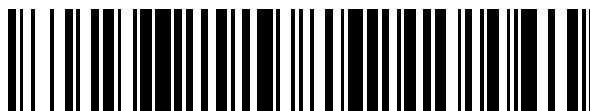


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 498 043**

51 Int. Cl.:

C07D 241/04 (2006.01)

C07D 401/12 (2006.01)

C07D 401/14 (2006.01)

A61K 31/496 (2006.01)

A61P 25/00 (2006.01)

C07D 405/14 (2006.01)

C07D 413/14 (2006.01)

C07D 401/06 (2006.01)

C07D 417/14 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **06.06.2007 E 07809388 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **02.07.2014 EP 2044038**

54 Título: **Piperazinas novedosas, composiciones farmacéuticas y métodos de uso de las mismas**

30 Prioridad:

06.06.2006 US 811275 P

19.10.2006 US 852836 P

13.02.2007 US 901240 P

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

24.09.2014

73 Titular/es:

**CORNERSTONE THERAPEUTICS INC. (100.0%)
60 WESTVIEW AVENUE
LEXINGTON, MA 02421, US**

72 Inventor/es:

**CLARK, ROGER B. y
ELBAUM, DANIEL**

74 Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

ES 2 498 043 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

Piperazinas novedosas, composiciones farmacéuticas y métodos de uso de las mismas

5 **Antecedente de la invención**

10 Los receptores nicotínicos de la acetilcolina (nAChR) son una familia de canales de iones controlados por ligando que se encuentra en la unión neuromuscular así como a lo largo de los sistemas nerviosos central y periférico. En seres humanos se han identificado 16 subunidades nAChR diferentes e incluyen $\alpha 1$ - $\alpha 7$, $\alpha 9$ - $\alpha 10$, $\beta 1$ - $\beta 4$, δ , ϵ y γ (Lindstrom, 1995. Nicotinic acetylcholine receptors en "Handbook of Receptors and Channels: Ligand- and Voltage-Gated Ion Channels." Editado por R. Alan North. CRC Press, Inc.). Estas subunidades pueden ensamblarse simultáneamente para formar numerosos subtipos homo y heteropentaméricos que a su vez se caracterizan por una unión a ligando y propiedades farmacológicas distintas (Lindstrom, 1995).

15 Se ha notificado que el subtipo $\alpha 7$ del nAChR tiene un papel en varias enfermedades del sistema nervioso central (SNC) que incluyen la enfermedad de Alzheimer (Wang y col, J. Biol. Chem. 275(8): 5626-32 (2000), Kem, Brain Biol. Res. 113(1-2): 169-81 (2000)), esquizofrenia (Adler y col, Schizophr Bull 24(2):189-202 (1998)), Enfermedad de Parkinson (Quik y col, Eur J Pharm 393(1-3) 223-30 (2000)) y trastorno de hiperactividad por déficit de atención (Wilens y col, Am J Psychiatry 156(12): 1931-7 (1999), Levin y col, Eur J Pharmacol. 393(1-3): 141-6 (2000)). Se han propuesto por tanto agonistas selectivos del subtipo $\alpha 7$ del nAChR como útiles para el tratamiento de estas y otras afecciones del sistema nervioso central (Patentes de los Estados Unidos números 6.110.914, 5.902.814, 6.599.916, 6.432.975; Kem y col, Behav. Brain Res. 113(1-2): 169-81 (2000), Martin y col, Psychopharmacology (Berl.), 174(1):54-64 (2004).

25 También se ha demostrado recientemente que el subtipo $\alpha 7$ del nAChR está implicado en la respuesta inflamatoria (Wang y col, Nature, 421(6921):384-8 (2003)). Wang y col han demostrado que la activación de $\alpha 7$ del nAChR inhibe la liberación de citoquinas proinflamatorias tales como el factor alfa de necrosis tumoral (TNF- α) y la proteína box 1 del grupo de alta movilidad (HMGB1), procedente de los macrófagos y que confiere protección frente a la letalidad en un modelo de sepsis en murino. Se ha demostrado que los agonistas selectivos/agonistas parciales de $\alpha 7$ del nAChR tienen utilidad como agentes antiinflamatorios inhibiendo la liberación de TNF- α y otras citoquinas proinflamatorias (documento WO 2004/052365 A2).

35 El documento WO 2006/014012, publicado el 9 de febrero de 2006 describe compuestos que se indican como útiles en la supresión de la generación de colágeno.

Huang y col., Bioorg. Med. Chem. Lett. 16 (2006), 507-511, los documentos US 6.372.747 B1 (publicado el 16 de abril de 2002), WO 98/20001 (publicado el 14 de mayo de 1998), WO 95/00497 (publicado el 5 de junio de 1995) y WO 96/31501 (publicado el 10 de octubre de 1996) describen compuestos que están indicados para inhibir la farnesil proteína transferasa.

40 El documento US 6.878.700 B1, publicado el 12 de abril de 2005, describe compuestos basados en cinamida que se indican como útiles en el tratamiento de enfermedades inflamatorias e inmunes.

45 El documento WO 20041071390, publicado el 26 de agosto de 2004 describe derivados de piperazina-2-carboxamida que se indican como útiles en el tratamiento y/o de la profilaxis del parto pretérmino, el nacimiento prematuro y la dismenorrea, así como para detener el parto antes de llevar a cabo la cesárea.

50 Brockunier y col., Bioorg. Med. Chem. Lett. 14 (2004) 4763-4766 describe compuestos que están indicados para inhibir la dipeptidil peptidasa IV.

El documento US 5.880.128 B1 (publicado el 9 de marzo de 1999) y el documento WO 96/31478 (publicado el 10 de octubre de 1996) describen compuestos que se indican como útiles para inhibir la función de Ras, y por tanto para inhibir el crecimiento anómalo de las células.

55 Gundisch, Exp. Opin. Ther. Parents (2005), 15(9), 1221-1239 es un artículo de revisión titulado "Nicotinic acetylcholine receptorligands as potential therapeutics".

60 el documento US 2003/0073681 A1, publicado el 17 de abril de 2003, describe compuestos que se indican como útiles como ligandos para receptores celulares de mamíferos tales como transportadores de la dopamina, serotonina onorepinefrina, y por tanto en el tratamiento de enfermedades tales como adicción, ansiedad, depresión, disfunción sexual, hipertensión, migraña, la enfermedad de Alzheimer, obesidad, emesis, psicosis, analgesia, esquizofrenia, enfermedad de Parkinson, síndrome de piernas inquietas, trastornos del sueño, trastorno de hiperactividad por déficit de atención, síndrome de intestino irritable, eyaculación precoz, síndrome de disforia menstrual, incontinencia urinaria, dolor inflamatorio, dolor neuropático, enfermedad de Lesche-Nyhan, enfermedad de Wilson, y síndrome de Tourette. Chen y col., Bioorg. Med. Chem. Lett. 13 (2003), 97-100 describe compuestos que se indica tienen afinidad por los receptores nicotínicos neuronales de la acetilcolina $\alpha 4\beta 2^*$ y $\alpha 7^*$.

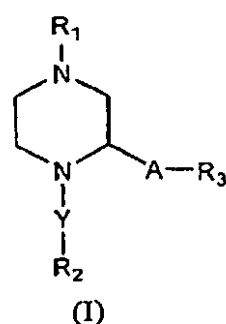
Lin y Meyer, Exp. Opin. Ther. Patents (1998), 8(8), 991-1015 es un artículo de revisión titulado "Recent developments in neuronal nicotinic acetylcholine receptor modulators".

5 Dado el potencial terapéutico de los agonistas de $\alpha 7$ del nAChR en el tratamiento de las afecciones inflamatorias, afecciones del SNC así como otras afecciones perjudiciales, sigue habiendo una necesidad en la técnica de agonistas de $\alpha 7$ del nAChR adicionales.

Resumen de la invención

10 Se ha descubierto ahora que determinados compuestos de piperazina novedosos actúan como moduladores del $\alpha 7$ del nAChR. Basándose en este descubrimiento, se describen novedosos compuestos, composiciones farmacéuticas, compuestos para su uso en los métodos de tratamiento de afecciones inflamatorias, compuestos para su uso en los métodos de tratamiento de trastornos del SNC, compuestos para su uso en los métodos para inhibir la liberación de la citoquina de células de mamíferos y los métodos para la preparación de novedosos compuestos.

15 Los inventores describen un compuesto de Fórmula (I):



20 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, donde las variables son como se define a continuación.

R_1 se selecciona entre el grupo que consiste en H, alquilo C1-C10, alqueno C2-C10, alquino C2-C10, cicloalquilo C3-10, cicloalqueno C4-C10, $-C(O)R_5$, $C(O)OR_5$ y $C(O)NR_5R_5$. Por ejemplo, R_1 se selecciona entre el grupo que consiste en H, alquilo C1-C10 y COR_5 .

25 R_2 se selecciona entre el grupo que consiste en alquilo C1-C10, alquilo C1-C10 sustituido con uno o más R_7 , alqueno C2-C10, alqueno C2-C10 sustituido con uno o más R_7 , cicloalquilo C3-C8, cicloalquilo C3-C8 sustituido con uno o más R_8 , cicloalqueno C4-C10, cicloalqueno C4-C10 sustituido con uno o más R_8 , heterocicloalquilo de 3-8 miembros, heterocicloalquilo de 3-8 miembros sustituido con uno o más R_8 , heterocicloalqueno de 4-10 miembros, heterocicloalquilo de 4-10 miembros sustituido con uno o más R_8 , bicicloalquilo C5-C11, bicicloalquilo C5-C11 sustituido con uno o más R_8 , bicicloalqueno C5-C11, bicicloalqueno C5-C11 sustituido con uno o más R_8 , heterobicicloalquilo de 5-11 miembros, heterobicicloalquilo de 5-11 miembros sustituido con uno o más R_8 , heterobicicloalqueno de 5-11 miembros, heterocicloalquilo de 5-11 miembros sustituido con uno o más R_8 , arilo, heteroarilo, donde dicho arilo y heteroarilo están cada uno sustituidos opcionalmente con uno o más R_9 . Por ejemplo, R_2 se selecciona entre el grupo que consiste en alquilo C1-C10, alquilo C1-C10 sustituido con uno o más R_7 , alqueno C2-C10, alqueno C2-C10 sustituido con uno o más R_7 , cicloalquilo C3-C8, cicloalquilo C3-C8 sustituido con uno o más R_8 , heterocicloalquilo de 3-8 miembros, heterocicloalquilo de 3-8 miembros sustituido con uno o más R_8 , arilo y heteroarilo, donde dicho arilo y heteroarilo están cada uno sustituidos opcionalmente con uno o más R_9 . Por ejemplo, R_2 es arilo o heteroarilo, donde dicho arilo o heteroarilo es arilo o heteroarilo R_2 , donde los mencionados están cada uno sustituido opcionalmente con uno o más R_9 . En un ejemplo adicional, R_2 es arilo, donde dicho arilo está sustituido opcionalmente con uno o más R_9 . En un ejemplo adicional, R_2 es heteroarilo, donde dicho heteroarilo está sustituido opcionalmente con uno o más R_9 .

35 R_3 es arilo o heteroarilo, donde dicho arilo y heteroarilo están cada uno sustituidos opcionalmente con uno o más R_9 . Por ejemplo, R_3 se selecciona entre el grupo que consiste en arilo monocíclico de 6 miembros, heteroarilo monocíclico de 5 o 6 miembros que comprende 1-3 heteroátomos, arilo bicíclico de 8-12 miembros, heteroarilo bicíclico de 8-12 miembros que comprende 1-6 heteroátomos, heteroarilo de 11-14 miembros y arilo tricíclico de 11-14 miembros que comprende 1-9 heteroátomos, donde cada uno de dichos heteroátomos se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en O, N y S y donde dicho arilo y heteroarilo están cada uno sustituidos opcionalmente con uno o más R_9 . En otro ejemplo más, R_3 es un arilo monocíclico de 5-6 miembros o un arilo bicíclico de 8-12 miembros, donde dicho arilo está sustituido opcionalmente con uno o más R_9 .

50 Y se selecciona entre el grupo que consiste en $C(R_4)_2$, $C(R_4)_2C(R_4)_2$, $C(R_4)_2C(R_4)_2R_6$, $C(R_4)_2C(R_4)_2C(R_4)_2R_6$, CO, $-C(O)R_6$, C(S), C(S) R_6 , $CH_2C(O)$, $CH_2C(O)R_6$, $CH_2C(S)$, $CH_2C(S)R_6$, SO_2 , y SO_2R_6 . Por ejemplo, Y se selecciona entre

el grupo que consiste en CO, COR₆, SO₂ y SO₂R₆. En un ejemplo adicional, Y es CO o COR₆. En un ejemplo adicional, Y es SO₂ o SO₂R₆.

A es un grupo de unión seleccionado entre el grupo que consiste en:

5



Por ejemplo, A se selecciona entre el grupo que consiste en -C(R_a)₂-X_a- y -C(R_b)=X_b-. En un ejemplo adicional, A es -C(R_a)₂-X_a-.

10

X_a se selecciona entre el grupo que consiste en un enlace, C(R₄)₂, C(R₄)₂C(R₄)₂, O, C(R₄)₂O, OC(R₄)₂, NR₅, CO, C(R₄)₂CO, CONR₅, C(R₄)₂NR₅, NR₅C(R₄)₂, NR₅C(O), C(R₄)₂NR₅C(O), NC(O)R₅CCR₄)₂, S, C(R₄)₂S, y SC(R₄)₂. En otro ejemplo, X_a se selecciona entre el grupo que consiste en un enlace, C(R₄)₂, C(R₄)₂C(R₄)₂, O y NR₅.

15

X_b se selecciona entre el grupo que consiste en C(R₄) y C(R₄)C(R₄)₂.

X_c se selecciona entre el grupo que consiste en C y CC(R₄)₂.

20

Cuando X_a es un enlace, C(R₄)₂, C(R₄)₂C(R₄)₂, C(R₄)₂O, C(R₄)₂NR₅ CO, C(R₄)₂CO, CONR₅ o C(R₄)₂S, a continuación, cada R_a se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en H, alquilo C1-C10, alquilo C1-C10 sustituido con uno o más R₇, alquenilo C2-C10, alquenilo C2-C10 sustituido con uno o más R₇, alquinilo C2-C10, alquinilo C2-C10 sustituido con uno o más R₇, cicloalquilo C3-10, cicloalquilo C3-C10 sustituido con uno o más R₈, cicloalquenilo C4-C10, cicloalquilo C4-C10 sustituido con uno o más R₈, halo, haloalquilo, OR₅, SR₅, NR₅R₅, C(O)OR₅, NO₂, CN, -C(O)R₅, C(O)C(O)R₅, C(O)NR₅R₅, N(R₅)C(O)R₅, NR₅S(O)nR₅, N[^]XCOOR[^], NR₅C(O)C(O)R₅, NR₅C(O)R₅, NR₅S(O)nNR₅R₅, NR₅S(O)nR₅, S(O)nR₅, S(O)nNR₅R₅ y OC(O)R₅, o ambos R_a se toman juntos para formar un anillo de 3 a 6 miembros que contiene 0 a 3 heteroátomos seleccionados cada uno independientemente entre N, O y S, donde dicho anillo está sustituido con uno o más R₈. Por ejemplo, cada R_a se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en H, alquilo C1-C10, alquenilo C2-C10, OR₅, halo y haloalquilo.

25

30

Cuando X_a es O, OC(R₄)₂, NR₅, NR₅C(R₄)₂ NC(O)R₅, NC(O)R₅C(R₄)₂, S, o SC(R₄)₂, a continuación cada R_a se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en H, alquilo C1-C10, alquilo C1-C10 sustituido con uno o más R₇, alquenilo C2-C10, alquenilo C2-C10 sustituido con uno o más R₇, alquinilo C2-C10, alquenilo C2-C10 sustituido con uno o más R₇, cicloalquilo C3-10, cicloalquilo C3-C10 sustituido con uno o más R₈, cicloalquenilo C4-C10, cicloalquenilo C4-C10 sustituido con uno o más R₈, haloalquilo, C(O)OR₅, CN, -C(O)R₅, C(O)C(O)R₅ y C(O)NR₅R₅, o ambos R_a se toman juntos para formar un anillo de 3 a 6 miembros que contiene 0 a 3 heteroátomos seleccionados cada uno independientemente entre N, O y S, donde dicho anillo está sustituido con uno o más R₈. Por ejemplo, cada R_a se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en H, alquilo C1-C10, alquenilo y haloalquilo C2-C10.

35

40

R_b se selecciona entre el grupo que consiste en H, alquilo C1-C10, alquilo C1-C10 sustituido con uno o más R₇, alquenilo C2-C10, alquenilo C2-C10 sustituido con uno o más R₇, alquinilo C2-C10, alquenilo C2-C10 sustituido con uno o más R₇, cicloalquilo C3-10, cicloalquilo C3-C10 sustituido con uno o más R₈, cicloalquenilo C4-C10, cicloalquenilo C4-C10 sustituido con uno o más R₈, halo, haloalquilo, C(O)OR₅, NO₂, CN, -C(O)R₅, C(O)C(O)R₅, C(O)NR₅R₅, S(O)nR₅ y S(O)nNR₅R₅. Por ejemplo, R_b se selecciona entre el grupo que consiste en H, alquilo C1-C10, alquenilo C2-C10, OR₅, halo y haloalquilo.

45

Cada R₄ se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en H, alquilo C1-C10, alquilo C1-C10 sustituido con uno o más R₇, alquenilo C2-C10, alquenilo C2-C10 sustituido con uno o más R₇, alquinilo C2-C10, alquenilo C2-C10 sustituido con uno o más R₇, cicloalquilo C3-10, cicloalquilo C3-C10 sustituido con uno o más R₈, cicloalquenilo C4-C10, cicloalquenilo C4-C10 sustituido con uno o más R₈, halo, haloalquilo, OR₅, SR₅, NR₅R₅, C(O)OR₅, NO₂, CN, C(O)R₅, C(O)C(O)R₅, C(O)NR₅R₅, N(R₅)C(O)R₅, NR₅S(O)nR₅, N(R₅)(COOR₅), NR₅C(O)C(O)R₅, NR₅C(O)R₅, NR₅S(O)nNR₅R₅, NR₅S(O)nR₅, S(O)nR₅, S(O)nNR₅R₅ y OC(O)R₅, o dos R₄ se toman juntos para formar un anillo de 3-6 miembros que comprende 0-3 heteroátomos, donde dicho heteroátomo se selecciona independientemente entre N, O y S, y donde dicho anillo está sustituido opcionalmente con uno o más R₈. Por ejemplo, Cada R₄ se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en H, alquilo C1-C10, alquilo C1-C10 sustituido con uno o más R₇, alquenilo C2-C10, alquenilo C2-C10 sustituido con uno o más R₇ y haloalquilo.

50

55

60

Cada R₅ se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en H, alquilo C1-C10, alquilo C1-C10 sustituido con uno o más R₇, alquenilo C2-C10, alquenilo C2-C10 sustituido con uno o más R₇, alquinilo C2-C10, alquenilo C2-C10 sustituido con uno o más R₇, cicloalquilo C3-10, cicloalquilo C3-C10 sustituido con uno o más R₈, cicloalquenilo C4-C10, cicloalquenilo C4-C10 sustituido con uno o más R₈, heterocicloalquilo de 3-10 miembros, heterocicloalquilo de 3-10 miembros sustituido con uno o más R₈, heterocicloalquenilo de 4-10 miembros, heterocicloalquinilo de 4-10 miembros sustituido con uno o más R₈, haloalquilo, arilo, heteroarilo, donde dicho arilo y heteroarilo están cada uno sustituidos opcionalmente con uno o más R₉. Por ejemplo, Cada R₅ se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en H, alquilo C1-C10, alquenilo C2-C10, alquinilo C2-C10, cicloalquilo C3-10, cicloalquenilo C4-C10, heterocicloalquilo de 3-10 miembros, heterocicloalquenilo de 4-10 miembros,

65

haloalquilo, arilo, heteroarilo, donde dicho arilo y heteroarilo están cada uno sustituidos opcionalmente con uno o más R_9 . En otro ejemplo, Cada R_5 se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en H, alquilo C1-C10 y alqueno C2-C10.

5 Cada R_6 se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en $C(R_4)_2$, $C(R_4)_2C(R_4)_2$, NR_5 , O, $C(O)$, $C(O)C(R_4)_2$, $C(O)O$, $OC(R_4)_2$, CH_2O , $C(R_4)_2S$, $C(R_4)_2NR_5$, NR_5CH_2S y $SC(R_4)_2$. Por ejemplo, cada R_6 se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en $C(R_4)_2$, $C(R_4)_2C(R_4)_2$, $OC(R_4)_2$, CO, O y NR_5 .

10 Cada R_7 se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en halo, haloalquilo, OR_5 , SR_5 , $-C(O)R_5$, $OC(O)R_5$, $C(O)OR_5$, NR_5R_5 , NO_2 , CN, $OC(O)NR_5R_5$, $C(O)NR_5R_5$, $N(R_5)C(O)R_5$, $N(R_5)(COOR_5)$, $S(O)_nNR_5R_5$, cicloalquilo C3-C8, cicloalqueno C4-C10, heterocicloalquilo de 3-8 miembros, heterocicloalqueno de 4-10 miembros, bicicloalquilo C5-C11, bicicloalqueno C5-C11, heterobicicloalquilo de 5-11 miembros, heterobicicloalqueno de 5-11 miembros, arilo y heteroarilo, donde dicho arilo y heteroarilo están cada uno sustituidos opcionalmente con uno o más R_9 . Por ejemplo, cada R_7 se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en alquilo C1-C10, alquilo C1-C10 sustituido con uno o más R_7 , halo, OR_5 , NR_5R_5 , $C(O)OR_5$, NO_2 , CN y $SO_2NR_5R_5$.

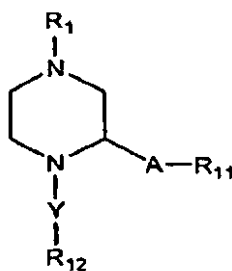
15 cada R_8 se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en R_7 , alquilo C1-C10, alquilo C1-C10 sustituido con uno o más R_7 , alqueno C2-C10, alqueno C2-C10 sustituido con uno o más R_7 , alquilo C2-C10 y alquilo C2-C10 sustituido con uno o más R_7 . Por ejemplo, cada R_8 se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en halo, haloalquilo, OR_5 , NR_5R_5 , NO_2 y CN.

Cada n es independientemente 1 o 2.

25 Cada R_9 se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en alquilo C1-C10, alquilo C1-C10 sustituido con uno o más R_7 , alqueno C2-C10, alqueno C2-C10 sustituido con uno o más R_7 , alquilo C2-C10, alquilo C2-C10 sustituido con uno o más R_7 , cicloalquilo C3-10, cicloalquilo C3-C10 sustituido con uno o más R_8 , cicloalqueno C4-C10, cicloalqueno C4-C10 sustituido con uno o más R_8 , heterocicloalquilo de 3-8 miembros, heterocicloalquilo de 3-8 miembros sustituido con uno o más R_8 , heterocicloalqueno de 4-10 miembros, heterocicloalquilo de 4-10 miembros sustituido con uno o más R_8 , bicicloalquilo C5-C11, bicicloalquilo C5-C11 sustituido con uno o más R_8 , bicicloalqueno C5-C11, bicicloalqueno C5-C11 sustituido con uno o más R_8 , heterobicicloalquilo de 5-11 miembros, heterobicicloalquilo de 5-11 miembros sustituido con uno o más R_8 , heterobicicloalqueno de 5-11 miembros, heterobicicloalqueno de 5-11 miembros sustituido con uno o más R_8 , halo, OR_5 , SR_5 , NR_5R_5 , $C(O)OR_5$, NO_2 , CN, $-C(O)R_5$, $C(O)C(O)R_5$, $C(O)NR_5R_5$, $N(R_5)C(O)R_5$, $NR_5S(O)_nR_5$, $N(R^A)C(O)OR_5$, $NR_5C(O)C(O)R_5$, $NR_5C(O)R_5$, $NR_5S(O)_nNR_5R_5$, $NR_5S(O)_nR_5$, $S(O)_nR_5$, $S(O)_nNR_5R_5$, $OC(O)R_5$, heteroarilo opcionalmente sustituido y arilo opcionalmente sustituido. Por ejemplo, o cada R_9 se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en alquilo C1-C10, alquilo C1-C10 sustituido con uno o más R_7 , halo, OR_5 , NR_5R_5 , $C(O)OR_5$, NO_2 , CN, $S(O)_nR_5$, heteroarilo opcionalmente sustituido y arilo opcionalmente sustituido.

35 Cada R_{10} se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en halo, haloalquilo, OR_5 , SR_5 , $-C(O)R_5$, $OC(O)R_5$, $C(O)OR_5$, NR_5R_5 , NO_2 , CN, $OC(O)NR_5R_5$, $C(O)NR_5R_5$, $N(R_5)C(O)R_5$, $N(R_5)(COOR_5)$, $S(O)_nNR_5R_5$, arilo y heteroarilo, donde dicho arilo y heteroarilo están cada uno sustituidos opcionalmente con uno o más R_9 .

Los inventores describen también un compuesto de Fórmula (II):



(II),

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, donde:

50 R_1 , R_4 , R_5 , R_6 , R_7 , R_8 , R_9 , R_{10} , Y , A , X_a , X_b , X_c , R_a , R_b y n son como se ha definido anteriormente para la Fórmula (I) y R_{11} y R_{12} son como se define a continuación.

R_{11} se selecciona entre el grupo que consiste en un heteroarilo monocíclico de 5 o 6 miembros que comprende 1 átomo de N y 0-2 heteroátomos adicionales, heteroarilo bicíclico de 8-12 miembros que comprende 1 átomo de N y 0-5 heteroátomos adicionales, heteroarilo bicíclico de 11-14 miembros que comprende 1 átomo de N y 0-8 heteroátomos adicionales, donde dichos heteroátomos se seleccionan entre O, n y S donde dicho

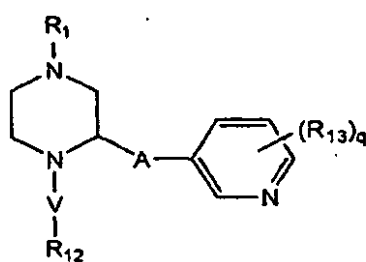
heteroarilo está sustituido opcionalmente con uno o más R_9 . Por ejemplo, R_{11} es un heteroarilo monocíclico de 5 o 6 miembros que comprende 1 átomo de N y 0-2 heteroátomos adicionales, donde dicho heteroarilo está sustituido opcionalmente con uno o más R_9 . En un ejemplo adicional, R_{11} es piridinilo, donde dicho piridinilo está sustituido opcionalmente con uno o más R_9 .

5 R_{12} se selecciona entre el grupo que consiste en alquilo C1-C10, alquilo C1-C10 sustituido con uno o más R_7 , alqueno C2-C10, alqueno C2-C10 sustituido con uno o más R_7 , alqueno C2-C10, alqueno C2-C10 sustituido con uno o más R_7 , cicloalquilo C3-C8, cicloalquilo C3-C8 sustituido con uno o más R_8 , cicloalqueno C4-C10, cicloalqueno C4-C10 sustituido con uno o más R_8 , heterocicloalquilo de 3-8 miembros, heterocicloalquilo de 3-8 miembros sustituido con uno o más R_8 , heterocicloalqueno de 4-10 miembros, heterocicloalquilo de 4-10 miembros sustituido con uno o más R_8 , bicicloalquilo C5-C11, bicicloalquilo C5-C11 sustituido con uno o más R_8 , bicicloalqueno C5-C11, bicicloalqueno C5-C11 sustituido con uno o más R_8 , heterobicicloalquilo de 5-11 miembros, heterobicicloalquilo de 5-11 miembros sustituido con uno o más R_8 , heterobicicloalqueno de 5-11 miembros, heterocicloalquilo de 5-11 miembros sustituido con uno o más R_8 , arilo, heteroarilo, donde dicho arilo y heteroarilo están cada uno sustituidos opcionalmente con uno o más R_9 . Por ejemplo, R_{12} se selecciona entre el grupo que consiste en alquilo C1-C10, alquilo C1-C10 sustituido con uno o más R_7 , alqueno C2-C10, alqueno C2-C10 sustituido con uno o más R_7 , cicloalquilo C3-C8, cicloalquilo C3-C8 sustituido con uno o más R_8 , heterocicloalquilo de 3-8 miembros, heterocicloalquilo de 3-8 miembros sustituido con uno o más R_8 , arilo y heteroarilo, donde dicho arilo y heteroarilo están cada uno sustituidos opcionalmente con uno o más R_9 . En otro ejemplo más, R_{12} es arilo o heteroarilo, donde dicho arilo y heteroarilo están cada uno sustituidos opcionalmente con uno o más R_9 . En un ejemplo adicional, R_{12} es arilo, donde dicho arilo está sustituido opcionalmente con uno o más R_9 . En un ejemplo adicional, R_{12} es heteroarilo, donde dicho heteroarilo está sustituido opcionalmente con uno o más R_9 .

25 Por ejemplo, R_{12} se selecciona entre el grupo que consiste en alquilo C1-C10, alquilo C1-C10 sustituido con uno o más R_7 , alqueno C2-C10, alqueno C2-C10 sustituido con uno o más R_{10} , alqueno C2-C10, alqueno C2-C10 sustituido con uno o más R_7 , cicloalquilo C3-C8, cicloalquilo C3-C8 sustituido con uno o más R_8 , cicloalqueno C4-C10, cicloalqueno C4-C10 sustituido con uno o más R_8 , heterocicloalquilo de 3-8 miembros, heterocicloalquilo de 3-8 miembros sustituido con uno o más R_8 , heterocicloalqueno de 4-10 miembros, heterocicloalquilo de 4-10 miembros sustituido con uno o más R_8 , bicicloalquilo C5-C11, bicicloalquilo C5-C11 sustituido con uno o más R_8 , bicicloalqueno C5-C11, bicicloalqueno C5-C11 sustituido con uno o más R_8 , heterobicicloalquilo de 5-11 miembros, heterobicicloalquilo de 5-11 miembros sustituido con uno o más R_8 , heterobicicloalqueno de 5-11 miembros, heterocicloalquilo de 5-11 miembros sustituido con uno o más R_8 , arilo y heteroarilo, donde dicho arilo y heteroarilo están cada uno sustituidos opcionalmente con uno o más R_9 . La invención pertenece a un compuesto de fórmula III tal como se define en la Reivindicación 1.

35

En una realización, la invención se refiere a un compuesto de la fórmula (III):



(III).

40 o una de sus sales farmacéuticamente aceptables donde R_1 , R_4 , R_6 , R_7 , R_8 , R_9 , R_{10} , R_{12} , X_b , X_c , R_a , R_b , y n son tal como se ha definido anteriormente para la Fórmula (II), q es un número entero de 0 a 4, A , X_a y R_5 son tal como se define en la Reivindicación 1, y V y R_{13} son tal como se define a continuación.

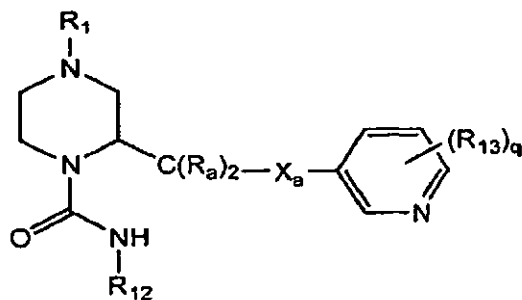
45 V se selecciona entre el grupo que consiste en un enlace, $C(R_4)_2$, $C(R_4)_2C(R_4)_2$, $C(R_4)_2C(R_4)_2R_6$, $C(R_4)_2C(R_4)_2C(R_4)_2R_6$, CO , $-C(O)R_6$, $C(S)$, $C(S)R_6$, $CH_2C(O)$, $CH_2C(O)R_6$, $CH_2C(S)$, $CH_2C(S)R_6$, SO_2 , y SO_2R_6 . En otra realización, V se selecciona entre el grupo que consiste en un enlace, CO , COR_6 , SO_2 y SO_2R_6 . En otra realización adicional, V es un enlace. En una realización adicional, V es CO o COR_6 . En una realización adicional, V es SO_2 o SO_2R_6 .

50 Cada R_{13} se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en alquilo C1-C10, alquilo C1-C10 sustituido con uno o más R_7 , alqueno C2-C10, alqueno C2-C10 sustituido con uno o más R_7 , alqueno C2-C10, alqueno C2-C10 sustituido con uno o más R_7 , cicloalquilo C3-10, cicloalquilo C3-C10 sustituido con uno o más R_8 , cicloalqueno C4-C10, cicloalqueno C4-C10 sustituido con uno o más R_8 , heterocicloalquilo de 3-8 miembros, heterocicloalquilo de 3-8 miembros sustituido con uno o más R_8 , heterocicloalqueno de 4-10 miembros, heterocicloalquilo de 4-10 miembros sustituido con uno o más R_8 , bicicloalquilo C5-C11, bicicloalquilo C5-C11

55

5 sustituido con uno o más R_8 , bicicloalqueno C5-C11, bicicloalqueno C5-C11 sustituido con uno o más R_8 , heterobicycloalquilo de 5-11 miembros, heterobicycloalquilo de 5-11 miembros sustituido con uno o más R_8 , heterobicycloalqueno de 5-11 miembros, heterocicloalquilo de 5-11 miembros sustituido con uno o más R_8 , halo, OR_5 , SR_5 , NR_5R_5 , $C(O)OR_5$, NO_2 , CN , $-C(O)R_5$, $C(O)C(O)R_5$, $C(O)NR_5R_5$, $N(R_5)C(O)R_5$, $NR_5S(O)_nR_5$, $N(R_5)C(O)OR_5$, $NR_5C(O)C(O)R_5$, $NR_5C(O)R_5$, $NR_5S(O)_nNR_5R_5$, $NR_5S(O)_nR_5$, $S(O)_nR_5$, $S(O)_nNR_5R_5$, $OC(O)R_5$, heteroarilo opcionalmente sustituido y arilo opcionalmente sustituido. En otra realización, cada R_{13} se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en alquilo C1-C10, alquilo C1-C10 sustituido con uno o más R_7 , halo, OR_5 , NR_5R_5 , $C(O)OR_5$, NO_2 , CN , heteroarilo opcionalmente sustituido y arilo opcionalmente sustituido.

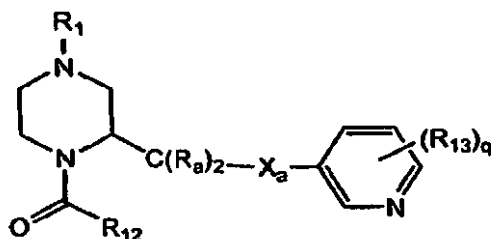
10 En una realización adicional, la invención se dirige a un compuesto de Fórmula (IV):



(IV),

15 o una de sus sales farmacéuticamente aceptables donde R_1 , R_4 , R_5 , R_6 , R_7 , R_8 , X_a , R_a , R_9 , n , q , R_{12} y R_{13} son como se ha definido anteriormente para la Fórmula (III).

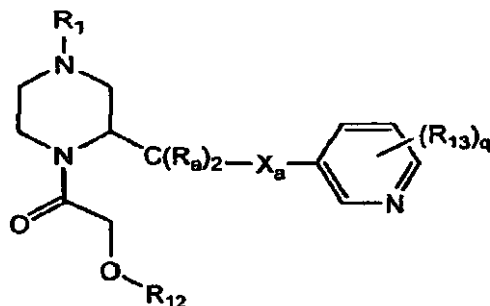
En otra realización, la invención se dirige a un compuesto de Fórmula (V):



(V),

20 o una de sus sales farmacéuticamente aceptables donde R_1 , R_4 , R_5 , R_6 , R_7 , R_8 , X_a , R_a , R_9 , n , q , R_{12} y R_{13} son como se ha definido anteriormente para la Fórmula (III).

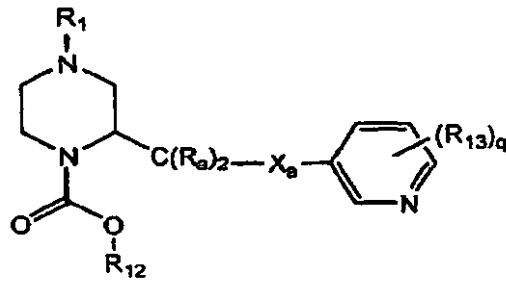
25 En una realización adicional, la invención se dirige a un compuesto de Fórmula (VI):



(VI),

30 o una de sus sales farmacéuticamente aceptables donde R_1 , R_4 , R_5 , R_6 , R_7 , R_8 , X_a , R_a , R_9 , n , q , R_{12} y R_{13} son como se ha definido anteriormente para la Fórmula (III).

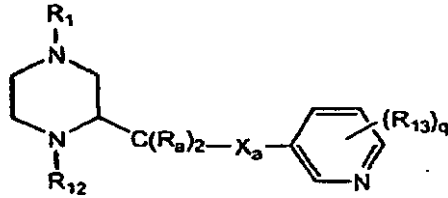
En otra realización adicional, la invención se dirige a un compuesto de Fórmula (VII):



(VII),

- 5 o una de sus sales farmacéuticamente aceptables donde R_1 , R_4 , R_5 , R_6 , R_7 , R_8 , X_a , R_a , R_9 , n , q , R_{12} y R_{13} son como se ha definido anteriormente para la Fórmula (III).

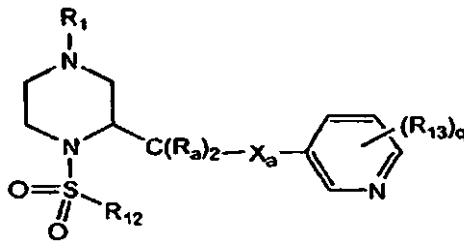
En otra realización, la invención se dirige a un compuesto de Fórmula (VIII):



(VIII),

- 10 o una de sus sales farmacéuticamente aceptables donde R_1 , R_4 , R_5 , R_6 , R_7 , R_8 , X_a , R_a , R_9 , n , q , R_{12} y R_{13} son como se ha definido anteriormente para la Fórmula (III).

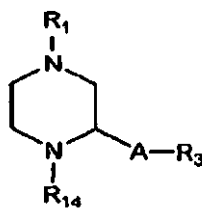
- 15 En una realización adicional, la invención se dirige a un compuesto de Fórmula (IX):



(IX),

- 20 o una de sus sales farmacéuticamente aceptables donde R_1 , R_4 , R_5 , R_6 , R_7 , R_8 , X_a , R_a , R_9 , n , q , R_{12} y R_{13} son como se ha definido anteriormente para la Fórmula (III).

Los inventores describen también un compuesto de Fórmula (X):



(X),

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables donde $R_1, R_3, R_4, R_5, R_6, R_7, R_8, R_9, A, X_a, X_b, X_c, R_a, R_b$ y n son como se ha definido anteriormente para la Fórmula (I) y R_{14} es como se define a continuación.

5 R_{14} se selecciona entre el grupo que consiste en cicloalquilo C3-C8, cicloalquilo C3-C8 sustituido con uno o más R_8 , cicloalqueno C4-C10, cicloalqueno C4-C10 sustituido con uno o más R_8 , heterocicloalquilo de 3-8 miembros, heterocicloalquilo de 3-8 miembros sustituido con uno o más R_8 , heterocicloalqueno de 4-10 miembros, heterocicloalqueno de 4-10 miembros sustituido con uno o más R_8 , bicicloalquilo C5-C11, bicicloalquilo C5-C11 sustituido con uno o más R_8 , bicicloalqueno C5-C11, bicicloalqueno C5-C11 sustituido con uno o más R_8 , heterobicycloalquilo de 5-11 miembros, heterobicycloalquilo de 5-11 miembros sustituido con uno o más R_8 , heterobicycloalqueno de 5-11 miembros, heterocicloalquilo de 5-11 miembros sustituido con uno o más R_8 , arilo, heteroarilo, donde dicho arilo y heteroarilo están cada uno sustituidos opcionalmente con uno o más R_9 .

15 En un ejemplo, R_{14} se selecciona entre el grupo que consiste en cicloalquilo C3-C8, cicloalquilo C3-C8 sustituido con uno o más R_8 , cicloalqueno C4-C10, cicloalqueno C4-C10 sustituido con uno o más R_8 , heterocicloalquilo de 3-8 miembros, heterocicloalquilo de 3-8 miembros sustituido con uno o más R_8 , heterocicloalqueno de 4-10 miembros, heterocicloalqueno de 4-10 miembros sustituido con uno o más R_8 , bicicloalquilo C5-C11, bicicloalquilo C5-C11 sustituido con uno o más R_8 , bicicloalqueno C5-C11, bicicloalqueno C5-C11 sustituido con uno o más R_8 , heterobicycloalquilo de 5-11 miembros, heterobicycloalquilo de 5-11 miembros sustituido con uno o más R_8 , heterobicycloalqueno de 5-11 miembros y heterobicycloalqueno de 5-11 miembros sustituido con uno o más R_8 . En otro ejemplo, R_{14} se selecciona entre el grupo que consiste en el grupo seleccionado que consiste en arilo monocíclico de 6 miembros, heteroarilo monocíclico de 5 o 6 miembros que comprende 1-3 heteroátomos, arilo bicíclico de 8-12 miembros, heteroarilo bicíclico de 8-12 miembros que comprende 1-6 heteroátomos, heteroarilo de 11-14 miembros y arilo tricíclico de 11-14 miembros que comprende 1-9 heteroátomos, donde cada uno de dichos heteroátomos se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en O, N y S y donde dicho arilo y heteroarilo están cada uno sustituidos opcionalmente con uno o más R_9 . En otro ejemplo más, R_{14} se selecciona entre el grupo que consiste en un heteroarilo monocíclico de 5 o 6 miembros que comprende 1-3 heteroátomos, arilo bicíclico de 8-12 miembros, heteroarilo bicíclico de 8-12 miembros que comprende 1-6 heteroátomos, heteroarilo de 11-14 miembros y arilo tricíclico de 11-14 miembros que comprende 1-9 heteroátomos, donde cada uno de dichos heteroátomos se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en O, N y S y donde dicho arilo y heteroarilo están cada uno sustituidos opcionalmente con uno o más R_9 . En un ejemplo adicional, R_{14} es un arilo de 6 miembros sustituido donde dicho arilo está sustituido con uno o más R_9 .

Están abarcados todos los estereoisómeros y geometrías de doble enlace.

35 En otra realización, la invención es una composición farmacéutica que comprende un portador farmacéuticamente aceptable y un compuesto de fórmula III tal como se describe en el presente documento.

40 En una realización adicional, La invención se dirige a un compuesto para su uso en un método para tratar un paciente que padece una afección inflamatoria que comprende administrar al paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto descrito en el presente documento.

45 En una realización adicional, La invención se dirige a un compuesto para su uso en un método para tratar un paciente que padece un trastorno del SNC que comprende administrar al paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto descrito en el presente documento.

Breve descripción de los dibujos

50 La FIG. 1 es un gráfico de barras que muestra el número de células totales, neutrófilos y eosinófilos por mililitro (ml) de fluido de lavado broncoalveolar (BAL) procedente de ratones sensibilizados con ovoalbúmina (OVA) y estimulados con solución salina (simulada), ratones sensibilizados y estimulados con OVA y tratados con solución salina (vehículo control) y ratones sensibilizados y estimulados con OVA y tratados con tres compuestos de la invención designados como Compuestos 1, 2 y 3 (comp 1 -comp 3), respectivamente, en un modelo de murino de inflamación pulmonar alérgica. El símbolo "****" representa una diferencia significativa en comparación con el vehículo control y "NS" representa una diferencia no significativa.

55 La FIG. 2 es un gráfico de líneas que muestra la pausa potenciada (penh) en el eje y y la concentración de metacolina (Mch) en mg/ml en un modelo de murino de inflamación pulmonar alérgica donde los ratones se trataron con dos concentraciones diferentes del Compuesto 2 (1 mg/kg y 5 mg/kg), vehículo control o recibieron tratamiento simulado.

60 La FIG. 3 es un gráfico de barras que muestra el número de células totales y neutrófilos por ml de fluido BAL procedente de ratones tratados con solución salina, LPS solo como un aerosol o LPS más los Compuestos 1, 2 o 3 en un modelo de lesión pulmonar aguda en murino. La FIG. 4A es una representación gráfica que muestra el porcentaje de inhibición de la unión específica de la-bungarotoxina alfa en células PC12 en el eje y y la concentración de los Compuestos 2 y 3 (μM) en el eje x.

65 La FIG. 4B es una representación gráfica que muestra el porcentaje de inhibición de la unión específica de la-bungarotoxina alfa en células SH-SY5Y y la concentración del Compuesto 2 (μM) en el eje x.

Descripción detallada de la invención

La presente invención proporciona novedosos compuestos, métodos para la preparación de los mismos, composiciones y compuestos farmacéuticos para su uso en los métodos para el tratamiento de trastornos inflamatorios y trastornos del SNC. Los compuestos y composiciones farmacéuticas de la invención son particularmente útiles para el tratamiento de afecciones inflamatorias.

La invención se refiere a un compuesto representado por la Fórmula (III). Las variables de Fórmula (III) son como se describen en la Reivindicación 1.

En una realización, el compuesto es de Fórmula (III) donde v se selecciona entre el grupo que consiste en un enlace, CO, COR₆, SO₂ y SO₂R₆.

En otra realización, el compuesto es de Fórmula (III) donde R₁ se selecciona entre el grupo que consiste en H, alquilo C1-C10, C(O)R₅ y C(O)OR₅.

En otra realización adicional, el compuesto es de Fórmula (III) donde R₁ es H o alquilo C1-C10.

En una realización, el compuesto es de Fórmula (III) donde R₅ se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en H, alquilo C1-C10, alqueno C2-C10, alquino C2-C10, cicloalquilo C3-C10, cicloalqueno C4-C10, heterocicloalquilo de 3-10 miembros, heterocicloalqueno de 4-10 miembros, haloalquilo, arilo, heteroarilo, donde dicho arilo y heteroarilo están cada uno sustituidos opcionalmente con uno o más R₉. En otra realización, Cada R₅ se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en H, alquilo C1-C10, alquilo C1-C10 sustituido con uno o más R₇, arilo y heteroarilo.

En una realización adicional, el compuesto es de Fórmula (III) donde R₁₂ se selecciona entre el grupo que consiste en alquilo C1-C10, alquilo C1-C10 sustituido con uno o más R₇, alqueno C2-C10, alqueno C2-C10 sustituido con uno o más R₇, cicloalquilo C3-C8, cicloalquilo C3-C8 sustituido con uno o más R₈, heterocicloalquilo de 3-8 miembros, heterocicloalquilo de 3-8 miembros sustituido con uno o más R₈, arilo y heteroarilo, donde dicho arilo y heteroarilo están cada uno sustituidos opcionalmente con uno o más R₉.

En otra realización adicional, el compuesto es de Fórmula (III) donde R₁₂ se selecciona entre el grupo que consiste en alquilo C1-C10, alquilo C1-C10 sustituido con uno o más R₇, alqueno C2-C10, cicloalquilo C3-C8, cicloalquilo C3-C8 sustituido con uno o más R₈, heterocicloalquilo de 3-8 miembros, heterocicloalquilo de 3-8 miembros sustituido con uno o más R₈, arilo y heteroarilo, donde dicho arilo o heteroarilo están cada uno sustituidos opcionalmente con uno o más R₉.

En una realización adicional, el compuesto es de Fórmula (III) donde R₁₂ es arilo o heteroarilo, donde dicho arilo y heteroarilo están cada uno sustituidos opcionalmente con uno o más R₉.

En otra realización, el compuesto es de Fórmula (III) donde R₁₂ es arilo, donde dicho arilo está sustituido opcionalmente con uno o más R₉. En otra realización, R₂ es fenilo o fenilo sustituido.

En una realización adicional, el compuesto es de Fórmula (II) donde R₁₂ es heteroarilo, donde dicho heteroarilo está sustituido opcionalmente con uno o más R₉.

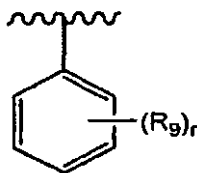
En una realización, el compuesto es de Fórmula (III) donde A es: -C(R_a)₂-X_a-. En otra realización, cada R_a se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en H, alquilo C1-C10, alqueno C2-C10, OR₅, halo y haloalquilo. En una realización adicional, X_a se selecciona entre el grupo que consiste en un enlace, C(R₄)₂, C(R₄)₂C(R₄)₂, O y NR₅. En otra realización, cada R_a se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en H, alquilo C1-C10, alqueno C2-C10, OR₅, halo y haloalquilo y X_a se seleccionan entre el grupo que consiste en un enlace, C(R₄)₂, C(R₄)₂C(R₄)₂, O y NR₅.

En una realización adicional, el compuesto es de Fórmula (III) donde A es: -C(R_b)=X_b-. En otra realización adicional, R_b se selecciona entre el grupo que consiste en H, alquilo C1-C10, alqueno C2-C10, OR₅, halo y haloalquilo y X_b se seleccionan entre el grupo que consiste en C(R₄) y C(R₄)C(R₄)₂.

En una realización adicional, el compuesto es de Fórmula (III) donde A es: -C=X_c-. En una realización adicional, X_c se selecciona entre el grupo que consiste en C y CC(R₄)₂.

En una realización adicional, el compuesto es de Fórmula (III) donde R₉ se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en alquilo C1-C10, alquilo C1-C10 sustituido con uno o más R₇, halo, OR₅, NR₅R₅, C(O)OR₅, NO₂, CN, S(O)_nR₅, heteroarilo opcionalmente sustituido y arilo opcionalmente sustituido.

En una realización adicional, el compuesto es de Fórmula (III), donde R₁₂ es:



donde r es un número entero de 0 a 5. En una realización, r es 0. En otra realización, r es 1, 2 o 3.

5 En una realización, el compuesto es de Fórmula (IV), (V), (VI), (VII) (VIII) o (IX), donde cada R_a se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en H, alquilo C1-C10, alqueno C2-C10, OR_5 , halo y haloalquilo y X_a se seleccionan entre el grupo que consiste en $C(R_4)_2$, $C(R_4)_2C(R_4)_2$, O y NR_5 .

10 En otra realización, el compuesto es de Fórmula (IV), (V), (VI), (VII) (VIII) o (IX), donde R_{12} se selecciona entre el grupo que consiste en alquilo C1-C10, alquilo C1-C10 sustituido con uno o más R_7 , alqueno C2-C10, alqueno C2-C10 sustituido con uno o más R_7 , cicloalquilo C3-C8, cicloalquilo C3-C8 sustituido con uno o más R_8 , heterocicloalquilo de 3-8 miembros heterocicloalquilo de 3-8 miembros sustituido con uno o más R_8 , arilo y heteroarilo, donde dicho arilo y heteroarilo están cada uno sustituidos opcionalmente con uno o más R_9 .

15 En una realización adicional, el compuesto es de Fórmula (IV), (V), (VI), (VII) (VIII) o (IX) donde R_{12} es arilo o heteroarilo, donde dicho arilo y heteroarilo están cada uno sustituidos opcionalmente con uno o más R_9 .

Los compuestos representativos de la invención y los compuestos de referencia incluyen pero no se limitan a los siguientes:

20 N-fenil-2-((piridin-3-iloxi)metil)piperazina-1-carboxamida,
 N-(2-metoxifenil)-2-((piridin-3-iloxi)metil)piperazina-1-carboxamida,
 N-(3-fluorofenil)-2-((piridin-3-iloxi)metil)piperazina-1-carboxamida,
 N-(3-metoxifenil)-2-((piridin-3-iloxi)metil)piperazina-1-carboxamida,
 25 N-(3-clorofenil)-2-((piridin-3-iloxi)metil)piperazina-1-carboxamida,
 N-(4-clorofenil)-2-((piridin-3-iloxi)metil)piperazina-1-carboxamida,
 N-(4-bromofenil)-2-((piridin-3-iloxi)metil)piperazina-1-carboxamida,
 N-(4-fluorofenil)-2-((piridin-3-iloxi)metil)piperazina-1-carboxamida,
 N-(4-metoxifenil)-2-((piridin-3-iloxi)metil)piperazina-1-carboxamida,
 30 diclorhidrato de 2-(((piridin-3-iloxi)metil)-N-p-tolilpiperazina-1-carboxamida,
 N-(4-etoxifenil)-2-((piridin-3-iloxi)metil)piperazina-1-carboxamida,
 2-(((piridin-3-iloxi)metil)-N-(4-(trifluorometoxi)fenil)piperazina-1-carboxamida,
 N-(4-fenoxifenil)-2-((piridin-3-iloxi)metil)piperazina-1-carboxamida,
 N-(2,4-dimetoxifenil)-2-((piridin-3-iloxi)metil)piperazina-1-carboxamida,
 35 N-(3,4-diclorofenil)-2-((piridin-3-iloxi)metil)piperazina-1-carboxamida,
 N-(2,4-diclorofenil)-2-((piridin-3-iloxi)metil)piperazina-1-carboxamida,
 N-(2,5-dimetoxifenil)-2-((piridin-3-iloxi)metil)piperazina-1-carboxamida,
 N-(2,3-diclorofenil)-2-((piridin-3-iloxi)metil)piperazina-1-carboxamida,
 N-(2,5-diclorofenil)-2-((piridin-3-iloxi)metil)piperazina-1-carboxamida,
 40 N-(2,6-diclorofenil)-2-((piridin-3-iloxi)metil)piperazina-carboxamida,
 N-bencil-2-((piridin-3-iloxi)metil)piperazina-1-carboxamida,
 N-(4-metoxibencil)-2-((piridin-3-iloxi)metil)piperazina-1-carboxamida,
 N-(3-metoxibencil)-2-((piridin-3-iloxi)metil)piperazina-1-carboxamida,
 N-(4-clorobencil)-2-((piridin-3-iloxi)metil)piperazina-1-carboxamida,
 45 N-(4-bromobencil)-2-((piridin-3-iloxi)metil)piperazina-1-carboxamida,
 N-ciclofenil-2-((piridin-3-iloxi)metil)piperazina-1-carboxamida,
 N-(4-bencilfenil)-2-((piridin-3-iloxi)metil)piperazina-1-carboxamida,
 N-(4-benzoilfenil)-2-((piridin-3-iloxi)metil)piperazina-1-carboxamida,
 N-(bifenil-4-il)-2-((piridin-3-iloxi)metil)piperazina-1-carboxamida,
 50 N-(4-metoxifenil)-3-(fenoximetil)piperidina-4-carboxamida,
 2-(((4-metoxifenoxi)metil)-N-4-metoxifenil)piperazina-1-carboxamida,
 N-(4-clorofenil)-2-((4-metoxifenil)piperazina-1-carboxamida,
 2-(((4-clorofenoxi)metil)-N-(4-metoxifenil)piperazina-1-carboxamida,
 2-(((4-clorofenoxi)metil)-N-(4-clorofenil)piperazina-1-carboxamida,
 55 2-(((4-clorofenoxi)metil)-N-(3,4-diclorofenil)piperazina-1-carboxamida,
 2-(((3-fluorofenoxi)metil)-N-(4-metoxifenil)piperazina-1-carboxamida,
 N-(4-clorofenil)-2-((3-fluorofenoxi)metil)piperazina-1-carboxamida,
 2-(((5-cloropiridin-3-iloxi)metil)-N-(4-metoxifenil)piperazina-1-carboxamida,
 N-(4-clorofenil)-2-((5-cloropiridin-3-iloxi)metil)piperazina-1-carboxamida,
 60 N-(4-bromofenil)-2-((5-cloropiridin-3-iloxi)metil)piperazina-1-carboxamida,

2-((5-cloropiridin-3-iloxi)metil)-N-(4-fenoxifenil)piperazina-1-carboxamida,
 N-(4-metoxifenil)-2-((6-metilpiridin-3-iloxi)metil)piperazina-1-carboxamida,
 N-(4-clorofenil)-2-((6-metilpiridin-3-iloxi)metil)piperazina-1-carboxamida,
 N-(4-bromofenil)-2-((6-metilpiridin-3-iloxi)metil)piperazina-1-carboxamida,
 5 2-((6-metilpiridin-3-iloxi)metil)-N-(4-fenoxifenil)piperazina-1-carboxamida,
 N-(4-clorofenil)-4-metil-2-((piridin-3-iloxi)metil)piperazina-1-carboxamida,
 N-(4-metoxifenil)-4-metil-2-((piridin-3-iloxi)metil)piperazina-1-carboxamida,
 N-(4'-metoxibifenil-4-il)-2-((piridin-3-iloxi)metil)piperazina-1-carboxamida,
 N-(3'-metoxibifenil-4-il)-2-((piridin-3-iloxi)metil)piperazina-1-carboxamida,
 10 N-(4'-clorobifenil-4-il)-2-((piridin-3-iloxi)metil)piperazina-1-carboxamida,
 N-(3'-clorobifenil-4-il)-2-((piridin-3-iloxi)metil)piperazina-1-carboxamida,
 Piperidin-1-il(2-((piridin-3-iloxi)metil)piperazin-1-il)metanona,
 Morfolino(2-((piridin-3-iloxi)metil)piperazin-1-il)metanona,
 fenil(2-piridin-3-iloxi)metil)piperazin-1-il)metanona,
 15 (2-metoxifenil)(2-((piridin-3-iloxi)metil)piperazin-1-il)metanona,
 (3-metoxifenil)(2-((piridin-3-iloxi)metil)piperazin-1-il)metanona,
 (3-clorofenil)(2-((piridin-3-iloxi)metil)piperazin-1-il)metanona,
 (4-bromofenil)(2-((piridin-3-iloxi)metil)piperazin-1-il)metanona,
 (4-clorofenil)(2-((piridin-3-iloxi)metil)piperazin-1-il)metanona,
 20 (2-((piridin-3-iloxi)metil)piperazin-1-il)(4-trifluorometoxi)fenil)metanona,
 (4-metoxifenil)(2-((piridin-3-iloxi)metil)piperazin-1-il)metanona,
 (2,4-dimetoxifenil)(2-((piridin-3-iloxi)metil)piperazin-1-il)metanona,
 2-fenil-1-(2-((piridin-3-iloxi)metil)piperazin-1-il)etanona,
 2-((4-clorofenoxi)-1-(2-((piridin-3-iloxi)metil)piperazin-1-il)etanona,
 25 2-((4-metoxifenil)-1-(2-((piridin-3-iloxi)metil)piperazin-1-il)etanona,
 3-fenil-1-(2-((piridin-3-iloxi)metil)piperazin-1-il)propan-1-ona,
 2-fenoxi-1-(2-((piridin-3-iloxi)metil)piperazin-1-il)etanona,
 2-((4-clorofenoxi)-1-(2-((piridin-3-iloxi)metil)piperazin-1-il)etanona,
 Furan-2-il(2-((piridin-3-iloxi)metil)piperazin-1-il)metanona,
 30 2-((4-metoxifenil)-1-(2-((piridin-3-iloxi)metil)piperazin-1-il)etanona,
 (benzofuran-2-il)(2-((piridin-3-iloxi)metil)piperazin-1-il)metanona,
 1-fenil-2-(2-((piridin-3-iloxi)metil)piperazin-1-il)ethane-1,2-diona,
 (1H-indol-2-il)(2-((piridin-3-iloxi)metil)piperazin-1-il)metanona,
 (1H-indol-3-il)(2-((piridin-3-iloxi)metil)piperazin-1-il)metanona,
 35 (1H-indol-5-il)(2-((piridin-3-iloxi)metil)piperazin-1-il)metanona, 2-((piridin-3-iloxi)metil)piperazina-1-carboxilato
 de fenilo,
 2-((piridin-3-iloxi)metil)piperazina-1-carboxilato de 4-fluorofenilo,
 2-((piridin-3-iloxi)metil)piperazina-1-carboxilato de 3-metoxifenilo,
 2-((piridin-3-iloxi)metil)piperazina-1-carboxilato de 3-clorofenilo,
 40 2-((piridin-3-iloxi)metil)piperazina-1-carboxilato de 4-metoxifenilo,
 2-((piridin-3-iloxi)metil)piperazina-1-carboxilato de 4-clorofenilo,
 2-((piridin-3-iloxi)metil)piperazina-1-carboxilato de p-tolilo,
 2-((piridin-3-iloxi)metil)piperazina-1-carboxilato de 4-bromofenilo,
 2-((piridin-3-iloxi)metil)piperazina-1-carboxilato de 4-clorobencilo,
 45 2-((piridin-3-iloxi)metil)piperazina-1-carboxilato de 4-bromobencilo,
 2-((piridin-3-iloxi)metil)piperazina-1-carboxilato de 3,4-diclorobencilo,
 2-((piridin-3-iloxi)metil)piperazina-1-carboxilato de ciclohexilo,
 2-((piridin-3-iloxi)metil)piperazina-1-carboxilato de ciclopentilo,
 4-clorofenil-2-((3-fluorofenoxi)metil)piperazina-1-carboxilato,
 1-((benciloxicarbonil)piperidin-4-il-2-((piridin-3-iloxi)metil)piperazina-1-carboxilato,
 50 Piperidin-4-il-2-((piridin-3-iloxi)metil)piperazina-1-carboxilato,
 2-((piridin-3-iloxi)metil)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo, 2-((piridin-3-iloxi)metil)piperazina-1-carboxilato
 de bencilo,
 2-((2-((piridin-3-iloxi)metil)piperazin-1-il)benzo[d]oxazol,
 55 5-cloro-2-((piridin-3-iloxi)metil)piperazin-1-il)benzo[d]oxazol,
 6-cloro-2-((piridin-3-iloxi)metil)piperazin-1-il)benzo[d]oxazol,
 6-metil-2-((piridin-3-iloxi)metil)piperazin-1-il)benzo[d]oxazol,
 6-metoxi-2-((piridin-3-iloxi)metil)piperazin-1-il)benzo[d]oxazol,
 5-metil-2-((piridin-3-iloxi)metil)piperazin-1-il)benzo[d]oxazol,
 60 2-((2-((piridin-3-iloxi)metil)piperazin-1-il)benzo[d]tiazol,
 6-cloro-2-((piridin-3-iloxi)metil)piperazin-1-il)benzo[d]tiazol,
 6-metoxi-2-((piridin-3-iloxi)metil)piperazin-1-il)benzo[d]tiazol"
 N-metil-N-fenil-2-((piridin-3-iloxi)metil)piperazina-1-carboxamida,
 N-(4-clorofenil)-N-metil-2-((piridin-3-iloxi)metil)piperazina-1-carboxamida,
 65 W-(4-metoxifenil)-N-metil-2-((piridin-3-iloxi)metil)piperazina-1-carboxamida,
 2-(2-(piridin-3-il)etil)piperazina-1-carboxilato de bencilo,

2-((2-(piridin-3-il)etil)-N-p-tolilpiperazina-1-carboxamida,
 N-(4-clorofenil)-2-(2-(piridin-3-il)etil)piperazina-1-carboxamida,
 W-(4-metoxifenil)-2-(2-(piridin-3-il)etil)piperazina-1-carboxamida,
 N-(4-fenoxifenil)-2-(2-(piridin-3-il)etil)piperazina-1-carboxamida,
 5 N-(4-bromofenil)-2-(2-(piridin-3-il)etil)piperazina-1-carboxamida,
 N-(4-etoxifenil)-2-(2-(piridin-3-il)etil)piperazina-1-carboxamida,
 N-(3,4-diclorofenil)-2-(2-(piridin-3-il)etil)piperazina-1-carboxamida.
 diclorhidrato de benzo[d]tiazol-2-il(2-((piridin-3-iloxi)metil)piperazin-1-il)metanona,
 (5-fenilfuran-2-il)(2-((piridin-3-iloxi)metil)piperazin-1-il)metanona,
 10 (5-((2,4-diclorofenil)furan-2-il)(2-((piridin-3-iloxi)metil)piperazin-1-il)metil)piperazin-1-il)metanona,
 (5-((2,5-diclorofenil)furan-2-il)(2-((piridin-3-iloxi)metil)piperazin-1-il)metanona,
 5-((4-clorofenil)furan-2-il)(2-((piridin-2-iloxi)metil)piperazin-1-il)metanona,
 (5-((4-metoxifenil)furan-2-il)(2-((piridin-3-iloxi)metil)piperazin-1-il)metanona,
 (5-((4-bromofenil)furan-2-il)(2-((piridin-3-iloxi)metil)piperazin-1-il)metanona,
 15 (2-(((piridin-3-iloxi)metil)piperazin-1-il)(5-p-tolilfuran_2-il)metanona,
 (3-fenilisoxazol-5-il)(2-((piridin-3-iloxi)metil)piperazin-1-il)metanona,
 (5-bromotiofen-2-il)(2-((piridin-3-iloxi)metil)piperazin-1-il)metanona,
 (5-bromofuran-2-il)(2-((piridin-3-iloxi)metil)piperazin-1-il)metanona,
 (5-((2-clorofenil)tiofen-2-il)(2-((piridin-3-iloxi)metil)piperazin-1-il)metanona,
 20 (5-((2-clorofenil)furan-2-il)(2-((piridin-3-iloxi)metil)piperazin-1-il)metanona,
 (5-feniltiofen-2-il)(2-((piridin-2-iloxi)metil)piperazin-1-il)metanona,
 (5-(3-clorofenil)tiofen-2-il)(2-((piridin-3-iloxi)metil)piperazin-1-il)metanona,
 (2-(((piridin-2-iloxi)metil)piperazin-1-il)(5-o-tolilfuran-2-il)metanona,
 diclorhidrato (5-((2-metoxifenil)furan-2-il)(2-((piridin-3-iloxi)metil)piperazin-1-il)metanona,
 25 4-cloro-5-metoxi-2-(2-((piridin-3-iloxi)metil)piperazin-1-il)benzo[d]tiazol,
 5-cloro-2-(2-((piridin-3-iloxi)metil)piperazin-1-il)benzo[d]tiazol,
 2-((2-((5-cloropiridin-3-iloxi)metil)piperazin-1-il)-6-metoxibenzo[d]tiazol,
 6-metoxi-2-(2-((6-metilpiridin-3-iloxi)metil)piperazin-1-il)benzo[d]tiazol,
 5-bromo-2-(2-((piridin-3-iloxi)metil)piperazin-1-il)metil)piperazin-1-il)benzo[d]oxazol,
 30 4-metil-2-(2-((piridin-3-iloxi)metil)piperazin-1-il)benzo[d]oxazol,
 6-cloro-2-(2-((5-cloropiridin-3-iloxi)metil)piperazin-1-il)benzo[d]oxazol,
 6-cloro-2-(2-((6-metilpiridin-3-iloxi)metil)piperazin-1-il)benzo[d]oxazol,
 2-((2-((piridin-3-iloxi)metil)piperazin-1-il)tiazol, 1-((fenilsulfonil)-2-((piridin-3-iloxi)metil)piperazina,
 35 1-((4-clorofenilsulfonil)-2-((piridin-3-iloxi)metil)piperazina,
 1-((4-bromofenilsulfonil)-2-((piridin-3-iloxi)metil)piperazina,
 1-((4-metoxifenilsulfonil)-2-((piridin-3-iloxi)metil)piperazina,
 N-(4-metoxifenil)-2-(piridin-3-ilmetil)piperazina-1-carboxamida,
 N-(4-clorofenil)-2-(piridin-3-ilmetil)piperazina-1-carboxamida,
 40 N-((R)-1-feniletil)-2-((piridin-3-iloxi)metil)piperazina-1-carboxamida,
 N-((S)-1-feniletil)-2-((piridin-3-iloxi)metil)piperazina-1-carboxamida,
 (R)-N-(4-metoxifenil)-2-((piridin-3-iloxi)metil)piperazina-1-carboxamida,
 (R)-N-(4-fenoxifenil)-2-((piridin-3-iloxi)metil)piperazina-1-carboxamida,
 (R)-N-(3,4-diclorofenil)-2-((piridin-3-iloxi)metil)piperazina-1-carboxamida,
 45 (R)-N-((R)-1-feniletil)-2-((piridin-3-iloxi)metil)piperazina-1-carboxamida,
 (R)-N-((S)-1-feniletil)-2-((piridin-3-iloxi)metil)piperazina-1-carboxamida,
 (S)-N-(4-metoxifenil)-2-((piridin-3-iloxi)metil)piperazina-1-carboxamida,
 (S)-N-(4-fenoxifenil)-2-((piridin-3-iloxi)metil)piperazina-1-carboxamida,
 (S)-N-(3,4-diclorofenil)-2-((piridin-3-iloxi)metil)piperazina-1-carboxamida,
 (S)-N-((R)-1-feniletil)-2-((piridin-3-iloxi)metil)piperazina-1-carboxamida,
 50 (S)-N-((S)-1-feniletil)-2-((piridin-3-iloxi)metil)piperazina-1-carboxamida,
 (2-clorotiazol-4-il)(2-((piridin-3-iloxi)metil)piperazin-1-il)metanona,
 (2-feniltiazol-4-il)(2-((piridin-3-iloxi)metil)piperazin-1-il)metanona,
 (2-((4-fluorofenil)tiazol-4-il)(2-((piridin-3-iloxi)metil)piperazin-1-il)metanona,
 (2-((4-metoxifenil)tiazol-4-il)(2-((piridin-3-iloxi)metil)piperazin-1-il)metanona,
 55 (2-(((piridin-3-iloxi)metil)piperazin-1-il)(2-p-toliltiazol-4-il)metanona,
 (2-(((piridin-3-iloxi)metil)piperazin-1-il)(2-(4-(trifluorometoxi)fenil)tiazol-4-il)metanona,
 (2-feniloxazol-4-il)(2-((piridin-3-iloxi)metil)piperazin-1-il)metanona,
 diclorhidrato de (2-((4-fluorofenil)oxazol-4-il)(2-((piridin-3-iloxi)metil)piperazin-1-il)metanona,
 (2-((4-metoxifenil)oxazol-4-il)(2-((piridin-3-iloxi)metil)piperazin-1-il)metanona,
 60 furan-3-il(2-((piridin-3-iloxi)metil)piperazin-1-il)metanona,
 (3-metilfuran-2-il)(2-((piridin-3-iloxi)metil)piperazin-1-il)metanona,
 (5-metilisoxazol-3-il)(2-((piridin-3-iloxi)metil)piperazin-1-il)metanona
 (1-fenilciclopropil)(2-((piridin-3-iloxi)metil)piperazin-1-il)metanona,
 (R)-(5-fenilfuran-2-il)(2-((piridin-3-iloxi)metil)piperazin-1-il)metanona,
 65 (R)-(5-(4-metoxifenil)furan-2-il)(2-((piridin-3-iloxi)metil)piperazin-1-il)metanona,
 (S)-(5-fenilfuran-2-il)(2-((piridin-3-iloxi)metil)piperazin-1-il)metanona,

(S)-5-(4-metoxifenil)furan-2-il)(2-((piridin-3-iloxi)metil)piperazin-1-il)metanona,
 4-((4-metoxifenil)-2-(2-((piridin-3-iloxi)metil)piperazin-1-il)tiazol
 4-fenil-2-(2-((piridin-3-iloxi)metil)piperazin-1-il)tiazol,
 4-((4-clorofenil)-2-(2-((piridin-3-iloxi)metil)piperazin-1-il)tiazol,
 5 6-bromo-2-(2-((piridin-3-iloxi)metil)piperazin-1-il)benzo[d]tiazol,
 (R)-5-metoxi-2-(2-((piridin-3-iloxi)metil)piperazin-1-il)benzo[d]oxazol,
 (R)-5-bromo-2-(2-((piridin-3-iloxi)metil)piperazin-1-il)benzo[d]oxazol,
 (R)-6-metoxi-2-(2-((piridin-3-iloxi)metil)piperazin-1-il)benzo[d]tiazol,
 (S)-5-metoxi-2-(2-((piridin-3-iloxi)metil)piperazin-1-il)benzo[d]oxazol,
 10 (S)-5-bromo-2-(2-((piridin-3-iloxi)metil)piperazin-1-il)benzo[d]oxazol,
 (S)-6-metoxi-2-(2-((piridin-3-iloxi)metil)piperazin-1-il)benzo[d]tiazol,
 6-fluoro-2-(2-((piridin-3-iloxi)metil)piperazin-1-il)benzo[d]oxazol,
 5-fluoro-2-(2-((piridin-3-iloxi)metil)piperazin-1-il)benzo[d]oxazol,
 2-((2-((piridin-3-iloxi)metil)piperazin-1-il)-5-(trifluorometil)benzo[d]oxazol,
 15 2-((2-((piridin-3-iloxi)metil)piperazin-1-il)oxazolo[4,5-b]piridina,
 5-metoxi-2-(2-((piridin-3-iloxi)metil)piperazin-1-il)benzo[d]tiazol,
 2-((2-((piridin-3-iloxi)metil)piperazin-1-il)-5-(trifluorometil)benzo[d]tiazol,
 5-fluoro-2-(2-((piridin-3-iloxi)metil)piperazin-1-il)benzo[d]tiazol,
 6-isopropil-2-(2-((piridin-3-iloxi)metil)piperazin-1-il)benzo[d]tiazol,
 20 2-((2-((piridin-3-iloxi)metil)piperazin-1-il)-6-(trifluorometil)benzo[d]tiazol,
 2-((2-((piridin-3-iloxi)metil)piperazin-1-il)-6-(trifluorometoxi)benzo[d]tiazol,
 5,6-difluoro-2-(2-((piridin-3-iloxi)metil)piperazin-1-il)benzo[d]tiazol,
 4-fluoro-2-(2-((piridin-3-iloxi)metil)piperazin-1-il)benzo[d]tiazol,
 6-metil-2-(2-((piridin-3-iloxi)metil)piperazin-1-il)benzo[d]tiazol,
 25 6-fluoro-2-(2-((piridin-3-iloxi)metil)piperazin-1-il)benzo[d]tiazol,
 5,6-dimetil-2-(2-((piridin-3-iloxi)metil)piperazin-1-il)benzo[d]tiazol,
 6-((metilsulfonil)-2-(2-((piridin-3-iloxi)metil)piperazin-1-il)benzo[d]tiazol,
 6-isopropoxi-2-(2-((piridin-3-iloxi)metil)piperazin-1-il)benzo[d]tiazol,
 6-((benciloxi)-2-(2-((piridin-3-iloxi)metil)piperazin-1-il)benzo[d]tiazol,
 30 4,6-difluoro-2-(2-((piridin-3-iloxi)metil)piperazin-1-il)benzo[d]tiazol,
 6,7-difluoro-2-(2-((piridin-3-iloxi)metil)piperazin-1-il)benzo[d]tiazol,
 7-fluoro-2-(2-((piridin-3-iloxi)metil)piperazin-1-il)benzo[d]tiazol,
 4-((6-(benciloxi)benzo[d]tiazol-2-il)-3-((piridin-3-iloxi)metil)piperazina-1-carbaldehído,
 4-((6-hidroxibenzo[d]tiazol-2-il)-3-((piridin-3-iloxi)metil)piperazina-1-carbaldehído,
 35 2-((2-((piridin-3-iloxi)metil)piperazin-1-il)benzo[d]tiazol-6-ol,
 1-((4-(6-metoxibenzo[d]tiazol-2-il)-3-((piridin-3-iloxi)metil)piperazin-1-il)etanona,
 (2-(((piridin-3-iloxi)metil)piperazin-1-il)(2-p-toliloxazol-4-il)metanona,
 (2-((fenilamino)oxazol-4-il)(2-((piridin-3-iloxi)metil)piperazin-1-il)metanona,
 (2-((4-metoxifenilamino)oxazol-4-il)(2-((piridin-3-iloxi)metil)piperazin-1-il)metanona,
 40 (2-morfolinoxazol-4-il)(2-((piridin-3-iloxi)metil)piperazin-1-il)metanona,
 (5-((3-metoxifenil)furan-2-il)(2-((piridin-3-iloxi)metil)piperazin-1-il)metanona,
 (2-(((piridin-3-iloxi)metil)piperazin-1-il)(5-(4-(trifluorometoxi)fenil)furan-2-il)metanona,
 (2-(((piridin-3-iloxi)metil)piperazin-1-il)(5-(4-(trifluorometil)fenil)furan-2-il)metanona,
 (5-((4-isopropoxifenil)furan-2-il)(2-((piridin-3-iloxi)metil)piperazin-1-il)metanona,
 45 (5-((3,4-dimetoxifenil)furan-2-il)(2-((piridin-3-iloxi)metil)piperazin-1-il)metanona,
 (2-((4-clorofenil)-4-metiloxazol-5-il)(2-((piridin-3-iloxi)metil)piperazin-1-il)metanona,
 (4-metil-2-feniloxazol-5-il)(2-((piridin-3-iloxi)metil)piperazin-1-il)metanona,
 (2-((4-metoxifenil)-4-metiloxazol-5-il)(2-((piridin-3-iloxi)metil)piperazin-2-il)metanona,
 (2-((4-fluorofenil)-4-metiloxazol-5-il)(2-((piridin-3-iloxi)metil)piperazin-1-il)metanona,
 50 (3-bromofenil)(2-((piridin-3-iloxi)metil)piperazin-1-il)metanona,
 (4'-fluorobifenil-3-il)(2-((piridin-3-iloxi)metil)piperazin-1-il)metanona,
 (4'-clorobifenil-3-il)(2-((piridin-3-iloxi)metil)piperazin-1-il)metanona,
 (4'-metoxibifenil-3-il)(2-((piridin-3-iloxi)metil)piperazin-1-il)metanona,
 (4'-fluorobifenil-4-il)(2-((piridin-3-iloxi)metil)piperazin-1-il)metanona,
 55 (4'-metoxibifenil-4-il)(2-((piridin-3-iloxi)metil)piperazin-1-il)metanona,
 (4'-clorobifenil-4-il)(2-((piridin-3-iloxi)metil)piperazin-1-il)metanona,
 (6-cloropiridin-2-il)(2-((piridin-3-iloxi)metil)piperazin-1-il)metanona,
 (6-fenilpiridin-2-il)(2-((piridin-3-iloxi)metil)piperazin-1-il)metanona,
 (6-((3-metoxifenil)piridin-2-il)(2-((piridin-3-iloxi)metil)piperazin-1-il)metanona,
 60 (6-((4-fluorofenil)piridin-2-il)(2-((piridin-3-iloxi)metil)piperazin-1-il)metanona,
 (6-((2-fluorofenil)piridin-2-il)(2-((piridin-3-iloxi)metil)piperazin-1-il)metanona,
 (6-((4-metoxifenil)piridin-2-il)(2-((piridin-3-iloxi)metil)piperazin-1-il)metanona,
 (3-cloro-2-fluorofenil)(2-((piridin-3-iloxi)metil)piperazin-1-il)metanona,
 (2-fluorobifenil-3-il)(2-((piridin-3-iloxi)metil)piperazin-1-il)metanona,
 65 (2-fluorobifenil)(2-((piridin-3-iloxi)metil)piperazin-1-il)metanona,
 (5-fenilfuran-2-il)(2-((piridin-3-iloxi)metil)piperazin-1-il)metanona,

(5-((2,4-diclorofenil)furan-2-il)(2-((piridin-3-iloxi)metil)piperazin-1-il)metanona,
 (5-((4-clorofenil)furan-2-il)(2-((piridin-3-iloxi)metil)piperazin-1-il)metanona,
 (5-((4-metoxifenil)furan-2-il)(2-((piridin-3-iloxi)metil)piperazin-1-il)metanona,
 5 (5-((4-bromofenil)furan-2-il)(2-((piridin-3-iloxi)metil)piperazin-1-il)metanona,
 (2-((piridin-3-iloxi)metil)piperazin-1-il)(5-p-tolilfuran-2-il)metanona,
 (3-fenilisoaxazol-5-il)(2-((piridin-3-iloxi)metil)piperazin-1-il)metanona,
 Furan-3-il(2-((piridin-3-iloxi)metil)piperazin-1-il)metanona,
 (5-metilisoaxazol-3-il)(2-((piridin-3-iloxi)metil)piperazin-1-il)metanona,
 (1-fenilciclopropil)(2-((piridin-3-iloxi)metil)piperazin-1-il)metanona,
 10 N-bencil-4-metil-2-(2-((piridin-3-iloxi)metil)piperazin-1-il)oxazol-5-carboxamida,
 2-((piridin-3-iloxi)metil)-N-(4-trifluorometil)fenil)piperazina-1-carboxamida,
 N-(2,4-difluorofenil)-2-((piridin-3-iloxi)metil)piperazina-1-carboxamida,
 N-(2-fluorofenil)-2-((piridin-3-iloxi)metil)piperazina-1-carboxamida,
 15 N-(4-bromo-2-fluorofenil)-2-((piridin-3-iloxi)metil)piperazina-1-carboxamida,
 N-(3-cloro-4-metilfenil)-2-((piridin-3-iloxi)metil)piperazina-1-carboxamida,
 N-(4-bromo-3-metilfenil)-2-((piridin-3-iloxi)metil)piperazina-1-carboxamida,
 N-(3-fluoro-4-metilfenil)-2-((piridin-3-iloxi)metil)piperazina-1-carboxamida,
 N-(4-metil-3-(trifluorometil)fenil)-2-((piridin-3-iloxi)metil)piperazina-1-carboxamida,
 20 N-(3,4-dimetilfenil)-2-((piridin-3-iloxi)metil)piperazina-1-carboxamida,
 N-(3-cloro-4-metoxifenil)-2-((piridin-3-iloxi)metil)piperazina-1-carboxamida,
 N-(4-isopropilfenil)-2-((piridin-3-iloxi)metil)piperazina-1-carboxamida,
 N-(4-terc-butilfenil)-2-((piridin-3-iloxi)metil)piperazina-1-carboxamida,
 4-(2-((piridin-3-iloxi)metil)piperazina-1-carboxamido)benzoato de metilo,
 25 N-(2,3-dihidrobenzofuran-5-il)-2-((piridin-3-iloxi)metil)piperazina-1-carboxamida,
 N-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)-2-((piridin-3-iloxi)metil)piperazina-1-carboxamida,
 N-(4-(benciloxi)fenil)-2-((piridin-3-iloxi)metil)piperazina-1-carboxamida,
 N-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)-2-((piridin-3-iloxi)metil)piperazina-1-carboxamida,
 N-(4-(metiltio)fenil)-2-((piridin-3-iloxi)metil)piperazina-1-carboxamida,
 30 N-(4-(dimetilamine)fenil)-2-((piridin-3-iloxi)metil)piperazina-1-carboxamida,
 N-(3,4-diclorofenil)-2-((3-metoxifenoxi)metil)piperazina-1-carboxamida,
 N-(3,4-diclorofenil)-2-((2-metoxifenoxi)metil)piperazina-1-carboxamida,
 N-(3,4-diclorofenil)-2-((4-(trifluorometoxi)fenoxi)metil)piperazina-1-carboxamida,
 N-(4-metoxifenil)-2-((2-metilpiridin-3-iloxi)metil)piperazina-1-carboxamida,
 35 N-(3,4-diclorofenil)-2-((2-metilpiridin-3-iloxi)metil)piperazina-1-carboxamida,
 N-(3-cloro-4-metoxifenil)-2-((2-metilpiridin-3-iloxi)metil)piperazina-1-carboxamida,
 N-(4-bromo-3-metilfenil)-2-((2-metilpiridin-3-iloxi)metil)piperazina-1-carboxamida,
 (2-((3-fluorofenil)oxazol-4-il)(2-((piridin-3-iloxi)metil)piperazin-1-il)metanona
 (2-((3-clorofenil)oxazol-4-il)(2-((piridin-3-iloxi)metil)piperazin-1-il)metanona,
 40 (2-((piridin-3-iloxi)metil)piperazin-1-il)(2-m-toliloxazol-4-il)metanona,
 2-((piridin-3-iloxi)metil)piperazin-1-il)(2-(3-(trifluorometoxi)fenil)oxazol-4-il)metanona,
 (2-((2-fluorofenil)oxazol-4-il)(2-((piridin-3-iloxi)metil)piperazin-1-il)metanona,
 (2-((2-metoxifenil)oxazol-4-il)(2-((piridin-3-iloxi)metil)piperazin-1-il)metanona,
 (R)-2-(2-((piridin-3-iloxi)metil)piperazin-1-il)oxazolo[4,5-b]piridina,
 (S)-2-(2-((piridin-3-iloxi)metil)piperazin-1-il)oxazolo[4,5-b]piridina,
 45 2-((2-((3-fluorofenoxi)metil)piperazin-1-il)oxazolo[4,5-b]piridina,
 2-((2-((2-metilpiridin-3-iloxi)metil)piperazin-1-il)oxazolo[4,5-b]piridina,
 2-2-((piridin-3-iloxi)metil)piperazin-1-il)tiazolo[4,5-b]piridina,
 2-((2-((piridin-3-iloxi)metil)piperazin-1-il)-6-(trifluorometil)tiazolo[4,5-b]piridina,
 6-cloro-2-(2-((piridin-3-iloxi)metil)piperazin-1-il)tiazolo[4,5-b]piridina,
 50 6-bromo-2-(2-((piridin-3-iloxi)metil)piperazin-1-il)tiazolo[4,5-b]piridina,
 6-bromo-4-fluoro-2-(2-((piridin-3-iloxi)metil)piperazin-1-il)benzo[d]tiazol,
 4,6-difluoro-2-(2-((2-metilpiridin-3-iloxi)metil)piperazin-1-il)benzo[d]tiazol,
 2-(2-((piridin-3-iloxi)metil)piperazin-1-il)tiazol-4-carboxilato de metilo,
 N-metil-2-(2-((piridin-3-iloxi)metil)piperazin-1-il)tiazol-4-carboxamida,
 55 morfolino(2-(2-((piridin-3-iloxi)metil)piperazin-1-il)tiazol-4-il)metanona,
 N-fenil-2-(2-((piridin-3-iloxi)metil)piperazin-1-il)tiazol-4-carboxamida
 N-bencil-2-(2-((piridin-3-iloxi)metil)piperazin-1-il)tiazol-4-carboxamida,
 N-(6-fluorobenzo[d]tiazol-2-il)-2-((piridin-3-iloxi)metil)piperazina-1-carboxamida,
 N-(6-metilbenzo[d]tiazol-2-il)-2-((piridin-3-iloxi)metil)piperazina-1-carboxamida,
 60 N-(4-metoxibenzo[d]tiazol-2-il)-2-((piridin-3-iloxi)metil)piperazina-1-carboxamida,
 N-(4-metilbenzo[d]tiazol-2-il)-2-((piridin-2-iloxi)metil)piperazina-1-carboxamida,
 N-(6-clorobenzo[d]tiazol-2-il)-2-((piridin-3-iloxi)metil)piperazina-1-carboxamida,
 N-(6-metoxibenzo[d]tiazol-2-il)-2-((piridin-3-iloxi)metil)piperazina-1-carboxamida,
 N-(benzo[d]tiazol-2-il)-2-((piridin-3-iloxi)metil)piperazina-1-carboxamida,
 65 N-(5-clorobenzo[d]oxazol-2-il)-2-((piridin-3-iloxi)metil)piperazina-1-carboxamida,
 N-(1H-indol-5-il)-2-((piridin-3-iloxi)metil)piperazina-1-carboxamida,

N-(4-feniltiazol-2-il)-2-((piridin-3-iloxi)metil)piperazina-1-carboxamida,
 N-(4-(4-clorofenil)tiazol-2-il)-2-((piridin-3-iloxi)metil)piperazina-1-carboxamida,
 N-(5-fenil-1,3,4-tiadiazol-2-il)-2-((piridin-3-iloxi)metil)piperazina-1-carboxamida,
 N-(3-metilisotiazol-5-il)-2-((piridin-3-iloxi)metil)piperazina-1-carboxamida,
 5 N-(3-metilisoxazol-5-il)-2-((piridin-3-iloxi)metil)piperazina-1-carboxamida,
 N-(benzo[d]tiazol-6-il)-2-((piridin-3-iloxi)metil)piperazina-1-carboxamida,
 N-(2-metilbenzo[d]tiazol-5-il)-2-((piridin-3-iloxi)metil)piperazina-1-carboxamida,
 N-(2,3-dihidro-1H-inden-5-il)-2-((piridin-3-iloxi)metil)piperazina-1-carboxamida,
 N-(4-(metilcarbamoil)fenil)-2-((piridin-3-iloxi)metil)piperazina-1-carboxamida,
 10 N-(4-dimetilcarbamoil)fenil)-2-((piridin-3-iloxi)metil)piperazina-1-carboxamida,
 N-(4-(fenilcarbamoil)fenil)-2-((piridin-3-iloxi)metil)piperazina-1-carboxamida,
 N-(4-(bencilcarbamoil)fenil)-2-((piridin-3-iloxi)metil)piperazina-1-carboxamida,
 N-(4-hidroxifenil)-2-((piridin-3-iloxi)metil)piperazina-1-carboxamida,
 15 N-(4-metoxifenil)-2-((piridin-3-ilamino)metil)piperazina-1-carboxamida,
 N-(3-cloro-4-metoxifenil)-2-((piridin-3-ilamino)metil)piperazina-1-carboxamida,
 2-((piridin-3-ilamino)metil)-N-(4-(trifluorometoxi)fenil)piperazina-1-carboxamida,
 2-((piridin-3-ilamino)metil)piperazin-1-il)pirimidina,
 5-bromo-2-(2-((piridin-3-ilamino)metil)piperazin-1-il)pirimidina,
 20 Diclorhidrato de N-(3,4-dimetoxifenil)-2-((piridin-3-iloxi)metil)piperazina-1-carboxamida,
 (R)-N-(4-bromo-2-fluorofenil)-2-((piridin-3-iloxi)metil)piperazina-1-carboxamida,
 N-(piridin-3-il)-2-((piridin-3-iloxi)metil)piperazina-1-carboxamida,
 N-(4-morfolinofenil)-2-((piridin-3-iloxi)metil)piperazina-1-carboxamida,
 N-(2-fluoro-4-metilfenil)-2-((piridin-3-iloxi)metil)piperazina-1-carboxamida,
 N-(4-(metilsulfonil)fenil)-2-((piridin-3-iloxi)metil)piperazina-1-carboxamida,
 25 (R)-(5-bromofuran-2-il)(2-((piridin-3-iloxi)metil)piperazin-1-il)metanona,
 (R)-(2-((piridin-3-iloxi)metil)piperazin-1-il)(5-(4-(trifluorometoxi)fenil)furan-2-il)metanona,
 (R)-6-metil-2-(2-((piridin-3-iloxi)metil)piperazin-1-il)benzo[d]oxazol,
 (R)-5-metil-2-(2-((piridin-3-iloxi)metil)piperazin-1-il)benzo[d]oxazol,
 (R)-5-fenil-2-(2-((piridin-3-iloxi)metil)piperazin-1-il)benzo[d]oxazol,
 30 (R)-4-fluoro-2-(2-((piridin-3-iloxi)metil)piperazin-1-il)benzo[d]tiazol,
 (R)-5,6-difluoro-2-(2-((piridin-3-iloxi)metil)piperazin-1-il)benzo[d]tiazol,
 (R)-6,7-difluoro-2-(2-((piridin-3-iloxi)metil)piperazin-1-il)benzo[d]tiazol,
 (R)-4,6-difluoro-2-(2-((piridin-3-iloxi)metil)piperazin-1-il)benzo[d]tiazol,
 5-metil-2-(2-((piridin-3-iloxi)metil)piperazin-1-il)oxazol[4,5-b]piridina,
 35 6-metil-2-(2-((piridin-3-iloxi)metil)piperazin-1-il)oxazol[4,5-b]piridina,
 (R)-2-(2-((piridin-3-iloxi)metil)piperazin-1-il)oxazol[4,5-b]piridina,
 (R)-5-metil-2-(2-((piridin-3-iloxi)metil)piperazin-1-il)oxazol[4,5-b]piridina, y
 (R)-6-metil-2-(2-((piridin-3-iloxi)metil)piperazin-1-il)oxazol[4,5-b]piridina.

40 Los compuestos se nombraron utilizando ChemDraw Ultra 9.0.1 (CambrideSoft, Cambridge, MA).

El término "alquilo", tal como se usa en el presente documento, Salvo que se indique otra cosa, se refiere a grupos hidrocarburo alifáticos saturados de cadena lineal que tienen el número especificado de átomos de carbono. por ejemplo, "alquilo C1-C10" denota alquilo que tiene 1 a 10 átomos de carbono. Los ejemplos de alquilo incluyen, pero no se limitan a metilo, etilo, n-propilo, /-propilo, n-butilo, /-butilo, sec-butilo, f-butilo, n-pentilo, n-hexilo, 2-metilbutilo, 2-metilpentilo, 2-etilbutilo, 3-metilpentilo, y 4-metilpentilo.

El término, "alquenilo", tal como se usa en el presente documento, se refiere a restos de cadena lineal y ramificada que tienen el número especificado de átomos de carbono y que tienen al menos un doble enlace carbono-carbono.

El término, "alquinilo", tal como se usa en el presente documento, se refiere a restos de cadena lineal y ramificada que tienen el número especificado de átomos de carbono y que tienen al menos un triple enlace carbono-carbono.

El término "cicloalquilo", tal como se usa en el presente documento, se refiere a restos alquilo cíclicos que tienen 3 o más átomos de carbono. Los ejemplos de cicloalquilo incluyen, pero no se limitan a, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, y cicloheptilo.

El término "cicloalquenilo", tal como se usa en el presente documento, se refiere a restos alquenilo cíclicos que tienen 3 o más átomos de carbono.

El término "cicloalquinilo", tal como se usa en el presente documento, se refiere a restos alquinilo cíclicos que tienen 5 o más átomos de carbono.

El término "heterocicloalquilo" tal como se usa en el presente documento se refiere a grupos cicloalquilo que contienen uno o más heteroátomos (O, S, o N) en el anillo.

El término "heterocicloalqueno" tal como se usa en el presente documento se refiere a grupos cicloalqueno que contienen uno o más heteroátomos (O, S o N) en el anillo.

5 El término "bicicloalquilo" tal como se usa en el presente documento se refiere a un grupo carbocíclico saturado no aromático que consiste en dos anillos. Los ejemplos de grupos bicicloalquilo incluyen, pero no se limitan a biciclo-[2.2.2]-octilo y norbomilo..

10 El término "bicicloalqueno" tal como se usa en el presente documento se refiere a grupos bicicloalquilo tal como se ha definido anteriormente, excepto que comprenden uno o más dobles enlaces que conectan miembros del anillo de carbono (un "doble enlace endocíclico") y/o uno o más dobles enlaces que conectan un miembro del anillo de carbono y un carbono adyacente no del anillo (un "doble enlace exocíclico").

15 El término "heterobicicloalquilo" tal como se usa en el presente documento se refiere a grupos bicicloalquilo que contienen uno o más heteroátomos (O, S o N) en un anillo.

El término "heterobicicloalqueno" tal como se usa en el presente documento se refiere a grupos bicicloalqueno que contienen uno o más heteroátomos (O, S o N) en un anillo.

20 Los grupos cicloalquilo, cicloalqueno, bicicloalquilo, bicicloalqueno, heterocicloalquilo heterobicicloalquilo y heterobicicloalqueno incluyen también grupos similares a los descritos anteriormente para cada una de estas categorías respectivas, pero que están sustituidos con uno o más restos oxo y/o se fusionan con uno o más anillos aromáticos.

25 El término "arilo", tal como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo carbocíclico aromático que contiene uno o más anillos donde dichos anillos pueden unirse juntos de una manera fusionada. El término "arilo" abarca radicales aromáticos, tal como, fenilo, naftilo, indenilo, tetrahidronaftilo, e indanilo. Un grupo arilo puede estar sustituido o no sustituido.

30 Un sustituyente adecuado en un arilo es cualquier sustituyente que no interfiera sustancialmente con la actividad farmacéutica del compuesto descrito. Un arilo puede tener uno o más sustituyentes, que pueden ser idénticos o diferentes. Los ejemplos de sustituyentes adecuados para un átomo de carbono sustituible en un grupo arilo incluyen alquilo C1-C10, alquilo C1-C10 sustituido con uno o más R₇, alqueno C2-C10, alqueno C2-C10 sustituido con uno o más R₇, alquino C2-C10, alqueno C2-C10 sustituido con uno o más R₇, cicloalquilo C3-10, cicloalquilo C3-C10 sustituido con uno o más R₈, cicloalqueno C4-C10, cicloalqueno C4-C10 sustituido con uno o más R₈, heterocicloalquilo de 3-8 miembros, heterocicloalquilo de 3-8 miembros sustituido con uno o más R₈, heterocicloalqueno de 4-10 miembros, heterocicloalqueno de 4-10 miembros sustituido con uno o más R₈, bicicloalquilo C5-C11, bicicloalquilo C5-C11 sustituido con uno o más R₈, bicicloalqueno C5-C11, bicicloalqueno C5-C11 sustituido con uno o más R₈, heterobicicloalquilo de 5-11 miembros, heterobicicloalquilo de 5-11 miembros sustituido con uno o más R₈, heterobicicloalqueno de 5-11 miembros, heterocicloalquilo de 5-11 miembros sustituido con uno o más R₈, halo, OR₅, SR₅, NR₅R₅, C(O)OR₅, NO₂, CN, -C(O)R₅, C(O)C(O)R₅, C(O)NR₅R₅, N(R₅)C(O)R₅, NR₅S(O)2R₅, N(R₅)(C(O)OR₅), NR₅C(O)C(O)R₅, NR₅C(O)NR₅R₅, NR₅S(O)nNR₅R₅, NR₅S(O)nR₅, S(O)nR₅, S(O)nNR₅R₅, OC(O)R₅, heteroarilo opcionalmente sustituido y arilo opcionalmente sustituido. Los ejemplos no limitantes de arilo sustituido opcionalmente son fenilo, fenilo sustituido, fenilo sustituido con uno o más R₉, naftilo y naftilo sustituido.

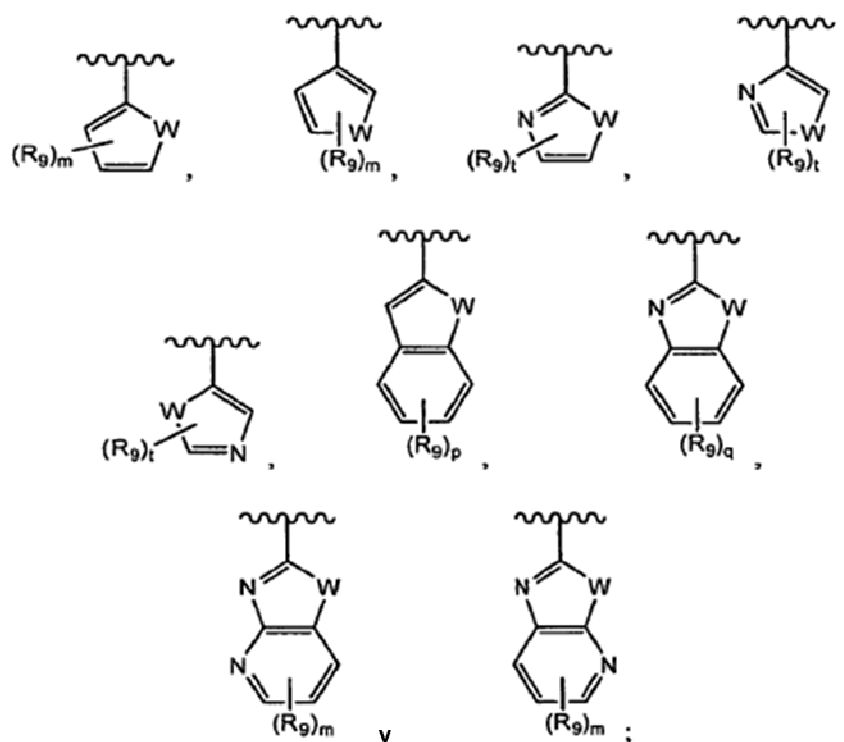
45 El término "heteroarilo", tal como se usa en el presente documento, se refiere a grupos carbocíclicos aromáticos que contienen uno o más heteroátomos (O, S, o N) en un anillo. Un grupo heteroarilo puede ser monocíclico o policíclico. Un grupo heteroarilo puede estar adicionalmente sustituido o no sustituido. Los grupos heteroarilo de la presente invención pueden incluir también sistemas de anillos sustituidos con uno o más restos oxo. Los ejemplos de grupos heteroarilo incluyen, pero no se limitan a: piridinilo, piridazinilo, imidazolilo, pirimidinilo, pirazolilo, triazolilo, pirazinilo, quinolilo, isoquinolilo, tetrazolilo, furilo, tienilo, isoxazolilo, tiazolilo, oxazolilo, isotiazolilo, pirrolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, indolilo, bencimidazolilo, benzofuranilo, cinolinilo, indazolilo, indolizínilo, ftalazinilo, triazinilo, isoindolilo, purinilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, furazanilo, benzofurazanilo, benzotiofenilo, benzotriazolilo, benzotiazolilo, benzoxazolilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, naftiridinilo, dihidroquinolilo, tetrahidroquinolilo, dihidroisoquinolilo, tetrahidroisoquinolilo, benzofurilo, furopiridinilo, pirrolopirimidinilo, tiazolopiridinilo, oxazolopiridinilo y azaindolilo.

55 Los anteriores grupos heteroarilo pueden estar unidos a C o unidos a heteroátomo (donde lo mencionado es posible). Por ejemplo, un grupo derivado de pirrol puede ser pirrol-1-ilo (unido a N) o pirrol-3-ilo (unido a C).

60 Un sustituyente adecuado en un grupo heteroarilo es uno que no interfiere sustancialmente con la actividad farmacéutica del compuesto descrito. Un heteroarilo puede tener uno o más sustituyentes, que pueden ser idénticos o diferentes. Los ejemplos de sustituyentes adecuados para un átomo de carbono sustituible en un grupo heteroarilo incluyen alquilo C1-C10, alquilo C1-C10 sustituido con uno o más R₇, alqueno C2-C10, alqueno C2-C10 sustituido con uno o más R₇, alquino C2-C10, alqueno C2-C10 sustituido con uno o más R₇, cicloalquilo C3-10, cicloalquilo C3-C10 sustituido con uno o más R₈, cicloalqueno C4-C10, cicloalqueno C4-C10 sustituido con uno o más R₈, heterocicloalquilo de 3-8 miembros, heterocicloalquilo de 3-8 miembros sustituido con uno o más R₈, heterocicloalqueno de 4-10 miembros, heterocicloalqueno de 4-10 miembros sustituido con uno o más R₈, bicicloalquilo

5 C5-C11, bicicloalquilo C5-C11 sustituido con uno o más R_8 , bicicloalqueno C5-C11, bicicloalqueno C5-C11 sustituido con uno o más R_8 , heterobicycloalquilo de 5-11 miembros, heterobicycloalquilo de 5-11 miembros sustituido con uno o más R_8 , heterobicycloalqueno de 5-11 miembros, heterocicloalquilo de 5-11 miembros sustituido con uno o más R_8 , halo, OR_5 , SR_5 , NR_5R_5 , $COOR_5$, NO_2 , CN , $-C(O)R_5$, $C(O)C(O)R_5$, $C(O)NR_5R_5$, $N(R_5)C(O)R_5$, $NR_5S(O)_2R_5$, $N(R_5)(COOR_5)$, $NR_5C(O)C(O)R_5$, $NR_5C(O)NR_5R_5$, $NR_5S(O)_nNR_5R_5$, $NR_5S(O)_nR_5$, $S(O)_nR_5$, $S(O)_nNR_5R_5$, $OC(O)R_5$, heteroarilo opcionalmente sustituido y arilo opcionalmente sustituido.

En una realización, el heteroarilo se selecciona entre el grupo que consiste en:



10 donde W se selecciona del grupo que consiste en NR_5 , O y S; m es un número entero de 0 a 3; p es un número entero de 0 a 5; q es un número entero de 0 a 4 y t es un número entero de 0 a 2.

15 En una realización, un "arilo sustituido opcionalmente" o "heteroarilo sustituido opcionalmente" es un grupo arilo o heteroarilo sustituido con un grupo seleccionado entre el grupo que consiste en alquilo C1-C10, alquilo C1-C10 sustituido con uno o más R_7 , alqueno C2-C10, alqueno C2-C10 sustituido con uno o más R_7 , alquino C2-C10, alqueno C2-C10 sustituido con uno o más R_7 , cicloalquilo C3-C10, cicloalquilo C3-C10 sustituido con uno o más R_8 , cicloalqueno C4-C10, cicloalqueno C4-C10 sustituido con uno o más R_8 , heterocicloalquilo de 3-8 miembros, heterocicloalquilo de 3-8 miembros sustituido con uno o más R_8 , heterocicloalqueno de 4-10 miembros, heterocicloalquilo de 4-10 miembros sustituido con uno o más R_8 , bicicloalquilo C5-C11, bicicloalquilo C5-C11 sustituido con uno o más R_8 , heterobicycloalquilo de 5-11 miembros, heterobicycloalquilo de 5-11 miembros sustituido con uno o más R_8 , halo, OR_5 , SR_5 , NR_5R_5 , $C(O)OR_5$, NO_2 , CN , $-C(O)R_5$, $C(O)C(O)R_5$, $C(O)NR_5R_5$, $N(R_5)C(O)R_5$, $NR_5S(O)_nR_5$, $N(R_5)C(O)OR_5$, $NR_5C(O)C(O)R_5$, $NR_5C(O)NR_5R_5$, $NR_5S(O)_nNR_5R_5$, $NR_5S(O)_nR_5$, $S(O)_nR_5$, $S(O)_nNR_5R_5$, $OC(O)R_5$, fenilo y fenilo sustituido con uno o más alquilo C1-C10, alquilo C1-C10 sustituido con uno o más R_7 , alqueno C2-C10, halo, OR_5 , SR_5 , NR_5R_5 , $C(O)OR_5$, NO_2 , CN y $S(O)_nR_5$. En otra realización, un "arilo sustituido opcionalmente" o "heteroarilo sustituido opcionalmente" es un grupo arilo o heteroarilo sustituido con un grupo seleccionado entre el grupo que
 20
 25
 30
 35 consiste en alquilo C1-C10, alquilo C1-C10 sustituido con uno o más R_7 , halo, OR_5 , NR_5R_5 , $C(O)OR_5$, NO_2 , CN , $S(O)_nR_5$, fenilo y fenilo sustituido con uno o más alquilo C1-C10, alquilo C1-C10 sustituido con uno o más R_7 , alqueno C2-C10, halo, OR_5 , SR_5 , NR_5R_5 , $C(O)OR_5$, NO_2 , CN y $S(O)_nR_5$. En una realización adicional, un "arilo sustituido opcionalmente" o "heteroarilo sustituido opcionalmente" es un grupo arilo o heteroarilo sustituido con un grupo seleccionado entre alquilo C1-C10, alquilo C1-C10 sustituido con uno o más R_7 , halo, OR_5 , NR_5R_5 , $C(O)OR_5$, NO_2 , CN y $S(O)_nR_5$.

El término "haloalquilo" tal como se usa en el presente documento se refiere a un grupo alquilo que tiene 1 a $(2n+1)$ sustituyente(s) seleccionados independientemente entre F, Cl, Br o I, donde n es el número máximo de átomos de carbono en el grupo alquilo.

Se entiende que el término "piridinilo", tal como se usa en el presente documento abarca grupos 2-piridinilo, 3-piridinilo y 4-piridinilo.

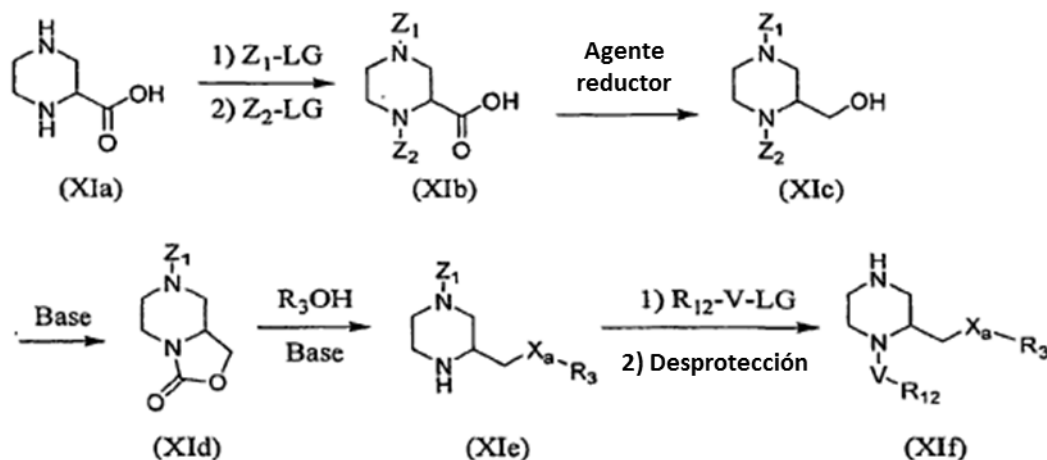
Algunos de los compuestos descritos en el presente documento contienen uno o más centros asimétricos y pueden de esta manera proporcionar un aumento de los enantiómeros, diastereómeros, y otras formas estereoisoméricas que se puedan definir, en función de su estereoquímica absoluta, como (R)- o (S)-. Se entiende que la presente invención incluye todos los mencionados posibles isómeros, incluyendo las mezclas racémicas, las formas ópticamente puras y las mezclas intermedias. Los isómeros ópticamente activos (R)- y (S)- se pueden preparar con sintones quirales o reactivos quirales, o resolverse mediante técnicas convencionales. "Isómeros" son diferentes compuestos que tienen la misma fórmula molecular. "estereoisómeros" son isómeros que difieren solo en la manera en que los átomos se disponen en el espacio. "Enantiómeros" son una pareja de estereoisómeros que no son imágenes especulares superpuestas entre sí. Una mezcla 1:1 de una pareja de enantiómeros es una mezcla "racémica". El término "(±)" se usa para designar una mezcla racémica cuando es adecuada. "Diastereoisómeros" son estereoisómeros que tienen al menos dos átomos asimétricos, pero que no son imágenes especulares entre sí. La estereoquímica absoluta se especifica de acuerdo con el sistema Cahn-Ingold-Prelog R-S. Cuando un compuesto es un enantiómero puro puede especificarse la estereoquímica en cada carbono quiral mediante tanto R como S. Los compuestos resueltos cuya configuración absoluta es desconocida pueden designarse (+) o (-) dependiendo de la dirección (dextro o levorotatorios) que rotan la luz polarizada plana en la longitud de onda de la línea D del sodio. Cuando los compuestos descritos en el presente documento contienen dobles enlaces olefínicos u otros centros de asimetría geométrica, y salvo que se especifique otra cosa, está previsto que los compuestos incluyan ambos isómeros geométricos E y Z. Del mismo modo, también se pretende incluir todas las formas tautoméricas.

Cuando se describe o se representa gráficamente una estereoquímica concreta, se pretende que signifique que un enantiómero concreto está presente en exceso con respecto al otro enantiómero. Un compuesto tiene una configuración R en una posición específica cuando está presente en exceso en comparación con el compuesto que tiene una configuración S en esta posición. Un compuesto tiene una configuración S en una posición específica cuando está presente en exceso en comparación con el compuesto que tiene una configuración R en esta posición. En una realización, el compuesto tiene una configuración R en la posición 2 del anillo de piperazina. En otra realización, el compuesto tiene una configuración S en la posición 2 del anillo de piperazina. En una realización, un compuesto tiene una configuración R en la posición 2 si está presente al menos 5 %, 10 %, 20 %, 30 %, 40 %, 50 %, 60 %, 70 %, 80 %, 85 %, 90 %, 95 % o 99 % en exceso en comparación con un compuesto que tiene una configuración S en la posición 2. En otra realización, un compuesto tiene una configuración S en la posición 2 si está presente al menos 5 %, 10 %, 20 %, 30 %, 40 %, 50 %, 60 %, 70 %, 80 %, 85 %, 90 %, 95 % o 99 % en exceso en comparación con un compuesto que tiene una configuración R en la posición 2.

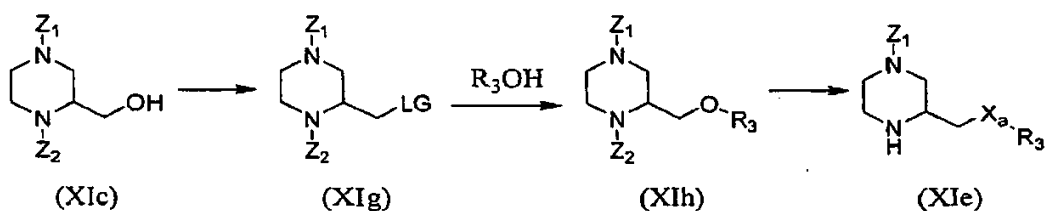
En una realización adicional, el compuesto está presente como una mezcla de isómeros (S) y (R) en la posición 2 del anillo de piperazina en cualquier relación entre 1:99 y 99:1. En otra realización adicional, los isómeros (S) y (R) están presentes en cualquier relación entre 10:90 y 90:10, 20:80 y 80:20, y 60:40 y 40:60. En una realización adicional, el compuesto está presente como una mezcla de isómeros (S) y (R) en la posición 2 del anillo de piperazina en una relación 50:50.

Como se usa en el presente documento, una "sal farmacéuticamente aceptable" es un producto de la reacción que contiene un enlace iónico entre el compuesto descrito tanto como un ácido como una base, adecuado para administrar a un sujeto. Las sales farmacéuticamente aceptables son bien conocidas en la materia y se describen, por ejemplo, en Berge y col (1977), *Pharmaceutical Salts*. *Journal of Pharmaceutical Science*, 69(1): 1-19, los contenidos de los cuales se han incorporado en el presente documento por referencia. Un ejemplo no limitante de una sal farmacéuticamente aceptable es una sal de ácido de un compuesto que contiene una amina u otro grupo básico que se puede obtener haciendo reaccionar el compuesto con un ácido orgánico o inorgánico adecuado. Los ejemplos de sales farmacéuticamente aceptables pueden ser también sales metálicas que incluyen, pero sin limitación, sales de sodio, magnesio, calcio, litio y aluminio. Los ejemplos adicionales de sales farmacéuticamente aceptables incluyen clorhidratos bromhidratos, sulfatos, metanosulfonatos nitratos, maleatos, acetatos, citratos, fumaratos, tartratos (por ejemplo (+)-tartratos, (-)-tartratos o sus mezclas que incluyen mezclas racémicas), succinatos, benzoatos y sales con aminoácidos tales como ácido glutámico. Se pueden formar también sales con bases orgánicas adecuadas cuando el compuesto comprende un grupo funcional ácido tal como -COOH o -SO₃H. Dichas bases adecuadas para la formación de unas sales de adición de base farmacéuticamente aceptables con compuestos de la presente invención incluyen bases orgánicas que no son tóxicas y suficientemente fuertes para reaccionar con el grupo funcional ácido. Dichas bases orgánicas son bien conocidas en la materia e incluyen aminoácidos tales como arginina y lisina, mono, di, y trietanolamina colina, mono, di, y trietilamina, tales como metilamina, dimetilamina, y trimetilamina, guanidina, N-bencil-fenilamina, N-metilglucosamina, N-metilpiperazina, morfolina, etilendiamina, tris(hidroximetil)aminometano y similares.

Se pueden sintetizar los compuestos de la presente invención tal como se ilustra en los siguientes esquemas sintéticos:

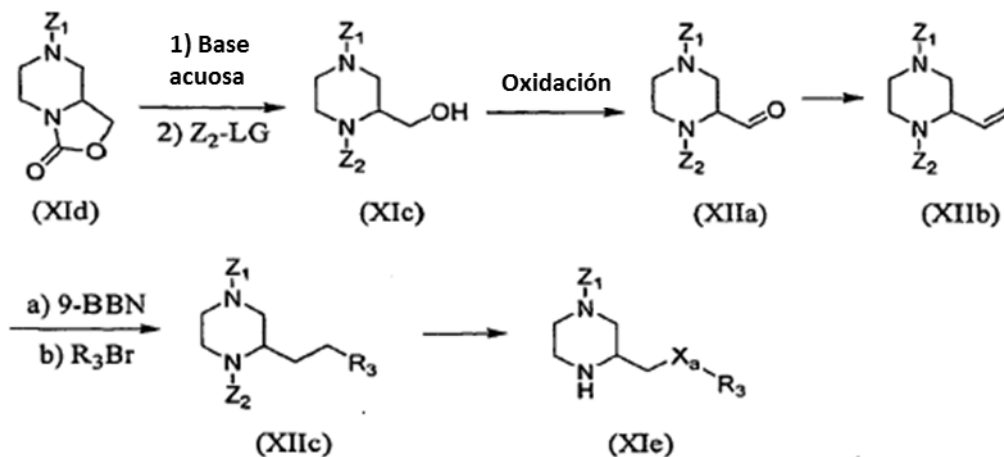
Esquema 1

Se pueden preparar compuestos que tienen la Fórmula (XIf) como se reseña en el Esquema 1 donde X_a , R_{12} y V son como se ha definido anteriormente para la Fórmula (III). R_3 es tal como se ha descrito anteriormente para la Fórmula (I), Z_1 es un grupo protector de nitrógeno, Z_2 es un grupo protector de nitrógeno del carbamato, y LG es un grupo saliente. Por lo general, se puede preparar un compuesto de Fórmula (XIf) haciendo reaccionar un compuesto de Fórmula (XIe) con un reactivo electrófilo, $R_{12}-V-LG$, seguido por la eliminación del grupo protector Z_1 . En los Esquemas 5-15 siguientes se reseñan ejemplos más específicos. El compuesto de Fórmula (XIe) donde X_a es O se puede preparar en varias etapas a partir del ácido piperazina-2-carboxílico, Fórmula (XIa). El grupo protector Z_1 se introduce en el nitrógeno menos impedido de (XIa), seguido por la introducción de Z_2 en el segundo nitrógeno para dar como resultado un compuesto de Fórmula (XIb). A continuación se puede preparar un compuesto de Fórmula (XIc) mediante tratamiento del compuesto de Fórmula (XIb) con un agente reductor adecuado, tal como un complejo de borano-tetrahidrofurano. En algunas condiciones de reducción, el compuesto de Fórmula (XIc) puede ciclarse para formar un compuesto de Fórmula (XIId). En otros casos, el compuesto de Fórmula (XIc) se puede convertir en un compuesto de Fórmula (XIId) calentando aproximadamente de 50 °C a aproximadamente 100 °C durante aproximadamente 1 a aproximadamente 24 horas en presencia de una base adecuada, tal como K_2CO_3 o hidruro de sodio. Se reconocerá que en el caso en el que Z_1 sea un grupo protector, tal como un t-butoxicarbonilo o benciloxicarbonilo, Z_1 y Z_2 pueden ser idénticos. Hacer reaccionar un compuesto de Fórmula (XIId) con un alcohol adecuado en presencia de una base adecuada de aproximadamente 80 °C a aproximadamente 150 °C durante aproximadamente 12 horas a aproximadamente 72 horas da como resultado un compuesto de Fórmula (XIe).

Esquema 2

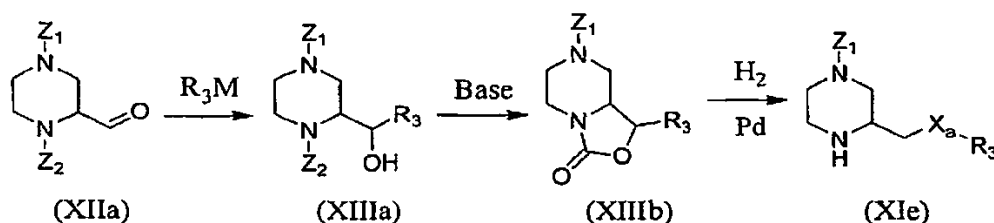
Alternativamente, se pueden preparar compuestos que tienen la Fórmula (XIe) donde X_a es O, NR_5 o S como se reseña en el Esquema 2 donde Z_1 , Z_2 , LG y R_3 son tal como se ha definido para el Esquema 1 anterior. El grupo alcohol del compuesto de Fórmula (XIc) se puede convertir en un grupo saliente, tal como tosilato, mesilato, bromuro, o yoduro, para dar un compuesto de la fórmula (XIg). A continuación se hace reaccionar el compuesto de Fórmula (XIg) con un alcohol adecuado en presencia de una base adecuada a aproximadamente la temperatura ambiente a aproximadamente 100 °C para dar un compuesto de Fórmula (XIh). El compuesto de Fórmula (XIh) se puede preparar también mediante conversión in situ del alcohol del compuesto de Fórmula (XIc) a un grupo saliente usando un reactivo de azodicarboxilato, tal como diisopropilazodicarboxilato, y un reactivo de fosfina, tal como trifenilfosfina, y desplazamiento mediante un alcohol adecuado, una reacción comúnmente conocida como reacción de Mitsunobu. El grupo protector Z_2 del compuesto de Fórmula (XIh) se puede eliminar a continuación para proporcionar el compuesto de Fórmula (XIe).

Esquema 3

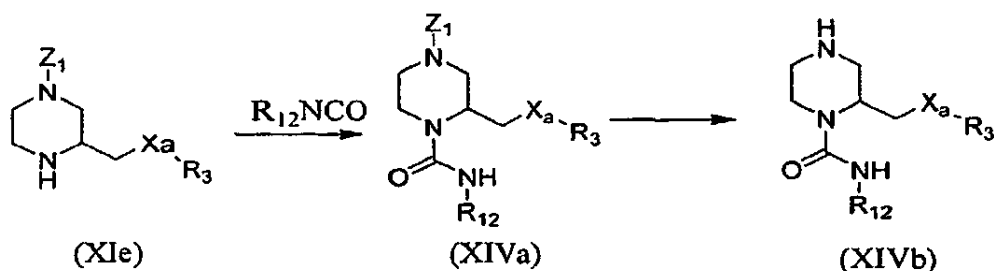


Se pueden preparar compuestos que tienen la Fórmula (XIe) donde X_a es CH₂ como se reseña en el Esquema 3 donde Z₁, Z₂, y R₃ son tal como se ha descrito para el Esquema 1. Se puede preparar un compuesto que tiene la Fórmula (XIc) tal como se ha descrito en el Esquema 1 anterior o calentando un compuesto de Fórmula (XIId) hasta aproximadamente 70 °C en presencia de agua y una base adecuada seguido por la introducción de un grupo protector, Z₂. A continuación se puede oxidar el compuesto de Fórmula (XIc) mediante numerosos métodos, incluyendo la oxidación de Swern, para dar un compuesto de la fórmula (XIIa). Se puede convertir el compuesto de Fórmula (XIIa) en el compuesto de Fórmula (XIIb) mediante reacción con bromuro de metiltrifenilfosfonio y n-BuLi. A continuación se puede hidroborar el compuesto de Fórmula (XIIb) con un reactivo de borohidruro adecuado, tal como 9-BBN, el producto del cual se acopla con un haluro de arilo adecuado en presencia de un catalizador de paladio, tal como tetrakis(trifenilfosfin)paladio(0), para dar un compuesto de fórmula (XIIc). El grupo protector Z₂ del compuesto de Fórmula (XIIc) se puede eliminar a continuación para proporcionar el compuesto de Fórmula (XIe).

Esquema 4

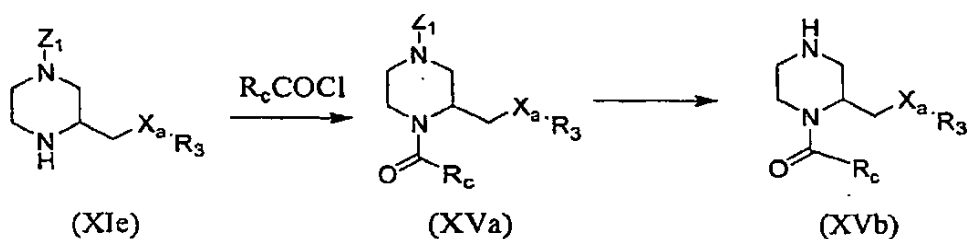


Se pueden preparar compuestos que tienen la Fórmula (XIe) donde X_a es un enlace como se reseña en el Esquema 4 donde Z₁, Z₂, y R₃ son tal como se ha descrito para el Esquema 1 y M es un metal, tal como litio o magnesio se puede preparar un compuesto de Fórmula (XIIIa) haciendo reaccionar el compuesto de Fórmula (XIIa) con un reactivo organometálico adecuado, R₃M, a entre aproximadamente -78 °C y temperatura ambiente. En algunas condiciones de reacción, el compuesto de Fórmula (XIIIa) puede ciclarse para formar un compuesto de Fórmula (XIIIb). Alternativamente, se puede preparar el compuesto (XIIIb) calentando el compuesto de fórmula (XIIIa) a aproximadamente 50 °C a aproximadamente 100 °C en presencia de una base adecuada. Se reconocerá que en el caso en el que Z₁ sea un grupo protector de carbamato, tal como un t-butoxicarbonilo o benciloxicarbonilo, Z₁ y Z₂ pueden ser idénticos. A continuación se trata el compuesto de Fórmula (XIIIb) con hidrógeno o una fuente de hidrógeno tal como formiato de amonio, en presencia de un catalizador de paladio, tal como paladio sobre carbono o hidróxido de paladio sobre carbono, para dar como resultado el compuesto de Fórmula (XIe) donde X es un enlace.

Esquema 5

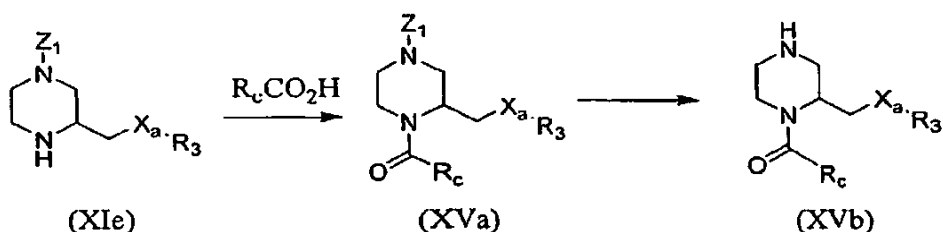
5 Se pueden preparar compuestos que tienen la Fórmula (XIVb) como se reseña en el Esquema 5, donde Z_1 , X_a , R_3 y R_{12} son tal como se ha definido en el Esquema 1 anterior. Se puede hacer reaccionar el compuesto de Fórmula (XIe) con un isocianato adecuado con o sin una base adecuada durante un periodo de aproximadamente 30 minutos a aproximadamente 12 horas para preparar el compuesto de Fórmula (XIVa). A continuación se puede desproteger el compuesto de Fórmula (XIVa) para dar como resultado un compuesto de Fórmula (XIVb).

10

Esquema 6

15 Se pueden preparar compuestos que tienen la Fórmula (XIVb) como se reseña en el Esquema 6 donde X_a , Z_1 , y R_3 son tal como se ha descrito para el Esquema 1 y R_c es R_{12} o R_6-R_2 , donde R_6 y R_{12} son como se ha definido para la Fórmula (III). se puede hacer reaccionar el compuesto de Fórmula (XIe) con un cloruro ácido adecuado, cloroformiato, o cloruro de carbamoilo durante aproximadamente 1 a aproximadamente 12 horas en presencia de una base adecuada para preparar el compuesto de Fórmula (XVa) que se puede desproteger a continuación para dar como resultado un compuesto que tiene la Fórmula (XVb).

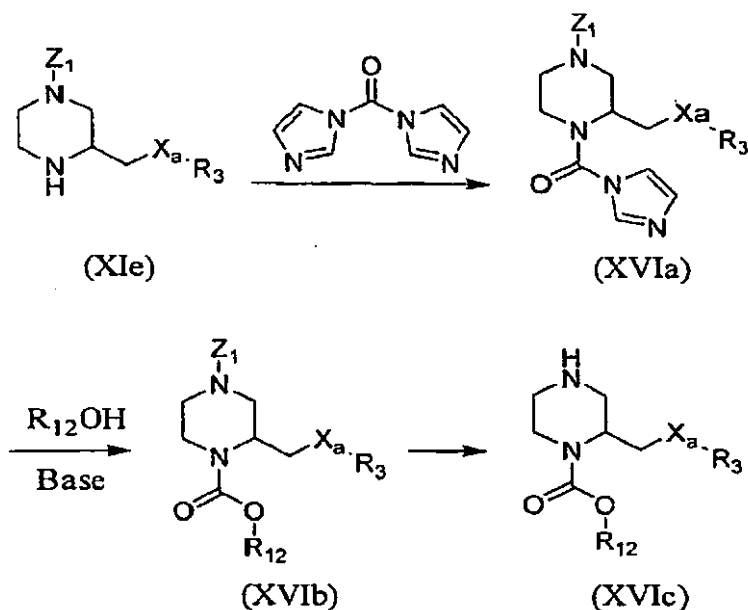
20

Esquema 7

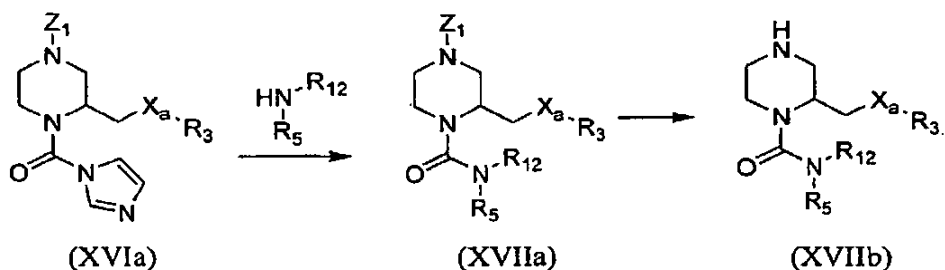
25

30 Alternativamente, Se pueden preparar compuestos que tienen la Fórmula (XVb) como se reseña en el Esquema 7 donde X_a , Z_1 y R_3 son tal como se ha descrito para el Esquema 1 y R_c es R_{12} o R_6-R_{12} , donde R_6 es CH_2 , CH_2CH_2 , $C(O)$, $C(O)CH_2$, $C(O)O$, CH_2O , CH_2S , o CH_2NR_5 , y R_{12} es como se ha definido en la Fórmula (III). se puede preparar el compuesto de Fórmula (XVa) mediante la adición de un agente de acoplamiento adecuado, tal como N,N-diisopropilcarbodiimida, a una mezcla de un compuesto de Fórmula (XIe) y un ácido carboxílico adecuado. Pueden estar presentes también otros reactivos, tal como 1-hidroxibenzotriazol y una base adecuada. A continuación se puede desproteger el compuesto de Fórmula (XVa) para dar como resultado un compuesto de Fórmula (XVb).

30

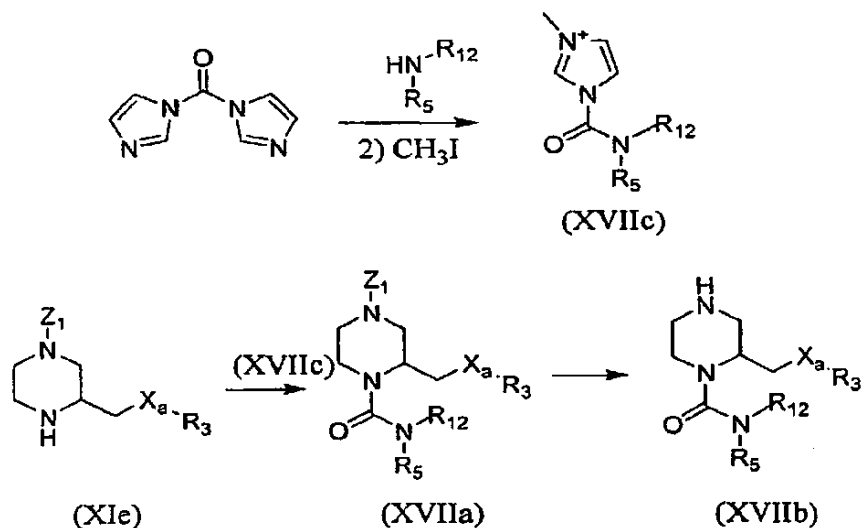
Esquema 8

- 5 Se pueden preparar compuestos que tienen la Fórmula (XVIc) como se reseña en el Esquema 8 donde X_a, Z₁, R₁₂ y R₃ son tal como se ha descrito anteriormente para el Esquema 1. Se puede preparar un compuesto de Fórmula (XVIb) haciendo reaccionar un compuesto de Fórmula (XVIa) y un alcohol adecuado en presencia de una base a temperatura ambiente a aproximadamente 70 °C durante aproximadamente 1 hora a aproximadamente 12 horas. A continuación se puede desproteger un compuesto de Fórmula (XVIb) para dar un compuesto de Fórmula (XVIc). Se puede preparar un
- 10 compuesto de Fórmula (XVIa) haciendo reaccionar un compuesto de Fórmula (XVIe) y N,N'-carbonildiimidazol durante aproximadamente 12 horas.

Esquema 9

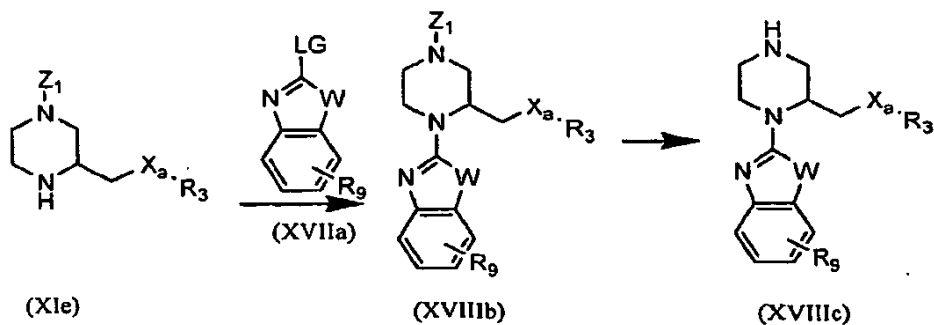
- 15 Se pueden preparar compuestos que tienen la Fórmula (XVIIb) como se reseña en el Esquema 9 donde X_a, Z₁ y R₃ son como se ha descrito anteriormente para el Esquema 1, R₅ es como se ha definido para la Fórmula (I) y donde R₁₂ se selecciona entre el grupo que consiste en un heterocicloalquilo de 3-8 miembros, heterocicloalquilo de 3-8 miembros sustituido con uno o más R₈, heterocicloalqueno de 4-10 miembros, heterocicloalquilo de 4-10 miembros sustituido con uno o más R₈, heterobicioalquilo de 5-11 miembros, heterobicioalquilo de 5-11 miembros sustituido con uno o más R₈, o
- 20 alternativamente, R₁₂ y R₅ se toman juntos para formar un anillo de 3 a 8 miembros que contiene 0 a 2 heteroátomos adicionales seleccionados cada uno independientemente entre N, O y S, donde dicho anillo está sustituido con uno o más R₈. se puede preparar un compuesto de Fórmula (XVIIa) calentando una amina primaria o secundaria adecuada y un compuesto de Fórmula (XVIa) con o sin una base adecuada durante aproximadamente 16 a
- 25 aproximadamente 72 horas. A continuación se puede desproteger un compuesto de Fórmula (XVIIa) para dar como resultado un compuesto de Fórmula (XVIIb).

Esquema 10



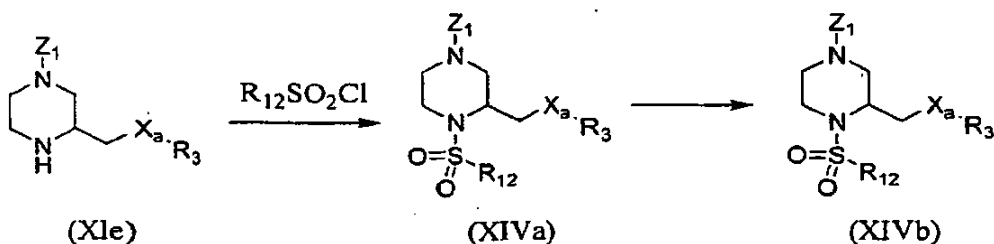
5 Alternativamente, Se pueden preparar compuestos que tienen la Fórmula (XVIIb) como se reseña en el Esquema 10 donde X_a , Z_1 y R_3 son como se ha descrito anteriormente para el Esquema 1 y R_{12} y R_5 son como se ha definido anteriormente para el Esquema 9. Se puede preparar un compuesto de Fórmula (XVIIa) calentando un compuesto de Fórmula (XIe) y un compuesto de Fórmula (XVIIc) en presencia de una base adecuada durante aproximadamente 12 a
 10 aproximadamente 24 horas. A continuación se puede desproteger un compuesto de Fórmula (XVIIa) para dar como resultado un compuesto de Fórmula (XVIIb). Se prepara un compuesto de Fórmula (XVIIc) tratando una amina primaria o secundaria con N,N'-carbonildiimidazol. tras una estimulación y aislamiento adecuado, el material se calentó con yodometano.

Esquema 11



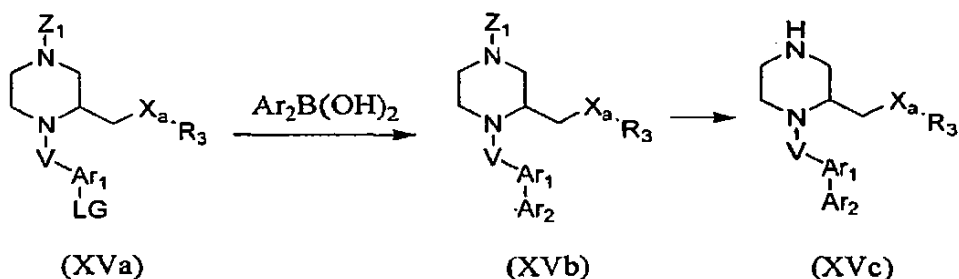
15 Se pueden preparar compuestos que tienen la Fórmula (XVIIIc) como se reseña en el Esquema 11 donde X_a , Z_1 y R_3 son como se ha descrito anteriormente para el Esquema 1, W es O o S; y LG es Cl, Br, SH, SOCH_3 , SO_2CH_3 , R_9 se define como en la Fórmula (I). Se puede preparar un compuesto de Fórmula (XVIIIb) calentando un compuesto de Fórmula (XIe) y un compuesto de Fórmula (XVIIa) con una base adecuada durante aproximadamente 16 a
 20 aproximadamente 72 horas. en el caso en el que LG es Cl o Br, un catalizador adecuado, tal como $\text{Pd}(\text{OAc})_2$, y se puede usar también un aditivo, tal como trifenilfosfina, A continuación se puede desproteger un compuesto de Fórmula (XVIIIb) para dar como resultado un compuesto de Fórmula (XVIIIc).

25

Esquema 12

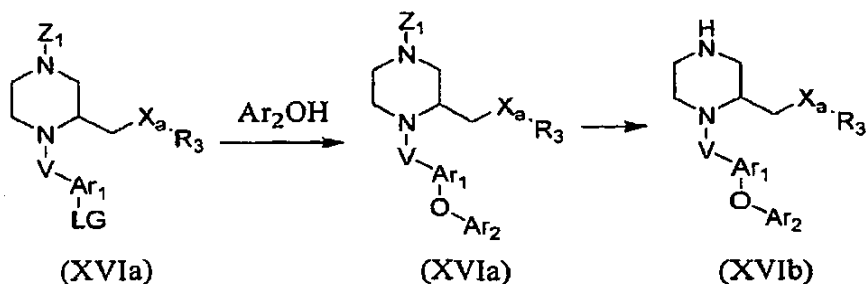
5 Se pueden preparar compuestos que tienen la Fórmula (XIVb) como se reseña en el Esquema 12 donde X_a, Z₁, R₁₂ y R₃ son tal como se ha descrito anteriormente para el Esquema 1. Se puede hacer reaccionar el compuesto de Fórmula (XIe) con un cloruro de sulfonilo adecuado en presencia de una base adecuada durante un periodo de aproximadamente 1 a aproximadamente 16 horas para preparar el compuesto de Fórmula (XIVa). A continuación se puede desproteger el compuesto de Fórmula (XIVa) para dar como resultado un compuesto de Fórmula (XIVb).

10

Esquema 13

15 Se pueden preparar compuestos que tienen la Fórmula (XVc) como se reseña en el Esquema 13 donde X_a, V, Z₁, y R₃ son tal como se ha descrito anteriormente para el Esquema 1, y Ar₁ y Ar₂ son cada uno independientemente arilo o heteroarilo y LG es bromo, cloro, yodo, o triflato. Se puede hacer reaccionar el compuesto de Fórmula (XVa) con un ácido borónico adecuado en presencia de un catalizador adecuado, tal como tetrakis(trifenilfosfinapaladio(0)), y una base adecuada durante aproximadamente 3 a aproximadamente 16 horas para preparar el compuesto de Fórmula (XVb). A continuación se puede desproteger el compuesto de Fórmula (XVb) para dar como resultado un compuesto de Fórmula (XVc). Se preparan compuestos de Fórmula (XVa) como en los esquemas 1-12 anteriores.

20

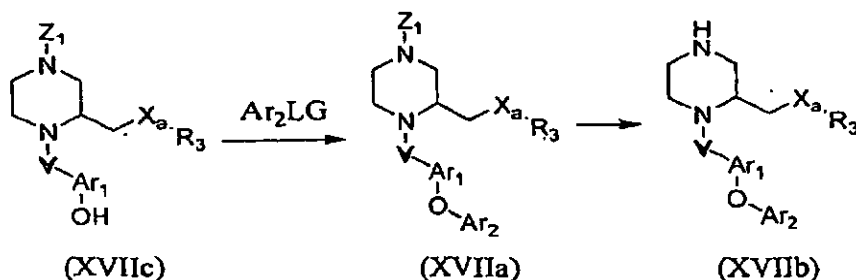
Esquema 14

25

30 Se pueden preparar compuestos que tienen la Fórmula (XVib) como se reseña en el Esquema 14 donde X_a, V, Z₁, y R₃ son tal como se ha descrito anteriormente para el Esquema 1, y Ar₁ y Ar₂ son cada uno independientemente arilo o heteroarilo y LG es bromo, cloro, yodo, o triflato. Se puede hacer reaccionar el compuesto de Fórmula (XVIa) con un alcohol arílico o heteroarílico adecuado en presencia de un catalizador adecuado, tal como yoduro de cobre(I), un catalizador simultáneo adecuado, tal como N,N-dimetilglicina, y una base adecuada durante aproximadamente 12 a aproximadamente 48 horas para preparar el compuesto de Fórmula (XVIa). A continuación se puede desproteger el compuesto de Fórmula (XVIa) para dar como resultado un compuesto que tiene la Fórmula (XVib).

30

Esquema 15



5 Alternativamente, Se pueden preparar compuestos que tienen la Fórmula (XVIIb) como se reseña en el Esquema 15 donde X_a , V , Z_1 , y R_3 son tal como se ha descrito para el Esquema 1, y Ar_1 y Ar_2 son cada uno independientemente arilo o heteroarilo y LG es bromo, cloro, o yodo. Se puede hacer reaccionar el compuesto de Fórmula (XVIIc) con un haluro de arilo o heteroarilo adecuado en presencia de un catalizador adecuado, tal como yoduro de cobre(I), un catalizador simultáneo adecuado, tal como N, N-dimetilglicina, y una base adecuada durante aproximadamente 12 a 10 aproximadamente 48 horas para preparar el compuesto de Fórmula (XVIIa). A continuación se puede desproteger el compuesto de Fórmula (XVIIa) para dar como resultado un compuesto que tiene la Fórmula (XVIIb). Se preparan compuestos de Fórmula (XVIIc) como en los esquemas 1-12 anteriores.

15 En una realización, La invención se dirige a un método para la preparación de un compuesto que tiene la Fórmula (III) de acuerdo con la reivindicación 22.

Los compuestos químicos usados en los anteriores esquemas sintéticos pueden incluir, por ejemplo, disolventes, reactivos, catalizadores, grupos protectores y sus reactivos desprotectores asociados adecuados, y similares.

20 Un experto en la materia apreciara que no se pretende que los anteriores esquemas sintéticos comprendan una lista exhaustiva de todos los métodos por los cuales se pueden sintetizar los compuestos descritos y reivindicados en el presente documento. Los métodos adicionales para preparar los compuestos serán evidentes para las personas normalmente expertas en la técnica. Otros compuestos de la invención que se pueden preparar usando los métodos y el material de partida, reactivos y/o reactantes serán evidentes para los expertos en la materia. Adicionalmente, las 25 diversas etapas sintéticas descritas anteriormente se pueden llevar a cabo en una secuencia alternativa para dar los compuestos deseados. En algunos casos, Puede ser deseable usar grupos protectores. Las personas normalmente expertas en la materia conocen los grupos protectores adecuados y se encuentran, por ejemplo, en Green y Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley and Sons (1991), cuyo contenido relevante completo se ha incorporado por referencia en el presente documento.

30 En una realización, la invención pertenece a una composición farmacéutica que comprende un excipiente farmacéuticamente aceptable y un compuesto de fórmula (III), Fórmula (IV), Fórmula (V), Fórmula (VI), Fórmula (VII), Fórmula (VIII), o Fórmula (IX). Como se usa en el presente documento, una "composición farmacéutica" es una formulación que comprende un compuesto de la invención en una cantidad terapéuticamente eficaz y un diluyente o 35 portador farmacéuticamente aceptable, en una forma adecuada para la administración a un sujeto. La composición farmacéutica puede estar en volumen o en una forma farmacéutica unitaria. la forma farmacéutica unitaria puede estar en cualquiera de varias formas, incluyendo, por ejemplo, una cápsula, una bolsa IV, un comprimido, una bomba individual en un inhalador para aerosol, o un vial. La cantidad de principio activo (es decir, una formulación del compuesto descrito o sus sales) en una dosis unitaria de composición es una cantidad eficaz y puede variarse de 40 acuerdo con el tratamiento concreto implicado. Se puede apreciar que puede ser necesario realizar variaciones rutinarias en la dosificación dependiendo de la edad y afección del paciente. la dosificación dependerá también de la ruta de administración. Se contemplan varias rutas, incluyendo, pero sin limitación, parenteral, oral, pulmonar, oftálmica, nasal, rectal, vaginal, aural, topical, bucal, transdermal, mucosa, intravenosa, intramuscular, subcutánea, intradérmica, intraocular, intracerebral, intracerebroventricular, intralinfática, intraarticular, intratecal e intraperitoneal.

45 Los compuestos descritos en el presente documento se pueden usar en preparaciones farmacéuticas en combinación con un portador o diluyente farmacéuticamente aceptable. Los portadores farmacéuticamente aceptables adecuados incluyen cargas o diluyentes sólidos inertes y disoluciones acuosas u orgánicas. Los compuestos estarán presentes en dichas composiciones farmacéuticas en cantidades suficientes para proporcionar la cantidad de dosificación deseada 50 en el intervalo descrito en el presente documento. Se pueden encontrar las técnicas para la formulación y administración de los compuestos de la presente invención en Remington: the Science and Practice of Pharmacy, 19ª edición, Mack Publishing Co., Easton, PA (1995).

55 En una realización adicional, la invención se refiere a los compuestos para su uso en el tratamiento o alivio de una afección mediada por el $\alpha 7$ nAChR. Las afecciones que están mediadas por el $\alpha 7$ nAChR incluyen, pero no se limitan a una afección inflamatoria, un trastorno del SNC, síntomas de deshabituación de la nicotina, dejar de fumar, tratamiento del dolor crónico y tratar un aprendizaje o deterioro de la memoria. Como se usa en el presente

documento, el "α7 del nAChR," es un receptor que comprende una subunidad α7. El receptor puede comprender solo la subunidad α7; alternativamente el receptor comprende la(s) subunidad(es) α7 y otras subunidades de los receptores nicotínicos). En una realización, el receptor es un homopentámero de subunidades α7. En otra realización, el receptor es un heteropentámero de la subunidad α7 y otras subunidades de los receptores nicotínicos. Se pretende que una "subunidad α7" incluya todas las isoformas y/o variantes de la subunidad α7 que incluyen, pero sin limitación, el receptor de la acetilcolina nicotínica duplicado α7 ("dupα7") descrito en Villiger y col., Journal of Immunology 126: 86-98 (2002) y Gault y col., Genomics 52:173-85 (1998), la variante de corte y empalme α7-2 descrita en el documento US 20040152160 y la(s) variante(s) del promotor del receptor α7 nicotínico descrito en la Patente de los Estados Unidos N° 6.875.606.

En otra realización, La invención pertenece a compuestos para su uso en el tratamiento de un paciente que padece una afección inflamatoria que comprende administrar un compuesto descrito en el presente documento. En una realización, la afección inflamatoria se selecciona entre el grupo que consiste en apendicitis, úlceras pépticas, gástricas o duodenales, peritonitis, pancreatitis, colitis pseudomembranosa, colitis aguda, colitis ulcerosa, colitis isquémica, diverticulitis, epiglotitis, acalasia, colangitis, colecistitis, hepatitis, enfermedad de Crohn, enteritis, ileus, enfermedad de Whipple, asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, lesión pulmonar aguda, alergia, choque anafiláctico, enfermedad inmunocompleja, isquemia orgánica, lesión por reperfusión, necrosis de órganos, fiebre del heno, sepsis, septicemia, choque endotóxico, caquexia, hiperpirexia, granuloma eosinófilo, granulomatosis, sarcoidosis, aborto séptico, epididimitis, vaginitis, prostatitis, uretritis, bronquitis, enfisema, rinitis, fibrosis cística, neumonitis, silicovolcanoconiosis neumoultramicroscópica, alveolitis, bronquiolitis, faringitis, pleuritis, sinusitis, gripe, virus sincitial respiratorio, herpes, bacteremia diseminada, fiebre del dengue, candidiasis, malaria, filariasis, amebiasis, quiste hidatídico, quemaduras, dermatitis, dermatomiositis, quemadura solar, urticaria, verrugas, rozaduras, vasculitis, angitis, endocarditis, arteritis, aterosclerosis, tromboflebitis, pericarditis, miocarditis, isquemia de miocardio, periarteritis nodosa, fiebre reumática, enfermedad de Alzheimer, enfermedad celíaca, insuficiencia cardíaca congestiva, síndrome de dificultad respiratoria en adultos, meningitis, encefalitis, esclerosis múltiple, infarto cerebral, embolia cerebral, síndrome de Guillame-Barre, neuritis, neuralgia, lesión de la médula espinal, parálisis, uveítis, artritis, artralgias, osteomielitis, fascitis, enfermedad de Paget, gota, enfermedad periodontal, artritis reumatoide, sinovitis, miastenia grave, tiroiditis, lupus sistémico eritematoso, síndrome de Goodpasture, síndrome de Behcet, rechazo a injerto, enfermedad de injerto frente a hospedador, cistitis intersticial, diabetes de Tipo I, espondilitis anquilosante, enfermedad de Berger, diabetes de Tipo II, síndrome de Retier y enfermedad de Hodgkins.

En otra realización, la afección inflamatoria se selecciona entre el grupo que consiste en peritonitis, pancreatitis, colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn, asma, isquemia orgánica, lesión por reperfusión, sepsis, caquexia, quemaduras, isquemia de miocardio, síndrome de dificultad respiratoria en adultos, lesión pulmonar aguda, esclerosis múltiple, artritis reumatoide, lupus sistémico eritematoso, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, psoriasis, síndrome de Behcet, rechazo a injerto, enfermedad de injerto frente a hospedador e ileus.

En otra realización adicional, la afección inflamatoria se selecciona entre el grupo que consiste en peritonitis, pancreatitis, colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn, asma, sepsis, lesión pulmonar aguda, síndrome de dificultad respiratoria en adultos, artritis reumatoide, lupus sistémico eritematoso, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, psoriasis e ileus.

En una realización adicional, la invención se dirige a compuestos para su uso en un método para inhibir la liberación de una citoquina a partir de una célula de mamífero. Como se usa en el presente documento, una citoquina es una proteína o péptido soluble que se produce naturalmente por células de mamíferos y que actúa in vivo como reguladores humorales en concentraciones micro a picomolares. Las citoquinas pueden modular en condiciones tanto normales como patológicas, las actividades funcionales de las células y tejidos individuales. Una citoquina proinflamatoria es una citoquina que es capaz de producir cualquiera de las siguientes reacciones fisiológicas asociadas con la vasodilatación de la inflamación, hiperemia, permeabilidad aumentada de los vasos con edema asociado, acumulación de granulocitos y fagocitos mononucleares, o deposición de fibrina. En algunos casos, la citoquina proinflamatoria puede producir también apoptosis, tal como en la insuficiencia cardíaca crónica, donde TNF ha mostrado estimular la apoptosis de los cardiomiocitos (Pulkki, 1997; Tsutsui y col. 2000). Los ejemplos no limitantes de las citoquinas proinflamatorias so el factor de necrosis tumoral (TNF-α), interleuquina (IL)-1α, IL-1β, IL-6, IL-8, IL-18, interferón-γ, HMGB1, factor activador de plaquetas (PAF), y un factor inhibidor de la migración de macrófagos (MIF).

En una realización, La invención se dirige a compuestos para su uso en un método para inhibir la liberación de una citoquina de una célula de mamífero, donde la citoquina se selecciona entre el grupo que consiste en TNF-α, IL-1α, IL-β, IL-6, IL-8, IL-18, IFN-γ, HMGB1, PAF y MIF. En otra realización adicional, la citoquina se selecciona entre el grupo que consiste en TNF-α, HMGB1, IL-1α, IL-1β, IL-6 e IL-18. En una realización adicional, la citoquina se selecciona entre el grupo que consiste en TNF-α y HMGB 1. cualquier célula de mamífero que produce citoquinas proinflamatorias puede inhibirse mediante la práctica del método descrito. Los ejemplos no limitantes son monocitos, macrófagos, mastocitos, neutrófilos, células epiteliales, osteoblastos, fibroblastos, células del músculo liso, y neuronas. En una realización de la invención, la célula de mamífero se selecciona entre el grupo que consiste en un monocito, un macrófago y un neutrófilo. En otra realización, la célula de mamífero es un macrófago.

En otra realización adicional, La invención se dirige a compuestos para su uso en un método para el tratamiento de un trastorno del SNC en un mamífero que padece del mismo que comprende administrar un compuesto descrito en el presente documento al mamífero. Como se usa en el presente documento, el término "trastorno del SNC" incluye trastornos neurológicos, trastornos neuropsiquiátricos, enfermedades neurológicas, enfermedades mentales, enfermedades neurodegenerativas, trastornos del comportamiento, trastornos cognitivos y trastornos afectivos cognitivos. Un trastorno del SNC puede estar inducido por fármacos, atribuirse a una predisposición, infección o trauma genético de etiología desconocida. En una realización, el trastorno del SNC se selecciona entre el grupo que consiste en demencia, enfermedad de Parkinson, corea de Huntington, disquinesia tardía, hiperquinesia, manía, trastorno por déficit de atención, ansiedad, esquizofrenia, síndrome de Tourette, manía, depresión maníaca, ansiedad, enfermedad de Alzheimer, déficit de aprendizaje, déficit cognitivo, pérdida de memoria, autismo, esclerosis lateral amiotrófica y trastornos neuroendocrinos (por ejemplo, obesidad, bulimia y diabetes insípida). En una realización adicional, el trastorno del SNC es la enfermedad de Alzheimer. En una realización preferida de los métodos descritos, el mamífero es un ser humano.

En una realización adicional, el trastorno del SNC es dolor. el compuesto de la invención se pueden usar para tratar el dolor agudo, crónico o recurrente incluyendo, pero sin limitación, dolor procedente de migraña, dolor postoperatorio, dolor procedente de dolor de cabeza crónico, y dolor neuropático.

Como se usa en el presente documento, "tratamiento" y/o "tratar" se refiere al tratamiento terapéutico así como al tratamiento profiláctico o a las medidas preventivas. Como se usa en el presente documento, una "cantidad eficaz" de un compuesto de la invención descrita es la cantidad que, cuando se administra al sujeto que necesita el tratamiento, mejora el pronóstico del sujeto, por ejemplo, retrasa o evita el inicio y/o reduce la gravedad de uno o más de los síntomas del sujeto asociados con una afección inflamatoria y/o un trastorno del SNC y/o una afección mediada por un receptor de $\alpha 7$. La cantidad del compuesto descrito que se va a administrar a un sujeto dependerá de la enfermedad o afección concreta, el modo de administración, y las características del sujeto, tales como la salud general, otras enfermedades, edad, sexo, genotipo, peso corporal y tolerancia a los fármacos. El técnico experto será capaz de determinar las dosificaciones adecuadas dependiendo de estos y otros factores.

Los compuestos descritos se pueden administrar simultáneamente uno o más agentes adicionales tales como antibióticos, agentes antiinflamatorios (por ejemplo, ibuprofeno, prednisona, corticoesteroide, pentofilina), antifúngicos (por ejemplo, Anfotericina B, Fluconazol, Ketoconazol e Itraconazol), esteroides, descongestivos, broncodilatadores, y similares. Los compuestos descritos pueden administrarse simultáneamente con agentes anti-TNF, tales como infliximab, etanercept, adalimumab, CDP870, CDP571, Lenercept o Talidomida. La formulación puede contener también agentes conservantes, agentes solubilizantes, tampones químicos, tensioactivos, emulsionantes, colorantes, odorizantes y edulcorantes. Los compuestos descritos se pueden administrar simultáneamente uno o más agentes adicionales por separado o en la misma formulación.

El excipiente incluido con los compuestos de las composiciones farmacéuticas de la invención se ha escogido basándose en la ruta de administración esperada de la composición en las aplicaciones terapéuticas. La ruta de administración de la composición depende de la afección que se va a tratar. Por ejemplo, se puede preferir la inyección intravenosa para el tratamiento de un trastorno sistémico tal como un choque endotóxico, y se puede preferir la administración oral para tratar un trastorno gastrointestinal tal como una úlcera gástrica. El técnico experto puede determinar la ruta de administración y la dosificación de la composición que se va a administrar sin experimentación innecesaria junto con los estudios normalizados de dosis-respuesta. Las circunstancias relevantes que se van a considerar en la realización de aquellas determinaciones incluyen la afección o afecciones que se van a tratar, La elección de la composición que se va a administrar, la edad, peso, y la respuesta del paciente individual, y la gravedad de los síntomas del paciente. Por tanto, dependiendo de la afección, La composición se puede administrar por vía oral, parenteral, intranasal, vaginal, rectal, lingual, sublingual, bucal, intrabucal y transdérmicamente al paciente.

De acuerdo con ello, las composiciones diseñadas para la administración oral, lingual, sublingual, bucal e intrabucal pueden realizarse sin experimentación innecesaria por medios bien conocidos en la materia, por ejemplo, con un diluyente inerte o con un portador comestible. Las composiciones pueden estar encerradas en cápsulas de gelatina o comprimirse en comprimidos. para los fines de la administración terapéutica, las composiciones farmacéuticas de la presente invención pueden incorporarse con excipientes y usarse en la forma de comprimidos, comprimidos gruesos, cápsulas, elixires, suspensiones, jarabes, obleas, gomas para mascar y similares.

Los comprimidos, píldoras, cápsulas, comprimidos gruesos y similares pueden contener también aglutinantes, excipientes, agentes desintegrantes, lubricantes, abrillantadores, agentes edulcorantes, y agentes aromatizantes. Algunos ejemplos de aglutinantes incluyen celulosa microcristalina, goma tragacanto o gelatina. Los ejemplos de excipientes incluyen almidón o lactosa. Algunos ejemplos de agentes desintegrantes incluyen ácido algínico, almidón de maíz y similares. Los ejemplos de lubricantes incluyen estearato de magnesio o estearato de potasio. Un ejemplo de un agente abrillantador es dióxido de silicio coloidal. Algunos ejemplos de agentes edulcorantes incluyen sacarosa. Algunos ejemplos de agentes desintegrantes incluyen ácido algínico, sacarina y similares. Los ejemplos de agentes aromatizantes incluyen menta piperita, salicilato de metilo, aroma de naranja y similares. Los materiales usados en la preparación de estas diversas composiciones deben ser farmacéuticamente puros y no tóxicos en las cantidades utilizadas.

Se pueden utilizar otros materiales diversos como revestimientos o para modificar la forma física de la unidad de dosificación. Por ejemplo, los comprimidos pueden estar revestidos con shellac, azúcar o ambos. Un jarabe o elixir puede contener, además del principio activo, sacarosa como agente endulzante, metil y propilparabenos como conservantes, un colorante y un aromatizante tal como aroma de cereza o naranja, y similares. Para la administración vaginal, la composición farmacéutica se puede presentar como pesarios, tampones, cremas, geles, pastas, espumas o pulverizaciones.

La presente invención incluye administrar por vía nasal al mamífero una cantidad terapéuticamente eficaz de la composición. Como se usa en el presente documento, administrar nasalmente o mediante administración nasal incluye administrar la composición a las membranas mucosas del pasaje nasal o a la cavidad nasal del paciente. Como se usa en el presente documento, las composiciones farmacéuticas para la administración nasal de una composición incluyen cantidades terapéuticamente eficaces del compuesto preparado que se van a administrar mediante métodos bien conocidos, por ejemplo, como una pulverización nasal, gotas nasales, suspensión, gel, pomada, crema o polvo. La administración de la composición puede también tener lugar utilizando un tampón nasal o una esponja nasal.

Para la administración tópica, las formulaciones adecuadas pueden incluir aceite biocompatible, cera, gel, polvo, polímero, u otros portadores líquidos o sólidos. Dichas formulaciones se pueden administrar aplicando directamente a los tejidos afectados, por ejemplo, se puede administrar una formulación líquida para tratar la infección del tejido conjuntivo gota a gota al ojo del sujeto, o una formulación en crema se puede administrar a un sitio herido.

La composición de la presente invención se puede administrar por vía parenteral tal como, por ejemplo, inyección intravenosa, intramuscular, intratecal o subcutánea. La administración parenteral se puede llevar a cabo incorporando una composición de la presente invención en una solución o suspensión. Dichas disoluciones o suspensiones pueden incluir también diluyentes estériles tales como agua para inyección, solución salina, aceites fijos, polietilenglicoles, glicerina, propilenglicol u otros disolventes sintéticos. Las formulaciones parenterales pueden incluir también agentes antibacterianos tales como, por ejemplo, alcohol bencílico o metil parabenos, antioxidantes tales como, por ejemplo, ácido ascórbico o bisulfito de sodio y agentes quelantes tales como EDTA. Tampones tales como acetatos, se pueden añadir también citratos o fosfatos y agentes para el ajuste de la tonicidad tales como cloruro de sodio o dextrosa. La preparación parenteral puede estar encerrada en ampollas, jeringuillas desechables o viales de dosis múltiples fabricados en vidrio o plástico.

La administración rectal incluye administrar las composiciones farmacéuticas en el recto o el intestino grueso. Esto se puede llevar a cabo utilizando supositorios o enemas. Se pueden preparar fácilmente formulaciones para supositorios mediante métodos conocidos en la técnica. Por ejemplo, se pueden preparar formulaciones para supositorios calentando glicerina hasta aproximadamente 120 °C, disolviendo la composición farmacéutica en la glicerina, mezclando la glicerina calentada después de lo cual se puede añadir agua purificada, y vertiendo la mezcla caliente en un molde para supositorio.

La administración transdérmica incluye la absorción percutánea de la composición a través de la piel. Las formulaciones transdérmicas incluyen parches, pomadas, cremas, geles, bálsamos y similares.

Además del significado usual de administrar las formulaciones descritas en el presente documento en cualquier parte, tejido u órgano cuya función principal sea el intercambio gaseoso con el ambiente externo, para los fines de la presente invención, "pulmonar" significará también incluir un tejido o cavidad que está supeditado al tracto respiratorio, en particular, los senos. Para la administración pulmonar, una formulación en aerosol que contiene el principio activo, un pulverizador de bomba manual, un nebulizador o inhalador presurizado de dosis medida así como formulaciones para polvo seco. Las formulaciones adecuadas de este tipo pueden incluir también otros agentes, tales como agentes antiestáticos, para mantener los compuestos descritos como aerosoles eficaces.

Un dispositivo de administración de fármacos para administrar aerosoles comprende un bote para aerosol adecuado con una válvula de medida que contiene una formulación farmacéutica para aerosol tal como se ha descrito y una carcasa acciona dora para mantener el bote y permitir la administración del fármaco. El bote en el dispositivo de administración del fármaco tiene un espacio de cabeza que representa más de aproximadamente el 15 % del volumen total del bote. A menudo, el compuesto previsto para la administración pulmonar se disuelve, suspende o emulsiona en una mezcla de un disolvente, tensioactivo y propelente. La mezcla se mantiene a presión en un bote que se ha cerrado herméticamente con una válvula de medida.

La práctica de la presente invención empleará, Salvo que se indique otra cosa, técnicas convencionales de cultivo celular, biología molecular, microbiología, biología celular, e inmunología, que se encuentran comprendidas en los conocimientos de los expertos en la materia. Dichas técnicas se explican completamente en la bibliografía. Véase, por ejemplo, Sambrook y col., 1989, *Molecular Cloning: A Laboratory Manual*, Cold Spring Harbor Laboratory Press; Ausubel y col. (1995), *Short Protocols in Molecular Biology*, John Wiley and Sons; *Methods in Enzymology* (varios volúmenes); *Methods in Cell Biology* (varios volúmenes), y *Methods in Molecular Biology* (varios volúmenes).

EJEMPLIFICACIÓN

Métodos experimentales generales

- 5 Los líquidos y reactivos sensibles al aire y a la humedad se transfirieron mediante una jeringa o cánula, y se introdujeron en el material de vidrio secado en un horno con presión positiva de nitrógeno seco a través de septa de caucho. Todas las reacciones se agitaron de forma magnética. Se utilizaron reactivos comerciales sin purificación adicional. Salvo que se indique de otra forma, el término "concentrado a presión reducida" se refiere al uso de un evaporador rotatorio Buchi a 10-500 mbar (1-50 kPa). Todas las temperaturas se notifican en grados Celsius (°C) sin
- 10 corregir. La cromatografía en capa fina (TLC) se lleva cabo en placas de vidrio EM Science recubiertas con gel de sílice 60A F-254 de 250 µm. La visualización de las placas se lleva a cabo mediante una o más de las siguientes técnicas: (a) iluminación ultravioleta, (b) exposición a vapor de yodo, (c) inmersión de la placa en una solución al 10 % de ácido fosfomolibdico en etanol, seguido por calentamiento, (d) inmersión de la placa en una solución de sulfato de cerio, seguido por calentamiento, (e) inmersión de la placa en una solución de etanol ácido de 2,4-dinitrofenilhidrazina
- 15 seguido por calentamiento y/o (f) inmersión de la placa en una solución de etanol ácido de anisaldehído, seguido por calentamiento. La cromatografía en columna se lleva a cabo en un instrumento Argonaut FlashMaster Personal o FlashMaster Personal+ System usando cartuchos preenvasados de gel de sílice ISOLUTE Flash Si II silica. La cromatografía HPLC preparativa en fase invertida (HPLC) se llevó a cabo en un sistema Agilent 1100 Series y una columna Agilent Prep-C18 (DI 21,2 mm x 150 mm) provista de una columna de protección Agilent Prep-C18 (DI 21,2 mm).
- 20 Usualmente, la fase móvil utilizada era una mezcla de H₂O (A) y MeCN (B) que contiene TFA al 0,1 %. Un gradiente típico fue:

Tiempo (min)	% A	% B	Caudal (ml/min)
0,00	90	10	30
1,00	90	10	30
11,00	10	90	30
14,00	10	90	30
15,00	90	10	30
16,00	90	10	30

Un gradiente típico para compuestos más polares fue:

Tiempo (min)	% A	% B	Caudal (ml/min)
0,00	95	5	30
2,00	95	5	30
10,00	50	50	30
12,00	5	95	30
15,00	5	95	30
16,00	95	5	30
17,00	95	5	30

- 25 Los espectros de cromatografía líquida de alto rendimiento - espectrometría de masas con electropulverización (LC-MS) se obtuvieron en un sistema de HPLC Agilent 1100 Series provisto de una bomba binaria, un detector de matriz de fotodiodos controlado a 254 nm y 214 nm, una columna Agilent Zorbax Eclipse XDB-C8 (D.l. 4,6 mm X 150 mm, 5 micrómetros), y un espectrómetro de masas LC/MSD Agilent 1100 Series con ionización por
- 30 electropulverización. Los espectros se adquirieron a 100-1000 amu. El eluyente era una mezcla de H₂O (A) y MeCN (B) que contiene AcOH al 0,1 %. Un gradiente típico fue:

Tiempo (min)	% A	% B	Caudal (ml/min)
0,00	90	10	1
9,00	10	90	1
9,50	90	10	1
12,00	90	10	1

- 35 La espectroscopía de RMN monodimensional rutinaria se llevó a cabo en un espectrofotómetro Varian 400 MHz a 293 K. Las muestras se disolvieron en disolventes deuterados obtenidos de Cambridge Isotope Labs (Andover, Massachusetts). Los desplazamientos químicos se registraron en la escala de ppm y se referenciaron a las señales adecuadas del disolvente, tales como 2,50 ppm para DMSO-d₆, 1,93 ppm para CD₃CN, 3,30 ppm para CD₃OD, 5,32 ppm para CD₂Cl₂, y 7,26 para CDCl₃ para los espectros de RMN ¹H, y 39,5 ppm para DMSO-d₆, 1,3 ppm para CD₃CN, 49,0 ppm para CD₃OD, 53,8 ppm para CD₂Cl₂, y 77,0 para CDCl₃ para los espectros de RMN ¹³C.

Abreviaturas y acrónimos

Cuando las siguientes abreviaturas se utilizan en la totalidad de la divulgación, tienen los siguientes significados:

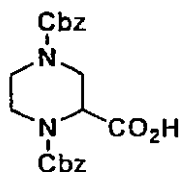
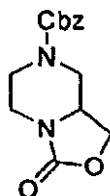
Ac	acetilo
AcOH	ácido acético
9-BBN	9-borabicyclo[3.3.1]nonano
Boc	t-butoxicarbonilo
Bu	butilo
Cbz	benciloxicarbonilo
CDCl ₃	cloroformo deuterado
Celite®	marca registrada de Celite Corp., marca de tierra de diatomeas
d	doblete
dd	doblete de dobletes
ddd	doblete de doblete de dobletes
DIAD	azodicarboxilato de diisopropilo
DIEA	diisopropiletilamina
DMAP	4-(N,N-dimetil)aminopiridina
DME	dimetoxietano
DMF	N,N-dimetilformamida
DMSO	dimetilsulfóxido
DMSO-d ₆	dimetilsulfóxido-d ₆
dppf	1, 1'-bis(difenilfosfino)ferroceno
EI	ionización por impacto de electrones
EI-MS	impacto de electrones - espectrometría de masas
Et	etilo
EtOH	etanol
Et ₂ O	dietil éter
EtOAc	acetato de etilo
FACS	clasificación celular activada por fluorescencia
FBS	suero de feto de ternera
^g	gramo(s)
h	hora(s)
HBTU	hexafluorofosfato de 0-benzotriazol-1-il-N,N,N',N'-tetrametiluronio
RMN ¹ H	resonancia magnética nuclear de protón
Hex	hexanos
HPLC	cromatografía líquida de alto rendimiento
iPrOH	isopropanol
LC-MS	cromatografía líquida - espectrometría de masas
LDA	diisopropilamida de litio
m	multiplete
M	molar
m/z	masa sobre carga
Me	metilo
MeOH	metanol
MeCN	acetonitrilo
mg	miligramo(s)
MHz	megahertzios
min	minuto(s)
ml	mililitro(s)
mol	mol(es)
mmol	milimol(es)
MS	espectrometría de masas
N	normal
n-BuLi	n-butil litio
RMN	resonancia magnética nuclear
NaOAc	acetato de sodio
PBS	suero salino tamponado con fosfato
PC-12	células de feocromocitoma de rata

Pd/C	paladio sobre carbono
PdCl ₂ (dppf)-CH ₂ Cl ₂	[1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno] dicloropaladio (II) complejo en diclorometano (1:1)
Ph	fenilo
PPh ₃	trifenilfosfina
ppm	partes por millón
psi	libras por pulgada cuadrada
Pr	propilo
q	cuartete
qt	quintete
quant.	cuantitativo
Fr	factor de retención en TLC
ta	temperatura ambiente
TA	tiempo de retención
s	singlete
TBS	terc-butildimetilsililo
TBSCl	cloruro de terc-butilsimetilsililo
TBTU	tetrafluoroborato de 2-(1H-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio
TFA	ácido trifluoroacético
THF	tetrahidrofurano
TLC	cromatografía en capa fina
TMS	tetrametilsilano
v/v	en volumen por unidad de volumen
vol	volumen
p/p	en peso por unidad de peso

Ejemplo 1: Preparación de los Compuestos intermedios

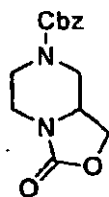
A. Síntesis del Compuesto intermedio A: Tetrahidro-3-oxo-1H-oxazolo[3,4-a]zinazina-7(3H)-carboxilato de bencilo

5



Etapa 1. Síntesis del ácido 1,4-di((benciloxi)carbonil)piperazina-2-carboxílico.

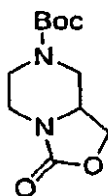
- 10 Clorhidrato del ácido piperazina-2-carboxílico (10,0 g, 49,2 mmol) se disolvió en H₂O (125 ml) y 1,4-dioxano (200 ml), y la solución se llevó a pH 11 con NaOH al 50 % en H₂O. Cloroformiato de bencilo (14 ml, 98 mmol) se añadió manteniendo el pH a 11 con NaOH al 50 % en H₂O. Después de 1 h, se añadió una porción adicional de cloroformiato de bencilo (2 ml, 14 mmol). Después de 30 min, la solución se extrajo con Et₂O (3 x 100 ml). La capa acuosa se llevó hasta pH 2 con HCl concentrado y se extrajo con EtOAc (3 x 200 ml). Los extractos combinados de EtOAc se secaron con Na₂SO₄, se filtraron, y se concentraron a presión reducida para obtener 18,9 g (96 %) del producto deseado como un aceite espeso. El material se utilizó sin purificación adicional. LC-MS: TR = 9,250 min; [M+H]⁺ = 421,1.



Etapa 2. Síntesis de tetrahidro-3-oxo-1H-oxazolo[3,4-a]zinazina-7(3H)-carboxilato de bencilo

5 Ácido 1,4-di((benciloxi)carbonil)piperazina-2-carboxílico (18,9 g, 47,4 mmol) se disolvió en THF (200 ml), y un complejo de borano-THF (solución 1,0 M en THF, 100 ml, 100 mmol) se añadió a lo largo de 15 min. Tras completarse la adición, la mezcla de reacción se calentó a 50 °C. Después de 3 h, la mezcla de reacción se dejó enfriar a ta y se inactivó lentamente mediante la adición gota a gota de MeOH. Tras finalizar el desprendimiento de gases, la mezcla de reacción se calentó a 50 °C durante 1 h. Después de enfriar a ta, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El material se disolvió en EtOH (200 ml) y K₂CO₃ (6,9 g, 49,9 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 70 °C durante toda la noche. Tras enfriar a ta, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida, se diluyó con H₂O (200 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 200 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron con Na₂SO₄, se filtraron, y se concentró a presión reducida. El material se purificó mediante cromatografía en columna (gradiente de EtOAc de 10 a 40 % en hexanos) para obtener 10,26 g (78 %) del producto deseado como un sólido de color blanco. Se aisló producto adicional 0,452 g (3%) deseado a partir de las fracciones impuras de la cromatografía mediante recristalización en metil terc-butil éter. LC-MS: TR = 7,848 min; [M+Na]⁺ = 299,1.

B. Síntesis del Compuesto intermedio B:tetrahidro-3-oxo-1H-oxazolo[3A-zinazina-7(3H)-carboxilato] de terc-butilo

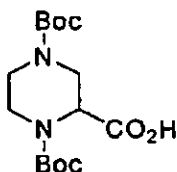


20

Método A.

25 Formiato de amonio (1,99 g, 31,6 mmol) se añadió a una mezcla de tetrahidro-3-oxo-1H-oxazolo[3,4-a]zinazina-7(3H)-carboxilato de bencilo (4,37 g, 15,8 mmol) e hidróxido de paladio sobre carbono (-10 % Pd, 1,11 g, 0,79 mmol) en EtOH (150 ml). La mezcla de reacción se calentó a temperatura de reflujo durante 1 h. Después de enfriar a ta, la mezcla de reacción se filtró a través de Celite®, y el filtrado se concentró a presión reducida y se disolvió en THF (100 ml). Se añadió dicarbonato de di-terc-butilo (3,79 g, 17,4 mmol) y diisopropiletilamina (3,0 ml, 17,4 mmol) se añadieron. Después de 2 h, la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (200 ml), se lavó con H₂O (2 x 100 ml) y salmuera (100 ml), se secó con Na₂SO₄, se filtraron, y se concentró a presión reducida. El sólido se recristalizó en EtOAc/Hexanos (1:3) para obtener 3,37 g (88 %) del producto deseado como un producto cristalino de color blanco. LC-MS: TR = 6,46 min; [M+Na]⁺ = 265,1.

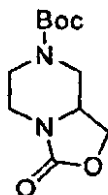
35 *Método B.*



Etapa 1. Síntesis del ácido 1,4-di(terc-butoxicarbonil)piperazina-2-carboxílico

40 Diclorhidrato del ácido piperazina-2-carboxílico (15,0 g, 73,9 mmol) se disolvió en H₂O (240 ml) y 1,4-dioxano (360 ml), y la solución se llevó a pH 10 con NaOH 6 N en H₂O. Dicarbonato de di-terc-butilo (28,3 g, 162 mmol) se añadió manteniendo el pH a 10 con NaOH 6 N en H₂O. Después de 2 h, la mezcla de reacción se extrajo con Et₂O (3 x 200 ml). La capa acuosa se llevó hasta pH 3 con HCl 6 N y se extrajo con EtOAc (4 x 300 ml). Los extractos combinados de EtOAc se secaron con Na₂SO₄, se filtraron, y se concentraron a presión reducida para obtener 14,45 g (59 %) del producto deseado como un sólido de color crema. El material se utilizó sin purificación adicional. LC-MS: TR = 8,16

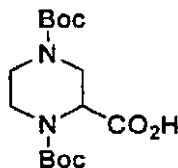
min; $[M+Na]^+ = 353,1$.



5 *Etapa 2. Síntesis tetrahidro-3-oxo-1H-oxazolo[3,4-a]zinazina-7(3H)-carboxilato de terc-butilo.*

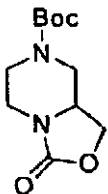
10 Ácido 1,4-di(terc-butoxicarbonil)piperazina-2-carboxílico (14,45 g, 43,7 mmol) se disolvió en THF (200 ml), y un complejo de borano-THF (solución 1,0 M en THF, 100 ml, 100 mmol) se agregó lentamente. Tras finalizar la adición, la mezcla de reacción se calentó a 50 °C. Después de 2 h, la mezcla de reacción se dejó enfriar a ta y se inactivó lentamente mediante la adición gota a gota de MeOH (50 ml).. Tras finalizar el desprendimiento de gases, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El material se disolvió en THF (200 ml) y se añadió NaH (dispersión al 60 % en aceita mineral, 1,75 g, 43,7 mmol) en porciones. La mezcla de reacción se calentó a 50 °C durante toda la noche. Tras enfriar a ta, la mezcla de reacción se inactivó con H₂O (300 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 400 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron con Na₂SO₄, se filtraron, y se concentró a presión reducida. El material se purificó mediante cromatografía en columna (gradiente de EtOAc de 10 a 40 % en hexanos) para obtener 6,31 g (59 %) del producto deseado como un sólido de color blanco. R_f = 0,43 en EtOAc al 80 % en hexanos. También se aislaron 1,10 g (8 %) de 2-(hidroximetil)piperazina-1,4-dicarboxilato de terc-butilo. R_f = 0,63 en EtOAc al 80 % en hexanos.

20 *Método C.*



25 *Etapa 1. Síntesis del ácido 1,4-di(terc-butoxicarbonil)piperazina-2-carboxílico*

Una solución de dicarbonato de di-terc-butilo (63 g, 290 mmol) en MeOH (100 ml) se añadió en porciones a una solución de diclorhidrato del ácido piperazina-2-carboxílico (25,0 g, 123 mmol) y trietilamina (48 ml, 340 mmol) en MeOH (150 ml) durante 30 minutos. Tras finalizar la adición, la mezcla de reacción se calentó a 50 °C durante 2 h. Después de enfriar a ta, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El material se disolvió en agua (300 ml) y la solución se llevó a pH 2 con una solución acuosa 1 N de HCl. Esta se extrajo con EtOAc (4 x 200 ml), y los extractos combinados se secaron con Na₂SO₄, se filtraron, y se concentraron a presión reducida hasta que quedaron ~100 ml de EtOAc. La solución se diluyó con hexanos (150 ml) y se enfrió a 0 °C. El sólido resultante se recogió por filtración, se lavó con hexanos (2 x) y se secó al aire. Esto proporcionó 38,9 g (96 %) del compuesto del título como un sólido de color blanco. Datos analíticos: RMN¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 13,02-12,80 (br, 1H), 4,50-4,24 (m, 2H), 3,94-3,72 (br, 1H), 3,66 (d, J = 12,8 Hz, 1H), 3,22-2,92 (m, 2H), 2,90-2,68 (br, 1H), 1,42-1,34, (m, 18H).

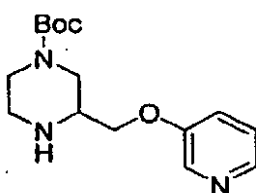


40 *Etapa 2. Síntesis de tetrahidro-3-oxo-1H-oxazolo[3,4-a]zinazina-7(3H)-carboxilato de terc-butilo.*

45 Un complejo de borano-THF (solución 1,0 M en THF, 200 ml, 200 mmol) se añadió lentamente a una solución de ácido 1,4-bis(terc-butoxicarbonil)piperazina-2-carboxílico (30,3 g, 91,7 mmol) en THF (100 ml). Tras finalizar la adición, la mezcla de reacción se calentó a 50 °C durante 2 h. Después de enfriar a ta, la reacción se inactivó cuidadosamente mediante la adición gota a gota de MeOH. Tras finalizar el desprendimiento de gases, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El material se disolvió en EtOAc (300 ml) y se lavó con NaOH 1 N (2 x 200 ml) y salmuera (200 ml). Los extractos orgánicos se secaron con Na₂SO₄, se filtraron, y se concentró a presión reducida. El

material se disolvió dos veces en THF (50 ml) y se concentró a presión reducida. El material se disolvió en THF (200 ml) y se añadió NaH (dispersión al 60 % en aceite mineral, 0,366 g, 0,916 mmol) en porciones. La mezcla de reacción se calentó a temperatura de reflujo. Después de 1 h, la mezcla de reacción se dejó enfriar a ta y se concentró a presión reducida. El material se disolvió en EtOAc (300 ml), se lavó con agua (2 x 200 ml) y salmuera (200 ml), se secó con Na₂SO₄, se filtraron, y se concentró a presión reducida. El sólido resultante se disolvió en EtOAc (200 ml) con calentamiento, se diluyó con hexanos (200 ml) y se dejó enfriar a ta. El sólido blanco cristalino se recogió por filtración después de 5 h, se lavó con hexanos (2 x), y se secó a vacío. Esto proporcionó 13,29 g (60 %) del producto. El filtrado se concentró a presión reducida, se disolvió en EtOAc (50 ml) con calentamiento, y se diluyó con hexanos (200 ml). Esta se dejó enfriar a ta y reposar durante el fin de semana. El sólido blanco cristalino se recogió por filtración, se lavó con hexanos (2 x), y se secó a vacío. Esto proporcionó 4,49 g (20 %) más del producto. Datos analíticos: Fr = 0,43 en EtOAc / Hexanos al 80 %; RMN¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 4,41 (t, J = 8,4 Hz, 1H), 4,35-3,98 (br, 2H), 3,92 (dd, J = 5,6 y 8,8 Hz, 1H), 3,80-3,72 (m, 2H), 2,98 (dt, J = 3,6 y 12,4 Hz, 1H), 2,86-2,70 (br, 1H), 2,70-2,55, (br, 1H), 1,45 (s, 9H); RMN¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ 156,7, 154,2, 81,1, 65,5, 52,9, 47,7 (br), 43,4 (br), 41,1, 28,7. LC-MS: TR = 6,46 min; [M+Na]⁺ = 264,9. Anál. Calc. para C₁₁H₁₈N₂O₄: C, 54,53; H, 7,49; N, 11,56. Encontrado: C, 54,38; H, 7,44; N, 11,35.

C. Síntesis del Compuesto intermedio C: 3-((piridin-3-iloxi)metil)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo



20 *Método A.*

Hidruro de sodio (dispersión al 60 % en aceite mineral, 4,50 g, 113 mmol) se añadió en porciones a una solución de 3-hidroxipiridina (13,2 g, 139 mmol) y tetrahidro-3-oxo-1H-oxazolo[3,4-a]zinazina-7(3H)-carboxilato de terc-butilo (3,37 g, 13,9 mmol) in DMF (100 ml). Tras finalizar la adición, la mezcla de reacción se calentó a 120 °C durante 60 h. Después de enfriar a ta, se añadió agua (10 ml) y la mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El material se disolvió en H₂O (150 ml) y EtOAc (100 ml). Se separó la capa orgánica, y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 100 ml). Los extractos orgánicos combinados se concentraron a presión reducida. El material se disolvió en EtOAc (150 ml) y se lavó con NaOH 1 N (3 x 50 ml) y salmuera (50 ml), se secó con Na₂SO₄, se filtraron, y se concentró a presión reducida. La purificación mediante cromatografía en columna (gradiente de MeOH de 0 a 5 % en CH₂Cl₂) proporcionó 1,7096 g (42 %) del producto deseado como un sólido de color blanco. LC-MS: TR = 3,81 min, [M+H]⁺ = 294,2.

Método B.

Sal sódica de 3-hidroxipiridina (Acros, 7,23 g, 61,7 mmol) se añadió a una solución de tetrahidro-3-oxo-1H-oxazolo[3,4-a]zinazina-7(3H)-carboxilato de terc-butilo (5,00 g, 20,6 mmol) in DMF (50 ml). La mezcla de reacción se calentó a 120 °C durante 60 h. Después de enfriar a ta, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El material se disolvió en H₂O (100 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 150 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con NaOH 1 N NaOH (3 x 200 ml) y salmuera (200 ml), se secaron con Na₂SO₄, se filtraron, y se concentró a presión reducida. La recristalización en EtOAc / Hexanos (1:4) proporcionó 3,068 g (51 %) del producto deseado como un sólido de color crema.

Método C.

Terc-butóxido de potasio (1,18 g, 10,5 mmol) se añadió a una solución de 3-hidroxipiridina (0,979 g, 10,3 mmol) en DMF (10 ml). Después de 30 min, se añadió tetrahidro-3-oxo-1H-oxazolo[3,4-a]zinazina-7(3H)-carboxilato de terc-butilo (0,500 g, 2,06 mmol), y la mezcla de reacción se calentó a 90 °C. Después de 48 h, se preparó un segundo lote de sal potásica de 3-hidroxipiridina por adición de terc-butóxido de potasio (1,18 g, 10,5 mmol) a una solución de 3-hidroxipiridina (0,979 g, 10,3 mmol) en DMF (5 ml). Esta se añadió a la mezcla de reacción, y el calentamiento continuó a 90 °C durante 3 días. Tras enfriar a ta, se añadió agua (50 ml), y la mezcla de reacción se extrajo con EtOAc (3 x 500 ml). Los extractos combinados se lavaron con NaOH 1 N (2 x 100 ml) y salmuera (100 ml), se secó con Na₂SO₄, se filtraron, y se concentró a presión reducida. La purificación mediante cromatografía en columna (gradiente de MeOH de 0 a 4 % en CH₂Cl₂ con NH₄OH al 0,5 %) proporcionó 0,487 g (80 %) del producto deseado como un sólido de color blanco.

55 *D. Síntesis de los Compuestos intermedios C_i C_{ii}, y de D a M*

Los compuestos intermedios C_i y C_{ii} se prepararon como se describe para el Compuesto intermedio C donde el diclorhidrato del ácido piperazina-2-carboxílico ácido se sustituye por diclorhidrato del ácido (R)-piperazina-2-carboxílico o el diclorhidrato del ácido (S)-piperazina-2-carboxílico ácido (ChemPacific Corporation,

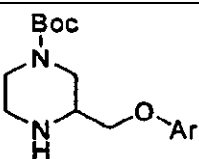


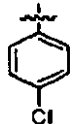

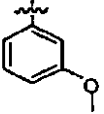
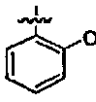
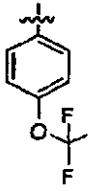
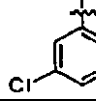
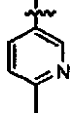
Baltimore, MD).


Compuesto intermedio Ci: (R)-3-((piridin-3-iloxy)metil)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo: LC-MS: TR = 3,74 min, $[M+H]^+ = 294,1$.

5 Compuesto intermedio Cii: (S)-3-((piridin-3-iloxy)metil)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo: LC-MS: TR = 3,81 min, $[M+H]^+ = 294,1$.

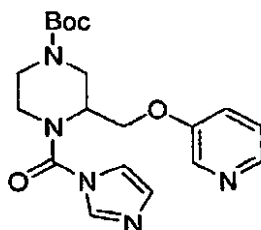
10 El Compuesto intermedio desde D hasta M (que se muestran en la Tabla 1 siguiente) se preparó como se describe para el Compuesto intermedio C donde 3-hidroxipiridina se sustituye por el alcohol arílico o heteroarílico adecuado.

Tabla 1

				
Compuesto intermedio	Ar	Rendimiento	TR HPLC (min)	LC-MS $[M+H]^+$
D		66 %	5,30	293,5
E		63%	4,98	323,5
F		75 %	5,52	327,5
G		62 %	5,30	311,5
H		76 %	5,31	323,5
I		48 %	5,20	323,5
J		58 %	6,07	377,6
K		69 %	4,58	328,1
L		66 %	3,48	308,2

M		60 %	3,37	308,1
---	-----------------------------------------------------------------------------------	------	------	-------

E. Síntesis del Compuesto intermedio N: 4-(1H-imidazol-1-carbonil)-3-((piridin-3-ilo)metil)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo

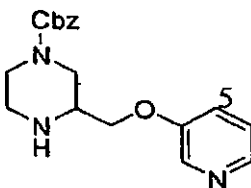


5

N,N'-Carbonildiimidazol (1,05 g, 6,48 mmol) se añadió a una solución del Compuesto intermedio C (0,380 g, 1,30 mmol) en CH₂Cl₂ (20 ml). Después de 12 h, la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (30 ml) y se lavó con agua (3 x 20 ml) y salmuera (20 ml). Los extractos orgánicos se secaron con Na₂SO₄, se filtraron, y se concentraron a presión reducida, proporcionando 0,350 g (70 %) del producto deseado que se utilizó sin purificación adicional. LC-MS: TR = 5,98 min, [M+H]⁺ = 388,2.

10

F. Síntesis del Compuesto intermedio O: 3-((piridin-3-ilo)metil)piperazina-1-carboxilato de bencilo



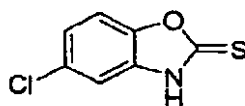
15

Terc-butóxido de potasio (2,57 g, 22,9 mmol) se añadió a una solución de 3-hidroxipiridina (2,18 g, 22,9 mmol) y el Compuesto intermedio A (3,17 g, 11,5 mmol) in DMF (50 ml), y la mezcla de reacción se calentó a 100 °C durante 60 h. Después de enfriar a ta, se añadió agua (200 ml) y la mezcla de reacción se extrajo con EtOAc (3 x 200 ml). Los extractos orgánicos combinados se concentraron a presión reducida. El material se disolvió en EtOAc (200 ml) y se lavó con NaOH 1 N (3 x 50 ml) y salmuera (50 ml), se secó con Na₂SO₄, se filtraron, y se concentró a presión reducida. La purificación mediante cromatografía en columna (gradiente de MeOH de 0 a 6 % en CH₂Cl₂) proporcionó 0,544 g (14 %) del producto deseado como un aceite. También se recuperaron 2,165 g del Compuesto intermedio A. LC-MS: TR = 4,092 min, [M+H]⁺ = 328,2.

20

25

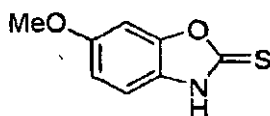
G. Síntesis del Compuesto intermedio P: 5-clorobenzo[d]oxazol-2(3H)-tiona



30

2-Amino-4-clorofenol (5,0 g, 35 mmol) e hidróxido de potasio (2,34 g, 41,8 mmol) se disolvieron en disulfuro de carbono (50 ml) y EtOH (75 ml), y la mezcla de reacción se calentó a temperatura de reflujo. Después de 7 h, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El material se capturó en EtOAc (100 ml) y HCl 1 M (50 ml). Se separó la capa acuosa, y la capa orgánica se lavó con agua (50 ml) y salmuera (50 ml). Los extractos orgánicos se secaron con Na₂SO₄, se filtraron, y se concentraron a presión reducida, proporcionando 5,71 g (89 %) del compuesto del título como un sólido de color marrón. LC-MS: TR = 7,60 min, [M+H]⁺ = 186,1.

35

H. Síntesis del Compuesto intermedio Q: 6-metoxibenzo[d]oxazol-2(3H)-tiona

5 2-hidroxi-4-metoxianilina (1,00 g, 7,19 mmol) y O-etil xantato de potasio (1,27 g, 7,91 mmol) se calentaron a temperatura de reflujo en piridina (20 ml). Después de 2 h, la mezcla de reacción se dejó enfriar a ta y se vertió en una solución de HCl conc. (10 ml) en hielo/agua (80 ml). El sólido de color blanco resultante se recogió por filtración, se lavó con agua (3 X), y se secó en un horno de vacío. Esto proporcionó 0,733 g (56 %) del producto deseado. LC-MS: TR = 6,67 min, [M+H]⁺ = 182,1.

10

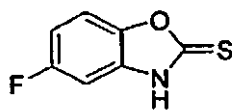
1. Síntesis de los Compuestos intermedios desde R hasta X

Los compuestos intermedios desde R hasta X (mostrados en la Tabla 2 siguiente) se preparan como se describe para los Compuestos intermedios P o Q, sustituyendo el 2-aminofenol adecuado.

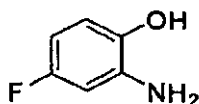
15

Tabla 2

Compuesto intermedio	R _d	R _e	R _f	TR HPLC (min)	LC-MS [M+H] ⁺	Preparado con el método del Compuesto intermedio n ^o
P	H	Cl	H	7,60	186,1	P
Q	Cl	H	H	7,66	186,1	Q
R	OMe	H	H	6,67	182,1	Q
S	CH ₃	H	H	7,26	166,1	Q
T	H	CH ₃	H	7,28	166,1	Q
U	H	OMe	H	6,84	182,1	P
V	H	Ph	H	8,67	228,1	P
W	H	Br	H	7,77	230,0	P
X	H	H	CH ₃	7,16	166,1	P

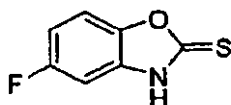
J. Síntesis del Compuesto intermedio Y: 5-fluorobenzo[d]oxazol-2(3H)-tiona

20

Etapa 1. Síntesis de 2-amino-4-fluorofenol

25 Cloruro de estaño(II) (12,1 g, 63,6 mmol) se añadió a una solución de 4-fluoro-2-nitrofenol (2,00 g, 12,7 mmol) en EtOH (45 ml), y la mezcla de reacción se calentó a 70 °C. Después de 2 h, la mezcla de reacción se dejó enfriar a ta y se vertió sobre hielo (-200 ml). Tras calentar a ta, el pH se ajustó a -9 con una solución acuosa 2 N de NaOH, y la mezcla se filtró. El filtrado se extrajo con EtOAc (3 x), y los extractos de EtOAc combinados se secaron con Na₂SO₄, se filtraron, y se concentró a presión reducida. Esto proporcionó 1,21 g (75 %) del compuesto del título. LC-MS: TR = 4,48 min, [M+H]⁺ = 128,0.

30

Etapa 2. Síntesis de 5-fluorobenzo[d]oxazol-2(3H)-tiona

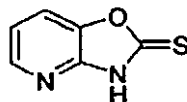
5 2-Amino-4-fluorofenol (1,21 g, 9,52 mmol) e hidróxido de potasio (0,64 g, 11,4 mmol) se disolvieron en disulfuro de carbono (15 ml) y EtOH (25 ml), y la mezcla de reacción se calentó a temperatura de reflujo durante toda la noche. Tras enfriar a ta, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El sólido resultante se suspendió en una solución acuosa 1 M de HCl y se recogió mediante filtración. Este se lavó con una solución acuosa 1 M de HCl (2 x) y agua (2 x) y se secó al aire. Esto proporcionó 1,115 g (69 %) del compuesto del título como un sólido de color amarillo. LC-MS: TR = 6,89 min, $[M+H]^+$ = 169,9.

K. Síntesis de los Compuestos intermedios Z y AA

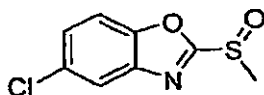
15 Los compuestos intermedios desde Z hasta AA (mostrados en la Tabla 3 siguiente) se preparan como se describe para el Compuesto intermedio Y, sustituyendo el 2-nitrofenol adecuado.

Tabla 3

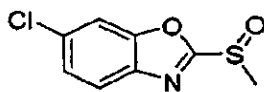
Compuesto intermedio	Rd	Re	Fr	TR HPLC (min)	LC-MS $[M+H]^+$
Z	F	H	H	6,91	169,9
Y	H	F	H	6,89	169,9
AA	H	CF3	H	8,17	220,0

L. Síntesis del Compuesto intermedio AB: Oxazolo[4,5-b]piridin-2(3H)-tiona

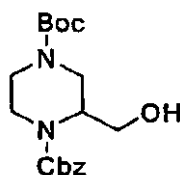
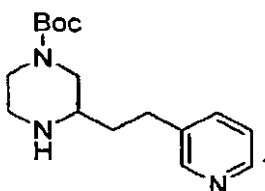
20 3-hidroxi-2-aminopiridina (2,00 g, 18,2 mmol) e hidróxido de potasio (1,22 g, 21,8 mmol) se disolvieron en disulfuro de carbono (15 ml) y EtOH (25 ml), y la mezcla de reacción se calentó a temperatura de reflujo durante toda la noche. Tras enfriar a ta, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El sólido resultante se suspendió en una solución acuosa 1 M de HCl, se recogió mediante filtración, se lavó con agua (2 x) y se secó al aire. Un secado adicional en un horno de vacío a 35 °C proporcionó 2,52 g (91 %) del compuesto del título como un sólido de color castaño. LC-MS: TR = 4,82 min, $[M+H]$ = 153,1

M. Síntesis del Compuesto intermedio AC: 5-cloro-2-(metilsulfinil)benzo[d]oxazol

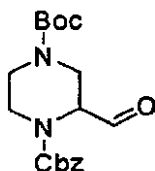
35 Yodometano (1,35 ml, 21,6 mmol) se añadió a una mezcla de of 5-clorobenzo[d]oxazol-2(3H)-tiona (2,00 g, 10,8 mmol) y K_2CO_3 (2,99 g, 21,6 mmol) en THF (43 ml). Después de 2 h, la mezcla de reacción se filtró y se concentró a presión reducida. El material bruto se disolvió en CH_2Cl_2 (40 ml) y se añadió ácido metacloroperbenzoico (50-55 %, 3,73 g, 10,8 mmol) a 0 °C. La reacción se dejó calentar a ta. Después de agitar durante toda la noche, la mezcla de reacción se diluyó con tiosulfato de sodio (solución acuosa saturada) y las fracciones orgánicas se separaron. Los extractos orgánicos se lavaron con $NaHCO_3$, solución acuosa (50 ml) y salmuera, se secó con Na_2SO_4 , se filtraron, y se concentró a presión reducida. Esto proporcionó 3,32 g (rendimiento del producto bruto >100 %) el producto deseado como un sólido de color naranja. El material se utilizó sin purificación adicional. LC-MS: TR = 6,60 min, $[M+H]^+$ = 216,2.

N. Síntesis del Compuesto intermedio AD: 6-cloro-2-(metilsulfinil)benzo[d]oxazol

5 Yodometano (1,35 ml, 21,6 mmol) se añadió a una mezcla de of 6-clorobenzo[d]oxazol-2(3H)-tione (2,00 g, 10,8 mmol) y K_2CO_3 (2,99 g, 21,6 mmol) en THF (43 ml). Después de 2 h, la mezcla de reacción se filtró y se concentró a presión reducida. El material bruto se disolvió en CH_2Cl_2 (40 ml) y se añadió ácido metacloroperbenzoico (50-55 %, 3,73 g, 10,8 mmol) a 0 °C. La reacción se dejó calentar a ta. Después de agitar durante toda la noche, la mezcla de reacción se diluyó con tiosulfato de sodio (solución acuosa saturada) y las fracciones orgánicas se separaron. Los extractos orgánicos se lavaron con $NaHCO_3$, solución acuosa (50 ml) y salmuera, se secó con Na_2SO_4 , se filtraron, y se concentró a presión reducida. Esto proporcionó 3,22 g (rendimiento del producto bruto >100 %) el producto deseado como un sólido de color naranja. El material se utilizó sin purificación adicional. LC-MS: TR = 6,57 min, $[M+H]^+ = 216,2$.

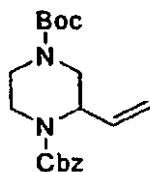
15 O. Preparación del Compuesto intermedio AE: 3-(2-(piridin-3-il)etil)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo*Etapa 1. Síntesis de 4-tert-butil 2-(hidroximetil)piperazina-1,4-dicarboxilato de 1-bencilo.*

20 Hidróxido de sodio (solución acuosa 1 N, 20 ml, 20 mmol) se añadió a una solución del Compuesto intermedio B (2,59 g, 10,7 mmol) en EtOH (20 ml), y la mezcla de reacción se calentó a 70 °C durante 1 h. Después de enfriar a ta, El EtOH se concentró a presión reducida. La solución acuosa se diluyó con THF (40 ml) y cloroformiato de bencilo (1,60 ml, 10,7 mmol). Después de 1 h, la mezcla de reacción se diluyó con agua (50 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 50 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron con Na_2SO_4 , se filtraron, y se concentró a presión reducida. El material se purificó mediante cromatografía en columna (gradiente de EtOAc de 20 a 40 % en hexanos) para obtener 3,16 g (85 %) del producto deseado como un aceite espeso. LC-MS: TR = 8,41 min, $[M+H]^+ = 373,1$.

30 *Etapa 2. Síntesis de 2-formilpiperazina-1,4-dicarboxilato de 1-bencilo 4-terc-butilo.*

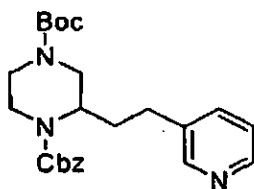
Una solución de DMSO (1,41 ml, 19,9 mmol) en CH_2Cl_2 (5 ml) se añadió a una solución de cloruro de oxalilo (0,87 ml, 9,9 mmol) en CH_2Cl_2 (25 ml) a -60 °C. Después de 5 min, se añadió una solución de 2-(hidroximetil)piperazina-1,4-dicarboxilato 1-bencilo 4-terc-butilo (3,16 g, 9,03 mmol) en CH_2Cl_2 (5 ml). Después de 15 min, trietilamina (6,3 ml, 45 mmol), y se dejó calentar la mezcla de reacción hasta ta. Después de 1 h, se añadió agua (100 ml), las fracciones orgánicas se separaron, y la capa acuosa se extrajo con CH_2Cl_2 (3 x 100 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (3 x 150 ml), HCl al 1 % (3 x 150 ml), agua (150 ml), y $NaHCO_3$ al 5 % (3 x 150 ml). Los extractos orgánicos se secaron con Na_2SO_4 , se filtraron, y se concentró a presión reducida. Esto proporcionó 3,07 g (98 %) del producto deseado como un aceite espeso. $F_{IT} = 0,10$ en EtOAc/Hexano al 30 %.

40

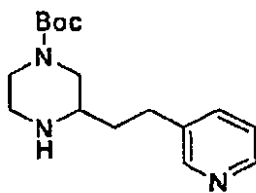


Etapa 3. Síntesis de 2-vinilpiperazina-1,4-dicarboxilato de 1-bencilo 4-terc-butilo.

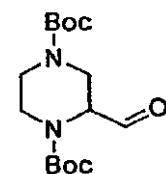
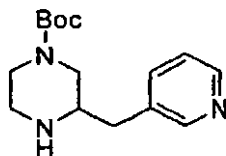
- 5 Una solución de n-butil litio (2,5 M en hexano, 4,0 ml, 10 mmol) se añadió a una suspensión de bromuro de metiltrifenilfosfonio (4,19 g, 11,7 mmol) en THF (100 ml) a -78 °C. Después de 10 min, se dejó calentar la mezcla de reacción hasta ta. Después de 1 h, la mezcla de reacción se enfrió hasta -78 °C, y una solución de 2-formilpiperazina-1,4-dicarboxilato de 1-bencilo 4-terc-butilo (3,07 g, 8,81 mmol) en THF (10 ml) se añadió gota a gota. Después de 2 h, la mezcla de reacción se dejó calentar a ta y se inactivó con NH₄Cl (solución acuosa saturada).
 10 La mezcla de reacción se diluyó con agua (100 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 150 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron con Na₂SO₄, se filtraron, y se concentraron a presión reducida. La purificación mediante cromatografía en columna (gradiente de EtOAc de 0 a 20 % en hexanos) proporcionó 2,33 g (76 %) del producto deseado como un aceite espeso. F_r = 0,35 en EtOAc/Hexano al 30 %. LC-MS: TR = 10,1 min, [M+H]⁺ = 369,1.



- 15
Etapa 4. Síntesis de 2-(2-(piridin-3-il)etil)piperazina-1,4-dicarboxilato de 1-bencilo 4-terc-butilo.
- 20 9-Borabicyclo[3,3,1]nonano (solución 0,5 M en THF, 54 ml, 27 mmol) se añadió a 2-vinilpiperazina-1,4-dicarboxilato de 1-bencilo 4-terc-butilo (2,33 g, 6,73 mmol). Después de 3 h, 3-bromopiridina (0,99 ml, 10,1 mmol), trifenilfosfina (0,53 g, 2,0 mmol), y tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (0,311 g, 0,27 mmol) se añadieron. Hidróxido de sodio (solución acuosa 1 N, 16,8 ml, 16,8 mmol) se agregó lentamente. Tras cesar el burbujeo, la mezcla de reacción se calentó a temperatura de reflujo durante toda la noche. Tras enfriar a ta, la mezcla de reacción se diluyó con agua (200 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 200 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron con Na₂SO₄, se filtraron, y se concentraron a presión reducida.
 25 La purificación mediante cromatografía en columna (gradiente de EtOAc de 10 a 40 % en hexanos) proporcionó 1,79 g (63%) del producto deseado como un aceite espeso. F_r = 0,57 en EtOAc/Hexano al 80 %. LC-MS: TR = 7,69 min, [M+H]⁺ = 426,2. El material estaba contaminado con -15 % de trifenilfosfina, y se utilizó sin purificación adicional.

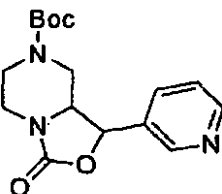


- 30
Etapa 5. Síntesis de 3-(2-(piridin-3-il)etil)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo, Compuesto intermedio AE.
- 35 Formiato de amonio (0,492 g, 7,80 mmol) se añadió a una mezcla de 2-(2-(piridin-3-il)etil)piperazina-1,4-dicarboxilato de 1-bencilo 4-terc-butilo (1,66 g, 3,90 mmol) e hidróxido de paladio sobre carbono (-20 % Pd, 0,137 g, 0,20 mmol) en EtOH (100 ml). La mezcla de reacción se calentó a temperatura de reflujo durante 3 h. Después de enfriar a ta, la mezcla de reacción se filtró a través de Celite®, y el filtrado se concentró a presión reducida. La purificación mediante cromatografía en columna (gradiente de MeOH de 0 a 5 % en CH₂Cl₂) proporcionó 0,683 g (60 %) del producto deseado. F_r = 0,34 en MeOH/CH₂Cl₂ al 10 %. LC-MS: TR = 3,33 min, [M+H]⁺ = 292,2.
 40

P. Síntesis del Compuesto intermedio AF: 3-(piridin-3-ilmetil)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo*Etapa 1. Síntesis de 2-formilpiperazina-1,4-dicarboxilato de di-terc-butilo.*

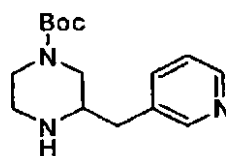
5 Una solución de DMSO (0,54 ml, 7,66 mmol) en CH₂Cl₂ (1 ml) se añadió a una solución de cloruro de oxalilo (0,33 ml, 3,8 mmol) en CH₂Cl₂ (8 ml) a -60 °C. Después de 5 min, se añadió una solución de 2-(hidroximetil)piperazina-1,4-dicarboxilato de di-terc-butilo (1,10 g, 3,48 mmol) in CH₂Cl₂ (3 ml). Después de 15 min, trietilamina (2,4 ml, 17 mmol), y se dejó calentar la mezcla de reacción hasta t_a. Después de 1 h, se añadió agua (25 ml), las fracciones orgánicas se separaron, y la capa acuosa se extrajo con CH₂Cl₂ (3 x 25 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (3 x 50 ml), HCl al 1 % (3 x 50 ml), agua (50 ml), y NaHCO₃ al 5 % (3 x 50 ml). Los extractos orgánicos se secaron con Na₂SO₄, se filtraron, y se concentraron a presión reducida. El material se purificó mediante cromatografía en columna (gradiente de 10 a 20 % de EtOAc en hexanos), proporcionando 0,873 g (80 %) del compuesto del título como un sólido de color blanco. F_r = 0,70 en EtOAc/Hexano al 50 %.

15

*Etapa 2. Síntesis de 3-oxo-1-(piridin-3-il)tetrahidro-1H-oxazol[3,4-a]zinazina-7(3H)-carboxilato de terc-butilo.*

20 Una solución de 3-bromopiridina (0,545 ml, 5,55 mmol) en THF (10 ml) se añadió a terc-butil litio (solución 1,7 M en pentano, 6,53 ml, 11,1 mmol) en THF (15 ml) a -78 °C durante aproximadamente 15 min. A continuación, la solución se transfirió en porciones a una solución a -78 °C de 2-formilpiperazina-1,4-dicarboxilato de terc-butilo (0,873 g, 2,78 mmol) en THF (20 ml). Tras añadir todo el organolitio, seguía quedando una cantidad significativa del material de aldehído, según indicó la LC-MS. Se preparó como anteriormente un segundo lote del organolitio, partiendo de 5,0 equivalentes de 3-bromopiridina. Tras finalizar la adición, seguía quedando material de aldehído, pero la mezcla se inactivó rápidamente con cloruro de amonio (solución acuosa saturada). La mezcla de reacción se extrajo con EtOAc (3 x 200 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron con Na₂SO₄, se filtraron, y se concentraron a presión reducida. El material se capturó en THF (20 ml) y se añadió lentamente a una suspensión de hidruro de sodio (dispersión al 60 % en aceite mineral, 0,111g, 2,78 mmol) en THF (20 ml). La mezcla de reacción se calentó a 70 °C durante toda la noche. La mezcla de reacción se inactivó con agua (75 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 100 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron con Na₂SO₄, se filtraron, y se concentraron a presión reducida. El material se purificó mediante cromatografía en columna (gradiente de 40 a 75 % de EtOAc en hexanos), proporcionando 340 mg de producto impuro. Este material se purificó mediante HPLC (gradiente de 5 a 50 % de MeCN/TFA al 0,1 % en H₂O/TFA al 0,1), proporcionando 239 mg (20 %) de la sal de TFA del producto deseado. LC-MS: TR = 6,39 min; [M+H]⁺ = 320,1.

35



Etapa 3. Síntesis de 3-(piridin-3-ilmetil)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo.

Bromuro de paladio sobre carbono (-10 % Pd, 62 mg, 0,044 mmol) se añadió a una solución de sal de TFA de 3-oxo-1-(piridin-3-il)tetrahydro-1H-oxazolo[3,4-a]zinazina-7(3H)-carboxilato de terc-butilo (239 mg, 0,552 mmol) y formiato de amonio (70 mg, 1,1 mmol) en EtOH (5 ml). La mezcla de reacción se calentó a temperatura de reflujo durante 2 h. Después de enfriar a ta, la mezcla de reacción se filtró a través de Celite®, y el filtrado se concentró a presión reducida para obtener 213 mg (99 %) de la sal de TFA del producto deseado como un sólido de color blanco.

Q. Síntesis del Compuesto intermedio AG: 2,4-dihloro-5-metoxibenzo[d]tiazol

10

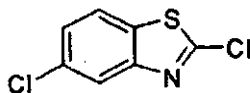


Se añadió cloruro de sulfurilo (10 ml) a 5-metoxi-2-mercaptobenzotiazol a 0 °C. Tras completar la adición, se dejó calentar la mezcla de reacción hasta ta. Después de 2 h, la mezcla de reacción se vertió sobre hielo/agua (100 ml). Esta se dejó calentar a ta y se extrajo con (3 x). Los extractos orgánicos combinados se secaron con Na₂SO₄, se filtraron, y se concentraron a presión reducida. El material se utilizó sin purificación adicional. LC-MS: TR = 9,08 min, [M+H]⁺ = 234,0.

15

R. Síntesis del Compuesto intermedio AH: 2,5-diclorobenzo[d]tiazol

20

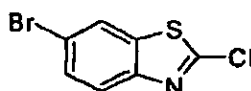


Se añadió cloruro de sulfurilo (10 ml) a 5-cloro-2-mercaptobenzotiazol a 0 °C. Tras completar la adición, se dejó calentar la mezcla de reacción hasta ta. Después de 2 h, la mezcla de reacción se vertió sobre hielo/agua (100 ml). Esta se dejó calentar a ta y se extrajo con (3 x). Los extractos orgánicos combinados se secaron con Na₂SO₄, se filtraron, y se concentraron a presión reducida. El material se utilizó sin purificación adicional. LC-MS: TR = 10,03 min, el compuesto no se ioniza.

25

S. Síntesis del Compuesto intermedio AI: 6-bromo-2-clorobenzo[d]tiazol

30



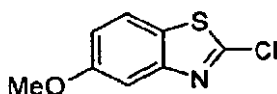
DMF (0,807 ml, 10,4 mmol) se añadió a oxicluro de fósforo (8,10 ml, 86,9 mmol), y la mezcla de reacción se agitó durante 15 min. Se añadió 6-bromobenzo[d]tiazol-2(3H)-ona (2,00 g, 8,69 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 100 °C durante toda la noche. Tras enfriar a ta, la mezcla de reacción se añadió lentamente a una solución de K₂CO₃ (75 g) en agua (200 ml) manteniendo la temperatura por debajo de 35 °C. Se añadió más cantidad de K₂CO₃ para mantener el pH por encima de 10. Tras finalizar la adición, la mezcla se dejó agitar durante 1 h. El sólido se recogió por filtración, se lavó con agua (2 x 25 ml), y se secó al aire. Un secado adicional en un horno de vacío proporcionó 2,06 g (95 %) del producto deseado como un sólido de color marrón. El material se utilizó sin purificación adicional. LC-MS: TR = 9,94 min, el compuesto no se ioniza.

35

40

T. Síntesis del Compuesto intermedio AJ: 2-cloro-5-metoxibenzo[d]tiazol

45

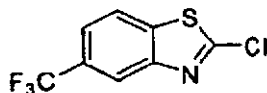


Se añadió cloruro de sulfurilo (1,64 ml) a una solución de 5-metoxi-2-mercaptobenzotiazol en THF (20 ml). Después de agitar durante toda la noche, se añadió hielo/agua. La mezcla de reacción se dejó calentar a ta y se diluyó con EtOAc (100 ml). Esta se lavó con agua (50 ml) y salmuera (50 ml), se secó con Na₂SO₄, se filtraron, y se concentraron a presión reducida. El material se purificó mediante cromatografía en columna (gradiente de 0 a 3% de EtOAc en

hexanos), proporcionando 0,407 g (20 %) del compuesto del título como un sólido de color blanco. LC-MS: TR = 9,05 min, $[M+H]^+$ = 200,0. F_r = 0,38 en EtOAc/Hexano al 10 %.

U. Síntesis del Compuesto intermedio AK: 2-cloro-5-(trifluorometil)benzo[d]tiazol

5



3-Amino-4-bromobenzotrifluoruro (1,00 g, 4,17 mmol) y etil xantato de potasio (1,60 g, 10,0 mmol) se calentaron a 130 °C en DMF (5 ml) durante toda la noche. Tras enfriar a ta, la mezcla de reacción se diluyó con una solución acuosa 1 M de HCl (15 ml) y se agitó a ta durante 30 min más. El sólido resultante se recogió por filtración y se lavó con agua (2 x). El sólido se disolvió en EtOAc, se secó con Na_2SO_4 , se filtraron, y se concentró a presión reducida. Esto proporcionó 0,895 g (91 %) del intermedio 2-mercapto como un sólido de color amarillo. LC-MS: TR = 8,60 min, $[M+H]^+$ = 236,2. El material se suspendió en cloruro de sulfurilo (5 ml) y CH_2Cl_2 (2 ml). Después de 2 h, se añadió agua (20 ml) y la agitación continuó durante 30 min más. La mezcla de reacción se extrajo con EtOAc (3 x), y los extractos combinados se secaron con Na_2SO_4 , se filtraron, y se concentró a presión reducida. Esto proporcionó 0,886 g (98 %) del compuesto del título como un sólido de color crema. LC-MS: TR = 10,12 min, el compuesto no se ioniza.

15

V. Síntesis de los Compuestos intermedios desde AL hasta AW

Los compuestos intermedios desde AL hasta AW (mostrados en la Tabla 4 siguiente) se preparan como se describe para el Compuesto intermedio AK, sustituyendo la 2-haloanilina adecuada.

20

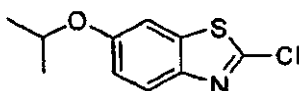
Tabla 4

Compuesto intermedio	R _d	R _e	R _f	R _g	TR HPLC (min)	LC-MS $[M+H]^+$
AK	H	CF ₃	H	H	10,12	*
AL	H	F	H	H	9,16	188,1
AM	i-Pr	H	H	H	10,84	*
AN	CF ₃	H	H	H	10,18	*
AO	OCF ₃	H	H	H	10,37	254,2
AP	F	F	H	H	9,32	*
AS	H	H	F	H	8,91	*
AT	H	H	H	F	9,62	*
AU	F	H	F	H	9,18	206,2
AV	F	H	H	F	9,81	*
AW	Br	H	F	H	10,13	*

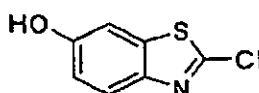
* El compuesto no se ioniza en las condiciones de LC-MS habituales.

W. Síntesis del Compuesto intermedio AX: 2-cloro-6-isopropoxibenzo[d]tiazol

25



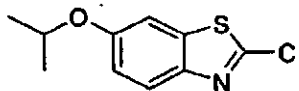
Etapa 1. Síntesis de 2-clorobenzo[d]tiazol-6-ol



30

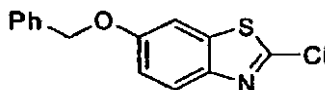
Se añadió cloruro de aluminio (1,98 g, 14,9 mmol) a una solución de 6-metoxi-2-clorobenzotiazol (1,06 g, 5,31 mmol) en tolueno (40 ml), y la mezcla de reacción se calentó a 110 °C. Después de 1 h, la mezcla de reacción se dejó enfriar a ta y se añadió una solución acuosa 1 M de HCl (40 ml). El precipitado resultante se recogió por filtración y se lavó con agua (2 x), solución acuosa saturada de NaHCO₃ (2 x) y agua (2 x). El sólido se secó al aire, proporcionando 0,800 g (81 %) del compuesto del título como un sólido de color marrón. LC-MS: TR = 7,18 min, [M+H]⁺ = 185,9.

Etapa 2. Síntesis de 2-cloro-6-isopropoxibenzo[d]tiazol



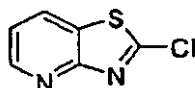
2-clorobenzo[d]tiazol-6-ol (0,800 g, 4,31 mmol), isopropanol (0,36 ml, 4,74 mmol) and trifenilfosfina (1,24 g, 4,74 mmol) se mezclaron en THF (1,4 ml) y se sonicaron. DIAD (0,933 ml, 4,74 mmol) se añadió gota a gota durante ~2 min. Después de 1 h, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El material se purificó mediante cromatografía en columna (gradiente de 0 a 10 % de EtOAc en hexanos), proporcionando 0,894 g (91 %) del compuesto del título como un aceite de color marrón claro. LC-MS: TR = 10,21 min, [M+H]⁺ = 228,0. F_r = 0,50 en EtOAc/Hexano al 10 %.

X Síntesis del Compuesto intermedio AY 6-(benciloxi)-2-clorobenzo[d]tiazol



Bromuro de bencilo (0,921 g, 5,39 mmol) se añadió a una mezcla de 2-clorobenzo[d]tiazol-6-ol (1,00 g, 5,39 mmol) y carbonato de cesio (1,76 g, 5,39 mmol) en CH₃CN (15 ml). Después de 2 h a ta, la mezcla de reacción se calentó a 70 °C durante toda la noche. Tras enfriar a ta, la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (100 ml) y se lavó con agua (3 x 75 ml) y salmuera (75 ml). La capa de EtOAc se secó con Na₂SO₄, se filtraron, y se concentraron a presión reducida. El material se purificó mediante cromatografía en columna (gradiente de 0 a 8 % de EtOAc en hexanos), proporcionando 1,396 g (94 %) del compuesto del título como un sólido de color rojizo y textura cerúlea. LC-MS: TR = 10,51 min, [M+H]⁺ = 275,9. F_r = 0,41 en EtOAc/Hexano al 10 %.

Y. Síntesis del Compuesto intermedio AZ 2-clorotiazolo[4,5-b]piridina



2-Amino-3-bromopiridina (1,0 g, 5,8 mmol) y etil xantato de potasio (2,22 g, 13,9 mmol) se calentaron a 130 °C en DMF (5 ml) durante toda la noche. Tras enfriar a ta, la mezcla de reacción se diluyó con una solución acuosa 1 M de HCl (30 ml) y se agitó a ta durante 1 h más. El sólido resultante se recogió por filtración, se lavó con agua (2 X), y se secó al aire. El material se suspendió en CH₂Cl₂ (2 ml) y se añadió cloruro de sulfonilo (5 ml). Después de 2 h, se añadió agua (30 ml) para descomponer el exceso de cloruro de sulfonilo. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (30 ml) y se lavó con agua (2 x) y salmuera. Se descartó la capa de EtOAc. Los lavados acuosos combinados se llevaron a pH -12 con una solución acuosa 1 N de NaOH y se extrajeron con EtOAc (3 xl). Los extractos combinados de EtOAc se secaron con Na₂SO₄, se filtraron, y se concentraron a presión reducida. Esto proporcionó 0,933 g (95 %) del compuesto del título como un sólido de color amarillo. LC-MS: TR = 5,81 min, [M+H]⁺ = 171,1.

Z. Síntesis de los Compuestos intermedios desde BA hasta BD

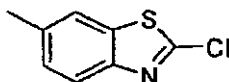
Los compuestos intermedios desde BA hasta BD (mostrados en la Tabla 5 siguiente) se preparan como se describe para el Compuesto intermedio AZ, sustituyendo la 2-amino-3-halopiridina adecuada.

Tabla 5

Compuesto intermedio	R _d	R _e	TR HPLC (min)	LC-MS [M+H] ⁺
BA	CF ₃	H	8,32	239,2

BB	Cl	H	7,73	205,1
BC	Br	H	8,02	248,8
BD	CH3	H	6,97	184,9

AA. Síntesis del Compuesto intermedio BE: 2-cloro-6-meilbenzo[d]tiazol



- 5 Nitrito de t-butilo (3,25 ml, 27,4 mmol) se añadió a una suspensión de cloruro de cobre(II) (2,95 g, 22,0 mmol) en CH₃CN (31 ml). Se añadió 6-metil-2-aminobenzotiazol (3,0 g, 18 mmol) en porciones durante -30 minutos, y la mezcla de reacción se agitó durante toda la noche a ta. La mezcla de reacción se vertió en una solución acuosa de HCl al 20 % (15 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x). Los extractos combinados se secaron con Na₂SO₄, se filtraron, y se concentraron a presión reducida. El material se purificó mediante cromatografía en columna (gradiente de 0 a 10 % de EtOAc en hexanos), proporcionando 2,50 g (74 %) del compuesto del título como un aceite amarillento que solidificó en
- 10 reposo. LC-MS: TR = 9,71 min, [M+H]⁺ = 184,0.

BB. Síntesis de los Compuestos intermedios desde BF hasta BH

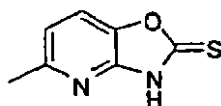
- 15 Los compuestos intermedios desde BF hasta BH (mostrados en la Tabla 5 siguiente) se preparan como se describe para el Compuesto intermedio AK, sustituyendo el 2-aminobenzotiazol adecuado.

Tabla 6

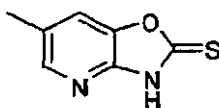
Compuesto intermedio	R _d	R _e	R _f	R _g	TR HPLC (min)	LC-MS [M+H] ⁺
BE	CH3	H	H	H	9,71	184,0
BF	F	H	H	H	9,09	*
BG	CH3	CH3	H	H	10,17	*
BH	CH3SO2	H	H	H	7,17	248,1

* El compuesto no se ioniza en las condiciones de LC-MS habituales.

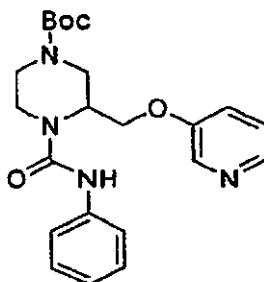
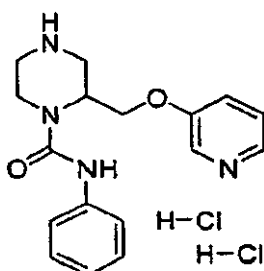
- 20 Compuesto intermedio BI: 5-Metiloxazol[4,5-b]piridin-2(3H)-tione



- 25 Formiato de amonio (1,64 g, 26 mmol) se añadió a una suspensión de Pd(OH)₂ sobre carbono (-20 % Pd, 0,73 g, 1,0 mmol) and 2-nitro-3-hidroxi-6-metilpiridina (2,0 g, 13 mmol) en EtOH (20 ml). La mezcla de reacción se calentó a 70 °C durante 1 h, momento en el que la mezcla de reacción se dejó enfriar a ta y se filtró a través de Celite®. El filtrado se concentró a presión reducida, proporcionando un aceite anaranjado espeso. El material se disolvió en EtOH (25 ml) y se añadieron hidróxido de potasio (0,875 g, 15,6 mmol) y disulfuro de carbono (15 ml). La mezcla de reacción se calentó a temperatura de reflujo durante toda la noche. Tras enfriar a ta, la mezcla resultante se acidificó con HCl 1 N,
- 30 y el sólido resultante se recogió por filtración. El sólido se secó con agua (2 x) y se secó al aire seguido por secado en un horno de vacío a 35 °C. LC-MS: TR = 5,58 min, [M+H]⁺ = 167,0.

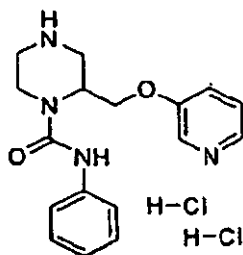
Compuesto intermedio BJ: 6-metiloxazolo[4,5-b]piridin-2(3H)-tiona

- 5 3-Bromo-2-amino-5-metilpiridina (1,0 g, 5,3 mmol), hidróxido de potasio (1,19 g, 21,2 mmol) y polvo de cobre (17 mg, 0,27 mmol) se calentaron a 150 °C en etilenglicol (2,3 ml). Después de 4 h, la mezcla de reacción se dejó enfriar a ta, se añadió disulfuro de carbono (10 ml), y el calentamiento continuó a 70 °C durante toda la noche. Tras enfriar a ta, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida. Se añadió HCl 1 N (20 ml) y el sólido oscuro resultante se recogió por filtración. El sólido se secó con agua (2 x) y se secó al aire seguido por secado en un horno de vacío a 35 °C, proporcionando 0,817 g (93%) del compuesto del título. LC-MS: TR = 4,14 min, [M+H]⁺ = 167,0, -80 % de pureza.
- 10

Ejemplo 2: Diclorhidrato de N-fenil-2-((piridin-3-iloxi)metil)piperazina-1-carboxamida

- 15 *Etapa 1. Síntesis de 4-(fenilcarbamoil)-3-((piridin-3-iloxi)metil)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo.*

- Isocianato de fenilo (41 mg, 0,34 mmol) se añadió a una solución del Compuesto intermedio C (101 mg, 0,34 mmol) en CH₂Cl₂ (5 ml). Después de 1 h, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida, y el material se purificó mediante HPLC (gradiente de 10 a 95 % de MeCN/TFA al 0,1 % en H₂O/TFA al 0,1). Las fracciones deseadas se llevaron hasta pH 12 con NaOH 1 N en H₂O y se extrajeron con EtOAc (3 x 20 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron con Na₂SO₄, se filtraron, y se concentraron a presión reducida. Esto proporcionó 114,5 mg (81 %) del producto deseado como un sólido de color blanco. LC-MS: TR = 8,793 min, [M+H]⁺ = 413,2.
- 20



- 25

Etapa 2. Síntesis de diclorhidrato de N-fenil-2-((piridin-3-iloxi)metil)piperazina-1-carboxamida


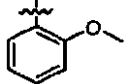


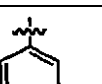



5 HCl 4 M en 1,4-dioxano (6 ml, 24 mmol) se añadió a 4-(fenilcarbamoil)-3-((piridin-3-iloxi)metil)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (114,5 mg, 0,278 mmol). Después de 12 h, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida, proporcionando 105,2 mg (98 %) del compuesto del título como un sólido de color blanco. LC-MS: TR = 5,284 min, [M+H]⁺ = 313,1

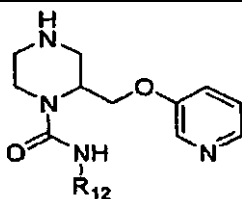
Ejemplo 3-52

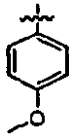
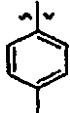
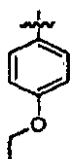
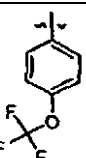
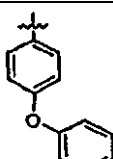
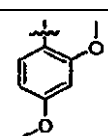
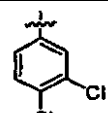
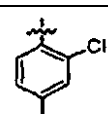
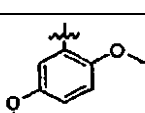
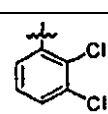
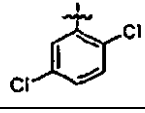
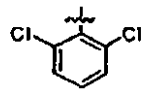
10 Los ejemplos y ejemplos de referencia mostrados en la Tabla 7 siguiente se prepararon por métodos análogos a los descritos para el Ejemplo 2, sustituyendo el isocianato adecuado. Todos los reactivos están comercialmente disponibles salvo que se indique otra cosa. Todos los compuestos se aislaron en forma de sales de diclorhidrato, salvo que se indique otra cosa.

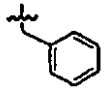
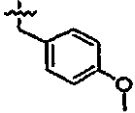
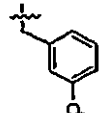
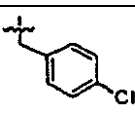
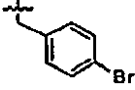

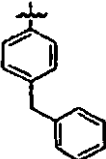
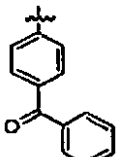

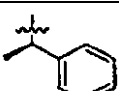
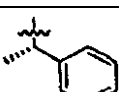
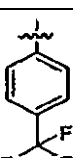
15

Tabla 7

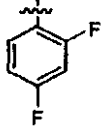
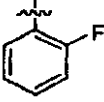
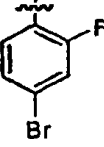
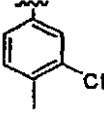
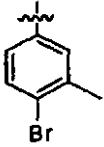
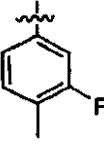
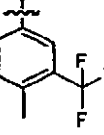
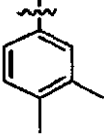
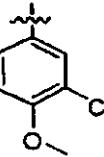
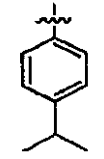
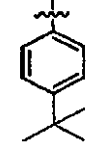
Ejemplo nº	R ₁₂	Nombre IUPAC	TR HPLC (min)	LC-MS [M+H] ⁺
2		Diclorhidrato de N-fenil-2-((piridin-3-iloxi)metil)piperazina-1-carboxamida	5,28	313,1
3		Diclorhidrato de N-(2-metoxifenil)-2-((piridin-3-iloxi)metil)piperazina-1-carboxamida	3,73	343,2
4		Diclorhidrato de N-(3-fluorofenil)-2-((piridin-3-iloxi)metil)piperazina-1-carboxamida	5,54	331,1
5		Diclorhidrato de N-(3-metoxifenil)-2-((piridin-3-iloxi)metil)piperazina-1-carboxamida	3,61	343
6		Diclorhidrato de N-(3-clorofenil)-2-((piridin-3-iloxi)metil)piperazina-1-carboxamida	4,2	346,9
7		Diclorhidrato de N-(4-clorofenil)-2-((piridin-3-iloxi)metil)piperazina-1-carboxamida	4,38	347,1
8		Diclorhidrato de N-(4-bromofenil)-2-((piridin-3-iloxi)metil)piperazina-1-carboxamida	4,48	391
9		Diclorhidrato de N-(4-fluorofenil)-2-((piridin-3-iloxi)metil)piperazina-1-carboxamida	5,43	331,1

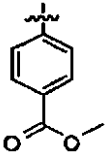
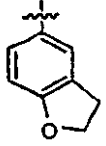
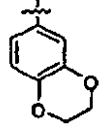
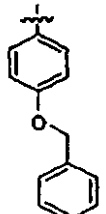
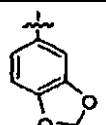
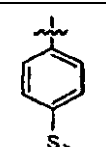
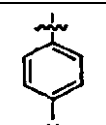
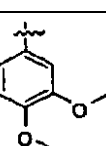


10		Diclorhidrato de N-(4-metoxifenil)-2-((piridin-3-iloxi)metil)piperazina-1-carboxamida	5,26	343,1
11		Diclorhidrato de 2-((piridin-3-iloxi)metil)-N-p-tolilpiperazina-1-carboxamida	3,95	327,1
12		Diclorhidrato de N-(4-etoxifenil)-2-((piridin-3-iloxi)metil)piperazina-1-carboxamida	3,97	357,2
13		Diclorhidrato de 2-((piridin-3-iloxi)metil)-N-(4-(trifluorometoxi)fenil)piperazina-1-carboxamida	4,91	397,1
Ejemplo de referencia 14		Diclorhidrato de N-(4-fenoxifenil)-2-((piridin-3-iloxi)metil)piperazina-1-carboxamida	5,06	405,2
15		Diclorhidrato de N-(2,4-dimetoxifenil)-2-((piridin-3-iloxi)metil)piperazina-1-carboxamida	3,45	373,1
16		Diclorhidrato de N-(3,4-diclorofenil)-2-((piridin-3-iloxi)metil)piperazina-1-carboxamida	4,91	381
17		Diclorhidrato de N-(2,4-diclorofenil)-2-((piridin-3-iloxi)metil)piperazina-1-carboxamida	4,58	381
18		Diclorhidrato de N-(2,5-dimetoxifenil)-2-((piridin-3-iloxi)metil)piperazina-1-carboxamida	3,9	373,2
19		Diclorhidrato de N-(2,3-diclorofenil)-2-((piridin-3-iloxi)metil)piperazina-1-carboxamida	4,44	381,1
20		Diclorhidrato de N-(2,5-diclorofenil)-2-((piridin-3-iloxi)metil)piperazina-1-carboxamida	4,54	381
21		Diclorhidrato de N-(2,6-diclorofenil)-2-((piridin-3-iloxi)metil)piperazina-1-carboxamida	3,61	381

22		Diclorhidrato de N-bencil-2-((piridin-3-iloxi)metil)piperazina-1-carboxamida	3,38	327,1
23		Diclorhidrato de N-(4-metoxibencil)-2-((piridin-3-iloxi)metil)piperazina-1-carboxamida	3,65	357
24		Diclorhidrato de N-(3-metoxibencil)-2-((piridin-3-iloxi)metil)piperazina-1-carboxamida	3,77	357
25		Diclorhidrato de N-(4-clorobencil)-2-((piridin-3-iloxi)metil)piperazina-1-carboxamida	4,28	361,1
26		Diclorhidrato de N-(4-bromobencil)-2-((piridin-3-iloxi)metil)piperazina-1-carboxamida	4,36	405,1
27		Diclorhidrato de N-ciclopentil-2-((piridin-3-iloxi)metil)piperazina-1-carboxamida	3,28	305,2
28		Diclorhidrato de N-(4-bencilfenil)-2-((piridin-3-iloxi)metil)piperazina-1-carboxamida	5,22	403,2
Ejemplo de referencia 29		Diclorhidrato de N-(4-benzoilfenil)-2-((piridin-3-iloxi)metil)piperazina-1-carboxamida	4,7	417,1
30		Diclorhidrato de N-(bifenil-4-il)-2-((piridin-3-iloxi)metil)piperazina-1-carboxamida	5,1	389,2
31		Diclorhidrato de N-((R)-1-feniletil)-2-((piridin-3-iloxi)metil)piperazina-1-carboxamida	3,95	341,0
32		Diclorhidrato de N-((S)-1-feniletil)-2-((piridin-3-iloxi)metil)piperazina-1-carboxamida	3,84	341,0
33		Diclorhidrato de 2-((piridin-3-iloxi)metil)-N-(4-(trifluorometil)fenil)piperazina -1-carboxamida	4,85	381,6

ES 2 498 043 T3

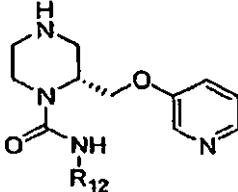
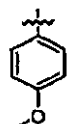
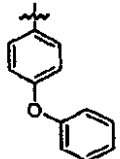
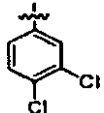
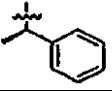
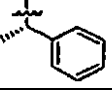
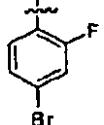
34		Diclorhidrato de N-(2,4-difluorofenil)-2-((piridin-3-iloxi)metil)piperazina-1-carboxamida	3,59	349,5
35		Diclorhidrato de N-(2-fluorofenil)-2-((piridin-3-iloxi)metil)piperazina-1-carboxamida	3,42	331,5
36		Diclorhidrato de N-(4-bromo-2-fluorofenil)-2-((piridin-3-iloxi)metil)piperazina-1-carboxamida	4,45	409,6
37		Diclorhidrato de N-(3-cloro-4-metilfenil)-2-((piridin-3-iloxi)metil)piperazina-1-carboxamida	4,56	361,6
38		Diclorhidrato de N-(4-bromo-3-metilfenil)-2-((piridin-3-iloxi)metil)piperazina-1-carboxamida	4,68	405,6
39		Diclorhidrato de N-(3-fluoro-4-metilfenil)-2-((piridin-3-iloxi)metil)piperazina-1-carboxamida	4,57	345,6
40		Diclorhidrato de N-(4-metil-3-(trifluorometil)fenil)-2-((piridin-3-iloxi)metil)piperazina-1-carboxamida	5,03	395,6
41		Diclorhidrato de N-(3,4-dimetilfenil)-2-((piridin-3-iloxi)metil)piperazina-1-carboxamida	4,34	341,6
42		Diclorhidrato de N-(3-cloro-4-metoxifenil)-2-((piridin-3-iloxi)metil)piperazina-1-carboxamida	4,02	377,6
43		Diclorhidrato de N-(4-isopropilfenil)-2-((piridin-3-iloxi)metil)piperazina-1-carboxamida	4,94	355,6
44		Diclorhidrato de N-(4-tert-butilfenil)-2-((piridin-3-iloxi)metil)piperazina-1-carboxamida	5,28	369,7

45		Diclorhidrato de 4-(2-((piridin-3-iloxi)metil)piperazina-1-carboxamido)benzoato de metilo	3,99	371,1
46		Diclorhidrato de N-(2,3-dihidrobenzofuran-5-il)-2-((piridin-3-iloxi)metil)piperazina-1-carboxamida	3,87	355,1
47		Diclorhidrato de N-(2,3-dihidrobenzob[1,4]dioxin-6-il)-2-((piridin-3-iloxi)metil)piperazina-1-carboxamida	3,90	371,2
Ejemplo de referencia 48		Diclorhidrato de N-(4-(benciloxi)fenil)-2-((piridin-3-iloxi)metil)piperazina-1-carboxamida	5,29	419,2
49		Diclorhidrato de N-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)-2-((piridin-3-iloxi)metil)piperazina-1-carboxamida	3,92	357,1
50		Diclorhidrato de N-(4-(metilthio)fenil)-2-((piridin-3-iloxi)metil)piperazina-1-carboxamida	4,63	359,1
51		Triclorhidrato de N-(4-(dimetilamino)fenil)-2-((piridin-3-iloxi)metil)piperazina-1-carboxamida	2,32	356,1
52		Diclorhidrato de N-(3,4-dimetoxifenil)-2-((piridin-3-iloxi)metil)piperazina-1-carboxamida	2,28	373,1

Ejemplo 53-58

5 Los ejemplos y ejemplos de referencia mostrados en la Tabla 8 siguiente se prepararon por métodos análogos a los descritos para el Ejemplo 2, sustituyendo el Compuesto intermedio C₁ por el Compuesto intermedio C₂ y sustituyendo el isocianato adecuado. Todos los reactivos están comercialmente disponibles salvo que se indique otra cosa. Todos los compuestos se aislaron en forma de sales de diclorhidrato, salvo que se indique otra cosa.

Tabla 8

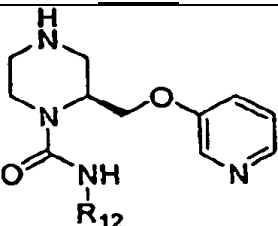
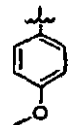
				
Ejemplo nº	R ₁₂	Nombre IUPAC	TR HPLC (min)	LC-MS [M+H] ⁺
53		Diclorhidrato de (R)-N-(4-metoxifenil)-2-((piridin-3-iloxi)metil)piperazina-1-carboxamida	3,43	343,0
Ejemplo de referencia 54		Diclorhidrato de (R)-N-(4-fenoxifenil)-2-((piridin-3-iloxi)metil)piperazina-1-carboxamida	5,10	405,0
55		Diclorhidrato de (R)-N-(3,4-diclorofenil)-2-((piridin-3-iloxi)metil)piperazina-1-carboxamida	4,92	380,9
56		Diclorhidrato de (R)-N-((R)-1-feniletil)-2-((piridin-3-iloxi)metil)piperazina-1-carboxamida	3,93	341,0
57		Diclorhidrato de (R)-N-((S)-1-feniletil)-2-((piridin-3-iloxi)metil)piperazina-1-carboxamida	3,91	341,1
58		Diclorhidrato de (R)-N-(4-bromo-2-fluorofenil)-2-((piridin-3-iloxi)metil)piperazina-1-carboxamida	5,04	408,8

Ejemplo 59-63

- 5 Los ejemplos y ejemplos de referencia mostrados en la Tabla 9 siguiente se prepararon por métodos análogos a los descritos para el Ejemplo 2, sustituyendo el Compuesto intermedio C_{II} por el Compuesto intermedio C y sustituyendo el isocianato adecuado. Todos los reactivos están comercialmente disponibles salvo que se indique otra cosa. Todos los compuestos se aislaron en forma de sales de diclorhidrato, salvo que se indique otra cosa.

10

Tabla 9

				
Ejemplo nº	R ₁₂	Nombre IUPAC	TR HPLC (min)	LC-MS [M+H] ⁺
59		Diclorhidrato de (S)-N-(4-metoxifenil)-2-((piridin-3-iloxi)metil)piperazina-1-carboxamida	3,45	343,1



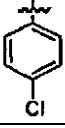
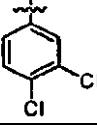
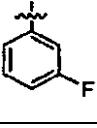

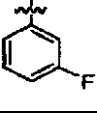
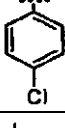
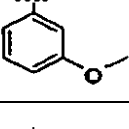
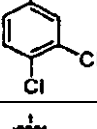
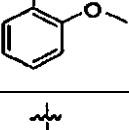
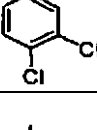
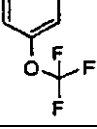
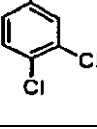
Ejemplo de referencia 60		Diclorhidrato de (S)-N-(4-fenoxifenil)-2-((piridin-3-iloxi)metil)piperazina-1-carboxamida	5,11	405,0
61		Diclorhidrato de (S)-N-(3,4-diclorofenil)-2-((piridin-3-iloxi)metil)piperazina-1-carboxamida	4,94	380,9
62		Diclorhidrato de (S)-N-((R)-1-feniletíl)-2-((piridin-3-iloxi)metil)piperazina-1-carboxamida	3,92	341,1
63		Diclorhidrato de (S)-N-((S)-1-feniletíl)-2-((piridin-3-iloxi)metil)piperazina-1-carboxamida	3,94	341,1

Ejemplos de referencia 64-74

- 5 Los ejemplos de referencia mostrados en la Tabla 10 siguiente se prepararon por métodos análogos a los descritos para el Ejemplo 2, usando los Compuestos intermedios D-J en lugar del Compuesto intermedio C, según sea apropiado, y sustituyendo el isocianato adecuado. Todos los reactivos están comercialmente disponibles salvo que se indique otra cosa. Todos los compuestos se aislaron en forma de sales de clorhidrato.

Tabla 10

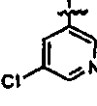
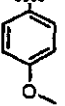
Ejemplo de referencia nº	Ar	R ₁₂	Nombre IUPAC	TR HPLC (min)	LC-MS [M+H] ⁺
64			Clorhidrato de N-(4-metoxifenil)-2-(fenoximetil)piperazina-1-carboxamida	4,89	342,2
65			Clorhidrato de 2-((4-metoxifenoxi)metil)-N-(4-metoxifenil)piperazina-1-carboxamida	4,91	372,2
66			Clorhidrato de N-(4-clorofenil)-2-((4-metoxifenoxi)metil)piperazina-1-carboxamida	5,47	376,1
67			Clorhidrato de 2-((4-clorofenoxi)metil)-N-(4-metoxifenil)piperazina-1-carboxamida	5,40	376,1

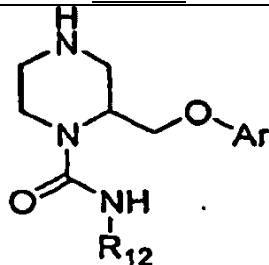
68			Clorhidrato de 2-((4-clorofenoxi)metil)-N-(4-clorofenil)piperazina-1-carboxamida	5,81	380,1
69			Clorhidrato de 2-((4-clorofenoxi)metil)-N-(3,4-diclorofenil)piperazina-1-carboxamida	6,12	414
70			Clorhidrato de 2-((3-fluorofenoxi)metil)-N-(4-metoxifenil)piperazina-1-carboxamida	4,90	360,1
71			Clorhidrato de N-(4-clorofenil)-2-((3-fluorofenoxi)metil)piperazina-1-carboxamida	5,54	364,1
72			Clorhidrato de N-(3,4-diclorofenil)-2-((3-metoxifenoxi)metil)piperazina-1-carboxamida	6,13	410,0
73			Clorhidrato de N-(3,4-diclorofenil)-2-((2-metoxifenoxi)metil)piperazina-1-carboxamida	6,16	410,1
74			Clorhidrato de N-(3,4-diclorofenil)-2-((4-(trifluorometoxi)fenoxi)metil)piperazina-1	6,67	464,0

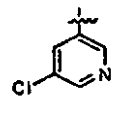
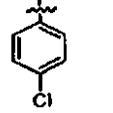
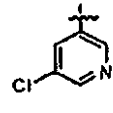
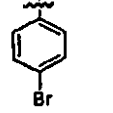
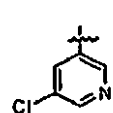
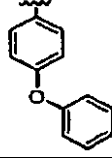
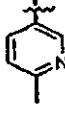
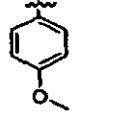
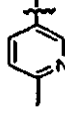
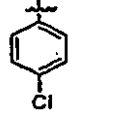
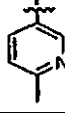
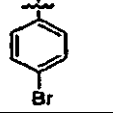
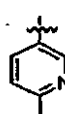
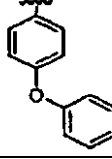
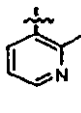
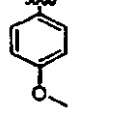
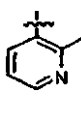
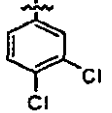
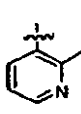
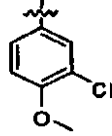
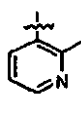
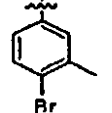
Ejemplo 75-86

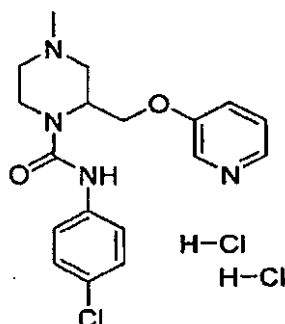
- 5 Los ejemplos y ejemplos de referencia mostrados en la Tabla 11 siguiente se prepararon por métodos análogos a los descritos para el Ejemplo 2, usando los Compuestos intermedios K-M en lugar del Compuesto intermedio C, según sea apropiado, y sustituyendo el isocianato adecuado. Todos los reactivos están comercialmente disponibles salvo que se indique otra cosa. Todos los compuestos se aislaron en forma de sales de diclorhidrato.

Tabla 11

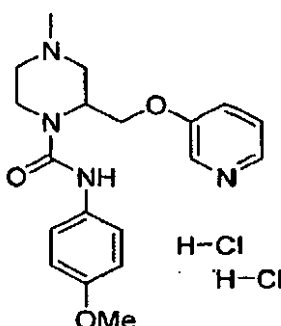
Ejemplo nº	Ar	R ₁₂	Nombre IUPAC	TR HPLC (min)	LC-MS [M+H] ⁺
75			Diclorhidrato de 2-((5-cloropiridin-3-iloxi)metil)-N-(4-metoxifenil)piperazina-1-carboxamida	4,63	377,1



76			Diclorhidrato de N-(4-clorofenil)-2-((5-cloropiridin-3-iloxi)metil)piperazina-1-carboxamida	5,21	381
77			Diclorhidrato de N-(4-bromofenil)-2-((5-cloropiridin-3-iloxi)metil)piperazina-1-carboxamida	5,24	425
Ejemplo de referencia 78			Diclorhidrato de 2-((5-cloropiridin-3-iloxi)metil)-N-(4-fenoxifenil)piperazina-1-carboxamida	5,77	439,1
79			Diclorhidrato de N-(4-metoxifenil)-2-((6-metilpiridin-3-iloxi)metil)piperazina-1-carboxamida	3,08	357,1
80			N-(4-clorofenil)-2-((6-metilpiridin-3-iloxi)metil)piperazina-1-carboxamida	4,08	361,1
81			Diclorhidrato de N-(4-bromofenil)-2-((6-metilpiridin-3-iloxi)metil)piperazina-1-carboxamida	4,24	405,1
Ejemplo de referencia 82			Diclorhidrato de 2-((6-metilpiridin-3-iloxi)metil)-N-(4-fenoxifenil)piperazina-1-carboxamida	4,89	419,1
83			Diclorhidrato de N-(4-metoxifenil)-2-((2-metilpiridin-3-iloxi)metil)piperazina-1-carboxamida	2,32	357,1
84			Diclorhidrato de N-(3,4-diclorofenil)-2-((2-metilpiridin-3-iloxi)metil)piperazina-1-carboxamida	4,42	395,0
85			Diclorhidrato de N-(3-cloro-4-metoxifenil)-2-((2-metilpiridin-3-iloxi)metil)piperazina-1-carboxamida	3,50	391,1
86			Diclorhidrato de N-(4-bromo-3-metilfenil)-2-((2-metilpiridin-3-iloxi)metil)piperazina-1-carboxamida	4,25	419,1

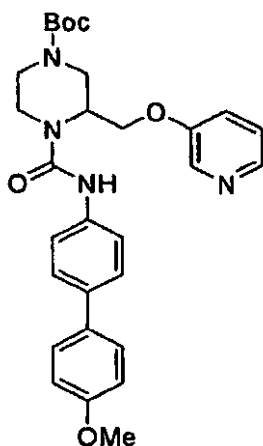
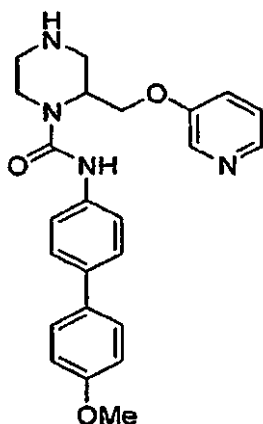
Ejemplo 87: Diclorhidrato de N-(4-clorofenil)-4-metil-2-((piridin-3-iloxi)metil)piperazina-1-carboxamida

5 Diclorhidrato de N-(4-clorofenil)-2-((piridin-3-iloxi)metil)piperazina-1-carboxamida (preparado como se describe en el Ejemplo 7) (141 mg, 0,335 mmol) se disolvió en formaldehído (solución acuosa al 37 %, 1 ml) y ácido fórmico (1 ml) y se calentó a 60 °C. Después de 16 h, la mezcla de reacción se llevó a pH 12 con NaOH 1N y se extrajo con CH₂Cl₂ (3 x 10 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron con Na₂SO₄, se filtraron, y se concentraron a presión reducida. El material se purificó mediante HPLC (gradiente de 5 a 30 % de MeCN/TFA al 0,1 % en H₂O/TFA al 0,1).
 10 Las fracciones orgánicas deseadas se concentraron a presión reducida, se disolvieron en MeOH (1 ml) y se trataron con HCl 4 M en 1,4-dioxano. La mezcla se concentró a presión reducida, proporcionando 10,3 mg (7 %) del compuesto del título como un sólido de color blanco. LC-MS: TR = 4,48 min, [M+H]⁺ = 361,1.

Ejemplo 88: Diclorhidrato de N-(4-metoxifenil)-4-metil-2-((piridin-3-iloxi)metil)piperazina-1-carboxamida

15 Diclorhidrato de N-(4-metoxifenil)-2-((piridin-3-iloxi)metil)piperazina-1-carboxamida (preparado como se describe en el Ejemplo 10) (123 mg, 0,295 mmol), se disolvió en formaldehído (solución acuosa al 37 %, 1 ml) y ácido fórmico (1 ml) y se calentó a 60 °C. Después de 16 h, la mezcla de reacción se llevó a pH 12 con NaOH 1N y se extrajo con CH₂Cl₂ (3 x 10 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron con Na₂SO₄, se filtraron, y se concentraron a presión reducida. El material se purificó mediante HPLC (gradiente de 5 a 30 % de MeCN/TFA al 0,1 % en H₂O/TFA al 0,1).
 20 Las fracciones orgánicas deseadas se concentraron a presión reducida, se disolvieron en MeOH (1 ml) y se trataron con HCl 4 M en 1,4-dioxano. La mezcla se concentró a presión reducida, proporcionando 16,2 mg (13%) del compuesto del título como un sólido de color crema. LC-MS: TR = 3,59 min, [M+H]⁺ = 357,1.
 25

Ejemplo 89: N-(4'-metoxibifenil-4-il)-2-((piridin-3-iloxi)metil)piperazina-1-carboxamida

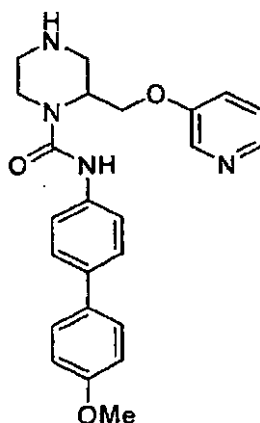


5

Etapa 1. Síntesis de 4-(4'-metoxibifenil-4-ilcarbamoil)-3-((piridin-3-iloxi)metil)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo.

[1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno] dicloropaladio (II) complejo en diclorometano (1:1) (8,3 mg, 0,010 mmol) se añadió a una mezcla de 4-(4-bromofenilcarbamoil)-3-((piridin-3-iloxi)metil)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (100 mg, 0,204 mmol, preparado como en el Ejemplo 2, Etapa 1), ácido (4-metoxifenil)borónico (61,9 mg, 0,407 mmol) y carbonato de sodio (42,4 mg, 0,407 mmol) en tolueno (4 ml), 1,4-dioxano (1 ml), y agua (1 ml). La mezcla de reacción se calentó a 80 °C durante 3 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se filtró a través de Celite® y se concentró a presión reducida, y se purificó mediante HPLC (gradiente de 10 a 90 % de MeCN/TFA al 0,1 % en H₂O/TFA al 0,1). Esto proporcionó 114,9 mg (89 %, pureza >90 %) de la sal de TFA del producto deseado, como un aceite espeso amarronado. LC-MS: TR = 8,69 min, [M+H]⁺ = 519,2.

15



Etapa 2. Síntesis de N-(4'-metoxibifenil-4-il)-2-((piridin-3-iloxi)metil)piperazina-1-carboxamida

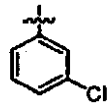
- 5 HCl 4 M en 1,4-dioxano (6 ml, 24 mmol) se añadió a una solución de 4-(4'-metoxibifenil-4-ilcarbamoi)-3-((piridin-3-iloxi)metil)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (114,9 mg, 0,182 mmol) en MeOH (1 ml). Después de 2 h, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida, y el material se purificó mediante HPLC (gradiente de 5 a 50 % de MeCN/TFA al 0,1 % en H₂O/TFA al 0,1). Las fracciones deseadas se llevaron hasta pH 12 con NaOH 1 N en H₂O y se extrajeron con EtOAc (3 x). Los extractos orgánicos combinados se secaron con Na₂SO₄, se filtraron, y se concentraron a presión reducida. Esto proporcionó 28,6 mg (38 %) del producto deseado como un sólido de color blanco. LC-MS: TR = 4,97 min, [M+H]⁺ = 419,2.

Ejemplo 90-92

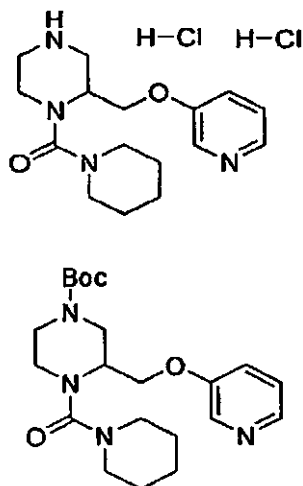
- 15 Los ejemplos mostrados en la Tabla 12 siguiente se prepararon por métodos análogos a los descritos para el Ejemplo 89, sustituyendo el ácido borónico adecuado. Todos los reactivos están comercialmente disponibles salvo que se indique otra cosa.

Tabla 12

Ejemplo nº	R _d	Nombre IUPAC	TR HPLC (min)	LC-MS [M+H] ⁺
89		N-(4'-metoxibifenil-4-il)-2-((piridin-3-iloxi)metil)piperazina-1-carboxamida	4,97	419,2
90		N-(3'-metoxibifenil-4-il)-2-((piridin-3-iloxi)metil)piperazina-1-carboxamida	5,1	419,2
91		N-(4'-clorobifenil-4-il)-2-((piridin-3-iloxi)metil)piperazina-1-carboxamida	5,46	423,1

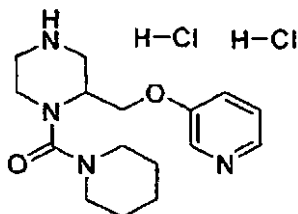
92		N-(3'-clorobifenil-4-il)-2-((piridin-3-iloxi)metil)piperazina-1-carboxamida	5,46	423,1
----	-----------------------------------------------------------------------------------	-----------------------------------------------------------------------------	------	-------

Ejemplo 93: Diclorhidrato de piperidin-1-il(2-((piridin-3-iloxi)metil)piperazin-1-il)metanona



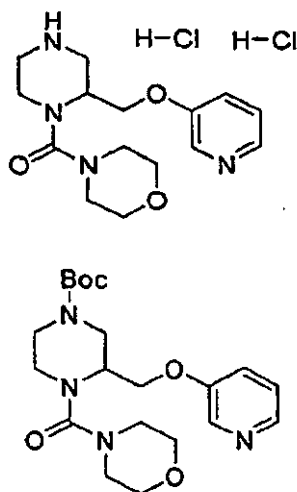
5 *Etapa 1. Síntesis de 4-(piperidina-1-carbonil)-3-((piridin-3-iloxi)metil)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo.*

Una solución del Compuesto intermedio N (108,5 mg, 0,280 mmol), piperidina (47,7 mg, 0,560 mmol) y trietilamina (0,078 ml, 0,56 mmol) en MeCN (4 ml) se calentó a hasta 70 °C. Después de 12 horas, se añadió piperidina (1 ml) y el calentamiento continuó a 70 °C. Después de 24 h más, Cs₂CO₃ (0,182 g, 0,560 mmol) se añadió, y el calentamiento continuó a 70 °C durante 72 h. Tras enfriar a ta, la mezcla de reacción se filtró, se concentró a presión reducida y se purificó mediante HPLC (gradiente de 10 a 95 % de MeCN/TFA al 0,1 % en H₂O/TFA al 0,1). Esto proporcionó 43,0 mg (30 %) de la sal de TFA del producto deseado. LC-MS: TR = 7,53 min, [M+H]⁺ = 405,2.

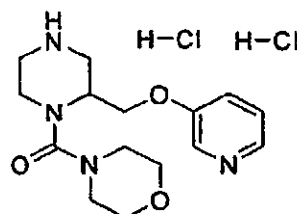


15 *Etapa 2. Síntesis de diclorhidrato de piperidin-1-il(2-((piridin-3-iloxi)metil)piperazin-1-il)metanona*

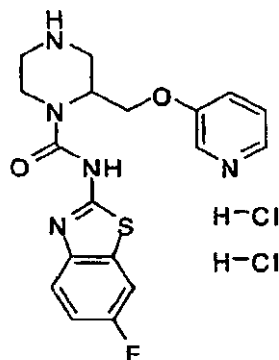
HCl 4 M en 1,4-dioxano (6 ml, 24 mmol) se añadió a una solución de sal de TFA de 4-(piperidina-1-carbonil)-3-((piridin-3-iloxi)metil)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (43,0 mg, 0,083 mmol) en MeOH (1 ml). Después de 12 h, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida, proporcionando 31,3 mg (100 %) del compuesto del título como un sólido de color blanco. LC-MS: TR = 3,34 min, [M+H]⁺ = 305,2.

Ejemplo 94: Diclorhidrato de morfolino(2-((piridin-3-iloxi)metil)piperazin-1-il)metanona*Etapa 1. Síntesis de 4-(morfolina-4-carbonil)-3-((piridin-3-iloxi)metil)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo.*

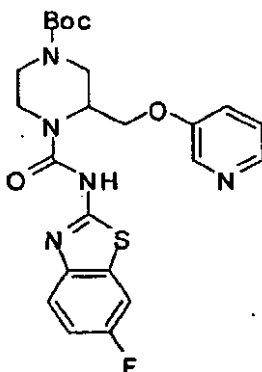
5 Una solución del Compuesto intermedio N (87,5 mg, 0,226 mmol) y morfolina (196 mg, 2,26 mmol) en THF (5 ml) se calentó a hasta 70 °C. Después de 7 días, la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (20 ml). Las fracciones orgánicas se lavaron con agua (3 x 15 ml) y salmuera (15 ml), se secó con Na₂SO₄, se filtraron, y se concentraron a presión reducida. El material se purificó mediante HPLC (gradiente de 5 a 50 % de MeCN/TFA al 0,1 % en H₂O/TFA al 0,1). Esto proporcionó 20,0 mg (17 %) de la sal de TFA del producto deseado. LC-MS: TR = 6,02 min, [M+H]⁺ = 407,2.

*Etapa 2. Síntesis de diclorhidrato de morfolino(2-((piridin-3-iloxi)metil)piperazin-1-il)metanona*

15 HCl 4 M en 1,4-dioxano (6 ml, 24 mmol) se añadió a una solución de sal de TFA de 4-(morfolina-4-carbonil)-3-((piridin-3-iloxi)metil)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (20,0 mg, 0,038 mmol) en MeOH (1 ml). Después de 1 h, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida, proporcionando 14,5 mg (99 %) del producto deseado. LC-MS: TR = 1,49 min, [M+H]⁺ = 307,1.

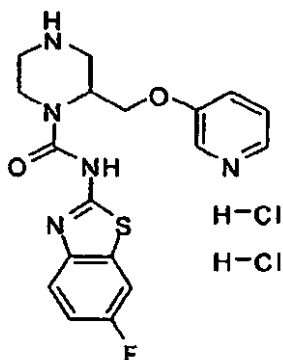
Ejemplo 95: Diclorhidrato de N-(6-fluorobenzo[d]tiazol-2-il)-2-((piridin-3-iloxi)metil)piperazina-1-carboxamida

Etapa 1. Síntesis de 4-(6-fluorobenzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3-((piridin-3-iloxi)metil)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo.



5 2-Amino-6-fluorobenzotiazol (66 mg, 0,392 mmol) se añadió a una suspensión de hidruro de sodio (dispersión al 60 % en aceite mineral, 16 mg, 0,392 mmol) en THF (2 ml). Después de 5 min, una solución del Compuesto intermedio N (138 mg, 0,356 mmol) en THF (2 ml) se añadió, y la mezcla de reacción se calentó a 70 °C. Después de 4 h, la mezcla de reacción se diluyó con H₂O (20 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 20 ml). Los extractos combinados se lavaron y se secaron con Na₂SO₄, se filtraron, y se concentraron a presión reducida. El material se purificó mediante HPLC (gradiente de 10 a 90 % de MeCN/TFA al 0,1 % en H₂O/TFA al 0,1). Esto proporcionó 122 mg (57 %) de la sal de TFA del compuesto del título. LC-MS: TR = 8,33 min, [M+H]⁺ = 488,1.

15 Etapa 2. Síntesis de diclorhidrato de N-(6-fluorobenzo[d]tiazol-2-il)-2-((piridin-3-iloxi)metil)piperazina-1-carboxamida

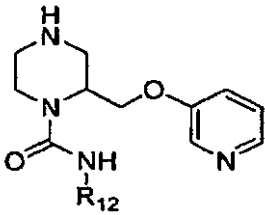
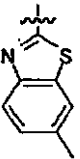
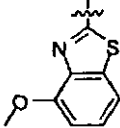
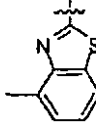


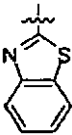
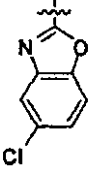
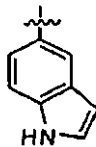


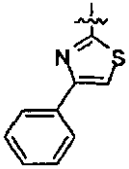
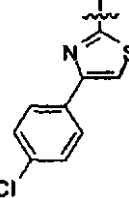
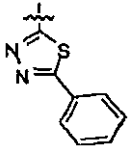
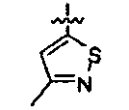
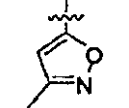
20 HCl 4 M en 1,4-dioxano (6 ml, 24 mmol) se añadió a una solución de sal de TFA de 4-(6-fluorobenzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3-((piridin-3-iloxi)metil)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (122 mg, 0,203 mmol) en MeOH (1 ml). Después de 1 h, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida, proporcionando 83,9 mg (90 %) del compuesto del título como un sólido de color blanco. LC-MS: TR = 4,61 min, [M+H]⁺ = 388,1.

Ejemplo 96-108

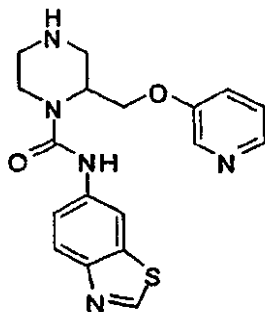
25 Los ejemplos mostrados en la Tabla 13 siguiente se prepararon por métodos análogos a los descritos para el Ejemplo 95, sustituyendo la amina adecuada. Todos los reactivos están comercialmente disponibles salvo que se indique otra cosa. Todos los compuestos se aislaron en forma de sales de diclorhidrato, salvo que se indique otra cosa.

Tabla 13

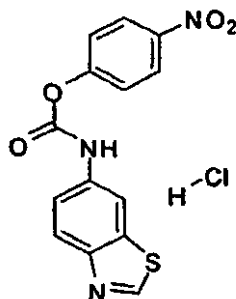
				
Ejemplo nº	R ¹²	Nombre IUPAC	TR HPLC (min)	LC-MS [M+H] ⁺
96		Diclorhidrato de N-(6-metilbenzo[d]tiazol-2-il)-2-((piridin-3-iloxi)metil)piperazina-1-carboxamida	4,79	384,1
97		Diclorhidrato de N-(4-metoxibenzo[d]tiazol-2-il)-2-((piridin-3-iloxi)metil)piperazina-1-carboxamida	4,40	400,1
98		Diclorhidrato de N-(4-metilbenzo[d]tiazol-2-il)-2-((piridin-3-iloxi)metil)piperazina-1-carboxamida	4,57	384,1
99		Diclorhidrato de N-(6-clorobenzo[d]tiazol-2-il)-2-((piridin-3-iloxi)metil)piperazina-1-carboxamida	5,10	404,1
100		Diclorhidrato de N-(6-metoxibenzo[d]tiazol-2-il)-2-((piridin-3-iloxi)metil)piperazina-1-carboxamida	4,64	400,1
101		Diclorhidrato de N-(benzo[d]tiazol-2-il)-2-((piridin-3-iloxi)metil)piperazina-1-carboxamida	4,46	370,1
102		Diclorhidrato de N-(5-clorobenzo[d]oxazol-2-il)-2-((piridin-3-iloxi)metil)piperazina-1-carboxamida	4,90	388,2
103		Diclorhidrato de N-(H-indol-5-il)-2-((piridin-3-iloxi)metil)piperazina-1-carboxamida	1,44	352,1

104		Diclorhidrato de N-(4-feniltiazol-2-il)-2-((piridin-3-iloxi)metil)piperazina-1-carboxamida	5,08	396,1
105		Diclorhidrato de N-(4-(4-clorofenil)tiazol-2-il)-2-((piridin-3-iloxi)metil)piperazina-1-carboxamida	5,59	430,1
106		Diclorhidrato de N-(5-fenil-1,3,4-thiadiazol-2-il)-2-((piridin-3-iloxi)metil)piperazina-1-carboxamida	4,79	397,1
107		Diclorhidrato de N-(3-metilisotiazol-5-il)-2-((piridin-3-iloxi)metil)piperazina-1-carboxamida	2,81	334,1
108		Diclorhidrato de N-(3-metilisoxazol-5-il)-2-((piridin-3-iloxi)metil)piperazina-1-carboxamida	2,89	318,1

Ejemplo 109: N-(benzo[d]tiazol-6-il)-2-((piridin-3-iloxi)metil)piperazina-1-carboxamida

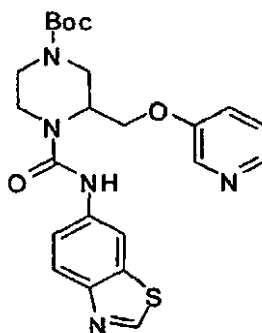


5 Etapa 1. Síntesis del clorhidrato de benzo[d]tiazol-6-ilcarbamato de 4-nitrofenilo.



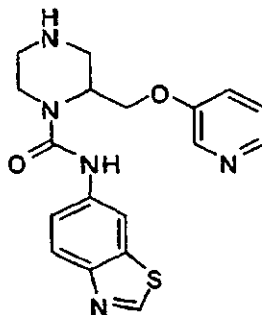
10 6-Aminobenzotiazol (100 mg, 0,666 mmol) y cloroformiato de p-nitrofenilo (148 mg, 0,733 mmol) se agitaron a ta en CH_2Cl_2 (5 ml) durante toda la noche. El sólido resultante se recogió por filtración, proporcionando 183 mg (81 %) del compuesto del título. LC-MS: TR = 8,17 min, $[\text{M}+\text{H}]^+ = 316,0$.

Etapla 2. Síntesis de 4-(benzo[d]tiazol-6-ilcarbamoil)-3-((piridin-3-iloxi)metil)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo



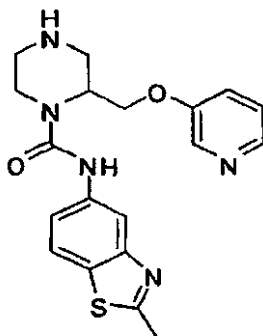
- 5 Clorhidrato de benzo[d]tiazol-6-ilcarbamoil de 4-nitrofenilo (143 mg, 0,409 mmol), Compuesto intermedio C (100 mg, 0,341 mmol) y trietilamina (0,048 ml, 0,341 mmol) se agitaron en CH₂Cl₂ (5 ml). Después de 2 h, la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (30 ml) y se lavó con NaOH 1 N (3 x 20 ml) y salmuera (20 ml), se secó con Na₂SO₄, se filtraron, y se concentraron a presión reducida. El material se purificó mediante HPLC (gradiente de 10 a 90 % de MeCN/TFA al 0,1 % en H₂O/TFA al 0,1). Esto proporcionó 154 mg (65 %) de la sal de di-TFA del compuesto del título. LC-MS: TR = 6,88 min, [M+H]⁺ = 470,2.
- 10

Etapla 3. Síntesis de N-(benzo[d]tiazol-6-il)-2-((piridin-3-iloxi)metil)piperazina-1-carboxamida



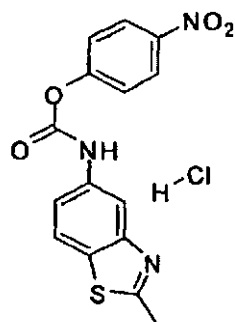
- 15 HCl 4 M en 1,4-dioxano (6 ml, 24 mmol) se añadió a una solución de sal de di-TFA de 4-(benzo[d]tiazol-6-ilcarbamoil)-3-((piridin-3-iloxi)metil)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (154 mg, 0,221 mmol) en MeOH (1 ml). Después de agitar durante toda la noche, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida, se disolvió en NaOH 1 N, y se extrajo con EtOAc (3 x). Los extractos combinados se secaron con Na₂SO₄, se filtraron, y se concentraron a presión reducida, proporcionando 69,5 mg (85 %) del compuesto del título como un sólido de color crema. LC-MS: TR = 3,62 min, [M+H]⁺ = 370,1.
- 20

Ejemplo 110: Clorhidrato de N-(2-metilbenzo[d]tiazol-5-il)-2-((piridin-3-iloxi)metil)piperazina-1-carboxamida



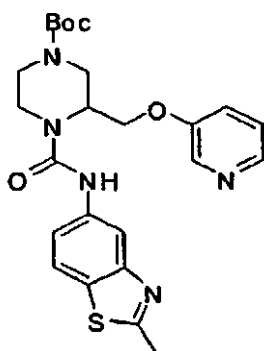
25

Etapa 1. Síntesis de clorhidrato de 2-metilbenzo[d]tiazol-5-ilcarbamato de 4-nitrofenilo.



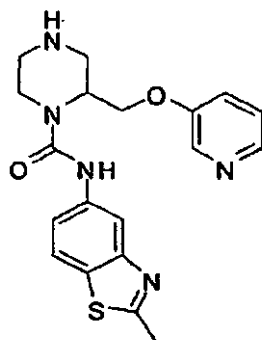
5 Diclorhidrato de 5-amino-2-metilbenzotiazol (530 mg, 2,23 mmol) se disolvió en NaOH 1 N (10 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 20 ml). Los extractos combinados se secaron con Na₂SO₄, se filtraron, y se concentraron a presión reducida. El material se disolvió en CH₂Cl₂ (10 ml), cloruro de p-nitrofenilo (586 mg, 2,91 mmol), y la mezcla de reacción se agitó durante toda la noche a ta. El sólido resultante se recogió por filtración, se lavó con CH₂Cl₂, y se secó a vacío. Esto proporcionó 853 mg del compuesto del título contaminado con parte de 5-amino-2-metilbenzotiazol. LC-MS: TR = 8,49 min, [M+H]⁺ = 330,0.

10 *Etapa 2. Síntesis de 4-(2-metilbenzo[d]tiazol-5-ilcarbamoyl)-3-((piridin-3-iloxi)metil)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo.*



15 Clorhidrato de 2-metilbenzo[d]tiazol-5-ilcarbamato de 4-nitrofenilo (149 mg, 0,409 mmol), Compuesto intermedio C (100 mg, 0,341 mmol) y trietilamina (0,058 ml, 0,409 mmol) se agitaron en CH₂Cl₂ (5 ml). Después de 2 h, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida y se purificó mediante HPLC (gradiente de 10 a 90 % de MeCN/TFA al 0,1 % en H₂O/TFA al 0,1). Esto proporcionó 129,9 mg (54 %) de la sal de di-TFA del compuesto del título. LC-MS: TR = 7,22 min, [M+H]⁺ = 484,2.

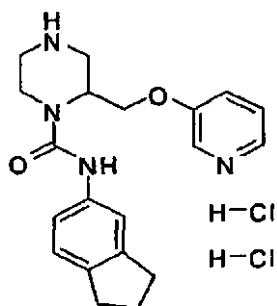
20 *Etapa 3. Síntesis de clorhidrato de N-(2-metilbenzo[d]tiazol-5-il)-2-((piridin-3-iloxi)metil)piperazina-1-carboxamida*



25 HCl 4 M en 1,4-dioxano (6 ml, 24 mmol) se añadió a una solución de sal de di-TFA de 4-(2-metilbenzo[d]tiazol-5-ilcarbamoyl)-3-((piridin-3-iloxi)metil)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (129,9 mg, 0,183 mmol) en MeOH (1 ml). Después de 1 h, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida y se purificó mediante

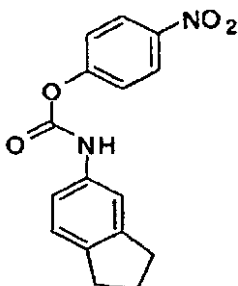
HPLC (gradiente de 5 a 50 % de MeCN/TFA al 0,1 % en H₂O/TFA al 0,1). Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se llevaron a pH 12 con NaOH 1 N y se extrajeron con EtOAc (3 x). Los extractos orgánicos combinados se secaron con Na₂SO₄, se filtraron, y se concentró a presión reducida. El material se disolvió en MeOH (1 ml) y se añadió HCl 4 M en 1,4-dioxano (1 equiv. HCl, 0,028 ml). La mezcla se concentró a presión reducida para obtener 44,6 mg (58 %) del compuesto del título en forma de sal de clorhidrato. LC-MS: TR = 4,22 min, [M+H]⁺ = 384,1.

Ejemplo 111: Diclorhidrato de N-(2,3-dihidro-1H-inden-5-il)-2-((piridin-3-iloxi)metil)piperazina-1-carboxamida



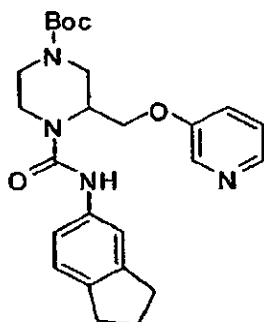
10

Etapa 1. Síntesis de 2,3-dihidro-1H-inden-5-ilcarbamato de 4-nitrofenilo.



15 5-Aminoindano (212 mg, 1,59 mmol) se disolvió en CH₂Cl₂ (10 ml), cloroformiato de p-nitrofenilo (417 mg, 2,07 mmol), y la mezcla de reacción se agitó durante toda la noche a ta. El sólido se eliminó por filtración (se descartó), y el filtrado se concentró a presión reducida. Esto proporcionó el compuesto del título como un sólido de color gris con una pureza aproximada del 50 % que se utilizó sin purificación adicional. LC-MS: TR = 9,98 min, [M+H]⁺ = 299,1.

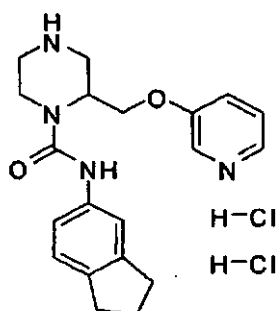
20 *Etapa 2. Síntesis de 4-(2,3-dihidro-1H-inden-5-ilcarbamoi)-3-((piridin-3-iloxi)metil)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo.*



25 2,3-Dihidro-1H-inden-5-ilcarbamato de 4-nitrofenilo (122 mg, 0,409 mmol), Compuesto intermedio C (100 mg, 0,341 moles) y trietilamina (0,057 ml, 0,409 mmol) se agitaron en CH₂Cl₂ (5 ml). Después de 2 h, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida y se purificó mediante HPLC (gradiente de 10 a 90 % de MeCN/TFA al 0,1 % en H₂O/TFA al 0,1). Esto proporcionó 62 mg (32 %) de la sal de TFA del compuesto del título. LC-MS: TR = 8,57 min, [M+H]⁺ = 453,2.

30

Etapa 3. Síntesis de clorhidrato de N-(2,3-dihidro-1H-inden-5-il)-2-((piridin-3-iloxi)metil)piperazina-1-carboxamida



- 5 HCl 4 M en 1,4-dioxano (6 ml, 24 mmol) se añadió a una solución de sal de TFA de 4-(2,3-dihidro-1H-inden-5-ilcarbamoyl)-3-((piridin-3-iloxi)metil)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (62,6 mg, 0,110 mmol) en MeOH (1 ml). Después de 1 h, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida y se purificó mediante HPLC (gradiente de 5 a 50 % de MeCN/TFA al 0,1 % en H₂O/TFA al 0,1). Las fracciones que contenían el producto deseado se concentraron a presión reducida. El material se disolvió en MeOH (1 ml) y se trató con HCl 4 M en
- 10 1,4-dioxano (6 ml). La mezcla se concentró a presión reducida para obtener 30,7 mg (65 %) del compuesto. LC-MS: TR = 4,79 min, [M+H]⁺ = 353,2.

Ejemplos 112 - 115

- 15 Los Ejemplos 112 -115 se prepararon como se describe para el Ejemplo 111, sustituyendo las aminas adecuadas.

Ejemplo 112: Triclorhidrato de N-(piridin-3-il)-2-((piridin-3-iloxi)metil)piperazina-1-carboxamida: LC-MS: TR = 1,81 min, [M+H]⁺ = 314,1.

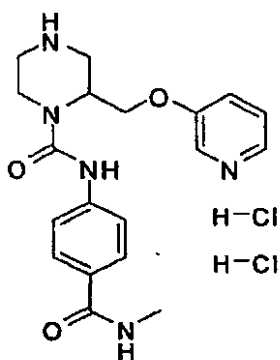
- 20 Ejemplo 113: Triclorhidrato de N-(4-morfolinofenil)-2-((piridin-3-iloxi)metil)piperazina-1-carboxamida: LC-MS: TR = 3,35 min, [M+H]⁺ = 398,2.

Ejemplo 114: Diclorhidrato de N-(2-fluoro-4-metilfenil)-2-((piridin-3-iloxi)metil)piperazina-1-carboxamida: LC-MS: TR = 3,93 min, [M+H]⁺ = 345,1.

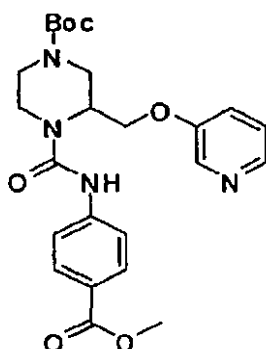
- 25 Ejemplo 115: Diclorhidrato de N-(4-(metilsulfonyl)fenil)-2-((piridin-3-iloxi)metil)piperazina-1-carboxamida: LC-MS: TR = 1,64 min, [M+H]⁺ = 391,1.

Ejemplo 116: Diclorhidrato de N-(4-(metilcarbamoyl)fenil)-2-((piridin-3-iloxi)metil)piperazina-1-carboxamida

30

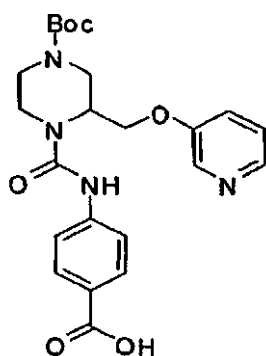


Etapa 1. Síntesis de 4-(4-(metoxicarbonil)fenilcarbamoil)-3-((piridin-3-iloxi)metil)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo.



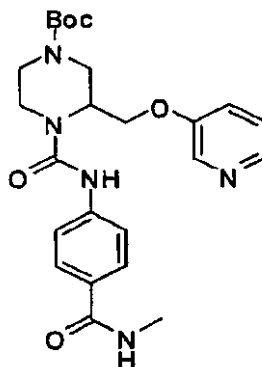
- 5 4-Isocianatobenzoato de metilo (254 mg, 1,43 mmol) se añadió a una solución del Compuesto intermedio C (420 mg, 1,43 mmol) in CH_2Cl_2 (15 ml). Después de agitar durante toda la noche, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida, y el material se purificó mediante HPLC (gradiente de 10 a 90 % de MeCN/TFA al 0,1 % en H_2O /TFA al 0,1). Las fracciones deseadas se llevaron hasta pH 12 con NaOH 1 N en H_2O y se extrajeron con EtOAc (3 x). Los extractos orgánicos combinados se secaron con Na_2SO_4 , se filtraron, y se concentraron a presión reducida. Esto proporcionó
10 601 mg (89 %) del compuesto del título como un sólido de color blanco. LC-MS: TR = 7,65 min, $[\text{M}+\text{H}]^+ = 471,2$.

Etapa 2. Síntesis del ácido 4-(4-(tert-butoxicarbonil)-2-((piridin-3-iloxi)metil)piperazina-1-carboxamido)benzoico



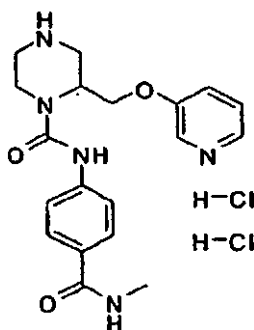
- 15 Hidróxido de litio (84 mg, 3,5 mmol) se añadió a una solución de 4-(4-(metoxicarbonil)fenilcarbamoil)-3-((piridin-3-iloxi)metil)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (0,550 g, 1,17 mmol) en THF (5 ml), MeOH (5 ml), y H_2O (2,5 ml), y la mezcla de reacción se calentó a 50 °C. Después de 4 h, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El material se purificó mediante HPLC (gradiente de 10 a 90 % de MeCN/TFA al 0,1 % en H_2O /TFA al 0,1), proporcionando 537 mg (81 %) de la sal de TFA del compuesto del título.
20 LC-MS: TR = 6,55 min, $[\text{M}+\text{H}]^+ = 457,2$.

Etapa 3. Síntesis de 4-(4-(metilcarbamoil)fenilcarbamoil)-3-((piridin-3-iloxi)metil)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo



Diisopropilcarbodiimida (0,037 ml, 0,24 mmol) se añadió a una solución de sal de TFA del ácido 4-(4-(terc-butoxicarbonil)-2-((piridin-3-iloxi)metil)piperazina-1-carboxamido)benzoico (123 mg, 0,215 mmol), clorhidrato de dimetilamina (16 mg, 0,237 mmol), diisopropiletilamina (0,123 ml, 0,710 mmol), y N-hidroxibenzotriazol (32 mg, 0,237 mmol) en CH₂Cl₂ (2 ml) y DMF (0,5 ml). Después de agitar durante toda la noche, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida y se purificó mediante HPLC (gradiente de 10 a 90 % de MeCN/TFA al 0,1 % en H₂O/TFA al 0,1). Esto proporcionó 103 mg (82 %) de la sal de TFA del compuesto del título como un sólido de color blanco. LC-MS: TR = 5,99 min, [M+H]⁺ = 470,2.

10 *Etapa 4. Síntesis de diclorhidrato de N-(4-(metilcarbamoil)fenil)-2-((piridin-3-iloxi)metil)piperazina-1-carboxamida*



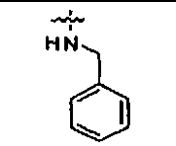
HCl 4 M en 1,4-dioxano (6 ml, 24 mmol) se añadió a una solución de sal de TFA de 4-(4-(metilcarbamoil)fenil-carbamoil)-3-((piridin-3-iloxi)metil)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (103 mg, 0,177 mmol) en MeOH (1 ml). Después de agitar durante toda la noche, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida y se purificó mediante HPLC (gradiente de 5 a 50 % de MeCN/TFA al 0,1 % en H₂O/TFA al 0,1). Las fracciones que contenían el producto deseado se concentraron a presión reducida. El material se disolvió en MeOH (1 ml) y se trató con HCl 4 M en 1,4-dioxano (6 ml). La mezcla se concentró a presión reducida para obtener 42,8 mg (55 %) del compuesto del título como un sólido de color blanco. LC-MS: TR = 2,22 min, [M+H]⁺ = 370,1.

Ejemplo 117-119

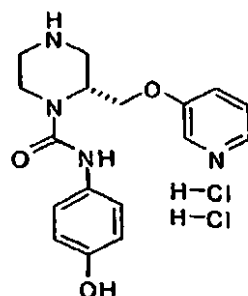
Los ejemplos de referencia mostrados en la Tabla 14 siguiente se prepararon por métodos análogos a los descritos para el Ejemplo 116, sustituyendo la amina adecuada. Todos los reactivos están comercialmente disponibles salvo que se indique otra cosa. Todos los compuestos se aislaron en forma de sales de diclorhidrato, salvo que se indique otra cosa.

Tabla 14

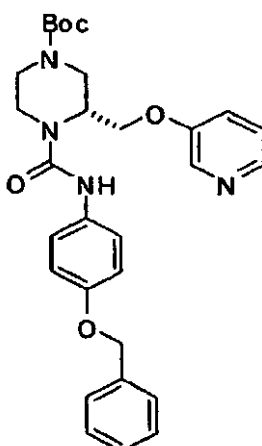
Ejemplo de referencia nº	R	Nombre IUPAC	TR HPLC (min)	LC-MS [M+H] ⁺
117		Diclorhidrato de N-(4-(dimetilcarbamoil)fenil)-2-((piridin-3-iloxi)metil)piperazina-1-carboxamida	3,02	384,2
118		Diclorhidrato de N-(4-(fenilcarbamoil)fenil)-2-((piridin-3-iloxi)metil)piperazina-1-carboxamida	4,42	432,2

119		Diclorhidrato N-(4-(bencilcarbamoil)fenil)-2-((piridin-3-iloxi)metil)piperazina-1-c arboxamida	4,34	446,2
-----	-----------------------------------------------------------------------------------	------------------------------------------------------------------------------------------------------	------	-------

Ejemplo 120: Diclorhidrato de N-(4-hidroxifenil)-2-((piridin-3-iloxi)metil)piperazina-1-carboxamida

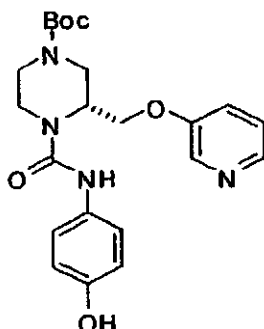


5 *Etapa 1. Síntesis de (R)-4-(4-(benciloxi)fenilcarbamoil)-3-((piridin-3-iloxi)metil)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo.*



10 Isocianato de 4-benciloxifenilo (131 mg, 0,579 mmol) se añadió a una solución del Compuesto intermedio C_i (170 mg, 0,579 mmol) en CH₂Cl₂ (5 ml). Después de 1 h, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida, y el material se purificó mediante HPLC (gradiente de 10 a 90 % de MeCN/TFA al 0,1 % en H₂O/TFA al 0,1). Esto proporcionó 328 mg (90 %) de la sal de TFA del compuesto del título como un sólido de color blanco. LC-MS: TR = 8,92 min, [M+H]⁺ = 519,3.

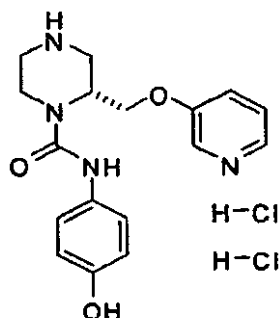
15 *Etapa 2. Síntesis de (R)-4-(4-hidroxifenilcarbamoil)-3-((piridin-3-iloxi)metil)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo.*



20 Formiato de amonio (44 mg, 0,70 mmol) se añadió a una mezcla de sal de TFA de (R)-4-(4-(benciloxi)fenilcarbamoil)-3-((piridin-3-iloxi)metil)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (220 mg, 0,348 mmol)

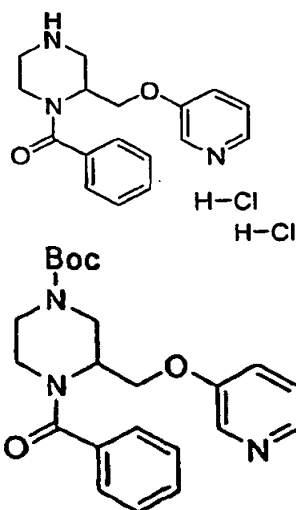
e hidróxido de paladio sobre carbono (-20 % Pd, 20 mg, 0,028 mmol) en EtOH (5 ml). La mezcla de reacción se calentó a 70 °C durante 1 h. Después de enfriar a ta, la mezcla de reacción se filtró a través de Celite®, y el filtrado se concentró a presión reducida. El material se purificó mediante HPLC (gradiente de 10 a 90 % de MeCN/TFA al 0,1 % en H₂O/TFA al 0,1), proporcionando 182 mg (97 %) de la sal de TFA del compuesto del título. LC-MS: TR = 6,30 min, [M+H]⁺ = 429,2.

Etapa 3. Síntesis de diclorhidrato de N-(4-hidroxifenil)-2-((piridin-3-iloxi)metil)piperazina-1-carboxamida



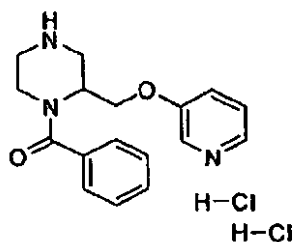
HCl 4 M en 1,4-dioxano (6 ml, 24 mmol) se añadió a una solución de sal de TFA de (R)-terc-butil 4-(4-hidroxifenilcarbamoil)-3-((piridin-3-iloxi)metil)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (182 mg, 0,335 mmol) en MeOH (1 ml). Después de 1 h, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida, proporcionando 118 mg (88 %) del compuesto del título como un sólido de color blanco. LC-MS: TR = 2,11 min, [M+H]⁺ = 329,1.

Ejemplo 121: diclorhidrato de fenil(2-((piridin-3-iloxi)metil)piperazin-1-il)metanona



Etapa 1. Síntesis de 4-(bemoil)-3-((piridin-3-iloxi)metil)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo.

Cloruro de benzoilo (36 mg, 0,26 mmol) se añadió a una solución del Compuesto intermedio C (72 mg, 0,25 mmol) en CH₂Cl₂ (4 ml). Después de 12 h, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida, y el material se purificó mediante HPLC (gradiente de 10 a 95 % de MeCN/TFA al 0,1 % en H₂O/TFA al 0,1). Esto proporcionó 89,5 mg (71 %) de la sal de TFA del producto deseado como un sólido de color blanco. LC-MS: TR = 7,45 min, [M+H]⁺ = 398,2.



Etapa 2. Síntesis de diclorhidrato de fenil(2-((piridin-3-iloxi)metil)piperazin-1-il)metanona


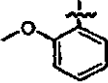
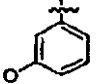
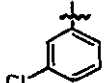


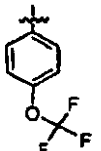

5 HCl 4 M en 1,4-dioxano (6 ml, 24 mmol) se añadió a una sal de TFA de 4-(benzoil)-3-((piridin-3-iloxi)metil)piperazine-1-carboxilato de terc-butilo (89,5 mg, 0,175 mmol). Después de 12 h, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida, proporcionando 63,8 mg (98 %) del compuesto del título como un sólido de color blanco. LC-MS: TR = 3,05 min, [M+H]⁺ = 298,1.

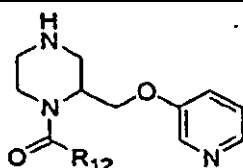
Ejemplo 122-137

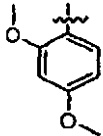
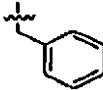
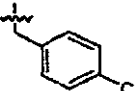
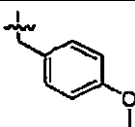
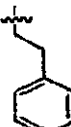
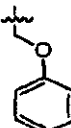
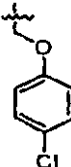

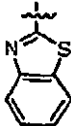
10 Los ejemplos y ejemplos de referencia mostrados en la Tabla 15 siguiente se prepararon por métodos análogos a los descritos para el Ejemplo 121, sustituyendo el cloruro adecuado. Todos los reactivos están comercialmente disponibles salvo que se indique otra cosa. Todos los compuestos se aislaron en forma de sales de diclorhidrato, salvo que se indique otra cosa.

15

Tabla 15

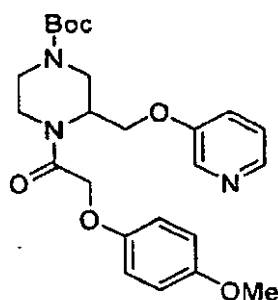
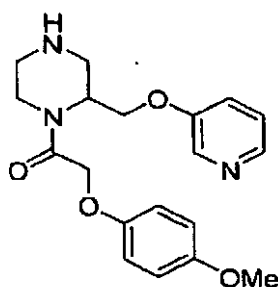
Ejemplo nº	R ₁₂	Nombre IUPAC	TR HPLC (min)	LC-MS [M+H] ⁺
121		Diclorhidrato de fenil(2-((piridin-3-iloxi)metil)piperazin-1-il)metanona	3,05	298,1
122		Diclorhidrato de (2-metoxifenil)(2-((piridin-3-iloxi)metil)piperazin-1-il)metanona	4,59	328,1
123		Diclorhidrato de (3-metoxifenil)(2-((piridin-3-iloxi)metil)piperazin-1-il)metanona	4,49	328,1
124		Diclorhidrato de (3-clorofenil)(2-((piridin-3-iloxi)metil)piperazin-1-il)metanona	5,66	332,1
125		Diclorhidrato de (4-bromofenil)(2-((piridin-3-iloxi)metil)piperazin-1-il)metanona	5,36	376,1
126		Diclorhidrato de (4-clorofenil)(2-((piridin-3-iloxi)metil)piperazin-1-il)metanona	5,03	332,1
Ejemplo de referencia 127		Diclorhidrato de (2-((piridin-3-iloxi)metil)piperazin-1-il)(4-(trifluorometoxi)fenil)metanona	6,27	382,1
128		Diclorhidrato de (4-metoxifenil)(2-((piridin-3-iloxi)metil)piperazin-1-il)metanona	4,57	328,1



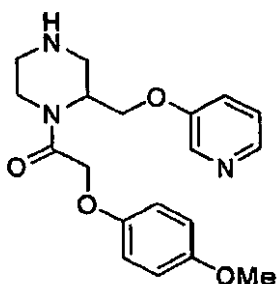
129		Diclorhidrato de (2,4-dimetoxifenil)(2-((piridin-3-iloxi)metil)piperazin-1-il)metanona	5,2	358,2
130		Diclorhidrato de 2-fenil-1-(2-((piridin-3-iloxi)metil)piperazin-1-il)etanona	3,61	312,1
131		Diclorhidrato de 2-(4-clorofenil)-1-(2-((piridin-3-iloxi)metil)piperazin-1-il)etanona	4,28	346,1
132		Diclorhidrato de 2-(4-metoxifenil)-1-(2-((piridin-3-iloxi)metil)piperazin-1-il)etanona	3,71	342,1
133		Diclorhidrato de 3-fenil-1-(2-((piridin-3-iloxi)metil)piperazin-1-il)propan-1-ona	4,01	326,2
134*		2-fenoxi-1-(2-((piridin-3-iloxi)metil)piperazin-1-il)etanona	3,66	328,1
135*		2-(4-clorofenoxi)-1-(2-((piridin-3-iloxi)metil)piperazin-1-il)etanona	4,48	362,1
136		Diclorhidrato de furan-2-il(2-((piridin-3-iloxi)metil)piperazin-1-il)metanona	2,11	288,1
137		Diclorhidrato de benzo[d]tiazol-2-il(2-((piridin-3-iloxi)metil)piperazin-1-il)metanona	4,35	355,1

*Los compuestos se aislaron después de la purificación mediante HPLC en forma de bases libres.

Ejemplo 138: 2-(4-Metoxifenoxi)-1-(2-((piridin-3-iloxi)metil)piperazin-1-il)etanona

5 *Etapa 1. Síntesis de 4-(2-(4-metoxifenoxi)acetil)-3-((piridin-3-iloxi)metil)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo.*

10 N,N'-Diisopropilcarbodiimida (0,0526 ml, 0,336 mmol) se añadió a una mezcla del Compuesto intermedio C (89,5 mg, 0,305 mmol), ácido 4-metoxifenoxiacético (61,2 mg, 0,336 mmol), 1-hidroxibenzotriazole (45,4 mg, 0,336 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (0,117 ml, 0,672 mmol) en CH₂Cl₂ (4 ml). Después de 12 h, la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (15 ml), se lavó con NaOH 1 N (10 ml), H₂O (10 ml), y salmuera (10 ml), se secó con Na₂SO₄, se filtraron, y se concentró a presión reducida. El material se purificó mediante HPLC (gradiente de 10 a 95 % de MeCN/TFA al 0,1 % en H₂O/TFA al 0,1), Esto proporcionó 182 mg (>100 %) del producto en forma de sal de TFA contaminada con impurezas de poca entidad. LC-MS: TR = 7,71 min, [M+H]⁺ = 458,2.



15

15 *Etapa 2. Síntesis de 2-(4-metoxifenoxi)-1-(2-((piridin-3-iloxi)metil)piperazin-1-il)etanona*

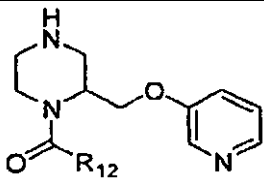
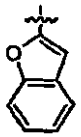
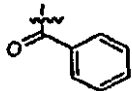
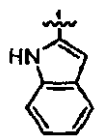
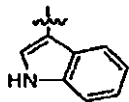
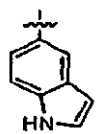
20 HCl 4 M en 1,4-dioxano (6 ml, 24 mmol) se añadió a una sal de TFA de 4-(2-(4-metoxifenoxi)acetil)-3-((piridin-3-iloxi)metil)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (182 mg, <0,305 mmol). Después de 12 h, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida y se purificó mediante HPLC (gradiente de 5 a 50 % de MeCN/TFA al 0,1 % en H₂O/TFA al 0,1). Las fracciones de la cromatografía se llevaron hasta pH ~12 con NaOH 1 N y se extrajeron con EtOAc (3 x 10 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron con Na₂SO₄, se filtraron, y se concentraron a presión reducida, proporcionando 20,9 mg (19 %) del compuesto del título como un aceite espeso. LC-MS: TR = 3,76 min, [M+H]⁺ = 358,1.

25

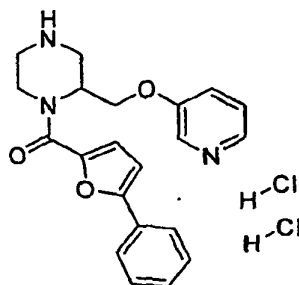
Ejemplo 139-143

30 Los ejemplos mostrados en la Tabla 16 siguiente se prepararon por métodos análogos a los descritos para el Ejemplo 138, sustituyendo el ácido carboxílico adecuado. Todos los reactivos están comercialmente disponibles salvo que se indique otra cosa. Todos los compuestos se aislaron en forma de sales de diclorhidrato, salvo que se indique otra cosa.

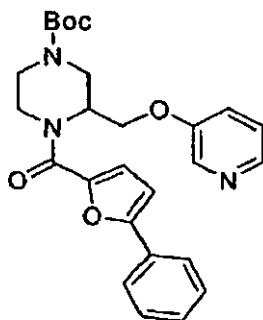
Tabla 16

				
Ejemplo nº	R ₁₂	Nombre IUPAC	TR HPLC (min)	LC-MS [M+H] ⁺
139		Diclorhidrato de benzofuran-2-il(2-((piridin-3-iloxi)metil)piperazin-1-il)metanona	4,08	338,1
140		Diclorhidrato de 1-fenil-2-(2-((piridin-3-iloxi)metil)piperazin-1-il)ethane-1,2-diona	3,83	326,1
141		Diclorhidrato de (1H-indol-2-il)(2-((piridin-3-iloxi)metil)piperazin-1-il)metanona	4,08	337,1
142		Diclorhidrato de (1H-indol-3-il)(2-((piridin-3-iloxi)metil)piperazin-1-il)metanona	3,17	337,1
143		Diclorhidrato de (1H-indol-5-il)(2-((piridin-3-iloxi)metil)piperazin-1-il)metanona	2,76	337,1

Ejemplo 144: Diclorhidrato de (5-fenilfuran-2-il)(2-((piridin-3-iloxi)metil)piperazin-1-il)metanona



5

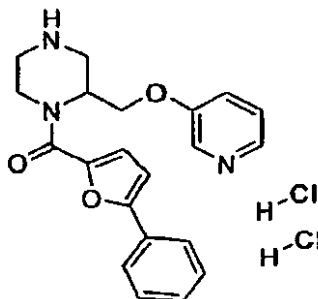


Etapas 1. Síntesis de 4-(5-fenilfuran-2-carbonil)-3-((piridin-3-iloxi)metil)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo.

- 10 TBTU (169 mg, 0,527 mmol) se añadió a una solución del Compuesto intermedio C (82 mg, 0,28 mmol), ácido 5-fenil-2-furoico (66 mg, 0,35 mmol), y trietilamina (0,099 ml, 0,70 mmol) en DMF (2 ml). Después de agitar durante toda la noche, se añadió NaOH 1 N (2 ml), y la mezcla de reacción se agitó durante 1 h. Se añadió más cantidad de

NaOH 1 N (4 ml), y la mezcla de reacción se extrajo con EtOAc (3 x 10 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron con Na₂SO₄, se filtraron, y se concentraron a presión reducida. El material se purificó mediante HPLC (gradiente de 10 a 90 % de MeCN/TFA al 0,1 % en H₂O/TFA al 0-0,1 %). Esto proporcionó 58,9 mg (36 %) del producto deseado como la sal de TFA. LC-MS: TR = 8,79 min, [M+H]⁺ = 464,2.

5



Etap 2. Síntesis de clorhidrato de (5-fenilfuran-2-il)(2-((piridin-3-iloxi)metil)piperazin-1-il)metanona

10 HCl 4 M en 1,4-dioxano (6 ml, 24 mmol) se añadió a la sal de TFA de 4-(5-fenilfuran-2-carbonil)-3-((piridin-3-iloxi)metil)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (58,9 mg, 0,102 mmol). Después de 1 h, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida, proporcionando 39,6 mg (89 %) del compuesto del título como un sólido de color blanco. LC-MS: TR = 4,63 min, [M+H]⁺ = 364,1.

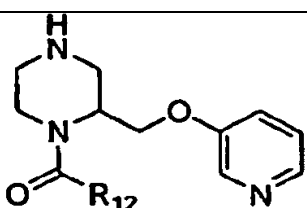
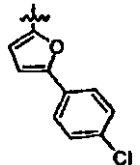
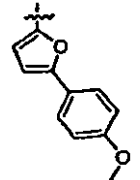
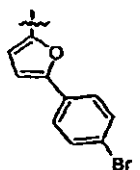
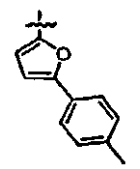
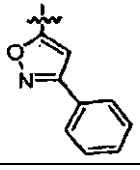
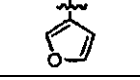
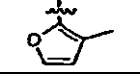
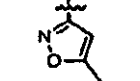
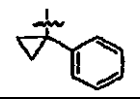
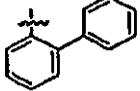
15 Ejemplo 145-156:

Los ejemplos y ejemplos de referencia mostrados en la Tabla 17 siguiente se prepararon por métodos análogos a los descritos para el Ejemplo 144, sustituyendo el ácido carboxílico adecuado. Todos los reactivos están comercialmente disponibles salvo que se indique otra cosa. Todos los compuestos se aislaron en forma de sales de diclorhidrato, salvo que se indique otra cosa.

20

Tabla 17

Ejemplo nº	R ₁₂	Nombre IUPAC	TR HPLC (min)	LC-MS [M+H] ⁺
144		Diclorhidrato de (5-fenilfuran-2-il)(2-((piridin-3-iloxi)metil)piperazin-1-il)metanona	4,63	364,1
145		Diclorhidrato de (5-(2,4-diclorofenil)furan-2-il)(2-((piridin-3-iloxi)metil)piperazin-1-il)metanona	5,34	432
146		Diclorhidrato de (5-(2,5-diclorofenil)furan-2-il)(2-((piridin-3-iloxi)metil)piperazin-1-il)metanona	5,32	432

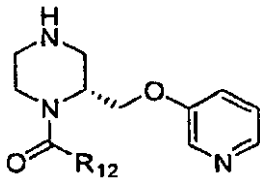
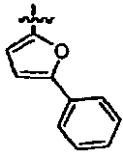
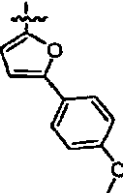
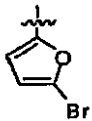
				
Ejemplo nº	R ₁₂	Nombre IUPAC	TR HPLC (min)	LC-MS [M+H] ⁺
147		Diclorhidrato de (5-(4-clorofenil)furan-2-il)(2-((piridin-3-iloxi)metil)piperazin-1-il)metanona	5,04	398,1
148		Diclorhidrato de (5-(4-metoxifenil)furan-2-il)(2-((piridin-3-iloxi)metil)piperazin-1-il)metanona	4,54	394
149		Diclorhidrato de (5-(4-bromofenil)furan-2-il)(2-((piridin-3-iloxi)metil)piperazin-1-il)metanona	5,13	441,9
150		Diclorhidrato de (2-((piridin-3-iloxi)metil)piperazin-1-il)(5-p-tolilfuran-2-il)metanona	4,95	378
151		Diclorhidrato de (3-fenilisoxazol-5-il)(2-((piridin-3-iloxi)metil)piperazin-1-il)metanona	4,62	365,1
152		Diclorhidrato de furan-3-il(2-((piridin-3-iloxi)metil)piperazin-1-il)metanona	2,08	288,0
153		Diclorhidrato de (3-metilfuran-2-il)(2-((piridin-3-iloxi)metil)piperazin-1-il)metanona	2,84	302,0
154		Diclorhidrato de (5-metilisoxazol-3-il)(2-((piridin-3-iloxi)metil)piperazin-1-il)metanona	2,46	303,0
Ejemplo de referencia 155		Diclorhidrato de (1-fenilciclopropil)(2-((piridin-3-iloxi)metil)piperazin-1-il)metanona	3,93	338,0
156		Diclorhidrato de bifenil-2-il(2-((piridin-3-iloxi)metil)piperazin-1-il)metanona	4,30	374,6

Ejemplo 157-159:

5 Los ejemplos mostrados en la Tabla 18 siguiente se prepararon por métodos análogos a los descritos para el Ejemplo 144, sustituyendo el ácido carboxílico adecuado y el Compuesto intermedio C_i por el Compuesto intermedio C. Todos los reactivos están comercialmente disponibles salvo que se indique otra cosa. Todos los compuestos se aislaron en

forma de sales de diclorhidrato, salvo que se indique otra cosa.

Tabla 18

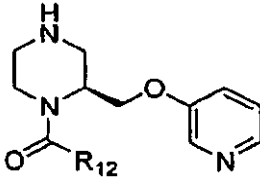
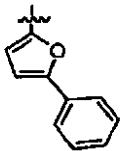
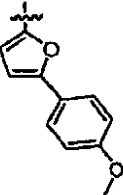
				
Ejemplo nº	R ₁₂	Nombre IUPAC	TR HPLC (min)	LC-MS [M+H] ⁺
157		Diclorhidrato de (R)-(5-fenilfuran-2-il)(2-((piridin-3-iloxi)metil)piperazin-1-il)metanona	4,55	364,0
158		Diclorhidrato de (R)-(5-(4-metoxifenil)furan-2-il)(2-((piridin-3-iloxi)metil)piperazin-1-il)metanona	4,56	394,0
159		Diclorhidrato de (R)-(5-bromofuran-2-il)(2-((piridin-3-iloxi)metil)piperazin-1-il)metanona	4,23	365,8

5 Ejemplo 160-161:

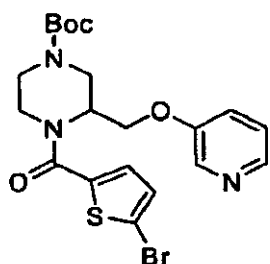
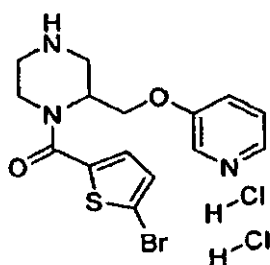
Los ejemplos mostrados en la Tabla 19 siguiente se prepararon por métodos análogos a los descritos para el Ejemplo 144, sustituyendo el ácido carboxílico adecuado y el Compuesto intermedio C_{ii} por el Compuesto intermedio C. Todos los reactivos están comercialmente disponibles salvo que se indique otra cosa. Todos los compuestos se aislaron en

10

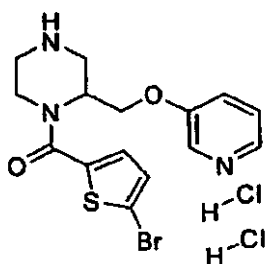
Tabla 19

				
Ejemplo nº	R ₁₂	Nombre IUPAC	TR HPLC (min)	LC-MS [M+H] ⁺
160		Diclorhidrato de (S)-(5-fenilfuran-2-il)(2-((piridin-3-iloxi)metil)piperazin-1-il)metanona	4,56	364,0
161		Diclorhidrato de (S)-(5-(4-metoxifenil)furan-2-il)(2-((piridin-3-iloxi)metil)piperazin-1-il)metanona	4,61	394,0

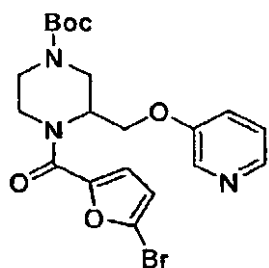
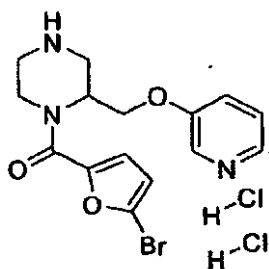
Ejemplo 162: Diclorhidrato de (5-Bromotiofen-2-il)(2-((piridin-3-iloxi)metil)piperazin-1-il)metanona

5 *Etapa 1. Síntesis de 4-(5-bromotiofene-2-carbonil)-3-((piridin-3-iloxi)metil)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo.*

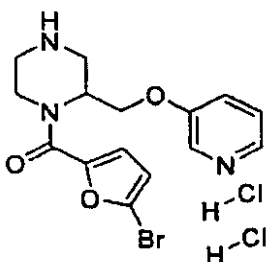
10 N,N'-Diisopropilcarbodiimida (0,189 ml, 1,21 mmol) se añadió a una mezcla del Compuesto intermedio C (322 mg, 1,10 mmol), ácido 5-bromo-2-tiofenocarboxílico (250 mg, 1,21 mmol), 1-hidroxibenzotriazole (163 mg, 1,21 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (0,421 ml, 2,42 mmol) en CH₂Cl₂ (10 ml). Después de agitar durante toda la noche, TBTU (353 mg, 1,10 mmol) se añadió y la mezcla continuó durante toda la noche. La mezcla de reacción se filtró, se concentró a presión reducida, y se purificó mediante HPLC (gradiente de 10 a 90 % de MeCN/TFA al 0,1 % en H₂O/TFA al 0,1). Las fracciones de la cromatografía deseadas se llevaron hasta pH ~-12 con NaOH 1 N y se extrajeron con EtOAc (3 x). Los extractos orgánicos combinados se secaron con Na₂SO₄, se filtraron, y se concentraron a presión reducida. Esto proporcionó 436 mg (82 %) de un sólido de color crema que tenía una pureza de ~80 % según la HPLC. LC-MS: TR = 8,58 min, [M+H]⁺ = 482,2.

20 *Etapa 2. Síntesis del diclorhidrato de (5-bromotiofen-2-il)(2-((piridin-3-iloxi)metil)piperazin-1-il)metanona.*

25 HCl 4 M en 1,4-dioxano (6 ml, 24 mmol) se añadió a una solución de 4-(5-bromotiofeno-2-carbonil)-3-((piridin-3-iloxi)metil)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (192.6 mg, 0,399 mmol) en MeOH (1 ml). Después de 1 h, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida y se purificó mediante HPLC (gradiente de 5 a 50 % de MeCN/TFA al 0,1 % en H₂O/TFA al 0,1). Las fracciones cromatográficas deseadas se concentraron a presión reducida, se disolvieron en MeOH (1 ml) y se trataron con HCl 4 M en 1,4-dioxano (6 ml). Esta se concentró a presión reducida, proporcionando 108 mg (59 %) del compuesto del título como un sólido de color blanco. LC-MS: TR = 4,16 min, [M+H]⁺ = 382,0.

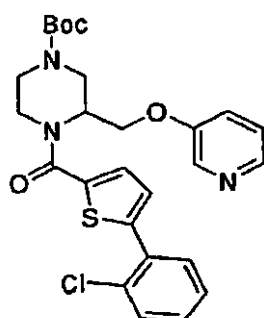
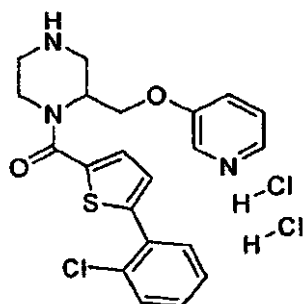
Ejemplo 163: Diclorhidrato de (5-Bromofuran-2-il)(2-((piridin-3-iloxi)metil)piperazin-1-il)metanona5 *Etapa 1. Síntesis de 4-(5-bromofuran-2-carbonil)-3-((piridin-3-iloxi)metil)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo.*

10 N,N'-Diisopropilcarbodiimida (0,142 ml, 0,910 mmol) se añadió a una mezcla del Compuesto intermedio C (243 mg, 0,827 mmol), ácido 5-bromo-2-furoico (174 mg, 0,910 mmol), 1-hidroxibenzotriazole (123 mg, 0,910 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (0,317 ml, 1,82 mmol) en CH₂Cl₂ (10 ml). Después de agitar durante toda la noche, TBTU (265 mg, 0,827 mmol) se añadió y la mezcla continuó durante toda la noche. La mezcla de reacción se filtró, se concentró a presión reducida, y se purificó mediante HPLC (gradiente de 10 a 90 % de MeCN/TFA al 0,1 % en H₂O/TFA al 0,1). Las fracciones de la cromatografía deseadas se llevaron hasta pH ~12 con NaOH 1 N y se extrajeron con EtOAc (3 x). Los extractos orgánicos combinados se secaron con Na₂SO₄, se filtraron, y se concentraron a presión reducida. Esto proporcionó 304 mg (79 %) de un sólido de color crema que tenía una pureza de ~92 % según la HPLC. LC-MS: TR = 7,97 min, [M+H]⁺ = 466,2.

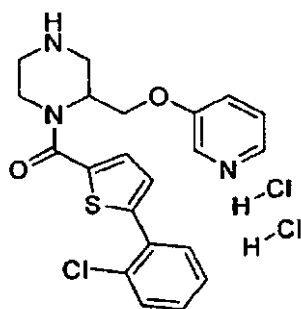
20 *Etapa 2. Síntesis de diclorhidrato de (5-bromofuran-2-il)(2-((piridin-3-iloxi)metil)piperazin-1-il)metanona*

25 HCl 4 M en 1,4-dioxano (6 ml, 24 mmol) se añadió a una solución de 4-(5-bromofuran-2-carbonil)-3-((piridin-3-iloxi)metil)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (75 mg, 0,16 mmol) en MeOH (1 ml). Después de agitar durante toda la noche, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida y se purificó mediante HPLC (gradiente de 5 a 50 % de MeCN/TFA al 0,1 % en H₂O/TFA al 0,1). Las fracciones cromatográficas deseadas se concentraron a presión reducida, se disolvieron en MeOH (1 ml), y se trataron con HCl 4 M en 1,4-dioxano (6 ml). Esta se concentró a presión reducida, proporcionando 66 mg (94 %) del compuesto del título como un sólido de color blanco. LC-MS: TR = 3,54 min, [M+H]⁺ = 366,0.

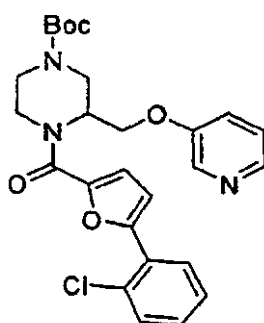
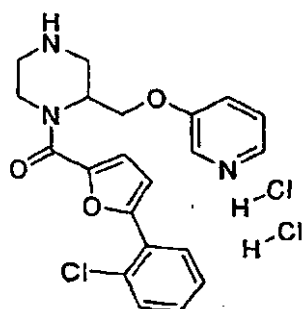
Ejemplo 164: Diclorhidrato de (5-(2-clorofenil)tiofen-2-il)(2-((piridin-3-iloxi)metil)piperazin-1-il)metanona

5 *Etapa 1. Síntesis de 4-(5-(2-clorofenil)tiofeno-2-carbonil)-3-((piridin-3-iloxi)metil)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo.*

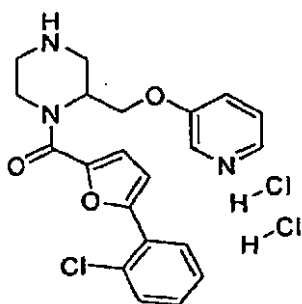
[1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno] dicloropaladio (II) complejo en diclorometano (1:1) (7 mg, 0,008 mmol) se añadió a una mezcla de 4-(5-bromotiofeno-2-carbonil)-3-((piridin-3-iloxi)metil)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (79 mg, 0,16 mmol), ácido 2-clorobenzeneborónico (51 mg, 0,33 mmol) y carbonato de sodio (35 mg, 0,33 mmol) en tolueno (4 ml), 1,4-dioxano (1 ml), y agua (1 ml). La mezcla de reacción se calentó a 80 °C durante 2 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se filtró, se concentró a presión reducida, y se purificó mediante HPLC (gradiente de 10 a 90 % de MeCN/TFA al 0,1 % en H₂O/TFA al 0,1). Esto proporcionó 75,9 mg (74 %, pureza >60 %) de la sal de TFA del producto deseado. LC-MS: TR = 9,60 min, [M+H]⁺ = 514,2.

15 *Etapa 2. Síntesis de (5-(2-clorofenil)tiofen-2-il)(2-((piridin-3-iloxi)metil)piperazin-1-il)metanona*

HCl 4 M en 1,4-dioxano (6 ml, 24 mmol) se añadió a una solución de sal de TFA de 4-(5-(2-clorofenil)tiofeno-2-carbonil)-3-((piridin-3-iloxi)metil)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (75,9 mg, 0,121 mmol) en MeOH (1 ml). Después de 1 h, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida y se purificó mediante HPLC (gradiente de 5 a 50 % de MeCN/TFA al 0,1 % en H₂O/TFA al 0,1). Las fracciones cromatográficas deseadas se concentraron a presión reducida, se disolvieron en MeOH (1 ml), y se trataron con HCl 4 M en 1,4-dioxano (6 ml). Esta se concentró a presión reducida, proporcionando 23,8 mg (40 %) del compuesto del título como un sólido de color blanco. LC-MS: TR = 5,27 min, [M+H]⁺ = 414,1.

Ejemplo 165: Diclorhidrato (5-(2-clorofenil)furan-2-il)(2-((piridin-3-iloxi)metil)piperazin-1-il)metanona5 *Etapa 1. Síntesis de 4-(5-(2-clorofenil)furan-2-carbonil)-3-((piridin-3-iloxi)metil)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo.*

[1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno] dicloropaladio (II) complejo en diclorometano (1:1) (7 mg, 0,008 mmol) se añadió a una mezcla de 4-(5-bromofuran-2-carbonil)-3-((piridin-3-iloxi)metil)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (75 mg, 0,16 mmol), ácido 2-clorobenzeneborónico (50 mg, 0,32 mmol) y carbonato de sodio (34 mg, 0,32 mmol) en tolueno (4 ml), 1,4-dioxano (1 ml), y agua (1 ml). La mezcla de reacción se calentó a 80 °C durante 2 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se filtró, se concentró a presión reducida, y se purificó mediante HPLC (gradiente de 10 a 90 % de MeCN/TFA al 0,1 % en H₂O/TFA al 0,1). Esto proporcionó 66,6 mg (68 %, pureza 85 %) de la sal de TFA del producto deseado. LC-MS: TR = 10,08 min, [M+H]⁺ = 498,2.



15

Etapa 2. Síntesis de diclorhidrato de (5-(2-clorofenil)furan-2-il)(2-((piridin-3-iloxi)metil)piperazin-1-il)metanona

HCl 4 M en 1,4-dioxano (6 ml, 24 mmol) se añadió a una solución de sal de TFA 4-(5-(2-clorofenil)furan-2-carbonil)-3-((piridin-3-iloxi)metil)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (66,6 mg, 0,109 mmol) en MeOH (1 ml). Después de 1 h, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida y se purificó mediante HPLC (gradiente de 5 a 50 % de MeCN/TFA al 0,1 % en H₂O/TFA al 0,1). Las fracciones cromatográficas deseadas se concentraron a presión reducida, se disolvieron en MeOH (1 ml), y se trataron con HCl 4 M en 1,4-dioxano (6 ml). Esta se concentró a presión reducida, proporcionando 30 mg (59 %) del compuesto del título como un sólido de color blanco. LC-MS: TR = 5,00 min, [M+H]⁺ = 398,1.

25

Ejemplo 166-175:

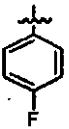
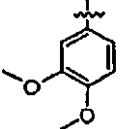
Los ejemplos mostrados en la Tabla 20 siguiente se prepararon por métodos análogos a los descritos para los Ejemplos 164 y 165, sustituyendo el ácido borónico adecuado. Todos los reactivos están comercialmente disponibles salvo que se indique otra cosa. Todos los compuestos se aislaron en forma de sales de diclorhidrato, salvo que se

30

indique otra cosa.

Tabla 20

Ejemplo nº	W	Rd	Nombre IUPAC	TR HPLC (min)	LC-MS [M+H] ⁺
164	S		Diclorhidrato de (5-(2-clorofenil)tiofen-2-il)(2-((piridin-3-iloxi)metil)piperazina-1-il)metanona	5,27	414,1
165	O		Diclorhidrato de (5-(2-clorofenil)furan-2-il)(2-((piridin-3-iloxi)metil)piperazina-1-il)metanona	5	398,1
166	S		Diclorhidrato de (5-feniltiofen-2-il)(2-((piridin-3-iloxi)metil)piperazina-1-il)metanona	4,9	380,1
167	S		Diclorhidrato de (5-(3-clorofenil)tiofen-2-il)(2-((piridin-3-iloxi)metil)piperazina-1-il)metanona	5,39	414
168	O		Diclorhidrato de (2-((piridin-3-iloxi)metil)piperazina-1-il)(5-o-tolilfuran-2-il)metanona	4,86	378,1
169	PBS		Diclorhidrato de (5-(2-metoxifenil)furan-2-il)(2-((piridin-3-iloxi)metil)piperazina-1-il)metanona	4,76	394,1
170	O		Diclorhidrato de (5-(3-metoxifenil)furan-2-il)(2-((piridin-3-iloxi)metil)piperazina-1-il)metanona	4,66	394,0
171	O		Diclorhidrato de (2-((piridin-3-iloxi)metil)piperazina-1-il)(5-(4-(trifluorometoxi)fenil)furan-2-il)metanona	5,52	448,0
172	O		Diclorhidrato de (2-((piridin-3-iloxi)metil)piperazina-1-il)(5-(4-(trifluorometil)fenil)furan-2-il)metanona	5,32	432,0
173	O		Diclorhidrato de (5-(4-isopropoxifenil)furan-2-il)(2-((piridin-3-iloxi)metil)piperazina-1-il)metanona	5,27	422,1

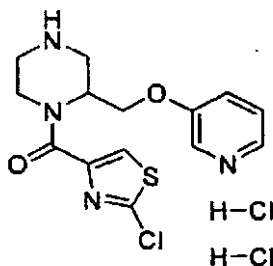
174	O		Diclorhidrato de (5-(4-fluorofenil)furan-2-il)(2-((piridin-3-iloxi)metil)piperazin-1-il)metanona	4,61	382,0
175	O		Diclorhidrato de (5-(3,4-dimetoxifenil)furan-2-il)(2-((piridin-3-iloxi)metil)piperazin-1-il)metanona	4,37	424,0

Ejemplo 176

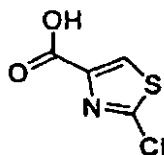
5 El Ejemplo 176 se preparó como se describe para el Ejemplo 171, sustituyendo el Compuesto intermedio C₁ por el Compuesto intermedio C.

Ejemplo 176: Diclorhidrato de (R)-(2-((piridin-3-iloxi)metil)piperazin-1-il)(5-(4-(trifluorometoxi)fenil)furan-2-il)metanona:
LC-MS: TR = 5,87 min, [M+H]⁺ = 448,1.

10 Ejemplo 177: Diclorhidrato de (2-clorotiazol-4-il)(2-((piridin-3-iloxi)metil)piperazin-1-il)metanona

Etapa 1. Síntesis del ácido 2-clorotiazol-4-carboxílico.

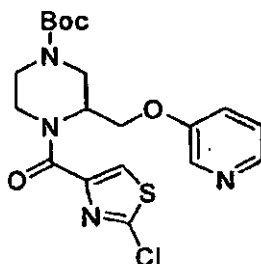
15



20 Tiourea (3,69 g, 48,5 mmol) se añadió a una solución de bromopiruvato de etilo (10 g, 46 mmol) en EtOH (92 ml), y la mezcla de reacción se calentó a 80 °C durante 1 h. Después de enfriar a ta, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El sólido resultante se disolvió en hielo/agua (100 ml) y se llevó a pH -8 con K₂CO₃ sólido. El sólido resultante se filtró, se lavó con agua (3 x) y se secó al aire. Esto proporcionó 7,64 g (96 %) de un sólido de color amarillo que se utilizó sin purificación adicional. LC-MS: TR = 4,85 min, [M+H]⁺ = 173,0.

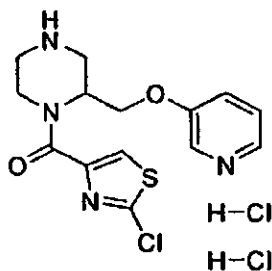
25 El sólido (7,64 g, 44,4 mmol) se añadió en porciones a una solución a 60 °C de cloruro de cobre(II) (7,46 g, 55,5 mmol) y nitrito de t-butilo (8,2 ml, 66,6 mmol) en acetonitrilo (175 ml) manteniendo la temperatura de reacción entre 60 y 65 °C. Tras completar la adición, la mezcla de reacción se calentó a 80 °C durante 1 h. Después de enfriar a ta, la mezcla de reacción se vertió en una mezcla de CH₂Cl₂ (150 ml), agua (150 ml), y HCl (conc., 10 ml). Los extractos orgánicos se separaron y la capa acuosa se extrajo con CH₂Cl₂ (2 x 100 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (300 ml), se secó con Na₂SO₄, se filtraron, y se concentraron a presión reducida. El material resultante se disolvió en EtOH (100 ml) y NaOH (2,13 g, 53,3 mmol) se añadió seguido por agua (50 ml). Tras agitar durante toda la noche a ta, el etanol se eliminó a presión reducida y la mezcla de reacción se diluyó con agua (50 ml). La mezcla se lavó con Et₂O (50 ml, se descartó) y se llevó a pH -2 con HCl conc. El sólido resultante se recogió por filtración, se lavó con agua (3 x) y se secó. Esto proporcionó 4,73 g (63%) del compuesto del título como un sólido de color amarillo.

35 LC-MS: TR = 4,35 min, [M+H]⁺ = 163,9.



Etapa 2. Síntesis de 4-(2-clorotiazol-4-carbonil)-3-((piridin-3-iloxi)metil)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo.

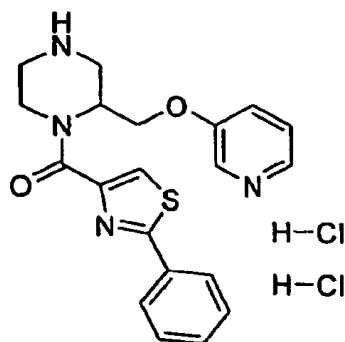
- 5 TBTU (592 mg, 1,85 mmol) se añadió a una solución del Compuesto intermedio C (361 mg, 1,23 mmol), ácido 2-clorotiazol-4-carboxílico (221 mg, 1,35 mmol), y trietilamina (0,35 ml, 2,46 mmol) en DMF (4 ml). Después de agitar durante toda la noche, se añadió NaOH 1 N (2 ml), y la mezcla de reacción se agitó durante 1 h. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (30 ml) y se lavó con NaOH 1 N (2 x 20 ml) y salmuera (20 ml). Los extractos orgánicos se secaron con Na₂SO₄, se filtraron, y se concentraron a presión reducida. El material se purificó mediante cromatografía en columna (gradiente de 0 a 70 % de EtOAc en hexanos), proporcionando 429,2 mg (79 %) del compuesto del título como un sólido de color blanco. LC-MS: TR = 7,57 min, [M+H]⁺ = 438,9.



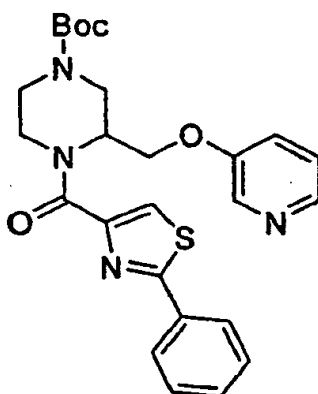
- 15 *Etapa 3. Síntesis de diclorhidrato de (2-clorotiazol-4-il)(2-((piridin-3-ilozy)metil)piperazin-1-il)metanona.*

HCl 4 M en 1,4-dioxano (6 ml, 24 mmol) se añadió a una solución de 4-(2-clorotiazol-4-carbonil)-3-((piridin-3-iloxi)metil)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (36 mg, 0,083 mmol) en MeOH (1 ml). Después de agitar durante toda la noche, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida, proporcionando 33,8 mg (99 %) del compuesto del título como un sólido de color blanco. LC-MS: TR = 3,12 min, (M+H)⁺ = 338,9.

Ejemplo 178: Diclorhidrato de (2-feniltiazol-4-il)(2-((piridin-3-iloxi)metil)piperazin-1-il)metanona

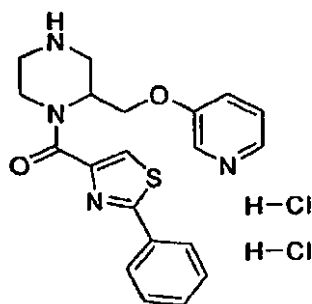


25



Etapa 1. Síntesis de 4-(2-feniltiazol-4-carbonil)-3-((piridin-3-iloxi)metil)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo.

- 5 [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno] dicloropaladio (II) complejo en diclorometano (1:1) (7 mg, 0,009 mmol) se añadió a una mezcla de 4-(2-clorotiazol-4-carbonil)-3-((piridin-3-iloxi)metil)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (77 mg, 0,18 mmol), ácido bencenoborónico (43 mg, 0,35 mmol) y carbonato de sodio (37 mg, 0,35 mmol) en tolueno (4 ml), 1,4-dioxano (1 ml), y agua (1 ml). La mezcla de reacción se calentó a 80 °C durante toda la noche. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se filtró a través de Celite® y se concentró a presión reducida, y se purificó mediante HPLC (gradiente de 10 a 90 % de MeCN/TFA al 0,1 % en H₂O/TFA al 0,1). Esto proporcionó 74,9 mg
- 10 (72 %) de la sal de TFA del producto deseado. LC-MS: TR = 8,74 min, [M+H]⁺ = 481,0.



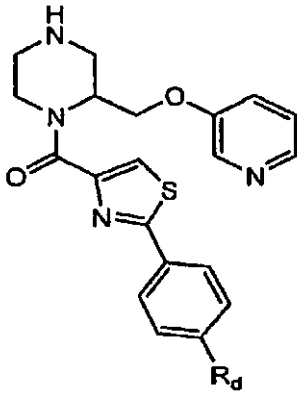
15 *Etapa 2. Síntesis de diclorhidrato de (2-feniltiazol-4-il)(2-((piridin-3-iloxi)metil)piperazin-1-il)metanona*

- HCl 4 M en 1,4-dioxano (6 ml, 24 mmol) se añadió a una solución de sal de 4-(2-feniltiazol-4-carbonil)-3-((piridin-3-iloxi)metil)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (74,9 mg, 0,126 mmol) en MeOH (1 ml). Después de agitar durante toda la noche, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida y se purificó mediante HPLC (gradiente de 5 a 50 % de MeCN/TFA al 0,1 % en H₂O/TFA al 0,1). Las fracciones cromatográficas deseadas se concentraron a presión reducida, se disolvieron en MeOH (1 ml), y se trataron con HCl 4 M en 1,4-dioxano (6 ml). Esta se concentró a presión reducida, proporcionando 40,4 mg (71 %) del compuesto del título como un sólido de color blanco. LC-MS: TR = 4,45 min, [M+H]⁺ = 381,0.
- 20

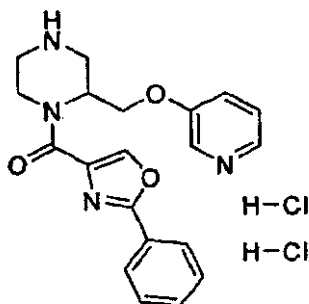
25 Ejemplo 179-182:

- Los ejemplos mostrados en la Tabla 21 siguiente se prepararon por métodos análogos a los descritos para el Ejemplo 178, sustituyendo el ácido borónico adecuado. Todos los reactivos están comercialmente disponibles salvo que se indique otra cosa. Todos los compuestos se aislaron en forma de sales de diclorhidrato, salvo que se indique otra cosa.
- 30

Tabla 21

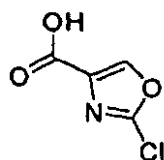
Ejemplo nº	R _d	Nombre IUPAC	TR HPLC (min)	LC-MS [M+H] ⁺
				
178	H	Diclorhidrato de (2-feniltiazol-4-il)(2-((piridin-3-iloxi)metil)piperazin-1-il)metanona	4,45	381,0
179	F	Diclorhidrato de (2-(4-fluorofenil)tiazol-4-il)(2-((piridin-3-iloxi)metil)piperazin-1-il)metanona	4,63	398,9
180	OMe	Diclorhidrato de (2-(4-metoxifenil)tiazol-4-il)(2-((piridin-3-iloxi)metil)piperazin-1-il)metanona	4,60	411,0
181	CH ₃	Diclorhidrato de (2-((piridin-3-iloxi)metil)piperazin-1-il)(2-p-toliltiazol-4-il)metanona	4,89	395,0
182	OCF ₃	Diclorhidrato de (2-((piridin-3-iloxi)metil)piperazin-1-il)(2-(4-(trifluorometoxi)fenil)tiazol-4-il)metanona	5,47	464,9

Ejemplo 183: Diclorhidrato de (2-feniloxazol-4-il)(2-((piridin-3-iloxi)metil)piperazin-1-il)metanona.



5

Etapas 1. Síntesis de ácido 2-clorooxazol-4-carboxílico.

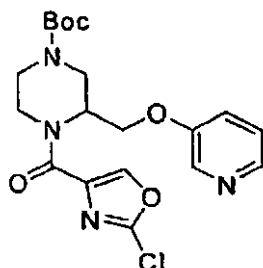


10 Urea (2,91 g, 48,5 mmol) se añadió a una solución de bromopiruvato de etilo (10 g, 46 mmol) en EtOH (90 ml), y la mezcla de reacción se calentó a temperatura de reflujo durante 2 h. Después de enfriar a ta, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El aceite espeso resultante se disolvió en hielo/agua (100 ml) y se llevó a pH -8 con K₂CO₃ sólido. El sólido resultante se filtró, se lavó con agua (2 x) y se secó al aire. Esto proporcionó 3,16 g (44 %) de un sólido de color blanco que se utilizó sin purificación adicional. LC-MS: TR = 4,47 min, [M+H]⁺ = 157,0.

15 El sólido (3,16 g, 20,2 mmol) se añadió en porciones a una solución a 60 °C de cloruro de cobre(II) (3,40 g, 25,3 mmol) y nitrito de t-butilo (3,13 ml, 25,3 mmol) en acetonitrilo (100 ml) manteniendo la temperatura de reacción entre 60 y 65 °C. Tras completar la adición, la mezcla de reacción se calentó a 80 °C durante 1 h. Después de enfriar a ta, la mezcla de reacción se vertió en una mezcla de CH₂Cl₂ (150 ml), agua (150 ml), y HCl (conc., 10 ml). Los extractos orgánicos se separaron y la capa acuosa se extrajo con CH₂Cl₂ (2 x 100 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con

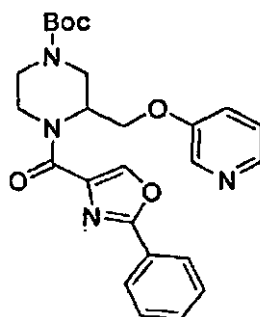
20

salmuera (300 ml), se secó con Na_2SO_4 , se filtraron, y se concentraron a presión reducida. El material resultante se disolvió en EtOH (50 ml) y NaOH (25 ml), y NaOH (0,972 g, 24,3 mmol). Tras agitar durante toda la noche a ta, el etanol se eliminó a presión reducida y la mezcla de reacción se diluyó con agua (100 ml). La mezcla se lavó con Et_2O (50 ml, se descartó) y se llevó a pH ~2 con HCl conc. La solución capa acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 150 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron con Na_2SO_4 , se filtraron, y se concentraron a presión reducida. Esto proporcionó 2,12 g (31 %) del compuesto del título como un sólido de color amarillo. LC-MS: TR = 3,51 min, $[\text{M}+\text{H}]^+ = 147,9$.



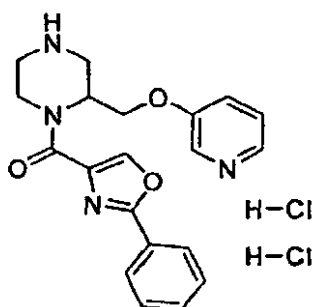
10 *Etap 2. Síntesis de 4-(2-clorooxazol-4-carbonil)-3-((piridin-3-iloxi)metil)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo.*

TBTU (702 mg, 2,19 mmol) se añadió a una solución del Compuesto intermedio C (428 mg, 1,46 mmol), ácido 2-clorooxazol-4-carboxílico (237 mg, 1,61 mmol), y trietilamina (0,410 ml, 2,92 mmol) en DMF (5 ml). Después de agitar durante toda la noche, se añadió NaOH 1 N (2 ml), y la mezcla de reacción se agitó durante 1 h. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (50 ml) y se lavó con NaOH 1 N (2 x 20 ml) y salmuera (20 ml). Los extractos orgánicos se secaron con Na_2SO_4 , se filtraron, y se concentraron a presión reducida. El material se purificó mediante HPLC (gradiente de 10 a 90 % de MeCN/TFA al 0,1 % en H_2O /TFA al 0,1). Las fracciones que contenían el material deseado se combinaron, se llevaron a pH ~2 con NaOH 1 N, y se extrajeron con EtOAc (3 x). Los extractos orgánicos combinados se secaron con Na_2SO_4 , se filtraron, y se concentraron a presión reducida, proporcionando 139 mg (23%) del compuesto del título como un sólido de color blanco. LC-MS: TR = 7,33 min, $[\text{M}+\text{H}]^+ = 422,9$.



25 *Etap 3. Síntesis de 4-(2-feniloxazol-4-carbonil)-3-((piridin-3-iloxi)metil)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo.*

[1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno] dicloropaladio (II) complejo en diclorometano (1:1) (6,7 mg, 0,0082 mmol) se añadió una mezcla de 4-(2-clorooxazol-4-carbonil)-3-((piridin-3-iloxi)metil)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (69,5 mg, 0,164 mmol), ácido bencenoborónico (40 mg, 0,33 mmol) y carbonato de sodio (35 mg, 0,33 mmol) en tolueno (4 ml), 1,4-dioxano (1 ml), y agua (1 ml). La mezcla de reacción se calentó a 80 °C durante toda la noche. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se filtró a través de Celite® y se concentró a presión reducida, y se purificó mediante HPLC (gradiente de 10 a 90 % de MeCN/TFA al 0,1 % en H_2O /TFA al 0,1). Esto proporcionó 44,8 mg (47 %) de la sal de TFA del producto deseado. LC-MS: TR = 8,49 min, $[\text{M}+\text{H}]^+ = 465,0$.



Etapa 4. Síntesis de diclorhidrato de (2-feniloxazol-4-il)(2-((piridin-3-iloxi)metil)piperazin-1-il)metanona.

5 HCl 4 M en 1,4-dioxano (6 ml, 24 mmol) se añadió a una solución de sal de TFA de 4-(2-feniloxazol-4-carbonil)-3-((piridin-3-iloxi)metil)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (44,8 mg, 0,077 mmol) en MeOH (1 ml). Después de agitar durante toda la noche, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida y se purificó mediante HPLC (gradiente de 5 a 50 % de MeCN/TFA al 0,1 % en H₂O/TFA al 0,1). Las fracciones cromatográficas deseadas se concentraron a presión reducida, se disolvieron en MeOH (1 ml), y se trataron con HCl 4 M en 1,4-dioxano (6 ml). Esta se concentró a presión reducida, proporcionando 22,6 mg (67 %) del compuesto del título como un sólido de color blanco. LC-MS: TR = 4,36 min, [M+H]⁺ = 365,0.

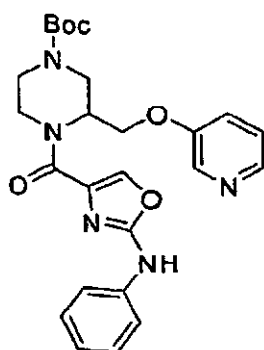
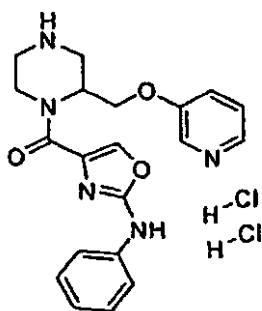
Ejemplo 184-192:

15 Los ejemplos mostrados en la Tabla 22 siguiente se prepararon por métodos análogos a los descritos para el Ejemplo 183, sustituyendo el ácido bórico adecuado. Todos los reactivos están comercialmente disponibles salvo que se indique otra cosa. Todos los compuestos se aislaron en forma de sales de diclorhidrato, salvo que se indique otra cosa.

Tabla 22

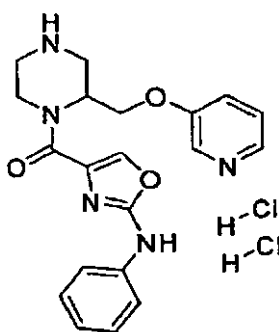
Ejemplo nº	R _d	Nombre IUPAC	TR HPLC (min)	LC-MS (M+H) ⁺
183	H	Diclorhidrato de (2-feniloxazol-2-il)(2-((piridin-3-iloxi)metil)piperazin-1-il)metanona	4,36	365,0
184	4-F	Diclorhidrato de (2-(4-fluorofenil)oxazol-4-il)(2-((piridin-3-iloxi)metil)piperazin-1-il)metanona	4,45	383,6
185	4-OMe	Diclorhidrato de (4-(4-metoxifenil)oxazol-2-il)(2-((piridin-3-iloxi)metil)piperazin-1-il)metanona	4,49	395,0
186	4-CH ₃	Diclorhidrato de (2-((piridin-3-iloxi)metil)piperazin-1-il)(2-p-toliloxazol-4-il)metanona	4,76	379,0
187	3-F	Diclorhidrato de (2-(3-fluorofenil)oxazol-4-il)(2-((piridin-3-iloxi)metil)piperazin-1-il)metanona	4,47	383,6
188	3-Cl	Diclorhidrato de (2-(3-clorofenil)oxazol-4-il)(2-((piridin-3-iloxi)metil)piperazin-1-il)metanona	4,79	399,6
189	3-CH ₃	Diclorhidrato de (2-((piridin-3-iloxi)metil)piperazin-1-il)(2-m-toliloxazol-4-il)metanona	4,65	379,6
190	3-OCF ₃	Diclorhidrato de (2-((piridin-3-iloxi)metil)piperazin-1-il)(2-(3-(trifluorometoxi)fenil)oxazol-4-il)metanona	5,12	449,7
191	2-F	Diclorhidrato de (2-(2-fluorofenil)oxazol-4-il)(2-((piridin-3-iloxi)metil)piperazin-1-il)metanona	4,30	383,6
192	2-OMe	Diclorhidrato de (2-(2-metoxifenil)oxazol-4-il)(2-((piridin-3-iloxi)metil)piperazin-1-il)metanona	4,27	395,7

20 Ejemplo de referencia 193: Diclorhidrato de (2-(fenilamino)oxazol-4-il)(2-((piridin-3-iloxi)metil)piperazin-1-il)metanona



5 *Etapa 1. Síntesis de 4-(2-(fenilamino)oxazol-4-carbonil)-3-((piridin-3-iloxi)metil)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo.*

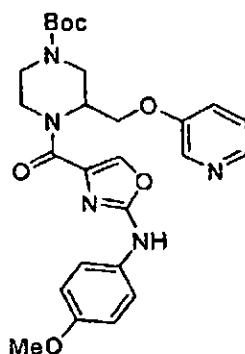
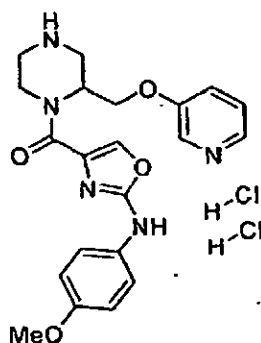
Una solución de 4-(2-clorooxazol-4-carbonil)-3-((piridin-3-iloxi)metil)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (117 mg, 0,277 mmol), anilina (51 mg, 0,554 mmol) y carbonato potásico (76 mg, 0,554 mmol) en THF (2 ml) se calentó a hasta 70 °C durante toda la noche. Tras enfriar a ta, la mezcla de reacción se filtró y se concentró a presión reducida. El material se purificó mediante HPLC (gradiente de 5 a 50 % de MeCN/TFA al 0,1 % en H₂O/TFA al 0,1), proporcionando 64,8 mg (40 %) del compuesto del título como la sal de TFA. LC-MS: TR = 6,72 min, [M+H]⁺ = 480,0.



15 *Etapa 2. Síntesis de diclorhidrato de (2-(fenilamino)oxazol-4-il)(2-((piridin-3-iloxi)metil)piperazin-1-il)metanona*

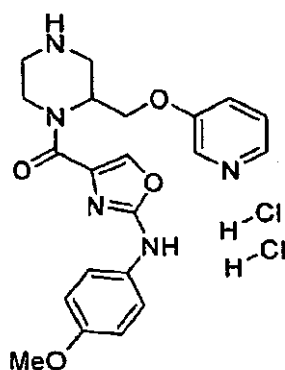
HCl 4 M en 1,4-dioxano (6 ml, 24 mmol) se añadió a una solución de sal de TFA de 4-(2-(fenilamino)oxazol-4-carbonil)-3-((piridin-3-iloxi)metil)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (64,8 mg, 0,109 mmol) en MeOH (1 ml). Después de agitar durante toda la noche, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida y se purificó mediante HPLC (gradiente de 5 a 50 % de MeCN/TFA al 0,1 % en H₂O/TFA al 0,1). Las fracciones que contenían el producto deseado se concentraron a presión reducida, se disolvieron en MeOH (1 ml), y se trataron con HCl 4 M en 1,4-dioxano (6 ml). La mezcla se concentró a presión reducida para obtener 41 mg (83%) del compuesto del título como un sólido de color blanco. LC-MS: TR = 3,29 min, [M+H]⁺ = 380,0.

25 Ejemplo de referencia 194: Diclorhidrato de (2-(4-metoxifenilamino)oxazol-4-il)(2-((piridin-3-iloxi)metil)piperazin-1-il)metanona



Etapa 1. Síntesis de 4-(2-(4-metoxifenilamino)oxazol-4-carbonil)-3-((piridin-3-iloxi)metil)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo.

5 Una solución de 4-(2-clorooxazol-4-carbonil)-3-((piridin-3-iloxi)metil)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (177 mg, 0,277 mmol), p-anisidina (68 mg, 0,554 mmol) y carbonato potásico (76 mg, 0,554 mmol) en THF (2 ml) se calentó a hasta 70 °C durante toda la noche. Tras enfriar a ta, la mezcla de reacción se filtró y se concentró a presión reducida. El material se purificó mediante HPLC (gradiente de 5 a 50 % de MeCN/TFA al 0,1 % en H₂O/TFA al 0,1),
10 proporcionando 35,5 mg (25 %) del compuesto del título como la sal de TFA. LC-MS: TR = 6,76 min, [M+H]⁺ = 510,0.

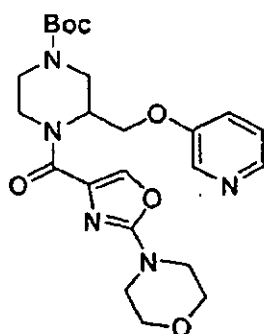
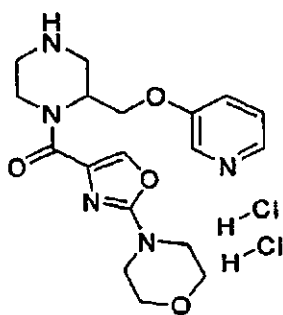


Etapa 2. Síntesis de diclorhidrato de (2-(4-metoxifenilamino)oxazol-4-il)(2-((piridin-3-iloxi)metil)piperazin-1-il)metanona

15 HCl 4 M en 1,4-dioxano (6 ml, 24 mmol) se añadió a una solución de sal de TFA de 4-(2-(4-metoxifenilamino)oxazol-4-carbonil)-3-((piridin-3-iloxi)metil)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (35,5 mg, 0,057 mmol) en MeOH (1 ml). Después de agitar durante toda la noche, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida y se purificó mediante HPLC (gradiente de 5 a 50 % de MeCN/TFA al 0,1 % en H₂O/TFA al 0,1). Las fracciones que contenían el producto deseado se concentraron a presión reducida, se disolvieron en MeOH (1 ml), y se trataron con HCl 4 M en 1,4-dioxano (6 ml). La mezcla se concentró a presión reducida para obtener 20 mg (73%) del
20 compuesto del título como un sólido de color blanco. LC-MS: TR = 3,51 min, [M+H]⁺ = 410,0.

Ejemplo 195: Diclorhidrato de (2-morfolino)oxazol-4-il)(2-((piridin-3-iloxi)metil)piperazin-1-il)metanona

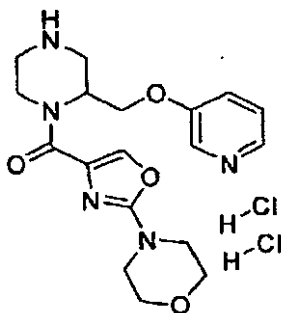
25



Etapa 1. Síntesis de 4-(2-morfolinooxazol-4-carbonil)-3-((piridin-3-iloxi)metil)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo.

- 5 Una solución de 4-(2-clorooxazol-4-carbonil)-3-((piridin-3-iloxi)metil)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (117 mg, 0,277 mmol), morfolina (48 mg, 0,554 mmol) y carbonato potásico (76 mg, 0,554 mmol) en THF (2 ml) se calentó a hasta 70 °C durante toda la noche. Tras enfriar a ta, la mezcla de reacción se filtró y se concentró a presión reducida. El material se purificó mediante HPLC (gradiente de 5 a 50 % de MeCN/TFA al 0,1 % en H₂O/TFA al 0,1), proporcionando 165 mg (100 %) del compuesto del título como la sal de TFA. LC-MS: TR = 6,60 min, [M+H]⁺ = 474,1.

10

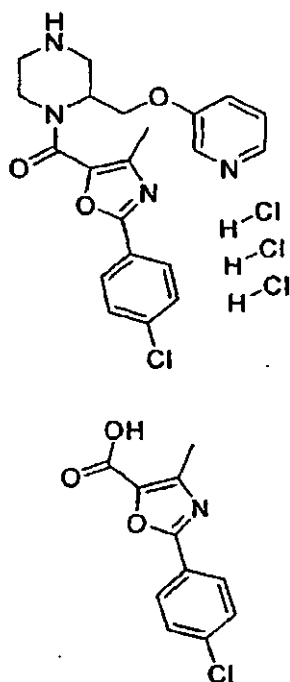


Etapa 2. Síntesis de diclorhidrato de (2-morfolinooxazol-4-il)(2-((piridin-3-iloxi)metil)piperazin-1-il)metanona

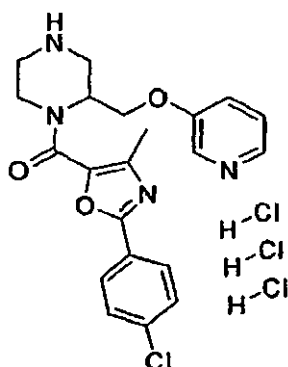
- 15 HCl 4 M en 1,4-dioxano (6 ml, 24 mmol) se añadió a una solución de sal de TFA de 4-(2-morfolinooxazol-4-carbonil)-3-((piridin-3-iloxi)metil)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (165 mg, 0,277 mmol) en MeOH (1 ml). Después de agitar durante toda la noche, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida para obtener 105,5 mg (85 %) del compuesto del título como un sólido de color blanco. LC-MS: TR = 2,70 min, [M+H]⁺ = 374,0.

20

Ejemplo 196: Triclorhidrato de (2-(4-clorofenil)-4-metiloxazol-5-il)(2-((piridin-3-iloxi)metil)piperazin-1-il)metanona

5 *Etapa 1. Síntesis del ácido 2-(4-clorofenil)-4-metiloxazol-5-carboxílico.*

2-cloroacetato de etilo (2,0 g, 11,9 mmol) se añadió a una mezcla de 4-clorobenzamida (5,55 g, 35,7 mmol) en EtOH (10 ml), y la mezcla de reacción se calentó a 80 °C. Después de 2 h, la temperatura se aumentó hasta 100 °C. Después de 20 h, la temperatura se aumentó hasta 110 °C. Después de agitar durante toda la noche, la mezcla de reacción se enfrió hasta ta, se diluyó con EtOAc, y el pH se ajustó a ~10 con una solución acuosa 1 N de NaOH. La mezcla de reacción se extrajo con EtOAc (3 X), y los extractos combinados se secaron con Na₂SO₄, se filtraron, y se concentraron a presión reducida. El material se diluyó con CH₂Cl₂ (40 ml) y los sólidos se eliminaron por filtración. Los sólidos se lavaron con CH₂Cl₂, y los filtrados de CH₂Cl₂ combinados se concentraron a presión reducida para obtener 2,57 g de un sólido de color naranja claro. El sólido se disolvió en THF (10 ml), MeOH (10 ml) y agua (5 ml), e hidróxido de litio (1,5 g, 63 mmol). Tras agitar durante toda la noche a ta, la mezcla de reacción se acidificó con una solución acuosa 1 N de HCl. Los sólidos resultantes se recogieron por filtración, se lavaron con agua (15 ml), y se secaron, proporcionando 1,75 g (62 %) del compuesto del título como un sólido de color blanco. LC-MS: TR = 7,48 min, [M+H]⁺ = 237,9.

20 *Etapa 2. Síntesis de triclorhidrato de (2-(4-clorofenil)-4-metiloxazol-5-il)(2-((piridin-3-iloxi)metil)piperazin-1-il)metanona*

TBTU (141 mg, 0,438 mmol) se añadió a una solución del Compuesto intermedio C (86 mg, 0,29 mmol), Ácido 2-(4-clorofenil)-4-metiloxazol-5-carboxílico (76 mg, 0,32 mmol), y trietilamina (0,123 ml, 0,876 mmol) en DMF (4 ml). Después de agitar durante toda la noche, se añadió NaOH 1 N (3 ml), y la mezcla de reacción se agitó durante 30 min. Se añadió agua (15 ml), y la mezcla de reacción se extrajo con EtOAc (3 x 40 ml). Los extractos de EtOAc se

combinaron, se lavaron con una solución acuosa de NaOH (2 x 10 ml) y salmuera (10 ml), se secó con Na₂SO₄, se filtraron, y se concentraron a presión reducida. El material se purificó mediante HPLC (gradiente de 5 a 95 % de MeCN/TFA al 0,1 % en H₂O/TFA al 0,1), produciendo un aceite de color amarillo. El material se disolvió en MeOH (1 ml) y se trató con HCl 4 M en 1,4-dioxano (5 ml, 20 mmol). Tras agitar durante 5 h, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida y se purificó mediante HPLC (gradiente de 5 a 95 % de MeCN/TFA al 0,1 % en H₂O/TFA al 0,1), para obtener 37,2 mg (24 %) del compuesto del título como un sólido de color blanco. LC-MS: TR = 4,74 min, [M+H]⁺ = 413,6.

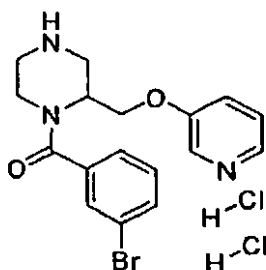
Ejemplo 197-199:

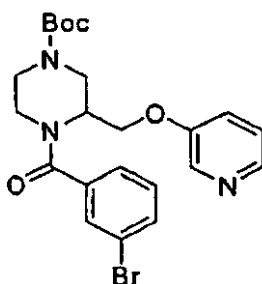
Los ejemplos mostrados en la Tabla 23 siguiente se prepararon por métodos análogos a los descritos para el Ejemplo 196, sustituyendo la benzamida adecuada. Todos los reactivos están comercialmente disponibles salvo que se indique otra cosa. Todos los compuestos se aislaron en forma de sales de triclorhidrato, salvo que se indique otra cosa.

Tabla 23

Ejemplo nº	R _d	Nombre IUPAC	TR HPLC (min)	LC-MS [M+H] ⁺
196	Cl	Triclorhidrato de (2-(4-clorofenil)-4-metiloxazol-5-il)(2-((piridin-3-iloxi)metil)piperazin-1-il)metanona	4,74	413,6
197	H	Triclorhidrato de (4-metil-2-feniloxazol-5-il)(2-((piridin-3-iloxi)metil)piperazin-1-il)metanona	4,14	379,6
198	OMe	Triclorhidrato de (2-(4-metoxifenil)-4-metiloxazol-5-il)(2-((piridin-3-iloxi)metil)piperazin-1-il)metanona	4,26	409,7
199	F	Triclorhidrato de (2-(4-fluorofenil)-4-metiloxazol-5-il)(2-((piridin-3-iloxi)metil)piperazin-1-il)metanona	4,20	397,6

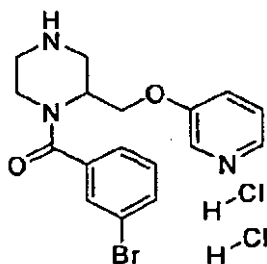
Ejemplo 200: Diclorhidrato de (3-bromofenil)(2-((piridin-3-iloxi)metil)piperazin-1-il)metanona





Etapa 1. Síntesis de 4-(3-bromobenzoil)-3-((piridin-3-iloxi)metil)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo.

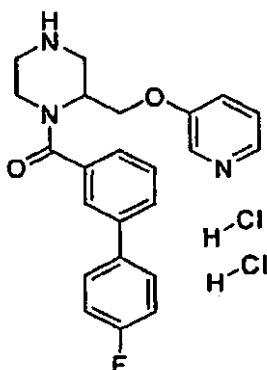
- 5 Cloruro de 3-bromobenzoil (0,137 ml, 1,04 mmol) se añadió a una mezcla del Compuesto intermedio C (277 mg, 0,945 mmol) y carbonato de sodio (110 mg, 1,04 mmol) en THF (4 ml). Tras agitar durante toda la noche a ta, la mezcla de reacción se calentó a 70 °C durante 4 h. Después de enfriar a ta, la mezcla de reacción se diluyó con agua (15 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 30 ml). Los extractos combinados se lavaron con una solución acuosa 1 N de NaOH (15 ml) y salmuera (15 ml), se secó con Na₂SO₄, se filtraron, y se concentraron a presión reducida. El material se purificó mediante HPLC (gradiente de 10 a 90 % de MeCN/TFA al 0,1 % en H₂O/TFA al 0,1), proporcionando 0,502 g de un sólido de color crema contaminado con impurezas de poca entidad.



15 *Etapa 2. Síntesis de diclorhidrato de (3-bromofenil)(2-((piridin-3-iloxi)metil)piperazin-1-il)metanona*

- HCl 4 M en 1,4-dioxano (5 ml, 20 mmol) se añadió a una solución de 4-(3-bromobenzoil)-3-((piridin-3-iloxi)metil)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (126 mg, 0,264 mmol) en MeOH (1 ml). Tras agitar durante 4 h, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida y se purificó mediante HPLC (gradiente de 5 a 95 % de MeCN/TFA al 0,1 % en H₂O/TFA al 0,1). Esto proporcionó 80,5 mg (68 %) del producto deseado como un sólido de color blanco tras su conversión a sal de diclorhidrato. LC-MS: TR = 3,91 min, [M+H]⁺ = 376,5.

25 Ejemplo 201: Diclorhidrato de (4'-fluorobifenil-3-il)(2-((piridin-3-iloxi)metil)piperazin-1-il)metanona



- 30 [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno] dicloropaladio (II) complejo en diclorometano (1:1) (11 mg, 0,013 mmol) se añadió a una mezcla de 4-(3-bromobenzoil)-3-((piridin-3-iloxi)metil)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (126 mg, 0,264 mmol), ácido 4-fluorobenzeneborónico (92 mg, 0,66 mmol) y carbonato de sodio (56 mg, 0,52 mmol) en tolueno (4 ml), 1,4-dioxano (1 ml), y agua (1 ml). La mezcla de reacción se calentó a 70 °C durante toda la noche. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se filtró a través de Celite® y se concentró a presión reducida, y se purificó mediante HPLC (gradiente de 10 a 90 % de MeCN/TFA al 0,1 % en H₂O/TFA al 0,1), produciendo un aceite de

color amarillo. El aceite se disolvió en MeOH (1 ml) y se añadió HCl 4 M en 1,4-dioxano (5 ml, 20 mmol). Tras agitar durante 4 h, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida y se purificó mediante HPLC (gradiente de 5 a 95 % de MeCN/TFA al 0,1 % en H₂O/TFA al 0,1). Esto proporcionó 80,5 mg (68 %) del producto deseado como un sólido de color blanco tras su conversión a sal de diclorhidrato. LC-MS: TR = 4,92 min, [M+H]⁺ = 392,7.

Ejemplos 202 y 203

Los Ejemplos 202 y 203 se prepararon como se describe para el Ejemplo 201, sustituyendo los ácidos borónicos adecuados.

Ejemplo 202: Diclorhidrato de (4'-clorobifenil-3-il)(2-((piridin-3-iloxi)metil)piperazin-1-il)metanona: LC-MS: TR = 5,10 min, [M+H]⁺ = 408,7.

Ejemplo 203: Diclorhidrato de (4'-metoxibifenil-3-il)(2-((piridin-3-iloxi)metil)piperazin-1-il)metanona: LC-MS: TR = 4,71 min, [M+H]⁺ = 404,7.

Ejemplos 204 - 206

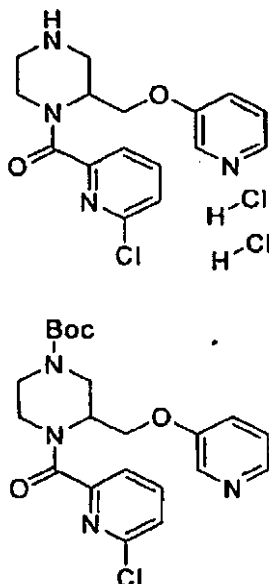
Los Ejemplos 204 -206 se prepararon a partir de 4-(4-bromobenoil)-3-((piridin-3-iloxi)metil)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo como se describe para el Ejemplo 201, sustituyendo los ácidos borónicos adecuados.

Ejemplo 204: Diclorhidrato de (4'-fluorobifenil-4-il)(2-((piridin-3-iloxi)metil)piperazin-1-il)metanona: LC-MS: TR = 4,84 min, [M+H]⁺ = 392,7.

Ejemplo 205: Diclorhidrato de (4'-metoxibifenil-4-il)(2-((piridin-3-iloxi)metil)piperazin-1-il)metanona: LC-MS: TR = 4,64 min, [M+H]⁺ = 404,7.

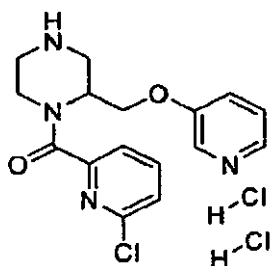
Ejemplo 206: Diclorhidrato de (4'-clorobifenil-4-il)(2-((piridin-3-iloxi)metil)piperazin-1-il)metanona: LC-MS: TR = 5,14 min, [M+H]⁺ = 408,7.

Ejemplo 207: Diclorhidrato de (6-cloropiridin-2-il)(2-((piridin-3-iloxi)metil)piperazin-1-il)metanona



35 Etapa 1. Síntesis de 4-(6-cloropicolinoil)-3-((piridin-3-iloxi)metil)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo.

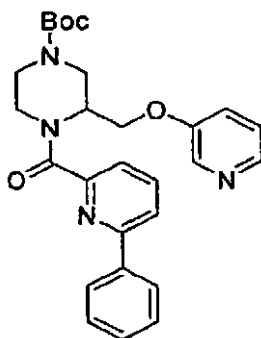
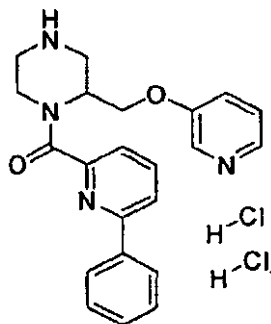
TBTU (732 mg, 2,28 mmol) se añadió a una solución del Compuesto intermedio C (445 mg, 1,52 mmol), ácido 6-cloropiridin-2-carboxílico (263 mg, 1,67 mmol), y trietilamina (0,43 ml, 3,0 mmol) en DMF (8 ml). Después de agitar durante toda la noche, se añadió NaOH 1N, y la mezcla de reacción se agitó durante 1 h. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (50 ml) y se lavó con NaOH 1 N (2 x) y salmuera. La capa de EtOAc se secó con Na₂SO₄, se filtraron, y se concentraron a presión reducida. El material se purificó mediante HPLC (gradiente de 10 a 90 % de MeCN/TFA al 0,1 % en H₂O/TFA al 0,1). Las fracciones que contenían el producto deseado se llevaron a pH 12 con NaOH 1 N y se extrajeron con EtOAc (3 x). Los extractos combinados se secaron con Na₂SO₄, se filtraron, y se concentraron a presión reducida. Esto proporcionó 590,5 mg (90 %) del compuesto del título como un sólido de color blanco. LC-MS: TR = 7,47 min, [M+H]⁺ = 433,7.



Etapa 2. Síntesis de diclorhidrato de (6-cloropiridin-2-il)(2-((piridin-3-iloxi)metil)piperazin-1-il)metanona

5 HCl 4 M en 1,4-dioxano (6 ml, 24 mmol) se añadió a 4-(6-cloropicolinoil)-3-((piridin-3-iloxi)metil)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (90,5 mg, 0,209 mmol). Después de agitar durante toda la noche, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida, proporcionando 77,3 mg (91 %) del compuesto del título. LC-MS: TR = 2,86 min, $[M+H]^+ = 333,5$.

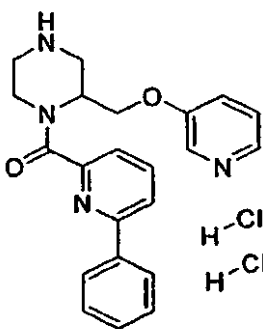
10 Ejemplo 208: Diclorhidrato de (6-fenilpiridin-2-il)(2-((piridin-3-iloxi)metil)piperazin-1-il)metanona



Etapa 1. Síntesis de 4-(6-fenilpicolinoil)-3-((piridin-3-iloxi)metil)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo.

15 [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno] dicloropaladio (II) complejo en diclorometano (1:1) (10 mg, 0,012 mmol) se añadió a una mezcla de 4-(6-cloropicolinoil)-3-((piridin-3-iloxi)metil)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (100 mg, 0,231 mmol), ácido bencenoborónico (56 mg, 0,46 mmol) y carbonato de sodio (49 mg, 0,46 mmol) en tolueno (4 ml), 1,4-dioxano (1 ml), y agua (1 ml). La mezcla de reacción se calentó a 80 °C durante toda la noche. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se filtró a través de Celite® y se concentró a presión reducida, y se purificó mediante HPLC (gradiente de 10 a 90 % de MeCN/TFA al 0,1 % en H₂O/TFA al 0,1). Esto proporcionó 143 mg del compuesto del título. LC-MS: TR = 8,58 min, $[M+H]^+ = 475,9$.

20



Etapa 2. Síntesis de diclorhidrato de (6-fenilpiridin-2-il)(2-((piridin-3-iloxi)metil)piperazin-1-il)metanona

5 HCl 4 M en 1,4-dioxano (6 ml, 24 mmol) se añadió a una solución de 4-(6-fenilpicolinil)-3-((piridin-3-iloxi)metil)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (143 mg, 0,231 mmol) en MeOH (1 ml). Después de agitar durante toda la noche, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida, proporcionando 102,1 mg (99 %) del compuesto del título. LC-MS: TR = 4,36 min, $[M+H]^+$ = 375,6.

10 Ejemplos 209 - 212

Los Ejemplos 209 -212 se prepararon como se describe para el Ejemplo 208, sustituyendo los ácidos borónicos adecuados.

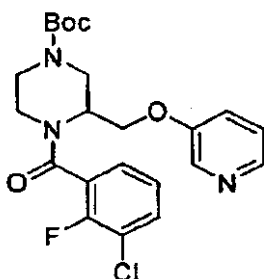
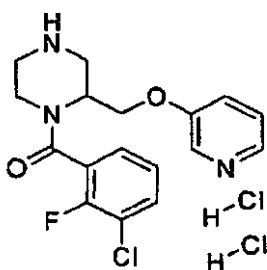
15 Ejemplo 209: Diclorhidrato de (6-(3-metoxifenil)piridin-2-il)(2-((piridin-3-iloxi)metil)piperazin-1-il)metanona: LC-MS: TR = 4,31 min, $[M+H]^+$ = 405,7.

Ejemplo 210: Diclorhidrato de (6-(4-fluorofenil)piridin-2-il)(2-((piridin-3-iloxi)metil)piperazin-1-il)metanona: LC-MS: TR = 4,47 min, $[M+H]^+$ = 393,6.

20 Ejemplo 211: Diclorhidrato de (6-(2-fluorofenil)piridin-2-il)(2-((piridin-3-iloxi)metil)piperazin-1-il)metanona: LC-MS: TR = 4,40 min, $[M+H]^+$ = 393,6.

25 Ejemplo 212: Diclorhidrato de (6-(4-metoxifenil)piridin-2-il)(2-((piridin-3-iloxi)metil)piperazin-1-il)metanona: LC-MS: TR = 4,45 min, $[M+H]^+$ = 405,7.

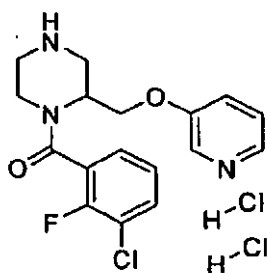
Ejemplo 213: Diclorhidrato de (3-cloro-2-fluorofenil)(2-((piridin-3-iloxi)metil)piperazin-1-il)metanona



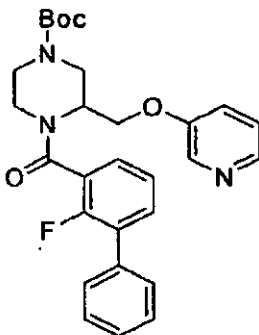
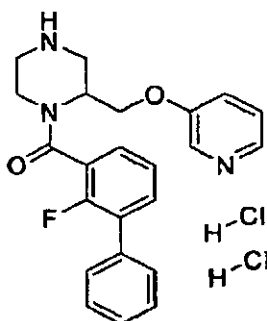
30

Etapa 1. Síntesis de 4-(3-cloro-2-fluorobenzoil)-3-((piridin-3-iloxi)metil)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo.

TBTU (332 mg, 1,04 mmol) se añadió a una solución del Compuesto intermedio C (203 mg, 0,690 mmol), Ácido 2-fluoro-3-clorobenzoico (132 mg, 0,759 mmol), y trietilamina (0,19 ml, 1,4 mmol) en DMF (4 ml). Después de agitar durante toda la noche, se añadió NaOH 1N, y la mezcla de reacción se agitó durante 1 h. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se lavó con NaOH 1 N (2 x) y salmuera. La capa de EtOAc se secó con Na₂SO₄, se filtraron, y se concentraron a presión reducida. El material se purificó mediante HPLC (gradiente de 10 a 90 % de MeCN/TFA al 0,1 % en H₂O/TFA al 0,1). Las fracciones que contenían el producto deseado se llevaron a pH 12 con NaOH 1 N y se extrajeron con EtOAc (3 x). Los extractos combinados se secaron con Na₂SO₄, se filtraron, y se concentraron a presión reducida. Esto proporcionó 269,7 mg (87 %) del compuesto del título como un sólido de color blanco. LC-MS: TR = 8,31 min, [M+H]⁺ = 450,7.

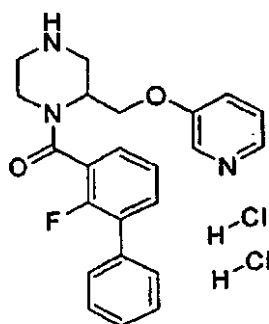
*Etapa 2. Síntesis de diclorhidrato de (3-cloro-2-fluorofenil)(2-((piridin-3-iloxi)metil)piperazin-1-il)metanona*

HCl 4 M en 1,4-dioxano (6 ml, 24 mmol) se añadió a 4-(3-cloro-2-fluorobenzoil)-3-((piridin-3-iloxi)metil)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (70 mg, 0,16 mmol). Después de agitar durante toda la noche, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida, proporcionando 60,5 mg (92 %) del compuesto del título. LC-MS: TR = 3,80 min, [M+H]⁺ = 350,5.

Ejemplo 214: Diclorhidrato de (2-fluorobifenil-3-il)(2-((piridin-3-iloxi)metil)piperazin-1-il)metanona*Etapa 1. Síntesis de diclorhidrato de 4-(2-fluorobifenilcarbonil)-3-((piridin-3-iloxi)metil)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo.*

[1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno] dicloropaladio (II) complejo en diclorometano (1:1) (18 mg, 0,022 mmol) se añadió a una mezcla de 4-(3-cloro-2-fluorobenzoil)-3-((piridin-3-iloxi)metil)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (100 mg, 0,222 mmol), ácido bencenoborónico (81 mg, 0,67 mmol) y carbonato de sodio (71 mg, 0,67 mmol) en tolueno (4 ml),

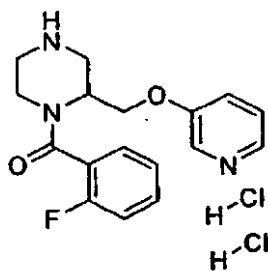
1,4-dioxano (1 ml), y agua (1 ml). La mezcla de reacción se calentó a 110°C durante toda la noche. se añadieron porciones adicionales del catalizador de paladio, ácido borónico y carbonato de sodio, y el calentamiento continuó a 110 °C. Después de agitar durante toda la noche, se añadieron porciones adicionales del catalizador de paladio, ácido borónico y carbonato de sodio, de nuevo, y el calentamiento continuó a 110°C durante toda la noche. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se filtró a través de Celite® y se concentró a presión reducida, y se purificó mediante HPLC (gradiente de 10 a 90 % de MeCN/TFA al 0,1 % en H₂O/TFA al 0,1). Esto proporcionó 115 mg (86 %) del compuesto del título como la sal de TFA que tenía una pureza del -80 % según la LC-MS. LC-MS: TR = 9,06 min, [M+H]⁺ = 492,9. 26,3 mg (22 %) de 4-(2-fluorobenzoil)-3-((piridin-3-iloxi)metil)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo también se aislaron como sal de TFA. LC-MS: TR = 7,53 min, [M+H]⁺ = 416,7.



Etapa 2. Síntesis de clorhidrato de (2-fluorobifenil-3-il)(2-((piridin-3-iloxi)metil)piperazin-1-il)metanona

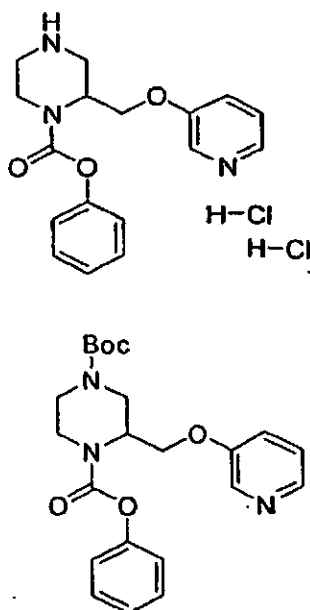
HCl 4 M en 1,4-dioxano (6 ml, 24 mmol) se añadió a una solución de sal de TFA de 4-(2'-fluorobifenilcarbonil)-3-((piridin-3-iloxi)metil)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (115 mg, 0,19 mmol) en MeOH (1 ml). Después de 1 h, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida y se purificó mediante HPLC (gradiente de 5 a 50 % de MeCN/TFA al 0,1 % en H₂O/TFA al 0,1). Las fracciones cromatográficas deseadas se concentraron a presión reducida, se disolvieron en MeOH (1 ml), y se trataron con HCl 4 M en 1,4-dioxano. Esta se concentró a presión reducida, proporcionando 70,3 mg (80 %) del compuesto del título como un sólido de color crema. LC-MS: TR = 4,80 min, [M+H]⁺ = 392,7.

Ejemplo 215: Diclorhidrato de (2-fluorofenil)(2-((piridin-3-iloxi)metil)piperazin-1-il)metanona

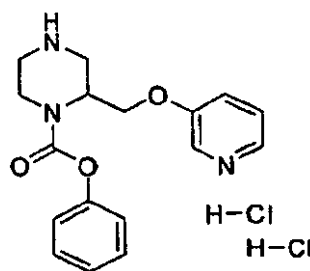


HCl 4 M en 1,4-dioxano (6 ml, 24 mmol) se añadió a una solución de sal de TFA de 4-(2-fluorobenzoil)-3-((piridin-3-iloxi)metil)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (26 mg, 0,050 mmol) en MeOH (1 ml). Después de 1 h, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida y se purificó mediante HPLC (gradiente de 5 a 50 % de MeCN/TFA al 0,1 % en H₂O/TFA al 0,1). Las fracciones cromatográficas deseadas se concentraron a presión reducida, se disolvieron en MeOH (1 ml), y se trataron con HCl 4 M en 1,4-dioxano. Esta se concentró a presión reducida, proporcionando 16,3 mg (86 %) del compuesto del título como un sólido de color crema. LC-MS: TR = 3,00 min, [M+H]⁺ = 316,3.

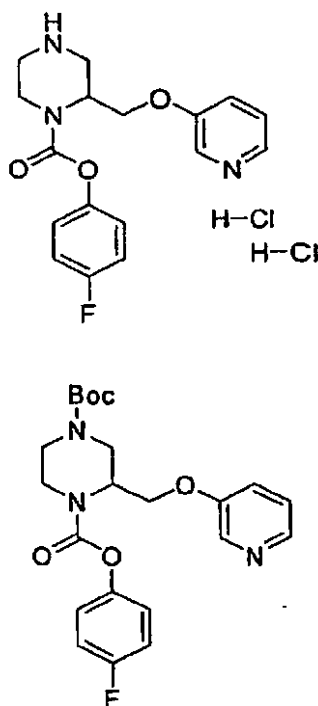
Ejemplo 216: Diclorhidrato de fenil 2-((piridin-3-iloxi)metil)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo

5 *Etapa 1. Síntesis de 2-((piridin-3-iloxi)metil)piperazina-1,4-dicarboxilato de 4-terc-butilo 1-fenilo.*

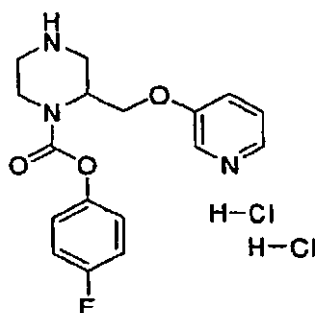
Una solución del Compuesto intermedio N (108,5 mg, 0,280 mmol), fenol (52,7 mg, 0,560 mmol) y trietilamina (0,078 ml, 0,56 mmol) en MeCN (4 ml) se calentó a hasta 70 °C. Después de 12 horas, Cs₂CO₃ (0,182 g, 0,560 mmol) y más fenol (52,7 mg, 0,560 mmol) se añadieron, y el calentamiento continuó a 70 °C durante 1 h. Tras enfriar a ta, la mezcla de reacción se filtró, se concentró a presión reducida y se purificó mediante HPLC (gradiente de 10 a 70 % de MeCN/TFA al 0,1 % en H₂O/TFA al 0,1). Esto proporcionó 108,2 mg (73%) de la sal de TFA del producto deseado como un aceite espeso incoloro. LC-MS: TR = 8,54 min, [M+H]⁺ = 414,2.

15 *Etapa 2. Síntesis de diclorhidrato de 2-((piridin-3-iloxi)metil)piperazina-1-carboxilato de fenilo*

HCl 4 M en 1,4-dioxano (6 ml, 24 mmol) se añadió a una solución de sal de TFA de 2-((piridin-3-iloxi)metil)piperazina-1,4-dicarboxilato de 4-terc-butilo 1-fenilo (108,2 mg, 0,205 mmol) en MeOH (1 ml). Después de 1 h, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida, proporcionando 72,3 mg (91 %) del compuesto del título como un sólido de color blanco. LC-MS: TR = 3,89 min, [M+H]⁺ = 314,1.

Ejemplo 217: Diclorhidrato de 4-fluorofenil 2-((piridin-3-iloxi)metil)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo5 *Etapa 1. Síntesis de 2-((piridin-3-iloxi)metil)piperazina-1,4-dicarboxilato de 4-terc-butilo 1-(4-fluorofenilo).*

Formiato de 4-fluorofenilo (46,5 mg, 0,267 mmol) se añadió a una solución del Compuesto intermedio C (78,2 mg, 0,267 mmol) en CH₂Cl₂ (4 ml). Después de 16 h, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida, y el material se purificó mediante HPLC (gradiente de 10 a 90 % de MeCN/TFA al 0,1 % en H₂O/TFA al 0,1). Esto proporcionó 88,9 mg (61 %) de la sal de TFA del producto deseado como un sólido de color amarillo. LC-MS: TR = 8,69 min, [M+H]⁺ = 432,2.

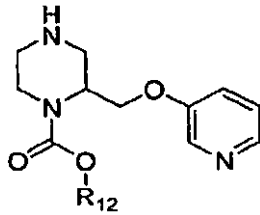

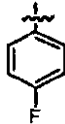
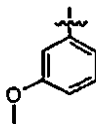
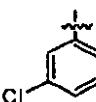
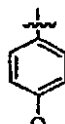
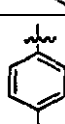
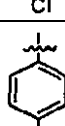

15 *Etapa 2. Síntesis de diclorhidrato de 2-((piridin-3-iloxi)metil)piperazina-1-carboxilato de 4-fluorofenilo*

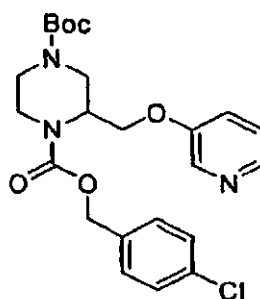
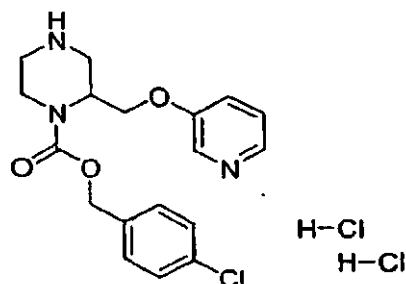
HCl 4 M en 1,4-dioxano (6 ml, 24 mmol) se añadió a una solución de sal de TFA de 2-((piridin-3-iloxi)metil)piperazina-1,4-dicarboxilato de 4-terc-butilo 1-(4-fluorofenilo) (88,9 mg, 0,163 mmol) en MeOH (1 ml). Después de 1 h, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida, proporcionando 63,7 mg (97 %) del compuesto del título como un sólido de color amarillo. LC-MS: TR = 4,07 min, [M+H]⁺ = 332,1.

Ejemplo 218-223

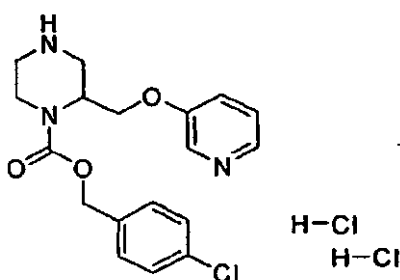
Los ejemplos mostrados en la Tabla 24 siguiente se prepararon por métodos análogos a los descritos para los Ejemplos 216 o 217, tal como se indica, sustituyendo el fenol o cloroforniato adecuados, respectivamente. Todos los reactivos están comercialmente disponibles salvo que se indique otra cosa. Todos los compuestos se aislaron en forma de sales de diclorhidrato, salvo que se indique otra cosa.

Tabla 24

					
Ejemplo nº	R ₁₂	Nombre IUPAC	TR HPLC (min)	LC-MS [M+H] ⁺	Preparado con el método del Ejemplo nº
216		2-((piridin-3-iloxi)metil)piperazina-1-carboxilato de fenilo	3,89	314,1	208
217		2-((piridin-3-iloxi)metil)piperazina-1-carboxilato de 4-fluorofenilo	4,07	332,1	209
218		diclorhidrato de 2-((piridin-3-iloxi)metil)piperazina-1-carboxilato de 3-metoxifenilo	4,06	344,1	208
219		2-((piridin-3-iloxi)metil)piperazina-1-carboxilato de 3-clorofenilo	4,58	348,1	208
220		diclorhidrato de 2-((piridin-3-iloxi)metil)piperazina-1-carboxilato de 4-metoxifenilo	4,07	344,1	208
221		2-((piridin-3-iloxi)metil)piperazina-1-carboxilato de 4-clorofenilo	4,66	348,1	208
222		2-((piridin-3-iloxi)metil)piperazina-1-carboxilato de p-tolilo	4,35	328,1	209
223		diclorhidrato de 2-((piridin-3-iloxi)metil)piperazina-1-carboxilato de 4-bromofenilo	4,71	392,0	209

Ejemplo 224: Diclorhidrato de 2-((piridin-3-iloxi)metil)piperazina-1-carboxilato de 4-clorobencilo5 *Etapa 1. Síntesis de 2-((piridin-3-iloxi)metil)piperazina-1,4-dicarboxilato de 1-(4-clorobencil) 4-tert-butilo.*

Una solución de alcohol 4-clorobencílico (51 mg, 0,36 mmol) en THF (2 ml) se añadió a una suspensión de hidruro de sodio (dispersión al 60 % en aceite mineral, 15 mg, 0,36 mmol) en THF (2 ml). Tras finalizar la adición, una solución del Compuesto intermedio N (114 mg, 0,296 mmol) en THF (2 ml) se añadió. Después de 1 h, la mezcla de reacción se inactivó con agua (1 ml), se diluyó con EtOAc (25 ml) y se lavó con agua (3 x 15 ml) y salmuera (15 ml). Los extractos orgánicos se secaron con Na₂SO₄, se filtraron, y se concentró a presión reducida. El material se purificó mediante HPLC (gradiente de 10 a 95 % de MeCN/TFA al 0,1 % en H₂O/TFA al 0,1), Esto proporcionó 129,0 mg (76 %) de la sal de TFA del producto deseado como un aceite espeso. LC-MS: TR = 9,40 min, [M+H]⁺ = 462,1.



15 *Etapa 2. Síntesis de diclorhidrato de 2-((piridin-3-iloxi)metil)piperazina-1-carboxilato de 4-clorobencilo*

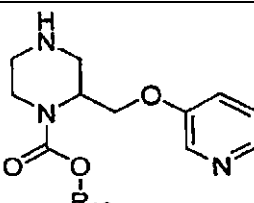
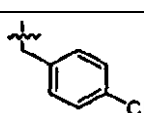
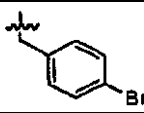
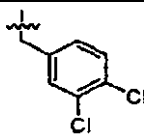


HCl 4 M en 1,4-dioxano (6 ml, 24 mmol) se añadió a una solución de sal de TFA de 2-((piridin-3-iloxi)metil)piperazina-1,4-dicarboxilato de 1-(4-clorobencil) 4-tert-butilo 0,224 mmol) en MeOH (1 ml). Después de 12 h, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida, proporcionando 95,7 mg (98 %) del compuesto del título como un sólido de color blanco. LC-MS: TR = 4,74 min, [M+H]⁺ = 362,1.

Ejemplo 225-228

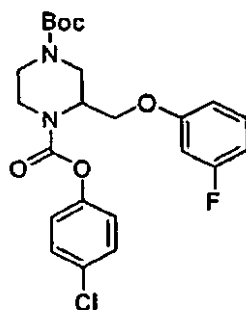
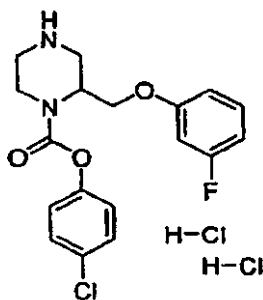
25 Los ejemplos mostrados en la Tabla 25 siguiente se prepararon por métodos análogos a los descritos para el Ejemplo 224, sustituyendo el alcohol adecuado. Todos los reactivos están comercialmente disponibles salvo que se indique otra cosa. Todos los compuestos se aislaron en forma de sales de diclorhidrato, salvo que se indique otra cosa.

30

Tabla 25

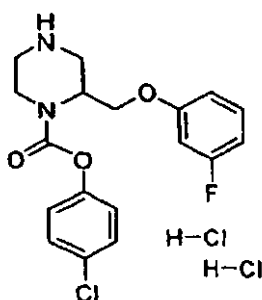
Ejemplo nº	R ₁₂	Nombre IUPAC	TR HPLC (min)	LC-MS [M+H] ⁺
				
224		diclorhidrato de 2-((piridin-3-iloxi)metil)piperazina-1-carboxilato de 4-clorobencilo	4,74	362,1
225		diclorhidrato de 2-((piridin-3-iloxi)metil)piperazina-1-carboxilato de 4-bromobencilo	4,87	406
226		diclorhidrato de 2-((piridin-3-iloxi)metil)piperazina-1-carboxilato de 3,4-diclorobencilo	5,17	396
227		diclorhidrato de 2-((piridin-3-iloxi)metil)piperazina-1-carboxilato de ciclohexilo	4,48	320,2
228		diclorhidrato de 2-((piridin-3-iloxi)metil)piperazina-1-carboxilato de ciclopentilo	3,97	306,2

Ejemplo de referencia 229: Diclorhidrato de 2-((3-fluorofenoxi)metil)piperazina-1-carboxilato de 4-clorofenilo



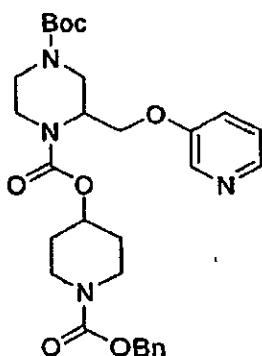
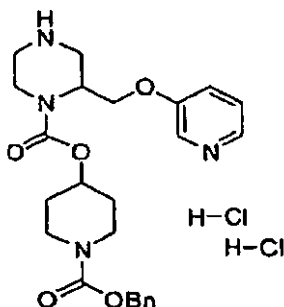
Etapa 1. Síntesis de 2-((3-fluorofenoxi)metil)piperazina-1,4-dicarboxilato de 4-tert-butil 1-(4-clorofenilo).

10 Formiato de 4-clorofenilo (76,5 mg, 0,400 mmol) se añadió a una solución del Compuesto intermedio G (83,0 mg, 0,267 mmol) en CH₂Cl₂ (4 ml). Después de 16 h, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida, y el material se purificó mediante HPLC (gradiente de 10 a 90 % de MeCN/TFA al 0,1 % en H₂O/TFA al 0,1). Esto proporcionó 38,3 mg (31 %) del producto deseado. LC-MS: TR = 11,14 min, [M+H]⁺ = 487,1.

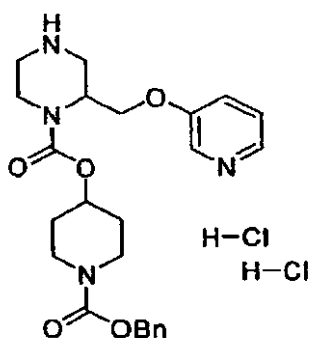


Etapa 2. Síntesis de diclorhidrato de 2-((3-fluorofenoxi)metil)piperazina-1-carboxilato de 4-clorofenilo

- 5 HCl 4 M en 1,4-dioxano (6 ml, 24 mmol) se añadió a una solución de 2-((3-fluorofenoxi)metil)piperazina-1,4-dicarboxilato 4-tert-butilo 1-(4-clorofenilo) (38,3 mg, 0,082 mmol) en MeOH (1 ml). Después de 1 h, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida, proporcionando 32,9 mg (99 %) del compuesto del título como un sólido de color blanco. LC-MS: TR = 5,83 min, $[M+H]^+$ = 365,1.
- 10 Ejemplo de referencia 230: Diclorhidrato de 2-((piridin-3-iloxi)metil)piperazina-1-carboxilato de 1-benciloxycarbonil)piperidin-4-ilo

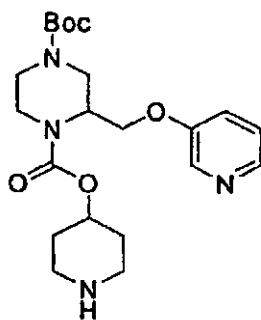
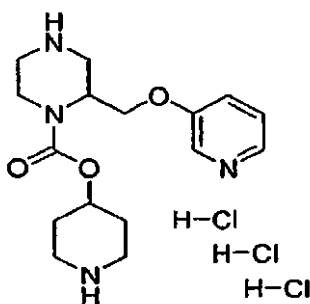


- 15
- Etapa 1. Síntesis de 2-((piridin-3-iloxi)metil)piperazina-1,4-dicarboxilato de 1-(1-(benciloxycarbonil)piperidin-4-ilo) 4-terc-butilo.*
- 20 Una solución de 4-hidroxipiperidina-1-carboxilato de bencilo (0,883 g, 3,75 mmol) en THF (10 ml) se añadió a una suspensión de hidruro de sodio (dispersión al 60 % en aceite mineral, 0,15 g, 3,75 mmol) en THF (30 ml). Tras finalizar la adición, una solución del Compuesto intermedio N (1,60 g, 3,41 mmol) en THF (10 ml) se añadió. Después de 16 h, La mezcla de reacción se inactivó con agua (10 ml), se diluyó con EtOAc (150 ml) y se lavó con agua (3 x 100 ml) y salmuera (100 ml). Los extractos orgánicos se secaron con Na_2SO_4 , se filtraron, y se concentraron a presión reducida.
- 25 El material se purificó mediante cromatografía en columna (gradiente de 10 a 50 % de EtOAc en hexanos), proporcionando 0,765 g (40 %) del compuesto del título como un sólido de color blanco. LC-MS: TR = 9,04 min, $[M+H]^+$ = 555,2.



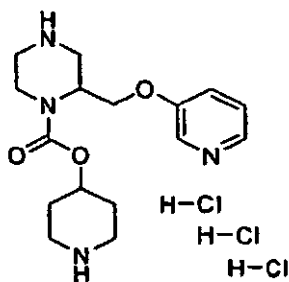
Etapa 2. Síntesis de 2-((piridin-3-iloxi)metil)piperazina-1-carboxilato de 1-(benciloxicarbonil)piperidin-4-ilo

- 5 HCl 4 M en 1,4-dioxano (6 ml, 24 mmol) se añadió a una solución de 2-((piridin-3-iloxi)metil)piperazina-1,4-dicarboxilato de t1-(1-(benciloxicarbonil)piperidin-4-il) 4-tert-butilo (88,8 mg, 0,160 mmol) en MeOH (1 ml). Después de 1 h, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida, proporcionando 84,4 mg (100 %) del compuesto del título como un sólido de color blanco. LC-MS: TR = 4,94 min, $[M+H]^+$ = 455,2.
- 10 Ejemplo 231: Triclorhidrato de 2-((piridin-3-iloxi)metil)piperazina-1-carboxilato de piperidin-4-ilo



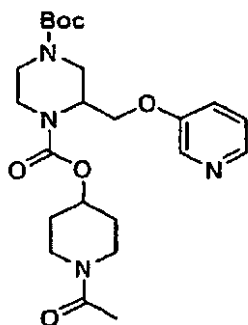
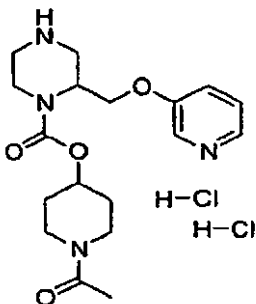
- 15 *Etapa 1. Síntesis de 2-((piridin-3-iloxi)metil)piperazina-1, 4-dicarboxilato de 4-terc-butilo 1-piperidin-4-ilo.*

20 Bromuro de paladio sobre carbono (-10 % Pd, 84 mg, 0,06 mmol) se añadió a una mezcla de 2-((piridin-3-iloxi)metil)piperazina-1,4-dicarboxilato de 1-(1-(benciloxicarbonil)piperidin-4-il) 4-tert-butilo (0,665 g, 1,20 mmol) y formiato de amonio (0,151 g, 2,40 mmol) en EtOH (10 ml). La mezcla de reacción se calentó a 70 °C durante 2 h. Después de enfriar a ta, la mezcla de reacción se filtró a través de Celite®, y el filtrado se concentró a presión reducida. Esto proporcionó 0,5278 g del producto bruto. LC-MS: TR = 4,50 min, $[M+H]^+$ = 421,2.



Etapa 2. Síntesis de triclóridato de 2-((piridin-3-iloxi)metil)piperazina-1-carboxilato de piperidin-4-ilo

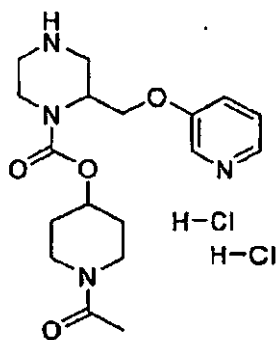
- 5 HCl 4 M en 1,4-dioxano (6 ml, 24 mmol) se añadió a una solución de 2-((piridin-3-iloxi)metil)piperazina-1,4-dicarboxilato de 4-tert-butil 1-piperidin-4-ilo (101,5 mg, 0,241 mmol) en MeOH (1 ml). Después de 16 h, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida, proporcionando 103,3 mg (99 %) del producto deseado. LC-MS: TR = 1,26 min, $[M+H]^+$ = 321,2.
- 10 Ejemplo de referencia 232: Diclorhidrato de 2-((piridin-3-iloxi)metil)piperazina-1-carboxilato de 1-acetilpiperidin-4-ilo



- 15 *Etapa 1. Síntesis de 2-((piridin-3-iloxi)metil)piperazina-1,4-dicarboxilato de 1-(1-acetilpiperidin-4-il) 4-tert-butilo.*

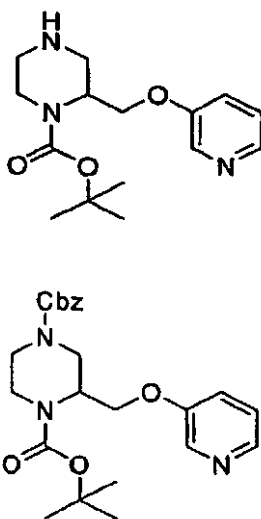
Anhídrido acético (0,0207 ml, 0,219 mmol) se añadió a una solución de 2-((piridin-3-iloxi)metil)piperazina-1,4-dicarboxilato de 4-tert-butil 1-piperidin-4-ilo (83,7 mg, 0,199 mmol) en THF (4 ml). Después de 16 h, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida y se purificó mediante HPLC (gradiente de 10 a 90 % de MeCN/TFA al 0,1 % en H₂O/TFA al 0,1). Esto proporcionó 112,5 mg (98 %) de la sal de TFA del producto deseado como un sólido de color blanco. LC-MS: TR = 6,40 min, $[M+H]^+$ = 463,2.

20



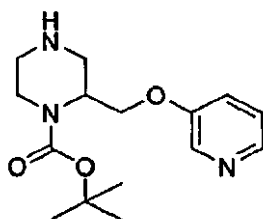
Etapa 2. Síntesis de diclorhidrato de 2-((piridin-3-iloxi)metil)piperazina-1-carboxilato de 1-acetilpiperidin-4-ilo

- 5 HCl 4 M en 1,4-dioxano (6 ml, 24 mmol) se añadió a una solución de 2-((pyridin-3-iloxi)metil)piperazina-1,4-dicarboxilato de 1-(1-acetilpiperidin-4-il) 4-tert-butilo (112,5 mg, 0,195 mmol) en MeOH (1 ml). Después de 1 h, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida, proporcionando 82,4 mg (97 %) del compuesto del título como un sólido de color blanco. LC-MS: TR = 1,66 min, $[M+H]^+ = 363,2$.
- 10 Ejemplo 233: 2-((piridin-3-iloxi)metil)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo



- 15 *Etapa 7. Síntesis de 2-((piridin-3-iloxi)metil)piperazina-1, 4-dicarboxilato de 4-terc-butilo 1-piperidin-4-ilo.*

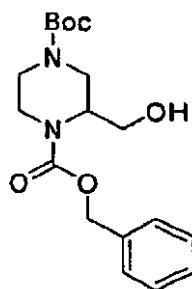
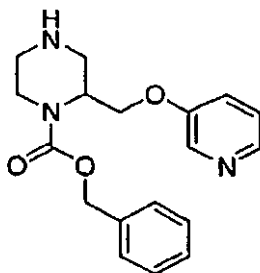
- 20 Se añadió dicarbonato de di-terc-butilo (399 mg, 1,83 mmol) se añadió a una solución del Compuesto intermedio O (544 mg, 1,66 mmol) y trietilamina (0,46 ml, 3,32 mmol) en THF (10 ml). Después de 12 h, la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (40 ml) y se lavó con agua (3 x 30 ml) y salmuera (30 ml). Los extractos orgánicos se secaron con Na_2SO_4 , se filtraron, y se concentraron a presión reducida. El material se purificó mediante cromatografía en columna (gradiente de 10 a 40 % de EtOAc en hexanos), proporcionando 650 mg (92 %) del producto deseado. $F_r = 0,38$ en EtOAc/Hexano al 80 %; LC-MS: TR = 8,74 min, $[M+H]^+ = 428,2$.



25

Etapa 2. Síntesis de 2-((piridin-3-iloxi)metil)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo

5 Hidróxido de paladio sobre carbono (paladio ~10 %, 0,170 g, 0,12 mmol) se añadió a una solución de 2-((piridin-3-iloxi)metil)piperazina-1,4-dicarboxilato de 1-tert-butil 4-bencilo (0,649 g, 1,52 mmol) y formiato de amonio (0,191 g, 3,03 mmol) en EtOH (10 ml), y la mezcla de reacción se calentó a 80 °C durante 2 h. Después de enfriar a ta, la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (40 ml) y se lavó con agua (3 x 30 ml) y salmuera (30 ml). Los extractos orgánicos se secaron con Na₂SO₄, se filtraron, y se concentraron a presión reducida, proporcionando 388,4 mg (87 %) del compuesto del título como un sólido de color blanco. y textura cerúlea. LC-MS: TR = 3,90 min, [M+H]⁺ = 294,1.

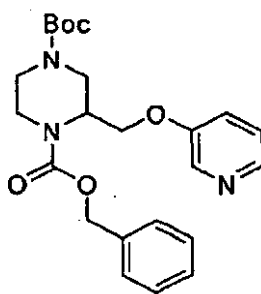
10 Ejemplo 234: 2-((Piridin-3-iloxi)metil)piperazina-1-carboxilato de bencilo

15

Etapa 1. Síntesis de 2-(hidroximetil)piperazina-1,4-dicarboxilato de 4-tert-butil 1-bencilo.

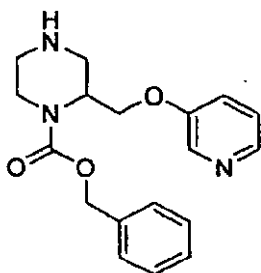
20 Diclorhidrato del ácido piperazina-2-carboxílico (5,00 g, 24,6 mmol) se disolvió en H₂O (80 ml) y 1,4-dioxano (80 ml), y la solución se llevó a pH 11 con una solución acuosa de NaOH al 50 %. Una solución de dicarbonato de dterc-butilo (5,36 g, 30,8 mmol) en 1,4-dioxano (40 ml) se añadió gota a gota manteniendo el pH at 11 con una solución acuosa de NaOH al 50 %. Después de 12 h, la mezcla de reacción se extrajo con Et₂O (3 x 125 ml). La capa acuosa se llevó hasta pH 2 con HCl concentrado y se extrajo con EtOAc (4 x 100 ml). La solución acuosa se llevó a pH 9,5 con una solución acuosa de NaOH al 50 %. Cloroformiato de bencilo (3,70 ml, 24,6 mmol) se añadió a 10 °C manteniendo el pH a 9,5 con una solución acuosa de NaOH al 50 %. Se dejó calentar la solución hasta ta. Después de 2 h, la mezcla de reacción se extrajo con Et₂O (2 x 100 ml), se llevó a pH 1 con HCl concentrado, y se extrajo con EtOAc (3 x 150 ml). Los extractos combinados de EtOAc se secaron con Na₂SO₄, se filtraron, y se concentraron a presión reducida. El aceite espeso se disolvió en THF (100 ml) y se enfrió a 0 °C. Un complejo de borano-THF (solución 1,0 M en THF, 75 ml, 75 mmol) en porciones. Después de 1 h, la mezcla de reacción se calentó a 50 °C. Después de 1 h, la mezcla de reacción se dejó enfriar a ta y se inactivó cuidadosamente con MeOH. Tras final el desprendimiento de gases, se añadió más cantidad de MeOH (100 ml) y la mezcla de reacción se calentó a 70 °C durante 1 h. Después de enfriar a ta, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida. La purificación mediante cromatografía en columna (gradiente de EtOAc de 20 a 40 % en hexanos) proporcionó 4,52 g (52 %) del compuesto del título. F_r = 0,25 en EtOAc/Hexano al 50 %; LC-MS: TR = 9,53 min; [M+Na]⁺ = 373,1; También se obtuvieron 2,068 g (22 %) de 2-(hidroximetil)piperazina-1,4-dicarboxilato de dibencilo. F_r = 0,18 en EtOAc/Hexano al 50 %; LC-MS: TR = 9,47 min; [M+H]⁺ = 385,1.

35



Etapa 2. Síntesis de 2-((piridin-3-iloxi)metil)piperazina-1,4-dicarboxilato de 4-tert-buil 1-bencilo.

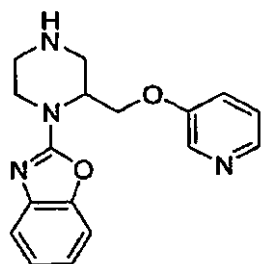
- 5 Una solución de azodicarboxilato de diisopropilo (2,67 ml, 13,5 mmol) en THF (25 ml) se añadió gota a gota durante 1 h a una solución de 2-(hidroximetil)piperazina-1,4-dicarboxilato de 4-tert-buil 1-bencilo (4,52 g, 12,9 mmol), 3-hidroxipiridina (1,35 g, 14,2 mmol) and trifenilfosfina (3,55 g, 13,5 mmol) en THF (75 ml) at 15 °C. Tras finalizar la adición, se dejó calentar la mezcla de reacción hasta ta y se agitó durante toda la noche. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y se purificó mediante cromatografía en columna (gradiente de 10 a 40 % de EtOAc en hexanos). Esto proporcionó 0,9055 g (16 %) del compuesto del título. $F_r = 0,35$ en EtOAc/Hexano al 80 %; LC-MS: TR = 9,85 min; $[M+H]^+ = 428,2$.



15 *Etapa 3. Síntesis de 2-((piridin-3-iloxi)metil)piperazina-1-carboxilato de bencilo*

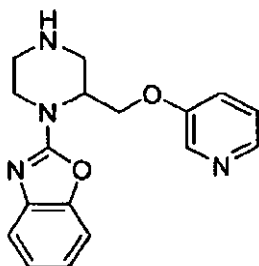
- HCl 4 M en 1,4-dioxano (6 ml, 24 mmol) se añadió a 2-((piridin-3-iloxi)metil)piperazina-1,4-dicarboxilato de 4-tert-buil 1-bencilo (77 mg, 0,18 mmol). Después de 12 h, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida, disuelta en agua, y se basificó con NaOH 1 N en agua. La solución se extrajo con EtOAc (3 x), y los extractos orgánicos combinados se secaron con Na_2SO_4 , se filtraron, y se concentraron a presión reducida. Esto proporcionó 40,5 mg (69 %) del compuesto del título. LC-MS: TR = 5,15 min, $[M+H]^+ = 328,1$.

Ejemplo 235: 2-(2-((piridin-3-iloxi)metil)piperazin-1-il)benzo[d]oxazol



25 *Etapa 1. Síntesis de 4-(benzo[d]oxazol-2-il)-3-((piridin-3-iloxi)metil)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo.*

- 30 2-Clorobenzoxazol (70,3 mg, 0,458 mmol) se añadió a una solución del Compuesto intermedio C (96 mg, 0,33 mmol) y DIEA (0,114 ml, 0,654 mmol) en i-PrOH (4 ml), y la mezcla de reacción se calentó a 80 °C durante toda la noche. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y se purificó mediante HPLC (gradiente de 10 a 90 % de MeCN/TFA al 0,1 % en H_2O /TFA al 0,1). Esto proporcionó 74,0 mg (43%) de la sal de di-TFA del producto deseado como un aceite de color amarillo. LC-MS: TR = 8,43 min, $[M+H]^+ = 411,2$.



Etapa 2. Síntesis de 2-(2-((piridin-3-iloxi)metil)piperazin-1-il)benzo[d]oxazol.

- 5 HCl 4 M en 1,4-dioxano (6 ml, 24 mmol) se añadió a una solución de sal de di-TFA de 4-(benzo[d]oxazol-2-il)-3-((piridin-3-iloxi)metil)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (74 mg, 0,14 mmol) en MeOH (1 ml). Después de 1 h, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El material se disolvió en EtOAc (40 ml), se lavó con una solución acuosa 1 N de NaOH (2 x 20 ml) y salmuera (20 ml), se secó con Na₂SO₄, se filtraron, y se concentraron a presión reducida. Esto proporcionó 34,7 mg (79 %) del producto deseado como un aceite espeso de color amarillo. LC-MS: TR = 4,00 min, [M+H]⁺ = 311,1.

Ejemplos 236 y 237

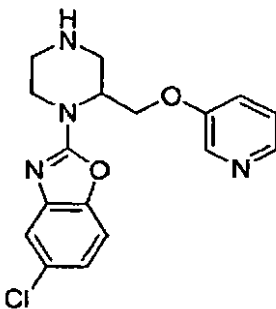
- 15 Los Ejemplos 236 y 237 se prepararon como se describe para el Ejemplo 235, sustituyendo los Compuestos intermedios C_i y C_{ii}, respectivamente, por el Compuesto intermedio C.

Ejemplo 236: clorhidrato de (R)-2-(2-((piridin-3-iloxi)metil)piperazin-1-il)benzo[d]oxazol: LC-MS: TR = 4,04 min, [M+H]⁺ = 311,0.

- 20 Ejemplo 237: clorhidrato de (S)-2-(2-((piridin-3-iloxi)metil)piperazin-1-il)benzo[d]oxazol: LC-MS: TR = 4,00 min, [M+H]⁺ = 311,0.

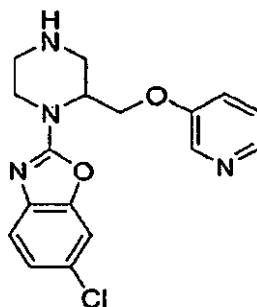
Ejemplo 238: 5-cloro-2-(2-((piridin-3-iloxi)metil)piperazin-1-il)benzo[d]oxazol

25

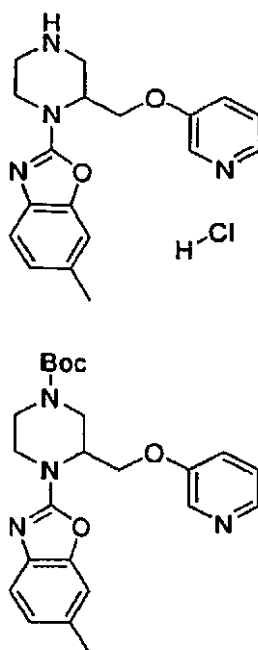


Síntesis de 5-cloro-2-(2-((piridin-3-iloxi)metil)piperazin-1-il)benzo[d]oxazol

- 30 Compuesto intermedio AC (147 mg, 0,682 mmol) se añadió a una solución del Compuesto intermedio C (100 mg, 0,341 mmol) y DIEA (0,119 ml, 0,682 mmol) en tolueno (5 ml), y la mezcla de reacción se calentó a 50 °C durante toda la noche. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y se purificó mediante HPLC (gradiente de 10 a 90 % de MeCN/TFA al 0,1 % en H₂O/TFA al 0,1). Esto proporcionó 116,5 mg (51 %) de la sal de di-TFA del producto deseado como un sólido de color crema. El compuesto tenía una pureza de ~50 % según la HPLC. LC-MS: TR = 9,30 min, [M+H]⁺ = 445,1. El material se disolvió en MeOH (1 ml) y se añadió HCl 4 M en 1,4-dioxano (6 ml, 24 mmol).
- 35 Después de 2 h, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida y se purificó mediante HPLC (gradiente de 5 a 50 % de MeCN/TFA al 0,1 % en H₂O/TFA al 0,1). Las fracciones que contenían el producto deseado se llevaron a pH 12 con NaOH 1 N y se extrajeron con EtOAc (3 x). Los extractos orgánicos combinados se secaron con Na₂SO₄, se filtraron, y se concentraron a presión reducida. Esto proporcionó 8,3 mg (14 %) del producto deseado. LC-MS: TR =
- 40 4,62 min, [M+H]⁺ = 345,1.

Ejemplo 239: 6-cloro-2-(2-((piridin-3-iloxi)metil)piperazin-1-il)benzo[d]oxazol5 *Síntesis de 6-cloro-2-(2-((piridin-3-iloxi)metil)piperazin-1-il)benzo[d]oxazol*

Compuesto intermedio AD (147 mg, 0,682 mmol) se añadió a una solución del Compuesto intermedio C (100 mg, 0,341 mmol) y DIEA (0,119 ml, 0,682 mmol) en tolueno (5 ml), y la mezcla de reacción se calentó a 50 °C durante toda la noche. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y se purificó mediante HPLC (gradiente de 10 a 90 % de MeCN/TFA al 0,1 % en H₂O/TFA al 0,1). Esto proporcionó 290,8 mg de la sal de di-TFA del producto bruto. El compuesto tenía una pureza de ~50 % según la HPLC. LC-MS: TR = 9,29 min, [M+H]⁺ = 445,1. El material se disolvió en MeOH (1 ml) y se añadió HCl 4 M en 1,4-dioxano (6 ml, 24 mmol). Después de 2 h, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida y se purificó mediante HPLC (gradiente de 5 a 50 % de MeCN/TFA al 0,1 % en H₂O/TFA al 0,1). Las fracciones que contenían el producto deseado se llevaron a pH 12 con NaOH 1 N y se extrajeron con EtOAc (3 x). Los extractos orgánicos combinados se secaron con Na₂SO₄, se filtraron, y se concentraron a presión reducida. Esto proporcionó 16,2 mg (22 %) del producto deseado. LC-MS: TR = 4,62 min, [M+H]⁺ = 345,1.

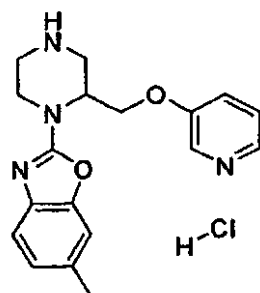
Ejemplo 240: Clorhidrato de 6-metil-2-(2-((piridin-3-iloxi)metil)piperazin-1-il)benzo[d]oxazol

20

Etapas 1. Síntesis de 4-(6-metilbenzo[d]oxazol-2-il)-3-((piridin-3-iloxi)metil)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo.

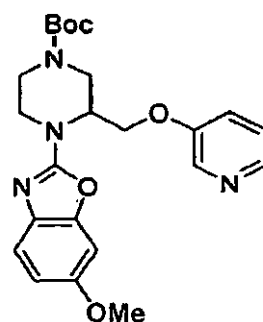
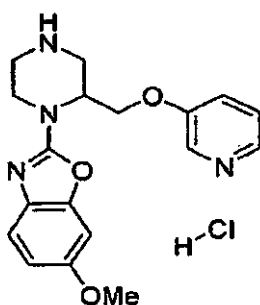
Una solución del Compuesto intermedio S (101 mg, 0,614 mmol) y el Compuesto intermedio C (150 mg, 0,511 mmol) en DMF (2 ml) se calentó a hasta 120 °C durante toda la noche. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y se purificó mediante HPLC (gradiente de 10 a 90 % de MeCN/TFA al 0,1 % en H₂O/TFA al 0,1). Esto proporcionó 91,1 mg (27 %) de la sal de di-TFA del producto deseado como un aceite espeso. LC-MS: TR = 8,95 min, [M+H]⁺ = 425,2.

25



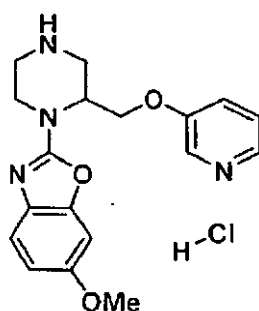
Etapa 2. Síntesis de clorhidrato de 6-metil-2-(2-((piridin-3-iloxi)metil)piperazin-1-il)benzo[d]oxazol

- 5 HCl 4 M en 1,4-dioxano (6 ml, 24 mmol) se añadió a una solución de sal de di-TFA de 4-(6-metilbenzo[d]oxazol-2-il)-3-((piridin-3-iloxi)metil)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (91,1 mg, 0,140 mmol) en MeOH (1 ml). Después de 2 h, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida y se purificó mediante HPLC (gradiente de 5 a 50 % de MeCN/TFA al 0,1 % en H₂O/TFA al 0,1). Las fracciones que contenían el producto deseado se llevaron a pH 12 con NaOH 1 N, y se añadió salmuera (20 ml). Esta se extrajo con EtOAc (3 x). Los extractos orgánicos combinados se secaron con Na₂SO₄, se filtraron, y se concentraron a presión reducida, proporcionando 33,0 mg de la base libre del producto deseado. El material se disolvió en MeOH (1 ml) y se añadió HCl 4 M en 1,4-dioxano (0,025 ml). La mezcla se concentró a presión reducida para obtener 35,5 mg (70 %) del producto deseado en forma de sal de clorhidrato. LC-MS: TR = 4,40 min, [M+H]⁺ = 325,1.
- 10
- 15 Ejemplo 241: Clorhidrato de 6-metoxi-2-(2-((piridin-3-iloxi)metil)piperazin-1-il)benzo[d]oxazol



Etapa 1. Síntesis de 4-(6-metoxibenzo[d]oxazol-2-il)-3-((piridin-3-iloxi)metil)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo.

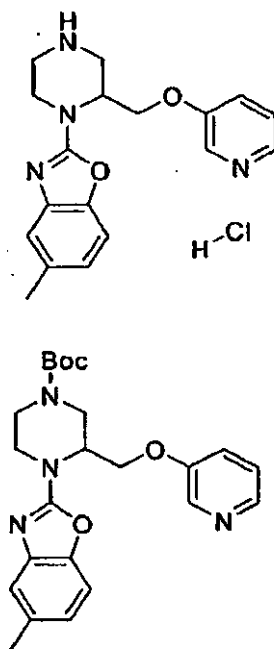
- 20 Una solución del Compuesto intermedio R (222 mg, 1,23 mmol) y el Compuesto intermedio C (300 mg, 1,02 mmol) en 1,4-dioxano (5 ml) se calentó a 140 °C durante toda la noche en un tubo precintado. Tras enfriar a ta, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida y se purificó mediante HPLC (gradiente de 10 a 90 % de MeCN/TFA al 0,1 % en H₂O/TFA al 0,1). Esto proporcionó 150,6 mg (22 %) de la sal de di-TFA del producto deseado como un aceite espeso. LC-MS: TR = 8,29 min, [M+H]⁺ = 441,2.
- 25



Etapa 2. Síntesis de clorhidrato de 6-metoxi-2-(2-((piridin-3-iloxi)metil)piperazin-1-il)benzo[d]oxazol

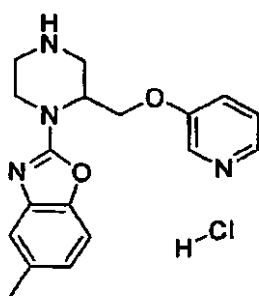
5 HCl 4 M en 1,4-dioxano (6 ml, 24 mmol) se añadió a una solución de sal de di-TFA de 4-(6-metoxibenzo[d]oxazol-2-il)-3-((piridin-3-iloxi)metil)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (150,6 mg, 0,225 mmol) en MeOH (1 ml). Después de 2 h, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida y se purificó mediante HPLC (gradiente de 5 a 50 % de MeCN/TFA al 0,1 % en H₂O/TFA al 0,1). Las fracciones que contenían el producto deseado se llevaron a pH 12 con NaOH 1 N, y se añadió salmuera (20 ml). Esta se extrajo con EtOAc (3 x). Los extractos orgánicos combinados se secaron con Na₂SO₄, se filtraron, y se concentraron a presión reducida. El material se disolvió en MeOH (1 ml) y se añadió HCl 4 M en 1,4-dioxano (0,031 ml). La mezcla se concentró a presión reducida para obtener 37,4 mg (44 %) del producto deseado en forma de sal de clorhidrato. LC-MS: TR = 4,00 min, [M+H]⁺ = 341,1.

15 Ejemplo 242: Clorhidrato de 5-metil-2-(2-((piridin-3-iloxi)metil)piperazin-1-il)benzo[d]oxazol



Etapa 1. Síntesis de 4-(5-metilbenzo[d]oxazol-2-il)-3-((piridin-3-iloxi)metil)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo.

20 Una solución del Compuesto intermedio T (339 mg, 2,05 mmol) y el Compuesto intermedio C (200 mg, 0,682 mmol) en tolueno (3 ml) se calentó a hasta 110 °C durante toda la noche. Se añadió NMP (0,5 ml) y el calentamiento continuó durante toda la noche. Se añadió más cantidad de compuesto intermedio T (225 mg, 1,36 mmol), y el calentamiento continuó durante toda la noche. Tras enfriar a ta, la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (20 ml) y se lavó con NaOH 1 N (2 x 10 ml) y salmuera (10 ml). Los extractos orgánicos se secaron con Na₂SO₄, se filtraron, y se concentraron a presión reducida. El material se purificó mediante cromatografía en columna (gradiente de 20 a 50 % de EtOAc en hexanos), proporcionando 212,9 mg (74 %) del producto deseado como un sólido de color crema. LC-MS: TR = 8,97 min, [M+H]⁺ = 425,2. F_r = 0,29 en EtOAc/Hexano al 70 %.



Etapla 2. Síntesis de clorhidrato de 5-metil-2-(2-((piridin-3-iloxi)metil)piperazin-1-il)benzo[d]oxazol

5 HCl 4 M en 1,4-dioxano (6 ml, 24 mmol) se añadió a una solución de 4-(5-metilbenzo[d]oxazol-2-il)-3-((piridin-3-iloxi)metil)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (212,9 mg, 0,502 mmol) en MeOH (1 ml). Después de agitar durante toda la noche, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida y se purificó mediante HPLC (gradiente de 5 a 50 % de MeCN/TFA al 0,1 % en H₂O/TFA al 0,1). Las fracciones que
10 contenían el producto deseado se llevaron a pH 12 con NaOH 1 N y se extrajeron con EtOAc (3 x). Los extractos orgánicos combinados se secaron con Na₂SO₄, se filtraron, y se concentró a presión reducida. El material se disolvió en MeOH (1 ml) y se añadió HCl 4 M en 1,4-dioxano (1 equiv. HCl, 0,057 ml). La mezcla se concentró a presión reducida para obtener 60,8 mg (34 %) del producto deseado en forma de sal de clorhidrato. LC-MS: TR = 4,45 min, [M+H]⁺ = 325,1.

15 Ejemplo 243-249:

Los ejemplos mostrados en la Tabla 26 siguiente se prepararon por métodos análogos a los descritos para el Ejemplo 242, sustituyendo los Compuestos intermedio desde U hasta AA por el Compuesto intermedio T, tal como se indica. Todos los compuestos se aislaron en forma de sales de clorhidrato, salvo que se indique otra cosa.

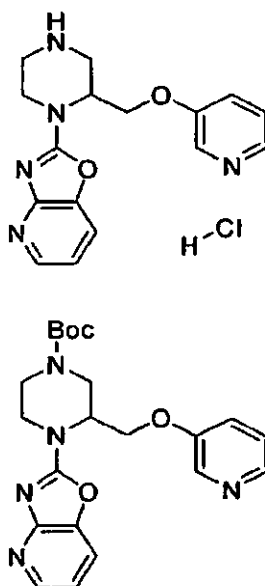
20

Tabla 26

Ejemplo nº	Compuesto intermedio	R _d	Re	R _f	Nombre IUPAC	TR HPLC (min)	LC-MS [M+H] ⁺
242	T	H	CH ₃	H	clorhidrato de 5-metil-2-(2-((piridin-3-iloxi)metil)piperazin-1-il)benzo[d] oxazol	4,45	325,1
243	U	H	OMe	H	clorhidrato de 5-metoxi-2-(2-((piridin-3-iloxi)metil)piperazin-1-il)benzo[d] oxazol	4,09	341,1
244	V	H	Ph	H	clorhidrato de 5-fenil-2-(2-((piridin-3-iloxi)metil)piperazin-1-il)benzo[d] oxazol	5,34	387,1
245	W	H	Br	H	clorhidrato de 5-bromo-2-(2-((piridin-3-iloxi)metil)piperazin-1-il)benzo[d] oxazol	4,74	389,9
246	X	H	H	CH ₃	clorhidrato de 4-metil-2-(2-((piridin-3-iloxi)metil)piperazin-1-il)benzo[d] oxazol	4,39	325,1
247	Z	F	H	H	clorhidrato de 6-fluoro-2-(2-((piridin-3-iloxi)metil)piperazin-1-il)benzo[d] oxazol	4,13	329,0

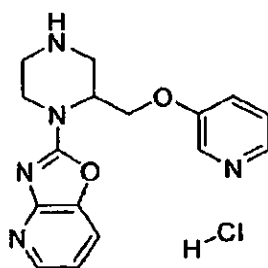
248	Y	H	F	H	clorhidrato de 5-fluoro-2-(2-((piridin-3-iloxi)metil)piperazina-1-il)benzo[d]oxazol	4,48	329,0
249	AA	H	CF ₃	H	clorhidrato de 2-(2-((piridin-3-iloxi)metil)piperazina-1-il)-5-(trifluorometil)benzo[d]oxazol	5,55	379,6

Ejemplo 250: Clorhidrato de 2-(2-((piridin-3-iloxi)metil)piperazina-1-il)oxazolo[4,5-b]piridina



5 *Etapa 1. Síntesis de 4-(oxazolo[4,5-b]piridin-2-il)-3-((piridin-3-iloxi)metil)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo.*

10 Una solución del Compuesto intermedio AB (369 mg, 2,42 mmol) y el Compuesto intermedio C (237 mg, 0,808 mmol) en tolueno (3 ml) y DMSO (0,3 ml) se calentó a hasta 110 °C durante toda la noche. Tras enfriar a ta, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El material se purificó mediante cromatografía en columna (gradiente de 30 a 100 % de EtOAc en hexanos), proporcionando 273 mg (82 %) del compuesto del título como un sólido de color crema. LC-MS: TR = 6,59 min, [M+H]⁺ = 412,7. R_f = 0,30 en EtOAc al 10 % en hexanos.



15 *Etapa 2. Síntesis de clorhidrato 2-(2-((piridin-3-iloxi)metil)piperazina-1-il)oxazolo[4,5-b]piridina.*

20 HCl 4 M en 1,4-dioxano (6 ml, 24 mmol) se añadió a una solución de 4-(oxazolo[4,5-b]piridin-2-il)-3-((piridin-3-iloxi)metil)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (273 mg, 0,664 mmol) en MeOH (1 ml). Después de 1 h, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida y se purificó mediante HPLC (gradiente de 5 a 50 % de MeCN/TFA al 0,1 % en H₂O/TFA al 0,1). Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se llevaron a pH 12 con NaOH 1 N y se extrajeron con EtOAc (3 x). Los extractos orgánicos combinados se secaron con Na₂SO₄, se filtraron, y se concentró a presión reducida. El material se disolvió en MeOH (1 ml) y se añadió HCl 4 M en 1,4-dioxano (1 equiv. HCl, 0,116 ml). La mezcla se concentró a presión reducida para obtener 148 mg (64 %) del producto deseado en forma de sal de clorhidrato. LC-MS: TR = 2,18 min, [M+H]⁺ = 312,5.

Ejemplos 251 y 252

30 Los Ejemplos 251 y 252 se prepararon como se describe para el Ejemplo 250, sustituyendo los Compuestos intermedios BI y BJ, respectivamente, por el Compuesto intermedio AB.

Ejemplo 251: clorhidrato de 5-metil-2-(2-((piridin-3-iloxi)metil)piperazin-1-il)oxazol[4,5-b]piridina: LC-MS: TR = 3,60 min, $[M+H]^+$ = 326,1.

5 Ejemplo 252: 6-Metil-2-(2-((piridin-3-iloxi)metil)piperazin-1-il)oxazol[4,5-b]piridina: LC-MS: TR = 4,07 min, $[M+H]^+$ = 326,1.

Ejemplos 253-256:

10 Los Ejemplos 253 - 256 se prepararon como se describe para el Ejemplo 250-252, sustituyendo los Compuestos intermedios AB, BI o BJ y sustituyendo los Compuestos intermedios C_i y C_{ii}, respectivamente, por el Compuesto intermedio C.

15 Ejemplo 253: Clorhidrato de (R)-2-(2-((piridin-3-iloxi)metil)piperazin-1-il)oxazol[4,5-b]piridina: LC-MS: TR = 3,15 min, $[M+H]^+$ = 312,1.

Ejemplo 254: Clorhidrato de (S)-2-(2-((piridin-3-iloxi)metil)piperazin-1-il)oxazol[4,5-b]piridina: LC-MS: TR = 2,73 min, $[M+H]^+$ = 312,1.

20 Ejemplo 255: Clorhidrato de (R)-5-metil-2-(2-((piridin-3-iloxi)metil)piperazin-1-il)oxazol[4,5-b]piridina: LC-MS: TR = 3,95 min, $[M+H]^+$ = 326,1.

Ejemplo 256: Clorhidrato de (R)-6-metil-2-(2-((piridin-3-iloxi)metil)piperazin-1-il)oxazol[4,5-b]piridina: LC-MS: TR = 4,14 min, $[M+H]^+$ = 326,1.

25 Ejemplo 257: Clorhidrato de 2-(2-((3-fluorofenoxi)metil)piperazin-1-il)oxazol[4,5-b]piridina: El Ejemplo 257 se preparó como se describe para el Ejemplo 250, sustituyendo el Compuesto intermedio G por el Compuesto intermedio C. LC-MS: TR = 4,97 min, $[M+H]^+$ = 329,1.

30 Ejemplo 258: Clorhidrato de 2-(2-((2-metilpiridin-3-iloxi)metil)piperazin-1-il)oxazol[4,5-b]piridina: El Ejemplo 258 se preparó como se describe para el Ejemplo 242, sustituyendo el Compuesto intermedio M por el Compuesto intermedio C. LC-MS: TR = 2,13 min, $[M+H]^+$ = 326,1.

Ejemplo 259-263:

35 Los ejemplos mostrados en la Tabla 27 siguiente se prepararon por métodos análogos a los descritos para el Ejemplo 242, sustituyendo los Compuestos intermedios S, T, U V, y W por T y el Compuesto intermedio C_i por el Compuesto intermedio C. Todos los compuestos se aislaron como sales de clorhidrato salvo que se indique otra cosa.

Tabla 27

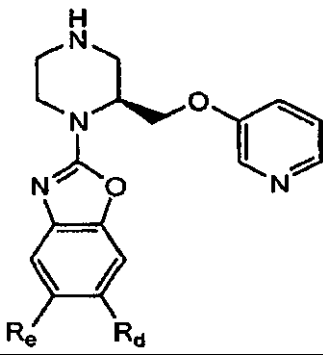
Ejemplo nº	R _d	R _e	Nombre IUPAC	TR HPLC (min)	LC-MS $[M+H]^+$
259	H	OMe	clorhidrato de (R)-5-metoxi-2-(2-((piridin-3-iloxi)metil)piperazin-1-il)benzo[d]oxazol	4,06	341,0
260	H	Br	clorhidrato de (R)-5-bromo-2-(2-((piridin-3-iloxi)metil)piperazin-1-il)benzo[d]oxazol	4,65	388,9
261	CH ₃	H	clorhidrato de (R)-6-metil-2-(2-((piridin-3-iloxi)metil)piperazin-1-il)benzo[d]oxazol	4,94	325,1
262	H	CH ₃	clorhidrato de (R)-5-metil-2-(2-((piridin-3-iloxi)metil)piperazin-1-il)benzo[d]oxazol	4,89	325,1

263	H	Ph	clorhidrato de (R)-5-fenil-2-(2-((piridin-3-iloxi)metil)piperazin-1-il)benzo[d]oxazol	5,68	387,1
-----	---	----	------------------------------------------------------------------------------------------	------	-------

Ejemplo 264-266:

- 5 Los ejemplos mostrados en la Tabla 28 siguiente se prepararon por métodos análogos a los descritos para el Ejemplo 242, sustituyendo los Compuestos intermedios R, y W por el Compuesto intermedio T y el Compuesto intermedio C; por el Compuesto intermedio C. Todos los compuestos se aislaron como sales de clorhidrato salvo que se indique otra cosa.

Tabla 28

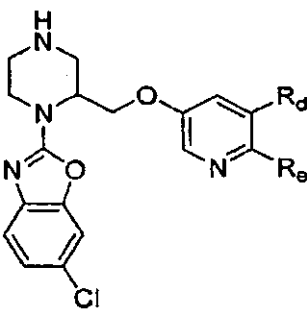
					
Ejemplo nº	R ^d	R ^e	Nombre IUPAC	TR HPLC (min)	LC-MS [M+H] ⁺
264	H	OMe	clorhidrato de (S)-5-metoxi-2-(2-((piridin-3-iloxi)metil)piperazin-1-il)benzo[d]oxazol	4,05	341,0
265	H	Br	clorhidrato de (S)-5-bromo-2-(2-((piridin-3-iloxi)metil)piperazin-1-il)benzo[d]oxazol	4,67	388,9
266	OMe	H	clorhidrato de (S)-6-metoxi-2-(2-((piridin-3-iloxi)metil)piperazin-1-il)benzo[d]oxazol	4,04	341,0

10

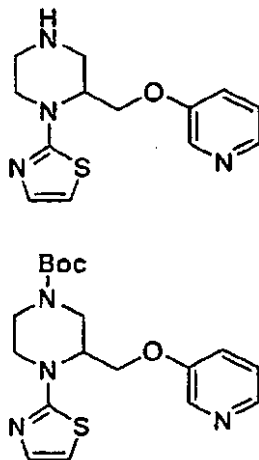
Ejemplo 267-268:

- 15 Los ejemplos mostrados en la Tabla 29 siguiente se prepararon por métodos análogos a los descritos para el Ejemplo 242, sustituyendo el Compuesto intermedio Q por el Compuesto intermedio T y el Compuesto intermedio K por el Compuesto intermedio C. Todos los compuestos se aislaron como sales de clorhidrato salvo que se indique otra cosa.

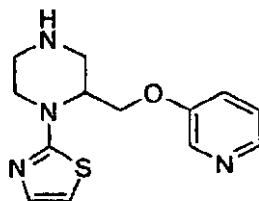
Tabla 29

					
Ejemplo nº	R ^d	R ^e	Nombre IUPAC	TR HPLC (min)	LC-MS [M+H] ⁺
267	Cl	H	clorhidrato de 6-cloro-2-(2-((5-cloropiridin-3-iloxi)metil)piperazin-1-il)benzo[d]oxazol	5,39	379,0
268	H	CH ₃	clorhidrato de 6-cloro-2-(2-((6-metilpiridin-3-iloxi)metil)piperazin-1-il)benzo[d]oxazol	4,43	359,1

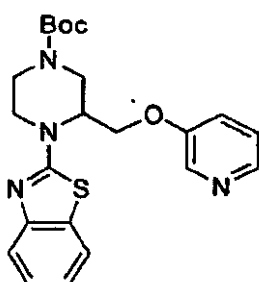
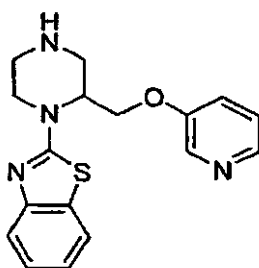
Ejemplo 269: Triclorhidrato de 2-((piridin-3-iloxi)metil)piperazin-1-il)tiazol

5 *Etapa 1. Síntesis de 3-((piridin-3-iloxi)metil)-4-(tiazol-2-il)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo.*

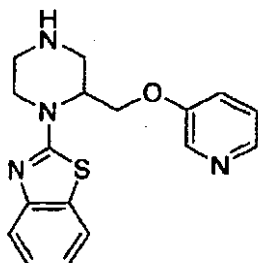
Acetato de paladio(II) (6,9 mg, 0,031 mmol) se añadió a una mezcla del Compuesto intermedio C (181 mg, 0,617 mmol), 2-bromotiazol (152 mg, 0,925 mmol), terc-butóxido de sodio (65,2 mg, 0,679 mmol), y trifenilfosfina (8,1 mg, 0,031 mmol) en tolueno (2 ml). La mezcla de reacción se calentó a 110 °C durante toda la noche. Se añadió una porción adicional de 2-bromotiazol (151 mg, 0,926 mmol) y Pd(OAc)₂ (6,9 mg, 0,031 mmol) se añadieron, y el calentamiento continuó durante toda la noche. Tras enfriar a ta, la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (100 ml) y se lavó con agua (50 ml) y salmuera (50 ml). Los extractos orgánicos se secaron con Na₂SO₄, se filtraron, y se concentraron a presión reducida. El material se purificó mediante HPLC (gradiente de 10 a 90 % de MeCN/TFA al 0,1 % en H₂O/TFA al 0,1), proporcionando 130 mg (35 %) de la sal de di-TFA del producto deseado como un aceite espeso. LC-MS: TR = 7,49 min, [M+H]⁺ = 377,1.

20 *Etapa 2. Síntesis de triclorhidrato de 2-((piridin-3-iloxi)metil)piperazin-1-il)tiazol.*

HCl 4 M en 1,4-dioxano (6 ml, 24 mmol) se añadió a una solución de sal de di-TFA de 3-((piridin-3-iloxi)metil)-4-(tiazol-2-il)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (130 mg, 0,215 mmol) en MeOH (1 ml). Después de 1 h, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida y se purificó mediante HPLC (gradiente de 5 a 50 % de MeCN/TFA al 0,1 % en H₂O/TFA al 0,1). Las fracciones cromatográficas deseadas se concentraron a presión reducida, se disolvieron en MeOH (1 ml), y se trataron con HCl 4 M en 1,4-dioxano (6 ml). Esta se concentró a presión reducida, proporcionando 37,9 mg (46 %) del compuesto del título como un sólido de color blanco. LC-MS: TR = 2,64 min, [M+H]⁺ = 277,0.

Ejemplo 270: 2-(2-((piridin-3-iloxi)metil)piperazin-1-il)benzo[d]tiazol5 *Etapa 1. Síntesis de 4-(benzo[d]tiazol-2-il)-3-((piridin-3-iloxi)metil)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo.*

Acetato de paladio(II) (3,8 mg, 0,017 mmol) se añadió a una mezcla del Compuesto intermedio C (100 mg, 0,341 mmol), 2-clorobenzotiazol (87 mg, 0,511 mmol), terc-butóxido de sodio (36 mg, 0,38 mmol), y trifenilfosfina (4,4 mg, 0,017 mmol) en tolueno (1 ml). La mezcla de reacción se calentó a 110 °C durante toda la noche. Tras enfriar a ta, la
 10 mezcla de reacción se filtró y se concentró a presión reducida. El material se purificó mediante HPLC (gradiente de 10 a 90 % de MeCN/TFA al 0,1 % en H₂O/TFA al 0,1), proporcionando 116,4 mg (52 %) de la sal de di-TFA del producto deseado como un aceite espeso. pureza del -85 % según la HPLC. LC-MS: TR = 9,14 min, [M+H]⁺ = 427,1.

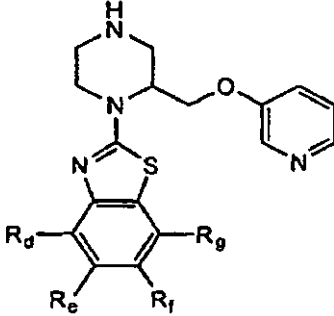
15 *Etapa 2. Síntesis de 2-(2-((piridin-3-iloxi)metil)piperazin-1-il)benzo[d]tiazol.*

HCl 4 M en 1,4-dioxano (6 ml, 24 mmol) se añadió a una solución de sal de di-TFA de
 20 4-(benzo[d]tiazol-2-il)-3-((piridin-3-iloxi)metil)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (116.4 mg, 0,215 mmol) en MeOH (1 ml). Después de 12 h, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida y se purificó mediante HPLC (gradiente de 5 a 50 % de MeCN/TFA al 0,1 % en H₂O/TFA al 0,1). Las fracciones que contenían el producto deseado se llevaron a pH 12 con NaOH 1 N y se extrajeron con EtOAc (3 x). Los extractos orgánicos combinados se secaron con Na₂SO₄, se filtraron, y se concentró a presión reducida. Esto proporcionó 41,7 mg (59 %) del producto deseado como un sólido de color crema, de textura pegajosa. LC-MS: TR = 4,38 min, [M+H]⁺ = 327,1.

25 Ejemplo 271-291

Los ejemplos y ejemplos de referencia mostrados en la Tabla 30 siguiente se prepararon por métodos análogos a los
 30 descritos para el Ejemplo 270 sustituyendo el 2-clorobenzotiazol adecuado.

Tabla 30

							
Ejemplo nº	R ^d	R ^e	R ^f	R ^g	Nombre IUPAC	TR HPLC (min)	LC-MS [M+H] ⁺
270	H	H	H	H	2-(2-((piridin-3-iloxi)metil)piperazin-1-il)benzo[d]tiazol	4,38	327,1
271	H	H	Cl	H	6-cloro-2-(2-((piridin-3-iloxi)metil)piperazin-1-il)benzo[d] tiazol	5,00	361,1
272	H	H	OMe	H	6-metoxi-2-(2-((piridin-3-iloxi)metil)piperazin-1-il)benzo[d] tiazol	4,34	357,1
273*	Cl	OMe	H	H	clorhidrato de 4-cloro-5-metoxi-2-(2-((piridin-3-iloxi)metil)piperazin-1-il)benzo[d] tiazol	4,71	391,0
274	H	Cl	H	H	5-cloro-2-(2-((piridin-3-iloxi)metil)piperazin-1-il)benzo[d] tiazol	5,01	361,0
275*	H	OMe	H	H	clorhidrato de 5-metoxi-2-(2-((piridin-3-iloxi)metil)piperazin-1-il)benzo[d] tiazol	4,28	357,5
276*	H	CF ₃	H	H	clorhidrato de 2-(2-((piridin-3-iloxi)metil)piperazin-1-il)-5-(trifluorometil)benzo[d]tiazol	5,18	395,6
277*	H	F	H	H	clorhidrato de 5-fluoro-2-(2-((piridin-3-iloxi)metil)piperazin-1-il)benzo[d]tiazol	4,38	345,5
278*	H	H	i-Pr	H	clorhidrato de 6-isopropil-2-(2-((piridin-3-iloxi)metil)piperazin-1-il)benzo[d] tiazol	5,31	369,9
279*	H	H	CF ₃	H	clorhidrato de 2-(2-((piridin-3-iloxi)metil)piperazin-1-il)-6-(trifluorometil)benzo[d]tiazol	5,17	395,6
Ejemplo de referencia 280*	H	H	OCF ₃	H	clorhidrato de 2-(2-((piridin-3-iloxi)metil)piperazin-1-il)-6-(trifluorometoxi)benzo[d]tiazol	5,25	411,6
281*	H	F	F	H	clorhidrato de 5,6-difluoro-2-(2-((piridin-3-iloxi)metil)piperazin-1-il)benzo[d] tiazol	4,60	363,5
282*	F	H	H	H	clorhidrato de 4-fluoro-2-(2-((piridin-3-iloxi)metil)piperazin-1-il)benzo[d]tiazol	4,35	345,5
283*	H	H	CH ₃	H	clorhidrato de 6-metil-2-(2-((piridin-3-iloxi)metil)piperazin-1-il)benzo[d] tiazol	4,66	341,5
284*	H	H	F	H	clorhidrato de 6-fluoro-2-(2-((piridin-3-iloxi)metil)piperazin-1-il)benzo[d]tiazol	4,47	345,5
285*	H	CH ₃	CH ₃	H	clorhidrato de 5,6-dimetil-2-(2-((piridin-3-iloxi)metil)piperazin-1-il)benzo[d] tiazol	5,00	355,6
286*	H	H	CH ₃ SO ₂	H	clorhidrato de 6-(metilsulfonil)-2-(2-((piridin-3-iloxi)metil)piperazin-1-il)benzo[d] tiazol	3,52	405,6
287*	H	H	O-iPr	H	clorhidrato de 6-isopropoxi-2-(2-((piridin-3-iloxi)metil)piperazin-1-il)benzo[d] tiazol	5,03	385,0

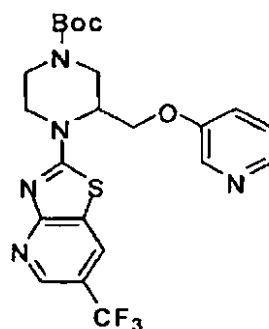
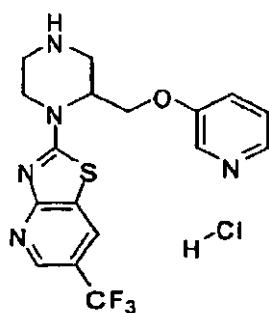
Ejemplo de referencia 288*	H	H	OCH ₂ Ph	H	clorhidrato de 6-(benciloxi)-2-(2-((piridin-3-iloxi)metil)piperazin-1-il)benzo[d] tiazol	5,53	433,0
289*	F	H	F	H	clorhidrato de 4,6-difluoro-2-(2-((piridin-3-iloxi)metil)piperazin-1-il)benzo[d] tiazol	4,65	363,5
290*	H	H	F	F	clorhidrato de 6,7-difluoro-2-(2-((piridin-3-iloxi)metil)piperazin-1-il)benzo[d] tiazol	4,75	363,5
291*	H	H	H	F	clorhidrato de 7-fluoro-2-(2-((piridin-3-iloxi)metil)piperazin-1-il)benzo[d]tiazol	4,55	345,5

El compuesto se convirtió en la sal de clorhidrato por adición de 1 equivalente de HCl.

Ejemplo 292: Clorhidrato de 2-(2-((piridin-3-iloxi)metil)piperazin-1-il)tiazolo[4,5-b]piridina: El Ejemplo 292 se preparó como se describe para el Ejemplo 270, sustituyendo el Compuesto intermedio AZ por 2-clorobenzotiazol. LC-MS: TR = 2,13 min, [M+H]⁺ = 326,1.

5

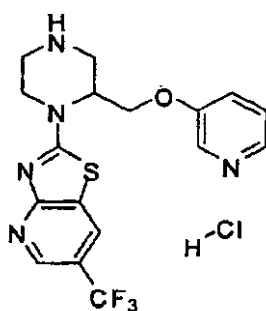
Ejemplo 293: Clorhidrato de 2-(2-((piridin-3-iloxi)metil)piperazin-1-il)-6-(trifluorometil)tiazolo[4,5-b]piridina



10

Etapa 1. Síntesis de 3-((piridin-3-iloxi)metil)-4-(6-(trifluorometil)tiazolo[4,5-b]piridin-2-il)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo.

15 Una solución del Compuesto intermedio BA (447 mg, 1,87 mmol) y el Compuesto intermedio C (275 mg, 0,937 mmol) en tolueno (2 ml) se calentó a hasta 110 °C durante toda la noche. Tras enfriar a ta, la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (30 ml), se lavó con una solución acuosa 1 N de NaOH (2 x 20 ml) y salmuera (20 ml), se secó con Na₂SO₄, se filtraron, y se concentraron a presión reducida. El material se purificó mediante cromatografía en columna (gradiente de 30 a 95 % de EtOAc en hexanos), proporcionando 134 mg (29 %) del compuesto del título. LC-MS: TR = 8,70 min,
20 [M+H]⁺ = 496,8. F_r = 0,54 en EtOAc/Hexano al 100 %.



Etapa 2. Síntesis de clorhidrato de 2-(2-((piridin-3-iloxi)metil)piperazin-1-il)-6-(trifluorometil)tiazolo[4,5-b]piridina

5 HCl 4 M en 1,4-dioxano (6 ml, 24 mmol) se añadió a una solución de 3-((piridin-3-iloxi)metil)-4-(6-(trifluorometil)tiazolo[4,5-b]piridin-2-il)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (134 mg, 0,271 mmol) en MeOH (1 ml). Después de agitar durante toda la noche, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida y se purificó mediante HPLC (gradiente de 5 a 50 % de MeCN/TFA al 0,1 % en H₂O/TFA al 0,1). Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se llevaron a pH 12 con NaOH 1 N y se extrajeron con EtOAc (3 x). Los extractos orgánicos combinados se secaron con Na₂SO₄, se filtraron, y se concentró a presión reducida. El material se disolvió en MeOH (1 ml) y se añadió HCl 4 M en 1,4-dioxano (1 equiv. HCl, 0,036 ml). La mezcla se concentró a presión reducida para obtener 60,5 mg (52 %) del producto deseado en forma de sal de clorhidrato. LC-MS: TR = 4,53 min, [M+H]⁺ = 396,6.

15 Ejemplo 294-296:

Los ejemplos mostrados en la Tabla 31 siguiente se prepararon por métodos análogos a los descritos para el Ejemplo 293, sustituyendo los Compuestos intermedios BB, BC y AW por el Compuesto intermedio BA. Todos los compuestos se aislaron en forma de sales de clorhidrato, salvo que se indique otra cosa.

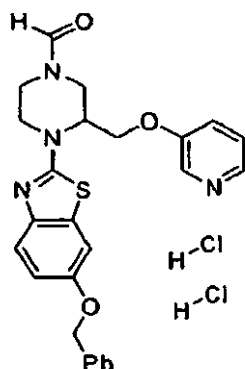
20

Tabla 31

Ejemplo nº	R _d	X	Nombre IUPAC	TR HPLC (min)	LC-MS [M+H] ⁺
294	Cl	N	clorhidrato de 6-cloro-2-(2-((piridin-3-iloxi)metil)piperazin-1-il)tiazolo[4,5-b]piridina	4,16	362,5
295	Br	N	clorhidrato de 6-bromo-2-(2-((piridin-3-iloxi)metil)piperazin-1-il)tiazolo[4,5-b]piridina	4,33	406,0
296	Br	C-F	clorhidrato de 6-bromo-4-fluoro-2-(2-((piridin-3-iloxi)metil)piperazin-1-il)benzo[d]tiazol	5,23	423,0

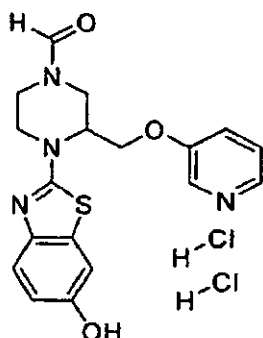
25 Ejemplo 297: Clorhidrato de 4,6-difluoro-2-(2-((2-metilpiridin-3-iloxi)metil)piperazin-1-il)benzo[d]tiazol El Ejemplo 297 se preparó como se describe para el Ejemplo 293, sustituyendo el Compuesto intermedio AU por el Compuesto intermedio BA y el Compuesto intermedio M por el Compuesto intermedio C. LC-MS: TR = 4,19 min, [M+H]⁺ = 377,1.

Ejemplo de referencia 298: Diclorhidrato de 4-(6-(benciloxi)benzo[d]tiazol-2-il)-3-((piridin-3-iloxi)metil)piperazina-1-carbaldehido



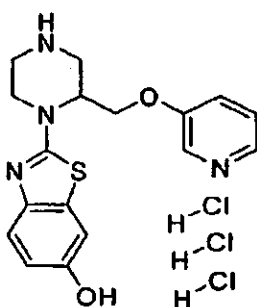
5
6-(benciloxi)-2-(2-((piridin-3-iloxi)metil)piperazin-1-il)benzo[d]tiazol (293 mg, 0,677 mmol), formiato de amonio (85 mg, 1,35 mmol) e hidróxido de paladio sobre carbono (~20 % Pd, 38 mg, 0,054 mmol) se calentaron a temperatura de reflujo en EtOH (5 ml). Después de 2 h, se añadió más cantidad de formiato de amonio y el calentamiento continuó durante 2 h. Tras enfriar a ta, la mezcla de reacción se filtró a través de Celite® y se concentró a presión reducida. El material se purificó mediante HPLC (gradiente de 10 a 90 % de MeCN/TFA al 0,1 % en H2O/TFA al 0,1), proporcionando 157 mg (50 %) del compuesto del título. LC-MS: TR = 7,82 min, [M+H]⁺ = 461,0.

15 Ejemplo 299: Diclorhidrato de 4-(6-hidroxibenzo[d]tiazol-2-il)-3-((piridin-3-iloxi)metil)piperazina-1-carbaldehido



20 27 mg del compuesto del título se aislaron de la mezcla de reacción del Ejemplo 282 tras purificación mediante HPLC y conversión a sal de di-HCl. LC-MS: TR = 4,59 min, [M+H]⁺ = 371,0.

25 Ejemplo 300: Triclorhidrato de 2-(2-((piridin-3-iloxi)metil)piperazin-1-il)benzo[d]tiazol-6-ol

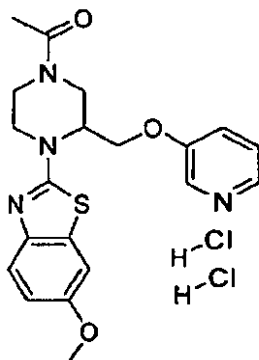


25 Diclorhidrato de 4-(6-(benciloxi)benzo[d]tiazol-2-il)-3-((piridin-3-iloxi)metil)piperazina-1-carbaldehido (130 mg, 0,244 mmol) yd HCl (conc., 1,0 ml) se calentaron a 100 °C en EtOH (1 ml) y agua (1 ml) durante 2 h. Después de enfriar a ta, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida y se purificó mediante HPLC (gradiente de 5 a 50 % de MeCN/TFA al 0,1 % en H2O/TFA al 0,1). Las fracciones orgánicas deseadas se concentraron a presión reducida, se disolvieron en MeOH (1 ml) y se trataron con HCl 4 M en 1,4-dioxano (6 ml). Esta se concentró a presión reducida,

proporcionando 73,8 mg (67 %) del compuesto del título como un sólido de color blanco. LC-MS: TR = 3,45 min, $[M+H]^+ = 343$.

Ejemplo 301: Diclorhidrato de 1-(4-(6-metoxibenzo[d]tiazol-2-il)-3-((piridin-3-iloximetil)piperazin-1-il)etanona

5



Se añadió anhídrido acético (0,100 ml) a una solución de clorhidrato de 6-metoxi-2-(2-((piridin-3-iloxi)metil)piperazin-1-il)benzo[d]tiazol (73,2 mg, 0,186 mmol) en THF (2 ml), y la mezcla se calentó a 70 °C durante 2 h. Después de enfriar a ta, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida y se purificó mediante HPLC (gradiente de 5 a 50 % de MeCN/TFA al 0,1 % en H₂O/TFA al 0,1). Las fracciones que contenían el producto deseado se llevaron a pH 12 con NaOH 1 N y se extrajeron con EtOAc (3 x). Los extractos orgánicos combinados se secaron con Na₂SO₄, se filtraron, y se concentraron a presión reducida. El material se disolvió en MeOH (1 ml) y se trató con HCl 4 M en 1,4-dioxano (6 ml). Esta se concentró a presión reducida, proporcionando 74,3 mg (85 %) del compuesto del título como un sólido de color blanco. LC-MS: TR = 6,10 min, $[M+H]^+ = 399,0$.

10

15

Ejemplos 302 -307:

Los Ejemplos 302-307 se prepararon como se describe para el Ejemplo 270, sustituyendo los Compuestos intermedios Ci y Cii, respectivamente, por el Compuesto intermedio C y el 2-clorobenzotiazol adecuadamente sustituido..

20

Ejemplo 302: Clorhidrato de (R)-6-metoxi-2-(2-((piridin-3-iloxi)metil)piperazin-1-il)benzo[d]tiazol: LC-MS: TR = 4,37 min, $[M+H]^+ = 357,0$.

25

Ejemplo 303: Clorhidrato de (S)-6-metoxi-2-(2-((piridin-3-iloxi)metil)piperazin-1-il)benzo[d]tiazol: LC-MS: TR = 4,36 min, $[M+H]^+ = 357,0$.

Ejemplo 304: Clorhidrato de (R)-4-fluoro-2-(2-((piridin-3-iloxi)metil)piperazin-1-il)benzo[d]tiazol: LC-MS: TR = 4,95 min, $[M+H]^+ = 344,8$.

30

Ejemplo 305: Clorhidrato de (R)-5,6-difluoro-2-(2-((piridin-3-iloxi)metil)piperazin-1-il)benzo[d]tiazol: LC-MS: TR = 5,19 min, $[M+H]^+ = 362,7$.

Ejemplo 306: Clorhidrato de (R)-6,7-difluoro-2-(2-((piridin-3-iloxi)metil)piperazin-1-il)benzo[d]tiazol: LC-MS: TR = 5,28 min, $[M+H]^+ = 362,7$.

35

Ejemplo 307: Clorhidrato de (R)-4,6-difluoro-2-(2-((piridin-3-iloxi)metil)piperazin-1-il)benzo[d]tiazol: LC-MS: TR = 5,02 min, $[M+H]^+ = 362,7$.

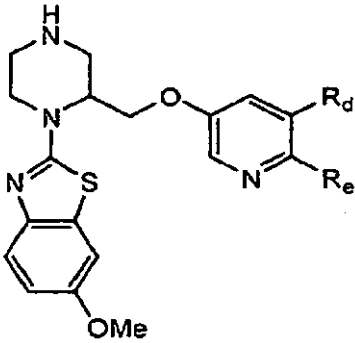
40

Ejemplo 308-309:

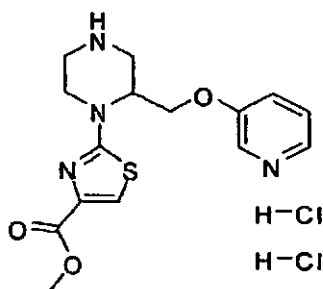
Los ejemplos mostrados en la Tabla 32 siguiente se prepararon por métodos análogos a los descritos para el Ejemplo 270, sustituyendo el 2-clorobenzotiazol adecuado y el Compuesto intermedio K o el Compuesto intermedio L por el Compuesto intermedio C. Todos los reactivos están comercialmente disponibles salvo que se indique otra cosa.

45

Tabla 32

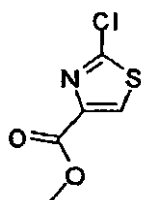
					
Ejemplo nº	R _d	R _e	Nombre IUPAC	TR HPLC (min)	LC-MS [M+H] ⁺
308	Cl	H	clorhidrato de 2-(2-((5-cloropiridin-3-iloxi)metil)piperazin-1-il)-6-metoxibenzo[d]tiazol	5,29	391
309	H	CH ₃	clorhidrato de 6-metoxi-2-(2-((6-metilpiridin-3-iloxi)metil)piperazin-1-il)benzo[d]tiazol	4,16	371,1

Ejemplo 310: Diclorhidrato de 2-(2-((piridin-3-iloxi)metil)piperazin-1-il)tiazol-4-carboxilato de metilo



5

Etapa 1. Síntesis de 2-clorotiazol-4-carboxilato de metilo

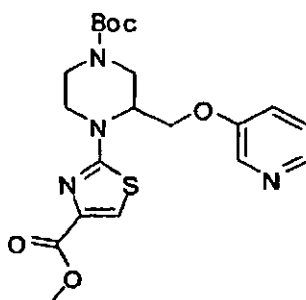


10

Se añadió cloruro de tionilo (4,4 ml, 61 mmol) gota a gota a una solución de ácido 2-clorotiazol-4-carboxílico (2,00 g, 12,2 mmol) en MeOH (40 ml) a 0 °C, y se dejó calentar la mezcla de reacción hasta t_a. Después de agitar durante toda la noche, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El sólido resultante se recrystalizó en EtOH / H₂O (1:1), proporcionando 1,40 g (65 %) del compuesto del título como un sólido de color naranja. LC-MS: TR = 6,17 min, [M+H]⁺ = 178,1.

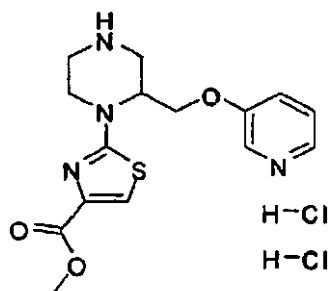
15

Etapa 2. Síntesis de 2-(4-(tert-butoxicarbonil)-2-((piridin-3-iloxi)metil)piperazin-1-il)tiazol-4-carboxilato de metilo.



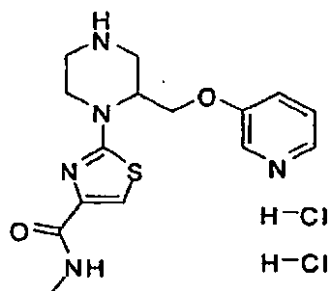
- 5 2-Clorotiazol-4-carboxilato de metilo (0,494 g, 2,78 mmol), Compuesto intermedio C (0,680 g, 2,32 mmol), y Na_2CO_3 (0,492 g, 4,64 mmol) se calentaron a temperatura de reflujo en THF (12 ml). Después de agitar durante toda la noche, la reacción había avanzado muy poco. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El material se disolvió en tolueno (6 ml), y se añadieron trifenilfosfina (30 mg, 0,11 mmol), PdOAc_2 (26 mg, 0,11 mmol), y terc-butóxido de sodio (245 mg, 2,55 mmol) se añadieron. La mezcla de reacción se calentó a 110 °C durante toda la noche. Tras enfriar a ta, la mezcla de reacción se filtró a través de Celite® y se concentró a presión reducida. El material se purificó mediante cromatografía en columna (gradiente de 30 a 70 % de EtOAc en hexanos), proporcionando 314 mg (31 %) del compuesto del título. LC-MS: TR = 7,58 min, $[\text{M}+\text{H}]^+$ = 435,7. F_r = 0,19 en EtOAc/Hexano al 100 %.

15 Etapa 3. Síntesis de diclorhidrato de 2-(2-((piridin-3-iloxi)metil)piperazin-1-il)tiazol-4-carboxilato de metilo.



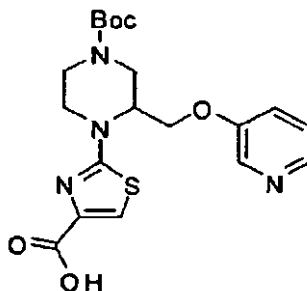
- 20 HCl 4 M en 1,4-dioxano (6 ml, 24 mmol) se añadió a una solución de 2-(4-(tert-butoxicarbonil)-2-((piridin-3-iloxi)metil)piperazin-1-il)tiazol-4-carboxilato de metilo (32 mg, 0,074 mmol) en MeOH (1 ml). Después de agitar durante toda la noche, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El material se disolvió en H_2O (20 ml), y el pH se ajustó a ~-2 con HCl concentrado. Esta se lavó con Et_2O (3 x 5 ml, se descartó). La capa acuosa se ajustó a pH ~12 con NaOH 1 N y se extrajo con EtOAc (3 x 20 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron con Na_2SO_4 , se filtraron, y se concentraron a presión reducida, proporcionando 5,0 mg (17 %) del compuesto del título. LC-MS: TR = 3,41 min, $(\text{M}+\text{H})^+$ = 335,4.

25 Ejemplo 311: Diclorhidrato de N-Metil-2-(2-((piridin-3-iloxi)metil)piperazin-1-il)tiazol-4-carboxamida



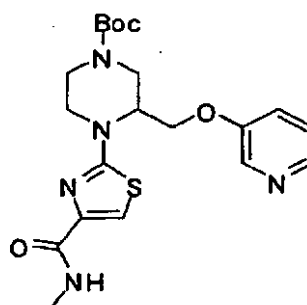
30

Etapa 1. Síntesis del ácido 2-(4-(terc-butoxicarbonil)-2-((piridin-3-iloxi)metil)piperazin-1-il)tiazol-4-carboxílico.



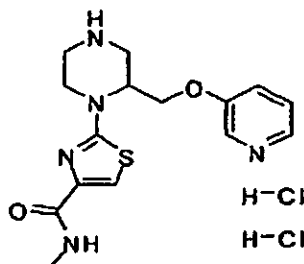
5 Hidróxido de litio (15,5 mg, 0,649 mmol) se añadió a una solución de 2-(4-(terc-butoxicarbonil)-2-((pyridin-3-iloxi)metil)piperazin-1-il)tiazol-4-carboxilato de metilo (0,282 g, 0,649 mmol) en THF (2 ml), MeOH (2 ml), y H₂O (1 ml). Después de 5 h, se añadió HCl 4 M en 1,4-dioxano (0,200 ml), y la mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El material se utilizó sin purificación adicional. LC-MS: TR = 6,35 min, [M+H]⁺ = 421,7.

10 *Etapa 2. Síntesis de 4-(4-(metilcarbamoil)tiazol-2-il)-3-((piridin-3-iloxi)metil)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo.*



15 Diisopropilcarbodiimida (0,028 ml, 0,178 mmol) se añadió a una solución de ácido 2-(4-(terc-butoxicarbonil)-2-((piridin-3-iloxi)metil)piperazin-1-il)tiazol-4-carboxílico (68 mg, 0,162 mmol), clorhidrato de dimetilamina (12 mg, 0,178 mmol), diisopropiletilamina (0,062 ml, 0,357 mmol), y N-hidroxibenzotriazol (24 mg, 0,178 mmol) en CH₂Cl₂ (2 ml). Después de agitar durante toda la noche, la reacción había avanzado muy poco. se añadió TBTU (0,162 mmol), y la agitación continuó a ta. Después de 4 h, se añadió más cantidad de clorhidrato de dimetilamina (20 mg, 0,296 mmol), y la reacción se calentó a 50 °C en un vial precintado durante toda la noche. Tras enfriar a ta, la mezcla de reacción se inactivó con NaOH 1 N (4 ml) y se agitó durante 1 h. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (20 ml) y se lavó con NaOH 1 N (2 x 10 ml) y salmuera (10 ml), se secó con Na₂SO₄, se filtraron, y se concentraron a presión reducida. El material se purificó mediante cromatografía en columna (gradiente de 40 a 90 % de EtOAc en hexanos), proporcionando 35 mg (50 %) del compuesto del título. LC-MS: TR = 6,77 min, [M+H]⁺ = 434,7. F_r = 0,10 en EtOAc/Hexano al 100 %.

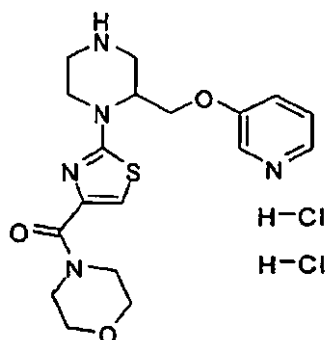
Etapa 3. Síntesis de diclorhidrato de N-metil-2-((piridin-3-iloxi)metil)piperazin-1-il)tiazol-4-carboxamida.



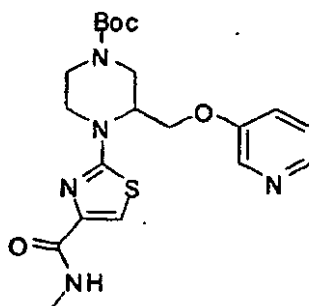
30 HCl 4 M en 1,4-dioxano (6 ml, 24 mmol) se añadió a una solución de 4-(4-(metilcarbamoil)tiazol-2-il)-3-((piridin-3-iloxi)metil)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (35 mg, 0,081 mmol) en MeOH (1 ml). Tras agitar durante 1 h, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida, proporcionando 31,9 mg (97 %) del compuesto del título. LC-MS: TR = 1,37 min, (M+H)⁺ = 334,2.

35

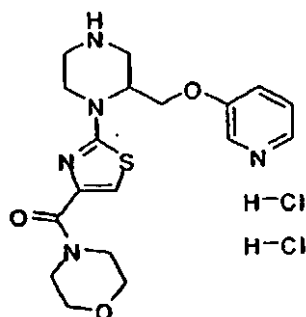
Ejemplo de referencia 312: Diclorhidrato de morfolino(2-(2-((piridin-3-iloxi)metil)piperazin-1-il)tiazol-4-il)metanona



- 5 *Etapa 1. Síntesis de 4-(4-(morfolina-4-carbonil)tiazol-2-il)-3-((piridin-3-iloxi)metil)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo.*



- 10 Diisopropilcarbodiimida (0,028 ml, 0,178 mmol) se añadió a una solución de ácido 2-(4-(terc-butoxicarbonil)-2-((piridin-3-iloxi)metil)piperazin-1-il)tiazol-4-carboxílico (68 mg, 0,162 mmol), morfolina (16 mg, 0,178 mmol), diisopropiletilamina (0,031 ml, 0,178 mmol), y N-hidroxibenzotriazol (24 mg, 0,178 mmol) en CH₂Cl₂ (2 ml). Después de agitar durante toda la noche, la reacción había avanzado muy poco. se añadió TBTU (0,162 mmol), y la agitación continuó a ta durante 4 h. La mezcla de reacción se inactivó con NaOH 1 N (2 ml) y se agitó durante 1 h.
- 15 La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (20 ml) y se lavó con NaOH 1 N (2 x 10 ml) y salmuera (10 ml). se secó con Na₂SO₄, se filtraron, y se concentraron a presión reducida. El material se purificó mediante cromatografía en columna (gradiente de 0 a 100 % de EtOAc en hexanos), proporcionando 35,4 mg (45 %) del compuesto del título. LC-MS: TR = 6,77 min, [M+H]⁺ = 490,9. F_r= 0,07 en EtOAc/Hexano al 100 %.
- 20 *Etapa 2. Síntesis de diclorhidrato de morfolino(2-(2-((piridin-3-iloxi)metil)piperazin-1-il)tiazol-4-il)metanona.*



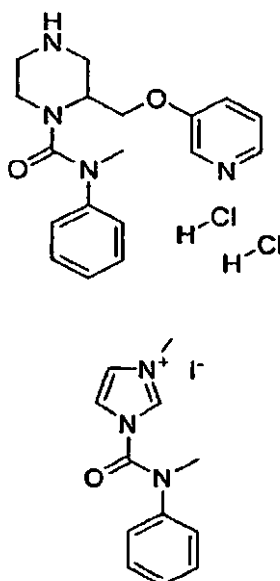
- 25 HCl 4 M en 1,4-dioxano (6 ml, 24 mmol) se añadió a una solución de 4-(4-(morfolina-4-carbonil)tiazol-2-il)-3-((piridin-3-iloxi)metil)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (35,4 mg, 0,0723 mmol) en MeOH (1 ml). Después de agitar durante toda la noche, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida, proporcionando 33,2 mg (99 %) del compuesto del título. LC-MS: TR = 2,33 min, (M+H)⁺ = 390,6.

Ejemplos de referencia 313 y 314

Los Ejemplos de referencia 313 y 314 se prepararon como se describe para el Ejemplo de referencia 312 sustituyendo anilina y bencilamina, respectivamente, por morfolina.

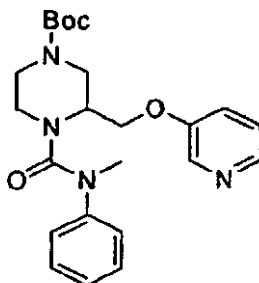
5 Ejemplo de referencia 313: Diclorhidrato de N-fenil-2-(2-((piridin-3-iloxi)metil)piperazin-1-il)tiazol-4-carboxamida:
LC-MS: TR = 4,45 min, [M+H]⁺ = 396,6.

10 Ejemplo de referencia 314: Diclorhidrato de N-bencil-2-(2-((piridin-3-iloxi)metil)piperazin-1-il)tiazol-4-carboxamida
LC-MS: TR = 4,35 min, [M+H]⁺ = 410,7.

Ejemplo 315: Diclorhidrato de N-Metil-N-fenil-2-((piridin-3-iloxi)metil)piperazina-1-carboxamida

15 *Etapa 1. Síntesis de yoduro de 3-metil-1-(metil(fenil)carbamoil)-1H-imadazo/-3-ii*

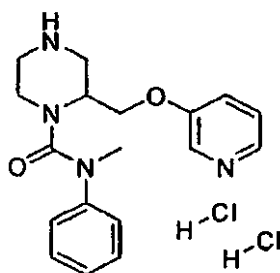
20 N,N'-Carbonildiimidazol (606 mg, 3,74 mmol) se añadió a una solución de N-metilanilina (200 mg, 1,87 mmol) in THF (5 ml). Tras agitar durante toda la noche a ta, la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (25 ml) y se lavó con agua (3 x 15 ml) y salmuera (15 ml). Los extractos orgánicos se secaron con Na₂SO₄, se filtraron, y se concentraron a presión reducida. El material se disolvió en acetonitrilo (4 ml), yodometano (0,5 ml, 8,02 mmol), y la mezcla de reacción se calentó a 50 °C durante toda la noche. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, y el material se recristalizó en acetona:Et₂O 5:1, proporcionando 10,6 mg (17 %) del compuesto del título como un sólido de color blanco. LC-MS: TR = 2,42 min, (M-I)⁺ = 216,1.



30 *Etapa 2. Síntesis de 4-(N-metil-N-fenilcarbamoil)-3-((piridin-3-iloxi)metil)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo.*

35 El material preparado en la etapa I anterior (89,7 mg (0,261 mmol) se añadió a una solución de Compuesto intermedio C (76,7 mg, 0,261 mmol) en CH₂Cl₂ (4 ml). Tras agitar durante toda la noche a ta, se añadió carbonato de potasio (200 mg) y la mezcla de reacción se calentó a 80 °C en un tubo precintado. Después de agitar durante toda la noche, la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (20 ml) y se lavó con agua (3 x 15 ml) y salmuera (15 ml). Los extractos orgánicos se secaron con Na₂SO₄, se filtraron, y se concentró a presión reducida. La mezcla de reacción se purificó mediante HPLC (gradiente de 10 a 90 % de MeCN/TFA al 0,1 % en H₂O/TFA al 0,1), proporcionando 28,1 mg (20 %)

de la sal de TFA del producto deseado como un aceite de color amarillo. LC-MS: TR = 8,06 min, $[M+H]^+$ = 427,2.



5 *Etapa 3. Síntesis de diclorhidrato de N-Metil-N-fenil-2-((piridin-3-iloxi)metil)piperazina-1-carboxamida*

HCl 4 M en 1,4-dioxano (6 ml, 24 mmol) se añadió a una solución de sal de TFA de 4-(N-metil-N-fenilcarbamoil)-3-((piridin-3-iloxi)metil)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (28,1 mg, 0,052 mmol) en MeOH (1 ml). Después de 12 h, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida, proporcionando 16,9 mg (81 %)

10 % del compuesto del título como un sólido de color amarillo. LC-MS: TR = 3,83 min, $[M+H]^+$ = 327,1.

Ejemplo 316-317

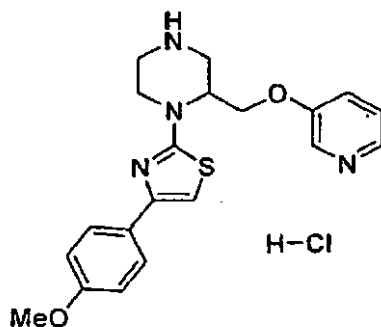
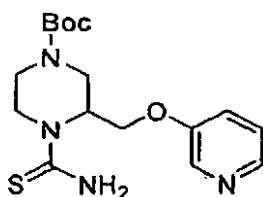
Los ejemplos mostrados en la Tabla 33 siguiente se prepararon por métodos análogos a los descritos para el Ejemplo 315, sustituyendo la N-metilamina adecuada. Todos los compuestos se aislaron en forma de sales de diclorhidrato, salvo que se indique otra cosa.

15

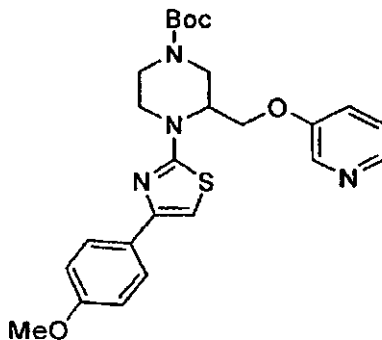
Tabla 33

Ejemplo nº	R ¹²	Nombre IUPAC	TR HPLC (min)	LC-MS $[M+H]^+$
315		diclorhidrato de N-metil-N-fenil-2-((piridin-3-iloxi)metil)piperazina-1-carboxamida	3,83	327,1
316		diclorhidrato de N-(4-clorofenil)-N-metil-2-((piridin-3-iloxi)metil)piperazina-1-carboxamida	4,33	361,1
317		diclorhidrato de N-(4-metoxifenil)-N-metil-2-((piridin-3-iloxi)metil)piperazina-1-carboxamida	3,9	357,1

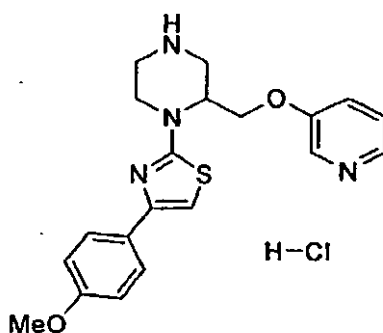
Ejemplo 318: Clorhidrato de 4-(4-metoxifenil)-2-(2-((piridin-3-iloxi)metil)piperazin-1-il)tiazol

5 *Etapa 1. Síntesis de 4-carbamothioil-3-((piridin-3-iloxi)metil)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo.*

10 N,N'-Tiocarbonildiimidazol (0,182 g, 1,02 mmol) y el Compuesto intermedio C (0,300 g, 1,02 mmol) se calentaron a 50 °C en THF (4 ml). Después de 1 h, se añadió una parte adicional de N,N'-tiocarbonildiimidazol (~0,030 g). Después de 1 h, se añadió otra parte adicional de N,N'-tiocarbonildiimidazol (~0,030 g), y la mezcla de reacción se agitó durante toda la noche. Se añadió una solución de hidróxido de amonio (conc., 0,5 ml), y el calentamiento continuó a 70 °C durante 3 h. Tras enfriar a ta, la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (30 ml) y se lavó con agua (2 x 10 ml) y salmuera (10 ml). Los extractos orgánicos se secaron con Na₂SO₄, se filtraron, y se concentraron a presión reducida, proporcionando 0,390 g (>100 %) de un sólido amarillento que se utilizó sin purificación adicional. LC-MS: TR = 5,89 min, [M+H]⁺ = 375,0.

20 *Etapa 2. Síntesis de 4-(4-(4-metoxifenil)tiazol-2-il)-3-((piridin-3-iloxi)metil)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo.*

25 Bromuro de 4-metoxifenacilo (0,116 g, 0,51 mmol) se añadió a una solución de 4-carbamothioil-3-((py-ridin-3-iloxi)metil)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (0,195 g, 0,51 mmol) en THF (4 ml), y la mezcla de reacción se calentó a 50 °C durante toda la noche. Tras enfriar a ta, la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (30 ml) y se lavó con agua (15 ml) y salmuera (15 ml). Los extractos orgánicos se secaron con Na₂SO₄, se filtraron, y se concentró a presión reducida. El material se purificó mediante HPLC (gradiente de 10 a 90 % de MeCN/TFA al 0,1 % en H₂O/TFA al 0,1), proporcionando 199 mg (55 %) de la sal de di-TFA del producto deseado como un aceite amarillento. LC-MS: TR = 9,95 min, [M+H]⁺ = 483,0.



Etapa 3. Síntesis de clorhidrato de 4-(4-metoxifenil)-2-(2-((piridin-3-iloxi)metil)piperazin-1-il)tiazol

5 HCl 4 M en 1,4-dioxano (6 ml, 24 mmol) se añadió a una solución de sal de di-TFA de
 4-(4-(4-metoxifenil)tiazol-2-il)-3-((piridin-3-iloxi)metil)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (199 mg, 0,280 mmol) en
 MeOH (1 ml). Después de 1 h, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida y se purificó mediante HPLC
 (gradiente de 5 a 50 % de MeCN/TFA al 0,1 % en H₂O/0,1 de TFA). Las fracciones que contenían el producto deseado
 10 se llevaron a pH 12 con NaOH 1 N y se extrajeron con EtOAc (3 x). Los extractos orgánicos combinados se secaron
 con Na₂SO₄, se filtraron, y se concentraron a presión reducida, proporcionando 44,2 mg de la base libre del producto
 deseado. El material se disolvió en MeOH (1 ml) y se añadió HCl 4 M en 1,4-dioxano (0,029 ml). Esta se concentró a
 presión reducida, proporcionando 48,2 mg (41 %) del producto deseado como un sólido de color crema. LC-MS: TR =
 4,98 min, [M+H]⁺ = 383,0.

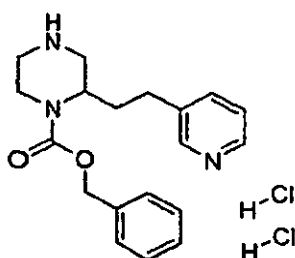
15 Ejemplo 319-320

Los ejemplos mostrados en la Tabla 34 siguiente se prepararon por métodos análogos a los descritos para el Ejemplo
 318, sustituyendo el bromuro de fenacilo adecuado. Todos los compuestos se aislaron en forma de sales de
 20 clorhidrato, salvo que se indique otra cosa.

Tabla 34

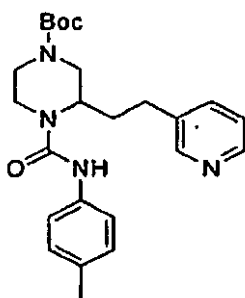
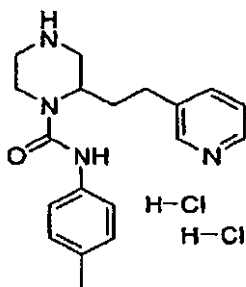
Ejemplo nº	R ^d	Nombre IUPAC	TR HPLC (min)	LC-MS [M+H] ⁺
318	OMe	clorhidrato de 4-(4-metoxifenil)-2-(2-((piridin-3-iloxi)metil)piperazin-1-il)tiazol	4,98	383,0
319	H	clorhidrato de 4-fenil-2-(2-((piridin-3-iloxi)metil)piperazin-1-il)tiazol	5,01	353,0
320	Cl	clorhidrato de 4-(4-clorofenil)-2-(2-((piridin-3-iloxi)metil)piperazin-1-il)tiazol	5,56	387,0

Ejemplo de referencia 321: Diclorhidrato de 2-(2-(piridin-3-il)etil)piperazina-1-carboxilato de bencilo:



5 HCl 4 M en 1,4-dioxano (6 ml, 24 mmol) se añadió a una solución de 2-(2-(piridin-3-il)etil)piperazina-1,4-dicarboxilato de 1-bencilo 4-terc-butilo (130,2 mg, 0,306 mmol) en MeOH (1 ml). Después de 1 h, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida y se purificó mediante HPLC (gradiente de 5 a 50 % de MeCN/TFA al 0,1 % en H₂O/TFA al 0,1). Las fracciones que contenían el producto deseado se concentraron a presión reducida. El material se disolvió en MeOH (1 ml) y se añadió HCl 4 M en 1,4-dioxano (0,015 ml). La mezcla se concentró a presión reducida para obtener 71,0 mg (58 %) del producto deseado. LC-MS: TR = 3,50 min, [M+H]⁺ = 326,2.

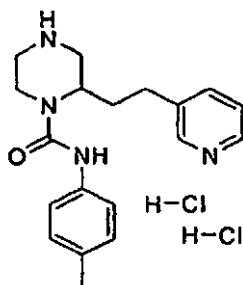
10 Ejemplo de referencia 322: Diclorhidrato de 2-(2-(piridin-3-il)etil)-N-p-tolilpiperazina-1-carboxamida



15 *Etapa 1. Síntesis de 3-(2-(piridin-3-il)etil)-4-(p-tolilcarbamoil)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo.*

15 p-isocianato de tolilo (39 mg, 0.29 mmol) se añadió a una solución del Compuesto intermedio AE (85,4 mg, 0,293 mmol) en CH₂Cl₂ (4 ml). Después de 16 h, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida, y el material se purificó mediante HPLC (gradiente de 10 a 90 % de MeCN/TFA al 0,1 % en H₂O/TFA al 0,1). Esto proporcionó 133,9 mg (85 %) de la sal de TFA del producto deseado como un sólido de color blanco. LC-MS: TR = 6,63 min, [M+H]⁺ = 425,2.

20



25 *Etapa 2. Síntesis de diclorhidrato de 2-(2-(piridin-3-il)etil)-N-p-tolilpiperazina-1-carboxamida*

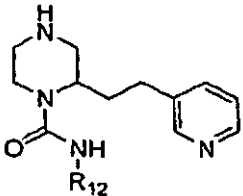
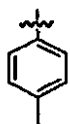
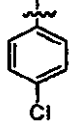
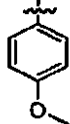
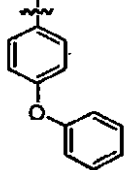
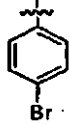
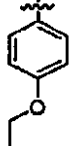
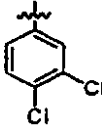
25 HCl 4 M en 1,4-dioxano (6 ml, 24 mmol) se añadió a una sal de TFA de 3-(2-(piridin-3-il)etil)-4-(p-tolilcarbamoil)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (133,9 mg, 0,248 mmol). Después de 1 h, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida, proporcionando 89,3 mg (90 %) del compuesto del título como un sólido de color blanco. LC-MS: TR = 3,16 min, [M+H]⁺ = 325,2.

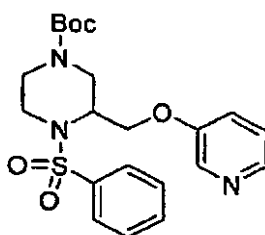
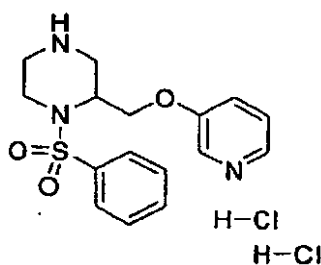
30

Ejemplos de referencia 323-328

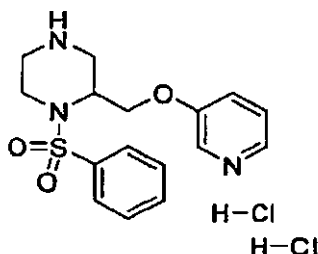
5 Los ejemplos de referencia mostrados en la Tabla 35 siguiente se prepararon por métodos análogos a los descritos para el Ejemplo 322, sustituyendo el isocianato adecuado. Todos los reactivos están comercialmente disponibles salvo que se indique otra cosa. Todos los compuestos se aislaron en forma de sales de diclorhidrato, salvo que se indique otra cosa.

Tabla 35

				
Ejemplo de referencia nº	R ¹²	Nombre IUPAC	TR HPLC (min)	LC-MS [M+H] ⁺
322		diclorhidrato de 2-(2-(piridin-3-il)etil)-N-p-tolilpiperazina-1-carboxamida	3,16	325,2
323		diclorhidrato de N-(4-clorofenil)-2-(2-(piridin-3-il)etil)piperazina-1-carboxamida	3,59	345,1
324		diclorhidrato de N-(4-metoxifenil)-2-(2-(piridin-3-il)etil)piperazina-1-carboxamida	2,14	341,2
325		diclorhidrato de N-(4-fenoxifenil)-2-(2-(piridin-3-il)etil)piperazina-1-carboxamida	4,51	403,2
326		diclorhidrato de N-(4-bromofenil)-2-(2-(piridin-3-il)etil)piperazina-1-carboxamida	3,82	389,1
327		diclorhidrato de N-(4-etoxifenil)-2-(2-(piridin-3-il)etil)piperazina-1-carboxamida	3,05	355,2
328		diclorhidrato de N-(3,4-diclorofenil)-2-(2-(piridin-3-il)etil)piperazina-1-carboxamida	4,30	379,1

Ejemplo 329: Diclorhidrato de 1-(fenilsulfonil)-2-((piridin-3-iloxi)metil)piperazina5 *Etapa 1. Síntesis de 4-(fenilsulfonil)-3-((piridin-3-iloxi)metil)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo.*

Cloruro de bencenosulfonilo (51 mg, 0,29 mmol) se añadió a una solución del Compuesto intermedio C (76,8 mg, 0,262 mmol) y DIEA (0,050 ml, 0,29 mmol) en THF (4 ml). Después de agitar durante toda la noche, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida, y el material se purificó mediante HPLC (gradiente de 10 a 90 % de MeCN/TFA al 0,1 % en H₂O/TFA al 0,1). Esto proporcionó 122 mg (85 %) de la sal de TFA del producto deseado como un aceite espeso. LC-MS: TR = 8,31 min, [M+H]⁺ = 434,1.

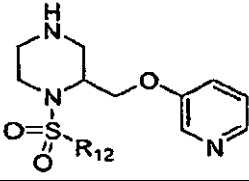

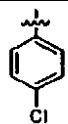
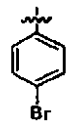

15 *Etapa 2. Síntesis de diclorhidrato de 1-(fenilsulfonil)-2-((piridin-3-iloxi)metil)piperazina*

HCl 4 M en 1,4-dioxano (6 ml, 24 mmol) se añadió a la sal de TFA de 4-(fenilsulfonil)-3-((piridin-3-iloxi)metil)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (122 mg, 0,223 mmol). Después de 1 h, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida, proporcionando 82,4 mg (91 %) del compuesto del título como un sólido de color amarillo. LC-MS: TR = 3,71 min, [M+H]⁺ = 334,1.

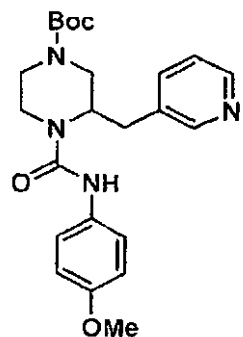
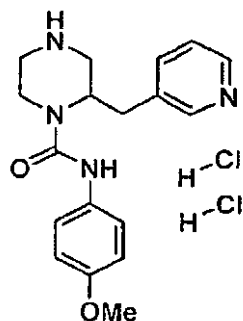
Ejemplo 330-332:

Los ejemplos mostrados en la Tabla 36 siguiente se prepararon por métodos análogos a los descritos para el Ejemplo 329, sustituyendo el cloruro de sulfonilo adecuado. Todos los reactivos están comercialmente disponibles salvo que se indique otra cosa. Todos los compuestos se aislaron en forma de sales de diclorhidrato, salvo que se indique otra cosa.

Tabla 36

				
Ejemplo nº	R ¹²	Nombre IUPAC	TR HPLC (min)	LC-MS [M+H] ⁺
329		diclorhidrato de 1-(fenilsulfonyl)-2-((piridin-3-iloxi)metil)piperazina	3,05	298,1
330		diclorhidrato de 1-(4-clorofenilsulfonyl)-2-((piridin-3-iloxi)metil)piperazina	4,43	368,1
331		diclorhidrato de 1-(4-bromofenilsulfonyl)-2-((piridin-3-iloxi)metil)piperazina	4,47	412,0
332		diclorhidrato de 1-(4-metoxifenilsulfonyl)-2-((piridin-3-iloxi)metil)piperazina	4,04	364,1

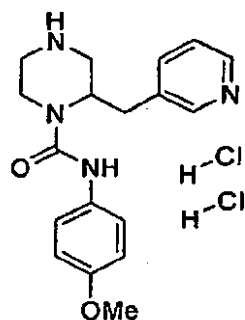
Ejemplo de referencia 333: Diclorhidrato de N-(4-metoxifenil)-2-(piridin-3-ilmetil)piperazina-1-carboxamida



5

Etapa 1. Síntesis de 4-(4-metoxifenilcarbamoil)-3-(piridin-3-ilmetil)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo.

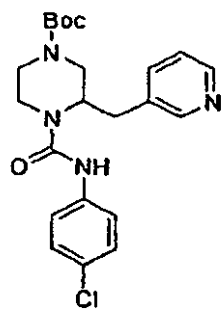
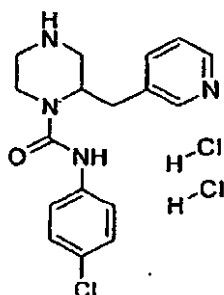
10 Isocianato de 4-metoxifenilo (40 mg, 0,27 mmol) se añadió a una solución del Compuesto intermedio AF (105 mg, 0,27 mmol) en CH₂Cl₂ (5 ml). Después de agitar durante toda la noche, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida, y el material se purificó mediante HPLC (gradiente de 10 a 95 % de MeCN/TFA al 0,1 % en H₂O/0,1 de TFA). Esto proporcionó 76,0 mg (52 %) de la sal de TFA del producto deseado. LC-MS: TR = 6,13 min, [M+H]⁺ = 427,2.



Etapa 2. Síntesis de diclorhidrato de N-(4-metoxifenil)-2-(piridin-3-ilmetil)piperazina-1-carboxamida.

5 HCl 4 M en 1,4-dioxano (6 ml, 24 mmol) se añadió a
 4-(4-metoxifenilcarbamoil)-3-(piridin-3-ilmetil)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (76,0 mg, 0,141 mmol). Después
 de agitar durante toda la noche, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida y se purificó mediante HPLC
 (gradiente de 5 a 50 % de MeCN/TFA al 0,1 % en H₂O/0,1 de TFA). Las fracciones cromatográficas deseadas se
 10 concentraron a presión reducida, se disolvieron en MeOH (1 ml), y se trataron con HCl 4 M en 1,4-dioxano (6 ml). Esta
 se concentró a presión reducida, proporcionando 212,9 mg (54 %) del producto deseado como un sólido de color
 crema. LC-MS: TR = 2,11 min, [M+H]⁺ = 327,1.

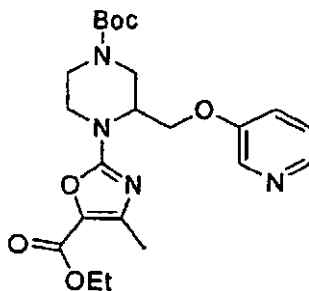
Ejemplo de referencia 334: Diclorhidrato de N-(4-clorofenil)-2-(piridin-3-ilmetil)piperazina-1-carboxamida



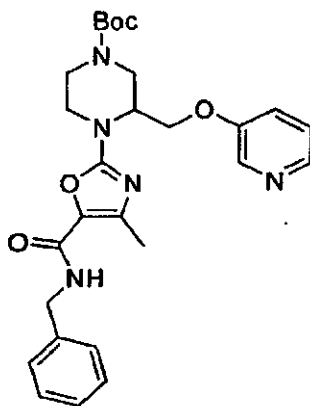
15
 20 *Etapa 1. Síntesis de 4-(4-clorofenilcarbamoil)-3-(piridin-3-ilmetil)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo.*
 Cianato de 4-clorofenilio (41 mg, 0,27 mmol) se añadió a una solución del Compuesto intermedio AF (105 mg, 0,27
 mmol) en CH₂Cl₂ (5 ml). Después de agitar durante toda la noche, la mezcla de reacción se concentró a presión
 reducida, y el material se purificó mediante HPLC (gradiente de 10 a 95 % de MeCN/TFA al 0,1 % en H₂O/TFA al 0,1).
 Esto proporcionó 105 mg (72 %) de la sal de TFA del producto deseado como un sólido de color blanco. LC-MS: TR =
 7,22 min, [M+H]⁺ = 431,1.

Etapa 2. Síntesis de 2-cloro-4-metiloxazol-5-carboxilato de etilo

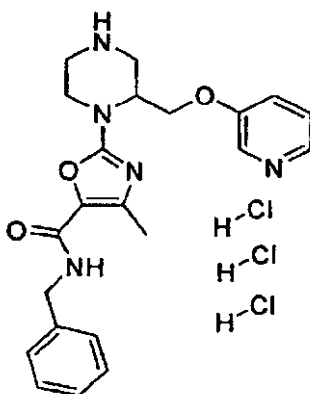
5 2-Amino-4-metiloxazol-5-carboxilato de etilo (1,9 g, 11,2 mmol) se añadió en porciones durante ~ 10 min a una mezcla de nitrito de t-butilo (1,5 ml, 12,3 mmol) y cloruro de cobre (II) (1,7 g, 12,3 mmol) en CH₃CN (56 ml) at 0 °C. Tras finalizar la adición, se dejó calentar la mezcla de reacción hasta ta. Después de 26 h, la mezcla de reacción se inactivó con una solución acuosa 1 M de HCl (45 ml) y se agitó a ta durante 30 min. La mezcla se extrajo con Et₂O (3 x 100 ml), y los extractos combinados se secaron con Na₂SO₄, se filtraron, y se concentraron a presión reducida. La purificación mediante cromatografía en columna (EtOAc al 3% en hexanos) proporcionó 1,01 g (48 %) del compuesto del título como un sólido de color blanco. LC-MS: TR = 5,19 min, [M+H]⁺ = 190.

*Etapa 3. Síntesis de 2-(4-(terc-butoxicarbonil)-2-((piridin-3-iloxi)metil)piperazin-1-il)-4-metiloxazol-5-carboxilato de etilo*

15 2-Cloro-4-metiloxazol-5-carboxilato de etilo (305 mg, 1,61 mmol), Compuesto intermedio C (393 mg, 1,34 mmol) y carbonato de sodio (171 mg, 1,61 mmol) se calentaron a 70 °C en THF (5 ml). Después de 17 h, se añadieron partes adicionales de 2-cloro-4-metiloxazol-5-carboxilato de etilo (153 mg, 0,807 mmol) y carbonato de sodio (86 mg, 0,81 mmol) se añadieron. Después de 6 h, la mezcla de reacción se dejó enfriar a ta y se diluyó con agua (15 ml). La mezcla se extrajo con EtOAc (3 x 30 ml). Los extractos combinados se lavaron con una solución acuosa 1 N de NaOH (2 x 15 ml) y salmuera (10 ml), se secó con Na₂SO₄, se filtraron, y se concentraron a presión reducida. La purificación mediante HPLC (gradiente de 10 to 90 % MeCN/TFA al 0,1 % en H₂O/0,1 TFA) proporcionó 0,200 g (33%) del compuesto del título como un aceite de color naranja.

*Etapa 4. Síntesis de 4-(5-(bencilcarbamoil)-4-metiloxazol-2-il)-3-((piridin-3-iloxi)metil)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo.*

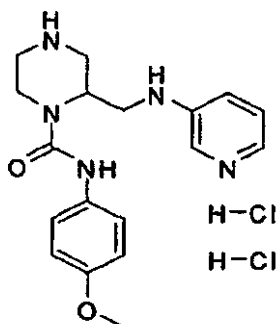
30 Hidróxido de litio (56 mg, 1,3 mmol) se añadió a una solución de 2-(4-(tert-butoxycarbonyl)-2-((piridin-3-iloxi)metil)piperazin-1-il)-4-metiloxazol-5-carboxilato de etilo (200 mg, 0,448 mmol) en THF (2 ml), MeOH (2 ml), y agua (1 ml). Después de 3 h, se retiraron 2,5 ml de la mezcla de reacción y se acidificaron a pH ~3 con una solución acuosa 1 N de HCl. Esta se diluyó con agua (15 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 30 ml). Los extractos combinados se secaron con Na₂SO₄, se filtraron, y se concentraron a presión reducida. El aceite resultante de color amarillo se disolvió en DMF (3 ml) y se añadieron bencilamina (0,027 ml, 0,246 mmol), trietilamina (0,094 ml, 0,672 mmol) y TBTU (108 mg, 0,336 mmol) se añadieron. Después de 14 h, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida y se purificó mediante HPLC (gradiente de 5 a 95 % de MeCN/TFA al 0,1 % en H₂O/0,1 de TFA). Esto proporcionó el compuesto del título como un sólido de color marrón. LC-MS: TR = 7,79 min, [M+H]⁺ = 508,9.



Etapa 5. Síntesis de triclorhidrato de N-bencil-4-metil-2-(2-((piridin-3-iloxi)metil)piperazin-1-il)oxazol-5-carboxamida

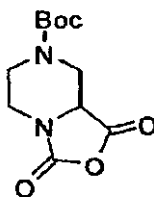
- 5 HCl 4 M en 1,4-dioxano (4 ml, 16 mmol) se añadió a una solución de 4-(5-(bencilcarbamoil)-4-metiloxazol-2-il)-3-((piridin-3-iloxi)metil)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo in MeOH (1 ml). Después de 1 h, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida y se purificó mediante HPLC (gradiente de 10 a 90 % de MeCN/TFA al 0,1 % en H₂O/TFA al 0,1). Las fracciones cromatográficas deseadas se concentraron a presión reducida, se disolvieron en MeOH (1 ml), y se trataron con HCl 4 M en 1,4-dioxano. Esta se concentró a presión reducida, proporcionando 3,6 mg (3%) del compuesto del título como un sólido de color crema. LC-MS: TR = 4,12 min, [M+H]⁺ = 408,7.

Ejemplo 336: Diclorhidrato de N-(4-Metoxifenil)-2-((piridin-3-ilamino)metil)piperazina-1-carboxamida



15

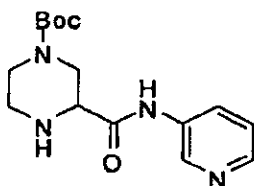
Etapa 1. Síntesis de 1,3-dioxotetrahidro-1H-oxazolo[3,4-a]zinazina-7(3H)-carboxilato de terc-butilo.



- 20 piridina (1,4 ml, 17 mmol), DMF (0,29 ml, 3,7 mmol), y cloruro de tionilo (1,1 ml, 15 mmol) se añadieron sucesivamente a una suspensión de ácido 1,4-bis(terc-butoxicarbonil)piperazina-2-carboxílico (3,73 g, 11,3 mmol) en THF (20 ml). La mezcla de reacción se calentó a 40 °C durante 3 h. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (50 ml) y H₂O (50 ml). Las capas se separaron, y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 50 ml). Los extractos combinados se secaron con Na₂SO₄, se filtraron, y se concentraron a presión reducida. El material se suspendió en Et₂O (10 ml) y se enfrió a -20 °C durante 1 h. El sólido se recogió por filtración, se lavó con Et₂O (2 x 10 ml), y se secó al aire. Esto proporcionó 1,73 g (60 %) del compuesto del título como un sólido de color blanco.

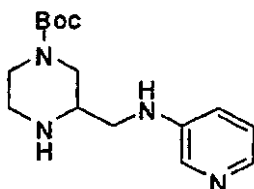
25

Etapa 2. Síntesis de 3-(piridin-3-ilcarbamoil)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo.



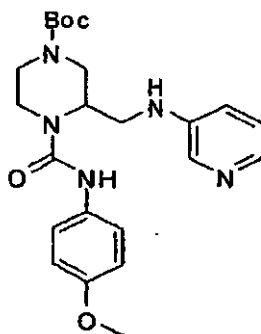
5 1,3-Dioxotetrahidro-1H-oxazolo[3,4-a]zinazina-7(3H)-carboxilato de terc-butilo (1,50 g, 5,85 mmol) y 3-aminopiridina (1,10 g, 11,7 mmol) se calentaron a temperatura de reflujo en THF (20 ml). Después de 4 h, la mezcla de reacción se enfrió hasta ta, se diluyó con H₂O (50 ml), y se extrajo con EtOAc (3 x 75 ml). Los extractos combinados se secaron con Na₂SO₄, se filtraron, y se concentraron a presión reducida. El material se purificó mediante cromatografía en columna (gradiente de 0 a 8 % de MeOH en CH₂Cl₂ con NH₄OH al 0,5 %), proporcionando 0,740 g (44 %) del compuesto del título. LC-MS: TR = 4,14 min, [M+H]⁺ = 307,1.

Etapa 3. Síntesis de 3-((piridin-3-ilamino)metil)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo



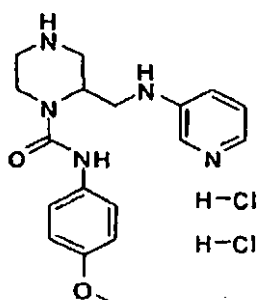
15 Un complejo de borano-THF (solución 1,0 M en THF, 3,4 ml, 3,4 mmol) se añadió a una solución de 3-(piridin-3-ilcarbamoil)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (522 mg, 1,70 mmol) en THF (4 ml). La mezcla de reacción se calentó a temperatura de reflujo durante 5 h. Después de enfriar a ta, la reacción se inactivó cuidadosamente mediante la adición gota a gota de MeOH. Tras finalizar el desprendimiento de gases, se añadió MeOH (10 ml), y la mezcla de reacción se calentó a temperatura de reflujo durante toda la noche. Tras enfriar a ta, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida, proporcionando el compuesto del título que se utilizó sin purificación adicional. LC-MS: TR = 2,90 min, [M+H]⁺ = 293,1.

Etapa 4. Síntesis de 4-(4-metoxifenilcarbamoil)-3-((piridin-3-ilamino)metil)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo



30 Isocianato de 4-metoxifenilo (85 mg, 0,567 mmol) se añadió a una solución de 3-((piridin-3-ilamino)metil)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (166 mg, 0,567 mmol) en CH₂Cl₂ (4 ml). Después de 1 h, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida, y el material se purificó mediante HPLC (gradiente de 10 a 90 % de MeCN/TFA al 0,1 % en H₂O/TFA al 0,1). Esto proporcionó 81,7 mg (26 %) de la sal de TFA del compuesto del título como un sólido de color blanco. LC-MS: TR = 5,29 min, [M+H]⁺ = 442,2.

Etapa 5. Síntesis de diclorhidrato de N-(4-metoxifenil)-2-((piridin-3-ilamino)metil)piperazina-1-carboxamida



5 HCl 4 M en 1,4-dioxano (6 ml, 24 mmol) se añadió a una solución de sal de TFA de 4-(4-metoxifenilcarbamoil)-3-((piridin-3-ilamino)metil)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (81,7 mg, 0,147 mmol) en MeOH (1 ml). Después de 1 h, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida y se purificó mediante HPLC (gradiente de 5 a 50 % de MeCN/TFA al 0,1 % en H₂O/0,1 de TFA). Las fracciones que contenían el producto deseado se concentraron a presión reducida. El material se disolvió en MeOH (1 ml) y se trató con HCl 4 M en 1,4-dioxano (6 ml). La mezcla se concentró a presión reducida para obtener 49,9 mg (82 %) del compuesto del título como un sólido de color blanco. LC-MS: TR = 1,95 min, [M+H]⁺ = 342,1.

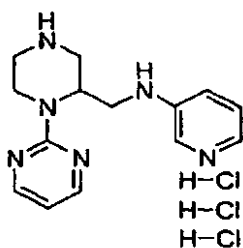
Ejemplo 337 y Ejemplo de referencia 338

15 El Ejemplo 337 y el Ejemplo de referencia 338 se prepararon como se describe para el Ejemplo 336 sustituyendo los isocianatos adecuados.

Ejemplo 337: Diclorhidrato de N-(3-cloro-4-metoxifenil)-2-((piridin-3-ilamino)metil)piperazina-1-carboxamida: LC-MS: TR = 3,26 min, [M+H]⁺ = 376,1.

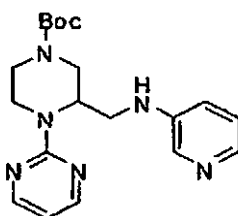
20 Ejemplo de referencia 338: Diclorhidrato de 2-((piridin-3-ilamino)metil)-N-(4-(trifluorometoxi)fenil)piperazina-1-carboxamida: LC-MS: TR = 3,97 min, [M+H]⁺ = 396,1.

25 Ejemplo 339: Triclorhidrato de 2-(2-((piridin-3-ilamino)metil)piperazin-1-il)pirimidina

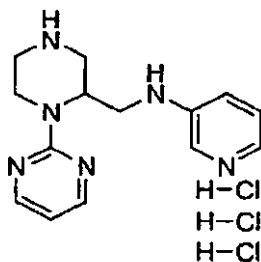


Etapa 1. Síntesis de 3-((piridin-3-ilamino)metil)-4-(pirimidin-2-il)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo.

30 Compuesto intermedio C (100 mg, 0,341 mmol), 2-cloropirimidina (39 mg, 0,34 mmol), y diisopropiletilamina (0,060 ml, 0,34 mmol) se calentaron a 80 °C en isopropanol (1 ml) durante toda la noche. Se añadió más cantidad de 2-cloropirimidina (78 mg, 0,68 mmol), y el calentamiento continuó a 80 °C durante 4 días. Tras enfriar a ta, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida y se purificó mediante HPLC (gradiente de 10 a 90 % de MeCN/TFA al 0,1 % en H₂O/TFA al 0,1). Esto proporcionó 100 mg (49 %) de la sal de di-TFA del compuesto del título como un sólido de color blanco. LC-MS: TR = 7,60 min, [M+H]⁺ = 372,6.



Etapas 2. Síntesis de triclohidrato de 2-(2-((piridin-3-iloxi)metil)piperazin-1-il)pirimidina



5 HCl 4 M en 1,4-dioxano (6 ml, 24 mmol) se añadió a una solución de sal de TFA de 3-((piridin-3-ilamino)metil)-4-(pirimidin-2-il)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (100 mg, 0,167 mmol) en MeOH (1 ml). Después de agitar durante toda la noche, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida y se purificó mediante HPLC (gradiente de 5 a 50 % de MeCN/TFA al 0,1 % en H₂O/TFA al 0,1). Las fracciones que contenían el producto deseado se concentraron a presión reducida. El material se disolvió en MeOH (1 ml) y se trató con HCl 4 M en 1,4-dioxano (6 ml). La mezcla se concentró a presión reducida para obtener 23,5 mg (37 %) del compuesto del título como un sólido de color crema. LC-MS: TR = 2,27 min, [M+H]⁺ = 272,4.

15 Ejemplo 340: Triclohidrato de 5-Bromo-2-(2-((piridin-3-ilamino)metil)piperazin-1-il)pirimidina. El Ejemplo 320 se preparó como se describe para el Ejemplo 319, sustituyendo 2-cloro-5-bromopirimidina por 2-cloropirimidina. LC-MS: TR = 4,05 min, [M+H]⁺ = 350,4.

Ejemplo 341: Afinidades de unión para $\alpha 7$ del nAChR en células PC12

20 Se volvieron a suspender células PC 12 (ATCC, Manassas, Va.) en tampón de unión (PBS que contenía FBS al 1,0 % y azida de sodio al 0,02 %) y se añadieron a una placa de fondo en v de 96 pocillos a $0,08-1,5 \times 10^5$ células por pocillo. Cada compuesto ensayado se diluyó en tampón de unión y se añadió a las células. Cada muestra contenía DMSO al 0,1 %. Se diluyó α -bungarotoxina biotinilada (Invitrogen Corporation, Carlsbad, California) en tampón de unión y se añadieron a las células para dar como resultado una concentración final de 10 nM. Se añadió α -bungarotoxina no marcada en exceso al control de unión no específica a una concentración final de 1,5 μ M. Se incubaron las muestras a temperatura ambiente durante una hora. Tras la incubación, se lavaron las células una vez con tampón de unión para eliminar la α -bungarotoxina sin unir.

30 Se diluyó estreptavidina marcada con ficoeritrina (Becton-Dickinson Biosciences, San Jose, CA) en tampón de unión y se añadió a las células para una concentración final de 1,0 μ g/ml. Se incubaron las muestras en la oscuridad a temperatura ambiente durante 15 minutos. Se lavaron las células una vez con tampón de unión para eliminar el exceso de estreptavidina marcada con ficoeritrina. A continuación las muestras se volvieron a suspender en tampón de unión y se cuantificó la unión con la α -bungarotoxina mediante el análisis FACS.

35 Los compuestos se ensayaron inicialmente a 10 μ M y 1 μ M. A continuación, los compuestos que mostraban un 50 % o más de inhibición de la unión α -bungarotoxina a 10 μ M se ensayaron en un ensayo de CI_{50} de 8 puntos. En resumen, los compuestos se diluyeron tres veces en serie y se añadieron a las células a las siguientes concentraciones: los compuestos que mostraron una inhibición igual o superior al 50 % a 10 μ M y una inhibición inferior a un 75 % de inhibición a 1 μ M se diluyeron en serie a partir de una concentración de 50 μ M, los compuestos que mostraron una inhibición superior al 50 % a 10 μ M y entre 70 y 95 % de inhibición a 1 μ M se diluyeron en serie desde 10 μ M y posteriormente, los compuestos que mostraron una inhibición superior al 50 % a 10 μ M y una inhibición superior al 95 % a 1 μ M se diluyeron en serie desde 1 μ M. A continuación se generaron curvas de CI_{50} a partir de los valores del porcentaje de inhibición a cada una de las ocho concentraciones.

45 Los compuestos de la invención ensayados en el anterior ensayo descrito presentaron valores de CI_{50} entre 1 nM y 10 μ M.

Ejemplo 342: El tratamiento previo a/posterior al estímulo de LPS inhibe TNF en circulación en ratones

50 Ratones macho BALB/c de 6-8 semanas de edad, se trataron con 10 mg/kg de los diversos compuestos de la invención o el vehículo control, por vía intraperitoneal (ip). A los 5 minutos del tratamiento con los compuestos o el vehículo control, se inyectaron a los ratones 0,5 mg/kg de lipopolisacárido (LPS) (List Biological Laboratories, Inc., Campbell, California), ip. Se sacrificaron los ratones 1 hora después del tratamiento con LPS y se recogieron las muestras de sangre mediante punción cardiaca de la cavidad cerrada para la medida del TNF- α . Se recogió sangre en tubos de polipropileno que contenían EDTA y se colocó en una microfuga durante 10 minutos a 10.000 rpm. Se guardó el plasma de cada muestra de análisis. Se midió TNF- α mediante ELISA (kit ELISA de ratón de R&D Systems Inc., Minneapolis, MN) y mediante el análisis Luminex multiplexado utilizando el Sistema de Suspensión de Matriz Bio-Rad

(Bio-Rad Laboratories, Hercules, CA) con el kit de lactoquina 5-plex de ratón de Bio-Plex (BioRad Laboratories). Los compuestos ensayados de acuerdo con los métodos anteriormente descritos inhibieron los valores de TNF- α inducidos por LPS en un mínimo del 25 % en relación con los valores del control tratados con vehículo.

5 Ejemplo 343: Tratamiento con compuestos que muestran protección frente a la letalidad inducida por LPS en ratones

Ratones macho BALB/c de 8-14 semanas de edad, se trataron con 10 mg/kg de los diversos compuestos de la invención o el vehículo control, por vía intraperitoneal (ip). A los 30 minutos del tratamiento con los compuestos o el vehículo control, se inyectó a los ratones una dosis de LPS (List Biological Laboratories, Inc., Campbell, California) determinada mediante estudios piloto para proporcionar la DL₇₅ específicamente definida para cada lote de ratones utilizado. Históricamente, la dosis de LPS escogida varió desde 30-40 μ g/ratón, es decir, 1,2 - 1,6 mg/kg, ip. tras el estímulo con LPS, se dosificó posteriormente a los ratones a 10 mg/kg dos veces al día, durante tres días tanto con compuesto como con vehículo. Se vigiló estrechamente a los animales para la morbilidad y la mortalidad. Se registró cada muerte en el día del acontecimiento. Se siguió a los animales durante al menos tres, y hasta cinco días con el estímulo con LPS. Se definió la protección frente a la letalidad mediante la capacidad de los compuestos inventivos de proteger a los ratones de la letalidad notificada en los grupos con el vehículo del control. Usualmente, Se observó un 60-80 % de letalidad en los grupos con el vehículo del control, mientras que los grupos tratados con el compuesto mostraron un 0-30 % de letalidad.

20 Ejemplo 344: El tratamiento con compuestos inhibió la entrada de eosinófilos y neutrófilos en un modelo murino de inflamación pulmonar alérgica.

Ratones macho BALB/c de 6-8 semanas de edad, se sensibilizaron y estimularon con ovoalbúmina en un modelo de inflamación pulmonar alérgica. En resumen, se sensibilizó a los ratones por vía intraperitoneal con 10ug de ovoalbúmina en los Días 1 y 14. Se administraron a los ratones compuestos por vía oral a las dosis indicadas a continuación comenzando 30 minutos antes del estímulo con ovoalbúmina. Se estimularon los animales intranasalmente con 100 ug de ovoalbúmina durante 3 días. Ocho horas después del estímulo final de ovoalbúmina, se sacrificaron los ratones y se llevó a cabo el lavado broncoalveolar (BAL). Se prepararon portas de microscopio para cada muestra de BAL y se llevaron a cabo recuentos celulares diferenciales. La respuesta inmune asociada con el inicio de una respuesta pulmonar alérgica se caracteriza histopatológicamente por la infiltración de la mucosa bronquial con neutrófilos y eosinófilos.

Se trataron grupos de seis ratones tanto con compuestos de la invención, como con vehículo control. Se sensibilizaron grupos simulados de ratones con solución salina y se estimularon con alérgeno o se sensibilizaron con alérgeno y se estimularon con solución salina. Se incluyeron los grupos simulados en el estudio para evaluar el efecto del procedimiento de sensibilización-estímulos sobre los animales. Todos los compuestos se disolvieron en solución salina. Los compuestos que se ensayaron en el modelo anteriormente descrito se dosificaron a 1, 5, o 10 mg/kg dos veces al día, a los 30 minutos antes de cada estímulo alérgeno intranasal, durante los tres días antes de BAL. El Compuesto 1 es una mezcla racémica de un compuesto de la presente invención, El Compuesto 2 tiene una configuración R en la posición 2 del anillo de piperazina y el Compuesto 3 tiene una configuración S en la posición 2 del anillo de piperazina de este compuesto. Los resultados de este experimento se presentan en la FIG. 1. Tal como se muestra en la Fig. 1, los compuestos de la presente invención designados como Compuestos 1 y 2 inhibieron significativamente la entrada de eosinófilos y neutrófilos.

45 Ejemplo 345: El tratamiento con el Compuesto 2 atenúa la hiperreactividad de las vías aérea en un modelo murino de inflamación pulmonar alérgica.

Se sensibilizaron y estimularon los ratones con ovoalbúmina tal como se ha descrito anteriormente. Ocho horas después del estímulo final de ovoalbúmina, se estimuló a los ratones con metacolina en aerosol a 1, 3, 10 y 30 y 100 mg/ml para ensayar la hiperreactividad pulmonar. Comenzando 30 minutos antes del estímulo con ovoalbúmina, se trataron los ratones con vehículo control, simulado, Compuesto 1 a 10 mg/kg (por vía oral, dos veces al día) o Compuesto 2 a 5 o 1 mg/kg (por vía oral, dos veces al día). A las 8 horas tras el estímulo final del alérgeno, se midió la hipersensibilidad de las vías respiratorias (AHR, por sus siglas en inglés) en ratones conscientes sin restricciones utilizando un pletismógrafo barométrico de cuerpo completo. Se tomó la pausa potenciada, (penh), como una medida de la AHR. Pehn refleja cambios en la forma de la onda de la señal de presión procedentes de la inspiración y expiración y esto se comparó con la temporización de la expiración inicial y posterior (pausa). Se midieron los cambios potenciales en la penh a una tasa de cada 2 segundos para cada animal mediante un sistema de software-hardware informatizado, completamente automatizado, desarrollado por Emka Technologies, Inc (115 Hillwood Ave, Suite 203, Falls Church, VA., 22046). Los resultados de este experimento se muestran en la FIG. 2. la fórmula para calcular la Penh es como sigue: Penh = (presión máxima espiratoria/presión mínima espiratoria) x tiempo de expiración - tiempo de relajación)/tiempo de relajación. Tal como se muestra en la Fig. 2, El compuesto 2 administrado a 5 mg/kg atenúa la hipersensibilidad de las vías respiratorias.

Ejemplo 346: El tratamiento con compuestos inhibió la entrada de eosinófilos y neutrófilos en un modelo murino de lesión pulmonar aguda inducida por LPS.

5 Ratones macho BALB/c de 8-10 semanas de edad, se estimularon con un aerosol de LPS en un modelo murino de lesión pulmonar aguda. En resumen, se estimularon grupos de seis ratones tanto con solución salina 75 mg/ml de LPS mediante aerosol durante 30 minutos. Se administraron los compuestos de ensayo por vía oral 15 minutos antes de la exposición a LPS. Se administró el Compuesto 1 por vía oral a 10 mg/kg. Se administró el Compuesto 2 por vía oral a 5 mg/kg y se administró el Compuesto 3 a 5 mg/kg. Se sacrificaron los ratones 3 horas después del estímulo con LPS y se llevó a cabo el lavado broncoalveolar tal como se ha descrito anteriormente. Se contaron los neutrófilos en el fluido
10 BAL y se muestran los resultados en la FIG. 3. Tal como se muestra en la Fig. 3, Los compuestos 1 y 2 inhibieron significativamente la entrada de neutrófilos.

Ejemplo 347: Afinidades de unión y estereoselectividad para $\alpha 7$ del nAChR en células PC12 y SH-SY5Y

15 Los métodos utilizados para determinar la estereoselectividad de los compuestos de la invención en células PC12 se han descrito anteriormente en el Ejemplo 341. Se evaluó también la estereoselectividad de estos compuestos en la línea celular humana, SH-SY5Y. En resumen, Se suspendieron células SH-SY5Y (ATCC, Manassas, Va.) en tampón de unión (PBS que contenía FBS al 1,0 % y azida de sodio al 0,02 %) y se añadieron a una placa de fondo en v de 96 pocillos a $1,5-2,0 \times 10^5$ células por pocillo. Cada compuesto ensayado se diluyó en tampón de unión y se añadió a las
20 células. Cada muestra contenía DMSO al 0,1 %. se diluyó α -bungarotoxina biotinilada (Invitrogen Corporation, Carlsbad, California) en tampón de unión y se añadieron a las células para dar como resultado una concentración final de 5 nM. Se añadió α -bungarotoxina no marcada en exceso al control de unión no específica a una concentración final de 1,5 μ M. Se incubaron las muestras a temperatura ambiente durante una hora. Tras la incubación, se lavaron las células una vez con tampón de unión para eliminar la α -bungarotoxina.

25 Se diluyó estreptavidina marcada con ficoeritrina (Becton-Dickinson Biosciences, San Jose, CA) en tampón de unión y se añadió a las células para una concentración final de 1,0 μ g/ml. Se incubaron las muestras en la oscuridad a temperatura ambiente durante 15 minutos. Se lavaron las células una vez con tampón de unión para eliminar el exceso de estreptavidina marcada con ficoeritrina. A continuación las muestras se volvieron a suspender en tampón de unión y se cuantificó la unión con la α -bungarotoxina mediante el análisis FACS.
30

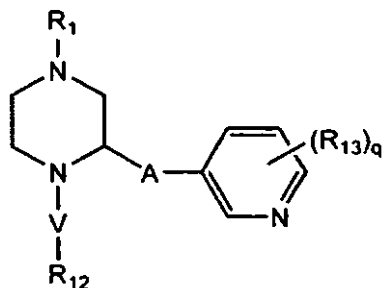
se ensayaron los compuestos inicialmente en células PC12 tal como se ha descrito en el Ejemplo 321. Utilizando las mismas concentraciones ensayadas en el ensayo de la CI_{50} de PC12, a continuación se ensayaron los compuestos para la afinidad en el receptor humano, que se expresó de forma endógena en células SH-SY5Y. En resumen, los
35 compuestos se diluyeron en serie tres veces y se añadieron a las células. Se generaron las curvas de CI_{50} a partir de los valores del porcentaje de inhibición a cada una de las ocho concentraciones.

Figs. 4A y 4B muestran los datos utilizando dos compuestos específicos de la invención. Tal como se muestra en la Fig. 4A, El Compuesto 2 (el enantiómero R tal como se ha descrito en el Ejemplos 344) y el Compuesto 3 (el enantiómero S tal como se ha descrito en el Ejemplo 344) mostraron estereoselectividad en la afinidad de unión para los receptores alfa-7 de rata. En este experimento, se encontró que el Compuesto 2 tenía una K_i de 12,1 nM mientras que el Compuesto 3 tenía una K_i de más de 50.000 nM en células PC12. otras parejas enantioméricas de compuestos (enantiómeros con configuraciones R y S en la posición 2 del anillo de piperazina) ensayadas en el ensayo de PC12 han mostrado una estereoselectividad similar en la que los enantiómeros R ensayados se unieron con mayor afinidad
45 al receptor alfa-7 de rata que los enantiómeros S. Tal como se muestra en la Fig. 4B, Los compuestos 2 y 3 mostraron también una afinidad de unión estereoselectiva para el receptor alfa-7 humano. En este experimento, Se encontró que el Compuesto 2 tenía una K_i de 54 nM mientras que el Compuesto 3 tenía una K_i de más de 50.000 nM en células SH-SY5Y.

50 Aunque esta invención se ha mostrado y descrito particularmente con referencias a sus realizaciones específicas, los expertos en la materia entenderán que se pueden realizar diversos cambios en la forma y los detalles sin apartarse del alcance de la invención abarcada en las reivindicaciones adjuntas.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de Fórmula (III):



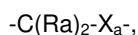
(III),

5

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables donde:

10 R₁ se selecciona entre el grupo que consiste en H, alquilo C1-C10, alquenido C2-C10, alquinilo C2-C10, cicloalquilo C3-C10, cicloalquenido C4-C10, -C(O)R₅, C(O)OR₅ y C(O)NR₅R₅;
V se selecciona entre el grupo que consiste en un enlace, C(R₄)₂, C(R₄)C(R₄)₂, C(R₄)₂C(R₄)₂R₆, C(R₄)₂C(R₄)₂C(R₄)₂R₆, CO, -C(O)R₆, C(S), C(S)R₆, CH₂C(O), CH₂C(O)R₆, CH₂C(S), CH₂C(S)R₆, SO₂ y SO₂R₆;
A es un grupo de unión

15



X_a se selecciona entre el grupo que consiste en O, C(R₄)₂O, OC(R₄)₂, NR₅, CO, C(R₄)₂CO, CONR₅, C(R₄)₂NR₅, NR₅C(R₄)₂, NR₅C(O), NR₅C(O)C(R₄)₂, S, C(R₄)₂S y SC(R₄)₂;

20

Cuando X_a es C(R₄)₂O, C(R₄)₂NR₅, CO, C(R₄)₂CO, CONR₅ o C(R₄)₂S, a continuación cada R_a se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en H, alquilo C1-C10, alquilo C1-C10 sustituido con uno o más R₇, alquenido C2-C10, alquenido C2-C10 sustituido con uno o más R₇, alquinilo C2-C10, alquenido C2-C10 sustituido con uno o más R₇, cicloalquilo C3-10, cicloalquilo C3-C10 sustituido con uno o más R₈, cicloalquenido C4-C10, cicloalquenido C4-C10 sustituido con uno o más R₈, halo, haloalquilo, OR₅, SR₅, NR₅R₅, C(O)OR₅, NO₂, CN, -C(O)R₅, C(O)C(O)R₅, C(O)NR₅R₅, N(R₅)C(O)R₅, NR₅S(O)_nR₅, N(R₅)(COOR₅), NR₅C(O)C(O)R₅, NR₅C(O)R₅, NR₅S(O)_nNR₅R₅, NR₅S(O)_nR₅, S(O)_nR₅, S(O)_nNR₅R₅ y OC(O)R₅, o ambos R_a se toman juntos para formar un anillo de 3 a 6 miembros que contiene de 0 a 3 heteroátomos seleccionados cada uno independientemente entre N, O y S, donde dicho anillo está sustituido con uno o más R₈;

25

30

Cuando X_a es O, OC(R₄)₂, NR₅, NR₅C(R₄)₂, NR₅C(O), NR₅C(O)C(R₄)₂, S o SC(R₄)₂, entonces cada R_a se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en H, alquilo C1-C10, alquilo C1-C10 sustituido con uno o más R₇, alquenido C2-C10, alquenido C2-C10 sustituido con uno o más R₇, alquinilo C2-C10, alquinilo C2-C10 sustituido con uno o más R₇, cicloalquilo C3-10, cicloalquilo C3-C10 sustituido con uno o más R₈, cicloalquenido C4-C10, cicloalquenido C4-C10 sustituido con uno o más R₈, haloalquilo, C(O)OR₅, CN, -C(O)R₅, C(O)C(O)R₅ y C(O)NR₅R₅, o ambos R_a se toman juntos para formar un anillo de 3 a 6 miembros que contiene 0 a 3 heteroátomos seleccionados cada uno independientemente entre N, O y S, donde dicho anillo está sustituido con uno o más R₈; cada R₄ se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en H, alquilo C1-C10, alquilo C1-C10 sustituido con uno o más R₇, alquenido C2-C10, alquenido C2-C10 sustituido con uno o más R₇, alquinilo C2-C10, alquenido C2-C10 sustituido con uno o más R₇, cicloalquilo C3-C10, cicloalquilo C3-C10 sustituido con uno o más R₈, cicloalquenido C4-C10, cicloalquenido C4-C10 sustituido con uno o más R₈, halo, haloalquilo, OR₅, SR₅, NR₅R₅, C(O)OR₅, NO₂, CN, -C(O)R₅, C(O)C(O)R₅, C(O)NR₅R₅, N(R₅)C(O)R₅, NR₅S(O)_nR₅, N(R₅)(COOR₅), NR₅C(O)C(O)R₅, NR₅C(O)R₅, NR₅S(O)_nNR₅R₅, NR₅S(O)_nR₅, S(O)_nR₅, S(O)_nNR₅R₅ y OC(O)R₅, o dos R₄ se toman juntos para formar un anillo de 3-6 miembros que comprende 0-3 heteroátomos, donde dicho heteroátomo se selecciona independientemente entre N, O y S, y donde dicho anillo está sustituido con uno o más R₈; cada R₅ se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en H, alquilo C1-C10 y alquenido C2-C10; cada R₆ se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en C(R₄)₂, C(R₄)₂C(R₄)₂, NR₅, O, C(O), C(O)C(R₄)₂, C(O)O, OC(R₄)₂, C(R₄)₂O, C(R₄)₂S, C(R₄)₂NR₅, NR₅CH₂, S y SC(R₄)₂;

35

40

45

50

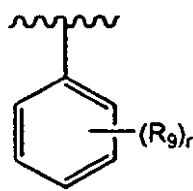
Cada R₇ se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en halo, haloalquilo, OR₅, SR₅, -C(O)R₅, OC(O)R₅, C(O)OR₅, NR₅R₅, NO₂, CN, OC(O)NR₅R₅, C(O)NR₅R₅, N(R₅)C(O)R₅, N(R₅)(COOR₅), S(O)_nNR₅R₅, cicloalquilo C3-C8, cicloalquenido C4-C10, heterocicloalquilo de 3-8 miembros, heterocicloalquenido de 4-10 miembros, bicicloalquilo C5-C11, bicicloalquenido C5-C11, heterobicicloalquilo de 5-11 miembros, heterobicicloalquenido de 5-11 miembros, arilo y heteroarilo, donde dichos arilo y heteroarilo están cada uno sustituidos opcionalmente con uno o más R₉; cada R₈ se selecciona independientemente entre

el grupo que consiste en R_7 , alquilo C1-C10, alquilo C1-C10 sustituido con uno o más R_7 , alqueno C2-C10, alqueno C2-C10 sustituido con uno o más R_7 , alqueno C2-C10 y alqueno C2-C10 sustituido con uno o más R_7 ; Cada R_9 se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en alquilo C1-C-10, alquilo C1-C10 sustituido con uno o más R_7 , alqueno C2-C10, alqueno C2-C10 sustituido con uno o más R_7 , alqueno C2-C10, alqueno C2-C10 sustituido con uno o más R_7 , cicloalquilo C3-10, cicloalquilo C3-C10 sustituido con uno o más R_8 , cicloalqueno C4-C 10, cicloalqueno C4-C10 sustituido con uno o más R_8 , heterocicloalquilo de 3-8 miembros, heterocicloalquilo de 3-8 miembros sustituido con uno o más R_8 , heterocicloalqueno de 4-10 miembros, heterocicloalqueno de 4-10 miembros sustituido con uno o más R_8 , bicicloalquilo C5-C11, bicicloalquilo C5-C11 sustituido con uno o más R_8 , bicicloalqueno C5-C11, bicicloalqueno C5-C11 sustituido con uno o más R_8 , heterobicicloalquilo de 5-11 miembros, heterobicicloalquilo de 5-11 miembros sustituido con uno o más R_8 , heterobicicloalqueno de 5-11 miembros, heterocicloalquilo de 5-11 miembros sustituido con uno o más R_8 , halo, OR_5 , SR_5 , NR_5R_5 , $C(O)OR_5$, NO_2 , CN , $C(O)R_5$, $C(O)C(O)R_5$, $C(O)NR_5R_5$, $N(R_5)C(O)R_5$, $NR_5S(O)_nR_5$, $N(R_5)C(O)OR_5$, $NR_5C(O)C(O)R_5$, $NR_5C(O)NR_5R_5$, $NR_5S(O)_nNR_5R_5$, $NR_5S(O)_nR_5$, $S(O)_nR_5$, $S(O)_nNR_5R_5$, $OC(O)R_5$, arilo opcionalmente sustituido y heteroarilo opcionalmente sustituido; Cada n es 1 o 2; q es un número entero de 0 a 4; R_{12} se selecciona entre el grupo que consiste en alquilo C1-C10, alquilo C1-C10 sustituido con uno o más R_7 , alqueno C2-C10, alqueno C2-C10 sustituido con uno o más R_7 , alqueno C2-C10, alqueno C2-C10 sustituido con uno o más R_7 , cicloalquilo C3-C8, cicloalquilo C3-C8 sustituido con uno o más R_8 , cicloalqueno C4-C10, cicloalqueno C4-C10 sustituido con uno o más R_8 , heterocicloalquilo de 3-8 miembros, heterocicloalquilo de 3-8 miembros sustituido con uno o más R_8 , heterocicloalqueno de 4-10 miembros, heterocicloalqueno de 4-10 miembros sustituido con uno o más R_8 , bicicloalquilo C5-C11, bicicloalquilo C5-C11 sustituido con uno o más R_8 , heterobicicloalquilo de 5-11 miembros, heterobicicloalquilo de 5-11 miembros sustituido con uno o más R_8 , heterobicicloalqueno de 5-11 miembros, heterocicloalqueno de 5-11 miembros sustituido con uno o más R_8 , arilo, heteroarilo, donde dichos arilo y heteroarilo están cada uno sustituidos opcionalmente con uno o más R_9 ; y Cada R_{13} se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en alquilo C1-C-10, alquilo C1-C10 sustituido con uno o más R_7 , alqueno C2-C10, alqueno C2-C10 sustituido con uno o más R_7 , alqueno C2-C10, alqueno C2-C10 sustituido con uno o más R_7 , cicloalquilo C3-10, cicloalquilo C3-C10 sustituido con uno o más R_8 , cicloalqueno C4- C10, cicloalqueno C4-C10 sustituido con uno o más R_8 , heterocicloalquilo de 3-8 miembros, heterocicloalquilo de 3-8 miembros sustituido con uno o más R_8 , heterocicloalqueno de 4-10 miembros, heterocicloalqueno de 4-10 miembros sustituido con uno o más R_8 , bicicloalquilo C5-C 11 sustituido con uno o más R_8 , bicicloalqueno C5-C11, bicicloalqueno C5-C 11 sustituido con uno o más R_8 , heterobicicloalquilo de 5-11 miembros, heterobicicloalquilo de 5-11 miembros sustituido con uno o más R_8 , heterobicicloalqueno de 5-11 miembros sustituido con uno o más R_8 , halo, OR_5 , SR_5 , NR_5R_5 , $C(O)OR_5$, NO_2 , CN , $-C(O)R_5$, $C(O)C(O)R_5$, $C(O)NR_5R_5$, $N(R_5)C(O)R_5$, $NR_5S(O)_nR_5$, $N(R_5)C(O)OR_5$, $NR_5C(O)C(O)R_5$, $NR_5C(O)NR_5R_5$, $NR_5S(O)_nNR_5R_5$, $NR_5S(O)_nR_5$, $S(O)_nR_5$, $S(O)_nNR_5R_5$, $OC(O)R_5$, heteroarilo opcionalmente sustituido y arilo opcionalmente sustituido.

2. El compuesto de la Reivindicación 1 donde R_{12} se selecciona entre el grupo que consiste en alquilo C1-C10, alquilo C1-C10 sustituido con uno o más R_7 , alqueno C2-C10, alqueno C2-C10 sustituido con uno o más R_7 , cicloalquilo C3-C8, cicloalquilo C3-C8 sustituido con uno o más R_8 , heterocicloalquilo de 3-8 miembros, heterocicloalquilo de 3-8 miembros sustituido con uno o más R_8 , arilo y heteroarilo, donde dichos arilo y heteroarilo están cada uno sustituidos opcionalmente con uno o más R_9 .

3. El compuesto de la reivindicación 2 donde R_{12} es arilo o heteroarilo, donde dichos arilo y heteroarilo están cada uno sustituidos opcionalmente con uno o más R_9 .

4. El compuesto de la Reivindicación 3, donde R_{12} es:



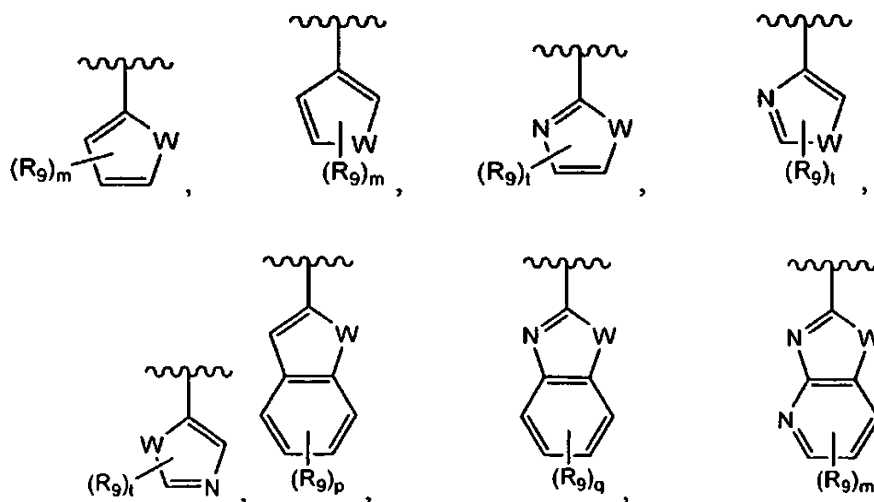
donde r es un número entero de 0 a 5.

5. El compuesto de la Reivindicación 4 donde R_9 se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en alquilo C1-C10, alquilo C1-C10 sustituido con uno o más R_7 , halo, OR_5 , NR_5R_5 , $C(O)OR_5$, NO_2 , CN , $S(O)_nR_5$, arilo opcionalmente sustituido y heteroarilo opcionalmente sustituido.

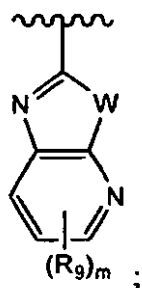
6. El compuesto de la Reivindicación 4, donde X_a es O; V es COR_6 y R_6 es NR_5 .

7. El compuesto de la Reivindicación 6 donde R_{13} se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en alquilo C1-C10, alquilo C1-C10 sustituido con uno o más R_7 , OR_5 y halo.

5 8. El compuesto de la Reivindicación 2 donde R_{12} se selecciona entre el grupo que consiste en:



10 y



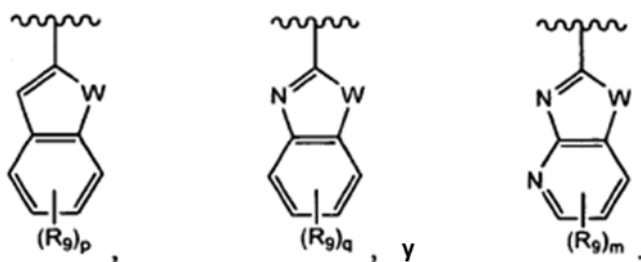
donde:

15 W se selecciona entre el grupo que consiste en NR_5 , O y S;
 Cada m es un número entero de 0 a 3;
 Cada p es un número entero de 0 a 5;
 Cada q es un número entero de 0 a 4; y
 t es un número entero de 0 a 2.

20 9. El compuesto de la Reivindicación 8 donde R_9 se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en alquilo C1-C10, alquilo C1-C10 sustituido con uno o más R_7 , halo, OR_5 , NR_5R_5 , $C(O)OR_5$, NO_2 , CN, $S(O)_nR_5$, arilo opcionalmente sustituido y heteroarilo opcionalmente sustituido.

25 10. El compuesto de la Reivindicación 8, donde X_a es O y V es un enlace.

11. El compuesto de la Reivindicación 10 donde R_{12} se selecciona entre el grupo que consiste en:



12. El compuesto de la Reivindicación 11, donde W es O.

13. El compuesto de la Reivindicación 6 donde R₁₃ se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en alquilo C1-C10, alquilo C1-C10 sustituido con uno o más R₇, OR₅ y halo.

14. El compuesto de la reivindicación 1, donde el compuesto se selecciona entre el grupo que consiste en N-(4-metoxifenil)-2-((piridin-3-iloxi)metil)piperazina-1-carboxamida y 2-(2-((piridin-3-iloxi)metil)piperazin-1-il)oxazolo[4,5-b]piridina o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

15. El compuesto de la reivindicación 1, donde el compuesto es al menos uno seleccionado entre el grupo que consiste en:

N-fenil-2-((piridin-3-iloxi)metil)piperazina-1-carboxamida;
 N-(2-metoxifenil)-2-((piridin-3-iloxi)metil)piperazina-1-carboxamida;
 N-(3-fluorofenil)-2-((piridin-3-iloxi)metil)piperazina-1-carboxamida;
 N-(3-metoxifenil)-2-((piridin-3-iloxi)metil)piperazina-1-carboxamida;
 N-(3-clorofenil)-2-((piridin-3-iloxi)metil)piperazina-1-carboxamida;
 N-(4-clorofenil)-2-((piridin-3-iloxi)metil)piperazina-1-carboxamida;
 N-(4-bromofenil)-2-((piridin-3-iloxi)metil)piperazina-1-carboxamida;
 N-(4-fluorofenil)-2-((piridin-3-iloxi)metil)piperazina-1-carboxamida;
 N-(4-metoxifenil)-2-((piridin-3-iloxi)metil)piperazina-1-carboxamida;
 2-((piridin-3-iloxi)metil)-N-p-tolilpiperazina-1-carboxamida;
 N-(4-etoxifenil)-2-((piridin-3-iloxi)metil)piperazina-1-carboxamida;
 2-((piridin-3-iloxi)metil)-N-(4-(trifluorometoxi)fenil)piperazina-1-carboxamida;
 N-(4-fenoxifenil)-2-((piridin-3-iloxi)metil)piperazina-1-carboxamida;
 N-(2,4-dimetoxifenil)-2-((piridin-3-iloxi)metil)piperazina-1-carboxamida;
 N-(3,4-diclorofenil)-2-((piridin-3-iloxi)metil)piperazina-1-carboxamida;
 N-(2,4-diclorofenil)-2-((piridin-3-iloxi)metil)piperazina-1-carboxamida;
 N-(2,5-dimetoxifenil)-2-((piridin-3-iloxi)metil)piperazina-1-carboxamida;
 N-(2,3-diclorofenil)-2-((piridin-3-iloxi)metil)piperazina-1-carboxamida;
 N-(2,5-diclorofenil)-2-((piridin-3-iloxi)metil)piperazina-1-carboxamida;
 N-(2,6-diclorofenil)-2-((piridin-3-iloxi)metil)piperazina-1-carboxamida;
 N-bencil-2-((piridin-3-iloxi)metil)piperazina-1-carboxamida;
 N-(4-metoxibencil)-2-((piridin-3-iloxi)metil)piperazina-1-carboxamida;
 N-(3-metoxibencil)-2-((piridin-3-iloxi)metil)piperazina-1-carboxamida;
 N-(4-clorobencil)-2-((piridin-3-iloxi)metil)piperazina-1-carboxamida;
 N-(4-bromobencil)-2-((piridin-3-iloxi)metil)piperazina-1-carboxamida;
 N-ciclofenil-2-((piridin-3-iloxi)metil)piperazina-1-carboxamida;
 N-(4-bencilfenil)-2-((piridin-3-iloxi)metil)piperazina-1-carboxamida;
 N-(4-benzoilfenil)-2-((piridin-3-iloxi)metil)piperazina-1-carboxamida;
 N-(bifenil-4-il)-2-((piridin-3-iloxi)metil)piperazina-1-carboxamida;
 N-(R)-1-feniletil)-2-((piridin-3-iloxi)metil)piperazina-1-carboxamida;
 N-(S)-1-feniletil)-2-((piridin-3-iloxi)metil)piperazina-1-carboxamida;
 2-((piridin-3-iloxi)metil)-N-(4-trifluorometil)fenil)piperazina-1-carboxamida;
 N-(2,4-difluorofenil)-2-((piridin-3-iloxi)metil)piperazina-1-carboxamida;
 N-(2-fluorofenil)-2-((piridin-3-iloxi)metil)piperazina-1-carboxamida;
 N-(4-bromo-2-fluorofenil)-2-((piridin-3-iloxi)metil)piperazina-1-carboxamida;
 N-(3-cloro-4-metilfenil)-2-((piridin-3-iloxi)metil)piperazina-1-carboxamida;
 N-(4-bromo-3-metilfenil)-2-((piridin-3-iloxi)metil)piperazina-1-carboxamida;
 N-(3-fluoro-4-metilfenil)-2-((piridin-3-iloxi)metil)piperazina-1-carboxamida;
 N-(4-metil-3-(trifluorometil)fenil)-2-((piridin-3-iloxi)metil)piperazina-1-carboxamida;
 N-(3,4-dimetilfenil)-2-((piridin-3-iloxi)metil)piperazina-1-carboxamida;
 N-(3-cloro-4-metoxifenil)-2-((piridin-3-iloxi)metil)piperazina-1-carboxamida;
 N-(4-isopropilfenil)-2-((piridin-3-iloxi)metil)piperazina-1-carboxamida;
 N-(4-terc-butilfenil)-2-((piridin-3-iloxi)metil)piperazina-1-carboxamida;
 4-(2-((piridin-3-iloxi)metil)piperazina-1-carboxamido)benzoato de metilo;
 N-(2,3-dihidrobenzofuran-5-il)-2-((piridin-3-iloxi)metil)piperazina-1-carboxamida;
 N-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)-2-((piridin-3-iloxi)metil)piperazina-1-carboxamida;
 N-(4-(benciloxi)fenil)-2-((piridin-3-iloxi)metil)piperazina-1-carboxamida;
 N-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)-2-((piridin-3-iloxi)metil)piperazina-1-carboxamida;
 N-(4-(metiltio)fenil)-2-((piridin-3-iloxi)metil)piperazina-1-carboxamida;
 N-(4-(dimetilamino)fenil)-2-((piridin-3-iloxi)metil)piperazina-1-carboxamida;
 N-(3,4-dimetoxifenil)-2-((piridin-3-iloxi)metil)piperazina-1-carboxamida;
 (R)-N-(4-metoxifenil)-2-((piridin-3-iloxi)metil)piperazina-1-carboxamida;
 (R)-N-(4-fenoxifenil)-2-((piridin-3-iloxi)metil)piperazina-1-carboxamida;

(R)-N-(3,4-diclorofenil)-2-((piridin-3-iloxi)metil)piperazina-1-carboxamida;
 (R)-N-((R)-1-feniletil)-2-((piridin-3-iloxi)metil)piperazina-1-carboxamida;
 (R)-N-((S)-1-feniletil)-2-((piridin-3-iloxi)metil)piperazina-1-carboxamida;
 5 (R)-N-(4-bromo-2-fluorofenil)-2-((piridin-3-iloxi)metil)piperazina-1-carboxamida;
 (S)-N-(4-metoxifenil)-2-((piridin-3-iloxi)metil)piperazina-1-carboxamida;
 (S)-N-(4-fenoxifenil)-2-((piridin-3-iloxi)metil)piperazina-1-carboxamida;
 (S)-N-(3,4-diclorofenil)-2-((piridin-3-iloxi)metil)piperazina-1-carboxamida;
 (S)-N-((R)-1-feniletil)-2-((piridin-3-iloxi)metil)piperazina-1-carboxamida;
 10 (S)-N-((S)-1-feniletil)-2-((piridin-3-iloxi)metil)piperazina-1-carboxamida;
 N-(4-metoxifenil)-2-(fenoximetil)piperazina-1-carboxamida;
 2-((4-metoxifenoxi)metil)-N-(4-metoxifenil)piperazina-1-carboxamida;
 N-(4-clorofenil)-2-((4-metoxifenoxi)metil)piperazina-1-carboxamida;
 2-((4-clorofenoxi)metil)-N-(4-metoxifenil)piperazina-1-carboxamida;
 15 2-((4-clorofenoxi)metil)-N-(4-clorofenil)piperazina-1-carboxamida;
 2-((4-clorofenoxi)metil)-N-(3,4-diclorofenil)piperazina-1-carboxamida;
 2-((3-fluorofenoxi)metil)-N-(4-metoxifenil)piperazina-1-carboxamida;
 N-(4-clorofenil)-2-((3-fluorofenoxi)metil)piperazina-1-carboxamida;
 N-(3,4-diclorofenil)-2-((3-metoxifenoxi)metil)piperazina-1-carboxamida;
 20 N-(3,4-diclorofenil)-2-((2-metoxifenoxi)metil)piperazina-1-carboxamida;
 N-(3,4-diclorofenil)-2-((4-(trifluorometoxi)fenoxi)metil)piperazina-1-carboxamida;
 2-((5-cloropiridin-3-iloxi)metil)-N-(4-metoxifenil)piperazina-1-carboxamida;
 N-(4-clorofenil)-2-((5-cloropiridin-3-iloxi)metil)piperazina-1-carboxamida;
 N-(4-bromofenil)-2-((5-cloropiridin-3-iloxi)metil)piperazina-1-carboxamida;
 25 2-((5-cloropiridin-3-iloxi)metil)-N-(4-fenoxifenil)piperazina-1-carboxamida;
 N-(4-metoxifenil)-2-((6-metilpiridin-3-iloxi)metil)piperazina-1-carboxamida;
 N-(4-clorofenil)-2-((6-metilpiridin-3-iloxi)metil)piperazina-1-carboxamida;
 N-(4-bromofenil)-2-((6-metilpiridin-3-iloxi)metil)piperazina-1-carboxamida;
 30 2-((6-metilpiridin-3-iloxi)metil)-N-(4-fenoxifenil)piperazina-1-carboxamida;
 N-(4-metoxifenil)-2-((2-metilpiridin-3-iloxi)metil)piperazina-1-carboxamida;
 N-(3,4-diclorofenil)-2-((2-metilpiridin-3-iloxi)metil)piperazina-1-carboxamida;
 N-(3-cloro-4-metoxifenil)-2-((2-metilpiridin-3-iloxi)metil)piperazina-1-carboxamida;
 N-(4-bromo-3-metilfenil)-2-((2-metilpiridin-3-iloxi)metil)piperazina-1-carboxamida;
 35 N-(4-clorofenil)-4-metil-2-((piridin-3-iloxi)metil)piperazina-1-carboxamida;
 N-(4-metoxifenil)-4-metil-2-((piridin-3-iloxi)metil)piperazina-1-carboxamida;
 N-(4'-metoxibifenil-4-il)-2-((piridin-3-iloxi)metil)piperazina-1-carboxamida;
 N-(3'-metoxibifenil-4-il)-2-((piridin-3-iloxi)metil)piperazina-1-carboxamida;
 N-(4'-clorobifenil-4-il)-2-((piridin-3-iloxi)metil)piperazina-1-carboxamida;
 N-(3'-clorobifenil-4-il)-2-((piridin-3-iloxi)metil)piperazina-1-carboxamida;
 40 piperidin-1-il(2-((piridin-3-iloxi)metil)piperazin-1-il)metanona;
 morfolino(2-((piridin-3-iloxi)metil)piperazin-1-il)metanona;
 N-(6-fluorobenzo[d]tiazol-2-il)-2-((piridin-3-iloxi)metil)piperazina-1-carboxamida;
 N-(6-metilbenzo[d]tiazol-2-il)-2-((piridin-3-iloxi)metil)piperazina-1-carboxamida;
 N-(4-metoxibenzo[d]tiazol-2-il)-2-((piridin-3-iloxi)metil)piperazina-1-carboxamida;
 45 N-(4-metilbenzo[d]tiazol-2-il)-2-((piridin-3-iloxi)metil)piperazina-1-carboxamida;
 N-(6-clorobenzo[d]tiazol-2-il)-2-((piridin-3-iloxi)metil)piperazina-1-carboxamida;
 N-(6-metoxibenzo[d]tiazol-2-il)-2-((piridin-3-iloxi)metil)piperazina-1-carboxamida;
 N-(benzo[d]tiazol-2-il)-2-((piridin-3-iloxi)metil)piperazina-1-carboxamida;
 N-(5-clorobenzo[d]oxazol-2-il)-2-((piridin-3-iloxi)metil)piperazina-1-carboxamida;
 50 N-(1H-indol-5-il)-2-((piridin-3-iloxi)metil)piperazina-1-carboxamida;
 N-(4-feniltiazol-2-il)-2-((piridin-3-iloxi)metil)piperazina-1-carboxamida;
 N-(4-(4-clorofenil)tiazol-2-il)-2-((piridin-3-iloxi)metil)piperazina-1-carboxamida;
 N-(5-fenil-1,3,4-tiadiazol-2-il)-2-((piridin-3-iloxi)metil)piperazina-1-carboxamida;
 N-(3-metilisotiazol-5-il)-2-((piridin-3-iloxi)metil)piperazina-1-carboxamida;
 N-(3-metilsoxazol-5-il)-2-((piridin-3-iloxi)metil)piperazina-1-carboxamida;
 55 N-(benzo[d]tiazol-6-il)-2-((piridin-3-iloxi)metil)piperazina-1-carboxamida;
 N-(2-metilbenzo[d]tiazol-5-il)-2-((piridin-3-iloxi)metil)piperazina-1-carboxamida;
 N-(2,3-dihidro-1H-inden-5-il)-2-((piridin-3-iloxi)metil)piperazina-1-carboxamida;
 N-(piridin-3-il)-2-((piridin-3-iloxi)metil)piperazina-1-carboxamida;
 N-(4-morfolinofenil)-2-((piridin-3-iloxi)metil)piperazina-1-carboxamida;
 60 N-(2-fluoro-4-metilfenil)-2-((piridin-3-iloxi)metil)piperazina-1-carboxamida;
 N-(4-(metilsulfonil)fenil)-2-((piridin-3-iloxi)metil)piperazina-1-carboxamida;
 N-(4-(metilcarbamoil)fenil)-2-((piridin-3-iloxi)metil)piperazina-1-carboxamida;
 N-(4-dimetilcarbamoil)fenil)-2-((piridin-3-iloxi)metil)piperazina-1-carboxamida;
 N-(4-(fenilcarbamoil)fenil)-2-((piridin-3-iloxi)metil)piperazina-1-carboxamida;
 65 N-(4-(bencilcarbamoil)fenil)-2-((piridin-3-iloxi)metil)piperazina-1-carboxamida;
 N-(4-hidroxifenil)-2-((piridin-3-iloxi)metil)piperazina-1-carboxamida;

fenil(2-piridin-3-iloxi)metil)piperazin-1-il)metanona;
 (2-metoxifenil)(2-((piridin-3-iloxi)metil)piperazin-1-il)metanona;
 (3-metoxifenil)(2-((piridin-3-iloxi)metil)piperazin-1-il)metanona;
 (3-clorofenil)(2-((piridin-3-iloxi)metil)piperazin-1-il)metanona;
 5 (4-bromofenil)(2-((piridin-3-iloxi)metil)piperazin-1-il)metanona;
 (4-clorofenil)(2-((piridin-3-iloxi)metil)piperazin-1-il)metanona;
 (2-(((piridin-3-iloxi)metil)piperazin-1-il)(4-trifluorometoxi)fenil)metanona;
 (4-metoxifenil)(2-((piridin-3-iloxi)metil)piperazin-1-il)metanona;
 (2,4-dimetoxifenil)(2-((piridin-3-iloxi)metil)piperazin-1-il)metanona;
 10 2-fenil-1-(2-((piridin-3-iloxi)metil)piperazin-1-il)etanona;
 2-((4-clorofenil)-1-(2-((piridin-3-iloxi)metil)piperazin-1-il)etanona;
 2-((4-metoxifenil)-1-(2-((piridin-3-iloxi)metil)piperazin-1-il)etanona;
 3-fenil-1-(2-((piridin-3-iloxi)metil)piperazin-1-il)propan-1-ona;
 2-fenoxi-1-(2-((piridin-3-iloxi)metil)piperazin-1-il)etanona;
 15 2-((4-clorofenil)-1-(2-((piridin-3-iloxi)metil)piperazin-1-il)etanona;
 furan-2-il(2-((piridin-3-iloxi)metil)piperazin-1-il)metanona;
 benzo[d]tiazol-2-il(2-((piridin-3-iloxi)metil)piperazin-1-il)metanona;
 2-((4-metoxifenil)-1-(2-((piridin-3-iloxi)metil)piperazin-1-il)etanona;
 benzofuran-2-il(2-((piridin-3-iloxi)metil)piperazin-1-il)metanona;
 20 1-fenil-2-(2-((piridin-3-iloxi)metil)piperazin-1-il)ethane-1,2-diona;
 (1H-indol-2-il)(2-((piridin-3-iloxi)metil)piperazin-1-il)metanona;
 (1H-indol-3-il)(2-((piridin-3-iloxi)metil)piperazin-1-il)metanona;
 (1H-indol-5-il)(2-((piridin-3-iloxi)metil)piperazin-1-il)metanona;
 (5-fenilfuran-2-il)(2-((piridin-3-iloxi)metil)piperazina-1-metanona;
 25 (5-((2,4-diclorofenil)furan-2-il)(2-((piridin-3-iloxi)metil)piperazin-1-il)metanona;
 (5-((2,5-diclorofenil)furan-2-il)(2-((piridin-3-iloxi)metil)piperazin-1-il)metanona;
 (5-((4-clorofenil)furan-2-il)(2-((piridin-3-iloxi)metil)piperazin-1-il)metanona;
 (5-((4-metoxifenil)furan-2-il)(2-((piridin-3-iloxi)metil)piperazin-1-il)metanona;
 (5-((4-bromofenil)furan-2-il)(2-((piridin-3-iloxi)metil)piperazin-1-il)metanona;
 30 (2-(((piridin-3-iloxi)metil)piperazin-1-il)(5-p-tolilfuran-2-il)metanona;
 (3-fenilisoxazol-5-il)(2-((piridin-3-iloxi)metil)piperazin-1-il)metanona;
 furan-3-il(2-((piridin-3-iloxi)metil)piperazin-1-il)metanona;
 (3-metilfuran-2-il)(2-((piridin-3-iloxi)metil)piperazin-1-il)metanona;
 (5-metilisoxazol-3-il)(2-((piridin-3-iloxi)metil)piperazin-1-il)metanona;
 35 (1-fenilciclopropil)(2-((piridin-3-iloxi)metil)piperazin-1-il)metanona;
 bifenil-2-il(2-((piridin-3-iloxi)metil)piperazin-1-il)metanona;
 (R)-(5-fenilfuran-2-il)(2-((piridin-3-iloxi)metil)piperazin-1-il)metanona;
 (R)-(5-(4-metoxifenil)furan-2-il)(2-((piridin-3-iloxi)metil)piperazin-1-il)metanona;
 (R)-(5-bromofuran-2-il)(2-((piridin-3-iloxi)metil)piperazin-1-il)metanona;
 40 (S)-(5-fenilfuran-2-il)(2-((piridin-3-iloxi)metil)piperazin-1-il)metanona;
 (S)-(5-(4-metoxifenil)furan-2-il)(2-((piridin-3-iloxi)metil)piperazin-1-il)metanona;
 (5-bromotiofen-2-il)(2-((piridin-3-iloxi)metil)piperazin-1-il)metanona;
 (5-bromofuran-2-il)(2-((piridin-3-iloxi)metil)piperazin-1-il)metanona;
 (5-((2-clorofenil)tiofen-2-il)(2-((piridin-3-iloxi)metil)piperazin-1-il)metanona;
 45 (5-((2-clorofenil)furan-2-il)(2-((piridin-3-iloxi)metil)piperazin-1-il)metanona;
 (5-feniltiofen-2-il)(2-((piridin-2-iloxi)metil)piperazin-1-il)metanona;
 (5-((3-clorofenil)tiofen-2-il)(2-((piridin-3-iloxi)metil)piperazin-1-il)metanona;
 (2-(((piridin-2-iloxi)metil)piperazin-1-il)(5-o-tolilfuran-2-il)metanona;
 (5-((2-metoxifenil)furan-2-il)(2-((piridin-3-iloxi)metil)piperazin-1-il)metanona;
 50 (5-((3-metoxifenil)furan-2-il)(2-((piridin-3-iloxi)metil)piperazin-1-il)metanona;
 (2-(((piridin-3-iloxi)metil)piperazin-1-il)(5-(4-(trifluorometoxi)fenil)furan-2-il)metanona;
 (2-(((piridin-3-iloxi)metil)piperazin-1-il)(5-(4-(trifluorometil)fenil)furan-2-il)metanona;
 (5-((4-isopropoxifenil)furan-2-il)(2-((piridin-3-iloxi)metil)piperazin-1-il)metanona;
 (5-((3,4-dimetoxifenil)furan-2-il)(2-((piridin-3-iloxi)metil)piperazin-1-il)metanona;
 55 (5-((4-fluorofenil)furan-2-il)(2-((piridin-3-iloxi)metil)piperazin-1-il)metanona;
 (R)-(2-((piridin-3-iloxi)metil)piperazin-1-il)(5-(4-(trifluorometoxi)fenil)furan-2-il)metanona;
 (2-clorotiazol-4-il)(2-((piridin-3-iloxi)metil)piperazin-1-il)metanona;
 (2-feniltiazol-4-il)(2-((piridin-3-iloxi)metil)piperazin-1-il)metanona;
 (2-((4-fluorofenil)tiazol-4-il)(2-((piridin-3-iloxi)metil)piperazin-1-il)metanona;
 60 (2-((4-metoxifenil)tiazol-4-il)(2-((piridin-3-iloxi)metil)piperazin-1-il)metanona;
 (2-(((piridin-3-iloxi)metil)piperazin-1-il)(2-p-toliltiazol-4-il)metanona;
 (2-(((piridin-3-iloxi)metil)piperazin-1-il)(2-(4-(trifluorometoxi)fenil)tiazol-4-il)metanona;
 (2-feniloxazol-4-il)(2-((piridin-3-iloxi)metil)piperazin-1-il)metanona;
 (2-((4-fluorofenil)oxazol-4-il)(2-((piridin-3-iloxi)metil)piperazin-1-il)metanona;
 65 (4-((4-metoxifenil)oxazol-4-il)(2-((piridin-3-iloxi)metil)piperazin-1-il)metanona;
 (2-(((piridin-3-iloxi)metil)piperazin-1-il)(2-p-toliloxazol-4-il)metanona;

2-((3-fluorofenil)oxazol-4-il)(2-((piridin-3-iloxi)metil)piperazin-1-il)metanona;
 2-((3-clorofenil)oxazol-4-il)(2-((piridin-3-iloxi)metil)piperazin-1-il)metanona;
 2-(((piridin-3-iloxi)metil)piperazin-1-il)(2-m-toliloxazol-4-il)metanona;
 2-(((piridin-3-iloxi)metil)piperazin-1-il)(2-(3-(trifluorometoxi)fenil)oxazol-4-il)metanona;
 5 2-((2-fluorofenil)oxazol-4-il)(2-((piridin-3-iloxi)metil)piperazin-1-il)metanona;
 2-((2-metoxifenil)oxazol-4-il)(2-((piridin-3-iloxi)metil)piperazin-1-il)metanona;
 2-((fenilamino)oxazol-4-il)(2-((piridin-3-iloxi)metil)piperazin-1-il)metanona;
 2-((4-metoxifenilamino)oxazol-4-il)(2-((piridin-3-iloxi)metil)piperazin-1-il)metanona;
 2-morfolinooxazol-4-il)(2-((piridin-3-iloxi)metil)piperazin-1-il)metanona;
 10 2-((4-clorofenil)-4-metiloxazol-5-il)(2-((piridin-3-iloxi)metil)piperazin-1-il)metanona;
 (4-metil-2-feniloxazol-5-il)(2-((piridin-3-iloxi)metil)piperazin-1-il)metanona;
 2-((4-metoxifenil)-4-metiloxazol-5-il)(2-((piridin-3-iloxi)metil)piperazin-1-il)metanona;
 2-((4-fluorofenil)-4-metiloxazol-5-il)(2-((piridin-3-iloxi)metil)piperazin-1-il)metanona;
 15 (3-bromofenil)(2-((piridin-3-iloxi)metil)piperazin-1-il)metanona;
 (4'-fluorobifenil-3-il)(2-((piridin-3-iloxi)metil)piperazin-1-il)metanona;
 (4'-clorobifenil-3-il)(2-((piridin-3-iloxi)metil)piperazin-1-il)metanona;
 (4'-metoxibifenil-3-il)(2-((piridin-3-iloxi)metil)piperazin-1-il)metanona;
 (4'-fluorobifenil-4-il)(2-((piridin-3-iloxi)metil)piperazin-1-il)metanona;
 20 (4'-metoxibifenil-4-il)(2-((piridin-3-iloxi)metil)piperazin-1-il)metanona;
 (4'-clorobifenil-4-il)(2-((piridin-3-iloxi)metil)piperazin-1-il)metanona;
 (6-cloropiridin-2-il)(2-((piridin-3-iloxi)metil)piperazin-1-il)metanona;
 (6-fenilpiridin-2-il)(2-((piridin-3-iloxi)metil)piperazin-1-il)metanona;
 25 (6-((3-metoxifenil)piridin-2-il)(2-((piridin-3-iloxi)metil)piperazin-1-il)metanona;
 (6-((4-fluorofenil)piridin-2-il)(2-((piridin-3-iloxi)metil)piperazin-1-il)metanona;
 (6-((2-fluorofenil)piridin-2-il)(2-((piridin-3-iloxi)metil)piperazin-1-il)metanona;
 (6-((4-metoxifenil)piridin-2-il)(2-((piridin-3-iloxi)metil)piperazin-1-il)metanona;
 (3-cloro-2-fluorofenil)(2-((piridin-3-iloxi)metil)piperazin-1-il)metanona;
 (2-fluorobifenil-3-il)(2-((piridin-3-iloxi)metil)piperazin-1-il)metanona;
 (2-fluorobifenil)(2-((piridin-3-iloxi)metil)piperazin-1-il)metanona;
 30 2-((piridin-3-iloxi)metil)piperazina-1-carboxilato de fenilo;
 2-((piridin-3-iloxi)metil)piperazina-1-carboxilato de 4-fluorofenilo;
 2-((piridin-3-iloxi)metil)piperazina-1-carboxilato de 3-metoxifenilo;
 2-((piridin-3-iloxi)metil)piperazina-1-carboxilato de 3-clorofenilo;
 2-((piridin-3-iloxi)metil)piperazina-1-carboxilato de 4-metoxifenilo;
 35 2-((piridin-3-iloxi)metil)piperazina-1-carboxilato de 4-clorofenilo;
 p-tolil-2-((piridin-3-iloxi)metil)piperazina-1-carboxilato;
 2-((piridin-3-iloxi)metil)piperazina-1-carboxilato de 4-bromofenilo;
 2-((piridin-3-iloxi)metil)piperazina-1-carboxilato de 4-clorobencilo;
 2-((piridin-3-iloxi)metil)piperazina-1-carboxilato de 4-bromobencilo;
 40 2-((piridin-3-iloxi)metil)piperazina-1-carboxilato de 3,4-diclorobencilo;
 2-((piridin-3-iloxi)metil)piperazina-1-carboxilato de ciclohexilo;
 2-((piridin-3-iloxi)metil)piperazina-1-carboxilato de ciclopentilo;
 1-((benciloxicarbonil)piperidin-4-il-2-((piridin-3-iloxi)metil)piperazina-1-carboxilato;
 piperidin-4-il-2-((piridin-3-iloxi)metil)piperazina-1-carboxilato;
 45 2-((piridin-3-iloxi)metil)piperazina-1-carboxilato de 1-acetilpiperidin-4-ilo;
 2-((piridin-3-iloxi)metil)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo;
 2-((piridin-3-iloxi)metil)piperazina-1-carboxilato de bencilo;
 2-((2-((piridin-3-iloxi)metil)piperazin-1-il)benzo[d]oxazol;
 (R)-2-(2-((piridin-3-iloxi)metil)piperazin-1-il)benzo[d]oxazol;
 50 (S)-2-(2-((piridin-3-iloxi)metil)piperazin-1-il)benzo[d]oxazol;
 5-cloro-2-(2-((piridin-3-iloxi)metil)piperazin-1-il)benzo[d]oxazol;
 6-cloro-2-(2-((piridin-3-iloxi)metil)piperazin-1-il)benzo[d]oxazol;
 6-metil-2-(2-((piridin-3-iloxi)metil)piperazin-1-il)benzo[d]oxazol;
 6-metoxi-2-(2-((piridin-3-iloxi)metil)piperazin-1-il)benzo[d]oxazol;
 55 5-metil-2-(2-((piridin-3-iloxi)metil)piperazin-1-il)benzo[d]oxazol;
 5-metoxi-2-(2-((piridin-3-iloxi)metil)piperazin-1-il)benzo[d]oxazol;
 5-fenil-2-(2-((piridin-3-iloxi)metil)piperazin-1-il)benzo[d]oxazol;
 5-bromo-2-(2-((piridin-3-iloxi)metil)piperazin-1-il)benzo[d]oxazol;
 4-metil-2-(2-((piridin-3-iloxi)metil)piperazin-1-il)benzo[d]oxazol;
 60 6-fluoro-2-(2-((piridin-3-iloxi)metil)piperazin-1-il)benzo[d]oxazol;
 5-fluoro-2-(2-((piridin-3-iloxi)metil)piperazin-1-il)benzo[d]oxazol;
 2-((2-((piridin-3-iloxi)metil)piperazin-1-il)-5-(trifluorometil)benzo[d]oxazol;
 2-((2-((piridin-3-iloxi)metil)piperazin-1-il)oxazol[4,5-b]piridina;
 5-metil-2-(2-((piridin-3-iloxi)metil)piperazin-1-il)oxazol[4,5-b]piridina;
 65 6-metil-2-(2-((piridin-3-iloxi)metil)piperazin-1-il)oxazol[4,5-b]piridina;
 (R)-2-(2-((piridin-3-iloxi)metil)piperazin-1-il)oxazol[4,5-b]piridina;

(S)-2-(2-((piridin-3-iloxi)metil)piperazin-1-il)oxazolo[4,5-b]piridina;
 (R)-5-metil-2-(2-((piridin-3-iloxi)metil)piperazin-1-il)oxazolo[4,5-b]piridina;
 (R)-6-metil-2-(2-((piridin-3-iloxi)metil)piperazin-1-il)oxazolo[4,5-b]piridina;
 2-((2-((3-fluorofenoxi)metil)piperazin-1-il)oxazolo[4,5-b]piridina;
 5 2-((2-((2-metilpiridin-3-iloxi)metil)piperazin-1-il)oxazolo[4,5-b]piridina;
 (R)-5-metoxi-2-(2-((piridin-3-iloxi)metil)piperazin-1-il)benzo[d]oxazol;
 (R)-5-bromo-2-(2-((piridin-3-iloxi)metil)piperazin-1-il)benzo[d]oxazol;
 (R)-6-metil-2-(2-((piridin-3-iloxi)metil)piperazin-1-il)benzo[d]oxazol;
 (R)-5-metil-2-(2-((piridin-3-iloxi)metil)piperazin-1-il)benzo[d]oxazol;
 10 (R)-5-fenil-2-(2-((piridin-3-iloxi)metil)piperazin-1-il)benzo[d]oxazol;
 (S)-5-metoxi-2-(2-((piridin-3-iloxi)metil)piperazin-1-il)benzo[d]oxazol;
 (S)-5-bromo-2-(2-((piridin-3-iloxi)metil)piperazin-1-il)benzo[d]oxazol;
 (S)-6-metoxi-2-(2-((piridin-3-iloxi)metil)piperazin-1-il)benzo[d]oxazol;
 15 6-cloro-2-(2-((5-cloropiridin-3-iloxi)metil)piperazin-1-il)benzo[d]oxazol;
 6-cloro-2-(2-((6-metilpiridin-3-iloxi)metil)piperazin-1-il)benzo[d]oxazol;
 2-((2-((piridin-3-iloxi)metil)piperazin-1-il)tiazol;
 2-((2-((piridin-3-iloxi)metil)piperazin-1-il)benzo[d]tiazol;
 6-cloro-2-(2-((piridin-3-iloxi)metil)piperazin-1-il)benzo[d]tiazol;
 6-metoxi-2-(2-((piridin-3-iloxi)metil)piperazin-1-il)benzo[d]tiazol;
 20 4-cloro-5-metoxi-2-(2-((piridin-3-iloxi)metil)piperazin-1-il)benzo[d]tiazol;
 5-cloro-2-(2-((piridin-3-iloxi)metil)piperazin-1-il)benzo[d]tiazol;
 5-metoxi-2-(2-((piridin-3-iloxi)metil)piperazin-1-il)benzo[d]tiazol;
 2-((2-((piridin-3-iloxi)metil)piperazin-1-il)-5-(trifluorometil)benzo[d]tiazol;
 5-fluoro-2-(2-((piridin-3-iloxi)metil)piperazin-1-il)benzo[d]tiazol;
 25 6-isopropil-2-(2-((piridin-3-iloxi)metil)piperazin-1-il)benzo[d]tiazol;
 2-((2-((piridin-3-iloxi)metil)piperazin-1-il)-6-(trifluorometil)benzo[d]tiazol;
 2-((2-((piridin-3-iloxi)metoxi)piperazin-1-il)-6-(trifluorometil)benzo[d]tiazol;
 5,6-difluoro-2-(2-((piridin-3-iloxi)metil)piperazin-1-il)benzo[d]tiazol;
 4-fluoro-2-(2-((piridin-3-iloxi)metil)piperazin-1-il)benzo[d]tiazol;
 30 6-metil-2-(2-((piridin-3-iloxi)metil)piperazin-1-il)benzo[d]tiazol;
 6-fluoro-2-(2-((piridin-3-iloxi)metil)piperazin-1-il)benzo[d]tiazol;
 5,6-dimetil-2-(2-((piridin-3-iloxi)metil)piperazin-1-il)benzo[d]tiazol;
 6-((metilsulfonil)-2-(2-((piridin-3-iloxi)metil)piperazin-1-il)benzo[d]tiazol;
 6-isopropoxi-2-(2-((piridin-3-iloxi)metil)piperazin-1-il)benzo[d]tiazol;
 35 6-((benciloxi)-2-(2-((piridin-3-iloxi)metil)piperazin-1-il)benzo[d]tiazol;
 4,6-difluoro-2-(2-((piridin-3-iloxi)metil)piperazin-1-il)benzo[d]tiazol;
 6,7-difluoro-2-(2-((piridin-3-iloxi)metil)piperazin-1-il)benzo[d]tiazol;
 7-fluoro-2-(2-((piridin-3-iloxi)metil)piperazin-1-il)benzo[d]tiazol;
 2-((2-((piridin-3-iloxi)metil)piperazin-1-il)tiazol[4,5-b]piridina;
 40 2-((2-((piridin-3-iloxi)metil)piperazin-1-il)-6-(trifluorometil)tiazol[4,5-b]piridina;
 6-cloro-2-(2-((piridin-3-iloxi)metil)piperazin-1-il)tiazol[4,5-b]piridina;
 6-bromo-2-(2-((piridin-3-iloxi)metil)piperazin-1-il)tiazol[4,5-b]piridina;
 6-bromo-4-fluoro-2-(2-((piridin-3-iloxi)metil)piperazin-1-il)benzo[d]tiazol;
 4,6-difluoro-2-(2-((piridin-3-iloxi)metil)piperazin-1-il)benzo[d]tiazol;
 45 4-((6-benciloxi)benzo[d]tiazol-2-il)-3-((piridin-3-iloxi)metil)piperazina-1-carbaldehído;
 4-((6-hidroxibenzo[d]tiazol-2-il)-3-((piridin-3-iloxi)metil)piperazina-1-carbaldehído;
 2-((2-((piridin-3-iloxi)metil)piperazin-1-il)benzo[d]tiazol-6-ol;
 1-((4-(6-metoxibenzo[d]tiazol-2-il)-3-((piridin-3-iloxi)metil)piperazin-1-il)etanona;
 (R)-6-metoxi-2-(2-((piridin-3-iloxi)metil)piperazin-1-il)benzo[d]tiazol;
 50 (S)-6-metoxi-2-(2-((piridin-3-iloxi)metil)piperazin-1-il)benzo[d]tiazol;
 (R)-4-fluoro-2-(2-((piridin-3-iloxi)metil)piperazin-1-il)benzo[d]tiazol;
 (R)-5,6-difluoro-2-(2-((piridin-3-iloxi)metil)piperazin-1-il)benzo[d]tiazol;
 (R)-6,7-difluoro-2-(2-((piridin-3-iloxi)metil)piperazin-1-il)benzo[d]tiazol;
 (R)-4,6-difluoro-2-(2-((piridin-3-iloxi)metil)piperazin-1-il)benzo[d]tiazol;
 55 2-((2-((5-cloropiridin-3-iloxi)metil)piperazin-1-il)-6-metoxibenzo[d]tiazol;
 6-metoxi-2-(2-((6-metilpiridin-3-iloxi)metil)piperazin-1-il)benzo[d]tiazol;
 2-(2-((piridin-3-iloxi)metil)piperazin-1-il)tiazol-4-carboxilato de metilo;
 N-metil-2-(2-((piridin-3-iloxi)metil)piperazin-1-il)tiazol-4-carboxamida;
 morfolino(2-(2-((piridin-3-iloxi)metil)piperazin-1-il)tiazol-4-il)metanona;
 60 N-fenil-2-(2-((piridin-3-iloxi)metil)piperazin-1-il)tiazol-4-carboxamida;
 N-bencil-2-(2-((piridin-3-iloxi)metil)piperazin-1-il)tiazol-4-carboxamida;
 N-metil-N-fenil-2-(2-((piridin-3-iloxi)metil)piperazina-1-carboxamida;
 N-(4-clorofenil)-N-metil-2-(2-((piridin-3-iloxi)metil)piperazina-1-carboxamida;
 N-(4-metoxifenil)-N-metil-2-(2-((piridin-3-iloxi)metil)piperazina-1-carboxamida;
 65 4-((4-metoxifenil)-2-(2-((piridin-3-iloxi)metil)piperazin-1-il)tiazol;
 4-fenil-2-(2-((piridin-3-iloxi)metil)piperazin-1-il)tiazol;

4-((4-clorofenil)-2-(2-((piridin-3-iloxi)metil)piperazin-1-il)tiazol;
 1-((fenilsulfonil)-2-((piridin-3-iloxi)metil)piperazina;
 1-((4-clorofenilsulfonil)-2-((piridin-3-iloxi)metil)piperazina;
 1-((4-bromofenilsulfonil)-2-((piridin-3-iloxi)metil)piperazina;
 1-((4-metoxifenilsulfonil)-2-((piridin-3-iloxi)metil)piperazina;
 N-bencil-4-metil-2-(2-((piridin-3-iloxi)metil)piperazin-1-il)oxazol-5-carboxamida;
 N-(4-metoxifenil)-2-((piridin-3-ilamino)metil)piperazina-1-carboxamida;
 N-(3-cloro-4-metoxifenil)-2-((piridin-3-ilamino)metil)piperazina-1-carboxamida;
 2-((piridin-3-ilamino)metil)-N-(4-(trifluorometoxi)fenil)piperazina-1-carboxamida;
 2-((2-((piridin-3-ilamino)metil)piperazin-1-il)pirimidina; y
 5-bromo-2-(2-((piridin-3-ilamino)metil)piperazin-1-il)pirimidina;

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

16. Una composición farmacéutica que comprende un excipiente farmacéuticamente aceptable y una cantidad eficaz de cualquiera de los compuestos de las Reivindicaciones 1-15.

17. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las Reivindicaciones 1-15 para su uso en el tratamiento de una afección inflamatoria.

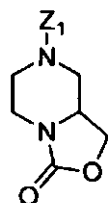
18. El uso de un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las Reivindicaciones 1-15 para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una afección inflamatoria.

19. El compuesto para su uso de acuerdo con la Reivindicación 17, o el uso de acuerdo con la reivindicación 18, donde la afección inflamatoria se selecciona entre el grupo que consiste en peritonitis, pancreatitis, sepsis, choque endotóxico, síndrome de dificultad respiratoria en adultos, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, artritis reumatoide, lupus sistémico eritematoso, isquemia de miocardio, rechazo a injerto, asma, lesión pulmonar aguda, enfermedad de injerto frente a hospedador, insuficiencia cardíaca congestiva, fallo cístico, caquexia, quemaduras, lesión pulmonar aguda y enfermedad inflamatoria del intestino.

20. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las Reivindicaciones 1-15 para su uso en el tratamiento de una afección del SNC, donde dicha afección se selecciona entre el grupo que consiste en esclerosis lateral amiotrófica, lesión cerebral traumática, síndrome de Huntington, depresión, trastorno de ansiedad general, enfermedad de Parkinson, disquinesia tardía, enfermedad de Alzheimer, demencia senil, esquizofrenia, depresión, trastorno de hiperactividad por déficit de atención, síndrome de Tourette, neurodegeneración y dolor.

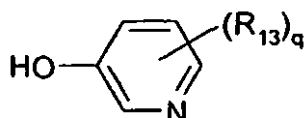
21. El uso de un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las Reivindicaciones 1-15 para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una afección del SNC, donde dicha afección se selecciona entre el grupo que consiste en esclerosis lateral amiotrófica, lesión cerebral traumática, síndrome de Huntington, depresión, trastorno de ansiedad general, enfermedad de Parkinson, disquinesia tardía, enfermedad de Alzheimer, demencia senil, esquizofrenia, depresión, trastorno de hiperactividad por déficit de atención, síndrome de Tourette, neurodegeneración y dolor.

22. Un método para la preparación de un compuesto de la Reivindicación 1 en el que A representa CH₂O que comprende la etapa de hacer reaccionar un compuesto que tiene la Fórmula (XIId):

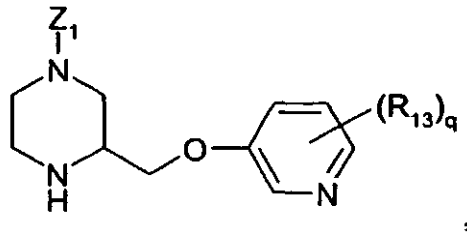


(XIId)

con un alcohol que tiene la Fórmula



en condiciones básicas para dar como resultado un compuesto que tiene la Fórmula:



5 donde Z₁ es un grupo protector de nitrógeno.

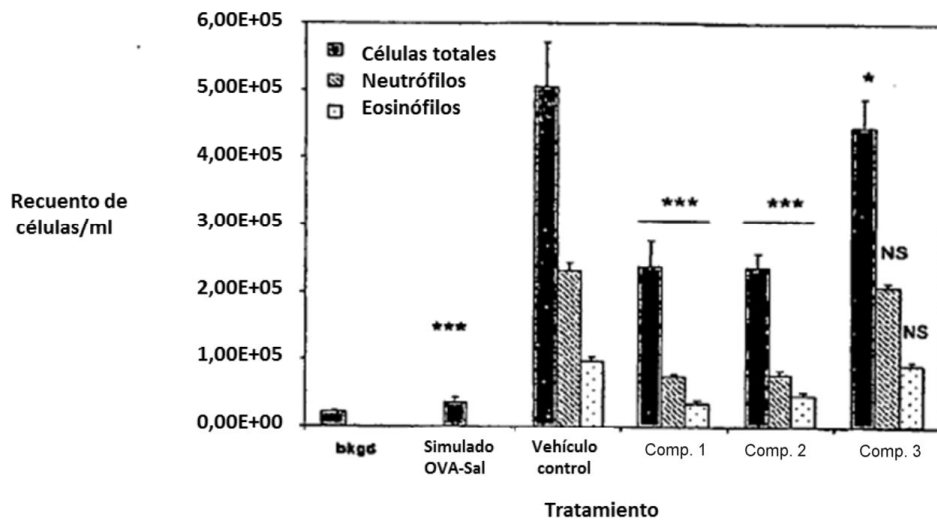


FIG. 1

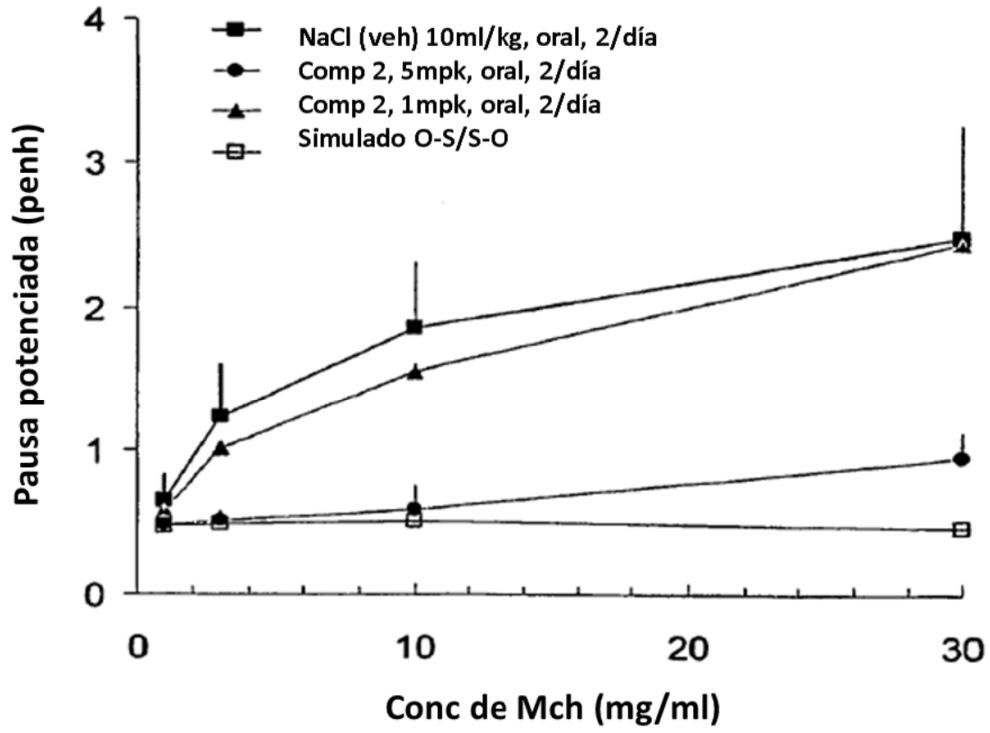
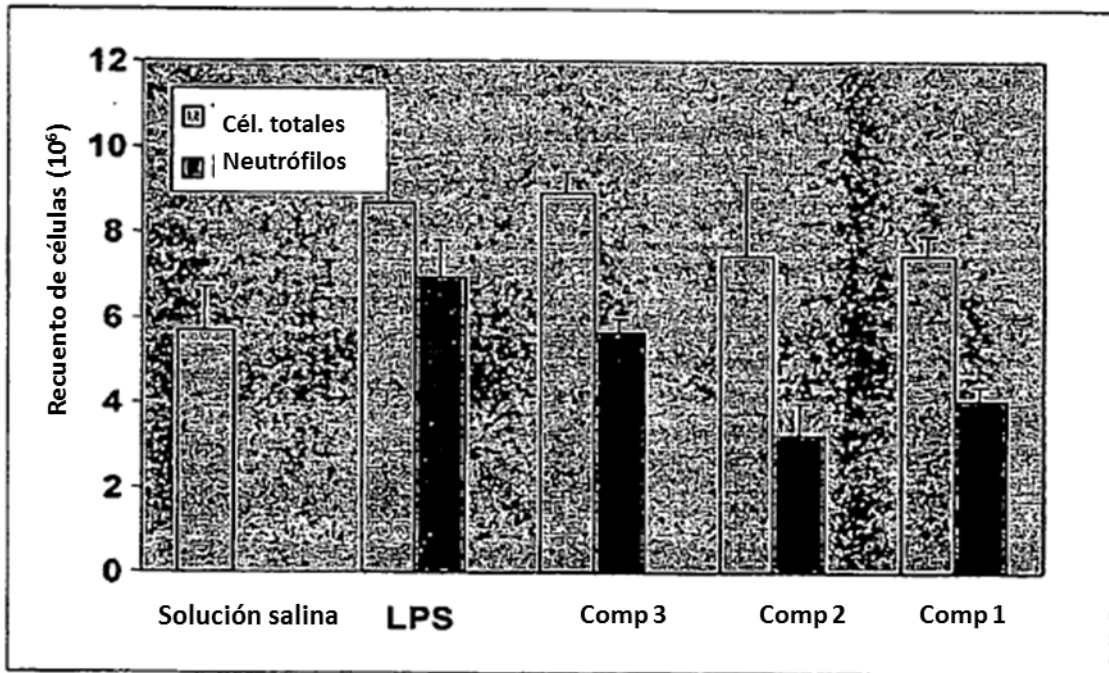


FIG. 2



*P<0,01 frente a LPS; p=0,1 para el Comp 2 frente a LPS

FIG. 3

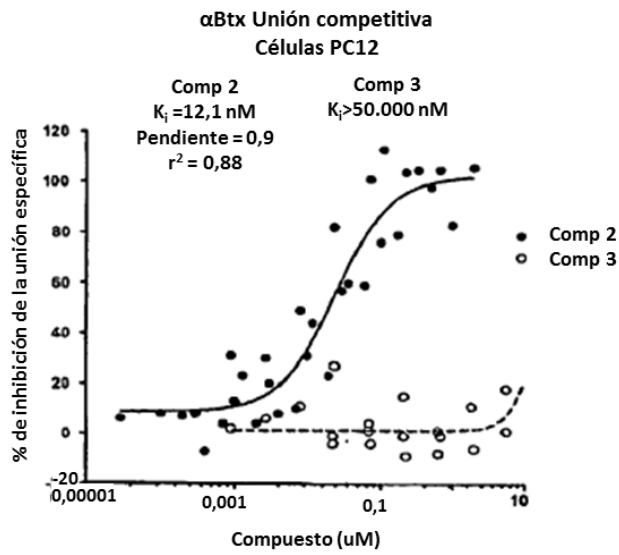


FIG. 4A

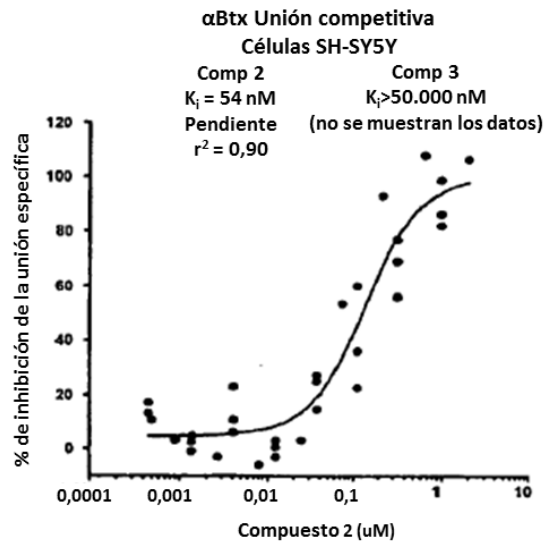


FIG. 4B