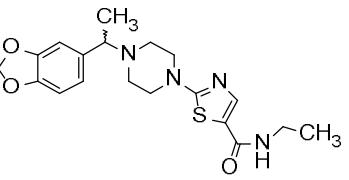
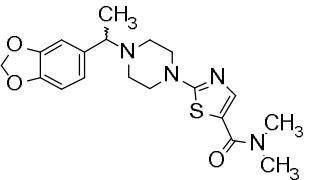
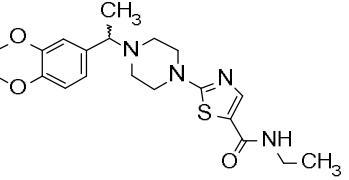
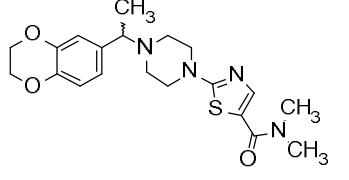
22		Racémico	+++
23		Racémico	+++
24		Racémico	+++
25		Racémico	+++
26		HPLC Quiral Método D: 2do compuesto de elución	+++
27		Racémico	++
28		Racémico	+++

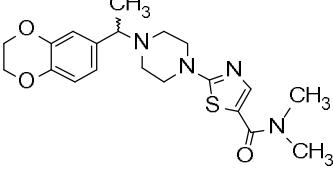
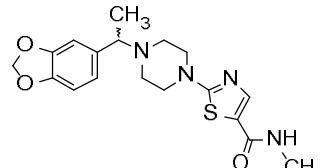
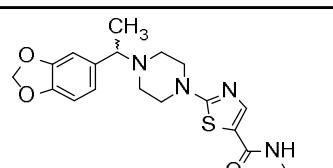
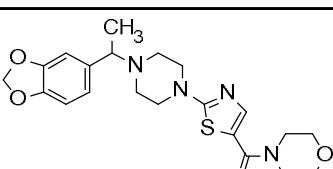
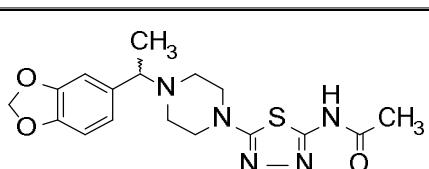
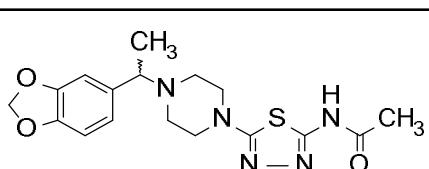
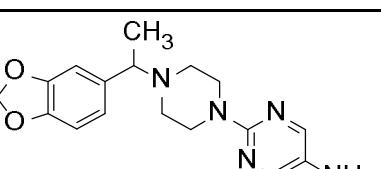
29		Racémico	+++
30		Racémico	+++
31		Racémico	+++
32		Racémico	++
33		Racémico	++
34		HPLC Quiral Método D: 2do compuesto de elución	++++
35		Racémico	+++

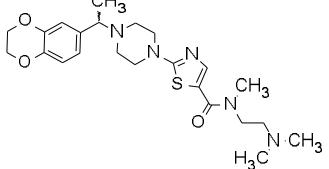
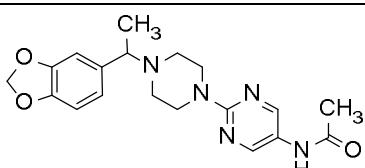
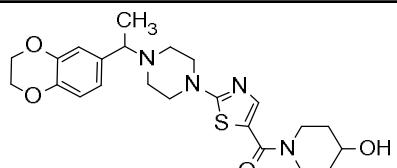
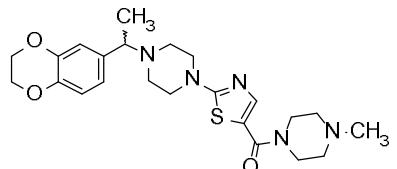
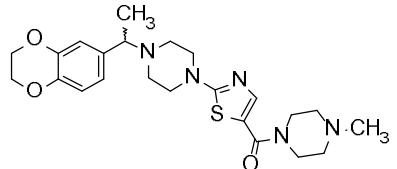
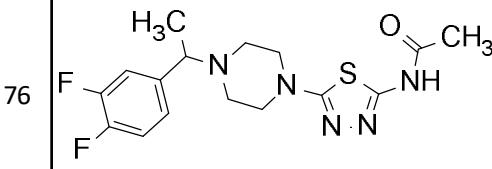
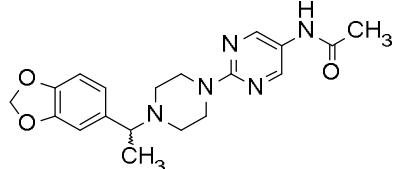
36		Racémico	+++
37		Racémico	++++
38		Racémico	+++
39		Racémico :	+++
40		Racémico	+++
41		Racémico	+++
42		Racémico	++

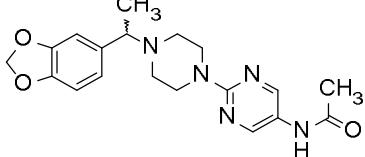
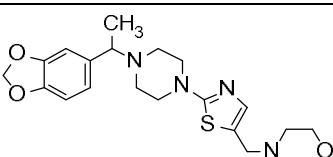
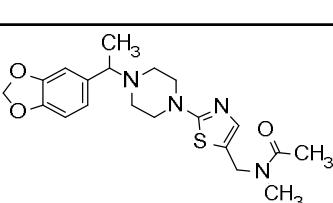
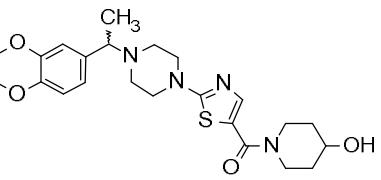
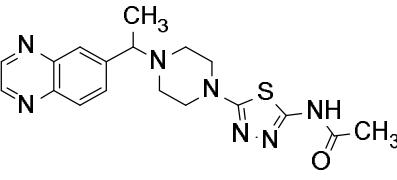
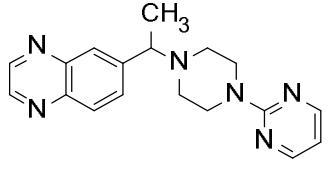
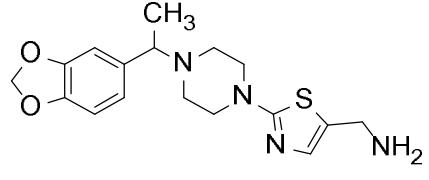
43		Racémico	+++
44		Racémico	++++
45		Racémico	++
46		Racémico	+++
47		Racémico	+++
48		Racémico	++++
49		Racémico	++

50		Racémico	+++
51		Racémico	+++
52		Racémico	++++
53		Racémico	++
54		Racémico	+++
55		Racémico	+++
56		HPLC Quiral Método E: 2do compuesto de elución	++++

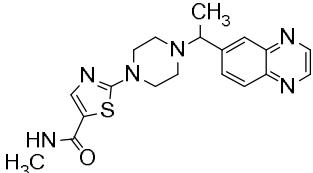
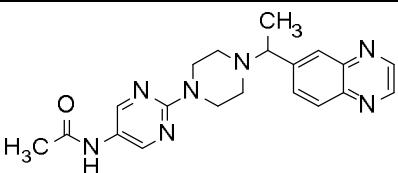
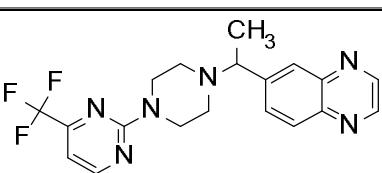
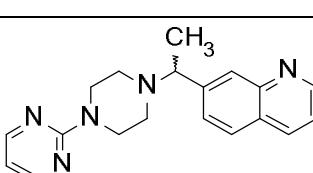
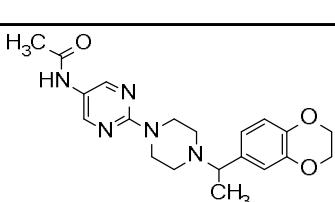
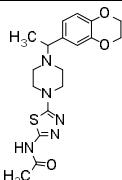
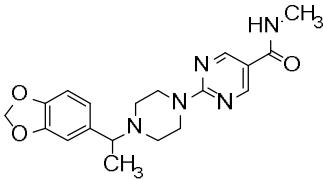
57		HPLC Quiral Método E: 2do compuesto de elución	++++
58		Racémico	+++
59		HPLC Quiral Método D: 1er compuesto de elución	+
60		HPLC Quiral Método D: 2do compuesto de elución	+++
61		HPLC Quiral Método D: 2do compuesto de elución	+++
62		HPLC Quiral Método A: 1er compuesto de elución	+++
63		HPLC Quiral Método D: 1er compuesto de elución	+

64		HPLC Quiral Método D: 2do compuesto de elución	++++
65		HPLC Quiral Método D: 1er compuesto de elución	+
66		HPLC Quiral Método D: 2do compuesto de elución	+++
67		Racémico	+++
68		HPLC Quiral Método D: 1er compuesto de elución	+
69		HPLC Quiral Método D: 2do compuesto de elución	++++
70		Racémico	++

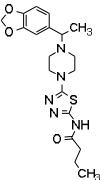
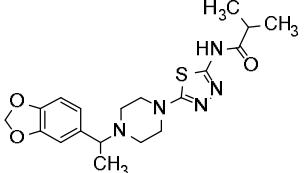
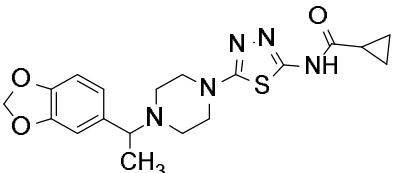
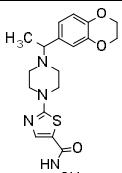
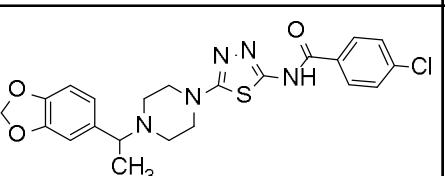
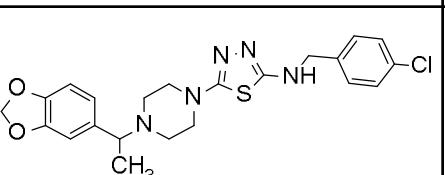
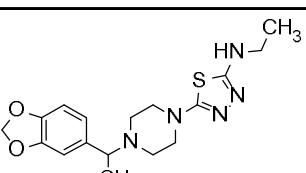
71		HPLC Quiral Método D: 2do compuesto de elución	++++
72		Racémico	++++
73		Racémico	+++
74		HPLC Quiral Método D: 1er compuesto de elución	+
75		HPLC Quiral Método D: 2do compuesto de elución	++++
76		Racémico	+
77		HPLC Quiral Método L: 1er compuesto de elución	+

78		HPLC Quiral Método L: 2do compuesto de elución	++++
79		Racémico	+++
80		Racémico	++++
81		HPLC Quiral Método B: 2do compuesto de elución	++++
82		Racémico	+++
83		Racémico	+++
84		Racémico	+++

85		Racémico	++++
86		Racémico	++++
87		Racémico	+
88		Racémico	+
89		HPLC Quiral Método D: 2do compuesto de elución	++++
90		Racémico	++
91		Racémico	+++

92		Racémico	+++
93		Racémico	++++
94		Racémico	++
95		HPLC Quiral Método D: 2do compuesto de elución	+++
96		Racémico	++++
97		Racémico	++++
98		Racémico	++++

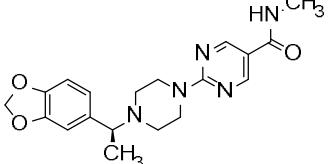
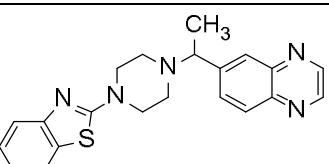
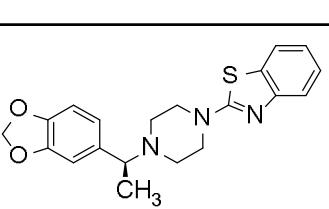
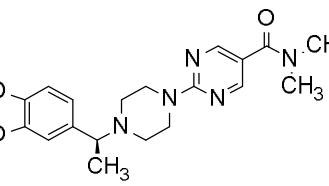
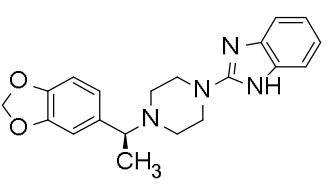
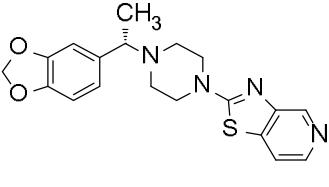
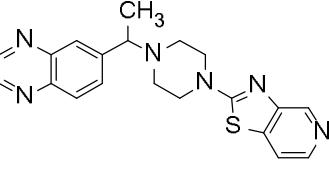
99		Racémico	++++
100		Racémico	++
101		Racémico	++
102		Racémico	+++
103		Racémico	+++
104		HPLC Quiral Método L: 2do compuesto de elución	+++
105		Racémico	++++

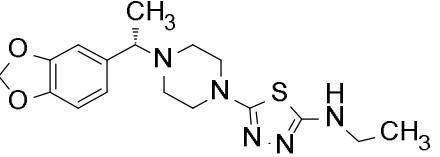
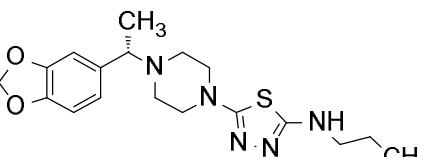
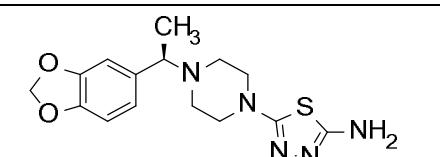
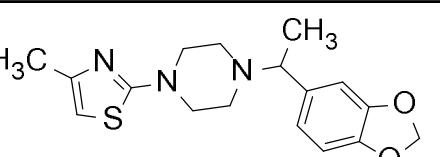
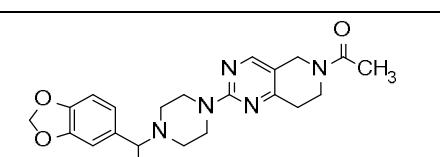
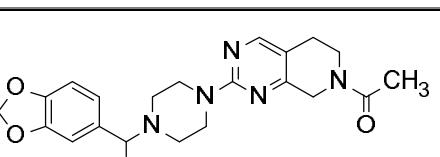
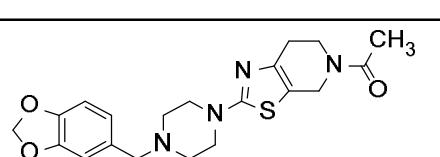
106		Racémico	++++
107		Racémico	++++
108		Racémico	++++
109		Racémico	++++
110		Racémico	+++
111		Racémico	+++
112		Racémico	+++

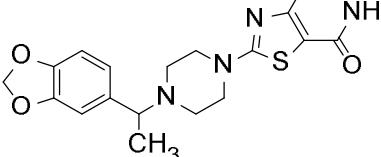
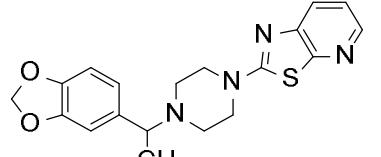
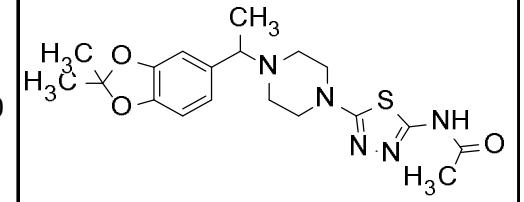
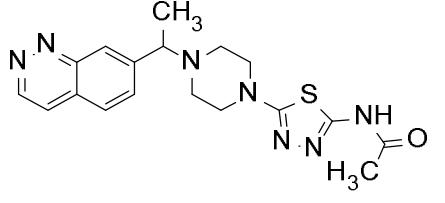
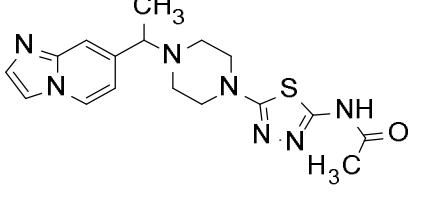
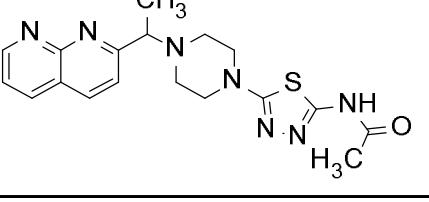
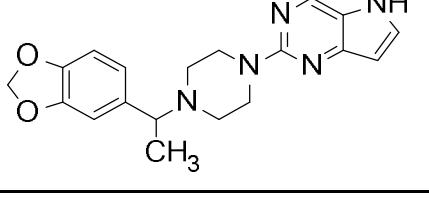
113		Racémico	+++
114		Racémico	++++
115		Racémico	+++
116		Racémico	++++
117		Racémico	++
118		Racémico	++
119		Racémico	+++

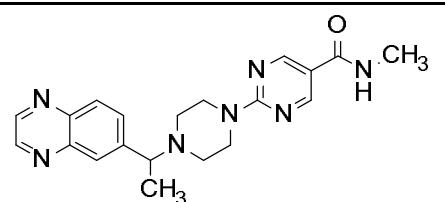
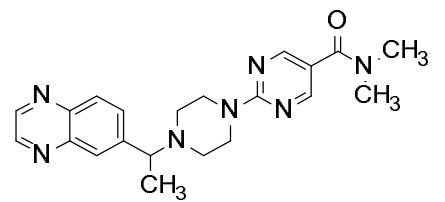
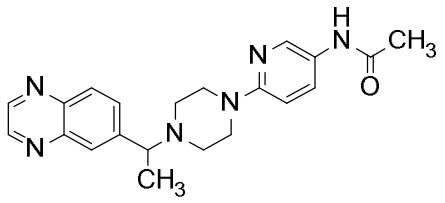
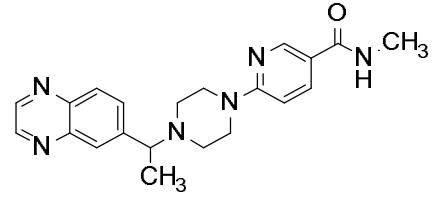
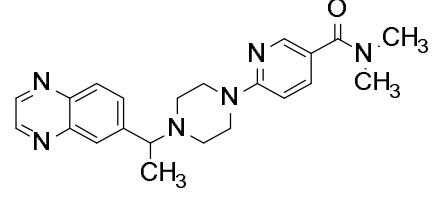
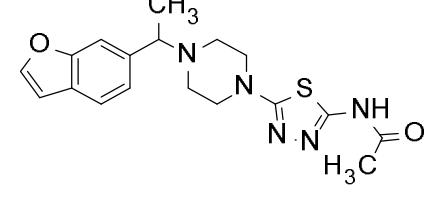
120		Racémico	+++
121		Racémico	+
122		Racémico	++++
123		Racémico	++++
124		Racémico	+
125		Racémico	+
126		Racémico	++

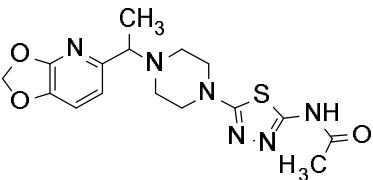
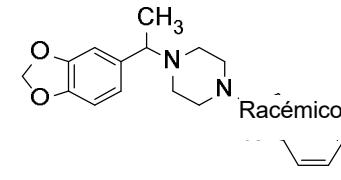
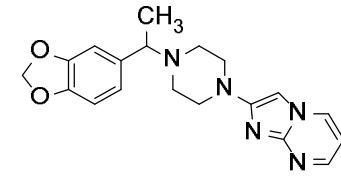
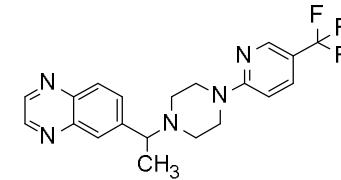
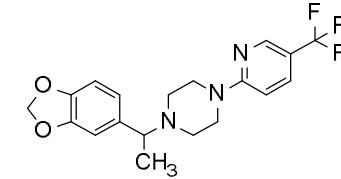
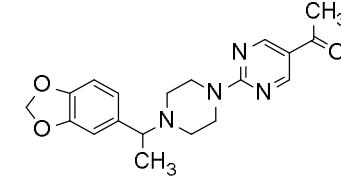
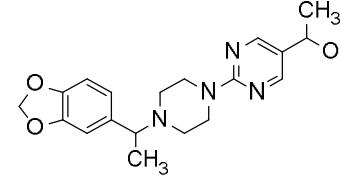
127		Racémico	+
128		Racémico	++++
129		Racémico	++++
130		Racémico	++
131		Racémico	+
132		Configuración S; sintetizado del intermediario 16	++++
133		HPLC Quiral Método D: 2do compuesto de elución	+++

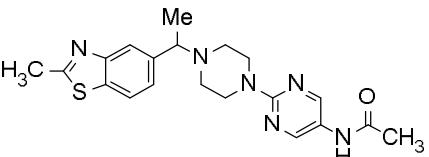
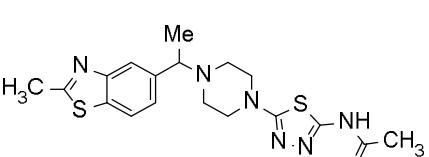
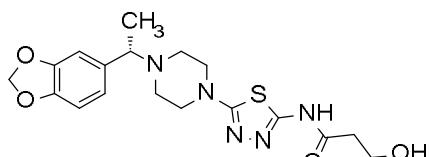
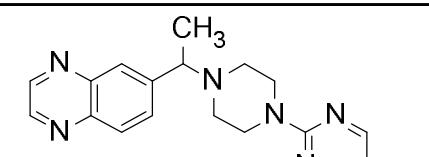
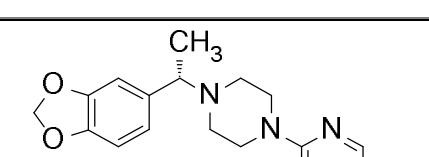
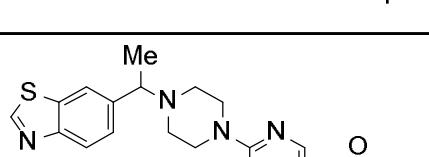
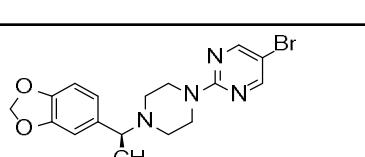
134		Configuración S; sintetizado del intermediario 16	++++
135		Racémico	+
136		Configuración S; sintetizado del intermediario 16	++
137		Configuración S; sintetizado del intermediario 16	++++
138		Configuración S; sintetizado del intermediario 16	+
139		Configuración S; sintetizado del intermediario 16	+++
140		Racémico	++

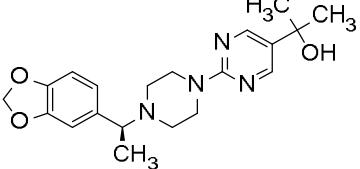
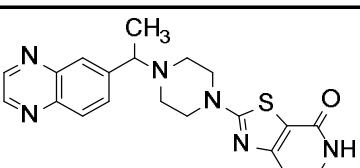
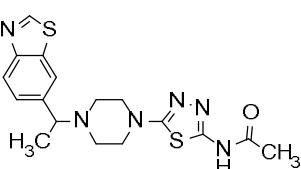
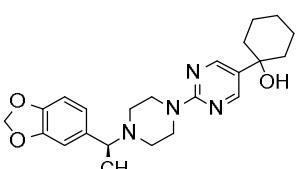
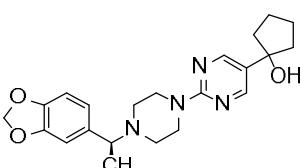
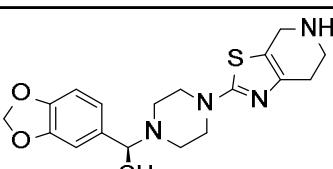
141		Configuración S; sintetizado del intermediario 16	+++
142		Configuración S; sintetizado del intermediario 16	+++
143		Configuración R; sintetizado del intermediario 16	
144		Racémico	++
145			
146			
147			

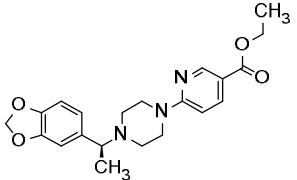
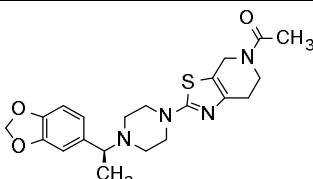
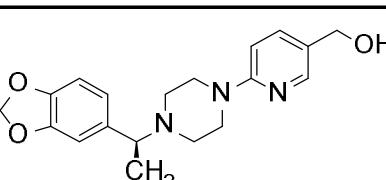
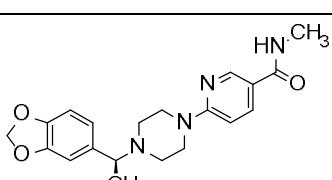
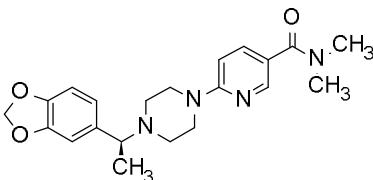
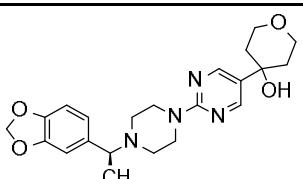
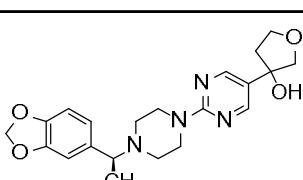
148		Racémico	+++
149			
150			
151			
152			
153			
154			

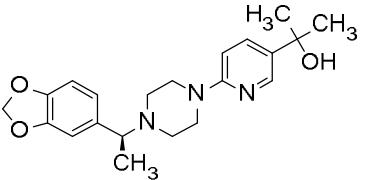
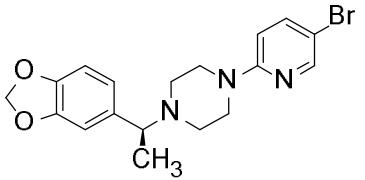
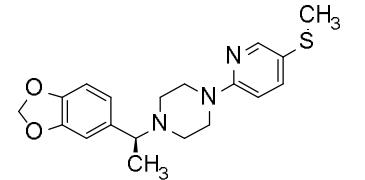
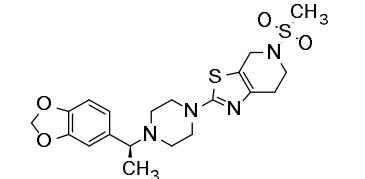
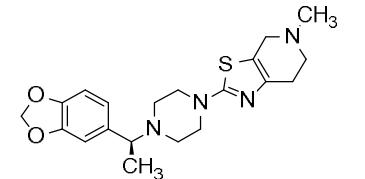
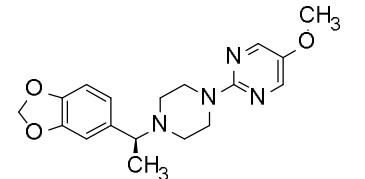
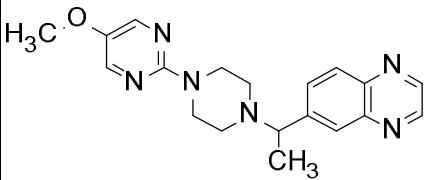
155			
156			
157			
158			
159			
160			
161			

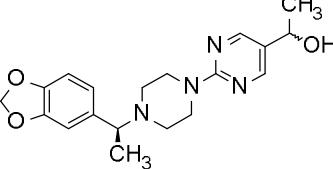
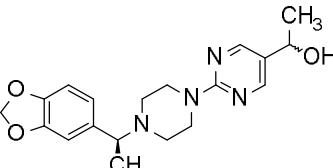
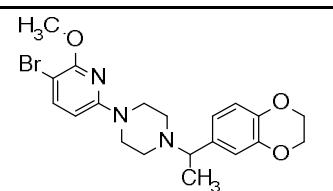
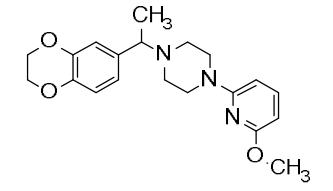
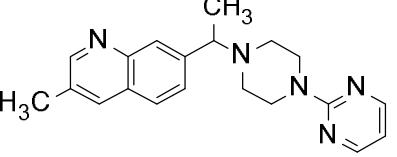
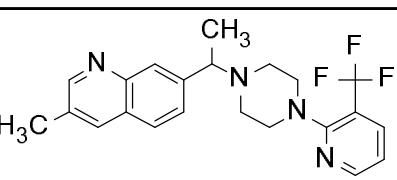
162			
163			
164			
165		Racémico	++
166		Racémico	+++
167		Racémico	++++
168		Racémico	++++

169		Racémico	++++
170		Racémico	++++
171		Configuración S; sintetizado del intermediario 16	++++
172		Racémico	+++
173		Configuración S; sintetizado del intermediario 16	++++
174		Racémico	+
175		Configuración S; sintetizado del intermediario 16	++++

176		Configuración S; sintetizado del intermediario 16	++++
177		Configuración S; sintetizado del intermediario 16	++++
178		Racémico	++
179		Racémico	+
180		Configuración S; sintetizado del intermediario 16	++++
181		Configuración S; sintetizado del intermediario 16	++++
182		Configuración S; sintetizado del intermediario 16	++++

183		Configuración S; sintetizado del intermediario 16	+++
184		Configuración S; sintetizado del intermediario 16	++++
185		Configuración S; sintetizado del intermediario 16	++++
186		Configuración S; sintetizado del intermediario 16	++++
187		Configuración S; sintetizado del intermediario 16	++++
188		Configuración S; sintetizado del intermediario 16	-----
189		Configuración S; sintetizado del intermediario 16	++++

190		Configuración S; sintetizado del intermediario 16	++++
191		Configuración S; sintetizado del intermediario 16	+++
192		Configuración S; sintetizado del intermediario 16	++++
193		Configuración S; sintetizado del intermediario 16	++++
194		Configuración S; sintetizado del intermediario 16	++++
195		Configuración S; sintetizado del intermediario 16	++++
196		Racémico	+++

197		HPLC Quiral Método J: 2do compuesto de elución	++++
198		HPLC Quiral Método J: 1er compuesto de elución	++++
199		Racémico	+++
200		Racémico	+++
201		Racémico	+
202		Racémico	

Intervalo de actividad de los compuestos de la fórmula (I) es el siguiente:

+ 1 hasta 10 µM

++ 0.2 hasta 1 µM

5 +++ 0.2 hasta 0.05 µM

++++ por debajo de 0.05 µM

Como puede verse anteriormente, un número de compuestos de acuerdo con la fórmula I son inhibidores de OGA muy potentes, por ejemplo compuestos del ejemplo 34 (en particular el segundo compuesto de elución (S)-2-(4-(1-(2,3-Dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)etil)piperazin-1-il)pirimidina), 37, 44, 48, 52, 56 (el segundo compuesto de elución (S)-2-(4-(1-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)etil)piperazin-1-il)-N-metiltiazol-4-carboxamida), 69 (el segundo compuesto de

elución (S)-N-(5-(4-(1-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)etil)piperazin-1-il)-1,3,4-tiadiazol-2-il)acetamida), 72 y 75 (el segundo compuesto de elución (S)-(2-(4-(1-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)etil)piperazin-1-il)tiazol-5-il)(4-metilpiperazin-1-il)metanona), 114, 116, 128, 129, 132, 134, 137, 168, 173, 176, 180, 181, 182.

Los compuestos preferidos de la presente invención demuestran propiedades adecuadas para uso como un fármaco.

- 5 En particular tales compuestos preferidos muestran una alta estabilidad de estado sólido, alta estabilidad en la presencia de microsoma hepático, alta estabilidad de oxidación y permeabilidad adecuada. Los compuestos preferidos adicionales de la presente invención demuestran su aptitud como fármacos por actividad biológica potente, tal como el nivel de O-GlcNAcilitación de proteínas totales medidas en extractos de cerebro. Las pruebas relevantes para determinar tales parámetros se conocen por la persona experta en la técnica, por ejemplo estabilidad del estado 10 sólido (Waterman K.C. (2007) *Pharm Res* 24(4); 780–790), estabilidad en la presencia de microsoma hepático (Obach R. S. (1999) *Drug Metab Dispos* 27(11); 1350-135) y la permeabilidad (por ejemplo el ensayo de permeabilidad Caco-2, Calcagno A. M. (2006) *Mol Pharm* 3(1); 87-93); alternativamente, se describen en Ejemplos abajo, tal como Ejemplo B02 que describe la determinación de nivel de O-GlcNAcilitación de proteínas totales medidas 15 en extractos de cerebro. Los compuestos de la presente invención que muestran una alta potencia en ensayos de inhibición OGA y una o más de las propiedades anteriores son especialmente adecuados como un fármaco para las indicaciones mencionadas en la presente especificación.

Los compuestos de acuerdo con la fórmula (I) y los materiales de partida para su preparación, respectivamente, se producen por métodos conocidos per se, como se describe en la literatura, esto es bajo condiciones de reacción que son conocidos y adecuados para tales reacciones.

- 20 El uso también se puede hacer de variantes que se conocen per se, pero no se mencionan con mayor detalle aquí. Si se desea, los materiales de partida también se pueden formar in-situ dejándolos en el estado no aislado en la mezcla de reacción cruda, sino convertirlos inmediatamente además en el compuesto de acuerdo con la invención. Por otra parte, es posible llevar a cabo la reacción en etapas.

Las siguientes abreviaturas se refieren respectivamente a las definiciones abajo:

- 25 Ac (acetilo), ac (acuoso), h (hora), g(gramo), L (litro), mg (miligramo), MHz(Megahertz),  $\mu$ M (micromolar), min (minuto), mm (milímetro), mmol (milimol), mM (milimolar), p.f. (punto de fusión), equiv (equivalente), mL (mililitro),  $\mu$ L (microlitro), ACN (acetonitrilo), AcOH (ácido acético), BINAP (2,2'-bis(disfenilfosfino)-1,1'-binaftaleno, BOC (tert-butoxi-carbonilo), CBZ (carbobenzoxi), CDCl<sub>3</sub> (cloroformo deuterado), CD<sub>3</sub>OD (metanol deuterado), CH<sub>3</sub>CN (acetonitrilo), c-hex (ciclohexano), DCC (diciclohexil carbodiimida), DCM (diclorometano), dppf (1,1'-30 bis(difenilfosfino)ferroceno), DIC (diisopropil carbodiimida), DIEA (diisopropiletil-amina), DMF (dimetilformamida), DMSO (dimetilsulfóxido), DMSO-d<sub>6</sub> (dimetilsulfóxido deuterado), EDC (1-(3-dimethyl-amino-propil)-3-etylcarbodiimida), ESI (Ionización por electro-rocío), EtOAc (acetato de etilo), Et<sub>2</sub>O (éter de dietilo), EtOH (etanol), Fmoc (fluorenilmetiloxcarbonilo), HATU (hexafluorofosfato de dimetilamino-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-3-iloxi]-metileno]-dimetil-amonio), HPLC (cromatografía líquida de alta resolución), i-PrOH (2-propanol), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (carbonato de potasio), 35 LC (cromatografía líquida), MD Autoprep (autoprep dirigido por masas), MeOH (metanol), MgSO<sub>4</sub> (sulfato de magnesio), MS (espectrometría de masas), MTBE (Metil tert-butil éter), Mtr. (4-Metoxi-2,3,6-trimetilbencensulfonilo), MW (microonda), NBS (N-bromo succinimida), NaHCO<sub>3</sub> (bicarbonato de sodio), NaBH<sub>4</sub> (borohidruro de sodio), NMM (N-metil morfolina), RMN (resonancia magnética nuclear), POA (fenoxiacetato), Py (piridina), PyBOP® (hexafluorofosfato de benzotriazol-1-il-oxi-tris-pirrolidino-fosfonio), TA (temperatura ambiente), Tr (tiempo de 40 retención), SFC (cromatografía de fluido supercrítico), SPE (extracción de fase sólida), T3P (anhídrido propilfosfónico), TBAF (fluoruro de tetra-n-butilamonio), TBTU (2-(1-H-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio tetrafluoro borato), TEA (triethylamina), TFA (ácido trifluoroacético), THF (tetrahidrofurano), TLC (cromatografía de capa delgada), UV (ultravioleta).

En general, los compuestos de acuerdo con la Fórmula (I) y fórmulas relacionadas de esta invención se pueden 45 preparar de materiales de partida fácilmente disponibles. Si tales materiales de partida no están comercialmente disponibles, ellos se pueden preparar por técnicas sintéticas estándar. En general, las trayectorias de síntesis para cualquier compuesto individual de la fórmula (I) y fórmulas relacionadas dependerán de los sustituyentes específicos de cada molécula, tales factores siendo apreciados por aquellos que tienen experiencia ordinaria en la técnica. Los 50 siguientes métodos generales y procedimientos descritos a continuación en los ejemplos se pueden emplear para preparar compuestos de la fórmula (I) y fórmulas relacionadas. Las condiciones de reacción representadas en los siguientes esquemas de reacción, tal como temperaturas, solventes, o co-reactivos, se dan como ejemplos únicamente y no son restrictivas. Se apreciará que cuando las condiciones experimentales típicas o preferidas (esto es temperaturas de reacción, tiempo, moles de reactivos, solventes etc.) se dan, otras condiciones experimentales también se pueden usar a menos que se indique de otra manera. Las condiciones de reacción óptimas pueden variar

con los reactivos particulares o solventes usados, pero tales condiciones se pueden determinar por una persona experta en la técnica, usando procedimientos de optimización de rutina. Para todos los métodos de protección y desprotección, ver Philip J. Kocienski, en "Protecting Groups", Georg Thieme Verlag Stuttgart, New York, 1994 and, Theodora W. Greene and Peter G. M. Wuts en "Protective Groups in Organic Synthesis", Wiley Interscience, 3<sup>rd</sup> Edition 1999.

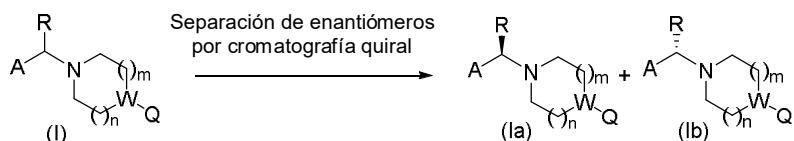
Un "grupo de partida" LG denota una porción química que se puede eliminar o reemplazar por otro grupo químico. A lo largo de la especificación, el término grupo de partida preferiblemente denota Cl, Br, I o un grupo OH reactivamente modificado, tal como, por ejemplo, un éster activado, una imidazolida o alquilsulfoniloxi que tiene 1 hasta 6 átomos de carbono (preferiblemente metilsulfoniloxi o trifluorometilsulfoniloxi) o arilsulfoniloxi que tiene 1 hasta 10 átomos de carbono (preferiblemente fenil- o *p*-toluisulfoniloxi). Cuando un grupo de partida LG se enlaza a un anillo aromático o heteroaromático, LG puede denotar además SO<sub>2</sub>-alquilo o F. Los radicales de este tipo para la activación del grupo carboxilo en reacciones de acilación típicas se describen en la literatura (por ejemplo, en los trabajos estándar, tal como Houben-Weyl, Methoden der organischen Chemie [Methods of Organic Chemistry], Georg-Thieme-Verlag, Stuttgart). Los ésteres activados se forman ventajosamente *in situ*, por ejemplo, a través de la adición de HOBr, N-hidroxisuccinimida o HATU.

Dependiendo de la naturaleza de A, R, W, Q, m y n, diferentes estrategias sintéticas se pueden seleccionar para la síntesis de compuestos de la fórmula (I). En el proceso ilustrado en los siguientes esquemas de reacción, A, R, W, Q, m y n son como se ha definido anteriormente en la descripción a menos que se mencione de otra manera.

Los compuestos de la fórmula (I), en donde A, R, W, Q, m y n se definen como anteriormente, se pueden preparar de compuestos alternativos de la fórmula (I), usando procedimientos de interconversión adecuados tal como aquellos descritos a continuación en los ejemplos, o procedimientos de interconversión convencionales bien conocidos por un experto en la técnica.

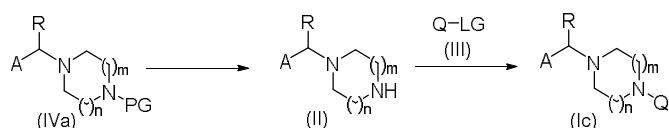
El compuesto de la fórmula (I) se puede separar en compuestos de la fórmula (Ia) y (Ib) por cromatografía quiral o por resolución quirala, re-crystalización con el uso de un ácido ópticamente activo, usando métodos conocidos por un experto en la técnica y como se describe a continuación en los ejemplos (Esquema de reacción 1).

### Esquema de reacción 1



Los compuestos de la fórmula (Ic), en donde A, R, Q, m y n se definen como anteriormente y W = N, se puede preparar por la adición de una amina de la fórmula (II) a un heterociclo de la fórmula (III), donde LG es un grupo de partida como se definió anteriormente. Esta adición se puede realizar bajo condiciones térmicas, calentando ambos compuestos en una temperatura entre 50°C y 200°C, usando calentamiento regular o irradiación de microondas, en la presencia de una base, tal como pero no se limita a TEA, DIET, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> o Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, en un solvente polar, por ejemplo, DMF, DMA o NMP. Alternativamente, esta adición se puede catalizar por un complejo de metal, tal como pero no se limita a PdCl<sub>2</sub>, Pd(OAc)<sub>2</sub>, Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> en la presencia de un ligando, por ejemplo BINAP, o-Tol<sub>3</sub>P, X-Phos, y una base, por ejemplo NaOtBu, Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> o K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, en un solvente adecuado o mezcla de solvente, por ejemplo dioxano, Tolueno/MeOH, en una temperatura entre TA hasta 150°C, preferiblemente a TA, por pocas horas, por ejemplo una hora hasta 24 h (Esquema de reacción 2). La amina de la fórmula (II) se obtiene después de la deprotección de compuesto (IVa). PG es un grupo protector adecuado, que es compatible con la química descrita abajo, tal como pero no se limita a BOC. Se puede eliminar bajo condiciones ácidas, tal como pero no se limita a HCl en MeOH o dioxano o TFA en DCM, produciendo el aislamiento de amina (II).

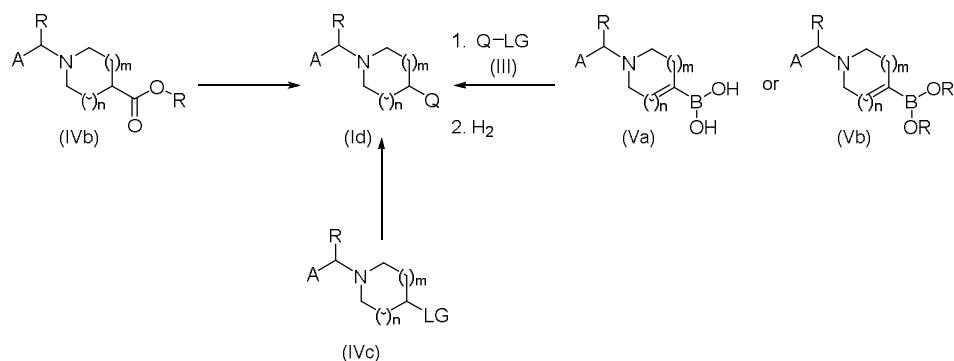
### Esquema de reacción 2



Los compuestos de la fórmula (Id), en donde A, R, Q, m y n se definen como anteriormente y W = CH, se pueden preparar de un éster (IVb) usando método conocido por una persona experta en la técnica y como se describió en los ejemplos abajo. Diferentes heterociclos Q se pueden preparar de funcionalidad de éster, tal como pero no se limita a oxadiazol, tiadiazol y tiazol, (Jakopin, Z. et al. *Curr. Org. Chem.* 2008, 12, 850–898. Hemming, K. *Science of Synthesis*, 2004, 13, 127-184. Augustine, J. K. et al. *Tetrahedron*, 2009, 65, 9989-9996. 37. Kempson, J. *Name Reactions in Heterocyclic Chemistry II* (2011), 299-308). Dependiendo de la naturaleza de Q, el compuesto de la fórmula (Id) se puede obtener del compuesto (IVc) por desplazamiento del grupo de partida LG, como se definió anteriormente, en la presencia de una base tal como pero no se limita a  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  en un solvente polar, por ejemplo DMF, DMSO o NMP (Esquema de reacción 3).

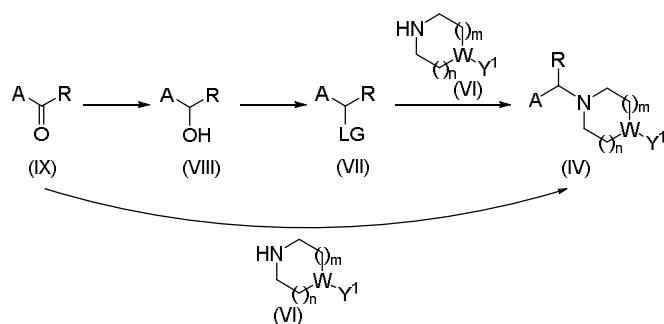
- 10 Alternativamente el compuesto de la fórmula (Id) se puede preparar por reacción de acoplamiento cruzado catalizada por metal con un ácido borónico adecuado (Va) o éster (Vb) y un heterociclo de la fórmula (III), usando condiciones conocidas por una persona experta en la técnica, tal como pero no se limita a  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$  como catalizador,  $\text{K}_2\text{CO}_3$  como base, dioxano como solvente en temperatura que varía desde TA hasta 180°C (Esquema de reacción 3). La hidrogenación del producto de acoplamiento resultante en la presencia de un catalizador tal como  $\text{Pd}(\text{OH})_2$ ,  
15 produciría compuesto de la fórmula (Id) (por ejemplo, Andres, J.-I. et al. *J. Med. Chem.* 2012, 55, 8685-8699) (Esquema de reacción 3).

### Esquema de reacción 3



El compuesto de la fórmula (IV), en donde A, R, W, Q, m y n se definen como anteriormente y  $\text{Y}^1$  es un grupo protector PG cuando W = N o un éster cuando W = CH, se pueden preparar de la correspondiente cetona (IX) por aminación reductiva con amina (VI), usando condiciones conocidas por alguien de experiencia en la técnica, tal como pero no se limita al uso de  $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$  como agente de reducción, en la presencia de un equivalente de AcOH en DCE. Alternativamente, la aminación reductiva se puede realizar en dos etapas, con primera formación de imina, que se puede catalizar por  $\text{Ti}(\text{O}i\text{Pr})_4$ , seguido por reducción con agente de reducción adecuado, tal como pero no se limita a  $\text{NaBH}_4$  en MeOH (Abdel-Magid, A. F. et al. *J. Org. Chem.* 1996, 61, 3849-3862). Alternativamente, la cetona (IX) se puede reducir en el alcohol correspondiente (VIII) usando agentes reductores usuales tal como  $\text{NaBH}_4$  en un solvente alcohólico, tal como MeOH. La funcionalidad de alcohol se puede luego transformar en un grupo de partida adecuado, tal como pero no se limita a Cl o OMs, usando condiciones conocidas por una persona experta en la técnica. La adición de amina (VI) a intermedio (VII) produciría la formación de compuesto (IV).

### Esquema de reacción 4

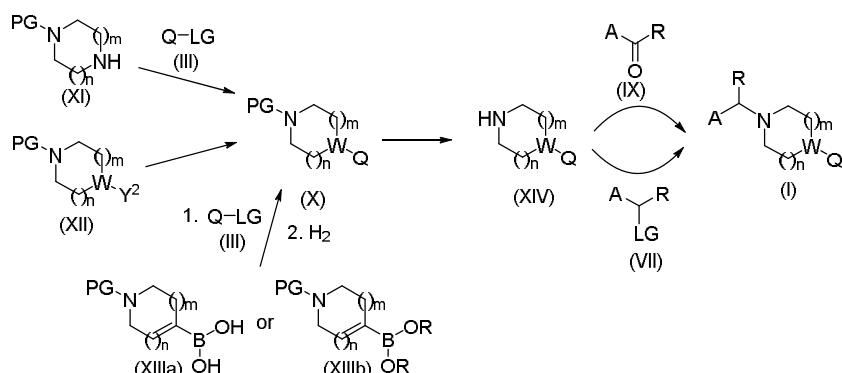


Alternativamente, el compuesto de la fórmula (X), en donde W, Q, m y n se definen como anteriormente y PG es un grupo protector adecuado, tal como pero no se limita a BOC, se puede preparar de amina (XI), de compuestos (XII), en donde m, n y PG se definen como anteriormente y Y<sup>2</sup> es un éster o un grupo de partida, o de compuestos (XIIIa) o (XIIIb) (Esquema de reacción 5).

- 5 Cuando W es N, el compuesto de la fórmula (X) se puede preparar por la adición de una amina de la fórmula (XI) a un heterociclo de la fórmula (III), donde LG es un grupo de partida como se definió anteriormente. Esta adición se puede realizar bajo condiciones térmicas o se puede catalizar por un complejo de metal, usando condiciones conocidas por una persona experta en la técnica y como se describe a continuación en los ejemplos.
- 10 Cuando W es CH, el compuesto de la fórmula (X) se puede preparar de un éster (XII), en donde Y<sup>2</sup> = COOR y W = CH, usando método conocido por una persona experta en la técnica y como se describió en los ejemplos abajo. Diferentes heterociclos Q se pueden preparar de funcionalidad de éster, tal como pero no se limita a oxadiazol, tiadiazol y tiazol, (Jakopin, Z. et al. *Curr. Org. Chem.* 2008, 12, 850–898. Hemming, K. *Science of Synthesis*, 2004, 13, 127-184. Augustine, J. K. et al. *Tetrahedron*, 2009, 65, 9989-9996. 37. Kempson, J. *Name Reactions in Heterocyclic Chemistry II* (2011), 299-308). Dependiendo de la naturaleza de Q, el compuesto de la fórmula (X) se 15 puede obtener del compuesto (XII), en donde W es CH y Y<sup>2</sup> = LG como se definió anteriormente, por desplazamiento del grupo de partida LG en la presencia de una base tal como pero no se limita a Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> en un solvente polar, por ejemplo DMF, DMSO o NMP. El compuesto de la fórmula (X), en donde Q es un tiazol, se puede obtener de compuesto (XII), en donde Y<sup>2</sup> es un grupo aminometanocarbótilo, y una alfa-bromo cetona adecuada, usando 20 condiciones conocidas por una persona experta en la técnica.
- 25 Alternativamente, el compuesto de la fórmula (X) se puede preparar por reacción de acoplamiento cruzado catalizada por metal con un ácido borónico adecuado (XIIIa) o éster (XIIIb), y un heterociclo de la fórmula (III), usando condiciones conocidas por una persona experta en la técnica, tal como pero no se limita a Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> como catalizador, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> como base, dioxano como solvente en temperatura que varía desde TA hasta 180°C (Esquema de reacción 5). La hidrogenación del producto de acoplamiento resultante en la presencia de un catalizador tal como Pd(OH)<sub>2</sub>, produciría compuesto de la fórmula (X) (por ejemplo Andres, J.-I. et al. *J. Med. Chem.* 2012, 55, 8685-8699) (Esquema de reacción 5).

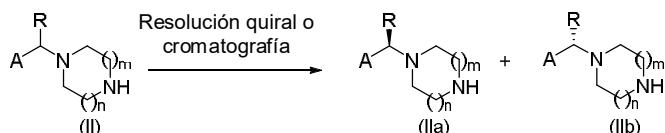
- PG es un grupo protector adecuado, que es compatible con la química descrita anteriormente, tal como pero no se limita a BOC. Se puede eliminar bajo condiciones ácidas, tal como pero no se limita a HCl en MeOH o dioxano o TFA en DCM, produciendo el aislamiento de amina (XIV). Se puede transformar además en compuesto de la fórmula (I) por alquilación reductiva con cetona de la fórmula (IX), siguiendo las condiciones bien conocidas por una persona experta en la técnica, como se describió en los ejemplos (Abdel-Magid, A. F. et al. *J. Org. Chem.* 1996, 61, 3849-3862). Alternativamente, la adición de amina (XIV) a compuesto (VII), preparada como se describió anteriormente y en los ejemplos, produciría la formación de compuesto de la fórmula (I).

#### Esquema de reacción 5

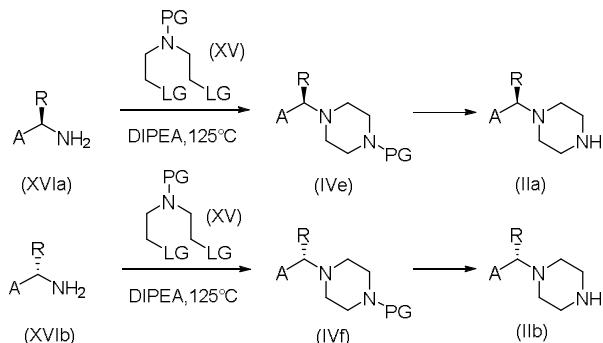


35

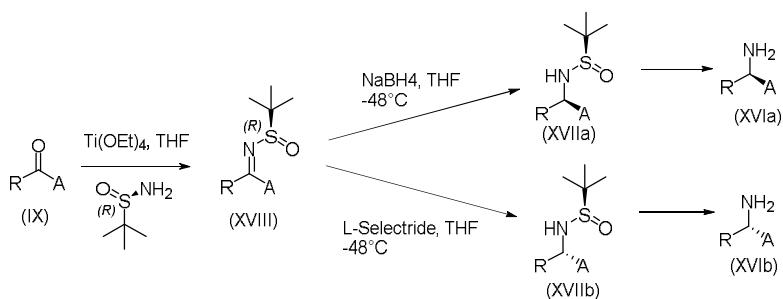
La amina de la fórmula (II) se puede separar en aminas de la fórmula (IIa) y (IIb) por cromatografía quirial o resolución quirial por re-crystalización con un ácido ópticamente activo, usando métodos conocidos por un experto en la técnica y como se describe a continuación en los ejemplos (Esquema de reacción 6).

**Esquema de reacción 6**

Alternativamente, las aminas de la fórmula (IIIa) y (IIIb) se pueden sintetizar de aminas quirales (XVIa) y (XVIb) respectivamente. La adición de aminas (XVIa) y (XVIb) a reactivo (XV), en donde PG es un grupo protector, por ejemplo BOC o SO<sub>2</sub>Tol y LG es un grupo de partida, por ejemplo Cl, produciría la formación de aminas protegidas (IVe) y (IVf) respectivamente (Thiel, O. R. et al. *J. Org. Chem.* 2008, 73, 3508–3515). Las condiciones de desprotección necesitan seleccionarse con base en la naturaleza del PG, tal como HCl en dioxano o MeOH o TFA en DCM para grupo protector BOC. Alternativamente una mezcla de HBr, AcOH y ácido 4-hidroxibenzoico o una mezcla de H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y ácido trifluoroacético a temperaturas que varían desde TA hasta 100°C se usarían para adherir un grupo protector sulfonamida, tal como *para*-tolueno sulfonamida.

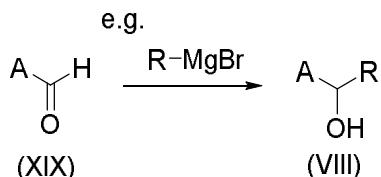
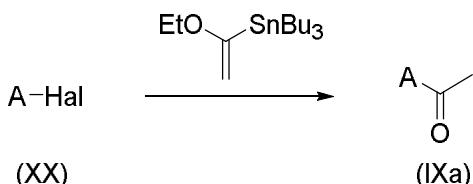
**Esquema de reacción 7**

Para la preparación de aminas de la fórmula (XVIa) y (XVIb), la cetona de la fórmula (IX) se puede transformar en imina quirala (XVIII), reaccionando con un auxiliar quirala, tal como pero no se limita a grupo tert-butanosulfinamida en la presencia de etóxido de titanio (Ellman J. A. et al. *Acc. Chem. Res.* 2002, 35, 984-995). Se puede transformar además en sulfinamida (XVIIa) o (XVIIb), dependiendo de las condiciones usadas por la etapa de reducción, como se describe en la referencia de Ellman J. A. et al. *J. Org. Chem.* 2007, 72, 626-629.

**Esquema de reacción 8**

Alternativamente el aldehído de la fórmula (XIX) se puede transformar en alcohol de la fórmula (VIII) con adición de un nucleófilo adecuado, tal como pero no se limita a un reactivo Grignard (Esquema de reacción 9).

En otro proceso, la cetona de la fórmula (IXa) se puede obtener por reacción de acoplamiento cruzado Stille entre haluro de arilo (XX) y tributil(1-etoxivinil)estaño en la presencia de un catalizador, tal como pero no se limita a Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> en tolueno a temperaturas que varían desde TA hasta 110°C (Esquema de reacción 10).

**Esquema de reacción 9****Esquema de reacción 10**

- 5      Cuando una reacción se realiza preferiblemente bajo condiciones básicas, una base adecuada se puede seleccionar de óxidos de metal, por ejemplo óxido de aluminio, hidróxido de metal alcalino (hidróxido de potasio, hidróxido de sodio e hidróxido de litio, entre otros), hidróxido de metal alcalinotérreo (hidróxido de bario e hidróxido de calcio, entre otros), alcoholatos de metal alcalino (etanolato de potasio y propanolato de sodio, entre otros), carbonatos de metal alcalino (por ejemplo, bicarbonato de sodio) y diversas bases orgánicas (por ejemplo, *N,N*-diisopropiletilamina, piperidina o dietanolamina, entre otros).
- 10     15     La reacción se lleva a cabo generalmente en un solvente inerte. Los solventes inertes adecuados son, por ejemplo, hidrocarburos, tal como hexano, éter de petróleo, benceno, tolueno o xileno; hidrocarburos clorados, tal como tricloroetileno, 1,2-dicloroetano, tetracloruro de carbono, cloroformo o diclorometano; alcoholes, tal como metanol, etanol, isopropanol, n-propanol, n-butanol o tert-butanol; éteres, tal como éter de dietilo, éter de diisopropilo, tetrahidrofurano (THF) o dioxano; éteres de glicol, tal como éter de monoetilo o monometilo de etilenglicol, dimetil éter de etilenglicol (*diglyme*); cetonas, tal como acetona o butanona; amidas, tal como acetamida, dimetilacetamida o dimetilformamida (DMF); nitrilos, tal como acetonitrilo; sulfóxidos, tal como sulfóxido de dimetil (DMSO); disulfuro de carbono; ácidos carboxílicos, tal como ácido fórmico, ácido acético o ácido trifluoroacético (TFA); compuestos nitro, tal como nitrometano o nitrobenceno; ésteres, tal como acetato de etilo, o mezclas de tales solventes. Se da una preferencia particular a TFA, DMF, diclorometano, THF, H<sub>2</sub>O, metanol, tert. butanol, tert. amilalcohol, trietilamina o dioxano.

Dependiendo de las condiciones usadas, el tiempo de reacción es entre pocos minutos y 14 días, la temperatura de reacción está entre alrededor de -80°C y 140°C, normalmente entre -50°C y 120°C, preferiblemente entre -20°C y 100°C.

- 25     La presente invención también se refiere a un proceso para fabricar compuestos de la fórmula (I) que comprenden las etapas de:

Los compuestos de la fórmula (I) y sub-fórmulas de los mismos son accesibles por medio de las rutas anteriores. Los materiales de partida, son usualmente conocidos por la persona experta, o se pueden preparar fácilmente por métodos conocidos.

- 30     Los compuestos de la fórmula (I) se pueden modificar, como hidrogenados o reducidos en metal, para eliminar el cloro, o poner en una reacción de sustitución, y/o a transformarse con un ácido o base en una sal, preferiblemente con un ácido fuerte. Numerosos papeles y métodos están disponibles y útiles por un experto en la técnica en lo que respecta a la química orgánica, las estrategias químicas y tácticas, vías sintéticas, protección de intermediarios, procedimiento de escisión y purificación, aislamiento y caracterización. Las modificaciones químicas generales son conocidas por alguien de experiencia en la técnica. La halogenación de arilos o sustitución de hidroxi por halógenos de ácidos, alcoholes, fenoles, y sus estructuras tautoméricas preferiblemente se pueden llevar a cabo por el uso de POCl<sub>3</sub>, o SOCl<sub>2</sub>, PCl<sub>5</sub>, SO<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. En algunas instancias cloruro de oxalilo también es útil. Las temperaturas pueden variar desde 0°C hasta refljo dependiendo de la tarea de halogenar una estructura de piridona o un ácido carboxílico o un ácido sulfónico. El tiempo también se ajustará desde minutos hasta diversas horas o incluso durante la noche.
- 35

Similarmente, alquilación, formación de éter, formación de éster, formación de amida son conocidas por alguien de experiencia en la técnica. La arilación con ácidos arilborónicos se puede realizar en presencia de un catalizador Pd, ligando apropiado y base, preferiblemente un carbonato, fosfato, sal de borato de sodio, potasio o cesio. Las bases orgánicas, como Et<sub>3</sub>N, DIPEA o el DBU más básico también se pueden usar. Los solventes pueden variar también, 5 de tolueno, dioxano, THF, diglima, monoglima, alcoholes, DMF, DMA, NMP, acetonitrilo, en algunos casos aún agua, y otros. Los catalizadores comúnmente usados como Pd (PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>, o Pd(OAc)<sub>2</sub>, precursores tipo PdCl<sub>2</sub> de catalizadores PdO han avanzado a los más complejos con ligandos más eficientes. En arilaciones C-C, en lugar de ácidos borónicos y ésteres, sales aril-trifluoroborato potasio (Suzuki-Miyaura coupling), organosilanos (acoplamiento 10 Hiyama), reactivos Grignard (Kumada), compuestos de organozinc (acoplamiento Negishi) y estannanos (acoplamiento Stille) pueden ser útiles. Esta experiencia se puede transferir a arilaciones N- y O-. Numerosos documentos y métodos están disponibles y útiles para un experto en la técnica con respecto a N-arilación y aún de anilinas deficientes de electrones, y con cloruros de arilo y anilinas así como por arilación O- al usar catálisis Cu y catálisis Pd.

En la etapa final de los procesos anteriores, una sal de los compuestos, preferiblemente aquellos de la fórmula (I), se 15 proporciona opcionalmente. Tales compuestos de acuerdo con la invención se pueden usar en su forma final sin sal. Por otra parte, la presente invención también abarca el uso de estos compuestos en la forma de sus sales farmacéuticamente aceptables, que se pueden derivar de diversos ácidos orgánicos e inorgánicos y bases por procedimientos conocidos en la técnica. Las formas de sal farmacéuticamente aceptables de los compuestos de acuerdo con la invención son en su mayor parte preparadas por métodos convencionales. Si el compuesto de 20 acuerdo con la invención contiene un grupo carboxilo, una de sus sales adecuadas se puede formar por la reacción del compuesto con una base adecuada para dar la sal de adición base correspondiente. Tales bases son, por ejemplo, hidróxidos de metal alcalino, que incluyen hidróxido de potasio, hidróxido de sodio e hidróxido de litio; hidróxidos de metal alcalinotérreo, tal como hidróxido de magnesio, hidróxido de calcio e hidróxido de bario; alcóxidos de metal alcalino, por ejemplo etóxido de potasio y propóxido de sodio; y diversas bases orgánicas, tal como 25 piperidina, dietanolamina y N-metil-glucamina (meglumina), benzatina, colina, dietanolamina, etilendiamina, benetamina, dietilamina, piperazina, lisina, L-arginina, amoníaco, trietanolamina, betaina, etanolamina, morfolina y trometamina. Las sales de amonio de los compuestos de acuerdo con la invención se incluyen igualmente. En el caso de ciertos compuestos de la fórmula I, que contienen un centro básico, las sales de adición ácida se pueden 30 formar al tratar estos compuestos con ácidos orgánicos e inorgánicos farmacéuticamente aceptables, por ejemplo haluros de hidrógeno, tal como cloruro de hidrógeno, bromuro de hidrógeno o yoduro de hidrógeno, otros ácidos minerales y correspondientes sales de los mismos, tal como sulfato, nitrato o fosfato, y alquil- y monoarilsulfonatos, tal como metanosulfonato, etanosulfonato, toluenosulfonato y bencenosulfonato, y otros ácidos orgánicos y 35 correspondientes sales de los mismos, tal como carbonato, acetato, trifluoroacetato, tartrato, maleato, succinato, citrato, benzoato, salicilato, y ascorbato. En consecuencia, las sales de adición ácida farmacéuticamente aceptables de los compuestos de acuerdo con la invención incluyen lo siguiente: acetato, adipato, alginato, arginato, aspartato, 40 benzoato, bencenosulfonato (besilato), bisulfato, bisulfito, bromuro, butirato, canforato, canforsulfonato, caprato, caprilato, cloruro, clorobenzoato, citrato, ciclamato, cinnamato, ciclopentanopropionato, digluconato, dihidrogenfosfato, dinitrobenzoato, dodecilsulfato, etanosulfonato, formiato, glicolato, fumarato, galacterato (de ácido mucico), galacturonato, glucoheptanoato, gluconato, glutamato, glicerofosfato, hemisuccinato, hemisulfato, heptanoato, hexanoato, hipurato, clorhidrato, bromhidrato, yodhidrato, 2-hidroxietanosulfonato, yoduro, isetionato, isobutirato, lactato, lactobionato, malato, maleato, malonato, mandelato, metafosfato, metanosulfonato, 45 metilbenzoato, monohidrógenofosfato, 2-naftalenosulfonato, nicotinato, nitrato, oxalato, oleato, palmoato, pectinato, persulfato, fenilacetato, 3-fenilpropionato, fosfato, fosfonato, ftalato, pero esto no representa una restricción.

Ambos tipos de sales se pueden formar o interconvertir preferiblemente usando técnicas de resina de intercambio iónico. 45

Con respecto a lo establecido anteriormente, se puede ver que las expresiones "sal farmacéuticamente aceptable" y "sal fisiológicamente aceptable", que se usan intercambiablemente en la presente, en la presente conexión se entiende que significa un ingrediente activo que comprende un compuesto de acuerdo con la invención en la forma de una de sus sales, en particular si esta forma de sal imparte propiedades farmacocinéticas mejoradas en el 50 ingrediente activo con comparación con la forma libre del ingrediente activo o cualquier otra forma de sal del ingrediente activo usado antes. La forma de sal farmacéuticamente aceptable del ingrediente activo también puede proporcionar este ingrediente activo por primera vez con una propiedad farmacocinética deseada que no tuvo antes e incluso puede tener una influencia positiva en la farmacodinámica de este ingrediente activo con respecto a su eficacia terapéutica en el cuerpo.

55 Las sales farmacéuticas mencionadas anteriormente que son preferidas incluyen acetato, trifluoroacetato, besilato, citrato, fumarato, gluconato, hemisuccinato, hipurato, clorhidrato, bromhidrato, isetionato, mandelato, me-glumina,

nitrato, oleato, fosfonato, pivalato, fosfato de sodio, estearato, sulfato, sulfosalicilato, tartrato, tiomalato, tosilato y tro-met-amina, pero esto no pretende representar una restricción.

Las sales de adición ácida de compuestos básicos de la fórmula (I) se preparan al poner la forma de base libre en contacto con una cantidad suficiente del ácido deseado, causando la formación de la sal de una manera convencional. La base libre se puede regenerar al poner en contacto la forma de sal con una base y aislar la base libre de una manera convencional. Las formas de base libre difieren en un cierto sentido de las formas de sal correspondientes de los mismos con respecto a ciertas propiedades físicas, tal como solubilidad en solventes polares; para los propósitos de la invención, sin embargo, las sales de lo contrario corresponden a las respectivas formas de base libre de los mismos.

10 Como se mencionó, las sales de adición básicas farmacéuticamente aceptables de los compuestos de la fórmula I se forman con metales o aminas, tal como metales alcalinos y metales alcalinotérreos o aminas orgánicas. Los metales preferidos son sodio, potasio, magnesio y calcio. Las aminas orgánicas preferidas son N,N'-dibenciletilenodiamina, cloroprocaina, colina, dietanol-amina, etilendiamina, N-metil-D-glucamina y procaína. Esto no pretende representar una restricción.

15 Las sales de adición básicas de compuestos ácidos de la fórmula I se preparan al poner en contacto la forma de ácido libre con una cantidad suficiente de la base deseada, causando la formación de la sal de una manera convencional. El ácido libre se puede regenerar al poner en contacto la forma de sal con un ácido y aislar el ácido libre de una manera convencional. Las formas de ácido libre difieren en un cierto sentido de las formas de sal correspondientes de los mismos con respecto a ciertas propiedades físicas, tal como solubilidad en solventes polares; para los propósitos de la invención, sin embargo, las sales de lo contrario corresponden a las respectivas 20 formas de ácido libre de los mismos.

Si un compuesto de la fórmula (I) contiene más de un grupo que es capaz de formar sales farmacéuticamente aceptables de este tipo, la fórmula I también abarca múltiples sales. Las múltiples formas de sal típicas incluyen, por ejemplo, bitartrato, diacetato, difumarato, dimeglumina, di-fosfato, disodio y triclorhidrato, pero esto no pretende 25 representar una restricción.

Con respecto a lo establecido anteriormente, se puede ver que las expresiones "sal farmacéuticamente aceptable" y "sal fisiológicamente aceptable", que se usan intercambiablemente en la presente, en la presente conexión se entiende que significan un ingrediente activo que comprende un compuesto de acuerdo con la invención en la forma de una de sus sales, en particular si esta forma de sal imparte propiedades farmacocinéticas mejoradas en el 30 ingrediente activo en comparación con la forma libre del ingrediente activo o cualquier otra forma de sal del ingrediente activo usado antes. La forma de sal farmacéuticamente aceptable del ingrediente activo también puede proporcionar este ingrediente activo por primera vez con una propiedad farmacocinética deseada que no tuvo antes e incluso puede tener una influencia positiva en la farmacodinámica de este ingrediente activo con respecto a su eficacia terapéutica en el cuerpo.

35 Debido a su estructura molecular, los compuestos de la fórmula (I) pueden ser quirales y pueden en consecuencia ocurrir en diversas formas enantioméricas. Por lo tanto, pueden existir en forma racémica o en ópticamente activa.

Ya que la actividad farmacéutica de los racematos o estereoisómeros de los compuestos de acuerdo con la invención 40 pueden diferir, puede ser deseable usar los enantiómeros. En estos casos, el producto final o incluso los intermediarios se pueden separar en compuestos enantioméricos por medidas químicas o físicas conocidas por la persona experta en la técnica o incluso empleadas como tal en la síntesis.

En el caso de aminas racémicas, los diastereómeros se forman a partir de la mezcla por reacción con un agente de resolución ópticamente activo. Ejemplos de agentes de resolución adecuados son ácidos ópticamente activos, tal como las formas (R) y (S) de ácido tartárico, ácido diacetiltartárico, ácido dibenzoiltartárico, ácido di-O-p-toluoil-tartárico, ácido mandélico, ácido málico, ácido láctico, aminoácidos protegidos N adecuados (por ejemplo N-benzoilprolina o N-bencenosulfonilprolina), o los diversos ácidos canforsulfónicos ópticamente activos. La sal adecuadamente formada con ácido ópticamente activo se cristaliza usando diversas combinaciones de solventes, tal como pero no se limita a metanol, etanol, isopropanol, THF, agua, éter de dietilo, acetona, éteres de metil tert-butilo y otros solventes conocidos por la persona experta en la técnica. También es ventajosa la resolución de enantiómero cromatográfico con la ayuda de un agente de resolución ópticamente activo (por ejemplo dinitrobenzoilfenilglicina, triacetato de celulosa u otros derivados de carbohidratos o polímeros de metacrilato quiralmente derivatizados inmovilizados en gel de sílice). Los eluyentes adecuados para este propósito son mezclas de solvente acuoso o alcohólico, tal como, por ejemplo, hexano/isopropanol/acetonitrilo, por ejemplo en la relación 82:15:3.

Al descubrir y desarrollar agentes terapéuticos, la persona experta en la técnica intenta optimizar parámetros farmacocinéticos conservando al mismo tiempo propiedades *in vitro* deseables. Es razonable suponer que muchos compuestos con pobres perfiles farmacocinéticos son susceptibles al metabolismo oxidativo. Los ensayos de microsomas hepáticos *in vitro* actualmente disponibles proporcionan información valiosa en el curso de metabolismo oxidativo de este tipo, que a su vez permiten el diseño racional de compuestos deuterados de la fórmula (I) con estabilidad mejorada a través de la resistencia a tal metabolismo oxidativo. Las mejoras significativas en los perfiles farmacocinéticos de compuestos de la fórmula (I) se obtienen así, y se pueden expresar cuantitativamente en términos de incremento en la vida media *in vivo* ( $t/2$ ), concentración en efecto terapéutico máximo ( $C_{max}$ ), área bajo la curva de respuesta de dosis (AUC), y F; y en términos de depuración reducida, dosis y costos de materiales.

Un aspecto adicional de la invención se refiere al uso de compuestos de acuerdo con la fórmula (I) y/o sales fisiológicamente aceptables de los mismos para inhibir una glucosidasa. Tal uso puede ser terapéutico o no terapéutico en carácter. El término "inhibición" denota cualquier reducción en actividad de glucosidasa, que se basa en la acción de los compuestos inventivos específicos capaces de interactuar con la glucosidasa objetivo de tal manera que hace el reconocimiento, enlace y bloqueo posible. Se entenderá que los compuestos de la invención finalmente interactúan con el objetivo de desplegar el efecto. Los compuestos se caracterizan por tal afinidad apreciable a al menos una glicósido hidrolasa que asegura un enlace seguro y preferiblemente un bloqueo completo de actividad de glucosidasa. Más preferiblemente, las sustancias son mono específicas con objeto de garantizar un reconocimiento exclusivo y dirigido con el objetivo de glucosidasa simple elegido. En el contexto de la presente invención, el término "reconocimiento" - sin que se limite a ello - se refiere a cualquier tipo de interacción entre los compuestos específicos y el objetivo, particularmente enlace covalente o no covalente o asociación, tal como un enlace covalente, interacciones hidrofóbicas/hidrofílicas, fuerzas de van der Waals, pares de iones, enlaces de hidrógeno, e interacciones de receptor de ligando. Tal asociación también puede abarcar la presencia de otras moléculas tal como péptidos, proteínas o secuencias de nucleótido. La interacción receptor/ligando presente se caracteriza preferiblemente por alta afinidad, selectividad alta y mínima o incluso que carece de reactividad cruzada a otras moléculas objetivo para excluir impactos nocivos y dañinos al sujeto tratado.

En una modalidad preferida de la presente invención, la glucosidasa comprende glucósido hidrolasas, más preferiblemente glucósido hidrolasas de la familia 84, más preferiblemente O-glicoproteína-2-acetamido-2-deoxi- $\beta$ -D-glucopiranosidasa (OGA), altamente preferiblemente una O-GlcNAcasa de mamífero. Es particularmente preferido que los compuestos de la fórmula (I) de acuerdo con la invención enlazar selectivamente un O-GlcNAcasa, por ejemplo de este modo inhibir selectivamente la separación de 2-acetamido-2-deoxi- $\beta$ -D-glucopiranósido (O-GlcNAc) mientras que no inhiben sustancialmente una  $\beta$ -hexosaminidasa lisosomal.

Los compuestos de acuerdo con la invención preferiblemente exhiben una actividad biológica ventajosa, que se demuestra fácilmente en ensayos de actividad de enzima como se describe en la presente o conocido de la técnica anterior. En tales ensayos *in vitro*, los compuestos preferiblemente exhiben y causan un efecto inhibidor.  $IC_{50}$  es la concentración de un compuesto que produce 50% de la inhibición máxima para ese compuesto. El objetivo de glucosidasa es especialmente inhibido a la mitad por los compuestos descritos en la presente si la concentración de los compuestos equivale a menos de 100  $\mu$ M, preferiblemente menos de 10  $\mu$ M, más preferiblemente menos de 1  $\mu$ M, más preferiblemente menos de 0.2  $\mu$ M. Más preferiblemente, compuestos de la fórmula (I) exhiben un  $IC_{50}$  menor de 0.02  $\mu$ M.

Un aspecto adicional de la presente invención se refiere a un método para inhibir una glucosidasa, en donde un sistema capaz de expresar la glucosidasa, particularmente que expresa tal glucosidasa, está en contacto con al menos un compuesto de la fórmula (I) de acuerdo con la invención y/o sales fisiológicamente aceptables de los mismos, bajo condiciones tales que la glucosidasa se inhibe. En una modalidad preferida del método, la glucosidasa está en contacto con un compuesto que inhibe selectivamente O-GlcNAcasa y más preferiblemente que tiene un  $IC_{50}$  de menos de 0.2  $\mu$ M. El método se realiza *in vitro* y no se practica en el cuerpo humano. Un sistema celular se prefiere en el alcance del método. El sistema celular se define para ser cualquier tema siempre que el tema comprenda células. La célula se refiere a cualquier tipo de células primarias o células fabricadas genéticamente, ya sea en el estado aislado, en cultivo, como línea celular, montado en el tejido, órganos o mamíferos de laboratorio intactos, siempre que sean capaces de expresar la glucosidasa. Se entenderá también que la célula expresa la glucosidasa como pre-condición inherente para poner los métodos de inhibición en práctica. Aunque particularmente se prefiere que las células sean capaces de expresar o expresan la glucosidasa, no se excluirá que células deficientes de glucosidasa se pueden usar y la glucosidasa se agrega artificialmente al sistema celular. El ensayo de la invención se puede realizar incluso completamente *in vitro* tal que se prescinda de la célula pero una glucosidasa esté en contacto con al menos un compuesto de la fórmula (I) de acuerdo con la invención y/o sales fisiológicamente aceptables de los mismos. Por lo tanto, una cantidad de glucosidasa aislada se proporciona en forma cruda o purificada para este propósito.

Como se discute aquí, las trayectorias de señalización de glucosidasa son relevantes para diversas enfermedades, preferiblemente enfermedades neurodegenerativas, diabetes, y cáncer. En consecuencia, los compuestos de acuerdo con la invención son útiles en la profilaxis y/o tratamiento de enfermedades que son dependientes de tales trayectorias de señalización por interacción con una o más de ellas. La presente invención por lo tanto se refiere al uso terapéutico o no terapéutico de compuestos de acuerdo con la invención como inhibidores de las trayectorias de señalización descritas en la presente, preferiblemente de la señalización mediada por OGA.

El método de la invención se realiza *in vitro*. La susceptibilidad de una célula particular al tratamiento con los compuestos de acuerdo con la invención se puede determinar particularmente por pruebas *in vitro*, ya sea en el curso de la investigación o aplicación clínica. Típicamente, un cultivo de la célula se combina con un compuesto de acuerdo con la invención en diversas concentraciones por un periodo de tiempo que es suficiente para permitir que los agentes activos modulen la actividad de glucosidasa, usualmente entre alrededor de una hora y una semana. El tratamiento *in vitro* se puede llevar a cabo usando células cultivadas de cualquier muestra o línea celular.

El hospedero o paciente puede pertenecer a cualquier especie de mamífero, por ejemplo, una especie de primate, particularmente humanos; roedores, que incluyen ratones, ratas y hamsters; conejos; caballos, vacas, perros, gatos, etc. Los modelos animales son de interés para investigaciones experimentales, proporcionando un modelo para tratamiento de enfermedad humana.

Para identificación de una trayectoria de transducción de señal y para detección de interacciones entre diversas trayectorias de transducción de señal, diversos científicos han desarrollado modelos adecuados o sistemas modelo, por ejemplo, modelos de cultivo celular y modelos de animales transgénicos. Para la determinación de ciertas etapas en la cascada de transducción de señal, los compuestos de interacción se pueden utilizar con objeto de modular la señal. Los compuestos de acuerdo con la invención también se pueden usar como reactivos para probar las trayectorias de transducción de señal dependientes de OGA en animales y/o modelos de cultivo celular o en las enfermedades clínicas mencionadas en esta solicitud.

El uso de acuerdo con los párrafos anteriores de la especificación se realiza en modelos *in vitro*. La inhibición se puede monitorear por las técnicas descritas en el curso de la presente especificación. El uso *in vitro* se aplica preferiblemente a las muestras de humanos que padecen de enfermedades neurodegenerativas, diabetes, y cáncer. Las pruebas de diversos compuestos específicos hacen la selección de ese ingrediente activo posible que es más adecuado para el tratamiento del sujeto humano. La velocidad de dosis *in vivo* del compuesto elegido se pre-ajusta ventajosamente a la susceptibilidad de glucosidasa y/o severidad de enfermedad del respectivo sujeto con respecto a los datos *in vitro*. Por lo tanto, la eficacia terapéutica se alcanza notablemente. Por otra parte, la enseñanza posterior de la presente especificación sobre los compuestos de acuerdo con la fórmula (I) para uso en un método para el tratamiento profiláctico o terapéutico y/o el seguimiento se considera válido y aplicable sin restricciones al uso del compuesto para la inhibición de la actividad de glucosidasa, preferiblemente actividad OGA, si es conveniente.

Un aspecto adicional de la invención se refiere a un medicamento que comprende al menos un compuesto de acuerdo con la invención y/o sales, solvatos y estereoisómeros, farmacéuticamente utilizables de los mismos, que incluyen mezclas de los mismos en todas las relaciones. Un "medicamento" en el significado de la invención es cualquier agente en el campo de la medicina, que comprende uno o más compuestos de la fórmula (I) o preparaciones de los mismos (por ejemplo una composición farmacéutica o formulación farmacéutica) y se puede usar en profilaxis, terapia, seguimiento o después del cuidado de pacientes que padecen de enfermedades, que se asocian con actividad OGA, de tal manera que una modificación patogénica de su condición general o de la condición de regiones particulares del organismo podría establecer al menos temporalmente.

Por consiguiente, la invención también se refiere a una composición farmacéutica que comprende como ingrediente activo una cantidad efectiva de al menos un compuesto de la fórmula (I) de acuerdo con la invención y/o sales fisiológicamente aceptables de los mismos junto con adyuvantes farmacéuticamente tolerables y/o excipientes.

En el significado de la invención, un "adyuvante" denota cada sustancia que permite, intensifica o modifica una respuesta específica contra el ingrediente activo de la invención si se administra simultáneamente, contemporánea o secuencialmente. Los adyuvantes conocidos para soluciones inyectables son, por ejemplo, composiciones de aluminio, tal como hidróxido de aluminio o fosfato de aluminio, saponinas, tal como QS21, muramildipéptido o muramiltripéptido, proteínas, tal como interferón gamma o TNF, M59, escualeno o polioles.

Además, el ingrediente activo se puede administrar solo o en combinación con otros tratamientos. Un efecto sinérgico se puede alcanzar al usar más de un compuesto en la composición farmacéutica, esto es el compuesto de la fórmula (I) se combina con al menos otro agente como ingrediente activo, que es cualquier otro compuesto de la fórmula (I) o

un compuesto de diferente anclaje estructural. Los ingredientes activos se pueden usar ya sea simultáneamente o secuencialmente. Los compuestos presentes son adecuados para combinación con agentes conocidos por aquellos de experiencia en la técnica (por ejemplo, publicación WO 2008/025170) y son útiles con los compuestos de la invención.

- 5 En algunas modalidades, un compuesto de acuerdo con la invención, o para usar de acuerdo con la invención, se puede proporcionar en combinación con cualquiera de otros agentes activos o composiciones farmacéuticas donde tal terapia combinada puede ser útiles para modular actividad O-GlcNAcasa, por ejemplo para tratar enfermedades neurodegenerativas, inflamatorias, cardiovasculares, o inmunoreguladoras o cualquier condición descrita en la presente. En algunas modalidades, un compuesto de acuerdo con la invención, o para usar de acuerdo con la invención, se puede proporcionar en combinación con uno o más agentes útiles en la prevención o tratamiento de tautopatías y enfermedad de Alzheimer. Ejemplos de tales agentes pueden incluir,

10 Inhibidores de acetilcolina esterasa (AChEIs) tal como Aricept® (Donepezil), Exelon® (Rivastigmina), Razadyne® (Razadyne ER®, Reminyl®, Nivalin®, Galantamina), Cognex® (Tacrina), Huperzine A, Fenserina, Debio-9902 SR (ZT-1 SR), Zanapezil (TAK0147), ganstigmina, NP7557,  $\alpha$ 7 agonistas del receptor acetilcolina nicotínico, agonistas 15 del receptor 5-HT6, etc

Inhibidores de la agregación Tau tal como azul de metileno, etc

Estabilizadores de microtúbulos tal como AL-108, AL-208, paclitaxel, etc

Agentes reductores de péptido Amiloide- $\beta$  (A  $\beta$ ) tal como inhibidores de  $\beta$ -secretasa (BACE-1), productos biológicos de eliminación de placa senil tal como anticuerpos A $\beta$  y vacunas A $\beta$

- 20 La invención también se refiere a un juego (kit) que consiste de empaques separados de una cantidad efectiva de un compuesto de acuerdo con la invención y/o sales, solvatos y estereoisómeros, farmacéuticamente aceptables de los mismos, que incluyen mezclas de los mismos en todas las relaciones, y una cantidad efectiva de un ingrediente activo de medicamento adicional. El kit comprende recipientes adecuados, tales como cajas, botes individuales, bolsas o ampollas. El kit puede, por ejemplo, comprender ampollas separadas, cada una contiene una cantidad efectiva de un compuesto de acuerdo con la invención y/o sales, solvatos y estereoisómeros, farmacéuticamente aceptables de los mismos, que incluyen mezclas de los mismos en todas las relaciones, y una cantidad efectiva de un ingrediente activo de medicamento adicional en forma disuelta o liofilizada.

25 Las formulaciones farmacéuticas se pueden adaptar para la administración por medio de cualquier método adecuado deseado, por ejemplo, por métodos oral (que incluye bucal o sublingual), rectal, nasal, tópico (que incluye bucal, 30 sublingual o transdermal), vaginal o parenteral (que incluye subcutáneo, intramuscular, intravenoso o intradermal). Tales formulaciones se pueden preparar usando procesos conocidos en la técnica farmacéutica al, por ejemplo, combinar el ingrediente activo con los excipientes o adyuvantes.

35 La composición farmacéutica de la invención se produce de una manera conocida usando portadores sólidos o líquidos comunes, diluyentes y/o aditivos y adyuvantes usuales para la ingeniería farmacéutica y con una dosificación apropiada. La cantidad de material excipiente que se combina con el ingrediente activo para producir una forma de dosificación simple varía dependiendo del hospedero tratado y el modo particular de administración. Los excipientes adecuados incluyen sustancias orgánicas o inorgánicas que son adecuadas para las diferentes rutas de administración, tal como enteral (por ejemplo, oral), parenteral o aplicación tópica, y que no reaccionan con compuestos de la fórmula (I) o sales de los mismos. Ejemplos de excipientes adecuados son agua, aceites vegetales, 40 alcohol de bencílo, glicoles de alquileno, glicoles de polietileno, triacetato de glicerol, gelatina, carbohidratos, por ejemplo, lactosa o almidón, estearato de magnesio, talco y jalea de petróleoLas formulaciones farmacéuticas adaptadas para administración oral se pueden administrar como unidades separadas, tal como, por ejemplo, cápsulas o comprimidos; polvos o gránulos; soluciones o suspensiones en líquidos acuosos o no acuosos; espumas comestibles o alimentos espumosos; o emulsiones líquidas aceite en agua o emulsiones líquidas agua en aceite.

45 Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para administración parenteral incluyen soluciones de inyección estéril acuoso y no acuoso que comprenden antioxidantes, soluciones amortiguadoras, bacteriostáticos y solutos, por medio de los cuales la formulación se hace isotónica con la sangre del receptor a tratar; y suspensiones estériles acuosas y no acuosas, que pueden comprender medios de suspensión y espesantes. Las formulaciones se pueden administrar en recipientes de dosis simple o dosis múltiples, por ejemplo, ampollas selladas y viales, y almacenar en estado secado por congelación (liofilizado), de modo que únicamente la adición del líquido portador estérilo, por ejemplo, 50

agua para propósitos de inyección, inmediatamente antes de usar es necesario. Las soluciones de inyecciones y suspensiones preparadas de acuerdo con la prescripción se pueden preparar de polvos estériles, gránulos y comprimidos.

No hace falta decir que, además de los constituyentes particularmente mencionados anteriormente, las formulaciones también pueden comprender otros agentes usuales en la técnica con respecto al tipo particular de formulación; así, por ejemplo, las formulaciones que son adecuadas para administración oral pueden comprender sabores.

En una modalidad preferida de la presente invención, la composición farmacéutica se adapta para administración oral. Las preparaciones se pueden esterilizar y/o pueden comprender auxiliares, tal como proteínas de portador (por ejemplo, albumina de suero), lubricantes, conservadores, estabilizadores, rellenos, agentes quelantes, antioxidantes, solventes, agentes de enlace, agentes de suspensión, agentes humectantes, emulsionantes, sales (para influir en la presión osmótica), sustancias amortiguadoras, colorantes, saborizantes y una o más sustancias activas adicionales, por ejemplo, una o más vitaminas. Los aditivos son bien conocidos en la técnica, y se usan en una variedad de formulaciones.

En consecuencia, la invención también se refiere a una composición farmacéutica que comprende como ingrediente activo una cantidad efectiva de al menos un compuesto de la fórmula (I) de acuerdo con la invención y/o sales fisiológicamente aceptables de los mismos junto con adyuvantes farmacéuticamente tolerables para administración oral, opcionalmente en combinación con al menos otro ingrediente farmacéutico activo. La enseñanza previa de la presente especificación acerca de la vía de administración y producto de combinación, respectivamente, es válida y aplicable sin restricciones a la combinación de ambos rasgos si es conveniente.

Los términos "cantidad efectiva" o "dosis efectiva" o "dosis" se usan intercambiablemente en la presente y denotan una cantidad del compuesto farmacéutico que tiene un efecto profilácticamente o terapéuticamente relevante en una enfermedad o condiciones patológicas, esto es que causa en un tejido, sistema, animal o humano una respuesta biológica o médica que se busca o desea, por ejemplo, por un investigador o médico. Un "efecto profiláctico" reduce la probabilidad de desarrollar una enfermedad o incluso prevenir la aparición de una enfermedad. Un "efecto terapéuticamente relevante" alivia en cierta medida uno o más síntomas de una enfermedad o vuelve a la normalidad ya sea parcial o completamente uno o más parámetros fisiológicos o bioquímicos asociados con o causales de la enfermedad o condiciones patológicas. Además, la expresión "cantidad terapéuticamente efectiva" denota una cantidad que, en comparación con un sujeto correspondiente que no ha recibido esta cantidad, tiene la siguiente consecuencia: tratamiento mejorado, curación, prevención o eliminación de una enfermedad, síndrome, afección, molestia, trastorno o efectos secundarios o también la reducción en el avance de una enfermedad, molestia o trastorno. La expresión "cantidad terapéuticamente efectiva" también abarca las cantidades que son efectivas para incrementar función fisiológica normal.

La respectiva dosis o intervalo de dosificación para administrar la composición farmacéutica de acuerdo con la invención es suficientemente alta con objeto de alcanzar el efecto profiláctico o terapéutico deseado de reducir síntomas de las enfermedades antes mencionadas. Se entenderá que el nivel de dosis específica, frecuencia y periodo de administración a cualquier humano particular dependerá de una variedad de factores que incluyen la actividad del compuesto específico empleado, la edad, peso corporal, estado general de salud, género, dieta, tiempo y vía de administración, velocidad de excreción, combinación de fármaco y la severidad de la enfermedad particular a la cual la terapia específica se aplica. Usando medios bien conocidos y métodos, la dosis exacta se puede determinar por alguien de experiencia en la técnica como una cuestión de experimentación de rutina. La enseñanza previa de la presente especificación es válida y aplicable sin restricciones a la composición farmacéutica que comprende los compuestos de la fórmula (I) si es conveniente.

Las formulaciones farmacéuticas se pueden administrar en la forma de unidades de dosificación que comprenden una cantidad predeterminada de ingrediente activo por unidad de dosificación. La concentración del ingrediente profilácticamente o terapéuticamente activo en la formulación puede variar desde alrededor de 0.1 hasta 100% en peso. Preferiblemente, el compuesto de la fórmula (I) o las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos se administran en dosis de aproximadamente 0.5 hasta 1000 mg, más preferiblemente entre 1 y 700 mg, más preferiblemente 5 y 100 mg por unidad de dosis. Generalmente, tal intervalo de dosis es apropiado para incorporación diaria total. En otros términos, la dosis diaria es preferiblemente entre aproximadamente 0.02 y 100 mg/kg de peso corporal. La dosis específica para cada paciente depende, sin embargo, de una amplia variedad de factores como ya se describió en la presente especificación (por ejemplo, dependiendo de la afección tratada, el método de administración y la edad, peso y condición del paciente). Las formulaciones unitarias de dosificación preferidas son aquellas que comprenden una dosis diaria o dosis parcial, como se indicó anteriormente, o una

fracción correspondiente de los mismos de un ingrediente activo. Además, las formulaciones farmacéuticas de este tipo se pueden preparar usando un proceso que generalmente se conoce en la técnica farmacéutica.

Aunque una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de acuerdo con la invención tiene que determinarse en última instancia por el médico tratante o veterinario al considerar un número de factores (por ejemplo la edad y peso del animal, la condición precisa que requiere el tratamiento, la severidad de la afección, la naturaleza de la formulación y el método de administración), una cantidad efectiva de un compuesto de acuerdo con la invención para el tratamiento de enfermedades neurodegenerativas, por ejemplo tautopatías y enfermedad de Alzheimer, está generalmente en el intervalo desde 0.1 hasta 100 mg/kg de peso corporal del recipiente (mamífero) por día y particularmente típicamente en el intervalo desde 1 hasta 10 mg/kg de peso corporal por día. Así, la cantidad real por día para un mamífero adulto que pesa 70 kg es usualmente entre 70 y 700 mg, cuando esta cantidad se puede administrar como una dosis simple por día o usualmente en una serie de dosis parciales (tal como, por ejemplo, dos, tres, cuatro, cinco o seis) por día, de modo que la dosis diaria total es la misma. Una cantidad efectiva de una sal o solvato de los mismos se puede determinar como la fracción de la cantidad efectiva del compuesto de acuerdo con la invención per se. Se puede suponer que dosis similares son adecuadas para el tratamiento de otras afecciones mencionadas anteriormente.

La composición farmacéutica de la invención se puede emplear como medicamento en medicina humana o veterinaria. De acuerdo con la invención, los compuestos de la fórmula (I) y/o sales fisiológicamente de los mismos son adecuados para el tratamiento profiláctico o terapéutico y/o supervisión de enfermedades que son causadas, mediadas y/o propagadas por actividad OGA. Es particularmente preferido que las enfermedades son enfermedades neurodegenerativas, diabetes, y cáncer, más preferiblemente enfermedades neurodegenerativas, más preferiblemente una o más tautopatías, altamente preferiblemente enfermedad de Alzheimer y demencia. Se entenderá que el hospedero del compuesto está incluido en el alcance actual de protección de acuerdo con la presente invención.

Otro aspecto de la presente invención se refiere a compuestos de la fórmula (I) de acuerdo con la invención y/o sales fisiológicamente aceptables de los mismos para el uso en el tratamiento profiláctico o terapéutico y/o supervisión de enfermedades que son causadas, mediadas y/o propagadas por actividad OGA. Otro aspecto de la invención se refiere a compuestos de la fórmula (I) de acuerdo con la invención y/o sales fisiológicamente aceptables de los mismos para usar en el tratamiento profiláctico o terapéutico y/o supervisión de enfermedades neurodegenerativas, diabetes, y cáncer. La enseñanza previa de la presente especificación acerca de los compuestos de la fórmula (I), que incluyen cualquier modalidad preferida de los mismos, es válida y aplicable sin restricciones a los compuestos de acuerdo con la fórmula (I) y sus sales para usar en el tratamiento profiláctico o terapéutico y/o supervisión de enfermedades neurodegenerativas, diabetes, y cáncer.

Otro aspecto de la invención se refiere a un compuesto para usar en un método para tratar enfermedades neurodegenerativas, diabetes, y cáncer, preferiblemente una tautopatía, en donde una cantidad efectiva de al menos un compuesto de la fórmula (I) de acuerdo con la invención y/o sales fisiológicamente aceptables de los mismos se administra a un mamífero que necesita de tal tratamiento. El tratamiento preferido es una administración oral. La enseñanza previa de la invención y sus modalidades es válida y aplicable sin restricciones a los compuestos para usar en métodos de tratamiento si es conveniente.

La enfermedad o afección neurodegenerativa está más preferiblemente seleccionada del grupo de una o más tautopatías y enfermedad de Alzheimer, demencia, esclerosis lateral amiotrófica (ALS), esclerosis lateral amiotrófica con deterioro cognitivo (ALSci), demencia de granos argirofílicos, enfermedad de Bluit, degeneración corticobasal (CBP), demencia pugilística, demencia con cuerpos de Lewy, ovillos neurofibrilares difusos con calcificación, síndrome de Down, demencia familiar británica, demencia familiar danesa, demencia frontotemporal con parkinsonismo ligado a cromosoma 17 (FTDP-17), degeneración del lóbulo frontotemporal (FTLD), ganglioglioma, gangliocitoma, enfermedad de Gerstmann-Straussler-Scheinker, parkinsonismo guadalupano, enfermedad Hallevorden-Spatz (neurodegeneración con acumulación de hierro cerebral tipo 1), encefalopatía por plomo, lipofuscinosis, meningioangiomatosis, atrofia del sistema múltiple, distrofia miotónica, enfermedad de Niemann-Pick (tipo C), degeneración pallido-ponto-nigral, complejo de Guam por demencia de parkinsonismo, enfermedad de Pick (PiD), parkinsonismo postencefalítico (PEP), enfermedades de Prion (que incluyen enfermedad Creutzfeldt-Jakob (GJD), enfermedad Creutzfeldt-Jakob Variante (vCJD), insomnio familiar fatal, kuru, gliosis supercortical progresiva, parálisis supranuclear progresiva (PSP), falla autonómica pura, síndrome de Richardson, panencefalitis esclerosante subaguda, demencia solamente de Tangle, esclerosis tuberosa, enfermedad de Huntington y enfermedad de Parkinson. Más preferidos son una o más tautopatías y enfermedad de Alzheimer.

Los compuestos de la fórmula (I) de acuerdo con la invención se pueden administrar antes o después de una aparición de enfermedad una vez o varias veces actuando como terapia. Los compuestos antes mencionados y productos medicos del uso inventivo se usan particularmente para el tratamiento terapéutico. Un efecto terapéuticamente relevante alivia en cierta medida uno o más síntomas de un trastorno, o vuelve a la normalidad, ya sea parcial o completamente, uno o más parámetros fisiológicos o bioquímicos asociados con o causal de una enfermedad o afección patológica. La supervisión se considera como una clase de tratamiento siempre que los compuestos se administran en intervalos distintos, por ejemplo con objeto de reforzar la respuesta y erradicar los patógenos y/o síntomas de la enfermedad completamente. Ya sea el compuesto idéntico o diferentes compuestos se pueden aplicar. El medicamento también se puede usar para reducir la probabilidad de desarrollar un trastorno o incluso prevenir la iniciación de trastornos asociados con actividad OGA por adelantado o para tratar los síntomas que surgen o continúan. Los trastornos según lo tratado por la invención son preferiblemente enfermedades neurodegenerativas, diabetes, y cáncer.

En el significado de la invención, el tratamiento profiláctico es aconsejable si el sujeto posee cualquier precondition para las afecciones fisiológicas o patológicas antes mencionadas, tal como una disposición familiar, un defecto genético, o una enfermedad pasada.

En el alcance de la presente invención, los compuestos de la fórmula (I) se proporcionan por primera vez. Los compuestos de bajo peso molecular de la invención son inhibidores de glucosidasa fuertes y selectivos con permeabilidad pasiva mejorada. Los compuestos de la fórmula (I) han mostrado que son competitivos con PUGNAc, un inhibidor OGA conocido que se enlaza en la bolsa de sustrato. El sustrato endógeno es una proteína O-GlcNAcilada. La O-GlcNAcilación de proteínas nucleares y citoplasmáticas es una de las modificaciones post-traduccionales más comunes en animales y plantas. El ciclo O-GlcNAc modula un número de procesos celulares, y se está evidenciando que la desregulación de O-GlcNAcilación juega un papel en la etiología de diversas enfermedades, que incluyen tautopatías y enfermedad de Alzheimer. O-GlcNAc transferasa (OGT) y O-GlcNAcasia (OGA) son las dos enzimas que regulan el ciclo O-GlcNAc. Datos emergentes sugieren que los inhibidores que bloquean OGA pueden ayudar a mantener niveles de O-GlcNAc saludables en pacientes con tautopatías y enfermedad de Alzheimer y de este modo inhiben la formación de ovillos neurofibrilares. Por lo tanto, la invención actual comprende el uso de compuestos de la fórmula (I) en la regulación, modulación y/o inhibición de la cascada de señal de glucosidasa, que se puede aplicar ventajosamente como herramienta de investigación, para diagnóstico y/o en tratamiento de cualquiera de los trastornos que son receptivos a señalización OGA e inhibición.

Los inhibidores de bajo peso molecular se pueden aplicar ya sea ellos mismos y/o en combinación con mediciones físicas para diagnóstico de eficacia del tratamiento. Los medicamentos y composiciones farmacéuticas que contienen tales compuestos y el uso de tales compuestos para tratar afecciones mediadas por glucosidasa es un enfoque prometedor, novedoso para un amplio espectro de terapias causando una mejora directa e inmediata en el estado de salud, tanto en el hombre como en el animal. El impacto es de beneficio especial para combatir eficazmente tautopatías y enfermedad de Alzheimer, ya sea solo o en combinación con otros tratamientos neurodegenerativos.

Debido a la actividad inhibidora sorprendentemente apreciable en OGA, junto con permeabilidad pasiva, los compuestos de la invención se pueden administrar ventajosamente en dosis menores en comparación con otros inhibidores menos potentes o selectivos del estado de la técnica mientras que todavía alcanza equivalente o incluso efectos biológicos deseados superiores. Además, tal reducción de dosis ventajosamente lleva a menos o incluso ninguno de los efectos adversos medicinales.

Los compuestos de la fórmula (I), sus sales, isómeros, tautómeros, formas enantioméricas, diastereómeros, y racematos se caracterizan por una especificidad alta y estabilidad, costos de fabricación bajos y manejo conveniente. Estas características forman la base para una acción reproducible, en donde la falta de reactividad cruzada está incluida, y para una interacción confiable y segura con la estructura objetivo.

Las técnicas que son esenciales de acuerdo con la invención se describen en detalle en la especificación. Otras técnicas que no se describen en detalle corresponden a métodos estándares conocidos que son bien conocidos por una persona experta en la técnica, o las técnicas se describen en más detalle en las referencias citadas, solicitudes de patentes o literatura estándard. Aunque los métodos y materiales similares o equivalentes para aquellos descritos en la presente se pueden usar en la práctica o pruebas de la presente invención, los ejemplos adecuados se describen abajo. Los siguientes ejemplos se proporcionan a manera de ilustración. Dentro de los ejemplos, los reactivos standard y soluciones amortiguadoras que son libres de actividades contaminantes (siempre que sea práctico) se usan.

**PARTE EXPERIMENTAL**

Los compuestos de conformidad con la Fórmula (I) pueden prepararse a partir de materiales de partida fácilmente disponibles por varios enfoques sintéticos, usando protocolos de química tanto de fase en solución como de fase sólida o protocolos de solución mezclada y fase sólida. Los ejemplos de rutas sintéticas se describen a continuación en los ejemplos. Todos los rendimientos reportados no son rendimientos optimizados. A menos que se establezca de otra manera, los compuestos de la Fórmula (I) y formulas relacionadas que se obtienen como una mezcla racémica, pueden separarse para proporcionar una mezcla enantioméricamente enriquecida o un enantiómero puro.

Los materiales de partida comercialmente disponibles usados en la siguientes descripción experimental se adquieren de Aldrich, Sigma, ACROS, ABCR, Combi-Blocks, Matrix, Apollo scientific, Alfa Aesar, etc. a menos que se reporte de otra manera.

Los datos HPLC, MS y RMN proporcionados en los ejemplos descritos a continuación, se obtienen como sigue:

Análisis  $^1\text{H}$  RMN se llevaron a cabo usando BRUKER NMR, modelo AV-II y AV-III 400 MHz FT-NMR. La señal residual del solvente deuterado se usó como referencia interna. Los cambios químicos ( $\delta$ ) se reportan en ppm con relación a la señal de solvente residual ( $\delta = 2.50$  para  $^1\text{H}$  RMN en DMSO-d<sub>6</sub>, y 7.26 en CDCl<sub>3</sub>). s (singlete), d (doblete), t (triplete), q (cuadruple), br (amplio), quint (quintuple).

Los datos MS proporcionados en los ejemplos descritos enseguida se obtuvieron como sigue: Espectro de masa: LC/MS Agilent (ESI/APCI), Chemstation, 1200 Series.

Métodos LCMS:

Método A

Método: A-TFA al 0.1% en H<sub>2</sub>O, B-TFA al 0.1% en ACN: Flujo-2.0 mL/min.

Columna: XBridge C8 (50 x 4.6mm, 3.5μm), modo +ve

Método B

Método: A-10 mM NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub> en H<sub>2</sub>O, B- ACN: Flujo –1.0 mL/min.

Columna: XBridge C8 (50 x 4.6 mm, 3.5 μm), modo +ve

Método C

Método: A-10 mM NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub> en H<sub>2</sub>O, B- ACN: Flujo –1.0 mL/min.

Columna: XBridge C8 (50 x 4.6 mm, 3.5 μm), modo –ve

Los análisis HPLC se obtuvieron usando instrumentos Agilent 1200 Series como sigue usando % con detección UV (maxplot).

Método A

Método: A-TFA al 0.1% en H<sub>2</sub>O, B-TFA al 0.1% en ACN: Flujo –2.0 mL/min.

Columna: XBridge C8 (50 x 4.6 mm, 3.5 μm).

Método B

Método: A- NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub> 10 mM en H<sub>2</sub>O, B- ACN: Flujo –1.0 mL/min.

Columna: XBridge C8 (50 x 4.6 mm, 3.5 μm).

# ES 2 893 289 T3

## Método C

Método: Gradiente desde 70% H<sub>2</sub>O (10 mM K<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub>): 30% MeCN hasta 70% MeCN durante 15 minutos, Flujo: 1 mL/min. Columna: XTERRA RP18 (250 x 4.6) mm, 5 µm

## HPLC Quiral

### 5 Método A

Fase Móvil: 0.1% DEA en n-HEXANO: IPA: 60:40; COLUMNNA: CHIRALPAK AD-H (250x4.6) mm, 5µm, FLUJO: 1.0mL/min

## Método B:

Fase Móvil: *n*-HEXANO: EtOH: 90:10: FLUJO: 1.0mL\min; COLUMNNA: CHIRALPAK IC (250x4.6) mm, 5µm

### 10 Método C:

Fase Móvil: TFA al 0.1% en n-HEXANO: IPA: 60:40; COLUMNNA: CHIRALcell OD-H (250x4.6) mm, 5µm, FLUJO: 1.0mL/min

## Método D:

### 15 Fase Móvil: 0.1% DEA en Hexano:EtOH: 80:20; FLUJO: 1.0mL\min; COLUMNNA: Chiralcell OJ-H Columna (250x4.6) mm, 5 µm

## Método E:

Fase Móvil: 0.1% DEA en Hexano:EtOH: 80:20; FLUJO: 1.0mL\min; COLUMNNA: Chiralcell AY-H Columna (250x4.6) mm, 5 µm

## Método F:

### 20 Fase Móvil: 0.1% DEA en Hexano:EtOH: 70:30; FLUJO: 1.0mL\min; COLUMNNA: Chiralkap IA (250x4.6) mm, 5 µm

## Método G:

Fase Móvil: 0.1% DEA en Hexano:EtOH: 60:40; FLUJO: 1.0mL\min; COLUMNNA: Chiralcel OD-H (250x4.6) mm, 5 µm

## Método H:

### 25 Fase Móvil: 0.1% DEA en n-Hexano:EtOH: 80:20; FLUJO: 1.0mL\min; COLUMNNA: CHIRALPAK IC (250x4.6) mm, 5µm

Condiciones de cromatografía instantánea generales usadas para la purificación de los intermediaries o compuestos de la Fórmula I: gel de sílice malla 230-400; gradientes usados como eluyente: 10 hasta 80% EtOAc en éter de petróleo o 1 a 15% MeOH en DCM

## Condiciones MD Autoprep

### 30 Las purificaciones HPLC preparativas dirigidas por masa se realizaron con un Fractionlynx de autopurificación dirigida por masa de Waters.

## Método A

0.1% HCOOH en H<sub>2</sub>O, B-MeOH o ACN, Columna: Symmetry C8 (300 mm X 19 mm), 7µm

# ES 2 893 289 T3

## Método B

TFA al 0.1% en H<sub>2</sub>O, B-MeOH o ACN, Columna: Symmetry C8 (300 mm X 19 mm), 7μm

## Método C

10 mM NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub> en H<sub>2</sub>O, B-MeOH o ACN, Columna: Symmetry C8 (300mm x 19 mm), 7μm

## 5 Método D

10 mM NH<sub>4</sub>OAC en H<sub>2</sub>O, B-MeOH o ACN, Columna: Symmetry C8 (300mm x 19 mm), 7μm

## Condiciones HPLC Preparativas

### Método PA

TFA al 0.1% en H<sub>2</sub>O, B-MeOH o ACN. Columna: Sunfire C8 (19 mm x 250 mm) 5μm o Sunfire C18 (30 mm x 250 mm) 10μm.

### Método PB

10 mM NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub> en H<sub>2</sub>O, B-MeOH o ACN, Columna: Sunfire C8 (19 mm x 250 mm) 5μm o Sunfire C18 (30 mm x 250 mm) 10μm.

### Método PC Preparativo Quiral

15 Fase Móvil: n-Hexano, IPA; Columna: Chiral pak AD-H (20 x 250) mm, 5 micron, Flujo: 12 mL/min

### Preparative Método PD Preparativo Quiral:

Fase Móvil: n-Hexano, IPA; Columna: Chiral pak AD-H (20 x 250) mm, 5 micron, Flujo: 12 mL/min

### Método PE Preparativo Quiral:

Fase Móvil: n-Hexano, IPA; Columna: Chiralcell OD-H (20 x 250) mm, 5 micron, Flujo: 12 mL/min

20 Método PF Preparativo Quiral:

Fase Móvil: 0.1% DEA en Hexano:EtOH: 80:20; FLUJO: 12.0mL\min; COLUMNA: Chiralcell OJ-H Columna (250x20) mm, 5 μm

### Método PG Preparativo Quiral:

25 Fase Móvil: 0.1% DEA en Hexano:EtOH: 80:20; FLUJO: 20.0mL\min; COLUMNA: Chiralcell AY-H Columna (250x30) mm, 5 μm

### Método PH Preparativo Quiral:

Fase Móvil: n-HEXANO: ETOH: 90:10: FLUJO: 20.0mL\min; COLUMNA: CHIRALPAK IC (250x30) mm, 5μm

### Método PI Preparativo Quiral:

30 Fase Móvil: 0.1% DEA en Hexano:EtOH: 80:20; FLUJO: 12.0mL\min; COLUMNA: Lux Cellulose C4 (250x21.2) mm, 5 μm

### Método PJ Preparativo Quiral:

Fase Móvil: 0.1% DEA en Hexano:EtOH: 70:30; FLUJO: 12.0mL\min; COLUMNA: Chiralpak IA (250x20) mm, 5  $\mu$ m

Método PK Preparativo Quiral:

Fase Móvil: 0.1% DEA en Hexano:EtOH: 50:50; FLUJO: 10.0mL/min; COLUMNA: Chiralpac IC (250x21) mm, 5  $\mu$ m

Se realizaron las purificaciones SFC con Prep SFC, THAR-SFC 80 y THAR-SFC 200.

- 5 Se realizó la química de microondas en un reactor de microondas de modo sencillo Initiator<sup>TM</sup> Sixty de Biotage.

Procedimiento general para reducción de éster de heterociclos: Procedimiento A

A una solución agitada del éster (1 equiv) en THF seco (20 hasta 35 mL), se agregó trietilborohidruro de litio (solución 1 M en THF, 1.7 equiv) lentamente a 0°C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La terminación de la reacción se vigiló por CCD. La mezcla de reacción se enfrió hasta 0°C y se apaga usando solución de cloruro de amonio al 10%. Se removió el solvente bajo vacío y el residuo resultante se purificó por cromatografía de columna instantánea para proporcionar el producto deseado.

Procedimiento general para cloración del alcohol heterocílico: Procedimiento B

A una solución agitada de alcohol (1 equiv) en DCM seco (10 hasta 20 mL), se agregó cloruro de tionilo (1.7 hasta 3 equiv) lentamente a 0°C. La mezcla de reacción se entibió hasta ta y se puso a refljo durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró bajo vacío y el residuo resultante se diluyó con DCM (20 hasta 50 mL). La capa DCM se lavó con agua (5 hasta 10 mL), solución de salmuera (5 hasta 10 mL), se seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se concentra bajo vacío para dar el compuesto de cloro.

Procedimiento general para aminación reductiva: Procedimiento C

A una solución de aldehído (1 equiv) en THF seco (4 hasta 10 mL), se agregó amina (0.8 hasta 1.1 equiv), ácido acético (7 equiv) a temperatura ambiente y se agita durante 30 min. Entonces la mezcla de reacción se enfrió hasta 0°C y se agregó triacetoxi borohidruro de sodio (1.2 equiv) lentamente. La mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla de reacción se concentró, el producto crudo se diluyó con (10 hasta 20 mL) EtOAc y la capa orgánica se lavó con (10-20 mL) de salmuera. La capa orgánica se separó, se seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se concentra bajo vacío. Los productos crudos se purificaron por cromatografía de columna instantánea para proporcionar el producto deseado.

Procedimiento general para N-alquilación: Procedimiento D

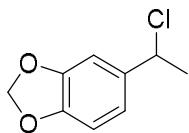
A una solución agitada de amina (1 mmol/0.8 hasta 1 equiv) en DMF seco (5 hasta 10 mL), se agregaron compuesto de cloro (1.0 hasta 1.2 equiv) y carbonato de potasio (2 equiv) a ta. La mezcla resultante se calentó a 90°C durante 16 h. Se concentró bajo vacío y el residuo resultante se diluyó con DCM (20 hasta 50 mL). La capa DCM se lavó con agua (5 hasta 10 mL), solución de salmuera (5 hasta 10 mL), se seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se concentra bajo vacío. Los productos crudos se purificaron por cromatografía instantánea para proporcionar el producto deseado.

Procedimiento general para N-alquilación: Procedimiento E

A una solución agitada de amina (1 mmol/1 equiv) en acetonitrilo (5 hasta 10 mL), se agregaron compuesto de cloro (1.5 hasta 2 equiv), trietil amina (2 equiv) a ta. La mezcla resultante se agitó a ta hasta 60°C durante 16 h. Se diluyó con agua (15 mL) y extrajo con EtOAc (2 x 20 mL). La capa orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se concentra bajo presión reducida. El producto crudo resultante se purificó por cromatografía instantánea para proporcionar el producto deseado.

## Síntesis de intermediarios

Intermediario 1: 5-(1-Cloroetil)benzo[d][1,3]dioxol



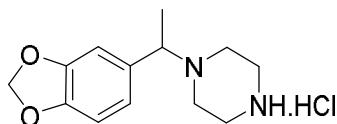
*Etapa 1: 1-(Benzo[d][1,3]dioxol-5-il)etan-1-ol*

A una solución agitada de 3, 4-metilendioxi acetofenona (4.5 g, 27 mmol, Alfa aesar) en MeOH seco (50 mL), se agregó NaBH<sub>4</sub> (1.08 g, 42 mmol, Loba chemie) lentamente a 0°C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Entonces la mezcla de reacción se concentró bajo vacío y se diluye con DCM. La capa DCM se lavó con agua, salmuera y se seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro. Se removió el solvente bajo presión reducida y el alcohol crudo resultante se usó como tal en la siguiente etapa. Rendimiento: 90% (4.0 g, líquido incoloro). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 6.89 (s, 1H), 6.89-6.75 (m, 2H), 5.95 (s, 2H), 4.81 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 1.46 (d, J = 8.0 Hz, 3H). LCMS: (Método B) 149.0 (Masa de eliminación hidroxi), Rt. 2.51 min, 98.6% (Max). HPLC: (Método A) Tr. 2.499 min, 99.5% (Max).

*Etapa 2: 5-(1-Cloroethyl)benzo[d][1,3]dioxol*

El compuesto del título se sintetizó por el siguiente procedimiento general B. Se usó para la siguiente etapa sin purificación adicional. Rendimiento: 72% (1.2 g, líquido incoloro). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 7.06 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 6.93 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.86 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.01 (s, 2H), 2.49 (q, J = 8.0 Hz, 1H), 1.74 (d, J = 8.0 Hz, 3H). LCMS: (Método B) 149.0 (Cl-Masa de eliminación), Rt. 3.71 min, 80.15% (Max).

Intermediario 2: Clorhidrato de 1-(1-(Benzo[d][1,3]dioxol-5-il)etil)piperazin



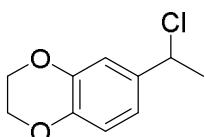
*Etapa 1: tert-butil 4-(1-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)etil)piperazin-1-carboxilato*

El compuesto del título se sintetizó siguiendo el procedimiento general D, iniciando con Intermediario 1 y N-boc piperazina. El producto crudo se purificó por cromatografía instantánea, proporcionando el compuesto del título (sólido amarillo). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 6.85-6.82 (m, 2H), 6.74-6.71 (m, 1H), 5.98 (m, 2H), 3.37-3.36 (m, 1H), 3.27 (br. s, 4H), 2.28-2.21 (m, 4H), 1.37 (s, 9H), 1.25 (d, 3H, J = 6.8 Hz). LCMS: (Método A) 335.2 (M+H), Rt. 3.10 min, 93.15% (Max). HPLC: (Método A) Tr. 3.12 min, 95.01% (Max).

*Etapa 2: Clorhidrato de 1-(1-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)etil)piperazina*

A una solución agitada de tert-butil 4-(1-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)etil)piperazin-1-carboxilato (1.8 g, 5.38 mmol) en dioxano seco (10 mL), se agregó HCl en dioxano (10 mL, 4 M, Spectrochem) a tasa constante y se agita durante 2 h a la misma temperatura. La mezcla de reacción se concentró bajo vacío y el producto crudo resultante se lavó con éter dietílico para proporcionar el producto del título como una sal de clorhidrato. Rendimiento: 82% (1.2 g, sólido blanco opaco). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 12.29 (s, 1H), 7.34 (s, 1H), 7.08 (d, 1H, J = 7.7 Hz), 7.00 (d, 1H, J = 7.9 Hz), 6.07 (s, 2H), 4.54 (br. s, 1H), 3.81 (br. s, 1H), 3.49-3.42 (m, 3H), 3.33 (br. s, 2H), 3.12 (br. s, 1H), 2.99 (br. s, 1H), 1.67 (d, 3H, J = 5.7 Hz). LCMS: (Método A) 235.0 (M+H), Rt. 1.65 min, 98.08% (Max). HPLC: (Método A) Tr. 1.56 min, 99.86% (Max).

Intermediario 3: 6-(1-cloroethyl)-2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxina

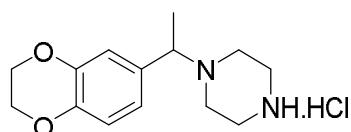


**Etapa 1: 1-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)etan-1-ol**

El compuesto del título se sintetizó con el mismo protocolo como se describe para el Intermediario 1, Etapa 1, usando 1-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)etan-1-ona (2.0 g, 11.2 mmol) y NaBH<sub>4</sub> (0.49 g, 13 mmol). El alcohol crudo resultante se usó como tal en la siguiente etapa. Rendimiento: 99% (2.0 g, líquido incoloro). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 6.80 (s, 1H), 6.79-6.76 (m, 2H), 4.59 (q, J = 5.6Hz, 1H), 4.20 (s, 4H), 1.26 (d, J = 5.6Hz, 3H). LCMS: (Método B) 163.0 (Masa de eliminación hidroxi), Rt. 2.51 min, 99.4% (Max).

**Etapa 2: 6-(1-cloroethyl)-2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxina**

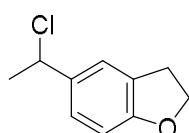
El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento general B. Este se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. Rendimiento: 90% (2.2 g, líquido café). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 6.97 (s, 1H), 6.96-6.92 (m, 1H), 6.84-6.82 (m, 1H), 5.26 (t, J = 6.7Hz, 1H), 4.23 (s, 4H), 1.75 (d, J = 6.7Hz, 3H). LCMS: (Método A) 163.0 (Cl-Masa de eliminación), Rt. 3.66 min, 95.3% (Max).

**Intermediario 4: Clorhidrato de 1-(1-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)etil)piperazina****Etapa 1: t-Butil 4-(1-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)etil)piperazin-1-carboxilato**

El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento general D, iniciando con Intermediario 3 (5 g, 25.2 mmol) y piperazina N-Boc (3.96 g, 21.2 mmol). El producto crudo se purificó por cromatografía instantánea, proporcionando el compuesto del título. Rendimiento: 52% (4.6 g, líquido café). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 6.80-6.71 (m, 3H), 4.21 (s, 5H), 3.34-3.26 (m, 4H), 2.27-2.24 (m, 4H), 1.37 (s, 9H), 1.23 (d, J = 6.7 Hz, 3H). LCMS: (Método A) 349.2 (M+H), Rt. 3.19 min, 80.9% (Max).

**Etapa 2: Clorhidrato de 1-(1-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)etil)piperazina**

A una solución agitada de *tert*-butil 4-(1-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)etil)piperazin-1-carboxilato (4.6 g, 13.20 mmol) en dioxano seco (5.0 mL), HCl en dioxano (10.0 mL, 4 M, Spectrochem) se agregó a 0°C. La mezcla de reacción se agitó a ta durante 2 h. La terminación de la reacción se vigiló por CCD. La mezcla de reacción se concentró. Se agregó éter dietílico y se evaporó de nuevo, proporcionando el compuesto del título. Rendimiento: 89% (3.8 g, sólido blanco opaco). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 12.08 (br. s, 1H), 9.48-9.18 (m, 2H), 7.18 (s, 1H), 7.03 (s, 1H), 6.92 (d, J = 10.6 Hz, 1H), 4.49 (s, 1H), 4.24 (s, 4H), 3.41-3.15 (m, 4H), 2.91-2.71 (m, 4H), 1.64 (s, 3H). LCMS: (Método A) 249.2 (M+H), Rt. 1.64 min, 92.6% (Max).

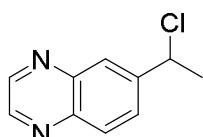
**Intermediario 5: 5-(1-cloroethyl)-2,3-dihidrobenzofurano****Etapa 1: 1-(2,3-dihidrobenzofuran-5-il)etan-1-ol**

A una solución agitada de 1-(2,3-dihidrobenzofuran-5-il)etan-1-ona (2.0 g, 13.0 mmol) en MeOH seco (20 mL), NaBH<sub>4</sub> (0.68 g, 26.0 mmol, Loba chemie) se agregó lentamente a 0°C. La mezcla de reacción se agitó a ta durante 1 h. Esto se concentró entonces bajo vacío y el producto crudo resultante se disolvió en DCM (50 mL), se lava con agua, salmuera, se seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhídrico y se concentra bajo presión reducida. El producto crudo se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. Rendimiento: 91% (1.83 g).

*Etapa 2: 5-(1-cloroethyl)-2,3-dihidrobenzofuran*

El compuesto del título se sintetizó siguiendo el procedimiento general B. La mezcla de reacción se concentró bajo vacío y la mezcla cruda resultante se usó sin purificación adicional. Rendimiento: 72% (0.6 g, líquido incoloro). LCMS: (Método B) 149.0 (cloro masa de eliminación), Rt. 3.705 min, 80.15% (Max).

## Intermediario 6: 6-(1-cloroethyl)quinoxalina



5

*Etapa 1: 1-(quinoxalin-6-il)etan-1-ona*

6-Bromo quinoxalina (2.0 g, 9.5 mmol) en tolueno (20 mL) se desgasificó durante 30 min. A esta solución, se agregaron 1-etoxi vinil tributilestaño (3.8 g, 10.5 mmol) y diclorhidrato de bis(trifenilfosfin)paladio (0.67 g, 0.95 mmol) a ta y se agita durante 16 horas a 90°C. La mezcla de reacción se enfrió hasta ta y se filtra a través de celite.

10 Después de la evaporación del solvente, se agregó solución HCl 6 N en agua (20 mL) y la mezcla se agitó durante 1 hora a ta. Esto se concentró y se neutraliza con NaHCO<sub>3</sub> sat. El producto deseado se extrajo con DCM (100 mL), se seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentra. El producto crudo se purificó por cromatografía de columna instantánea para proporcionar el compuesto del título (sólido café). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 9.06-9.04 (m, 2H), 8.70 (d, J=2.4 Hz, 1H), 8.28 (t, J = 2.8 Hz, 1H), 8.16 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 2.97 (s, 3H). LCMS: (Método A) 173 (M+H), Rt. 2.25 min, 99.06% (Max).

15

*Etapa 2: 1-(quinoxalin-6-il)etan-1-ol*

A una solución agitada de 1-(quinoxalin-6-il)etan-1-ona (0.8 g, 4.65mmol) en MeOH seco (20 mL), borohidruro de sodio (0.36 g, 9.3 mmol ) se agregó en porciones a 0°C y la mezcla resultante se agitó durante 1h. Esto se concentró entonces, se diluye con DCM (80 mL), se lava con agua (20 mL), se seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentra. El producto crudo se tomó para la siguiente etapa sin purificación adicional. Rendimiento: 75% (600 mg, líquido café oscuro). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 8.91-8.89 (m, 2H), 8.03 (t, J = 11.6 Hz, 2H), 7.87-7.86 (m, 1H), 5.49 (d, J = 5.9 Hz, 1H), 4.97 (t, J = 6.2 Hz, 1H), 1.42 (d, J = 8.6 Hz, 3H). LCMS: (Método A) 175.0 (M+H), Rt. 1.89 min, 95.0% (Max).

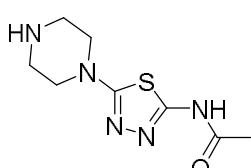
20

*Etapa 3: 6-(1-cloroethyl)quinoxalina*

A una solución agitada de 1-(quinoxalin-6-il)etan-1-ol (0.6 g, 3.46mmol) en DCM seco (10 mL), se agregó cloruro de tionilo (0.5mL, 6.93 mmol) gota a gota a 0°C y se agita a ta durante 1 hora. La mezcla de reacción se evaporó hasta secarse y se usó sin purificación adicional. Rendimiento: 97% (650 mg, sólido blanco opaco). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 8.74 (s, 2H), 7.93 (s, 1H), 7.70-7.68 (m, 2H), 4.46-4.23 (m, 1H), 1.87 (s, 3H). LCMS: (Método A) 193 (M+H), Rt. 3.41 min, 71.4% (Max).

25

## Intermediario 7: Clorhidrato de N-(5-(piperazin-1-il)-1,3,4-tiadiazol-2-il)acetamida



30

*Etapa 1: tert-Butyl 4-(5-amino-1,3,4-tiadiazol-2-il)piperazin-1-carboxilato*

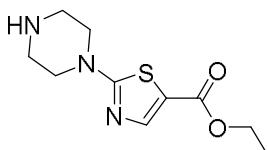
A una solución agitada de 2-amino 5-bromo-1,3,4-tiadiazol (10.0 g, 55.5 mmol) en DMF seco (100 mL), se agregaron K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (15.3 g, 111.1 mmol) y 1-boc piperazin (12.4 g, 66.65 mmol) a 0°C. La mezcla de reacción se agitó durante la noche a 80°C. La mezcla de reacción se concentró bajo vacío. A los sólidos crudos resultantes, se agregó DCM (200 mL). La capa DCM se lavó con agua (100 mL), salmuera (100 mL) y, se seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhídrico y se concentra. El producto crudo se purificó por cromatografía de columna en gel de sílice para proporcionar el compuesto del título. Rendimiento: 76% (12 g, sólido café pálido). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 6.51 (s, 2H), 3.39 (d, J = 6.9 Hz, 4H), 3.19 (d, J = 7.7 Hz, 4H), 1.39 (s, 9H). LCMS: (Método A) 286.1 (M+H), Rt. 2.71 min, 97.6% (Max).

**Etapa 2 :tert-Butil 4-(5-acetamido-1,3,4-tiadiazol-2-il)piperazin-1-carboxilato**

A una solución agitada de *tert*-butil 4-(5-amino-1,3,4-tiadiazol-2-il)piperazin-1-carboxilato (12.0 g, 42.09 mmol) en piridina (120 mL), se agregó anhídrido acético (5.1g, 50.5 mmol) a 0°C. La mezcla de reacción se agitó durante la noche a 50°C. La mezcla de reacción se concentró bajo vacío y se tritura con éter dietílico (100 mL). El sólido obtenido se filtró, se lava con éter dietílico (20 mL), se seca y se toma para la siguiente etapa sin ninguna purificación adicional. Rendimiento: 87% (12 g, sólido blanco opaco). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 12.07 (br .s, 1H), 3.45-3.34 (m, 8H), 2.11 (s, 3H), 1.42 (s, 9H). LCMS: (Método A) 328.0 (M+H), Rt. 3.11 min, 86.3% (Max).

**Etapa 3 : Clorhidrato de N-(5-(piperazin-1-il)-1,3,4-tiadiazol-2-il)acetamida**

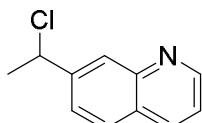
A una solución agitada de *tert*-butil 4-(5-acetamido-1,3,4-tiadiazol-2-il)piperazin-1-carboxilato (12.0 g) en dioxano seco (100 mL), el HCl en dioxano (100 mL, 4 N) se agregó y la mezcla de reacción se agitó a ta durante 3 h. La mezcla de reacción se concentró bajo vacío y el producto crudo resultante se suspendió en éter dietílico (50 mL). El compuesto del título se obtuvo después de la evaporación del solvente. Rendimiento: 93% (9 g, sólido blanco). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 12.07 (br. s, 1H), 3.67 (s, 4H), 3.21 (s, 4H), 2.13 (s, 3H). LCMS: (Método A) 228.0 (M+H), Rt. 0.71 min, 85.3% (Max).

**15 Intermediario 8: Clorhidrato de etil 2-(piperazin-1-il)tiazol-5-carboxilato****Etapa 1: Etil 2-(4-(tert-butoxicarbonil)piperazin-1-il)tiazol-5-carboxilato**

A una solución agitada de etil 2-bromotiazol-5-carboxilato (4.0 g, 17.0 mmol) en DMF seco (40 mL), la trietilamina (7.3 mL, 51.0 mmol, Spectrochem), seguido por N-Boc piperazina (3.6 g, 19.0 mmol, GLRscientific) se agregaron. La mezcla resultante se calentó a 90°C durante 12 h. Esto se concentró entonces, se diluye con DCM (200 mL), se lava con agua (100 mL) y se seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Después de la evaporación de los solventes, el producto crudo se purificó por cromatografía instantánea (3% metanol en DCM) para proporcionar el compuesto del título. Rendimiento: 77% (4.5 g, sólido blanco). LCMS: (Método A) 342.0 (M+H), Rt. 4.42 min, 99.5% (Max). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.88 (s, 1H), 4.30 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 3.57 (s, 8H), 1.49 (s, 9H), 1.35 (t, J = 7.2 Hz, 3H).

**25 Etapa 2: Clorhidrato de etil 2-(piperazin-1-il)tiazol-5-carboxilato**

A una solución agitada de etil 2-(4-(tert-butoxicarbonil)piperazin-1-il)tiazol-5-carboxilato (4.5 g, 13.0 mmol) en dioxano seco (20 mL), el HCl en dioxano (4 N, 50 mL) se agregó a 0°C y la mezcla de reacción se agitó a ta durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró y el sólido resultante se lavó con éter dietílico y se seca bajo vacío. Rendimiento: 90% (5.4 g, sólido blanco opaco). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 9.32 (s, 2H), 7.88 (s, 1H), 4.21(q, J= 9.4Hz, 2H), 3.96-3.73(m, 4H), 3.55-2.41 (m, 4H), 1.24 (t, J=7.0Hz, 3H). LCMS: (Método B) 242.0 (M+H), Rt. 2.11 min, 99.8% (Max).

**Intermediario 9: 7-(1-cloroethyl)quinolina****Etapa 1: 1-(quinolin-7-il)etan-1-ona**

35 El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el protocolo descrito para la síntesis de Intermediario 6, etapa 1, usando 7-bromo quinolina (2 g, 9.56 mmol, Harvechem) como material de partida. El producto crudo se purificó por cromatografía instantánea para proporcionar el compuesto del título (sólido café). <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ

9.02 (d,  $J = 3.2$  Hz, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.46-8.10 (m, 1H), 8.08-8.03 (m, 2H), 7.68-7.50 (m, 1H), 2.68 (s, 3H). LCMS: (Método A) 172.0 (M+H), Rt. 1.49 min, 84.1% (Max).

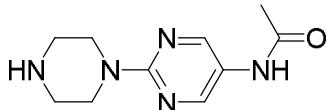
*Etapa 2: 1-(quinolin-7-il)etan-1-ol*

El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el protocolo descrito para la síntesis de Intermediario 6, etapa 2, usando 1-(quinolin-7-il)etan-1-ona como material de partida. El producto crudo se tomó para la siguiente etapa sin purificación adicional (sólido café).  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 8.86-8.85 (m, 1H), 8.31 (d,  $J = 8.1$  Hz, 1H), 7.92 (t,  $J = 8.5$  Hz, 2H), 7.60 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 7.47 (dd,  $J = 4.2, 8.2$  Hz, 1H), 5.39 (d,  $J = 4.2$  Hz, 1H), 4.90-4.96 (m, 1H), 1.41 (d,  $J = 6.4$  Hz, 3H). LCMS: (Método A) 174.0 (M+H), Rt. 1.34 min, 99.2% (Max).

*Etapa 3: 7-(1-cloroethyl)quinolina*

El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el protocolo descrito para la síntesis de Intermediario 6, etapa 3, usando 1-(quinolin-7-il)etan-1-ol como material de partida. El producto crudo se tomó para la siguiente etapa sin purificación adicional. Rendimiento: 96% (260 mg, sólido gris).  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 9.19 (d,  $J = 3.5$  Hz, 1H), 8.88 (d,  $J = 7.6$  Hz, 1H), 8.27 (d,  $J = 6.6$  Hz, 2H), 7.60 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 7.93 (dt,  $J = 6.0, 1.5$  Hz, 2H), 5.71-5.68 (m, 1H), 1.91 (d,  $J = 6.7$  Hz, 3H). LCMS: (Método A) 192.0 (M+H), Rt. 2.27 min, 98.7% (Max).

Intermediario 10: N-(2-(piperazin-1-il)pirimidin-5-il)acetamida, clorhidrato



*Etapa 1: Tert-butil 4-(5-nitropirimidin-2-il)piperazin-1-carboxilato*

A una solución agitada de 2-cloro-5-nitro-pirimidina (2.2 g, 13.7 mmol) en DMF seco (25mL), se agregaron trietilamina (5.7 mL, 41.3 mmol, Spectrochem) seguido por piperazina N-Boc (2.8 g, 15.7 mmol) y la mezcla resultante se calentó a 90°C durante 12h. Esto se concentró y el residuo se diluyó con DCM (50 mL), se lava con agua (15 mL) y se seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Despues de la evaporación de los solventes, el producto crudo se lavó con ACN con metanol al 5% para proporcionar el compuesto del título (sólido café).  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 9.12 (s, 2H), 3.92-3.88 (m, 4H), 3.45-3.42 (m, 4H), 1.4 (s, 9H).LCMS: (Método A) 254.0 (M-(t-butil)+H), Rt. 4.43 min, 98.03% (Max).

*Etapa 2: Tert-butil 4-(5-aminopirimidin-2-il)piperazin-1-carboxilato*

A una solución agitada de *tert*-butil 4-(5-nitropirimidin-2-il)piperazin-1-carboxilato (2.1 g, 6.79 mmol) en metanol (25 mL), el Pd/C (10%, 0.210 g, Aldrich) se agregó y la mezcla de reacción se agitó bajo atmósfera de H<sub>2</sub> durante 3 h. El final de la reacción se vigiló por CCD. La mezcla de reacción se filtró a través de celite y se evapora bajo vacío. El producto crudo se usó sin purificación adicional. Rendimiento: 95% (1.8 g, sólido café pálido).  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 7.88 (s, 2H), 4.62 (s, 2H), 3.48-3.45 (m, 4H), 3.35-3.28 (m, 4H), 1.33 (s, 9H). LCMS: (Método A) 280 (M+H), Rt. 2.66 min, 98.82% (Max).

*Etapa 3: Tert-butil 4-(5-acetamidopirimidin-2-il)piperazin-1-carboxilato*

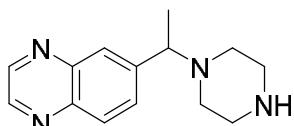
A una solución agitada de *tert*-butil 4-(5-aminopirimidin-2-il)piperazin-1-carboxilato (1.8 g, 6.44 mmol) en DCM seco (18 mL), se agregaron piridina (0.7 mL, 9.67 mmol, spectrochem), anhídrido acético (0.9 mL, 9.67 mmol, spectrochem) y dimetil aminopiridina (0.036 g, 2%, spectrochem). La mezcla resultante se agitó a ta durante 12 h. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida y el sólido resultante se suspendió en HCl (1.5 N en agua, 15 mL). El sólido se filtró y se lava con agua (200 mL) para proporcionar el compuesto del título. Rendimiento: 87% (1.8 g, sólido blanco opaco).  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 9.85 (s, 1H), 8.51(s, 2H), 3.66-3.61 (m, 4H), 3.33-3.31 (m, 4H), 2.00 (s, 3H), 1.41 (s, 9H).LCMS: (Método A) 322 (M+H), Rt. 3.1 min, 98.4% (Max).

*Etapa 4: N-(2-(piperazin-1-il)pirimidin-5-il)acetamida*

A una solución agitada de *tert*-butil 4-(5-acetamidopirimidin-2-il)piperazin-1-carboxilato (1.8 g, 5.6mmol) en dioxano seco (5 mL) a 0°C, una solución de HCl en dioxano (4 N, 15 mL) se agregó y la mezcla de reacción se agitó 3 h a ta.

5  
Esto se concentró y el producto resultante se lava con éter dietílico, proporcionando el compuesto del título. Rendimiento: 83% (1.8 g, sólido blanco opaco).  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  10.9 (s, 1H), 9.92 (s, 1H), 8.86 (s, 2H), 3.22-3.17 (m, 4H), 3.02-2.78 (m, 4H), 2.06 (s, 3H). LCMS: (Método B) 222.0 (M+H), Rt. 2.36 min, 95.34% (Max)

Intermediario 11: Clorhidrato de 6-(1-(piperazin-1-il)etil)quinoxalina



5

*Etapa 1: tert-butil 4-(1-(quinoxalin-6-il) etil) piperazin-1-carboxilato*

A una solución agitada de 1-boc piperazina (3.8 g, 20.83 mmol) en DMF seco (40 mL), TEA (8.7 mL, 62.4 mmol) e Intermediario 6 (4 g, 20.83 mmol) se agregaron a ta y la mezcla de reacción se agitó durante la noche a 90°C. La mezcla de reacción se enfrió hasta ta y se concentra bajo vacío. A esta mezcla cruda, se agregó agua (50 mL) y el producto se extrajo con DCM (150 mL). La capa orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se concentra para obtener el producto crudo. El producto crudo se purificó por cromatografía de columna instantánea para proporcionar el compuesto del título (sólido café). LCMS: (Método A) 343.2 (M+H), Rt. 2.59 min, 75.3% (Max).

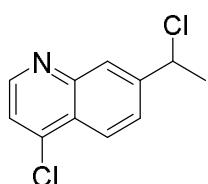
10

*Etapa 2: clorhidrato 6-(1-(piperazin-1-il) etil) quinoxalina*

A una solución de *tert*-butil 4-(1-(quinoxalin-6-il) etil) piperazin-1-carboxilato (3.5 g, 10.23 mmol) en metanol (5 mL), dioxano HCl (35 mL, 10 V) se agregó a ta y la mezcla de reacción se agitó por 2h. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida y luego se tritura con éter dietílico (15 mL) para proporcionar el compuesto del título. Rendimiento: 87% (2.1 g, sólido café).  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 8.94 (d,  $J$  = 6.0 Hz, 2H), 8.09 (d,  $J$  = 8.8 Hz, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.88 (d,  $J$  = 8.8 Hz, 1H), 3.85 (d,  $J$  = 6.8 Hz, 1H), 3.54 (t,  $J$  = 5.2 Hz, 2H), 3.16 (d,  $J$  = 3.6 Hz, 2H), 3.06-2.96 (m, 1H), 2.92-3.02 (m, 1H), 2.67 (s, 2H), 2.55-2.58 (m, 2H), 1.42 (d,  $J$  = 6.8 Hz, 3H). LCMS: (Método A) 243.3 (M+H), Rt. 1.36 min, 95.02% (Max).

20

Intermediario 12: 4-cloro-7-(1-cloroetyl)quinolina



15

*Etapa 1- 1-(4-cloroquinolin-7-il)etan-1-ona*

7-Bromo-4-cloroquinolina (1g, 4.12 mmol, combiblock) en tolueno (5 mL) se desgasificó durante 30 min. A esta solución, 1-etoxi vinil tributilestaño (1.6 mL, 4.53 mmol) y dicloruro de bis(trifenilfosfin)paladio (3.38g, 4.76 mmol) se agregaron a ta y se agita durante 12 horas a 90°C. La mezcla de reacción se enfrió hasta ta y se filtra a través de celite. El producto crudo resultante se suspendió en 6 N HCl en agua (10 mL) y se agita durante 1 hora a ta. La mezcla se concentró y se neutraliza con solución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub>. El producto deseado se extrajo con DCM (50 mL), se seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentra. El producto crudo se purificó por cromatografía de columna instantánea para proporcionar el compuesto del título (sólido amarillo pálido).  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 8.98 (d,  $J$  = 4.6 Hz, 2H), 8.72 (s, 1H), 8.33 (d,  $J$  = 8.7 Hz, 1H), 8.21 (d,  $J$  = 8.7 Hz, 1H), 7.92 (d,  $J$  = 4.6 Hz, 1H), 2.78 (s, 3H). LCMS: (Método A) 206.0 (M+H), Rt. 2.98 min, 96.8% (Max).

25

*Etapa-2- 1-(4-cloroquinolin-7-il)etan-1-ol*

30  
35 A una solución agitada de 1-(4-cloroquinolin-7-il)etan-1-ona (0.39 g, 1.92 mmol) en MeOH seco (5 mL), borohidruro de sodio (0.108 g, 2.88 mmol) se agregó en porciones a 0°C y se agita durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró, se diluye con DCM (50 mL) y se lava con agua (20 mL). La capa orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentra. El producto crudo se tomó para la siguiente etapa sin purificación adicional. Rendimiento: 95% (0.38 g,

colourless liquid).  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 8.81 (d,  $J = 6.3$  Hz, 1H), 8.15-8.30 (m, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.69-7.78 (m, 2H), 5.47 (d,  $J = 5.8$  Hz, 1H), 4.92-5.00 (m, 1H), 1.42 (t,  $J = 8.6$  Hz, 3H).

*Etapa-3: 4-cloro-7-(1-cloroetil)quinolina*

A una solución agitada de 1-(4-cloroquinolin-7-il)etan-1-ol (0.38 g, 1.82 mmol) en DCM seco (10 mL), cloruro de tionilo (0.4 mL, 5.4 mmol) se agregó gota a gota a 0°C y se agita a ta durante 1 hora. La mezcla de reacción se concentró y se seca bajo vacío y se usa como tal para la siguiente etapa sin ninguna purificación adicional. Rendimiento: 97% (0.4 g, colourless liquid).  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 8.89 (d,  $J = 6.3$  Hz, 1H), 8.21-8.26 (m, 2H), 7.87-7.92 (m, 2H), 5.63 (q,  $J = 8.8$  Hz, 1H), 1.91 (s, 3H). LCMS: (Método A) 226.0 (M+H), Rt. 3.54 min, 94.58% (Max).

- 10 Intermediario 13: 5-(1-cloroetil) benzo[c][1,2,5]oxadiazol



*Etapa 1: 1-(benzo[c][1,2,5]oxadiazol-5-il)etan-1-ona*

Una solución de 5-bromobenzo[c][1,2,5]oxadiazol (3 g, 15.0 mmol, Combiblocks) en tolueno (10 mL) se desgasificó durante 30 min. Se agregaron 1-etoxi vinil tributilestaño (6.01 mL, 16.5 mol, Frontier Scientific) y dicloruro de bis(trifenilfosfin)paladio(II) (1.16 g, 1.65 mmol) a ta y la mezcla resultante se agitó a 90°C durante la noche. Esto se enfrió hasta ta y se filtra a través de celite. Se agregó solución acuosa HCl (20 mL, 6N) y la mezcla se agitó durante 1 hora a ta. Esto se concentró y se neutraliza con solución de NaHCO<sub>3</sub> saturado (25 mL). El producto se extrajo con DCM (100 mL), se seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentra. El producto crudo se purificó por cromatografía de columna instantánea para proporcionar el compuesto del título. Rendimiento: 60% (1.5 g, sólido amarillo pálido).  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 8.90 (s, 1H), 8.14 (d,  $J = 9.6$  Hz, 1H), 7.98-7.39 (m, 1H), 2.72 (s, 3H). LCMS: (Método B) 162.0 (M+H), Rt. 4.6 min, 98.01% (Max).

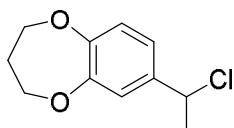
*Etapa 2: 1-(benzo[c][1,2,5]oxadiazol-5-il)etan-1-ol*

A una solución agitada de 1-(benzo[c][1,2,5]oxadiazol-5-il)etan-1-ona (1.4 g, 8.53 mmol) en MeOH seco (20 mL), el borohidruro de sodio (0.48 g, 12.7 mmol, spectrochem) se agregó en porciones a 0°C y se agita durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró, se diluye con DCM (60 mL) y se lava con agua (10 mL). La capa orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentra. El producto crudo se tomó para la siguiente etapa sin ninguna purificación adicional. Rendimiento: 98% (1.3 g, sólido amarillo pálido).  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 6.85-6.82 (m, 2H), 6.71 (s, 1H), 4.36-4.30 (m, 1H), 1.43 (d,  $J = 6.4$  Hz, 3H).

*Etapa 3: 5-(1-cloroetil) benzo[c][1,2,5]oxadiazol*

30 A una solución agitada de 1-(benzo[c][1,2,5]oxadiazol-5-il)etan-1-ol (1 g, 6.09 mmol) en DCM seco (10 mL), el cloruro de tionilo (1.3 mL, 1.82 mmol, spectrochem) se agregó gota a gota a 0°C y se agita a ta durante 1 hora. La mezcla de reacción se concentró y se usa para la siguiente etapa sin ninguna purificación adicional. Rendimiento: 91% (1.01 g, líquido café).  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 7.77-7.75 (m, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.24-7.19 (m, 1H), 4.86-4.82 (m, 1H), 1.87 (d,  $J = 6.7$  Hz, 3H).

- 35 Intermediario 14: 7-(1-cloroetil)-3, 4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]dioxepina



**Etapa 1: 1-(3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]dioxepin-7-il)etan-1-ona**

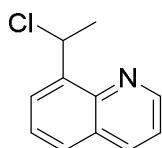
El compuesto del título se sintetizó siguiendo el mismo protocolo como el Intermediario 13, Etapa 1, usando 7-bromo-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]dioxepina (3 g, 13.0 mmol, Alfa aesar) como material de partida. El producto crudo se purificó por cromatografía de columna instantánea para proporcionar el compuesto del título. Rendimiento: 50 % (1.25 g, sólido amarillo).  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  7.57-7.52 (m, 2H), 7.05 (d,  $J$  = 8.3 Hz, 1H), 4.25-4.18 (m, 4H), 2.16 (t,  $J$  = 5.7 Hz, 2H), 1.73 (s, 3H). LCMS: (Método A) 193.0 (M+H), Rt. 3.2 min, 91.5% (Max).

**Etapa 2: 1-(3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]dioxepin-7-il)etan-1-ol**

El compuesto del título se sintetizó siguiendo el mismo protocolo como el Intermediario 13, Etapa 2, usando 1-(3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]dioxepin-7-il)etan-1-ona (1.21 g, 6.2 mmol) como material de partida. El producto crudo se tomó para la siguiente etapa sin ninguna purificación adicional. Rendimiento: 94% (1.1 g, Líquido café).  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  7.57-7.52 (m, 2H), 7.03 (d,  $J$  = 8.1 Hz, 1H), 5.65 (s, 1H), 5.28-5.23 (m, 1H), 4.13-4.10 (m, 4H), 2.14 (t,  $J$  = 11.2Hz, 2H), 1.71(d,  $J$ =6.7 Hz, 3H).

**Etapa 3: 7-(1-cloroethyl)-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]dioxepina**

El compuesto del título se sintetizó siguiendo el mismo protocolo como el Intermediario 13, Etapa 3, usando 1-(3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]dioxepin-7-il)etan-1-ol (1.15 g, 5.92 mmol) como material de partida. El producto crudo se usó sin ninguna purificación adicional. Rendimiento: 90% (1.0 g, Líquido café).  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  7.06-7.02 (m, 2H), 6.93 (d,  $J$  = 8.1Hz, 1H), 5.28-5.23 (m, 1H), 4.13-4.10 (m, 4H), 2.14 (t,  $J$  = 11.2Hz, 2H), 1.73 (d,  $J$  = 6.7 Hz, 3H).

**Intermediario 15: 8-(1-cloroethyl)quinolona****Etapa 1: 1-(quinolin-8-il) etan-1-ona**

Una solución de 8-bromo quinolina (3 g, 14.4 mmol, Combiblock) en tolueno (10 mL) se desgasificó durante 30 min. A esta solución, 1-etoxi vinil tributilestaño (5.72 mL, 15.8 mmol, Frontier Scientific) y diclorhidrato de bis(trifenilfosfin)paladio(II) (1.01 g, 1.44 mmol) se agregaron a ta y se agita durante la noche a 90°C. La mezcla de reacción se enfrió hasta ta y se filtra a través de celite. La solución acuosa HCl (20 mL, 6 N) se agregó y la mezcla se agitó durante 1 hora a ta. Esto se concentró y se neutraliza con solución de NaHCO<sub>3</sub> saturada (25 mL). El producto deseado se extrajo con DCM (100 mL), se seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhídrico y se concentra. El producto crudo se purificó por cromatografía de columna instantánea para proporcionar el compuesto del título. Rendimiento: 60% (1.5 g, líquido café).  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  9.01-8.99 (m, 1H), 8.46 (d,  $J$  = 8.3 Hz, 1H), 8.16 (d,  $J$ =8.1Hz, 1H), 7.86 (d,  $J$ =7.1Hz, 1H), 7.70-7.62 (m, 2H), 2.82 (s, 3H). LCMS: (Método A) 172.0 (M+H), Rt. 0.82 min, 98.9% (Max).

**Etapa 2: 1-(quinolin-8-il) etan-1-ol**

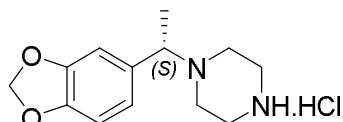
A una solución agitada de 1-(quinolin-8-il) etan-1-ona (1.5 g, 8.72 mmol) en MeOH seco (20 mL), borohidruro de sodio (0.49 g, 13.0 mmol, Spectrochem) se agregó en porciones a 0°C y la mezcla resultante se agitó durante 1 h. Esto se concentró, se diluye con DCM (60 mL), se lava con agua (10 mL) y se seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Despues de la evaporación de los solventes, el producto crudo se tomó para la siguiente etapa sin ninguna purificación adicional. Rendimiento: 79% (1.2 g, líquido café).  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  9.02-8.95 (m, 1H), 8.49 (d,  $J$  = 8.1 Hz, 1H), 7.90 (t,  $J$  = 8.5 Hz, 2H), 7.75 (d,  $J$  = 8.4 Hz, 1H), 7.63-7.60 (m, 1H), 5.17 (d,  $J$  = 4.2 Hz, 1H), 4.90-4.95 (m, 1H), 1.41 (d,  $J$  = 6.4 Hz, 3H). LCMS: (Método A) 174.0 (M+H), Rt. 1.31 min, 95.4% (Max).

**Etapa 3: 8-(1-cloroethyl)quinolina**

A una solución agitada de 1-(quinolin-8-il) etan-1-ol (0.30 g, 1.72 mmol) en DCM seco (10 mL), cloruro de tionilo (0.4 mL, 2.89 mmol, spectrochem) se agregó gota a gota a 0°C y la mezcla resultante se agitó a ta durante 1 hora. Esto se concentró y el producto resultante se usó en la siguiente etapa sin ninguna purificación adicional. Rendimiento: 96% (0.28 g, líquido gris).  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  9.02 (d,  $J$  = 1.7 Hz, 1H), 8.50 (d,  $J$  = 4.1 Hz, 1H), 8.08-8.02

(m, 2H), 7.73-7.64 (m, 2H), 6.64 (t,  $J$  = 8.0 Hz, 1H), 1.96 (d,  $J$  = 6.7 Hz, 3H). LCMS: (Método A) 192.0 (M+H), Rt 2.81 min, 95.7% (Max).

**Intermediario 16: Clorhidrato de (S)-1-(1-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)etil)piperazina**



5    **Etapa 1: (R)-N-(1-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)etiliden)-2-metilpropan-2-sulfinamida**

A una mezcla de 1-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)etan-1-ona (105.7 g, 644.6 mmol), (R)-(+)-2-metil-2-propansulfonamida (85.79 g, 709 mmol) en THF (1.0 L), etóxido de titanio(IV) (294.06 g, 1289.2 mmol) se agregó a ta durante 30 min y se pone a reflujo por 35 h. La reacción se vigiló por HPLC. La mezcla de reacción se enfrió hasta ta y lentamente se apaga con agua (500 mL). El precipitado observado se filtró a través de lecho de celite (100 g) y se lava con EtOAc (2.0 L). La capa orgánica se lavó con agua (500 mL), solución de salmuera (300 mL) y se seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (100 g) y se evapora bajo vacío a 50°C. El producto crudo resultante se codestiló con tolueno (2 x 500 mL) y se usa como tal para la siguiente etapa sin ninguna purificación adicional (164 g, líquido café). LCMS: (Método A) 268.0 (M+H), Rt. 3.87 min, 83.05% (Max).

HPLC: (Método A) Tr. 3.81 min, 57.62% (Max).

15    **Etapa 2: (R)-N-((S)-1-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)etil)-2-metilpropan-2-sulfinamida**

A una solución agitada de (R)-N-(1-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)etiliden)-2-metilpropan-2-sulfinamida (96 g, 359 mmol) en THF (960 mL), L-Selectride (539 mL, 539 mmol, solución 1 M en THF) se agregó bajo atmósfera de nitrógeno a -50°C durante 30 min y se agita durante 1 h. La terminación de la reacción se confirmó por CCD. La mezcla de reacción se apagó con metanol (150 mL), agua (750 mL) y se agita durante la noche a ta. La capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 300 mL). La capa orgánica combinada se lavó con NH<sub>4</sub>Cl sat. (2 x 250 mL), salmuera (250 mL), se seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se evapora bajo vacío a 50°C. El producto crudo resultante (como un aceite espeso café ligero) se diluyó con éter de petróleo (250 mL) y se agita a -20°C durante 30 min. El precipitado resultante se filtró y se lava con éter de petróleo (2 x 100 mL). Esto se secó bajo vacío para dar el compuesto del título. Rendimiento: 70.2% (68 g, sólido blanco opaco). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 6.89 (s, 1H), 6.83-6.77 (m, 2H), 5.99-5.95 (m, 2H), 5.25 (d,  $J$  = 5.2 Hz, 1H), 4.30 (q,  $J$  = 6.0 Hz, 1H), 1.39 (d,  $J$  = 1.6 Hz, 3H), 1.11-1.06 (m, 9H). LCMS: (Método A) 270.0 (M+H), Rt. 3.66 min, 99.65% (Max). HPLC: (Método A) Tr. 3.62 min, 99.69% (Max). HPLC Quiral: (Método C) Tr. 9.71 min, 100%.

**Etapa 3: (S)-1-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)etan-1-amina**

A una solución agitada de (Rs)-N-((S)-1-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)etil)-2-metilpropan-2-sulfinamida (68 g, 252 mmol) en MeOH (680 mL), cloruro de tionilo (74.3 g, 630 mmol) se agregó a 0°C durante 15 min y la mezcla resultante se agitó a ta durante 1 h. La terminación de la reacción se confirmó por CCD. La mezcla de reacción se concentró bajo vacío a 50°C. El residuo resultante se suspendió en EtOAc (300 mL), se filtra y se lava con EtOAc (150 mL). El producto se hizo básico con solución de amoniaco acuoso al 30% (300 mL) y extrajo con EtOAc (2 x 250 mL). La capa orgánica combinada se lavó con solución de salmuera (1 x 150 mL) y se seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. El solvente se evaporó a bajo vacío para dar el compuesto del título. Rendimiento: 92.84% (38.3 g, líquido café). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 6.95 (s, 1H), 6.81-6.77 (m, 2H), 5.95 (s, 2H), 3.90 (q,  $J$  = 6.56 Hz, 1H), 1.85 (s, 2H), 1.19 (m,  $J$  = 6.56 Hz, 3H). LCMS: (Método A) 149.0 (M-16), Rt. 1.65 min, 99.56% (Max). HPLC: (Método A) Tr. 1.60 min, 99.61% (Max). HPLC Quiral: (Método B) Rt 11.11 min, 100%.

**Etapa 4: (S)-1-(1-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)etil)-4-tosilpiperazina**

40    A una solución agitada de (S)-1-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)etan-1-amina (41 g, 248 mmol) en DIPEA (86.6 mL, 496 mmol), N,N-bis(2-cloroetil)-p-toluen sulfonamida (80.74 g, 273 mmol) se agregó a ta y la mezcla resultante se calentó a 105°C durante la noche. La terminación de la reacción se confirmó por CCD y la mezcla de reacción se diluyó con agua (1000 mL) y extrajo con EtOAc (2 x 500 mL). La capa orgánica combinada se lavó con agua (200 mL), solución de salmuera (200 mL) y se seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Después de la evaporación del solvente, el sólido crudo resultante se suspendió en éter de petróleo (350 mL) y se agita durante 10 min a ta. La suspensión se filtró y se lava con Et<sub>2</sub>O (2 x

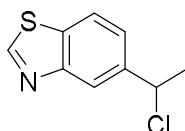
200 mL) y se seca bajo vacío para dar el compuesto del título. Rendimiento: 63.2% (61 g, sólido blanco opaco). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 7.59 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.45 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 6.81-6.77 (m, 1H), 6.69 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 5.96 (s, 2H), 3.32 (q, J = 7.76 Hz, 1H), 2.81-2.80 (m, 4H), 2.42 (s, 3H), 2.36-2.32 (m, 4H), 1.18 (d, J = 6.4 Hz, 3H). LCMS: (Método A) 389.2 (M+H), Rt. 3.40 min, 98.09% (Max). HPLC: (Método A) Tr. 3.30 min, 98.69% (Max).

5 HPLC Quiral: (Método D) Tr. 15.79 min, 100.00%

*Etapa 5: Clorhidrato de (S)-1-(1-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)etil)piperazina*

A una mezcla de (S)-1-(1-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)etil)-4-tosilpiperazina (61 g, 157 mmol) y ácido 4-hidroxi benzoico (65.01 g, 471 mmol), HBr en ácido acético (244 mL) se agregó a 0°C y la mezcla de reacción se agitó a ta durante la noche. La terminación de la reacción se confirmó por CCD. La mezcla de reacción se diluyó con agua (400 mL). El precipitado se filtró a través de lecho de celite y se lava con agua (200 mL). El filtrado acuoso se lavó con EtOAc (4 x 300 mL) y se hace básico hasta pH 11 con peletizado de NaOH (30 g) a 0°C (durante la basificación el color del acuoso se cinverte a negro ligero). El producto se extrajo con EtOAc (4 x 300 mL). La capa orgánica combinada se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se evapora bajo vacío. El aceite negro ligero resultante se diluyó en 1,4 Dioxano (50 mL) y se enfriá hasta 0°C y una solución HCl 4.5 N en dioxano (100 mL) se agregó y se agita durante 15 min a ta. El solvente se evapó a 45°C bajo presión reducida para obtener el compuesto del título (sólido café pálido). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 12.11 (s, 1H), 7.32 (s, 1H), 7.06-6.99 (m, 2H), 6.07 (s, 2H), 4.55-4.52 (m, 1H), 3.80-3.61 (m, 2H), 3.05-2.95 (m, 2H), 2.51-2.50 (m 4H), 1.68 (s, 3H). LCMS: (Método A) 235.3 (M+H), Rt. 1.53 min, 95.85% (Max). HPLC: (Método A) Tr. 1.52 min, 95.06% (Max). HPLC Quiral: (Método A) Tr. 8.11 min, 100%.

Intermediario 17: 5-(1-cloroethyl)benzo[d]tiazol



20

*Etapa 1: 1-(benzo[d]tiazol-5-il)etan-1-ona*

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito por el Intermediario 6, Etapa 1, usando 5-bromobenzo[d]tiazol (3 g, 14 mmol) como material de partida. El producto crudo se purificó por cromatografía instantánea para dar el compuesto del título. Rendimiento: 64.5% (1.6 g, sólido amarillo pálido). LCMS: (Método A) 178.0 (M+H), Rt. 2.61 min, 81.8% (Max).

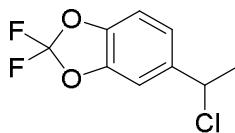
*Etapa 2: 1-(benzo[d]tiazol-5-il)etan-1-ol*

A una solución agitada de 1-(benzo[d]tiazol-5-il)etan-1-ona (1.6 g, 9.0 mmol) en metanol (20 mL), el borohidruro de sodio (683 mg, 18 mmol) se agregó lentamente a 0°C y se agita 1.5 h. La terminación de la reacción se vigiló por CCD y los solventes se evaporaron a 45°C bajo vacío. El residuo se diluyó con EtOAc (50 mL) y se lava con agua (50 mL), solución de salmuera (50mL) y se seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. La capa orgánica se evaporó a 40°C para dar el compuesto del título. Rendimiento: 91.9% (1.49 g, sólido café pálido).LCMS: (Método A) 180.0 (M+H), Rt. 2.35 min, 92.8% (Max).

*Etapa 3: 5-(1-cloroethyl)benzo[d]tiazol*

El título se sintetizó a partir de 1-(benzo[d]tiazol-5-il)etan-1-ol (1.49 g, 8.3 mmol), de acuerdo con el procedimiento general B. El producto crudo se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. Rendimiento: cuantitativo (1.64 g, sólido amarillo pálido). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 9.43 (s, 1H), 8.19-8.17 (m, 2H), 7.63-7.61 (m, 1H), 5.57-5.52 (m, 1H), 1.87 (d, J = 6.7 Hz, 3H). LCMS: (Método A) 198.0 (M+H), Rt. 3.98 min, 62.0% (Max).

## Intermediario 18: 5-(1-cloroethyl)-2,2-difluorobenzo[d][1,3]dioxol

*Etapa 1: 1-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]dioxol-5-il)etan-1-ona*

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito por el Intermediario 6, Etapa 1, usando 5-bromo-2,2-difluorobenzo[d][1,3]dioxol (3 g, 12.6 mmol) como material de partida. El producto crudo se purificó por cromatografía instantánea para dar el compuesto del título. Rendimiento: 94.86% (2.4 g, sólido café pálido).  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 7.94-7.91 (m, 1H), 7.90-7.88 (m, 1H), 7.55 (d,  $J$  = 8.4 Hz), 2.57 (s, 3H).

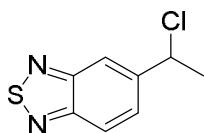
*Etapa 2: 1-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]dioxol-5-il)etan-1-ol*

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito por el Intermediario 17, Etapa 2, usando 1-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]dioxol-5-il)etan-1-ona (2.5 g, 12.4 mmol) como material de partida. Después de la evaporación del solvente, el producto del título se aisló y se usa en la siguiente sin purificación adicional. Rendimiento: 91.08% (2.3 g, Líquido negro).  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 7.34-7.30 (m, 2H), 7.17-7.14 (m, 1H), 4.75-4.69 (m, 1H), 1.29 (d,  $J$  = 6.4 Hz, 3H).

*Etapa 3: 5-(1-cloroethyl)-2,2-difluorobenzo[d][1,3]dioxol*

El compuesto del título se sintetizó a partir de 1-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]dioxol-5-il)etan-1-ol (1 g, 4.9 mmol), de acuerdo con el procedimiento general B. Rendimiento: 92.5% (1 g, gel negro).  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 7.59 (d,  $J$  = 2 Hz, 1H), 7.41-7.38 (m, 1H), 7.34-7.31 (m, 1H), 5.38 (q,  $J$  = 6.8 Hz, 1H), 1.78 (d,  $J$  = 8 Hz, 3H).

## Intermediario 19: 5-(1-cloroethyl)benzo[c][1,2,5]tiadiazol

*Etapa 1: 1-(benzo[c][1,2,5]tiadiazol-5-il)etan-1-ona*

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito por el Intermediario 6, Etapa 1, usando 5-bromobenzo[c][1,2,5]tiadiazol (3 g, 13.9 mmol) como material de partida. El producto crudo se purificó por cromatografía instantánea para dar el compuesto del título. Rendimiento: 76.61% (1.9 g, sólido café pálido).  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 8.84 (s, 1H), 8.20-8.13 (m, 2H), 2.76 (s, 3H). LCMS: (Método A) 178.9 (M+H), Rt. 4.81 min, 43.23% (Max).

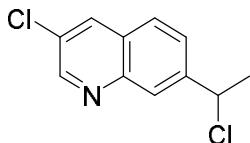
*Etapa 2: 1-(benzo[c][1,2,5]tiadiazol-5-il)etan-1-ol*

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito por el Intermediario 17, Etapa 2, usando 1-(benzo[c][1,2,5]tiadiazol-5-il)etan-1-ona (1.9 g, 10.6 mmol) como material de partida. Después de la evaporación del solvente, el compuesto del título se aisló y se usa sin purificación adicional. Rendimiento: 88.5% (1.7 g, líquido café oscuro).  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 8.02 (d,  $J$  = 9.08 Hz, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.74-7.71 (m, 1H), 5.50 (d,  $J$  = 4.36 Hz, 1H), 4.93-4.88 (m, 1H), 1.40 (d,  $J$  = 6.48 Hz, 3). LCMS: (Método A) 181.0 (M+H), Rt. 2.05 min, 95.01% (Max).

*Etapa 3: 5-(1-cloroethyl)benzo[c][1,2,5]tiadiazol*

El compuesto del título se sintetizó a partir de 1-(benzo[c][1,2,5]tiadiazol-5-il)etan-1-ol (1.7 g, 9.4 mmol), de acuerdo con el procedimiento general B. El producto crudo se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. Rendimiento: cuantitativo (1.9 g, aceite café).  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 8.17-8.12 (m, 2H), 7.88-7.85 (m, 1H), 5.62-5.57 (m, 1H), 1.89 (d,  $J$  = 6.76 Hz, 3H).

## Intermediario 20: 3-cloro-7-(1-cloroetil)quinolina

*Etapa 1: 1-(3-cloroquinolin-7-il)etan-1-ona*

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito por el Intermediario 6, Etapa 1, usando 7-bromo-3-cloroquinolina (1 g, 4.12 mmol) como material de partida. El producto crudo se purificó por cromatografía instantánea para dar el compuesto del título. Rendimiento: 71.5% (0.6 g, sólido amarillo pálido). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 9.02 (s, 1H), 8.69-8.66 (m, 2H), 8.14-8.07 (m, 2H), 2.75 (s, 3H).

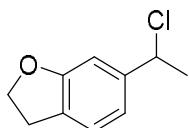
*Etapa 2: 1-(3-cloroquinolin-7-il)etan-1-ol*

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito por el Intermediario 17, Etapa 2, usando 1-(3-cloroquinolin-7-il)etan-1-ona (0.6 g, 2.9 mmol) como material de partida. Después de la evaporación del solvente, el compuesto del título se aisló y se usa sin purificación adicional. Rendimiento: 99.2% (0.6 g, aceite amarillo pálido). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 8.87-8.86 (d, J = 2.48 Hz, 1H), 8.54 (s, 1H), 7.98-7.93 (m, 2H), 7.69-7.67 (m, 1H), 5.45 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 4.95-4.93 (m, 1H), 1.41 (d, J = 6.48 Hz, 3H). LCMS: (Método A) 208.0 (M+H), Rt. 2.59 min, 96.46% (Max).

*Etapa 3: 3-cloro-7-(1-cloroetil)quinolina*

El título se sintetizó a partir de 1-(3-cloroquinolin-7-il)etan-1-ol (0.600g, 2.89 mmol), de acuerdo con el procedimiento general B. El producto crudo se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. Rendimiento: cuantitativo (0.655 g, aceite amarillo pálido). LCMS: (Método A) 227.9 (M+H), Rt. 4.55 min, 90.09% (Max).

## Intermediario 21: 6-(1-cloroetil)-2,3-dihidrobenzofurano



20

*Etapa 1: 1-(2,3-dihidrobenzofuran-6-il)etan-1-ona*

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito por el Intermediario 6, Etapa 1, usando 6-bromo-2,3-dihidro-1-benzofuran (1 g, 5.03 mmol) como material de partida. El producto crudo se purificó por cromatografía instantánea para dar el compuesto del título. Rendimiento: 73.7% (0.6 g, sólido amarillo pálido). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 7.48 (d, J = 7.64 Hz, 1H), 7.37-7.35 (d, J = 7.68 Hz, 1H), 7.26 (s, 1H), 4.58 (t, J = 8.76 Hz, 2H), 3.24 (t, J = 8.76 Hz, 2H), 2.53 (s, 3H). LCMS: (Método A) 163.2 (M+H), Rt. 3.01 min, 97.60% (Max).

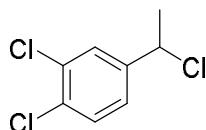
*Etapa 2: 1-(2,3-dihidrobenzofuran-6-il)etan-1-ol*

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito por el Intermediario 17, Etapa 2, usando 1-(2,3-dihidrobenzofuran-6-il)etan-1-ona (0.6 g, 3.7 mmol) como material de partida. Después de la evaporación del solvente, el compuesto del título se aisló y se usa sin purificación adicional. Rendimiento: 88.30% (0.53 g, líquido incoloro). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 7.11 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.77-6.75 (m, 1H), 6.71 (s, 1H), 5.04 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 4.63-4.61 (m, 1H), 4.48 (t, J = 8.8 Hz, 2H), 3.11 (t, J = 8.8 Hz, 2H), 1.25 (d, J = 6.4 Hz, 3H). LCMS: (Método A) 147.0 (M - 17H), Rt. 2.64 min, 89.95% (Max).

**Etapa 3: 6-(1-cloroethyl)-2,3-dihidrobenzofurano**

El compuesto del título se sintetizó a partir de 1-(2,3-dihidrobenzofuran-6-il)etan-1-ol (0.53 g, 3.23 mmol), de acuerdo con el procedimiento general B. El producto crudo se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. Rendimiento: cuantitativo (0.58 g, aceite café).  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  7.20 (d,  $J$  = 7.56 Hz, 1H), 6.93-6.91 (m, 1H), 6.87 (s, 1H), 5.29-5.24 (m, 1H), 4.53 (t,  $J$  = 8.72 Hz, 2H), 3.15 (t,  $J$  = 8.76 Hz, 2H), 1.75 (d,  $J$  = 6.76 Hz, 3H). LCMS: (Método A) 147.0 (M - 35H), Rt. 3.76 min, 83.62% (Max).

5

**Intermediario 22: 1,2-Dicloro-4-(1-cloroethyl)benceno****Etapa 1: 1-(3,4-Diclorofenil)etan-1-ol**

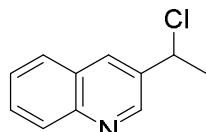
A una solución agitada de 3,4-dicloroacetofenona (4 g, 21.15 mmol, Aldrich) en MeOH seco (80 mL), borohidruro de sodio (0.96 g, 25.39 mmol, spectrochem) se agregó en porciones a 0°C. La mezcla de reacción se agitó a ta durante la noche. Esto se enfrió hasta 0°C y se apaga usando agua con hielo (10 mL). Los solventes se removieron bajo presión reducida y el residuo resultante se disolvió en DCM (50 mL). La capa orgánica se lavó con agua (25 mL), salmuera (20 mL), se seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentra. El producto crudo se usó para la siguiente etapa sin purificación adicional. Rendimiento: 95% (3.8 g, líquido incoloro).  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  7.57-7.55 (m, 2H), 7.33 (d,  $J$  = 1.9 Hz, 1H), 5.38 (d,  $J$  = 4.4 Hz, 1H), 4.76-4.70 (m, 1H), 1.30 (d,  $J$  = 6.4 Hz, 3H).

10

**Etapa 2: 1,2-Dicloro-4-(1-cloroethyl)benceno**

El compuesto del título se sintetizó por el siguiente procedimiento general B, usando 1-(3,4-diclorofenil)etan-1-ol (1.5 g, 7.85 mmol) y cloruro de tionilo (1.14 mL, 15.7 mmol) como materiales de partida. Este se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. Rendimiento: 97% (1.6 g, líquido incoloro).  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  7.75 (s, 1H), 7.65-7.43 (m, 2H), 5.74-5.32 (m, 1H), 1.35 (d,  $J$  = 8.5 Hz, 3H).

15

**Intermediario 23: 3-(1-cloroethyl)quinolina****Etapa 1: 1-(quinolin-3-il)etan-1-ol**

A una solución agitada de 1-(quinolin-3-il)etan-1-ona (1 g, 5.85 mmol) en metanol (10 mL), borohidruro de sodio (442 mg, 11.7 mmol) se agregó lentamente a 0°C. La reacción se agitó durante 2 h a ta. El final de la reacción se vigiló por CCD. La mezcla de reacción se evaporó a 45°C bajo vacío. La mezcla resultante se diluyó con EtOAc (100 mL), se lava con agua (50 mL), salmuera (50 mL) y se seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro. Después de la evaporación de los solventes, el compuesto del título se aisló y se usa para la siguiente etapa sin ninguna purificación adicional. Rendimiento: 89.1% (900 mg, sólido café pálido). LCMS: (Método A) 174.0 (M+H), Rt. 1.37 min, 99.3% (Max).

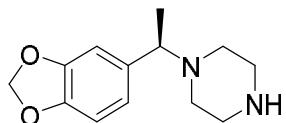
20

**Etapa 2: 3-(1-cloroethyl)quinolina**

El compuesto 3-(1-cloroethyl)quinolina se sintetizó a partir de 1-(quinolin-3-il)etan-1-ol (900 mg, 5.2 mmol), de acuerdo con el procedimiento general B. Rendimiento: cuantitativo (993 mg, sólido blanco opaco).  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  8.64 (s, 1H), 6.90-6.85 (m, 2H), 6.77-6.73 (m, 1H), 5.78-5.75 (m, 2H), 4.13-4.09 (m, 1H), 3.19-3.15 (m, 4H), 2.53-2.49 (m, 4H), 1.27 (d,  $J$  = 6.6 Hz, 3H). LCMS: (Método A) 192.0 (M+H), Rt. 2.28 min, 99.4% (Max).

25

## Intermediario 24: (R)-1-(1-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)etil)piperazina

*Etapa 1: (R)-N-(1-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)etiliden)-2-metilpropan-2-sulfinamida*

A una mezcla de 1-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)etan-1-ona (260 g, 1584 mmol), (R)-(+)-2-Metil-2-propansulfinamida (210.3 g, 1742 mmol) en THF (2.3 L) etóxido de titanio (IV) (722 g, 3168 mmol) se agregó a t a durante 30 min y se pone a reflujo por 30 h. La reacción se vigiló por HPLC. La masa de reacción se enfrió hasta t a y lentamente se apaga con agua (1000 mL). El precipitado observado se filtró a través de lecho de celite (350 g) y la torta de filtración se lavó con etilacetato (2 X 1.5 L). La capa orgánica combinada se lavó con agua (1.5 L), solución de salmuera (1.5 L) y se seca sobre sulfato de sodio (250 g) y se evapora bajo vacío a 50°C. El crudo resultante se co-destiló con tolueno (2 x 1000 mL) y se usa como tal para la siguiente etapa. Rendimiento: cuantitativo (580 g, líquido café).  
HPLC: (Método A) Tr. 3.83 min, 53.3% (Max).

*Etapa 2: (R)-N-((R)-1-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)etil)-2-metilpropan-2-sulfinamida*

A una solución agitada de (R)-N-(1-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)etiliden)-2-metilpropan-2-sulfinamida (6 g, 22.0 mmol) en THF (100 mL), borohidruro de sodio (2.5 g, 67.4 mmol) se agregó lentamente a 0°C y luego se agita a t a durante 1 h. La terminación de la reacción se confirmó por CCD. El precipitado observado se filtró a través de lecho de celite (30 g) y se lavó con EtOAc (2 x 50 mL). La capa orgánica se lavó con agua (50 mL), salmuera (50 mL) y se seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (20 g) y se evapora bajo vacío a 50°C. El producto crudo resultante se purificó por cromatografía instantánea (25% EtOAc en éter de petróleo) para dar el compuesto del título. Rendimiento: 66.2% (4 g, sólido blanco opaco). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 6.97 (s, 1H), 6.83-6.77 (m, 2H), 5.97-5.96 (m, 2H), 5.25 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 4.30-4.23 (m, 1H), 1.33 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 1.08 (s, 9H). LCMS: (Método A) 270.0 (M+H), Rt. 3.79 min, 96.41% (Max). HPLC: (Método A) Tr. 3.76 min, 96.84% (Max). HPLC Quiral: (Método C) Tr. 7.71 min, 97.5%.

*Etapa 3: (R)-1-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)etan-1-amina*

A una solución agitada de (R)-N-((R)-1-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)etil)-2-metilpropan-2-sulfinamida (4 g, 14.86 mmol) en MeOH (20 mL), clorhidrato metanólico (18.5 mL, 74.3 mmol, 4M) se agregó a 0°C durante 15 min y se agita a t a durante 1 h. La terminación de la reacción se confirmó por CCD. Entonces la mezcla de reacción se concentró bajo vacío a 50°C. Al crudo resultante, el EtOAc (50 mL) se agregó y se filtra y la torta de filtración se lavó con EtOAc (50 mL). La sal de clorhidrato sólida se hizo básica por amoniaco acuoso (30% p/v, 25 mL) y extrajo con EtOAc (2 X 50 mL). La capa orgánica combinada se lavó con solución de salmuera (1 x 50 mL) y se seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. El solvente se evaporó a bajo vacío para dar el compuesto del título. Rendimiento: 85% (2.1 g, líquido café). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 6.95 (s, 1H), 6.81-6.77 (m, 2H), 5.95-5.93 (m, 2H), 3.90 (q, J = 6.5 Hz, 1H), 1.86-1.85 (brs, 2H), 1.17 (d, J = 6.5 Hz, 3H). LCMS: (Método A) 149.0 (M - 16), Rt. 1.66 min, 96.9% (Max). HPLC: (Método A) Tr. 1.59 min, 96.86% (Max). HPLC Quiral: (Método B) Tr. 7.12 min, 97.76%.

*Etapa 3: (R)-1-(1-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)etil)-4-tosilpiperazina*

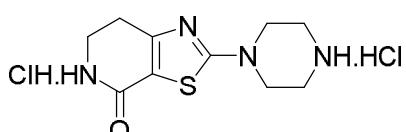
A una solución agitada de (R)-1-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)etan-1-amina (2 g, 12.1 mmol) en DIPEA (4.22 mL, 24.2 mmol), N,N-bis(2-cloroetil)-p-tolueno sulfonamida (3.9 g, 13.3 mmol) se agregó a t a y la mezcla resultante se calentó hasta 105°C durante 18 h. La terminación de la reacción se confirmó por CCD. La mezcla de reacción se diluyó con agua (30 mL) y extrajo con EtOAc (2 x 50 mL). La capa orgánica combinada se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se evapora bajo vacío. Al sólido crudo resultante el hexano (50 mL) se agregó, y la mezcla resultante se agitó durante 10 min a t a. Esto se filtró y el sólido se lavó con Et<sub>2</sub>O (2 x 50 mL) y se seca bajo vacío para dar el compuesto del título. Rendimiento: 63.8% (3 g, sólido blanco opaco). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 7.59 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.45 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 6.81-6.77 (m, 2H), 6.69-6.6 (m, 1H), 5.97-5.95 (m, 2H), 3.35-3.31 (m, 1H), 2.81-2.80 (m, 4H), 2.42 (s, 3H), 2.36-2.32 (m, 4H), 1.18 (d, J = 6.8 Hz, 3H). LCMS: (Método A) 389.0 (M+H), Rt. 3.39 min, 98.9% (Max). HPLC: (Método A) Tr. 3.30 min, 99.53% (Max), HPLC Quiral: (Método A) Tr. 15.54 min, 97.58%.

*Etapa 5: (R)-1-(1-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)etil)piperazina*

A la mezcla de reacción de (R)-1-(1-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)etil)-4-tosilpiperazin (2.7g, 6.9 mmol) y ácido 4-hidroxibenzoico (2.8 g, 20.8 mmol), el HBr en ácido acético (30% p/v, 14 mL) se agregó a 0°C y se agita durante la noche a t a. La terminación de la reacción se confirmó por CCD. La mezcla de reacción se diluyó con agua (60 mL) y el

5 precipitado resultante se filtró a través de a lecho de celite. El lecho de celite se lavó con agua (50 mL). La capa acuosa se lavó con EtOAc (4 x 50 mL) y se hace básica hasta pH 11 con peletizado NaOH (10 g) a 0°C. El producto se extrajo con EtOAc (3 x 30mL). La capa orgánica combinada se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se evapora bajo vacío para dar el compuesto del título. Rendimiento: 92% (1.5 g, sólido café oscuro). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 6.84-6.81 (m, 2H), 6.72-6.71 (m, 1H), 5.97-5.95 (m, 2H), 3.29-3.23 (m, 2H), 2.64-2.62 (m, 4H), 2.26-2.19 (m, 4H), 1.22 (d, J = 6.8 Hz, 3H). LCMS: (Método A) 235.3 (M+H), Rt. 1.56 min, 96.9% (Max). HPLC: (Método A) Tr. 1.50 min, 96.9% (Max). HPLC Quiral: (Método A) Tr. 10.13 min, 98.04%.

Intermediario 25: 2-(piperazin-1-il)-6,7-dihidrotiazol[5,4-c]piridin-4(5H)-ona



10 Etapa 1: *tert*-butil 3-bromo-2,4-dioxopiperidin-1-carboxilato

A una solución agitada de *tert*-butil 2,4-dioxopiperidin-1-carboxilato (1 g, 4.69 mmol) en CCl<sub>4</sub> seco (10 mL), la N-bromosuccinimida (0.83 g, 4.69 mmol) se agregó a 10°C. La mezcla de reacción se agitó a 10-15°C durante 2 h. Esto luego se evaporó bajo presión reducida. El agua (10 mL) se agregó y el producto deseado se extrajo con EtOAc (2 x 30 mL). La capa orgánica combinada se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentra. El producto crudo resultante se purificó por cromatografía de columna instantánea, proporcionando el producto del título. Rendimiento: 99% (1.4 g, sólido blanco opaco). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 5.50(s,1H), 3.74-3.71 (m, 2H), 2.69-2.66 (m, 2H), 1.46 (s, 9H). LCMS: (Método A) 193.8 (M-Boc+H), Rt. 2.93min, 81.51% (Max).

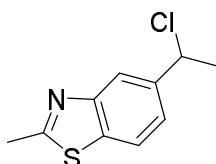
Etapa 2: *tert*-butil-2-(4-(*tert*-butoxicarbonil)piperazin-1-il)-4-oxo-6,7-dihidrotiazolo[5,4-c]piridin-5(4H)-carboxilato

A una solución agitada de *tert*-butil 4-carbamotioipiperazin-1-carboxilato (sintetizado de acuerdo con el Ejemplo 5, Etapa 1, 1.31 g, 5.36 mmol) en isopropanol (15 mL), el *tert*-butil 3-bromo-2,4-dioxopiperidin-1-carboxilato obtenido en la primera etapa (1.3 g, 4.46 mmol) se agregó a ta. La mezcla de reacción se agitó durante la noche a 90°C. Esto se enfrió hasta ta y se evapora bajo presión reducida. agua (10 mL) se agregó y el producto deseado se extrajo con éter dietílico (2 x 30 mL), se seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentra, proporcionando el producto del título. Rendimiento: 74% (1.42 g, sólido amarillo). LCMS: (Método A) 239.0 (M-Boc+H), Rt. 0.70 min, 48.39% (Max).

25 Etapa 3: diclorhidrato de 2-(piperazin-1-il)-6,7-dihidrotiazolo[5,4-c]piridin-4(5H)-ona

A una solución agitada de *tert*-butil-2-(4-(*tert*-butoxicarbonil)piperazin-1-il)-4-oxo-6,7-dihidrotiazolo[5,4-c]piridina-5(4H)-carboxilato obtenida en la etapa previa (1.3 g, 2.96 mmol) en 1,4-dioxano (10 mL), HCl en dioxano (4 M solution, 13 mL, 10 V) se agregó a 0°C. La mezcla de reacción se agitó durante 2 h a ta. Esto se evaporó y DCM (15 mL) se agregó y evapora. This procedimiento se repitió dos veces, proporcionando el producto del título el cual se usó sin ninguna purificación adicional. Rendimiento: 99% (0.82 g, sólido blanco opaco).

Intermediario 26: 5-(1-cloroethyl)-2-metilbenzo[d]tiazol



Etapa 1: ácido 2-metilbenzo[d]tiazol-5-carboxílico

El ácido 4-cloro-3-nitrobenzoico (10 g, 50.25 mmol) y sulfuro de sodio (33.3 g, 427 mmol) se calentaron hasta fundirse y se agita durante 20 min. Entonces la mezcla de reacción se enfrió hasta ta y el anhídrido acético (11.7 mL, 115 mmol) y ácido acético (4.3 mL, 75.3 mmol) se agregaron. La mezcla de reacción resultante se puso a reflugio por 20 min y se enfrió hasta ta. El agua (50 mL) y EtOAc (100 mL) se agregaron y la mezcla se agitó durante 20 min. La masa resultante se filtró a través de celite, se lava con EtOAc (50 mL). El filtrado combinado se lavó con salmuera

(30 mL), se seca sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  y se concentra. El tapón de celite se lavó además con EtOH (3 x 100mL) y el filtrado se filtró a través de gel de sílice y se concentra bajo presión reducida. Ambas fracciones se mezclaron y se toman para la siguiente etapa sin purificación adicional (sólido café).  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 9.88 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 7.92-7.88 (m, 2H), 2.79 (s, 3H). LCMS: (Método A) 194.0 (M+H), Rt. 2.73 min, 59.03% (Max).

5    *Etapa 2: (2-metilbenzo[d]tiazol-5-il)metanol*

A una solución agitada de ácido 2-metilbenzo[d]tiazol-5-carboxílico obtenidas en la etapa previa (3.7 g, 19.7 mmol) en THF seco (35 mL), hidruro de litio aluminio (2 M en THF, 19.2 mL, 38.34 mmol) se agregó a 0°C y la mezcla resultante se agitó a ta durante 1 h. Esto se enfrió hasta 0°C, se apaga con solución  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  saturada y se filtra a través de celite. El filtrado se diluyó con EtOAc (50 mL), se lava con salmuera (10 mL), agua (10 mL) y se seca sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . Después de la evaporación del solvente, el producto crudo resultante se tomó para la siguiente etapa sin purificación adicional (aceite amarillo). LCMS: (Método A) 180.0 (M+H), Rt. 1.95min, 40.76% (Max).

10    *Etapa 3: 2-metilbenzo[d]tiazol-5-carbaldehído*

A una solución agitada de (2-metilbenzo[d]tiazol-5-il)metanol (0.6 g, 3.35 mmol) en DCM seco (6 mL),  $\text{NaHCO}_3$  (1.12 g, 13.4 mmol) seguido por peryodinano Dess-Martin (2.84 g, 6.70 mmol) se agregaron y la mezcla de reacción se agitó a ta durante 2 h. Este se diluyó con DCM (50 mL) y se lava con agua (15 mL), solución  $\text{NaHCO}_3$  al 10% (15 mL), salmuera (15 mL) y se seca sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . El producto del título se obtuvo después de la evaporación de los solventes. Rendimiento: 99% (0.65 g, líquido café).  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 10.12 (s, 1H), 8.25(s, 1H), 7.80-7.79 (m, 2H), 2.86 (s, 3H). LCMS: (Método A) 178.0 (M+H), Rt. 2.84 min, 81.57% (Max).

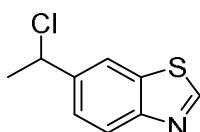
15    *Etapa 4: 1-(2-metilbenzo[d]tiazol-5-il)etan-1-ol*

20    A una solución agitada de 2-metilbenzo[d]tiazol-5-carbaldehído (0.65 g, 3.67 mmol) en THF (6 mL), bromuro de metil magnesio (1.4M en THF:Tolueno mezcla 1:3, 3.9 mL, 5.50 mmol) se agregó a 0°C. La mezcla de reacción se agitó durante 1h a ta y luego se apagó con  $\text{NH}_4\text{Cl}$  saturado (5 mL) a 0°C. Este se diluyó con EtOAc (30 mL), se lava con agua (10 mL), salmuera (10 mL) y se seca sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . El producto del título se obtuvo después de la evaporación de los solventes (líquido café).  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 7.97-7.95(m,1H), 7.51-7.50 (m, 2H), 5.29(d, *J* = 4.4 Hz, 1H), 4.87-4.86 (m, 1H), 2.78 (s,3H), 1.37(d, *J* = 6.4Hz, 3H). LCMS: (Método A) 194.0 (M+H), Rt. 2.53 min, 73.53% (Max).

25    *Etapa 5: 5-(1-cloroetil)-2-metilbenzo[d]tiazol*

30    A una solución agitada de 1-(2-metilbenzo[d]tiazol-5-il)etan-1-ol (0.35 g, 3.67 mmol) en DCM (5 mL), el cloruro de tionilo (0.27 mL, 3.62 mmol) se agregó a 0°C. La mezcla de reacción se agitó durante 1h a ta y se concentra. El DCM (15 mL) se agregó y se evaporó. Este procedimiento se repitió una segunda vez, proporcionando el producto del título. Este se usó en la siguiente etapa sin ninguna purificación adicional. Rendimiento: 90% (0.38 g, líquido café).  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 8.01-8.00(m, 2H), 7.54-7.52 (m, 1H), 5.53-5.51 (m, 1H), 2.80 (s, 3H), 1.86 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H). LCMS: (Método A) 212.0 (M+H), Rt. 2.61 min, 58.89% (Max).

35    *Intermediario 27: 6-(1-cloroetil)benzo[d]tiazol*



40    *Etapa 1: 1-(benzo[d]tiazol-6-il)etan-1-ona*

Una solución de 6-bromobenzo[d]tiazol (1.2 g, 5.61 mmol) en tolueno seco se puso bajo una atmósfera inerte. El 1-ethoxi vinil tributilestaño (3.0 g, 8.41 mmol) y dicloruro de bis(trifenilfosfin)paladio (0.39 g, 0.56 mmol) se agregaron a ta y la mezcla resultante se agitó durante la noche a 90°C. Esto se enfrió hasta ta y se filtra a través de celite. El filtrado se concentró bajo vacío y el producto crudo resultante se agitó en solución acuosa HCl (6 N, 20 mL) por 1 h a ta. La solución se concentró y se neutraliza con solución  $\text{NaHCO}_3$  saturada. El producto deseado se extrajo con DCM (60 mL), se seca sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro y se concentra bajo presión reducida. Esto se purificó por cromatografía de columna instantánea para proporcionar el compuesto del título. Rendimiento: 60% (0.6 g, sólido amarillo).  $^1\text{H}$  RMN

(400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 9.59 (s, 1H), 8.88 (s, 1H), 8.17 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.06 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 2.75 (s, 3H). LCMS: (Método A) 178.0 (M+H), Rt. 1.97 min, 94.50% (Max).

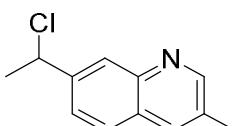
*Etapa 2: 1-(benzo[d]tiazol-6-il)etan-1-ol*

A una solución agitada de 1-(benzo[d]tiazol-6-il)etan-1-ona, obtenidas en la etapa previa (0.6 g, 3.39 mmol) en MeOH seco (20 mL), borohidruro de sodio (0.38 g, 10.2 mmol) se agregó en porciones a 0°C y la mezcla se agitó a ta durante 1h. Esto se concentró, se diluye con DCM (50 mL), se lava con agua (15 mL), salmuera (10 mL) y se seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Después de la evaporación del solvente, el producto del título se obtuvo y se usó en la siguiente etapa sin ninguna purificación adicional. Rendimiento: 66% (0.4 g, líquido café). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 9.39 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 7.80 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.78 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 4.88 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 4.37 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 1.92 (s, 3H).

*Etapa 3: 6-(1-cloroetil)benzo[d]tiazol*

A una solución agitada de 1-(benzo[d]tiazol-6-il)etan-1-ol (0.4 g, 2.25 mmol) en DCM seco (20 mL), cloruro de tionilo (0.3 mL, 4.5 mmol) se agregó gota a gota a 0°C y la mezcla de reacción resultante se agitó a ta durante 1h. Esto se concentró. DCM (5 mL) se agregó y se evaporó de nuevo. Este procedimiento se repitió dos veces, proporcionando el producto del título el cual se usó sin ninguna purificación adicional. Rendimiento: 98% (430 mg, líquido café).

Intermediario 28: 7-(1-Cloroethyl)-3-metilquinolina



*Etapa 1: 7-Bromo-3-metilquinolina*

A una solución de 4-bromo-2-nitrobenzaldehído (5 g, 21.7 mmol) en etanol (50 mL), el polvo de hierro (4.85 g, 86.9 mmol) se agregó seguido por solución acuosa HCl (0.1 N, 15 mL). La mezcla de reacción resultante se agitó vigorosamente a 95°C durante 2 h. El progreso de la reacción se siguió por CCD. Cuando se completó la reducción, el propionaldehído (1.5 mL, 21.7 mmol) y KOH (1.46 g, 26.0 mmol, en dos porciones) se agregaron a ta. La mezcla de reacción se agitó a 95°C durante la noche. Esto se enfrió hasta ta, se diluye con DCM (30 mL) y se filtra a través de celite. El filtrado se lavó con agua (50 mL) y la capa acuosa se extrajo con DCM (2 x 100 mL). La capa orgánica combinada se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se concentra bajo presión reducida. El producto crudo resultante se purificó por cromatografía instantánea, proporcionando el compuesto del título. Rendimiento: 52% (2.5 g, sólido amarillo pálido). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 8.81 (s, 1H), 8.18-8.17 (m, 2H), 7.89 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.72 (dd, J = 1.9, 8.7 Hz, 1H), 2.50 (s, 3H). LCMS: (Método D) 223.9 (M+H), Rt. 2.48 min, 99.58% (Max).

*Etapa 2: 1-(3-Metilquinolin-7-il)etan-1-ona*

A una solución agitada de 7-bromo-3-metilquinolina obtenida en la etapa previa (2 g, 9.0 mmol) en tolueno (20 mL) se mojó con nitrógeno durante 15-20 min. El 1-etoxy-1-(tributilestanil)etileno (3.9 mL, 11.7 mmol) y dicloruro de bis(trifenilfosfin)paladio (0.31 g, 0.45 mmol) se agregaron y la mezcla de reacción resultante se agitó a 90°C durante 12 h. Esto se enfrió hasta ta, se filtra a través de celite y se concentra bajo presión reducida. La solución acuosa de HCl (6 N, 30 mL) se agregó y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La solución se neutralizó con la adición de bicarbonato de sodio sólido y se extrajo con EtOAc (2 x 50 mL). La capa orgánica combinada se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se concentra. El producto crudo se purificó por cromatografía instantánea, proporcionando el compuesto del título. Rendimiento: 60% (1.1 g, sólido amarillo pálido). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 8.90 (s, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.04-7.98 (m, 2H), 2.76 (s, 3H), 2.52 (s, 3H). LCMS: (Método D) 186.0 (M+H), Rt. 1.88 min, 99.85% (Max).

*Etapa 3: 1-(3-Metilquinolin-7-il)etan-1-ol*

A una solución agitada de 1-(3-metilquinolin-7-il)etan-1-ona obtenida en la etapa previa (1.1 g, 5.9 mmol) en MeOH (12 mL), borohidruro de sodio (0.26 g, 7.1 mmol) se agregó en porciones a 0°C y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida y el crudo resultante, el

agua se agregó y extrajo con DCM (2 x 50 mL). La capa orgánica combinada se secó sobre sulfato de sodio anhídrico, se concentra bajo presión reducida y la masa cruda se purificó por cromatografía de columna para proporcionar el compuesto del título. Rendimiento: 55% (0.8 g, sólido amarillo).  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 8.73 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.82 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.56 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 5.33 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 4.94-4.89 (m, 1H), 2.47 (s, 3H), 1.41 (d, J = 6.4 Hz, 3H). LCMS: (Método D) 188.1 (M+H), Rt. 0.83min, 94.19% (Max).

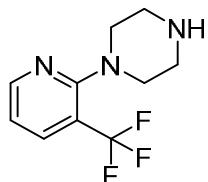
5

#### *Etapa 4: 7-(1-Cloroetil)-3-metilquinolina*

A una solución agitada de 1-(3-metilquinolin-7-il)etan-1-ol obtenida en la etapa previa (0.8 g, 4.2 mmol) en DCM (8 mL), cloruro de tionilo (0.61 mL, 8.5 mmol) se agregó gota a gota a 0°C y la mezcla resultante se agita a temperatura ambiente durante 1 h. El final de la reacción se confirmó por CCD. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida y el producto crudo resultante se usó en la siguiente etapa sin ninguna purificación adicional. Rendimiento: 85% (0.75 g, sólido café).  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 9.06 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.13 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.90 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 5.68-5.63 (m, 1H), 2.57 (s, 3H), 1.90 (d, J = 6.8 Hz, 3H). LCMS: (Método D) 206.0 (M+H), Rt. 2.12 min, 91.94% (Max).

10

#### Intermediario 29: 1-(3-(Trifluorometil)piridin-2-il)piperazina



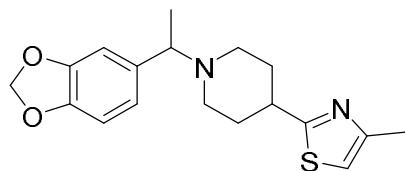
15

A una solución agitada de 2-cloro-3-(trifluorometil)piridina (1 g, 5.50 mmol) en *n*-Butanol (10 mL), 1-piperazin (6.63 g, 77.12 mmol) se agregó y la mezcla de reacción se agitó a 100°C durante 24 h. El final de la reacción se confirmó por CCD. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se concentró bajo presión reducida. La mezcla resultante se diluyó con acetato de etilo (30 mL) y se neutraliza con solución de bicarbonato de sodio saturado (4 mL), y extrajo con EtOAc (2 x 50 mL). La capa orgánica combinada se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhídrico y se concentró bajo presión reducida. El crudo se purificó por cromatografía de columna para proporcionar el compuesto del título. Rendimiento: 63% (0.8 g, goma incolora).  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 8.50 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 8.03 (dd, J = 7.8, 2.0 Hz, 1H), 7.16-7.13 (m, 1H), 3.11-3.08 (m, 4H), 2.81-2.79 (m, 4H). LCMS: (Método F) 232.0 (M+H), Rt. 2.10 min, 96.01% (Max).

20

#### Ejemplos

##### Ejemplo 1: 2-(1-(1-(Benzo[d][1,3]dioxol-5-il)ethyl)piperidin-4-il)-4-metiltiazol (Ejemplo de referencia)



#### *Etapa 1: ácido 1-(tert-butoxicarbonil)piperidin-4-carboxílico*

A una solución agitada de ácido isonipecótico (6.0 g, 46.6 mmol) en *tert*-BuOH (18 mL), solución de NaOH (12 mL, 3.71 g, 92.8 mmol en 12 mL agua) se agregó a 10-15°C, seguido por bicarbonato de di-*tert*-butilo (10.1 g, 46.6 mmol) y la mezcla se agitó a tasa durante 3 h. La terminación de la reacción se vigiló por CCD. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se lava con éter de petróleo (3 x 25 mL). El pH de la capa acuosa se ajustó hasta 6-6.5 usando ácido cítrico y se extrajo con DCM. La capa orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhídrico y se concentró bajo presión reducida para proporcionar el compuesto del título. Rendimiento: 73% (10.0 g, sólido blanco).  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 12.25 (s, 1H), 3.83-3.80 (m, 2H), 2.80-2.49 (m, 2H), 2.39-2.36 (m, 1H), 1.79-1.75 (m, 2H), 1.41-1.34 (m, 11H).

30

35

**Etapa 2: *tert*-Butil 4-carbamoilpiperidin-1-carboxilato**

A una solución agitada de ácido 1-(*tert*-butoxicarbonil)piperidin-4-carboxílico (10.0 g, 43.6 mmol) en THF seco (150 mL), CDI (9.95 g, 65.6 mmol) se agregó a 0-5°C y la mezcla de reacción se agitó a ta durante 16 h. Entonces la mezcla de reacción se enfrió hasta 0-5°C y se aplicó un flujo continuo de amoniaco a la solución por 2 h. MeOH (30 mL) se agregó y el flujo de amoniaco se aplicó por 2 horas adicionales a la misma temperatura. La mezcla de reacción luego se agitó a ta durante 16 h. Esto se concentró bajo presión reducida y la mezcla cruda resultante se disolvió en EtOAc y se lava con 10% ácido cítrico, 10% bicarbonato de sodio, agua, se seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se concentra bajo vacío para proporcionar el compuesto del título (sólido blanco). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 6.77 (s, 2H), 3.91-3.88 (m, 2H), 2.71-2.49 (m, 2H), 2.25-2.17 (m, 1H), 1.66-1.62 (m, 2H), 1.39-1.35 (m, 13H). LCMS: (Método A) 130.2 (M+H), Rt. 2.62 min, 99.0% (Max).

5      **10    Etapa 3: *tert*-Butil 4-carbamotioilpiperidin-1-carboxilato**

A una solución agitada de *tert*-butil 4-carbamotioilpiperidin-1-carboxilato (1.3 g, 5.7 mmol) en THF (16 mL), el reactivo de Lawssen 2.53 g, 6.27 mmol) se agregó. La mezcla de reacción se puso a refluo por 6 h y luego se agita a ta durante 16 h. La terminación de la reacción se vigiló por CCD. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y se lavó con 10% ácido cítrico, 10% bicarbonato de sodio, agua y salmuera, se seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se concentra bajo vacío para proporcionar el compuesto del título. Rendimiento: 78% (1.09 g, aceite incoloro). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 9.41 (s, 1H), 9.11 (s, 1H), 4.03-3.97(m, 1H), 2.66-2.61(m, 2H), 1.64-1.52 (m, 4H), 1.40 (s, 9H), 1.38-1.34 (m, 2H). LCMS: (Método A) 245.2 (M+H), Rt. 3.38 min, 93.5% (Max).

15     **Etapa 4: *tert*-Butil 4-(4-metiltiazol-2-il)piperidin-1-carboxilato**

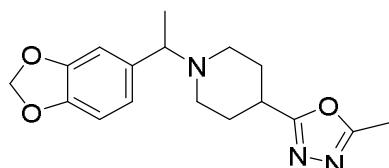
A una solución agitada de *tert*-butil 4-carbamotioilpiperidin-1-carboxilato (1.0 g, 4.1 mmol) en dioxano (10 mL), la trietyl amina (0.62 g, 6.5 mmol) y bromo acetona (0.84 g, 6.5 mmol) se agregaron y se agita a 90°C durante 16 h. La terminación de la reacción se vigiló por CCD. La mezcla de reacción se apagó con agua y extrajo con DCM con 10% MeOH (5x25 mL). La capa orgánica se separó, se seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se concentra bajo vacío y se purificó por cromatografía instantánea (30% EtOAc en éter de petróleo) para proporcionar el compuesto del título (aceite incoloro). LCMS: (Método A) 283.0 (M+H), Rt. 3.35 min, 93.5% (Max).

20     **25    Etapa 5: Clorhidrato de 4-metil-2-(piperidin-4-il)tiazol**

A una solución agitada de *tert*-butil 4-(4-metiltiazol-2-il)piperidin-1-carboxilato (0.39 g, 1.38 mmol) en dioxano seco (2 mL), el HCl en dioxano (3 N, 10 mL) se agregó a ta y la mezcla de reacción se agitó durante 2 h. Esto se concentró entonces bajo presión reducida y el producto crudo se trituró en éter dietílico, se filtra y se seca bajo vacío para proporcionar el compuesto del título. Rendimiento: 99% (0.3 g, aceite blanco).

30     **LCMS: (Método B) 183.0 (M+H), Rt. 3.21 min, 92.5% (Max).****Etapa 6: 2-(1-(1-(Benzo[d][1,3]dioxol-5-il)etil)piperidin-4-il)-4-metiltiazol**

El compuesto del título se sintetizó por el siguiente procedimiento general E, usando clorhidrato de 4-metil-2-(piperidin-4-il)tiazol (0.3 g, 1.37 mmol) e Intermediario 1 (0.379 g, 2.0 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 60°C durante 16 h. El producto crudo se purificó por cromatografía instantánea, proporcionando el compuesto del título (aceite incoloro). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 6.90 (s, 1H), 6.76-6.74 (m, 3H), 5.96 (s, 2H), 3.41-3.39 (m, 1H), 3.17-3.14 (m, 1H), 2.94-2.92 (m, 2H), 2.42 (s, 3H), 2.14-2.02 (m, 4H), 1.92-1.74 (m, 2H), 1.37 (d, J = 6.8 Hz, 3H). LCMS: (Método A) 331.0 (M+H), Rt. 2.54 min, 95.5% (Max). HPLC: (Método A) Tr. 2.54 min, 97.3% (Max).

**Ejemplo 2: 2-(1-(1-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)etil)piperidin-4-il)-5-metil-1,3,4-oxadiazol**

**Etapa 1: Etil 1-(1-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)etil)piperidin-4-carboxilato**

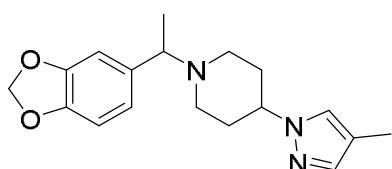
El compuesto del título se sintetizó por el siguiente procedimiento general D, usando éster del ácido 4-piperidin carboxílico (25 g, 159 mmol) e Intermediario 1 (49.87 g, 271 mmol). El producto crudo se purificó por cromatografía instantánea, proporcionando el compuesto del título (líquido café pálido). LCMS: (Método A) 306.0 (M+H), Rt. 2.71 min, 29.4% (Max).

5 **Etapa 2: 1-(1-(Benzo[d][1,3]dioxol-5-il)etil)piperidin-4-carbohidrazida**

A una solución agitada de etil 1-(1-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)etil)piperidin-4-carboxilato (4.3 g, 3.79 mmol) en etanol (4 mL), el hidrato de hidrazina (3.79 g, 75 mmol) se agregó a ta y se agita a 90°C durante 3 h. La terminación de la reacción se vigiló por CCD. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida y el producto crudo resultante se disolvió en EtOAc, se lava con agua y se seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro. Después de la evaporación de los solventes, el producto crudo se purificó por cromatografía instantánea para proporcionar el compuesto del título (aceite incoloro). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 8.88 (s, 1H), 6.83-6.81 (m, 2H), 6.73-6.71 (m, 1H), 5.98 (s, 2H), 4.12 (m, 2H), 2.93-2.91 (m, 1H), 2.76-2.73 (m, 1H), 1.94 (m, 1H), 1.87-1.83 (m, 1H), 1.74 (m, 1H), 1.57-1.48 (m, 4H), 1.24-1.22 (d, J = 6.5 Hz, 3H). LCMS: (Método A) 292.0 (M+H), Rt. 1.71 min, 96.0% (Max).

**Etapa 3: 2-(1-(1-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)etil)piperidin-4-il)-5-metil-1,3,4-oxadiazol**

15 Una solución de 1-(1-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)etil)piperidin-4-carbohidrazida (0.18 g, 0.62 mmol) en orto acetato de trietilo (1.8 mL) se agitó a 110°C durante 16 h. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida. El producto crudo resultante se disolvió en EtOAc, se lava con agua y se seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro. Después de la evaporación de los solventes, el producto crudo se purificó por cromatografía instantánea para proporcionar el compuesto del título (aceite café pálido). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 6.86 (s, 1H), 6.82 (d, J = 8.0Hz, 1H), 6.73 (d, J = 8.0Hz, 1H), 5.97 (m, 2H), 3.42-3.39 (m, 1H), 2.90-2.88 (m, 1H), 2.83-2.75 (m, 2H), 2.43 (s, 3H), 2.06-1.86 (m, 4H), 1.72-1.59 (m, 2H), 1.25 (d, J = 6.8Hz, 3H). LCMS: (Método A) 316.0 (M+H), Rt. 2.10 min, 95.5% (Max). HPLC: (Método A) Tr. 2.10 min, 96.9% (Max).

**Ejemplo 3: 1-(1-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)etil)-4-(4-metil-1H-pirazol-1-il)piperidina**25 **Etapa 1: tert-Butil 4-((metilsulfonil)oxi)piperidin-1-carboxilato**

A una solución agitada de 1-boc-4-hidroxi piperidina (6.0 g, 29.8 mmol) en DCM seco (100 mL), TEA (8.48 g, 89.5 mmol) y cloruro de mesilo (5.12 g, 44.78 mmol) se agregaron lentamente a 0°C. La mezcla de reacción se agitó a ta durante 1 h. Esto se concentró bajo vacío y el producto crudo resultante se disolvió en DCM. La solución resultante se lavó con salmuera, agua, se seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se concentra bajo vacío para proporcionar el compuesto del título. Rendimiento: 99% (8.32 g, sólido blanco opaco). LCMS: (Método A) 180.2 (M+H), Rt. 3.79 min, 99.2% (Max).

**Etapa 2: tert-Butil 4-(4-metil-1H-pirazol-1-il)piperidin-1-carboxilato**

A una solución agitada de *tert*-butil 4-((metilsulfonil)oxi)piperidin-1-carboxilato (6.8 g, 24 mmol) en DMF seco (80 mL), el Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (23.45 g, 72 mmol) y 4-metil pirazol (2 g, 24 mmol) se agregaron y la mezcla de reacción se agitó a 80°C durante 4 h. La terminación de la reacción se vigiló por CCD. La mezcla de reacción se concentró bajo vacío y el producto crudo resultante se disolvió en DCM. La solución resultante se lava con salmuera, agua, se seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se concentra bajo vacío para proporcionar el compuesto del título (aceite incoloro). LCMS: (Método A) 166.3 (Boc masa de eliminación), Rt. 3.92 min, 96.3% (Max).

**Etapa 3: Clorhidrato de 4-(4-metil-1H-pirazol-1-il)piperidina**

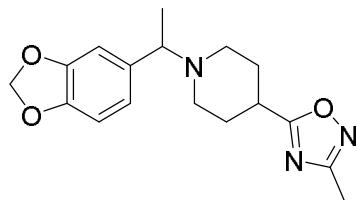
40 A una solución agitada de *tert*-butil 4-(4-metil-1H-pirazol-1-il)piperidin-1-carboxilato (0.81 g, 3.06 mmol) en dioxano seco (2 mL), HCl en dioxano (10 mL) se agregó y la mezcla de reacción se agitó a ta durante 2 h. La mezcla de

reacción se concentró bajo vacío y el producto crudo se lavó con éter dietílico para proporcionar el compuesto del título. Rendimiento: 82% (0.61 g, aceite blanco). LCMS: (Método A) 166.3 (M+H), Rt. 1.41 min, 95.2% (Max).

**Etapa 4: 1-(1-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)etil)-4-(4-metil-1H-pirazol-1-il)piperidina**

El compuesto del título se sintetizó por el siguiente procedimiento general D, usando 4-(4-metil-1H-pirazol-1-il)piperidina clorhidrato y el Intermediario 1. El producto crudo se purificó por cromatografía instantánea, proporcionando el compuesto del título (aceite café). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 7.29 (s, 1H), 7.20 (s, 1H), 6.89 (s, 1H), 6.76 (s, 1H), 5.95 (m, 2H), 4.06-4.00 (m, 1H), 3.43-3.42 (m, 1H), 3.16-3.14 (m, 1H), 2.97-2.94 (m, 1H), 2.15-2.07 (m, 2H), 2.04-2.00 (m, 4H), 1.99-1.92 (m, 3H), 1.37 (d, J = 6.8Hz, 3H). LCMS: (Método A) 314.0 (M+H), Rt. 2.76 min, 93.6% (Max). HPLC: (Método A) Rt 2.78 min, 97.0% (Max).

- 10 Ejemplo 4: 5-(1-(1-(Benzo[d][1,3]dioxol-5-il)etil)piperidin-4-il)-3-metil-1,2,4-oxadiazol



**Etapa 1: Etil 1-(1-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)etil)piperidin-4-carboxilato**

El compuesto del título se sintetizó por el siguiente procedimiento general D, usando éster del ácido 4-piperidin carboxílico (25 g, 159 mmol) y el Intermediario 1 (49.87 g, 271 mmol). El producto crudo se purificó por cromatografía instantánea, proporcionando el compuesto del título (líquido café pálido). LCMS: (Método A) 306.0 (M+H), Rt. 2.71 min, 29.4% (Max).

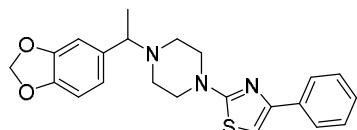
**Etapa 2: ácido 1-(1-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)etil)piperidin-4-carboxílico**

A una solución agitada de etil 1-(1-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)etil)piperidin-4-carboxilato (1.0 g, 3.2 mmol) en dioxano (15 mL), NaOH en agua (0.256 g, 6.5 mmol, 1 mL agua) se agregó a 0°C y se agita durante 20 h a ta. La mezcla de reacción se evaporó a 40°C. Al producto crudo resultante, DCM (30 mL) y agua (15 mL) se agregaron y el pH se ajustó hasta 6.5 -7.0 usando ácido cítrico. La mezcla de reacción se extrajo con 10% MeOH en DCM (30 mL) y se evapora bajo presión reducida para proporcionar el compuesto del título. (aceite café pálido). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 7.04-6.72 (m, 3H), 5.99-5.95 (m, 2H), 5.08-5.06 (m, 1H), 4.64-4.50 (m, 1H), 2.15-2.08 (m, 4H), 1.90-1.50 (m, 2H), 1.46-1.44 (m, 2H), 1.35 (d, J = 7.6 Hz, 3H). LCMS: (Método B) 278.0 (M+H), Rt. 2.721 min, 70.13% (Max).

25 **Etapa 3: 5-(1-(1-(Benzo[d][1,3]dioxol-5-il)etil)piperidin-4-il)-3-metil-1,2,4-oxadiazol**

A una solución agitada de ácido 1-(1-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)etil)piperidin-4-carboxílico (290 mg, 1.05 mmol) en ACN (5 mL), HOBr (163mg, 1.21 mmol) y EDC.HCl (241 mg, 1.26 mmol) se agregaron a ta y se agita durante 30 min. Luego la N'-hidroxiacetimidamida se agregó y se agita durante durante la noche a ta. La mezcla de reacción se concentró bajo vacío y el residuo resultante se disolvió en EtOAc (50 mL). La capa de EtOAc se lavó con agua (10 mL), solución de salmuera (10 mL), se seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhídrico y se concentra bajo vacío. El producto crudo se purificó por HPLC preparativa (Método PB) para proporcionar el compuesto del título (aceite café pálido). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 6.87 (s, 1H), 6.75 (s, 2H), 5.95 (m, 2H), 3.40 - 3.38 (m, 1H), 3.07-3.02 (m, 1H), 2.90-2.85 (m, 2H), 2.38 (s, 3H), 2.13-1.85 (m, 6H), 1.35 (d, J = 6.4 Hz, 3H). LCMS: (Método A) 316.2 (M+H), Rt. 2.401 min, 97.43% (Max). HPLC: (Método A) Tr. 2.452 min, 97.90% (Max).

35 Ejemplo 5: 2-(4-(1-(Benzo[d][1,3]dioxol-5-il)etil)piperazin-1-il)-4-feniltiazol (Ejemplo de referencia)



**Etapa 1: *tert*-butil 4-carbamotioilpiperazin-1-carboxilato**

A una solución de 1-boc piperazina (5.0 g, 26.88 mmol) en THF seco (50 mL), el 1,1-tio carbonilimidazol (5.48 g, 29.56 mmol) se agregó a temperatura ambiente y se agita durante 2 h. La mezcla de reacción se calentó a 50°C durante 1 h. Esto se enfrió bajando hasta 0°C y la solución de amoníaco metanólico (50 mL, 7 N) se agregó. La mezcla se agitó a 60°C durante 20 h. Esto se diluyó entonces con agua y extrajo con EtOAc. La capa orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se concentra bajo vacío. El producto crudo se purificó por cromatografía instantánea para dar el compuesto del título. Rendimiento: 92% (4.0 g, sólido blanco). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 9.2 (m, 2H), 3.16-3.14 (m, 2H), 2.49-2.48 (m, 6H), 1.30 (s, 9H). LCMS: (Método A) 246.2 (M+H), Rt. 2.93 min, 95.3% (Max).

**Etapa 2: *tert*-Butil 4-(4-feniltiazol-2-il)piperazin-1-carboxilato**

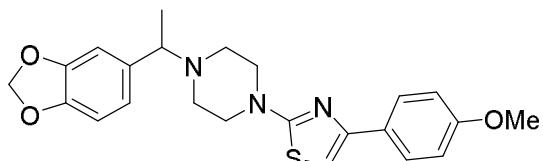
10 A una solución agitada de *tert*-butil 4-carbamotioilpiperazin-1-carboxilato (0.5 g, 2.08 mmol) en dioxano (10 mL), trietil amina (0.22 mL, 2.6 mmol) y 2-bromo-1-feniletan-1-ona (0.52 g, 2.6 mmol) se agregaron a ta. La mezcla resultante se agitó a 90°C durante 20 h. La terminación de la reacción se vigiló por CCD. Este se diluyó con agua y extrajo con EtOAc. La capa orgánica se separó, se seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se concentra bajo vacío. El producto crudo resultante se tomó como tal para la siguiente etapa. Rendimiento: 86% (0.5 g, líquido incoloro).

**15 Etapa 3: Clorhidrato de 4-fenil-2-(piperazin-1-il)tiazol**

20 A una solución agitada de *tert*-butil 4-(4-feniltiazol-2-il)piperazin-1-carboxilato (0.5 g) en dioxano seco (2 mL), HCl en dioxano (10 mL, 4 N) se agregó a temperatura ambiente y se agita durante 3 h a la misma temperatura. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida y el producto crudo resultante se suspendió en éter dietílico (10 mL). Esto se filtró y se seca bajo vacío para proporcionar el compuesto del título. Rendimiento: 75% (350 mg, sólido amarillo). LCMS: (Método A) 246.2 (M+H), Rt. 2.85 min, 71.5% (Max).

**Etapa 4: 2-(4-(1-(Benzo[d][1,3]dioxol-5-il)etil)piperazin-1-il)-4-feniltiazol**

25 El compuesto del título se sintetizó por el siguiente procedimiento general E, usando clorhidrato de 4-fenil-2-(piperazin-1-il)tiazol (0.2 g, 0.8 mmol) y el Intermedio 1 (0.3 g, 1.6 mmol). La mezcla de reacción se agitó a ta durante 16 h. El producto crudo se purificó por cromatografía instantánea, proporcionando el compuesto del título (sólido amarillo). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 7.84-7.82 (m, 2H), 7.40-7.36 (m, 3H), 7.30-7.26 (m, 1H), 7.14-6.99 (m, 3H), 6.06 (s, 2H), 4.61-4.48 (m, 1H), 4.18-3.98 (m, 2H), 3.43-3.33 (m, 2H) 3.12-2.98 (m, 2H), 2.59-2.49 (m, 2H), 1.63 (br.s, 3H). LCMS: (Método A) 394.0 (M+H), Rt. 3.87 min, 98.3% (Max). HPLC: (Método A) Tr. 3.89 min, 99.3% (Max).

**Ejemplo 6: 2-(4-(1-(Benzo[d][1,3]dioxol-5-il)etil)piperazin-1-il)-4-(4-metoxifenil)tiazol (Ejemplo de referencia)**

30

**Etapa 1: *tert*-butil 4-(4-(4-metoxifenil)tiazol-2-il)piperazin-1-carboxilato**

35 A una solución agitada de *tert*-butil 4-carbamotioilpiperazin-1-carboxilato (sintetizado de acuerdo con el Ejemplo 5, Etapa 1, 1.0 g, 4.0 mmol) en dioxano (20 mL), trietil amina (0.6 mL, 8.3 mmol) y 2-bromo-1-(4-metoxifenil)etan-1-ona (1.2 g, 5.3 mmol) se agregó a ta y se agita a 90°C durante 20 h. La terminación de la reacción se vigiló por CCD. La mezcla de reacción se diluyó con agua (10 mL) y extrajo con EtOAc (2 x 25 mL). La capa orgánica se separó, se seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro. Después de la evaporación de los solventes, el producto crudo resultante se tomó como tal para la siguiente etapa. Rendimiento: 53% (0.8 g, líquido amarillo pálido).

**Etapa 2: Clorhidrato de 4-(4-metoxifenil)-2-(piperazin-1-il)tiazol**

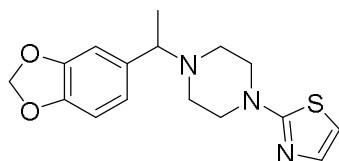
40 A una solución agitada de *tert*-butil 4-(4-(4-metoxifenil)tiazol-2-il)piperazin-1-carboxilato (0.8 g) en dioxano seco (5 mL), HCl en dioxano (4 M, 10 mL) se agregó a ta y se agita durante 3 h. La mezcla de reacción se concentró bajo vacío. El producto crudo resultante se trituró en éter dietílico (10 mL), se filtra y se seca bajo vacío para proporcionar

el compuesto del título. Rendimiento: 68% (400 mg, sólido amarillo). LCMS: (Método A) 276.0 (M+H), Rt. 2.82 min, 69.9% (Max).

*Etapa 3: 2-(4-(1-(Benzo[d][1,3]dioxol-5-il)etil)piperazin-1-il)-4-(4-metoxifenil)tiazol*

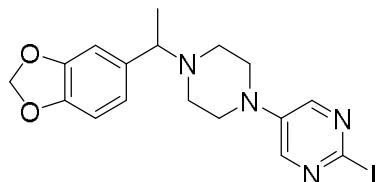
El compuesto del título se sintetizó por el siguiente procedimiento general E, usando 4-(4-metoxifenil)-2-(piperazin-1-il)tiazol clorhidrato (0.5 g, 2.7 mmol) e Intermediario 1 (0.9 g, 5.4 mmol). La mezcla de reacción se agitó a t a durante 16 h. El producto crudo se purificó por cromatografía instantánea, proporcionando el compuesto del título (sólido amarillo pálido). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 7.76 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.07 (s, 1H), 6.94-6.91 (m, 3H), 6.86-6.84 (m, 1H), 6.78-6.76 (m, 1H), 5.99 (m, 2H), 3.76 (s, 3H), 3.43-3.42 (m, 5H), 2.50 (m, 2H) 2.42-2.41 (m, 2H), 1.30 (d, J = 6.8 Hz, 3H). LCMS: (Método A) 424.0 (M+H), Rt. 3.86 min, 98.7% (Max). HPLC: (Método A) Tr. 3.85 min, 99.3% (Max).

Ejemplo 7: 2-(4-(1-(Benzo[d][1,3]dioxol-5-il)etil)piperazin-1-il)tiazol (Ejemplo de referencia)



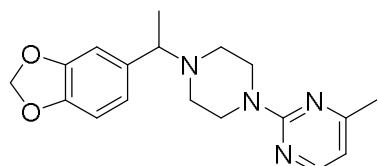
A una solución agitada del Intermediario 2 (0.1 g, 0.37 mmol) en DMSO seco (5 mL), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0.15 g, 11.11mmol) y 2-bromo tiazol (0.066 g, 0.407 mmol) se agregaron. La mezcla de reacción se calentó en un microondas a 150°C durante 3 h. La mezcla de reacción se enfrió y se concentra bajo vacío. El producto crudo resultante se purificó por MD Autoprep (Método B) para proporcionar el compuesto del título (sólido blanco opaco). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.20 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 6.90 (s, 1H), 6.77 (s, 2H), 6.57 (s, 1H), 5.97 (s, 2H), 3.48 (s, 4H), 3.36 (s, 1H), 2.60-2.53 (m, 4H), 1.37 (s, 3H). LCMS: (Método A) 318.0 (M+H), Rt. 2.04 min, 94.4% (Max). HPLC: (Método A) Tr. 2.04 min, 98.6% (Max).

Ejemplo 8: -5-(4-(1-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)ethyl)piperazin-1-il)-2-iodopirimidina



A una solución agitada de Intermediario 2 (0.14 g, 0.51 mmol) en alcohol *i*-propílico (5 mL), TEA (0.22 g, 2.20 mmol) y 2-yodo-5-cloro-pirimidina (0.1 g, 0.415 mmol) se agregaron y la mezcla de reacción se calentó en un microondas a 140°C durante 40 min. La mezcla de reacción se enfrió hasta t a y se concentra bajo vacío. El producto crudo resultante se purificó por cromatografía instantánea para proporcionar el compuesto del título. Rendimiento: 60% (83.46 mg, aceite café pálido). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8.47 (s, 2H), 6.89 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 6.83 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.74 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 5.99 (s, 2H), 3.66-3.64 (m, 4H), 3.37-3.35 (m, 1H), 2.44-2.38 (m, 2H) 2.35-2.30(m, 2H), 1.27 (d, J = 6.4 Hz, 3H). LCMS: (Método A) 439.0 (M+H), Rt. 3.40 min, 98.3% (Max). HPLC: (Método A) Tr. 3.43 min, 98.6% (Max).

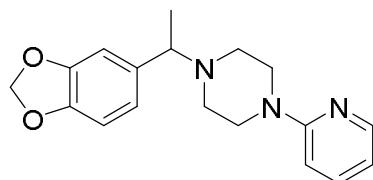
Ejemplo 9: 2-(4-(1-(Benzo[d][1,3]dioxol-5-il)ethyl)piperazin-1-il)-4-metilpirimidina



A una solución agitada de Intermediario 2 (0.1 g, 0.37 mmol) en DMF seco (5 mL), DIPEA (0.22 g, 1.7 mmol) y 2-cloro-4-metil pirimidina (0.109 g, 0.8 mmol) se agregaron ta y la mezcla de reacción se agitó a 120°C durante 12 h. Esto se enfrió hasta ta y se concentra bajo vacío. El producto crudo resultante se purificó por cromatografía instantánea para proporcionar el compuesto del título (aceite café).  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 8.17 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 6.89 (s, 1H), 6.84 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.76-6.74 (m, 1H), 6.48 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 5.99 (m, 2H), 3.70-3.66 (m, 4H), 3.40-3.34 (m, 1H), 2.43-2.39 (m, 2H), 2.34-2.31 (m, 2H) 2.24 (s, 3H), 1.28 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H). LCMS: (Método A) 327.0 (M+H), Rt. 2.57 min, 98.1% (Max). HPLC: (Método A) Tr. 2.59 min, 98.6% (Max).

5

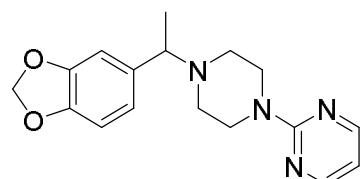
Ejemplo 10: 1-(1-(Benzo[d][1,3]dioxol-5-il)ethyl)-4-(piridin-2-il)piperazina



10 El compuesto del título se sintetizó por el siguiente procedimiento general D, usando 1-piridil-2-piperazin (0.2 g, 1.3 mmol) e Intermediario 1 (0.3 g, 1.63 mmol). El producto crudo resultante se purificó por columna en gel de sílice, proporcionando el compuesto del título (aceite incoloro).  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 8.07 (dd, *J* = 2.0, 4.8 Hz, 1H), 7.51-7.46 (m, 1H), 6.88 (s, 1H), 6.84-6.82 (m, 1H), 6.76-6.74 (m, 2H), 6.61-6.58 (m, 1H), 5.98 (m, 2H), 3.43-3.40 (m, 4H), 3.34-3.33 (m, 1H), 2.47-2.44 (m, 2H), 2.39-2.35 (m, 2H), 1.28 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H). LCMS: (Método A) 312.0 (M+H), Rt. 1.83 min, 98.0% (Max). HPLC: (Método A) Tr. 1.82 min, 98.4% (Max).

15

Ejemplo 11: 2-(4-(1-(Benzo[d][1,3]dioxol-5-il)ethyl)piperazin-1-il)pirimidina



El compuesto del título se sintetizó por el siguiente procedimiento general D, usando 2-(piperazin-1-il)pirimidina (0.2 g, 1.21 mmol) e Intermediario 1 (0.366 g, 1.82 mmol). El producto crudo resultante se purificó por MD Autoprep (Método B), proporcionando el compuesto del título (aceite incoloro).  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz, MeOH-d<sub>4</sub>): δ 8.36 (d, *J* = 4.8 Hz, 2H), 6.96 (s, 1H), 6.90-6.84 (m, 2H), 6.66 (t, *J* = 4.8 Hz, 1H), 5.99 (s, 2H), 3.92-3.90 (m, 4H), 3.33 (m, 1H), 2.83 (m, 4H), 1.59 (d, *J* = 6.0 Hz, 3H). LCMS: (Método A) 313.2 (M+H), Rt. 2.45 min, 99.4% (Max). HPLC: (Método A) Tr. 2.44 min, 99.8% (Max).

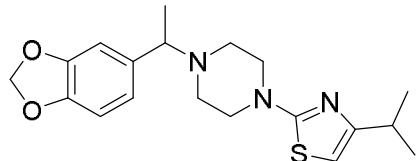
20

Como se puede observar a partir de la siguiente comparación, el compuesto del Ejemplo 11 exhibe una actividad del inhibidor OGA incrementada en comparación con el compuesto similar del Ejemplo 1 de US 3299067, y de esta manera es significativamente más efectivo que el compuesto de US 3299067 en las indicaciones mencionadas en esta especificación:

25

US 3299067 (Ejemplo 1)		OGA IC <sub>50</sub> = 998 nM
Present Invention (Ejemplo 11)		OGA IC <sub>50</sub> = 125 nM

Ejemplo 12: 2-(4-(1-(Benzo[d][1,3]dioxol-5-il)etil)piperazin-1-il)-4-isopropiltiazol (Ejemplo de referencia)



*Etapa 1: t-Butil 4-(4-isopropiltiazol-2-il)piperazin-1-carboxilato*

A una solución agitada de *tert*-butil 4-carbamotioilpiperazin-1-carboxilato (sintetizado de acuerdo con el Ejemplo 5, Etapa 1, 1.2 g, 4.01 mmol) en THF (10 mL), trietyl amina (0.5 mL, 5.3 mmol) y 1-bromo-3-metilbutan-2-ona (1.0 mL, 5.3 mmol) se agregaron a ta. La mezcla resultante se agitó durante 16 h a 90°C. La terminación de la reacción se vigiló por CCD. La mezcla de reacción se apagó con agua y extrajo con EtOAc. La capa orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhídrico, se concentra bajo vacío y el producto crudo resultante se tomó como tal para la siguiente etapa. Rendimiento: 80% (0.8 g, aceite amarillo pálido). LCMS: (Método A) 312.0 (M+H), Rt. 3.24 min, 95.2% (Max).

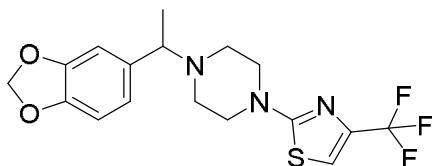
10    *Etapa 2: 4-Isopropil-2-(piperazin-1-il)tiazol clorhidrato*

A una solución agitada de *tert*-butil 4-(4-isopropiltiazol-2-il)piperazin-1-carboxilato (0.8 g, 2.4 mmol) en dioxano seco (2 mL), HCl en dioxano (4 N, 10 mL) se agregó a ta y se agita durante 2 h a la misma temperatura. La mezcla de reacción se concentró bajo vacío y el producto crudo se lavó con éter dietílico para proporcionar el compuesto del título. Rendimiento: 93% (1.2 g, aceite amarillo pálido).

15    *Etapa 3: 2-(4-(1-(Benzo[d][1,3]dioxol-5-il)etil)piperazin-1-il)-4-isopropiltiazol*

El compuesto del título se sintetizó por el siguiente procedimiento general D, usando 4-isopropil-2-(piperazin-1-il)tiazol clorhidrato (0.57 g, 2.3 mmol) e Intermediario 1 (0.5 g, 2.3 mmol). El producto crudo resultante se purificó por MD Autoprep (Método C), proporcionando el compuesto del título (aceite amarillo pálido). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 6.89 (s, 1H), 6.84 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.76 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.33 (s, 1H), 5.98 (m, 2H), 3.41-3.11 (m, 5H), 2.74-2.72 (m, 1H), 2.46-2.38 (m, 4H), 1.27 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 1.15 (d, J = 6.8 Hz, 3H). LCMS: (Método A) 360.0 (M+H), Rt. 2.71 min, 94.5% (Max). HPLC: (Método A) Tr. 2.69 min, 98.8% (Max).

Ejemplo 13: 2-(4-(1-(Benzo[d][1,3]dioxol-5-il)etil)piperazin-1-il)-4-(trifluorometil)tiazol (Ejemplo de referencia)



*Etapa 1: tert-Butil 4-(4-(trifluorometil)tiazol-2-il)piperazin-1-carboxilato*

A una solución agitada de *tert*-butil 4-carbamotioilpiperazin-1-carboxilato (sintetizado de acuerdo con el Ejemplo 5, Etapa 1, 2 g, 13.75 mmol) en dioxano (20 mL), trietyl amina (1.7 mL, 12.24 mmol) y 1-bromo-3,3-trifluoro acetona (3.2 g, 16.5 mmol) se agregaron y se agita a 90°C durante 3 h. La terminación de la reacción se vigiló por CCD. La mezcla de reacción se apagó con agua (10 mL) y extrajo con acetato de etilo (2 x 25 mL). La capa orgánica se separó, se seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhídrico, se concentra bajo vacío y se usó como tal para la siguiente etapa. Rendimiento: 75% (1.0 g, sólido blanco). <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 7.57 (s, 1H), 3.42 (m, 8H), 1.40 (s, 9H). LCMS: (Método A) 338.0 (M+H), Rt. 5.37 min, 99.0% (Max).

*Etapa 2: Clorhidrato de 2-(piperazin-1-il)-4-(trifluorometil)tiazol*

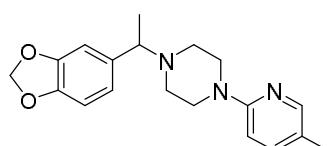
A una solución agitada de *tert*-butil 4-(4-(trifluorometil)tiazol-2-il)piperazin-1-carboxilato (1.0 g, 2.93 mmol) en dioxano seco, el HCl en dioxano (4 N, 15 mL) se agregó y la mezcla de reacción se agitó a ta durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró bajo vacío y el producto crudo resultante se trituró en éter dietílico, se filtra y se seca bajo

vacío para proporcionar el compuesto del título. Rendimiento: 99 % (700 mg, sólido blanco).  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 9.22 (br. s, 2H), 7.66(s, 1H), 3.68-3.64 (m, 4H), 3.21 (m, 4H). LCMS: (Método A) 238.0 (M+H), Rt. 2.33 min, 99.7% (Max).

*Etapa 3: 2-(4-(1-(Benzo[d][1,3]dioxol-5-il)etil)piperazin-1-il)-4-(trifluorometil)taiazol*

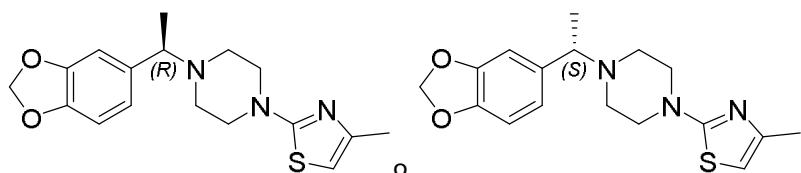
- 5 A una solución agitada de clorhidrato de 2-(piperazin-1-il)-4-(trifluorometil)taiazol (0.26 g, 1.07 mmol) en DMF seco (3 mL), Intermediario 1 (0.19 g, 1.07 mmol) y trietil amina (0.272 g, 2.69 mmol) se agregaron y la mezcla de reacción se agitó a 80°C durante 16 h. La mezcla de reacción se concentró, el producto crudo se diluyó con acetato de etilo (10 mL) y la capa orgánica se lavó con salmuera (10 mL). La capa orgánica se separó, se seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se concentra para proporcionar el compuesto del título (aceite incoloro).  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 6.96 (s, 1H), 6.88 (s, 1H), 6.76-7.75(m, 2H), 5.91 (s, 2H), 3.55-3.45 (m, 4H), 3.38 (q, J = 6.4 Hz, 1H), 2.62-2.49 (m, 4H), 2.56-2.51 (m, 4H), 1.36 (d, J = 6.4 Hz, 3H). LCMS: (Método A) 386.0 (M+H), Rt. 3.55 min, 97.4% (Max). HPLC: (Método A) Tr. 3.54 min, 98.7% (Max).
- 10

Ejemplo 14: 1-(1-(Benzo[d][1,3]dioxol-5-il)etil)-4-(5-metilpiridin-2-il)piperazina



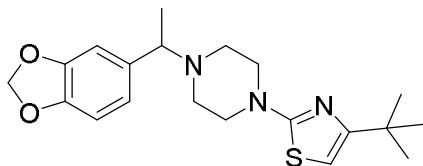
- 15 El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento general D, usando Intermediario 2 y 2-fluoro-5-metil piridina. El producto crudo se purificó por cromatografía instantánea para proporcionar el compuesto del título (sólido blanco opaco).  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 7.92 (s, 1H), 7.36-7.33 (m, 1H), 6.89 (s, 1H), 6.84 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.76 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.70 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 5.99 (m, 2H), 3.37-3.35 (m, 5H), 2.47-2.44 (m, 2H), 2.38-2.36 (m, 2H), 2.12 (s, 3H), 1.28 (d, J = 6.8 Hz, 3H). LCMS: (Método A) 326.2 (M+H), Rt. 1.96 min, 97.6% (Max). HPLC: (Método A) Tr. 1.96 min, 98.1% (Max).
- 20

Ejemplo 15: (R)-2-(4-(1-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)etil)piperazin-1-il)-4-metiltiazol o (S)-2-(4-(1-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)etil)piperazin-1-il)-4-metiltiazol (Ejemplo de referencia)



Los dos enantiómeros del Ejemplo A se prepararon por HPLC preparativa quirial (Método PE). El primer compuesto eluído tiene Rt. 5.76 min (Método C) (aceite incoloro).  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 6.89 (s, 1H), 6.84 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.76 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.35 (s, 1H), 5.99-5.98 (m, 2H), 3.40-3.36 (m, 1H), 3.32-3.29 (m, 4H), 2.47-2.44 (m, 2H), 2.41-2.37 (m, 2H), 2.11 (s, 3H), 1.26 (d, J = 6.4 Hz, 3H). LCMS: (Método A) 332.0 (M+H), Rt. 2.06 min, 96.3% (Max). HPLC: (Método A) Rt 2.05 min, 99.5% (Max), 99.4% (254nm). Pureza quirial HPLC: (Método C) Tr. 5.76 min, 100% (Max). Ejemplo 15 es el segundo compuesto eluído con Rt. 7.44 min (Método C) (aceite incoloro).  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 6.89 (s, 1H), 6.84 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.76 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.35 (s, 1H), 5.99 (s, 2H), 3.42-3.37 (m, 1H), 3.32-3.30 (m, 4H), 2.47-2.44 (m, 2H), 2.40-2.36 (m, 2H), 2.11 (s, 3H), 1.26 (d, J = 6.8 Hz, 3H). LCMS: (Método A) 332.0 (M+H), Rt. 2.04 min, 99.2% (Max). HPLC: (Método A) Tr. 2.05 min, 99.2% (Max). Pureza quirial HPLC: (Método C) Tr. 7.44 min, 99.83% (Max).

Ejemplo 16: 2-(4-(1-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)etil)piperazin-1-il)-4-(tert-butil)taiazol (Ejemplo de referencia)



*Etapa 1: tert-butil 4-(4-(tert-butil)taiazol-2-il)piperazin-1-carboxilato*

A una solución agitada de *tert*-butil 4-carbamotioilpiperazin-1-carboxilato (sintetizado de acuerdo con el Ejemplo 5, Etapa 1, 1.3 g, 5.3 mmol) en dioxano (10 mL), TEA (1 mL, 7 mmol) y 1-bromo-3,3-dimetilbutan-2-ona (0.94 mL, 6.8 mmol) se agregaron a t a y se agita durante 16 h a 90°C. La terminación de la reacción se vigiló por CCD. La mezcla de reacción se apagó con agua y extrajo con EtOAc. La capa orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se concentra bajo vacío y el producto crudo resultante se tomó como tal para la siguiente etapa sin purificación adicional. Rendimiento: 88% (1.5 g, líquido negro). LCMS: (Método A) 326.2 (M+H), Rt. 3.75 min, 60.4% (Max).

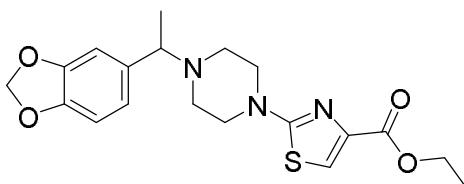
*Etapa 2: clorhidrato de 4-(tert-Butil)-2-(piperazin-1-il)taiazol*

10 A una solución agitada de *tert*-butil 4-(4-(tert-butil)taiazol-2-il)piperazin-1-carboxilato (1.5 g, 4.61 mmol) en dioxano seco (2 mL), HCl en dioxano (4 N, 10 mL) se agregó y la mezcla de reacción se agitó a t a durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró bajo vacío y el producto crudo resultante se trituró en éter dietílico (100 mL), se filtra y se seca bajo vacío para proporcionar el compuesto del título. Rendimiento: 63% (1.02 g, sólido blanco).

*Etapa 3: 2-(4-(1-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)etil)piperazin-1-il)-4-(tert-butil)taiazol*

15 El compuesto del título se sintetizó siguiendo el procedimiento general D, usando clorhidrato de 4-(*tert*-butil)-2-(piperazin-1-il)taiazol (0.732 g, 2.8 mmol) e Intermediario 1 (0.28 g, 2.8 mmol) y el producto crudo se purificó por cromatografía instantánea (aceite amarillo pálido). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 6.89 (s, 1H), 6.85 (d, J = 7.6Hz), 6.76 (d, J = 7.6Hz, 1H), 6.33 (s, 1H), 5.99 (m, 2H), 3.40 (m, 1H), 3.37- 3.30 (m, 4H), 2.49-2.46 (m, 2H), 2.43 -2.40(m, 2H), 1.28 (d, J = 6.8Hz, 3H), 1.19 (s, 9H). LCMS: (Método A) 374.0 (M+H), Rt. 3.40 min, 98.6% (Max). HPLC: (Método A) Tr. 3.39 min, 99.7% (Max).

Ejemplo 17: Etil 2-(4-(1-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)etil)piperazin-1-il)taiazol-4-carboxilato (Ejemplo de referencia)



*Etapa 1: Etil 2-(4-(tert-butoxicarbonil)piperazin-1-il)taiazol-4-carboxilato*

A una solución agitada de *tert*-butil 4-carbamotioilpiperazin-1-carboxilato (sintetizado de acuerdo con el Ejemplo 5, Etapa 1, 3.0 g, 12 mmol) en dioxano (10 mL), TEA (2.6 mL, 16 mmol) y 3-bromo-ethyl pyruvate (2.1 mL, 16 mmol) se agregaron a t a y la mezcla se agitó a 90°C durante 16 h. La terminación de la reacción se vigiló por CCD. La mezcla de reacción se apagó con agua y extrajo con EtOAc. La capa orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se concentró bajo vacío y el producto crudo resultante se tomó como tal para la siguiente etapa. Rendimiento: 95% (4 g, sólido blanco).

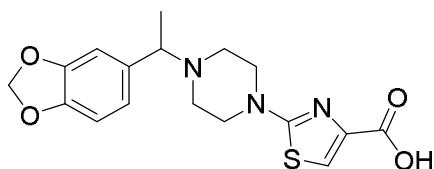
30 *Etapa 2: Clorhidrato de etil 2-(piperazin-1-il)taiazol-4-carboxilato*

A una solución agitada de etil 2-(4-(*tert*-butoxicarbonil)piperazin-1-il)taiazol-4-carboxilato (4.0 g, 11.73 mmol) en dioxano seco (2 mL), HCl en dioxano (4 N, 10 mL) se agregó a t a y se agita durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró bajo vacío y el producto crudo resultante se trituró en éter dietílico (25 mL), se filtra y se seca bajo vacío para proporcionar el compuesto del título. Rendimiento: 90% (3.2 g, sólido blanco). LCMS: (Método A) 242.0 (M+H), Rt. 1.88 min, 90.7% (Max).

**Etapa 3: Etil 2-(4-(1-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)etil)piperazin-1-il)tiazol-4-carboxilato**

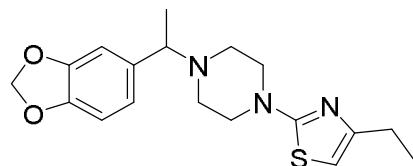
El compuesto del título se sintetizó siguiendo el procedimiento general D, usando clorhidrato de etil 2-(piperazin-1-il)tiazol-4-carboxilato e Intermediario 1 y el producto crudo se purificó por cromatografía instantánea seguido por MD Autoprep (Método B) (sólido amarillo).  $^1\text{H}$ RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  7.66 (d,  $J = 2.0\text{Hz}$ , 1H), 6.88 (s, 1H), 6.84 (d,  $J = 8.0\text{Hz}$ , 1H), 6.75 (d,  $J = 8.0\text{Hz}$ , 1H), 5.98 (m, 2H), 4.21-4.20 (m, 2H), 3.38-3.32 (m, 5H), 2.49-2.40 (m, 4H), 1.26-1.23 (m, 6H). LCMS: (Método A) 390.0 (M+H), Rt. 2.99 min, 97.8% (Max). HPLC: (Método A) Tr. 2.95 min, 98.9% (Max).

Ejemplo 18: ácido 2-(4-(1-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)etil)piperazin-1-il)tiazol-4-carboxílico (Ejemplo de referencia)



A una solución agitada del Ejemplo 17 (0.2 g) en THF seco (10 mL), 5% NaOH en agua (5 mL) se agregó lentamente a t a y la mezcla se agitó durante 16 h a la misma temperatura. Esto se concentró entonces bajo vacío, neutralizado hasta pH = 6 con HCl 2N y extrajo con DCM (20 mL). La capa orgánica se lavó con salmuera (10 mL), agua (10 mL), se seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhídrico y se concentra bajo presión reducida. El producto crudo se purificó por cromatografía instantánea seguido por MD Autoprep (Método B) para proporcionar el compuesto del título (sólido blanco opaco).  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  7.58 (s, 1H), 6.90 (s, 1H), 6.88 (d,  $J = 8.0\text{Hz}$ , 1H), 6.76 (d,  $J = 8.0\text{ Hz}$ , 1H), 6.00-5.99 (m, 2H), 3.35-3.36 (m, 5H), 2.51-2.49 (m, 2H), 2.44-2.40 (m, 2H), 1.29-1.27 (d,  $J = 6.8\text{Hz}$ , 3H). LCMS: (Método A) 362.0 (M+H), Rt. 2.29 min, 95.5% (Max). HPLC: (Método A) Tr. 2.30 min, 95.9% (Max).

Ejemplo 19: 2-(4-(1-(Benzo[d][1,3]dioxol-5-il)etil)piperazin-1-il)-4-etiltiazol (Ejemplo de referencia)

**Etapa 1: *t*-Butil 4-(4-etiltiazol-2-il)piperazin-1-carboxilato**

A una solución agitada de *tert*-butil 4-carbamotioilpiperazin-1-carboxilato (sintetizado de acuerdo con el Ejemplo 5, Etapa 1, 2.0 g, 8.16 mmol) en dioxano (20 mL), TEA (1.7 mL, 10.6 mmol) y 1-bromobután-2-ona (1.2 mL, 10 mmol) se agregaron y se agita a 80°C durante 16 h. La terminación de la reacción se vigiló por CCD. La mezcla de reacción se apagó con agua (10 mL) y extrajo con EtOAc (2 x 25 mL). La capa orgánica se separó, se seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhídrico, se concentra bajo vacío. El producto resultante se tomó como tal para la siguiente etapa. Rendimiento: 86% (2.1 g, sólido amarillo pálido). LCMS: (Método A) 298.0 (M+H), Rt. 2.94 min, 93.1% (Max).

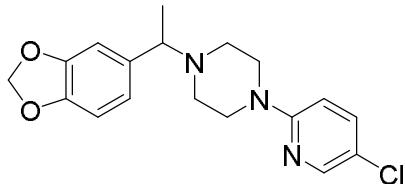
**Etapa 2: clorhidrato 4-etil-2-(piperazin-1-il)tiazol**

A una solución agitada de *tert*-butil 4-(4-etiltiazol-2-il)piperazin-1-carboxilato (1.9 g, 6.3 mmol) en dioxano seco (2 mL), HCl en dioxano (4 N, 10 mL) se agregó y la mezcla de reacción se agitó a t a durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró bajo vacío y el producto crudo se trituró en éter dietílico (15 mL), se filtra y se seca bajo vacío para proporcionar el compuesto del título. Rendimiento: 53% (0.8 g, sólido blanco).

**Etapa 3: 2-(4-(1-(Benzo[d][1,3]dioxol-5-il)etil)piperazin-1-il)-4-etiltiazol**

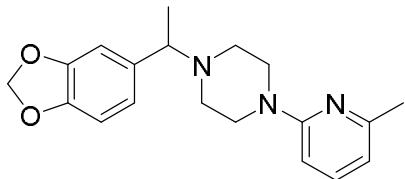
El compuesto del título se sintetizó siguiendo el procedimiento general D, usando 4-etil-2-(piperazin-1-il)tiazol clorhidrato (1.1 g, 4.7 mmol) e Intermediario 1 (0.9 g, 4.7 mmol). El producto crudo se purificó por cromatografía instantánea (aceite amarillo pálido).  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  6.89 (d,  $J = 1.6\text{Hz}$ , 1H), 6.84 (d,  $J = 7.6\text{Hz}$ , 1H), 6.75 (d,  $J = 7.5\text{Hz}$ , 1H), 6.35 (s, 1H), 5.98 (m, 2H), 3.40-3.37 (m, 1H), 3.37-3.30 (m, 4H), 2.51-2.38 (m, 6H), 1.28 (d,  $J = 6.8\text{Hz}$ , 3H), 1.23 (t,  $J = 7.6\text{Hz}$ , 3H). LCMS: (Método A) 346.0 (M+H), Rt. 2.31 min, 98.0% (Max). HPLC: (Método A) Tr. 2.34 min, 99.4% (Max).

## Ejemplo 20: 1-(1-(Benzo[d][1,3]dioxol-5-il)etil)-4-(6-cloropiridin-3-il)piperazina



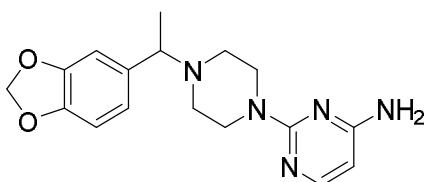
El compuesto del título se sintetizó siguiendo el procedimiento general D, usando Intermediario 1 y 1-(5-cloro-2-piridil)piperazina. El producto crudo se purificó por cromatografía instantánea (sólido blanco opaco).  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  8.07 (d,  $J$  = 2.4Hz, 1H), 7.57-7.54 (m, 1H), 6.88-6.74 (m, 4H), 5.98 (m, 2H), 3.42 (q,  $J$  = 6.4Hz, 1H), 2.46-2.43 (m, 2H), 2.37-2.34 (m, 2H), 1.28 (d,  $J$  = 6.4Hz, 3H). LCMS: (Método A) 346.0 (M+H), Rt. 3.27 min, 98.7% (Max). HPLC: (Método A) Rt 3.25 min, 99.2% (Max).

## Ejemplo 21: 1-(1-(Benzo[d][1,3]dioxol-5-il)etil)-4-(6-metilpiridin-2-il)piperazina



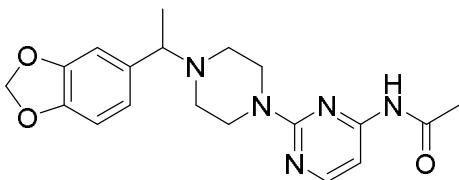
10 A una solución agitada de Intermediario 2 (0.12 g, 0.5 mmol) en DMF seco (2 mL), 2-fluoro-6-metil piridina (0.11 g, 0.99 mmol) y DIPEA (0.26 g, 2.4 mmol) se agregaron a la y la mezcla de reacción se agitó a 120°C durante 16 h. La mezcla de reacción se enfrió hasta la y se concentró bajo vacío. El producto crudo resultante se purificó por cromatografía instantánea seguido por HPLC preparativa (Método PA) para proporcionar el compuesto del título (líquido café).  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  7.40-7.36 (m, 1H), 6.90 (s, 1H), 6.85 (d,  $J$  = 7.6 Hz, 1H), 6.77 (d,  $J$  = 7.6 Hz, 1H), 6.55-6.46 (m, 2H), 5.98 (s, 2H), 3.410-3.415(m,5H), 2.38-2.37 (m, 4H), 2.28- 2.30 (m, 3H), 1.29 (d,  $J$  = 7.2 Hz, 3H). LCMS: (Método A) 326.2 (M+H), Rt. 1.89 min, 94.9% (Max). HPLC: (Método A) Rt 1.91 min, 96.6% (Max).

## Ejemplo 22: 2-(4-(1-(Benzo[d][1,3]dioxol-5-il)etil)piperazin-1-il)pirimidin-4-amina



20 El compuesto del título se sintetizó por el siguiente procedimiento D, usando Intermediario 2 (0.228 g, 0.85 mmol) y 4-amino-2-cloro pirimidina (0.1 g, 0.77 mmol). El producto crudo se purificó por cromatografía instantánea seguido por MD Autoprep (Método B) (sólido blanco).  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  7.70 (d,  $J$  = 5.2Hz, 1H), 6.88 (s, 1H), 6.83 (d,  $J$  = 8.0Hz, 1H), 6.75 (d,  $J$  = 7.6Hz, 1H), 6.36 (s, 2H), 5.98 (m, 2H), 5.69 (d,  $J$  = 5.6Hz, 1H), 3.6-3.58 (m, 4H), 3.33-3.32 (m, 1H), 2.38-2.34 (m, 2H), 2.31-2.27 (m, 2H), 1.27 (d,  $J$  = 6.8Hz, 3H). LCMS: (Método A) 328.0 (M+H), Rt. 1.85 min, 97.2% (Max). HPLC: (Método A) Tr. 1.84 min, 97.1% (Max).

Ejemplo 23: N-(2-(4-(1-(Benzo[d][1,3]dioxol-5-il)etil)piperazin-1-il)pirimidin-4-il)acetamida



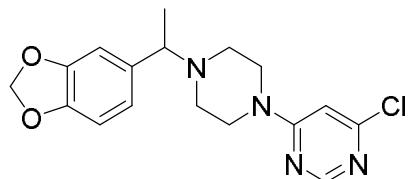
*Etapa 1: N-(2-Cloropirimidin-4-il)acetamida*

A una solución agitada de 4-amino-2-cloro pirimidina (0.6 g, 4.65 mmol) en DCM (5 mL), piridina (1.8 mL) y anhídrido acético (0.71 g, 6.9 mmol) se agregaron a 0°C y se agita a 75°C durante 6 h. La mezcla de reacción se concentró 5 bajo vacío y el producto crudo resultante se disolvió en EtOAc (15 mL). La capa orgánica se lavó con agua (10 mL), salmuera (10 mL) y se seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro. Después de la concentración bajo vacío, el producto crudo se tomó como tal para la siguiente etapa. Rendimiento: 56.9% (0.45 g, sólido café pálido). LCMS: (Método A) 172.0 (M+H), Rt. 1.58 min, 80.2% (Max).

*Etapa 2: N-(2-(4-(1-(Benzo[d][1,3]dioxol-5-il)etil)piperazin-1-il)pirimidin-4-il)acetamida*

10 El compuesto del título se sintetizó siguiendo el procedimiento D y usando Intermediario 2 (0.25 g, 0.93 mmol) y N-(2-cloropirimidin-4-il)acetamida (0.19 g, 1.12 mmol). El producto crudo se purificó por cromatografía instantánea seguido por MD Autoprep (Método B) (sólido blanco). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 10.30 (s, 1H), 8.18 (d, J = 5.6Hz, 1H), 7.21 (d, J = 5.6Hz, 1H), 6.89 (d, J = 1.6Hz, 1H), 6.84 (d, J = 7.6Hz, 1H), 6.75 (dd, J = 1.6, 8Hz, 1H), 5.98 (m, 2H), 3.68-3.66 (m, 4H), 3.37-3.36 (m, 1H), 2.42-2.38 (m, 2H), 2.35-2.31 (m, 2H), 2.07 (s, 3H), 1.28 (d, J = 6.8Hz, 3H). 15 LCMS: (Método A) 370.0 (M+H), Rt. 2.26 min, 97.5% (Max). HPLC: (Método A) Tr. 2.21 min, 98.9% (Max).

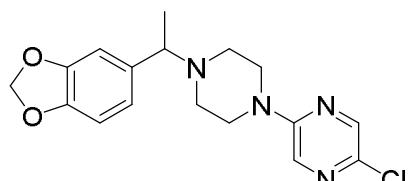
Ejemplo 24: 4-(4-(1-(Benzo[d][1,3]dioxol-5-il)etil)piperazin-1-il)-6-cloropirimidina



A una solución agitada de Intermediario 2 (0.2 g, 0.74 mmol) en DMF (5 mL), TEA (0.5 mL, 3.70 mmol) y 4,6-dicloro 20 pirimidina (0.11 g, 0.74mmol) se agregaron y la mezcla resultante se agitó a 120°C durante 2 h. Esto se concentró bajo vacío y el producto crudo resultante se disolvió en DCM y se lava con agua, se seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, y se concentra bajo vacío. El producto crudo se purificó por cromatografía instantánea para proporcionar el producto del título (aceite café). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 8.30 (s, 1H), 6.91 (s, 1H), 6.89 (s, 1H), 6.84 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.75 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 5.98 (m, 2H), 3.55-3.52 (m, 4H), 3.39-3.37 (m, 1H), 2.43-2.39 (m, 2H), 2.36-2.32 (m, 2H), 1.27 (d, J = 6.8 Hz, 3H).

25 LCMS: (Método A) 347.0 (M+H), Rt. 2.55 min, 98.7% (Max). HPLC: (Método A) Tr. 2.57 min, 99.7% (Max).

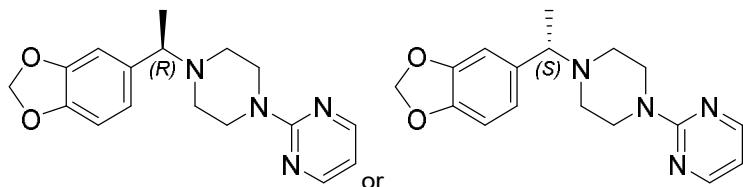
Ejemplo 25: 2-(4-(1-(Benzo[d][1,3]dioxol-5-il)etil)piperazin-1-il)-6-cloropirazina



A una solución agitada de Intermediario 2 (0.2 g, 0.74 mmol) en DMF (5 mL), TEA (0.5 mL, 3.70 mmol) y 2,5-dicloro 30 pirazina (0.11 g, 0.74mmol) se agregó y se agita a 120°C durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró bajo vacío y el producto crudo resultante se disolvió en DCM. Esto se lavó con agua, se seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, y se concentra bajo vacío. El producto crudo se purificó por cromatografía instantánea para proporcionar el compuesto del

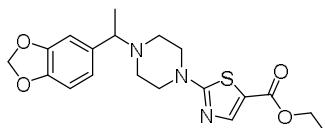
título (aceite café).  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 8.23 (s, 1H), 7.81 (s, 1H), 6.88 (d,  $J$  = 1.2Hz, 1H), 6.84 (d,  $J$  = 8.0 Hz, 1H), 6.74 (dd,  $J$  = 1.6, 8.0 Hz, 1H), 5.97 (s, 2H), 3.54-3.52 (m, 4H), 3.39-3.37 (m, 1H), 2.45-2.44 (m, 2H), 2.39-2.37 (m, 2H), 1.27 (d,  $J$  = 6.4Hz, 3H). LCMS: (Método A) 347.0 (M+H), Rt. 3.03 min, 97.9% (Max). HPLC: (Método A) Tr. 3.05 min, 97.6% (Max).

- 5 Ejemplo 26: (R)-2-(4-(1-(Benzo[d][1,3]dioxol-5-il)etil)piperazin-1-il)pirimidina o (S)-2-(4-(1-(Benzo[d][1,3]dioxol-5-il)etil)piperazin-1-il)pirimidina



Los dos enantiómeros del Ejemplo 11 se prepararon por HPLC preparativa quiral (Método PF). El primer compuesto eluido tiene Rt. 8.50 min (aceite incoloro).  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 8.32 (d,  $J$  = 4.8Hz, 2H), 6.88 (s, 1H), 6.83 (d,  $J$  = 8.0Hz, 1H), 6.74 (d,  $J$  = 8.0Hz, 1H), 6.58 (t,  $J$  = 4.4Hz, 1H), 5.97 (m, 2H), 3.68-3.67 (m, 4H), 3.37-3.35 (m, 1H), 2.49-2.38 (m, 2H), 2.35-2.30 (m, 2H), 1.27 (d,  $J$  = 6.4Hz, 3H). LCMS: (Método A) 313.0 (M+H), Rt. 2.45 min, 99.5% (Max). HPLC: (Método A) Tr. 2.47 min, 99.5% (Max). Pureza quiral HPLC: (Método D) Tr. 8.50 min, 100% (Max). Ejemplo 26 es el segundo compuesto eluido, con Rt. 13.33 min (aceite incoloro).  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 8.32 (d,  $J$  = 4.8Hz, 2H), 6.88 (s, 1H), 6.83 (d,  $J$  = 8.0Hz, 1H), 6.74 (d,  $J$  = 8.0Hz, 1H), 6.58 (t,  $J$  = 4.4Hz, 1H), 5.97 (m, 2H), 3.68-3.67 (m, 4H), 3.36-3.33 (m, 1H), 2.49-2.38 (m, 2H), 2.35-2.30 (m, 2H), 1.27 (d,  $J$  = 6.4Hz, 3H). LCMS: (Método A) 313.0 (M+H), Rt. 2.44 min, 99.5% (Max). HPLC: (Método A) Tr. 2.47 min, 99.8% (Max). Pureza quiral HPLC: (Método D) Tr. 13.33 min, 100% (Max).

Ejemplo 27: Etil 2-(4-(1-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)etil)piperazin-1-il)tiazol-5-carboxilato (Ejemplo de referencia)



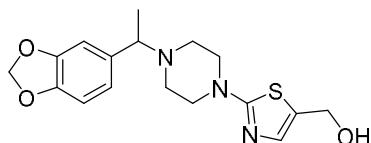
20 *Etapa 1: Etil 2-bromotiazol-5-carboxilato*

A una solución agitada de etil-2-amino tiazol-5-carboxilato (10.0 g, 46.45 mmol, Combi block) en 48% HBr (75 mL), nitrito de sodio (4.80 g, 69.68 mmol) en agua (50 mL) se agregó gota a gota a 0°C y la mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 15 min. El bromuro de cobre (I) (6.66 g, 46.45 mmol) en HBr al 48% (75 mL) se agregó gota a gota a 0°C y la mezcla de reacción se agitó a ta durante 4h. La mezcla de reacción se diluyó con DCM (200 mL) y se lava con agua (50 mL), salmuera (50 mL), se seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentra bajo presión reducida. El producto crudo se purificó por cromatografía instantánea (100% CHCl<sub>3</sub>) para proporcionar el compuesto del título. Rendimiento: 50.18% (5.5 g, líquido amarillo).  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 8.16 (s, 1H), 4.38 (q,  $J$  = 7.16 Hz, 2H), 1.40 (t,  $J$  = 7.12 Hz, 3H). LCMS: (Método A) 235.9 (M+H), Rt. 3.85 min, 98.6% (Max).

*Etapa 2: Etil 2-(4-(1-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)etil)piperazin-1-il)tiazol-5-carboxilato*

30 A una solución agitada de Intermediario 2 (1.5 g, 6.40 mmol) en DMF seco (15 mL), etil 2-bromotiazol-5-carboxilato (1.96 g, 8.32 mmol) y TEA (3.5 mL, 25.6 mmol) se agregaron a ta y la mezcla de reacción se agitó a 120°C durante durante la noche. La mezcla de reacción se enfrió hasta ta y se diluyó con EtOAc. La capa orgánica se lavó con salmuera (10 mL), agua (10 mL), se seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se concentra bajo vacío. El producto crudo se purificó por cromatografía de columna para proporcionar el compuesto del título (sólido blanco opaco).  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 7.83 (s, 1H), 6.89 (s, 1H), 6.89 (d,  $J$  = 8.0Hz, 1H), 6.76 (d,  $J$  = 8.0 Hz, 1H), 5.99 (s, 2H), 4.19 (q,  $J$  = 6.8 Hz, 2H), 3.50-3.42 (m, 5H), 2.51-2.46 (m, 2H), 2.44-2.33 (m, 2H), 1.30-1.22 (m, 6H). LCMS: (Método A) 247.2 (M+H), Rt. 3.17 min, 78.6% (Max).

Ejemplo 28: (2-(4-(1-(Benzo[d][1,3]dioxol-5-il)etil)piperazin-1-il)tiazol-5-il)metanol (Ejemplo de referencia)



El compuesto del título se sintetizó siguiendo el procedimiento general A iniciando a partir del Ejemplo 27. El producto crudo se purificó por cromatografía instantánea seguido por MD Autoprep (Método B) (sólido blanco opaco).  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  6.96 (s, 1H), 6.89 (s, 1H), 6.84 (d,  $J$  = 7.6 Hz, 1H), 6.75 (d,  $J$  = 7.6 Hz, 1H), 5.98 (m, 2H), 5.21 (t,  $J$  = 5.6 Hz, 1H), 4.44 (d,  $J$  = 5.6 Hz, 2H), 3.40-3.37 (m, 1H), 3.34-3.31 (m, 4H), 2.46-2.42 (m, 2H), 2.41-2.38 (m, 2H), 1.28 (d,  $J$  = 6.4 Hz, 3H). LCMS: (Método A) 348.0 (M+H), Rt. 1.91 min, 96.3% (Max). HPLC: (Método A) Tr. 1.89 min, 95.1% (Max).

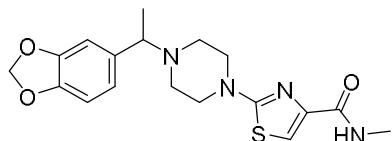
Ejemplo 29: (2-(4-(1-(Benzo[d][1,3]dioxol-5-il)etil)piperazin-1-il)tiazol-4-il)metanol (Ejemplo de referencia)



10

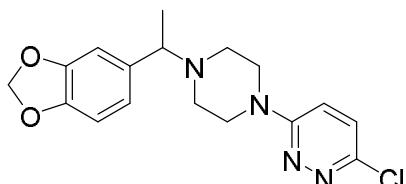
El compuesto del título se sintetizó siguiendo el procedimiento general A, iniciando con Ejemplo 17 (0.5 g) y el producto crudo se purificó por cromatografía instantánea (aceite amarillo pálido).  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  6.89 (s, 1H), 6.85 (d,  $J$  = 8.0Hz, 1H), 6.75 (dd,  $J$  = 1.6, 8.0Hz, 1H), 6.52 (s, 1H), 5.99 (m, 2H), 5.11-5.09 (t,  $J$  = 8.0 Hz, 1H), 4.31(d,  $J$  = 8.0 Hz, 2H), 3.40-3.34 (m, 5H), 2.51-2.49 (m, 2H), 2.42-2.32 (m, 2H), 1.28 (d,  $J$  = 6.8Hz, 3H). LCMS: (Método A) 348.0 (M+H), Rt. 1.98 min, 94.8% (Max). HPLC: (Método A) Tr. 1.99 min, 96.0% (Max).

Ejemplo 30: 2-(4-(1-(Benzo[d][1,3]dioxol-5-il)etil)piperazin-1-il)-N-metiltiazol-4-carboxamida (Ejemplo de referencia)



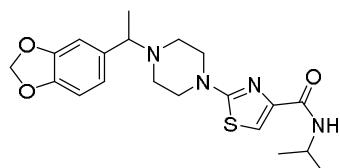
A una solución agitada del Ejemplo 18 (0.3 g, 0.5 mmol) en DCM (10 mL), DIPEA (0.6 mL, 2 mmol) y HATU (0.56 g, 1.48 mmol) se agregaron lentamente a 0°C. La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 20 min. la metil amina en THF (0.6 mL, 1.48 mmol) se agregó y la mezcla de reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (10 mL) y se lava con agua (10 mL) y salmuera (10 mL). La capa orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se concentra bajo vacío. El producto crudo se purificó por cromatografía instantánea seguido por MD Autoprep (Método B) para proporcionar el compuesto del título (sólido blanco opaco).  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  7.96 (d,  $J$  = 4.8Hz, 1H), 7.33 (s, 1H), 6.89 (s, 1H), 6.85 (d,  $J$  = 8.0Hz, 1H), 6.75 (dd,  $J$  = 1.6, 8.0Hz, 1H), 5.98 (m, 2H), 3.43-3.38 (m, 5H), 2.72 (d,  $J$  = 4.8Hz, 3H), 2.41-2.39 (m, 4H), 1.27 (d,  $J$  = 6.4, 3H). LCMS: (Método A) 375.0 (M+H), Rt. 2.34 min, 98.2% (Max). HPLC: (Método A) Tr. 2.32 min, 99.0% (Max).

Ejemplo 31: 3-(4-(1-(Benzo[d][1,3]dioxol-5-il)etil)piperazin-1-il)-6-cloropiridazina



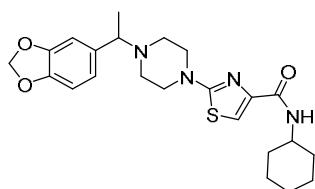
El compuesto del título se sintetizó siguiendo el procedimiento general D, usando Intermediario 2 y 3,6-dicloro piridazina. El producto crudo se purificó por cromatografía instantánea (sólido blanco opaco).  $^1\text{H}$  RMN (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 7.65 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 7.46 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 7.21 (s, 1H), 7.01-6.98 (m, 2H), 6.08 (s, 2H), 4.50-4.44 (m, 1H), 4.39-4.36 (m, 1H), 3.80-3.75 (m, 1H), 3.45-3.42 (m, 1H), 3.28-3.25 (m, 1H), 3.18-3.15 (m, 1H), 3.11-3.08 (m, 1H), 3.01-2.98 (m, 1H), 2.92-2.86 (m, 1H), 1.67 (d, J = 6.8 Hz, 3H). LCMS: (Método A) 347.0 (M+H), Rt. 2.55 min, 96.5% (Max). HPLC: (Método A) Tr. 2.58 min, 95.5% (Max).

Ejemplo 32: 2-(4-(1-(Benzo[d][1,3]dioxol-5-il)etil)piperazin-1-il)-N-isopropiltiazol-4-carboxamida (Ejemplo de referencia)



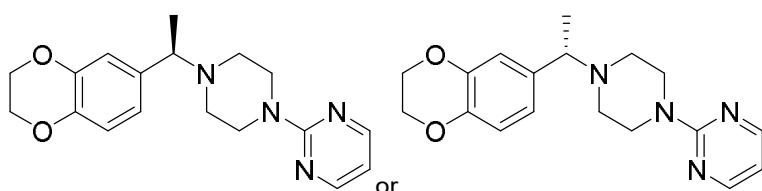
10 El compuesto del título se sintetizó siguiendo el mismo procedimiento como se describe por el Ejemplo 30, usando Ejemplo 18 (0.3 g, 0.9 mmol) e isopropil amina (0.09 mL, 1.08 mmol) como material de partida (sólido blanco opaco).  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 7.62 (d, J = 8.4Hz, 1H), 7.35 (s, 1H), 6.90 (s, 1H), 6.85 (d, J = 8.0Hz, 1H), 6.77 (d, J = 8.0Hz, 1H), 5.99 (m, 2H), 4.04-3.99 (m, 1H), 3.43-3.34 (m, 5H), 2.50-2.42 (m, 4H), 1.29 (d, J = 6.8Hz, 3H), 1.14-1.07 (m, 6H). LCMS: (Método A) 403.0 (M+H), Rt. 2.90 min, 95.5% (Max). HPLC: (Método A) Tr. 2.91 min, 96.5% (Max).

15 Ejemplo 33: 2-(4-(1-(Benzo[d][1,3]dioxol-5-il)etil)piperazin-1-il)-N-ciclohexiltiazol-4-carboxamida (Ejemplo de referencia)



20 El compuesto del título se sintetizó siguiendo el mismo procedimiento como se describe por el Ejemplo 30, usando Ejemplo 18 (0.3 g, 0.9 mmol) y ciclohexil amina (0.12 mL, 1.08 mmol) como material de partida (sólido blanco opaco).  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 7.60 (d, J = 8.4Hz, 1H), 7.35 (s, 1H), 6.90 (s, 1H), 6.85 (d, J = 7.6Hz, 1H), 6.77 (d, J = 7.6Hz, 1H), 5.99 (s, 2H), 3.68-3.67 (m, 1H), 3.42 (br.s, 4H), 2.50-2.42 (m, 4H), 1.74-1.70 (m, 4H), 1.59-1.56 (m, 1H), 1.36-1.23 (m, 8H), 1.13-1.09 (m, 1H). LCMS: (Método A) 443.0 (M+H), Rt. 3.57 min, 97.9% (Max). HPLC: (Método A) Tr. 3.62 min, 99.3% (Max).

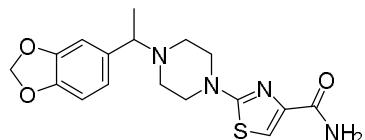
25 Ejemplo 34: (R)-2-(4-(1-(2,3-Dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)etil)piperazin-1-il)pirimidina o (S)-2-(4-(1-(2,3-Dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)ethyl)piperazin-1-il)pirimidina



30 El compuesto del título se sintetizó por el siguiente procedimiento D, usando Intermediario 3 (2.2 g, 11 mmol) y 1-(2-pirimidil) piperazina (1.8 g, 11 mmol). El producto crudo se purificó por cromatografía instantánea seguido por HPLC preparativa Quiral (Método PF) para separar los dos enantiómeros. El primer compuesto eluido tiene Rt. 7.90 min (Método D) (sólido blanco opaco).  $^1\text{H}$  RMN 400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 8.32 (d, J = 4.4Hz, 2H), 6.78-6.75 (m, 3H), 6.59 (t, J = 9.6Hz, 1H), 4.21-4.20 (m, 4H), 3.68-3.67 (m, 4H), 3.36-3.26 (m, 1H), 2.49-2.39 (m, 2H), 2.34-2.32 (m, 2H), 1.25 (d, J = 6.4Hz, 3H). LCMS: (Método A) 327.2 (M+H), Rt. 2.51 min, 98.7% (Max). HPLC: (Método A) Tr. 2.54 min, 99.3% (Max). Pureza quiral HPLC: (Método D) Tr. 7.90 min, 100.0% (Max). Ejemplo 34 corresponde al segundo

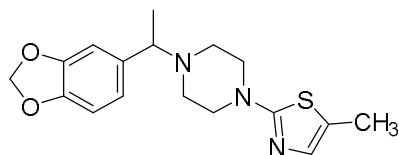
compuesto eluido, con Rt. 13.92 min (Método D) (sólido blanco opaco).  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 8.32 (d,  $J$  = 4.4Hz, 2H), 6.80-6.75 (m, 3H), 6.59 (t,  $J$  = 9.6Hz, 1H), 4.21-4.20 (m, 4H), 3.69-3.66 (m, 4H), 3.33-3.32 (m, 1H), 2.44-2.38 (m, 2H), 2.36-2.31 (m, 2H), 1.26 (d,  $J$  = 6.8Hz, 3H). LCMS: (Método A) 327.0 (M+H), Rt. 2.51 min, 99.1% (Max). HPLC: (Método A) Tr. 2.49 min, 99.2% (Max). Pureza quiral HPLC: (Método D) Tr. 13.92 min, 99.88% (Max).

5 Ejemplo 35: 2-(4-(1-(Benzo[d][1,3]dioxol-5-il)ethyl)piperazin-1-il)tiazol-4-carboxamida (Ejemplo de referencia)



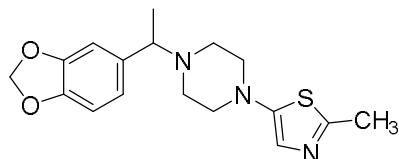
El compuesto del título se sintetizó siguiendo el mismo procedimiento como se describe por el Ejemplo 30, usando Ejemplo 18 (0.3 g, 0.9 mmol) y amoníaco en THF (4.5 mL, 9 mmol, 2 M en THF) como material de partida. La mezcla cruda se purificó por cromatografía instantánea (sólido blanco opaco).  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 7.39 (br s, 2H), 7.37 (s, 1H), 6.90 (s, 1H), 6.85 (d,  $J$  = 7.6Hz, 1H), 6.77 (d,  $J$  = 7.2Hz, 1H), 5.99 (br s, 2H), 3.41-3.34 (m, 5H), 2.50-2.43 (m, 4H), 1.30 (d,  $J$  = 6.8 Hz, 3H). LCMS: (Método A) 361.0 (M+H), Rt. 2.19 min, 94.8% (Max). HPLC: (Método A) Tr. 2.17 min, 98.0% (Max).

Ejemplo 36: 5-(4-(1-(Benzo[d][1,3]dioxol-5-il)ethyl)piperazin-1-il)-2-metiltiazol (Ejemplo de referencia)



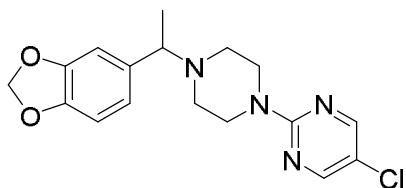
15 El compuesto del título se sintetizó siguiendo el procedimiento general D, usando 2-bromo-5-metil tiazol e Intermediario 2. El producto crudo se purificó por cromatografía instantánea (sólido café).  $^1\text{H}$  RMN (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 6.89 (s, 1H), 6.85 (d,  $J$  = 7.6 Hz, 1H), 6.80 (d,  $J$  = 7.6 Hz, 1H), 6.76-6.74 (m, 1H), 5.99 (m, 2H), 3.40-3.36 (m, 1H), 3.29-3.26 (m, 4H), 2.46-2.45 (m, 2H), 2.42-2.38 (m, 2H), 2.23 (s, 3H), 1.28-1.27 (m, 3H). LCMS: (Método A) 332.0 (M+H), Rt. 2.13 min, 96.0% (Max). HPLC: (Método A) Tr. 2.11 min, 97.4% (Max).

20 Ejemplo 37: 5-(4-(1-(Benzo[d][1,3]dioxol-5-il)ethyl)piperazin-1-il)-2-metiltiazol



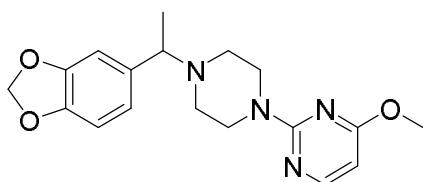
La mezcla de 5-bromo-2-metil tiazol (150 mg, 0.84 mmol), Intermediario 2 (200 mg, 0.84 mmol) y TEA (344 mg, 3.4 mmol) en DMF (4 mL) se calentó a 130°C durante la noche. Esto se concentró bajo vacío y el producto crudo resultante se disolvió en EtOAc (10 mL) y se lava con agua (10 mL). La capa orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentra. El producto crudo se purificó por cromatografía de columna instantánea (sólido café).  $^1\text{H}$  RMN (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 6.90 (s, 1H), 6.85-6.78 (m, 3H), 5.95 (br s, 2H), 3.55-3.51 (m, 1H), 3.12-3.11 (m, 4H), 2.80-2.65 (m, 4H), 2.54 (s, 3H), 1.44 (d,  $J$  = 5.6 Hz, 3H). LCMS: (Método A) 332.0 (M+H), Rt. 5.71 min, 97.35% (Max). HPLC: (Método B) Tr. 5.64 min, 96.8% (Max).

## Ejemplo 38: 5-(4-(1-(Benzo[d][1,3]dioxol-5-il)ethyl)piperazin-1-il)-2-cloropirimidina



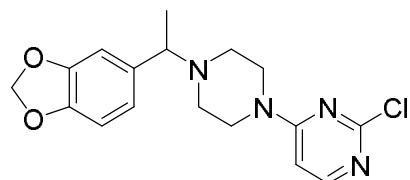
El compuesto del título se sintetizó siguiendo el procedimiento general D, usando Intermediario 2 y 2,5-dicloropirimidina. El producto crudo se purificó por cromatografía instantánea (sólido blanco opaco).  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 8.38 (s, 2H), 6.88 (s, 1H), 6.83 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.75 (m, *J* = 8.0 Hz, 1H), 5.98 (m, 2H), 3.68-3.65 (m, 4H), 3.38-3.369 (m, 1H), 2.44-2.39 (m, 1H), 2.36-2.32 (m, 2H), 1.27 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H). LCMS: (Método A) 347.0 (M+H), Rt. 3.24 min, 98.3% (Max). HPLC: (Método A) Tr. 3.22 min, 99.6% (Max).

## Ejemplo 39: 2-(4-(1-(Benzo[d][1,3]dioxol-5-il)ethyl)piperazin-1-il)-4-metoxipirimidina



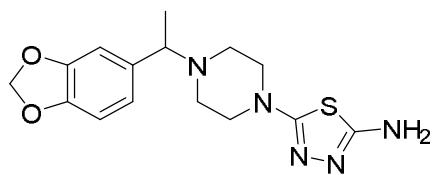
El compuesto del título se sintetizó siguiendo el procedimiento general D, usando Intermediario 2 y 2-cloro-5-metoxipirimidina. El producto crudo se purificó por cromatografía instantánea (sólido blanco).  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 8.04 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 6.88-6.88 (s, 1H), 6.83 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.74 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.02 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 5.98 (br s, 2H), 3.79 (s, 3H), 3.72-3.66 (m, 4H), 3.37-3.39 (m, 1H), 2.43-2.39 (m, 2H), 2.34-2.30 (m, 2H), 1.28-1.26 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H). LCMS: (Método A) 343.0 (M+H), Rt. 2.27 min, 99.6% (Max). HPLC: (Método A) Tr. 2.27 min, 99.4% (Max).

## Ejemplo 40: 4-(4-(1-(Benzo[d][1,3]dioxol-5-il)ethyl)piperazin-1-il)-2-cloropirimidina



El compuesto del título se sintetizó siguiendo el procedimiento general D, usando Intermediario 2 y 2,4-dicloropirimidina. El producto crudo se purificó por cromatografía instantánea (aceite amarillo).  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 8.04 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.89 (s, 1H), 6.85 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.80-6.75 (m, 2H), 5.99 (m, 2H), 3.59 (br.s, 4H), 3.39 (q, *J* = 6.4 Hz, 1H), 2.45-2.42 (m, 2H), 2.38-2.33 (m, 2H), 1.29-1.27 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H). LCMS: (Método A) 347.0 (M+H), Rt. 2.59 min, 96.4% (Max). HPLC: (Método A) Tr. 2.51 min, 98.2% (Max).

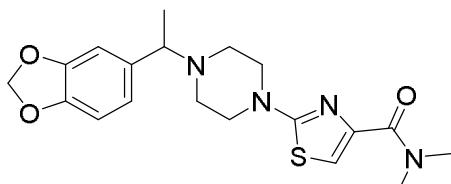
## Ejemplo 41: 5-(4-(1-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)ethyl)piperazin-1-il)-1,3,4-tiadiazol-2-amina



El compuesto del título se sintetizó siguiendo el procedimiento general D, usando Intermediario 2 y 2-amino-5-bromo-1,3,4-tiadiazol. El producto crudo se purificó por recristalización. Rendimiento: 81% (2.0 g, sólido blanco opaco).  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 6.88-6.87 (m, 1H), 6.85-6.83 (m, 1H), 6.76-6.73 (m, 1H), 6.47 (s, 2H), 5.99 (s, 2H), 3.40-

3.34 (m, 1H), 3.19-3.17 (m, 4H), 2.47-2.43 (m, 2H), 2.40-2.36 (m, 2H), 1.27 (d,  $J = 6.4$  Hz, 3H). LCMS: (Método A) 334.0 (M+H), Rt. 1.84 min, 96.5% (Max). HPLC: (Método A) Tr. 1.83 min, 98.2% (Max).

Ejemplo 42: 2-(4-(1-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)etil)piperazin-1-il)-N,N-dimetiltiazol-4-carboxamida (Ejemplo de referencia)

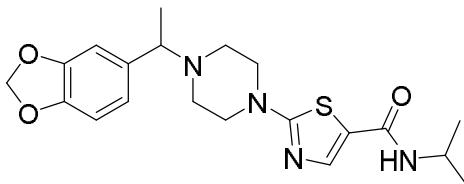


5

El compuesto del título se sintetizó siguiendo el mismo procedimiento como se describe por el Ejemplo 30, usando Ejemplo 18 (0.3 g, 0.9 mmol) y dimetil amina (0.9 mL, 1.8 mmol, 2 M en THF) como material de partida (sólido amarillo pálido).  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  7.16 (s, 1H), 6.89 (s, 1H), 6.85 (d,  $J = 7.6$  Hz, 1H), 6.76 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 5.99 (br s, 2H), 3.41-3.34 (m, 5H), 3.30 (s, 3H), 2.90 (s, 3H), 2.43-2.42 (m, 4H), 1.28 (d,  $J = 6.8$  Hz, 3H). LCMS: (Método A) 389.0 (M+H), Rt. 2.41 min, 95.1% (Max). HPLC: (Método A) Tr. 2.38 min, 94.3% (Max).

10

Ejemplo 43: 2-(4-(1-(Benzo[d][1,3]dioxol-5-il)etil)piperazin-1-il)-N-isopropylimidazo[5,4-f]thiazol-5-carboxamida (Ejemplo de referencia)



*Etapa 1: ácido 2-(4-(1-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)etil)piperazin-1-il)imidazo[5,4-f]thiazol-5-carboxílico*

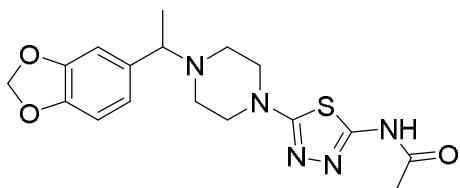
15 A una solución agitada del Ejemplo 27 (0.8 g, 2.05 mmol) en dioxano (24 mL), NaOH (2M en agua, 3 mL) se agregó lentamente. La mezcla de reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente. Esto se concentró entonces bajo vacío y se neutraliza con HCl (1.5 N) hasta un pH = 6 y se extrajo con DCM (25 mL). La capa orgánica se lavó con agua (15 mL), salmuera (15 mL), se seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se concentra bajo presión reducida para proporcionar el compuesto del título (sólido blanco opaco). LCMS: (Método A) 362.0 (M+H), Rt. 2.30 min, 77.6% (Max).

20

*Etapa 2: 2-(4-(1-(Benzo[d][1,3]dioxol-5-il)etil)piperazin-1-il)-N-isopropylimidazo[5,4-f]thiazol-5-carboxamida*

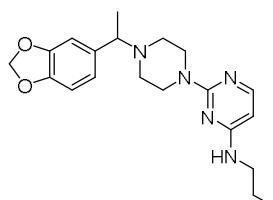
A una solución de ácido 2-(4-(1-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)etil)piperazin-1-il)imidazo[5,4-f]thiazol-5-carboxílico (0.1 g, 0.277 mmol) en DCM seco (2 mL), HATU (0.16 g, 0.41 mmol) se agregó y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La isopropil amina (0.02 g, 0.36 mmol) y DIPEA (0.14 mL, 0.83 mmol) se agregaron a 0°C y la mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La reacción se apagó con agua (10 mL) y extrajo con EtOAc (25 mL). La capa orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se concentra bajo vacío. El producto crudo resultante se purificó por MD Autoprep (Método B) para proporcionar el compuesto del título (sólido blanco opaco).  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  7.96 (d,  $J = 7.6$  Hz, 1H), 7.78 (s, 1H), 6.89 (s, 1H), 6.85 (d,  $J = 7.6$  Hz, 1H), 6.75 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 5.99 (br s, 2H), 3.98-3.96 (m, 1H), 3.42-3.41 (m, 5H), 2.42-2.38 (m, 4H), 1.28 (d,  $J = 6.8$  Hz, 3H), 1.11 (d,  $J = 6.8$  Hz, 6H). LCMS: (Método A) 403 (M+H), Rt. 2.72 min, 97.81% (Max). HPLC: (Método A) Tr. 2.70 min, 98.62% (Max).

Ejemplo 44: N-(5-(4-(1-(Benzo[d][1,3]dioxol-5-il)etil)piperazin-1-il)-1,3,4-tiadiazol-2-il)acetamida:



A una solución agitada del Ejemplo 41 (0.06 g, 0.7 mmol), diisopropiletilamina (0.4 mL, 0.32 mmol) en DCM seco (4.0 mL), anhídrido acético (0.96 mL, 1.05 mmol) se agregó a 0°C y la mezcla resultante se agitó durante 5 h a ta. La terminación de la reacción se vigiló por CCD. La mezcla de reacción se concentró y los productos crudos se purificaron por cromatografía instantánea para proporcionar el compuesto del título (aceite incoloro). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 12.03 (m, 1H), δ 6.89 (m, 1H), 6.86-6.84 (m, 1H), 6.77-6.75 (m, 1H), 5.99 (m, 2H), 3.41-3.40 (m, 5H), 2.51-2.50 (m, 2H), 2.43-2.40 (m, 2H), 2.10 (s, 3H), 1.28 (d, J = 6.8 Hz, 3H). LCMS: (Método A) 376.0 (M+H), Rt. 2.512 min, 96.77% (Max). HPLC: (Método A) Tr. 2.262 min, 98.69% (Max).

Ejemplo 45: 2-(4-(1-(Benzo[d][1,3]dioxol-5-il)etil)piperazin-1-il)-N-propilpirimidin-4-amina



10

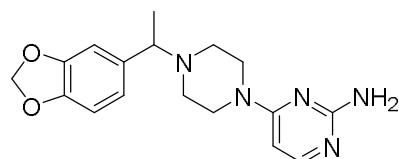
*Etapa 1: 2-cloro-N-propilpirimidin-4-amina*

A una solución agitada de 2,4-dicloro pirimidina (0.2 g, 1.34 mmol) en THF seco (10 mL), TEA (0.54 g, 5.36 mmol) y propil amina (0.088 g, 1.34 mmol) se agregaron y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 10 h. Este se diluyó con agua y extrajo con EtOAc. La capa orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se concentra bajo vacío para proporcionar el compuesto del título. Rendimiento: 70% (0.18 g, aceite incoloro). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 7.92-7.85 (m, 2H), 6.49-6.41 (m, 1H), 3.21 (t, J = 6.4 Hz 2H), 1.56-1.47 (m, 2H), 0.91-0.87 (t, J = 7.36 Hz, 3H). LCMS: (Método A) 172.0 (M+H), Rt. 2.07 min, 99.5% (Max).

*Etapa 2: 2-(4-(1-(Benzo[d][1,3]dioxol-5-il)etil)piperazin-1-il)-N-propilpirimidin-4-amina*

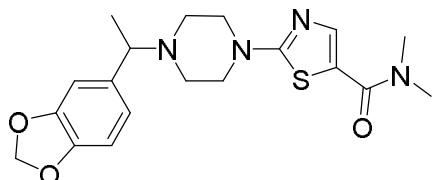
A una solución agitada de Intermediario 2 (0.2 g, 0.9 mmol) en DMF seco (4.0 mL), 2-cloro-N-propilpirimidin-4-amina (0.18 g, 1.04 mmol) y TEA (0.5 mL, 3.2 mmol) se agregaron a 0°C. La mezcla de reacción se agitó a 130°C durante durante la noche. Esto se concentró entonces y el producto crudo se purificó por cromatografía instantánea para proporcionar el compuesto del título (aceite incoloro). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 7.65 (s, 1H), 6.89-6.75 (m, 3H), 6.12-5.95 (m, 3H), 5.83 (br. s, 1H), 3.62 (m, 4H), 3.20 (s, 3H), 2.51-2.49 (m, 4H), 1.50 (qm, 2H), 1.28-1.24 (m, 3H), 0.88 (t, J = 8.0 Hz, 3H). LCMS: (Método A) 370.0 (M+H), Rt. 2.604min, 97.37% (Max). HPLC: (Método A) Tr. 2.54 min, 99.78% (Max).

Ejemplo 46: 4-(4-(1-(Benzo[d][1,3]dioxol-5-il)etil)piperazin-1-il)pirimidin-2-amina



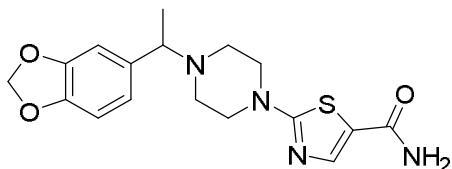
El compuesto del título se sintetizó siguiendo el procedimiento general D, usando Intermediario 2 y 2-amino-4-cloropirimidina. El producto crudo se purificó por cromatografía instantánea (sólido blanco opaco). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 7.72 (d, 1H, J = 6.0 Hz), 6.88 (s, 1H), 6.84 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.75 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 5.98-5.95 (m, 5H), 3.46-3.45 (m, 4H), 3.37-3.35 (m, 1H), 2.40-2.37 (m, 2H), 2.33-2.29 (m, 2H), 1.27 (d, J = 6.4 Hz, 3H). LCMS: (Método A) 328.0 (M+H), Rt. 1.86 min, 97.06% (Max). HPLC: (Método A) Tr. 1.81 min, 97.5% (Max).

Ejemplo 47: 2-(4-(1-(Benzo[d](1,3)dioxol-5-il)ethyl)piperazin-1-il)-N,N-dimetiltiazol-5-carboxamida (Ejemplo de referencia)



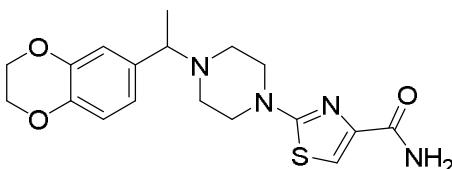
A una solución agitada de ácido 2-(4-(1-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)ethyl)piperazin-1-il)tiazol-5-carboxílico (Ejemplo 43, Etapa 1, 0.155 g, 0.4 mmol) y HATU (0.206 g, 1.2 mmol) en DMF seco (3 mL), DIPEA (0.1 mL, 0.8mmol) se agregó y la mezcla resultante se agitó durante 30 min a temperatura ambiente. Dimetilamina en THF (0.5 mL, 8.4 mmol) luego se agregó a 0°C. La mezcla de reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente. Los solventes se evaporaron y la mezcla cruda resultante se diluyó con EtOAc, se lava con agua, solución de bicarbonato de sodio al 10%, salmuera y se seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Después de la evaporación de los solventes, el producto crudo resultante se purificó por MD Autoprep (Método B) para proporcionar el compuesto del título (sólido blanco opaco). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.47 (s, 1H), 6.87 (s, 1H), 6.77-6.76 (m, 2H), 5.96 (s, 2H), 3.52-3.51 (m, 4H), 3.37-3.36 (m, 1H), 3.17 (s, 6H), 2.57-2.52 (m, 4H), 2.26 (s, 3H). LCMS: (Método B) 389 (M+H), Rt. 5.049min, 98.02% (Max). HPLC: (Método A) Tr. 2.42 min, 98.49% (Max).

Ejemplo 48: 2-(4-(1-(Benzo[d](1,3)dioxol-5-il)ethyl)piperazin-1-il)tiazol-5-carboxamida (Ejemplo de referencia)



A una solución de ácido 2-(4-(1-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)ethyl)piperazin-1-il)tiazol-5-carboxílico (Ejemplo 43, Etapa 1, 0.15 g, 0.4 mmol) en DMF seco (3 mL), HATU (0.206 g, 1.2 mmol) se agregó y se agita a temperatura ambiente durante 20 min. El amoníaco en THF (5 mL) y DIPEA (0.14 mL, 0.83 mmol) se agregaron entonces a 0°C. La mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Esto se concentró bajo presión reducida. EtOAc se agregó a la mezcla resultante y se lavó con agua, solución de bicarbonato de sodio al 10%, salmuera y se seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Después de la evaporación de los solventes, el producto crudo se purificó por MD Autoprep (Método C) para proporcionar el compuesto del título (sólido blanco opaco). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 7.76 (s, 1H), 7.67 (br s, 1H), 7.11 (br s, 1H), 6.89 (s, 1H), 6.84 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.76 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 5.99 (br s, 2H), 3.41-3.40 (m, 5H), 2.50-2.39 (m, 4H), 1.28 (d, J = 8.0 Hz, 3H). LCMS: (Método A) 361.0 (M+H), Rt. 2.01min, 99.2% (Max). HPLC: (Método A) Tr. 2.03 min, 98.5% (Max).

Ejemplo 49: 2-(4-(1-(2,3-Dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)ethyl)piperazin-1-il)tiazol-4-carboxamida (Ejemplo de referencia)



*Etapa 1: Etil-2-(4-(1-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)ethyl)piperazin-1-il)tiazol-4-carboxilato*

El compuesto del título se sintetizó siguiendo el procedimiento general D, usando etil 2-(piperazin-1-il)tiazol-4-carboxilato clorhidrato (Ejemplo 17, Etapa 2, 5.0 g, 20.4 mmol) e Intermediario 3 (4.97 g, 24 mmol). El producto crudo se purificó por cromatografía instantánea. Rendimiento: 54% (4.5 g, black oil).

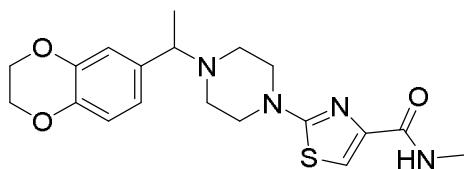
**Etapa 2: ácido 2-(4-(1-(2,3-Dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)etil)piperazin-1-il)tiazol-4-carboxílico**

A una solución agitada de etil-2-(4-(1-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)etil)piperazin-1-il)tiazol-4-carboxilato (4.5 g, 11.1 mmol) en THF (20 mL), 10% NaOH (50 mL) se agregó lentamente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante durante la noche. Esto se concentró bajo vacío, se neutraliza con HCl (2 N en agua) a pH = 6 y extrajo con DCM (25 mL). La capa orgánica se lavó con agua (10 mL), salmuera (25 mL), se seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhídrico y se concentra bajo presión reducida para producir el compuesto del título (sólido amarillo pálido). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.44 (s, 1H), 6.94-6.76 (m, 3H), 4.26 (s, 4H), 3.65-3.49 (m, 5H), 2.59-3.54 (m, 4H), 2.49-2.45 (m, 4H), 1.26 (d, J = 4.8 Hz, 3H), LCMS: (Método A) 376.0 (M+H), Rt. 2.36 min, 79.7% (Max).

**Etapa 3: 2-(4-(1-(2,3-Dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)etil)piperazin-1-il)tiazol-4-carboxamida**

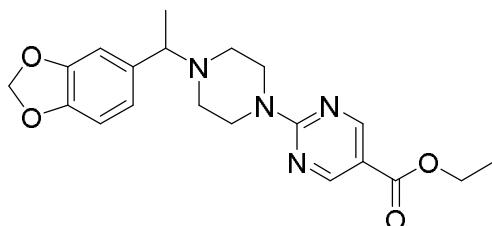
El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el mismo procedimiento como se describe por el Ejemplo 30, usando ácido 2-(4-(1-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)etil)piperazin-1-il)tiazol-4-carboxílico y NH<sub>3</sub> en THF. El producto crudo se purificó por cromatografía instantánea (sólido blanco opaco). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 7.39 (br s, 2H), 7.35 (s, 1H), 6.80-6.76 (m, 3H), 4.21 (s, 4H), 3.38-3.38 (m, 5H), 2.49-2.45 (m, 4H), 1.27-1.23 (m, 3H). LCMS: (Método A) 375.0 (M+H), Rt. 2.21 min, 96.1% (Max). HPLC: (Método A) Tr. 2.28 min, 96.6% (Max).

**Ejemplo 50:** 2-(4-(1-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)etil)piperazin-1-il)-N-metiltiazol-4-carboxamida (Ejemplo de referencia)



El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el mismo procedimiento como se describe por el Ejemplo 30, usando ácido 2-(4-(1-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)etil)piperazin-1-il)tiazol-4-carboxílico y MeNH<sub>2</sub> en THF. El producto crudo se purificó por cromatografía instantánea (aceite amarillo). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 8.07 (q, J = 4.0 Hz, 1H), 7.33 (s, 1H), 6.76-6.39 (m, 3H), 4.21 (s, 4H), 3.38-3.32 (m, 5H), 2.75-2.71 (m, 3H), 2.49-2.48 (m, 4H), 1.26-1.25 (m, 3H). LCMS: (Método A) 389.0 (M+H), Rt. 2.38 min, 95.9% (Max). HPLC: (Método A) Tr. 2.46 min, 97.7% (Max).

**Ejemplo 51:** Etil 2-(4-(1-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)etil)piperazin-1-il)pirimidin-5-carboxilato



25

**Etapa 1: tert-Butil 4-(5-bromopirimidin-2-il)piperazin-1-carboxilato**

A una solución agitada de 1-boc-piperazina (6.0 g, 31.5 mmol) en DMF (50 mL), trietyl amina (7 mL, 46.00 mmol) y 5-bromo-2-cloropirimidina (6.3 g, 37.00 mmol) se agregaron y la mezcla de reacción se agitó a 90°C durante 8 h. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida. Agua (50 mL) se agregó y el producto deseado se extrajo con DCM (150 mL). La capa orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentra bajo presión reducida. El producto crudo se purificó por cromatografía instantánea (10% EtOAc en éter de petróleo) para proporcionar el compuesto del título. Rendimiento: 76% (7 g, blanco). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 8.46 (s, 2H), 3.68-3.67 (m, 4H), 3.39-3.37 (m, 4H), 1.40 (s, 9H). LCMS: (Método A) 289.0 (M+H), Rt. 5.19 min, 99.05% (Max).

**Etapa 2: ácido 2-(4-(*t*-butoxicarbonil)piperazin-1-il)pirimidin-5-carboxílico**

A una solución agitada de *tert*-butil 4-(5-bromopirimidin-2-il)piperazin-1-carboxilato (5 g, 14.5 mmol) en THF seco (50 mL), *n*-BuLi (13.5 mL, 21.7 mmol, 1.6 M en THF) se agregó gota a gota a -75°C y se agita durante 2 h a la misma temperatura. El gas CO<sub>2</sub> se pasó a través de la mezcla de reacción por 1 h. La reacción se agitó durante 30 min a la misma temperatura y 30 min a t. Esto se enfrió hasta 0°C y se apaga usando solución de cloruro de amonio al 10%. El producto se extrajo con DCM (150 mL). La capa orgánica se lavó con agua (50 mL), salmuera (50 mL) y se seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro. Después de la evaporación de los solventes, el compuesto del título se aisló y se usa en la siguiente etapa sin purificación adicional. Rendimiento: 55% (2.5 g, aceite amarillo pálido). LCMS: (Método A) 308.0 (M+H), Rt. 3.61min, 55.64% (Max).

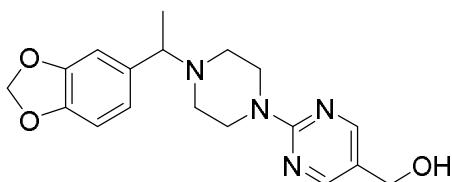
**Etapa 3: Etil 2-(piperazin-1-il)pirimidin-5-carboxilato**

10 A una solución agitada de ácido 2-(4-(*tert*-butoxicarbonil)piperazin-1-il)pirimidin-5-carboxílico (2.0 g, 6.0 mmol) en EtOH (250 mL), SOCl<sub>2</sub> (1.7 mL, 16.23 mmol) se agregó lentamente a 0°C y la mezcla se agitó a 90°C durante 15 h. Esto se concentró bajo presión reducida para proporcionar el compuesto del título (sólido blanco opaco). LCMS: (Método A) 236 (M+H), Rt. 2.14, 49.8 % (Max).

**Etapa 4: Etil 2-(4-(1-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)etil)piperazin-1-il)pirimidin-5-carboxilato**

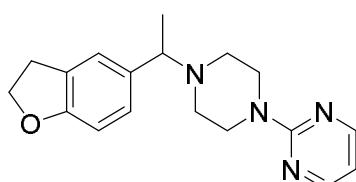
15 A una solución agitada de etil 2-(piperazin-1-il)pirimidin-5-carboxilato (2.5 g, 9.0 mmol), diisopropil etil amina (5.9 mL, 27.0mmol) en acetonitrilo seco (50 mL), el Intermediario 1 (2.08 g, 11.0 mmol) se agregó a t. y la mezcla de reacción se agitó a 80°C durante la noche. La mezcla de reacción se concentró bajo vacío y el producto crudo resultante se purificó por cromatografía instantánea (50% EtOAc en éter de petróleo) para proporcionar el compuesto del título (sólido amarillo). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 8.75 (s, 2H), 6.90 (s, 1H), 6.85-6.83 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.75 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.05 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 5.91 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 4.28-4.23 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 3.82-3.81 (m, 4H), 3.49 (q, J = 6.8Hz, 1H), 2.55-2.44 (m, 2H), 2.43-2.33 (m, 2H), 1.29-1.24 (m, 6H). LCMS: (Método A) 385 (M+H), Rt. 3.23 min, 94.1% (Max). HPLC: (Método A) Tr. 3.23 min, 99.14% (Max).

Ejemplo 52: (2-(4-(1-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)etil)piperazin-1-il)pirimidin-5-il)metanol:



25 El compuesto del título se sintetizó siguiendo el procedimiento general A a partir del Ejemplo 51. El producto crudo se purificó por cromatografía instantánea (30% EtOAc en éter de petróleo) para proporcionar el compuesto del título (sólido blanco opaco). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 8.27 (s, 2H), 6.89 (s, 1H), 6.84 (d, J = 8Hz, 1H), 6.75 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 5.99 (m, 2H), 5.05 (t, J = 5.2 Hz, 1H), 4.30 (d, J = 5.2 Hz, 2H), 3.67(s, 4H), 3.36-3.34 (m, 1H), 2.43-3.32 (m, 4H), 1.27 (d, J = 6.8 Hz, 3H). LCMS: (Método A) 343.0 (M+H), Rt. 2.16min, 95.05% (Max). HPLC: (Método A) Tr. 2.11 min, 97.35% (Max).

Ejemplo 53: 2-(4-(1-(2,3-dihidrobenzofuran-5-il)etil)piperazin-1-il)pirimidina:

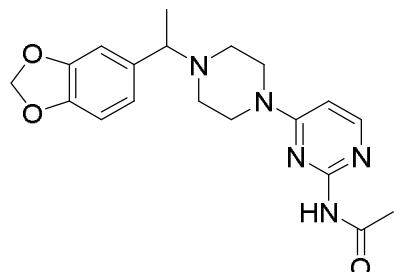


35 A una solución de 2-(piperazin-1-il)pirimidina (0.8 g, 4.8mmol), diisopropiletilamina (3.0 mL, 5.7mmol) en ACN (20 mL), Intermediario 5 (1.04 g, 5.7 mmol) se agregó a t. y la mezcla resultante se agitó durante la noche. Este se diluyó con agua (5 mL) y extrajo con DCM (2 x 50 mL). La capa orgánica combinada se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentró bajo vacío. El producto crudo se purificó por MD Autoprep (Método B) para proporcionar el compuesto del título (sólido blanco). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 8.31 (d, J = 4.8 Hz, 2H), 7.16 (s, 1H), 6.99 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.67 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.58 (t, J = 4.8 Hz, 1H), 4.48 (t, J = 8.8 Hz, 2H), 3.67 (m, 4H), 3.34 (t, J = 6.8 Hz, 1H), 3.14 (m, 2H),

2.42-2.38 (m, 2H), 2.35-2.31 (m, 2H), 1.28 (d,  $J = 6.8$  Hz, 3H). LCMS: (Método A) 311.2 (M+H), Rt. 2.511 min, 98.68% (Max).

HPLC: (Método A) Tr. 2.52 min, 99.82% (Max).

Ejemplo 54: N-(4-(4-(1-(Benzo[d][1,3]dioxol-5-il)ethyl)piperazin-1-il)pirimidin-2-il)acetamida

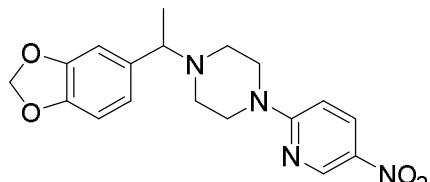


5

A una solución agitada del Ejemplo 46 (0.35 g, 1.0 mmol) en DCM seco (3.5 mL), piridina (0.2 mL, 2.1 mmol), anhídrido acético (0.12 mL, 1.3 mmol) y DMAP (0.006 g, 0.5 mmol) se agregaron a ta. La mezcla resultante se agitó durante 5 h a ta y durante la noche a 50°C. Este se diluyó con acetato de etilo (100 mL) y se lava con HCl (1.5N), agua, salmuera, se seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentra bajo vacío. El producto crudo resultante se purificó por MD Autoprep (Método C) para proporcionar el compuesto del título (sólido blanco opaco). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, MeOH-d<sub>4</sub>): δ 7.99 (s, 1H), 6.88 (s, 1H), 6.77 (s, 2H), 6.54 (br. s, 1H), 5.93 (s, 2H), 3.71 (s, 4H), 3.40 (q,  $J = 6.8$  Hz, 1H), 2.61-2.57 (m, 2H), 2.51-2.47 (m, 2H), 2.24 (s, 3H), 1.38 (d,  $J = 6.8$  Hz, 3H). LCMS: (Método A) 370.2 (M+H), Rt. 1.88 min, 95.01% (Max). HPLC: (Método A) Tr. 1.83 min, 98.7% (Max).

10

Ejemplo 55: 1-(1-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)ethyl)-4-(5-nitropiridin-2-il)piperazina:

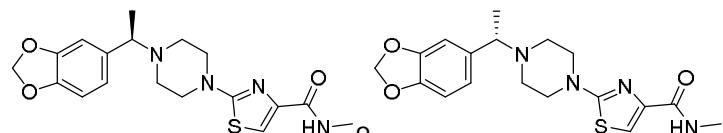


15

A una solución agitada de Intermediario 2 (0.2 g, 2.1 mmol), Et<sub>3</sub>N (1.2 mL, 8.5 mmol) en DMF seco (5 mL), 2-cloro-5-nitropiridina (0.44 g, 2.8 mmol) se agregó a ta. La mezcla resultante se agitó a 120°C durante 20 h. La terminación de la reacción se vigiló por CCD. La mezcla de reacción se diluyó con agua (10 mL) y extrajo con EtOAc (25 mL). La capa orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhídrido y se concentra bajo vacío. El producto crudo resultante se purificó por cromatografía instantánea para proporcionar el compuesto del título (sólido amarillo). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 8.93 (d,  $J = 2.8$  Hz, 1H), 8.19 (dd,  $J = 9.6, 2.8$  Hz, 1H), 6.91-6.89 (m, 2H), 6.85 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 6.76 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 5.99 (br s, 2H), 3.73 (s, 4H), 3.40 (q,  $J = 6.4$  Hz, 1H), 2.41-2.38 (m, 4H), 1.29 (d,  $J = 6.4$  Hz, 3H). LCMS: (Método A) 357.0 (M+H), Rt. 2.98 min, 96.03% (Max). HPLC: (Método A) Tr. 3.03 min, 95.35% (Max).

20

Ejemplo 56: (R)-2-(4-(1-(Benzo[d][1,3]dioxol-5-il)ethyl)piperazin-1-il)-N-metiltiazol-4-carboxamida o (S)-2-(4-(1-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)ethyl)piperazin-1-il)-N-metiltiazol-4-carboxamida (Ejemplo de referencia)

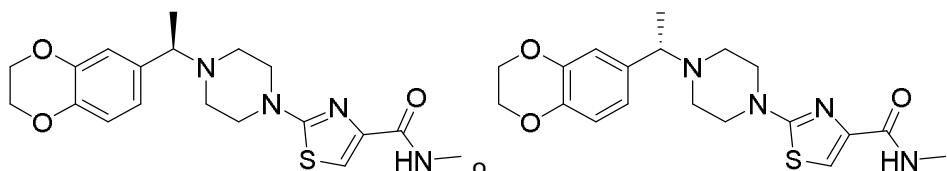


30

Los dos enantiómeros del Ejemplo 30 se prepararon por HPLC preparativa quirala (Método PG). El primer compuesto eluido tiene un Tr. 15.74 min (sólido blanco). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 7.99 (q,  $J = 4.8$  Hz, 1H), 7.34 (s, 1H), 6.90 (d,  $J = 1.2$  Hz, 1H), 6.85 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 6.76 (dd,  $J = 8.0, 1.2$  Hz, 1H), 5.99 (s, 2H), 3.50-3.42 (m, 5H), 2.72 (d,  $J = 4.8$  Hz, 3H), 2.50-2.49 (m, 4H), 1.29 (d,  $J = 6.8$  Hz, 3H). LCMS: (Método A) 375 (M+H), Rt. 2.35 min, 98.15%

(Max). HPLC: (Método A) Tr. 2.38min, 97.08% (Max), 96.58% (254nm). HPLC Quiral: (Método E) Tr. 15.74min, 100.00%. Ejemplo 56 corresponde al segundo compuesto eluido, con Rt. 28.85 min (sólido blanco).  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  7.99 (q,  $J$  = 4.8 Hz, 1H), 7.34 (s, 1H), 6.90 (d,  $J$  = 1.2 Hz, 1H), 6.85 (d,  $J$  = 7.6 Hz, 1H), 6.76 (dd,  $J$  = 8.0, 1.2 Hz, 1H), 5.99 (s, 2H), 3.50-3.41 (m, 5H), 2.72 (d,  $J$  = 4.8 Hz, 3H), 2.50-2.43 (m, 4H), 1.29 (d,  $J$  = 6.8 Hz, 3H). LCMS: (Método A) 375.0 (M+H), Rt. 2.34 min, 99.94% (Max). HPLC: (Método A) Tr. 2.37 min, 99.77% (Max). HPLC Quiral: (Método E) Tr. 28.85 min, 100.00%

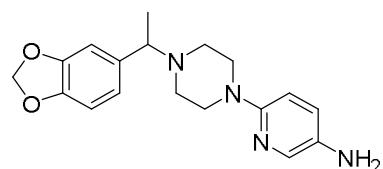
Ejemplo 57: (R)-2-(4-(1-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)etil)piperazin-1-il)-N-metiltiazol-4-carboxamida o (S)-2-(4-(1-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)etil)piperazin-1-il)-N-metiltiazol-4-carboxamida (Ejemplo de referencia)



10 Los dos enantiómeros del Ejemplo 50 se prepararon por HPLC preparativa quiral (Método PG). El primer compuesto eluido tiene un Tr. 16.29 min (sólido amarillo).  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  7.98 (q,  $J$  = 4.4 Hz, 1H), 7.34 (s, 1H), 6.81-6.74 (m, 3H), 4.22 (s, 4H), 3.42-3.39 (m, 5H), 2.73 (d,  $J$  = 4.8 Hz, 3H), 2.48-2.41 (m, 4H), 1.27 (t,  $J$  = 6.4Hz, 3H). LCMS: (Método A) 389.0 (M+H), Rt. 2.40 min, 99.14% (Max). HPLC: (Método A) Tr. 2.36 min, 99.63% (Max). HPLC Quiral: (Método E) Tr. 16.29 min, 100% (max). Ejemplo 57 corresponde al segundo compuesto eluido, con Rt. 33.49 min (sólido amarillo).  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  7.98 (d,  $J$  = 4.4 Hz, 1H), 7.34 (s, 1H), 6.81-6.74 (m, 3H), 4.21 (s, 4H), 3.42-3.37 (m, 5H), 2.73 (d,  $J$  = 4.8 Hz, 3H), 2.46-2.41 (m, 4H), 1.26 (t,  $J$  = 6.4Hz, 3H). LCMS: (Método A) 389.0 (M+H), Rt. 2.34 min, 98.58% (Max). HPLC: (Método A) Tr. 2.37 min, 99.28% (Max). HPLC Quiral: (Método E) Tr. 33.49 min, 99.66% (max).

15

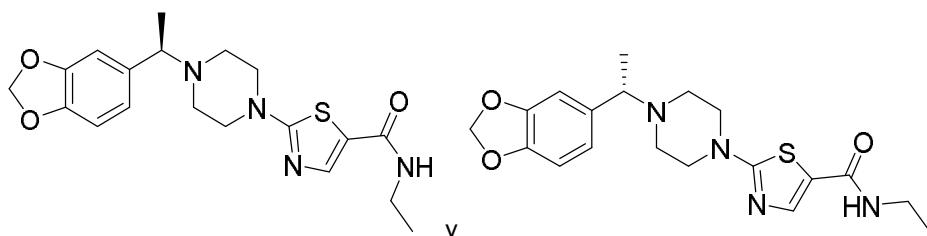
Ejemplo 58: 6-(4-(1-(Benzo[d][1,3]dioxol-5-il)etil)piperazin-1-il)piridin-3-amina



20

A una solución agitada del Ejemplo 55 (0.20 g, 5.6 mmol) en metanol (4.0 mL), Pd/C (0.02 g, 10% p/p) se agregó a tía y la mezcla se agitó durante la noche bajo atmósfera de hidrógeno (5 Kg/cm<sup>2</sup>) a tía. La capa orgánica se filtró a través de celite y se lava con metanol (10 mL). La capa orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se concentra bajo vacío. El producto crudo resultante se purificó por MD Autoprep (Método C) para proporcionar el compuesto del título (aceite oscuro).  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  7.57 (d,  $J$  = 2.8 Hz, 1H), 6.90-6.88 (m, 2H), 6.84 (d,  $J$  = 8.0 Hz, 1H), 6.76 (d,  $J$  = 8.0 Hz, 1H), 6.57 (d,  $J$  = 8.8 Hz, 1H), 5.98 (m, 2H), 4.55 (s, 2H), 3.33 (br m, 1H), 3.18 (s, 4H), 2.38-2.36 (m, 4H), 1.27 (d,  $J$  = 6.4 Hz, 3H). LCMS: (Método A) 327.2 (M+H), Rt. 1.85 min, 98.76% (Max). HPLC: (Método A) Tr. 1.81 min, 99.66% (Max).

Ejemplo 59 y Ejemplo 60: (R)-2-(4-(1-(Benzo[d][1,3]dioxol-5-il)etil)piperazin-1-il)-N-etiltiazol-5-carboxamida y (S)-2-(4-(1-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)etil)piperazin-1-il)-N-etiltiazol-5-carboxamida (Ejemplos de referencia)



**Etapa 1: 2-(4-(1-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)etil)piperazin-1-il)tiazol-5-carboxilato de litio**

A una solución agitada del Ejemplo 27 (1.8 g, 3.86 mmol) en THF (14 mL) MeOH (4 mL) y H<sub>2</sub>O (2 mL) se agregó LiOH.H<sub>2</sub>O (395 mg, 9.65 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 50°C durante 3 h. La terminación de la reacción se vigiló por CCD. La mezcla de reacción se concentró bajo vacío. El producto crudo resultante se suspendió en tolueno y los solventes se evaporaron de nuevo. Este se usó en la siguiente etapa sin ninguna purificación adicional.

5 Rendimiento: 89% (1.5 g, sólido blanco opaco). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 7.73 (s, 1H), 6.88-6.82 (m, 2H), 6.75-6.73 (m, 1H), 5.97 (s, 2H), 3.67-3.32 (m, 5H), 2.87-2.59 (m, 4H), 1.32-1.15 (m, 3H). LCMS: (Método A) 362.0 (M+H), Rt. 2.26 min, 88.6% (Max).

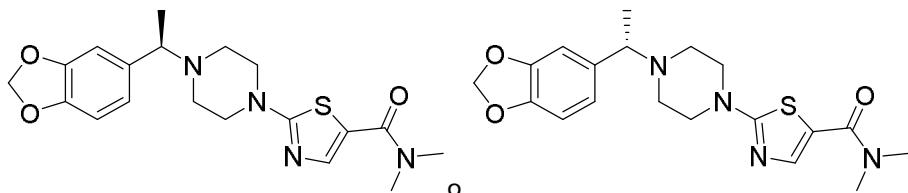
**Etapa 2: (R)-2-(4-(1-(Benzo[d][1,3]dioxol-5-il)etil)piperazin-1-il)-N-etiltiazol-5-carboxamida y (S)-2-(4-(1-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)etil)piperazin-1-il)-N-etiltiazol-5-carboxamida**

10 A una solución agitada de 2-(4-(1-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)etil)piperazin-1-il)tiazol-5-carboxilato de litio (500 mg, 1.33 mmol) en DMF (10 mL), DIPEA (0.7 mL, 3.99 mmol), etil amina (2 M en THF, 1 mL, 2.00 mmol) y HATU (607 mg, 1.60 mmol) se agregaron a 0°C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se concentró bajo vacío y se diluye con DCM. Esto se lavó con agua, salmuera y se seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhídrido. El producto crudo se purificó por cromatografía instantánea. Ambos enantiómeros se prepararon por HPLC preparativa quirial (Método PF). Ejemplo 59 corresponde al primer compuesto eluido con un Tr. 17.99 min (sólido blanco). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 8.19 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 7.74 (s, 1H), 6.90 (s, 1H), 6.85 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.76 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 5.99 (s, 2H), 3.21-3.17 (m, 2H), 2.48-2.39 (m, 4H), 1.28 (d, J = 6.4 Hz, 3H), 1.07 (t, J = 7.2 Hz, 3H). LCMS: (Método A) 389.2 (M+H), Rt. 2.47 min, 97.4% (Max). HPLC: (Método A) Rg. 2.43 min, 99.9% (Max). HPLC Quiral: (Método D) Tr. 17.99 min, 100.00%. Ejemplo 60 corresponde al segundo compuesto eluido con un Tr. 19.92 min (sólido blanco). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 8.19 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 7.74 (s, 1H), 6.90 (s, 1H), 6.85 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.76 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 5.99 (s, 2H), 3.21-3.17 (m, 2H), 2.48-2.33 (m, 4H), 1.28 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 1.07 (t, J = 7.2 Hz, 3H). LCMS: (Método A) 389.0 (M+H), Rt. 2.46 min, 99.3% (Max). HPLC: (Método A) Tr. 2.43 min, 99.9% (Max). HPLC Quiral: (Método D) Tr. 19.92 min, 100.00%.

15

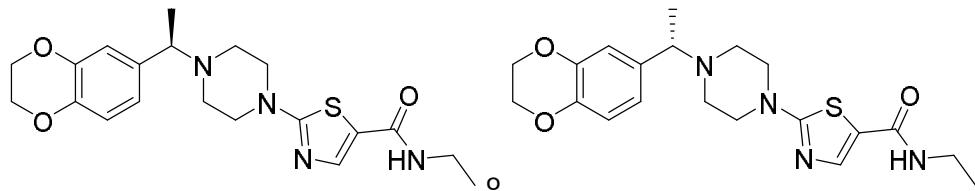
20

25

**Ejemplo 61: (R)-2-(4-(1-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)etil)piperazin-1-il)-N,N-dimetiltiazol-5-carboxamida o (S)-2-(4-(1-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)etil)piperazin-1-il)-N,N-dimetiltiazol-5-carboxamida (Ejemplo de referencia)**

Los dos enantiómeros del Ejemplo 47 se prepararon por HPLC preparativa quirial (Método PF). El primer compuesto eluido tiene un Tr. 14.07 min (sólido blanco). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 7.58 (s, 1H), 6.90 (s, 1H), 6.85 (s, 1H), 6.76 (s, 1H), 5.99 (s, 2H), 3.44-3.42 (m, 5H), 3.07 (br m, 6H), 2.47-2.39 (m, 4H), 1.28 (d, J = 6.8 Hz, 3H). LCMS: (Método A) 389.0 (M+H), Rt. 2.39 min, 99.5% (Max). HPLC: (Método A) Tr. 2.37 min, 99.6% (Max). HPLC Quiral: (Método D) Tr. 14.07 min, 100.00%. Ejemplo 61 corresponde al segundo compuesto eluido con Rt. 16.06 min (sólido blanco). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 7.58 (s, 1H), 6.90 (s, 1H), 6.85 (s, 1H), 6.76 (s, 1H), 5.99 (s, 2H), 3.44-3.42 (m, 5H), 3.07 (br m, 6H), 2.50-2.39 (m, 4H), 1.28 (d, J = 6.4 Hz, 3H). LCMS: (Método A) 389.2 (M+H), Rt. 2.44 min, 95.3% (Max). HPLC: (Método A) Tr. 2.37 min, 99.9% (Max). HPLC Quiral: (Método D) Tr. 16.06 min, 99.7%.

30 Ejemplo 62: (S)-2-(4-(1-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)etil)piperazin-1-il)-N-etiltiazol-5-carboxamida o (R)-2-(4-(1-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)etil)piperazin-1-il)-N-etiltiazol-5-carboxamida (Ejemplo de referencia)



**Etapa 1: Etil 2-(4-(1-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)etil)piperazin-1-il)tiazol-5-carboxilato**

A una solución agitada de Intermediario 4 (3.4 g, 11.94 mmol) en DMF seco (50 mL), etil 2-bromotiazol-5-carboxilato (Ejemplo 27, Etapa 1, 2.8 g, 11.94 mmol) y TEA (5.0 mL, 35.82 mmol) se agregaron a 0°C. La mezcla resultante se agitó a 120°C durante la noche. Esto se enfrió hasta ta, se diluye con EtOAc, se lava con agua, salmuera, se seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhídrico y se concentra bajo vacío. El producto crudo resultante se purificó por cromatografía instantánea para proporcionar el compuesto del título. Rendimiento: 64% (3.1 g, sólido café pálido). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 7.81 (s, 1H), 6.79-6.74 (m, 3H), 4.19-4.14 (m, 7H), 3.48-3.32 (m, 4H), 2.42-2.36 (m, 4H), 1.26-1.19 (m, 6H). LCMS: (Método A) 404.0 (M+H), Rt. 3.19 min, 96.5% (Max).

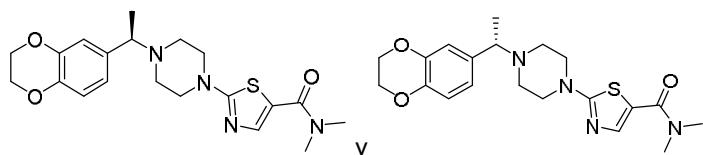
**Etapa 2: 2-(4-(1-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)etil)piperazin-1-il)tiazol-5-carboxilato de litio**

El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el protocolo descrito por el Ejemplo 60, Etapa 1, usando etil 2-(4-(1-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)etil)piperazin-1-il)tiazol-5-carboxilato como material de partida. El producto resultante se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. Rendimiento: 86% (2.5 g, sólido blanco opaco). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 7.16 (s, 1H), 6.79-6.72 (m, 3H), 4.20 (s, 4H), 3.34-3.29 (m, 5H), 2.44-2.28 (m, 4H), 1.24 (d, J = 8.8 Hz, 3H). LCMS: (Método A) 376.0 (M+H), Rt. 2.34 min, 97.4% (Max).

**Etapa 3: (S)-2-(4-(1-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)etil)piperazin-1-il)-N-etiltiazol-5-carboxamida o (R)-2-(4-(1-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)etil)piperazin-1-il)-N-etiltiazol-5-carboxamida**

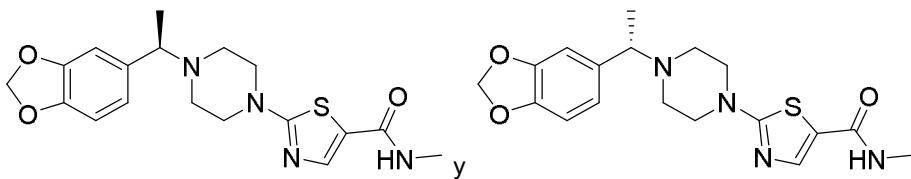
El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el protocolo descrito por el Ejemplo 60, Etapa 2, usando 2-(4-(1-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)etil)piperazin-1-il)tiazol-5-carboxilato de litio como material de partida. La mezcla cruda se purificó por cromatografía instantánea seguido por HPLC preparativa quiral (Método PE) para separar ambos enantiómeros. La primera fracción se concentró para dar Ejemplo 62 (Rt. 19.00 min) (sólido blanco). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 8.19 (t, J = 5.2 Hz, 1H), 7.74 (s, 1H), 6.81-6.74 (m, 3H), 4.22 (s, 4H), 3.42-3.35 (m, 5H), 3.22-3.16 (m, 2H), 2.50-2.33 (m, 4H), 1.27 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 1.07 (t, J = 7.2 Hz, 3H). LCMS: (Método A) 403.0 (M+H), Rt. 2.50 min, 98.4% (Max). HPLC: (Método A) Tr. 2.47 min, 98.2% (Max). HPLC Quiral: (Método A) Tr. 19.00 min, 100%. El segundo enantiómero tiene un Tr. 29.37 min (sólido blanco). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 8.19 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 7.74 (s, 1H), 6.81-6.74 (m, 3H), 4.22 (s, 4H), 3.42-3.37 (m, 5H), 3.22-3.17 (m, 2H), 2.50-2.41 (m, 4H), 1.27 (d, J = 6.4 Hz, 3H), 1.07 (t, J = 7.2 Hz, 3H). LCMS: (Método A) 403.2 (M+H), Rt. 2.51 min, 99.6% (Max). HPLC: (Método A) Tr. 2.47 min, 98.9% (Max). HPLC Quiral: (Método A) Tr. 29.37 min, 100%.

Ejemplo 63 y Ejemplo 64: (R)-2-(4-(1-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)etil)piperazin-1-il)-N,N-dimetiltiazol-5-carboxamida y (S)-2-(4-(1-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)etil)piperazin-1-il)-N,N-dimetiltiazol-5-carboxamida (Ejemplos de referencia)



Los compuestos del título se sintetizaron de acuerdo con el protocolo descrito por el Ejemplo 59 y Ejemplo 60, Etapa 2, usando 2-(4-(1-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)etil)piperazin-1-il)tiazol-5-carboxilato de litio (Ejemplo 62, Etapa 2) y dimetil amina como material de partida. La mezcla cruda se purificó por cromatografía instantánea. Ambos enantiómeros se prepararon por HPLC preparativa quiral (Método PF). La primera fracción corresponde al Ejemplo 63 (Rt. 17.78 min) (sólido blanco). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 7.58 (s, 1H), 6.81-6.75 (m, 3H), 4.22 (s, 4H), 3.44-3.38 (m, 5H), 3.06 (br. s, 6H), 2.47-2.39 (m, 4H), 1.27 (d, J = 6.8 Hz, 3H). LCMS: (Método A) 403.0 (M+H), Rt. 2.42 min, 99.3% (Max). HPLC: (Método A) Tr. 2.41 min, 99.6% (Max). HPLC Quiral: (Método D) Tr. 17.78 min, 100.00%. La segunda fracción corresponde al Ejemplo 64 (Rt. 21.09 min) (sólido blanco). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 7.58 (s, 1H), 6.81-6.77 (m, 3H), 4.22 (s, 4H), 3.44-3.38 (m, 5H), 3.12-2.99 (m, 6H), 2.46-2.39 (m, 4H), 1.27 (d, J = 6.40 Hz, 3H). LCMS: (Método A) 403.0 (M+H), Rt. 2.43 min, 99.8% (Max). HPLC: (Método A) Tr. 2.40 min, 99.8% (Max). HPLC Quiral: (Método D) Tr. 21.09 min, 97.38%.

Ejemplo 65 y Ejemplo 66: (R)-2-(4-(1-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)etil)piperazin-1-il)-N-metiltiazol-5-carboxamida y (S)-2-(4-(1-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)etil)piperazin-1-il)-N-metiltiazol-5-carboxamida (Ejemplos de referencia)



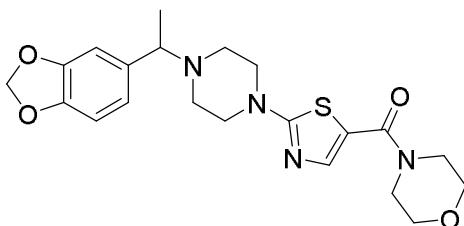
Los compuestos del título se sintetizaron de acuerdo con el procedimiento descrito por el Ejemplo 59 y Ejemplo 60 usando metil amina (2M en THF) como reactivo. La mezcla cruda se purificó por cromatografía instantánea seguido por HPLC preparativa quirial (Método PF) para separar los enantiómeros. La primera fracción se concentró para dar Ejemplo 65 (sólido blanco).  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  8.16 (d,  $J$  = 4.4 Hz, 1H), 7.72 (s, 1H), 6.89 (s, 1H), 6.85 (d,  $J$  = 7.6 Hz, 1H), 6.76 (d,  $J$  = 8.0 Hz, 1H), 5.99 (br s, 2H), 3.43-3.42 (m, 5H), 2.69 (d,  $J$  = 4.4 Hz, 3H), 2.47-2.33 (m, 4H), 1.28 (d,  $J$  = 6.4 Hz, 3H). LCMS: (Método A) 375.0 (M+H), Rt. 2.23 min, 99.0% (Max). HPLC: (Método A) Tr. 2.19 min, 99.6% (Max). HPLC Quiral: (Método D) Tr. 15.48 min, 98.91%.

5

La segunda fracción se concentró para dar Ejemplo 66 (sólido blanco).  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  8.16 (q,  $J$  = 4.8 Hz, 1H), 7.72 (s, 1H), 6.90 (s, 1H), 6.85 (d,  $J$  = 8.0 Hz, 1H), 6.76 (d,  $J$  = 8.0 Hz, 1H), 5.99 (br s, 2H), 3.43-3.41 (m, 5H), 2.69 (d,  $J$  = 4.8 Hz, 3H), 2.48-2.39 (m, 4H), 1.28 (d,  $J$  = 6.8 Hz, 3H). LCMS: (Método A) 375.0 (M+H), Rt. 2.23 min, 97.4% (Max). HPLC: (Método A) Tr. 2.19 min, 96.9% (Max). HPLC Quiral: (Método D) Tr. 18.44 min, 100.00%.

10

Ejemplo 67: (2-(4-(1-(Benzo[d][1,3]dioxol-5-il)ethyl)piperazin-1-il)tiazol-5-il)(morpholin-4-il)metanona (Ejemplo de referencia)

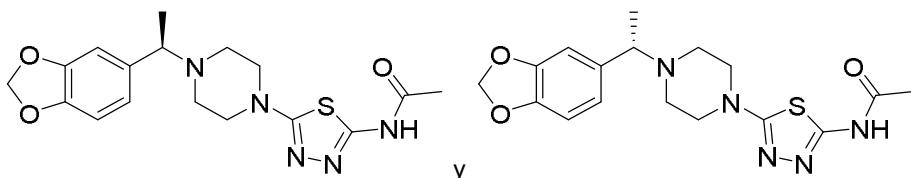


15

El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento descrito por el Ejemplo 59 y Ejemplo 60 usando morfolina como reactivo. Ambos enantiómeros no se separaron en este ejemplo (sólido café pálido).  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  7.55 (s, 1H), 6.90 (s, 1H), 6.85 (d,  $J$  = 8.0 Hz, 1H), 6.76 (d,  $J$  = 7.6 Hz, 1H), 5.99 (s, 2H), 3.61 (br m, 8H), 3.45-3.42 (m, 5H), 2.47-2.40 (m, 4H), 1.29 (d,  $J$  = 6.4 Hz, 3H). LCMS: (Método A) 431.0 (M+H), Rt. 2.41 min, 98.6% (Max). HPLC: (Método A) Tr. 2.38 min, 97.1% (Max).

20

Ejemplo 68 y Ejemplo 69: (R)-N-(5-(4-(1-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)ethyl)piperazin-1-il)-1,3,4-triazol-2-il)acetamida y (S)-N-(5-(4-(1-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)ethyl)piperazin-1-il)-1,3,4-triazol-2-il)acetamida



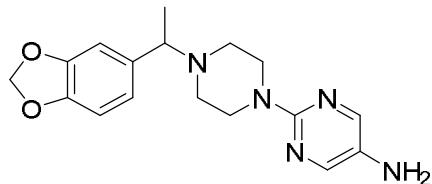
A una solución agitada del Ejemplo 41 (0.6 g, 1.8 mmol) en DCM seco (10 mL), el anhídrido acético (0.22 mL, 2.3 mmol) y DIPEA (0.615 mL, 3.6 mmol) se agregaron a 0°C y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. Esto se concentró bajo vacío y el producto crudo se purificó por recristalización seguido por separación del enantiómero por SFC. La primera fracción se recolectó como Ejemplo 68 (sólido blanco opaco).  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  11.66 (br s, 1H), 6.89 (s, 1H), 6.85 (d,  $J$  = 8.0 Hz, 1H), 6.76 (d,  $J$  = 8.0 Hz, 1H), 5.99 (m, 2H), 3.42-3.34 (m, 5H), 2.51-2.50 (m, 2H), 2.43-2.33 (m, 2H), 2.09 (s, 3H), 1.27 (d,  $J$  = 6.4 Hz, 3H). LCMS: (Método A) 376.0 (M+H), Rt. 2.27 min, 97.4% (Max). HPLC: (Método A) Tr. 2.29 min, 98.2% (Max). Pureza quiral HPLC: (Método D) Tr. 24.02 min, 99.3% (Max). La segunda fracción se recolectó como Ejemplo 69 (sólido blanco opaco).  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  11.66 (br s, 1H), 6.89 (s, 1H), 6.85 (d,  $J$  = 8.0 Hz, 1H), 6.76 (dd,  $J$  = 8.0, 1.2 Hz, 1H), 5.99 (m, 2H), 3.41-3.34 (m, 5H), 2.55-2.47 (m, 2H), 2.43-2.39 (m, 2H), 2.09 (s, 3H), 1.27 (d,  $J$  = 6.4 Hz, 3H). LCMS: (Método A)

25

30

376.0 (M+H), Rt. 2.28 min, 95.8% (Max). HPLC: (Método A) Tr. 2.29 min, 97.1% (Max). Pureza quiral HPLC: (Método D) Tr. 26.57 min, 97.5% (Max).

Ejemplo 70: 2-(4-(1-(Benzo[d][1,3]dioxol-5-il)etil)piperazin-1-il)pirimidin-5-amina



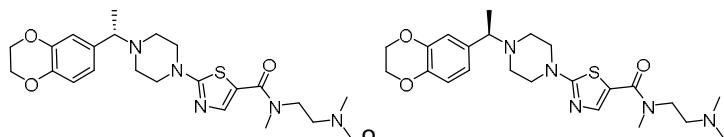
5      *Etapa 1: 2-(4-(1-(Benzo[d][1,3]dioxol-5-il)etil)piperazin-1-il)-4-nitropirimidina*

A una solución agitada de Intermediario 2 (1 g, 4.2 mmol) en DMF seco (10 mL), el Et<sub>3</sub>N (2.3 mL, 16.8 mmol) y 2-cloro-5-nitropirimidina (0.74 g, 4.6 mmol) se agregaron a ta y la mezcla resultante se agitó a 120°C durante 20 h. Este se diluyó con agua y extrajo con EtOAc. La capa orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se concentra bajo vacío. El producto crudo resultante se purificó por cromatografía instantánea para dar el compuesto del título (sólido amarillo). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 9.08 (s, 2H), 6.92 (s, 1H), 6.85-6.83 (m, 1H), 6.77 (s, 1H), 5.98 (m, 2H), 3.89 (s, 4H), 3.50 (s, 1H), 2.45-2.44 (m, 4H), 1.30 (br s, 3H). LCMS: (Método A) 358.0 (M+H), Rt. 3.00 min, 94.23% (Max).

10     *Etapa 2: 2-(4-(1-(Benzo[d][1,3]dioxol-5-il)etil)piperazin-1-il)pirimidin-5-amina*

A una solución agitada de 2-(4-(1-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)etil)piperazin-1-il)-4-nitropirimidina (0.70 g, 1.9 mmol) en metanol (14 mL), Pd/C (0.07 g, 10% p/p) se agregó a ta y la mezcla resultante se agitó bajo atmósfera de hidrógeno (5 kg/cm<sup>2</sup>) durante la noche a ta. La mezcla de reacción se filtró a través de celite y se lava con metanol. El filtrado se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se concentra bajo vacío. El producto crudo se purificó por cromatografía instantánea para proporcionar el compuesto del título (sólido amarillo). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 7.86 (s, 2H), 6.88 (s, 1H), 6.84 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.75 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.46 (s, 2H), 5.98 (m, 2H), 3.48-3.45 (m, 4H), 2.43-2.42 (m, 2H), 2.34-2.31 (m, 2H), 1.27 (d, J = 6.8 Hz, 3H). LCMS: (Método A) 328.2 (M+H), Rt. 1.91 min, 96.83% (Max). HPLC: (Método A) Tr. 1.88 min, 95.85% (Max).

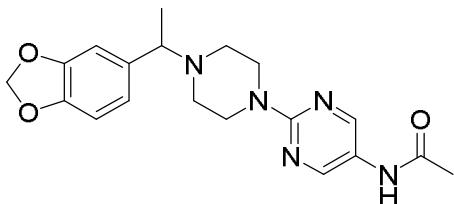
Ejemplo 71: (R)-2-(4-(1-(2,3-Dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)etil)piperazin-1-il)-N-(2-(dimetilamino)etil)-N-metiltiazol-5-carboxamida o (S)-2-(4-(1-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)etil)piperazin-1-il)-N-(2-(dimetilamino)etil)-N-metiltiazol-5-carboxamida (Ejemplo de referencia)



25

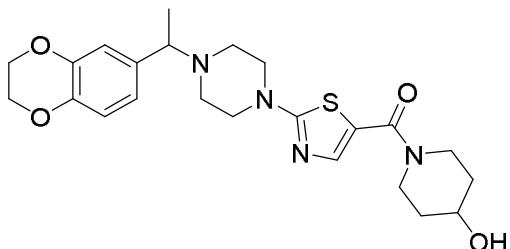
El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento descrito por el Ejemplo 62, usando N,N,N trimetil etilene diamina como reactivo. El producto crudo se purificó por cromatografía instantánea, seguido por HPLC preparativa quiral usando (Método PF) para separar ambos enantiómeros. El primer compuesto eluido tiene un Tr. 14.56 min (aceite café pálido). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 7.57 (s, 1H), 6.80-6.73 (m, 3H), 4.21 (s, 4H), 3.52 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 3.50-3.38 (m, 5H), 3.16-3.11 (m, 3H), 2.56-2.50 (m, 1H), 2.49-2.38 (m, 5H), 2.32-2.10 (m, 6H), 1.26 (d, J = 6.8 Hz, 3H). LCMS: (Método A) 460.2 (M+H), Rt. 2.12 min, 95.2% (Max). HPLC: (Método A) Tr. 2.02 min, 96.9% (Max). HPLC Quiral: (Método D) Tr. 14.56 min, 97.43%. El segundo compuesto eluido corresponde al Ejemplo 71 (Rt. 16.81 min) (aceite café pálido). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 7.56 (s, 1H), 6.80-6.73 (m, 3H), 4.21 (s, 4H), 3.50 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 3.48-3.36 (m, 5H), 3.09 (br. s, 3H), 2.55-2.50 (m, 1H), 2.49-2.38 (m, 5H), 2.13 (s, 6H), 1.26 (d, J = 6.8 Hz, 3H). LCMS: (Método A) 460.2 (M+H), Rt. 2.13 min, 95.4% (Max). HPLC: (Método A) Tr. 2.03 min, 97.5% (Max). HPLC Quiral: (Método D) Tr. 16.81 min, 98.36%.

Ejemplo 72: N-(2-(4-(1-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)etil)piperazin-1-il)pirimidin-5-il)acetamida



A una solución agitada del Ejemplo 70 (180 mg, 0.54 mmol) en piridina seca (1.35 mL), el anhídrido acético (0.06 mL, 0.65 mmol) se agregó a temperatura ambiente y la mezcla resultante se agitó a 50°C durante la noche. Este se diluyó con acetato de etilo (100 mL) y se lava con HCl (1.5 N), agua, salmuera y se seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Despues de la evaporación de los solventes, el producto crudo se purificó por cromatografía instantánea para proporcionar el compuesto del título (sólido amarillo). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 9.82 (s, 1H), 8.46 (d, J = 0.4 Hz, 2H), 6.89 (s, 1H), 6.84 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.76 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 5.98 (m, 2H), 3.64-3.62 (m, 4H), 3.36-3.34 (m, 1H), 2.45-2.32 (m, 4H), 2.00 (s, 3H), 1.25 (d, J = 6.8 Hz, 3H). LCMS: (Método A) 370.2 (M+H), Rt. 2.30 min, 94.42% (Max). HPLC: (Método A) Tr. 2.22 min, 95.29% (Max).

10 Ejemplo 73: (2-(4-(1-(2,3-Dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)etil)piperazin-1-il)tiazol-5-il)(4-hidroxipiperidin-1-il)metanona (Ejemplo de referencia)



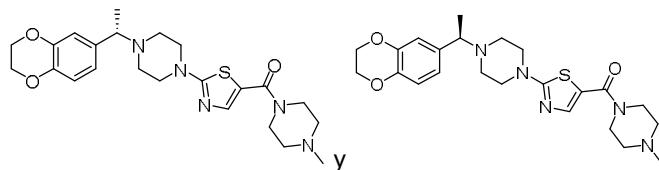
*Etapa 1: 1-(2-(4-(1-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)etil)piperazin-1-il)tiazol-5-carbonil)piperidin-4-ona*

El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el mismo procedimiento como se describe por el Ejemplo 62 usando piperidin-4-ona, clorhidrato, mono hydrate como material de partida (sólido blanco opaco). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 7.61 (s, 1H), 6.81-6.77 (m, 3H), 4.22 (s, 4H), 3.89 (t, J = 6.1 Hz, 4H), 3.71 (t, J = 6.1 Hz, 1H), 3.60 (t, J = 4.2 Hz, 4H), 2.34-2.33 (m, 8H), 1.27 (d, J = 6.7 Hz, 3H). LCMS: (Método A) 457.0 (M+H), Rt. 2.42 min, 90.5% (Max).

*Etapa 2: (2-(4-(1-(2,3-Dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)etil)piperazin-1-il)tiazol-5-il)(4-hidroxipiperidin-1-il)metanona*

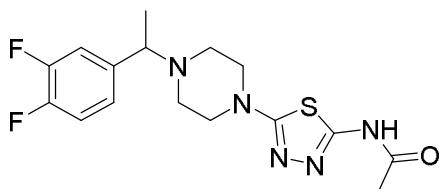
A una solución agitada de 1-(2-(4-(1-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)etil)piperazin-1-il)tiazol-5-carbonil)piperidin-4-ona (480 mg, 1.0 mmol) en MeOH seco (100 mL), NaBH<sub>4</sub> (59 mg, 1.5 mmol) se agregó lentamente a 0°C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Esto se concentró entonces bajo vacío y el producto crudo resultante se disolvió en DCM, se lava con agua, salmuera y se seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhídrico. Se removió el solvente bajo presión reducida para obtener el compuesto del título. Rendimiento: 69% (325 mg, sólido blanco opaco). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 7.48 (s, 1H), 6.80-6.73 (m, 3H), 4.78 (br. s, 1H), 4.21 (s, 4H), 3.92-3.88 (m, 2H), 3.72 (br s, 1H), 3.42-3.35 (m, 4H), 3.33-3.25 (m, 2H), 2.46-2.38 (m, 4H), 1.75-1.74 (m, 2H), 1.34-1.31 (m, 2H), 1.25 (d, J = 6.8 Hz, 3H). LCMS: (Método A) 459.0 (M+H), Rt. 2.32 min, 95.8% (Max). HPLC: (Método A) Tr. 2.33 min, 97.7% (Max).

Ejemplo 74 y Ejemplo 75: (R)-(2-(4-(1-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)etil)piperazin-1-il)tiazol-5-il)(4-metilpiperazin-1-il)metanona y (S)-(2-(4-(1-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)etil)piperazin-1-il)tiazol-5-il)(4-metilpiperazin-1-il)metanona (Ejemplo de referencia)



Los compuestos del título se sintetizaron de acuerdo con el mismo procedimiento como se describe por el Ejemplo 62, usando N-metil piperazin como material de partida. La mezcla cruda se purificó por cromatografía de columna seguido por HPLC preparativa quirial usando (Método PF) para separar ambos enantiómeros. La primera fracción eluída se concentró para dar Ejemplo 74 (sólido blanco opaco).  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  7.52 (s, 1H), 6.81-6.77 (m, 3H), 4.22 (s, 4H), 3.60 (br. s, 4H), 3.43-3.38 (m, 5H), 2.45-2.33 (m, 8H), 2.19 (s, 3H), 1.27 (d,  $J$  = 6.4 Hz, 3H). LCMS: (Método A) 458.2 (M+H), Rt. 2.02 min, 99.2% (Max). HPLC: (Método A) Tr. 2.01 min, 99.7% (Max). HPLC Quiral: (Método D) Tr. 14.95 min, 98.36%. La segunda fracción eluída se concentró para dar Ejemplo 75 (aceite café pálido).  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  7.52 (s, 1H), 6.81-6.74 (m, 3H), 4.22 (s, 4H), 3.60-3.59 (m, 4H), 3.43-3.37 (m, 5H), 2.50-2.31 (m, 8H), 2.19 (s, 3H), 1.27 (d,  $J$  = 6.4 Hz, 3H). LCMS: (Método A) 458.2 (M+H), Rt. 2.02 min, 98.3% (Max). HPLC: (Método A) Tr. 2.01 min, 99.2% (Max). HPLC Quiral: (Método D) Tr. 17.10 min, 97.39%.

Ejemplo 76: N-(5-(4-(1-(3,4-difluorofenil)ethyl)piperazin-1-il)-1,3,4-tiadiazol-2-il)acetamida (Ejemplo de referencia)



*Etapa 1: 1-(3,4-Difluorofenil)etan-1-ol*

15 A una solución agitada de 1-(3,4-difluorofenil)etan-1-ona (2.0 g, 12.81 mmol, Combi Blocks) en MeOH seco (40.0 mL), borohidruro de sodio (0.58 g, 15.32 mmol, Loba chemie) se agregó en porciones a 0°C. La mezcla de reacción se agitó a ta durante 4 h. La mezcla de reacción se concentró. El residuo se disolvió en DCM, se lava con agua, solución de salmuera, se seca sobre sulfato de sodio anhídrico y se concentra para proporcionar el compuesto del título. Rendimiento: 98% (2.0 g, líquido incoloro).  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  7.38-7.29 (m, 2H), 7.17-7.13 (m, 1H), 5.31 (d,  $J$  = 5.9 Hz, 3H), 4.68 (q,  $J$  = 8.3Hz, 1H), 1.27 (d,  $J$  = 8.3 Hz, 3H).

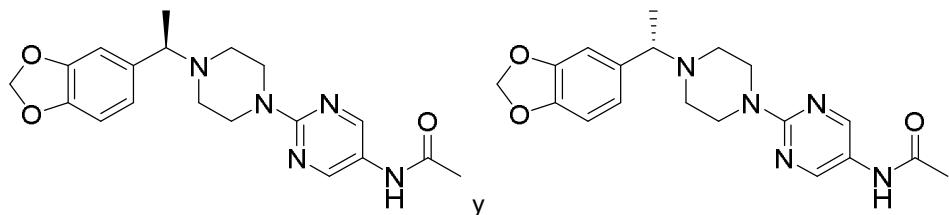
*Etapa 2: 4-(1-cloroetil)-1,2-difluorobenceno*

A una solución agitada de 1-(3,4-difluorofenil)etan-1-ol (2.0 g, 12.64 mmol) en DCM seco (100.0 mL), cloruro de tionilo (1.9 mL, 34.81 mmol, Spectrochem) se agregó lentamente a 0°C. La mezcla de reacción se agitó a ta durante 1 h. La terminación de la reacción se vigiló por CCD. La mezcla de reacción se concentró y el producto crudo resultante se tomó como tal para la siguiente etapa. Rendimiento: 90% (2.0 g, líquido incoloro).  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  7.64-7.58 (m, 1H), 7.48-7.41 (m, 1H), 7.37-7.34 (m, 1H), 5.36 (q,  $J$  = 6.6 Hz, 1H), 1.78 (d,  $J$  = 6.6 Hz, 3H).

*Etapa 3: N-(5-(4-(1-(3,4-difluorofenil)ethyl)piperazin-1-il)-1,3,4-tiadiazol-2-il)acetamida*

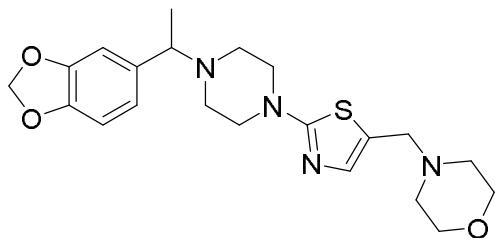
El compuesto del título se sintetizó by usando general procedimiento D, usando 4-(1-cloroetil)-1,2-difluorobenceno e Intermediario 7 como materiales de partida. El producto crudo se purificó por cromatografía instantánea (sólido blanco opaco).  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  12.02 (s, 1H), 7.42-7.35 (m, 2H), 7.18-7.16 (m, 1H), 3.53 (q,  $J$  = 6.4 Hz, 1H), 3.36-3.34 (m, 4H), 2.51-2.40 (m, 4H), 2.09 (s, 3H), 1.30 (d,  $J$  = 6.4 Hz, 3H). LCMS: (Método A) 368.0 (M+H), Rt. 2.48min, 97.02% (Max). HPLC: (Método A) Tr. 2.51min, 98.31% (Max).

Ejemplo 77 y Ejemplo 78: (R)-N-(2-(4-(1-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)ethyl)piperazin-1-il)pirimidin-5-il)acetamida y (S)-N-(2-(4-(1-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)ethyl)piperazin-1-il)pirimidin-5-il)acetamida



El Ejemplo 72 se sometió a HPLC preparativa quiral (Método PD). La primera fracción eluída se concentró, proporcionando Ejemplo 77 (sólido amarillo pálido).  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  9.81 (s, 1H), 8.46 (s, 2H), 6.89 (s, 1H), 6.84 (d,  $J$ =8.0 Hz, 1H), 6.76 (d,  $J$ =8.0 Hz, 1H), 5.98 (m, 2H), 3.63 (t,  $J$ =4.8 Hz, 4H), 3.31 (s, 1H), 2.44-2.33 (m, 4H), 2.00 (s, 3H), 1.26 (d,  $J$ =6.0 Hz, 3H). LCMS: (Método A) 370.2 (M+H), Rt. 2.33min, 99.5% (Max). HPLC: (Método A) Tr. 2.24 min, 99.7% (Max). HPLC Quiral: (Método F) Tr. 31.24 min, 99.05%. La segunda fracción eluída se concentró, proporcionando Ejemplo 78 (sólido amarillo pálido).  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  9.81 (s, 1H), 8.46 (s, 2H), 6.89 (s, 1H), 6.84 (d,  $J$ =8.0 Hz, 1H), 6.76 (d,  $J$ =8.0 Hz, 1H), 5.98 (m, 2H), 3.63 (t,  $J$ =4.8Hz, 4H), 3.31 (s, 1H), 2.41-2.32 (m, 4H), 2.00 (s, 3H), 1.26 (d,  $J$ =6.0 Hz, 3H). LCMS: (Método A) 370.2 (M+H), Rt. 2.31min, 99.5% (Max). HPLC: (Método A) Tr. 2.25 min, 99.8% (Max). HPLC Quiral: (Método F) Tr. 21.26 min, 100.00%.

Ejemplo 79: 4-((2-(4-(1-(Benzo[d][1,3]dioxol-5-il)ethyl)piperazin-1-il)tiazol-5-il)metil)morfolina (Ejemplo de referencia)



*Etapa 1: (2-(4-(1-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)ethyl)piperazin-1-il)tiazol-5-il)metanol*

A una solución agitada del Ejemplo 27 (6.0 g, 16.4 mmol) en THF seco (70 mL), el hidruro Super (65 mL, 65.0 mmol) se agregó lentamente a 0°C. La mezcla de reacción se agitó a ta durante 2 h. La mezcla de reacción se apagó con NH<sub>4</sub>Cl saturado y extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se separó, se seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se concentra bajo vacío. El producto crudo se purificó por cromatografía de columna en gel de sílice (10% MeOH en DCM) para proporcionar el compuesto del título (sólido blanco).  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  6.93 (s, 1H), 6.87-6.84 (d,  $J$ =12.8 Hz, 1H), 6.81-6.75 (m, 1H), 6.74-6.72 (d,  $J$ =8.8Hz, 1H), 5.96-5.96 (d,  $J$ =1.2 Hz, 2H), 5.18-5.16 (d,  $J$ =7.8 Hz, 1H), 3.41-3.28 (m, 3H), 2.52-2.37 (m, 8H), 2.25 (s, 1H). LCMS: (Método A) 348.0 (M+H), Rt. 1.95min, 97.02% (Max).

*Etapa 2: 2-(4-(1-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)ethyl)piperazin-1-il)-5-(clorometil)tiazol*

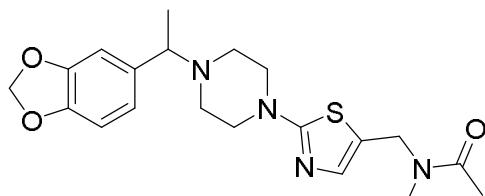
A una solución agitada de (2-(4-(1-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)ethyl)piperazin-1-il)tiazol-5-il)metanol (4.0 g, 11.5 mmol) en DCM (50 mL), SOCl<sub>2</sub> (1.6 mL, 23.0 mmol) se agregó lentamente a 0°C y la mezcla resultante se agitó a ta durante 1h. Esto se concentró bajo vacío. El producto crudo resultante se tomó para la siguiente etapa la reacción sin purificación adicional. Rendimiento: 96% (4.8 g, Sólido amarillo).  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  11.69 (s, 1H), 7.36-7.33 (m, 1H), 7.13-6.98 (m, 2H), 6.07 (s, 2H), 4.46 (d,  $J$ =12.8 Hz, 2H), 4.04-3.69 (m, 4H), 3.54-3.27(m, 1H), 3.12-292 (m, 3H), 1.69 (d,  $J$ =6.0 Hz, 3H). LCMS: (Método A) 363 (M+H), Rt. 2.49 min, 86.01% (Max).

*Etapa 3: 4-((2-(4-(1-(Benzo[d][1,3]dioxol-5-il)ethyl)piperazin-1-il)tiazol-5-il)metil)morfolina*

A una solución agitada de 2-(4-(1-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)ethyl)piperazin-1-il)-5-(clorometil)tiazol (0.8 g, 2.0 mmol) en ACN seco (20 mL), DIPEA (1.8 mL, 8.0 mmol) y morfolina (0.22 mL, 2.4 mmol) se agregaron y la mezcla de reacción se agitó a ta durante la noche. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se lava con agua. Esto se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se concentra bajo vacío. El producto crudo se purificó por cromatografía instantánea (10% MeOH en DCM) para proporcionar el compuesto del título (sólido amarillo pálido).  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  6.95 (s, 1H), 6.88 (s, 1H), 6.84 (d,  $J$ =8.0 Hz, 1H), 6.75 (d,  $J$ =8.0Hz, 1H), 5.99 (m, 2H), 3.54-3.53 (m, 4H), 3.48 (s, 2H), 3.39

(q,  $J = 6.8$  Hz, 1H), 3.25-3.40 (m, 4H), 2.40-2.33 (m, 4H), 1.28-1.27 (d,  $J = 6.4$  Hz, 3H). LCMS: (Método A) 418.0 (M+H), Rt. 1.99 min, 97.82% (Max). HPLC: (Método A) Tr. 1.78 min, 95.19% (Max).

Ejemplo 80: N-((2-(4-(1-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)etil)piperazin-1-il)tiazol-5-il)metil)-N-metilacetamida: (Ejemplo de referencia)



5

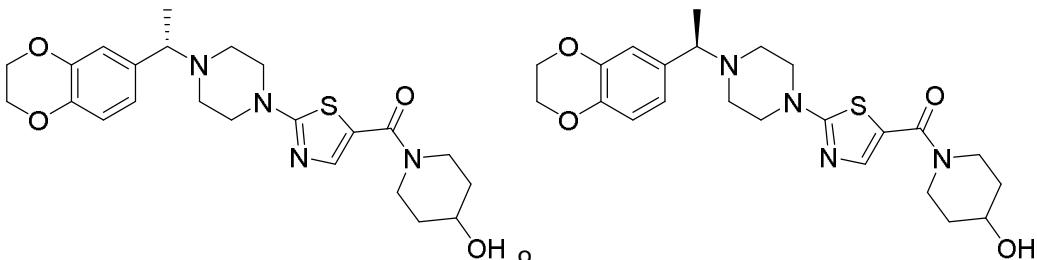
*Etapa 1: 1-(2-(4-(1-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)etil)piperazin-1-il)tiazol-5-il)-N-metilmelanamina:*

A una solución agitada de 2-(4-(1-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)etil)piperazin-1-il)-5-(clorometil)tiazol (Ejemplo 79, Etapa 3, 1.2 g, 3.1mmol) en ACN seco (20 mL), DIPEA (2.3 mL, 12.4 mmol) y metil amina (5.0 mL, 9.3 mmol, 2 M en THF) se agregaron gota a gota. La mezcla resultante se agitó a ta durante la noche. Este se diluyó con agua y extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se separó, se seca sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhídrico, se concentra bajo vacío. El producto crudo se purificó por cromatografía instantánea (10% MeOH en DCM) para proporcionar el compuesto del título (sólido amarillo). LCMS: (Método A) 362.0 (M+H), Rt. 1.96 min, 25.6% (Max).

*Etapa 2: N-((2-(4-(1-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)etil)piperazin-1-il)tiazol-5-il)metil)-N-metilacetamida*

A una solución agitada de 1-(2-(4-(1-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)etil)piperazin-1-il)tiazol-5-il)-N-metilmelanamina (0.1 g, 0.27 mmol), DIPEA (0.3 mL, 0.8mmol) en DCM seco (10 mL), anhídrido acético (0.3 mL, 0.8 mmol) se agregó en porciones y la mezcla de reacción se agitó a ta durante 12 h. Esto se apagó con agua (10 mL) y extrajo con acetato de etilo (25 mL). La capa orgánica se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhídrico y se concentra bajo vacío. El producto crudo resultante se purificó por cromatografía instantánea (10% MeOH en DCM) para proporcionar el compuesto del título (sólido amarillo pálido).  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  7.05 (d,  $J = 9.6$  Hz, 1H), 6.88 (s, 1H), 6.84 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 6.75 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 5.99-5.98 (m, 2H), 4.40 (s, 2H), 3.39 (q,  $J = 6.0$  Hz, 1H), 3.33-3.30 (m, 4H), 2.88 (s, 3H), 2.50-2.37 (m, 4H), 1.97 (s, 3H), 1.27 (d,  $J = 6.8$  Hz, 3H). LCMS: (Método A) 403.0 (M+H), Rt. 2.19 min, 97.19% (Max). HPLC: (Método A) Tr. 2.14 min, 98.5% (Max).

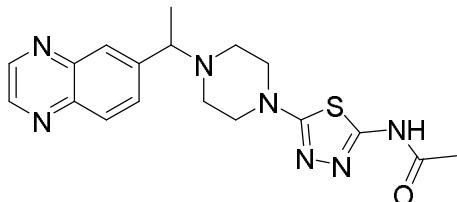
Ejemplo 81: (R)-(2-(4-(1-(2,3-Dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)etil)piperazin-1-il)tiazol-5-il)(4-hidroxipiperidin-1-il)metanona o (S)-(2-(4-(1-(2,3-Dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)etil)piperazin-1-il)tiazol-5-il)(4-hidroxipiperidin-1-il)metanona (Ejemplo de referencia)



Los dos enantiómeros del Ejemplo 73 se prepararon por HPLC preparativa quiral, (Método PH). El primer compuesto eluido tiene un Tr. 32.84 min (sólido café pálido).  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  7.49 (s, 1H), 6.79-6.77 (m, 3H), 4.78 (br. s, 1H), 4.22 (s, 4H), 3.93-3.90 (m, 2H), 3.73-3.72 (m, 1H), 3.42-3.38 (m, 5H), 3.34-3.28 (m, 2H), 2.50-2.39 (m, 4H), 1.78-1.74 (m, 2H), 1.38-1.26 (m, 5H). LCMS: (Método A) 459.0 (M+H), Rt. 2.32 min, 95.9% (Max). HPLC: (Método A) Tr. 2.21 min, 94.4% (Max). HPLC Quiral: (Método B) Tr. 32.84min, 100%. El segundo compuesto eluido se aisló como Ejemplo 81 con Rt. 36.77 min (sólido blanco opaco).  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  7.49 (s, 1H), 6.80-6.74 (m, 3H), 4.78 (br. s, 1H), 4.22 (s, 4H), 3.94-3.88 (m, 2H), 3.74-3.72 (m, 1H), 3.43-3.38 (m, 5H), 3.33-3.26 (m, 2H), 2.50-2.39 (m, 4H), 1.78-1.74 (m, 2H), 1.36-1.32 (m, 2H), 1.27 (d,  $J = 6.4$  Hz, 3H). LCMS: (Método A) 459.0

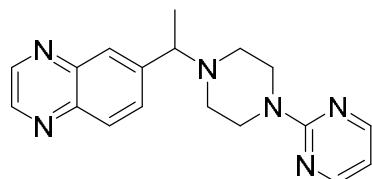
(M+H), Rt. 2.32 min, 98.9% (Max). HPLC: (Método A) Tr. 2.23 min, 99.8% (Max). HPLC Quiral: (Método B) Tr. 36.77 min, 94.52%.

Ejemplo 82: N-(5-(4-(1-(quinoxalin-6-il)ethyl)piperazin-1-il)-1,3,4-tiadiazol-2-il)acetamida



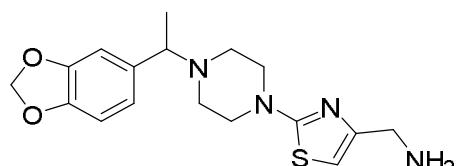
- 5 A una solución agitada de Intermediario 7 (0.4 g, 1.52 mmol) en ACN seco (10 mL), DIPEA (0.9 mL, 4.9 mmol) e Intermediario 6 (0.29 g, 1.52 mmol) se agregaron a t a y la mezcla de reacción se agitó a 80°C durante 16 h. Esto se enfrió hasta t a y se concentra. La mezcla resultante se disolvió en acetato de etilo (70 mL), se lava con agua (10 mL), salmuera (10 mL), se seca sobre sulfato de sodio anhidro y se concentra. El producto crudo se purificó por cromatografía instantánea para proporcionar el compuesto del título (sólido anaranjado). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 12.03 (s, 1H), 8.94 (dd, J = 1.6, 7.0 Hz, 2H), 8.09 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.01 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.91 (dd, J = 2.0, 8.6 Hz, 1H), 3.83-3.78 (m, 1H), 3.39-3.33 (m, 4H), 2.67-2.60 (m, 2H), 2.56-2.50 (m, 2H), 2.09 (s, 3H), 1.44 (d, J = 6.8 Hz, 3H). LCMS: (Método A) 384.2 (M+H), Rt. 1.87 min, 98.4% (Max). HPLC: (Método A) Tr. 1.76 min, 99.0% (Max).
- 10

Ejemplo 83: 6-(1-(4-(pirimidin-2-il)piperazin-1-il)ethyl)quinoxalina



- 15 A una solución agitada de 2-(piperazin-1-il)pirimidina clorhidrato (0.25 g, 1.52 mmol) en ACN seco (10 mL), DIPEA (0.9 mL, 4.9 mmol) e Intermediario 6 (0.29g, 1.52 mmol) se agregaron a t a y la mezcla de reacción se agitó a 80°C durante 16 h. Esto se enfrió hasta t a y se concentra. La mezcla cruda se disolvió en acetato de etilo (70 mL), se lava con agua (10 mL), salmuera (10 mL) y se seca sobre sulfato de sodio anhidro. Después de la evaporación de los solventes, el producto crudo se purificó por cromatografía instantánea para proporcionar el compuesto del título (sólido anaranjado). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 8.95-8.92 (m, 2H), 8.33 (d, J = 4.8 Hz, 2H), 8.09 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.00 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.92 (dd, J = 1.6, 8.8 Hz, 1H), 6.60 (t, J = 4.8 Hz, 1H), 3.77-3.71 (m, 5H), 2.60-2.55 (m, 2H), 2.45-2.35 (m, 2H), 1.44 (d, J = 6.8 Hz, 3H). LCMS: (Método A) 321.0 (M+H), Rt. 2.01 min, 98.45% (Max). HPLC: (Método A) Tr. 1.92 min, 99.1% (Max).
- 20

Ejemplo 84: (2-(4-(1-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)ethyl)piperazin-1-il)tiazol-4-il)metanamina (Ejemplo de referencia)



25

*Etapa 1: 2-(4-(1-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)ethyl)piperazin-1-il)-4-(clorometil)tiazol*

- A una solución agitada del Ejemplo 29 (1 g, 2.88 mmol) en DCM seco a 0°C, cloruro de tionilo (0.4 mL, 8.64 mmol, spectrochem) se agregó gota a gota. La mezcla de reacción se agitó a t a durante 2 h. Esto se concentró entonces y el producto crudo resultante se usó sin purificación adicional. Rendimiento: cuantitativo (1.2 g, sólido rosa). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 7.73-7.35 (m, 1H), 7.31-6.95 (m, 2H), 6.05 (s, 2H), 5.74 (s, 1H), 5.01-4.96 (m, 1H), 4.46 (s,
- 30

1H), 3.97-3.58(m, 4H), 3.35-3.07 (m, 4H), 1.21((d,  $J = 8.8\text{Hz}$ , 3H). LCMS: (Método A) 362.0 (M-H), Rt. 2.45min, 77.9% (Max).

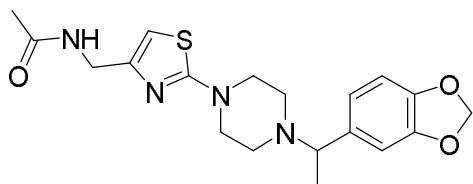
*Etapa 2: 4-(azidometil)-2-(4-(1-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)etil)piperazin-1-il)tiazol*

A una solución agitada de 2-(4-(1-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)etil)piperazin-1-il)-4-(clorometil)tiazol (1.2 g, 3.28 mmol) en DCM seco a 0°C, sodio azida (0.32 g, 4.9 mmol, spectrochem) se agregó en porción. La mezcla resultante se calentó a 80°C durante 12h. Esto se concentró entonces. El residuo se disolvió en DCM (50 mL), se lava con agua (15 mL) y se seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Después de la evaporación de los solventes, el producto crudo se usó sin purificación adicional. Rendimiento: (1.1 g, líquido incoloro). LCMS: (Método A) 373.0 (M+H), Rt. 2.96 min, 78.9% (Max).

*Etapa 3: (2-(4-(1-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)etil)piperazin-1-il)tiazol-4-il)metanamina*

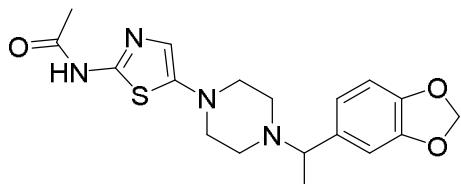
- 10 A una solución agitada de 4-(azidometil)-2-(4-(1-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)etil)piperazin-1-il)tiazol (1.1 g, 2.95 mmol) en THF (18 mL) y agua (2 mL), trifenilfosfina (1.16 g, 4.4 mmol, spectrochem) se agregó en porciones y la mezcla resultante se calentó a 60°C durante 12 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío. El residuo se disolvió en DCM (25 mL), se lava con agua (10 mL) y se seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Después de la evaporación de los solventes, el producto crudo se purificó por MD Autoprep (Método B) (sólido blanco opaco). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 6.88 (t,  $J = 2.4\text{Hz}$ , 2H), 6.86-6.83(m, 1H), 6.75 (d,  $J = 8.0\text{ Hz}$ , 1H), 5.98 (m, 2H), 3.70 (s, 2H), 3.40 (t,  $J = 6.8\text{Hz}$ , 1H), 3.33-3.28 (m, 4H), 2.42-2.37 (m, 4H), 1.90 (s, 2H), 1.26 (d,  $J = 6.8\text{Hz}$ , 3H). LCMS: (Método A) 347.0 (M+H), Rt. 2.59 min, 98.65% (Max). HPLC: (Método A) Tr. 1.86 min, 98.9% (Max).
- 15

Ejemplo 85: N-((2-(4-(1-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)etil)piperazin-1-il)tiazol-4-il)methyl)acetamida (Ejemplo de referencia)



- 20 A una solución del Ejemplo 84 (0.08 g, 0.23 mmol) en diclorometano seco (5 mL), piridina (0.01 mL, 0.11 mmol, spectrochem) y anhídrido acético (0.01mL, 0.11mmol, spectrochem) se agregaron y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 12h. Esto se concentró. El residuo crudo se disolvió en DCM (15 mL), se lava con agua (5 mL) y se seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Después de la evaporación de los solventes, el producto crudo se purificó por MD Autoprep (Método C) (sólido blanco opaco). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.00 (s, 1H), 6.90 (s, 1H), 6.77 (s, 2H), 5.97 (s, 2H), 5.77 (s, 1H), 4.43 (d,  $J = 4.6\text{ Hz}$ , 2H), 3.48 (t,  $J = 3.6\text{ Hz}$ , 5H), 2.56 (s, 4H), 2.00 (s, 3H), 1.41 (s, 3H). LCMS: (Método A) 389.2 (M+H), Rt. 2.02 min, 94.37% (Max). HPLC: (Método A) Tr. 1.94 min, 92.8% (Max).
- 25

Ejemplo 86: N-(5-(4-(1-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)etil)piperazin-1-il)tiazol-2-il)acetamida



*Etapa 1: 5-(4-(1-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)etil)piperazin-1-il)tiazol-2-amina*

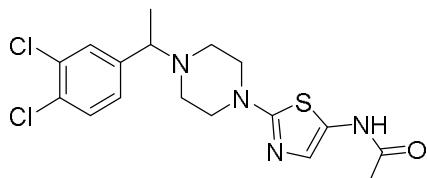
- 30 El compuesto del título se sintetizó siguiendo el procedimiento general D, usando Intermediario 2 y 2-amino-5-bromo tiazol, sal de bromhidrato como materiales de partida. Rendimiento: 66% (0.85 g, sólido blanco). LCMS: (Método A) 333.0 (M+H), Rt. 1.99 min, 57.8% (Max).

**Etapa 2: N-(5-(4-(1-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)ethyl)piperazin-1-il)tiazol-2-il)acetamida**

El compuesto del título se sintetizó por medio del mismo procedimiento como se describe por el Ejemplo 44, usando 5-(4-(1-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)ethyl)piperazin-1-il)tiazol-2-amina como material de partida (sólido blanco opaco). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 11.68 (s, 1H), 6.89 (s, 1H), 6.85 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.76 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.57 (s, 1H), 5.99 (s, 2H), 3.38-3.33 (m, 1H), 3.02-2.92 (m, 4H), 2.50-2.43 (m, 4H), 2.06 (s, 3H), 1.27 (d, J = 6.4 Hz, 3H). LCMS: (Método A) 375.0 (M+H), Rt. 2.49 min, 97.9% (Max). HPLC: (Método A) Tr. 2.41 min, 97.5% (Max).

5

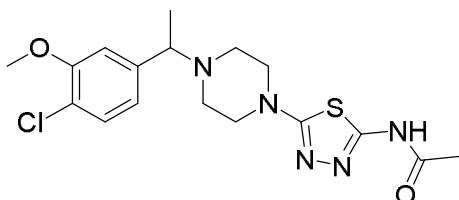
Ejemplo 87: N-(2-(4-(1-(3,4-Diclorofenil)ethyl)piperazin-1-il)tiazol-5-il)acetamida (Ejemplo de referencia)



El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento general D, usando Intermediario 22 e Intermediario 2 como materiales de partida. El producto crudo se purificó por cromatografía de columna (sólido amarillo). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 11.68 (s, 1H), 7.61-7.57 (m, 2H), 7.33 (dd, J = 8.4, 1.6 Hz, 1H), 6.58 (s, 1H), 3.53 (q, J = 6.8 Hz, 1H), 2.99-2.96 (m, 4H), 2.44-2.41 (m, 4H), 2.06 (s, 3H), 1.29 (d, J = 6.8 Hz, 3H). LCMS: (Método A) 399.0 (M+H), Rt. 3.26 min, 97.0% (Max), 96.7% (220nm). HPLC: (Método A) Tr. 3.16 min, 97.5% (Max).

10

Ejemplo 88: N-(5-(4-(1-(4-cloro-3-metoxifenil)ethyl)piperazin-1-il)-1,3,4-tiadiazol-2-il)acetamida (Ejemplo de referencia)



15

**Etapa 1: 4-cloro-N,3-dimetoxi-N-metilbenzamida**

A una solución agitada de ácido 4-cloro-3-metoxi benzoico (2 g, 10.7 mmol) en DCM seco (20 mL), trietilamina (4.4 mL, 32.1 mmol), N,O-dimetilhidroxilamina, clorhidrato (1.15 g, 11.7 mmol), anhídrido propilfosfónico (T<sub>3</sub>P) se agregaron sucesivamente a 0°C. La mezcla resultante se agitó durante la noche a ta. Este se diluyó con etilacetato (50 mL), se lava con agua y se seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro. Despues de la evaporación de los solventes, el producto crudo resultante se purificó por cromatografía instantánea (40 %EtOAc en Hexano), proporcionando el compuesto del título. Rendimiento: 73% (1.8 g, líquido café pálido). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 7.49 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.30 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.18-7.15 (m, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.56 (s, 3H), 3.25 (s, 3H). LCMS: (Método A) 230.0 (M+H), Rt. 3.43 min, 94.92% (Max).

20

**Etapa 2: 1-(4-cloro-3-metoxifenil)etan-1-ona**

25

A una solución agitada de 4-cloro-N,3-dimetoxi-N-metilbenzamida (2 g, 8.70 mmol) en tetrahidrofurano seco (20 mL), bromuro de metil magnesio (3 M en Et<sub>2</sub>O, 5.8 mL, 17.4 mmol) se agregó gota a gota a 0°C y la mezcla resultante se agitó a ta durante 1h. Esto se apagó con solución de cloruro de amonio saturado (10 mL) y extrajo con EtOAc (25 mL). La capa orgánica se lavó con salmuera (15 mL), se seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se concentra bajo vacío. El producto crudo se purificó por cromatografía de columna instantánea (45% EtOAc en hexano) para proporcionar el producto del título (sólido blanco). <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 7.71-7.60 (m, 1H), 7.52 (d, J = 8.0 Hz, 3=1H), 7.11 (s, 3H), 3.88 (s, 3H), 2.50 (s, 3H).

30

**Etapa 3: 1-(4-cloro-3-metoxifenil)etan-1-ol**

35

El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento general A iniciando con 1-(4-cloro-3-metoxifenil)etan-1-ona. El producto crudo resultante se usó sin purificación adicional. Rendimiento: 98% (0.44 g, sólido blanco). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 7.45 (d, J = 24.0 Hz, 1H), 6.91-6.90 (m, 2H), 4.58-4.42 (m, 1H), 3.88 (s, 3H), 1.48 (d, J = 8.0, 3H).

**Etapa 4: 1-cloro-4-(1-cloroetil)-2-metoxibenceno**

El compuesto del título se sintetizó usando el procedimiento general B, iniciando con 1-(4-cloro-3-metoxifenil)etan-1-ol. El producto crudo resultante se usó sin purificación adicional. Rendimiento: 88% (0.3 g, líquido incoloro).  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  7.43 (d,  $J$  = 8.2 Hz, 1H), 7.25 (d,  $J$  = 2.0 Hz, 1H), 7.10-7.07 (m, 1H), 5.38-5.36 (m, 1H), 3.88 (s, 3H), 1.80 (d,  $J$  = 6.8 Hz, 3H).

5

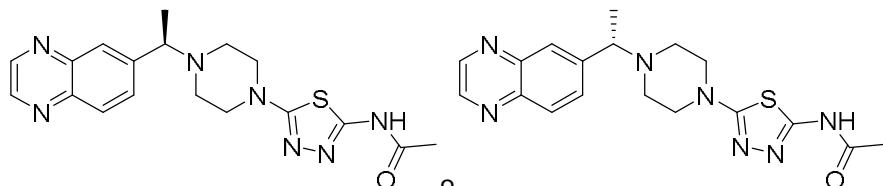
**Etapa 5: N-(5-(4-(1-(4-cloro-3-metoxifenil)etil)piperazin-1-il)-1,3,4-tiadiazol-2-il)acetamida**

El compuesto del título se sintetizó por el siguiente procedimiento general D, usando 1-cloro-4-(1-cloroetil)-2-metoxibenceno e Intermediario 2 como materiales de partida. El producto crudo se purificó por cromatografía instantánea (8% MeOH en DCM) para proporcionar el compuesto del título (sólido blanco opaco).  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  12.02 (s, 1H), 7.37 (d,  $J$  = 8.4 Hz, 1H), 7.09 (d,  $J$  = 1.2 Hz, 1H), 6.92 (d,  $J$  = 1.2, 8.4 Hz, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.49 (q,  $J$  = 6.4 Hz, 1H), 3.35 (t,  $J$  = 4.8 Hz, 4H), 2.46-2.42 (m, 4H), 2.10 (s, 3H), 1.31 (d,  $J$  = 6.8 Hz, 3H). LCMS: (Método A) 396.0 (M+H), Rt. 2.86 min, 98.8% (Max). HPLC: (Método A) Tr. 2.83 min, 98.9% (Max).

10

Ejemplo 89: (R)-N-(5-(4-(1-(quinoxalin-6-il)etil)piperazin-1-il)-1,3,4-tiadiazol-2-il)acetamida o (S)-N-(5-(4-(1-(quinoxalin-6-il)etil)piperazin-1-il)-1,3,4-tiadiazol-2-il)acetamida

15

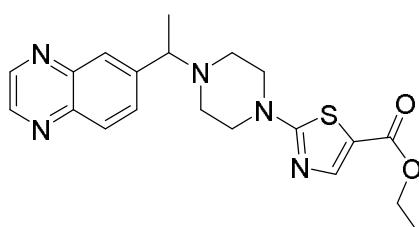


Los dos enantiómeros del Ejemplo 82 se prepararon por HPLC preparativa quirial (Método PF). El primer compuesto eluido tiene un tiempo de retención de 15.34 min (Método D) (sólido amarillo).  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 12.02 (s, 1H), 8.93 (d,  $J$ =6.8 Hz, 2H), 8.09 (d,  $J$ =8.8 Hz, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.91 (d,  $J$ =8.4 Hz, 1H), 3.80 (q,  $J$ =6.8 Hz, 1H), 3.39-3.37 (m, 4H), 2.63-2.60 (m, 2H), 2.47-2.46 (m, 2H), 2.09 (s, 3H), 1.43 (d,  $J$ =6.8 Hz, 3H). LCMS: (Método B) 384.2 (M+H), Rt. 1.88 min, 99.56% (Max). HPLC: (Método A) Tr. 1.77 min, 98.74% (Max). HPLC Quiral: (Método D) Tr. 15.34 min, 99.77%. El segundo compuesto eluido corresponde al Ejemplo 89 (sólido amarillo).  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 11.94 (s, 1H), 8.93 (dd,  $J$ =1.6,2.0 Hz, 2H), 8.09 (d,  $J$ =8.4 Hz, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.91 (dd,  $J$ =1.6, 2.0 Hz, 1H), 3.80 (q, 1H,  $J$ =6.8 Hz), 3.39-3.37 (m, 4H), 2.63-2.60 (m, 2H), 2.47 (m, 2H), 2.09 (s, 3H), 1.43 (d,  $J$ =6.8 Hz, 3H). LCMS: (Método B) 384.2 (M+H), Rt. 1.88 min, 99.62% (Max). HPLC: (Método A) Tr. 1.77 min, 99.50% (Max). HPLC Quiral: (Método D) Tr. 17.11 min, 99.08%.

20

Ejemplo 90: Etil-2-(4-(1-(quinoxalin-6-il)etil)piperazin-1-il)tiazol-5-carboxilato (Ejemplo de referencia)

25

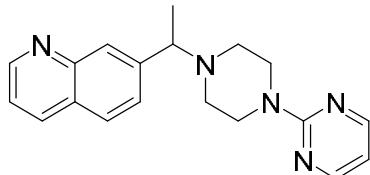


A una solución agitada de Intermediario 6 (0.5 g, 2.6 mmol) en ACN seco (18 mL), trietilamina (2.1 mL, 13.0 mmol, Spectrochem) e Intermediario 8 (1.08 g, 3.8 mmol) se agregaron y la mezcla resultante se calentó a 90°C durante 12h. Esto se concentró, se diluye con DCM (50 mL), se lava con agua (20 mL) y se seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro. Después de la evaporación de los solventes, el producto crudo resultante se purificó por cromatografía instantánea (4% metanol en DCM) para proporcionar el compuesto del título. Rendimiento: 58% (0.6 g, sólido blanco).  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  8.86 (s, 2H), 8.12 (d,  $J$  = 8.8 Hz, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.90 (d,  $J$  = 8.8 Hz, 1H), 7.87 (s, 1H), 4.30 (q,  $J$  = 7.2 Hz, 2H), 3.76 (d,  $J$  = 5.6 Hz, 1H), 3.59-3.58 (m, 4H), 2.71-2.70 (m, 2H), 2.60-2.59 (m, 2H), 1.51 (d,  $J$  = 6.0 Hz, 3H), 1.34 (t,  $J$  = 7.2 Hz, 3H). LCMS: (Método A) 398.2 (M+H), Rt. 2.61 min, 98.9% (Max). HPLC: (Método A) Tr. 2.64 min, 99.4% (Max).

30

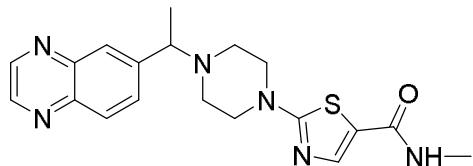
35

## Ejemplo 91: 7-(1-(4-(pirimidin-2-il)piperazin-1-il)etil)quinolina



A una solución agitada de 2-(piperazin-1-il)pirimidina (0.17g, 1.03 mmol) en DMF seco (10 mL), DIPEA (0.6 mL, 3.13 mmol) e Intermediario 9 (0.2g, 1.03 mmol) se agregaron a t a y la mezcla de reacción se agitó a 80°C durante la noche. Esto se enfrió hasta t a y se concentra. La mezcla resultante se diluyó en EtOAc (50 mL), se lava con agua (50 mL) y se seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro. Después de la evaporación de los solventes, el producto crudo se purificó por cromatografía instantánea para proporcionar el compuesto del título (sólido blanco opaco). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 8.88 (t, J = 2.8 Hz, 1H), 8.87-8.31 (m, 3H), 7.91-7.96 (m, 2H), 7.626-7.64 (m, 1H), 7.51-7.48 (m, 1H), 6.58 (t, J = 4.8 Hz, 1H), 3.66-3.72 (m, 5H), 2.53-2.56 (m, 2H), 2.37-2.43 (m, 2H), 1.42 (d, J = 6.8 Hz, 3H). LCMS: (Método A) 320.2 (M+H), Rt. 1.65 min, 99.0% (Max). HPLC: (Método A) Tr. 1.56 min, 98.7% (Max).

## Ejemplo 92: N-metil-2-(4-(1-(quinoxalin-6-il)etil)piperazin-1-il)tiazol-5-carboxamida (Ejemplo de referencia)

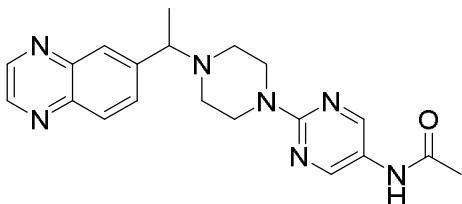
*Etapa 1: ácido 2-(4-(1-(quinoxalin-6-il)etil)piperazin-1-il)tiazol-5-carboxílico*

A una solución agitada del Ejemplo 90 (0.5g, 1.25 mmol) en dioxano (5 mL), NaOH (10% en agua, 2 mL) se agregó y la mezcla se agitó a t a durante 12h. Esto se neutralizó con 5 N HCl solution (25 mL) y extrajo con DCM (20 mL). La fase orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro. Después de la evaporación de los solventes, el producto crudo se usó sin purificación adicional. Rendimiento: 50% (0.2 g, aceite incoloro). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 10.9 (s, 1H), 9.92 (s, 1H), 8.86 (s, 2H), 3.22-3.17 (m, 4H), 3.02-2.78 (m, 4H), 2.06 (s, 3H). LCMS: (Método B) 370.0 (M+H), Rt. 1.90min, 67.5% (Max).

*Etapa 2: N-metil-2-(4-(1-(quinoxalin-6-il)etil)piperazin-1-il)tiazol-5-carboxamida*

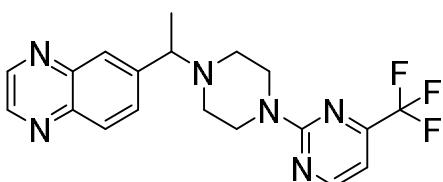
A una solución agitada de ácido 2-(4-(1-(quinoxalin-6-il)etil)piperazin-1-il)tiazol-5-carboxílico (0.2 g, 0.5 mmol) en DCM (10 mL), el DIPEA (0.5 mL, 2.0 mmol), metil amina (2 M en THF, spectrochem, 0.03 mL, 1.00 mmol) y HATU (0.29g, 0.7 mmol, spectrochem) se agregaron a 0°C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 12 h. La terminación de la reacción se vigiló por CCD. La mezcla de reacción se concentró bajo vacío, se diluye con DCM (25 mL), se lava con agua, salmuera y se seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro. Después de la evaporación de los solventes, el producto crudo se purificó por cromatografía instantánea para proporcionar el producto del título puro. Rendimiento: 50% (100 mg, de sólido blanco). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 8.94-8.93 (d, J=5.2Hz, 2H), 8.15-8.14 (d, J=4.4 Hz, 1H), 8.10-8.08 (d, J=8.8 Hz, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.92-7.90 (q, J=1.6 Hz, 1H), 7.71 (s, 1H), 3.82-3.81 (d, J=6.8Hz, 1H), 3.46-3.45 (d, J=4.8 Hz, 4H), 2.69-2.68 (d, J=4.4 Hz, 3H), 2.60 (t, J=6.4 Hz, 2H), 2.46 (s, 2H), 1.44-1.43 (d, J=6.8 Hz, 3H). LCMS: (Método A) 383.2 (M+H), Rt. 1.86 min, 99.1% (Max). HPLC: (Método A) Tr. 1.73 min, 99.3% (Max).

Ejemplo 93: N-(2-(4-(1-(quinoxalin-6-il)etil)piperazin-1-il)pirimidin-5-il)acetamida



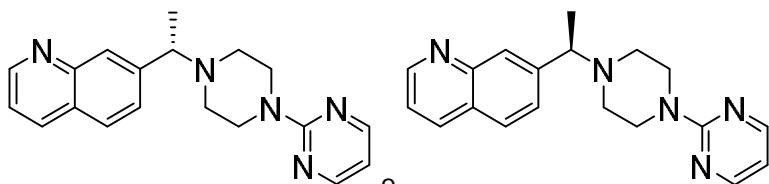
A una solución agitada de Intermediario 10 (0.66 g, 2.6 mmol) en DMF seco (10 mL), trietilamina (1.4 mL, 10.4 mmol, Spectrochem) e Intermediario 6 (0.5 g, 2.6 mmol) se agregaron y la mezcla resultante se calentó a 90°C durante 12 h. Esto se concentró y el residuo resultante se diluyó con DCM (25 mL), se lava con agua (10 mL) y se seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Después de la evaporación de los solventes, el producto crudo se purificó por MD Autoprep (Método B) para proporcionar el compuesto del título (sólido blanco opaco). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 9.80 (s, 1H), 8.91 (dd, J = 2, 7.4 Hz, 2H), 8.45 (s, 2H), 8.08 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.99 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.92-7.90 (m, 1H), 3.82 (d, J = 2Hz, 1H), 3.65 (m, 4H), 2.55-2.51 (m, 2H), 2.49-2.42 (m, 2H), 1.99 (s, 3H), 1.42 (d, J = 6.8Hz, 3H). LCMS: (Método A) 378.3 (M+H), Rt. 1.71 min, 99.83% (Max). HPLC: (Método A) Rt 1.80 min, 99.66% (Max).

- 5 Ejemplo 94: 6-(1-(4-(4-(trifluorometil)pirimidin-2-il)piperazin-1-il)ethyl)quinoxalina



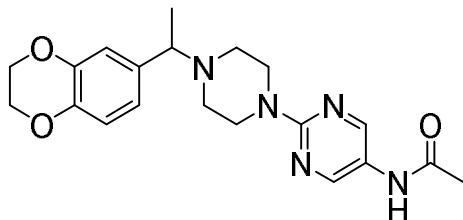
A una solución agitada de clorhidrato de 2-(piperazin-1-il)-4-(trifluorometil)pirimidina (699 mg, 2.6 mmol) en DMF (10 mL), TEA (1.4 mL, 10.38 mmol) e Intermediario 6 (500 mg, 2.6 mmol) se agregaron y la mezcla resultante se agitó a 90°C durante la noche. Esto se concentró bajo vacío y el residuo se disolvió en DCM (15 mL), se lava con agua (10 mL) y se seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhídrico. Después de la evaporación de los solventes, el producto crudo se purificó por cromatografía instantánea para proporcionar el compuesto del título (aceite café). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 8.92 (dd, J = 8.8, 1.6 Hz, 2H), 8.64 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 8.07 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.99 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.91 (d, J = 8.8, 1.6 Hz, 1H), 6.98 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 3.79-3.75 (m, 5H), 2.59-2.54 (m, 2H), 2.48-2.41 (m, 2H), 1.43 (d, J = 6.8 Hz, 3H). LCMS: (Método A) 389.30 (M+H), Rt. 3.09 min, 99.40% (Max). HPLC: (Método A) Rt 3.07 min, 99.89% (Max).

- 15 Ejemplo 95: (S)-7-(1-(4-(pirimidin-2-il)piperazin-1-il)ethyl)quinolona o (R)-7-(1-(4-(pirimidin-2-il)piperazin-1-il)ethyl)quinolina



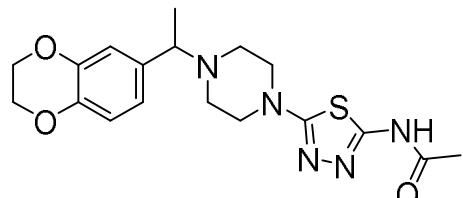
A una solución agitada de 1-(2-pirimidilpiperazina) (1.11 g, 6.8 mmol) en DMF seco (20 mL), DIPEA (3.66 mL, 20.28 mmol) e Intermediario 9 (1.3 g, 6.8 mmol) se agregaron y la mezcla de reacción se agitó a 80°C durante la noche. Esto se concentró bajo vacío y el crudo residue se disolvió en EtOAc (60 mL), se lava con agua (20 mL) y se seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhídrico. Después de la evaporación del solvente, el producto crudo se purificó por cromatografía instantánea seguido por HPLC preparativa quirala (Método PF) para separar ambos enantiómeros. Ejemplo 95 corresponde a la segunda fracción eluida (sólido amarillo pálido). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 8.89 (dd, J = 4.4, 1.6 Hz, 1H), 8.35-8.31 (m, 3H), 7.95 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.66 (dd, J = 8.4, 1.6 Hz, 1H), 7.49 (dd, J = 8.0, 4.0 Hz, 1H), 6.59 (t, J = 4.8 Hz, 1H), 3.72-3.68 (m, 5H), 2.56-2.51 (m, 2H), 2.43-2.37 (m, 2H), 1.42 (d, J = 6.8 Hz, 3H). LCMS: (Método A) 320.2 (M+H), Rt. 1.63 min, 99.56% (Max). HPLC: (Método A) Tr. 1.54 min, 99.3% (Max). HPLC Quirala: (Método D) Rt 12.96 min, 100%.

Ejemplo 96: N-(2-(4-(1-(2,3-Dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)etil)piperazin-1-il)pirimidin-5-il)acetamida



A una solución agitada de Intermediario 10 (320 mg, 1.24 mmol) en ACN seco (5 mL), DIPEA (3.66 mL, 20.28 mmol) e Intermediario 3 (270 mg, 1.36 mmol) se agregaron y la mezcla de reacción se agitó a 80°C durante la noche. Esto se concentró bajo vacío y el producto crudo se disolvió en EtOAc (30 mL), se lava con agua (10 mL) y se seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro. Después de la evaporación de los solventes, el producto crudo se purificó por cromatografía instantánea para proporcionar el compuesto del título (sólido amarillo pálido). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 9.79 (s, 1H), 8.44 (s, 2H), 6.76-6.74 (m, 3H), 4.19 (s, 4H), 3.61 (s, 4H), 2.38-2.31(m, 4H), 1.98 (s, 3H), 1.24 (d, J = 6.4 Hz, 3H). LCMS: (Método A) 384.2 (M+H), Rt. 2.27 min, 99.82% (Max). HPLC: (Método A) Tr. 2.26 min, 98.35% (Max).

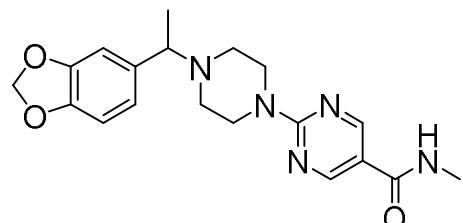
Ejemplo 97: N-(5-(4-(1-(2,3-Dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)etil)piperazin-1-il)-1,3,4-tiadiazol-2-il)acetamida



10

El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el mismo procedimiento como Ejemplo 96, usando Intermediario 7 e Intermediario 3 como materiales de partida. El producto crudo se purificó por cromatografía instantánea seguido por MD Autoprep (Método B) para dar el compuesto del título (sólido blanco opaco). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 12.02 (s, 1H), 6.80-6.74 (m, 3H), 4.21 (s, 4H), 3.37-3.33 (m, 5H), 2.43-2.39 (m, 4H), 2.09 (s, 3H), 1.26 (d, J = 6.8 Hz, 3H). LCMS: (Método A) 390.0 (M+H), Rt. 2.39 min, 98.62% (Max). HPLC: (Método A) Tr. 2.27 min, 97.05% (Max).

Ejemplo 98: 2-(4-(1-(Benzo[d][1,3]dioxol-5-il)etil)piperazin-1-il)-N-metilpirimidin-5-carboxamida



#### *Etapa 1: Etil 2-(metiltio)pirimidin-5-carboxilato*

A una solución agitada de etil 4-cloro-(2-metil tio pirimidina) 5-carboxilato (10 g, 42.9 mmol) en THF/ agua (8:2, 100 mL), polvo de zinc (14.0g, 0.21 mmol) seguido por t-BuOH (2 mL) se agregaron y la mezcla resultante se calentó a 90°C durante la noche. El final de la reacción se vigiló por LCMS. La mezcla se filtró a través de celite y se evapora bajo vacío. El producto crudo se disolvió en diclorometano (100 mL), se lava con agua (50 mL) y se seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Después de la evaporación de los solventes, el producto crudo se purificó por MD Autoprep (Método B) (líquido incoloro). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 9.03 (s, 2H), 4.35 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 2.58 (s, 3H), 1.33 (t, J = 7.08 Hz, 3H).LCMS: (Método A) 199.0 (M+H), Rt. 3.50 min, 99.7% (Max).

#### *Etapa 2: Etil 2-(metilsulfonil)pirimidin-5-carboxilato*

A una solución agitada de etil 2-(metiltio)pirimidin-5-carboxilato (2.8 g, 14.2 mmol) en tetrahidrofurano a 0°C, ácido 3-cloroperbenzoico (7.8 g, 60.7mmol, spectrochem) se agregó y la solución resultante se agitó a ta durante 3 h. Esto se

concentró. DCM se agregó y se lavó con agua (25 mL) y solución de bicarbonato de sodio al 10% (20 mL) y se seca sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . Después de la evaporación de los solventes, el producto crudo se purificó por cromatografía instantánea para proporcionar el producto del título. Rendimiento: 50.7 % (1.65 g, sólido blanco opaco). $^1\text{H}$  RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 9.48 (s, 2H), 4.43 (q,  $J = 7.0$  Hz, 2H), 3.48 (s, 3H), 1.37 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H), LCMS: (Método A) 230.9 (M+H), Rt. 2.33 min, 97.48% (Max).

5

*Etapa 3: Etil 2-(4-(1-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)etil)piperazin-1-il)pirimidin-5-carboxilato*

A una solución agitada de Intermediario 2 (1.87 g, 6.94 mmol) en acetonitrilo seco, carbonato de potasio (2.87g, 20.8 mmol, spectrochem) y etil 2-(metilsulfonil)pirimidin-5-carboxilato se agregaron y la mezcla resultante estuvo a t a durante 12 h. Esto se filtró a través de celite y se concentra. El diclorometano (25 mL) se agregó y la solución se lavó con agua, salmuera y se seca sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . Después de la evaporación de los solventes, el producto crudo se purificó por cromatografía de columna instantánea para proporcionar el compuesto del título (sólido blanco). $^1\text{H}$  RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 8.74 (s, 2H), 6.85 (t,  $J = 7.8$  Hz, 2H), 6.75 (d,  $J = 7.8$  Hz, 1H), 5.98 (s, 2H), 4.25 (q,  $J = 6.8$  Hz, 2H), 3.81 (s, 4H), 3.32 (s, 1H), 2.37-2.42 (m, 4H), 1.28 (d,  $J = 6.6$  Hz, 6H).LCMS: (Método A) 385.2 (M+H), Rt. 3.22 min, 98.88% (Max).

10 15 *Etapa 4: 2-(4-(1-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)etil)piperazin-1-il)pirimidin-5-carboxilato de litio*

A una solución agitada de etil 2-(4-(1-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)etil)piperazin-1-il)pirimidin-5-carboxilato (0.9 g, 2.34 mmol) en MeOH (2 mL), se agregó mezcla de THF (7 mL) y agua (1mL), hidróxido de litio (0.24 g, 5.85mmol, spectrochem) a 0°C. La mezcla resultante se agitó a t a durante 12 h. Esto se concentró y el producto crudo se usó sin purificación adicional. Rendimiento: 90% (0.52g, sólido blanco opaco).LCMS: (Método A) 357.0 (M+H), Rt. 2.38 min, 99.21% (Max).

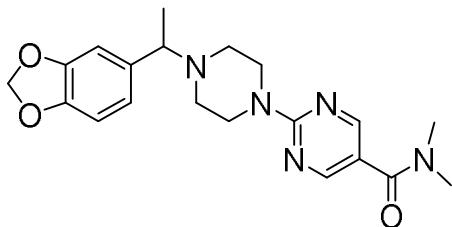
20

*Etapa 5: 2-(4-(1-(Benzo[d][1,3]dioxol-5-il)etil)piperazin-1-il)-N-metilpirimidin-5-carboxamida*

A una solución agitada de 2-(4-(1-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)etil)piperazin-1-il)pirimidin-5-carboxilato de litio (300 mg, 0.82 mmol) en DMF seco (5 mL), la metil amina (0.09 mL, 0.988 mmol, 2M en THF), DIPEA (0.45 mL, 2.47 mmol) y HATU (471 mg, 1.29 mmol) se agregaron y la mezcla resultante se agitó a t a durante 12 h. Esto se concentró bajo vacío y el producto crudo se diluyó con DCM (20 mL), se lava con agua (15 mL) y se seca sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro. Después de la evaporación de los solventes, el producto crudo se purificó por MD Autoprep (Método B) para dar el compuesto del título (sólido blanco opaco).  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  8.71 (s, 2H), 8.29 (q,  $J = 4.4$  Hz, 1H), 6.90 (d,  $J = 1.6$  Hz, 1H), 6.84 (d,  $J = 7.6$  Hz, 1H), 6.75 (dd,  $J = 8.0, 1.2$  Hz, 1H), 5.98 (m, 2H), 3.78-3.76 (m, 4H), 3.39 (q,  $J = 6.4$  Hz, 1H), 2.74 (d,  $J = 4.8$  Hz, 3H), 2.45-2.42 (m, 2H), 2.37-2.32 (m, 2H), 1.28 (d,  $J = 6.4$  Hz, 3H). LCMS: (Método A) 370.2 (M+H), Rt. 2.24 min, 97.69% (Max). HPLC: (Método A) Tr. 2.19 min, 99.52% (Max).

30

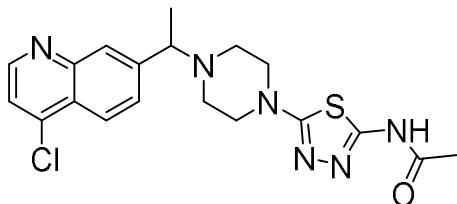
Ejemplo 99: 2-(4-(1-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)etil)piperazin-1-il)-N,N-dimetilpirimidin-5-carboxamida



El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el mismo protocolo como Ejemplo 98, usando dimetil amina (2 M en THF) como reactivo. El producto crudo se purificó por MD Autoprep (Método B) para proporcionar el compuesto del título (sólido blanco). $^1\text{H}$  RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  8.45 (s, 2H), 6.90 (d,  $J = 1.2$  Hz, 1H), 6.84 (d,  $J = 7.6$  Hz, 1H), 6.75 (dd,  $J = 8.0, 1.2$  Hz, 1H), 5.98 (m, 2H), 3.77-3.74 (m, 4H), 3.39 (q,  $J = 6.4$  Hz, 1H), 2.97 (s, 6H), 2.47-2.42 (m, 2H), 2.38-2.33 (m, 2H), 1.28 (d,  $J = 6.4$  Hz, 3H). LCMS: (Método A) 384.0 (M+H), Rt. 2.51 min, 99.94% (Max). HPLC: (Método A) Tr. 2.35 min, 99.85% (Max).

35

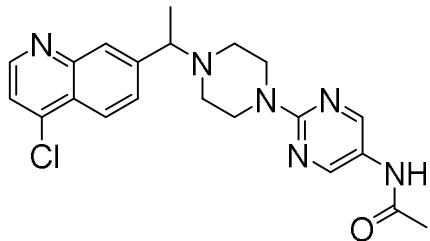
Ejemplo 100: N-(5-(4-(1-(4-cloroquinolin-7-il)etil)piperazin-1-il)-1,3,4-tiadiazol-2-il)acetamida



A una solución agitada de Intermediario 7 (231 mg, 0.88 mmol) en ACN seco (10 mL), DIPEA (0.5 mL, 2.64 mmol) e Intermediario 12 (200 mg, 0.88 mmol) se agregaron a t a y la mezcla de reacción se agitó a 90°C durante la noche. Esto se concentró bajo vacío y el producto crudo resultante se diluyó con DCM (25 mL), se lava con agua (10 mL), salmuera (10 mL) y se seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro. Después de la evaporación de los solventes, el producto crudo se purificó por MD Autoprep (Método B) para dar el compuesto del título (sólido blanco opaco). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 12.00 (s, 1H), 8.83 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 8.19 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.0 (br s, 1H), 7.81 (dd, J = 8.8, 1.6 Hz, 1H), 7.74 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 3.77 (q, J = 6.4 Hz, 1H), 3.38-3.35 (m, 4H), 2.67-2.59 (m, 4H), 2.08 (s, 3H), 1.42 (d, J = 6.4 Hz, 3H). LCMS: (Método A) 417.0 (M+H), Rt. 2.35 min, 96.55% (Max). HPLC: (Método A) Tr. 2.31 min, 96.43% (Max).

5  
10

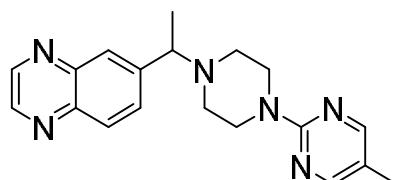
Ejemplo 101: N-(2-(4-(1-(4-cloroquinolin-7-il)etil)piperazin-1-il)pirimidin-5-il)acetamida



El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el mismo protocolo como se describe para el la síntesis del Ejemplo 100, usando Intermediario 10 e Intermediario 12 como materiales de partida. El producto crudo se purificó por MD Autoprep (Método B) para dar el compuesto del título (sólido blanco opaco). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 9.8 (s, 1H), 8.82 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 8.46 (s, 2H), 8.19 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.82 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.73 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 3.77 (q, J = 6.4 Hz, 1H), 3.67-3.65 (m, 4H), 2.53-2.41 (m, 4H), 1.99 (s, 3H), 1.41 (d, J = 6.8 Hz, 3H). LCMS: (Método A) 411.0 (M+H), Rt. 2.35 min, 97.54% (Max). HPLC: (Método A) Tr. 2.29 min, 98.92% (Max).

15

Ejemplo 102: 6-(1-(4-(5-Metilpirimidin-2-il)piperazin-1-il)etil)quinoxalina

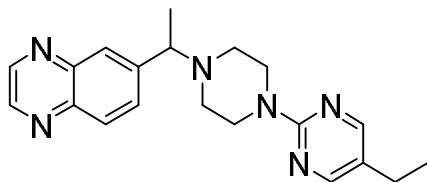


20

A una solución agitada de Intermediario 11 (600 mg, 2.16 mmol) en DMF seco (10 mL), TEA (1.2 mL, 8.66 mmol) y 2-cloro-5-metilpirimidina (280 mg, 2.16 mmol) se agregaron a t a y la mezcla de reacción se agitó a 90°C durante la noche. Esto se concentró bajo vacío y la mezcla cruda resultante se diluyó con EtOAc (40 mL), se lava con agua (10 mL), salmuera (10 mL) y se seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro. Después de la evaporación de los solventes, el producto crudo se purificó por cromatografía instantánea para dar el compuesto del título (aceite café). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 8.91 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 8.18 (s, 2H), 8.07 (s, J = 8.8 Hz 1H), 7.99 (s, 1H), 7.90 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 3.67-3.66 (m, 4H), 2.54-2.49 (m, 2H), 2.40-2.38 (m, 2H), 2.05 (s, 3H), 1.42 (d, J = 6.8 Hz, 3H). LCMS: (Método A) 335.2 (M+H), Rt. 2.14 min, 99.24% (Max). HPLC: (Método A) Tr. 2.21min, 99.26% (Max).

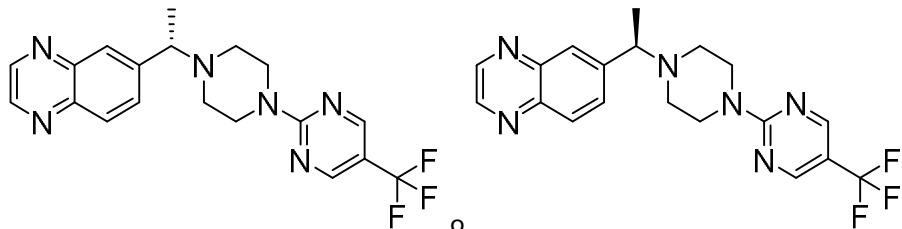
25  
30

Ejemplo 103: 6-(1-(4-(5-ethylpirimidin-2-il)piperazin-1-il)ethyl)quinoxalina



El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el mismo protocolo como se describe para la síntesis del Ejemplo 102, usando Intermediario 11 y 2-cloro-5-ethylpirimidina como materiales de partida. El producto crudo se purificó por cromatografía instantánea para dar el compuesto del título (aceite café).  $^1\text{H}$ RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  8.93 (d,  $J$  = 6.0 Hz, 2H), 8.18 (s, 2H), 8.07 (d,  $J$  = 8.4 Hz, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.92 (d,  $J$  = 8.4 Hz, 1H), 3.75 (q,  $J$  = 6.8 Hz, 1H), 3.69-3.66 (m, 4H), 2.52-2.50 (m, 2H), 2.41-2.39 (m, 4H), 1.41 (d,  $J$  = 6.8 Hz, 3H), 1.11 (t,  $J$  = 7.2 Hz, 3H). LCMS: (Método A) 349.2 (M+H), Rt. 2.47min, 98.68% (Max). HPLC: (Método A) Tr. 2.47min, 99.26% (Max).

Ejemplo 104: (S)-6-(1-(4-(5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)piperazin-1-il)ethyl)quinoxalina o (R)-6-(1-(4-(5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)piperazin-1-il)ethyl)quinoxalina

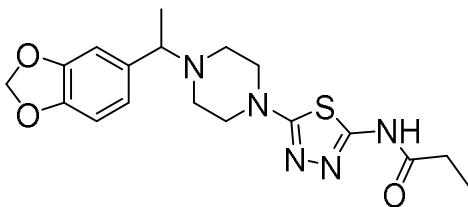


10

A una solución agitada de clorhidrato de 2-(piperazin-1-il)-5-(trifluorometil)pirimidina (500 mg, 1.86 mmol) en DMF seco (10 mL), TEA (1.3 mL, 5.58 mmol) e Intermediario 6 (394 mg, 2.05 mmol) se agregaron a ta y la mezcla de reacción se agitó a 90°C durante la noche. La mezcla de reacción se concentró bajo vacío y el residuo resultante se diluyó con EtOAc (30 mL), se lava con agua (10 mL), salmuera (10 mL) y se seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhídrico. Después de la evaporación de los solventes, el producto crudo se purificó por cromatografía instantánea seguido por HPLC preparativa quirial (Método PJ) para separar ambos enantiómeros. La segunda fracción eluída se concentró para dar el compuesto del título (sólido café pálido).  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  8.90 (dd,  $J$  = 6.8, 1.6 Hz, 2H), 8.65 (d,  $J$  = 0.8, Hz, 2H), 8.07 (d,  $J$  = 8.4 Hz, 1H), 7.99 (d,  $J$  = 1.6 Hz, 1H), 7.91 (d,  $J$  = 8.4 Hz, 1H), 3.83-3.77 (m, 5H), 2.59-2.43 (m, 4H), 1.42 (d,  $J$  = 6.8 Hz, 3H). LCMS: (Método A) 389.2 (M+H), Rt. 2.95min, 99.43% (Max). HPLC: (Método A) Tr. 2.99min, 99.71% (Max). HPLC Quiral: (Método F) Rt 17.91min, 99.63%.

15

Ejemplo 105: N-(5-(4-(1-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)ethyl)piperazin-1-il)-1,3,4-tiadiazol-2-il)propionamida

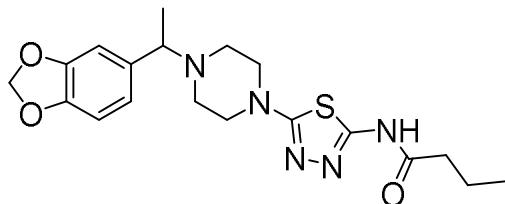


20

A una solución agitada del Ejemplo 41 (310 mg, 1.2 mmol) en DCM seco (10 mL), TEA (0.4 mL, 2.78 mmol) y cloruro de propionilo (94 mg, 1.02 mmol) se agregaron a 0°C y la mezcla resultante se agitó a ta durante la noche. La mezcla de reacción se concentró bajo vacío y el producto crudo resultante se purificó por cromatografía instantánea para dar el compuesto del título (sólido blanco).  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  11.96 (s, 1H), 6.83 (s, 1H), 6.83 (d,  $J$  = 8.0 Hz, 1H), 6.72 (d,  $J$  = 8.0 Hz, 1H), 5.98 (m, 2H), 3.34-3.32 (m, 5H), 2.51-2.37 (m, 6H), 1.28 (d,  $J$  = 6.8 Hz, 3H), 1.04 (d,  $J$  = 7.2 Hz, 3H). LCMS: (Método A) 390.0 (M+H), Rt. 2.57min, 99.27% (Max). HPLC: (Método A) Tr. 2.48 min, 99.7% (Max).

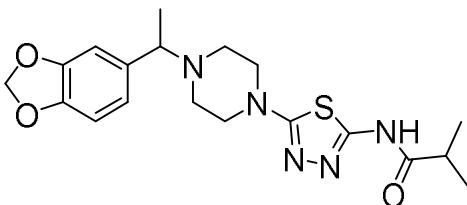
30

Ejemplo 106: N-(5-(4-(1-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)etil)piperazin-1-il)-1,3,4-tiadiazol-2-il)butiramida



El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el mismo protocolo como se describe para la síntesis del Ejemplo 105, usando cloruro de butirilo como agente acilante. El producto crudo resultante se purificó por cromatografía de columna instantánea seguido por MD Autoprep (Método B) para dar el compuesto del título (sólido blanco opaco).  
 5 <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 11.98 (s, 1H), 6.89 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 6.85 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.76 (dd, J = 8.0, 1.6 Hz, 1H), 5.98 (m, 2H), 3.39 (q, J = 5.6 Hz, 1H), 3.35-3.33 (m, 4H), 2.56-2.40 (m, 4H), 2.36 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 1.61-1.55 (m, 2H), 1.28 (d, J = 6.4 Hz, 3H), 0.86 (t, J = 7.2 Hz, 3H). LCMS: (Método A) 404.2 (M+H), Rt. 2.81 min, 97.58% (Max). HPLC: (Método A) Tr. 2.84 min, 99.12% (Max).

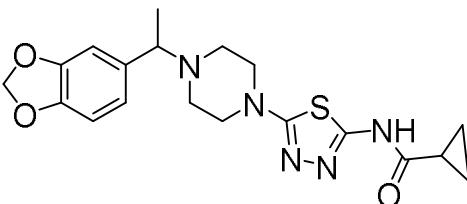
Ejemplo 107: N-(5-(4-(1-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)etil)piperazin-1-il)-1,3,4-tiadiazol-2-il)isobutiramida



10

El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el mismo protocolo como se describe para la síntesis del Ejemplo 105, usando cloruro de isobutirilo como agente acilante. El producto crudo se purificó por cromatografía instantánea para dar el compuesto del título (sólido blanco). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 11.99 (s, 1H), 6.89 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 6.85 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.76 (dd, J = 8.0, 1.2 Hz, 1H), 5.99 (m, 2H), 3.43 (q, J = 6.8 Hz, 1H), 3.80-3.33 (m, 4H), 2.72-2.65 (m, 1H), 2.44-2.32 (m, 4H), 1.28 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 1.09 (d, J = 6.8 Hz, 6H). LCMS: (Método A) 404.2 (M+H), Rt. 2.82min, 98.33% (Max). HPLC: (Método A) Tr. 2.75 min, 99.73% (Max).

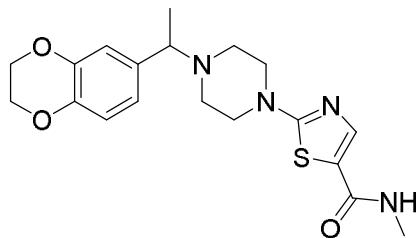
Ejemplo 108: N-(5-(4-(1-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)etil)piperazin-1-il)-1,3,4-tiadiazol-2-il)ciclo propancarboxamida



20

El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el mismo protocolo como se describe para la síntesis del Ejemplo 105, usando cloruro de ciclopropan carbonilo como agente acilante. El producto crudo se purificó por cromatografía instantánea seguido por MD Autoprep (Método B) para dar el compuesto del título (sólido blanco opaco). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 12.30 (s, 1H), 6.89 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 6.84 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.76 (dd, J = 8.0, 1.6 Hz, 1H), 5.99 (m, 2H), 3.39 (q, J = 6.4 Hz, 1H), 3.33-3.28 (m, 4H), 2.56-2.39 (m, 4H), 1.88-1.87 (m, 1H), 1.28 (d, J = 6.4 Hz, 3H), 0.90-0.83 (m, 4H). LCMS: (Método A) 402.2 (M+H), Rt. 2.63min, 99.66% (Max). HPLC: (Método A) Tr. 2.66 min, 99.76% (Max).

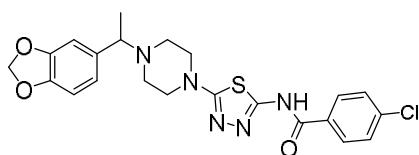
Ejemplo 109: 2-(4-(1-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)etil)piperazin-1-il)-N-metiltiazol-5-carboxamida (Ejemplo de referencia)



A una solución agitada de litio 2-(4-(1-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)ethyl)piperazin-1-il)tiazol-5-carboxilato (0.7 g, 18.37 mmol, Ejemplo 62, Etapa 2) en DMF seco (7 mL), metil amina (2M en THF, 1.3 mL, 27.55 mmol), HATU (0.83 g, 22.0 mmol) y DIPEA (0.9 mL, 55.1 mmol) se agregaron y la mezcla de reacción se agitó durante la noche a ta.

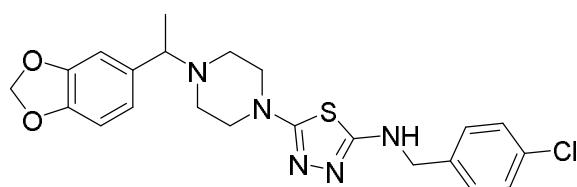
- 5 Esto se enfrió hasta ta y se concentra. El agua (15 mL) se agregó a la mezcla resultante y se extrajo con EtOAc (2 x 30 mL). La capa orgánica se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro. Después de la evaporación de los solventes, el producto crudo se purificó por HPLC MD Autoprep (Método B) para proporcionar el compuesto del título como sólido blanco opaco.  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  8.14 (q,  $J$  = 4.0, 1H), 7.70 (s, 1H), 6.77-6.74 (m, 3H), 4.40 (s, 4H), 3.39-3.38 (m, 5H), 2.67 (d,  $J$  = 4.4 Hz, 3H), 2.49-2.48 (m, 2H), 2.44-2.38 (m, 2H), 1.25 (d,  $J$  = 6.4 Hz, 3H). LCMS: (Método A) 389.2 (M+H), Rt. 2.26 min, 97.94% (Max). HPLC: (Método A) Tr. 2.23 min, 98.53% (Max).
- 10

Ejemplo 110: N-(5-(4-(1-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)ethyl)piperazin-1-il)-1,3,4-tiadiazol-2-il)-4-clorobenzamida



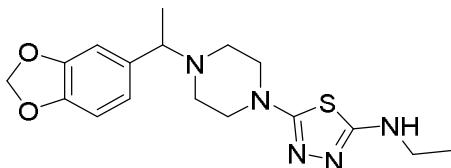
A una solución agitada del Ejemplo 41 (0.40 g, 1.2 mmol) en DCM seco (10 mL), TEA (0.4 mL, 0.45 mmol) y cloruro de 4-clorobenzoilo (0.28 g, 1.65 mmol) se agregaron a 0°C y la mezcla resultante se agitó durante la noche a ta. Esto se concentró bajo vacío y el producto crudo resultante se purificó por cromatografía instantánea para dar el compuesto del título (sólido blanco opaco).  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ ): 12.69 (s, 1H), 8.06 (d,  $J$  = 8.4 Hz, 2H), 7.60 (d,  $J$  = 8.8 Hz, 2H), 6.75-6.89 (m, 3H), 5.99 (t,  $J$  = 0.4 Hz, 2H), 3.39-3.42 (m, 5H), 2.42-2.45 (m, 4H), 1.28 (d,  $J$  = 6.80 Hz, 3H), LCMS: (Método A) 471.1 (M+H), Rt. 3.59min, 98.8% (Max). HPLC: (Método A) Tr. 3.56 min, 98.7% (Max).

- 20 Ejemplo 111: 5-(4-(1-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)ethyl)piperazin-1-il)-N-(4-clorobenzyl)-1,3,4-tiadiazol-2-amina



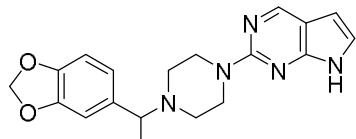
A una solución agitada del Ejemplo 41 (0.3 g, 0.90 mmol) en 1,2-dicloroetano seco (3 mL), el isopropóxido de titanio (0.8 mL, 2.71 mmol) y 4-clorobenzaldehído (0.19 g, 1.35mmol) se agregaron y la mezcla de reacción se puso a refluo por 8 h. Esto se enfrió hasta 0°C y borohidruro de sodio (0.17 g, 4.51mmol) se agregó y la mezcla se agitó a ta durante 2 h. Esto se concentró y agua (15 mL) se agregó al producto crudo resultante. Esto se extrajo con EtOAc (2 x 30 mL). La capa orgánica se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro. Después de la evaporación de los solventes, el producto crudo se purificó por HPLC MD Autoprep (Método B) para proporcionar el compuesto del título como sólido blanco opaco.  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  7.58 (t,  $J$  = 6.0 Hz, 1H), 7.39-7.32 (m, 4H), 6.86 (s, 1H), 6.83 (d,  $J$  = 8.0 Hz, 1H), 6.73 (d,  $J$  = 8.0 Hz, 1H), 6.97-6.97 (m, 2H), 4.33 (m, 2H), 3.32-3.21 (m, 1H), 3.19-3.16 (m, 4H), 2.43-2.21 (m, 4H), 1.25 (d,  $J$  = 6.4 Hz, 3H). LCMS: (Método B) 458.0 (M+H), Rt. 6.16 min, 96.93% (Max). HPLC: (Método A) Tr. 3.21min, 96.02% (Max).

Ejemplo 112: 5-(4-(1-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)ethyl)piperazin-1-il)-N-ethyl-1,3,4-tiadiazol-2-amina



El compuesto del título se sintetizó siguiendo el mismo procedimiento como el Ejemplo 111, usando acetaldehído (0.17 mL, 1.35 mmol) como material de partida. Después de la evaporación de los solventes, el producto crudo se purificó por cromatografía instantánea para proporcionar el compuesto del título como sólido blanco opaco. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 6.99 (t, J = 5.2 Hz, 1H), 6.88 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 6.84 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.74 (dd, J = 7.6, 1.2 Hz, 1H), 5.99-5.98 (m, 2H), 3.37(d, J = 6.4 Hz, 1H), 3.19-3.13 (m, 6H), 2.45-2.32 (m, 4H), 1.25 (d, J = 6.4 Hz, 3H), 1.11 (t, d, J = 6.8 Hz, 3H). LCMS: (Método A) 362.0 (M+H), Rt. 2.01 min, 96.31% (Max). HPLC: (Método A) Tr. 1.98 min, 94.56% (Max).

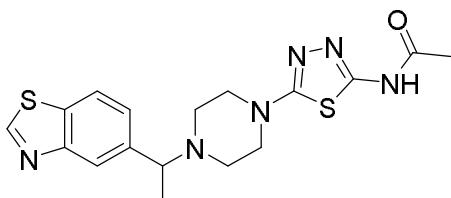
Ejemplo 113: 2-(4-(1-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)ethyl)piperazin-1-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina



10

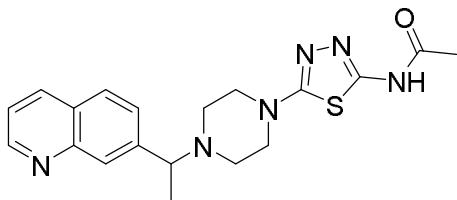
A una solución agitada de Intermediario 2 (0.3 g, 11.15 mmol) en NMP seco (3 mL), DIPEA (0.8 mL, 44.6 mmol) y 2-cloro-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (0.17 g, 11.15 mmol) se agregaron a t a y la mezcla de reacción se agitó a 220°C durante 6h en microondas. Esto se enfrió hasta t a y se concentra. La mezcla resultante se diluyó con EtOAc (30 mL), se lava con agua (10 mL) y se seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro. Después de la evaporación de los solventes, el producto crudo el cual se purificó por HPLC MD Autoprep (Método B) proporciona el compuesto del título (sólido blanco opaco). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 8.57 (s, 1H), 7.07(t, J = 2.8 Hz, 1H), 6.90 (s, 1H), 6.84 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.76(d, J = 8 Hz, 1H), 6.30 (m, 1H), 5.97 (dd, J = 3.2 Hz, 2H), 3.67 (t, J = 4.8 Hz, 4H), 3.37-3.35 (m, 1H), 2.45-2.44 (m, 2H), 2.38-2.36 (m, 2H), 1.28 (d, J = 76.4 Hz, 3H). LCMS: (Método A) 352.2 (M+H), Rt 2.10min, 99.36% (Max). HPLC: (Método A) Tr. 2.01min, 99.36% (Max).

20 Ejemplo 114: N-(5-(4-(1-(benzo[d]tiazol-5-il)ethyl)piperazin-1-il)-1,3,4-tiadiazol-2-il)acetamida



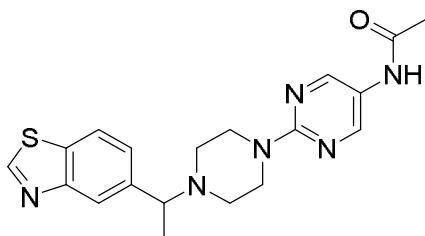
A una solución agitada de Intermediario 7 (0.5 g, 1.9 mmol) en DMF (5 mL), DIPEA (0.99 mL, 5.6 mmol) e Intermediario 17 (0.374 g, 1.9 mmol) se agregaron a 0-5°C. La mezcla de reacción se agitó a 100°C durante la noche. La terminación de la reacción se confirmó por CCD. La mezcla de reacción se evaporó a 50°C bajo presión reducida y se diluye con acetato de etilo (30 mL). La capa orgánica se lava con agua (10 mL), solución de salmuera (10 mL) y se seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Después de la evaporación de los solventes, el producto crudo se purificó por cromatografía instantánea (5-8% MeOH en DCM) para dar el compuesto del título (sólido café pálido). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 12.01 (s, 1H), 9.38 (s, 1H), 8.11 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.48 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 3.69-3.65 (m, 1H), 3.36 - 3.32 (m, 4H), 2.58-2.50 (m, 2H), 2.50-2.43 (m, 2H), 2.08 (s, 3H), 1.39 (d, J = 6.4 Hz, 3H). LCMS: (Método A) 389.0 (M+H), Rt. 2.17min, 99.5% (Max). HPLC: (Método A) Rt 2.04 min, 99.2% (Max).

Ejemplo 115: N-(5-(4-(1-(quinolin-7-il)ethyl)piperazin-1-il)-1,3,4-tiadiazol-2-il)acetamida



El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el protocolo usando por el Ejemplo 114, usando Intermediario 7 (0.39 g, 2.05 mmol) e Intermediario 9 (0.5 g, 2.6 mmol) como materiales de partida. El producto crudo se purificó por MD Autoprep (Método B) para proporcionar el compuesto del título como sólido blanco. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 12.03 (s, 1H), 8.9 (dd, J = 1.6, 4.4 Hz, 1H), 8.35 (t, J = 1.2 Hz, 1H), 7.96 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.65 (dd, J = 5.2, 6.8 Hz, 1H), 7.51 (dd, J = 4.4, 8.4 Hz, 1H), 3.76-3.71 (m, 1H), 3.39-3.35 (m, 4H), 2.62-2.58 (m, 2H), 2.48-2.45 (m, 2H), 2.09 (s, 3H), 1.43 (d, J = 6.8 Hz, 3H). LCMS: (Método B) 383.0 (M+H), Rt. 4.4 min, 96.3% (Max). HPLC: (Método B) Tr. 4.3 min, 95.4% (Max).

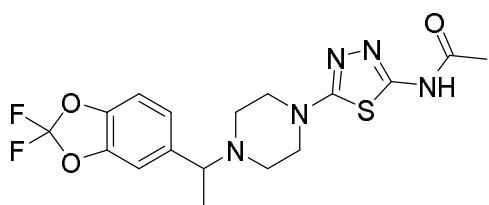
Ejemplo 116: N-(2-(4-(1-(benzo[d]thiazol-5-il)ethyl)piperazin-1-il)pirimidin-5-il)acetamida



10

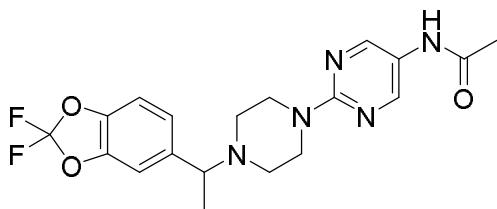
El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el protocolo usando por el Ejemplo 114, usando Intermediario 10 (0.5 g, 1.9 mmol) e Intermediario 17 (0.383 g, 1.9 mmol) como materiales de partida. El producto crudo se purificó por cromatografía instantánea (7% MeOH en DCM) seguido por HPLC MD Autoprep (Método B) para proporcionar el compuesto del título (sólido blanco opaco). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 9.81 (s, 1H), 9.38 (s, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.11 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.52-7.48 (m, 1H), 3.66-3.63 (m, 5H), 2.52-2.50 (m, 2H), 2.40-2.37 (m, 2H), 2.00 (s, 3H), 1.40 (d, J = 6.8 Hz, 3H). LCMS: (Método A) 383.0 (M+H), Rt. 2.17 min, 93.53% (Max). HPLC: (Método A) Tr. 2.05 min, 94.64% (Max).

Ejemplo 117: N-(5-(4-(1-(benzo[d]thiazol-5-il)ethyl)piperazin-1-il)-1,3,4-tiadiazol-2-il)acetamida



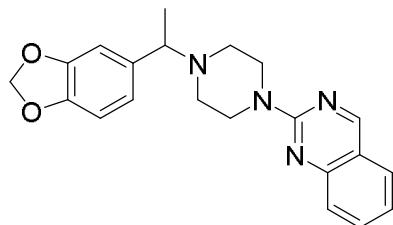
20 El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el protocolo usando por el Ejemplo 114, usando Intermediario 7 (0.5 g, 1.9 mmol) e Intermediario 18 (0.418 g, 1.9 mmol). El producto crudo se purificó por cromatografía instantánea (5-8% MeOH en DCM) para dar el compuesto del título (sólido café pálido). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 12.01 (s, 1H), 7.38-7.33 (m, 2H), 7.15 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 3.55-3.51 (m, 1H), 3.35-3.32 (m, 4H), 2.56-2.42 (m, 2H), 2.41-2.32 (m, 2H), 2.09 (s, 3H), 1.30 (d, J = 8.0 Hz, 3H). LCMS: (Método A) 412.3 (M+H), Rt. 3.06min, 99.3% (Max). HPLC: (Método A) Tr. 2.98min, 98.6% (Max).

Ejemplo 118: N-(5-(4-(1-(benzo[d]thiazol-5-il)ethyl)piperazin-1-il)-1,3,4-tiadiazol-2-il)acetamida



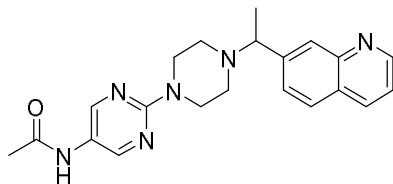
El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el protocolo usando por el Ejemplo 114, usando Intermediario 10 (0.5 g, 1.9 mmol) e Intermediario 18 (0.418 g, 1.9 mmol) como material de partida. El producto crudo se purificó por cromatografía instantánea (5-8% MeOH en DCM) para dar el compuesto del título (sólido café pálido). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 9.81 (s, 1H), 8.461 (s, 2H), 7.38-7.32 (m, 2H), 7.16 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 3.63 (t, J = 9.6 Hz, 4.8Hz, 4H), 3.50-3.47 (m, 1H), 2.50-2.43 (m, 2H), 2.36-2.32 (m, 2H), 1.99 (s, 3H), 1.30 (d, J = 6.8 Hz, 3H). LCMS: (Método A) 406.2 (M+H), Rt. 3.05min, 99.2% (Max). HPLC: (Método A) Tr. 2.98min, 99.6% (Max).

Ejemplo 119: 2-(4-(1-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)ethyl)piperazin-1-il)quinazolina



10 A una solución agitada de Intermediario 2 (0.3 g, 1.28 mmol) en DMF seco (10 mL), TEA (1.5 mL, 1.09 mmol) y 2-cloroquinazoline (0.5 g, 2.74 mmol) se agregaron a t a y la mezcla resultante se agitó a 80°C durante 12 h. Esto se enfrió hasta ta, y se concentra. El crudo residue se diluyó con diclorometano (50 mL), se lavó con salmuera (10 mL), y se seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro. Después de la evaporación de los solventes, el producto crudo se purificó por HPLC MD Autoprep (Método B) (sólido blanco opaco). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 9.17 (s, 1H), 7.81 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.70 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.47 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.25 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 6.90 (s, 1H), 6.84 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.76 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 5.98 (d, J = 2.4 Hz, 2H), 3.83 (t, J = 5.6 Hz, 4H), 3.38 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 2.37-2.40 (m, 4H), 1.23 (d, J = 2.4 Hz, 3H). LCMS: (Método A) 363.3 (M+H), Rt. 2.94 min, 99.0% (Max). HPLC: (Método A) Tr. 2.95min, 98.5% (Max).

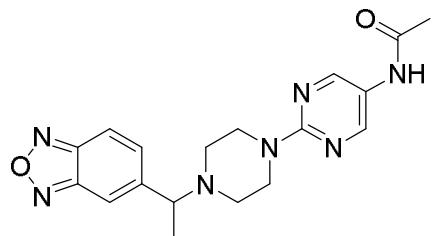
Ejemplo 120: N-(2-(4-(1-(quinolin-7-il)ethyl)piperazin-1-il)pirimidin-5-il)acetamida



20

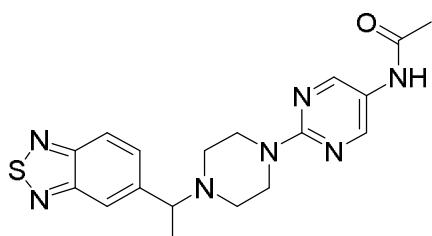
A una solución agitada de Intermediario 10 (0.72 g, 2.80 mmol) en ACN seco (10 mL), DIPEA (2 mL, 11.20 mmol) e Intermediario 9 (0.54 g, 2.80 mmol) se agregaron a t a y la mezcla de reacción se agitó durante la noche a 80°C. Esto se enfrió hasta ta y se concentra. La mezcla resultante se diluyó con EtOAc (50 mL), se lava con agua (15 mL) y se seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro. Después de la evaporación de los solventes, el producto crudo se purificó por cromatografía de columna instantánea para proporcionar el compuesto del título (sólido café). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 9.81 (s, 1H), 8.89-8.88 (m, 1H), 8.46 (s, 2H), 8.34 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.95 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.67-7.65 (m, 1H), 7.51-7.50 (m, 1H), 3.67-3.66 (m, 5H), 2.51-2.50 (m, 2H), 2.42-2.40 (m, 2H), 2.02 (s, 3H), 1.42 (d, J = 6.8 Hz, 3H). LCMS: (Método A) 377.2 (M+H), Rt. 1.42min, 99.10% (Max). HPLC: (Método A) Tr. 1.40 min, 96.61% (Max).

30 Ejemplo 121: N-(2-(4-(1-(benzo[c][1,2,5]oxadiazol-5-il)ethyl)piperazin-1-il)pirimidin-5-il)acetamida



A una solución agitada de Intermediario 10 (0.59 g, 2.68 mmol) en DMF seco (10 mL), TEA (1.4 mL, 10.7 mmol) e Intermediario 13 (0.5 g, 2.68 mmol) se agregaron a la y la mezcla de reacción se agitó a 90°C durante 12 h. Esto se enfrió hasta la y se concentra. El producto crudo se diluyó con diclorometano (50 mL), se lava con salmuera (10 mL) y se seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro. Despues de la evaporación de los solventes, el producto crudo se purificó por HPLC MD Autoprep (Método B) (sólido blanco opaco).<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 9.83 (s, 2H), 8.48 (s, 2H), 7.90 (s, 1H), 7.71 (dd, J = 1.2, 9.2 Hz, 1H), 3.63-3.68 (m, 5H), 2.39-2.50 (m, 4H), 2.01 (s, 3H), 1.37 (d, J = 6.4 Hz, 3H), LCMS: (Método A) 368.0 (M+H), Rt. 2.08 min, 98.5% (Max). HPLC: (Método A) Tr. 2.05 min, 95.9% (Max).

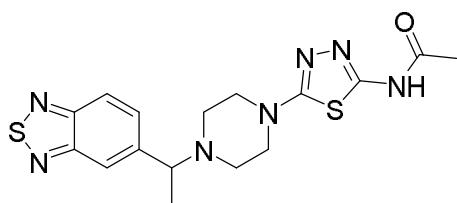
Ejemplo 122: N-(2-(4-(1-(benzo[c][1,2,5]tiadiazol-5-il)ethyl)piperazin-1-il)pirimidin-5-il)acetamida



10

El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el protocolo usando por el Ejemplo 114, usando Intermediario 10 (0.3 g, 1.16 mmol) e Intermediario 19 (0.323 g, 1.6 mmol) como material de partida. El producto crudo se purificó por cromatografía instantánea (7% MeOH en DCM) y luego de nuevo se purifica por HPLC MD Autoprep (Método C) para dar el compuesto del título (sólido blanco opaco).<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 9.81 (s, 1H), 8.46 (s, 2H), 8.05 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.79 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 3.69-3.65 (m, 5H), 2.55-2.53 (m, 2H), 2.43-2.38 (m, 2H), 1.99 (s, 3H), 1.40 (d, J = 6.4 Hz, 3H). LCMS: (Método A) 384.2 (M+H), Rt. 2.20 min, 97.23% (Max). HPLC: (Método A) Tr. 2.13 min, 98.37% (Max).

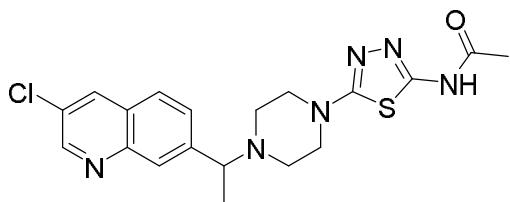
Ejemplo 123: N-(5-(4-(1-(benzo[c][1,2,5]tiadiazol-5-il)ethyl)piperazin-1-il)-1,3,4-tiadiazol-2-il)acetamida



20

El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el protocolo usando por el Ejemplo 114, usando Intermediario 7 (0.5 g, 1.8 mmol) e Intermediario 19 (0.527 g, 2.65 mmol) como materiales de partida. El producto crudo se purificó por cromatografía instantánea (7% MeOH en DCM) para dar el compuesto del título (sólido café pálido).<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 12.03 (s, 1H), 8.05 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.80 (dd, J = 9.2, 1.2 Hz, 1H), 3.77-3.72 (m, 1H), 3.39-3.34 (m, 4H), 2.63-2.59 (m, 2H), 2.53-2.46 (m, 2H), 2.09 (s, 3H), 1.41 (d, J = 6.4 Hz, 3H). LCMS: (Método A) 390.0 (M+H), Rt. 2.19 min, 99.17% (Max). HPLC: (Método A) Tr. 2.13 min, 98.91% (Max).

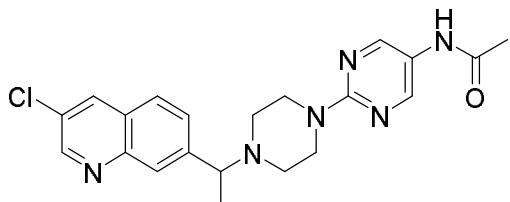
Ejemplo 124: N-(5-(4-(1-(benzo[c][1,2,5]tiadiazol-5-il)ethyl)piperazin-1-il)-1,3,4-tiadiazol-2-il)acetamida



El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el protocolo usando por el Ejemplo 114, usando Intermediario 7 (0.250 g, 0.9 mmol) e Intermediario 20 (0.30 g, 1.3 mmol) como materiales de partida. El producto crudo se purificó por cromatografía instantánea (7% MeOH en DCM) para dar el compuesto del título (sólido café pálido).<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 12.02 (s, 1H), 8.88-8.87 (m, 1H), 8.56-8.55 (m, 1H), 7.98-7.95 (m, 2H), 7.72 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 3.75 (q, J = 6.8 Hz, 1H), 3.37 (t, J = 4.4 Hz, 4H), 2.61-2.58 (m, 2H), 2.51-2.45 (m, 2H), 2.09 (s, 3H), 1.41 (d, J = 6.8 Hz, 3H). LCMS: (Método A) 417.0 (M+H), Rt. 2.65 min, 98.42% (Max). HPLC: (Método A) Tr. 2.58 min, 98.73% (Max).

5

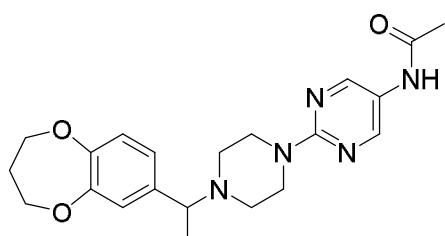
Ejemplo 125: N-(2-(4-(1-(3-chloroquinolin-7-il)ethyl)piperazin-1-il)pirimidin-5-il)acetamida



10 El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el protocolo usando por el Ejemplo 114, usando Intermediario 10 (0.250 g, 0.9 mmol) e Intermediario 20 (0.307 g, 1.3 mmol) como materiales de partida. El producto crudo se purificó por HPLC MD Autoprep (Método B) para dar el compuesto del título (sólido café pálido).<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 9.81 (s, 1H), 8.87 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.55 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.46 (s, 2H), 7.97-7.95 (m, 2H), 7.73 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 3.70-3.65 (m, 5H), 2.50-2.41 (m, 2H), 2.42-2.37 (m, 2H), 2.00 (s, 3H), 1.41 (d, J = 6.4 Hz, 3H). LCMS: (Método A) 411.2 (M+H), Rt. 2.60 min, 99.12% (Max). HPLC: (Método A) Tr. 2.59 min, 98.33% (Max).

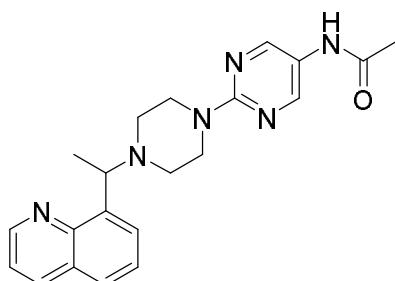
15

Ejemplo 126: N-(2-(4-(1-(3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]dioxepin-7-il)ethyl)piperazin-1-il)pirimidin-5-il)acetamida



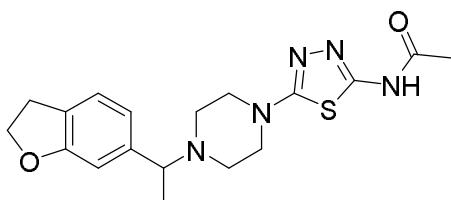
20 El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el mismo protocolo como se describe para la síntesis del Ejemplo 121, usando Intermediario 14 e Intermediario 10 como materiales de partida. El producto crudo se purificó por HPLC MD Autoprep (Método C) (sólido blanco opaco).<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 9.80 (s, 1H), 8.45 (s, 2H), 6.88 (d, J = 4.8 Hz, 3H), 4.10-4.08 (m, 3H), 3.37-3.38 (m, 2H), 3.32-3.29 (m, 4H), 2.49-2.48 (m, 2H), 2.46-2.44 (m, 2H), 2.07-2.01 (m, 2H), 1.99 (s, 3H), 1.24 (d, J = 6.4 Hz, 3H). LCMS: (Método A) 397.3 (M+H), Rt. 2.43 min, 98.43% (Max). HPLC: (Método A) Tr. 2.41 min, 97.8% (Max).

Ejemplo 127: N-(2-(4-(1-(quinolin-8-il)ethyl)piperazin-1-il)pirimidin-5-il)acetamida



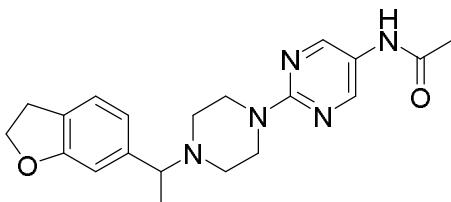
A una solución agitada de Intermediario 10 (0.4 g, 1.57 mmol) en DMF seco (10 mL), DIPEA (0.8 mL, 3.13 mmol) e Intermediario 15 (0.3 g, 1.57 mmol) se agregaron a t a y la mezcla de reacción resultante se agitó a 80°C durante 12 h. Esto se enfrió hasta t a y se concentra. El producto crudo se diluyó con diclorometano (50 mL), se lava con salmuera (10 mL) y se seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhídrico. Después de la evaporación de los solventes, el producto crudo se purificó por cromatografía de columna instantánea para proporcionar el compuesto del título (sólido blanco opaco). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 9.81 (s, 1H), 8.91 (dd, J = 4.0, 1.6 Hz, 1H), 8.46 (s, 2H), 8.37 (dd, J = 8.0, 1.6 Hz, 1H), 7.92 (d, J = 6.8 Hz 1H), 7.86 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.66-7.62 (m, 1H), 7.54 (dd, J = 8.0, 4.0 Hz, 1H), 4.98 (q, J = 6.4 Hz, 1H), 3.66-3.65 (m, 4H), 2.57-2.42 (m, 4H), 2.01 (s, 3H), 1.38 (d, J = 6.4 Hz, 3H). LCMS: (Método A) 377.2 (M+H), Rt. 2.47 min, 98.0% (Max). HPLC: (Método A) Tr. 2.43 min, 97.5% (Max).

Ejemplo 128: N-(5-(4-(1-(2,3-dihidrobenzofuran-6-il)ethyl)piperazin-1-il)-1,3,4-tiadiazol-2-il)acetamida



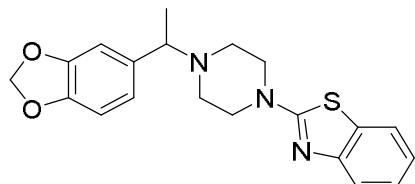
El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el protocolo usando por el Ejemplo 114, usando Intermediario 7 (0.3 g, 1.14 mmol) e Intermediario 21 (0.269 g, 1.48 mmol) como materiales de partida. El producto crudo se purificó por cromatografía instantánea (7% MeOH en DCM) seguido por HPLC MD Autoprep (Método B) para dar el compuesto del título (sólido blanco opaco). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 12.02 (s, 1H), 7.12 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.76 (d, J = 87.6 Hz, 1H), 6.71(s, 1H), 4.51 (t, J = 8.4 Hz, 2H), 3.39-3.28 (m, 5H), 3.14 (t, J = 8.4 Hz, 2H), 2.42-2.39 (m, 4H), 2.09 (s, 3H), 1.28 (d, J = 6.4 Hz, 3H). LCMS: (Método A) 374.2 (M+H), Rt. 2.34 min, 99.62% (Max). HPLC: (Método A) Tr. 2.32 min, 96.03% (Max).

Ejemplo 129: N-(2-(4-(1-(2,3-dihidrobenzofuran-6-il)ethyl)piperazin-1-il)pirimidin-5-il)acetamida



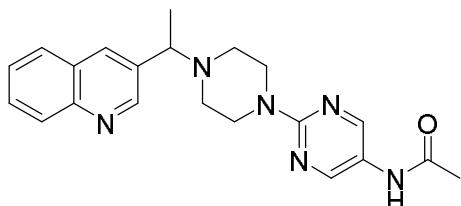
El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el protocolo usando por el Ejemplo 114, usando Intermediario 10 (0.3 g, 1.16 mmol) e Intermediario 21 (0.274 g, 1.51 mmol) como materiales de partida. El producto crudo se purificó por cromatografía instantánea (10% MeOH en DCM) seguido por HPLC MD Autoprep (Método B) para dar el compuesto del título (sólido blanco opaco). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 9.80 (s, 1H), 8.45 (s, 2H), 7.13 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.75-6.70 (m, 1H), 4.49 (t, J = 8.4 Hz, 2H), 3.63-3.61 (m, 4H), 3.12 (t, J = 8.4 Hz, 3H), 2.44-2.30 (m, 4H), 1.99 (s, 3H), 1.26 (d, J = 6.4 Hz, 3H). LCMS: (Método A) 368.3 (M+H), Rt. 2.34 min, 99.74% (Max). HPLC: (Método A) Tr. 2.33 min, 99.52% (Max).

## Ejemplo 130: 2-(4-(1-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)etil)piperazin-1-il)benzo[d]tiazol (Ejemplo de referencia)



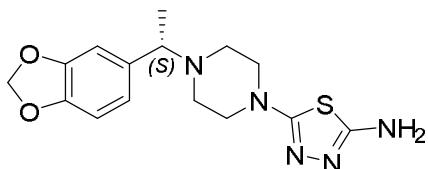
A una solución agitada de Intermediario 2 (0.5 g, 2.13 mmol) en DMF seco (10 mL), DIPEA (0.8 mL, 6.3 mmol) y 2-bromo benzotiazol (0.5 g, 2.13 mmol) se agregaron a ta y la mezcla de reacción se agitó a 90°C durante 12 h. Esto se enfrió hasta ta y se concentra. El producto crudo se diluyó con diclorometano (50 mL), se lava con salmuera (10 mL) y se seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro. Después de la evaporación de los solventes, el producto crudo se purificó por cromatografía instantánea para dar el compuesto del título. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 7.74 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 7.43 (d, J = 7.6Hz, 1H), 7.28-7.24 (m, 1H), 7.09-7.04 (m, 1H), 6.91 (d, J = 1.6Hz, 1H), 6.83 (d, J = 8Hz, 1H), 6.86-6.73 (m, 1H), 5.91 (d, J = 1.6 Hz, 2H), 3.56-3.51 (m, 4H), 3.44-3.36 (m, 1H), 2.47-2.41(m, 4H), 1.28 (d, J = 6.8 Hz, 3H). LCMS: (Método A) 368.2 (M+H), Rt. 3.34 min, 95.18% (Max). HPLC: (Método A) Tr. 3.34 min, 97.15% (Max).

## Ejemplo 131: N-(2-(4-(1-(quinolin-3-il)etil)piperazin-1-il)pirimidin-5-il)acetamida



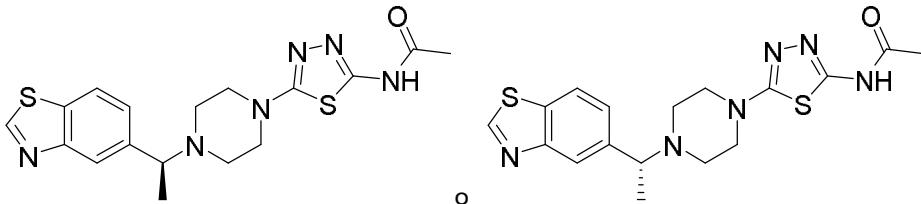
A una solución agitada de Intermediario 10 (0.5 g, 1.9 mmol) en DMF (5 mL), DIPEA (1.65 mL, 9.5 mmol) e Intermediario 23 (0.496 g, 2.59 mmol) se agregaron a 0-5°C. La mezcla de reacción se agitó a 100°C durante la noche. Esto se concentró entonces bajo presión reducida. El producto crudo se diluyó con DCM (100 mL), se lava con agua (2 x 25 mL) y se seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Después de la evaporación de los solventes, el producto crudo se purificó por cromatografía instantánea (7% MeOH en DCM). Esto se trituró con ACN (5 mL) y éter dietílico (2 x 15 mL) para dar el compuesto del título como sólido café pálido. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 9.81 (s, 1H), 8.93-8.91 (m, 1H), 8.459 (s, 2H), 8.24-8.22 (m, 1H), 7.99 (t, J = 8.0 Hz, 2H), 7.73-7.71 (m, 1H), 7.60-7.58 (m, 1H), 3.79-3.73 (m, 1H), 3.67-3.65 (m, 4H), 2.55-2.50 (m, 2H), 2.50-2.40 (m, 2H), 2.02 (s, 3H), 1.44 (d, J = 6.4 Hz, 3H). LCMS: (Método A) 377.2 (M+H), Rt. 1.80 min, 94.43% (Max). HPLC: (Método A) Tr. 1.82 min, 94.95% (Max).

## Ejemplo 132: (S)-5-(4-(1-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)etil)piperazin-1-il)-1,3,4-tiadiazol-2-amina



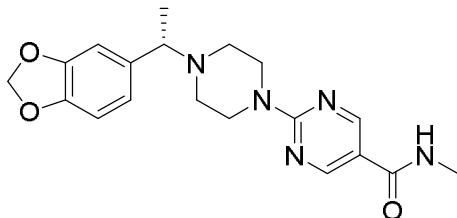
A una solución agitada de Intermediario 16 (3 g, 11.1 mmol) en ACN (30 mL), TEA (3.36 g, 33.3 mmol) y 5-bromo-1,3,4-tiadiazol-2-amina (2.19 g, 12.2 mmol) se agregaron a ta y la mezcla se calentó a 85°C durante la noche. La terminación de la reacción se confirmó por CCD. La mezcla de reacción se evaporó bajo vacío y el sólido crudo resultante se diluyó con agua (30 mL) y extrajo con EtOAc (3 x 30 mL). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (30 mL), se seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se evapora a 45°C bajo vacío. El producto crudo se purificó por cromatografía instantánea (7% MeOH en DCM) para dar el compuesto del título (sólido café pálido). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 6.88-6.83 (m, 2H), 6.76-6.74 (m, 1H), 6.46 (s, 2H), 5.91(d, J = 1.6Hz, 2H), 3.39-3.37(m, 1H), 3.20-3.17 (m, 4H), 2.46-2.30 (m, 4H), 1.25(d, J = 6.5Hz, 3H). LCMS: (Método A) 334.0 (M+H), Rt. 1.85 min, 96.47% (Max). HPLC: (Método A) Tr. 1.79 min, 96.77% (Max). HPLC Quiral: (Método D) Tr. 20.96 min, 100.00%

Ejemplo 133: (S)-N-(5-(4-(1-(benzo[d]tiazol-5-il)etil)piperazin-1-il)-1,3,4-tiadiazol-2-il)acetamida o ((R)-N-(5-(4-(1-(benzo[d]tiazol-5-il)etil)piperazin-1-il)-1,3,4-tiadiazol-2-il)acetamida



Los dos enantiómeros del Ejemplo 114 se prepararon por HPLC preparativa quirial (Método PF). Ejemplo 133  
5 corresponde a la segunda fracción eluida (sólido blanco opaco). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 12.01 (s, 1H), 9.34 (s, 1H), 8.12 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.50 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 3.67 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 3.37-3.35 (m, 4H), 2.56-2.57 (m, 4H), 2.09 (s, 3H), 1.40 (d, J = 6.8 Hz, 3H). LCMS: (Método A) 389.0 (M+H), Rt. 2.09 min, 96.5% (Max). HPLC:  
10 (Método A) Tr. 2.08 min, 97.4% (Max). HPLC Quiral: (Método D) Rt 15.28 min, 99.82%.

Ejemplo 134: (S)-2-(4-(1-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)etil)piperazin-1-il)-N-metilpirimidin-5-carboxamida



#### *Etapa 1: Etil (S)-2-(4-(1-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)etil)piperazin-1-il)pirimidin-5-carboxilato*

A una solución agitada de Intermediario 16 (1.87 g, 6.94 mmol) en acetonitrilo seco (10 mL), carbonato de potasio (2.87 g, 20.8 mmol, Spectrochem) y etil 2-(metilsulfonil) pirimidin-5-carboxilato (1.6 g, 6.94 mmol, síntesis descrita en el Ejemplo 98, etapas 1 y 2) se agregaron. La mezcla resultante se agitó a tasa durante 3 h. Esto luego se filtró a través de celite y se concentra. El producto crudo se diluyó con diclorometano (25 mL), se lava con agua y se seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhídrico. Despues de la evaporación del solvente, el producto crudo se purificó por cromatografía de columna instantánea para proporcionar el compuesto del título (sólido blanco). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 8.74 (s, 1H), 6.78-6.72 (m, 2H), 5.97 (s, 1H), 4.38-4.36 (m, 1H), 3.81 (s, 2H), 2.37-2.47 (m, 9H), 1.26 (d, J = 2.84 Hz, 3H), LCMS: (Método A) 385.2 (M+H), Rt. 3.22 min, 98.6% (Max).

#### *Etapa 2: (S)-2-(4-(1-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)etil)piperazin-1-il)pirimidin-5-carboxilato de litio*

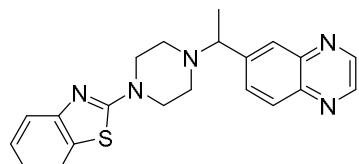
A una solución agitada de etil (S)-2-(4-(1-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)etil)piperazin-1-il)pirimidin-5-carboxilato (1.6 g, 17.5 mmol) en una mezcla de MeOH (2 mL), THF (7 mL) y agua (1mL), hidróxido de litio (0.431 g, 5.20 mmol, Spectrochem) se agregó a 0°C y la mezcla resultante se agitó a tasa durante 12 h. Esto se concentró y el producto resultante se tomó para la siguiente etapa sin ninguna purificación adicional. Rendimiento: 96% (0.61 g, sólido blanco opaco). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 8.61 (s, 1H), 6.81-6.88 (m, 4H), 5.97 (d, J = 1.8 Hz, 2H), 3.68 (d, J = 6.2 Hz, 2H), 3.22-3.21 (m, 1H), 2.28-2.35 (m, 6H), 1.26 (d, J = 8.9 Hz, 3H), LCMS: (Método A) 357.0 (M+H), Rt. 2.41 min, 97.1% (Max)

#### *Etapa 3: (S)-2-(4-(1-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)etil)piperazin-1-il)-N-metilpirimidin-5-carboxamida*

A una solución agitada de (S)-2-(4-(1-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)etil)piperazin-1-il)pirimidin-5-carboxilato de litio (0.3 g, 0.82 mmol) en DCM seco (10 mL), trietilamina (0.34 mL) y metilamina en THF (2 M, 1.6 mL, 3.32 mmol) se agregaron a 0°C. La mezcla de reacción se agitó a tasa durante 1h. El progreso de la reacción se vigiló por CCD. Despues de completar la reacción, la mezcla se diluyó con solución de bicarbonato de sodio al 10% (10 mL) y extrajo con DCM (20 mL). La capa orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se evapora hasta secarse. El producto crudo se purificó por cromatografía de columna instantánea. Rendimiento: 56% (0.17 g, sólido blanco opaco). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 8.71 (s, 2H), 8.28 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 6.90-6.83 (m, 2H), 6.77-6.75 (m, 1H), 5.98 (d, J = 2.0 Hz, 2H), 3.77 (t, J =

4.8 Hz, 4H), 3.41-3.38 (m, 1H), 2.74(d,  $J$  = 4.4 Hz, 3H), 2.38-2.33 (m, 4H), 1.28 (d,  $J$  = 6.8 Hz, 3H).LCMS: (Método A) 370.2 (M+H), Rt. 2.21 min, 98.9% (Max). HPLC: (Método A) Tr. 2.18 min, 99.3% (Max). HPLC Quiral: (Método G) Tr. 5.51 min, 100.00%

Ejemplo 135: 2-(4-(1-(quinoxalin-6-il)etil)piperazin-1-il)benzo[d]tiazol (Ejemplo de referencia)

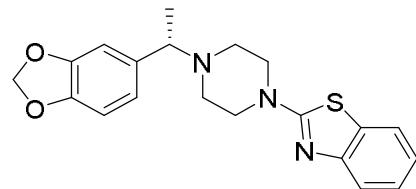


5

A una solución agitada de Intermediario 11 (0.26 g, 0.93 mmol) en DMF seco (3 mL), TEA (0.4 mL, 2.81 mmol) y 2-bromobenzotiazol (0.2 g, 0.93 mmol, bloques combinados) se agregaron a ta y la mezcla de reacción se agitó durante la noche a 95°C. Esto se enfrió hasta ta y se concetrara. A la mezcla resultante, se agregó agua (20 mL) y el producto se extrajo con EtOAc (2 x 40 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se concetraran. El producto crudo se purificó por cromatografía de columna instantánea para proporcionar el compuesto del título (sólido café). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 8.92 (d,  $J$ =4.0 Hz, 2H), 8.09 (d,  $J$ =8.8 Hz, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.92 (d,  $J$ =8.0 Hz, 1H), 7.73 (d,  $J$ =8.0 Hz, 1H), 7.42 (d,  $J$ =8.0 Hz, 1H), 7.25 (t,  $J$ =7.6 Hz, 1H), 7.04 (t,  $J$ =7.6 Hz, 1H), 3.83-3.81(m, 1H), 3.56 (t,  $J$ =4.8 Hz, 4H), 2.64-2.63 (m, 2H), 2.49 (m, 2H), 1.44 (d,  $J$ =6.8 Hz, 3H). LCMS: (Método A) 376.3 (M+H), Rt. 2.71 min, 99.382% (Max). HPLC: (Método A) Tr. 2.69min, 98.44% (Max).

10

Ejemplo 136: (S)-2-(4-(1-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)etil)piperazin-1-il)benzo[d]tiazol (Ejemplo de referencia)

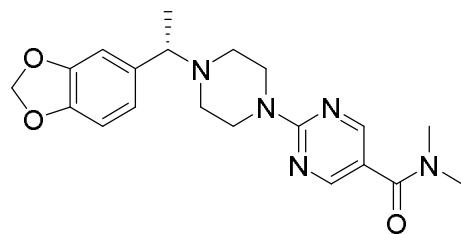


20

A una solución agitada de Intermediario 16 (0.3 g, 1.27 mmol) en DMF seco (10 mL), TEA (0.67 mL, 3.82 mmol) y 2-bromo benzotiazol (0.27 g, 1.27 mmol) se agregaron a ta y la mezcla de reacción se agitó a 90°C durante 12 h. Esto se enfrió hasta ta, se concetrara. La mezcla resultante se diluyó con diclorometano (50 ml), se lava con salmuera (10 ml) y se seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro. Después de la evaporación de los solventes, el producto crudo se purificó por cromatografía instantánea para dar el compuesto del título (sólido blanco opaco). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 7.74 (d,  $J$  = 7.6Hz, 1H), 7.43 (d,  $J$  = 8.0Hz, 1H), 7.27 (t, 1H), 7.05 (t,  $J$  = 7.6 Hz, 1H), 6.90 (s, 1H), 6.83 (d,  $J$  = 8.0 Hz, 1H), 6.77 (d,  $J$  = 8.4 Hz, 1H), 5.91 (d,  $J$  = 1.6 Hz, 2H), 3.53 (t,  $J$  = 7.6 Hz, 4H), 3.44-3.38 (m, 1H), 2.47-2.44 (m, 4H), 1.28 (d,  $J$  = 6.8 Hz, 3H).LCMS: (Método A) 368.0 (M+H), Rt. 3.28 min, 96.86% (Max).HPLC: (Método A) Tr. 3.33 min, 97.08% (Max). HPLC Quiral: (Método G) Tr. 8.00 min, 100.00%

25

Ejemplo 137: (S)-2-(4-(1-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)etil)piperazin-1-il)-N,N-dimetilpirimidin-5-carboxamida

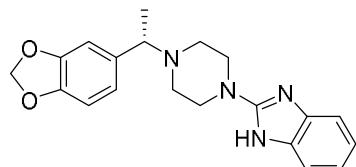


30

El compuesto del título se sintetizó usando el mismo procedimiento como se describe por el Ejemplo 134, usando litio (S)-2-(4-(1-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)etil)piperazin-1-il)pirimidin-5-carboxilato y N,N-dimetil amina como solución en THF como materiales de partida. El producto crudo se purificó por cromatografía de columna instantánea (sólido blanco opaco). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 8.45 (s, 2H), 6.90 (s, 1H), 6.84 (d,  $J$  = 8.0 Hz, 1H), 6.74 (d,  $J$  = 7.6

Hz, 1H), 5.98 (d,  $J = 1.6$  Hz, 2H), 3.76 (t,  $J = 4.8$  Hz, 4H), 3.39-3.37 (m, 1H), 2.97 (s, 6H), 2.44-2.43 (m, 2H), 2.37-2.35 (m, 2H), 1.28 (d,  $J = 6.8$  Hz, 3H). LCMS: (Método A) 384.2 (M+H), Rt. 2.44 min, 98.2% (Max). HPLC: (Método A) Tr. 2.44 min, 98.3% (Max). HPLC Quiral: (Método G) Tr. 6.98 min, 100.00%

Ejemplo 138: (S)-2-(4-(1-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)etil)piperazin-1-il)-1H-benzo[d]imidazol

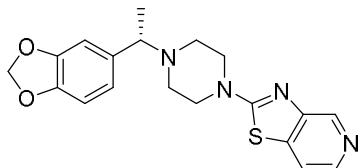


5

A una solución agitada de Intermediario 13 (0.25 g, 0.92 mmol) en DMF seco (3 mL), el TEA (0.5 mL, 3.71 mmol) y 2-bromo-1H-benzoimidazol (0.18 g, 0.92 mmol, Arbor chemicals) se agregaron a t a y la mezcla de reacción se agitó a 100°C durante la noche. Esto se enfrió hasta t a y se concentra. Este producto crudo se purificó por cromatografía de columna instantánea para proporcionar el compuesto del título (sólido café).  $^1$ H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.33 (m, 2H), 7.07-7.06 (m, 2H), 6.86 (d,  $J=1.2$  Hz, 1H), 6.76-6.74 (m, 2H), 5.97-5.96 (m, 2H), 3.59-3.58 (m, 4H), 3.35-3.34 (m, 1H), 2.60-2.59 (m, 2H), 2.52-2.51 (m, 2H), 1.35 (d,  $J=8.0$  Hz, 3H). LCMS: (Método A) 351.2 (M+H), Rt. 2.29min, 95.81% (Max). HPLC: (Método A) Tr. 2.19 min, 96.33% (Max).

10

Ejemplo 139: (S)-2-(4-(1-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)etil)piperazin-1-il)tiazolo[4,5-c]piridina (Ejemplo de referencia)

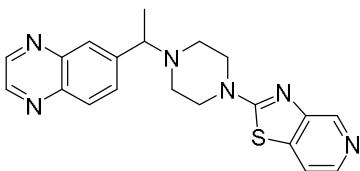


15

A una solución agitada de Intermediario 13 (0.189 g, 0.64 mmol) en DMF seco (5 mL), TEA (0.23 mL, 1.75 mmol) y 2-clorotiazolo[4,5-C]piridina (0.1 g, 0.58 mmol) se agregaron a t a y la mezcla de reacción se agitó durante la noche a 100°C. Esto se enfrió hasta t a y se concentra bajo vacío. A este residuo crudo, se agregó agua (5 mL) y extrajo con EtOAc (2 x 25 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se concentran. El producto crudo se purificó por cromatografía de columna instantánea para proporcionar el compuesto del título (sólido blanco opaco).  $^1$ H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 8.66 (s, 1H), 8.18 (d,  $J = 5.2$  Hz, 1H), 7.84 (d,  $J = 5.2$  Hz, 1H), 6.91 (d,  $J = 1.2$  Hz, 1H), 6.85 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 6.77 (d,  $J = 8.0, 1.2$  Hz, 1H), 5.60-5.99 (m, 2H), 3.59-3.57 (m, 2H), 3.45 (q,  $J = 6.8$  Hz, 1H), 2.51-2.46 (m, 4H), 1.29 (d,  $J = 6.8$  Hz, 3H). LCMS: (Método A) 369.0 (M+H), Rt. 1.90min, 99.501% (Max). HPLC: (Método A) Tr. 1.82min, 99.73% (Max). HPLC Quiral: (Método G) Tr. 8.31 min, 100.00%

20

Ejemplo 140: 2-(4-(1-(quinoxalin-6-il)etil)piperazin-1-il)tiazolo[4,5-c]piridina (Ejemplo de referencia)

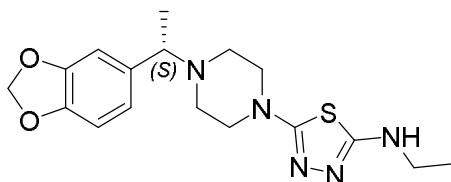


25

A una solución agitada de Intermediario 11 (0.169 g, 0.58 mmol) en DMF seco (5 mL), TEA (0.23 mL, 1.75 mmol) y 2-clorotiazolo[4,5-C]piridina (0.18 g, 0.60 mmol) se agregaron a t a y la mezcla de reacción se agitó durante la noche a 100°C. La mezcla de reacción se enfrió hasta t a y se concentra bajo vacío. Al residuo crudo, se agregó agua (5 mL) y extrajo con EtOAc (2 x 25 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se concentra. El producto crudo se purificó por HPLC MD Autoprep (Método B) para proporcionar el compuesto del título (sólido blanco opaco).  $^1$ H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 8.94 (d,  $J = 7.2$  Hz, 1H), 8.92 (d,  $J = 7.2$  Hz, 1H), 8.65 (s, 1H), 7.16 (d,  $J = 5.2$  Hz, 1H), 8.09 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 7.91 (dd,  $J = 8.3, 2.0$  Hz, 1H), 7.83 (d,  $J = 5.4$  Hz, 1H), 3.84 (q,  $J = 6.8$

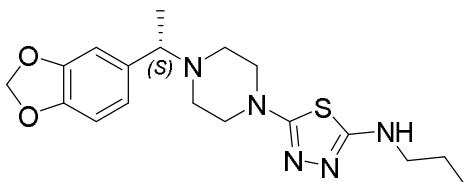
Hz, 1H), 3.62-3.60, 2.61-2.48 (m, 4H), 1.29 (d,  $J$  = 6.8 Hz, 3H). LCMS: (Método A) 377.2 (M+H), Rt. 1.48 min, 99.79% (Max). HPLC: (Método A) Tr. 1.481min, 99.10% (Max).

Ejemplo 141: (S)-5-(4-(1-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)etil)piperazin-1-il)-N-etil-1,3,4-tiadiazol-2-amina



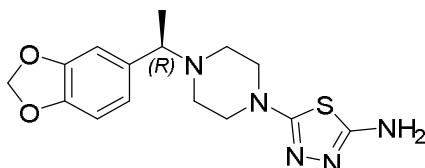
- 5 A una solución agitada del Ejemplo 132 (0.7 g, 2.1 mmol) en THF (14 mL), acetaldehído (0.84 mL, 5M en THF) y etóxido de titanio (IV) (0.958 g, 4.2 mmol) se agregaron y la mezcla resultante se agitó a ta durante la noche. La terminación de la reacción se confirmó por CCD. La mezcla de reacción se enfrió hasta 0°C y borohidruro de sodio (0.238 g, 6.3 mmol) se agregó. La mezcla de reacción se agitó 2 h a ta. Esto se apagó con agua (10 mL) y se filtra a través de celite. El lecho de celite se lava con EtOAc (2 x 50 mL) y el filtrado se lavó con agua (10 mL), salmuera (10 mL), se seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Esto se evaporó a 50°C bajo vacío. El producto crudo se purificó por HPLC MD Autoprep (Método D) para dar el compuesto del título (sólido blanco opaco). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 6.98 (t,  $J$  = 5.2 Hz, 2H), 6.88 (d,  $J$  = 1.2 Hz, 1H), 6.84 (d,  $J$  = 8.0 Hz, 1H), 6.75 (dd,  $J$  = 8.0, 1.2 Hz, 1H), 5.99-5.98 (m, 2H), 3.37(q,  $J$  = 6.8 Hz, 2H), 3.20-3.14 (m, 6H), 2.47-2.36 (m, 4H), 1.26 (d,  $J$  = 6.8 Hz, 3H), 1.11 (t,  $J$  = 7.2 Hz, 3H). LCMS: (Método A) 362.0 (M+H), Rt. 2.01 min, 99.75% (Max). HPLC: (Método A) Tr. 2.02 min, 97.69% (Max). HPLC Quiral: (Método B) Tr. 3.90 min, 100%
- 10
- 15

Ejemplo 142: (S)-5-(4-(1-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)etil)piperazin-1-il)-N-propil-1,3,4-tiadiazol-2-amina



- A una solución agitada del Ejemplo 132 (0.5 g, 1.5 mmol) en THF (10 mL), propionaldehído (0.17 g, 3.0) y etóxido de titanio (IV) (0.684 g, 3.0 mmol) se agregaron a ta y se agita durante la noche. La terminación de la reacción se confirmó por CCD. La mezcla de reacción se enfrió hasta 0°C y borohidruro de sodio (0.17 g, 4.4 mmol) se agregó. La mezcla de reacción se agitó durante 2 h a ta. Esto se apagó con agua (10 mL) y se filtra a través de celite. El lecho de celite se lava con EtOAc (2 x 50 mL) y el filtrado se lavó con agua (10 mL), solución de salmuera (10 mL) y se seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Esto se evaporó a 50°C bajo vacío. El producto crudo se purificó por HPLC MD Autoprep (Método D) para dar el compuesto del título (sólido blanco opaco). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 7.02 (t,  $J$  = 5.2 Hz, 2H), 6.88 (d,  $J$  = 1.6 Hz, 1H), 6.84 (d,  $J$  = 7.6 Hz, 1H), 6.75 (dd,  $J$  = 7.6, 1.6 Hz, 1H), 5.99-5.98 (m, 2H), 3.41 (q,  $J$  = 6.4 Hz, 2H), 3.20-3.17 (m, 4H), 3.11-3.06 (m, 2H), 2.45-2.32 (m, 4H), 1.56-1.47 (m, 2H), 1.26 (d,  $J$  = 6.4 Hz, 3H), 0.86 (t,  $J$  = 7.6 Hz, 3H). LCMS : (Método A) 376.0.0 (M+H), Rt. 2.23 min, 99.08% (Max). HPLC: (Método A) Tr. 2.21 min, 97.11% (Max). HPLC Quiral: (Método B) Tr. 3.61. min, 100%.
- 20
- 25

Ejemplo 143: :(R)-5-(4-(1-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)etil)piperazin-1-il)-1,3,4-tiadiazol-2-amina

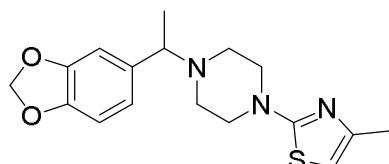


30

A una solución agitada de Intermediario 24 (1 g, 4.27 mmol) en ACN (10 mL), TEA (1.75 mL, 12.8 mmol) y 5-bromo-1,3,4-tiadiazol-2-amina (0.764 g, 4.27 mmol) se agregaron a ta y la mezcla resultante se calentó a 85°C durante la noche. La terminación de la reacción se confirmó por CCD. La mezcla de reacción se evaporó bajo vacío. Al sólido

crudo resultante, agua (50 mL) se agregó y se agita durante 15 min. Entonces la mezcla de reacción se filtró y la torta de filtración se lavó con agua (20 mL) y éter de petróleo (2 x 20 mL). El producto crudo se trituró con Et<sub>2</sub>O (2 x 20 mL), se filtra y se seca bajo vacío. El compuesto del título se aisló como sólido café. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 6.88-6.83 (m, 2H), 6.76-6.74 (m, 1H), 6.46 (s, 2H), 5.99-5.97 (m, 2H), 3.36 (m, 1H), 3.20-3.17 (m, 4H), 2.50-2.33 (m, 4H), 1.26 (d, J = 6.8 Hz, 3H). LCMS: (Método A) 334.0 (M+H), Rt. 1.82 min, 94.96% (Max). HPLC: (Método A) Tr. 1.81 min, 93.22% (Max). HPLC Quiral: (Método A) Tr. 18.36 min, 97.38%.

Ejemplo 144: 2-(4-(1-(Benzo[d][1,3]dioxol-5-il)ethyl)piperazin-1-il)-4-metiltiazol (Ejemplo de referencia)



*Etapa 1: tert-Butil 4-(4-metiltiazol-2-il)piperazin-1-carboxilato*

10 A una solución agitada de *tert*-butil 4-carbamotioilpiperazin-1-carboxilato (sintetizado de acuerdo con el Ejemplo 5, Etapa 1, 1.0 g, 4.08 mmol) en dioxano (10 mL), TEA (0.58 g, 5.3 mmol) y bromo acetona (0.67 mL, 5.3 mmol) se agregaron a ta y la mezcla resultante se agitó a 90°C durante 16 h. La terminación de la reacción se vigiló por CCD. La mezcla de reacción se diluyó con agua (10 mL) y extrajo con EtOAc (2 x 25 mL). La capa orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se concentró bajo vacío. El producto crudo se tomó como tal para la siguiente etapa. Rendimiento: 77% (0.9 g, sólido amarillo pálido). LCMS: (Método A) 284.0 (M+H), Rt. 2.74 min, 83.2% (Max).

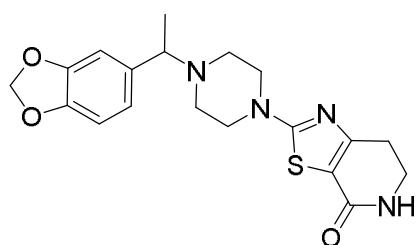
*Etapa 2: 4-Metil-2-(piperazin-1-il)tiazol clorhidrato*

20 A una solución agitada de *tert*-butil 4-(4-metiltiazol-2-il)piperazin-1-carboxilato (1.0 g, 3.53 mmol) en dioxano seco (2 mL), HCl en dioxano (4 N, 10 mL) se agregó a ta y la mezcla resultante se agitó durante 3 h. Esto se concentró bajo vacío y el producto crudo resultante se trituró en Et<sub>2</sub>O, se filtra y se seca bajo vacío para proporcionar el compuesto del título. Rendimiento: 75% (500 mg, sólido blanco opaco).

*Etapa 3: 2-(4-(1-(Benzo[d][1,3]dioxol-5-il)ethyl)piperazin-1-il)-4-metiltiazol*

25 El compuesto del título se sintetizó por el siguiente procedimiento general D, usando 4-metil-2-(piperazin-1-il)tiazol clorhidrato (1.01 g, 5.41 mmol) e Intermediario 1 (1.0 g, 5.41 mmol). El producto crudo se purificó por cromatografía instantánea (1.2-1.5% MeOH en DCM) para proporcionar el compuesto del título (aceite incoloro). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 6.88 (s, 1H), 6.83 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.75 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.34 (s, 1H), 5.97 (s, 2H), 3.39-3.37 (m, 1H), 3.32-3.29 (m, 4H), 2.46-2.43 (m, 2H), 2.41-2.37 (m, 2H), 2.10 (s, 1H), 1.26 (d, J = 6.8 Hz, 3H). LCMS: (Método A) 332.0 (M+H), Rt. 2.04 min, 99.1% (Max). HPLC: (Método A) Tr. 2.02 min, 99.6% (Max).

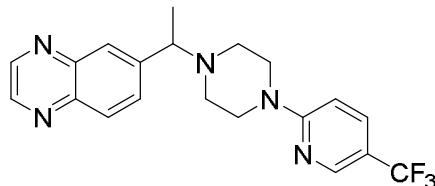
Ejemplo 148: 2-(4-(1-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)ethyl)piperazin-1-il)-6,7-dihidrotiazolo[5,4-c]piridin-4(5H)-ona



30 A una solución agitada de Intermediario 25 (0.75 g, 2.43 mmol) en DMF seco (7 mL), TEA (1.4 mL, 7.30 mmol) e Intermediario 1 (0.9 g, 4.87 mmol) se agregaron a ta. La mezcla resultante se agitó durante la noche a 120°C. Esto se enfrió hasta ta y DMF se evaporó bajo presión reducida. El producto crudo resultante se purificó por cromatografía de columna instantánea seguido por HPLC MD Autoprep (Método B), proporcionando el producto del título (sólido blanco opaco). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 7.32 (s, 1H), 6.86-6.84 (m, 3H), 5.99-5.98 (m, 2H), 3.45-3.44 (m, 4H),

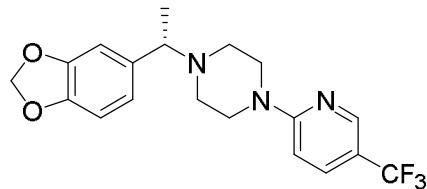
3.38-3.34(m, 2H), 2.70-2.67 (m, 2H), 2.50-2.59(m, 4H), 1.28-1.23 (m, 3H). LCMS: (Método A) 387.2 (M+H), Rt. 2.15 min, 96.71% (Max). HPLC: (Método A) Tr. 2.11 min, 94.32% (Max).

Ejemplo 165: 6-(1-(4-(5-(trifluorometil)piridin-2-il)piperazin-1-il)etil)quinoxalina



- 5 A una solución agitada de Intermediario 11 (0.3 g, 1.23 mmol) en DMF seco (5 mL), TEA (0.5 mL, 3.71 mmol) y 2-cloro-5(trifluorometil) piridina (0.22 g, 1.23 mmol) se agregaron a ta. La mezcla resultante se agitó a 90°C durante la noche. Esto se enfrió hasta ta y los solventes se evaporaron. agua (20 mL) se agregó y el producto deseado se extrajo con EtOAc (2 x 30 mL). La capa orgánica resultante se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentra. El producto crudo se purificó por cromatografía de columna instantánea, proporcionando el compuesto del título (aceite café). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 8.94-8.93 (m, 2H), 8.38 (s, 1H), 8.09(d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.93-7.91 (m, 1H), 7.77-7.75 (m, 1H), 6.91 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 3.78-3.77 (m, 1H), 3.62 (m, 4H), 2.58-2.57 (m, 2H), 2.46-2.44 (m, 2H), 1.44 (d, J=6.8 Hz, 3H). LCMS: (Método A) 388.0 (M+H), Rt. 3.17 min, 97.92% (Max). HPLC: (Método A) Rt 3.10 min, 96.45% (Max).
- 10

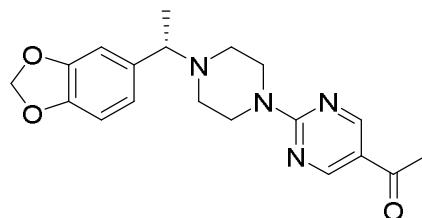
Ejemplo 166: (S)-1-(1-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)etil)-4-(5-(trifluorometil)piridin-2-il)piperazina



15

A una solución agitada de Intermediario 16 (0.25 g, 0.93 mmol) en DMF seco (5 mL), TEA (0.4 mL, 2.7 mmol) y 2-cloro-5-fluoro metil piridina (0.16 g, 9.3 mmol) se agregaron a ta. La mezcla de reacción resultante se agitó a 90°C durante 12 h. Esto se enfrió hasta ta, se concentra y se diluye con diclorometano (30 mL). La solución resultante se lavó con solución de NaCl saturada (10 mL), se seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se concentra. El producto crudo resultante se purificó por cromatografía instantánea proporcionando el compuesto del título (aceite café). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 8.38 (s, 1H), 7.78 (dd, J = 9.2, 2.4 Hz, 1H), 6.88 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 6.84 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.77-6.75 (m, 1H), 5.99-5.98 (m, 2H), 3.60 (t, J = 4.8 Hz, 4H), 3.40-3.37(m, 1H), 2.48-2.44 (m, 4H), 1.27 (d, J = 6.4 Hz, 3H). LCMS: (Método A) 380.0 (M+H), Rt. 3.73 min, 98.89% (Max). HPLC: (Método A) Tr. 3.67 min, 99.06% (Max).

Ejemplo 167: (S)-1-(2-(4-(1-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)etil)piperazin-1-il)pirimidin-5-il)etan-1-ona



25

*Etapa 1: 1-(2-cloropirimidin-5-il)etan-1-ona*

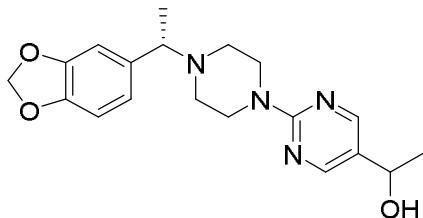
5-Bromo 2-cloro pirimidina (2 g, 10.33 mmol, Combi-Blocks) se desgasificó durante 30 min. El 1-etoxy vinil tributilestaño (4.1 mL, 11.3 mmol, Frontier Scientific) y dicloruro de bis(trifenilfosfin)paladio (0.36 g, 0.51 mmol) se agregaron a ta. La mezcla resultante se agitó durante la noche a 90°C. Esto se enfrió hasta ta y se filtra a través de celite. Una solución HCl acuosa (6 N, 10 mL) se agregó y la mezcla se agitó durante 1 hora a ta. Esto se neutralizó

con solución de NaHCO<sub>3</sub> saturada (15 mL), extrajo con DCM (50 mL), se seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se concentra. El producto crudo se purificó por cromatografía de columna instantánea para proporcionar el compuesto del título (sólido amarillo pálido). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 8.90 (s, 2H), 2.65 (s, 3H). LCMS: (Método B) 162.0 (M+H), Rt. 4.6 min, 98.01% (Max).

5    *Etapa 2: (S)-1-(2-(4-(1-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)etil)piperazin-1-il)pirimidin-5-il)etan-1-ona*

A una solución agitada de Intermediario 16 (1.14 g, 4.24 mmol) en DMF seco (10 mL), TEA (1.1mL, 16.5 mmol) y 1-(2-cloropirimidin-5-il)etan-1-ona obtenidas en la etapa previa (0.6 g, 3.85 mmol) se agregaron a ta. La mezcla resultante se calentó hasta 90°C durante 12 h. Esto se enfrió hasta ta y se concentra. El diclorometano (50 mL) se agregó y se lavó con una solución NaCl saturada (10 mL), se seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se concentra. El producto crudo se purificó por cromatografía instantánea, proporcionando el compuesto del título (sólido blanco opaco). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 8.83 (s, 2H), 6.90 (s, 1H), 6.84 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.74 (dd, J = 8.0, 1.2 Hz, 1H), 5.99-5.98 (m, 2H), 3.84 (t, J = 4.8 Hz, 4H), 3.40-3.36 (m, 1H), 2.49-2.47 (m, 5H), 2.38-2.35 (m, 2H), 1.27 (d, J = 6.8 Hz, 3H). LCMS: (Método A) 355.0 (M+H), Rt. 2.61 min, 99.78% (Max). HPLC: (Método A) Tr. 2.55 min, 99.51% (Max).

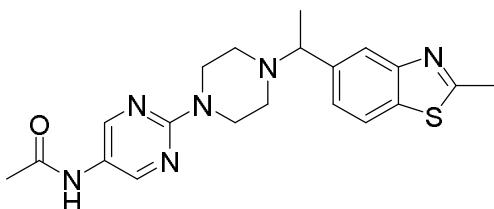
Ejemplo 168: 1-(2-(4-((S)-1-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)etil)piperazin-1-il)pirimidin-5-il)etan-1-ol



15

A una solución agitada del Ejemplo 167 (0.2 g, 0.56 mmol) en MeOH seco (5 mL), borohidruro de sodio (0.48 g, 0.84 mmol, spectrochem) se agregó en porciones a 0°C. La mezcla resultante se agitó a ta durante 1h. Esto se concentró, se diluye con DCM (20 mL) y se lava con solución de salmuera (5 mL) y se seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Despues de la evaporación del solvente, el producto crudo se purificó por cromatografía de columna instantánea para proporcionar el compuesto del título. Rendimiento: 77% (0.154 g, aceite café). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 8.29 (s, 2H), 6.89 (s, 1H), 6.84 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.76 (dd, J = 8.0, 1.6 Hz, 1H), 5.99-5.98 (m, 2H), 5.12 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 4.62-4.59 (m, 1H), 3.67 (t, J = 5.2 Hz, 4H), 3.39-3.37 (m, 1H), 2.42-2.40 (m, 2H), 2.35-2.32 (m, 2H), 1.32-1.27 (m, 6H). LCMS: (Método A) 357.2(M+H), Rt. 2.38 min, 99.04% (Max). HPLC: (Método A) Tr. 2.31 min, 98.15% (Max).

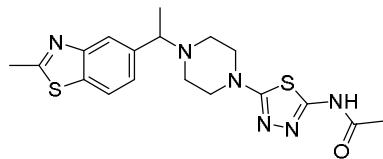
Ejemplo 169: N-(2-(4-(1-(2-metilbenzo[d]tiazol-5-il)etil)piperazin-1-il)pirimidin-5-il)acetamida



25

A una solución agitada de Intermediario 10 (0.17 g, 0.66mmol) en DMF seco (3 mL), TEA (0.45 mL,1.99 mmol) e Intermediario 26 ( 0.21 g, 0.99 mmol) se agregaron a ta. La mezcla de reacción resultante se agitó a 120°C durante la noche. Esto se enfrió hasta ta y se concentra bajo presión reducida. El producto crudo resultante se purificó por chromatografía de columna instantánea, seguido por HPLC MD Autoprep (Método B), proporcionando el producto del título (aceite café). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 9.80 (s, 1H), 8.45 (s, 2H), 7.95 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.38 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 3.58-3.57 (m, 5H), 2.78 (s, 3H), 3.36-2.35 (m, 4H), 1.99 (s, 3H), 1.37 (d, J = 6.8 Hz, 3H). LCMS: (Método A) 397.2 (M+H), Rt. 2.38min, 98.23% (Max). HPLC: (Método A) Tr. 2.31min, 96.17% (Max).

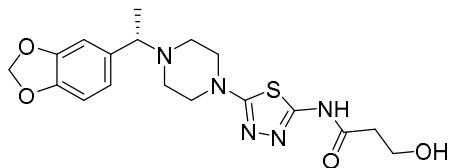
Ejemplo 170: N-(5-(4-(1-(2-metilbenzo[d]tiazol-5-il)etil)piperazin-1-il)-1,3,4-tiadiazol-2-il)acetamida



A una solución agitada de Intermediario 7 (0.17 g, 0.64mmol) en DMF seco (3 mL), TEA (0.3 mL, 1.93 mmol) e Intermediario 26 (0.21 g, 0.96 mmol) se agregaron a ta y la mezcla de reacción se agitó a 120°C durante la noche. La mezcla de reacción resultante se enfrió hasta ta y los solventes se concentraron bajo presión reducida. El

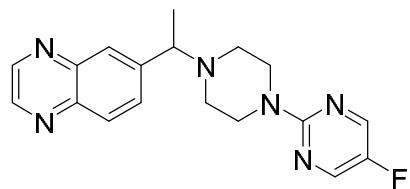
5 producto crudo resultante se purificó por cromatografía instantánea seguido por HPLC MD Autoprep (Método B) proporcionando el producto del título (aceite café).  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  12.01 (s, 1H), 7.97(d,  $J$  = 8.0 Hz, 1H), 7.84 (d,  $J$  = 1.6 Hz, 1H), 7.39-7.37 (m, 1H), 3.64-3.62 (m, 1H), 3.36-3.33(m, 4H), 2.79 (s, 3H), 2.53-2.52 (m, 2H), 2.49-2.47 (m, 2H), 2.07 (s, 3H), 1.38 (d,  $J$  = 6.8 Hz, 3H). LCMS: (Método A) 403.0 (M+H), Rt. 2.45 min, 98.38% (Max). HPLC: (Método A) Tr. 2.32min, 98.57% (Max).

10 Ejemplo 171: 2-(4-(1-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)ethyl)piperazin-1-il)-6,7-dihidrotiazolo[5,4-c]piridin-4(5H)-ona



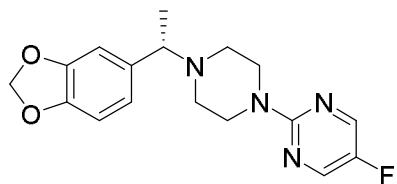
A una solución agitada de ácido 3-hidroxipropiónico (97 mg, 1.0 mmol) en NMP seco (5 mL), Ejemplo 132 (300 mg, 0.9 mmol), trietilamina (0.18 mg, 1.8 mmol) y HATU (513 mg, 1.3 mmol) se agregaron a 0°C. La mezcla resultante se agitó a ta durante 1h. Esto se diluyó con agua (15 mL) y extrajo con EtOAc (2x15 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . Después de la evaporación de los solventes, el producto crudo se purificó además por HPLC MD Autoprep (Método B), proporcionando el compuesto del título (sólido blanco opaco).  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  11.98 (s, 1H), 6.88 (s, 1H), 6.84 (d,  $J$  = 8.0 Hz, 1H), 6.75 (d,  $J$  = 8.0 Hz, 1H), 5.98-5.97 (m, 2H), 4.71 (t,  $J$  = 5.2 Hz, 1H), 3.69-3.64 (m, 2H), 3.40-3.32 (m, 5H), 2.54-2.32 (m, 6H), 1.25 (d,  $J$  = 6.4 Hz, 3H). LCMS: (Método A) 406.0 (M+H), Rt. 2.15min, 99.05% (Max). HPLC: (Método A) Tr. 2.11min, 98.88% (Max).

15 20 Ejemplo 172: 6-(1-(4-(5-fluoropirimidin-2-il)piperazin-1-il)ethyl)quinoxalina



A una solución agitada de I Intermediario 11 (0.25 g, 1.03 mmol) en DMF seco (3 mL), se agregaron TEA (0.43 mL, 3.09 mmol) y 2-cloro-5-fluoropirimidina (0.15 g, 1.13 mmol) a ta y la mezcla resultante se agitó a 120°C durante la noche. Esto se enfrió hasta ta y el solvente se evaporó bajo presión reducida. El producto crudo resultante se purificó por cromatografía instantánea para proporcionar el producto del título (aceite café).  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  8.93-8.91 (m, 2H), 8.41 (s, 2H), 8.07 (d,  $J$  = 8.4Hz, 1 H), 7.99 (s, 1H), 7.91(d,  $J$  = 8.8 Hz, 1 H), 3.75-3.74 (m, 1H), 3.68-3.65(m, 4H), 2.56-2.53 (m, 2H), 2.42-2.41 (m, 2H), 1.42 (d,  $J$  = 6.8 Hz, 3 H). LCMS: (Método A) 339.0 (M+H), Rt. 2.32 min, 99.29% (Max). HPLC: (Método A) Tr. 2.23 min, 99.19% (Max).

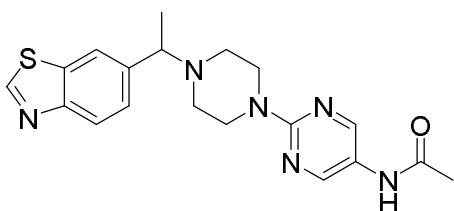
Ejemplo 173: (S)-2-(4-(1-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)ethyl)piperazin-1-il)-5-fluoropirimidina



A una solución agitada de Intermediario 16 (0.4 g, 1.50 mmol) en DMF seco (10 mL), TEA (0.6 mL, 4.5 mmol) y 2-cloro-5-fluoro pirimidina (0.2 g, 1.5 mmol) se agregaron a ta y la mezcla de reacción se agitó a 90°C durante 12 h. Esto se enfrió hasta ta y se concentra. El diclorometano (50 mL) se agregó y la mezcla se lavó con solución NaCl saturada (10 mL) se seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro. Después de la evaporación de los solventes, el producto crudo se purificó por cromatografía instantánea para dar el compuesto del título (aceite incoloro). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 8.42 (s, 2H), 7.43 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.89-6.85 (m, 1H), 6.75 (dd, J = 7.6, 1.2 Hz, 1H), 5.99-5.98 (m, 2H), 3.65 (t, J = 5.2 Hz, 4H), 3.37-3.35 (m, 1H), 2.43-2.41 (m, 2H), 2.37-2.35 (m, 2H), 1.28 (d, J = 6.4 Hz, 3H). LCMS: (Método A) 331.0 (M+H), Rt. 2.88 min, 99.79% (Max). HPLC: (Método A) Tr. 2.82 min, 99.93% (Max).

5 10 Ejemplo 174: N-(2-(4-(1-(benzo[d]tiazol-6-il)ethyl)piperazin-1-il)pirimidin-5-il)acetamida:

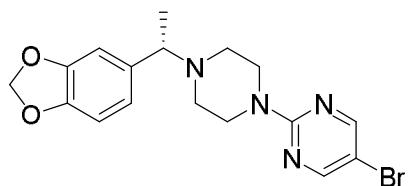
SGN020494-01-00045-078N01:



A una solución agitada de Intermediario 10 (0.22 g, 0.85 mmol) en DMF seco (10 mL), DIPEA (0.6 mL, 3.43 mmol) e Intermediario 27 (0.25 g, 1.28 mmol) se agregaron a ta y la mezcla de reacción se agitó durante la noche a 120°C. Esto se enfrió hasta ta y el solvente se evaporó bajo presión reducida. El producto crudo resultante se purificó por cromatografía de columna instantánea para proporcionar el producto del título (sólido blanco opaco). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 9.81 (s, 1H), 9.35 (s, 1H), 8.46 (s, 2H), 8.11 (s, 1H), 8.04 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.55-7.53 (m, 1H), 3.65-3.62 (m, 5H), 2.52-2.51 (m, 2H), 2.34-2.33 (m, 2H), 2.00 (s, 3H), 1.39 (d, J = 6.4 Hz, 3 H). LCMS: (Método A) 383.3 (M+H), Rt. 2.03 min, 98.47% (Max). HPLC: (Método A) Tr. 1.98 min, 98.35% (Max).

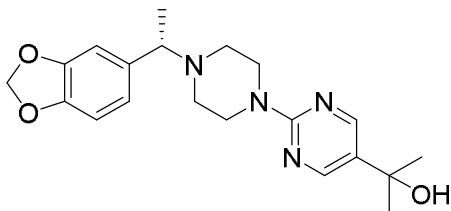
15 20

Ejemplo 175: (S)-2-(4-(1-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)ethyl)piperazin-1-il)-5-bromopirimidina (Ejemplo de referencia)



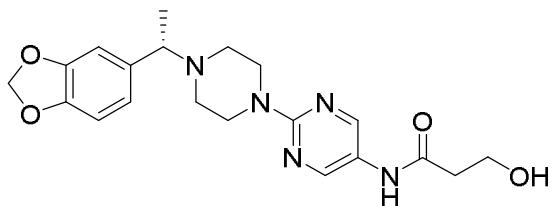
A una solución agitada de Intermediario 16 (4.1 g, 15.5 mmol) en DMF seco (30 mL), TEA (6.4 mL, 46.5 mmol) y 5-bromo-2-cloro pirimidina (3 g, 15.5 mmol) se agregaron a ta y la mezcla de reacción se agitó a 90°C durante 12 h. Esto se enfrió hasta ta y se concentra bajo presión reducida. Diclorometano (150 mL) se agregó. La solución se lavó con salmuera (50 mL) y se seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro. Después de la evaporación de los solventes, el producto crudo se purificó por cromatografía instantánea proporcionando el compuesto del título. Rendimiento: 57% (3.5 g, sólido blanco). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 8.43 (s, 2H), 6.83-6.89 (m, 2H), 6.76 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 5.99-5.98 (m, 2H), 3.67 (t, J = 4.8 Hz, 4H), 3.37-3.33 (m, 1H), 2.41-2.33 (m, 4H), 1.28 (d, J = 6.6 Hz, 3H). LCMS: (Método A) 391.0 (M+H), Rt. 3.25 min, 99.9% (Max).

25 30 Ejemplo 176: (S)-2-(2-(4-(1-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)ethyl)piperazin-1-il)pirimidin-5-il)propan-2-ol



A una solución agitada del Ejemplo 175 (0.5 g, 1.28 mmol) en THF seco (10 mL) se enfriá a -78°C, *n*-BuLi (1.6 M, 1.2 mL, 19.2 mmol, Aldrich) se agregó. La mezcla se agitó a -78°C durante 1 h. Se agregó entonces acetona seca en THF (0.89 g, 1.53 mmol, Aldrich) a la misma temperatura y la mezcla se agitó durante 10 minutos. La temperatura se incrementó hasta ta durante 1 h. La mezcla de reacción se apagó con solución de cloruro de amonio saturado (10 mL). El producto deseado se extrajo con EtOAc (50 mL), se lava con solución de NaCl saturada (20 mL) y se seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro. Después de la evaporación de los solventes, el producto crudo se purificó por HPLC MD Autoprep (Método D), proporcionando el producto del título (sólido blanco opaco). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 8.33 (s, 2H), 6.89-6.83 (m, 2H), 6.77-6.74 (m, 1H), 5.99-5.98 (m, 2H), 5.05 (s, 1H), 3.66 (d, *J* = 4.8 Hz, 4H), 3.38-3.35 (m, 1H), 2.45-2.43 (m, 2H), 2.35-2.32 (m, 2H), 1.59 (s, 6H), 1.28 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H). LCMS: (Método A) 371.2 (M+H), Rt. 2.5 min, 99.51% (Max). HPLC: (Método A) Tr. 2.46 min, 98.9% (Max).

Ejemplo 177: (S)-N-(2-(4-(1-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)ethyl)piperazin-1-il)pirimidin-5-il)-3-hydroxipropanamida



*Etapa 1:* (S)-2-(4-(1-(Benzo[d][1,3]dioxol-5-il)ethyl)piperazin-1-il)-4-nitropirimidina

A una solución agitada de Intermediario 16 (4.8 g, 18.7 mmol) en ACN seco (15 mL), Et<sub>3</sub>N (10.5 mL, 75.0 mmol) y 2-cloro-4-nitropirimidina (3.0 g, 18.7 mmol) se agregaron a ta. La mezcla se calentó a 80°C durante la noche. Esto se enfrió hasta ta, se diluye con DCM (20 mL), se lava con agua (15 mL) y salmuera (15 mL), y se seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro. Después de la evaporación de los solventes, el producto crudo se trituró con MeOH, se filtra y se seca bajo vacío, proporcionando el compuesto del título. Rendimiento: 75% (3.8 g, sólido amarillo pálido). LCMS: (Método A) 358.3 (M+H), Rt. 2.94 min, 98.07% (Max).

*Etapa 2:* (S)-2-(4-(1-(Benzo[d][1,3]dioxol-5-il)ethyl)piperazin-1-il)pirimidin-5-amina

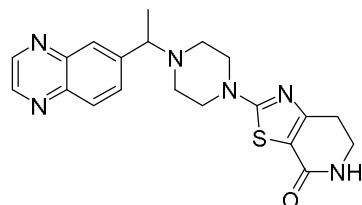
A una solución agitada de (S)-2-(4-(1-(Benzo[d][1,3]dioxol-5-il)ethyl)piperazin-1-il)-4-nitropirimidina obtenidas en la etapa previa (1.0 g, 62.9 mmol) en una mezcla de metanol (100 mL) y THF (100 mL), 10% Pd/C (200 mg, 20% p/p) se agregó a ta. La mezcla de reacción se agitó bajo atmósfera de hidrógeno (1 kg/cm<sup>2</sup>) a ta durante la noche. La terminación de la reacción se confirmó por CCD. La mezcla de reacción se filtró a través de celite y se lava con metanol. Después de la evaporación de los solventes, el compuesto del título se obtuvo y se usa en la siguiente etapa sin purificación adicional. Rendimiento: 96% (1.0 g, sólido café pálido). LCMS: (Método A) 328.2 (M+H), Rt. 1.52 min, 90.58% (Max).

*Etapa 3:* (S)-N-(2-(4-(1-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)ethyl)piperazin-1-il)pirimidin-5-il)-3-hydroxipropanamida

A una solución agitada de ácido 3-hidroxipropiónico (132 mg, 1.0 mmol) en DMF seco (2 mL), (S)-2-(4-(1-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)ethyl)piperazin-1-il)pirimidin-5-amina obtenidas en la etapa previa (400 mg, 1.2 mmol), DIPA (236 mg, 1.83 mmol) y HATU (557 mg, 1.83 mmol) se agregaron a 0°C. La mezcla de reacción se agitó a ta durante la noche. La terminación de la reacción se vigiló por CCD. La mezcla de reacción se diluyó agua (10 mL) y extrajo con DCM (15 mL). La capa orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se evapora. El producto crudo se purificó por HPLC preparativa (Método B), proporcionando el producto del título (sólido blanco opaco). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8.40 (s, 2H), 7.79 (br s, 1H), 6.88 (s, 1H), 6.75 (s, 2H), 5.96-5.95 (m, 2H), 3.97 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H), 3.77 (t, *J*

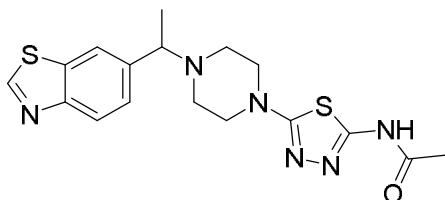
= 4.8 Hz, 4H), 3.35 (q,  $J$  = 6.8 Hz, 1H), 2.56-2.62 (m, 2H), 2.48-2.55 (m, 2H), 2.42-2.51 (m, 2H), 1.37 (d,  $J$  = 6.8 Hz, 3H). LCMS: (Método A) 400.2 (M+H), Rt. 2.11min, 99.42% (Max). HPLC: (Método A) Tr. 2.06 min, 98.9% (Max).

Ejemplo 178: 2-(4-(1-(quinoxalin-6-il)etil)piperazin-1-il)-6,7-dihidrotiazolo[5,4-c]piridin-4(5H)-ona



- 5 A una solución agitada de Intermediario 25 (0.7 g, 2.57 mmol) en DMF seco (10 mL), TEA (1.1 mL, 7.71 mmol) e Intermediario 6 (0.49 g, 2.57 mmol) se agregaron a ta y la mezcla de reacción se agitó a 90°C durante la noche. La mezcla de reacción se enfrió hasta ta y se concentra. El agua (50 mL) se agregó y el producto deseado se extrajo con DCM (150 mL) y se seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro. Despues de la evaporación de los solventes, el producto crudo se purificó por HPLC MD Autoprep (Método B), proporcionando el compuesto del título (sólido blanco opaco). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 8.94 (d,  $J$  = 6.0Hz, 2H), 8.09 (d,  $J$  = 8.4 Hz, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.91 (d,  $J$  = 8.4Hz, 1H), 7.73 (s, 1H), 3.83-3.82 (m, 1H), 3.49-3.47 (m, 4H) 2.70-2.67 (m, 2H), 2.60-2.58 (m, 2H), 2.51-2.49 (m, 4H), 1.42 (d,  $J$  = 6.8 Hz, 3H). LCMS: (Método A) 395.2 (M+H), Rt. 1.74 min, 99.66% (Max). HPLC: (Método A) Tr. 1.70 min, 99.19% (Max).
- 10

Ejemplo 179: N-(5-(4-(1-(benzo[d]tiazol-6-il)ethyl)piperazin-1-il)-1,3,4-triazol-2-il)acetamida:

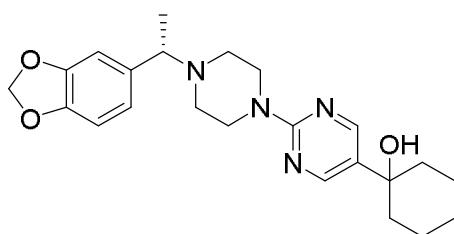


15

A una solución agitada del Intermediario 7 (0.22 g, 0.83 mmol) en DMF seco (3 mL), DIPEA (0.6 mL, 3.34mmol) e Intermediario 27 (0.25 g, 1.25 mmol) se agregaron a ta. La mezcla de reacción se agitó a 120°C durante la noche. Esto se enfrió hasta ta y DMF se evaporó bajo presión reducida. El producto crudo resultante se purificó por cromatografía instantánea seguido por HPLC MD Autoprep (Método B), proporcionando el producto del título (sólido blanco opaco). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 9.34 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 8.03 (d,  $J$  = 8.4 Hz, 1 H), 7.52 (d,  $J$  = 8.4 Hz, 1 H), 3.63-3.61 (m, 1H), 3.29-3.28 (m, 4H), 2.56-2.53 (m, 2H), 2.43-2.42 (m, 2H), 1.93 (s, 3H), 1.37 (d,  $J$  = 6.8 Hz, 3 H). LCMS: (Método A) 389.0 (M+H), Rt. 2.04 min, 96.53% (Max). HPLC: (Método A) Tr. 1.93min, 97.68% (Max).

20

Ejemplo 180: (S)-1-(2-(4-(1-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)ethyl)piperazin-1-il)pirimidin-5-il)ciclohexan-1-ol



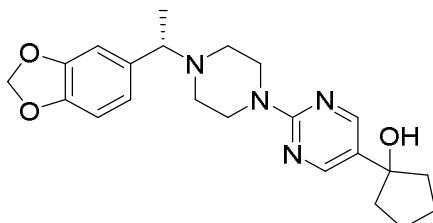
25

A una solución agitada del Ejemplo 175 (0.5 g,1.28 mmol) en THF seco (10 mL) a -78°C, el n-BuLi (1.6M, 0.9 mL, 15.3mmol, Aldrich) se agregó y la mezcla de reacción se agitó a -78°C durante 1 h. La ciclohexanona (0.15 g, 1.53 mmol, Aldrich ) en THF seco (1 mL) se agregó a -78°C y la mezcla se agitó durante 10 minutos. La temperatura se incrementó hasta ta durante 1h. El final de la reacción se vigiló por CCD. La reacción se apagó con solución de cloruro de amonio saturado (10 mL) y se extrajo con EtOAc (50 mL). La capa orgánica se lavó con solución NaCl saturada (20 mL) se seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y los solventes se evaporaron bajo presión reducida. El producto

crudo se purificó por cromatografía de columna instantánea para proporcionar el compuesto del título (sólido blanco opaco).  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  8.38 (s, 2H), 6.88 (s, 1H), 6.83 (d,  $J$  = 7.6 Hz, 1H), 6.74 (d,  $J$  = 7.6 Hz, 1H), 5.98-5.97 (m, 2H), 4.73 (s, 1H), 3.65-3.63 (m, 4H), 3.33-3.31 (m, 1H), 2.40-2.38 (m, 2H), 2.34-2.32 (m, 2H), 1.65-1.60 (m, 6H), 1.45-1.42 (m, 2H), 1.28-1.22 (m, 5H). LCMS: (Método A) 411.2 (M+H), Rt. 3.25 min, 96.51% (Max). HPLC: (Método A) Tr. 3.14 min, 97.88% (Max).

5

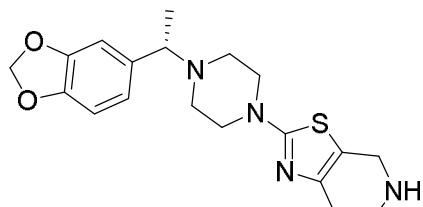
Ejemplo 181: (S)-1-(2-(4-(1-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)etil)piperazin-1-il)pirimidin-5-il)ciclopantan-1-ol



El compuesto del título se preparó de acuerdo con el protocolo descrito para la preparación del Ejemplo 180, remplazando la ciclohexanona con ciclopantanona (0.12 g, 1.53 mmol, Aldrich). El producto crudo se purificó por cromatografía de columna instantánea para proporcionar el compuesto del título (aceite café).  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  8.38 (s, 2H), 6.88 (s, 1H), 6.83 (d,  $J$  = 7.6 Hz, 1H), 6.74 (d,  $J$  = 7.6 Hz, 1H), 5.98-5.97 (m, 2H), 4.80 (s, 1H), 3.65-3.63 (m, 4H), 3.32-3.30 (m, 1H), 2.49-2.45 (m, 2H), 2.34-2.32 (m, 2H), 1.82-1.7 (m, 8H), 1.28 (d,  $J$  = 6.8 Hz, 3H). LCMS: (Método A) 397.2 (M+H), Rt. 2.90 min, 98.83% (Max). HPLC: (Método A) Tr. 2.87 min, 99.10% (Max).

10

Ejemplo 182: (S)-2-(4-(1-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)etil)piperazin-1-il)-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo[5,4-c]piridina



15

#### *Etapa 1: tert-butil-4-((trimetilsilil)oxi)-3,6-dihidropiridina-1(2H)-carboxilato*

A una solución agitada de N-boc piperidona (5 g, 25.09 mmol) en DMF seco (50 mL), el TEA (6.95 mL, 50.18 mmol) y cloruro de trimetilsililo (6.35 mL, 50.18 mmol) se agregaron lentamente a 0°C y la mezcla se agitó a 90°C durante la noche. Los solventes se evaporaron bajo presión reducida y EtOAc (70 mL) se agregó. Esta solución se lavó con agua (25 mL), solución de bicarbonato de sodio al 10% (25 mL), (15 mL) y se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Los solventes se evaporaron, proporcionando el producto del título el cual se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. Rendimiento: 99% (7.49 g, aceite café).  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  4.80 (s, 1H), 3.62-3.59 (m, 2H), 3.44-3.41 (m, 2H), 2.02-2.00 (m, 2H), 1.40 (s, 9H), 0.17 (s, 9H).

20

#### *Etapa 2: tert-butil 3-bromo-4-oxopiperidin-1-carboxilato*

25

A una solución agitada de *tert*-butil-4-((trimetilsilil)oxi)-3,6-dihidropiridina-1(2H)-carboxilato, obtenida en la etapa 1, (7.48 g, 27.60 mmol) en CCl<sub>4</sub> seco (80 mL, 10 V), la *N*-bromosuccinimida (5.42 g, 30.36 mmol) se agregó a 10°C. La mezcla de reacción se agitó a 10-15°C durante 2 h. Esto se evaporó bajo presión reducida. El agua (30 mL) se agregó y el producto deseado se extrajo con EtOAc (2x60 mL). La capa orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y los solventes se evaporaron. El producto crudo resultante se purificó por cromatografía instantánea proporcionando el producto del título (sólido blanco).  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  4.74 (s, 1H), 4.02-4.00 (m, 2H), 3.60-3.58 (m, 2H), 2.69-2.68 (m, 2H), 1.39 (s, 9H).

30

#### *Etapa 3: (S)-4-(1-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)etil)piperazin-1-carbotioamida:*

A una solución agitada del Intermediario 16 (5 g, 18.51 mmol) en THF (50 mL), TEA (8.8 mL, 55.55 mmol) seguido por N,N'-tiocarbonildiimidazol (3.8 g, 22.22 mmol, Arbor chemicals) se agregaron a ta y la mezcla se agitó durante la

5 noche a ta. Una solución de amoníaco en metanol (7 N, 50 mL, 350 mmol) se agregó y la mezcla se agitó durante la noche a 50°C. Esto se evaporó bajo presión reducida, se diluye con EtOAc (100 mL), se lava con agua (25 mL) y se seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. El producto del título se obtuvo después de la evaporación de los solventes y se usó sin purificación adicional. Rendimiento: 58% (3.6 g, líquido café). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 7.61 (s, 2H), 6.99 (s, 1H), 6.70 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 5.97-5.96 (m, 2H), δ 3.67-3.65 (m, 1H), 3.40-3.37 (m, 2H), 2.77-2.75 (m, 2H), δ 2.33-2.25 (m, 4H), 1.24-1.22(m, 3H). LCMS: (Método A) 294.00 (M+H), Rt. 2.03 min, 55.70% (Max).

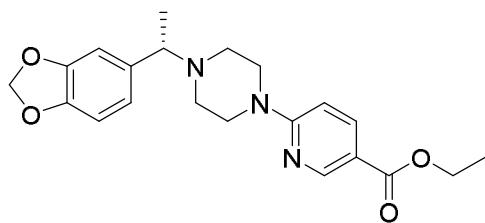
**Etapa 4: tert-butil(S)-2-(4-(1-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)etil)piperazin-1-il)-6,7-dihidrotiazolo[5,4-c]piridina-5(4H)-carboxilato**

10 A una solución agitada de (S)-4-(1-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)etil)piperazin-1-carbotioamida (Ejemplo 182, Etapa 3, 3.6 g, 12.28 mmol) en isopropanol (35 mL), tert-butil 3-bromo-4-oxopiperidin-1-carboxilato (Ejemplo 182, Etapa 2, 3.4 g, 12.28 mmol) se agregó a ta. La mezcla de reacción se agitó durante la noche a 90°C. Después de la evaporación de los solventes, el producto crudo se purificó por cromatografía de columna instantánea para proporcionar el producto del título (líquido amarillo). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 6.88-6.87 (m, 2H), 6.85 (s, 1H), 5.99-5.98 (m, 2H), 4.35-4.34 (m, 1H), 4.06-4.04 (m, 2H), 3.57-3.56 (m, 2H), 3.42-3.41 (m, 2H), δ 3.32-3.29 (m, 2H), 2.49-2.46 (m, 2H), 2.41-2.40 (m, 4H), 1.42 (s, 9H), 1.24-1.22 (m, 3H). LCMS: (Método A) 473.0 (M+H), Rt. 3.54min, 71.96% (Max).

**Etapa 5: (S)-2-(4-(1-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)etil)piperazin-1-il)-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo[5,4-c]piridina**

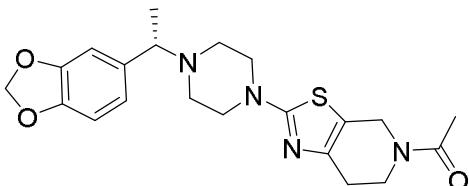
20 A una solución agitada de *tert*-butil(S)-2-(4-(1-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)etil)piperazin-1-il)-6,7-dihidrotiazolo[5,4-c]piridina-5(4H)-carboxilato obtenida en la etapa previa (1.7 g, 3.60 mmol) en 1,4-dioxano (17 mL), HCl en dioxano (4 N, 40 mmol, 10 mL, 6V) se agregó a 0°C. La mezcla de reacción se agitó durante 2 h a ta. Esto se concentró bajo presión reducida. DCM se agregó (15 mL) y se evaporó. Este proceso se repitió una segunda vez. Una solución de bicarbonato de sodio saturado (20 mL) se agregó y la mezcla se agitó durante 2 h. La amina libre resultante se extrajo con DCM (100 mL), se lava con salmuera (15 mL) y se seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Después de la evaporación del solvente, el producto crudo resultante se purificó por cromatografía de columna instantánea para proporcionar el compuesto del título (aceite café). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 6.88 (d, J = 1.2Hz, 1H), 6.85-6.83 (m, 1H), 6.76-6.74 (m, 1H), 5.99-5.98 (m, 2H), 3.68 (s, 2H), 3.42-3.40 (m, 1H), 3.30-3.27 (m, 4H), 2.91 (t, J = 5.6 Hz, 4H), 2.40-2.38 (m, 4H), 1.27 (d, J = 6.8 Hz, 3H). LCMS: (Método A) 373.3 (M+H), Rt. 1.82 min, 99.52% (Max). HPLC: (Método A) Tr. 1.80 min, 99.18% (Max).

Ejemplo 183: Etil (S)-6-(4-(1-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)etil)piperazin-1-il)nicotinato



30 35 A una solución agitada de Intermediario 16 (1.0 g, 3.71 mmol) en DMF seco (10 mL), TEA (1.54 mL, 11.1 mmol) y etil-6-cloro nicotinato (0.69 g, 3.71 mmol) se agregaron a ta y la mezcla de reacción se calentó a 90°C durante 12 h. Esto se enfrió hasta ta y se concentra. DCM (50 mL) se agregó y la solución resultante se lavó con salmuera (30 mL) y se seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro. Después de la evaporación de los solventes, el producto crudo se purificó por cromatografía instantánea para dar el compuesto del título (sólido blanco opaco). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 8.61 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.92-7.90 (m, 1H), 6.89 (d, J= 1.6Hz, 1H), 6.85-6.81 (m, 2H), 6.77-6.75 (m, 1H), 5.99-5.98 (m, 2H), 4.27 (q, J =7.2Hz, 2H) 3.61 (t, J = 4.8Hz, 4H), 3.39-3.37 (m, 1H), 2.45-2.33 (m, 5H), 1.29-1.26 (m, 3H). LCMS: (Método A) 384.2 (M+H), Rt. 3.14 min, 98.30% (Max). HPLC: (Método A) Tr. 3.11 min, 98.88% (Max).

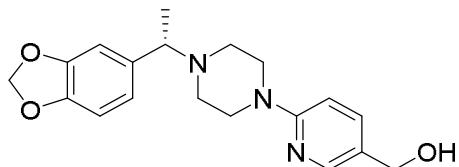
Ejemplo 184: (S)-1-(2-(4-(1-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)etil)piperazin-1-il)-6,7-dihidrotiazolo[5,4-c]piridin-5(4H)-il)etan-1-ona



A una solución agitada del Ejemplo 182 (0.18 g, 0.48 mmol) en DCM seco (2 mL), TEA (0.13 mL, 0.96 mmol) y anhídrido acético (0.07 mL, 0.72 mmol) se agregaron a 0°C y la mezcla de reacción se agitó a la durante la noche. Este se diluyó con DCM (50 mL), se lava con agua (15 mL), salmuera (15 mL) y se seca sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhídrico.

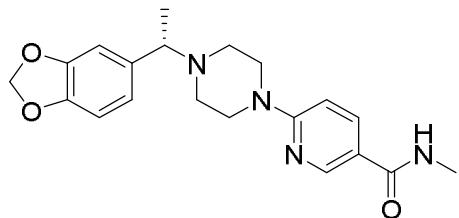
5 Despues de la evaporación de los solventes, el producto crudo se purificó por cromatografía instantánea para dar el compuesto del título (aceite café).  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ , performed a 80°C):  $\delta$  6.87 (d,  $J = 1.6$  Hz, 1H), 6.84 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 6.75 (dd,  $J = 1.6, 8.0$  Hz, 1H), 5.99-5.98 (m, 2H), 4.48 (s, 2H), 3.71-3.65 (m, 2H), 3.47-3.43 (m, 1H), 3.35-3.30 (m, 4H), 2.60-2.54 (m, 2H), 2.47-2.40 (m, 4H), 2.06 (s, 3H), 1.29 (d,  $J = 6.4$  Hz, 3H). LCMS: (Método A) 415.3 ( $\text{M}+\text{H}$ ), Rt. 2.20min, 96.80% (Max). HPLC: (Método A) Rt 2.15min, 97.88% (Max).

10 Ejemplo 185: (S)-(6-(4-(1-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)ethyl)piperazin-1-il)piridin-3-il)metanol



A una solución agitada del Ejemplo 183 (0.2 g, 0.56 mmol) en MeOH seco (5 mL) enfriada a 0°C, se agregó hidrógeno de litio aluminio (2.4 M, 0.24 mL, 1.17 mmol, spectrochem) gota a gota y la mezcla se agitó durante 1 h a la misma temperatura. La mezcla de reacción se apagó con cloruro de amonio saturado (5 mL) y extrajo con acetato de etilo (20 mL). La fase orgánica se lavó con solución de salmuera (5 mL), se seca sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  y se concentra. El producto crudo se purificó por cromatografía de columna instantánea para proporcionar el compuesto del título. Rendimiento: 66% (88 mg, aceite incoloro).  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  8.04 (d,  $J = 2.0$  Hz, 1H), 7.46 (dd,  $J = 8.8, 2.4$  Hz, 1H), 6.88-6.86 (m, 1H), 6.84-6.82 (m, 1H), 6.76-6.73 (m, 2H), 5.98-5.97 (m, 2H), 4.96 (t,  $J = 5.6$  Hz, 1H) 4.32 (d,  $J = 5.6$  Hz, 2H), 3.41 (t,  $J = 9.6$  Hz, 4H), 3.34-3.32 (m, 1H), 2.49-2.45 (m, 2H), 2.39-2.37 (m, 2H), 1.28 (d,  $J = 6.8$  Hz, 3H). LCMS: (Método A) 342.3 ( $\text{M}+\text{H}$ ), Rt. 1.74 min, 99.28% (Max). HPLC: (Método A) Tr. 1.71 min, 98.49% (Max).

Ejemplo 186: (S)-6-(4-(1-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)ethyl)piperazin-1-il)-N-metilnicotinamida



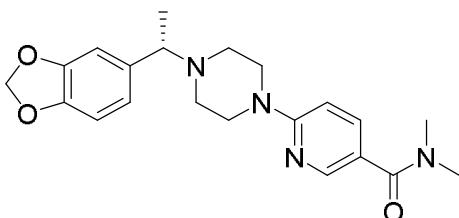
*Etapa 1: (S)-6-(4-(1-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)ethyl)piperazin-1-il)nicotinato de litio*

25 El Ejemplo 183 (1 g, 2.62 mmol) se disolvió en una mezcla de MeOH (2 mL), THF (7 mL) y agua (1 mL). La mezcla resultante se enfrió hasta 0°C y el hidróxido de litio (0.32 g, 7.86 mmol, spectrochem) se agregó. La mezcla resultante se calentó a 90°C durante 2h. Esto se concentró entonces y se usa como tal en la siguiente etapa. Rendimiento: 85% (0.8 g, sólido blanco opaco).  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  8.52 (d,  $J = 2.3$  Hz, 1H), 7.89-7.86 (m, 1H), 6.88-6.59 (m, 4H), 5.97-5.96 (m, 2H), 3.43-3.33 (m, 5H), 2.36-2.28 (m, 4H), 1.26 (d,  $J = 8.7$  Hz, 3H). LCMS: (Método A) 354.0 ( $\text{M}+\text{H}$ ), Rt. 3.639 min, 93.32% (Max).

*Etapa 2: (S)-6-(4-(1-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)ethyl)piperazin-1-il)-N-metilnicotinamida*

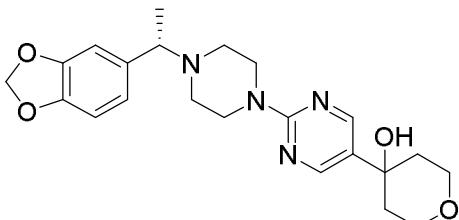
A una solución agitada de (S)-6-(4-(1-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)etil)piperazin-1-il)nicotinato de litio (0.3 g, 8.32 mmol) en DCM seco (10 mL) se enfriá hasta 0°C, se agregaron trietilamina (0.5 mL, 3.72 mmol), metilamina en THF (2 M, 2 mL, 2.24 mmol) seguido por T<sub>3</sub>P (0.6 mL, 3.72 mmol). La mezcla resultante se agitó a ta durante 1 h. La terminación de la reacción se vigiló por CCD. La mezcla de reacción se lavó con solución de bicarbonato de sodio al 10% (10 mL). La capa orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, y se evapora hasta secarse. El producto crudo se purificó por cromatografía de columna instantánea (sólido blanco). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 8.54 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.18 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 7.89 (dd, J = 2.4, 9.2 Hz, 1H), 6.89 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 6.85-6.77 (m, 1H), 6.77-6.74 (m, 2H), 5.99-5.98 (m, 2H), 3.54 (t, J = 4.8 Hz, 4H), 3.37-3.35 (m, 1H), 2.73 (d, J = 4.4 Hz, 3H), 2.45-2.43 (m, 2H), 2.39-2.32 (m, 2H), 1.28 (d, J = 6.8 Hz, 3H). LCMS: (Método A) 369.2 (M+H), Rt. 2.05 min, 98.6% (Max). HPLC: (Método A) Tr. 2.00 min, 98.3% (Max).

Ejemplo 187: (S)-6-(4-(1-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)etil)piperazin-1-il)-N,N-dimetilnicotinamida



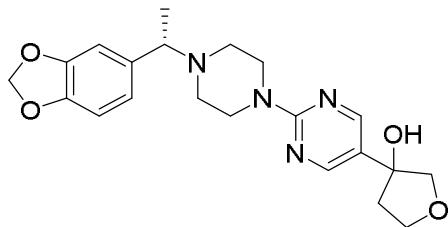
A una solución agitada de (S)-6-(4-(1-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)etil)piperazin-1-il)nicotinato de litio (Ejemplo 186, Etapa 1, 0.5 g, 1.38 mmol) en DCM seco (10 mL) a 0°C, se agregaron trietilamina (2.6 mL, 4.14 mmol), dimetilamina en THF (2 M, 2 mL, 2.24 mmol) seguido por T<sub>3</sub>P (2.6 mL, 4.14 mmol). La mezcla resultante se agitó a ta durante 1h. La terminación de la reacción se vigiló por CCD. La mezcla de reacción se lavó con solución de bicarbonato de sodio al 10% (10 mL). La capa orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, y se evapora hasta secarse. El producto crudo se purificó por cromatografía de columna instantánea. Rendimiento: 52% (279 mg, sólido blanco opaco). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 8.19 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.59 (dd, J = 2.4, 8.8 Hz, 1H), 6.90 (s, 1H), 6.85 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.78 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 5.99-5.98 (m, 2H), 3.54-3.51 (m, 4H), 3.38-3.33 (m, 1H), 2.96 (s, 6H), 2.47-2.46 (m, 2H), 2.41-2.34 (m, 2H), 1.29 (d, J = 6.8 Hz, 3H). LCMS: (Método A) 383.3 (M+H), Rt. 2.19min, 99.8% (Max). HPLC: (Método A) Tr. 2.14 min, 99.6% (Max).

Ejemplo 188: (S)-4-(2-(4-(1-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)etil)piperazin-1-il)pirimidin-5-il)tetrahidro-2H-piran-4-ol



A una solución agitada del Ejemplo 175 (0.5 g, 1.28 mmol) en THF seco (10 mL) a -78°C se agregó n-BuLi (1.6 M, 1.2 mL, 1.92 mmol, Aldrich) y la mezcla resultante se agitó hasta -78°C durante 1 h. La tetrahidrofuran-4H-piran-4-ona (0.15 g, 1.53 mmol, Aldrich) en THF (5 mL) se agregó a -78°C durante 10 minutos. La temperatura se incrementó hasta ta durante 1 h. La terminación de la reacción se vigiló por CCD. La mezcla de reacción se apagó con solución de cloruro de amonio saturado (10 mL). Esto se extrajo con EtOAc (50 mL). La fase orgánica se lavó con solución de NaCl saturada (20 mL) y se seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro. El producto crudo se purificó por cromatografía de columna instantánea para proporcionar el compuesto del título (sólido blanco opaco). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 8.42 (s, 2H), 6.90 (s, 1H), 6.84 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.76 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 5.99-5.98 (m, 2H), 5.07(s, 1H), 3.77-3.66 (m, 8H), 3.39-3.37 (m, 1H), 2.44-2.40 (m, 2H), 2.37-2.33 (m, 2H), 1.95-1.87 (m, 2H), 1.57-1.54 (m, 2H), 1.28 (d, J = 6.8 Hz, 3H). LCMS: (Método A) 413.3 (M+H), Rt. 2.32 min, 99.65% (Max). HPLC: (Método A) Tr. 2.27 min, 99.23% (Max).

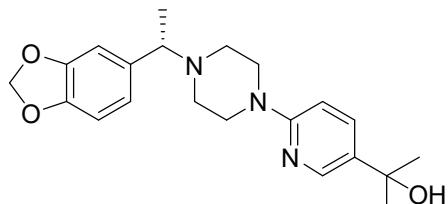
Ejemplo 189: 3-(2-(4-((S)-1-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)etil)piperazin-1-il)pirimidin-5-il)tetrahidofuran-3-ol



El Ejemplo 189 se preparó de acuerdo con el mismo procedimiento como el Ejemplo 188, reemplazando la tetrahidrofuran-4H-piran-4-ona con dihidrofuran(2H)-ona (0.13 g, 1.53 mmol, Aldrich). El producto crudo se purificó por cromatografía de columna instantánea para proporcionar el compuesto del título (sólido blanco opaco). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 8.41 (s, 2H), 6.90 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 6.84 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.76 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 5.99-5.98 (m, 2H), 3.97-3.93 (m, 2H), 3.78-3.76 (m, 1H), 3.68-3.65 (m, 6H), 2.50-2.42 (m, 1H), 2.35-2.32 (m, 4H), 2.33-2.32 (m, 1H), 2.11-2.06 (m, 1H), 1.28 (d, J = 6.4 Hz, 3H). LCMS: (Método A) 399.0 (M+H), Rt. 2.32 min, 97.39% (Max). HPLC: (Método A) Tr. 2.22 min, 97.15% (Max).

5

Ejemplo 190: (S)-2-(6-(4-(1-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)ethyl)piperazin-1-il)piridin-3-il)propan-2-ol



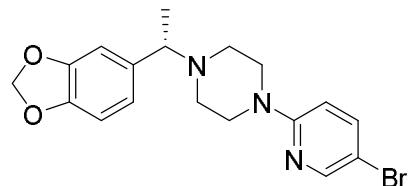
10

A una solución agitada del Ejemplo 183 (0.3 g, 0.78 mmol) en THF seco (10 mL) a 0°C se agregó solución de bromuro de metil magnesio en THF (1.4 M, 0.8 mL, 1.17 mmol, Aldrich). La mezcla resultante se agitó a 0°C durante 1 h. La temperatura se incrementó hasta ta y la mezcla se agitó 12 h a tal temperatura. La terminación de la reacción se vigiló por CCD. La mezcla de reacción se apagó con solución de cloruro de amonio saturado (10 mL) y extrajo con EtOAc (50 mL). La capa orgánica se lavó con solución NaCl saturada (20 mL) y se seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhídrico. El producto crudo se purificó por cromatografía de columna instantánea, proporcionando el compuesto del título. Rendimiento: 61% (0.178 g, aceite incoloro). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 8.17 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.59-7.57 (m, 1H), 6.89-6.83 (m, 2H), 6.78-6.70 (m, 2H), 5.99-5.98 (m, 2H), 4.92 (s, 1H), 3.39 (t, J = 4.8 Hz, 5H), 2.40-2.36 (m, 4H), 1.39 (s, 6H), 1.29 (d, J = 6.8 Hz, 3H). LCMS: (Método A) 370.2 (M+H), Rt. 1.94 min, 99.3% (Max). HPLC: (Método A) Tr. 1.92 min, 99.60% (Max).

15

20

Ejemplo 191: (S)-1-(1-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)ethyl)-4-(5-bromopiridin-2-il)piperazina (Ejemplo de referencia)

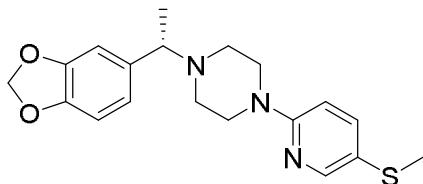


A una solución agitada de Intermediario 16 (5.5 g, 20.68 mmol) en DMF seco (50 mL), el TEA (7.1 mL, 51.45 mmol) y 5-bromo-2-fluoropiridina (3 g, 17.24 mmol) se agregaron a ta y la mezcla de reacción se agitó a 90°C durante la noche. La mezcla de reacción se enfrió hasta ta y se concentra bajo presión reducida. agua (30 mL) se agregó y el compuesto se extrajo con EtOAc (100 mL). La capa orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhídrico y se concentra. El producto crudo resultante se purificó por cromatografía instantánea para proporcionar el compuesto del título (sólido blanco). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 8.14 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.66-7.65 (m, 1H), 6.87 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 6.84 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.77-6.55 (m, 2H), 5.99-5.98 (m, 2H), 3.43 (t, J = 4.8 Hz, 4H), 3.36-3.34 (m, 1H), 2.47-2.45 (m, 2H), 2.38-2.35 (m, 2H), 1.28 (d, J = 6.8 Hz, 3H). LCMS: (Método A) 392.0 (M+H), Rt. 3.32 min, 99.88% (Max). HPLC: (Método A) Tr. 3.26 min, 99.96% (Max).

25

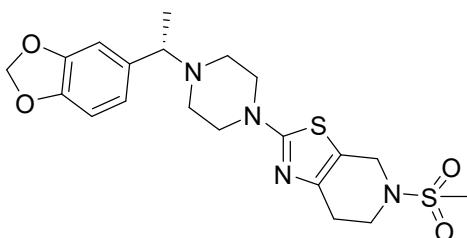
30

## Ejemplo 192: (S)-1-(1-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)etil)-4-(5-(metiltio)piridin-2-il)piperazina



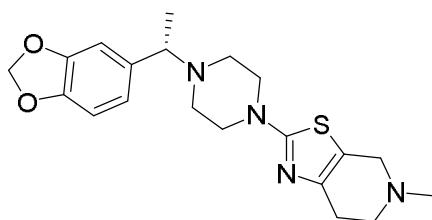
A una solución agitada del Ejemplo 191 (3.0 g, 7.71 mmol) en THF seco (30 mL), *n*-BuLi (6.0 mL, 9.2 mmol) se agregó a -78°C y y se agita durante 1 h. El dimetil disulfuro (45 mL) se agregó a la misma temperatura y se agita durante 1 h a ta. La mezcla de reacción se apagó con NH<sub>4</sub>Cl saturado y extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con agua y se seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se concentra. El crudo resultante se purificó por cromatografía de columna instantánea para proporcionar el compuesto del título. Rendimiento: 90% (2.58 g, sólido amarillo). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8.21 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.52-7.51 (m, 1H), 6.89 (s, 1H), 6.76 (s, 2H), 6.56 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 5.96-5.94 (m, 2H), 3.52 (m, 4H), 3.34 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 2.57-2.50 (m, 4H), 2.38 (s, 3H), 1.36 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H). LCMS: (Método A) 358.3.0 (M+H), Rt. 2.61 min, 97.99% (Max). HPLC: (Método A) Tr. 2.56 min, 97.57% (Max).

## Ejemplo 193: (S)-2-(4-(1-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)etil)piperazin-1-il)-5-(metilsulfonilo)-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo[5,4-c]piridina



A una solución agitada del Ejemplo 182 (0.1 g, 0.26 mmol) en DCM seco (5 mL), el TEA (0.07 mL, 0.54 mmol) y cloruro de metan sulfonilo (0.22 mL, 0.29 mmol) se agregaron a 0°C y la mezcla de reacción se agitó a ta durante 1h. La mezcla de reacción resultante se diluyó con DCM (50 mL) y se lava con solución de bicarbonato de sodio al 10% (15 mL), agua (15 mL) y salmuera (15 mL). La capa orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se concentra. El producto crudo resultante se purificó por cromatografía de columna instantánea para proporcionar el compuesto del título (sólido blanco opaco). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 6.87 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.85 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.76 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 5.99-5.98 (m, 2H), 4.26 (s, 2H), 3.46-3.44 (m, 2H), 3.41-3.39 (m, 1H), 2.98-2.93 (m, 3H), 2.67-2.65 (m, 4H), 2.54-2.52 (m, 2H), 2.39-2.38 (s, 4H), 1.27 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H). LCMS: (Método A) 451.2 (M+H), Rt. 2.46 min, 98.64% (Max). HPLC: (Método A) Tr. 2.56 min, 97.91% (Max).

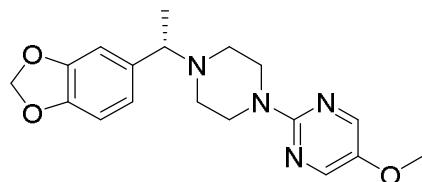
## Ejemplo 194: (S)-2-(4-(1-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)etil)piperazin-1-il)-5-metil-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo[5,4-c]piridina



A una solución agitada del Ejemplo 182 (0.1 g, 2.61mmol) en THF seco (2 mL), triacetoxi borohidruro de sodio (0.17 g, 8.06 mmol) y formaldehído (0.05 mL, 5.37 mmol, solución al 40% en agua) se agregaron a ta y la mezcla de reacción se agitó a esta temperatura durante la noche. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (30 mL) y se lavó con agua (5 mL), salmuera (5 mL), se seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se concentra bajo presión reducida. El producto crudo resultante se purificó por cromatograffía de columna instantánea para proporcionar el compuesto del título (aceite café). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 6.88 (s, 1H), 6.84(d, *J*=8.0 Hz, 1H), 6.75 (d, *J*=8.0 Hz, 1H), 5.97 (m, 2H), 3.38-3.36 (m, 5H), 3.30-3.27 (m, 4H), 2.62-2.60 (m, 2H), 2.46-2.44 (m, 2H), 2.40-2.38 (m, 2H), 2.32 (s, 3H), 1.27

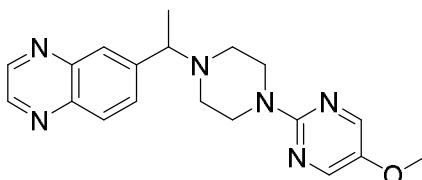
(d,  $J=6.8$  Hz, 3H). LCMS: (Método A) 387.2 (M+H), Rt. 1.84 min, 99.86% (Max). HPLC: (Método A) Tr. 1.85 min, 99.51% (Max).

Ejemplo 195: (S)-2-(4-(1-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)etil)piperazin-1-il)-5-metoxipirimidina



- 5 A una solución agitada de Intermediario 16 (0.55 g, 2.07 mmol) en DMF seco (5 mL), la trietilamina (0.9 mL, 6.21 mmol, spectrochem) y 2-cloro-5-metoxi pirimidina (0.3 g, 2.07mmol, Combi-Blocks) se agregaron y la mezcla resultante se calentó hasta 90°C durante 12 h. La mezcla de reacción se enfrió bajando hasta ta y se concentra. El diclorometano (25 mL) se agregó y la solución resultante se lavó con agua (20 mL), salmuera (20 mL) y secado sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Después de la evaporación de los solventes, el producto crudo se purificó por cromatografía de columna instantánea para proporcionar el compuesto del título (sólido café). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 8.18 (s, 2H), 6.87 (m, 2H), 6.76 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 5.99-5.98 (m, 2H), 3.76 (s, 3H), 3.58 (t,  $J = 4.8$  Hz, 4H), 3.38-3.36 (m, 1H), 2.45-2.42 (m, 2H), 2.36-2.33 (m, 2H), 1.28 (d,  $J = 6.8$  Hz, 3H). LCMS: (Método A) 343.2 (M+H), Rt. 2.73 min, 99.83% (Max). HPLC: (Método A) Tr. 2.71 min, 99.41% (Max).
- 10

Ejemplo 196: (S)-2-(4-(1-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)etil)piperazin-1-il)-5-metoxipirimidina

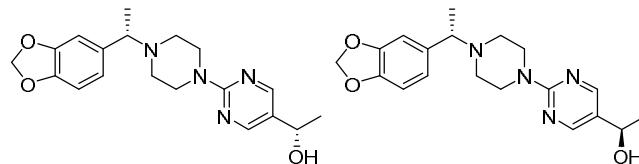


15

- A una solución agitada de Intermediario 11 (0.2 g, 0.8 mmol) en DMF seco (2 mL), la trietilamina (0.57 mL, 4.0 mmol, spectrochem) y 2-cloro-5-metoxi pirimidina (0.14 g, 0.9 mmol, Combi-Blocks) se agregaron y la mezcla resultante se calentó a 90°C durante la noche. La mezcla de reacción se enfrió bajando hasta ta y se concentra. El diclorometano (25 mL) se agregó y la mezcla resultante se lavó con agua (20 mL), salmuera (20 mL) y se seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Después de la evaporación de los solventes, el producto crudo se purificó por cromatografía instantánea para proporcionar el compuesto del título (sólido gris). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 8.93-8.91 (m, 2H), 8.17 (s, 2H), 8.07 (d,  $J = 8.8$  Hz, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.90 (d,  $J = 8.8$  Hz, 1H), 3.75-3.74 (m, 1H), 3.74 (s, 3H), 3.62-3.60 (m, 4H), 2.52-2.49 (m, 4H), 1.42 (d,  $J = 6.8$  Hz, 3H). LCMS: (Método A) 351.0 (M+H), Rt. 2.38 min, 99.86% (Max). HPLC: (Método A) Tr. 2.17 min, 98.71% (Max).

25

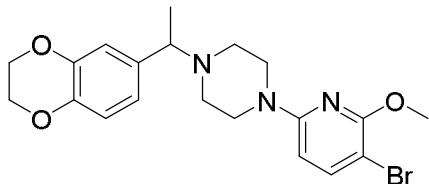
Ejemplos 197 y 198: (S)-1-(2-(4-((S)-1-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)etil)piperazin-1-il)pirimidin-5-il)etan-1-ol y (S)-1-(2-(4-((R)-1-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)etil)piperazin-1-il)pirimidin-5-il)etan-1-ol



El Ejemplo 168 se sometió a HPLC preparativa quiral Método PK para separar ambos enantiómeros. El primer compuesto eluido se concentró para dar Ejemplo 198 (aceite café). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO d<sub>6</sub>): δ 8.29 (s, 2H), 6.89 (s, 1H), 6.84 (d,  $J = 7.9$  Hz, 1H), 6.75 (d,  $J = 7.9$  Hz, 1H), 5.99-5.98 (m, 2H), 5.12 (d,  $J = 4.4$  Hz, 1H), 4.62-4.61 (m, 1H), 3.67-3.65 (m, 4H), 3.38-3.36 (m, 1H), 2.51-2.33 (m, 4H), 1.31 (d,  $J = 6.4$  Hz, 3H), 1.28 (d,  $J = 6.4$  Hz, 3H). LCMS: (Método A) 357.2 (M+H), Rt. 2.30min, 99.37% (Max). HPLC: (Método A) Tr. 2.30 min, 98.05% (Max). HPLC Quiral: (Método H) Tr. 7.06 min, 100%. El segundo compuesto eluido se concentró para dar Ejemplo 197 (aceite café). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO d<sub>6</sub>): δ 8.29 (s, 2H), 6.89 (s, 1H), 6.84 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 6.75 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H),

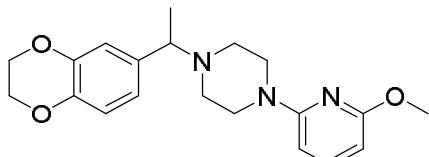
5.99-5.98 (m, 2H), 5.11(d,  $J = 4.4$  Hz, 1H), 4.62-4.59 (m, 1H), 3.68-3.65 (m, 4H), 3.38-3.36 (m, 1H), 2.35-2.32 (m, 4H), 1.31 (d,  $J = 6.4$  Hz, 3H), 1.28 (d,  $J = 6.8$  Hz, 3H). LCMS: (Método A) 357.2 (M+H), Rt. 2.29min, 99.93% (Max). HPLC: (Método N) Tr. 2.26 min, 99.62% (Max). HPLC Quiral: (Método H) Rt 7.60 min, 100%.

Ejemplo 199: 1-(4-Bromo-3-metoxifenil)-4-(1-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)etil)piperazina (Ejemplo de referencia)



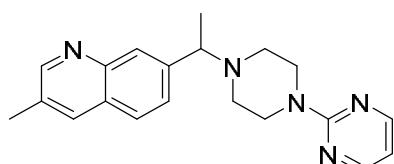
A una solución agitada de Intermediario 4 (0.3 g, 1.056 mmol) en DMSO (6 mL), el Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1.38 g, 4.22 mmol) y 3-bromo-6-cloro-2-metoxipiridina (0.258 g, 1.16 mmol) se agregaron a t a y la mezcla se calentó hasta 120°C durante 12 h. Este se diluyó con agua (10 mL), extrajo con EtOAc (25 mL) y se seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Después de la evaporación de los solventes, el producto crudo se purificó por MD Autoprep (Método B) proporcionando el producto del título (sólido blanco opaco). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 7.60 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 6.79-6.73 (m, 3H), 6.25 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 4.21 (s, 4H), 3.80 (s, 3H), 3.42-3.32 (m, 5H), 2.55-2.45 (m, 4H), 1.26 (d,  $J = 6.8$  Hz, 3H). LCMS: (Método B) 434.0 (M+1), Rt. 7.151 min, 96.67% (Max). HPLC: (Método B) Tr. 6.24 min, 95.29% (Max).

Ejemplo 200: 1-(1-(2,3-Dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)etil)-4-(3-metoxifenil)piperazina



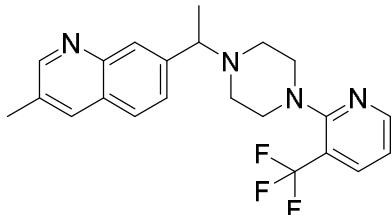
El producto del título se preparó de acuerdo con el protocolo descrito por el Ejemplo 199, reemplazando la 3-bromo-6-cloro-2-metoxipiridina con 2-cloro-6-metoxipiridina. El producto crudo se purificó por MD Autoprep (Método B), proporcionando el producto del título (sólido café). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 7.40 (t,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 6.78-6.73 (m, 3H), 6.24 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 5.99 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 4.21 (s, 4H), 3.73 (s, 3H), 3.42-3.37 (m, 5H), 2.37-2.32 (m, 4H), 1.26 (d,  $J = 6.8$  Hz, 3H). LCMS: (Método B) 356 (M+H), Rt. 6.622 min, 98.55% (Max). HPLC: (Método A) Tr. 3.23 min, 96.44% (Max).

Ejemplo 201: 3-Metil-7-(1-(4-(pirimidin-2-il)piperazin-1-il)etil)quinolina



A una solución agitada de 2-(piperazin-1-il)pirimidina (0.16 g, 0.97 mmol) en DMF (5 mL), el TEA (0.4 mL, 2.9 mmol) e Intermediario 28 (0.3 g, 1.46 mmol) se agregaron a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a 100°C durante 16 h. El final de la reacción se confirmó por CCD. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se concentra bajo presión reducida. La mezcla cruda resultante se diluyó con EtOAc (50 mL), se lava con agua (10 mL), solución de salmuera (10 mL), se seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhídrico y se concentra. El producto crudo se purificó por cromatografía instantánea para proporcionar el compuesto del título (sólido blanco opaco). <sup>1</sup>HRMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 8.75 (d,  $J = 2.0$  Hz, 1H), 8.32 (d,  $J = 4.8$  Hz, 2H), 8.09 (s, 1H), 7.86 (d,  $J = 8.0$  Hz, 2H), 7.61 (d,  $J = 10.0$  Hz, 1H), 6.59 (t,  $J = 4.8$  Hz, 1H), 3.72-3.66 (m, 5H), 2.58-2.55 (m, 2H), 2.48 (s, 3H), 2.42-2.38 (m, 2H), 1.42 (d,  $J = 6.8$  Hz, 3H). LCMS: (Método A) 334.2 (M+H), Rt. 1.79 min, 99.76 % (Max). HPLC: (Método A) Rt 1.73 min, 99.84% (Max).

Ejemplo 202: 3-Metil-7-(1-(4-(3-(trifluorometil)piridin-2-il)piperazin-1-il)etil)quinolona



A una solución agitada de Intermediario 29 (0.3 g, 1.29 mmol) en DMSO (5 mL), el TEA (0.56 mL, 3.8 mmol) e Intermediario 28 (0.4 g, 1.94 mmol) se agregaron a temperatura ambiente y la mezcla de reacción se agitó a 120°C durante 16 h. El progreso de la reacción se siguió por CCD. La mezcla de reacción se diluyó con agua (5 mL) y extrajo con EtOAc (2 x 50 mL). La capa orgánica combinada se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se concentra bajo presión reducida. La masa cruda se purificó por cromatografía instantánea (gradiente usado: 1% MeOH en DCM), para proporcionar el compuesto del título (goma incolora). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 8.75 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.50 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.10 (s, 1H), 8.03 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.86 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.61 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.16 (dd, J = 2.8, 7.6 Hz, 1H), 3.68 (q, J = 6.8 Hz, 1H), 3.21-3.18 (m, 4H), 2.63-2.60 (m, 2H), 2.50-2.48 (m, 5H), 1.42 (d, J = 6.8 Hz, 3H). LCMS: (Método A) 401.2 (M+H), Rt. 2.63 min, 99.88 % (Max). HPLC: (Método A) Rt 2.57 min, 99.84% (Max).

Ejemplo B01: Ensayo de inhibición de enzima O-GlcNAcasa humana

Se agrega 5 µl de la concentración apropiada de una solución de inhibidor en Solución Amortiguadora de McIlvaine (pH 6.5) en DMSO al 2 % (para un cálculo de curva de respuesta a la dosis) en cada pocillo de una placa de 384 pocillos (Greiner, 781900). Luego, se agregaron hOGA etiquetado en His 20 nM y 10 µM de FL-GlcNAc (Fluoresceína mono-beta-D-(2-desoxi-2-N-acetil) glucopiranosida; Marker Gene Technologies Inc, M1485) se agregaron a la placa de 384 pocillos para un volumen final de 20 µl. Después de la incubación por 60 min a temperatura ambiente, la reacción se terminó por la adición de 10 µL de solución amortiguadora de paro (glicina 200 mM, pH 10.75). El nivel de fluorescencia ( $\lambda_{\text{exc}}$  485 nm;  $\lambda_{\text{em}} 520$  nm) se leyó en una máquina PHERAstar. La cantidad de fluorescencia medida se agrupó contra la concentración de inhibidor para producir una curva de respuesta a la dosis sigmoidal para calcular IC<sub>50</sub>. Se corrigieron todos los datos individuales al substraer el respaldo (3 uM Thiamet = 100 % de inhibición) aunque se consideró DMSO al 0.5% como el valor de control (sin inhibición).

Ejemplo B02: Modelo Farmacodinámico: Inmunoensayo de O-GlcNAcilación de proteína total (RL2 mAb, ensayo de electroquimioluminiscencia en escala Meso (ECL))

Se administró el compuesto de prueba oralmente a ratones C57BL/6J. En intervalos de tiempo definidos después de la administración del compuesto, típicamente un intervalo de tiempo entre 2 y 48 horas, preferiblemente entre 4 y 24 horas, se sacrificaron los ratones por decapitación para recolección de sangre y disección del cerebro anterior. Se colocaron los hemisferios cerebrales derechos en tubos Precellys de 2 ml, se congelen partidos en hielo seco y se almacenan a -80°C. Se colocaron los hemisferios izquierdos en tubos Eppendorf de 2 ml, se congelen partidos en hielo seco y se almacenan a -80°C hasta que se procesan adicionalmente. Se recolectaron muestras sanguíneas en tubos Sarstedt que contienen 35 IU de Heparina y se mantienen a 4°C. Después de la centrifugación por 10 min a 3800 xg, 4°C, se transfirió 50 µL de plasma de cada muestra a un tubo Eppendorf de 1.5 ml y se almacena a -80°C.

Para la preparación de proteína cerebral soluble para el inmunoensayo, los hemisferios se homogenizaron en solución amortiguadora de reactivo Cytobuster enfriado en hielo (71009 –Merck Millipore) con cóctel inhibidor de proteasa. Después de centrifugar por 15 min a 17000 xg a 4°C, se transfirieron los sobrenadantes en tubos de policarbonato (1 ml). Los sobrenadantes se limpian por centrifugación por 1 h. a 100000 xg, 4°C, y las concentraciones de proteína se determinaron al usar el kit BCA (23227 - Pierce, Rockford, IL) de acuerdo con las instrucciones del fabricante.

Inmunoensayo de O-GlcNAcilación de proteína total:

Se sortearon muestras y 120 µg/ml (25 µl/pocillo) de proteína cerebral soluble se recubrió directamente en una placa de alta unión de 96 pocillos multi-configuración (L15XB-3 Alta Unión - Meso Scale Discovery) durante la noche a 4°C. Después de lavar (3X con solución amortiguadora PBS-T), la placa se bloqueó con solución A bloqueadora MSD por

1 h. a temperatura ambiente (TA) bajo agitación. Después de lavar (3X con solución amortiguadora PBS-T), la placa se incuba con 0.1 µg/ml de un anticuerpo monoclonal de ratón dirigido contra porciones O-GlcNAc (RL2; MA1-072 – Thermo Scientific) por 1 h. a ta bajo agitación. Para el ensayo ECL, después de lavar (3X con solución amortiguadora PBS-T), 1 µg/ml de un anticuerpo secundario anti-ratón etiquetado SULFO-TAG™ (Meso Scale Discovery) se agregó y la placa se incubó por 1 h. a ta bajo agitación y se protege de la luz. Después de lavar (3X con solución amortiguadora PBS-T), se agregó 150 µl/pocillo de solución amortiguadora T Lectura 1X a las placas antes de leer en un formador de imágenes Sector 6000 (Meso Scale Discovery).

Ejemplo B03: Preparaciones farmacéuticas

(A) Viales de inyección: Una solución de 100 g de un ingrediente activo de acuerdo con la invención y 5 g de fosfato ácido de disodio en 3 l de agua bidestilada se ajustó hasta pH 6.5 usando ácido clorhídrico 2 N, se filtra estéril, se transfiere en viales de inyección, se liofiliza bajo condiciones estériles y se sella bajo condiciones estériles. Cada vial de inyección contiene 5 mg de ingrediente activo.

(B) Supositorios: Una mezcla de 20 g de un ingrediente activo de acuerdo con la invención se fundió con 100 g de lecitina de soya y 1400 g de manteca de cacao, se vacía en moldes y se permite enfriar. Cada supositorio contiene 20 mg de ingrediente activo.

(C) Solución: Se preparó una solución a partir de 1 g de un ingrediente activo de acuerdo con la invención, 9.38 g de NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> · 2 H<sub>2</sub>O, 28.48 g de Na<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub> · 12 H<sub>2</sub>O y 0.1 g de cloruro de benzalconio en 940 ml de agua bi-destilada. El pH se ajustó hasta 6.8, y la solución se hace hasta 1 l y se esteriliza por radiación. Esta solución puede usarse en la forma de gotas para ojos.

(D) Ungüento: Se mezclaron 500 mg de un ingrediente activo de acuerdo con la invención con 99.5 g de Vaseline bajo condiciones asépticas.

(E) Comprimidos: una mezcla de 1 kg de un ingrediente activo de acuerdo con la invención, 4 kg de lactosa, 1.2 kg de almidón de papa, 0.2 kg de talco y 0.1 kg de estearato de magnesio se prensó para dar comprimidos en una manera convencional de tal manera que cada comprimido contiene 10 mg de ingrediente activo.

(F) Comprimidos recubiertos: Se prensaron los comprimidos de manera análoga al EJEMPLO E y posteriormente se recubren en una manera convencional con un recubrimiento de sacarosa, almidón de papa, talco, tragacanto y pigmento.

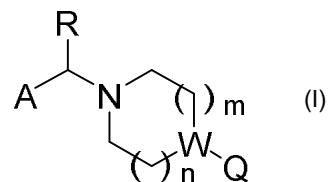
(G) Cápsulas: Se introdujeron 2 kg de un ingrediente activo de acuerdo con la invención en cápsulas de gelatina duras en una manera convencional de tal manera que cada cápsula contiene 20 mg del ingrediente activo.

(H) Ampolletas: Una solución de 1 kg de un ingrediente activo de acuerdo con la invención en 60 l de agua bi-destilada se filtra de manera estéril, se transfiere en ampolletas, se liofiliza bajo condiciones estériles y se sella bajo condiciones estériles. Cada ampolla contiene 10 mg de ingrediente activo.

(I) Rocío para inhalación: 14 g de un ingrediente activo de acuerdo con la invención se disolvieron en 10 l de solución NaCl isotónica, y la solución se transfirió en recipientes de rocío comercialmente disponibles con un mecanismo de bomba. La solución puede rociarse en la boca o nariz. Un disparo de rocío (alrededor de 0.1 ml) corresponde a una dosis de alrededor de 0.14 mg.

## REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de la fórmula (I)

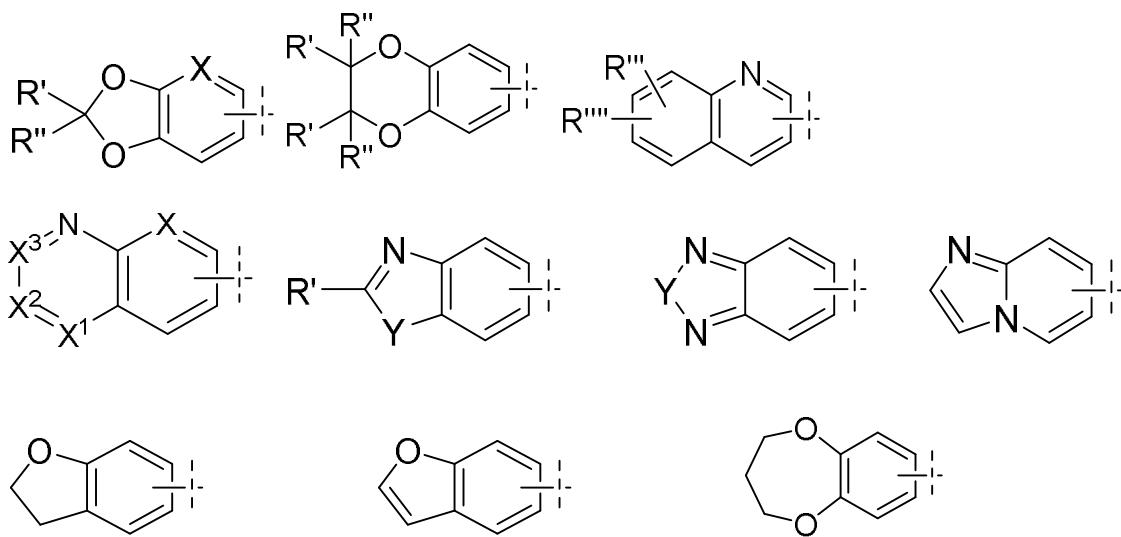


caracterizado porque

- 5 R es alquilo de cadena recta o ramificada que tiene 1 hasta 6 átomos de carbono, en donde 1 hasta 5 átomos de hidrógeno se pueden reemplazar por Hal o OH;

W es CH o N;

A denota uno de los siguientes grupos:



X es N o CR'';

X¹, X² es N or CR'';

- 15 X³ es N o CR'''';

Y es O, S, SO o SO₂;

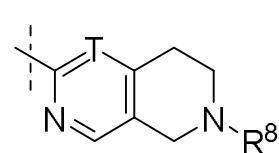
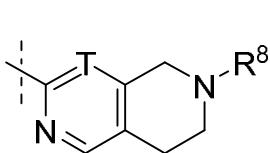
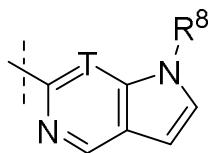
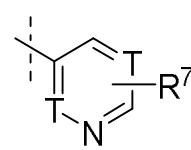
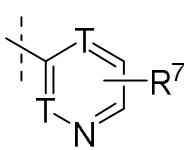
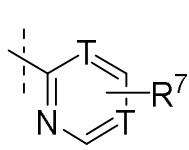
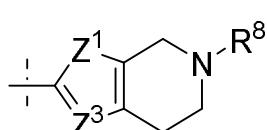
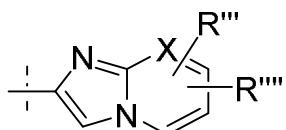
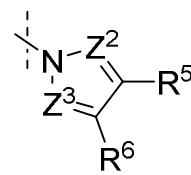
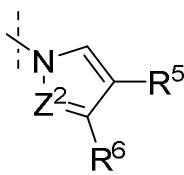
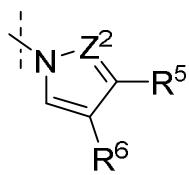
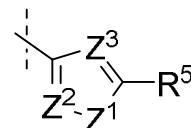
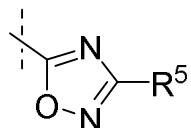
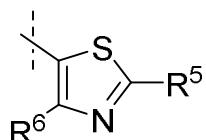
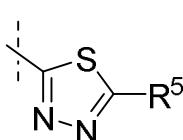
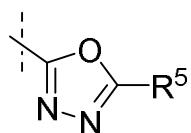
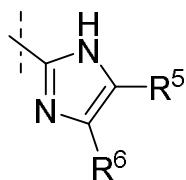
R', R'' denotan cada uno independientemente H, Hal o alquilo de cadena recta o ramificada que tiene 1 hasta 12 átomos de carbono;

$R''$ ,  $R'''$  independientemente denotan H, Hal,  $NR^3R^4$ ,  $CHR^3R^4$ ,  $OR^3$ , CN, alquilo de cadena recta o ramificada que tiene 1 hasta 12 átomos de carbono, en donde 1 hasta 3 grupos  $CH_2$  se pueden reemplazar por un grupo seleccionado de O,  $NR^3$ , S, SO,  $SO_2$ , CO,  $COO$ ,  $OCO$ ,  $CONR^3$ ,  $NR^3CO$  y en donde 1 hasta 5 átomos de hidrógeno se pueden reemplazar por Hal,  $NR^3R^4$  o  $NO_2$ ;

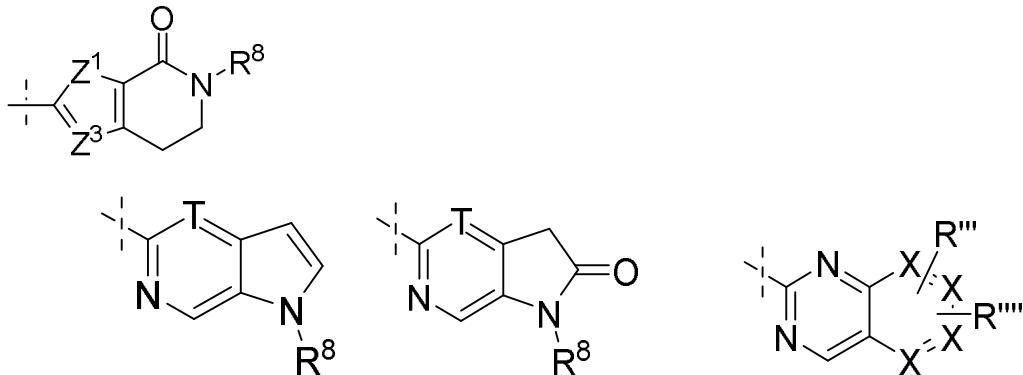
5  $R''''$  denota H, Hal,  $NR^3R^4$ ,  $CHR^3R^4$ , CN, alquilo de cadena recta o ramificada que tiene 1 hasta 12 átomos de carbono, en donde 1 hasta 3 grupos  $CH_2$  se pueden reemplazar por un grupo seleccionado de  $NR^3$ , S, SO,  $SO_2$ , CO,  $COO$ ,  $OCO$ ,  $CONR^3$ ,  $NR^3CO$  y en donde 1 hasta 5 átomos de hidrógeno se pueden reemplazar por Hal,  $NR^3R^4$  o  $NO_2$ ;

$R^3$ ,  $R^4$  denota cada uno independientemente H o un grupo alquilo de cadena recta o ramificada que tiene 1 hasta 12 átomos de carbono;

10 Q denota uno de los siguientes grupos:



15



$Z^1$  es S, O, NR<sup>3</sup>;

5     $Z^2$ ,  $Z^3$  independientemente denotan CR<sup>5</sup>, CR<sup>6</sup> or N;

T es N, CH o CR<sup>7</sup>;

10    R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup> independientemente denotan H, Hal, NR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>, NO<sub>2</sub>, alquilo de cadena recta o ramificada que tiene 1 hasta 12 átomos de carbono, en donde 1 hasta 3 grupos CH<sub>2</sub> se pueden reemplazar por un grupo seleccionado de O, NR<sup>3</sup>, S, SO, SO<sub>2</sub>, CO, COO, OCO, CONR<sup>3</sup>, NR<sup>3</sup>CO y en donde 1 hasta 5 átomos de hidrógeno se pueden reemplazar por Hal, NR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>, NO<sub>2</sub>, OR<sup>3</sup>, Het, Ar, Cyc, o denota Ar, Het o Cyc;

R<sup>8</sup> denota H, metilo o alquilo de cadena recta o ramificada que tiene 2 hasta 12 átomos de carbono, en donde 1 hasta 3 grupos CH<sub>2</sub> se pueden reemplazar por un grupo seleccionado de O, NR<sup>3</sup>, S, SO, SO<sub>2</sub>, CO, COO, OCO, CONR<sup>3</sup>, NR<sup>3</sup>CO y en donde 1 hasta 5 átomos de hidrógeno se pueden reemplazar por Hal, NR<sup>3</sup>R<sup>4</sup> o NO<sub>2</sub>;

Hal denota F, Cl, o I;

15    Het denota un anillo aromático, saturado o no saturado, siendo monocíclico o bicíclico o bicíclico fusionado y que tiene 3 hasta 8 miembros y que contiene 1 hasta 4 heteroátomos seleccionados de N, O y S, que puede ser sustituido por 1 hasta 3 sustituyentes seleccionados de R<sup>5</sup>, Hal y OR<sup>3</sup>;

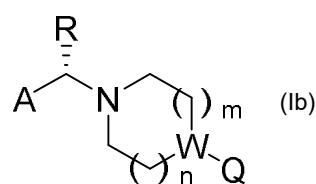
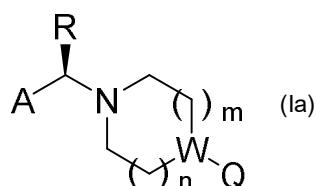
20    Ar denota un anillo aromático carbocíclico de 6 miembros o un sistema de anillo fusionado o no fusionado aromático bicíclico, que está opcionalmente sustituido por 1 hasta 3 sustituyentes independientemente seleccionados de R<sup>5</sup>, OR<sup>3</sup> y Hal;

Cyc denota un anillo carbocíclico saturado que tiene desde 3 hasta 8 átomos de carbono que está opcionalmente sustituido por 1 hasta 3 sustituyentes independientemente seleccionados de R<sup>5</sup> o Hal o OH;

m y n denota independientemente uno del otro 0, 1, 2 o 3.

25    y solvatos, sales, tautómeros, enantiómeros, racematos y estereoisómeros, farmacéuticamente utilizables de los mismos, que incluyen mezclas de los mismos en todas las relaciones y compuestos de la fórmula I, en donde uno o más átomos H se reemplazan por D (deuterio).

2. Un compuesto de la fórmula Ia o Ib:

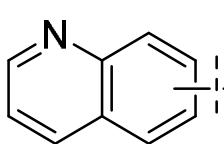
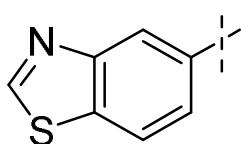
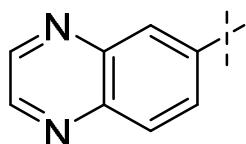
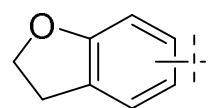
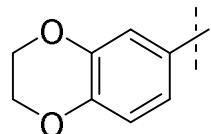
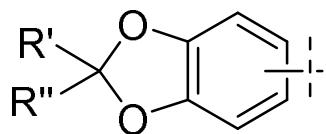


caracterizado porque A, R, W, Q, n y m tienen el significado dado en la reivindicación 1.

3. Una mezcla caracterizada porque comprende compuestos la y lb de acuerdo con la reivindicación 2, que tienen grupos idénticos A, R, W, Q, n y m, en cantidades iguales o desiguales.

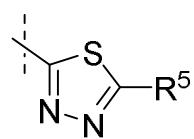
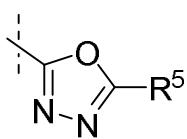
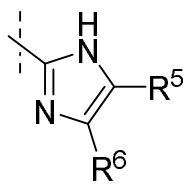
4. Un compuesto de la fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado porque R es metilo y/o W es N.

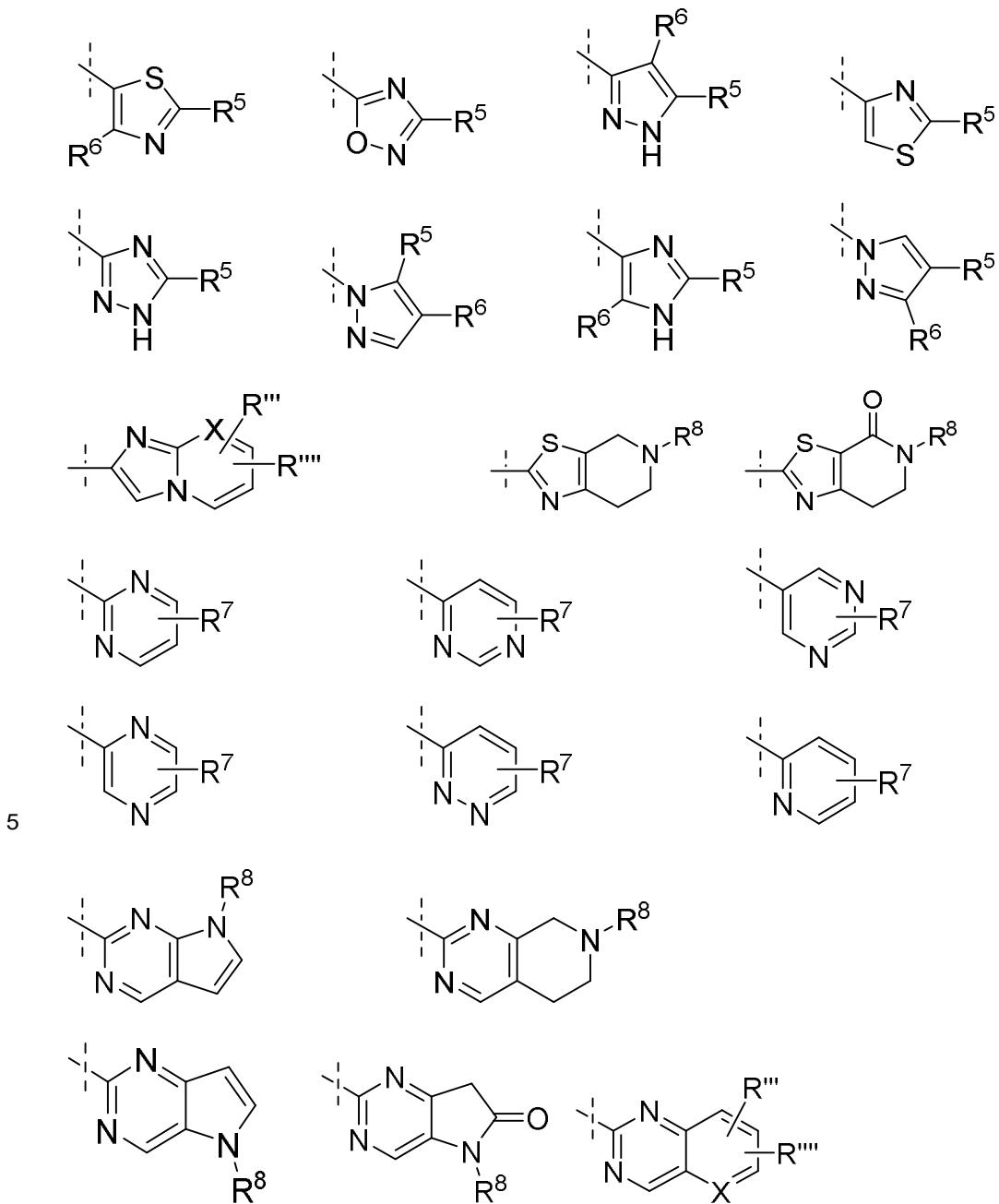
5. Un compuesto de la fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado porque A denota uno de los siguientes grupos:



en donde R' y R'' tienen el significado dado en la reivindicación 1.

10 6. Un compuesto de la fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado porque Q denota uno de los siguientes grupos:

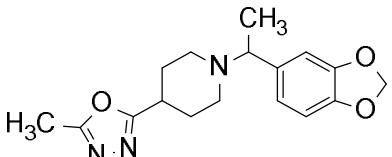
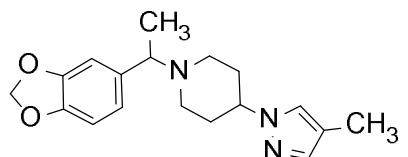
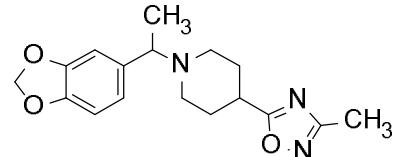
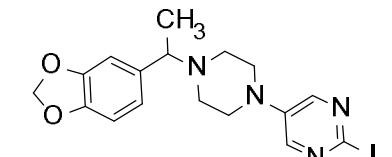
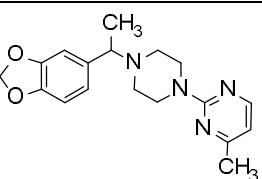


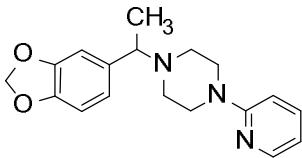
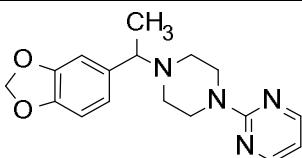
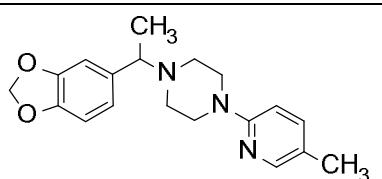
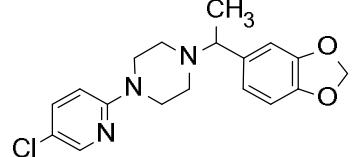
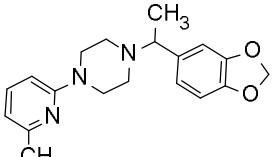
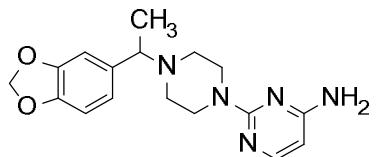


en donde X, R<sup>99</sup>, R<sup>999</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup> y R<sup>8</sup> tienen el significado dado en la reivindicación 1.

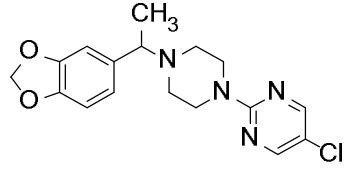
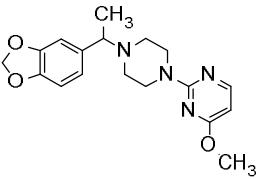
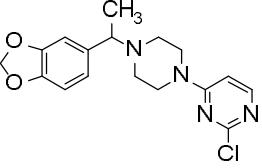
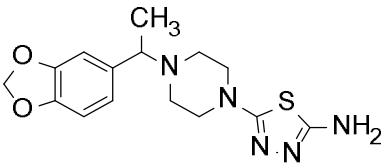
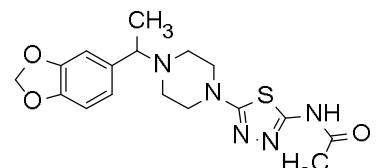
- 10 7. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1, 2 y 4 a 6, caracterizado porque R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup> son independientemente H, Hal, NR<sub>3</sub>R<sub>4</sub>, NH<sub>2</sub>, N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, fenilo, 2-,3- o 4-hidroxi o metoxifenilo, alquilo, CF<sub>3</sub>, alcoxi (Oalquilo), hidroxialquileno, alcoxialquileno, COOH, COOalquilo, CONHalquilo, CONH<sub>2</sub>, CON(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, NHCOalquilo, NHHalquilo, CON-N-morfolinilo, CON(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, CO-1-piperidinilo, CO-4-hidroxi-1-piperidinilo, CO-1-piperazinilo, CO-4-metil-1-piperazinilo, CH<sub>2</sub>-N-morfolinilo, CH<sub>2</sub>N(H)COCH<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)COCH<sub>3</sub>, Cyc o Het sustituido o no sustituido.

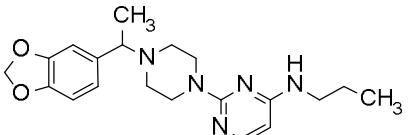
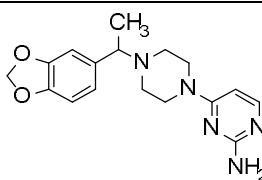
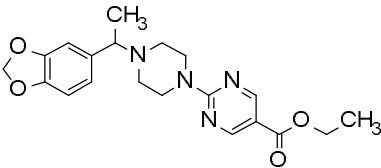
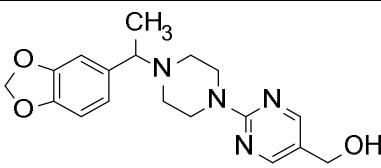
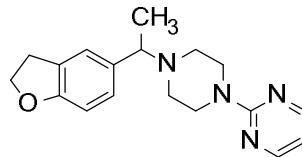
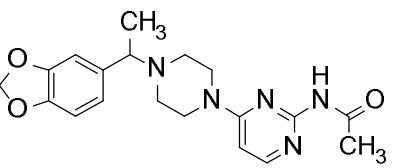
8. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1, 2 y 4 a 7, caracterizado porque m y n simultáneamente denotan 1.
9. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, seleccionado del siguiente grupo:

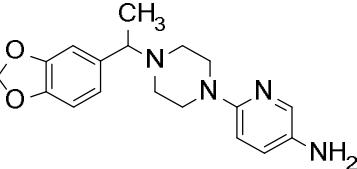
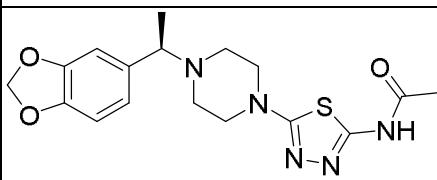
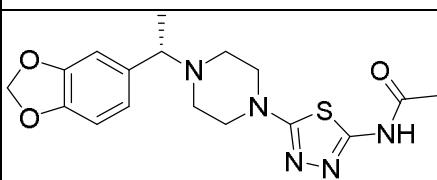
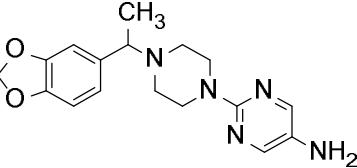
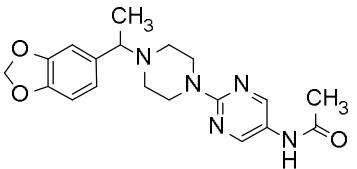
No	Estructura	Especificación de configuración
2		Racémico
3		Racémico
4		Racémico
8		Racémico
9		Racémico

No	Estructura	Especificación de configuración
10		Racémico
11		Racémico
14		Racémico
20		Racémico
21		Racémico
22		Racémico

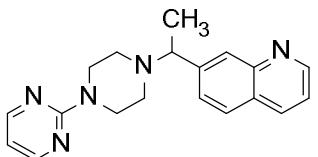
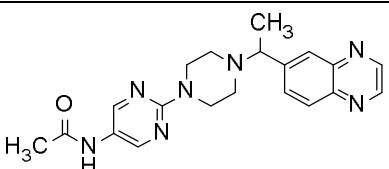
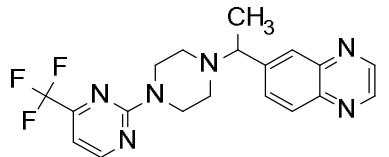
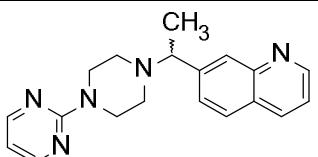
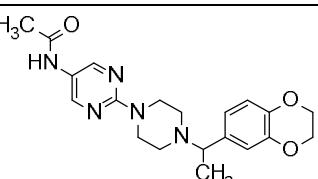
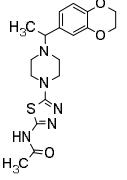
No	Estructura	Especificación de configuración
23		Racémico
24		Racémico
25		Racémico
26		HPLC Quiral Método D: 2do compuesto de elución
31		Racémico
34		HPLC Quiral Método D: 2do compuesto de elución

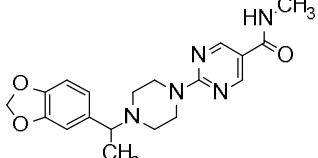
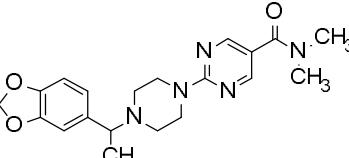
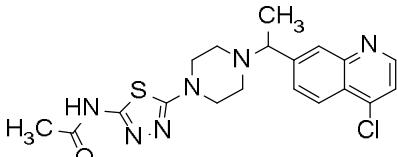
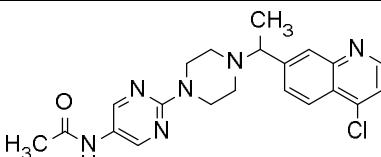
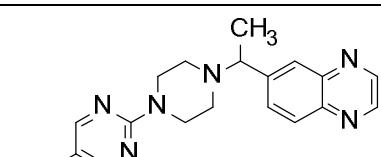
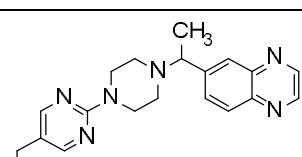
No	Estructura	Especificación de configuración
37		Racémico
38		Racémico
39		Racémico
40		Racémico
41		Racémico
44		Racémico

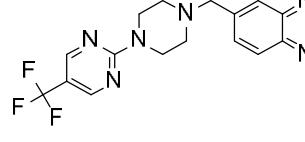
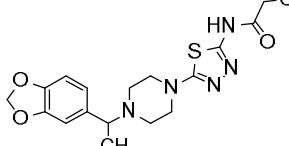
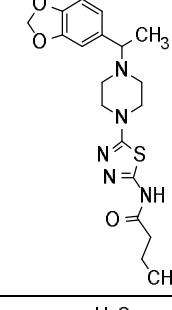
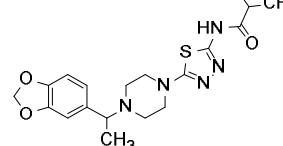
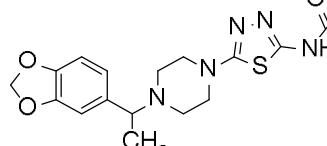
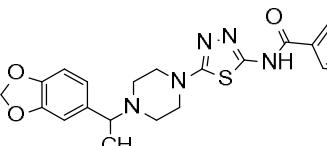
No	Estructura	Especificación de configuración
45		Racémico
46		Racémico
51		Racémico
52		Racémico
53		Racémico
54		Racémico

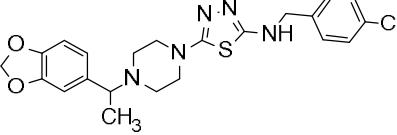
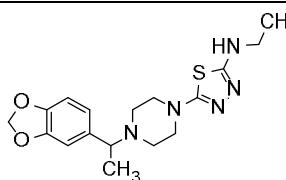
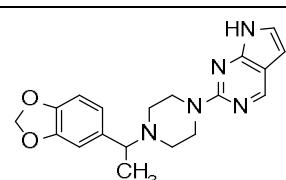
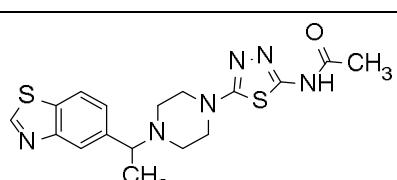
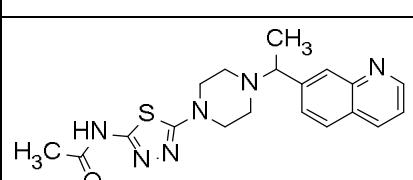
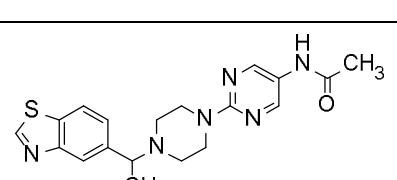
No	Estructura	Especificación de configuración
55		Racémico
58		Racémico
		
		
70		Racémico
72		Racémico

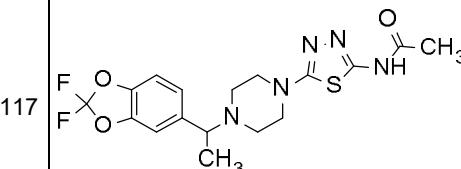
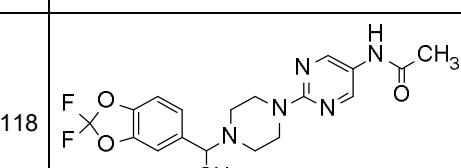
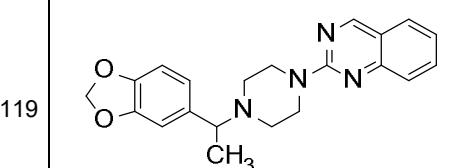
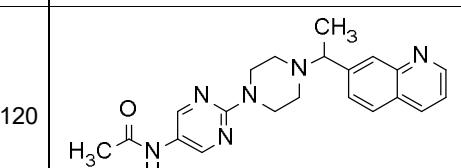
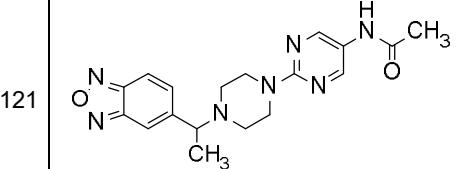
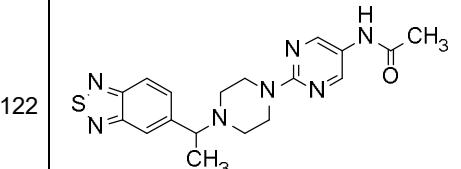
No	Estructura	Especificación de configuración
77		HPLC Quiral Método L: 1er compuesto de elución
78		HPLC Quiral Método L: 2do compuesto de elución
82		Racémico
83		Racémico
86		Racémico
89		HPLC Quiral Método D: 2do compuesto de elución

No	Estructura	Especificación de configuración
91		Racémico
93		Racémico
94		Racémico
95		HPLC Quiral Método D: 2do compuesto de elución
96		Racémico
97		Racémico

No	Estructura	Especificación de configuración
98		Racémico
99		Racémico
100		Racémico
101		Racémico
102		Racémico
103		Racémico

No	Estructura	Especificación de configuración
104		HPLC Quiral Método L: 2da compuesto de elución
105		Racémico
106		Racémico
107		Racémico
108		Racémico
110		Racémico

No	Estructura	Especificación de configuración
111		Racémico
112		Racémico
113		Racémico
114		Racémico
115		Racémico
116		Racémico

No	Estructura	Especificación de configuración
117		Racémico
118		Racémico
119		Racémico
120		Racémico
121		Racémico
122		Racémico

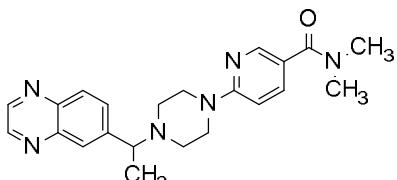
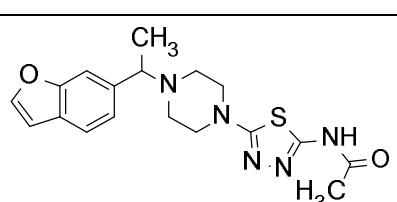
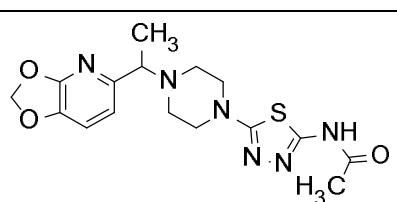
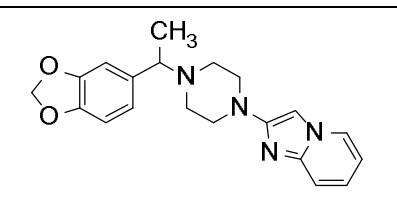
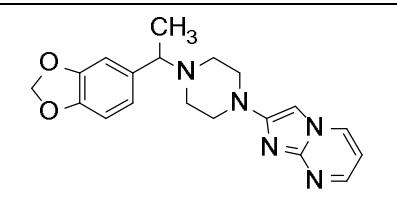
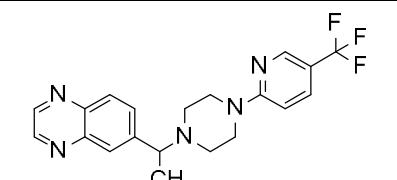
No	Estructura	Especificación de configuración
123		Racémico
124		Racémico
125		Racémico
126		Racémico
127		Racémico
128		Racémico

No	Estructura	Especificación de configuración
129		Racémico
131		Racémico
132		Configuración S; sintetizado del Intermediario 16
133		HPLC Quiral Método D: 2do compuesto de elución
134		Configuración S; sintetizado del Intermediario 16
137		Configuración S; sintetizado del Intermediario 16

No	Estructura	Especificación de configuración
138		Configuración S; sintetizado del Intermediario 16
141		Configuración S; sintetizado del Intermediario 16
142		Configuración S; sintetizado del Intermediario 16
143		Configuración R; sintetizado del Intermediario 24
145		
146		

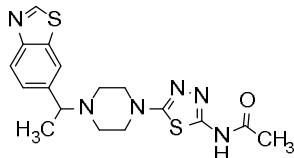
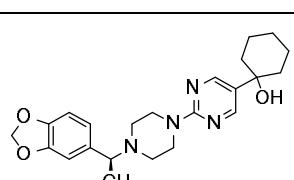
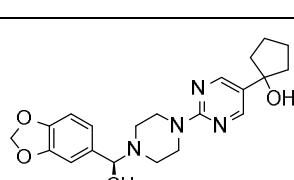
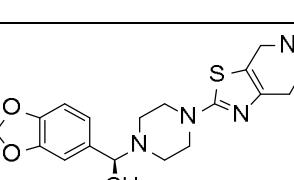
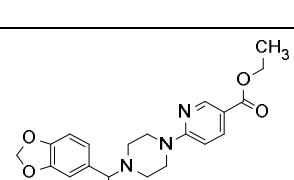
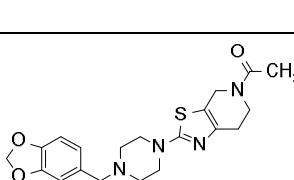
No	Estructura	Especificación de configuración
147		
148		Racémico
150		
151		
152		
153		

No	Estructura	Especificación de configuración
154		
155		
156		
157		
158		
159		

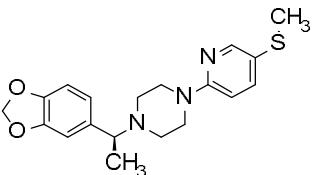
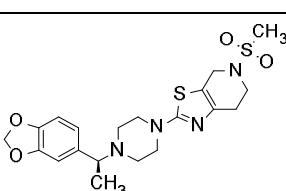
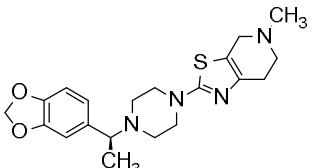
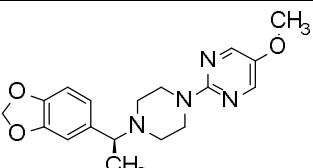
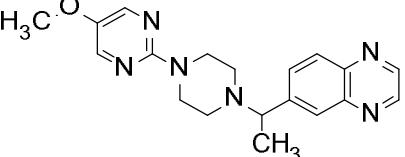
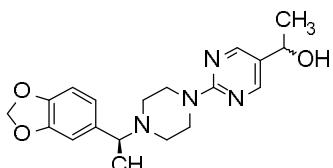
No	Estructura	Especificación de configuración
160		
161		
162		
163		
164		
165		Racémico

No	Estructura	Especificación de configuración
166		Racémico
167		Racémico
168		Racémico
169		Racémico
170		Racémico
171		Configuración S; sintetizado del Intermediario 16

No	Estructura	Especificación de configuración
172		Racémico
173		Configuración S; sintetizado del Intermediario 16
174		Racémico
176		Configuración S; sintetizado del Intermediario 16
177		Configuración S; sintetizado del Intermediario 16
178		Racémico

No	Estructura	Especificación de configuración
179		Racémico
180		Configuración S; sintetizado del Intermediario 16
181		Configuración S; sintetizado del Intermediario 16
182		Configuración S; sintetizado del Intermediario 16
183		Configuración S; sintetizado del Intermediario 16
184		Configuración S; sintetizado del Intermediario 16

No	Estructura	Especificación de configuración
185		Configuración S; sintetizado del Intermediario 16
186		Configuración S; sintetizado del Intermediario 16
187		Configuración S; sintetizado del Intermediario 16
188		Configuración S; sintetizado del Intermediario 16
189		Configuración S; sintetizado del Intermediario 16
190		Configuración S; sintetizado del Intermediario 16

No	Estructura	Especificación de configuración
192		Configuración S; sintetizado del Intermediario 16
193		Configuración S; sintetizado del Intermediario 16
194		Configuración S; sintetizado del Intermediario 16
195		Configuración S; sintetizado del Intermediario 16
196		Racémico
197		HPLC Quiral Método J: 2do compuesto de elución

No	Estructura	Especificación de configuración
198		HPLC Quiral Método J: 1er compuesto de elución
200		Racémico
201		Racémico
202		Racémico

y/o derivados, solvatos, sales, tautómeros, enantiómeros, racematos y estereoisómeros, farmacéuticamente utilizables de los mismos, que incluyen mezclas de los mismos en todas las relaciones.

- 5 10. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1, 2 y 4 a 9 o una mezcla de acuerdo con la reivindicación 3 para usar como un medicamento.
11. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1, 2 y 4 a 9 o una mezcla de acuerdo con la reivindicación 3 y solvatos, sales, tautómeros, enantiómeros, racematos y estereoisómeros, farmacéuticamente utilizables de los mismos, caracterizado porque incluye mezclas de los mismos en todas las relaciones para usar en un tratamiento de una afección seleccionada de enfermedades neurodegenerativas, diabetes, y cáncer.
- 10 12. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1, 2 y 4 a 9 para usar en un tratamiento de una afección de acuerdo con la reivindicación 11, caracterizado porque la afección se selecciona de el grupo de uno o más tautopatías y enfermedad de Alzheimer, demencia, esclerosis lateral amiotrófica (ALS), esclerosis lateral amiotrófica con deterioro cognitivo (ALSci), demencia de granos argirofílicos, enfermedad de Bluit, degeneración corticobasal (CBP), demencia pugilística, ovillos neurofibrilares difusos con calcificación, síndrome de Down, demencia familiar británica, demencia familiar danesa, demencia frontotemporal con parkinsonismo ligado a cromosoma 17 (FTDP-17),

enfermedad Gerstmann-Straussler-Scheinker, parkinsonismo guadalupano, enfermedad de Hallevorden-Spatz (neurodegeneración con acumulación de hierro cerebral tipo 1), atrofia del sistema múltiple, distrofia miotónica, enfermedad Niemann-Pick (tipo C), degeneración pallido-ponto-nigral, complejo de Guam por demencia de parkinsonismo, enfermedad de Pick (PiD), parkinsonismo postencefalítico (PEP), enfermedades Prion (que incluyen enfermedad Creutzfeldt-Jakob (GJD), enfermedad Creutzfeldt-Jakob variante (vCJD), insomnio familiar fatal, kuru, gliosis supercortical progresiva, parálisis supranuclear progresiva (PSP), síndrome Steele-Richardson-Olszewski, panencefalitis esclerosante subaguda, demencia solamente de Tangle, enfermedad de Huntington y enfermedad de Parkinson.

- 5
- 10 13. Un método para inhibir una glucosidasa, caracterizado porque un sistema que expresa la glucosidasa está en contacto con un compuesto como se definió en cualesquiera de las reivindicaciones 1, 2 y 4 a 9 bajo condiciones *in vitro* tal que la glucosidasa se inhibe.
14. Una composición farmacéutica caracterizada porque comprende como ingrediente activo un compuesto de conformidad con cualesquiera de las reivindicaciones 1, 2 y 4 a 9 junto con adyuvantes farmacéuticamente tolerables y/o excipientes, opcionalmente en combinación con uno o más ingredientes activos adicionales.
- 15 15. El compuesto (S)-1-(1-(Benzo[d][1,3]dioxol-5-il)etil)piperazina en la forma de su base libre.