

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 499 018**

51 Int. Cl.:

C07D 401/10 (2006.01) **A61P 3/10** (2006.01)

C07D 401/14 (2006.01)

C07D 413/06 (2006.01)

C07D 413/14 (2006.01)

C07D 417/14 (2006.01)

C07D 487/04 (2006.01)

C07D 491/048 (2006.01)

A61K 31/44 (2006.01)

A61K 31/496 (2006.01)

A61K 31/4965 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **03.09.2008 E 08831608 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **16.07.2014 EP 2197873**

54 Título: **Compuestos y composiciones como moduladores de la actividad de GPR119**

30 Prioridad:

20.09.2007 US 974064 P
15.04.2008 US 45263

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
26.09.2014

73 Titular/es:

IRM LLC (100.0%)
131 FRONT STREET P.O. BOX HM 2899
HAMILTON HM LX, BM

72 Inventor/es:

ALPER, PHILLIP;
AZIMIOARA, MIHAI;
COW, CHRISTOPHER;
EPPLER, ROBERT;
JIANG, SONGCHUN;
LELAIS, GERALD;
MICHELLYS, PIERRE-YVES;
MUTNICK, DANIEL;
NIKULIN, VICTOR y
WESTCOTT-BAKER, LUCAS

74 Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

ES 2 499 018 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

Compuestos y composiciones como moduladores de la actividad de GPR119

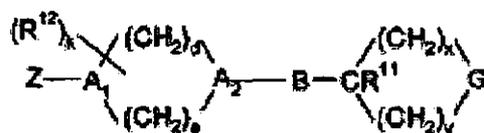
5 **Antecedente de la invención****Campo de la invención**

10 La invención proporciona compuestos, composiciones farmacéuticas que comprenden dichos compuestos y métodos para usar dichos compuestos para tratar o prevenir enfermedades o trastornos asociados la actividad de GPR119.

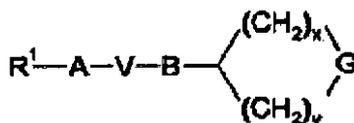
Antecedentes

15 GPR119 es un receptor acoplado a proteína G (GPCR) que se expresa principalmente en el páncreas, intestino delgado, colon y tejido adiposo. El perfil de expresión del receptor GPR119 humano indica su utilidad potencial como diana para el tratamiento de la obesidad y la diabetes. Los compuestos novedosos de esta invención modulan la actividad de GPR119 y, por lo tanto, se espera que sean útiles en el tratamiento de enfermedades y trastornos asociados a GPR119 tales como, pero sin limitación, diabetes, obesidad y trastornos metabólicos asociados.

20 El documento WO 2007/003964 describe compuestos de fórmula:



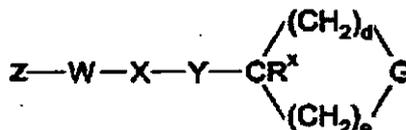
25 y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos como agonistas de GPCR útiles para el tratamiento de la obesidad y la diabetes, donde Z representa un grupo arilo, heteroarilo, -alquilarilo C₁₋₄ o -alquilheteroarilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido. El documento WO 2007/003960 describe compuestos de fórmula:



30 o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos como agonistas de GPCR útiles para el tratamiento de la obesidad y la diabetes, donde R¹ es fenilo o un grupo heteroarilo de 5 o 6 miembros.

35 El documento WO 2005/061489 describe compuestos de fórmula: R¹-A-V-B-R² y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos como agonistas de GPR116 útiles como reguladores de la saciedad, donde R¹ es un 3- o 4-piridilo, 4- o 5-pirimidinilo, 2-pirazinilo, un grupo heterociclilo de 4 a 7 miembros o un grupo heteroarilo de 5 o 6 miembros; V es un anillo de heteroarilo de 5 miembros y R² es un cicloalquilo sustituido de 4 a 7 miembros.

El documento WO 2007/003962 describe compuestos de fórmula:



40 o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos como agonistas de GPCR útiles para el tratamiento de la obesidad y la diabetes, donde Z es fenilo o un grupo heteroarilo de 5 o 6 miembros.

45 **Sumario de la invención**

En un aspecto, la presente invención proporciona un compuesto de Fórmula la tal como se define en la reivindicación 1.

50 En un segundo aspecto, la presente invención proporciona una composición farmacéutica que contiene un compuesto de Fórmula la o un derivado N-óxido, isómeros individuales y mezcla de sus isómeros; o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en premezcla con uno o más excipientes adecuados.

La presente invención puede usarse en un método para tratar una enfermedad en un animal en la que la modulación de la actividad de GPR119 pueda prevenir, inhibir o mejorar la patología o sintomatología de las enfermedades, el cual método comprende administrar al animal una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de Fórmula la o un derivado N-óxido, isómeros individuales y mezcla de sus isómeros, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

En un aspecto adicional, la presente invención proporciona el uso de un compuesto de Fórmula la para la fabricación de un medicamento para tratar una enfermedad en un animal en el que la actividad de GPR119 contribuye a la patología o sintomatología de la enfermedad.

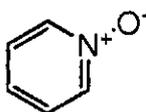
En otro aspecto, la presente invención proporciona un proceso para preparar compuestos de Fórmula la y los derivados N-óxido, derivados de profármaco, derivados protegidos, isómeros individuales y mezcla de sus isómeros, y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Descripción detallada de la invención

Definiciones

"Alquilo" como grupo y como elemento estructural de otros grupos, por ejemplo como alquilo halosustituido y alcoxi, puede ser de cadena lineal, ramificada, cíclica o espiro. Alcoxi C₁₋₆ incluye metoxi, etoxi, y similares. Alquilo halosustituido incluye trifluorometilo, pentafluoroetilo, y similares.

"Ariilo" significa un conjunto de anillo aromático monocíclico o bicíclico condensado que incluye de seis a diez átomos de carbono en el anillo. Por ejemplo, ariilo puede ser fenilo o naftilo, preferentemente fenilo. "Ariileno" significa un radical divalente derivado de un grupo ariilo. "Heteroarillo" es como se ha definido para ariilo, donde uno o más de los miembros del anillo es un heteroátomo. Por ejemplo, heteroarillo C₁₋₁₀ incluye piridilo, indolilo, indazolilo, quinoxalinilo, quinolinilo, benzofuranilo, benzopirano, benzotiopirano, benzo[1,3]dioxol, imidazolilo, benzoimidazolilo, pirimidinilo, furanilo, oxazolilo, isoxazolilo, triazolilo, tetrazolilo, pirazolilo, tienilo, 1H-piridin-2-onilo, 6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-ilo, etc. "aril C₆₋₁₀-alquilo C₀₋₄" se refiere a un ariilo como se ha descrito anteriormente conectado mediante un grupo alquilenilo. Por ejemplo, aril C₆₋₁₀-alquilo C₀₋₄ incluye fenetilo, bencilo, etc. Heteroarillo también incluye los derivados N-óxido, por ejemplo, derivados de N-óxido de piridina con la siguiente estructura:



"Cicloalquilo" significa un conjunto de anillo policíclico monocíclico, bicíclico condensado o provisto de un puente, saturado o parcialmente insaturado que incluye el número de átomos indicado. Por ejemplo, cicloalquilo C₃₋₁₀ incluye ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, etc. "Heterocicloalquilo" significa cicloalquilo, como se define en la presente solicitud, con la condición de que uno o más de los carbonos indicados, estén reemplazados por un resto seleccionado entre -O-, -N-, -NR-, -C(O)-, -S-, -S(O) - o -S(O)₂-, donde R es hidrógeno, alquilo C₁₋₄ o un grupo protector de nitrógeno. Por ejemplo, heterocicloalquilo C₃₋₈ como se usa en la presente solicitud para describir compuestos de la invención incluye morfolino, pirrolidinilo, piperazinilo, piperidinilo, piperidinilona, 1,4-dioxa-8-aza-espiro[4.5]dec-8-ilo, 2-oxo-pirrolidin-1-ilo, 2-oxo-piperidin-1-ilo, etc.

GPR119 significa receptor 119 acoplado a proteína G (Nº de Acceso de GenBank® AAP72125) también citado en la bibliografía como RUP3 y GPR116. El término GPR119, tal como se usa en el presente documento incluye la secuencia humana encontrada en el número de acceso de GeneBank AY288416, variantes alélicas de origen natural, ortólogos de mamífero, y mutantes recombinantes de los mismos.

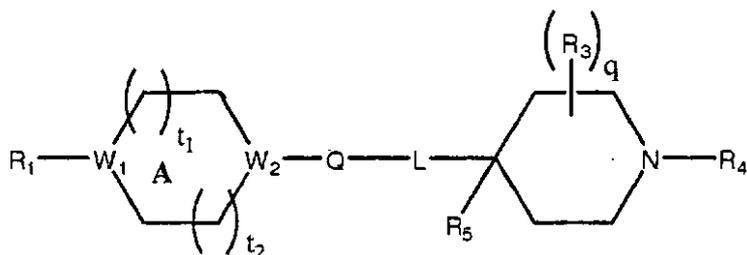
"Halógeno" (o halo) representa preferentemente cloro o flúor, pero también puede ser bromo o yodo.

Los términos "tratar", "tratando" y "tratamiento" se refieren a un método para aliviar o eliminar una enfermedad y/o sus síntomas previstos.

Descripción de las realizaciones preferidas

La presente invención proporciona compuestos, composiciones que pueden usarse en el tratamiento de enfermedades en las que la modulación de la actividad de GPR119 pueda prevenir, inhibir o mejorar la patología o sintomatología de las enfermedades, el cual método comprende administrar al animal una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de Fórmula la.

El primer aspecto de la presente invención proporciona compuestos de la Fórmula la:



en la que:

- 5 un radical seleccionado entre fenilo, piridinilo, pirazinilo, piridazinilo, pirimidinilo, 1,2,4-oxadiazolilo, y tiazolilo; donde dicho fenilo, piridinilo, pirazinilo, piridazinilo, pirimidinilo y tiazolilo de Q está opcionalmente sustituido con hasta 3 radicales seleccionados independientemente entre, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, alquilo C₁₋₆ halo-sustituido, -C(O)OR₂₀ y -C(O)R₂₀; donde R₂₀ se selecciona entre hidrógeno y alquilo C₁₋₆; y que conecta opcionalmente un carbono adyacente a W₂ a través de un CR₃₁ u O con un carbono de Q para formar un anillo de 5 miembros condensado a los anillos A y Q; en el que R₃₁ se selecciona entre hidrógeno y alquilo C₁₋₆
- 10 Q es ;
W₁ y W₂ se seleccionan independientemente entre CR₂₁ y N; donde R₂₁ se selecciona entre hidrógeno, ciano, alquilo C₁₋₆ y -C(O)OR₂₅; donde R₂₅ se selecciona entre hidrógeno y alquilo C₁₋₆; el anillo A puede tener hasta 2 carbonos del anillo sustituidos con un grupo seleccionado entre -C(O)-, -C(S)- y -C(=NOR₃₀)- y pueden estar parcialmente insaturados con hasta 2 dobles enlaces; donde R₃₀ se selecciona entre hidrógeno y alquilo C₁₋₆;
- 15 L se selecciona entre alquilenilo C₁₋₆, alquenileno C₂₋₆, -(CH₂)_nO-, -NR₂₆CH₂)_n-, -OC(O)(CH₂)_n-, -C(O)O(CH₂)_n- y -O(CH₂)_n-; donde R₂₆ se selecciona entre hidrógeno y alquilo C₁₋₆; en el que n se selecciona entre 1, 2, 3, 4 y 5; en el que cualquier alquilo de L puede estar opcionalmente sustituido con 1 a 3 radicales seleccionados independientemente entre halo, alquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆ halo-sustituido, alcoxi C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆ halosustituido, -C(O)R₂₂ y -C(O)OR₂₂; donde R₂₂ se selecciona entre hidrógeno y alquilo C₁₋₆;
- 20 t₁ y t₂ se seleccionan cada uno independientemente entre 0, 1 y 2;
q se selecciona entre 0, 1, 2, 3 y 4;
R₁ se selecciona entre -X₁S(O)₀₋₂X₂R_{6a}, -X₁S(O)₀₋₂X₂OR_{6a}, -X₁S(O)₀₋₂X₂C(O)R_{6a}, -X₁S(O)₀₋₂X₂C(O)OR_{6a}, -X₁S(O)₀₋₂X₂OC(O)R_{6a}, y -X₁S(O)₀₋₂NR_{6a}R_{6b}; en los que X₁ se selecciona entre un enlace, O, NR_{7a} y alquilenilo C¹⁻⁴;
- 25 X₂ se selecciona entre un enlace y alquilenilo C₁₋₄; R_{6a} se selecciona entre hidrógeno, halo, alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, arilo C₆₋₁₀, heteroarilo C₁₋₁₀, heterocicloalquilo C₃₋₈ y cicloalquilo C₃₋₈; en el que dicho arilo, heteroarilo, cicloalquilo y heterocicloalquilo de R_{6a}, está opcionalmente sustituido con 1 a 3 radicales seleccionados independientemente entre hidroxilo, halo, alquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆ halo-sustituido, alquilo C₁₋₆ hidroxilo-sustituido, alquilo C₁₋₆ ciano-sustituido, alcoxi C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆ halo-sustituido y aril C₆₋₁₀-alcoxi C₁₋₄; R_{6b} se selecciona entre hidrógeno y alquilo C₁₋₆; y R_{7a} se selecciona independientemente entre hidrógeno y alquilo C₁₋₆;
- 30 R₃ se selecciona entre hidrógeno, halo, hidroxilo, alquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆ halosustituido, alquilo C₁₋₆ hidroxilo-sustituido, alcoxi C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆ halosustituido, -C(O)R₂₃, y -C(O)OR₂₃; donde R₂₃ se selecciona entre hidrógeno y alquilo C₁₋₆;
- 35 R₄ se selecciona entre R₈ y -C(O)OR₈; en el que R₈ se selecciona entre alquilo C₁₋₆, arilo C₆₋₁₀, heteroarilo C₁₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₈ y heterocicloalquilo C₃₋₈; en el que dicho arilo, heteroarilo, cicloalquilo o heterocicloalquilo de R₈ está opcionalmente sustituido con 1 a 3 radicales seleccionados independientemente entre halo, alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₁₂, heterocicloalquilo C₃₋₈, alquilo C₁₋₆ halo-sustituido, alquilo C₁₋₆ hidroxilo-sustituido, alcoxi C₁₋₆ y alcoxi C₁₋₆ halosustituido; R₅ se selecciona entre hidrógeno, alquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆ halo-sustituido, alquilo C₁₋₆ hidroxilo-sustituido, alcoxi C₁₋₆ y alcoxi C₁₋₆ halosustituido;
- 40 En una realización adicional, W₁ y W₂ se seleccionan independientemente entre CR₂₁ y N; donde R₂₁ se selecciona entre hidrógeno, ciano, alquilo C₁₋₆ y -C(O)OR₂₅; donde R₂₅ se selecciona entre hidrógeno y alquilo C₁₋₆; el anillo A puede tener hasta 2 carbonos del anillo sustituidos con un grupo seleccionado entre -C(O)-, -C(S)- y -C(=NOR₃₀)- y puede estar parcialmente insaturado con un doble enlace; donde R₃₀ se selecciona entre hidrógeno y alquilo C₁₋₆; y L se selecciona entre -O(CH₂)₁₋₄-, -(CH=CH)-, -OC(O)-, -NH(CH₂)₁₋₄-, -NCH₃(CH₂)₁₋₄- y -(CH₂)₁₋₄-.
- 45 En otra realización, R₁ se selecciona entre -X₁S(O)₀₋₂X₂R_{6a}, -X₁S(O)₀₋₂X₂OR_{6a}, -X₁S(O)₀₋₂X₂C(O)OR_{6a}, -X₁S(O)₀₋₂X₂OC(O)R_{6a} y -X₁S(O)₀₋₂NR_{6a}R_{6b}; en los que X₁ se selecciona entre un enlace y O; X₂ se selecciona entre un enlace y alquilenilo C₁₋₄; R_{6a} se selecciona entre hidrógeno, halo, metilo, etilo, propilo, isopropilo, etenilo, piridinilo, pirrolidinilo, piperidinilo, morfolino, isoxazolilo, tetrazolilo, fenilo e imidazolilo; en el que dicho piperidinilo, piridinilo, pirrolidinilo, morfolino, isoxazolilo, tetrazolilo, fenilo o imidazolilo de R_{6a} está opcionalmente sustituido con 1 a 3 radicales seleccionados independientemente entre hidroxilo, halo, alquilo C₁₋₆ y benzoxilo; y R_{6b} se selecciona entre hidrógeno, metilo y etilo.
- 50 En otra realización, R₄ se selecciona entre R₈ y -C(O)OR₈; en el que R₈ se selecciona entre isopropilo, ciclopropilo, t-butilo, 1,2,4-oxadiazolilo, pirimidinilo, piridinilo, piridazinilo, tetrahidro-2H-pirano, tetrahidrofuranilo, oxetanilo, 2H-tetrazolilo y tiazolilo; en el que dicho ciclopropilo, 1,2,4-oxadiazolilo, pirimidinilo, piridinilo, piridazinilo,

tetrahidro-2H-pirano, tetrahidrofuran, oxetano, 2H-tetrazolo o tiazolo de R₈ está opcionalmente sustituido con 1 a 3 seleccionados independientemente entre halo, trifluorometilo, isopropilo, t-butilo, metilo, etilo y ciclopropilo opcionalmente sustituido con metilo; y R₅ se selecciona entre hidrógeno y metoxi.

5 En otro aspecto están compuestos seleccionados entre:

- 4-((4-((4-metanosulfonil)piperazin-1-il)fenoxi)metil)piperidin-1-carboxilato de isopropilo,
 4-(2-(4-(4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)fenoxi)etil)piperidin-1-carboxilato de isopropilo,
 4-(3-(4-(4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)fenoxi)propil)piperidin-1-carboxilato de isopropilo,
 10 4-(4-(4-(4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)fenoxi)butil)piperidin-1-carboxilato de isopropilo,
 4-((6-(4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)piridin-3-iloxi)metil)piperidin-1-carboxilato de isopropilo,
 4-((6-(4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)piridin-3-iloxi)metil)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo,
 4-((5-(4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)pirazin-2-iloxi)metil)piperidin-1-carboxilato de isopropilo,
 4-((5-(4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)pirazin-2-iloxi)metil)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo,
 15 3-Ciclopropil-5-(4-((5-(4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)pirazin-2-iloxi)metil)piperidin-1-il)-1,2,4-oxadiazol,
 5-Ciclopropil-3-(4-((5-(4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)pirazin-2-iloxi)metil)piperidin-1-il)-1,2,4-oxadiazol,
 2-(4-(Metilsulfonil)piperazin-1-il)-5-((1-(5-(trifluorometil)piridin-2-il)piperidin-4-il)metoxi)pirazina, 5-Isopropil-
 3-(4-((5-(4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)pirazin-2-iloxi)metil)piperidin-1-il)-1,2,4-oxadiazol,
 4-((5-(4-(Metilsulfonil)piperazin-1-il)pirazin-2-iloxi)metil)piperidin-1-carboxilato de tetrahidro-2H-piran-4-ilo,
 20 4-((5-(4-(Metilsulfonil)piperazin-1-il)pirazin-2-iloxi)metil)piperidin-1-carboxilato de (S)-tetrahidro-furan-3-ilo,
 4-((5-(4-(Metilsulfonil)piperazin-1-il)pirazin-2-iloxi)metil)piperidin-1-carboxilato de (R)-tetrahidrofuran-3-ilo,
 2-Isopropil-5-(4-((5-(4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)piridin-3-il)etil)piperidin-1-il)tiazol,
 2-((1-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)piperidin-4-il)metoxi)-5-(4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)pirazina,
 4-((5-(4-(Metilsulfonil)piperazin-1-il)pirazin-2-iloxi)metil)piperidin-1-carboxilato de oxetan-3-ilo,
 25 4-((5-(4-(Metilsulfonil)piperazin-1-il)piridin-2-iloxi)metil)piperidin-1-carboxilato de isopropilo,
 4-((6-(4-(Metilsulfonil)piperazin-1-il)piridazin-3-iloxi)metil)piperidin-1-carboxilato de isopropilo,
 4-((5-(4-(Metilsulfonil)piperazin-1-il)pirimidin-2-iloxi)metil)piperidin-1-carboxilato de isopropilo,
 4-(2-(6-(4-(Metilsulfonil)piperazin-1-il)piridin-3-il)vinil)piperidin-1-carboxilato de (E)-isopropilo,
 4-(2-(6-(4-(Metilsulfonil)piperazin-1-il)piridin-3-il)etil)piperidin-1-carboxilato de isopropilo,
 30 4-(2-(2-(4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)pirimidin-5-il)vinil)piperidin-1-carboxilato de (E)-isopropilo,
 5-Etil-2-(4-((6-(4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)piridin-3-iloxi)metil)piperidin-1-il)pirimidina,
 1-(Metilsulfonil)-4-(5-((1-(5-(trifluorometil)piridin-2-il)piperidin-4-il)metoxi)piridin-2-il)piperazina,
 4-((5-(4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)pirazin-2-iloxi)metil)piperidin-1-carboxilato de 1-metilciclopropilo,
 5-Etil-2-(4-((5-(4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)pirazin-2-iloxi)metil)piperidin-1-il)pirimidina,
 35 2-((1-(5-Metilpiridin-2-il)piperidin-4-il)metoxi)-5-(4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)pirazina,
 4-((5-(4-(Metilsulfonil)piperazin-1-il)piridin-2-iloxi)metil)piperidin-1-carboxilato de 1-metilciclopropilo,
 5-Etil-2-(4-((5-(4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)piridin-2-iloxi)metil)piperidin-1-il)pirimidina,
 3-Isopropil-5-(4-((5-(4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)pirazin-2-iloxi)metil)piperidin-1-il)-1,2,4-oxadiazol,
 3-Isopropil-5-(4-((5-(4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)piridin-2-iloxi)metil)piperidin-1-il)-1,2,4-oxadiazol,
 40 4-((6-(4-(Metilsulfonil)piperazin-1-il)piridin-3-iloxi)metil)piperidin-1-carboxilato de 1-metilciclopropilo,
 5-Isopropil-3-(4-((6-(4-(metil-sulfonil)piperazin-1-il)piridin-3-iloxi)metil)piperidin-1-il)-1,2,4-oxadiazol,
 2-((1-(5-Fluoropiridin-2-il)piperidin-4-il)metoxi)-5-(4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)pirazina,
 3-Isopropil-5-(4-((6-(4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)piridin-3-iloxi)metil)piperidin-1-il)-1,2,4-oxadiazol,
 4-((5-(4-(Metilsulfonil)-1,4-diazepan-1-il)pirazin-2-iloxi)metil)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo,
 45 4-((5-(4-(Metilsulfonil)-1,4-diazepan-1-il)pirazin-2-iloxi)metil)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo,
 4-((5-(4-(Metilsulfonil)piperidin-1-il)pirazin-2-iloxi)metil)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo,
 4-((5-(4-(Metilsulfonil)piperidin-1-il)pirazin-2-iloxi)metil)piperidin-1-carboxilato de 1-metilciclopropilo,
 4-(2-(3-(4-(Metilsulfonil)piperazin-1-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)etil)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo,
 4-(3-(3-(4-(Metilsulfonil)piperazin-1-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)propil)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo,
 50 5-(3-(1-(5-Etilpirimidin-2-il)piperidin-4-il)propil)-3-(4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)-1,2,4-oxadiazol,
 4-(3-(3-(4-(Metilsulfonil)piperazin-1-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)propil)piperidin-1-carboxilato de isopropilo,
 3-Isopropil-5-(4-(2-(5-(4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)tiazol-2-il)etil)piperidin-1-il)-1,2,4-oxadiazol,
 4-((4-(1-Metanosulfonil)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)fenoxi)metil)piperidin-1-carboxilato de isopropilo,
 4-(4-(1-(Metilsulfonil)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)fenoxi)metil)piperidin-1-carboxilato de isopropilo,
 55 4-(2-(4-(1-(Metilsulfonil)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)fenoxi)etil)piperidin-1-carboxilato de isopropilo,
 4-(3-(4-(1-(Metilsulfonil)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)fenoxi)propil)piperidin-1-carboxilato de isopropilo,
 4-(4-(4-(1-(metilsulfonil)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)fenoxi)butil)piperidin-1-carboxilato de isopropilo,
 4-((4-(1-(metilsulfonil)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)fenoxi)metil)piperidin-1-carboxilato de 1-metilciclopropilo,
 5-isopropil-3-(4-((4-(1-(metilsulfonil)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)fenoxi)metil)piperidin-1-il)-1,2,4-oxadiazol,
 60 4-((4-(1-Metanosulfonil)piperidin-4-il)fenoxi)metil)piperidin-1-carboxilato de isopropilo,
 4-(4-(1-(metilsulfonil)piperidin-4-il)fenoxi)piperidin-1-carboxilato de isopropilo,
 4-(2-(4-(1-(metilsulfonil)piperidin-4-il)fenoxi)etil)piperidin-1-carboxilato de isopropilo,
 4-(3-(4-(1-(Metilsulfonil)piperidin-4-il)fenoxi)propil)piperidin-1-carboxilato de isopropilo,
 4-(4-(4-(1-(Metilsulfonil)piperidin-4-il)fenoxi)butil)piperidin-1-carboxilato de isopropilo,
 65 4-((4-(1-(Metilsulfonil)piperidin-4-il)fenoxi)metil)piperidin-1-carboxilato de 1-metilciclopropilo,
 2-(4-((4-(1-(Metil-sulfonil)piperidin-4-il)fenoxi)metil)piperidin-1-il)-5-(trifluorometil)piridina,

- 5-Isopropil-3-(4-((4-(1-(metilsulfonil)piperidin-4-il)fenoxi)metil)piperidin-1-il)-1,2,4-oxadiazol,
 3-Cloro-2-(4-((4-(1-(metilsulfonil)piperidin-4-il)fenoxi)metil)piperidin-1-il)-5-(trifluorometil)piridina,
 5-Cloro-2-(4-((4-(1-(metilsulfonil)piperidin-4-il)fenoxi)metil)piperidin-1-il)piridina,
 3-Cloro-6-(4-((4-(1-(metilsulfonil)piperidin-4-il)fenoxi)metil)piperidin-1-il)piridazina,
 5 5-Bromo-2-(4-((4-(1-(metilsulfonil)piperidin-4-il)fenoxi)metil)piperidin-1-il)pirimidina,
 5-Etil-2-(4-((4-(1-(metilsulfonil)piperidin-4-il)fenoxi)metil)piperidin-1-il)pirimidina,
 5-Fluoro-2-(4-((4-(1-(metilsulfonil)piperidin-4-il)fenoxi)metil)piperidin-1-il)piridina,
 3-Isopropil-5-(4-((4-(1-(metilsulfonil)piperidin-4-il)fenoxi)metil)piperidin-1-il)-1,2,4-oxadiazol,
 3-*terc*-butil-6-(4-((4-(1-(metilsulfonil)piperidin-4-il)fenoxi)metil)piperidin-1-il)piridazina,
 10 5-fluoro-2-(4-((4-(1-(metilsulfonil)piperidin-4-il)fenoxi)metil)piperidin-1-il)pirimidina,
 4-(2-(3-(1-Metanosulfonil-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)fenoxi)etil)piperidin-1-carboxilato de isopropilo,
 4-Metoxi-4-((5-(4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)pirazin-2-iloxi)metil)piperidin-1-carboxilato de 1-metilciclopropilo,
 4-((6-Formil-5-(4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)pirazin-2-iloxi)metil)piperidin-1-carboxilato de 1-metilciclopropilo,
 4-((6-Cloro-5-(4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)pirazin-2-iloxi)metil)piperidin-1-carboxilato de 1-metilciclopropilo,
 15 4-((5-(4-(3-Metoxi-3-oxopropilsulfonil)piperazin-1-il)pirazin-2-iloxi)metil)piperidin-1-carboxilato de 1-metilciclopropilo,
 Ácido 3-(4-(5-((1-((1-metilciclopropoxi)carbonil)-piperidin-4-il)metoxi)pirazin-2-il)piperazin-1-ilsulfonil)propanoico,
 Ácido 3-(4-(5-((1-((1-metilciclopropoxi)carbonil)-piperidin-4-il)metoxi)pirazin-2-il)piperazin-1-ilsulfonil)propanoico,
 Ácido 3-(4-(5-((1-((1-metilciclopropoxi)carbonil)-piperidin-4-il)metoxi)pirazin-2-il)piperazin-1-ilsulfonil)propanoico,
 Ácido 3-(4-(5-((1-((1-metilciclopropoxi)carbonil)-piperidin-4-il)metoxi)pirazin-2-il)piperazin-1-ilsulfonil)propanoico,
 20 Ácido 3-(4-(5-((1-((1-metilciclopropoxi)carbonil)-piperidin-4-il)metoxi)pirazin-2-il)piperazin-1-ilsulfonil)propanoico,
 Ácido 3-(4-(5-((1-((1-metilciclopropoxi)carbonil)-piperidin-4-il)metoxi)pirazin-2-il)piperazin-1-ilsulfonil)propanoico;
 4-((5-(4-(3-Cianopropilsulfonil)piperazin-1-il)pirazin-2-iloxi)metil)piperidin-1-carboxilato de 1-metilciclopropilo;
 4-((5-(4-(3-(1H-Tetrazol-5-il)propilsulfonil)piperazin-1-il)pirazin-2-iloxi)metil)piperidin-1-carboxilato de
 1-metilciclopropilo;
 25 4-((5-(4-(Vinilsulfonil)piperazin-1-il)pirazin-2-iloxi)metil)piperidin-1-carboxilato de 1-metilciclopropilo;
 4-((5-(4-(2-(Piperidin-1-il)etilsulfonil)piperazin-1-il)pirazin-2-iloxi)metil)piperidin-1-carboxilato de 1-metilciclopropilo;
 4-((5-(4-(2-Morfolinoetilsulfonil)piperazin-1-il)pirazin-2-iloxi)metil)piperidin-1-carboxilato de 1-metilciclopropilo;
 4-((5-(4-(2-dimetilamino)etilsulfonil)piperazin-1-il)pirazin-2-iloxi)metil)piperidin-1-carboxilato de 1-metilciclopropilo;
 30 4-((5-(4-(3-Cloropropilsulfonil)piperazin-1-il)pirazin-2-iloxi)metil)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo;
 4-((5-(4-(3-Acetoxipropilsulfonil)piperazin-1-il)pirazin-2-iloxi)metil)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo;
 4-((5-(4-(3-Aminopropilsulfonil)piperazin-1-il)pirazin-2-iloxi)metil)piperidin-1-carboxilato de 1-metilciclopropilo;
 4-((5-(4-(2-Etoxi)etilsulfonil)piperazin-1-il)pirazin-2-iloxi)metil)piperidin-1-carboxilato de 1-metilciclopropilo;
 4-((5-(4-(3-(Pirrolidin-1-il)propilsulfonil)piperazin-1-il)pirazin-2-iloxi)metil)piperidin-1-carboxilato de 1-metilciclopropilo;
 35 4-((5-(4-(3-(2-Metil-1H-imidazol-1-il)propilsulfonil)piperazin-1-il)pirazin-2-iloxi)metil)piperidin-1-carboxilato de
 1-metilciclopropilo;
 4-((5-(4-(3-(Dimetilamino)propilsulfonil)piperazin-1-il)pirazin-2-iloxi)metil)piperidin-1-carboxilato de 1-metilciclopropilo;
 4-((5-(4-(Propilsulfonil)piperazin-1-il)pirazin-2-iloxi)metil)piperidin-1-carboxilato de 1-metilciclopropilo;
 4-((5-(4-(Etilsulfonil)piperazin-1-il)pirazin-2-iloxi)metil)piperidin-1-carboxilato de 1-metilciclopropilo;
 4-((5-(4-(Isopropilsulfonil)piperazin-1-il)pirazin-2-iloxi)metil)piperidin-1-carboxilato de 1-metilciclopropilo;
 40 4-((5-(4-(isobutilsulfonil)piperazin-1-il)pirazin-2-iloxi)metil)piperidin-1-carboxilato de 1-metilciclopropilo;
 4-((5-(4-(sec-butilsulfonil)piperazin-1-il)pirazin-2-iloxi)metil)piperidin-1-carboxilato de 1-metilciclopropilo;
 4-((5-(4-(3-acetoxi-2,2-dimetilpropilsulfonil)piperazin-1-il)pirazin-2-iloxi)metil)piperidin-1-carboxilato de
 1-metilciclopropilo;
 4-((5-(4-(3-Hidroxi-2,2-dimetilpropilsulfonil)piperazin-1-il)pirazin-2-iloxi)metil)piperidin-1-carboxilato de
 45 1-metilciclopropilo;
 4-((5-(4-(2-(Piridin-3-il)etilsulfonil)piperazin-1-il)pirazin-2-iloxi)metil)piperidin-1-carboxilato de 1-metilciclopropilo;
 4-((5-(4-(2-(Piridin-4-il)etilsulfonil)piperazin-1-il)pirazin-2-iloxi)metil)piperidin-1-carboxilato de 1-metilciclopropilo;
 4-((5-(4-(sulfamoil)piperazin-1-il)pirazin-2-iloxi)metil)piperidin-1-carboxilato de 1-metilciclopropilo;
 4-((5-(4-(Morfolinosulfonil)piperazin-1-il)pirazin-2-iloxi)metil)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo;
 50 4-((6-(4-(etilsulfonil)piperazin-1-il)piridin-3-iloxi)metil)piperidin-1-carboxilato de 1-metilciclopropilo;
 55 4-((6-(4-(Etilsulfonil)piperazin-1-il)piridin-3-iloxi)metil)piperidin-1-carboxilato de 1-metilciclopropilo;
 4-((5-Fluoro-6-(4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)piridin-3-iloxi)metil)piperidin-1-carboxilato de 1-metilciclopropilo;
 4-((5-(4-(Metilsulfonil)-2-oxopiperazin-1-il)pirazin-2-iloxi)metil)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo;
 4-((5-(4-(Metilsulfonil)-2-oxopiperazin-1-il)pirazin-2-iloxi)metil)piperidin-1-carboxilato de 1-metilciclopropilo;
 4-((5-(2-oxo-4-(Propilsulfonil)piperazin-1-il)pirazin-2-iloxi)metil)piperidin-1-carboxilato de 1-metilciclopropilo;
 60 4-((5-(4-(Isopropilsulfonil)-2-oxopiperazin-1-il)pirazin-3-iloxi)metil)piperidin-1-carboxilato de 1-metilciclopropilo;
 4-((5-(4-(Isopropilsulfonil)-2-oxopiperazin-1-il)pirazin-2-iloxi)metil)piperidin-1-carboxilato de 1-metilciclopropilo;
 4-((6-(2-Oxo-4-(propilsulfonil)piperazin-1-il)piridin-3-iloxi)metil)piperidin-1-carboxilato de 1-metilciclopropilo;
 4-((6-(4-(isopropilsulfonil)-2-oxopiperazin-1-il)piridin-3-iloxi)metil)piperidin-1-carboxilato de 1-metilciclopropilo;
 1-(5-((1-(5-Etilpirimidin-2-il)piperidin-4-il)metoxi)pirazin-2-il)-4-(metilsulfonil)piperazin-2-ona;
 65 1-(5-((1-(5-Etilpirimidin-2-il)piperidin-4-il)metoxi)piridin-2-il)-4-(metilsulfonil)piperazin-2-ona;
 4-((2,6-difluoro-4-(1-(metilsulfonil)piperidin-4-il)fenoxi)metil)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo;

- 4-((2-Metil-4-(1-(metilsulfonil)piperidin-4-il)fenoxi)metil)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo;
4-((3-Metoxi-4-(1-(metilsulfonil)piperidin-4-il)fenoxi)metil)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo;
4-((2,6-Dimetil-4-(1-(metilsulfonil)piperidin-4-il)fenoxi)metil)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo;
4-((2,5-Dimetil-4-(1-(metilsulfonil)piperidin-4-il)fenoxi)metil)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo;
5 4-((2-(Metoxicarbonil)-4-(1-(metilsulfonil)piperidin-4-il)fenoxi)metil)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo;
4-((2-cloro-4-(1-(metilsulfonil)piperidin-4-il)fenoxi)metil)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo;
4-((3-Metil-4-(1-(metilsulfonil)piperidin-4-il)fenoxi)metil)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo;
4-((2,3-Dimetil-4-(1-(metilsulfonil)piperidin-4-il)fenoxi)metil)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo;
4-((2-Fluoro-4-(1-(metilsulfonil)piperidin-4-il)fenoxi)metil)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo;
10 4-((4-(1-(Metilsulfonil)piperidin-4-il)-2-(trifluorometil)fenoxi)metil)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo;
2-(4-((2,6-Difluoro-4-(1-(metilsulfonil)piperidin-4-il)fenoxi)metil)piperidin-1-il)-5-etilpirimidina;
4-((2,6-Difluoro-4-(1-(metilsulfonil)piperidin-4-il)fenoxi)metil)piperidin-1-carboxilato de 1-metil-ciclopropilo;
Acetato de 3-(4-(4-((1-(5-etilpirimidin-2-il)piperidin-4-il)metoxi)-3,5-difluorofenil)piperidin-1-ilsulfonil)propilo;
4-((4-(1-(3-Acetoxipropilsulfonil)piperidin-4-il)-2,6-difluorofenil)metil)piperidin-1-carboxilato de 1-metilciclopropilo;
15 3-(4-(4-((1-(5-Etilpirimidin-2-il)piperidin-4-il)metoxi)-3,5-difluorofenil)piperidin-1-ilsulfonil)propan-1-ol;
4-((2,6-Difluoro-4-(1-(3-hidroxipropilsulfonil)piperidin-4-il)fenoxi)metil)piperidin-1-carboxilato de 1-metilciclopropilo;
4-((5-(1,2,3,6-Tetrahidro-1-metanosulfonilpiridin-4-il)pirazin-2-iloxi)metil)piperidin-1-carboxilato de isopropilo;
4-((6-(1,2,3,6-Tetrahidro-1-metanosulfonilpiridin-4-il)piridin-3-iloxi)metil)piperidin-1-carboxilato de 1-metilciclopropilo;
4-(2-(6-(1,2,3,6-Tetrahidro-1-metanosulfonilpiridin-4-il)piridin-3-iloxi)etil)piperidin-1-carboxilato de isopropilo;
20 2-(4-((5-(1,2,3,6-Tetrahidro-1-metanosulfonilpiridin-4-il)pirazin-2-iloxi)metil)piperidin-1-il)-5-etilpirimidina;
2-(4-((6-(1,2,3,6-Tetrahidro-1-metanosulfonilpiridin-4-il)piridin-3-iloxi)metil)piperidin-1-il)-5-etilpirimidina;
2-((1-(5-Etilpirimidin-2-il)piperidin-4-il)metoxi)-5-(1-metanosulfonilpiperidin-4-il)pirazina;
2-(4-((6-(1-Metanosulfonilpiperidin-4-il)piridin-3-iloxi)metil)piperidin-1-il)-5-etilpirimidina;
3-(1-(5-Etilpirimidin-2-il)piperidin-4-il)metoxi)-6-(1-metanosulfonilpiperidin-4-il)piridazina;
25 2-(4-((5-(1-Metanosulfonilpiperidin-4-il)piridin-2-iloxi)metil)piperidin-1-il)-5-etilpirimidina;
4-(4-(1-(Metilsulfonil)piperidin-4-il)fenil)piperazin-1,4-dicarboxilato de 1-*terc*-butilo;
N-((1-(5-Etilpirimidin-2-il)piperidin-4-il)metil)-4-(1-(metilsulfonil)piperidin-4-il)anilina;
N-((1-(5-Etilpirimidin-2-il)piperidin-4-il)metil)-N-metil-4-(1-(metilsulfonil)piperidin-4-il)anilina;
Ácido 4-(4-((1-(5-fluoropirimidin-2-il)piperidin-4-il)metoxi)fenil)-1-(metilsulfonil)piperidin-4-carboxílico;
30 ácido
2-[(2-(4-[5-((1-[(1-metilciclopropoxi)carbonil]piperidin-4-il)metoxi)pirazin-2-il]-3-oxopiperazin-1-sulfonil)etil)amino]acético;
4-[[5-(4-[(2-carbamimidamidoetano)sulfonil]-2-oxopiperazin-1-il]pirazin-2-il)oxi]metil]piperidin-1-carboxilato de 1-metilciclopropilo;
35 4-[[5-(4-[(3-metil-3-nitrobutano)sulfonil]-2-oxopiperazin-1-il]pirazin-2-il)oxi]metil]piperidin-1-carboxilato de 1-metilciclopropilo;
4-[[5-(4-(1-bencilpirrolidin-3-sulfonil)-2-oxopiperazin-1-il]pirazin-2-il)oxi]metil]piperidin-1-carboxilato de 1-metilciclopropilo;
4-[[5-(4-[(carbamoilmetano)sulfonil]-2-oxo-piperazin-1-il]pirazin-2-il)oxi]metil]piperidin-1-carboxilato de 1-metilciclopropilo;
40 4-[[5-(4-[(1-carbamoil-1-metil-etano)sulfonil]-2-oxopiperazin-1-il]pirazin-2-il)oxi]metil]piperidin-1-carboxilato de 1-metilciclopropilo;
4-[[5-(2-oxo-4-[[2-(pirrolidin-1-il)etano]sulfonil]piperazin-1-il]pirazin-2-il)oxi]metil]piperidin-1-carboxilato de 1-metilciclopropilo;
45 4-[[5-(4-[[2-(morfolin-4-il)etano]sulfonil]-2-oxopiperazin-1-il]pirazin-2-il)oxi]metil]piperidin-1-carboxilato de 1-metilciclopropilo;
4-[[5-(4-[[3-(Dimetilamino)propano]sulfonil]-2-oxopiperazin-1-il]pirazin-2-il)oxi]metil]piperidin-1-carboxilato de 1-metilciclopropilo;
4-[[5-(4-[[2-(1,3-Dioxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)etano]sulfonil]-2-oxopiperazin-1-il]pirazin-2-il)oxi]metil]piperidin-1-carboxilato de 1-metilciclopropilo;
50 4-[[5-(4-[[dimetilcarbamoil]metano]sulfonil]-2-oxopiperazin-1-il]pirazin-2-il)oxi]metil]piperidin-1-carboxilato de 1-metilciclopropilo;
4-[[5-(4-[1-(2-Metilpropil)pirrolidin-3-sulfonil]-2-oxopiperazin-1-il]pirazin-3-il)oxi]metil]piperidin-1-carboxilato de 1-metilciclopropilo;
55 4-[[5-(2-Oxo-4-[[3-(1H-pirazol-1-il)propano]sulfonil]piperazin-1-il]pirazin-2-il)oxi]metil]piperidin-1-carboxilato de 1-metilciclopropilo;
4-[[5-(2-Oxo-4-(pirrolidin-3-sulfonil)piperazin-1-il]pirazin-2-il)oxi]metil]piperidin-1-carboxilato de 1-metilciclopropilo;
4-[[5-(4-[[2-amino-2-metilpropano]sulfonil]-2-oxopiperazin-1-il]pirazin-2-il)oxi]metil]piperidin-1-carboxilato de 1-metilciclopropilo;
60 4-[[5-(4-[[1-metilpirrolidin-3-il]metano]sulfonil]-2-oxopiperazin-1-il]pirazin-2-il)oxi]metil]piperidin-1-carboxilato de 1-metilciclopropilo;
4-[[5-(4-[[2-(azetidín-1-il)etano]sulfonil]-2-oxopiperazin-1-il]pirazin-2-il)oxi]metil]piperidin-1-carboxilato de 1-metilciclopropilo;
4-[[5-(2-Oxo-4-[[2-(1H-pirazol-1-il)etano]sulfonil]piperazin-1-il]pirazin-2-il)oxi]metil]piperidin-1-carboxilato de 1-metilciclopropilo;
65 4-[[5-(4-(1-metilpirrolidin-3-sulfonil)-2-oxopiperazin-1-il]pirazin-2-il)oxi]metil]piperidin-1-carboxilato de

- 1-metilciclopropilo;
 4-([5-(4-([1-(dimetilcarbamoil)-1-metiletano]sulfonil)-2-oxopiperazin-1-il)pirazin-2-il]oxi)metil)piperidin-1-carboxilato de 1-metilciclopropilo;
 4-([5-(4-([2-(3,3-Difluoroazetidin-1-il)etano]sulfonil)-2-oxopiperazin-1-il)pirazin-2-il]oxi)metil)piperidin-1-carboxilato de 1-metilciclopropilo;
 4-([5-(4-([3-(Dimetilamino)-3-metilbutano]sulfonil)-2-oxopiperazin-1-il)pirazin-2-il]oxi)metil)piperidin-1-carboxilato de 1-metilciclopropilo;
 4-([5-(4-([2-(*terc*-Butoxi)-2-oxoetil]amino)etano]sulfonil)-2-oxopiperazin-1-il)pirazin-2-il]oxi)metil)piperidin-1-carboxilato de 1-metilciclopropilo;
 4-([5-(4-([Azetidin-3-sulfonil]-2-oxopiperazin-1-il)pirazin-2-il]oxi)metil)piperidin-1-carboxilato de 1-metilciclopropilo;
 4-([5-(4-([3-(3,3-Difluoroazetidin-1-il)propano]sulfonil)-2-oxopiperazin-1-il)pirazin-2-il]oxi)metil)piperidin-1-carboxilato de 1-metilciclopropilo;
 4-([5-(4-([3-(Azetidin-1-il)propano]sulfonil)-2-oxopiperazin-1-il)pirazin-2-il]oxi)metil)piperidin-1-carboxilato de 1-metilciclopropilo;
 4-([5-(2-Oxo-4-([3S]-pirrolidin-3-sulfonil)piperazin-1-il)pirazin-2-il]oxi)metil)piperidin-1-carboxilato de 1-metilciclopropilo;
 4-([5-(4-([3S]-1-Metilpirrolidin-3-sulfonil)piperazin-1-il)pirazin-2-il]oxi)metil)piperidin-1-carboxilato de 1-metilciclopropilo;
 4-([5-(4-([3R]-1-Metilpirrolidin-3-sulfonil)piperazin-1-il)pirazin-3-il]oxi)metil)piperidin-1-carboxilato de 1-metilciclopropilo;
 4-([5-(4-([3S]-Pirrolidin-3-sulfonil)piperazin-1-il)pirazin-2-il]oxi)metil)piperidin-1-carboxilato de 1-metilciclopropilo;
 4-([5-(4-([3R]-Pirrolidin-3-sulfonil)piperazin-1-il)pirazin-2-il]oxi)metil)piperidin-1-carboxilato de 1-metilciclopropilo;
 4-([5-(4-([Azetidin-3-sulfonil]piperazin-1-il)pirazin-2-il]oxi)metil)piperidin-1-carboxilato de 1-metilciclopropilo;
 4-([5-(2-Oxo-4-([pirrolidin-3-ilmetano]sulfonil)piperazin-1-il)pirazin-2-il]oxi)metil)piperidin-1-carboxilato de 1-metilciclopropilo;
 4-([5-(4-(1-Hidroxil-2-metilpropano-2-sulfonil)piperazin-1-il)pirazin-2-il]oxi)metil)piperidin-1-carboxilato de 1-metilciclopropilo;
 4-([5-(4-([2-Hidroxietano]sulfonil)piperazin-1-il)pirazin-2-il]oxi)metil)piperidin-1-carboxilato de 1-metilciclopropilo;
 4-([5-(4-([Azetidil-3-ilmetano]sulfonil)piperazin-1-il)pirazin-2-il]oxi)metil)piperidin-1-carboxilato de 1-metilciclopropilo;
 4-([5-(4-([1-Metilpirrolidin-2-il]metano]sulfonil)-2-oxopiperazin-1-il)pirazin-2-il]oxi)metil)piperidin-1-carboxilato de 1-metilciclopropilo;
 4-([5-(2-Oxo-4-([3R]-pirrolidin-3-sulfonil)piperazin-1-il)pirazin-2-il]oxi)metil)piperidin-1-carboxilato de 1-metilciclopropilo;
 4-([5-(4-(1-Metilazetidil-3-sulfonil)piperazin-1-il)pirazin-2-il]oxi)metil)piperidin-1-carboxilato de 1-metilciclopropilo;
 4-([5-(4-(1-metilazetidil-3-sulfonil)-2-oxopiperazin-1-il)pirazin-2-il]oxi)metil)piperidin-1-carboxilato de 1-metilciclopropilo;
 4-([5-(4-([1-metilazetidil-3-il]metano]sulfonil)-2-oxopiperazin-1-il)pirazin-2-il]oxi)metil)piperidin-1-carboxilato de 1-metilciclopropilo;
 4-([5-(4-([1-Metilazetidil-3-il]metano]sulfonil)piperazin-1-il)pirazin-2-il]oxi)metil)piperidin-1-carboxilato de 1-metilciclopropilo;
 4-([5-(4-([3-(3S,4S)-3,4-dihidroxipirrolidin-1-il]propano]sulfonil)-2-oxopiperazin-1-il)pirazin-3-il]oxi)metil)piperidin-1-carboxilato de 1-metilciclopropilo;
 4-([5-(4-([2-([3S,4S)-3,4-Dihidroxipirrolidin-1-il]etano]sulfonil)-2-oxopiperazin-1-il)pirazin-2-il]oxi)metil)piperidin-1-carboxilato de 1-metilciclopropilo;
 4-([5-(4-([Azetidil-3-ilmetano]sulfonil)-2-oxopiperazin-1-il)pirazin-2-il]oxi)metil)piperidin-1-carboxilato de 1-metilciclopropilo;
 4-([5-(2-Oxo-4-([pirrolidin-2-ilmetano]sulfonil)piperazin-1-il)pirazin-2-il]oxi)metil)piperidin-1-carboxilato de 1-metilciclopropilo;
 4-([5-(4-([3-Aminopropano]sulfonil)-2-oxopiperazin-1-il)pirazin-2-il]oxi)metil)piperidin-1-carboxilato de 1-metilciclopropilo;
 4-([5-(4-([2-aminoetano]sulfonil)-2-oxopiperazin-1-il)pirazin-2-il]oxi)metil)piperidin-1-carboxilato de 1-metilciclopropilo;
 4-([5-(3-Metanosulfonamidoazetidil-1-il)pirazin-2-il]oxi)metil)piperidin-1-carboxilato de 1-metilciclopropilo;
 4-([5-(4-([2-(dimetilamino)etano]sulfonil)-2-oxopiperazin-1-il)pirazin-2-il]oxi)metil)piperidin-1-carboxilato de 1-metilciclopropilo;
 4-([5-(2-oxo-4-([3-(pirrolidin-1-il)propano]sulfonil)piperazin-1-il)pirazin-2-il]oxi)metil)piperidin-1-carboxilato de 1-metilciclopropilo;
 4-([5-(4-([3-(morfolin-4-il)propano]sulfonil)-2-oxopiperazin-1-il)pirazin-2-il]oxi)metil)piperidin-1-carboxilato de 1-metilciclopropilo;
 4-([5-(4-([3-metiloxetan-3-il]metano]sulfonil)piperazin-1-il)pirazin-2-il]oxi)metil)piperidin-1-carboxilato de 1-metilciclopropilo;
 4-([5-(4-([3-(acetiloxi)propano]sulfonil)-2-oxopiperazin-1-il)pirazin-2-il]oxi)metil)piperidin-1-carboxilato de 1-metilciclopropilo;
 4-([5-(4-([3,3,3-trifluoropropano]sulfonil)piperazin-1-il)pirazin-2-il]oxi)metil)piperidin-1-carboxilato de 1-metilciclopropilo;
 4-([5-(2E)-2-(hidroxiimino)-4-metanosulfonilpiperazin-1-il]pirazin-2-il]oxi)metil)piperidin-1-carboxilato de 1-metilciclopropilo;

- 4-[[5-4-[(3-cloropropano)sulfonil]-2-oxopiperazin-1-il]pirazin-2-il]oxi]metil]piperidin-1-carboxilato de 1-metilciclopropilo;
- 4-[[5-4-[(3-hidroxiopropano)sulfonil]-2-oxopiperazin-1-il]pirazin-2-il]oxi]metil]piperidin-1-carboxilato de 1-metilciclopropilo;
- 5 4-[[5-4-[(1-dimetilamino)ciclopropil]metano]sulfonil]-2-oxopiperazin-1-il]pirazin-2-il]oxi]metil]piperidin-1-carboxilato de 1-metilciclopropilo;
- 4-[[5-4-[(1-Dimetilamino)ciclopropil]metano]sulfonil]piperazin-1-il]pirazin-2-il]oxi]metil]piperidin-1-carboxilato de 1-metilciclopropilo;
- 10 4-[[5-4-[(3-hidroxi-3-metilbutano)sulfonil]piperazin-1-il]pirazin-2-il]oxi]metil]piperidin-1-carboxilato de 1-metilciclopropilo;
- 4-[[5-4-[(2-oxo-4-[(3R)-oxolano-3-sulfonil]piperazin-1-il]pirazin-2-il]oxi]metil]piperidin-1-carboxilato de 1-metilciclopropilo;
- 4-[[5-4-[(2-oxo-4-[(3S)-oxolano-3-sulfonil]piperazin-1-il]pirazin-2-il]oxi]metil]piperidin-1-carboxilato de 1-metilciclopropilo;
- 15 4-[[5-4-[(3-Acetiloxi)-3-metilbutano]sulfonil]piperazin-1-il]pirazin-2-il]oxi]metil]piperidin-1-carboxilato de 1-metilciclopropilo;
- 4-[[6-4-[(1-Azetidin-1-il)ciclopropil]metano]sulfonil]piperazin-1-il]piridin-3-il]oxi]metil]piperidin-1-carboxilato de 1-metilciclopropilo;
- 20 4-[[5-4-[(1-bencilamino)ciclopropil]metano]sulfonil]piperazin-1-il]pirazin-2-il]oxi]metil]piperidin-1-carboxilato de 1-metilciclopropilo;
- 4-[[5-4-[(1-azetidin-1-il)ciclopropil]metano]sulfonil]piperazin-1-il]pirazin-2-il]oxi]metil]piperidin-1-carboxilato de 1-metilciclopropilo;
- 4-[[5-4-[(1-hidroxiciclopropil]metano]sulfonil]piperazin-1-il]pirazin-2-il]oxi]metil]piperidin-1-carboxilato de 1-metilciclopropilo;
- 25 4-[[5-4-[(2-(1-hidroxiciclopropil)etano]sulfonil]piperazin-1-il]pirazin-2-il]oxi]metil]piperidin-1-carboxilato de 1-metilciclopropilo;
- 4-[[5-4-[(2-(1-acetiloxi)ciclopropil]etano]sulfonil]piperazin-1-il]pirazin-2-il]oxi]metil]piperidin-1-carboxilato de 1-metilciclopropilo;
- 30 4-[[5-4-[(1-Benziloxi)ciclopropil]metano]sulfonil]piperazin-1-il]pirazin-2-il]oxi]metil]piperidin-1-carboxilato de 1-metilciclopropilo;
- 4-[[5-4-[(1-Aminociclopropil]metano]sulfonil]piperazin-1-il]pirazin-2-il]oxi]metil]piperidin-1-carboxilato de 1-metilciclopropilo;
- 4-[[5-4-[(2-(1-Hidroxiciclopropil)etano]sulfonil]-2-oxopiperazin-1-il]pirazin-2-il]oxi]metil]piperidin-1-carboxilato de 1-metilciclopropilo;
- 35 4-{2,6-Difluoro-4-[3-(N-metilmetanosulfonamido)azetidin-1-il]fenoximetil]piperidin-1-carboxilato de 1-metilciclopropilo;
- 4-{2,6-Difluoro-4-(3-metanosulfona-midoazetidin-1-il]fenoximetil]piperidin-1-carboxilato de 1-metilciclopropilo;
- 4-{2,6-Difluoro-4-[3-(2-metilpropano-1-sulfonamido)azetidin-1-il]fenoximetil]piperidin-1-carboxilato de 1-metilciclopropilo;
- 4-4-[3-(N,2-dimetilpropano-1-sulfonamido)azetidin-1-il]-2,6-difluorofenoximetil]piperidin-1-carboxilato de 1-metilciclopropilo;
- 40 5-etil-2-[4-[(2-metanosulfonil-1H,2H,3H,4H-pirazino[1,2-a]indol-8-il]oxi]metil]piperidin-1-il]pirimidina;
- 11-[[1-(5-etilpirimidin-2-il)piperidin-4-il]oxi]-5-metanosulfonil-8-oxa-5-azatriciclo[7.4.0.0{2,7}]trideca-1(13),2(7),9,11-tetraeno;
- 11-[[1-(5-etilpirimidin-2-il)piperidin-4-il]metoxi]-5-metanosulfonil-8-oxa-5-azatriciclo[7.4.0.0{2,7}]trideca-1(13),2(7),9,11-tetraeno;
- 45 4-[[2-Metanosulfonil-1H,2H,3H,4H-pirazino[1,2-a]indol-8-il]oxi]metil]piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo;
- 4-[[2-Metanosulfonil-1H,2H,3H,4H-pirazino[1,2-a]indol-8-il]oxi]metil]piperidin-1-carboxilato de 1-metilciclopropilo;
- 4-{3-[3-(1-Metanosulfonilpiperidin-4-il)fenoxi]propil]piperidin-1-carboxilato de propan-2-ilo;
- 4-{2-[3-(1-Metanosulfonilpiperidin-4-il)fenoxi]etil]piperidin-1-carboxilato de propan-2-ilo;
- 50 4-[3-(1-Metanosulfonilpiperidin-4-il)fenoximetil]piperidin-1-carboxilato de propan-2-ilo;
- 4-[3-[3-(1-Metanosulfonil-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)fenoxi]propil]piperidin-1-carboxilato de propan-2-ilo;
- 4-[[5-4-(4-metanosulfonil-2-sulfanilidenopiperazin-1-il]pirazin-2-il]oxi]metil]piperidin-1-carboxilato de 1-metilciclopropilo;
- (3S,4S)-3-hidroxi-4-[[6-4-[(2-metilpropano)sulfonil]piperazin-1-il]piridin-3-il]oxi]metil]piperidin-1-carboxilato de 1-metilciclopropilo;
- 55 (3R,4S)-3-hidroxi-4-[[6-4-[(2-metilpropano)sulfonil]piperazin-1-il]piridin-3-il]oxi]metil]piperidin-1-carboxilato de 1-metilciclopropilo;
- 4-hidroxi-4-[[6-4-[(2-metilpropano)sulfonil]piperazin-1-il]piridin-3-il]oxi]metil]piperidin-1-carboxilato de 1-metilciclopropilo;
- 4-[[6-4-[(2-hidroxi-2-metilpropano)sulfonil]piperazin-1-il]piridin-3-il]oxi]metil]piperidin-1-carboxilato de 1-metilciclopropilo;
- 60 (3S,4R)-3-metoxi-4-[[6-4-[(2-metilpropano)sulfonil]piperazin-1-il]piridin-3-il]oxi]metil]piperidin-1-carboxilato de 1-metilciclopropilo;
- 4-[[5-4-[(3-(3,3-Difluoroazetidin-1-il)propano]sulfonil]piperazin-1-il]pirazin-2-il]oxi]metil]piperidin-1-carboxilato de 1-metilciclopropilo;
- 65 4-[[5-4-[(3-(azetidin-1-il)propano]sulfonil]piperazin-1-il]pirazin-2-il]oxi]metil]piperidin-1-carboxilato de 1-metilciclopropilo;

4-[[5-(4-[(3-metoxipropano)sulfonyl]piperazin-1-il)pirazin-2-il]oxi]metil]piperidin-1-carboxilato de 1-metilciclopropilo;
 4-[[6-(4-[(3-cloropropano)sulfonyl]-2-oxopiperazin-1-il)piridin-3-il]oxi]metil]piperidin-1-carboxilato de
 1-metilciclopropilo;
 4-[[5-(4-[(2-(azetidín-1-il)etano)sulfonyl]piperazin-1-il)pirazin-2-il]oxi]metil]piperidin-1-carboxilato de 1-
 5 metilciclopropilo;
 4-[[6-(4-[(3-(Azetidín-1-il)propano)sulfonyl] piperazin-1-il)piridin-3-il]oxi]metil]piperidin-1-carboxilato de
 1-metilciclopropilo;
 4-[[5-(4-(Pirrolidin-3-sulfonyl)piperazin-1-il)pirazin-2-il]oxi]metil]piperidin-1-carboxilato de 1-metilciclopropilo;
 4-[[5-(4-[(2-(3,3-Difluoroazetidín-1-il)etano)sulfonyl]piperazin-1-il)pirazin-2-il]oxi]metil]piperidin-1-carboxilato de
 10 1-metilciclopropilo;
 4-[[6-(4-[(3-Hidroxiopropano)sulfonyl]-2-oxopiperazin-1-il)piridin-3-il]oxi]metil]piperidin-1-carboxilato de
 1-metilciclopropilo;
 4-[[6-(4-[(3-(Azetidín-1-il)propano)sulfonyl]-2-oxopiperazin-1-il)piridin-3-il]oxi]metil]piperidin-1-carboxilato de
 1-metilciclopropilo;
 15 4-[2,6-Difluoro-4-(4-metanosulfonyl-2-oxopiperazin-1-il)fenoximetil]piperidin-1-carboxilato de 1-metilciclopropilo; y
 4-[[5-(4-(oxetano-3-sulfonyl)-2-oxopiperazin-1-il)pirazin-2-il]oxi]metil]piperidin-1-carboxilato de 1-metilciclopropilo.

En los ejemplos y tablas se detallan compuestos adicionales de la invención, más adelante.

20 La presente invención incluye todos los compuestos marcados isotópicamente farmacéuticamente aceptables de la
 invención, es decir, compuestos de la fórmula (I), en la que uno o más de los átomos están reemplazados por átomos
 que tienen el mismo número atómico, pero una masa atómica o número másico diferente de la masa atómica o número
 másico que se encuentra normalmente en la naturaleza. Los ejemplos de isótopos adecuados para su inclusión en los
 25 compuestos de la invención comprenden isótopos de hidrógeno, tales como ^2H y ^3H , carbono, tales como ^{11}C , ^{13}C y
 ^{14}C , cloro, tal como ^{36}Cl , flúor, tal como ^{18}F , yodo, tal como ^{123}I y ^{125}I , nitrógeno, tal como ^{13}N y ^{15}N , oxígeno, tal como
 ^{15}O , ^{17}O y ^{18}O , fósforo, tal como ^{32}P , y azufre, tal como ^{35}S .

30 Determinados compuestos marcados isotópicamente de la fórmula (I), por ejemplo, los que incorporan un isótopo
 radioactivo, son útiles en estudios de la distribución en tejidos del fármaco o sustrato. Los isótopos de tritio radioactivo,
 es decir, ^3H , y carbono-14, es decir, ^{14}C , son particularmente útiles para este propósito a la vista de su facilidad de
 incorporación y medios de detección disponibles. La sustitución con isótopos más pesados tales como deuterio, es
 decir, ^2H , puede proporcionar determinadas ventajas terapéuticas que dan como resultado mayor estabilidad
 metabólica, por ejemplo, una mayor semivida *in vivo* o necesidad de una dosificación inferior, y por tanto pueden
 35 preferirse en algunas circunstancias.

La sustitución con isótopos que emiten positrones, tales como ^{11}C , ^{18}F , ^{15}O y ^{13}N , puede ser útil en estudios de
 Tomografía de Emisión de Positrones (PET) para examinar la ocupación del receptor de sustrato.

40 Generalmente, pueden prepararse compuestos isotópicamente marcados de la presente invención por técnicas
 convencionales conocidas para los expertos en la materia o por procedimientos análogos a los descritos en los
 Ejemplos y Preparaciones adjuntas usando unos reactivos marcados isotópicamente adecuados en lugar del reactivo
 sin marcar empleado previamente.

45 **Farmacología y utilidad**

Los compuestos de la invención modulan la actividad de GPR119 y, como tales, son útiles para tratar enfermedades o
 trastornos en los que la actividad de GPR119 contribuya a la patología y/o sintomatología de la enfermedad. Esta
 invención proporciona además compuestos de esta invención para su uso en la preparación de medicamentos para el
 50 tratamiento de enfermedades o trastornos en los que la actividad de GPR119 contribuya a la patología y/o
 sintomatología de la enfermedad.

Las patologías resultantes de la diabetes Tipo II son señalización impedida de la insulina en sus tejidos diana y fallo de
 las células productoras de insulina del páncreas para secretar una cantidad adecuada de insulina en respuesta a una
 55 señal de hiperglucemia. Las terapias actuales para tratar ésta última incluyen inhibidores del canal de potasio
 dependientes de ATP de células β para suscitar la liberación de reservas endógenas de insulina, o la administración de
 insulina exógena. Ninguno de estos logra una normalización precisa de los niveles de glucosa en sangre y ambas
 causan riesgo de inducir hipoglucemia. Por estos motivos, ha habido un interés intenso en el desarrollo de productos
 farmacéuticos que funcionen en una acción dependiente de glucosa, es decir, potenciadores de la señalización de
 glucosa. Los sistemas de señalización fisiológicos que funcionan de este modo están bien caracterizados e incluyen
 60 los péptidos del intestino GLP-1, GIP y PACAP. Estas hormonas actúan a través de su receptor cognato acoplado a
 proteína G para estimular la producción de AMPc en las células β pancreáticas. El AMPc aumentado no parece dar
 como resultado la estimulación de liberación de insulina durante el ayuno o estado preprandial. Sin embargo, una serie
 de dianas bioquímicas de la señalización de AMPc, incluyendo el canal de potasio dependiente de ATP, canales de
 potasio dependientes de voltaje y la maquinaria de exocitosis, se modifican de tal forma que la respuesta secretoria de
 65 insulina a un estímulo de glucosa posprandial se encuentra potenciado de manera notable. Por consiguiente, los
 agonistas novedosos de GPCR de células β , incluyendo GPR119, también pueden estimular la liberación de insulina

endógena y por consiguiente promover la normoglucemia en la diabetes Tipo II. También está establecido que el AMPc, por ejemplo como resultado de la estimulación de GLP-1, promueve la proliferación de células β , inhibe la muerte de células β y por lo tanto mejora la masa de los islotes. Este efecto positivo en la masa de células β se espera que sea beneficioso tanto en la diabetes Tipo II, donde se produce insulina en cantidad insuficiente, y diabetes Tipo I, donde las células β se destruyen por una respuesta autoinmune inadecuada.

Algunos GPCR de células β , incluyendo GPR119, también están presentes en el hipotálamo donde modulan el hambre, la saciedad, la disminución de ingesta de comida, controlando o disminuyendo el peso y gasto de energía. De este modo, dada su función en el circuito hipotalámico, los agonistas o agonistas inversos de estos receptores pueden mitigar el hambre, promover la saciedad y por tanto modular el peso.

También está bien establecido que las enfermedades metabólicas ejercen una influencia negativa en otros sistemas fisiológicos. Por tanto, a menudo sucede el desarrollo conjunto de múltiples estados de enfermedad (por ejemplo, diabetes Tipo I, diabetes Tipo II, tolerancia a la glucosa inadecuada, resistencia a la insulina, hiperglucemia, hiperlipidemia, hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia, dislipidemia, obesidad o enfermedad cardiovascular en el "Síndrome X") o enfermedades secundarias que suceden claramente de manera secundaria a la diabetes (por ejemplo, enfermedad renal, neuropatía periférica). Por tanto, se espera que el tratamiento efectivo de la afección diabética sea a su vez beneficioso para dichos estados de enfermedad asociados.

Los compuestos de la presente invención pueden usarse para el tratamiento de una enfermedad metabólica y/o un trastorno relacionado con el metabolismo en un individuo que comprende administrar al individuo que necesite dicho tratamiento una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la invención o una composición farmacéutica del mismo. Las enfermedades metabólicas y trastornos asociados con el metabolismo se seleccionan de hiperlipidemia, diabetes Tipo 1, diabetes mellitus Tipo 2, diabetes Tipo 1 idiopática (Tipo Ib), diabetes autoinmune latente en adultos (LADA), diabetes Tipo 2 de aparición temprana (EOD), diabetes atípica de aparición en jóvenes (YOAD), diabetes de los jóvenes de aparición en la madurez (MODY), diabetes relacionada con la malnutrición, diabetes gestacional, enfermedad coronaria, ictus isquémico, restenosis después de angioplastia, enfermedad vascular periférica, claudicación intermitente, infarto de miocardio (por ejemplo, necrosis y apoptosis), dislipidemia, lipemia post-prandial, afecciones de tolerancia impedida a la glucosa (IGT), afecciones de glucosa en plasma en ayuno impedida, acidosis metabólica, cetosis, artritis, obesidad, osteoporosis, hipertensión, insuficiencia cardíaca congestiva, hipertrofia ventricular izquierda, enfermedad arterial periférica, retinopatía diabética, degeneración macular, cataratas, nefropatía diabética, glomerulosclerosis, fallo renal crónico, neuropatía diabética, síndrome metabólico, síndrome X, síndrome premenstrual, enfermedad coronaria, angina de pecho, trombosis, aterosclerosis, infarto de miocardio, ataques isquémicos transitorios, ictus, restenosis vascular, hiperglucemia, hiperinsulinemia, hipertrigliceridemia, resistencia a la insulina, metabolismo de la glucosa alterado, afecciones de tolerancia impedida a la glucosa en plasma en ayuno impedida, obesidad, disfunción eréctil, trastornos de la piel y tejido conectivo, úlceras del pie y colitis ulcerosa, disfunción endotelial y alteración de la distensibilidad vascular.

Los compuestos de la presente invención pueden proporcionar beneficios terapéuticos de moduladores de la actividad de GPR119 derivados de aumentar los niveles de GIP y PYY. Por ejemplo, neuroprotección, aprendizaje y memoria, convulsiones y neuropatía periférica.

Los agonistas de GLP-1 y del receptor de GLP-1 se han mostrado eficaces para el tratamiento de enfermedades neurodegenerativas y otros trastornos neurológicos. GLP-1 y exendina-4 han mostrado estimular el crecimiento de las neuritas y potenciar la supervivencia celular después de retirar el factor de crecimiento en células PC12. En un modelo de neurodegeneración de roedor, GLP-1 y exendina-4 restauran la actividad del marcador colinérgico en el prosencéfalo basal. La infusión central de GLP-1 y exendina-4 también reduce los niveles de péptido β amiloide en ratones y reduce la cantidad de proteína precursora del amiloide en células PC12 cultivadas. Los agonistas del receptor de GLP-1 han mostrado que potencian el aprendizaje en ratas y los ratones knockout en receptor GLP-1 muestran deficiencias en el comportamiento de aprendizaje. Los ratones knockout también muestran una susceptibilidad aumentada a convulsiones inducidas por cainato que pueden prevenirse mediante la administración de agonistas del receptor de GLP-1. GLP-1 y exendina-4 también han mostrado ser eficaces en el tratamiento de la degeneración del nervio periférico inducida por piridoxina, un modelo experimental de neuropatía sensorial periférica.

El polipéptido insulínotropo dependiente de glucosa (GIP) también ha mostrado tener efectos en la proliferación de células progenitoras del hipocampo y en la potenciación de la coordinación sensoriomotora y el reconocimiento de memoria.

Los compuestos de la presente invención pueden proporcionar beneficios terapéuticos de moduladores de la actividad de GPR119. Por ejemplo, GLP-2 y síndrome del intestino corto (SBS). Varios estudios en animales y de ensayos clínicos han mostrado que GLP-2 es una hormona trófica que juega un papel importante en la adaptación intestinal. Su papel en la regulación de la proliferación celular, apoptosis, y absorción de nutrientes se ha documentado bien. El síndrome del intestino corto se caracteriza por una malabsorción de nutrientes, agua y vitaminas como resultado de una enfermedad o extracción quirúrgica de partes del intestino delgado (por ejemplo, enfermedad de Crohn). Se cree que las terapias que mejoran la adaptación intestinal son beneficiosas en el tratamiento de esta enfermedad. De hecho, los estudios de fase II en pacientes con SBS han mostrado que la teduglutida, un análogo de GLP-2, aumentan

modestamente la absorción de fluidos y nutrientes.

Los compuestos de la presente invención pueden proporcionar beneficios terapéuticos de moduladores de la actividad de GPR119 derivados de aumentar los niveles de GIP y PPY. Por ejemplo, GLP-1, GIP y osteoporosis. GLP-1 ha mostrado que aumenta la secreción y expresión del péptido de calcitonina y del gen relacionado con calcitonina en una línea celular de células C murinas (CA-77). La calcitonina inhibe la resorción ósea por los osteoclastos y promueve la mineralización del hueso esquelético. La osteoporosis es una enfermedad que se caracteriza por una densidad mineral ósea reducida y por tanto, un aumento de calcitonina inducido por GLP-1 puede ser terapéuticamente beneficioso.

Se ha comunicado que GIP está involucrada en la regulación al alza de marcadores de formación de nuevo hueso en osteoblastos incluyendo ARNm de colágeno de tipo I y en el aumento de la densidad mineral ósea. Al igual que GLP-1, se ha mostrado que GIP también inhibe la resorción ósea.

Los compuestos de la presente invención pueden proporcionar beneficios terapéuticos de moduladores de la actividad de GPR119 derivados de aumentar los niveles de GIP y PPY. Por ejemplo, PPY y vaciado gástrico. GPR119 localizada en el polipéptido pancreático (PP) de células de los islotes se ha implicado con la secreción de PPY. Se ha comunicado que PPY tiene efectos profundos en varios procesos fisiológicos incluyendo la modulación del vaciado gástrico y la motilidad gastrointestinal. Estos efectos frenan el proceso digestivo y la captación de nutrientes, y por tanto previenen la elevación postprandial de glucosa en sangre. PPY puede suprimir la captación de alimentos cambiando la expresión de los péptidos de regulación de la alimentación hipotalámicos. Los ratones que sobreexpresan PP mostraron un fenotipo delgado con una captación de alimentos y tasa de vaciado gástrico disminuidas.

De acuerdo con lo anterior, los compuestos de la presente invención pueden usarse para prevenir o mejorar la sintomatología de cualquiera de las enfermedades o trastornos descritos anteriormente en un sujeto que los necesite, que comprende administrar a dicho sujeto una cantidad terapéuticamente efectiva (véase, "*Administración y composiciones farmacéuticas*", a continuación) de un compuesto de la presente invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. Para cualquiera de los usos anteriores, la dosis requerida variará dependiendo del modo de administración, la dolencia concreta a tratar y el efecto deseado.

Administración de las composiciones farmacéuticas

Por lo general, los compuestos de la invención se administrarán en cantidades farmacéuticamente aceptables mediante cualquiera de los modos habituales y aceptables conocidos en la técnica, tanto de forma individual o en combinación con uno o más agentes terapéuticos. Una cantidad terapéuticamente eficaz puede variar ampliamente dependiendo de la gravedad de la enfermedad, la edad y estado de salud relativo del paciente, la potencia del compuesto utilizado así como de otros factores. Por lo general, se indica que se obtienen resultados satisfactorios de forma sistémica con dosis diarias comprendidas entre aproximadamente 0,03 y 2,5 mg/kg de peso corporal. Una dosis diaria indicada para al mamífero más grande, por ejemplo los seres humanos, está en el intervalo de aproximadamente 0,5 mg a aproximadamente 100 mg, administrada de forma conveniente, por ejemplo, en dosis divididas hasta cuatro veces al día o en forma retardada. Las formas farmacéuticas unitarias adecuadas para administración oral comprenden desde aproximadamente 1 a 50 mg de principio activo.

Los compuestos de la invención se pueden administrar en forma de composiciones farmacéuticas por cualquier ruta convencional, en concreto por vía enteral, por ejemplo, por vía oral, por ejemplo, en forma de comprimidos o cápsulas, o por vía parenteral, por ejemplo, en forma de disoluciones o suspensiones inyectables, por vía tópica, por ejemplo, en forma de lociones, geles, pomadas o cremas, o en forma nasal o de supositorio. Las composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de la presente invención en forma libre o en forma de sal farmacéuticamente aceptable asociada con al menos un portador o diluyente farmacéuticamente aceptable se pueden fabricar de manera convencional usando métodos de mezclado, granulación o revestimiento. Por ejemplo, las composiciones orales pueden ser comprimidos o cápsulas de gelatina que comprenden el principio activo junto con a) diluyentes, por ejemplo, lactosa, dextrosa, sacarosa, manitol, sorbitol, celulosa y/o glicina; b) lubricantes, por ejemplo, sílice, talco, ácido esteárico, sus sales de calcio o magnesio y/o polietilenglicol para comprimidos también c) aglutinantes por ejemplo, silicato de aluminio y magnesio, pasta de almidón, gelatina, tragacanto, metilcelulosa, carboximetilcelulosa de sodio y/o polivinilpirrolidona; si se desea d) disgregantes, por ejemplo, almidones, agar, ácido algínico o su sal sódica, o mezclas efervescentes; y/o absorbentes, colorantes, aromatizantes y edulcorantes. Las composiciones inyectables pueden ser disoluciones o suspensiones acuosas isotónicas, y los supositorios se pueden preparar a partir de emulsiones o suspensiones grasas. Las composiciones se pueden esterilizar y/o incluir adyuvantes, tales como agentes conservantes, estabilizantes, humectantes o emulsionantes, promotores de la disolución, sales para regular la presión osmótica y/o tampones. Además, también pueden contener otras sustancias terapéuticamente valiosas. Las formulaciones adecuadas para aplicaciones transdérmicas incluyen una cantidad eficaz de un compuesto de la presente invención con un portador. Un portador puede incluir disolventes farmacéuticamente aceptables para ayudar al paso a través de la piel del hospedador. Por ejemplo, los dispositivos transdérmicos tienen forma de una venda que comprende un elemento de soporte, un depósito que contienen el compuesto opcionalmente junto con portadores, opcionalmente una barrera de control de velocidad para administrar el compuesto a la piel del hospedador a una velocidad controlada y predeterminada durante un periodo prolongado de tiempo, e implica asegurar el dispositivo a la

piel. Las formulaciones para matrices transdérmicas también se pueden utilizar. Las formulaciones adecuadas para aplicación tópica, por ejemplo, a la piel y a los ojos, son preferentemente disoluciones acuosas, pomadas, cremas o geles bien conocidos en la técnica. Estas pueden incluir solubilizantes, estabilizantes, agentes de ajuste de la tonicidad, tampones y conservantes.

5 Los compuestos de la invención se pueden administrar en cantidad terapéuticamente eficaces junto con uno o más agentes terapéuticos adicionales (combinaciones farmacéuticas).

10 Por ejemplo, pueden suceder efectos sinérgicos con otros agentes anti-obesidad, agentes anorexígenos, supresores del apetito y agentes relacionados. La dieta y/o ejercicio también pueden tener efectos sinérgicos. Los agentes anti-obesidad incluyen, pero sin limitación, inhibidores de secreción de apolipoproteína-B/proteína de transferencia de triglicéridos microsomales (apo-B/MTP), agonistas de MCR-4, agonistas de colescistoquinina-A (CCK-A), inhibidores de la recaptación de serotonina y norepinefrina (por ejemplo, sibutramina), agentes simpaticomiméticos, agonistas del receptor β_3 adrenérgico, agonistas de la dopamina (por ejemplo, bromocriptina), análogos del receptor hormonal estimulante de melanocitos, antagonistas del receptor 1 canabinoide (por ejemplo, los compuestos descritos en el documento WO2006/047516), antagonistas de la hormona concentradora de melanina, leptonas (la proteína OB), análogos de leptina, agonistas del receptor de leptina, antagonistas de galanina, inhibidores de lipasa (como tetrahidrolipstatina, es decir, Orlistat), agentes anorexígenos (como un agonista de bombesina), antagonistas del neuropéptido Y, agentes tiromiméticos, deshidroepiandrosterona o un análogo de la misma, agonistas o antagonistas del receptor glucocorticoide, antagonistas del receptor de orexina, antagonistas de la proteína de unión a urocortina, agonistas del receptor de péptido 1 de tipo glucagón, factores neurotróficos ciliares (como Axokine™), proteínas humanas relacionadas con agutí (AGRP), antagonistas del receptor de grelina, antagonistas o antagonistas reversos del receptor de histamina 3, agonistas del receptor de neuromedina U, agentes anorexígenos noradrenérgicos (por ejemplo, fentermina, mazindol y similares) y supresores del apetito (por ejemplo, bupropión).

25 En los casos donde los compuestos de la invención se administran junto con otros tratamientos, las dosificaciones de los compuestos administrados simultáneamente variarán, por supuesto, dependiendo del tipo de fármaco adicional empleado, del fármaco específico utilizado, o de la dolencia a tratar, y así sucesivamente.

30 Una preparación combinada o una composición farmacéutica pueden comprender un compuesto de la invención tal como se ha definido anteriormente o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y al menos un principio activo seleccionado de entre:

35 a) agentes anti-diabéticos como insulina, derivados y miméticos de la insulina; secretagogos de insulina como las sulfonilureas, por ejemplo, glipizida, gliburida y Amaryl; ligandos del receptor de sulfonilurea insulino-trópicos tales como meglitinidas, por ejemplo, nateglinida y repaglinida; sensibilizador a la insulina como inhibidores de proteína tirosín fosfatasa-1B (PTP-1B) tales como PTP-112; inhibidores de GSK3 (glucógeno sintasa quinasa-3) tales como SB-517955, SB-4195052, SB-216763, NN-57-05441 y NN-57-05445; ligandos de RXR tales como GW-0791 y AGN-194204; inhibidores del cotransportador de glucosa dependiente de sodio tales como T-1095; inhibidores de la glucógeno fosforilasa A tales como BAY R3401; biguanidas como metformina; inhibidores de alfa-glucosidasa como acarbosa; GLP-1 (péptido 1 de tipo glucagón), análogos de GLP-1 como exendina-4 y miméticos de GLP-1; inhibidores de DPPIV (dipeptidil peptidasa IV) tales como DPP728, LAF237 (vildagliptina - Ejemplo 1 del documento WO 00/34241), MK-0431, saxagliptina, GSK23A ; un disyuntor de AGE; un derivado de tiazolidona (glitazona) tal como pioglitazona, rosiglitazona, o ácido (R)-1-{4-[5-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-oxazol-4-ilmetoxi]-bencenosulfonil}-2,3-dihidro-1H-indol-2-carboxílico descrito en la solicitud de patente WO 03/043985, como compuesto 19 del Ejemplo 4, un agonista de PPAR gamma de tipo no glitazona por ejemplo, GI-262570; Inhibidores de diacilglicerol acetyltransferasa (DGAT) como aquellos divulgados en los documentos WO 2005044250, WO 2005013907, WO 2004094618 y WO 2004047755;

40 b) agentes hipolipidémicos tales como inhibidores de 3-hidroxi-3-metil-glutaril coenzima A (HMG-CoA) reductasa, por ejemplo, lovastatina y compuestos relacionados como aquellos divulgados en la Patente de los Estados Unidos Nº 4.231.938, pitavastatina, simvastatina y compuestos relacionados como aquellos divulgados en las Patentes de los Estados Unidos Nos 4.448.784 y 4.450.171, pravastatina y compuestos relacionados como aquellos divulgados en las Patentes de los Estados Unidos Nº 4.346.227, cerivastatina, mevastatina y compuestos relacionados como aquellos divulgados en la Patente de los Estados Unidos Nº 3.983.140, velostatina, fluvastatina, dalvastatina, atorvastatina, rosuvastatina y compuestos relacionados con estatina divulgados en la Patente de los Estados Unidos Nº 5.753.675, rivastatina, análogos de pirazol de derivados de mevalonolactona según se divulga en la Patente de los Estados Unidos Nº 4.613.610, análogos de indeno de derivados de mevalonolactona según se divulga en la solicitud PCT WO 86/03488, 6-[2-(sustituido-pirrol-1-il)-alquil]pirán-2-onas y derivados de los mismos según se divulga en la Patente de los Estados Unidos Nº 4.647.576, dicloroacetato de SC-45355 (un derivado de ácido pentanodioico 3-sustituido) de Searle, análogos de imidazol de mevalonolactona según se divulga en la solicitud PCT WO 86/07054, derivados del ácido 3-carboxi-2-hidroxi-propano-fosfórico según se divulgan en la patente francesa Nº 2.596.393, pirrolo 2,3-disustituido, derivados de furano y tiofeno según se divulgan en la Solicitud de Patente Europea Nº 0221025, análogos de naftilo de mevalonolactona según se divulgan en la Patente de los Estados Unidos Nº 4.686.237, octahidronaftalenos tales como los divulgados en la Patente de los Estados Unidos Nº 4.499.289, análogos ceto de mevinolina (lovastatina) según se divulga en la Solicitud de Patente Europea Nº 0.142.146 A2, y derivados de quinolina y piridina divulgados en las Patentes de los

Estados Unidos Nos 5.506.219 y 5.691.322. Además, los compuestos de ácido fosfínico útiles para inhibir HMG CoA reductasa adecuados para su uso en el presente documento se divulgan en el documento GB 2205837; inhibidores de escualeno sintasa; ligandos de FXR (receptor X farnesoide) y de LXR (receptor hepático X); colestiramina; fibratos; ácido nicotínico y aspirina;

- 5 c) un agente anti-obesidad o un agente regulador del apetito como un modulador de la actividad de CB1, agonistas del receptor de melanocortina (MC4R), antagonistas del receptor de la hormona concentradora de melanina (MCHR), antagonistas del receptor secretagogo de la hormona de crecimiento (GHSR), moduladores del receptor de galanina, antagonistas de orexina, agonistas de CCK, agonistas de GLP-1, y otros péptidos derivados de pre-glucagón; antagonistas de NPY1 o NPY5, moduladores de NPY2 y NPY4, agonistas del factor de liberación de corticotropina, moduladores del receptor 3 de histamina (H3), inhibidores de α 2, moduladores de PPAR gamma, moduladores de PPAR delta, inhibidores de acetil-CoA carboxilasa (ACC), inhibidores de 11-P-HSD-1, moduladores del receptor de adinopectina; agonistas beta 3 adrenérgicos, tales como AJ9677 Takeda/Dainippon), L750355 (Merck), o CP331648 (Pfizer) u otros agonistas beta 3 como los divulgados en las Patentes de los Estados Unidos Nos 5.541.204, 5.770.615, 5.491.134, 5.776.983 y 5.488.064, un modulador del receptor beta tiroideo, tal como un ligando del receptor tiroideo según se divulga en los documentos WO 97/21993 (U. Cal SF), WO 99/00353 (KaroBio) y GB98/284425 (KaroBio), un inhibidor de SCD-1 según se divulga en el documento WO2005011655, un inhibidor de lipasa, tales como orlistat o ATL-962 (Alizyme), agonistas del receptor de serotonina, (por ejemplo, BVT- 933 (Biovitrum)), inhibidores de la recaptación de monoaminas o agentes liberadores, tales como fenfluramina, dexfenfluramina, fluvoxamina, fluoxetina, paroxetina, sertralina, clorfentermina, clorforex, clortermina, picilorex, sibutramina, dexamfetamina, fentermina, fenilpropranolamina o mazindol, agentes anorexígenos tales como topiramato (Johnson & Johnson), CNTF (factor neurotrófico ciliar)/Axokine® (Regeneron), BDNF (factor neurotrófico derivado del cerebro), leptina y moduladores del receptor de leptina, fentermina, leptina, bromocriptina, dexamfetamina, anfetamina, fenfluramina, dexfenfluramina, sibutramina, orlistat, dexfenfluramina, mazindol, fentermina, fendimetrazina, dietilpropión, fluoxetina, bupropión, topiramato, dietilpropión, benzfetamina, fenilpropranolamina o ecopipam, efedrina, pseudofedrina;
- 10 d) agentes antihipertensivos tales como diuréticos del asa como ácido etacrínico, furosemida u torsemida; diuréticos como derivados de tiazida, clortiazida, hidroclorotiazida, amilorida; inhibidores de enzima convertora de angiotensina (ACE) tales como benazepril, captopril, enalapril, fosinopril, lisinopril, moexipril, perinodopril, quinapril, ramipril y trandolapril; inhibidores de la bomba ATPasa de membrana de Na-K tales como digoxina; inhibidores de neutralendopeptidasa (NEP) por ejemplo, tiorfán, *terteo*-tiorfán, SQ29072; inhibidores de ECE por ejemplo SLV306; inhibidores de ACE/NEP tales como omapatrilat, sampatrilat y fasidotril; antagonistas de angiotensina II tales como candesartán, eprosartán, irbesartán, losartán, telmisartán y valsartán, en concreto valsartán; inhibidores de renina tales como aliskiren, terlakiren, ditekiren, RO 66-1132, RO- 66-1168; bloqueadores del receptor beta-adrenérgico tales como acebutolol, atenolol, betaxolol, bisoprolol, metoprolol, nadolol, propranolol, sotalol y timolol; agentes inotrópicos tales como digoxina, dobutamina and milrinona; bloqueadores del canal de calcio tales como amlodipina, bepridil, diltiazem, felodipina, nicardipina, nifedipina, nimodipina, nisoldipina y verapamil; antagonistas del receptor de aldosterona; inhibidores de aldosterona sintasa; y antagonistas duales ET/AlI tales como los divulgados en el documento WO 00/01389.
- 15 e) Un compuesto que aumente HDL;
- 20 f) Moduladores de la absorción de colesterol tales como Zetia® y KT6-971;
- g) Análogos y miméticos de Apo-A1;
- h) Inhibidores de trombina tales como Ximelagatrán;
- i) Inhibidores de aldosterona tales como anastrozol, fadrazol, eplerenona;
- 25 j) Inhibidores de la agregación plaquetaria tales como aspirina, bisulfato de clopidogrel;
- 30 k) Estrógenos, testosterona, un modulador selectivo de receptores de estrógenos, un modulador selectivo de receptores de andrógenos;
- l) Un agente quimioterapéutico tales como inhibidores de aromataza, por ejemplo, femara, antiestrógenos, inhibidores de topoisomerasa I, inhibidores de topoisomerasa II, agentes activos de microtúbulos, agentes alquilantes, antimetabolitos antineoplásicos, compuestos de platino, compuestos que disminuyen la actividad de proteínas quinasas tales como inhibidor tirosín quinasa PDGF preferentemente Imatinib ($\{N\text{-}\{4\text{-}(4\text{-metil-piperazino-metil})\text{-benzoi}llamido\}\text{-2-metilfenil}\}\text{-4-(3-piridil)-3-pirimidina- amina}\}$) descrito en la Solicitud de Patente Europea EP-A-0 564 409 como Ejemplo 21 o 4-metil-N-[3-(4-metilimidazol-1-il)-5-trifluorometil-fenil]-3-(4-piridin-3-il-pirimidin-2-ilamino)-benzamida descrito en la solicitud de patente WO 04/005281 como Ejemplo 92; y
- 35 m) un agente que interactúa con un receptor de 5-HT₃ y/o un agente que interactúa con un receptor de 5-HT₄ tal como tegaserod descrito en la Patente de los Estados Unidos N° 5.510.353 como Ejemplo 13, hidrogenomaleato de tegaserod, cisapride, cilansetron;
- n) un agente para tratar el abuso del tabaco, por ejemplo, agonistas parciales del receptor de nicotina, hipocloruro de bupropión (también conocido con el nombre comercial Zyban®) y terapias de sustitución de nicotina;
- 40 o) un agente para tratar la disfunción eréctil, por ejemplo, agentes dopaminérgicos, tales como apomorfina, agentes TDA/TDAH (por ejemplo, Ritalin®, Strattera®, Concerta® and Adderall®);
- p) un agente para tratar el alcoholismo, tales como antagonistas de opiáceos (por ejemplo, naltrexona (también conocido con el nombre comercial ReVia®) y nalmefeno), disulfiram (también conocido con el nombre comercial Antabuse®), yacamprosat (también conocido con el nombre comercial Campral®). Además, también pueden administrarse de manera conjunta agentes para reducir los síntomas de alcohol, tales como benzodiacepinas, beta-bloqueantes, clonidina, carbamazepina, pregabalina, y gabapentina (Neurontin®);

q) otros agentes que son útiles incluyendo agentes antiinflamatorios (por ejemplo, inhibidores de COX-2) ; antidepresivos (por ejemplo, hidrocloruro de fluoxetina (Prozac®)); agentes de mejora cognitiva (por ejemplo, hidrocloruro de donepezil (Aircept®) y otros inhibidores de acetilcolinesterasa); agentes neuroprotectores (por ejemplo, memantina) ; medicamentos antipsicóticos (por ejemplo, ziprasidona (Geodon®), risperidona (Risperdal®), y olanzapina (Zyprexa®));

o, en cada caso, una sal farmacéutica aceptable de los mismos; y de manera opcional un vehículo farmacéuticamente aceptable.

La invención también proporciona combinaciones farmacéuticas, por ejemplo, un kit, que comprende a) un primer agente que es un compuestos de la invención tal como se ha descrito en el presente documento, en forma de libre o en una forma de sal farmacéuticamente aceptable, y b) al menos un agentes adicional. El kit puede incluir instrucciones para su administración.

Se entiende que los términos "administración simultánea" o "administración combinada" o similares utilizados en el presente documento abarcan la administración de agentes terapéuticos seleccionados a un único paciente, y están previstos para incluir pautas de tratamiento donde los agentes no se administran necesariamente por la misma vía de administración o al mismo tiempo.

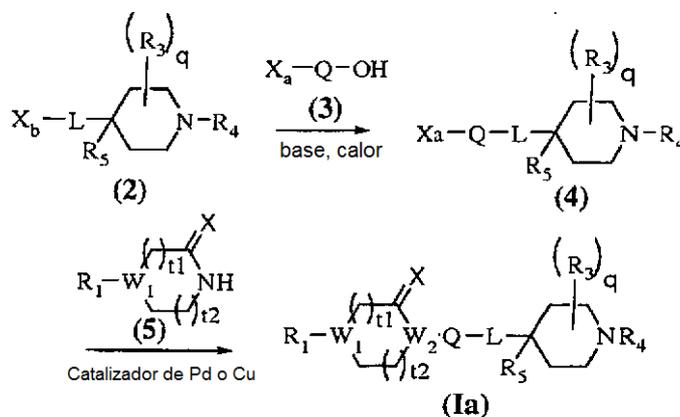
El término "combinación farmacéutica" como se usa en el presente documento significa un producto que es el resultado de la mezcla o la combinación de más de un principio activo e incluye combinaciones tanto fijas como no fijas de los principios activos. El término "combinación fija" significa que los principios activos, por ejemplo, un compuesto de Fórmula I y un agente adicional, se administran ambos a un paciente de manera simultánea en forma de una única entidad o dosis. El término "combinación no fija" significa que los principios activos, por ejemplo, un compuesto de Fórmula I y un agente adicional, se administran ambos a un paciente como entidades independientes tanto de manera simultánea, como de forma paralela o secuencial sin límites de tiempo especificados, donde dicha administración proporciona niveles terapéuticamente eficaces de los dos compuestos en el organismo del paciente. Esto último también se aplica a un tratamiento de tipo cóctel, por ejemplo, la administración de tres o más principios activos.

Procedimientos para preparar compuestos de la invención

La presente invención también incluye procedimientos para la preparación de compuestos de la presente invención. En las reacciones descritas, puede ser necesario proteger grupos funcionales activos, por ejemplo grupos hidroxilo, amino, imino, tio o carboxi, cuando estos se deseen en el producto final, para evitar su participación indeseada en las reacciones. Se pueden utilizar grupos protectores convencionales de acuerdo con la práctica habitual, por ejemplo, véase T.W. Greene y P. G. M. Wuts in "Protective Groups in Organic Chemistry", John Wiley and Sons, 1991.

En los siguientes esquemas, varios procedimientos de preparación de los compuestos de la presente invención son ilustrativos. Un experto en la materia apreciará que estos procedimientos son representativos, y de ninguna manera inclusivos de todos los procedimientos para la preparación de los compuestos de la presente invención. Los radicales en los esquemas se describen en la Fórmula Ia.

Esquema de reacción I

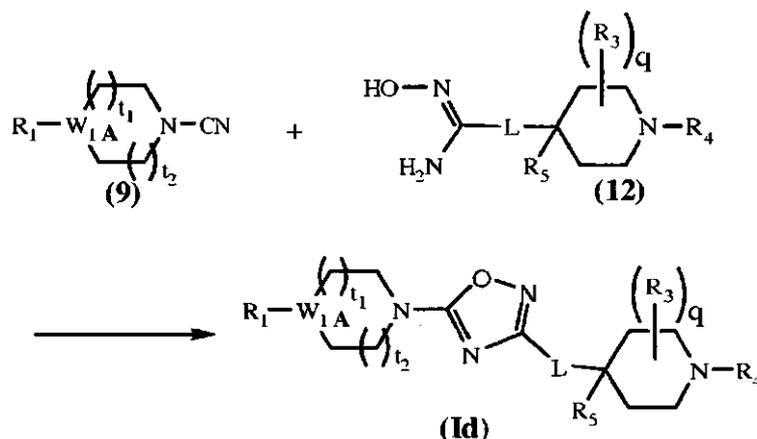


Un compuesto de la Fórmula Ia, en la que W_2 es nitrógeno, puede prepararse como en el esquema de reacción I haciendo reaccionar un compuesto de la fórmula 3 (en la que X_a se refiere a cloruro, bromuro, yoduro, triflato, nonaflato, o similar) con un compuesto de la fórmula 2 (en la que X_b se refiere a un grupo saliente, tal como un éster de aril o alquilsulfonato, haluro, epóxido en los que R_5 es el oxígeno del epóxido, u otro grupo adecuado familiar para un experto en la materia) en un disolvente adecuado, tal como N,N-dimetilformamida, tetrahydrofurano y similares, e presencia de una base adecuada, tal como Cs_2CO_3 , NaH o similar, a una temperatura elevada de hasta

AE representa un equivalente de ácido, tal como un ácido carboxílico, alquil éster o éster activado, tal como un éster de NHS y similares) usando cualquiera de los protocolos conocidos en la bibliografía (tal como Science of Synthesis 2004, 13, 127, Tetrahedron Lett. 2006, 47, 3629 y J. Med. Chem. 2004, 47, 5821) para proporcionar los compuestos deseados de la fórmula Ic. En este esquema, se entiende que los grupos designados pueden ser versiones protegidas de los radicales definidos en el Resumen de la Invención que pueden desprotegerse y manipularse para dar el compuesto final después de que se complete este esquema o en medio del esquema.

5

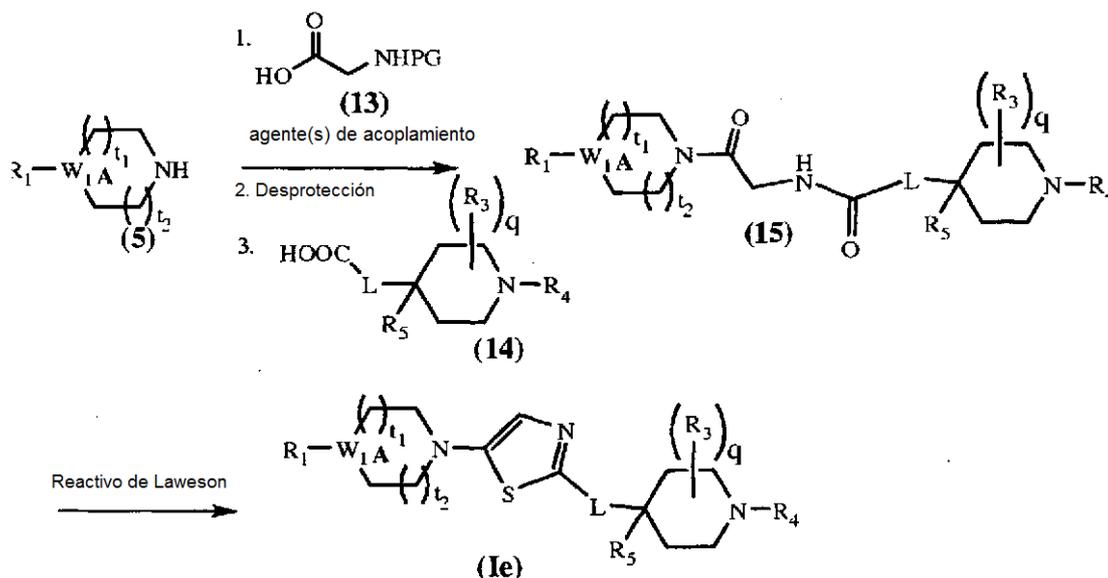
Esquema de reacción IV



10 Un compuesto de la Fórmula Id puede prepararse como en el esquema de reacción IV haciendo reaccionar un compuesto de la fórmula 9 con un compuesto de la fórmula 12 en un disolvente, tal como tetrahidrofurano o similares, en presencia de un ácido de Lewis, tal como $ZnCl_2$ y similares a una temperatura elevada. En este esquema, se entiende que los grupos designados pueden ser versiones protegidas de los radicales definidos en el Resumen de la Invención que pueden desprotegerse y manipularse para dar el compuesto final después de que se complete este esquema o en medio del esquema.

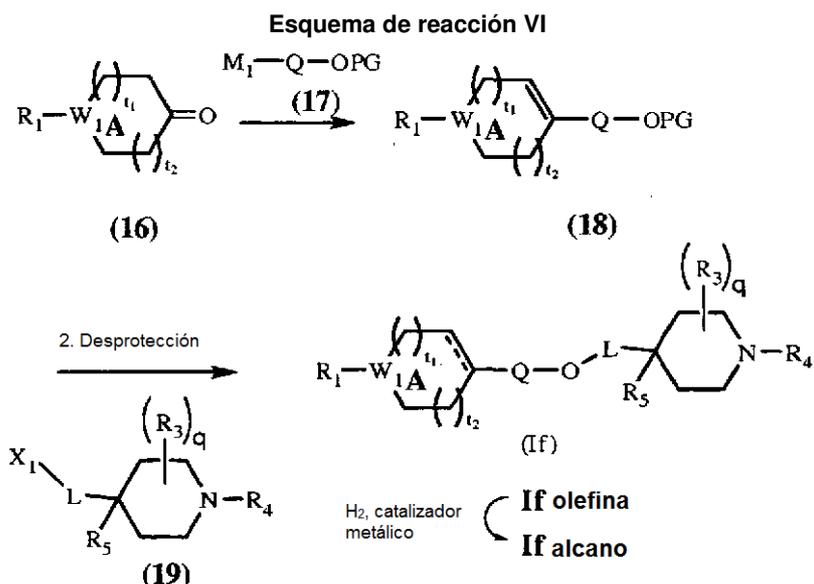
15

Esquema de Reacción V

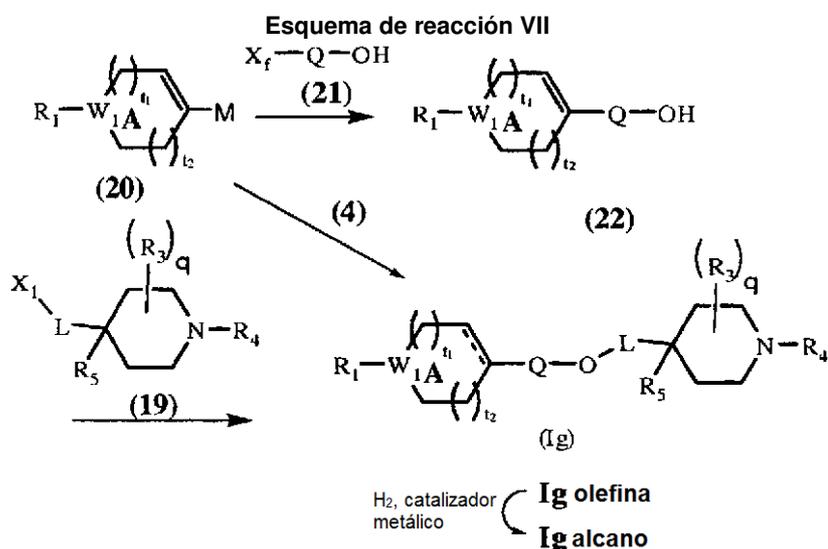


20 Un compuesto de la Fórmula Ie, en la que Q es tiazolilo (como se ha mostrado anteriormente) y W_2 es N, puede prepararse como en el esquema de reacción V haciendo reaccionar un compuesto de la fórmula 5 con un derivado de glicina protegido de la fórmula 13 usando reactivos de acoplamiento adecuados, seguido de desprotección y acoplamiento con un carboxilato de la fórmula 14 para generar para generar un intermedio de la fórmula 15. Después, este intermedio puede ciclarse usando reactivo de Lawesson u otros agentes de tiotransferencia/deshidratación en un disolvente adecuado, tal como $130\text{ }^\circ\text{C}$ para generar el compuesto deseado de la fórmula Ie. En este esquema, se entiende que los grupos designados pueden ser versiones protegidas de los radicales definidos en el Resumen de la Invención que pueden desprotegerse y manipularse para dar el compuesto final después de que se complete este esquema o en medio del esquema.

25

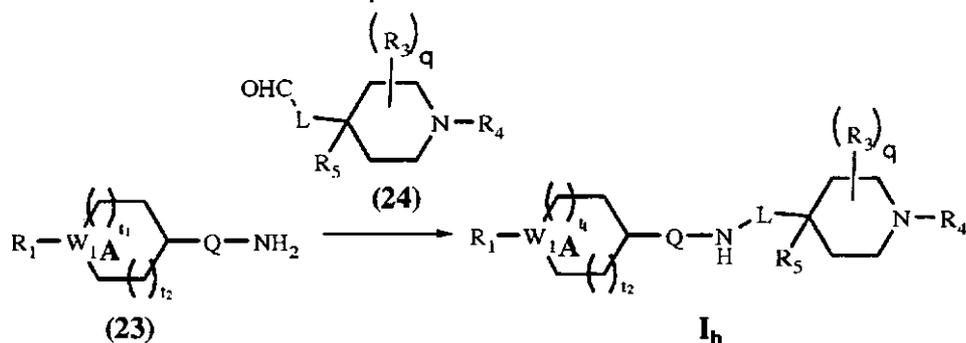


Un compuesto de la Fórmula If, puede prepararse como en el esquema de reacción VI. Un derivado de cetona de la fórmula 16 puede hacerse reaccionar con un reactivo organometálico de la fórmula 17, tal como un reactivo de Grignard o similar para producir, después de deshidratación con un ácido, tal como TFA y similares, una olefina de la fórmula 18. Este material puede desprotegerse con los reactivos adecuados, seguido de reacción con un electrófilo de la fórmula 19 en la que X_1 puede ser un grupo saliente, tal como mesilato, haluro o similares, en un disolvente adecuado, tal como N,N-dimetilformamida o similares usando una base, tal como Cs_2CO_3 o similares para proporcionar If en forma de la olefina. Después, la olefina puede reducirse con un catalizador metálico, tal como Pd/C o similares con gas hidrógeno o el reactivo de transferencia de hidrógeno adecuado para proporcionar If en forma de un alcano. En este esquema, se entiende que los grupos designados pueden ser versiones protegidas de los radicales definidos en el Resumen de la Invención que pueden desprotegerse y manipularse para dar el compuesto final después de que se complete este esquema o en medio del esquema.



Un compuesto de la Fórmula Ig, puede prepararse como en el esquema de reacción VII. Un derivado de metal de vinilo de la fórmula 19 (en la que M es B, Sn, Si, Mg, Zn u otros metales que se sabe que participan en reacciones de acoplamiento catalizadas por metal) puede hacerse reaccionar con un haluro de la fórmula 21 (en la que X_f se refiere a un cloruro, bromuro, yoduro, triflato, nonaflato, o similar) usando un catalizador metálico adecuado, tal como Pd con un sistema de ligandos adecuado, tal como los que son conocidos por los expertos en la materia para generar un intermedio de la fórmula 22. Después, este intermedio puede alquilarse con un intermedio de la fórmula 18 como se indica en el esquema VI para proporcionar Ig en forma de una olefina. Después, la olefina puede reducirse con un catalizador metálico, tal como Pd/C o similares con gas hidrógeno o el reactivo de transferencia de hidrógeno adecuado para proporcionar Ig en forma de un alcano. Como alternativa, Ig puede prepararse realizando un acoplamiento mediado por metal en un compuesto de la fórmula 20 con un compuesto de la fórmula 4 y manipulando de la manera anterior para obtener un alcano. En este esquema, se entiende que los grupos designados pueden ser versiones protegidas de los radicales definidos en el Resumen de la Invención que pueden desprotegerse y manipularse para dar el compuesto final después de que se complete este esquema o en medio del esquema.

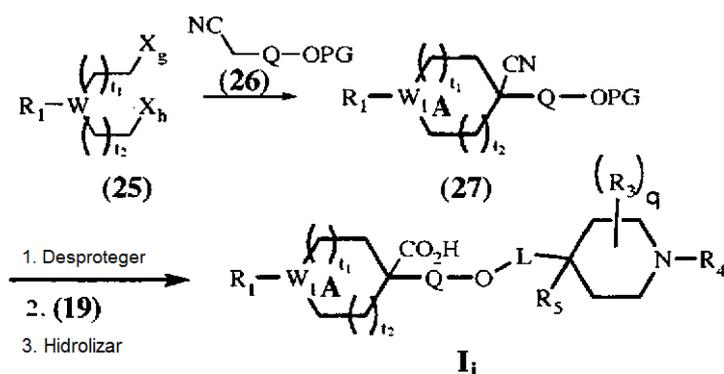
Esquema de reacción VIII



Un compuesto de la Fórmula I_h, puede prepararse como en el esquema de reacción VIII. Un compuesto de la fórmula 23 puede aminarse reductoramente con un compuesto de la fórmula 24 usando el reactivo adecuado, tal como NaHB(OAc)₃, NaCNBH₃ y similares en un disolvente adecuado, tal como diclorometano, metanol, etanol y similares para proporcionar I_h. Después, la amina en I_h puede manipularse adicionalmente. En este esquema, se entiende que los grupos designados pueden ser versiones protegidas de los radicales definidos en el Resumen de la Invención que pueden desprotegerse y manipularse para dar el compuesto final después de que se complete este esquema o en medio del esquema.

5
10

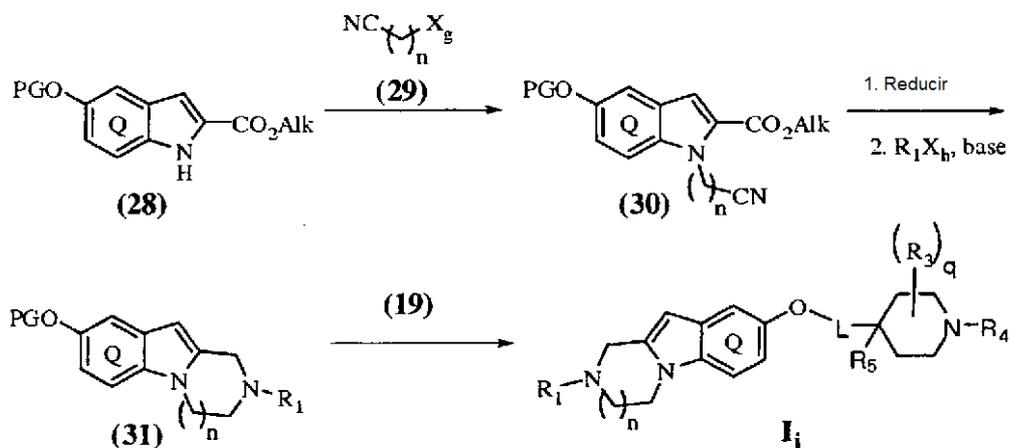
Esquema de reacción IX



Un compuesto de la Fórmula I_i, puede prepararse como en el esquema de reacción IX. Un compuesto de la fórmula 25 (en la que X_g y X_h pueden seleccionarse entre cloro, bromo, yodo, mesilato, tosilato y similares) puede hacerse reaccionar con un compuesto de la fórmula 26 usando una base adecuada, tal como hidruro sódico, LDA y similares en un disolvente adecuado, tal como N,N-dimetilformamida, N-metilpirrolidina, DMSO, tetrahidrofurano y similares a una temperatura elevada, tal como 75 °C o similar para proporcionar un intermedio de la fórmula 27. Después, este material puede manipularse de una manera similar a la del intermedio 18 en el esquema VI para llegar a I_i. En este esquema, se entiende que los grupos designados pueden ser versiones protegidas de los radicales definidos en el Resumen de la Invención que pueden desprotegerse y manipularse para dar el compuesto final después de que se complete este esquema o en medio del esquema.

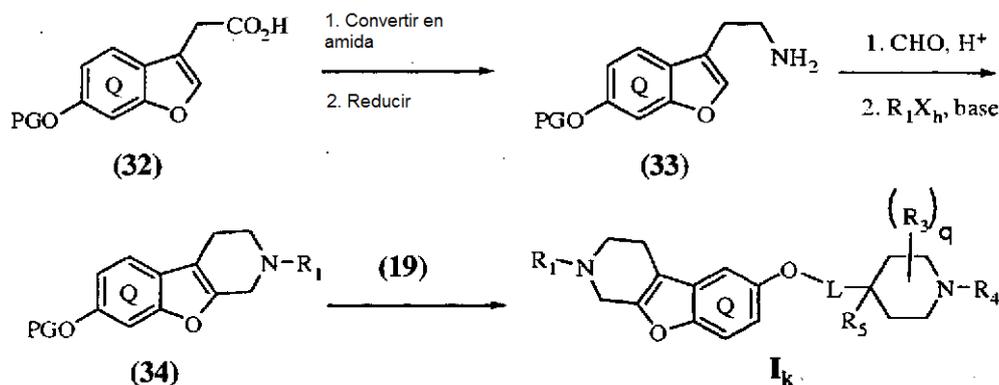
15
20

Esquema de reacción X



5 Un compuesto de la Fórmula Ij, puede prepararse como en el esquema de reacción X. Un compuesto de la fórmula 28
 puede hacerse reaccionar con un compuesto de la fórmula 29 (en la que X_g puede seleccionarse entre cloro, bromo,
 10 yodo, mesilato, tosilato y similares) usando una base adecuada, tal como carbonato de cesio, hidruro sódico, LDA
 y similares en un disolvente adecuado, tal como *N,N*-dimetilformamida, *N*-metilpirrolidiona, DMSO, tetrahidrofurano y
 similares para proporcionar un intermedio de fórmula 30. Después, este material puede reducirse usando un hidruro de
 15 metal adecuado, tal como LAH o BH₃ y después funcionalizarse con el electrófilo adecuado R₁X_h (en el que X_h puede
 seleccionarse entre cloro, bromo, succinato, *p*-nitrofenilo y similares) para proporcionar un intermedio de la fórmula 31.
 Después, este material puede manipularse de una manera similar a la del intermedio 18 en el esquema VI para llegar
 a Ij. En este esquema, se entiende que los grupos designados pueden ser versiones protegidas de los radicales
 definidos en el Resumen de la Invención que pueden desprotegerse y manipularse para dar el compuesto final
 después de que se complete este esquema o en medio del esquema.

Esquema de reacción XI



20 Un compuesto de la Fórmula Ik, puede prepararse como en el esquema de reacción XI. Un compuesto de la fórmula 32
 puede convertirse en una amida haciendo reaccionar un agente de activación, tal como cloruro de oxalilo o similar en
 un disolvente adecuado, tal como diclorometano o similar, seguido de reacción con amoníaco o u equivalente, seguido
 de reducción con un reactivo adecuado, tal como LAH o BH₃ para proporcionar un intermedio de la fórmula 33.
 Después, este material puede ciclarse con formaldehído y ácido, tal como ácido acético o similar, seguido de
 25 funcionalización con un R₁X_h adecuado (en el que X_h puede seleccionarse cloro, bromo, succinato, *p*-nitrofenilo y
 similares) para proporcionar un intermedio de la fórmula 34. Después, este material puede manipularse de una manera
 similar a la del intermedio 18 en el esquema VI para llegar a Ik. En este esquema, se entiende que los grupos
 designados pueden ser versiones protegidas de los radicales definidos en el Resumen de la Invención que pueden
 desprotegerse y manipularse para dar el compuesto final después de que se complete este esquema o en medio del
 30 esquema.

Las descripciones detalladas de la síntesis de los compuestos de la invención se proporcionan en los ejemplos, más adelante.

Procedimientos adicionales para preparar compuestos de la invención

35 Un compuesto de la invención se puede preparar como una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable por

reacción de la forma de base libre del compuesto con un ácido orgánico o inorgánico farmacéuticamente aceptable. Como alternativa, se puede preparar una sal de adición de base farmacéuticamente aceptable de un compuesto de la invención por reacción de la forma de ácido libre del compuesto con una base orgánica o inorgánica farmacéuticamente aceptable. Como alternativa, las formas de sal de los compuestos de la invención pueden prepararse usando sales de los materiales de partida o intermedios.

La forma de ácido libre o de base libre de los compuestos de la invención se pueden preparar a partir de la correspondiente sal de adición de base o sal de adición de ácido derivada, respectivamente. Por ejemplo, un compuesto de la invención en una forma de sal de adición de ácido se puede convertir en su correspondiente base libre por tratamiento con una base adecuada (por ejemplo, disolución de hidróxido de amonio, hidróxido de sodio, y similares). Un compuesto de la invención en una forma de sal de adición de base se puede convertir en su correspondiente ácido libre por tratamiento con un ácido adecuado (por ejemplo, ácido clorhídrico, etc.).

Los compuestos de la invención en forma no oxidada se pueden preparar a partir de N-óxidos de compuestos de la invención por tratamiento con un agente reductor (por ejemplo, azufre, dióxido de azufre, trifenilfosfina, borohidruro de litio, borohidruro de sodio, o similares) en un disolvente orgánico inerte adecuado (por ejemplo acetonitrilo, etanol, dioxano acuoso, o similares) de 0 a 80 °C.

Los derivados de profármaco de los compuestos de la invención se pueden preparar por métodos conocidos de los expertos en la materia (por ejemplo, para más detalles se puede consultar Saulnier y col., (1994), *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters*, Vol. 4, p. 1985). Por ejemplo, los profármacos adecuados se pueden preparar haciendo reaccionar un compuesto de la invención con un agente de carbamoylación adecuado (por ejemplo, 1,1-aciloxialquilcarbonocloridato, Carbonato de para-nitrofenilo, o similares).

Los derivados protegidos de los compuestos de la invención se pueden hacer por medios conocidos de los expertos en la materia. Se puede encontrar una descripción detallada de las técnicas aplicables a la creación de grupos protectores y su eliminación en T. W. Greene, "Protecting Groups in Organic Chemistry", 3ª Edición, John Wiley and Sons, Inc., 1999.

Los compuestos de la presente invención se pueden preparar de forma cómoda. o formarse durante el procedimiento de la invención, en forma de solvatos (por ejemplo, hidratos). Los hidratos de los compuestos de la presente invención se pueden preparar de forma cómoda mediante recristalización en una mezcla de agua/disolvente orgánico, usando disolventes orgánicos como dioxina, tetrahidrofurano o metanol.

Los compuestos de la invención se pueden preparar como sus estereoisómeros individuales haciendo reaccionar una mezcla racémica del compuesto con un agente de resolución ópticamente activo para formar un par de compuestos diastereoisoméricos, separar los diastereómeros y recuperar los enantiómeros ópticamente puros. Aunque la resolución de los enantiómeros se puede llevar a cabo usando derivados diastereoisoméricos de los compuestos de la invención, se prefieren los complejos que se pueden disociar (por ejemplo, sales diastereoisoméricas cristalinas). Los diastereoisoméricos tienen propiedades físicas diferentes (por ejemplo, puntos de fusión, puntos de ebullición, solubilidades, reactividad, etc.) y se pueden separar fácilmente aprovechando estas diferencias. Los diastereómeros se pueden separar mediante cromatografía, o preferentemente, por técnicas de separación/resolución basadas en diferencias de solubilidad. A continuación se recupera el enantiómero ópticamente puro, junto con el agente de resolución, por cualquier medio práctico que no dé como resultado la racemización. Una descripción más detallada de las técnicas que se pueden aplicar a la resolución de los estereoisómeros de los compuestos a partir de su mezcla racémica se pueden encontrar en Jean Hacques, Andre Collet, Samuel H. Wilen, "Enantiomers, Racemates and Resolutions", John Wiley and Sons, Inc., 1981.

En resumen, los compuestos de la presente invención pueden prepararse por un procedimiento, que implica:

- (a) el de los esquemas de reacción I a XI; y
- (b) convertir opcionalmente un compuesto de la invención en una sal farmacéuticamente aceptable;
- (c) convertir opcionalmente una forma salina de un compuesto de la invención en una forma no salina;
- (d) convertir opcionalmente una forma no oxidada de un compuesto de la invención en un N-óxido farmacéuticamente aceptable;
- (e) convertir opcionalmente una forma N-óxido de un compuesto de la invención en su forma no oxidada;
- (f) resolver opcionalmente un isómero de un compuesto de la invención a partir de una mezcla de isómeros;
- (g) convertir opcionalmente un compuesto de la invención no derivatizado en un derivado de profármaco farmacéuticamente aceptable; y
- (h) convertir opcionalmente un derivado de profármaco de un compuesto de la invención en su forma no derivatizada.

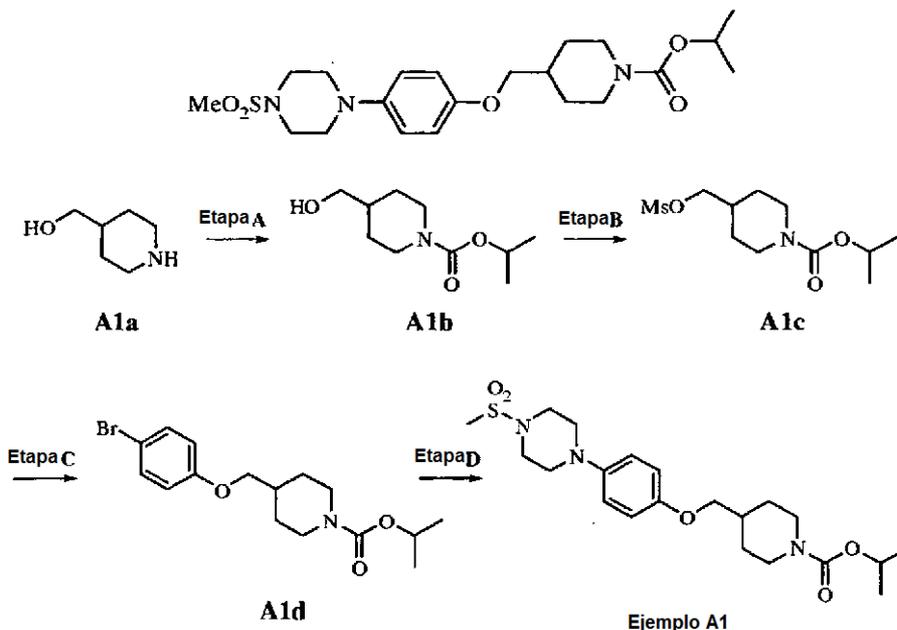
En la medida que no se describe de manera particular la producción de los materiales de partida, los compuestos son conocidos o se pueden preparar de forma análoga a los métodos conocidos en la técnica o tal como se describe en los Ejemplos indicados a partir de ahora en el presente documento.

Un experto en la materia apreciará que las transformaciones anteriores solo son representativas de los métodos de preparación de los compuestos de la presente invención, y que se pueden usar análogamente otros métodos bien conocidos.

5 Ejemplos

La presente invención se ilustrará adicionalmente, pero sin limitación, mediante los siguientes Ejemplos que ilustran la preparación de compuestos de la invención.

10 Ejemplo A1: 4-((4-(4-Metanosulfonilpiperazin)-1-il)fenoxi)metil)piperidin-1-carboxilato de isopropilo.



Etapa A: A una solución de **A1a** (5,26 g, 45,7 mmol) en dimetoxietano seco (30 ml) se le añadió trietilamina (8,0 g, 56,9 mmol). A la mezcla resultante, se le añadió gota a gota una solución 1,0 M de cloroformiato de isopropilo en tolueno (50 ml), con agitación vigorosa, durante 10 min. Se formó un precipitado de color blanco. La suspensión se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas; el precipitado de color blanco se retiró por filtración, se lavó con más cantidad de dimetoxietano, y se descartó. La solución resultante se concentró a sequedad para producir **A1b**; RMN ¹H (DMSO-d₆, 400,13 MHz): δ 4,75 (septuplete, J = 6,2 Hz, 1H), 4,49 (t, J = 5,3 Hz, 1H), 3,95 (dd, J = 5,6, 5,6 Hz, 2H), 3,24 (a, 2H), 1,63 (dd, J = 2,0, 12,9 Hz, 2H), 1,51 (m, 1H), 1,17 (d, J = 6,2 Hz, 6H), 0,98 (m, 2H); no pudo obtenerse espectro de masas.

Etapa B: A una solución de **A1b** (4,25 g, 21,1 mmol) en diclorometano (30 ml) se le añadió trietilamina (4,5 g, 32,0 mmol) en una porción. La mezcla resultante se enfrió en un baño de agua enfriada con hielo y se añadió gota a gota cloruro de metanosulfonilo (1,8 ml, 23,2 mmol), con agitación, durante 5 min. El baño se retiró y la solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. La mezcla de reacción se añadió a agua (40 ml) y se extrajo con diclorometano (2 x 40 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con una solución acuosa saturada de cloruro de amonio, se secaron sobre MgSO₄, y se concentraron para producir **A1c**; RMN ¹H (CDCl₃), 400,13 MHz): δ 4,74 (septuplete, J = 6,2 Hz, 1H), 4,07 (d, J = 6,4 Hz, 2H), 3,99 (d, J = 11,0 Hz, 2H), 3,17 (s, 3H), 2,51 (a, 2H), 1,88 (dd, J = 1,6, 14,6 Hz, 2H), 1,68 (m, 1H), 1,18 (d, J = 6,2 Hz, 6H), 1,17 (m, 2H); IENEM calc. para C₁₁H₂₂NO₅S (M+H⁺) 280,11, encontrado 280,2.

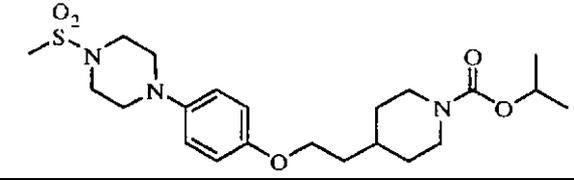
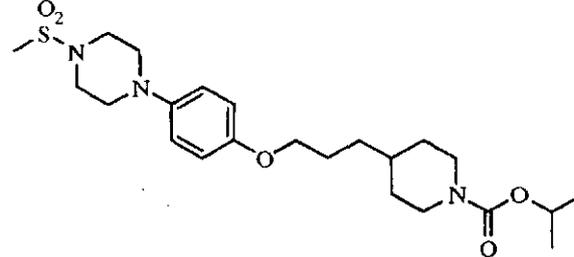
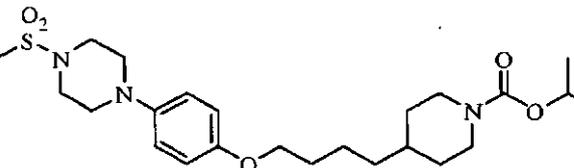
Etapa C: Una solución de **A1c** (0,42 g, 1,50 mmol) y 4-bromofenol (0,26 g, 1,50 mmol) en acetonitrilo (5,0 ml) se trató con carbonato de cesio en polvo (0,60 g, 1,84 mmol) y la mezcla se agitó a 65 °C durante 16 horas. El enfriamiento a temperatura ambiente, la filtración y la concentración produjeron **A1d**; RMN ¹H (CDCl₃), 400,13 MHz): δ 7,36 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 6,76 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 4,91 (septuplete, J = 6,2 Hz, 1H), 4,19 (a, 2H), 3,76 (d, J = 6,4 Hz, 2H), 3,26 (a, 2H), 2,78 (m, 2H), 1,96 (m, 1H), 1,82 (dd, J = 1,6, 14,6 Hz, 2H), 1,30 (m, 2H), 1,28 (d, J = 6,2 Hz, 6H); IENEM calc. para C₁₆H₂₃BrNO₃ (M+H⁺) 356,1, encontrado 356,0.

Etapa D: Una solución de **A1d** (0,55 g, 1,50 mmol), 4-metanosulfonil-piperazina (0,25 g, 1,52 mmol), y tetrafluoroborato tri-*t*-butilfosfonio (92,2 mg, 0,32 mmol) en dioxano seco (6 ml) se trató con carbonato de cesio en polvo (1,03 g, 3,16 mmol) y la mezcla se desgasificó usando argón. Se añadió tris(dibencilideno acetona)dipaladio (0) (0,15 g, 0,16 mmol) y la mezcla se desgasificó de nuevo con argón. La suspensión se agitó vigorosamente en una

atmósfera de argón a 110 °C durante 18 horas. La refrigeración, filtración y purificación usando HPLC de fase inversa accionada por masas produjo **A1**; RMN ¹H (CDCl₃), 400,13 MHz): 86,90 (d, J = 8,9 Hz, 2H), 6,84 (d, J = 8,9 Hz, 2H), 4,92 (septuplete, J = 6,2 Hz, 1H), 4,19 (a, 2H), 3,76 (d, J = 6,4 Hz, 2H), 3,39 (t, J = 3,9 Hz, 4H), 3,17 (t, J = 3,9 Hz, 4H), 2,83 (s, 1H), 2,77 (t, J = 11,2 Hz, 2H), 1,96 (m, 1H), 1,83 (dd, J = 1,4, 14,2 Hz, 2H), 1,27 (m, 2H), 1,24 (d, J = 6,2 Hz, 6H); IENEM calc. para C₂₁H₃₄N₃O₅S (M+H⁺) 440,2, encontrado 440,2.

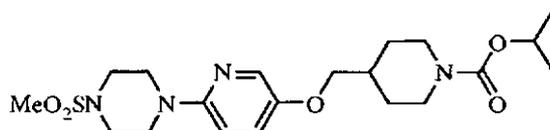
5

Siguiendo un procedimiento similar al usado para preparar **A1** a partir de **A1a**, excepto por la sustitución de **A1a** por el alcohol adecuado, se obtuvieron los siguientes ejemplos:

Ejemplo	Estructura	Datos analíticos
A2		IENEM calc. para C ₂₂ H ₃₆ N ₃ O ₅ S (M+H ⁺) 454,2, encontrado 454,2.
A3		IENEM calc. para C ₂₃ H ₃₈ N ₃ O ₅ S (M+H ⁺) 468,2, encontrado 468,2.
A4		IENEM calc. para C ₂₄ H ₄₀ N ₃ O ₅ S (M+H ⁺) 482,2, encontrado 482,2.

10

Ejemplo B1: 4-((6-(4-(Metilsulfonyl)piperazin-1-il)piridin-3-iloxi)metil)piperidin-1-carboxilato de isopropilo.



Siguiendo un procedimiento similar al usado para preparar **A1** a partir de **A1a**, excepto por la sustitución de 4-bromofenol por 2-cloro-5- hidroxipiridina y realizando la etapa D como se indica a continuación, se preparó **B1**;

15

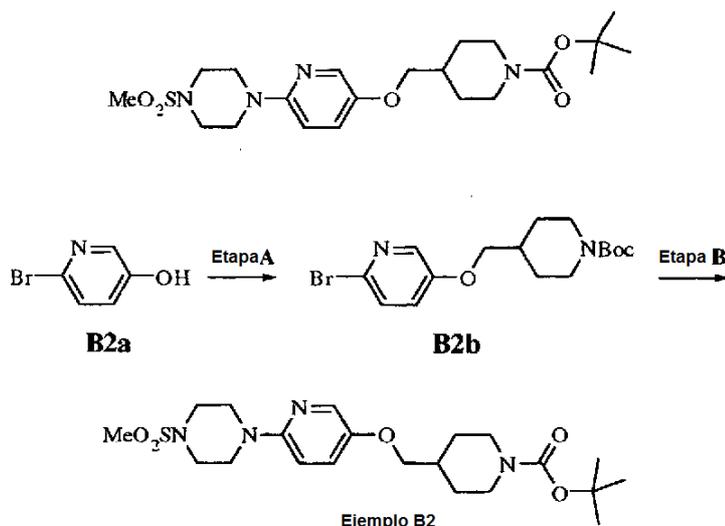
Un matraz se cargó con Pd₂dba₃ (6 mg, 0,006 mmol), Xantphos (11 mg, 0,019 mmol), 1-(metilsulfonyl)piperazina (63 mg, 384 μmol), *tert*-butóxido sódico (46 mg, 0,48 mmol), y una solución de 4-((6-cloropiridin-3-iloxi)metil)piperidin-1-carboxilato de isopropilo (100 mg, 0,32 mmol) en tolueno (1 ml). La reacción se purgó burbujeando nitrógeno a través de la solución durante 5 minutos y después se cerró herméticamente. Después, la reacción se sumergió en un baño precalentado a 100 °C y se agitó a esta temperatura durante 3 horas. Tras enfriar a temperatura ambiente, la reacción se trató con acetato de etilo y agua y la fase acuosa se aisló, se lavó con acetato de etilo una vez más y se descartó. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre MgSO₄ y el disolvente se retiró. El residuo se purificó en una columna de gel de sílice usando un gradiente lineal de acetato de etilo al 0-100 % en hexano como eluyente para proporcionar **B1**; RMN ¹H (CDCl₃), 400 MHz): δ 7,92 (d, J = 3,0, 1H), 7,18 (dd, J = 3,0, 9,1, 1H), 6,67 (d, J = 9,1, 1H), 4,91 (m, 1H), 4,20 (m, 2H), 3,78 (d, J = 6,4, 2H), 3,56 (m, 4H), 3,34 (m, 4H), 2,81 (s, 3H), 2,76 (m, 2H), 1,94 (m, 1H), 1,81 (m, 2H), 1,29 (m, 2H), 1,24, d, J = 6,2, 6H); IENEM *m/z* para (M+H)⁺ C₂₀H₃₃N₄O₅S calc.: 441,2, encontrado: 441,3.

20

25

Ejemplo B2. 4-((6-(4-(Metilsulfonyl)piperazin-1-il)piridin-3-iloxi)metil)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo.

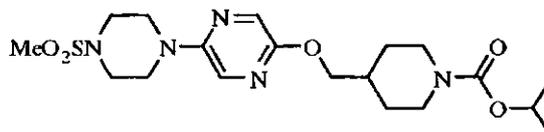
30



Etapa A: Una solución de **B2a** (4,00 g, 23 mmol) y 4-((metilsulfonilo)metil)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (7,08 g, 24 mmol) en N-metilpirrolidina (50 ml) se trató con Cs_2CO_3 (9,74 g, 30 mmol) y se calentó a 100 °C durante una noche. Después, la reacción se diluyó con acetato de etilo, se extrajo 3 veces con agua, se secó sobre MgSO_4 , se filtró, se evaporó y se cristalizó en tolueno/hexano para proporcionar **B2b**; IENEM m/z para $(\text{M-fBu+H})^+$ $\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{BrN}_2\text{O}_3$ calc.: 315,0, encontrado: 315,0.

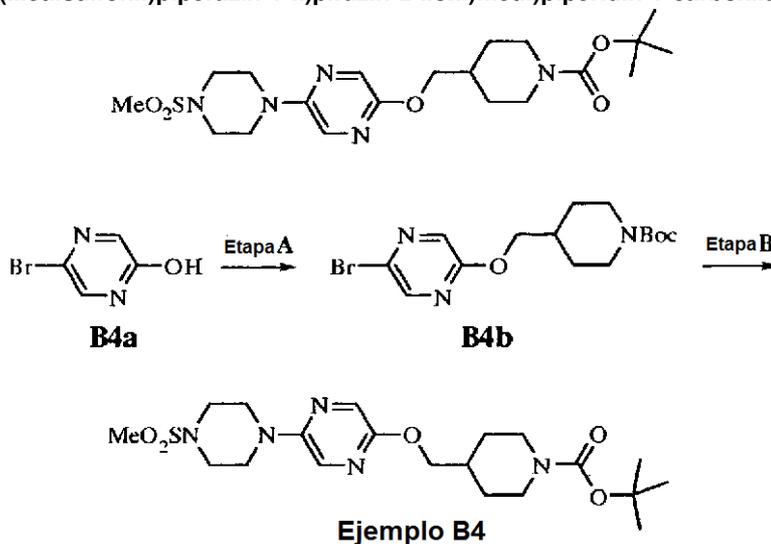
Etapa B: Siguiendo el procedimiento para el acoplamiento de paladio indicado anteriormente para **B1**, sustituyendo 4-((6-cloropiridin-3-iloxi)metil)piperidin-1-carboxilato de isopropilo por **B2b**, se preparó **B2**; RMN ^1H (CDCl_3), 400 MHz): 87,91 (d, $J = 2,9$, 1H), 7,15 (dd, $J = 9,1$, 3,1, 1H), 6,65 (d, $J = 9,0$, 1H), 4,15 (m, 2H), 3,78 (d, $J = 6,4$, 2H), 3,54 (m, 4H), 3,33 (m, 4H), 2,81 (s, 3H), 2,72 (m, 2H), 1,93 (m, 1H), 1,80 (m, 2H), 1,46 (s, 9H), 1,25 (m, 2H); IENEM m/z para $(\text{M+H})^+$ $\text{C}_{21}\text{H}_{35}\text{N}_4\text{O}_5\text{S}$ calc.: 455,2, encontrado: 455,2.

Ejemplo B3: 4-((5-(4-(Metilsulfonil)piperazin-1-il)pirazin-2-iloxi)metil)piperidin-1-carboxilato de isopropilo.



Siguiendo un procedimiento similar al usado para preparar **B1** excepto porque se usó 2-bromo-5-hidroxipirazina como heterociclo, se preparó **B3**; RMN ^1H (CDCl_3), 400 MHz): δ 7,87 (d, $J = 1,4$, 1H), 7,62 (d, $J = 1,5$, 1H), 4,92 (m, 1H), 4,18 (m, 2H), 4,08 (d, $J = 6,5$, 2H), 3,52 (m, 4H), 3,37 (m, 4H), 2,82 (s, 3H), 2,76 (m, 2H), 1,96 (m, 1H), 1,79 (m, 2H), 1,29 (m, 2H), 1,24, (d, $J = 6,2$, 6H); IENEM m/z para $(\text{M+H})^+$ $\text{C}_{19}\text{H}_{32}\text{N}_5\text{O}_5\text{S}$ calc.: 442,2, encontrado: 442,3.

Ejemplo B4: 4-((5-(4-(Metilsulfonil)piperazin-1-il)pirazin-2-iloxi)metil)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo.

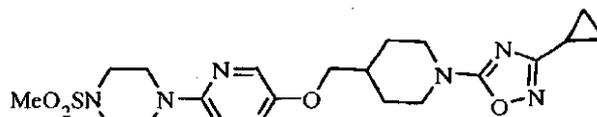


Etapa A: Siguiendo un procedimiento similar al usado para preparar **B2b** a partir de **B2a** excepto por la sustitución de

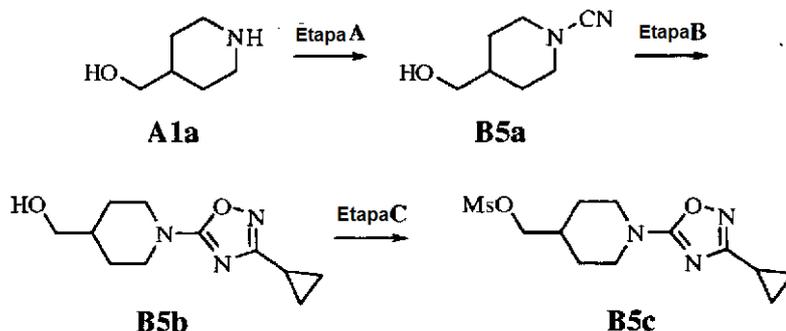
B2a por **B4a**, se preparó **B4b**; IENEM m/z para $(M-tBu+H)^+$ $C_{11}H_{15}BrN_3O_3$ calc.: 316,0, encontrado: 316,0.

Etapa B: Siguiendo el procedimiento para el acoplamiento de paladio indicado para la preparación de **B1**, excepto por la sustitución de 4-((6-cloropiridin-3-iloxi)metil)piperidin-1-carboxilato de isopropilo por **B4b**, se preparó **B4**; RMN 1H ($CDCl_3$), 400 MHz): δ 7,87 (d, $J = 1,2$, 1H), 7,62 (d, $J = 1,2$, 1H), 4,13 (m, 2H), 4,08 (d, $J = 6,8$, 2H), 3,52 (m, 4H), 3,37 (m, 4H), 2,82 (s, 3H), 2,72 (m, 2H), 1,93 (m, 1H), 1,46 (s, 9H), 1,26 (m, 2H); IENEM m/z para $(M+H)^+$ $C_{20}H_{34}N_5O_5S$ calc.: 456,2, encontrado: 456,2.

Ejemplo B5: 3-Ciclopropil-5-(4-((5-(4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)pirazin-2-iloxi)metil)piperidin-1-il)-1,2,4-oxadiazol.



Siguiendo un procedimiento similar al usado para preparar **B3** a partir de **B2a** excepto por la sustitución de **B2a** por **B5c** (véase esquema más adelante), se preparó **B5**; RMN 1H ($CDCl_3$), 400 MHz): δ 7,88 (d, $J = 1,3$, 1H), 7,62 (d, $J = 1,4$, 1H), 4,16 (m, 2H), 4,10 (d, $J = 6,8$, 2H), 3,53 (m, 4H), 3,37 (m, 4H), 3,05 (ddd, $J = 12,9$, 12,9, 2,8, 2H), 2,82 (s, 3H), 2,02 (m, 1H), 1,88 (m, 4H), 1,41 (m, 2H), 0,94 (m, 4H); IENEM m/z para $(M+H)^+$ $C_{20}H_{30}N_7O_4S$ calc.: 464,2, encontrado: 464,3.

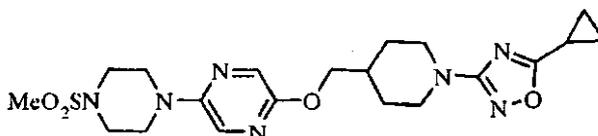


Etapa A: Una muestra de **A1a** (10,19 g, 84,9 mmol) se trató con una solución de K_2CO_3 (24,5 g, 177 mmol) en agua (100 ml). La reacción se enfrió en un baño de agua enfriada con hielo y se trató gota a gota con una solución de bromuro de cianógeno (10,31 g, 97,3 mmol) en diclorometano (100 ml). Después de agitar durante una hora, la fase orgánica se aisló y la fase acuosa se extrajo una vez más con diclorometano. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron y se evaporaron para proporcionar **B5a**; IENEM m/z para $(M+H)^+$ $C_7H_{13}N_2O$ calc.: 141,1, encontrado: 141,1.

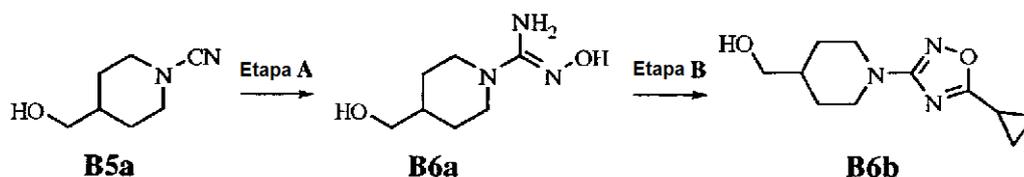
Etapa B: Una solución de **B5a** (993 mg, 7,1 mmol), N'-hidroxiciclopropano carboximidamida (1,064 g, 10,6 mmol) y $ZnCl_2$ (1,448 g, 10,6 mmol) en dioxana (25 ml) se calentó a 100 °C durante una noche. Después, la reacción se evaporó a sequedad y se repartió entre acetato de etilo y HCl 1 M. Los extractos orgánicos se aislaron, se extrajeron una vez más con HCl 1 M, se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron, se evaporaron y se purificaron con gel de sílice para proporcionar **B5b**; IENEM m/z para $(M+H)^+$ $C_{11}H_{18}N_3O_2$ calc.: 224,1, encontrado: 224,1.

Etapa C: Una solución de **B5b** (278,4 mg, 1,25 mmol) y trietilamina (131 mg, 130 mmol) en diclorometano (1 ml) se enfrió en un baño de agua enfriada con hielo, se trató con cloruro de metanosulfonilo (149 mg, 1,3 mmol) y se agitó durante una noche. La reacción se diluyó con agua y se extrajo con diclorometano. Los extractos orgánicos se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron, se evaporaron y se purificaron sobre gel de sílice usando un gradiente lineal de acetato de etilo del 0 al 100 % en hexano para proporcionar **B5c**; IENEM m/z para $(M+H)^+$ $C_{12}H_{20}N_3O_4S$ calc.: 302,1, encontrado: 302,1.

Ejemplo B6: 5-Ciclopropil-3-(4-((5-(4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)pirazin-2-iloxi)metil)piperidin-1-il)-1,2,4-oxadiazol.



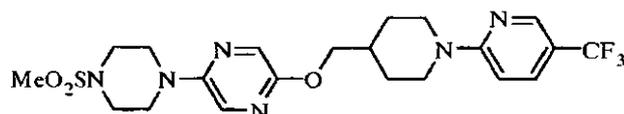
Siguiendo un procedimiento similar al usado para **B5** excepto por la sustitución de **B5b** por **B6b** (véase esquema más adelante), se obtuvo **B6**; RMN 1H ($CDCl_3$), 400 MHz): δ 7,87 (d, $J = 1,5$, 1H), 7,63 (d, $J = 1,5$, 1H), 4,10 (d, $J = 6,8$, 2H), 4,00 (m, 2H), 3,53 (m, 4H), 3,37 (m, 4H), 2,89 (ddd, $J = 12,7$, 12,7, 2,7, 2H), 2,82 (s, 3H), 2,00 (m, 1H), 1,86 (m, 4H), 1,40 (ddd, $J = 25,0$, 12,4, 4,3, 2H), 1,14 (m, 4H); IENEM m/z para $(M+H)^+$ $C_{20}H_{29}N_7O_4S$ calc.: 464,2, encontrado: 464,3.



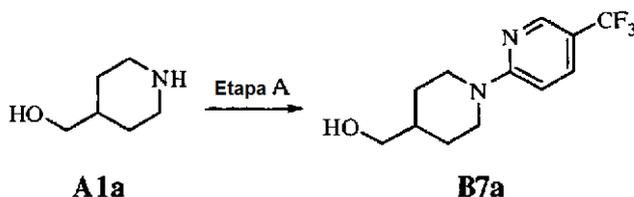
Etapa A: Una solución de **B5a** (4,01 g, 28,6 mmol) e hidroxilamina (3,51 ml de una solución acuosa al 50 % en peso, 57,2 mmol) en etanol (50 ml) se cerró herméticamente y se calentó a 60 °C durante una noche. Después, el disolvente se retiró para dar **B6a**; IENEM m/z para $(M+H)^+$ $C_7H_{16}N_3O_2$ calc.: 174,1, encontrado: 174,1.

Etapa B: Una solución de **B6a** (905 mg, 5,2 mmol) y ciclopropanocarboxilato de 2,5-dioxopirrolidin-1-ilo (957 mg, 5,2 mmol) en dioxano (50 ml) se calentó a 80 °C durante 3 horas y después a 70 °C durante una noche. Después, la reacción se enfrió a temperatura ambiente, se concentró y se purificó usando un gradiente lineal de acetato de etilo al 0-80 % en hexano para proporcionar **B6b**; IENEM m/z para $(M+H)^+$ $C_{11}H_{18}N_3O_1$ calc.: 224,1, encontrado: 224,1.

Ejemplo B7: 2-(4-(Metilsulfonil)piperazin-1-il)-5-((1-(5-(trifluorometil)piridin-2-il)piperidin-4-il)metoxi)pirazina.

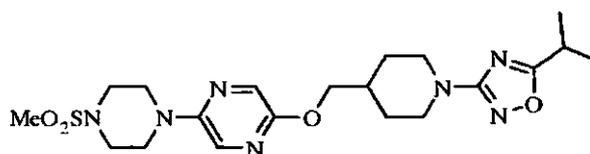


Si siguiendo un procedimiento similar al usado para preparar **B3** a partir de **B2a** excepto por la sustitución de **Alb** por **B7a** (véase esquema más adelante), se preparó **B7**; RMN 1H ($CDCl_3$), 400 MHz): δ 8,37 (m, 1H), 7,88 (d, $J = 1,4$, 1H), 7,63 (d, $J = 1,4$, 1H), 7,60 (dd, $J = 9,1$, 2,5, 1H), 6,65 (d, $J = 9,1$, 1H), 4,45 (m, 2H), 4,11 (d, $J = 6,5$, 1H), 3,53 (m, 4H), 3,37 (m, 4H), 2,95 (m, 2H), 2,82 (s, 3H), 2,11 (m, 1H), 1,93 (m, 2H), 1,37 (ddd, $J = 24,9$, 12,5, 4,1, 2H); IENEM m/z para $(M+H)^+$ $C_{21}H_{28}F_3N_6O_3S$ calc.: 501,2, encontrado: 501,3.

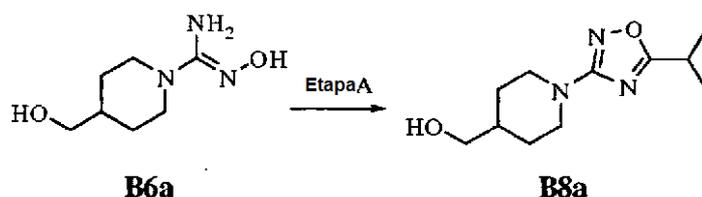


Etapa A: Una mezcla de **A1a** (522,5 mg, 4,5 mmol), 2-cloro-5-trifluorometilpiridina (1,19 g, 6,5 mmol) y K_2CO_3 (941 mg, 6,8 mmol) en N,N -dimetilformamida (8 ml) se calentó a 160 °C durante 10 minutos, se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con acetato de etilo y agua. Los extractos orgánicos se extrajeron con agua, se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron, se evaporaron y se purificaron sobre gel de sílice usando un gradiente lineal de acetato de etilo del 0 al 100 % en hexano para proporcionar **B1a**; IENEM m/z para $(M+H)^+$ $C_{12}H_{16}F_3N_2O$ calc.: 261,1, encontrado: 261,1.

Ejemplo B8: 5-Isopropil-3-(4-((5-(4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)pirazin-2-iloxi)metil)piperidin-1-il)-1,2,4-oxadiazol.

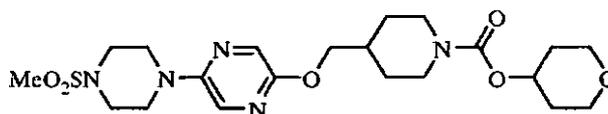


Si siguiendo un procedimiento similar al usado para preparar **B3** a partir de **B6b** excepto por la sustitución de **B6b** por **B8a** (véase esquema más adelante), se preparó **B8**; RMN 1H ($CDCl_3$), 400 MHz): δ 7,88 (d, $J = 1,5$, 1H), 7,63 (d, $J = 1,5$, 1H), 7,60 (dd, $J = 9,1$, 2,5, 1H), 4,11 (d, $J = 6,6$, 1H), 3,53 (m, 4H), 3,37 (m, 4H), 3,07 (m, 1H), 2,92 (ddd, $J = 12,7$, 12,7, 2,7, 2H), 2,82 (s, 3H), 2,01 (m, 1H), 1,88 (m, 2H), 1,42 (m, 2H), 1,35 (d, $J = 7,0$, 6H); IENEM m/z para $(M+H)^+$ $C_{20}H_{32}N_7O_4S$ calc.: 466,2, encontrado: 466,2.



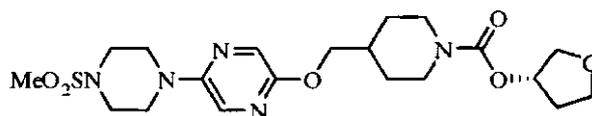
Etapa A: Una solución de **B6a** (460,3 mg, 2,7 mmol) y anhídrido isobutírico (420 mg, 2,7 mmol) en dioxano (3 ml) se calentó a 150 °C durante 5 minutos. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con acetato de etilo y agua. Los extractos orgánicos se aislaron y se lavaron una vez más, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron, se evaporaron y se purificaron sobre sílice usando un gradiente lineal de acetato de etilo en hexano para proporcionar **B8a**. No pudo obtenerse un análisis espectral de masas satisfactorio.

Ejemplo B9: 4-((5-(4-(Metilsulfonil)piperazin-1-il)pirazm-2-iloxi)metil)piperidin-1-carboxilato de tetrahidro-2H-piran-4-ilo.



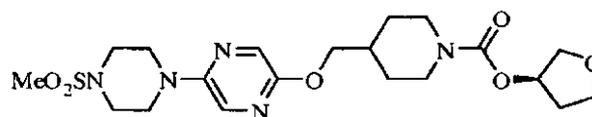
Siguiendo un procedimiento similar al usado para preparar **B3** a partir de **A1a** excepto por la sustitución de cloroformiato de isopropilo por tetrahidro-2H-piran-4-il-carbonato de 4-nitrofenilo en la primera etapa, se preparó **B9**; RMN ¹H (CDCl₃), 400 MHz): δ 7,87 (d, J = 1,5, 1H), 7,62 (d, J = 1,5, 1H), 4,87 (m, 1H), 4,20 (m, 2H), 4,09 (d, J = 6,5, 1H), 3,89 (m, 2H), 3,57 (m, 2H), 3,54 (m, 4H), 3,46 (m, 4H), 2,82 (s, 3H), 2,80 (m, 2H), 1,95 (m, 3H), 1,82 (m, 2H), 1,67 (m, 3H), 1,28 (m, 2H); IENEM *m/z* para (M+H)⁺ C₂₁H₃₄N₅O₆S calc.: 484,2, encontrado: 484,2.

Ejemplo B10: 4-((5-(4-(Metilsulfonil)piperazin-1-il)pirazm-2-iloxi)metil)piperidin-1-carboxilato de (S)-tetrahidrofuran-3-ilo.



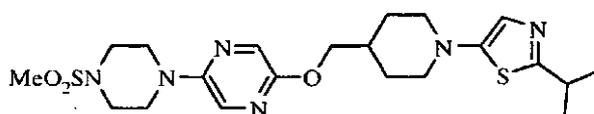
Siguiendo un procedimiento similar al usado para preparar **B3** a partir de **A1a** excepto por la sustitución de cloroformiato de isopropilo tetrahidrofuran-3-il-carbonato de (S)-4-nitrofenilo en la primera etapa, se preparó **B10**; RMN ¹H (CDCl₃), 400 MHz): δ 7,87 (d, J = 1,5, 1H), 7,62 (d, J = 1,5, 1H), 5,26 (m, 1H), 4,18 (m, 2H), 4,08 (d, J = 6,5, 1H), 3,89 (m, 4H), 3,53 (m, 4H), 3,47 (m, 4H), 2,82 (s, 3H), 2,80 (m, 2H), 2,17 (m, 1H), 2,00 (m, 2H), 1,82 (m, 2H), 1,27 (m, 2H); IENEM *m/z* para (M+H)⁺ C₂₀H₃₁N₅O₆S calc.: 470,2, encontrado: 470,2.

Ejemplo B11: 4-((5-(4-(Metilsulfonil)piperazin-1-il)pirazin-2-iloxi)metil)piperidin-1-carboxilato de (R)-tetrahidrofuran-3-ilo.



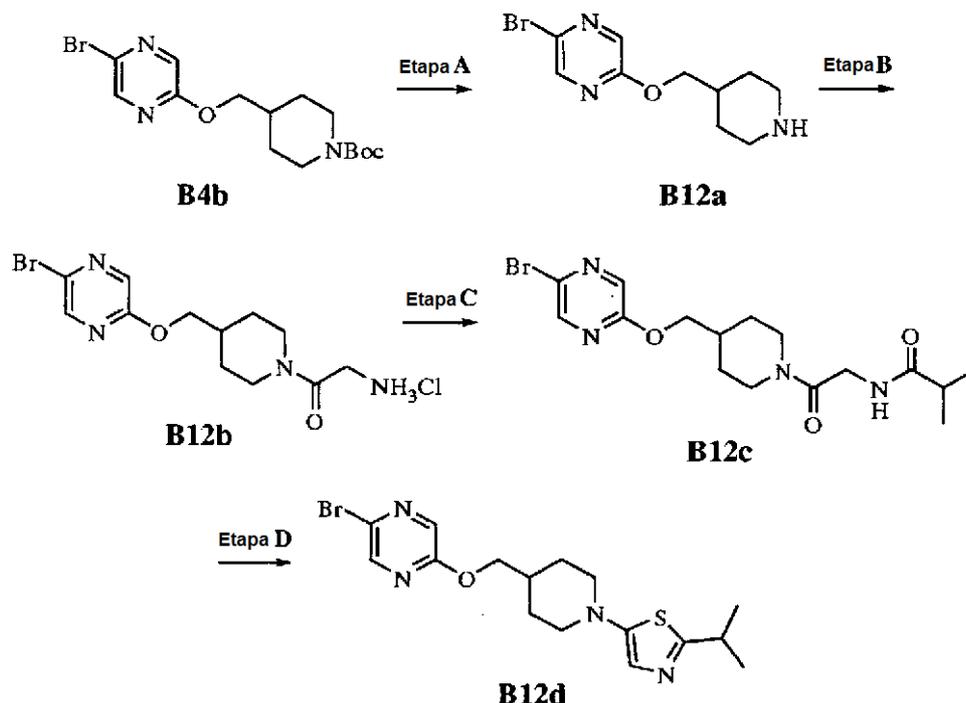
Siguiendo un procedimiento similar al usado para preparar **B3** a partir de **A1a** excepto por la sustitución de cloroformiato de isopropilo por tetrahidrofuran-3-il-carbonato de (R)-4-nitrofenilo en la primera etapa, se preparó **B11** con datos idénticos a **B10**.

Ejemplo B12: 2-Isopropil-5-(4-((5-(4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)pirazin-2-iloxi)metil)piperidin-1-il)tiazol.



Siguiendo un procedimiento similar al usado para preparar **B3** a partir de **A1d** excepto por la sustitución de **A1d** por **B12d** (véase esquema más adelante), se preparó **B12**; RMN ¹H (CDCl₃), 400 MHz): δ 7,88 (d, J = 1,5, 1H), 7,63 (d, J = 1,5, 1H), 7,60 (dd, J = 9,1, 2,5, 1H), 6,79 (s, 1H), 4,13 (d, J = 6,2, 1H), 3,53 (m, 4H), 3,46 (m, 2H), 3,37 (m, 4H), 3,14 (m, 1H), 2,82 (s, 3H), 2,79 (m, 2H), 1,91 (m, 3H), 1,53 (m, 2H), 1,34 (d, J = 6,9, 6H); IENEM *m/z* para (M+H)⁺ C₂₁H₃₃N₆O₃S₂

calc.: 481,2, encontrado: 481,2.



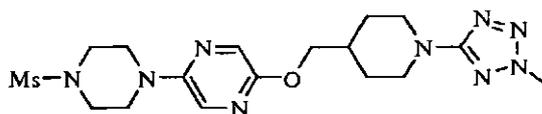
5 **Etapa A:** Una muestra de **B4b** (5,55 g, 14,9 mmol) se trató con HCl 4 M en dioxano (20 ml) y se maduró durante 1 hora. La reacción se trató con agua y el disolvente se retiró al vacío. El residuo se repartió entre acetato de etilo y NaOH 1 M. La fase acuosa se aisló, se extrajo una vez más con acetato de etilo y se descartó. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se evaporaron para proporcionar **B12a** que se usó sin purificación adicional; IENEM *m/z* para (M+H)⁺ C₁₀H₁₅BrN₃O calc.: 272,0, encontrado: 272,0.

10 **Etapa B:** Una solución de **B12a** (1 g, 3,7 mmol), Boc-gly (966 mg, 5,5 mmol) y HOBt (596 mg, 4,4 mmol) en N-metilpiperolidinona (5 ml) se trató con EDC (845 mg, 4,4 mmol) y se agitó durante 1 hora. Después, la reacción se diluyó con acetato de etilo y se extrajo con agua y dos veces con hidrogenocarbonato sódico acuoso saturado. Los extractos orgánicos se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se evaporaron. El residuo se trató con exceso de HCl 4 M en dioxano y se maduró durante 1 hora. La mezcla se suspendió con éter y el sólido se recogió para proporcionar **B12b**; IENEM *m/z* para (M+H)⁺ C₁₂H₁₈BrN₄O₂ calc.: 329,1, encontrado: 329,1.

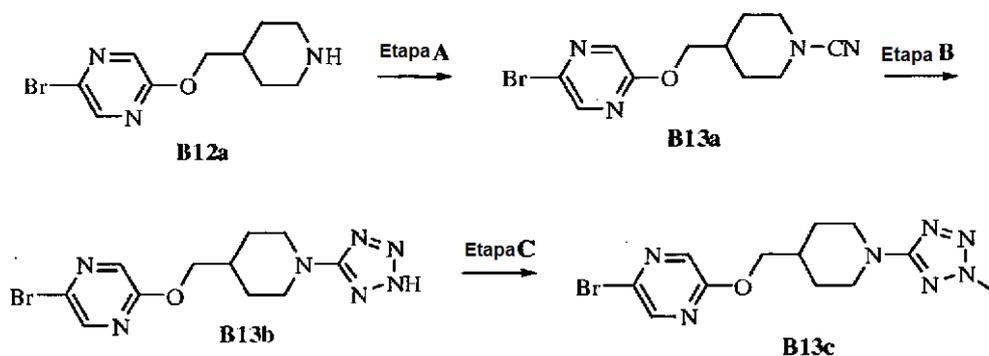
20 **Etapa C:** Una suspensión de **B12b** (400 mg, 1,1 mmol) en acetonitrilo (8 ml) se trató con anhídrido isobutírico (208 mg, 1,3 mmol), seguido de trietilamina (360 mg, 3,6 mmol) y se agitó durante 1 hora. El disolvente se retiró y el residuo se repartió entre acetato de etilo e hidrogenocarbonato sódico acuoso saturado. La fase acuosa se aisló, se extrajo una vez más con acetato de etilo y se descartó. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se evaporaron para proporcionar **B12c** que se usó sin purificación adicional; IENEM *m/z* para (M+H)⁺ C₁₆H₂₄BrN₄O₃ calc.: 399,1, encontrado: 399,1.

25 **Etapa D:** Una solución de **B12c** (440 mg, 1,1 mmol) en *m*-xileno (2 ml) se trató con reactivo de Lawesson (446 mg, 1,1 mmol) y se calentó a 140 °C durante 5 minutos y después se purificó sobre gel de sílice usando un gradiente lineal de acetato de etilo al 0-100 % en hexano. El material resultante se purificó adicionalmente en una HPLC preparativa para proporcionar **B12d**; IENEM *m/z* para (M+H)⁺ C₁₆H₂₂BrN₄OS calc.: 397,1, encontrado: 397,1.

30 **Ejemplo B13: 2-((1-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)piperidin-4-il)metoxi)-5-(4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)pirazina.**



35 Siguiendo un procedimiento similar al usado para preparar **B3** a partir de **A1d** excepto por la sustitución de **A1d** por **B13c** (véase esquema más adelante), se preparó **B13**; RMN ¹H (400 MHz, CD₃CN) δ 7,84 (d, J = 0,9 Hz, 1H), 7,72 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 4,10 (s, 3H), 4,10 (d, J = 4,8 Hz, 2H), 4,02 (m, 2H), 3,51 (t, J = 3,9 Hz, 4H), 3,27 (t, J = 3,9 Hz, 4H), 2,91 (dt, J = 2,1, 9,6 Hz, 2H), 2,79 (s, 3H), 1,39 (ddd, J = 3,3, 9,3, 16,8 Hz, 4H), 2,20 (t, J = 5,4 Hz, 2H), 0,88 (m, 2H); IENEM (M+H)⁺ C₁₇H₂₈N₉O₃S calc.: 438,2, encontrado 438,2 (M+1).

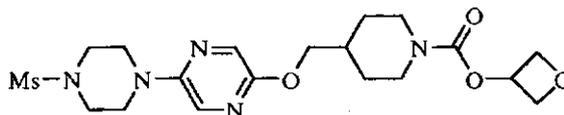


Etapa A: A una suspensión en agitación de **B12a** (200 mg, 0,74 mmol) e hidrogenocarbonato sódico (0,15 g, 1,78 mmol) en un disolvente mixto de agua (0,1 ml) y diclorometano (1 ml) a 0 °C se le añadió bromuro de cianógeno (93 mg, 0,89 mmol) en una porción. Después, la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 h y se añadió más cantidad de bromuro de cianógeno (93 mg, 0,89 mmol). Después de agitar durante una noche, la reacción se diluyó con diclorometano (30 ml), se secó sobre MgSO₄, y se evaporó para dar **B13a**; IENEM (M+H)⁺ C₁₁H₁₄BrN₄O calc.: 297,0, encontrado 297,0.

Etapa B: El **B13a** en bruto anterior se agitó con azida sódica (143 mg, 2,2 mmol) y cloruro de amonio (117 mg, 0,22 mmol) en N,N-dimetilformamida anhidra (2 ml) a 110 °C durante 2 horas. Se añadieron más cantidades de azida sódica (143 mg, 2,2 mmol) y cloruro de amonio (117 mg, 0,22). Después de agitar durante una noche, se añadió lentamente agua para precipitar el producto. El sólido de color blanquecino se recogió por filtración, se lavó con agua (10 ml) y se secó al vacío para proporcionar **B13b**; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,41 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 8,20 (d, J = 0,9 Hz, 1H), 4,18 (d, J = 5,1 Hz, 2H), 3,86 (m, 2H), 3,02 (dt, J = 2,1, 9,6 Hz, 2H), 2,03 (m, 1H), 1,81 (m, 2H), 1,34 (ddd, J = 3,3, 9,6, 18,9 Hz, 2H); IENEM (M+H)⁺ C₁₁H₁₅BrN₇O calc.: 340,0, encontrado: 340,0.

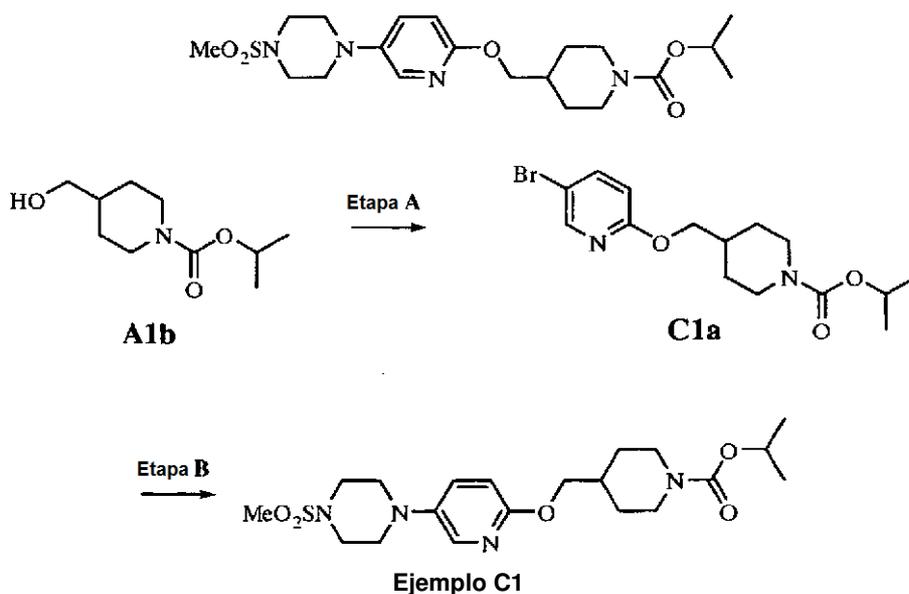
Etapa C: Una mezcla de **B13b** (50 mg, 0,15 mmol), yodometano (14 ul, 0,22 mmol) y K₂CO₃ (28 mg, 0,25 mmol) en N,N-dimetilformamida anhidra (1 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. El disolvente se evaporó al vacío y el material **B13c** en bruto se usó sin purificación: IENEM (M+H)⁺ C₁₂H₁₇BrN₇O calc.: 354,1, encontrado 354,0 (M+1).

Ejemplo B14. 4-((5-(4-(Metilsulfonil)piperazin-1-il)pirazin-2-iloxi)metil)piperidin-1-carboxilato de oxetan-3-ilo



Siguiendo un procedimiento similar al usado para preparar **B3** a partir de **A1a** excepto por la sustitución de cloroformiato de isopropilo por oxetan-3-il-carbonato de 4-nitrofenilo en la primera etapa, se preparó **B14**; IENEM *m/z* para (M+H)⁺ C₁₉H₃₀N₅O₆S calc.: 456,2, encontrado: 456,0.

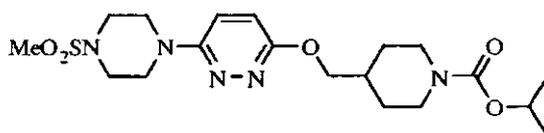
Ejemplo C1: 4-((5-(4-(Metilsulfonil)piperazin-1-il)piridin-2-iloxi)metil)piperidin-1-carboxilato de isopropilo.



Etapa A: Una solución de 2-cloro-5-bromopiridina (344 mg, 1,8 mmol) y **A1b** (300 mg, 1,5 mmol) en dimetilformamida (3 ml) se trató con NaH (43 mg, 1,8 mmol) y la reacción se dejó en agitación durante una noche. Después de detenerla mediante adición de agua, la reacción se diluyó con acetato de etilo. Los extractos orgánicos se aislaron y se extrajeron una vez más con agua, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se evaporaron. El residuo se purificó en una columna de gel de sílice usando un gradiente lineal de acetato de etilo al 0-50 % en hexano para proporcionar **C1b**; IENEM *m/z* para (M+H)⁺ C₁₅H₂₂ClN₂O₃ calc.: 313,1, encontrado: 313,1.

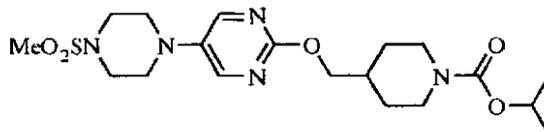
Etapa B: Siguiendo un procedimiento de acoplamiento de Pd similar descrito para preparar **B1** excepto por la sustitución de **C1a** como compañero de acoplamiento de bromuro, se preparó **B14**; RMN ¹H (CDCl₃), 400 MHz): δ 7,78 (d, J = 2,9, 1H), 7,18 (dd, J = 3,0, 8,9, 1H), 6,69 (d, J = 8,9, 1H), 4,91 (m, 1H), 4,18 (m, 2H), 4,09 (d, J = 6,4, 2H), 3,38 (m, 4H), 3,17 (m, 4H), 2,84 (s, 3H), 2,77 (m, 2H), 1,96 (m, 1H), 1,81 (m, 2H), 1,29 (m, 2H), 1,24, d, J = 6,3, 6H); IENEM *m/z* para (M+H)⁺ C₂₀H₃₃N₄O₅S calc.: 441,2, encontrado: 441,2.

Ejemplo C2: 4-((6-(4-(Metilsulfonyl)piperazin-1-il)piridazin-3-iloxi)metil)piperidin-1-carboxilato de isopropilo.



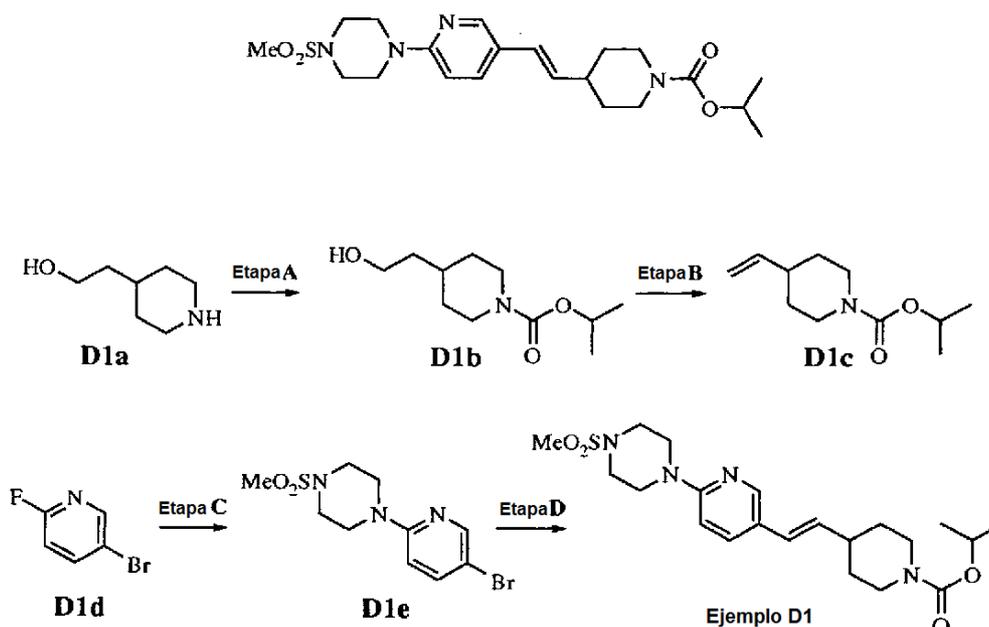
Siguiendo un procedimiento similar al usado para preparar **C1** a partir de **A1b** excepto por la sustitución de 2-cloro-5-bromopiridina por 2,5-dicloropiridazina en la primera etapa, se preparó **C2**; RMN ¹H (CDCl₃), 400 MHz): δ 7,04 (d, J = 9,6, 1H), 6,88 (d, J = 9,6, 1H), 4,91 (m, 1H), 4,29 (m, 2H), 4,18 (m, 2H), 3,64 (m, 4H), 3,35 (m, 4H), 2,81 (s, 3H), 2,77 (m, 2H), 2,03 (m, 1H), 1,80 (m, 2H), 1,39 (m, 2H), 1,24, d, J = 6,4, 6H); IENEM *m/z* para (M+H)⁺ C₁₉H₃₂N₅O₅S calc.: 442,2, encontrado: 442,3.

Ejemplo C3: 4-((5-(4-(Metilsulfonyl)piperazin-1-il)pirimidin-2-iloxi)metil)piperidin-1-carboxilato de isopropilo.



Siguiendo un procedimiento similar al usado para preparar **C1** a partir de **A1b** excepto por la sustitución de 2-cloro-5-bromopiridina por 2-cloro-5-bromopirimidina en la primera etapa, se preparó **C3**; RMN ¹H (CDCl₃), 400 MHz): δ 8,38 (s, 2H), 4,91 (sept., J = 6,3 Hz, 1H), 4,23 (m, 5H), 3,50 (m, 4H), 3,29 (m, 4H), 2,87 (s, 3H), 2,76 (m, 2H), 2,04 (m, 1H), 1,84 (m, 2H), 1,27 (m, 1H), 1,24 (d, J = 6,3 Hz, 6H).; IENEM *m/z* para (M+H)⁺ C₁₉H₃₂N₅O₅S calc.: 442,2, encontrado: 442,3.

Ejemplo D1: 4-(2-(6-(4-(Metilsulfonyl)piperazin-1-il)piridin-3-il)vinil)piperidin-1-carboxilato de (E)-isopropilo.



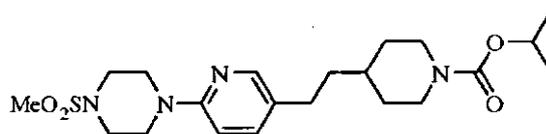
Etapa A: Una solución de **D1a** (10 g, 0,077 mol) en diclorometano (100 ml) se trató gota a gota con una solución de cloroformiato de isopropilo en tolueno (93 ml de una solución 1 M). Después, la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2,5 horas y se detuvo con una solución acuosa saturada de cloruro de amonio. Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo una vez más con diclorometano y se descartó. Los extractos orgánicos combinados se extrajeron una vez con HCl 1 M, una vez con hidrogeno carbonato sódico acuoso saturado, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se evaporaron para proporcionar **D1b**; IENEM *m/z* para (M+H)⁺ C₇H₁₆NO calc.: 130,1, encontrado: 130,1.

Etapa B: Una solución fría (baño de hielo/agua) de **D1b** (9,9 g, 0,046 mol) y trietilamina (6,7 ml, 0,048 mol) en diclorometano se trató con la adición gota a gota de cloruro de metanosulfonylo (3,7 ml, 0,048 mol) y se agitó durante 2 horas. La mezcla se trató con agua y se extrajo con diclorometano. Los extractos orgánicos se combinaron, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron. El material en bruto se diluyó en acetona (10 ml) y se añadió gota a gota a una suspensión de bromuro de litio (12 g, 0,138 mol) en acetona (50 ml). La reacción se calentó a 35 °C y se mantuvo durante una noche. Tras enfriar a temperatura ambiente, la reacción se concentró, se diluyó con acetato de etilo y se lavó con agua. La fase orgánica se recogió, se secó sobre MgSO₄, y se concentró. El residuo se diluyó en tetrahidrofurano (150 ml) y se trató mediante adición en porciones de *tert*-butóxido potásico (23,05 g, 0,2054 mol) cada 30 min durante 3 horas. Después, la reacción se calentó a 40 °C y se mantuvo durante una noche. Una vez que la reacción se había enfriado a temperatura ambiente, se introdujo cloruro de amonio acuoso saturado y la reacción se extrajo con Et₂O. Los extractos orgánicos se recogieron, se secaron sobre MgSO₄, se concentraron, y se purificaron mediante destilación (68 °-70 °C, 180 mTorr) para proporcionar **D1c**. IENEM *m/z* para (M+H)⁺ C₁₁H₂₀NO₂ calc.: 198,3, encontrado: 198,1.

Etapa C: Una solución de **D1d** (321 mg, 1,8 mmol) y metanosulfonylpiperazina (300 mg, 1,8 mmol) en N-metilpirrolidiona (2 ml) se trató con K₂CO₃ (380 mg, 2,7 mmol) y se calentó a 160 °C durante 5 minutos. Después, la reacción se repartió entre acetato de etilo y agua y los extractos orgánicos se extrajeron de nuevo con agua, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron, se evaporaron y se purificaron sobre gel de sílice usando acetato de etilo del 0 al -100% en hexano para proporcionar **D1e**; IENEM *m/z* para (M+H)⁺ C₁₀H₁₅BrN₃O₂S calc.: 320,0, encontrado: 320,1.

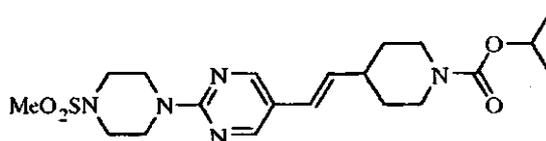
Etapa D: Una solución de **D1e** (50 mg, 0,18 mmol), **D1c** (44 mg, 0,22 mmol) Pd₂dba₃ (5 mg, 0,006 mmol) y tetrafluoroborato de tri-*tert*-butilfosfonio (3,2 mg, 0,011 mmol) y dicitlohexilmetilamina (72 mg, 0,37 mmol) en dioxano (1 ml) se calentó a 120 °C durante 1 hora. Después, la reacción se repartió entre acetato de etilo y agua y los extractos orgánicos se extrajeron una vez más con agua, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron, se evaporaron y se purificaron sobre gel de sílice usando un gradiente de acetato de etilo del 0 al 100 % en hexano para proporcionar **D1**; RMN ¹H (CDCl₃), 400 MHz): δ 8,11 (d, J = 2,3, 1H), 7,57 (dd, J = 8,8, 2,4, 1H), 6,63 (d, J = 8,8, 1H), 6,27 (d, J = 15,9, 1H), 5,99 (dd, J = 16,0, 6,9, 1H), 4,91 (m, 1H), 4,17 (m, 2H), 3,67 (m, 4H), 3,32 (m, 4H), 2,80 (m, 2H), 2,80 (s, 3H), 2,23 (m, 1H), 1,77 (m, 2H), 1,38 (m, 2H), 1,24, d, J = 6,2, 6H); IENEM *m/z* para (M+H)⁺ C₂₁H₃₃N₄O₄S calc.: 437,2, encontrado: 437,2.

Ejemplo D2. 4-(2-(6-(4-(Metilsulfonyl)piperazin-1-il)piridin-3-il)etil)piperidin-1-carboxilato de isopropilo.



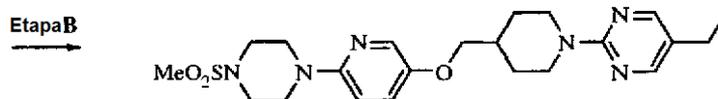
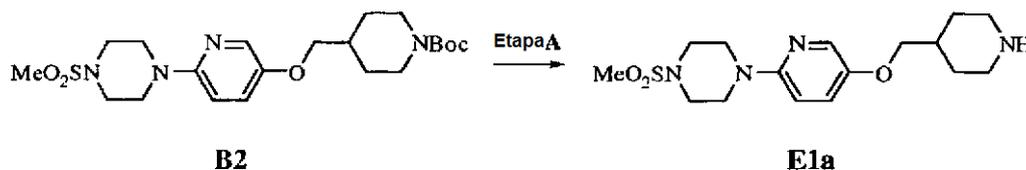
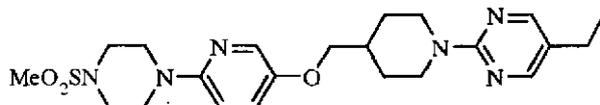
Una solución de **D2** (25 mg, 0,057 mmol) en metanol (2 ml) se trató con Pd al 10 %/C (5 mg) y se hidrogenó durante 1 hora. La mezcla se intercambió de nuevo por nitrógeno y la reacción se filtró a través de un lecho de Celite® y el disolvente se retiró para proporcionar **D2**; RMN ¹H (CDCl₃), 400 MHz): δ 8,02 (d, J = 2,2, 1H), 7,35 (dd, J = 8,6, 2,4, 1H), 6,63 (d, J = 8,6, 1H), 4,90 (nZ, 1H), 4,12 (m, 2H), 3,62 (m, 4H), 3,32 (m, 4H), 2,80 (s, 3H), 2,68 (m, 2H), 2,52 (m, 2H), 1,70 (m, 2H), 1,52 (m, 2H), 1,42 (m, 1H), 1,23 (d, J = 6,2, 6H), 1,12 (m, 2H); IENEM *m/z* para (M+H)⁺ C₂₁H₃₅N₄O₄S calc.: 439,2, encontrado: 439,3.

10 **Ejemplo D3. 4-(2-(2-(4-(Metilsulfonyl)piperazin-1-il)pirimidin-5-il)vinil)piperidin-1-carboxilato de (E)-isopropilo.**



15 Siguiendo un procedimiento similar al usado para preparar **D1** a partir de **D1a** excepto por la sustitución de **D1d** por 2-cloro-5- bromopirimidina, se preparó **D3**; RMN ¹H (CDCl₃), 400 MHz): δ 8,38 (s, 2H), 6,18 (d, J = 16,2 Hz, 1H), 6,05 (dd, J = 16,1, 6,6 Hz, 1H), 4,92 (m, 1H), 4,18 (m, 2H), 3,98 (m, 4H), 3,30 (m, 4H), 2,80 (s, 3H), 2,80 (m, 2H), 2,29 (m, 1H), 1,76 (m, 2H), 1,38 (m, 2H), 1,24 (d, J = 6,2 Hz, 6H); IENEM *m/z* para (M+H)⁺ C₂₀H₃₂N₅O₄S calc.: 438,2, encontrado: 438,3.

20 **Ejemplo E1. 5-Etil-2-(4-((6-(4-(metilsulfonyl)piperazin-1-il)piridin-3-iloxi)metil)piperidin-1-il)pirimidina.**



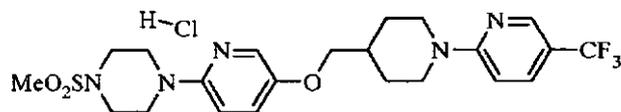
Ejemplo E1

25 **Etapa A:** Una muestra de **B2** (202 mg, 0,445 mmol) se trató con HCl 4 M en dioxano (3 ml) y se maduró durante 1 hora. Después, el disolvente se retiró y el residuo se repartió entre acetato de etilo y NaOH 1 M. La fase acuosa se aisló, se extrajo una vez más con acetato de etilo y se descartó. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se evaporaron para proporcionar **E1a**; IENEM *m/z* para (M+H)⁺ C₁₆H₂₇N₄O₃S calc.: 355,2, encontrado: 355,2.

35 **Etapa B:** El material resultante se trató con 2-cloro-5-etilpirimidina (121 mg, 0,85 mmol), CuI (12 mg, 0,063 mmol), diisopropiletilamina (176 mg, 1,4 mmol) y N-metilpirrolidinona (2 ml). La solución resultante se cerró herméticamente en un vial de reacción y se calentó a 160 °C durante 10 minutos usando un reactor de microondas. Después, la reacción se diluyó con acetato de etilo y se extrajo una vez con agua, una vez con HCl 1 M y una vez con hidrogenocarbonato sódico acuoso saturado, se secó sobre MgSO₄, se filtró, se evaporó y se purificó sobre gel de sílice usando un gradiente lineal de acetato de etilo al 0-100 % en hexano, seguido de liofilización en HCl 1 M para

proporcionar **E1** en forma de la sal de HCl; RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz): δ 8,27 (s, 2H), 7,82 (d, J = 2,9, 1H), 7,50 (m, 1H), 7,05 (m, 1H), 4,63 (m, 2H), 3,86 (d, J = 6,4, 2H), 3,57 (m, 4H), 3,22 (m, 4H), 2,91 (s, 3H), 2,91 (m, 2H), 2,43 (dd, J = 15,1, 7,6, 2H), 2,03 (s, 1H), 1,83 (m, 2H), 1,22 (m, 2H), 1,13 (dd, J = 7,6, 7,6, 36H); IENEM *m/z* para (M+H)⁺ C₂₂H₃₃N₆O₃S calc.: 461,2, encontrado: 461,2.

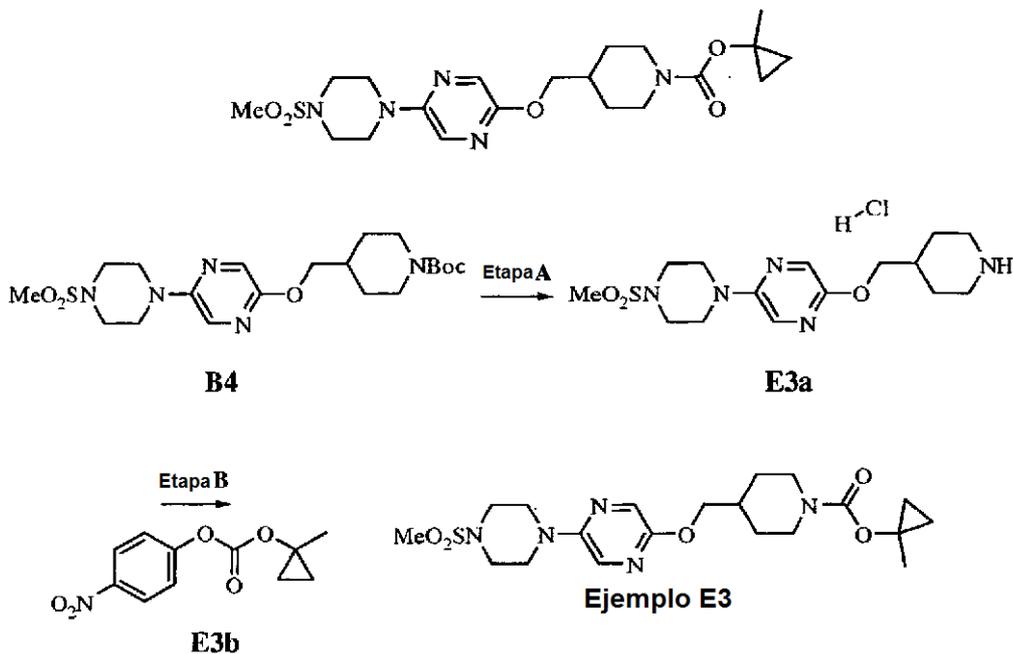
5 **Ejemplo E2. 1-(Metilsulfonil)-4-(5-((1-(5-(trifluorometil)piridin-2-il)piperidin-4-il)metoxi)piridin-2-il)piperazina.**



10 Siguiendo un procedimiento similar al usado para preparar **E1** a partir de **B2** excepto por la sustitución de la **Etapas B** por el siguiente procedimiento, se preparó **E2**;

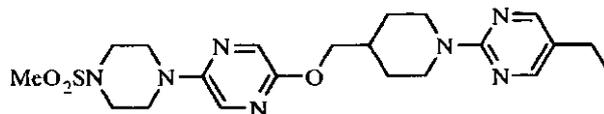
Una muestra de clorhidrato de **E1a** (900 mg, 2,3 mmol) se trató con 2-cloro-3-trifluorometilpiridina (501 mg, 2,76 mmol), K₂CO₃ (795 mg, 5,8 mmol), N-metilpiperidinona (10 ml) y agua (8 ml) y se calentó en un recipiente cerrado herméticamente en un reactor para microondas a 160 °C durante 10 minutos. La suspensión resultante se trató con acetato de etilo y agua y se filtró. El sólido resultante se lavó con agua y acetato de etilo, se disolvió en HCl 1 M y se liofilizó para proporcionar **E2**; RMN ¹H (CDCl₃), 400 MHz): δ 8,22 (m, 1H), 8,10 (dd, J = 9,8, 2,3, 1H), 7,86 (dd, J = 9,9, 2,9, 1H), 7,60 (d, J = 2,9, 1H), 7,53 (d, J = 9,8, 1H), 7,42 (d, J = 9,1, 1 H), 4,30 (m, 2H), 3,94 (d, J = 6,2, 1H), 3,71 (m, 4H), 3,37 (m, 4H), 2,86 (s, 3H), 2,28 (m, 1H), 2,06 (m, 2H), 1,57 (m, 2H); IENEM *m/z* para (M+H)⁺ C₂₂H₂₉F₃N₅O₃S calc.: 500,2, encontrado: 500,2.

Ejemplo E3. 4-((5-(4-(Metilsulfonil)piperazin-1-il)pirazin-2-iloxi)metil)piperidin-1- carboxilato de 1-metilciclopropilo.



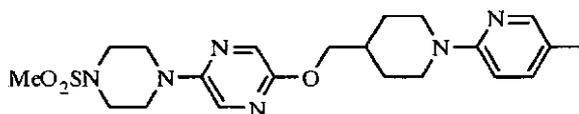
25 **Etapas A:** Una muestra de **B4** (745 mg, 0,16 mmol) se trató con HCl 4 M en dioxano y se agitó durante 3 horas. El disolvente se retiró por decantación y el residuo se liofilizó en agua para proporcionar **E3a**; IENEM *m/z* para (M+H)⁺ C₁₅H₂₆N₅O₃S calc.: 356,2, encontrado: 356,2.

30 **Etapas B:** Una muestra de **E3a** (181,8 mg, 0,46 mmol) se trató con N, N-dimetilformamida (1,5 ml), **E3b** (110 mg, 0,46 mmol) y diisopropiletilamina (242 µl, 1,4 mmol) y se agitó durante una noche. Después, la reacción se repartió entre acetato de etilo y agua y los extractos orgánicos se aislaron, se extrajo tres veces con NaOH 1 M, se secaron con MgSO₄, se filtraron, se evaporaron y se purificaron sobre gel de sílice usando un gradiente lineal de acetato de etilo del 0 al -100 % en hexano para proporcionar **E3**; RMN ¹H (CDCl₃), 400 MHz): δ 7,87 (d, J = 1,5, 1H), 7,62 (d, J = 1,4, 1H), 4,18 (m, 2H), 4,08 (d, J = 6,5, 2H), 3,52 (m, 4H), 3,36 (m, 4H), 2,82 (s, 3H), 2,72 (m, 2H), 1,93 (m, 1H), 1,80 (m, 2H), 1,56 (d, J = 9,9, 3H), 1,23 (m, 2H), 0,87 (m, 2H), 0,62 (m, 2H); IENEM *m/z* para (M+H)⁺ C₂₀H₃₂N₅O₅S calc.: 454,3, encontrado: 454,2.

Ejemplo E4. 5-Etil-2-(4-((5-(4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)pirazin-2-iloxi)metil)piperidin-1-il)pirimidina.

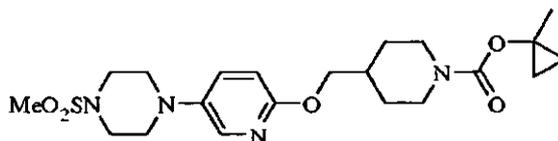
5 Siguiendo un procedimiento similar al usado para preparar **E1** a partir de **E1a** excepto por la sustitución de **E1a** por **E3a**, se preparó **E4**; RMN ¹H (CDCl₃), 400 MHz): δ 8,17 (s, 2H), 7,88 (d, J = 1,4, 1H), 7,63 (d, J = 1,5, 1H), 4,76 (m, 2H), 4,11 (d, J = 6,6, 2H), 3,52 (m, 4H), 3,37 (m, 4H), 2,90 (m, 2H), 2,82 (s, 3H), 2,45 (dd, J = 15,2, 7,6, 2H), 2,08 (m, 2H), 1,90 (m, 2H), 1,33 (ddd, J = 24,9, 12,4, 4,2, 2H), 1,18 (dd, J = 7,6, 7,6, 3H); IENEM *m/z* para (M+H)⁺ C₂₁H₃₂N₇O₃S calc.: 462,2, encontrado: 462,3.

10

Ejemplo E5. 2-((1-(5-Metilpiridin-2-il)piperidin-4-il)metoxi)-5-(4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)pirazina.

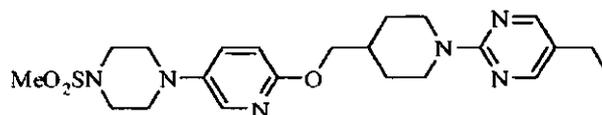
15 Una mezcla de **E3a** (103 mg, 0,26 mmol), 2-bromo-5-metilpiridina (45,3 mg, 0,26 mmol), Pd₂(dba)₃ (4,8 mg, 0,005 mmol), Xantphos (9,1 mg, 0,016 mmol), *tert*-butóxido sódico (78 mg, 0,815 mmol) y tolueno (1,5 ml) se purgó con nitrógeno durante 5 minutos y se calentó en un baño de aceite a 100 °C durante una noche. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con agua y acetato de etilo. Los extractos orgánicos se secaron sobre MgSO₄, se filtraron, se evaporaron y se purificaron por cromatografía en columna sobre gel de sílice usando un gradiente lineal de acetato de etilo del 0 al -100 % en hexano para proporcionar **E5**; RMN ¹H (CDCl₃), 400 MHz): δ 8,01 (m, 1H), 7,88 (d, J = 1,4, 1H), 7,30 (m, 1H), 6,62 (d, J = 8,6, 1H), 4,27 (m, 2H), 4,11 (d, J = 6,6, 1H), 3,53 (m, 4H), 3,37 (m, 4H), 2,82 (m, 2H), 2,82 (s, 3H), 2,19 (s, 3H), 2,02 (m, 1H), 1,91 (m, 2H), 1,42 (m, 2H); IENEM *m/z* para (M+H)⁺ C₂₁H₃₁N₆O₃S calc.: 447,2, encontrado: 447,3.

20

Ejemplo E6. 4-((5-(4-(Metilsulfonil)piperazin-1-il)piridin-2-iloxi)metil)piperidin-1-carboxilato de 1-metilciclopropilo.

30 Siguiendo un procedimiento similar al usado para preparar **E3** a partir de **B4** excepto por la sustitución de **B4** por 4-((5-(4-(metilsulfonil) piperazin-1-il)piridin-2-iloxi)metil)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo, se preparó **E6**; Se preparó 4-((5-(4-(metilsulfonil) piperazin-1-il)piridin-2-iloxi)metil)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo de una manera análoga a **B4** excepto porque se usó 2-fluoro-5-bromopiridina en lugar de **A1d**; RMN ¹H (CDCl₃), 400 MHz): δ 7,78 (d, J = 2,9, 1H), 7,28 (dd, J = 8,9, 3,0, 1H), 6,68 (d, J = 8,9, 1H), 4,18 (m, 2H), 4,08 (d, J = 6,5, 2H), 3,38 (m, 4H), 3,14 (m, 4H), 2,83 (s, 3H), 2,73 (m, 2H), 1,93 (m, 1H), 1,79 (m, 2H), 1,54 (s, 3H), 1,23 (m, 2H), 0,86 (m, 2H), 0,61 (m, 2H); IENEM *m/z* para (M+H)⁺ C₂₁H₃₃N₄O₅S calc.: 453,2, encontrado: 453,3.

35

Ejemplo E7. 5-Etil-2-(4-((5-(4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)piridin-2-iloxi)metil)piperidin-1-il)pirimidina.

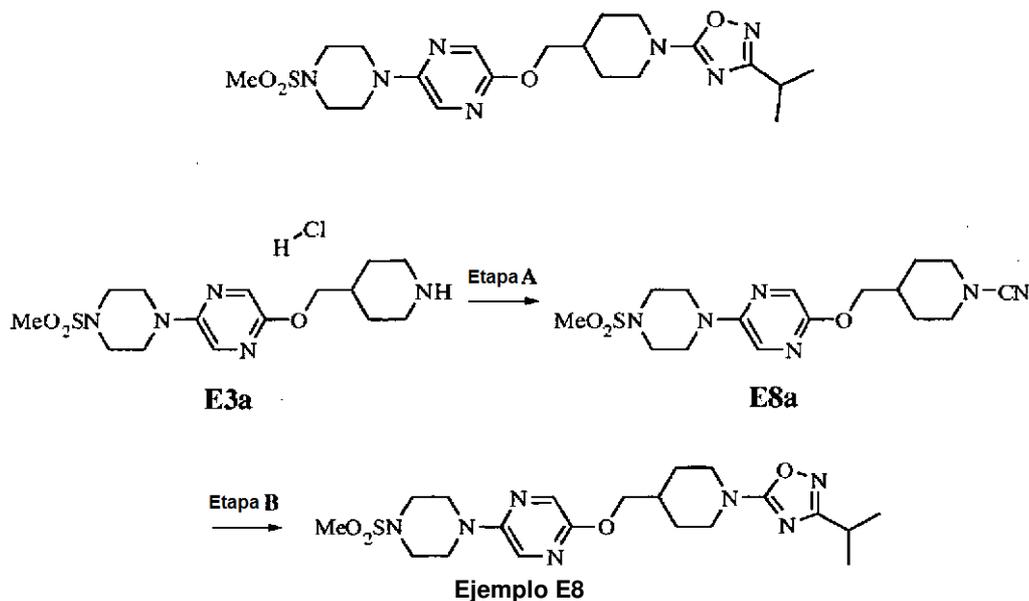
40

45 Siguiendo un procedimiento similar al usado para preparar **E1** a partir de **E1a** excepto por la sustitución de **E1a** por 4-((5-(4-(metilsulfonil) piperazin-1-il)piridin-2-iloxi)metil)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo, se preparó **E7**; Se preparó 4-((5-(4-(metilsulfonil) piperazin-1-il)piridin-2-iloxi)metil)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo de una manera análoga a **B4** excepto porque se usó 2-fluoro-5-bromopiridina en lugar de **A1d**; RMN ¹H (CDCl₃), 400 MHz): δ 8,16 (s, 2H), 7,78 (d, J = 2,9, 1H), 7,28 (dd, J = 8,9, 3,0, 1H), 6,69 (d, J = 9,0, 1H), 4,73 (m, 2H), 4,11 (d, J = 6,6, 1H), 3,38 (m, 4H), 3,14 (m, 4H), 2,89 (m, 2H), 2,83 (s, 3H), 2,44 (dd, J = 15,2, 7,6, 2H), 2,08 (m, 1H), 1,90 (m, 2H), 1,34 (ddd, J = 24,8, 12,4, 4,1, 2H), 1,73 (dd, J = 7,6, 7,6, 3H); IENEM *m/z* para (M+H)⁺ C₂₂H₃₃N₆O₃S calc.: 461,2, encontrado: 461,3.

Ejemplo E8. 3-Isopropil-5-(4-((5-(4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)pirazin-2-iloxi)metil)piperidin-1-il)-

50

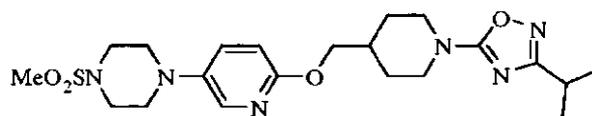
1,2,4-oxadiazol.



5 **Etapa A:** Una solución fría (baño de hielo/agua) de **E3b** (256 mg, 0,65 mmol) en diclorometano (5 ml) se trató con una solución de K_2CO_3 (298 mg, 2,2 mmol) en agua (5 ml). La solución en agitación vigorosa se trató con una solución de bromuro de cinaógeno (76,1 mg, 0,72 mmol) en diclorometano (2 ml) y la reacción se dejó en agitación en frío durante 3 horas. Después, las fases se separaron y la fase orgánica se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se evaporó para proporcionar **E8a** que se usó sin purificación adicional; IENEM m/z para $(M+H)^+$ $C_{16}H_{25}N_6O_3S$ calc.: 381,2, encontrado: 381,1.

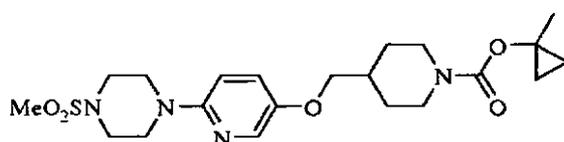
15 **Etapa B:** Una solución de **E3a** (215,5 mg, 0,57 mmol) en dioxano (2 ml) se trató con N' -hidroxiisobutirimidamida (86,8 mg, 0,85 mmol) y $ZnCl_2$ (115,8 mg, 0,85 mmol) y se agitó a 100 °C durante una noche. Después, la reacción se repartió entre acetato de etilo y NaOH 1 N y los extractos orgánicos se aislaron, se secaron con $MgSO_4$, se filtraron, se evaporaron y se purificaron sobre gel de sílice usando un gradiente lineal de acetato de etilo del 0 al -100 % en hexano para proporcionar **E8**; RMN 1H ($CDCl_3$), 400 MHz): δ 7,88 (d, $J = 1,4$, 1H), 7,62 (d, $J = 1,4$, 1H), 4,19 (m, 2H), 4,11 (d, $J = 6,5$, 2H), 3,53 (m, 4H), 3,37 (m, 4H), 3,08 (ddd, $J = 12,9$, 12,9, 2,8, 2H), 2,87 (m, 1H), 2,82 (s, 3H), 2,03 (m, 1H), 1,91 (m, 2H), 1,43 (ddd, $J = 25,2$, 12,5, 4,4, 2H), 1,28 (d, $J = 7,0$, 3H); IENEM m/z para $(M+H)^+$ $C_{20}H_{32}N_7O_4S$ calc.: 466,2, encontrado: 466,3.

20 **Ejemplo E9. 3-Isopropil-5-(4-((5-(4-(metilsulfonyl)piperazin-1-il)piridin-2-iloxi)metil)piperidin-1-il)-1,2,4-oxadiazol.**



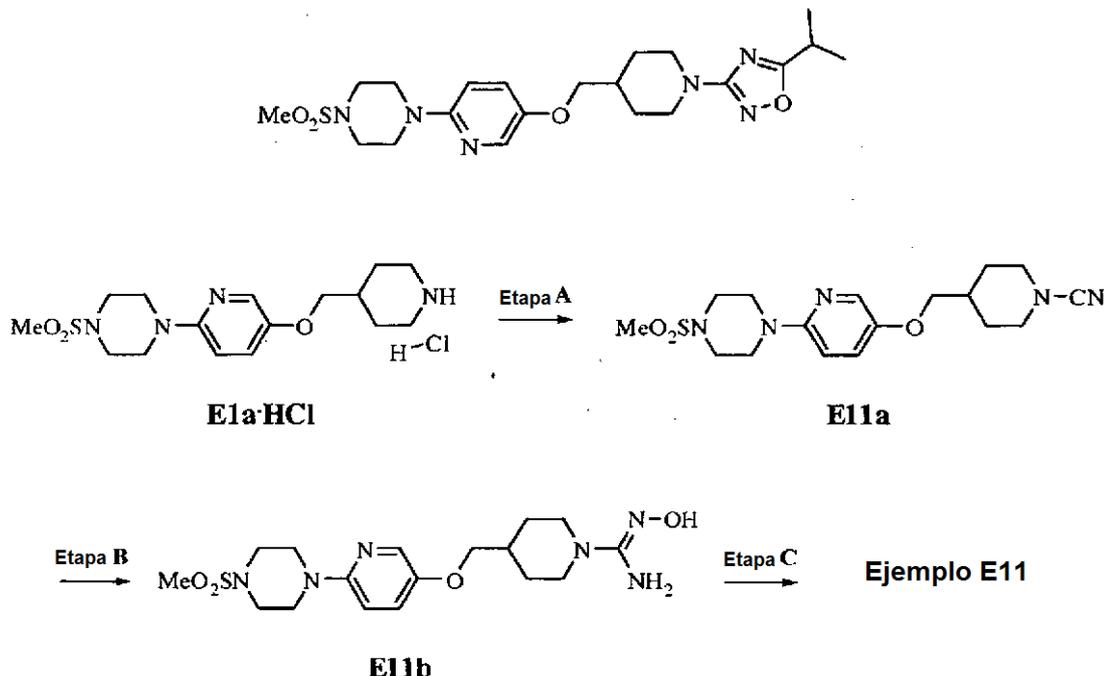
25 Siguiendo un procedimiento similar al usado para preparar **E8** a partir de **B4** excepto por la sustitución de **B4** por 4-((5-(4-(metilsulfonyl) piperazin-1-il)piridin-2-iloxi)metil)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo, se preparó **E9**; Se preparó 4-((5-(4-(metilsulfonyl) piperazin-1-il)piridin-2-iloxi)metil)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo de una manera análoga a **B4** excepto porque se usó 2-fluoro-5-bromopiridina en lugar de **A1d**; RMN 1H ($CDCl_3$), 400 MHz): δ 7,78 (d, $J = 2,9$, 1H), 7,29 (dd, $J = 8,9$, 3,0, 1H), 6,69 (d, $J = 8,9$, 1H), 4,17 (m, 2H), 4,13 (d, $J = 6,5$, 1H), 3,40 (m, 4H), 3,17 (m, 4H), 3,08 (ddd, $J = 12,9$, 12,9, 2,8, 2H), 2,88 (m, 1H), 2,84 (s, 3H), 2,03 (m, 1H), 1,91 (m, 2H), 1,34 (ddd, $J = 25,1$, 12,5, 4,4, 2H), 1,28 (d, $J = 7,0$, 3H); IENEM m/z para $(M+H)^+$ $C_{21}H_{33}N_6O_4S$ calc.: 465,2, encontrado: 465,3.

35 **Ejemplo E10. 4-((6-(4-(Metilsulfonyl)piperazin-1-il)piridin-3-iloxi)metil)piperidin-1-carboxilato de 1-metilciclopropilo.**



5 Siguiendo un procedimiento similar al usado para preparar **E3** a partir de **B4** excepto por la sustitución de **B4** por **B2**, se preparó **E10**; RMN ¹H (CDCl₃), 400 MHz): δ 7,90 (d, J = 2,9, 1H), 7,14 (dd, J = 9,1, 3,0, 1H), 6,65 (d, J = 9,0, 1H), 4,12 (m, 2H), 3,77 (d, J = 6,3, 1H), 3,54 (m, 4H), 3,33 (m, 4H), 2,80 (s, 3H), 2,73 (m, 2H), 1,92 (m, 1H), 1,89 (m, 2H), 1,54 (s, 3H), 1,23 (m, 2H), 0,86 (m, 2H), 0,62 (m, 2H); IENEM *m/z* para (M+H)⁺ C₂₁H₃₃N₄O₅S calc.: 453,2, encontrado: 453,2.

Ejemplo E11. 5-Isopropil-3-((4-((6-(4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)piridin-3-iloxi)metil)piperidin-1-il)-1,2,4-oxadiazol.

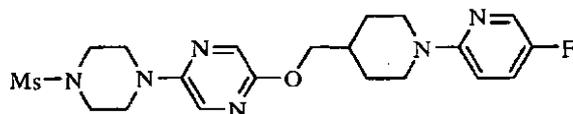


10 **Etapa A:** Una mezcla de **E1a·HCl** (202,3 mg, 0,52 mmol) y K₂CO₃ (143 mg, 1,0 mmol) en agua (3 ml) se enfrió a una temperatura de baño de agua enfriada con hielo y se trató gota a gota con una solución de bromuro de cianógeno (60,3 mg, 0,57 mmol) en diclorometano (3 ml) y se agitó durante 2 horas mientras se enfriaba. Después, la reacción se diluyó con diclorometano, se extrajo con agua, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó para proporcionar **E11a** que se usó sin purificación adicional; IENEM *m/z* para (M+H)⁺ C₁₇H₂₆N₅O₃S calc.: 380,2, encontrado: 380,2.

15 **Etapa B:** Una solución de **E11a** (152,4 mg, 0,40 mmol) e hidroxilamina (492 µl de una solución acuosa al 50 %, 0,80 mmol) en etanol (2 ml) se calentó a 60 °C en un recipiente cerrado herméticamente durante una noche. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y la muestra resultante de **E11b**; IENEM *m/z* para (M+H)⁺ C₁₇H₂₉N₆O₄S calc.: 413,2, encontrado: 413,2.

20 **Etapa C:** Una solución de **E11b** (134,2 mg, 0,32 mmol) y anhídrido isobutírico (50 mg, 0,32 mmol) en dioxano se calentó a 400 W en un reactor de microondas durante 10 minutos (~120 °C). La reacción se enfrió a temperatura ambiente, se evaporó y se repartió entre acetato de etilo e hidrogenocarbonato sódico acuoso saturado. Los extractos orgánicos se aislaron, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron, se evaporó y se purificó sobre gel de sílice usando un gradiente lineal de acetato de etilo al 0-100 % en hexano y se liofilizaron en HCl 1 M para proporcionar **E11** en forma una sal de HCl; RMN ¹H (CDCl₃), 400 MHz): δ 7,92 (d, J = 3,0, 1H), 7,16 (dd, J = 9,1, 3,0, 1H), 6,65 (d, J = 9,1, 1H), 4,06 (m, 2H), 3,80 (d, J = 6,4, 1H), 3,54 (m, 4H), 3,33 (m, 4H), 3,07 (m, 1H), 2,92 (ddd, J = 12,7, 12,7, 2,7, 1H), 2,80 (s, 3H), 2,73 (m, 2H), 1,99 (m, 1H), 1,88 (m, 2H), 1,42 (m, 2H), 1,34 (d, J = 7,0, 6H); IENEM *m/z* para (M+H)⁺ C₂₁H₃₃N₆O₄S calc.: 465,2, encontrado: 453,3.

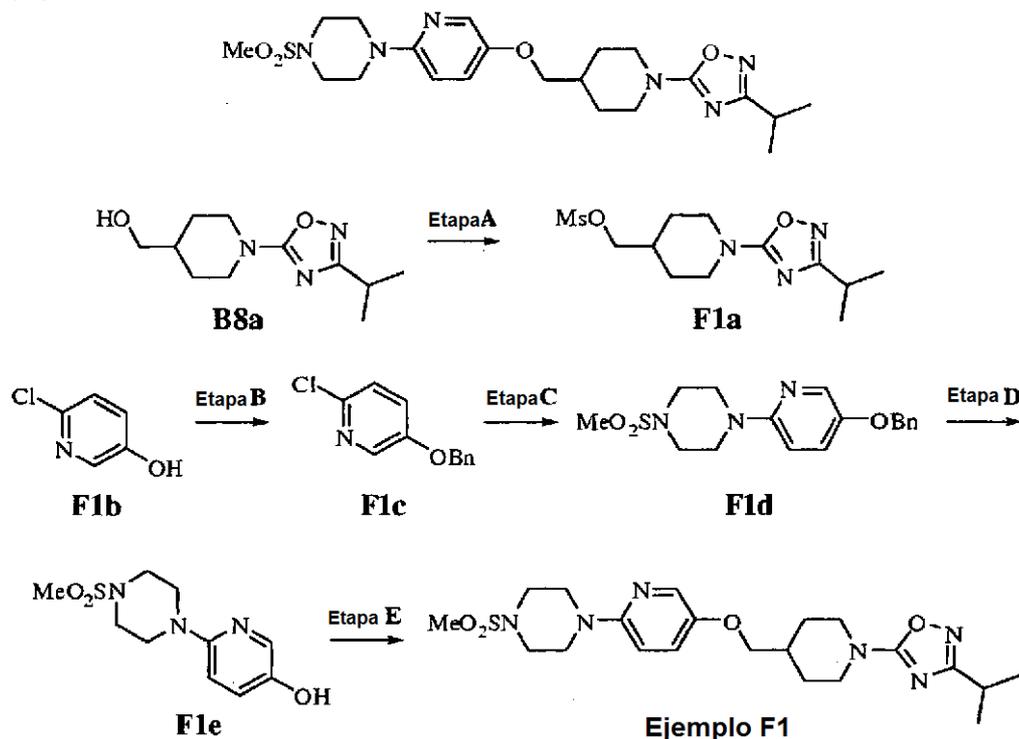
Ejemplo E12. 2-((1-(5-Fluoropiridin-2-il)piperidin-4-il)metoxi)-5-(4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)pirazina.



35 Siguiendo un procedimiento similar al usado para preparar **E5** a partir de **E3a** excepto por la sustitución de 2-bromo-5-metilpiridina por 2-bromo-5-fluoropiridina y Xantphos por diciohexil(2',6'-dimetoxibifenil-4-il)fosfina, se preparó **E12**; IENEM *m/z* para (M+H)⁺ C₂₀H₂₈FN₆O₃S calc.: 451,2, encontrado: 451,2.

Ejemplo F1. 3-Isopropil-5-(4-((6-(4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)piridin-3-iloxi)metil)piperidin-1-il)-

1,2,4-oxadiazol



Etapa A: Siguiendo un procedimiento similar al usado para preparar B5c a partir de B5b excepto por la sustitución de B5b por B8a, se preparó F1a; IENEM m/z para $(M+H)^+$ $C_{12}H_{22}N_3O_4S$ calc.: 304,1, encontrado: 304,1.

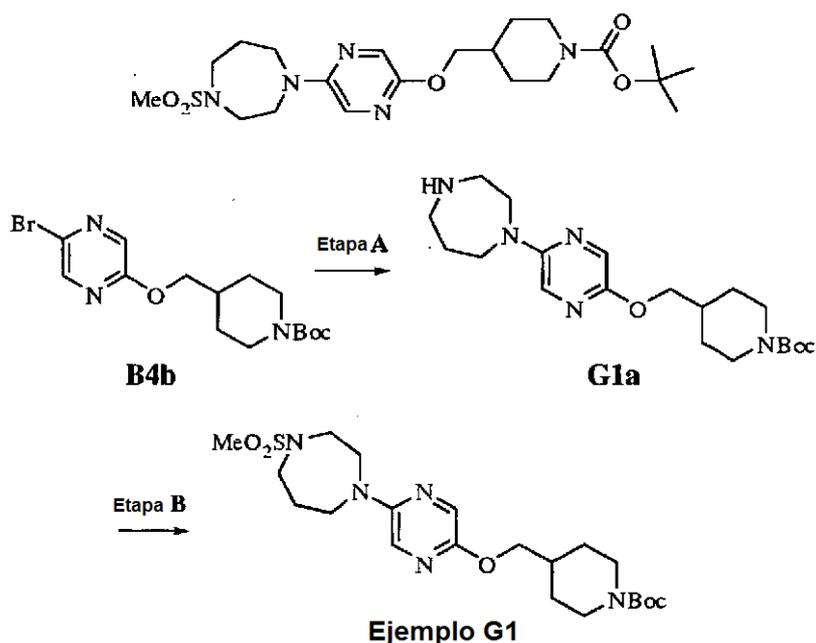
Etapa B: Una solución de F1b (3,00 g, 23,0 mmol) y cloruro de bencilo (2,93 ml, 25,5 mmol) en acetonitrilo (50 ml) se trató con Cs_2CO_3 (15,0 g, 46,0 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 90 °C durante 2 horas, se enfrió y se filtró. Los disolventes se evaporaron y el compuesto en bruto se purificó sobre gel de sílice usando un gradiente lineal de acetato de etilo del 0 al 100 % en hexano para proporcionar F1c; RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,15 (dd, $J = 0,8, 2,8$ Hz, 1H), 7,42 (m, 4H), 7,39 (m, 1H), 7,25 (m, 2H), 5,12 (s, 2H); IENEM calc. para $[M+H]^+$ $C_{12}H_{11}ClNO$: 220,1, encontrado: 220,1.

Etapa C: Se cargaron F1c (2,67 g, 12,2 mmol), 1-metansulfonyl piperazina (3 g, 18,3 mmol), $Pd(OAc)_2$ (548 mg, 2,4 mmol), ((2-diciclohexil)fosfino)bifenilo (1,7 g, 4,8 mmol), $NaOtBu$ (3,5 g, 36,6 mmol) y tolueno (20 ml) en un matraz cerrado herméticamente y se desgasificaron con burbujeo de Ar durante 30 minutos. La mezcla se calentó a 120 °C durante 18 h, después se filtró en caliente para retirar las partículas en suspensión. La torta de filtro se lavó con acetato de etilo (10 ml) y agua (20 ml) y los filtrados se combinaron y se extrajeron con acetato de etilo (20 ml). La fase orgánica se extrajo con HCl 1 N (3 x 20 ml) y se descartó. Después, la fase ácida se basificó con NaOH y se extrajo con acetato de etilo (3 x 20 ml). Las fases orgánicas restantes se combinaron, se secaron ($MgSO_4$), se filtraron y se concentraron. El residuo se recrystalizó en acetato de etilo/hexano para proporcionar F1d; IENEM calc. para $[M+H]^+$ $C_{17}H_{22}N_3O_3S$: 348,1, encontrado: 348,1.

Etapa D: Una solución de F1d (1,3 g, 3,88 mmol) en EtOH se trató con Pd/C (0,2 g de 10 %, húmedo). La reacción se agitó en una atmósfera H_2 (1 atmósfera) durante 12 horas. La mezcla se filtró y se concentró para proporcionar F1e, que se usó sin purificación adicional; IENEM calc. para $[M+H]^+$ $C_{10}H_{16}N_3O_3S$: 258,1, encontrado: 258,1.

Etapa E: Una solución de F1e (97,7 mg, 0,38 mmol) y F1a (115,2 mg, 0,38 mmol) en N, N-dimetilformamida (1,5 ml) se trató con Cs_2CO_3 (185,6 mg, 0,57 mmol) y se calentó a 60 °C durante una noche. La reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con acetato de etilo, se extrajo con agua, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró, se evaporó y se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice usando un gradiente lineal de acetato de etilo del 0 al 100 % en hexano y después se liofilizó en HCl para proporcionar F1 en forma de una sal de HCl; RMN 1H ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 8,01 (m, 0,5H), 7,92 (d, $J = 2,8, 1H$), 7,16 (dd, $J = 9,1, 3,1, 1H$), 6,66 (d, $J = 9,1, 1H$), 4,20 (m, 2H), 3,81 (d, $J = 6,3, 1H$), 3,54 (m, 4H), 3,33 (m, 4H), 3,09 (m, 2H), 2,88 (m, 1H), 2,81 (s, 3H), 2,00 (m, 1H), 1,92 (m, 2H), 1,44 (m, 2H), 1,28 (d, $J = 7,0, 3H$); IENEM m/z para $(M+H)^+$ $C_{21}H_{33}N_6O_4S$ calc.: 465,2, encontrado: 465,3.

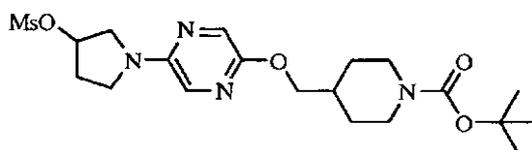
Ejemplo G1. 4-((5-(4-(Metilsulfonyl)-1,4-diazepan-1-il)pirazin-2-iloxi)metil)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo.



Etapa A: Una mezcla de **B4b** (307,5 mg, 0,83 mmol), homopiperazina (248,2 mg, 2,5 mmol), Xantphos (28,7 mg, 0,050 mmol), *tert*-butóxido sódico (119 mg, 1,2 mmol) y tolueno (5 ml) se enjuagó con nitrógeno durante 5 minutos y se trató con Pd₂dba₃ (15,1 mg, 0,017 mmol). Después, la reacción se cerró herméticamente y se sumergió en un baño de aceite precalentado 100 °C. La reacción se agitó a esta temperatura durante 4 horas, se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con acetato de etilo y se extrajo dos veces con agua. Los extractos orgánicos se secaron sobre MgSO₄, se filtraron, se evaporaron y se purificaron en una columna de gel de sílice usando metanol al 0-10 % en diclorometano para proporcionar **G1a**; IENEM *m/z* para (M+H)⁺ C₂₁H₃₅N₄O₃ calc.: 391,3, encontrado: 391,3.

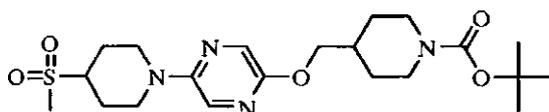
Etapa B: Una solución de **G1a** (139 mg, 3,6 mmol) en diclorometano (0,25 ml) se enfrió a una temperatura de baño de agua enfriada con hielo, con trietilamina (37,4 mg, 0,37 mmol), seguido de cloruro de metanosulfonylo (42,3 mg, 0,37 mmol) y se agitó durante una noche. Después, la reacción se vertió en agua y se extrajo dos veces con diclorometano. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre MgSO₄, se filtraron, se evaporaron y se purificaron en una columna de gel de sílice usando acetato de etilo al 0-100 % en hexano para proporcionar **G1**; RMN ¹H (CDCl₃), 400 MHz): δ 7,79 (d, J = 2,9, 1H), 7,49 (d, J = 1,5, 1H), 4,13 (m, 2H), 4,14 (d, J = 6,5, 1H), 3,82 (m, 2H), 3,74 (dd, J = 6,3, 6,3, 2H), 3,49 (m, 2H), 3,26 (m, 2H), 2,78 (s, 3H), 2,73 (m, 2H), 2,07 (m, 2H), 1,94 (m, 1H), 1,79 (m, 1H), 1,46 (s, 9H), 1,25 (m, 2H); IENEM *m/z* para (M+H)⁺ C₂₁H₃₆N₅O₅S calc.: 470,2, encontrado: 370,2 (M-Boc+H⁺).

Ejemplo G2 4-((5-(3-(Metilsulfoniloxi)pirrolidin-1-il)pirazin-2-iloxi)metil)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo.



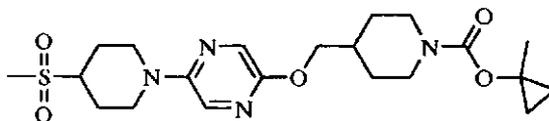
Si siguiendo un procedimiento similar al usado para preparar **G1** a partir de **B4b** excepto por la sustitución de homopiperazina por pirrolidin-3-ol, se preparó **G2**; RMN ¹H (CDCl₃), 400 MHz): δ 7,82 (d, J = 1,5, 1H), 7,38 (d, J = 1,5, 1H), 5,43 (m, 1H), 4,03 (m, 2H), 4,06 (d, J = 6,6, 1H), 3,82 (m, 2H), 3,74 (dd, J = 12,4, 4,4, 1H), 3,58 (m, 2H), 3,05 (s, 3H), 2,72 (m, 2H), 2,47 (m, 1H), 2,33 (m, 1H), 1,93 (m, 1H), 1,79 (m, 2H), 1,46 (s, 9H), 1,26 (m, 2H); IENEM *m/z* para (M-Boc+H)⁺ C₁₅H₂₅N₄O₄S calc.: 357,2, encontrado: 357,2.

Ejemplo G3. 4-((5-(4-(Metilsulfonyl)piperidin-1-il)pirazin-2-iloxi)metil)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo.

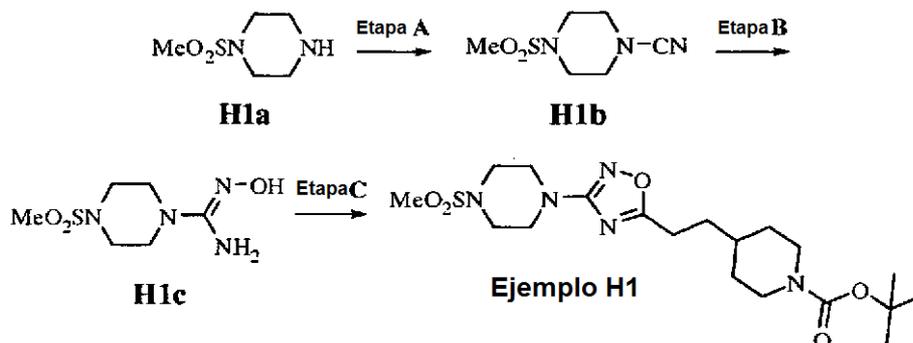
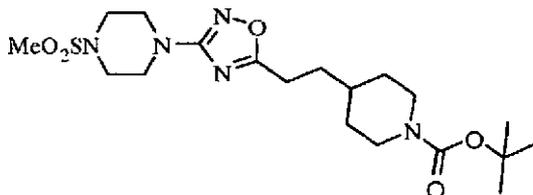


Si siguiendo un procedimiento similar al usado para preparar **G1a** a partir de **B4b** excepto por la sustitución de homopiperazina por 4-(metilsulfonyl)piperidina, se preparó **G3**; IENEM *m/z* para (M-^tBu+H)⁺ C₁₆H₂₇N₄O₃S calc.: 355,2, encontrado: 355,2

Ejemplo G4. 4-((5-(4-(Metilsulfonyl)piperidin-1-il)pirazin-2-iloxi)metil)piperidin-1-carboxilato de

1-metilciclopropilo.

5 Siguiendo un procedimiento similar al usado para preparar **E3** a partir de **B4** excepto por la sustitución de **B4** por **G3**, se preparó **G4**; IENEM m/z para $(M+H)^+$ $C_{21}H_{34}N_4O_5S$ calc.: 454,2, encontrado: 454,2.

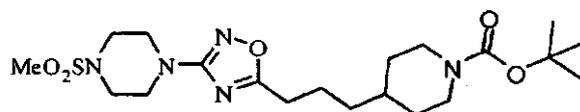
Ejemplo H1. 4-(2-(3-(4-(Metilsulfonil)piperazin-1-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)etil)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo.

10 **Etapa A:** A una solución en agitación de carbonato potásico (2,78 g, 20,0 mmol) en agua (20 ml) se le añadió **H1a** (3,0 g, 18,3 mmol). La solución se enfrió a 10 °C, después se añadió gota a gota una solución de bromuro de cianógeno (2,12 g, 20,0 mmol) en diclorometano (20 ml) durante 30 min. La reacción se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 2 horas, después se extrajo en diclorometano. La fase orgánica se lavó con HCl 1 N (30 ml), se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se concentró. El producto se usó sin purificación adicional.

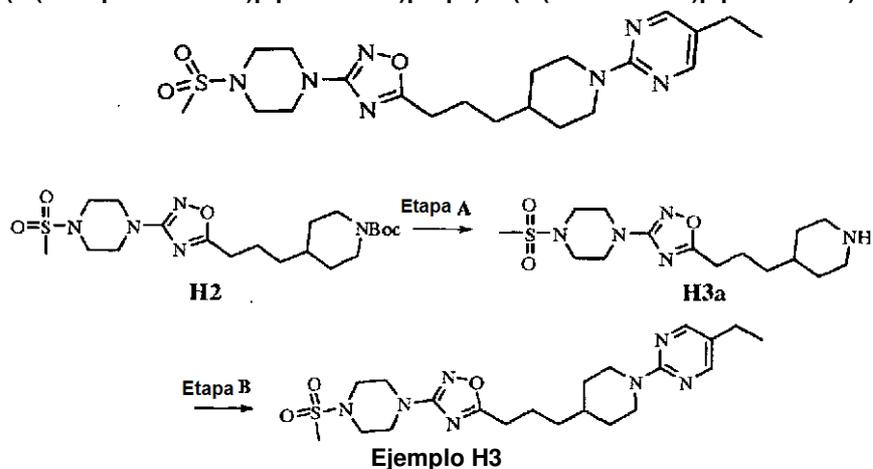
15 **Etapa B:** Una solución de **H1b** (2,6 g, 13,7 mmol) e hidroxilamina (1 ml, 15,1 mmol) en EtOH (10 ml) se calentó en un vial cerrado herméticamente a 90 °C durante 12 horas. La mezcla se concentró al vacío para proporcionar **H1c**, que se usó sin purificación adicional.

20 **Etapa C:** Una solución de ácido 1-Boc-piperidin-4-il-propiónico (112 mg, 0,44 mmol) y N,N-carbonil dimidazol (71 mg, 0,44 mmol) en N,N-dimetilformamida (0,5 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 30 min, se añadió **H1c** (107 mg, 0,48 mmol), el tubo se cerró herméticamente y se calentó a 115 °C durante 18 horas. La mezcla de reacción se enfrió, se extrajo en acetato de etilo (10 ml), se lavó con agua (2 x 10 ml), después salmuera (10 ml). La fase orgánica se lavó con $MgSO_4$, se filtraron, se concentraron, y se purificó por HPLC de fase inversa accionada por masas para proporcionar **H1**; RMN 1H ($CDCl_3$), 400 MHz): δ 4,10 (s, 2H), 3,59 (m, 4H), 3,32 (m, 4H), 2,82 (s, 3H), 2,79 (t, J = 8,0 Hz, 2H), 2,68 (m, 2H), 1,71 (m, 4H), 1,46 (s, 9H), 1,15 (m, 2H); IENEM m/z para $(M+H+Na)^+$ $C_{19}H_{33}N_5O_5SNa$ calc.: 466,2, encontrado: 466,2.

30 **Ejemplo H2. 4-(3-(3-(4-(Metilsulfonil)piperazin-1-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)propil)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo.**

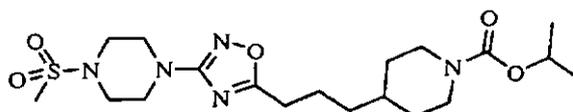


35 Siguiendo un procedimiento similar al usado para preparar **H1** a partir de **H1a** excepto por la sustitución de ácido 4-(1-Boc-piperidin-4-il)butanoico para ácido 1-boc-piperidin-4-il-propiónico, se preparó **H2**; RMN 1H ($CDCl_3$), 400 MHz): δ 4,08 (d, J = 13,2 Hz, 2H), 3,59 (m, 4H), 3,32 (m, 4H), 2,82 (s, 3H), 2,75 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 2,68 (dt, J = 2,4, 13,2 Hz, 2H), 1,80 (m, 2H), 1,68 (s, 1H), 1,65 (s, 1H), 1,46 (s, 9H), 1,42 (m, 1H), 1,34 (s, 2H), 1,11 (m, 2H); IENEM m/z para $(M+H+Na)^+$ $C_{20}H_{35}N_5O_5SNa$ calc.: 480,2, encontrado: 480,3.

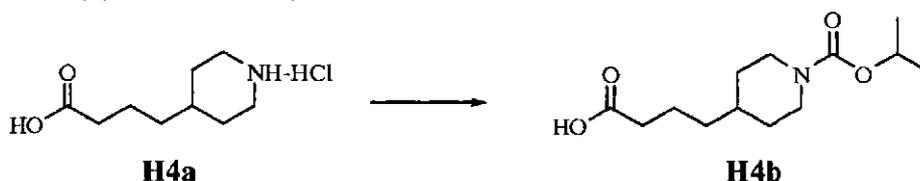
Ejemplo H3. 5-(3-(1-(5-Etilpirimidin-2-il)piperidin-4-il)propil)-3-(4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)-1,2,4-oxadiazol.

Etapa A: Una solución de **H2** (261 mg, 0,57 mmol) en tetrahidrofurano (5 ml) se trató con HCl (5 ml de 4 N en dioxano) y se trató a temperatura ambiente durante 1 hora. La reacción se concentró, se disolvió en diclorometano (5 ml) y se concentró al vacío para retirar las trazas de ácido y proporcionar **H3a**, que se usó sin purificación adicional; IENEM m/z para $(M+H)^+$ $C_{15}H_{28}N_5O_3S$ calc.: 358,2, encontrado: 358,2.

Etapa B: Se disolvieron **H3a** (53 mg, 0,15 mmol) y 2-cloro-5-etil-pirimidina (22 μ l, 0,18 mmol) en 1,4-dioxano (1 ml). Se añadió carbonato de cesio (120 mg, 0,37 mmol) y el tubo se cerró herméticamente y se calentó a 150 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción se enfrió, se filtró, y se purificó por HPLC de fase inversa accionada por masas para proporcionar **H3**; RMN 1H ($CDCl_3$), 400 MHz): δ 8,27 (s, 2H), 4,70 (d, $J = 13,2$ Hz, 2H), 3,60 (m, 4H), 3,33 (m, 4H), 2,93 (dt, $J = 2,0, 13,2$ Hz, 2H), 2,83 (s, 3H), 2,77 (t, $J = 7,6$ Hz, 2H), 2,51 (c, $J = 7,6$ Hz, 2H), 1,84 (m, 4H), 1,58 (m, 1H), 1,37 (m, 3H), 1,22 (t, $J = 7,6$ Hz, 3H; IENEM m/z para $(M+H)^+$ $C_{21}H_{34}N_7O_3S$ calc.: 464,2, encontrado: 464,2.

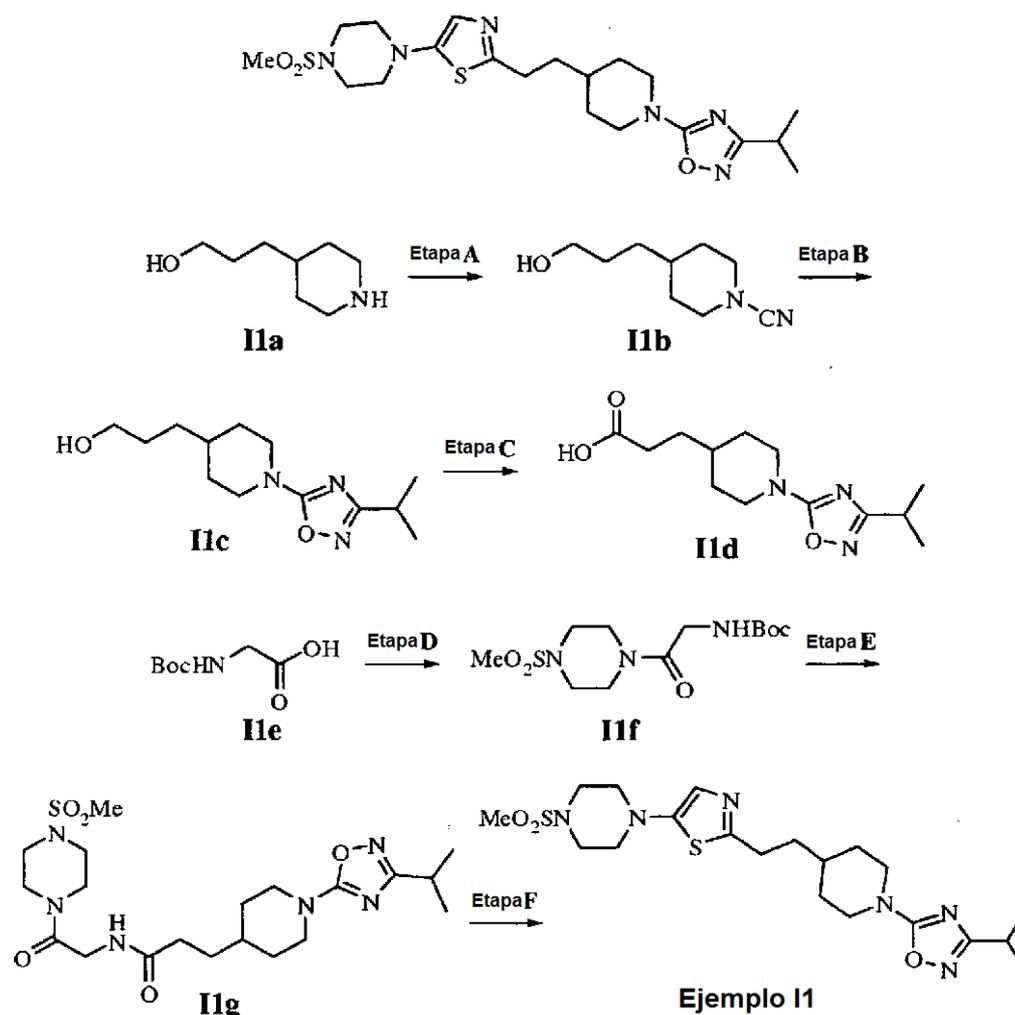
Ejemplo H4. 4-(3-(3-(4-(Metilsulfonil)piperazin-1-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)propil)piperidin-1-carboxilato de isopropilo.

Siguiendo un procedimiento similar al usado para preparar **H1** a partir de **H1a** excepto por la sustitución de ácido 1-Boc-piperidin-4-il-propiónico por **H4b** (véase esquema más adelante), se preparó **H4**; IENEM m/z para $(M+H)^+$ $C_{19}H_{34}N_5O_5S$ calc.: 444,2, encontrado: 480,3.



Se suspendió **H4a** disponible en el mercado (20 g, 96 mmol) en dimetilacetamida seca (100 ml). Se añadió trietilamina (34 ml, 240 mmol) y la mezcla resultante se enfrió en un baño de agua enfriada con hielo. Una solución de cloroformiato de isopropilo en tolueno (1,0 M, 150 ml) se añadió gota a gota, formando un precipitado de color blanco. La suspensión se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas, después, el precipitado se filtró, se lavó con acetato de etilo, y se descartó. El filtrado se concentró al vacío para producir **H4b**.

Ejemplo I1. 3-Isopropil-5-(4-(2-(5-(4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)tiazol-2-il)etil)piperidin-1-il)-1,2,4-oxadiazol.



Etapa A: A una suspensión en agitación de hidrogenocarbonato sódico (2,80 g, 33,3 mmol) en agua (1,5 ml) se le añadió sal clorhidrato de **I1a** (2,00 g, 11,1 mmol) y diclorometano (2 ml). La mezcla se enfrió en un baño de agua enfriada con hielo y se agitó. Una solución de bromuro de cianógeno (1,42 g, 13,4 mmol) en diclorometano (3 ml) se añadió durante un periodo de 1 hora. El baño frío se retiró y la reacción se agitó durante una noche. Se añadieron 0,33 g de Na_2CO_3 para asegurar que la reacción fuera básica. La reacción se diluyó con diclorometano (20 ml), se secó con MgSO_4 . La mezcla se filtró, se lavó con diclorometano, y se evaporó para dar **I1b**; IENEM m/z para $(\text{M}+\text{H})^+$ $\text{C}_9\text{H}_{17}\text{N}_2\text{O}$ calc.: 169,1, encontrado: 169,1.

Etapa B: Una solución de **I1b** (1,87 g, 11,1 mmol) y N'-hidroxi isobutirimidamida (1,70 g, 16,7 mmol) en acetato de etilo (40 ml) se trató gota a gota con una solución de ZnCl_2 (16,7 ml, 1 N en éter). Se formó un precipitado de color blanco. Después de agitar a temperatura ambiente durante 15 minutos, el precipitado se pegó en el matraz e hizo difícil la agitación. El sólido se trituroó con éter (40 ml) y se agitó durante 4 horas hasta que se obtuvo una suspensión de color amarillo. El sólido se recogió por filtración, se lavó con éter (30 ml) y se secó para dar un sólido de color amarillo que se usó sin purificación para la siguiente etapa; IENEM m/z para $(\text{M}+\text{H})^+$ $\text{C}_{13}\text{H}_{27}\text{N}_4\text{O}_2$ calc.: 271,2, encontrado: 271,2. El material intermedio (422 mg) se trató con dioxano (10 ml) y HCl 4 M en dioxano (0,5 ml) y se calentó a 100 °C durante 1 hora. Después, la reacción se enfrió a temperatura ambiente y el disolvente se retiró. El residuo se diluyó con acetato de etilo y se extrajo dos veces con HCl 1 M, se secó sobre MgSO_4 , se filtró y se evaporó para proporcionar **I1c**; IENEM m/z para $(\text{M}+\text{H})^+$ $\text{C}_{13}\text{H}_{24}\text{N}_3\text{O}_2$ calc.: 254,2, encontrado: 254,2.

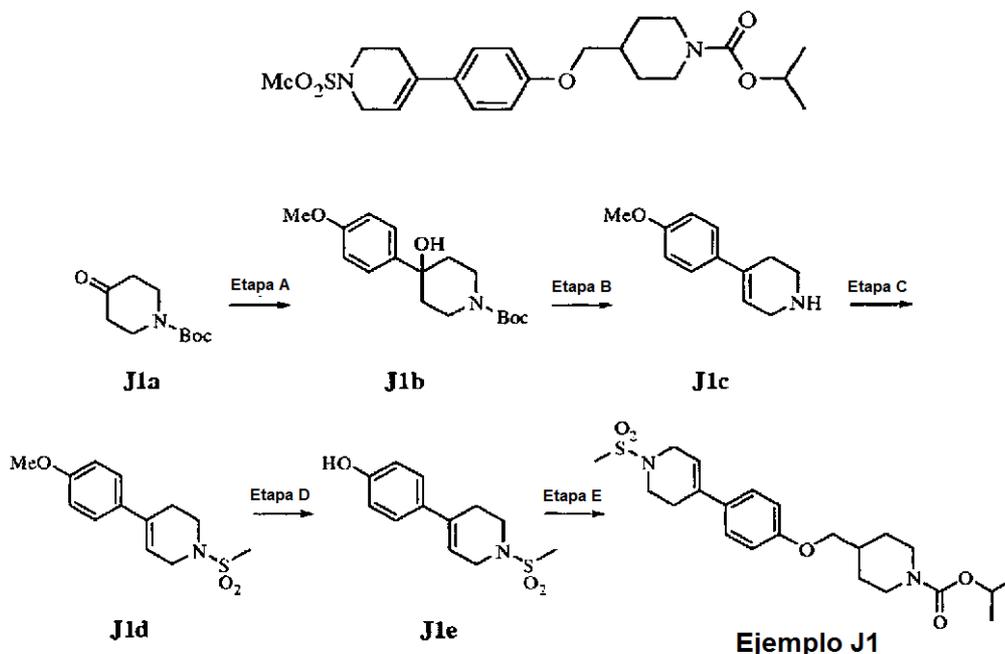
Etapa C: Una solución de **I1c** (368 mg, 1,45 mmol) en acetonitrilo (8 ml) se trató con NaH_2PO_4 (218 mg, 1,8 mmol), Na_2HPO_4 (258 mg, 1,8 mmol), radical libre TEMPO (16 mg, 0,1 mmol), NaClO_2 (328 mg de una muestra de pureza 80 %, 2,91 mmol) y agua (8 ml). Después de que se disolvieran todos los reactivos, se añadió lejía al 10 % (22 μl , 0,03 mmol) y la reacción se agitó durante una noche. El acetonitrilo se retiró al vacío y la solución resultante se extrajo una vez con acetato de etilo y los extractos orgánicos se descartaron. La fase acuosa se hizo ácida ($\text{pH}<1$) con HCl concentrado, se extrajo dos veces con acetato de etilo y se descartó. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre MgSO_4 y el disolvente se retiró para proporcionar **I1d**; IENEM m/z para $(\text{M}+\text{H})^+$ $\text{C}_{13}\text{H}_{22}\text{N}_3\text{O}_3$ calc.: 268,2, encontrado: 268,1.

Etapa D. Una solución de **I1e** (250 mg, 1,4 mmol) y metanosulfonyl piperazina (258 mg, 1,6 mmol) en diclorometano (4 ml) se trató con hidrato de HOBt (328 mg, 2,1 mmol) seguido de EDC (356 mg, 1,9 mmol). Después de agitar durante 3 horas, la reacción se diluyó con acetato de etilo y se extrajo con agua, HCl 1 M y NaOH 1 M, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó para proporcionar **I2f**; IENEM *m/z* para (M+H)⁺ C₁₂H₂₄N₃O₅S calc.: 322,1, encontrado: 322,2.

Etapa E. Una muestra de **I1f** (388 mg, 1,2 mmol) se trató con HCl 4 M en dioxano (4 ml) y se maduró durante 1 hora. El disolvente se retiró y el residuo se trató con **I1d** (298 mg, 1,1 mmol), HATU (502 mg, 1,3 mmol) y N-metilpiperolidinona (4 ml). Después, la solución se trató con trietilamina (0,39 ml, 2,8 mmol) y se agitó durante 2 horas. Después, la reacción se diluyó con NaOH 1 M y se saturó con NaCl. La solución resultante se extrajo 4 veces con acetato de etilo y se descartó. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre MgSO₄, se filtraron, se evaporaron y se purificaron adicionalmente en una HPLC accionada por UV para proporcionar **I1g**; IENEM *m/z* para (M+H)⁺ C₂₀H₃₅N₆O₅S calc.: 471,2, encontrado: 471,1.

Etapa F. Una suspensión de **I1g** (354 mg, 0,75 mmol) y reactivo de Lawesson (304 mg, 0,75 mmol) en m-xileno (3 ml) se sumergió en un baño de aceite que se había precalentado a 140 °C y se agitó durante 5 minutos. Después, la reacción se enfrió a temperatura ambiente y se cargó sobre gel de sílice y se purificó usando un gradiente lineal de acetato de etilo al 0-100 % para proporcionar **F1**; RMN ¹H (CDCl₃), 400 MHz: δ 6,86 (s, 1H), 4,12, (2, 2H), 3,38 (m, 4H), 3,19 (m, 4H), 3,02 (m, 2H), 2,99 (m, 3H), 2,83 (s, 3H), 1,80 (m, 2H), 1,73 (dd, J = 15,3, 7,1, 21H), 1,40 (m, 1H), 1,24 (m, 2H), 1,28 (d, J = 7,0, 6H); IENEM *m/z* para (M+H)⁺ C₂₀H₃₃N₆O₃S₂ calc.: 469,2, encontrado: 469,1.

Ejemplo J1: 4-((4-(1-Metanosulfonyl-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)fenoxi)metil)piperidin-1-carboxilato de isopropilo.



Etapa A: Se disolvió 4-bromoanisol (4,5 ml, 36,0 mmol) en tetrahidrofurano seco (50 ml) y se enfrió a -78 °C en una atmósfera de nitrógeno. Una solución de n-butil litio (1,6 M en hexano (22,0 ml, 35,2 mmol) se añadió lentamente con agitación. La mezcla se agitó a -78 °C durante 2 horas. Una solución de **J1a** (7,28 g, 36,5 mmol) en tetrahidrofurano seco (80 ml) en una atmósfera de hidrógeno se enfrió a -78 °C. La suspensión de organolitio preparada anteriormente se añadió lentamente mediante una cánula con agitación en la solución de **J1a**, usando un enjuague de tetrahidrofurano de 20 ml. La mezcla resultante se agitó a -78 °C durante 30 minutos, después a 0 °C durante 15 min. La adición de una solución saturada de cloruro de amonio (60 ml) y la extracción con acetato de etilo, lavando con salmuera y concentración al vacío produjeron un aceite. El residuo se purificó usando un gradiente lineal de acetato de etilo al 10-80 % en hexano para proporcionar **J1b**; RMN ¹H (CDCl₃), 400,13 MHz: δ 7,39 (d, J = 8,9 Hz, 2H), 6,89 (d, J = 8,9 Hz, 2H), 3,99 (a, 2H), 3,81 (s, 3H), 1,96 (a, 2H), 1,71 (m, 4H), 1,49 (s, 9H); no pudo obtenerse espectro de masas.

Etapa B: A una solución de **J1b** (6,29 g, 20 mmol) en diclorometano (120 ml) se le añadió ácido trifluoroacético (20 ml), lentamente, con agitación. La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La concentración, dilución con diclorometano (50 ml), lavado con una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico, el secado sobre MgSO₄ y la concentración produjeron **J1c**; RMN ¹H (CDCl₃), 400,13 MHz: δ 7,30 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 6,88 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 5,93 (m, 1H), 3,82 (s, 5H), 3,40 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 2,77 (m, 2H); IENEM calc. para C₁₂H₁₆NO (M+H)⁺ 190,1, encontrado 190,0.

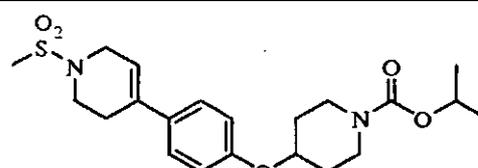
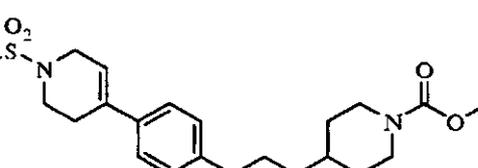
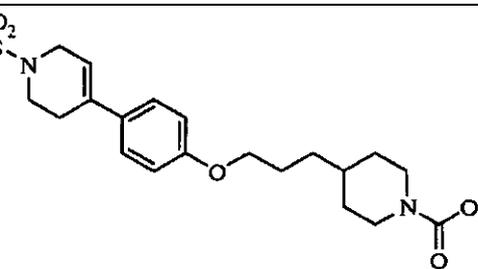
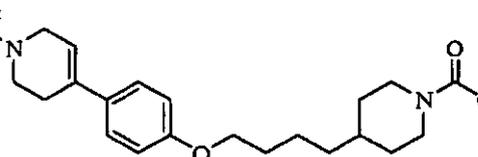
Etapa C: A una solución de **J1c** (3,41 g, 18 mmol) en diclorometano (80 ml) se le añadió trietilamina (4,5 ml, 32,0

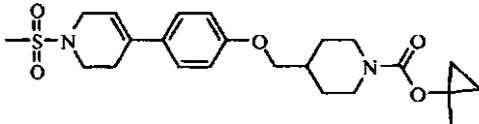
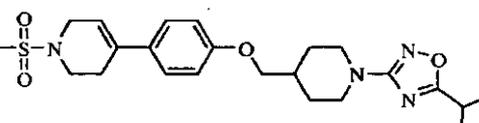
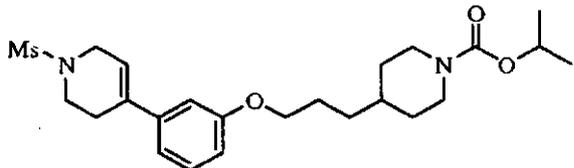
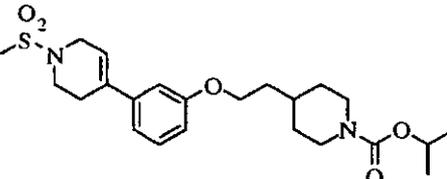
mmol) en una porción. La mezcla resultante se enfrió en un baño de agua enfriada con hielo y se añadió gota a gota cloruro de metanosulfonilo (1,75 ml, 22,5 mmol), con agitación, durante 5 minutos. La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. La mezcla de reacción se añadió a agua (40 ml) y se extrajo con diclorometano (2 x 40 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con una solución acuosa saturada de cloruro de amonio, se secaron sobre MgSO₄, y se concentraron para producir **J1d**; RMN ¹H (CDCl₃), 400,13 MHz): δ 7,31 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 6,88 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 5,98 (m, 1H), 3,96 (c, J = 3,2 Hz, 2H), 3,82 (s, 3H), 3,52 (t, J = 5,7 Hz, 2H), 2,86 (s, 3H), 2,64 (m, 2H); IENEM calc. para C₁₃H₁₈NO₃S (M+H⁺) 268,1, encontrado 268,1.

Etapa D: Una solución de **J1d** (3,71 g, 13,9 mmol) en diclorometano (100 ml) se trató con tribromuro de boro (5,0 ml, 51,9 mmol) lentamente y se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla se vertió sobre hielo picado y, después de que el hielo se fundiera, se extrajo con diclorometano. El lavado con una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico, agua, y cloruro de amonio saturado, el secado sobre MgSO₄ y la concentración produjeron **J1e**; RMN ¹H (CDCl₃), 400,13 MHz): δ 7,27 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 6,81 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 5,97 (m, 1H), 4,85 (s, 1H), 3,95 (c, J = 3,2 Hz, 2H), 3,52 (t, J = 5,7 Hz, 2H), 2,86 (s, 3H), 2,63 (m, 2H); IENEM calc. para C₁₂H₁₆NO₃S (M+H⁺) 254,1, encontrado 254,1.

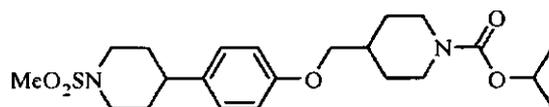
Etapa E: Una solución de **J1e** (0,12 g, 0,47 mmol) en acetonitrilo (3 ml) se trató con **A1c** (0,16 g, 0,57 mmol), seguido de carbonato de cesio en polvo (0,20 g, 0,6 mmol) y se agitó a 60 °C durante 5 horas. La refrigeración, filtración y purificación usando HPLC de fase inversa accionada por masas produjo **J1**; RMN ¹H (CDCl₃), 400,13 MHz): δ 7,30 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 6,86 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 5,97 (m, 1H), 4,92 (septuplete, J = 6,2 Hz, 1H), 4,19 (a, 2H), 3,95 (dd, J = 2,6, 5,9 Hz, 2H), 3,81 (d, J = 6,3 Hz, 2H), 3,52 (t, J = 5,8 Hz, 2H), 2,85 (s, 3H), 2,78 (m, 2H), 2,63 (m, 2H), 1,97 (m, 1H), 1,83 (dd, J = 1,0, 13,4 Hz, 2H), 1,25 (m, 2H), 1,24 (d, J = 6,2 Hz, 6H); IENEM calc. para C₂₂H₃₃N₂O₅S (M+H⁺) 437,2, encontrado 437,1.

Si siguiendo un procedimiento similar al usado para preparar **J1** a partir de **HJ1a** excepto por la sustitución del intermedio **A1c** en la **Etapa E** por el metanosulfonato adecuado y/o 4-bromoanisol por 3-bromoanisol, se prepararon los siguientes ejemplos;

Ejemplo	Estructura	Datos analíticos
J2		IENEM calc. para C ₂₁ H ₃₁ N ₂ O ₅ S (M+H ⁺) 423,2, encontrado 423,1.
J3		RMN ¹ H (CDCl ₃), 400,13 MHz): δ 7,30 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 6,86 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 5,97 (m, 1H), 4,92 (septuplete, J = 6,2 Hz, 1H), 4,12 (a, 2H), 4,02 (t, J = 5,8, 2H), 3,95 (dd, J = 3,6, 5,9 Hz, 2H), 3,52 (t, J = 5,8 Hz, 2H), 2,85 (s, 3H), 2,74 (m, 2H), 2,64 (m, 2H), 1,85 (m, 1H), 1,73 (dd, J = 1,0, 13,4 Hz, 2H), 1,24 (d, J = 6,2 Hz, 6H), 1,18 (m, 2H); IENEM calc. para C ₂₃ H ₃₅ N ₂ O ₅ S (M+H ⁺) 451,2, encontrado 451,2.
J4		RMN ¹ H (CDCl ₃), 400,13 MHz): δ 7,29 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 6,86 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 5,97 (m, 1H), 4,91 (septuplete, J = 6,2 Hz, 1H), 4,13 (a, 2H), 3,52 (t, J = 5,8 Hz, 2H), 2,85 (s, 3H), 2,71 (m, 2H), 2,63 (m, 3H), 1,81 (m, 2H), 1,70 (m, 5H), 1,42 (m, 4H), 1,24 (d, J = 6,2 Hz, 6H), 1,12 (m, 2H); IENEM calc. para C ₂₄ H ₃₇ N ₂ O ₅ S (M+H ⁺) 465,2, encontrado 465,1.
J5		IENEM calc. para C ₂₅ H ₃₉ N ₂ O ₅ S (M+H ⁺) 479,3, encontrado 479,1.

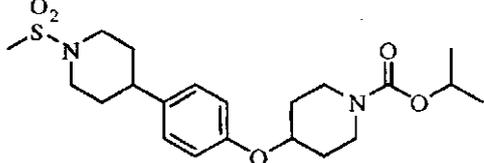
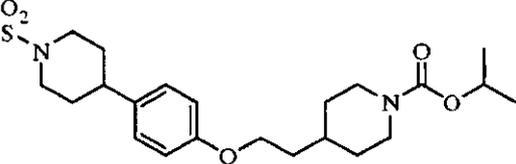
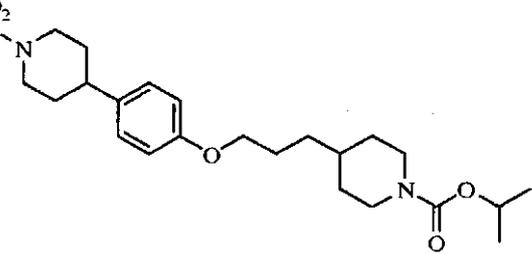
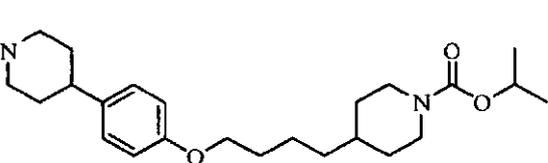
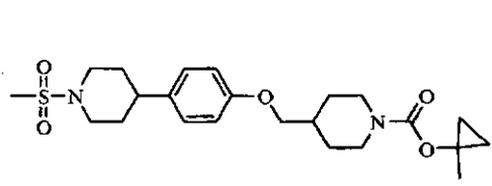
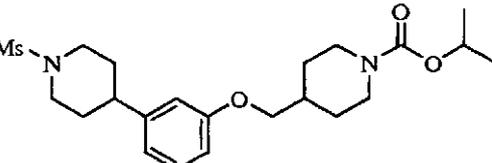
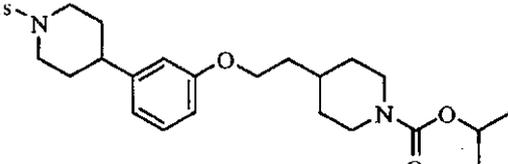
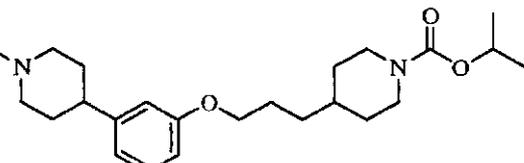
J6		<p>RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,37 (m, 2H), 6,90 (m, 2H), 6,08 (m, 1H), 3,70-4,05 (m, 6H), 2,92 (s, 3H), 2,75 (m, 2H), 2,56 (m, 2H), 1,91 (m, 1H), 1,73 (m, 2H), 1,46 (s, 3H), 1,13 (m, 2H), 0,76 (m, 2H), 0,59 (m, 2H); IENEM calc. para C₂₃H₃₃N₂O₅S (M+H⁺) 449,2, encontrado 448,8.</p>
J7		<p>RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,38 (m, 2H), 6,92 (m, 2H), 6,08 (m, 1H), 3,86 (m, 6H), 3,10 (h, 1H, J = 7,0 Hz), 2,92 (s, 3H), 2,91 (m, 2H), 2,56 (m, 2H), 1,97 (m, 1H), 1,82 (m, 2H), 1,30 (m, 2H), 1,26 (d, 6H, J = 7,0 Hz); IENEM calc. para C₂₃H₃₃N₄O₄S (M+H⁺) 461,2, encontrado 460,8.</p>
J8		<p>RMN ¹H (CDCl₃), 400,13 MHz): δ 7,25 (dd, J = 7,8, 8,2 Hz, 1H), 6,95 (dd, J = 2,2, 7,8 Hz, 1H), 6,89 (dd, J = 1,9, 2,2 Hz, 1H), 6,81 (dd, J = 1,9, 8,2 Hz, 1H), 6,07 (tt, J = 1,5, 3,5 Hz, 1H), 4,91 (septuplete, J = 6,2 Hz, 1H), 4,13 (s a, 2H), 3,96 (m, 4H), 3,52 (t, J = 5,7 Hz, 2H), 2,86 (s, 3H), 2,73 (t, J = 12,4 Hz, 2H), 2,65 (m, 2H), 1,81 (m, 2H), 1,71 (d, J = 12,7 Hz, 2H), 1,46 (m, 1H), 1,41 (m, 2H), 1,24 (d, J = 6,3 Hz, 6H), 1,12 (ddd, J = 4,2, 12,7, 13,0 Hz, 2H); IENEM calc. para C₂₄H₃₇N₂O₅S (M+H⁺) 465,2, encontrado 465,2.</p>
J9		<p>RMN ¹H (CDCl₃), 400,13 MHz): δ 7,26 (dd, J = 7,9, 8,1 Hz, 1H), 6,96 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 6,89 (dd, J = 1,8, 2,2 Hz, 1H), 6,82 (dd, J = 2,0, 7,8 Hz, 1H), 6,07 (m, 1H), 4,91 (septuplete, J = 6,2 Hz, 1H), 4,13 (a, 2H), 4,02 (t, J = 5,8 Hz, 2H), 3,97 (dd, J = 2,7, 6,0 Hz, 2H), 3,52 (t, J = 5,7 Hz, 2H), 2,86 (s, 3H), 2,74 (t, J = 12,4 Hz, 2H), 2,66 (m, 2H), 1,80 (m, 2H), 1,74 (m, 3H), 1,24 (d, J = 6,2 Hz, 6H), 1,20 (m, 2H); IENEM calc. para C₂₃H₃₅N₂O₅S (M+H⁺) 451,3, encontrado 451,2.</p>

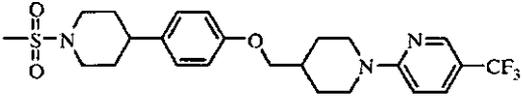
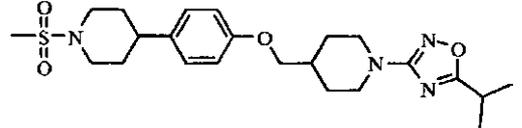
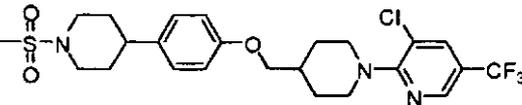
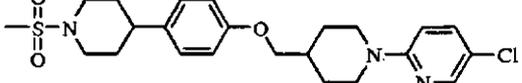
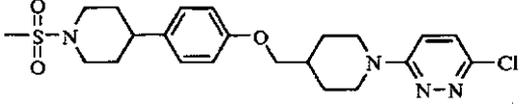
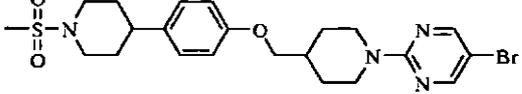
Ejemplo J10: 4-((4-(1-Metanosulfonylpiperidin-4-il)fenoxi)metil)piperidin-1-carboxilato de isopropilo.

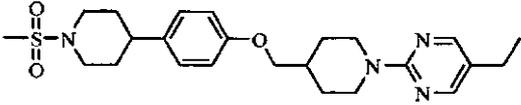
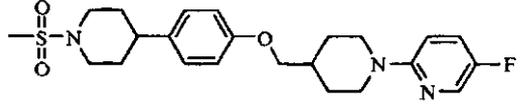
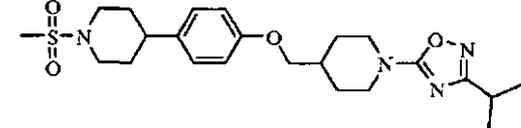
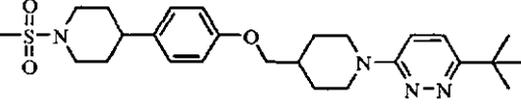
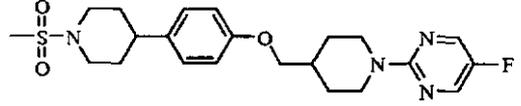


Una solución de **J1** (0,18 g, 0,4 mmol) en etanol (10 ml) y acetato de etilo (2 ml) se trató con paladio (0) sobre carbón (5 %, 0,12 g). La mezcla se agitó en 1 atm de hidrógeno durante 18 horas. La filtración, la concentración, y la purificación usando HPLC de fase inversa accionada por masas produjo **J9**; RMN ¹H (CD₃CN, 400,13 MHz): δ 7,19 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 6,88 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 4,95 (septuplete, J = 6,2 Hz, 1H), 4,16 (a, 2H), 3,83 (d, J = 6,4 Hz, 2H), 3,78 (m, 2H), 2,81 (s, 3H), 2,78 (m, 4H), 2,61 (tt, J = 3,6, 12,1 Hz, 1H), 2,01 (m, 1H), 1,90 (m, 2H), 1,81 (m, 2H), 1,71 (m, 2H), 1,23 (d, J = 6,2 Hz, 6H), 1,22 (m, 2H); IENEM calc. para C₂₂H₃₅N₂O₅S (M+H⁺) 439,2, encontrado 439,2.

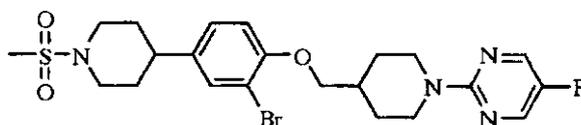
10 Siguiendo un procedimiento similar al usado para preparar **J10** a partir de **J1** excepto por la sustitución del intermedio **J1** por la olefina, siguiendo un procedimiento similar al usado para la preparación de **J1** a partir de **J1a** excepto por la sustitución de **J1c** por 4-(4-metoxifenil)piperidina o 4-(3-metoxifenil)piperidina, se prepararon los siguientes ejemplos;

Ejemplo	Estructura	Datos analíticos
J11		IENEM calc. para C ₂₁ H ₃₃ N ₂ O ₅ S (M+H ⁺) 425,2, encontrado 425,0.
J12		IENEM calc. para C ₂₃ H ₃₇ N ₂ O ₅ S (M+H ⁺) 453,2, encontrado 453,2.
J13		IENEM calc. para C ₂₄ H ₃₉ N ₂ O ₅ S (M+H ⁺) 467,3, encontrado 467,2.
J14		IENEM calc. para C ₂₅ H ₄₁ N ₂ O ₅ S (M+H ⁺) 481,3, encontrado 481,1.
J15		RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ 7,11 (m, 2H), 6,83 (m, 2H), 4,12 (m, 2H), 3,93 (m, 2H), 3,77 (d, 2H, J = 6,3 Hz), 2,81 (s, 3H), 2,75 (m, 2H), 2,55 (tt, 1H, J = 3,5, 12,1 Hz), 1,93 (m, 2H), 1,81 (m, 4H), 1,55 (s, 3H), 1,26 (m, 2H), 0,86 (m, 2H), 0,62 (m, 2H). IENEM calc. para C ₂₃ H ₃₅ N ₂ O ₅ S (M+H ⁺) 451,3, encontrado 451,2.
J16		IENEM calc. para C ₂₂ H ₃₅ N ₂ O ₅ S (M+H ⁺) 439,2, encontrado 439,1.
J17		IENEM calc. para C ₂₃ H ₃₇ N ₂ O ₅ S (M+H ⁺) 453,2, encontrado 453,1.
J18		IENEM calc. para C ₂₄ H ₃₉ N ₂ O ₅ S (M+H ⁺) 467,3, encontrado 467,1.

J19		<p>RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,38 (m, 1H), 7,75 (dd, 1H, J = 2,5, 9,2 Hz), 7,16 (m, 2H), 6,96 (d, 1H, J = 9,2 Hz), 6,86 (m, 2H), 4,46 (m, 2H), 3,82 (d, 2H, J = 6,4 Hz), 3,65 (m, 2H), 2,95 (m, 2H), 2,88 (s, 3H), 2,78 (m, 2H), 2,56 (tt, 1H, J = 3,5, 12,3 Hz), 2,07 (m, 1H), 1,83 (m, 4H), 1,62 (m, 2H), 1,24 (m, 2H). IENEM calc. para C₂₄H₃₁F₃N₃O₃S (M+H⁺) 498,2, encontrado 497,8.</p>
J20		<p>RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,16 (m, 2H), 6,86 (m, 2H), 3,87 (m, 2H), 3,82 (d, 2H, J = 6,5 Hz), 3,65 (m, 2H), 3,10 (h, 1H, J = 7,0 Hz), 2,90 (m, 2H), 2,89 (s, 3H), 2,78 (m, 3H), 2,56 (tt, 1H, J = 3,4, 12,2 Hz), 1,95 (m, 1H), 1,82 (m, 4H), 1,62 (m, 2H), 1,29 (m, 3H), 1,26 (d, 6H, J = 7,0 Hz). IENEM calc. para C₂₃H₃₅N₄O₄S (M+H⁺) 463,2, encontrado 463,2.</p>
J21		<p>RMN ¹H (400 MHz, DMSO-RMN ¹H (400 MHz, d₆) δ 8,54 (m, 1H), 8,16 (d, 1H, J = 2,0 Hz), 7,17 (m, 2H), 6,88 (m, 2H), 4,04 (m, 2H), 3,86 (d, 2H, J = 6,4 Hz), 3,65 (m, 2H), 2,93 (m, 2H), 2,89 (s, 3H), 2,78 (m, 2H), 3,56 (tt, 1H, J = 3,5, 12,2 Hz), 2,01 (m, 1H), 1,86 (m, 4H), 1,62 (m, 2H), 1,43 (m, 2H). IENEM calc. para C₂₄H₃₀ClF₃N₃O₃S (M+H⁺) 532,2, encontrado 531,9.</p>
J22		<p>RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,08 (d, 1H, J = 2,5 Hz), 7,56 (dd, 1H, J = 2,7, 9,1 Hz), 7,16 (m, 2H), 6,87 (m, 3H), 4,29 (m, 2H), 3,81 (d, 2H, J = 6,4 Hz), 3,65 (m, 2H), 2,88 (s, 3H), 2,81 (m, 4H), 2,56 (tt, 1H, J = 3,4, 11,9 Hz), 2,00 (m, 1H), 1,82 (m, 4H), 1,62 (m, 2H), 1,25 (m, 2H). IENEM calc. para C₂₃H₃₁ClN₃O₃S (M+H⁺) 464,2, encontrado 464,2.</p>
J23		<p>RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,50 (d, 1H, J = 9,6 Hz), 7,41 (d, 1H, J = 9,7 Hz), 7,16 (m, 2H), 6,87 (m, 2H), 4,37 (m, 2H), 3,82 (d, 2H, J = 6,4 Hz), 3,64 (m, 2H), 2,96 (m, 2H), 2,88 (s, 3H), 2,78 (m, 2H), 2,56 (tt, 1H, J = 3,4, 11,9 Hz), 2,06 (m, 1H), 1,84 (m, 4H), 1,62 (m, 2H), 1,29 (m, 2H). IENEM calc. para C₂₂H₃₀ClN₄O₃S (M+H⁺) 465,2, encontrado 465,2.</p>
J24		<p>RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,43 (s, 2H), 7,16 (m, 2H), 6,86 (m, 2H), 4,61 (m, 2H), 3,81 (d, 2H, J = 6,6 Hz), 3,65 (m, 2H), 2,93 (m, 2H), 2,88 (s, 3H), 2,78 (m, 2H), 2,55 (m, 1H), 2,05 (m, 1H), 1,82 (m, 4H), 1,62 (m, 2H), 1,22 (m, 2H). IENEM calc. para C₂₂H₃₀BrN₄O₃S (M+H⁺) 509,1, encontrado 508,9.</p>

J25		<p>RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,24 (s, 2H), 7,16 (m, 2H), 6,86 (m, 2H), 4,65 (m, 2H), 3,81 (d, 2H, J = 6,4 Hz), 3,65 (m, 2H), 2,87 (m, 2H), 2,89 (s, 3H), 2,78 (m, 2H), 2,56 (tt, 1H, J = 3,5, 11,9 Hz), 2,42 (c, 2H, J = 7,6 Hz), 2,03 (m, 1H), 1,82 (m, 4H), 1,62 (m, 2H), 1,20 (m, 2H), 1,12 (t, 3H, J = 7,6). IENEM calc. para C₂₄H₃₅N₄O₃S (M+H⁺) 459,2, encontrado 459,3.</p>
J26		<p>RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,07 (d, 1H, J = 3,1 Hz), 7,49 (ddd, 1H, J = 3,1, 8,4, 9,2 Hz), 7,16 (m, 2H), 6,88 (m, 3H), 4,23 (m, 2H), 3,82 (d, 2H, J = 6,4 Hz), 3,65 (m, 2H), 2,89 (s, 3H), 2,79 (m, 4H), 2,57 (tt, 1H, J = 3,5, 12,0 Hz), 1,98 (m, 1H), 1,82 (m, 4H), 1,62 (m, 2H), 1,27 (m, 2H). IENEM calc. para C₂₃H₃₁FN₃O₃S (M+H⁺) 448,2, encontrado 448,2.</p>
J27		<p>RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,16 (m, 2H), 6,87 (m, 2H), 3,99 (m, 2H), 3,83 (d, 2H, J = 6,4 Hz), 3,65 (m, 2H), 3,12 (m, 2H), 2,89 (s, 3H), 2,79 (m, 3H), 2,56 (tt, 1H, J = 3,5, 11,9 Hz), 1,99 (m, 1H), 1,84 (m, 4H), 1,62 (m, 2H), 1,31 (m, 2H), 1,18 (d, 6H, J = 6,9 Hz). IENEM calc. para C₂₃H₃₅N₄O₄S (M+H⁺) 463,2, encontrado 463,2.</p>
J28		<p>RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,10 (d, 1H, J = 10,0 Hz), 8,01 (d, 1H, J = 10,0 Hz), 7,17 (m, 2H), 6,87 (m, 2H), 4,31 (m, 2H), 3,84 (d, 2H, J = 6,4 Hz), 3,66 (m, 2H), 3,25 (m, 2H), 2,89 (s, 3H), 2,78 (m, 2H), 2,56 (tt, 1H, J = 3,4, 12,3 Hz), 2,16 (m, 1H), 1,92 (m, 2H), 1,82 (m, 2H), 1,62 (m, 2H), 1,41 (m, 2H), 1,32 (s, 9H). IENEM calc. para C₂₆H₃₉N₄O₃S (M+H⁺) 486,3, encontrado 486,3.</p>
J29		<p>RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,42 (d, 2H, J = 0,8 Hz), 7,16 (m, 2H), 6,86 (m, 2H), 4,60 (m, 3H), 3,82 (d, 2H, J = 6,4 Hz), 3,65 (m, 2H), 2,91 (m, 2H), 2,88 (s, 3H), 2,78 (m, 2H), 2,56 (tt, 1H, J = 3,5, 11,9 Hz), 2,03 (m, 1H), 1,82 (m, 4H), 1,62 (m, 2H), 1,21 (m, 2H). IENEM calc. para C₂₂H₃₀FN₄O₃S (M+H⁺) 449,2, encontrado 448,8.</p>

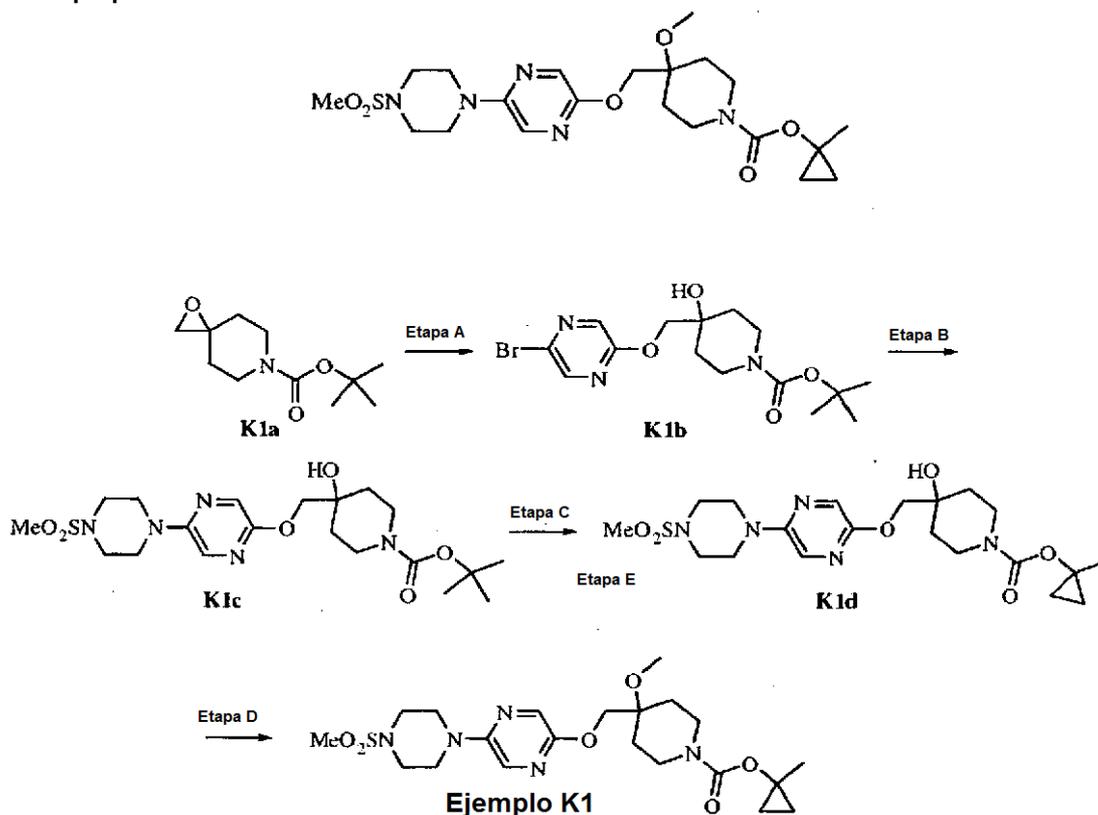
Ejemplo J30: 2-(4-((2-Bromo-4-(1-(metilsulfonil)piperidin-4-il)fenoxi)metil)piperidin-1-il)-5-fluoropirimidina



5 Este material se preparó cuando una preparación a gran escala de **J28** a partir de 4-(4-metoxifenil)piperidina en lugar de **J1c** siguiendo el esquema indicado para **J1** produjo un subproducto bromado en la **etapa D**: RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,43 (d, 2H, J = 0,8 Hz), 7,45 (d, 1H, J = 2,1 Hz), 7,21 (dd, 1H, J = 2,1, 8,6 Hz), 7,04 (d, 1H, J = 8,6 Hz),

4,61 (m, 2H), 3,91 (d, 2H, J = 6,3 Hz), 3,65 (m, 2H), 2,93 (m, 2H), 2,89 (s, 3H), 2,77 (m, 2H), 2,59 (tt, 1H, J = 3,5, 12,0 Hz), 2,07 (m, 1H), 1,84 (m, 4H), 1,62 (m, 2H), 1,27 (m, 2H). IENEM calc. para $C_{22}H_{29}BrFN_4O_3S$ ($M+H^+$) 527,1, encontrado 527,1.

5 **Ejemplo K1: 4-Metoxi-4-((5-(4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)pirazin-2-iloxi)metil)piperidin-1-carboxilato de 1-metilciclopropilo.**



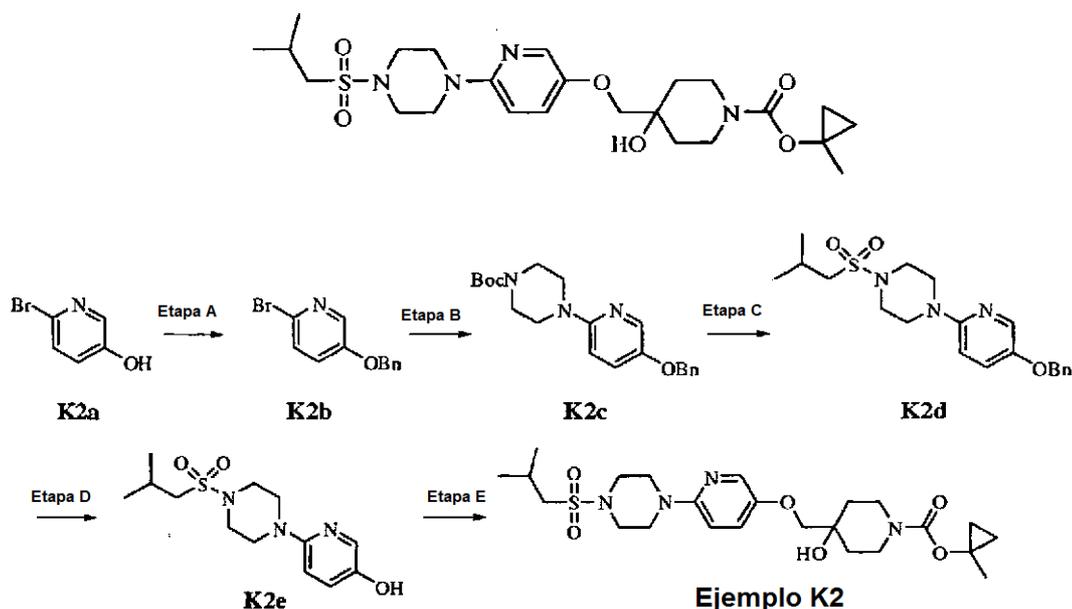
Etapa A: Una solución de **K1a** (2,22 g, 10,4 mmol) y 2-bromo-5-hidroxipirazina (2 g, 11,4 mmol) en N-metil-pirrolidinona (10 ml) se trató con K_2CO_3 (2,37 g, 17,1 mmol) y se calentó a 80 °C durante una noche. Tras enfriar a temperatura ambiente, la reacción se diluyó con acetato de etilo y se extrajo dos veces con agua. Los extractos orgánicos se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron, se evaporaron y se purificaron con gel de sílice usando un gradiente lineal de acetato de etilo del 0 al 100 % en hexano para proporcionar **K1b**; IENEM m/z para ($M+H^+$)⁺ $C_{15}H_{23}BrN_3O_4$ calc.: 388,1, encontrado: 388,2.

Etapa B: Siguiendo un procedimiento similar al usado para preparar **B1** a partir de 4-((6-cloropiridin-3-iloxi)metil)piperidin-1-carboxilato de isopropilo excepto por la sustitución de 4-((6-cloropiridin-3-iloxi)metil)piperidin-1-carboxilato de isopropilo por **K1b**, se preparó **K1c**; IENEM m/z para ($M+H^+$)⁺ $C_{20}H_{34}N_5O_6S$ calc.: 472,2, encontrado: 472,2.

Etapa C: Siguiendo un procedimiento similar al usado para preparar **E3** a partir de **B4** excepto por la sustitución de **B4** por **K1c**, se preparó **K1d**; IENEM m/z para ($M+H^+$)⁺ $C_{20}H_{32}N_5O_6S$ calc.: 470,2, encontrado: 470,2.

Etapa D: Una solución de **K1d** (75 mg, 0,16 mmol) en N, N-dimetilformamida se trató con sulfato de dimetilo (80 mg, 0,63 mmol), seguido de NaH (30 mg, 1,25 mmol). Después de agitar a temperatura ambiente durante 1 hora, la reacción se trató con agua y acetato de etilo. Los extractos orgánicos se aislaron, se lavaron con agua, se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron, se evaporaron y se purificaron con gel de sílice usando un gradiente lineal de acetato de etilo del 50 al 100 % en hexano para proporcionar **K1**; RMN 1H ($CDCl_3$), 400,13 MHz): δ 7,94 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,61 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 4,20 (m, 2H), 3,91 (m, 2H), 3,54 (m, 4H), 3,37 (m, 4H), 3,29 (s, 3H), 3,13 (m, 2H), 2,82 (s, 3H), 1,89 (m, 2H), 1,55 (m, 2H), 1,55 (s, 3H), 0,87 (m, 2H), 0,62 (m, 2H); IENEM calc. para $C_{21}H_{34}N_5O_6S$ ($M+H^+$) 484,2, encontrado 484,1.

Ejemplo K2: 4-Hidroxi-4-((6-(4-(isobutilsulfonil)piperazin-1-il)piridin-3-iloxi)metil)piperidin-1-carboxilato de 1-metilciclopropilo.



5 **Etapa A:** Una solución de **K2a** (2,0 g, 11,5 mmol) y bromuro de bencilo (2,36 g, 13,8 mmol) en N-metilpirrolidiona (15 ml) se trató con Cs_2CO_3 (2,38 g, 17,2 mmol) y se agitó a 60 °C durante una noche. La reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con acetato de etilo y se extrajo dos veces con agua. Después, los extractos orgánicos se secaron sobre MgSO_4 , se filtraron, se evaporaron y se purificaron sobre gel de sílice usando un gradiente lineal de acetato de etilo del 0 al 100 % en hexano para proporcionar **K2b**; RMN ^1H (CDCl_3), 400,13 MHz): δ 8,13 (d, $J = 3,1$ Hz, 1H), 7,38 (m, 6H), 7,15 (dd, $J = 3,2, 8,7$ Hz, 1H), 5,09 (s, 2H); IENEM m/z para $(\text{M}+\text{H})^+$ $\text{C}_{12}\text{H}_{11}\text{BrNO}$ calc.: 264,0, encontrado: 264,0.

10 **Etapa B:** Una matraz de fondo redondo se cargó con **K2b** (2,55 g, 9,65 mmol), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (177 mg, 0,19 mmol), Xantphos (335 mg, 0,58 mmol) y piperazin-1-carboxilato de *tert*-butilo (2,16 g, 11,6 mmol), seguido de tolueno seco (30 ml). El matraz se enjuagó con nitrógeno seco, se trató con NaOtBu (1,39 g, 14,5 mmol), se cerró herméticamente, se sumergió en un baño de aceite precalentado a 100 °C y se agitó durante 2 horas. Después, la reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con acetato de etilo y se extrajo dos veces con agua. Después, los extractos orgánicos se secaron sobre MgSO_4 , se filtraron, se evaporaron y se purificaron sobre gel de sílice usando un gradiente lineal de acetato de etilo del 0 al 100 % en hexano para proporcionar **K2c**; IENEM m/z para $(\text{M}+\text{H})^+$ $\text{C}_{21}\text{H}_{28}\text{N}_3\text{O}_3$ calc.: 370,2, encontrado: 370,1.

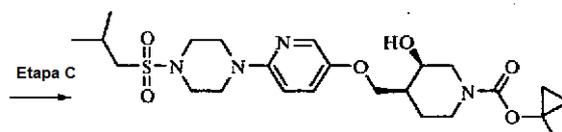
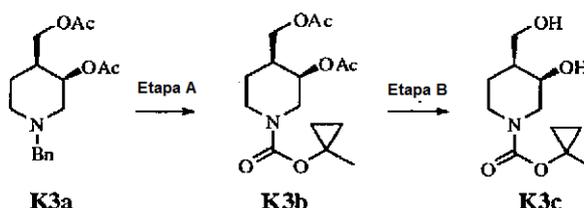
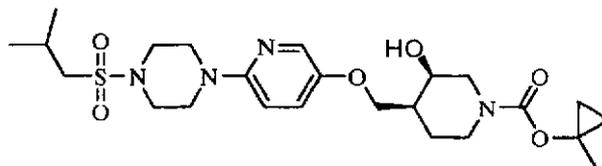
15 **Etapa C:** Una solución de **K2c** (970 mg, 2,2 mmol) en 1:1 de TFA/diclorometano (10 ml) se maduró durante 1 hora y el disolvente se retiró. El residuo resultante se repartió entre acetato de etilo y HCl 1 M. La fase acuosa se recogió y los extractos orgánicos se extrajeron una vez más con HCl 1 M y se descartaron. Los extractos acuosos combinados se hicieron básicos con Na_2CO_3 sólido y se extrajeron tres veces con diclorometano. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre MgSO_4 , se filtraron, se evaporaron, se disolvieron en diclorometano (10 ml) y se trataron con trietilamina (337 mg, 3,33 mmol), seguido de cloruro de isobutanosulfonilo (452 mg, 2,89 mmol). Tras agitar durante 30 minutos, la reacción se diluyó con acetato de etilo, se extrajo dos veces con hidrogenocarbonato sódico acuoso saturado, se secó sobre MgSO_4 , se filtró y se evaporó para proporcionar **K2d**; RMN ^1H (CDCl_3), 400,13 MHz): δ 7,99 (d, $J = 2,8$ Hz, 1H), 7,38 (m, 5H), 7,22 (dd, $J = 3,2, 9,1$ Hz, 1H), 6,64 (d, $J = 9,0$ Hz, 1H), 5,04 (s, 2H), 3,52 (m, 4H), 3,37 (m, 4H), 2,76 (d, $J = 6,6$ Hz, 2H), 1,12 (d, $J = 6,7$ Hz, 6H); IENEM m/z para $(\text{M}+\text{H})^+$ $\text{C}_{20}\text{H}_{28}\text{N}_3\text{O}_3\text{S}$ calc.: 390,2, encontrado: 390,2.

20 **Etapa D:** Una solución de **K2d** (0,80 g, 2,0 mmol) en etanol (10 ml) se trató con $\text{Pd}(\text{OH})_2$ (50 mg) y se hidrogenó durante una noche. El catalizador se retiró por filtración a través de Celite® y se sometió de nuevo a hidrogenación con 100 mg de Pd al 10 %/C durante una noche. El catalizador se retiró por filtración a través de Celite® y el disolvente se retiró. El material resultante se suspendió en hexano, se recogió y se secó para proporcionar **K2e**; IENEM m/z para $(\text{M}+\text{H})^+$ $\text{C}_{13}\text{H}_{22}\text{N}_3\text{O}_3\text{S}$ calc.: 300,1, encontrado: 300,1.

25 **Etapa E:** Una solución de **K2e** (75 mg, 0,25 mmol) y **K1a** (64 mg, 0,30 mmol) en N-metilpirrolidiona (2 ml) se trató con K_2CO_3 (52 mg, 0,38 mmol) y se agitó a 80 °C durante una noche. Después, la reacción se enfrió a temperatura ambiente, se repartió entre acetato de etilo y agua, y se extrajo una vez más con agua. Los extractos orgánicos se secaron sobre MgSO_4 , se filtraron, se evaporaron, se disolvieron en diclorometano (2 ml) y se trataron con TFA (2 ml). Después de agitar durante 1 hora, el disolvente se retiró y el residuo se disolvió en diclorometano, se trató con **E3b** (59 mg, 0,25 mmol) y exceso de trietilamina y se agitó durante una noche. Después, la reacción se repartió entre acetato de etilo y agua, y se extrajo una vez más con agua. Los extractos orgánicos se secaron sobre MgSO_4 , se filtraron, se

evaporaron y se purificaron sobre gel de sílice usando un gradiente lineal de acetato de etilo del 0 al -100 % en hexano para proporcionar **K2**; RMN ^1H (CDCl_3), 400,13 MHz): δ 7,93 (d, $J = 3,0$ Hz, 1H), 7,18 (dd, $J = 3,1, 9,1$ Hz, 1H), 6,65 (d, $J = 9,2$ Hz, 1H), 3,99 (m, 2H), 3,77 (s, 2H), 3,52 (m, 4H), 3,37 (m, 4H), 3,20 (m, 2H), 2,77 (d, $J = 6,6$ Hz, 2H), 2,32 (m, 1 H), 2,12 (s, 1H), 1,72 (m, 2H), 1,55 (m, 3H), 1,12 (d, $J = 6,7$ Hz, 6H), 0,87 (m, 2H), 0,63 (m, 2H); IENEM m/z para $(\text{M}+\text{H})^+$ $\text{C}_{24}\text{H}_{38}\text{N}_4\text{O}_6\text{S}$ calc.: 510,3, encontrado: 511,5.

Ejemplo K3: 3-Hidroxi-4-((6-(4-(isobutilsulfonil)piperazin-1-il)piridin-3- iloxi)metil)piperidin-1-carboxilato de (+/-)-(cis)-1-metilciclopropilo



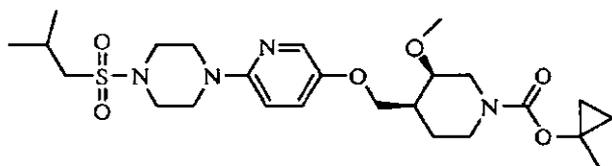
Ejemplo K3

Etapa A: Una solución de **K3a** (420 mg, 1,4 mmol) (Helv. Chim. Acta **2004**, 87, 2629) en EtOH que contenía 1 % en volumen de TFA (150 ml) se hidrogenó en un aparato H-Cube a 50 atmósferas de H_2 y 70 $^\circ\text{C}$. Después, el disolvente se retiró y el residuo se coevaporó dos veces con tolueno, se disolvió en diclorometano (10 ml) y se trató con **E3b** (342 mg, 1,4 mmol), exceso de trietilamina y unos pocos cristales de DMAP. La reacción se agitó durante una noche, se repartió entre acetato de etilo e hidrogenocarbonato sódico acuoso saturado y se extrajo dos veces con carbonato sódico acuoso saturado. Después, los extractos orgánicos se secaron sobre MgSO_4 , se filtraron, se evaporaron y se purificaron sobre gel de sílice usando un gradiente lineal de acetato de etilo del 0 al 100 % en hexano para proporcionar **K3b**; IENEM m/z para $(\text{M}+\text{H})^+$ $\text{C}_{15}\text{H}_{24}\text{NO}_6$ calc.: 314,2, encontrado: 314,1.

Etapa B: Una solución de **K3b** (333 mg, 1,1 mmol) en MeOH se trató con una solución de $\text{Mg}(\text{OMe})_2$ (5,6 ml de una solución 0,57 M, 3,2 mmol) y se agitó durante 1 hora. Después, la reacción se detuvo con exceso de resina Amberlite IR- 120 H^+ prelavada y se filtró. El disolvente se retiró para proporcionar **K3c**; IENEM m/z para $(\text{M}+\text{H})^+$ $\text{C}_{11}\text{H}_{20}\text{NO}_4$ calc.: 230,1, encontrado: 230,1.

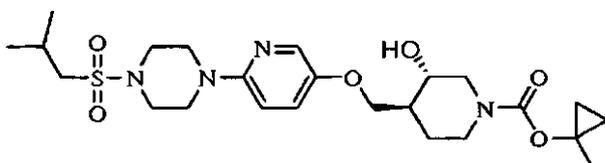
Etapa C: Una solución de DIAD (88 mg, 0,22 mmol) en diclorometano (0,5 ml) se enfrió en un baño de hielo y se trató con una solución de PPh_3 (114 mg, 0,44 mmol) en diclorometano (1 ml). La solución se agitó durante 15 minutos y se trató con una solución de **K3c** (50 mg, 0,22 mmol) y **K2d** (65 mg, 0,22 mmol) en diclorometano (1,5 ml). La reacción se cerró herméticamente y se calentó a 50 $^\circ\text{C}$ durante una noche. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y se cargó en una columna de gel de sílice y se purificó usando un gradiente lineal de acetato de etilo al 0-100 % en hexano. Las fracciones de producto se repartieron entre acetato de etilo y HCl 1 M. La fase acuosa se recogió y los extractos orgánicos se extrajeron una vez más con HCl 1 M y se descartaron. Los extractos acuosos combinados se hicieron básicos con Na_2CO_3 sólido y se extrajeron tres veces con acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre MgSO_4 , se filtraron y se evaporaron para proporcionar **K3**; RMN ^1H (CDCl_3), 400,13 MHz): δ 7,93 (d, $J = 2,9$ Hz, 1H), 7,17 (dd, $J = 3,1, 9,1$ Hz, 1H), 6,64 (d, $J = 9,1$ Hz, 1H), 4,19 (m, 2H), 4,09 (m, 1H), 4,03 (dd, $J = 7,6, 9,1$ Hz, 1H), 3,84 (dd, $J = 6,0, 9,1$ Hz, 1H), 3,51 (m, 4H), 3,37 (m, 4H), 2,91 (m, 1H), 2,78 (m, 1H), 2,76 (d, $J = 6,6$ Hz, 2H), 2,32 (m, 1H), 2,00 (m, 1H), 1,86 (m, 1H), 1,68 (m, 1H), 1,55 (s, 3H), 1,12 (d, $J = 6,7$ Hz, 6H), 0,88 (m, 2H), 0,62 (m, 2H); IENEM m/z para $(\text{M}+\text{H})^+$ $\text{C}_{24}\text{H}_{39}\text{N}_4\text{O}_6\text{S}$ calc.: 511,3, encontrado: 511,4.

Ejemplo K4: 4-((6-(4-(Isobutilsulfonil)piperazin-1-il)piridin-3-iloxi)metil)-3-metoxipiperidin-1-carboxilato de (+/-)-(cis)-1-metilciclopropilo



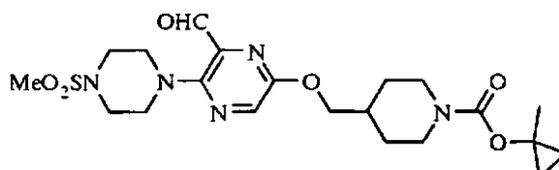
Una solución de **K3** (25 mg, 0,22 mmol) en N, N-dimetilformamida (2 ml) se trató con exceso (~100 ul) de dimetilsulfato y exceso (~40 mg) de NaH. La reacción se agitó durante 1 hora y después se diluyó con acetato de etilo y agua. Los extractos orgánicos se aislaron y se lavaron una vez más con agua, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron, se evaporaron y se purificaron sobre gel de sílice usando un gradiente lineal de acetato de etilo del 0 al 100 % en hexano para proporcionar **K4**; RMN ¹H (CDCl₃), 400,13 MHz): δ 7,93 (d, J = 2,9 Hz, 1H), 7,16 (dd, J = 3,0, 9,1 Hz, 1H), 6,64 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 4,53 (m, 0,5H), 4,28 (m, 1H), 4,00 (m, 1,5 H), 3,78 (m, 1H), 3,52 (m, 4H), 3,75 (m, 7H), 2,76 (d, J = 6,6 Hz, 2H), 2,72 (m, 2H), 2,32 (m, 1H), 2,03 (m, 1H), 1,59 (m, 1H), 1,55 (s, 3H), 1,48 (m, 1H), 1,12 (d, J = 6,7 Hz, 6H), 0,87 (m, 2H), 0,61 (m, 2H); IENEM *m/z* para (M+H)⁺ C₂₅H₄₁N₄O₆S calc.: 525,3, encontrado: 525,2.

Ejemplo K5: 3-Hidroxi-4-((6-(4-(isobutilsulfonil)piperazin-1-il)piridin-3- iloxi)metil)piperidin-1-carboxilato de (+/-)-(trans)-1-metilciclopropilo



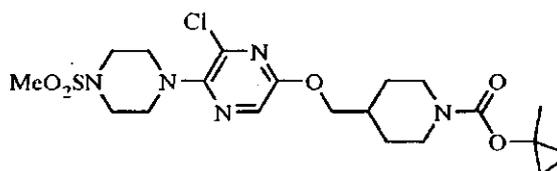
Siguiendo un procedimiento similar al usado para preparar **K3** a partir de **K3a** excepto por la sustitución de **K3a** por el isómero trans de **K3a** (Helv. Chim. Acta **2004**, 87, 2629), se preparó **K5**; RMN ¹H (CDCl₃), 400,13 MHz): δ 7,93 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 7,24 (dd, J = 3,0, 9,1 Hz, 1H), 6,69 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 4,17 (m, 3H), 4,05 (m, 2H), 3,56 (m, 5 H), 3,37 (m, 4H), 2,77 (d, J = 6,6 Hz, 2H), 2,72 (m, 1H), 2,58 (m, 1H), 2,31 (m, 1H), 1,90 (m, 1H), 1,78 (m, 1H), 1,55 (s, 3H), 1,40 (m, 1H), 1,12 (d, J = 6,7 Hz, 6H), 0,87 (m, 2H), 0,61 (m, 2H); IENEM *m/z* para (M+H)⁺ C₂₄H₃₉N₄O₆S calc.: 511,3, encontrado: 511,4.

Ejemplo L1: 4-((6-Formil-5-(4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)pirazin-2-iloxi)metil)piperidin-1-carboxilato de 1-metilciclopropilo.

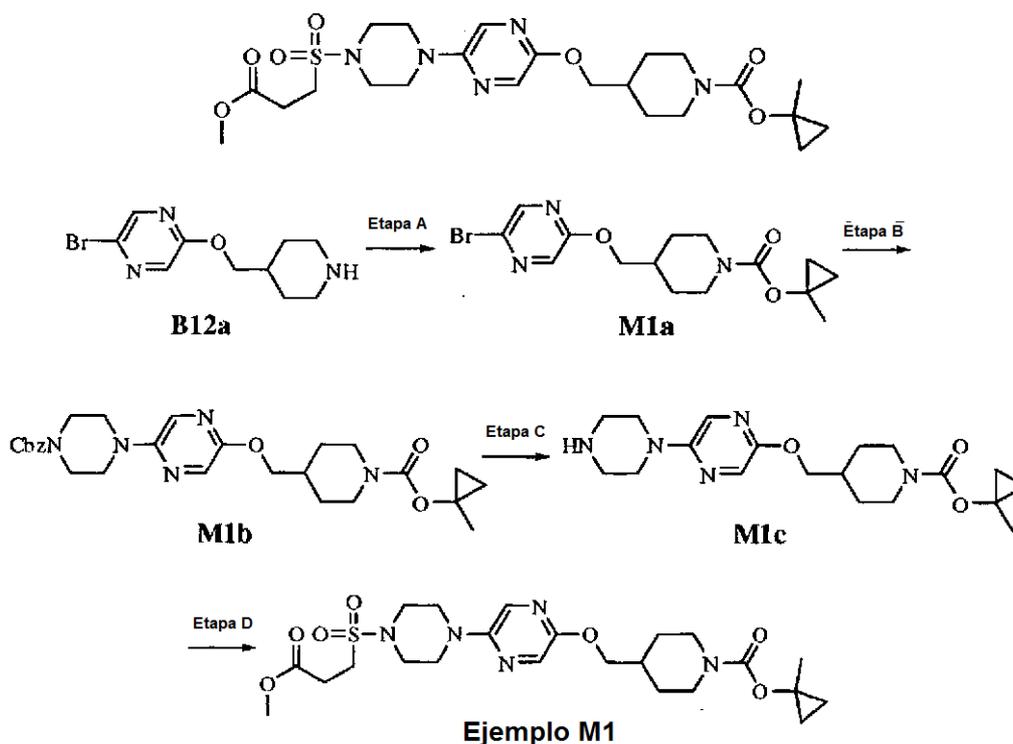


Una solución de **E3** (109 mg, 0,24 mmol) en N,N-dimetilformamida (2,2 ml) se trató con POCl₃ (165 mg, 1,1 mmol) y se calentó a 70 °C durante 2 horas. Después, la reacción se enfrió a temperatura ambiente, se detuvo con agua y se extrajo con acetato de etilo. Los extractos orgánicos se extrajeron dos veces más con agua, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron, se evaporaron y se purificaron con gel de sílice usando un gradiente lineal de acetato de etilo del 50 al 100 % en hexano para proporcionar **L1**; RMN ¹H (CDCl₃), 400,13 MHz): δ 9,93 (s, 1H), 8,04 (s, 1H), 4,19 (d, J = 6,4 Hz, 1H), 4,15 (m, 2H), 3,50 (m, 4H), 3,43 (m, 4H), 2,83 (s, 3H), 2,74 (m, 2H), 1,97 (m, 1H), 1,81 (m, 2H), 1,55 (s, 3H), 1,27 (m, 2H), 0,86 (m, 2H), 0,62 (m, 2H); IENEM calc. para C₂₁H₃₂N₅O₆S (M+H)⁺ 482,2, encontrado 482,1.

Ejemplo L2: 4-((6-Cloro-5-(4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)pirazin-2-iloxi)metil)piperidin-1-carboxilato de 1-metilciclopropilo.



Siguiendo un procedimiento similar al usado para preparar **L1** a partir de **E3** excepto por el uso de NCS a 50 °C en dicloroetano durante una noche como condiciones de reacción se preparó **K5**; IENEM *m/z* para (M+H)⁺ C₂₀H₃₁ClN₅O₅S calc.: 488,2, encontrado: 487,7.

Ejemplo M1: 4-((5-(4-(3-Metoxi-3-oxopropilsulfonil)piperazin-1-il)pirazin-2-iloxi)metil)piperidin-1-carboxilato de 1-metilciclopropilo.

5 **Etapa A:** Siguiendo un procedimiento similar al usado para preparar **E3** a partir de **E3a** excepto por la sustitución de **E3a** por **B12a**, se preparó **M1a**; IENEM m/z para $(M+H)^+$ $C_{15}H_{22}BrN_3O_3$ calc.: 371,2, encontrado: 371,1.

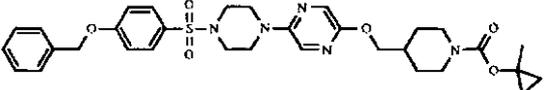
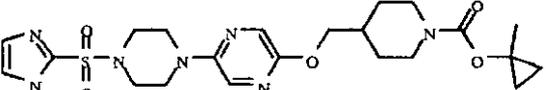
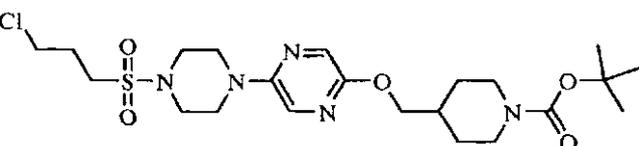
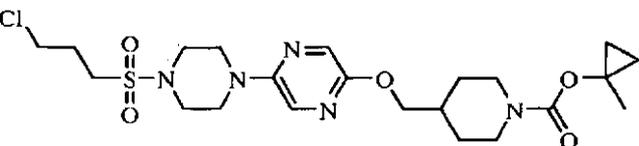
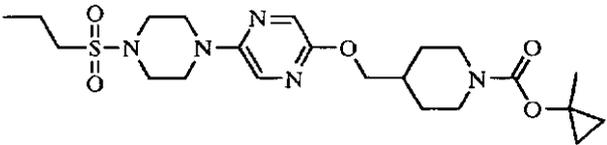
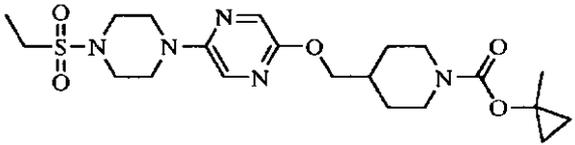
10 **Etapa B:** Siguiendo un procedimiento similar al usado para preparar **B1** a partir de 4-((6-cloropiridin-3-iloxi)metil)piperidin-1-carboxilato de isopropilo, excepto por la sustitución de 4-((6-cloropiridin-3-iloxi)metil)piperidin-1-carboxilato de isopropilo por **M1a** y 1-(metilsulfonil)piperazina por piperazin-1-carboxilato de bencilo, se preparó **M1b**; RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,85 (d, $J = 1,5$ Hz, 1H), 7,59 (d, $J = 1,4$ Hz, 1H), 7,35 (m, 5H), 5,16 (s, 2H), 4,18 (m, 2H), 4,06 (d, $J = 6,6$ Hz, 2H), 3,65 (m, 4H), 3,38 (m, 4H), 2,74 (m, 2H), 1,94 (m, 1H), 1,79 (m, 2H), 1,54 (s, 3H), 1,24 (m, 2H), 0,86 (m, 2H), 0,62 (m, 2H); IENEM m/z para $(M+H)^+$ $C_{27}H_{36}N_5O_5$ calc.: 510,3, encontrado: 510,0.

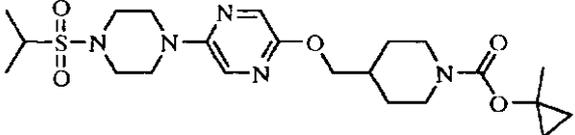
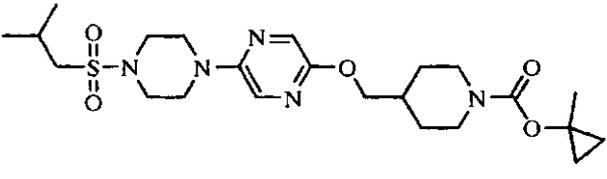
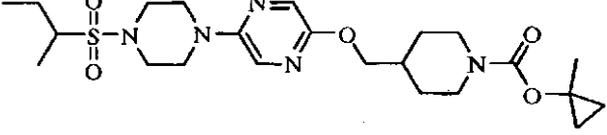
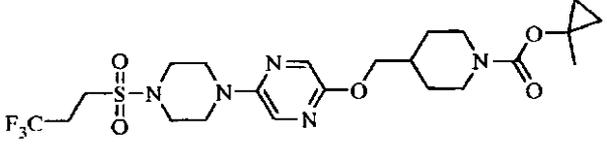
15 **Etapa C:** Una mezcla de **M1b** (494 mg, 0,969 mmol) y Pd al 10 %/C (45 mg) en etanol (5 ml) se purgó con H_2 (g) durante 30 minutos y después se dejó en agitación a temperatura ambiente en una atmósfera de H_2 durante una noche. Después, la reacción en bruto se filtró a través de un lecho Celite® y se obtuvo **M1c** con una pureza de más del 95 %. IENEM m/z para $(M+H)^+$ $C_{19}H_{30}N_5O_3$ calc.: 376,2, encontrado: 376,0.

20 **Etapa D:** Una solución de **M1c** (100 mg, 0,266 mmol) en diclorometano (1 ml) se trató con trietilamina (74,2 ml, 0,533 mmol), seguido de 3-(clorosulfonil)propanoato de metilo (50 mg, 0,27 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. Después, la reacción en bruto se concentró y se purificó directamente mediante una HPLC dirigida a masas para proporcionar **M1**; RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,86 (d, $J = 1,5$ Hz, 1H), 7,61 (d, $J = 1,5$ Hz, 1H), 4,18 (m, 2H), 4,07 (d, $J = 6,5$ Hz, 2H), 3,73 (s, 3H), 3,49 (m, 4H), 3,42 (m, 4H), 3,28 (t, $J = 7,3$ Hz, 2H), 2,85 (t, $J = 7,7$ Hz, 2H), 2,74 (m, 2H), 1,93 (m, 1H), 1,81 (m, 2H), 1,54 (s, 3H), 1,24 (m, 2H), 0,86 (m, 2H), 0,62 (m, 2H); IENEM m/z para $(M+H)^+$ $C_{23}H_{36}N_5O_7S$ calc.: 526,2, encontrado: 526,2.

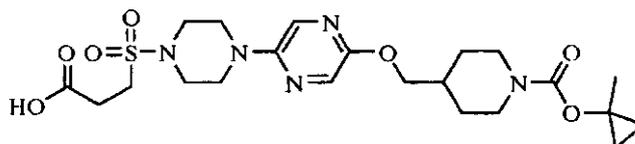
30 Siguiendo un procedimiento similar al usado para preparar **M1** a partir de **E12a** excepto por la sustitución de 3-(clorosulfonil)propanoato de metilo por cloruros de sulfonilo disponibles en el mercado (en el caso de **M5**, sustituyendo también **M1a** por **B4bB**), se prepararon los siguientes ejemplos;

Ejemplo	Estructura	Datos analíticos
M2		IENEM m/z para $(M+H)^+$ $C_{24}H_{35}N_6O_6S$ calc.: 535,2, encontrado: 535,2.

M3		IENEM m/z para $(M)^+$ $C_{32}H_{39}N_5O_6S$ calc.: 621,3, encontrado: 621,7.
M4		IENEM m/z para $(M+H)^+$ $C_{22}H_{32}N_7O_5S$ calc.: 506,2, encontrado: 506,2.
M5		RMN 1H (400 MHz, CD_3CN) δ 7,87 (d, $J = 1,4$ Hz, 1H), 7,62 (d, $J = 1,5$ Hz, 1H), 4,15 (m, 2H), 4,08 (d, $J = 6,6$ Hz, 2H), 3,70 (t, $J = 6,1$ Hz, 2H), 3,51 (m, 4H), 3,43 (m, 4H), 3,11 (t, $J = 7,4$ Hz, 2H), 2,73 (m, 2H), 2,32 (m, 2H), 1,94 (m, 1H), 1,79 (m, 2H), 1,46 (s, 9H), 1,26 (m, 2H); IENEM m/z para $(M-Boc+H)^+$ $C_{17}H_{29}ClN_5O_3S$ calc.: 418,2, encontrado: 418,2.
M6		RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,87 (d, $J = 1,4$ Hz, 1H), 7,63 (d, $J = 1,4$ Hz, 1H), 4,21 (m, 2H), 4,08 (d, $J = 6,5$ Hz, 2H), 3,70 (f, $J = 6,1$ Hz, 2H), 3,51 (m, 4H), 3,44 (m, 4H), 3,12 (m, 3H), 2,74 (dd, $J = 12,3, 12,2$ Hz, 2H), 2,32 (m, 3H), 1,95 (m, 1H), 1,79 (m, 2H), 1,55 (s, 3H), 1,25 (m, 2H), 0,86 (m, 2H), 0,62 (m, 2H); IENEM calc. para $C_{22}H_{35}ClN_5O_5S$ $[M]^+$ 516,2, encontrado 516,0.
M7		RMN 1H (400 MHz, CD_3CN) δ 7,89 (d, $J = 1,4$ Hz, 1H), 7,82 (d, $J = 1,2$ Hz, 1H), 4,19 (m, 2H), 4,10 (d, $J = 6,5$ Hz, 2H), 3,51 (m, 8H), 2,93 (m, 2H), 2,74 (dd, $J = 12,7, 12,0$ Hz, 1H), 1,91 (m, 3H), 1,79 (m, 2H), 1,55 (s, 3H), 1,25 (m, 2H), 1,07 (t, $J = 7,4$ Hz, 3H), 0,86 (m, 2H), 0,62 (m, 2H); IENEM m/z para $(M+H)^+$ $C_{22}H_{36}N_5O_5S$ calc.: 482,3, encontrado: 482,2.
M8		RMN 1H (400 MHz, CD_3CN) δ 7,96 (s, 1H), 7,91 (d, $J = 1,4$ Hz, 1H), 4,17 (m, 2H), 4,11 (d, $J = 6,5$ Hz, 2H), 3,58 (m, 4H), 3,54 (m, 4H), 3,01 (m, 2H), 2,74 (dd, $J = 12,2, 11,9$ Hz, 2H), 1,95 (m, 1H), 1,79 (m, 2H), 1,55 (s, 3H), 1,40 (t, $J = 7,4$ Hz, 3H), 1,25 (m, 2H), 0,86 (m, 2H), 0,62 (m, 2H); IENEM m/z para $(M+H)^+$ $C_{21}H_{34}N_5O_5S$ calc.: 468,2, encontrado: 468,2.

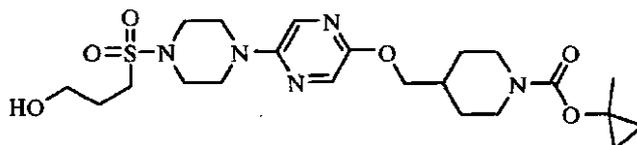
M9		<p>RMN ¹H (400 MHz, CD₃CN) δ 7,91 (m, 2H), 4,18 (m, 2H), 4,11 (d, J = 6,5 Hz, 2H), 3,63 (m, 4H), 3,50 (m, 4H), 3,25 (sept., J = 6,8 Hz, 1H), 2,74 (dd, J = 12,2, 12,1 Hz, 2H), 1,94 (m, 1H), 1,78 (m, 2H), 1,55 (s, 3H), 1,37 (d, J = 6,9 Hz, 6H), 1,25 (m, 2H), 0,86 (m, 2H), 0,62 (m, 2H); IENEM <i>m/z</i> para (M+H)⁺ C₂₂H₃₆N₅O₅S calc.: 482,2 , encontrado: 482,2.</p>
M10		<p>RMN ¹H (400 MHz, CD₃CN) δ 7,89 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 7,81 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 4,18 (m, 2H), 4,10 (d, J = 6,5 Hz, 2H), 3,53 (m, 4H), 3,47 (m, 4H), 2,79 (d, J = 6,6 Hz, 2H), 2,74 (m, 2H), 2,32 (m, 1H), 1,95 (m, 1H), 1,78 (m, 2H), 1,55 (s, 3H), 1,24 (m, 2H), 1,12 (d, J = 6,7 Hz, 6H), 0,86 (m, 2H), 0,62 (m, 2H); IENEM <i>m/z</i> para (M+H)⁺ C₂₃H₃₈N₅O₅S calc.: 496,3 , encontrado: 496,3.</p>
M11		<p>RMN ¹H (400 MHz, CD₃CN) δ 7,87 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,62 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 4,19 (m, 2H), 4,07 (d, J = 6,5 Hz, 2H), 3,50 (m, 4H), 3,46 (m, 4H), 2,98 (m, 1H), 2,75 (dd, J = 12,2, 12,1 Hz, 2H), 2,03 (m, 1H), 1,80 (m, 1H), 1,79 (m, 2H), 1,56 (m, 1H), 1,55 (s, 3H), 1,35 (d, J = 6,9 Hz, 3H), 1,26 (m, 2H), 1,03 (t, J = 7,5 Hz, 3H), 0,87 (m, 2H), 0,62 (m, 2H); IENEM <i>m/z</i> para (M+H)⁺ C₂₃H₃₈N₅O₅S calc.: 496,3 , encontrado: 496,2.</p>
M12		<p>RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,87 (d, J = 1,4Hz, 1H), 7,62 (d, J = 1,4Hz, 1H), 4,20 (m, 2H), 4,08 (d, J = 6,5Hz, 2H), 3,52 (m, 4H), 3,45 (m, 2H), 3,13 (m, 2H), 2,74 (dd, J = 12,2, 12,2 Hz, 2H), 2,66 (m, 2H), 1,94 (m, 1H), 1,79 (m, 2H), 1,56 (s, 3H), 1,25 (m, 2H), 0,86 (m, 2H), 0,62 (m, 2H); IENEM calc. C₂₂H₃₃F₃N₅O₅S [M+H]⁺ 536,2, encontrado 536,3.</p>

Ejemplo M13: Ácido 3-(4-(5-((1-((1-metilciclopropoxi)carbonil)piperidin-4-il)metoxi)pirazin-2-il)piperazin-1-il-sulfonil)propanoico.



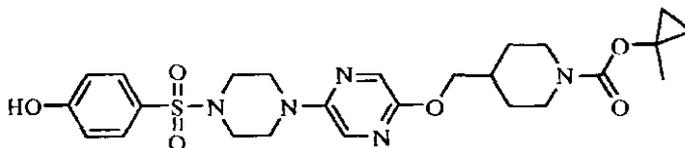
- 5 Una solución de **M1** (18,8 mg, 0,035 mmol) en tetrahidrofurano (1 ml) y agua (0,25 ml) se trató con LiOH (3 mg) y se agitó durante una noche. Después, la reacción en bruto se concentró y se purificó directamente mediante una HPLC dirigida a masas para proporcionar M13; IENEM *m/z* para (M+H)⁺ C₂₂H₃₄N₅O₇S calc.: 512,2, encontrado: 512,3.

10 **Ejemplo M14:** 4-((5-(4-(3-Hidroxipropilsulfonil)piperazin-1-il)pirazin-2-iloxi)metil)piperidin-1-carboxilato de 1-metilciclopropilo.



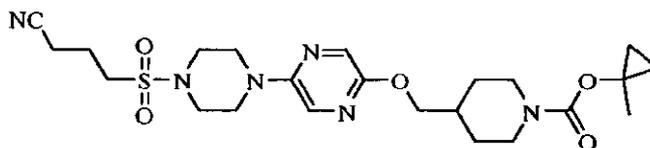
Una solución de **M1** (18,8 mg, 0,035 mmol) en LiBH₄ 2 M en tetrahidrofurano (1 ml) se calentó a 50 °C y se agitó durante una noche. Después, la reacción en bruto se concentró y se purificó directamente mediante una HPLC dirigida a masas para proporcionar M14; IENEM *m/z* para (M+H)⁺ C₂₂H₃₆N₅O₆S calc.: 498,2, encontrado: 498,3.

5 **Ejemplo M15: 4-((5-(4-(4-Hidroxifenilsulfonyl)piperazin-1-il)pirazm-2-iloxi)metil)piperidin-1-carboxilato de 1-metilciclopropilo.**



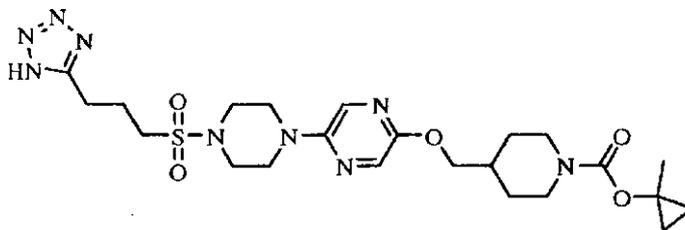
10 Una solución de **M3** (44,5 mg, 0,071 mmol) en etanol (2 ml) se trató con Pd al 5 %/C (10 mg) y se hidrogenó a presión atmosférica durante una noche. El catalizador se retiró por filtración a través de Celite® y la reacción se concentró y se purificó directamente mediante una HPLC dirigida a masas para proporcionar **M15**. IENEM *m/z* para (M+H)⁺ C₂₅H₃₃N₅O₆S calc.: 531,2, encontrado: 531,7.

15 **Ejemplo M16: 4-((5-(4-(3-Cianopropilsulfonyl)piperazin-1-il)pirazm-2-iloxi)metil)piperidin-1-carboxilato de 1-metilciclopropilo.**



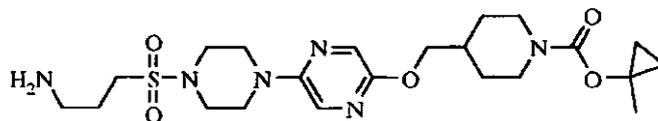
20 Una solución de **M6** (19 mg, 0,037 mmol) en N,N-dimetilformamida (0,5 ml) se trató con KCN (3,6 mg, 0,055 mmol) y carbonato de cesio (24 mg, 0,077 mmol) y se calentó a 80 °C durante 1,5 horas. Después, la reacción se diluyó con agua y se extrajo tres veces con acetato de etilo y dos veces con éter dietílico. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre MgSO₄, se filtraron, se evaporaron y se purificaron con gel de sílice usando un gradiente lineal de acetato de etilo del 50 al 100 % en hexano para proporcionar **M16**; RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,87 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,62 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 4,28-3,95 (m, 2H), 4,08 (d, J = 6,4 Hz, 2H), 3,53-3,50 (m, 4H), 3,44-3,42 (m, 4H), 3,07 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 2,74 (t a, J = 12,0 Hz, 2H), 2,64 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 2,24 (quintuplete, J = 7,2 Hz, 2H), 2,01-1,89 (m, 1H), 1,81-1,77 (m, 2H), 1,54 (s, 3H), 1,30-1,17 (m, 2H), 0,88-0,84 (m, 2H), 0,64-0,60 (m, 2H); IENEM *m/z* para (M+H)⁺ C₂₃H₃₅N₆O₅S calc.: 507,2, encontrado: 507,2.

Ejemplo M17: 4-((5-(4-(3-(1H-Tetrazol-5-il)propilsulfonyl)piperazin-1-il)pirazin-2-iloxi)metil)piperidin-1-carboxilato de 1-metilciclopropilo.



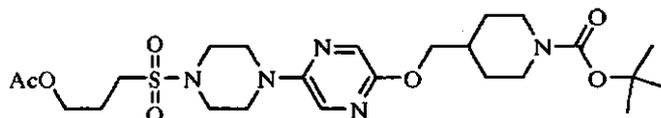
30 Una solución de **M16** (12 mg, 0,024 mmol) en isopropanol (0,1 ml) y agua (0,3 ml) se trató con ZnBr₂ (27 mg, 0,12 mmol) y NaN₃ (7,7 mg, 0,12 mmol) y se calentó a 150 °C durante una noche. La reacción se filtró a través de un filtro de jeringa y se purificó directamente mediante HPLC dirigida a masas para proporcionar **M17**; RMN ¹H (400 MHz, CD₃CN) δ 7,83 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,71 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 4,16-3,89 (m, 2H), 4,06 (d, J = 6,4 Hz, 2H), 3,49-3,46 (m, 4H), 3,35-3,32 (m, 4H), 3,12-3,04 (m, 4H), 2,81-2,70 (m, 2H), 2,28-2,20 (m, 2H), 1,78-1,71 (m, 3H), 1,48 (s, 3H), 1,22-1,12 (m, 2H), 0,81-0,78 (m, 2H), 0,60-0,57 (m, 2H); IENEM *m/z* para (M+H)⁺ C₂₃H₃₆N₉O₅S calc.: 550,3, encontrado: 550,3.

40 **Ejemplo M18: 4-((5-(4-(3-Aminopropilsulfonyl)piperazin-1-il)pirazin-2-iloxi)metil)piperidin-1-carboxilato de 1-metilciclopropilo.**



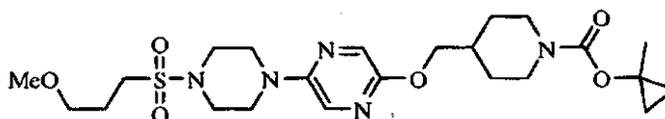
Una solución de **M6** (113 mg, 0,22 mmol) en N,N-dimetilformamida (1 ml) se trató con NaN₃ (42,7 mg, 0,67 mmol) y se calentó a 90 °C durante una noche. La reacción se enfrió a temperatura ambiente, se repartió entre agua y acetato de etilo. Los extractos orgánicos se extrajeron dos veces más con agua, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron, se evaporaron y se purificaron con gel de sílice usando un gradiente lineal de acetato de etilo del 0 al 100 % en hexano para proporcionar la azida intermedia que se disolvió en etanol (1 ml) y se trató con Pd al 10 %/C (20 mg) y se hidrogenó a temperatura ambiente durante una noche. El catalizador se retiró por filtración a través de Celite® y la reacción se concentró y se purificó directamente mediante una HPLC dirigida a masas para proporcionar **M18**. RMN ¹H (400 MHz, CD₃CN) δ 7,86 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 7,61 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 4,19 (m, 2H), 4,07 (d, J = 6,5 Hz, 2H), 3,50 (m, 4H), 3,42 (m, 4H), 3,05 (m, 2H), 2,88 (t, J = 6,7 Hz, 2H), 2,74 (dd, J = 13,0, 12,0 Hz, 2H), 1,98 (m, 3H), 1,79 (m, 2H), 1,54 (s, 3H), 1,24 (m, 2H), 0,86 (m, 2H), 0,62 (m, 2H); IENEM *m/z* para (M+H)⁺ C₂₂H₃₇N₆O₅S calc.: 497,3, encontrado: 497,6.

Ejemplo M19: 4-((5-(4-(3-Acetoxipropilsulfonil)piperazin-1-il)pirazin-2-iloxi)metil)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo.



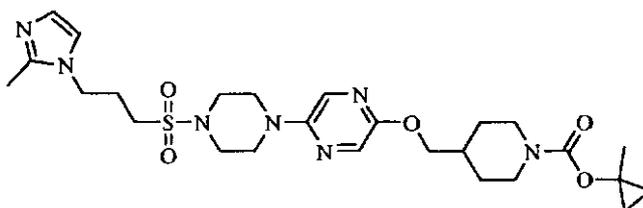
Una solución de **M5** (154 mg, 0,30 mmol) en N,N-dimetilformamida (2 ml) se trató con acetato sódico (73 mg, 0,89 mmol) y yoduro sódico (45 mg, 0,30 mmol) y se calentó a 120 °C durante una noche. La reacción se enfrió a temperatura ambiente, se repartió entre agua y acetato de etilo. Los extractos orgánicos se extrajeron dos veces más con agua, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron, se evaporaron y se purificaron con gel de sílice usando un gradiente lineal de acetato de etilo del 0 al 100 % en diclorometano para proporcionar **M19**; RMN ¹H (400 MHz, CD₃CN) δ 7,87 (d, J = 1,4 Hz, 1 H), 7,83 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 4,20 (t, J = 6,1 Hz, 2H), 1,14 (m, 2H), 4,08 (d, J = 6,6 Hz, 1H), 3,51 (m, 4H), 3,44 (m, 4H), 3,02 (m, 2H), 2,74 (m, 2H), 2,19 (m, 2H), 2,07 (s, 3H), 1,95 (m, 1H), 1,80 (m, 2H), 1,46 (s, 9H), 1,26 (m, 2H); IENEM *m/z* para (M-Boc+H)⁺ C₁₉H₃₂N₅O₅S calc.: 442,2, encontrado: 442,3.

Ejemplo M20: 4-((5-(4-(3-Metoxipropilsulfonil)piperazin-1-il)pirazin-2-iloxi)metil)piperidin-1-carboxilato de 1-metilciclopropilo.



Una solución de **M6** (26 mg, 0,049 mmol) en metanol (1 ml) se trató con una solución 0,5 M de metóxido sódico en metanol (0,2 ml, 0,1 mmol) y se calentó a 65 °C durante una noche y a 95 °C durante 10 horas. La reacción se enfrió a temperatura ambiente, el disolvente se retiró al vacío y el residuo en bruto se purificó con gel de sílice usando un gradiente lineal de acetato de etilo del 0 al 80 % en hexano para proporcionar **M20**. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,86 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 7,61 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 4,15 (m, 2H), 4,07 (d, J = 6,4 Hz, 2H), 3,49 (m, 6H), 3,42 (m, 4H), 3,33 (s, 3H), 3,04 (m, 2H), 2,74 (t, J = 12,4 Hz, 2H), 2,09 (m, 2H), 1,94 (m, 1H), 1,79 (d, J = 12,4 Hz, 2H), 1,54 (s, 3H), 1,24 (m, 2H), 0,86 (m, 2H), 0,62 (m, 2H); IENEM *m/z* para (M+H)⁺ C₂₃H₃₇N₅O₆S calc.: 511,3, encontrado: 512,2.

Ejemplo M21: 4-((5-(4-(3-(2-Metil-1H-imidazol-1-il)propilsulfonil)piperazin-1-il)pirazin-2-iloxi)metil)piperidin-1-carboxilato de 1-metilciclopropilo.

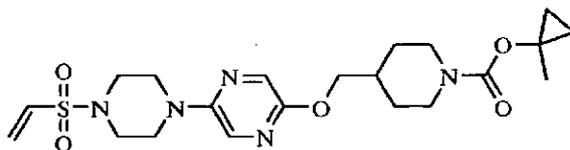


Una solución de **M6** (53 mg, 0,10 mmol) en tetrahidrofurano (1 ml) se trató con 2-metilimidazol (8,5 mg, 0,10 mmol) y se calentó a 65 °C durante una noche. La reacción se enfrió a temperatura ambiente, el disolvente se retiró al vacío y el residuo en bruto se purificó directamente mediante una HPLC dirigida a masas para proporcionar **M21**. RMN ¹H (400 MHz, CD₃CN) δ 7,86 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 7,62 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 7,29 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,18 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 4,34

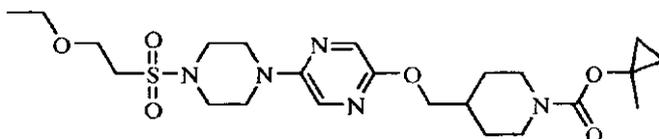
(t, J = 7,0 Hz, 2H), 4,18 (m, 2H), 4,07 (d, J = 6,5 Hz, 2H), 3,51 (m, 4H), 3,41 (m, 4H), 2,93 (m, 2H), 2,83 (s, 3H), 2,74 (m, 2H), 2,42 (m, 2H), 1,94 (m, 1H), 1,79 (m, 2H), 1,54 (s, 3H), 1,25 (m, 2H), 0,86 (m, 2H), 0,62 (m, 2H); IENEM m/z para $(M+H)^+$ $C_{26}H_{40}N_7O_5S$ calc.: 562,3, encontrado: 562,5.

- 5 Siguiendo el procedimiento para **M21**, usando los nucleófilos de amina adecuados, se obtuvieron los siguientes ejemplos:

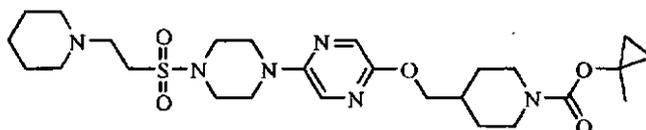
Ejemplo	Estructura	Datos analíticos
M22		RMN 1H (400 MHz, CD_3CN) δ 7,85 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 7,61 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 4,18 (m, 2H), 4,07 (d, J = 6,5 Hz, 2H), 3,51 (m, 4H), 3,43 (m, 4H), 3,19 (m, 6H), 2,74 (dd, J = 12,4/12,3 Hz, 2H), 2,36 (m, 2H), 2,08 (m, 5H), 1,94 (m, 2H), 1,79 (m, 2H), 1,54 (s, 3H), 1,25 (m, 2H), 0,86 (m, 2H), 0,62 (m, 2H); IENEM m/z para $(M+H)^+$ $C_{26}H_{43}N_6O_5S$ calc.: 551,3, encontrado: 551,5.
M23		RMN 1H (400 MHz, CD_3CN) δ 7,85 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,61 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 4,18 (m, 2H), 4,07 (d, J = 6,6 Hz, 2H), 3,51 (m, 4H), 3,44 (m, 4H), 3,18 (m, 2H), 2,98 (m, 2H), 2,74 (dd, J = 12,4, 12,3 Hz, 2H), 2,63 (s, 6H), 2,30 (m, 2H), 1,94 (m, 1H), 1,79 (m, 2H), 1,54 (s, 3H), 1,25 (m, 2H), 0,86 (m, 2H), 0,62 (m, 2H); IENEM m/z para $(M+H)^+$ $C_{24}H_{41}N_6O_5S$ calc.: 525,3, encontrado: 525,3.
M-24		RMN 1H (400 MHz, CD_3CN) δ 7,86 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 7,82 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 4,10 (d, J = 6,4 Hz, 2H), 4,07 (m, 2H), 3,55 (m, 2H), 3,41 (m, 2H), 3,15 (t, J = 7,2 Hz, 4H), 3,01 (m, 2H), 2,83 (m, 2H), 2,74 (m, 2H), 1,95 (m, 2H), 1,78 (m, 2H), 1,50 (s, 3H), 1,22 (m, 2H), 0,79 (m, 2H), 0,58 (m, 2H); IENEM m/z para $(M+H)^+$ $C_{24}H_{38}N_6O_5S$ calc.: 522,3, encontrado: 523,2.
M-25		RMN 1H (400 MHz, CD_3CN) δ 7,83 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 7,71 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 4,06 (d, J = 6,8 Hz, 2H), 4,00 (m, 2H), 3,59 (t, J = 12,4 Hz, 4H), 3,48 (m, 4H), 3,32 (m, 4H), 3,06 (m, 2H), 2,95 (m, 2H), 2,74 (m, 2H), 2,10 (m, 1H), 1,76 (m, 2H), 1,49 (s, 3H), 1,17 (m, 2H), 0,79 (m, 2H), 0,59 (m, 2H); IENEM m/z para $(M+H)^+$ $C_{24}H_{36}F_2N_6O_5S$ calc.: 558,2, encontrado: 559,2.

Ejemplo M26: 4-((5-(4-(Vinilsulfonil)piperazin-1-il)pirazin-2-iloxi)metil)piperidin-1-carboxilato de 1-metilciclopropilo.

5 Una solución de **M1c** (308 mg, 0,82 mmol) en tetrahydrofurano (4 ml) se enfrió en un baño de agua enfriada con hielo y se trató con trietilamina (299 mg, 3,0 mmol), seguido de cloruro de 2-cloroetanosulfonilo (401 mg, 2,5 mmol) añadido durante 10 minutos. La reacción se agitó durante una hora y después se evaporó y se repartió entre acetato de etilo y agua. Los extractos orgánicos se extrajeron dos veces más con agua, se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron, se evaporaron y se purificaron con gel de sílice usando un gradiente lineal de acetato de etilo del 0 al 100 % en hexano para proporcionar **M26**; RMN 1H (400 MHz, CD_3CN) δ 7,91 (d, $J = 2,9$ Hz, 1H), 7,15 (dd, $J = 9,1, 3,1$ Hz, 1H), 6,65 (d, $J = 9,1$ Hz, 1H), 4,19 (m, 2H), 3,81 (d, $J = 6,3$ Hz, 2H), 3,54 (m, 4H), 3,34 (m, 4H), 3,08 (ddd, $J = 13,1, 2,8, 2,8$ Hz, 2H), 2,80 (s, 3H), 2,04 (m, 1H), 1,92 (m, 2H), 1,44 (m, 2H), 1,28 (m, 6H); IENEM m/z para $(M+H)^+$ $C_{21}H_{32}N_5O_5S$ calc.: 466,2, encontrado: 466,2.

Ejemplo M27: 4-((5-(4-(2-Etoxiethylsulfonil)piperazin-1-il)pirazin-2-iloxi)metil)piperidin-1-carboxilato de 1-metilciclopropilo.

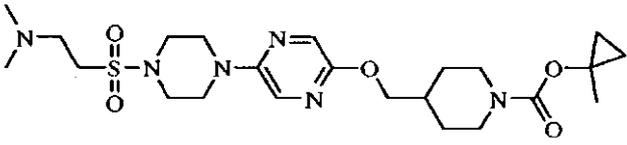
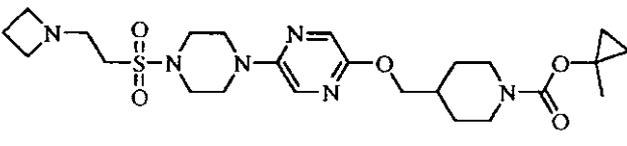
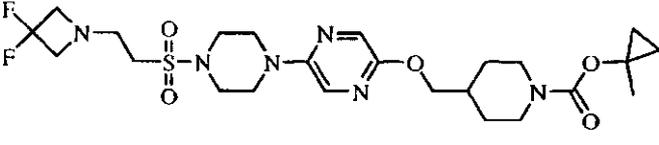
20 Siguiendo un procedimiento similar al usado para preparar **M20** a partir de **M6** excepto por la sustitución de **M6** por **M26**, se preparó **M27**; RMN 1H (400 MHz, CD_3CN) δ 7,86 (d, $J = 1,5$ Hz, 1H), 7,61 (d, $J = 1,5$ Hz, 1H), 4,18 (m, 2H), 4,07 (d, $J = 6,6$ Hz, 2H), 3,80 (t, $J = 6,0$ Hz, 2H), 3,51 (m, 6H), 3,43 (m, 4H), 3,24 (t, $J = 5,9$ Hz, 2H), 2,74 (dd, $J = 12,3, 12,0$ Hz, 2H), 1,94 (m, 1H), 1,79 (m, 2H), 1,54 (s, 3H), 1,23 (m, 2H), 1,17 (t, $J = 7,0$ Hz, 3H), 0,86 (m, 2H), 0,62 (m, 2H); IENEM m/z para $(M+H)^+$ $C_{23}H_{38}N_5O_6S$ calc.: 512,3, encontrado: 512,6.

Ejemplo M28: 4-((5-(4-(2-(Piperidin-1-il)etil)sulfonil)piperazin-1-il)pirazin-2-iloxi)metil)piperidin-1-carboxilato de 1-metilciclopropilo.

30 Una solución de **M26** (27 mg, 0,058 mmol) en etanol (0,5 ml) se trató con piperidina (13,3 mg, 0,12 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La reacción se diluyó con *N,N*-dimetilformamida y se purificó directamente mediante una HPLC dirigida a masas para proporcionar **M27**; RMN 1H (400 MHz, CD_3CN) δ 7,87 (d, $J = 1,4$ Hz, 1H), 7,64 (d, $J = 1,4$ Hz, 1H), 4,19 (m, 2H), 4,07 (d, $J = 6,5$ Hz, 2H), 3,70 (m, 2H), 3,49 (m, 8H), 3,42 (m, 4H), 2,75 (m, 4H), 1,93 (m, 6H), 1,80 (m, 2H), 1,54 (s, 3H), 1,45 (m, 1H), 1,24 (m, 2H), 0,86 (m, 2H), 0,62 (m, 2H); IENEM m/z para $(M+H)^+$ $C_{26}H_{43}N_6O_5S$ calc.: 551,3, encontrado: 551,3.

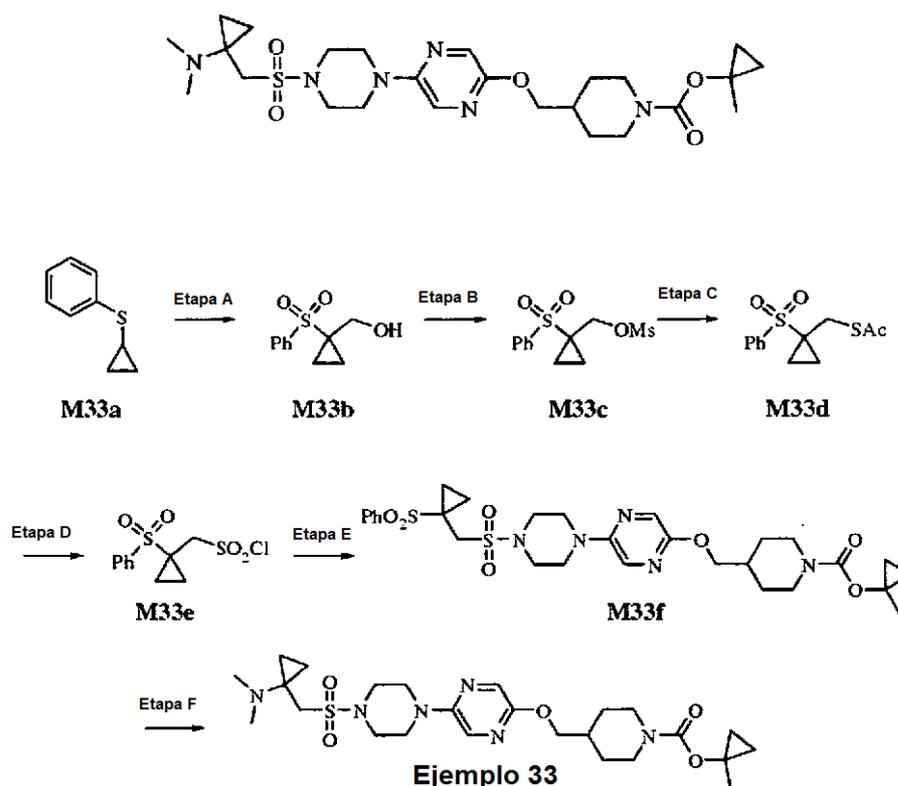
35 Siguiendo un procedimiento similar al usado para preparar **M28** a partir de **M26** excepto por la sustitución de piperidina por una amina disponible en el mercado, se prepararon los siguientes ejemplos;

Ejemplo	Estructura	Datos analíticos
M29		RMN 1H (400 MHz, CD_3CN) δ 7,86 (s, 1H), 7,62 (s, 1H), 4,19 (m, 2H), 4,07 (d, $J = 6,5$ Hz, 2H), 3,97 (m, 5H), 3,49 (m, 5H), 3,42 (m, 5H), 2,74 (m, 2H), 1,94 (m, 1H), 1,79 (m, 2H), 1,54 (s, 3H), 1,24 (m, 2H), 0,86 (m, 2H), 0,61 (m, 2); IENEM m/z para $(M+H)^+$ $C_{25}H_{41}N_6O_6S$ calc.: 553,3, encontrado: 553,2.

M30		<p>RMN ¹H (400 MHz, CD₃CN) δ 7,88 (s, 1H), 7,64 (s, 1H), 4,18 (m, 2H), 4,07 (d, J = 6,5 Hz, 2H), 3,51 (m, 8H), 3,44 (m, 4H), 2,94 (s, 6H), 2,76 (m, 2H), 1,96 (m, 1H), 1,80 (m, 2H), 1,54 (s, 3H), 1,24 (m, 2H), 0,87 (m, 2H), 0,62 (m, 2H); IENEM <i>m/z</i> para (M+H)⁺ C₂₃H₃₉N₆O₅S calc.: 511,3, encontrado: 511,2.</p>
M31		<p>RMN ¹H (400 MHz, CD₃CN) δ 7,86 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 7,82 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 4,10 (d, J = 6,4 Hz, 2H), 4,07 (m, 2H), 3,55 (m, 2H), 3,41 (m, 2H), 3,15 (t, J = 7,2 Hz, 4H), 3,01 (m, 2H), 2,83 (m, 2H), 2,74 (m, 2H), 1,95 (m, 3H), 1,78 (m, 2H), 1,50 (s, 3H), 1,22 (m, 2H), 0,79 (m, 2H), 0,58 (m, 2H); IENEM <i>m/z</i> para (M+H)⁺ C₂₄H₃₈N₆O₅S calc.: 522,3, encontrado: 523,2.</p>
M32		<p>RMN ¹H (400 MHz, CD₃CN) δ 7,83 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 7,71 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 4,06 (d, J = 6,8 Hz, 2H), 4,00 (m, 2H), 3,59 (t, J = 12,4 Hz, 4H), 3,48 (m, 4H), 3,32 (m, 4H), 3,06 (m, 2H), 2,95 (m, 2H), 2,74 (m, 2H), 2,10 (m, 1H), 1,76 (m, 2H), 1,49 (s, 3H), 1,17 (m, 2H), 0,79 (m, 2H), 0,59 (m, 2H); IENEM <i>m/z</i> para (M+H)⁺ C₂₄H₃₆F₂N₆O₅S calc.: 558,2, encontrado: 559,2.</p>

Ejemplo M33:

4-((5-(4-((1-(Dimetilamino)ciclopropil)metilsulfonil)piperazin-1-il)pirazin-2-iloxi)metil)piperidin-1-carboxilato de 1-metilciclopropilo.



Etapa A: Una solución de **M33a** (5,0 g, 33 mmol) en ácido acético (50 ml) se trató con peróxido de hidrógeno acuoso al 30 % (7,92 g de solución, 70 mmol) y se agitó a 100 °C durante 1 hora. Después, el disolvente se retiró y la reacción se coevaporó 3 veces con tolueno.

5

Una muestra de **M33a** (4 g, 22 mmol) en tetrahidrofurano (40 ml) se enfrió en un baño de agua enfriada con hielo y se trató con BuLi en hexano (13,2 ml de una solución 2 M, 26 mmol) y se agitó durante 20 minutos. La solución de color amarillo resultante se trató con paraformaldehído (1,65 g, 55 mmol) y se dejó en agitación durante 1 hora. Después, la reacción se detuvo con cloruro de amonio de amonio acuoso saturado y se filtró a través de un lecho de Celite® usando acetato de etilo. Los extractos orgánicos se aislaron, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron, se evaporaron y se purificaron sobre gel de sílice usando un gradiente lineal de acetato de etilo del 0 al 100 % en hexano para proporcionar **M33b**; RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,91 (m, 2H), 7,68 (m, 1H), 7,59 (m, 2H), 3,64 (d, J = 6,4 Hz, 2H), 2,72 (dd, J = 6,4, 6,4 Hz, 1H), 1,64 (m, 2H), 1,07 (m, 2H); IENEM *m/z* para (M+H)⁺ C₁₀H₁₃O₃S calc.: 213,1, encontrado: 213,0.

10

15

Etapa B: Una solución de **M33b** (4,2 g, 20 mmol) en diclorometano (40 ml) se trató con trietilamina (3,0 g de solución, 30 mmol), se enfrió en un baño de agua enfriada con hielo y se trató con cloruro de metanosulfonilo (2,95 g, 26 mmol). La solución se agitó durante una noche y se dejó que alcanzara temperatura ambiente. Después, la reacción se detuvo con HCl acuoso 1 M y se extrajo dos veces con diclorometano. Los extractos orgánicos se secaron sobre MgSO₄, se filtraron, se evaporaron y se trituraron con éter dietílico para proporcionar **M33c**; RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,92 (m, 2H), 7,68 (m, 1H), 7,59 (m, 2H), 4,41 (s, 2H), 2,82 (s, 3H), 1,80 (m, 2H), 1,21 (m, 2H); IENEM *m/z* para (M+H)⁺ C₁₁H₁₅O₅S₂ calc.: 291,0, encontrado: 291,0.

20

25

Etapa C: Una solución de **M33c** (3 g, 10 mmol) en N, N-dimetilformida (30 ml) se trató con tioacetato potásico (1,3 g, 11 mmol) y agua (20 ml) y se agitó a 60 °C durante una noche. La reacción se diluyó con acetato de etilo y se extrajo dos veces con agua. Los extractos orgánicos se aislaron, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron, se evaporaron y se purificaron sobre gel de sílice usando un gradiente lineal de acetato de etilo del 0 al 100 % en hexano para proporcionar **M33d**; RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,88 (m, 2H), 7,69 (m, 1H), 7,59 (m, 2H), 3,26 (s, 2H), 2,26 (m, 3H), 1,68 (m, 2H), 1,02 (m, 2H); IENEM *m/z* para (M+H)⁺ C₁₂H₁₅O₃S₂ calc.: 271,1, encontrado: 271,0.

30

Etapa D: Una solución fría (baño de hielo/agua) de acetonitrilo (2,1 ml) y HCl 2 M (419 µl, 0,84 mmol) se trató con NCS (838 mg, 6,27 mmol), se dejó en agitación durante 5 minutos y se trató gota a gota con una solución de **M33d** (358 mg, 1,6 mmol) en acetonitrilo (419 µl). Después de 30 minutos de agitación, la reacción se diluyó con éter dietílico y se extrajo con salmuera, agua y tiosulfato sódico saturado. Los extractos orgánicos se aislaron, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron para proporcionar **M33e**; IENEM *m/z* para (M+H)⁺ C₁₀H₁₂ClO₄S₂ calc.: 295,0, encontrado: 294,9.

35

Etapa E: Una solución fría (baño de hielo/agua) de M1c (524 mg, 1,4 mmol) y trietilamina (282 mg, 2,8 mmol) en

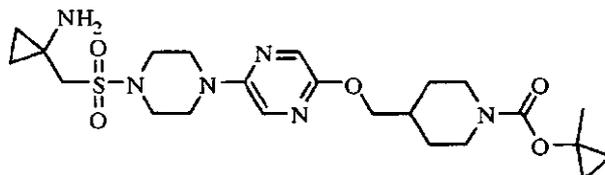
diclorometano (5 ml) se trató con una solución de **M33e** (solución del material en bruto de la última etapa) en diclorometano (3 ml). Después de 2 horas de agitación, la reacción se evaporó y se purificó con gel de sílice usando un gradiente lineal de acetato de etilo del 0 al 100 % en hexano para proporcionar **M33f**; IENEM m/z para $(M+H)^+$ $C_{29}H_{40}N_5O_7S_2$ calc.: 634,2, encontrado: 634,2.

Etapas F: Una solución de **M33f** (157 mg, 0,25 mmol) en dimetilamina 2 M en tetrahydrofurano (2 ml, 4 mmol) se trató con *tert*-butóxido potásico (28 mg, 0,25 mmol) y se agitó durante 1 hora. La reacción se evaporó, se diluyó con metanol y se purificó directamente mediante una HPLC dirigida a masas para proporcionar **M33**; RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,86 (d, $J = 1,4$ Hz, 1H), 7,61 (d, $J = 1,4$ Hz, 1H), 4,20 (m, 2H), 4,07 (d, $J = 6,5$ Hz, 2H), 3,50 (m, 4H), 3,39 (m, 4H), 3,07 (s, 2H), 2,74 (dd, $J = 12,4, 12,3$ Hz, 2H), 2,37 (s, 6H), 1,94 (m, 1H), 1,79 (m, 2H), 1,55 (s, 3H), 1,25 (m, 2H), 0,93 (m, 2H), 0,86 (m, 4H); IENEM calc. para $C_{25}H_{41}N_6O_5S$ $[M+H]^+$ 537,3, encontrado 537,4.

Si siguiendo el procedimiento para **M33**, usando los nucleófilos de amina adecuados, se obtuvieron los siguientes ejemplos:

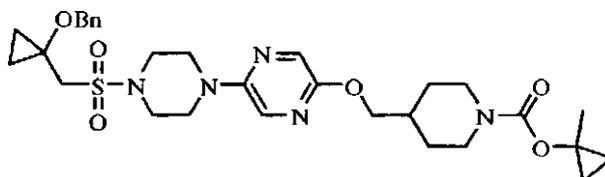
Ejemplo	Estructura	Datos analíticos
M34		RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,86 (d, $J = 1,5$ Hz, 1H), 7,61 (d, $J = 1,5$ Hz, 1H), 7,31 (m, 5H), 4,14 (m, 2H), 4,09 (d, $J = 6,5$ Hz, 2H), 3,83 (s, 2H), 3,49 (m, 4H), 3,38 (m, 4H), 3,06 (s, 2H), 2,75 (m, 2H), 1,94 (m, 1H), 1,79 (m, 2H), 1,55 (s, 3H), 1,26 (m, 2H), 0,92 (m, 2H), 0,87 (m, 2H), 0,71 (m, 2H), 0,62 (m, 2H); IENEM calc. para $C_{30}H_{43}N_6O_5S$ $[M+H]^+$ 599,3, encontrado 599,5.
M35		RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,86 (d, $J = 1,4$ Hz, 1H), 7,61 (d, $J = 1,4$ Hz, 1H), 3,82-4,21 (m, 6H), 4,07 (d, $J = 6,5$ Hz, 2H), 3,49 (m, 7H), 3,41 (m, 5H), 2,74 (dd, $J = 12,5, 12,3$ Hz, 2H), 1,94 (m, 1H), 1,79 (m, 2H), 1,55 (s, 3H), 1,24 (m, 6H), 0,86 (m, 2H), 0,62 (m, 2H); IENEM calc. para $C_{20}H_{41}N_6O_5S$ $[M+H]^+$ 549,3, encontrado 549,4.

Ejemplo M36: 4-((5-(4-((1-Aminociclopropil)metilsulfonil)piperazin-1-il)pirazin-2-iloxi)metil)piperidin-1-carboxilato de 1-metilciclopropilo.



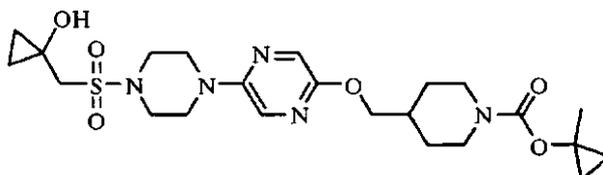
Una solución de **M34** (29 mg, 0,048 mmol) en etanol (1 ml) y ácido acético (0,1 ml) se trató con Pd al 10 %/C (tipo Degussa) y se hidrogenó a presión ambiental durante 2 horas. La atmósfera se intercambió por nitrógeno y el catalizador se retiró por filtración a través de Celite®. El material en bruto se diluyó con metanol y se purificó directamente mediante una HPLC dirigida a masas para proporcionar **M36**; RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,86 (d, $J = 1,4$ Hz, 1H), 7,61 (d, $J = 1,4$ Hz, 1H), 4,20 (m, 2H), 4,07 (d, $J = 6,5$ Hz, 2H), 3,50 (m, 4H), 3,39 (m, 4H), 3,07 (s, 2H), 2,74 (dd, $J = 12,4, 12,3$ Hz, 2H), 2,37 (s, 6H), 1,94 (m, 1H), 1,79 (m, 2H), 1,55 (s, 3H), 1,25 (m, 2H), 0,93 (m, 2H), 0,86 (m, 4H); IENEM calc. para $C_{23}H_{37}N_6O_5S$ $[M+H]^+$ 509,3, encontrado 509,5.

Ejemplo M37: 4-((5-(4-((1-(Benziloxi)ciclopropil)metilsulfonil)piperazin-1-il)pirazin-2-iloxi)metil)piperidin-1-carboxilato de 1-metilciclopropilo.



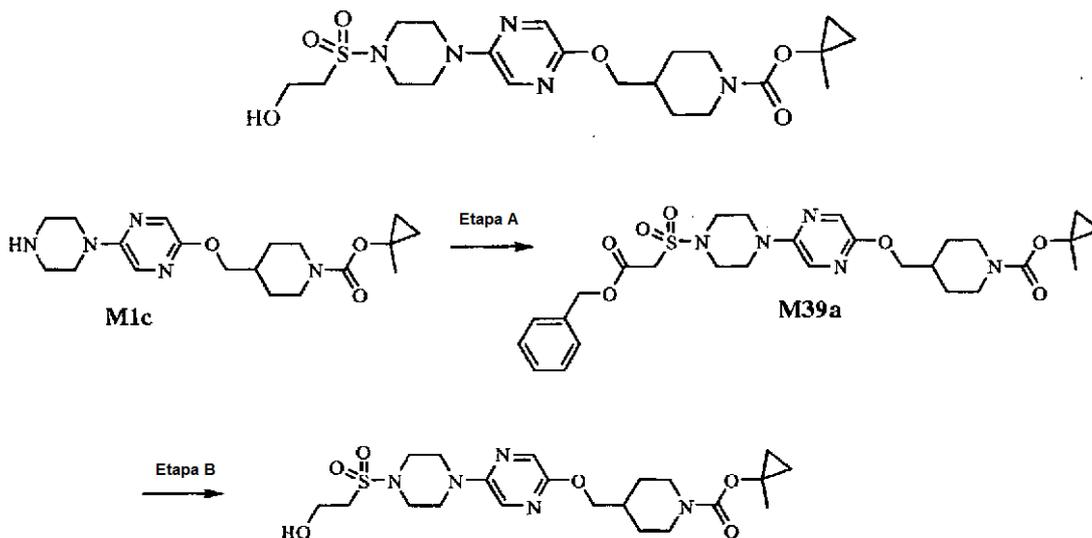
Una solución de **M33f** (147 mg, 0,23 mmol) en alcohol bencílico (1 ml) se trató con hidruro sódico (12 mg, 0,5 mmol) y se agitó durante 24 horas. La reacción se purificó directamente mediante una HPLC dirigida a masas para proporcionar **M37**; RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,84 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 7,56 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 7,25 (m, 5H), 4,55 (s, 2H), 4,20 (m, 2H), 4,07 (d, J = 6,5 Hz, 2H), 3,46 (m, 8H), 3,31 (s, 2H), 2,75 (dd, J = 12,3, 12,3 Hz, 2H), 1,94 (m, 1H), 1,80 (m, 2H), 1,54 (s, 3H), 1,25 (m, 2H), 1,08 (m, 2H), 0,87 (m, 4H), 0,62 (m, 2H); IENEM calc. para C₃₀H₄₂N₅O₆S [M+H]⁺ 600,3, encontrado 600,5.

Ejemplo M38: 4-((5-(4-((1-Hidroxiciclopropil)metilsulfonil)piperazin-1-il)pirazin-2-iloxi)metil)piperidin-1-carboxilato de 1-metilciclopropilo.



Una solución de **M33f** (11,6 mg, 0,018 mmol) en tetrahidrofurano (0,5 ml) se trató con *terc*-butóxido potásico (2 mg, 0,02 mmol) y se agitó durante 5 minutos. Después, la reacción se trató con agua (50 ml) y trimetilfosfina (9 ml de una solución 1 M en tetrahidrofurano, 0,009 mmol) y se agitó a 45 °C durante una noche. La reacción se diluyó con acetato de etilo y se lavó con agua. Los extractos orgánicos se secaron sobre MgSO₄, se filtraron, se evaporaron y se purificaron mediante una HPLC dirigida a masas para proporcionar **M38**; RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,87 (s, 1H), 7,62 (s, 1H), 4,18 (m, 2H), 4,07 (d, J = 6,5 Hz, 2H), 3,51 (m, 8H), 3,21 (s, 2H), 2,75 (dd, J = 12,4, 12,4 Hz, 2H), 2,34 (s, 1H), 1,94 (m, 1H), 1,79 (m, 2H), 1,54 (s, 3H), 1,28 (m, 2H), 1,10 (m, 2H), 0,86 (m, 4H), 0,62 (m, 2H); IENEM calc. para C₂₃H₃₆N₅O₆S [M+H]⁺ 510,2, encontrado 510,4.

Ejemplo M39: 4-((5-(4-(2-Hidroxiethylsulfonil)piperazin-1-il)pirazin-2-iloxi)metil)piperidin-1-carboxilato de 1-metilciclopropilo

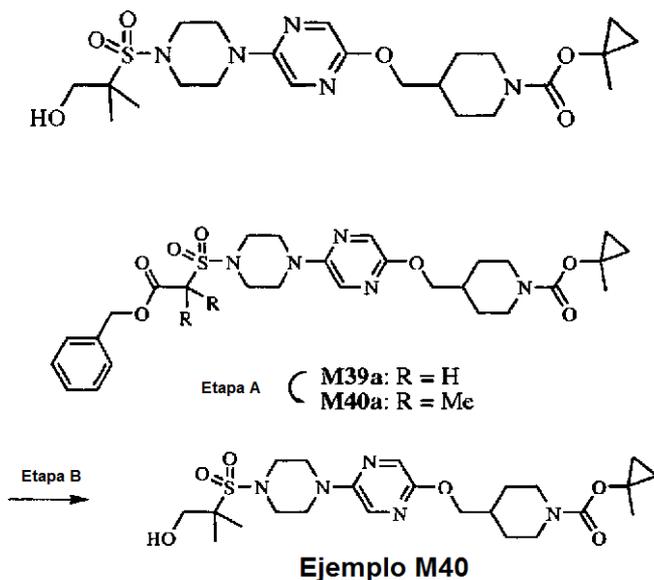


Ejemplo 39

Etapa A: Siguiendo un procedimiento similar al usado para preparar **M1** a partir de **M1c** excepto por la sustitución de 3-(clorosulfonil)propanoato de metilo por 2-(clorosulfonil)acetato de bencilo, se preparó **M39a**; IENEM *m/z* para (M+H)⁺ C₂₈H₃₈N₅O₇S calc.: 588,3, encontrado: 588,2.

Etapa B: Una solución de **M39a** (20 mg, 0,034 mmol) en metanol (3 ml) se trató con borohidruro sódico (13 mg, 0,34 mmol) y se calentó a 80 °C durante 2 horas. La mezcla se enfrió, se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó (MgSO₄), se filtró, se concentró y se purificó usando una HPLC de fase inversa accionada por masas para proporcionar **M39**; RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,89 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,64 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 4,11 (s, 4H), 3,54 (m, 4H), 3,47 (m, 4H), 3,21 (m, 2H), 2,77 (m, 2H), 1,96 (m, 1H), 1,82 (m, 2H), 1,57 (s, 3H), 1,28 (m, 2H), 0,89 (m, 2H), 0,65 (m, 2H); IENEM *m/z* para (M+H)⁺ C₂₁H₃₄N₅O₆S calc.: 484,2, encontrado: 484,2.

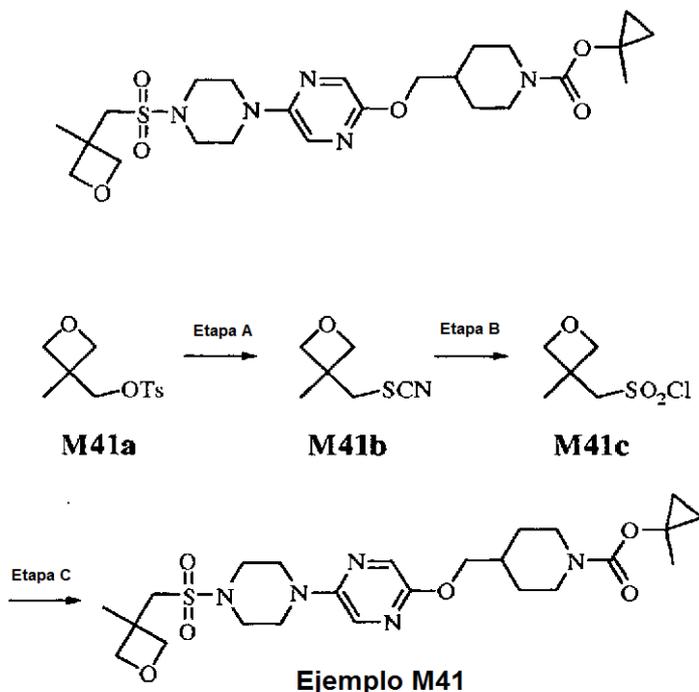
Ejemplo M40: 4-((5-(4-(1-Hidroximetilpropan-2-ilsulfonil)piperazin-1-il)pirazm-2-iloxi)metil)piperidin-1-carboxilato de 1-metilciclopropilo.



Etapa A: Una solución de **M39a** (40 mg, 0,068 mmol) en dimetilformamida (2 ml) se trató con carbonato potásico (50 mg, 0,36 mmol) y yoduro de metilo (46 mg, 0,32 mmol) y se calentó a 60 °C durante 2 horas. Después, la reacción se repartió entre acetato de etilo y agua. Los extractos orgánicos se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre MgSO_4 , se filtraron, se evaporaron y se usaron en bruto para la siguiente etapa; IENEM m/z para $(\text{M}+\text{H})^+$ $\text{C}_{30}\text{H}_{42}\text{N}_5\text{O}_7\text{S}$ calc.: 616,3, encontrado: 616,3.

Siguiendo un procedimiento similar al usado para preparar **M39** a partir de **M39a** excepto por la sustitución de **M39a** por **M40a**, se preparó **M40**; RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7,89 (d, $J = 1,6$ Hz, 1H), 7,62 (d, $J = 1,6$ Hz, 1H), 4,10 (d, $J = 6,4$ Hz, 2H), 3,75 (s, 2H), 3,59 (m, 4H), 3,48 (m, 4H), 2,76 (m, 2H), 1,97 (m, 1H), 1,81 (m, 2H), 1,57 (s, 3H), 1,40 (m, 6H), 1,27 (m, 2H), 0,89 (m, 2H), 0,64 (m, 2H); IENEM m/z para $(\text{M}+\text{H})^+$ $\text{C}_{23}\text{H}_{38}\text{N}_5\text{O}_6\text{S}$ calc.: 512,3, encontrado: 512,2.

Ejemplo M41: 4-((5-(4-((3-Metiloxetan-3-il)metilsulfonil)piperazin-1-il)pirazin-2-iloxi)metil)piperidin-1-carboxilato de 1-metilciclopropilo.



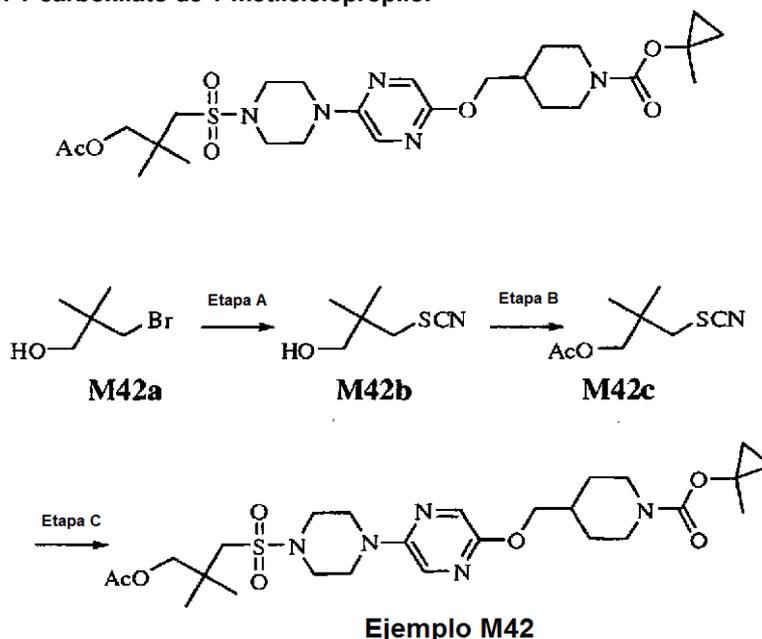
Etapa A: Una solución de **M41a** (1,01 g, 3,9 mmol) en etanol (25 ml) se trató con tiocianato potásico (767 mg, 7,9 mmol) y se agitó a reflujo durante una noche. Después, el disolvente se retiró para proporcionar **M41b** que se usó en bruto. IENEM m/z para $(\text{M}+\text{H})^+$ $\text{C}_6\text{H}_{10}\text{NOS}$ calc.: 144,1, encontrado: 144,0.

Etapa B: Una suspensión de **M41b** (en bruto de la etapa A) en agua (5 ml) se enfrió en un baño de agua enfriada con

hielo y se trató con una corriente lenta de gas de cloro durante 30 minutos. Después, la mezcla se extrajo con éter dietílico y los extractos orgánicos se lavaron con una solución acuosa saturada de bisulfato sódico, seguido de una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico. Después, los extractos orgánicos se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se evaporaron para proporcionar **M41b** que se usó en bruto en la siguiente reacción; IENEM m/z para $(\text{M}+\text{H})^+$ $\text{C}_5\text{H}_{10}\text{ClO}_3\text{S}$ calc.: 185,0, encontrado: 185,0.

Etapas C: Siguiendo un procedimiento similar al usado para preparar **M1** a partir de **M1c** excepto por la sustitución de 3-(clorosulfonyl)propanoato de metilo por **M41c**, se preparó **M41**; RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7,87 (d, $J = 1,4$ Hz, 1H), 7,62 (d, $J = 1,5$ Hz, 1H), 4,64 (d, $J = 6,3$ Hz, 2H), 4,46 (d, $J = 6,4$ Hz, 2H), 4,22 (m, 2H), 4,08 (d, $J = 6,6$ Hz, 2H), 3,53 (m, 4H), 3,40 (m, 4H), 3,25 (s, 2H), 2,74 (dd, $J = 12,4, 12,4$ Hz, 2H), 1,94 (m, 1H), 1,79 (m, 2H), 1,65 (s, 3H), 1,55 (s, 3H), 1,25 (m, 2H), 0,86 (m, 2H), 0,62 (m, 2H); IENEM calc. para $\text{C}_{24}\text{H}_{38}\text{N}_5\text{O}_6\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 524,3, encontrado 524,2.

Ejemplo M42: 4-((5-(4-(3-Acetoxi-2,2-dimetilpropilsulfonil)piperazin-1-il)pirazin-2-iloxi)metil)piperidin-1-carboxilato de 1-metilciclopropilo.

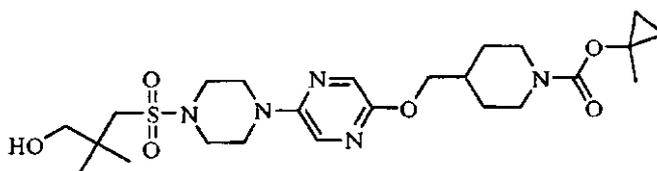


Etapas A: Una solución de **M42a** (2 g, 12 mmol) en N,N-dimetilformamida (7,2 ml) se trató con tiocianato potásico (1,75 g, 18 mmol) y se agitó a 140 °C durante 4 horas. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y se repartió entre éter dietílico y agua. La fase acuosa se extrajo una vez más con éter dietílico y se descartó. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre MgSO_4 , se filtraron, se evaporaron y se retiraron por destilación en un aparato Kugelrohr para proporcionar **M42b**; IENEM m/z para $(\text{M}+\text{H})^+$ $\text{C}_6\text{H}_{12}\text{NOS}$ calc.: 146,1, encontrado: 146,1.

Etapas B: Una solución de **M42b** (1,54 g, 10,6 mmol) en piridina (10 ml) se enfrió en un baño de agua enfriada con hielo y se trató con anhídrido acético (10 ml). La reacción se dejó en agitación durante una noche a medida que el baño de hielo de hielo se fundía. El disolvente se retiró y el residuo se repartió entre acetato de etilo y agua. Los extractos orgánicos se lavaron dos veces con HCl 1 M y después con una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico. Después, los extractos orgánicos se secaron sobre MgSO_4 , se filtraron y se evaporaron para proporcionar **M42c** que se usó en bruto en la siguiente reacción; IENEM m/z para $(\text{M}+\text{H})^+$ $\text{C}_8\text{H}_{14}\text{NO}_2\text{S}$ calc.: 188,1, encontrado: 188,1.

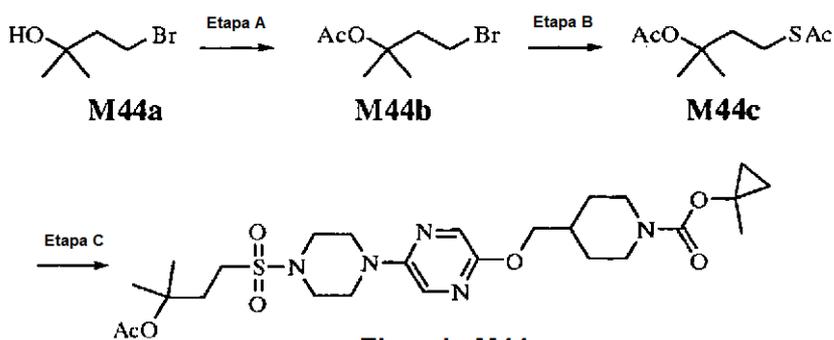
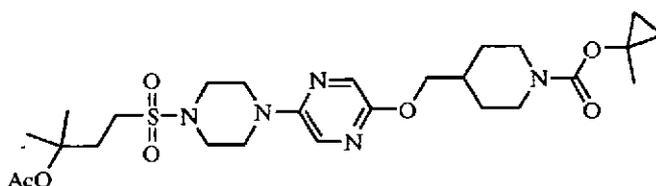
Etapas C: Siguiendo un procedimiento similar al usado para preparar **M41** a partir de **M41b** excepto por la sustitución de **M41b** por **M42c**, se obtuvo **M42**; RMN ^1H (400 MHz, CD_3CN) δ 7,86 (d, $J = 1,4$ Hz, 1H), 7,61 (d, $J = 1,4$ Hz, 1H), 4,19 (m, 2H), 4,07 (d, $J = 6,5$ Hz, 2H), 4,00 (s, 2H), 3,50 (m, 5H), 3,37 (m, 4H), 2,86 (s, 2H), 2,73 (dd, $J = 12,4, 12,3$ Hz, 2H), 2,08 (s, 3H), 1,94 (m, 1H), 1,79 (m, 2H), 1,54 (s, 3H), 1,27 (m, 2H), 1,22 (s, 6H), 0,86 (m, 2H), 0,62 (m, 2H); IENEM m/z para $(\text{M}+\text{H})^+$ $\text{C}_{26}\text{H}_{42}\text{N}_5\text{O}_7\text{S}$ calc.: 568,3, encontrado: 568,4.

Ejemplo M43: 4-((5-(4-(3-Hidroxi-2,2-dimetilpropilsulfonil)piperazin-1-il)pirazin-2-iloxi)metil)piperidin-1-carboxilato de 1-metilciclopropilo.



Etapa A: Una solución de **M42** (48 mg, 0,085 mmol) en tetrahidrofurano (1,5 ml) se trató con hidróxido de litio (7 mg, 0,17 mmol) y se agitó durante 1 día. El disolvente se retiró y el residuo se purificó sobre gel de sílice usando un gradiente lineal de acetato de etilo del 0 al 100 % en hexano para proporcionar **M43**; RMN ¹H (400 MHz, CD₃CN) δ 7,89 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 7,67 (s, 1H), 4,36 (s, 2H), 4,17 (m, 2H), 4,07 (d, J = 6,5 Hz, 2H), 3,51 (m, 4H), 3,37 (m, 4H), 2,87 (s, 2H), 2,76 (dd, J = 12,2, 11,6 Hz, 2H), 1,94 (m, 2H), 1,80 (m, 2H), 1,53 (s, 3H), 1,26 (m, 2H), 1,24 (s, 6H), -1,14 (s, 1H), 0,87 (m, 2H), 0,62 (m, 2H); IENEM *m/z* para (M+H)⁺ C₂₄H₄₀N₅O₆S calc.: 526,3, encontrado: 526,2.

Ejemplo M44: 4-((5-(4-(3-Acetoxy-3-metilbutilsulfonil)piperazin-1-il)pirazin-2- iloxi)metil)piperidin-1-carboxilato de 1-metilciclopropilo.

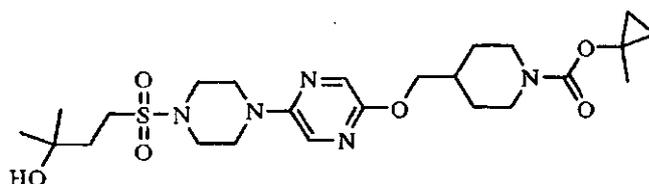


Etapa A: Una solución de **M44a** (1,48 g, 8,9 mmol) en diclorometano (49 ml) se enfrió en un baño de agua enfriada con hielo y se trató con piridina (913 mg, 12 mmol) y cloruro de acetilo (868 mg, 11 mmol) y la reacción se dejó en agitación durante una noche a medida que el baño de hielo de hielo se fundía. Después, la reacción se detuvo con agua. La fase orgánica se aisló, se secó sobre MgSO₄, se filtró, se evaporó y el residuo se purificó sobre gel de sílice usando un gradiente lineal de acetato de etilo del 0 al 100 % en hexano para proporcionar **M44b**; No pudo obtenerse un IENEM satisfactorio.

Etapa B: Una solución de **M44b** (750 mg, 3,6 mmol) en N,N-dimetilformamida (10 ml) se enfrió en un baño de agua enfriada con hielo y se trató con tioacetato potásico (410 mg, 3,6 mmol). La reacción se agitó durante una noche y se repartió entre acetato de etilo y agua. Los extractos orgánicos se extrajeron una vez más con agua, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se evaporaron para proporcionar **M44c** que se usó en bruto en la siguiente etapa; IENEM *m/z* para (M+Na)⁺ C₉H₁₆NaO₃S calc.: 227,1, encontrado: 227,0.

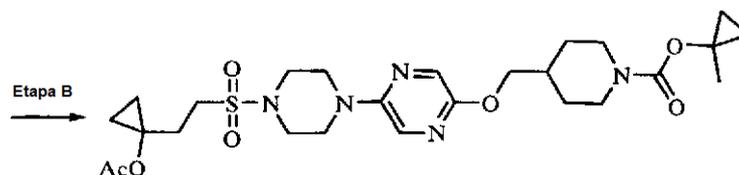
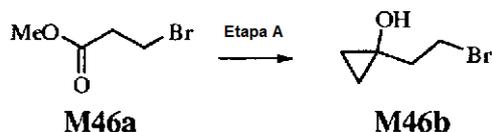
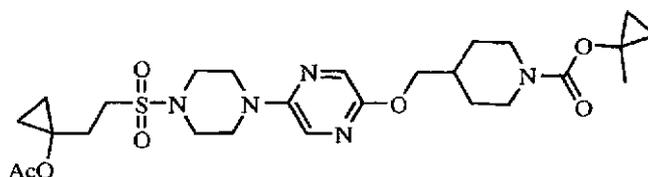
Etapa C: Siguiendo un procedimiento similar al usado para preparar **M32** a partir de **M32d** excepto por la sustitución de **M32d** por **M44c**, se preparó **M44**; RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,86 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 7,61 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 4,20 (m, 2H), 4,07 (d, J = 6,5 Hz, 2H), 3,50 (m, 4H), 3,44 (m, 4H), 3,02 (m, 2H), 2,74 (dd, J = 13,2, 12,6 Hz, 2H), 2,22 (m, 2H), 1,98 (s, 3H), 1,96 (m, 1H), 1,80 (m, 2H), 1,55 (s, 3H), 1,48 (s, 6H), 1,25 (m, 2H), 0,86 (m, 2H), 0,62 (m, 2H); IENEM calc. para C₂₄H₃₈N₅O₅S [M-OAc]⁺ 508,3, encontrado 508,4.

Ejemplo M45: 4-((5-(4-(3-Hidroxi-3-metilbutilsulfonil)piperazin-1-il)pirazin-2- iloxi)metil)piperidin-1-carboxilato de 1-metilciclopropilo.



Una solución de **M44** (199 mg, 0,35 mmol) en metanol (3,9 ml) se trató con NaOMe (1,1 ml de una solución 6,4 M, 7 mmol) y se agitó durante 2,5 horas. La reacción se detuvo con cloruro de amonio acuoso saturado y el disolvente se retiró. El residuo se disolvió en diclorometano y se lavó con agua, se secó sobre MgSO_4 , se filtró, se evaporó y el residuo se purificó sobre gel de sílice usando un gradiente lineal de acetato de etilo del 0 al 100 % en hexano para proporcionar **M45**; RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7,86 (d, $J = 1,5$ Hz, 1H), 7,62 (d, $J = 1,5$ Hz, 1H), 4,20 (m, 2H), 4,07 (d, $J = 6,5$ Hz, 2H), 3,50 (m, 4H), 3,44 (m, 4H), 3,09 (m, 2H), 2,74 (dd, $J = 12,9, 12,7$ Hz, 2H), 1,92-2,01 (m, 3H), 1,79 (m, 2H), 1,55 (s, 3H), 1,27 (m, 8H), 0,86 (m, 2H), 0,62 (m, 2H); IENEM calc. para $\text{C}_{24}\text{H}_{40}\text{N}_5\text{O}_6\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 526,3, encontrado 526,2.

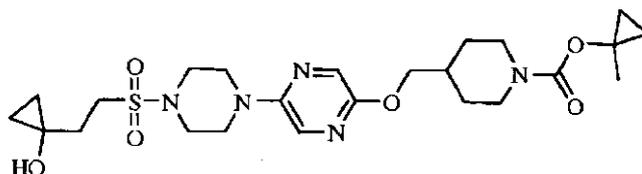
Ejemplo M46: 4-((5-(4-(2-(1-Acetoxiciclopropil)etil)sulfonil)piperazin-1-il)pirazin-2-iloxi)metil)piperidin-1-carboxilato de 1-metilciclopropilo.



Etapa A: Una solución de **M46a** (1,99 g, 12 mmol) en éter dietílico (40 ml) se trató con isopropóxido de titanio (IV) (369 mg, 1,2 mmol), seguido de la adición gota a gota de bromuro de etilmagnesio (8,8 ml de una solución 3 M en éter dietílico, 26 mmol). La reacción se detuvo en ácido sulfúrico al 10 % enfriado con hielo y la fase acuosa se extrajo una vez más con éter. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre MgSO_4 , se filtraron, se evaporaron y el residuo se purificó sobre gel de sílice usando un gradiente lineal de acetato de etilo del 0 al 100 % en hexano para proporcionar **M46b**; RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 3,60 (dd, $J = 7,3, 7,3$ Hz, 2H), 2,41 (s, 1H), 2,10 (dd, $J = 7,3, 7,3$ Hz, 2H), 0,78 (m, 2H), 0,52 (m, 2H); No pudo obtenerse un espectro de IENEM satisfactorio.

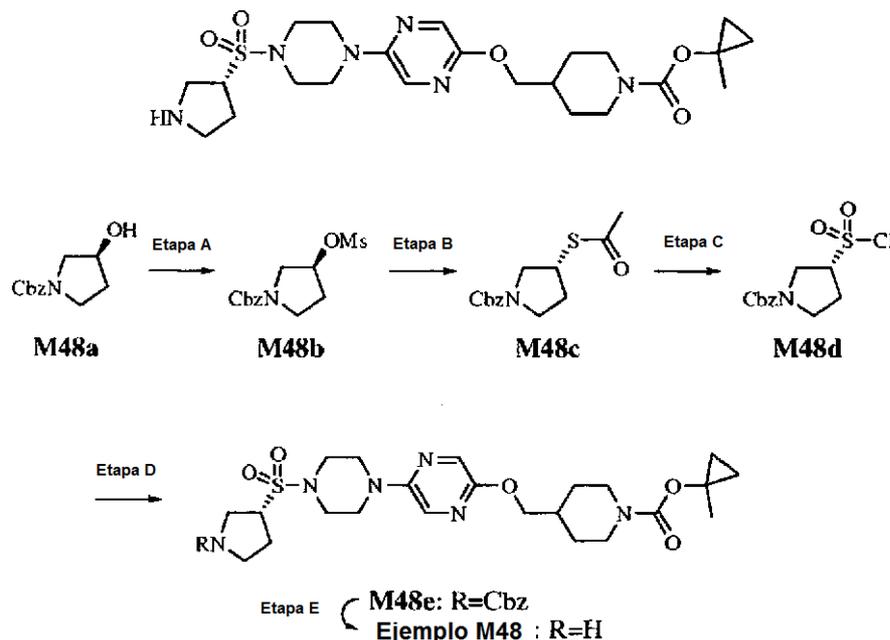
Etapa B: Siguiendo un procedimiento similar al usado para preparar **M33** a partir de **M33c** excepto por la sustitución de **M33c** por **M46b**, se preparó **M46**; RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7,86 (d, $J = 1,4$ Hz, 1H), 7,61 (d, $J = 1,4$ Hz, 1H), 4,20 (m, 2H), 4,07 (d, $J = 6,5$ Hz, 2H), 3,49 (m, 4H), 3,41 (m, 4H), 3,11 (ddd, $J = 8,2, 5,2, 5,2$ Hz, 2H), 2,74 (dd, $J = 12,2, 12,0$ Hz, 2H), 2,25 (ddd, $J = 8,2, 4,7, 4,7$ Hz, 2H), 2,00 (s, 3H), 1,94 (m, 1H), 1,79 (m, 2H), 1,54 (s, 3H), 1,25 (m, 2H), 0,93 (m, 2H), 0,86 (m, 2H), 0,76 (m, 2H), 0,62 (m, 2H); IENEM calc. para $\text{C}_{26}\text{H}_{40}\text{N}_5\text{O}_7\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 566,3, encontrado 566,4.

Ejemplo M47: 4-((5-(4-(2-(1-Hidroxiciclopropil)etil)sulfonil)piperazin-1-il)pirazin-2-iloxi)metil)piperidin-1-carboxilato de 1-metilciclopropilo.



5 Siguiendo un procedimiento similar al usado para preparar **M43** a partir de **M42** excepto por la sustitución de **M42** por **M46**, se preparó **M47**; RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,87 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,62 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 4,19 (m, 2H), 4,08 (d, J = 6,5 Hz, 2H), 3,51 (m, 4H), 3,43 (m, 4H), 3,21 (m, 2H), 2,74 (dd, J = 12,3, 12,3 Hz, 2H), 2,27, (s a, 1H), 2,08 (m, 2H), 1,94 (m, 1H), 1,79 (m, 2H), 1,55 (s, 3H), 1,25 (m, 2H), 0,86 (m, 4H), 0,62 (m, 2H), 0,56 (m, 2H); IENEM calc. para C₂₄H₃₈N₅O₆S [M+H]⁺ 524,3, encontrado 524,5.

Ejemplo M48: 4-((5-(4-(Pirrolidin-3-ilsulfonil)piperazin-1-il)pirazin-2-iloxi)metil)piperidin-1-carboxilato de (R)-1-metilciclopropilo



10 **Etapa A:** Una solución de **M48a** (10 g, 45,2 mmol) en diclorometano (200 ml) se enfrió en un baño de agua enfriada con hielo y se trató con diisopropiletilamina (9,4 ml, 54,3 mmol) seguido de la adición gota a gota de cloruro de metanosulfonilo (3,8 ml, 50 mmol). La solución resultante se agitó a 0 °C durante 1 hora, se concentró y se purificó usando un gradiente lineal de acetato de etilo al 0-100% en hexano para proporcionar **M48b**; IENEM *m/z* para (M+H)⁺ C₁₃H₁₈NO₅S calc.: 300,1, encontrado: 300,0.

20 **Etapa B:** Una solución de **M48b** (14,1 g, 45 mmol) y ácido tiolacético (6,4 ml, 90 mmol) en dimetilformamida (200 ml) se trató con Cs₂CO₃ (30 g, 90 mmol) y se calentó a 60 °C durante 14 horas. La mezcla se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo (3 x). Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con agua (2 x) y salmuera, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron, se concentraron, y se purificaron usando un gradiente lineal de acetato de etilo al 0-100% en hexano para proporcionar **M48c**; IENEM *m/z*, para (M+H)⁺ C₁₄H₁₈NO₃S calc.: 280,1, encontrado: 280,0.

25 **Etapa C:** Una solución de N-clorosuccinimida (16,7 g, 125 mmol) en HCl 2 N (24 ml) y acetonitrilo (120 ml) se enfrió en un baño de agua enfriada con hielo y se trató gota a gota con una solución de **M48c** (9,2 g, 31 mmol) en acetonitrilo (20 ml) durante 1 hora. La solución se concentró y se repartió entre acetato de etilo y una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico. La capa orgánica se lavó con tiosulfato sódico acuoso y salmuera, se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró para proporcionar **M48d** en forma de un aceite de color dorado; IENEM *m/z* para (M+H)⁺ C₁₂H₁₅ClNO₄S calc.: 304,0, encontrado: 304,0.

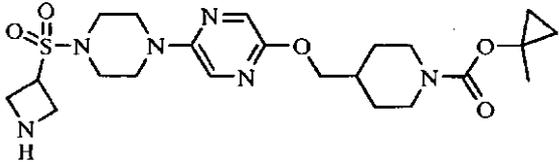
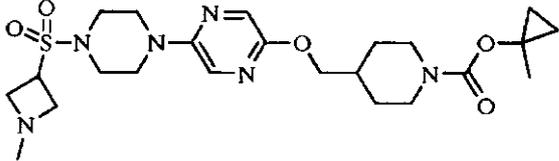
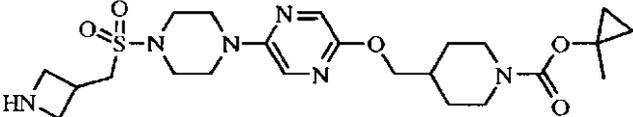
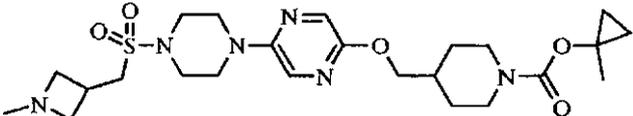
30 **Etapa D:** Una solución de **M1c** (74 mg, 0,2 mmol) y **M48d** (67 mg, 0,22 mmol) en diclorometano (5 ml) se trató con diisopropiletilamina (69 µl, 0,4 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla se concentró y se purificó sobre gel de sílice usando acetato de etilo del 0 al 100 % en hexano para proporcionar **M48e**; IENEM *m/z* para (M+H)⁺ C₃₁H₄₃N₆O₇S calc.: 643,3, encontrado: 643,2.

35 **Etapa E:** Una solución de **M48e** (104 mg, 0,16 mmol) en metanol (10 ml) se trató con Pd/C (10 %, húmedo) y se agitó en 1 atm de H₂ durante 14 horas. La mezcla se filtró a través de Celite®, se concentró, y se purificó sobre gel de sílice

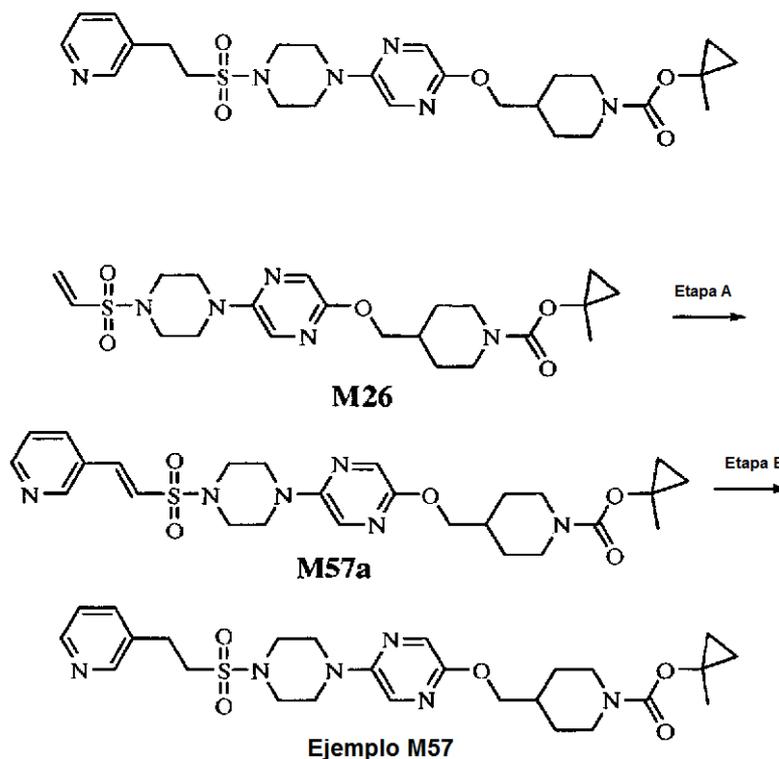
usando MeOH del 0 al 10 % en diclorometano para proporcionar **M48**: RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,79 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 7,54 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 4,01 (d, J = 4,8 Hz, 2H), 3,52 (m, 1H), 3,40 (m, 9H), 3,14 (m, 1H), 3,07 (dd, J = 5,2, 8,4 Hz, 1H), 2,80 (m, 1H), 2,67 (m, 2H), 2,08 (m, 2H), 1,98 (s, 2H), 1,87 (m, 1H), 1,72 (m, 2H), 1,48 (s, 3H), 1,18 (m, 2H), 0,79 (m, 2H), 0,55 (m, 2H); IENEM *m/z* para (M+H)⁺ C₂₃H₃₇N₆O₅S calc.: 509,3, encontrado: 509,2.

5 Siguiendo el procedimiento para preparar **M48** a partir de **M48a** usando los alcoholes de partida adecuados disponibles en el mercado en lugar de **M48a** y, en algunos casos, realizando metilaciones reductoras, se prepararon los siguientes ejemplos;

Ejemplo	Estructura	Datos analíticos
M49		RMN ¹ H (400 MHz, CD ₃ CN) δ 7,82 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,70 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 4,06 (d, J = 6,8 Hz, 2H), 4,00 (m, 2H), 3,63 (m, 1H), 3,46 (m, 4H), 3,36 (m, 4H), 3,12 (m, 2H), 2,95 (m, 1H), 2,77 (m, 3H), 2,10 (m, 5H), 1,76 (m, 2H), 1,73 (s, 3H), 1,18 (m, 2H), 0,79 (m, 2H), 0,59 (m, 2H); IENEM <i>m/z</i> para (M+H) ⁺ C ₂₃ H ₃₇ N ₆ O ₅ S calc.: 509,3, encontrado: 509,2.
M50		RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ 7,79 (d, J = 0,8 Hz, 1H), 7,54 (d, J = 0,8 Hz, 1H), 4,01 (d, J = 4,8 Hz, 2H), 3,53 (m, 1H), 3,40 (m, 9H), 3,14 (m, 1H), 3,08 (dd, J = 5,2, 8,4 Hz, 1H), 2,81 (m, 1H), 2,68 (m, 2H), 2,08 (m, 2H), 2,00 (s, 2H), 1,87 (m, 1H), 1,72 (m, 2H), 1,48 (s, 3H), 1,18 (m, 2H), 0,79 (m, 2H), 0,55 (m, 2H); IENEM <i>m/z</i> para (M+H) ⁺ C ₂₃ H ₃₇ N ₆ O ₅ S calc.: 509,3, encontrado: 509,2.
M51		RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ 7,79 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 7,54 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 4,01 (d, J = 4,8 Hz, 2H), 3,64 (m, 1H), 3,40 (m, 8H), 2,87 (m, 1H), 2,73 (m, 1H), 2,67 (m, 2H), 2,61 (m, 1H), 2,31 (s, 3H), 2,00 (m, 2H), 1,98 (s, 2H), 1,72 (m, 2H), 1,48 (s, 3H), 1,18 (m, 2H), 0,79 (m, 2H), 0,55 (m, 2H); IENEM <i>m/z</i> para (M+H) ⁺ C ₂₄ H ₃₉ N ₆ O ₅ S calc.: 523,3, encontrado: 523,2.
M52		RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ 7,79 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 7,54 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 4,01 (d, J = 4,8 Hz, 2H), 3,64 (m, 1H), 3,40 (m, 8H), 2,87 (m, 1H), 2,73 (m, 1H), 2,67 (m, 2H), 2,61 (m, 1H), 2,31 (s, 3H), 2,00 (m, 2H), 1,98 (s, 2H), 1,72 (m, 2H), 1,48 (s, 3H), 1,18 (m, 2H), 0,79 (m, 2H), 0,55 (m, 2H); IENEM <i>m/z</i> para (M+H) ⁺ C ₂₄ H ₃₉ N ₆ O ₅ S calc.: 523,3, encontrado: 523,2.

M53		<p>RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,78 (d, J = 1,0 Hz, 1H), 7,53 (d, J = 1,0 Hz, 1H), 4,09 (m, 1H), 4,05 (m, 2H), 4,01 (d, J = 4,4 Hz, 2H), 3,40 (m, 4H), 3,38 (m, 4H), 2,67 (m, 2H), 1,94 (s a, 1H), 1,87 (m, 1H), 1,71 (m, 2H), 1,48 (s, 3H), 1,18 (m, 2H), 0,79 (m, 2H), 0,55 (m, 2H); IENEM <i>m/z</i> para (M+H)⁺ C₂₂H₃₅N₆O₅S calc.: 495,2, encontrado: 495,2.</p>
M54		<p>RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,79 (d, J = 0,8 Hz, 1H), 7,53 (d, J = 0,8 Hz, 1H), 4,00 (d, J = 4,4 Hz, 2H), 3,85 (m, 1H), 3,57 (m, 2H), 3,41 (m, 4H), 3,34 (m, 4H), 2,67 (m, 2H), 2,29 (s, 3H), 1,87 (m, 1H), 1,72 (m, 3H), 1,48 (s, 3H), 1,18 (m, 2H), 0,79 (m, 2H), 0,55 (m, 2H); IENEM <i>m/z</i> para (M+H)⁺ C₂₃H₃₇N₆O₅S calc.: 509,3, encontrado: 509,2.</p>
M55		<p>RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,79 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 7,53 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 4,01 (d, J = 6,8 Hz, 2H), 3,75 (m, 2H), 3,43 (m, 6H), 3,33 (m, 4H), 3,16 (m, 2H), 2,67 (m, 2H), 1,87 (m, 1H), 1,72 (m, 2H), 1,48 (s, 3H), 1,18 (m, 3H), 0,79 (m, 2H), 0,54 (m, 2H); IENEM <i>m/z</i> para (M+H)⁺ C₂₃H₃₇N₆O₅S calc.: 509,3, encontrado: 509,2</p>
M56		<p>RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,79 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,53 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 4,01 (d, J = 6,8 Hz, 2H), 3,42 (m, 6H), 3,33 (m, 4H), 3,14 (d, J = 7,2 Hz, 2H), 2,98 (m, 2H), 2,69 (m, 2H), 2,25 (s, 3H), 1,87 (m, 1H), 1,72 (m, 2H), 1,48 (s, 3H), 1,18 (m, 3H), 0,80 (m, 2H), 0,54 (m, 2H); IENEM <i>m/z</i> para (M+H)⁺ C₂₄H₃₉N₆O₅S calc.: 523,3, encontrado: 523,2</p>

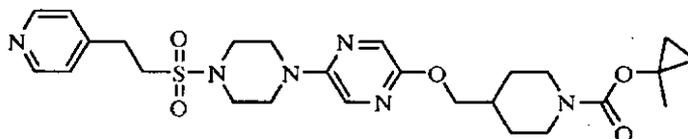
Ejemplo M57: 4-((5-(4-(2-(Piridin-3-il)etilsulfonil)piperazin-1-il)pirazin-2-iloxi)metil)piperidin-1-carboxilato de 1-metilciclopropilo



Etapa A: Un recipiente cerrado herméticamente que contenía **M26** (50 mg, 0,11 mmol), 3-bromopiridina (10 μ l, 0,11 mmol), Pd₂dba₃ (3,0 mg, 0,0032 mmol), tetrafluoroborato de tri-*t*-butilfosfonio (2,0 mg, 0,0064 mmol), dicitclohexilmetilamina (45 ml, 0,21 mmol), y dioxano (1 ml) se calentó a 120 °C durante una noche. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró, se evaporó, y se purificó sobre gel de sílice usando un gradiente lineal de acetato de etilo del 0 al 100 % en diclorometano para proporcionar **M57a**; IENEM *m/z* para (M+H)⁺ C₂₆H₃₄N₆O₅S calc.: 543,2, encontrado: 543,2.

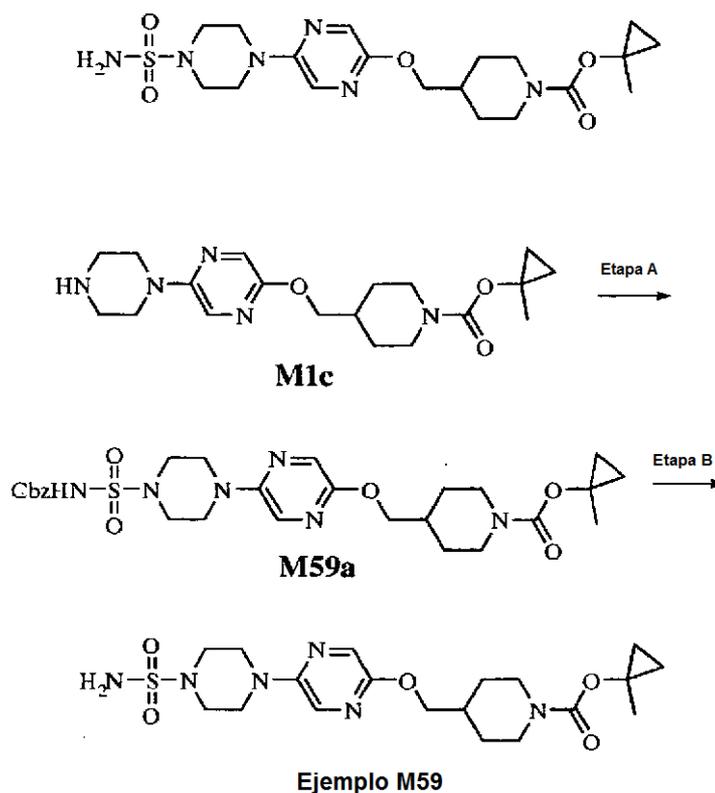
Etapa B: Una solución de **M57a** de la etapa anterior en etanol (1 ml) se enjuagó con H₂ (g) durante 30 minutos y después se dejó en una atmósfera de H₂ (g) durante una noche. La reacción se filtró sobre Celite®, se concentró, y se purificó mediante HPLC dirigida a masas usando un gradiente lineal de acetonitrilo del 10 al 90 % en agua para proporcionar **M57**; RMN ¹H (CDCl₃), 400 MHz): δ 8,79 (s, 1H), 8,65 (m, 1H), 8,09 (m, 1H), 7,86 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 7,68 (m, 1H), 7,61 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 4,20 (m, 2H), 4,08 (d, J = 6,5 Hz, 2H), 3,50 (m, 4H), 3,42 (m, 2H), 3,33 (m, 2H), 3,24 (m, 2H), 2,74 (m, 2H), 1,79 (m, 2H), 1,55 (s, 3H), 1,25 (m, 3H), 0,86 (m, 2H), 0,62 (m, 2H); IENEM *m/z* para (M+H)⁺ C₂₆H₃₇N₆O₅S calc.: 545,3, encontrado: 545,3.

Ejemplo M58: 4-((5-(4-(2-(Piridin-4-il)etil)sulfonil)piperazin-1-il)pirazin-2-iloxi)metil)piperidin-1-carboxilato de 1-metilciclopropilo



Siguiendo un procedimiento similar al que la preparación de **M57** a partir de **M26** excepto por la sustitución de 3-bromopiridina por 4-bromopiridina, se preparó **M58**; RMN ¹H (CDCl₃), 400 MHz): δ 8,80 (s, 2H), 7,87 (s, 1H), 7,74 (s, 2H), 7,63 (s, 1H), 4,20 (m, 2H), 4,07 (d, J = 6,5 Hz, 2H), 3,50 (m, 4H), 3,43 (m, 4H), 3,40 (m, 2H), 3,26 (m, 2H), 2,74 (m, 2H), 1,94 (m, 1H), 1,78 (m, 2H), 1,54 (s, 3H), 1,24 (m, 2H), 0,86 (m, 2H), 0,62 (m, 2H); IENEM *m/z*, para (M+H)⁺ C₂₆H₃₇N₆O₅S calc.: 545,3, encontrado: 545,4.

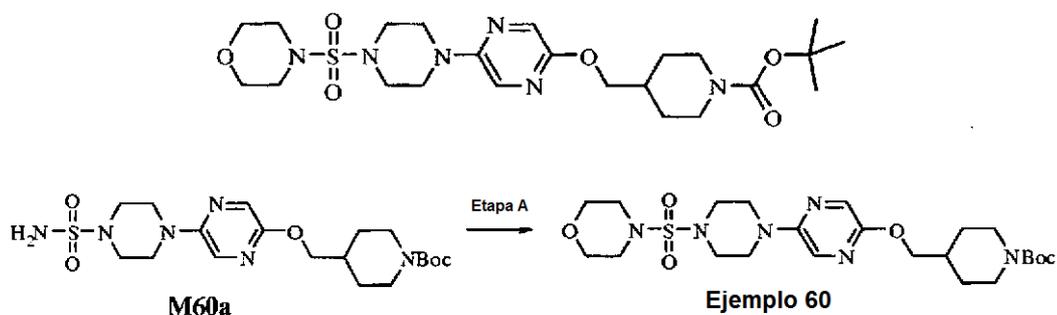
Ejemplo M59: 4-((5-(4-Sulfamoilpiperazin-1-il)pirazin-2-iloxi)metil)piperidin-1-carboxilato de 1-metilciclopropilo



Etapa A: Una solución de isocianato de clorosulfonilo (230 μ l, 2,65 mmol) en *n*-hexanos (2,4 ml) se añadió gota a gota una solución de **M1c** (1,0 g, 2,7 mmol) en *n*-hexanos (5 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 45 minutos. Una solución de alcohol bencílico (274 μ l, 2,65 mmol) y trietilamina (554 μ l, 3,97 mmol) en tetrahidrofurano (10 ml) se introdujo después gota a gota. Después de 2 h, la reacción se trató con agua y se extrajo con diclorometano. La fase orgánica se secó (MgSO_4), se filtró, se evaporó y se sometió a cromatografía sobre gel de sílice usando un gradiente lineal de acetato de etilo del 0 al 100 % en diclorometano para proporcionar **M59a**; IENEM m/z para $(\text{M}+\text{H})^+$ $\text{C}_{27}\text{H}_{37}\text{N}_6\text{O}_7\text{S}$ calc.: 589,2, encontrado: 589,3.

Etapa B: Una solución de **M59a** (300 mg, 0,509 mmol) en etanol (5 ml) se trató con Pd al 5 %/C (30 mg) y se sometió a un enjuague con H_2 (g) durante 30 minutos. La reacción se dejó en una atmósfera de H_2 (g) durante una noche y después se filtró sobre Celite® y se concentró para proporcionar **M59**; IENEM m/z para $(\text{M}+\text{H})^+$ $\text{C}_{19}\text{H}_{31}\text{N}_6\text{O}_5\text{S}$ calc.: 455,2, encontrado: 455,3.

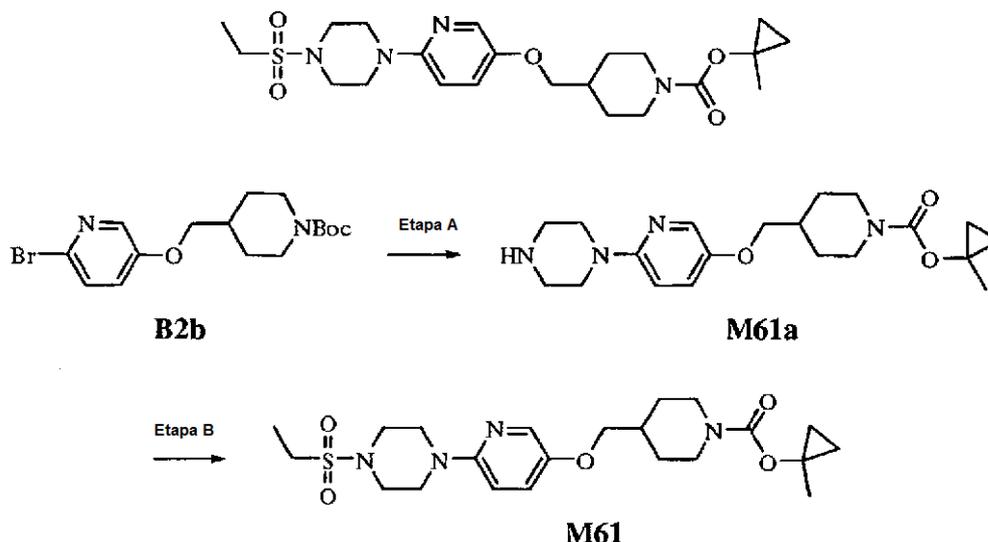
Ejemplo M60: 4-((5-(4-(Morfolinosulfonil)piperazin-1-il)pirazin-2-iloxi)metil)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo



Una muestra de **M60a** se preparó de una manera análoga a **M30**. Un vial de reacción para microondas se cargó con **M60a** (64 mg, 0,14 mmol), 2-bromoetil éter (18 μ l, 0,14 mmol), se añadieron carbonato de potasio (40 mg, 0,28 mmol) y N,N-dimetilformamida (2 ml), se cerró herméticamente y se calentó a 150 $^{\circ}\text{C}$ durante 5 minutos mediante microondas. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y se vertió sobre agua y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se secó (MgSO_4), se filtró, se evaporó, y se purificó usando un gradiente lineal de acetato de etilo del 0 al 100 % en hexano para proporcionar **M60**; RMN ^1H (CDCl_3), 400 MHz): δ 7,95 (s, 1H), 7,91 (s, 1H), 4,16 (m, 2H), 4,11 (d, $J = 6,5$ Hz, 2H), 3,74 (m, 4H), 3,53 (m, 6H), 3,44 (m, 1H), 3,27 (m, 5H), 2,73 (m, 2H), 1,96 (m, 1H), 1,78 (m, 2H), 1,46

(s, 9H), 1,26 (m, 2H). IENEM m/z para $(M+H-CO_2^tBu)^+ C_{18}H_{31}N_6O_4S$ calc.: 427,2, encontrado: 427,2.

Ejemplo M61: 4-((6-(4-(Etilsulfonil)piperazin-1-il)piridin-3-iloxi)metil)piperidin-1- carboxilato de 1-metilciclopropilo



5

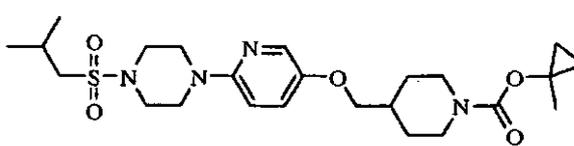
Etapa A: Siguiendo un procedimiento similar al usado para la preparación de **M1c** a partir de **B12a** excepto por la sustitución de **B12a** por **B2b**, se preparó **M61a**; IENEM m/z para $(M+H)^+ C_{20}H_{31}N_4O_3$ calc.: 375,2, encontrado: 375,2.

Etapa A: Siguiendo un procedimiento similar al usado para preparar **M1** a partir de **M1c** excepto por la sustitución de **M1c** por **M61a** y 3-(clorosulfonil)propanoato de metilo por cloruro de etanosulfonilo, se preparó **M61**; RMN 1H (400 MHz, CD_3CN) δ 7,80 (m, 1H), 7,26 (m, 1H), 6,65 (m, 1H), 4,05 (m, 2H), 3,70 (d, $J = 6,3$ Hz, 2H), 3,52 (m, 3H), 3,37 (m, 4H), 3,21 (m, 1H), 2,92 (m, 2H), 2,67 (dd, $J = 12,4, 12,4$ Hz, 2H), 1,86 (m, 1H), 1,72 (m, 2H), 1,47 (s, 3H), 1,31 (t, $J = 7,3$ Hz, 3H), 1,17 (m, 2H), 0,79 (m, 2H), 0,55 (m, 2H); IENEM m/z para $(M+H)^+ C_{22}H_{35}N_4O_5S$ calc.: 467,2, encontrado: 467,2.

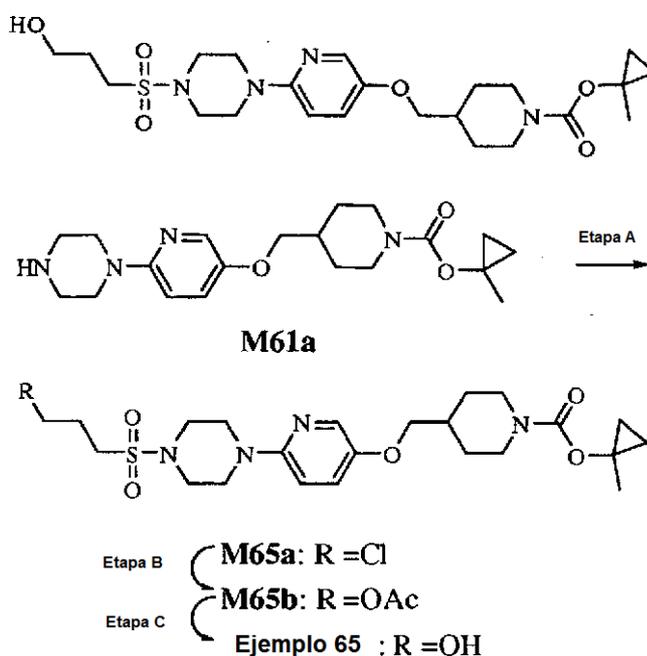
15

Siguiendo un procedimiento similar al usado para la preparación de **M61** a partir de **M61a** excepto por la sustitución de **M61a** por cloruros de sulfonilo disponibles en el mercado, se obtuvieron los siguientes ejemplos:

Ejemplo	Estructura	Datos analíticos
M62		RMN 1H (400 MHz, CD_3CN) δ 7,88 (m, 1H), 7,24 (m, 1H), 6,71 (m, 1H), 4,13 (m, 2H), 3,78 (d, $J = 6,3$ Hz, 2H), 3,59 (m, 3H), 3,43 (m, 4H), 3,28 (m, 1H), 2,91 (m, 2H), 2,74 (dd, $J = 12,2, 12,1$ Hz, 2H), 1,89 (m, 3H), 1,80 (m, 2H), 1,55 (s, 3H), 1,24 (m, 2H), 1,07 (t, $J = 7,4$ Hz, 3H), 0,86 (m, 2H), 0,62 (m, 2H); IENEM m/z para $(M+H)^+ C_{23}H_{37}N_4O_5S$ calc.: 481,2, encontrado: 481,2.
M63		RMN 1H (400 MHz, CD_3CN) δ 7,89 (d, $J = 2,8$ Hz, 1H), 7,24 (m, 1H), 6,67 (d, $J = 8,9$ Hz, 1H), 4,12 (m, 2H), 3,77 (d, $J = 6,3$ Hz, 2H), 3,50 (m, 8H), 3,22 (sept., $J = 6,8$ Hz, 1H), 2,74 (dd, $J = 12,4, 12,3$ Hz, 2H), 1,93 (m, 1H), 1,80 (m, 2H), 1,55 (s, 3H), 1,36 (d, $J = 6,9$ Hz, 6H), 1,23 (m, 2H), 0,86 (m, 2H), 0,62 (m, 2H); IENEM m/z para $(M+H)^+ C_{23}H_{37}N_4O_5S$ calc.: 481,2, encontrado: 481,2.

M64		<p>RMN ¹H (400 MHz, CD₃CN) δ 7,88 (m, 1H), 7,24 (m, 1H), 6,71 (m, 1H), 4,13 (m, 2H), 3,78 (d, J = 6,3 Hz, 2H), 3,59 (m, 3H), 3,40 (m, 4H), 3,29 (m, 1H), 2,77 (d, J = 6,6 Hz, 2H), 2,74 (dd, J = 12,6, 12,6 Hz, 2H), 2,31 (m, 1H), 1,94 (m, 1H), 1,80 (m, 2H), 1,55 (s, 3H). 1,24 (m, 2H), 1,12 (d, J = 6,7 Hz, 6H), 0,86 (m, 2H), 0,62 (m, 2H); IENEM <i>m/z</i> para (M+H)⁺ C₂₄H₃₉N₄O₅S calc.: 495,3, encontrado: 495,3.</p>
-----	---	---

Ejemplo M65: 4-((6-(4-(3-Hidroxi)propilsulfonil)piperazin-1-il)piridin-3-iloxi)metil)piperidin-1-carboxilato de 1-metilciclopropilo

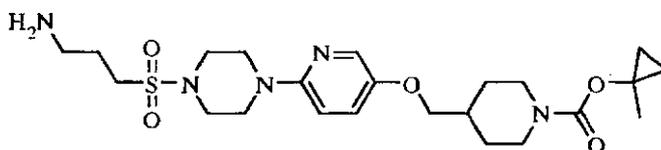


5 **Etapa A:** Siguiendo un procedimiento similar al usado para la preparación de **M6** a partir de **M1c** excepto por la sustitución de **M1c** por **M61a**, se preparó **M65a**; IENEM *m/z* para (M+H)⁺ C₂₃H₃₆ClN₄O₅S calc.: 515,2, encontrado: 515,2.

10 **Etapa B:** Siguiendo un procedimiento similar al usado para preparar **M19** a partir de **M5** excepto por la sustitución de **M5** por **M65a**, se preparó **M65b**; IENEM *m/z* para (M+H)⁺ C₂₅H₃₉N₄O₇S calc.: 539,3, encontrado: 539,2.

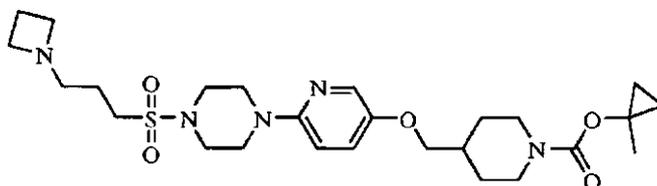
15 **Etapa C:** Siguiendo un procedimiento similar al usado para preparar **M43** a partir de **M42** excepto por la sustitución de **M42** por **M65b**, se preparó el **Ejemplo 65**; RMN ¹H (400 MHz, CD₃CN) δ 7,88 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 7,19 (dd, J = 9,2, 2,8 Hz, 1H), 6,68 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 4,11 (m, 2H), 3,77 (m, 4H), 3,55 (m, 4H), 3,41 (m, 4H), 3,08 (m, 2H), 2,74 (dd, J = 12,3, 12,3 Hz, 2H), 2,08 (m, 2H), 1,92 (m, 2H), 1,80 (m, 2H), 1,54 (s, 3H), 1,24 (m, 2H), 0,85 (m, 2H), 0,62 (m, 2H); IENEM *m/z* para (M+H)⁺ C₂₃H₃₇N₄O₆S calc.: 497,2, encontrado: 497,3.

20 **Ejemplo M66: 4-((6-(4-(3-Aminopropilsulfonil)piperazin-1-il)piridin-3-iloxi)metil)piperidin-1-carboxilato de 1-metilciclopropilo**



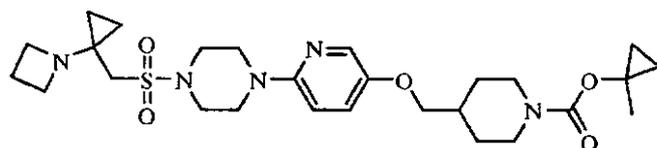
Seguendo un procedimiento similar al usado para la preparación de **M18** a partir de **M16** excepto por la sustitución de **M16** por **M65a**, se preparó **M66**; IENEM m/z para $(M+H)^+$ $C_{23}H_{38}N_5O_5S$ calc.: 496,3, encontrado: 496,3.

Ejemplo M67: 4-((6-(4-(3-(Azetidín-1-il)propilsulfonil)piperazin-1-il)piridin-3-iloxi)metil)piperidin-1-carboxilato de 1-metilciclopropilo.



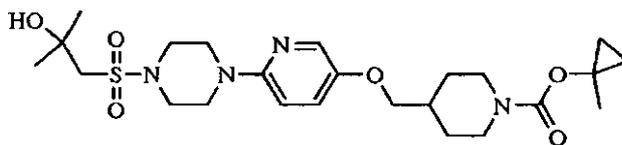
Seguendo un procedimiento similar al usado para la preparación de **M21** a partir de **M6** excepto por la sustitución de **M21** por **M65a** y 2-metilimidazol por azetidina, se preparó **M67**; RMN 1H (400 MHz, Acetona- d_6) δ 7,91 (d, $J = 3,2$ Hz, 1H), 7,27 (dd, $J = 3,2, 9,2$ Hz, 1H), 6,84 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 4,06 (m, 2H), 3,85 (d, $J = 6,4$ Hz, 2H), 3,52 (m, 4H), 3,34 (m, 4H), 3,09 (t, $J = 6,8$ Hz, 4H), 3,05 (m, 2H), 2,80 (m, 2H), 2,44 (d, $J = 6,8$ Hz, 2H), 1,96 (m, 3H), 1,78 (m, 4H), 1,50 (s, 3H), 1,23 (m, 2H), 0,79 (m, 2H), 0,58 (m, 2H); IENEM m/z para $(M+H)^+$ $C_{26}H_{41}N_5O_5S$ calc.: 535,3, encontrado: 536,3.

Ejemplo M68: 4-((6-(4-((1-(azetidín-1-il)ciclopropil)metilsulfonil)piperazin-1-il)piridin-3-iloxi)metil)piperidin-1-carboxilato de 1-metilciclopropilo.



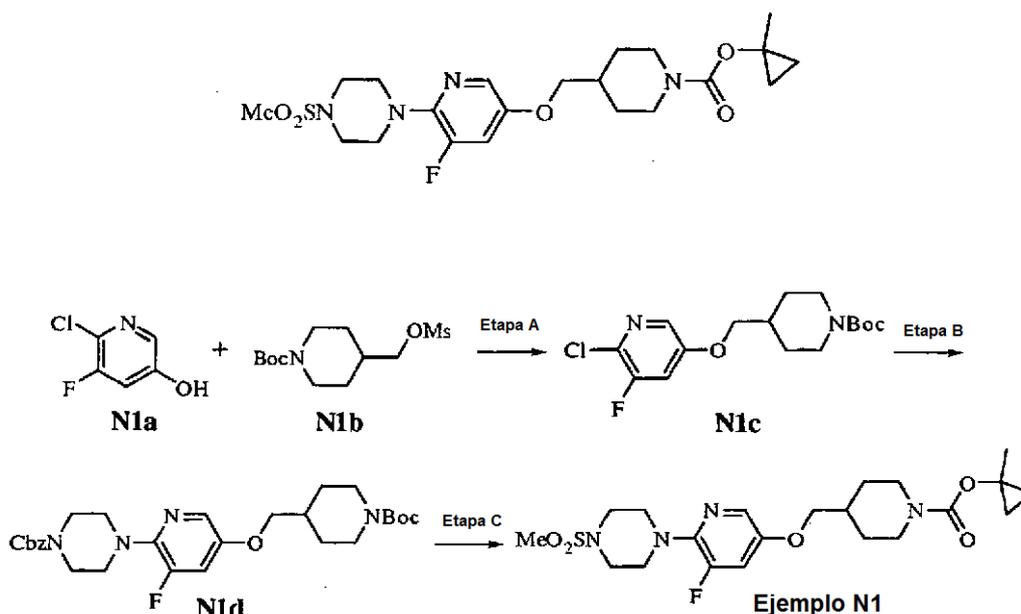
Seguendo un procedimiento similar al usado para la preparación de **M35** a partir de **M1c** excepto por la sustitución de **M1c** por **M61a**, se preparó **M68**; RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,92 (d, $J = 2,9$ Hz, 1H), 7,14 (dd, $J = 9,1, 3,0$ Hz, 1H), 6,64 (d, $J = 9,1$ Hz, 1H), 4,13 (m, 2H), 3,77 (d, $J = 6,3$ Hz, 2H), 3,54 (m, 4H), 3,49 (m, 4H), 3,06 (m, 4H), 3,01 (s, 2H), 2,74 (m, 2H), 1,91 (m, 2H), 1,85 (m, 2H), 1,80 (m, 2H), 1,55 (s, 3H), 1,25 (m, 2H), 0,86 (m, 4H), 0,70 (m, 2H), 0,62 (m, 2H); IENEM calc. para $C_{27}H_{42}N_5O_5S$ $[M+H]^+$ 548,3, encontrado 548,4.

Ejemplo M69: 4-((6-(4-(2-Hidroxí-2-metilpropilsulfonil)piperazin-1-il)piridin-3-iloxi)metil)piperidin-1-carboxilato de 1-metilciclopropilo

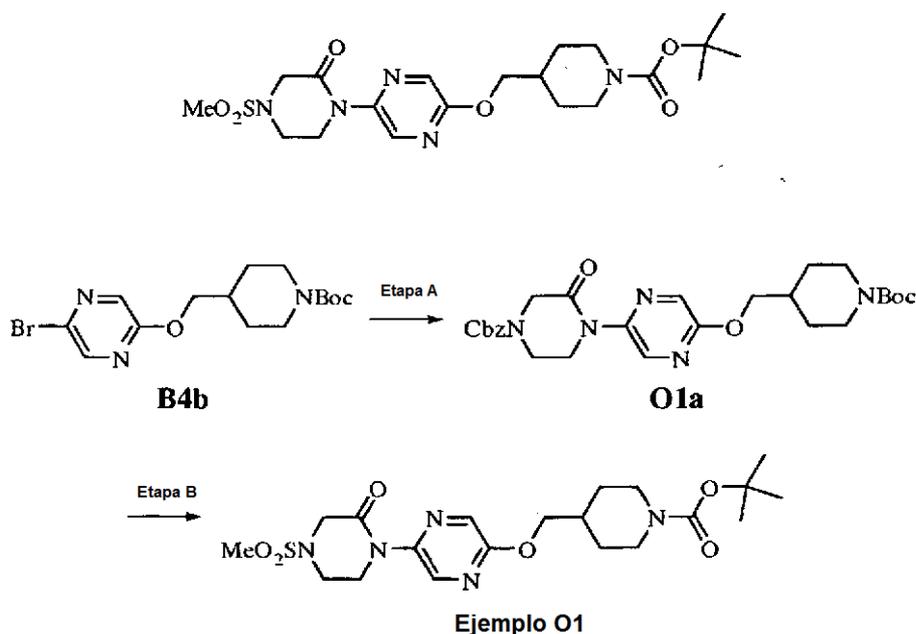


Una solución de **E10** (50 mg, 0,11 mmol) en tetrahidrofurano (3 ml) se enfrió a -78 °C y se trató con exceso de butil litio en hexano (2 M, 250 μ l). Tras agitar durante 15 minutos, se añadió exceso de acetona seca y la reacción se agitó durante 30 minutos más. La reacción se detuvo con una solución acuosa saturada de cloruro de amonio, se calentó a temperatura ambiente y se repartió entre acetato de etilo y agua. Los extractos orgánicos se aislaron, se secaron sobre $MgSO_4$, se filtró, se evaporaron y se purificaron sobre gel de sílice usando un gradiente lineal de acetato de etilo del 0 al 100 % en hexano para proporcionar **M69**; RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,90 (d, $J = 2,8$ Hz, 1H), 7,15 (dd, $J = 3,0, 9,1$ Hz, 1H), 6,64 (d, $J = 9,1$ Hz, 1H), 4,13 (m, 2H), 3,77 (d, $J = 6,3$ Hz, 2H), 3,52 (m, 5H), 3,36 (m, 4H), 3,04 (s, 2H), 2,73 (m, 2H), 1,93 (m, 1H), 1,80 (m, 2H), 1,54 (s, 3H), 1,44 (s, 6H), 1,25 (m, 2H), 0,87 (m, 2H), 0,61 (m, 2H); IENEM m/z para $(M+H)^+$ $C_{24}H_{39}N_4O_6S$ calc.: 511,3, encontrado: 511,5.

Ejemplo N1: 4-((5-fluoro-6-(4-(Metilsulfonil)piperazin-1-il)piridin-3-iloxi)metil)piperidin-1-carboxilato de 1-metilciclopropilo



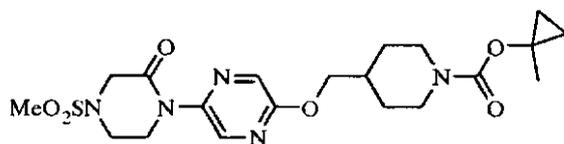
- 5 **Etapa A:** Una solución de **N1a** (100 mg, 0,678 mmol) y **N1b** (219 mg, 0,746 mmol) en N-metilpirrolidiona (2 ml) se trató con Cs_2CO_3 (331 mg, 1,01 mmol) y se calentó a 80 °C durante 2 horas. La reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con acetato de etilo y se extrajo dos veces con agua. Los extractos orgánicos se secaron sobre MgSO_4 , se filtraron, se evaporaron y se purificaron sobre sílice usando un gradiente lineal de acetato de etilo del 0 al 50 % en hexanos para proporcionar **N1c**. IENEM m/z para $(\text{M}+\text{H})^+$ $\text{C}_{16}\text{H}_{23}\text{ClFN}_2\text{O}_3$ calc.: 345,1, encontrado: 289,0 ($\text{M}-t\text{Bu}+\text{H}^+$).
- 10 **Etapa B:** Siguiendo un procedimiento similar al usado para preparar **B1** a partir de 4-((6-cloropiridin-3-iloxi)metil)piperidin-1-carboxilato de isopropilo, excepto por la sustitución de 4-((6-cloropiridin-3-iloxi)metil)piperidin-1-carboxilato de isopropilo por **N1c** y 1-(metilsulfonyl)piperazina por piperazin-1-carboxilato de bencilo, se preparó **N1d**; IENEM m/z para $(\text{M}+\text{H})^+$ $\text{C}_{28}\text{H}_{38}\text{FN}_4\text{O}_5$ calc.: 529,3, encontrado: 529,2.
- 15 **Etapa C:** Una solución de **N1d** (132 mg, 0,25 mmol) en una mezcla de metanol y dioxano (2 ml, 1:1) se trató con 10 mg de Pd al 5 %/C y se hidrogenó durante una noche a una presión de globo. Después, la atmósfera de reacción se cambió de nuevo a N_2 y la reacción se filtró a través de Celite® y el disolvente se retiró. El aceite resultante se coevaporó dos veces con tolueno, se disolvió en diclorometano (2 ml) que contenía trietilamina (51 mg, 0,50 mmol) y se trató con cloruro de metanosulfonylo (43 mg, 0,38 mmol) en forma de una solución en diclorometano (1 ml) y se agitó durante 1 hora. El disolvente se retiró y la reacción se trató con ácido trifluoroacético puro (3 ml). Después de 20 minutos de agitación, el disolvente se retiró y la reacción se coevaporó dos veces con tolueno y se trató con diclorometano (2 ml), **E3b** (71 mg, 0,30 mmol) y exceso de trietilamina. Después de 2 h de agitación, la reacción se diluyó con acetato de etilo, se extrajo dos veces con NaOH 1 M, una vez con hidrogenocarbonato sódico, se secaron sobre MgSO_4 , se filtró, se evaporó y se purificó sobre gel de sílice usando un gradiente lineal de acetato de etilo del 0 al 100 % en hexano; RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7,73 (d, $J = 2,5$ Hz, 1H), 7,07 (dd, $J = 2,5, 13,0$ Hz, 1H), 4,14 (m, 2H), 3,80 (d, $J = 6,3$ Hz, 2H), 3,53 (m, 4H), 3,40 (m, 4H), 2,82 (s, 3H), 2,74 (m, 2H), 1,95 (m, 1H), 1,80 (m, 2H), 1,55 (s, 3H), 1,26 (m, 2H), 0,86 (m, 2H), 0,62 (m, 2H); IENEM m/z para $(\text{M}+\text{H})^+$ $\text{C}_{21}\text{H}_{32}\text{FN}_4\text{O}_5\text{S}$ calc.: 471,2, encontrado: 471,2.
- 20 **Ejemplo O1:** 4-((5-(4-(Metilsulfonyl)-2-oxopiperazin-1-il)pirazin-2-iloxi)metil)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo.
- 25
- 30



Etapa A: Un matraz que puede cerrarse herméticamente se cargó con **B4b** (4,00 g, 11 mmol) y 3-oxopiperazin-1-carboxilato de bencilo (3,02 g, 13 mmol), Pd₂(dba)₃ (295 mg, 0,32 mmol), Xantphos (560 mg, 0,97 mmol) y Cs₂CO₃ (10,5 g, 32 mmol). El matraz se evacuó y se cargó de nuevo con nitrógeno, se cerró herméticamente, se trató con dioxano (60 ml) y se sumergió en un baño precalentado a 120 °C durante horas. Después de 2 horas, la reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con acetato de etilo y se extrajo dos veces con agua. Los extractos orgánicos se secaron sobre MgSO₄, se filtraron, se evaporaron y se purificaron sobre gel de sílice usando un gradiente por etapas de acetato de etilo al 25, 50 y 75 % en hexanos para proporcionar **O1a**; IENEM *m/z* para (M-Boc+H)⁺ C₂₂H₂₈N₅O₄ calc.: 426,2, encontrado: 426,1.

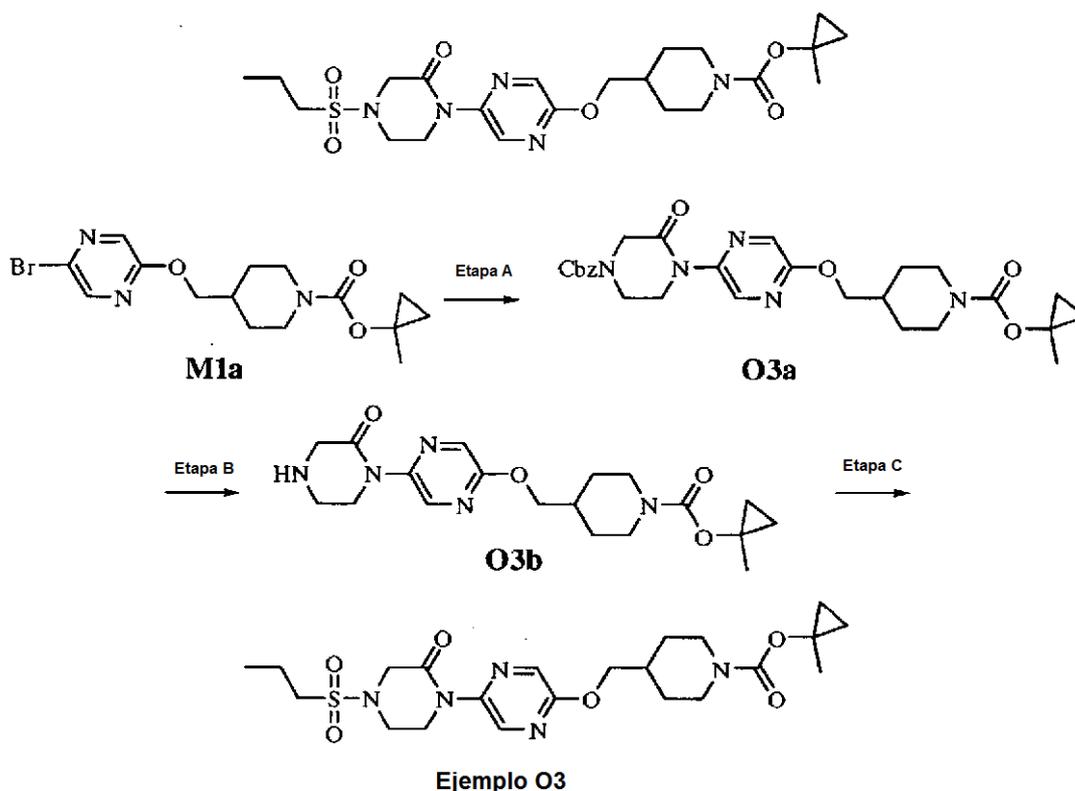
Etapa B: Una solución de **O1a** (80 mg, 0,15 mmol) en MeOH (2 ml) se trató con 10 mg de Pd al 5 %/C y se hidrogenó a una presión de globo durante una noche. El catalizador se retiró por filtración a través de Celite® y el disolvente se retiró. El residuo se coevaporó dos veces con tolueno, disolvió en diclorometano (2 ml) y se trató con exceso de trietilamina, seguido de cloruro de metanosulfonilo (21 mg, 0,18 mmol) disuelto en diclorometano (1 ml). Después de 1 hora de agitación, la reacción se diluyó con acetato de etilo y se extrajo dos veces con agua. Los extractos orgánicos se secaron sobre MgSO₄, se filtraron, se evaporaron y se purificaron sobre sílice usando un gradiente lineal de acetato de etilo del 30 al 100% en hexanos para proporcionar **O1**. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,66 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 8,02 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 4,19 (d, J = 6,5 Hz, 2H), 4,15 (m, 2H), 4,13 (s, 2H), 4,08 (m, 2H), 3,68 (m, 2H), 2,92 (s, 3H), 2,74 (m, 2H), 1,98 (m, 1H), 1,79 (m, 2H), 1,46 (s, 9H), 1,27 (m, 2H); IENEM *m/z* para (M+Na)⁺ C₂₀H₃₁N₅NaO₆S calc.: 492,2, encontrado: 492,2.

Ejemplo O2: 4-((5-(4-(Metilsulfonil)-2-oxopiperazin-1-il)pirazin-2-iloxi)metil)piperidin-1-carboxilato de 1-metilciclopropilo.



Una muestra de **O1** (50 mg, 0,11 mmol) se trató con ácido trifluoroacético (1 ml) y se maduró durante 20 minutos. El disolvente se retiró y el residuo se trató con diclorometano (2 ml), exceso de trietilamina y **E3b** (30,3 mg, 0,13 mmol). Después de agitar durante 3 horas, la reacción se diluyó con acetato de etilo, se extrajo dos veces con NaOH 1 M, una vez con hidrogenocarbonato sódico, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron, se evaporó y se purificó sobre gel de sílice usando un gradiente lineal de acetato de etilo del 0 al 100 % en hexano; RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,65 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 8,02 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 4,18 (d, J = 6,5 Hz, 2H), 4,12 (s, 2H), 4,12 (m, 2H), 4,07 (m, 2H), 3,67 (m, 2H), 2,93 (s, 3H), 2,72 (m, 2H), 1,98 (m, 1H), 1,79 (m, 2H), 1,54 (s, 3H), 1,25 (m, 2H), 0,87 (m, 2H), 0,62 (m, 2H); IENEM *m/z* para (M+H)⁺ C₂₀H₃₀N₅O₆S calc.: 468,2, encontrado: 468,1.

Ejemplo O3: 4-((5-(2-oxo-4-(Propilsulfonil)piperazin-1-il)pirazin-2-iloxi)metil)piperidin-1-carboxilato de 1-metilciclopropilo.

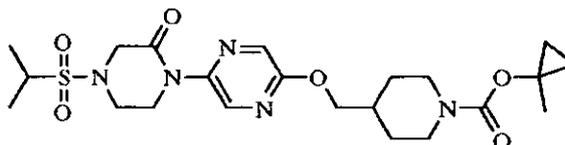


Etapa A: Siguiendo un procedimiento similar al usado para preparar **O1a** a partir de **B4b** excepto por la sustitución de **B4b** por **M1a**, se preparó **O3a**; IENEM m/z para $(M+H)^+$ $C_{27}H_{34}N_5O_6$ calc.: 524,2, encontrado: 524,2.

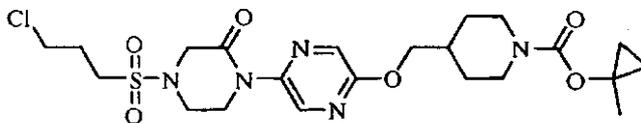
5 **Etapa B:** Una solución de **O3a** (3,01 g, 0,15 mmol) en MeOH (30 ml) se trató con 101 mg de $Pd(OH)_2$ al 20 %/C y se hidrogenó a una presión de globo durante 5 horas. El catalizador se retiró por filtración a través de Celite® y el disolvente se retiró para proporcionar **O3b**. IENEM m/z para $(M+H)^+$ $C_{19}H_{28}N_5O_4$ calc.: 390,2, encontrado: 390,1.

10 **Etapa C:** Una solución de **O3b** (203 mg, 0,52 mmol) en diclorometano (1,5 ml) se trató con trietilamina (55 mg de solución, 0,54 mmol) y cloruro de *n*-propanosulfonilo (77 mg, 0,54 mmol) y se agitó durante 4 horas. Después, se añadió otra porción idéntica de trietilamina y se añadió cloruro de *n*-propilsulfonilo y la reacción se agitó durante una noche. Después, la mezcla de reacción se cargó directamente en una columna de gel de sílice y se eluyó con un gradiente lineal de acetato de etilo del 0 al 100 % para proporcionar **O3**; RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,65 (d, $J = 1,4$ Hz, 1H), 8,02 (d, $J = 1,4$ Hz, 1H), 4,18 (d, $J = 6,5$ Hz, 1H), 4,17 (m, 2H), 4,15 (s, 2H), 4,05 (m, 2H), 3,70 (m, 2H), 3,01 (m, 2H), 2,75 (dd, $J = 12,3, 12,2$ Hz, 2H), 1,98 (m, 1H), 1,89 (m, 2H), 1,79 (m, 2H), 1,55 (s, 3H), 1,26 (m, 2H), 1,09 (t, $J = 7,4$ Hz, 3H), 0,86 (m, 2H), 0,62 (m, 2H); IENEM m/z para $(M+H)^+$ $C_{22}H_{34}N_5O_6S$ calc.: 496,2, encontrado: 496,3.

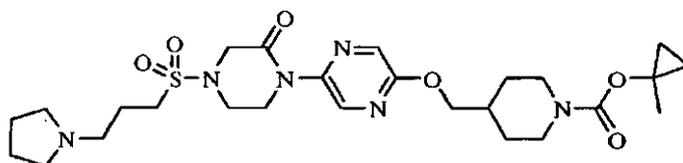
20 **Ejemplo O4:** 4-((5-(4-(Isopropilsulfonil)-2-oxopiperazin-1-il)pirazin-2-iloxi)metil)piperidin-1-carboxilato de 1-metilciclopropilo



25 Siguiendo un procedimiento similar al usado para preparar **O3** a partir de **O3b** excepto por la sustitución de cloruro de *n*-propanosulfonilo por cloruro de 3-cloropropanosulfonilo, se preparó **O4**; RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,65 (d, $J = 1,4$ Hz, 1H), 8,02 (d, $J = 1,4$ Hz, 1H), 4,21 (s, 2H), 4,19 (m, 2H), 4,19 (d, $J = 6,5$ Hz, 2H), 4,04 (m, 2H), 3,75 (m, 2H), 3,28 (sept., $J = 6,8$ Hz, 1H), 2,75 (dd, $J = 12,3, 12,3$ Hz, 2H), 1,98 (m, 1H), 1,78 (m, 2H), 1,55 (s, 3H), 1,40 (d, $J = 6,8$ Hz, 6H), 1,26 (m, 2H), 0,87 (m, 2H), 0,62 (m, 2H); IENEM m/z para $(M+H)^+$ $C_{22}H_{34}N_5O_6S$ calc.: 496,2, encontrado: 496,2.

Ejemplo O5: 4-((5-(4-(3-Cloropropilsulfonyl)-2-oxopiperazin-1-il)pirazin-2-iloxi)metil)piperidin-1-carboxilato de 1-metilciclopropilo

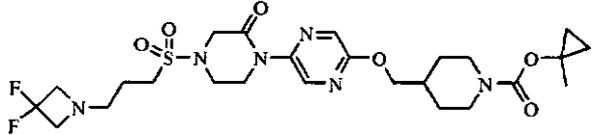
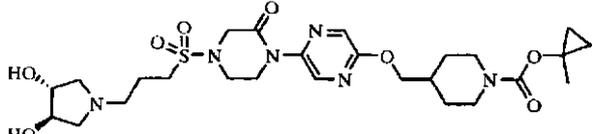
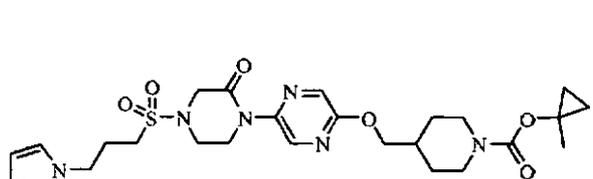
5 Siguiendo un procedimiento similar al usado para preparar **O3** a partir de **O3b** excepto por la sustitución de cloruro de *n*-propilsulfonylo por cloruro de *iso*-propilsulfonylo, se preparó **O5**; RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,65 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 8,02 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 4,21 (m, 2H), 4,18 (d, J = 6,6 Hz, 2H), 4,17 (s, 2H), 4,07 (m, 2H), 3,71 (m, 4H), 3,21 (m, 2H), 2,75 (dd, J = 12,4, 12,3 Hz, 2H), 2,33 (m, 2H), 1,97 (m, 1H), 1,79 (m, 2H), 1,55 (s, 3H), 1,26 (m, 2H), 0,86 (m, 2H), 0,62 (m, 2H); IENEM calc. para C₂₂H₃₃ClN₅O₆S [M+H]⁺ 530,2, encontrado 530,3.

Ejemplo O6: 4-((5-(2-oxo-4-(3-(Pirrolidin-1-il)propilsulfonyl)piperazin-1-il)pirazin-2-iloxi)metil)piperidin-1-carboxilato de 1-metilciclopropilo

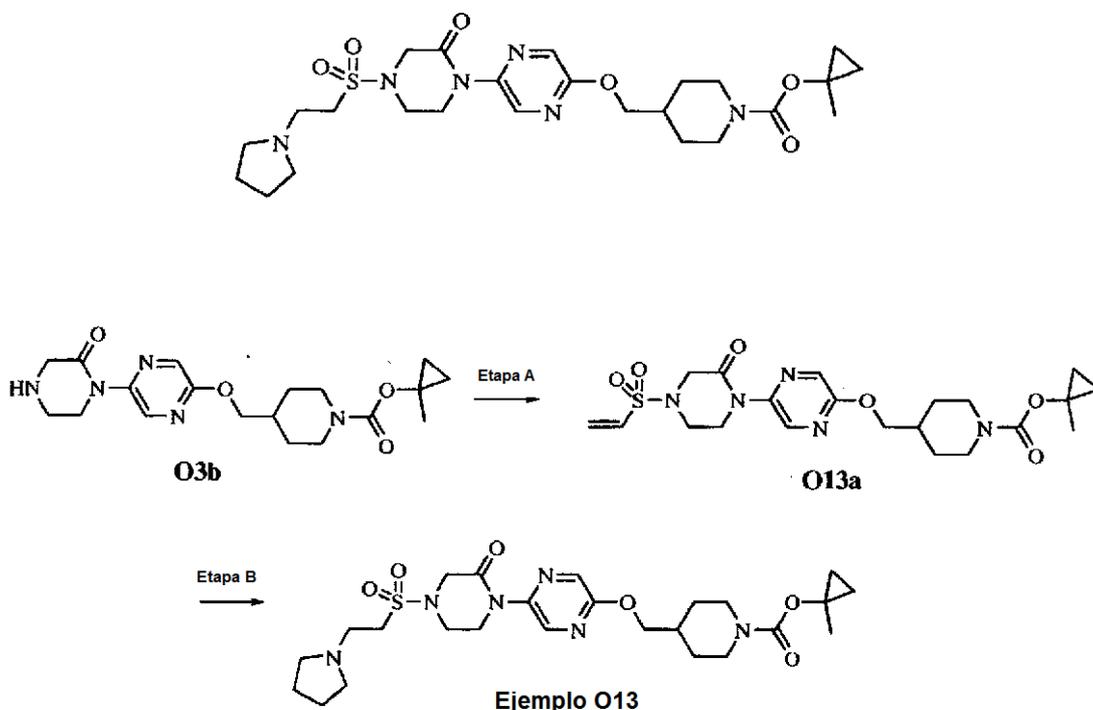
15 Una solución de **O5** (15 mg, 0,03 mmol) en N,N-dimetilformamida (700 µl) se trató con pirrolidina (23 µl, 0,28 mmol) y se sometió a radiación de microondas (200 °C, 5 min). La solución se purificó usando HPLC de fase inversa dirigida por masas para proporcionar **O6**; RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,67 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 8,04 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 4,20 (d, J = 6,8 Hz, 2H), 4,18 (s, 2H), 4,07 (m, 2H), 3,72 (m, 2H), 3,18 (m, 2H), 2,77 (m, 2H), 2,66 (m, 2H), 2,59 (s a, 3H), 2,07 (m, 3H), 1,83 (m, 5H), 1,57 (s, 3H), 1,28 (m, 2H), 0,89 (m, 2H), 0,65 (m, 2H); IENEM *m/z* para (M+H)⁺ C₂₆H₄₁N₆O₆S calc.: 565,3, encontrado: 565,2.

25 Siguiendo un procedimiento similar al usado para la preparación de **O6** a partir de **O5** excepto por la sustitución de la pirrolidina por las aminas adecuadas, se obtuvieron los siguientes ejemplos:

O7		RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ 8,64 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 8,04 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 4,20 (d, J = 6,4 Hz, 2H), 4,18 (s, 2H), 4,07 (m, 2H), 3,72 (m, 4H), 3,32 (m, 8H), 3,15 (m, 2H), 2,77 (m, 2H), 2,46 (m, 4H), 2,02 (m, 4H), 1,80 (m, 2H), 1,56 (s, 3H), 1,29 (m, 2H), 0,87 (m, 2H), 0,64 (m, 2H); IENEM <i>m/z</i> para (M+H) ⁺ C ₂₆ H ₄₁ N ₆ O ₇ S calc.: 581,3, encontrado: 581,2.
O8		RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ 8,49 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 7,86 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 4,03 (d, J = 6,4 Hz, 2H), 4,00 (s, 2H), 3,89 (m, 2H), 3,54 (m, 2H), 2,97 (m, 2H), 2,59 (m, 2H), 2,33 (m, 2H), 2,12 (s, 6H), 1,87 (m, 4H), 1,64 (m, 2H), 1,39 (s, 3H), 1,10 (m, 2H), 0,71 (m, 2H), 0,46 (m, 2H); IENEM <i>m/z</i> para (M+H) ⁺ C ₂₄ H ₃₉ N ₆ O ₆ S calc.: 539,3, encontrado: 539,2.
O9		RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ 8,44 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,81 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 3,98 (d, J = 6,8 Hz, 2H), 3,94 (s, 2H), 3,84 (m, 2H), 3,48 (m, 2H), 2,98 (m, 3H), 2,89 (m, 2H), 2,54 (m, 2H), 2,31 (m, 2H), 1,86 (m, 3H), 1,78 (m, 1H), 1,65 (m, 4H), 1,34 (s, 3H), 1,05 (m, 2H), 0,66 (m, 2H), 0,41 (m, 2H); IENEM <i>m/z</i> para (M+H) ⁺ C ₂₅ H ₃₉ N ₆ O ₆ S calc.: 551,3, encontrado: 551,3.

O10		<p>RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,51 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 7,88 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 4,04 (d, J = 6,4 Hz, 2H), 4,01 (s, 2H), 3,91 (m, 3H), 3,56 (m, 2H), 3,43 (t, J = 12,0 Hz, 4H), 2,97 (m, 2H), 2,56 (m, 4H), 1,84 (m, 1H), 1,78 (m, 2H), 1,66 (m, 2H), 1,41 (s, 3H), 1,13 (m, 2H), 0,73 (m, 2H), 0,48 (m, 2H); IENEM <i>m/z</i> para (M+H)⁺ C₂₅H₃₇F₂N₆O₆S calc.: 587,3, encontrado: 587,2.</p>
O11		<p>RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,57 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 7,95 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 4,12 (d, J = 6,4 Hz, 2H), 4,10 (s, 2H), 4,06 (m, 2H), 3,98 (m, 3H), 3,64 (m, 2H), 3,07 (m, 2H), 2,94 (m, 2H), 2,68 (m, 2H), 2,58 (m, 2H), 2,43 (dd, J = 3,6, 10,4 Hz, 2H), 1,95 (m, 4H), 1,72 (m, 2H), 1,48 (s, 3H), 1,18 (m, 2H), 0,80 (m, 2H), 0,56 (m, 2H); IENEM <i>m/z</i> para (M+H)⁺ C₂₆H₄₁N₆O₈S calc.: 597,3, encontrado: 597,3.</p>
O12		<p>RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,67 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 8,04 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 7,54 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,46 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 6,29 (m, 1H), 4,35 (m, 2H), 4,20 (d, J = 6,4 Hz, 2H), 4,12 (s, 2H), 4,05 (m, 3H), 3,68 (m, 2H), 2,99 (m, 2H), 2,77 (m, 2H), 2,45 (m, 2H), 2,00 (m, 1H), 1,82 (m, 2H), 1,57 (s, 3H), 1,28 (m, 2H), 0,89 (m, 2H), 0,64 (m, 2H); IENEM <i>m/z</i> para (M+H)⁺ C₂₅H₃₆N₇O₆S calc.: 562,2, encontrado: 562,3.</p>

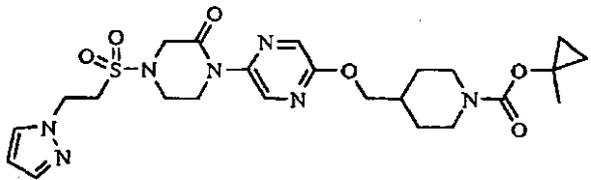
Ejemplo O13: 4-((5-(2-Oxo-4-(2-(pirrolidin-1-il)etil)sulfonyl)piperazin-1-il)pirazin-2-iloxi)metil)piperidin-1-carboxilato de 1-metilciclopropilo



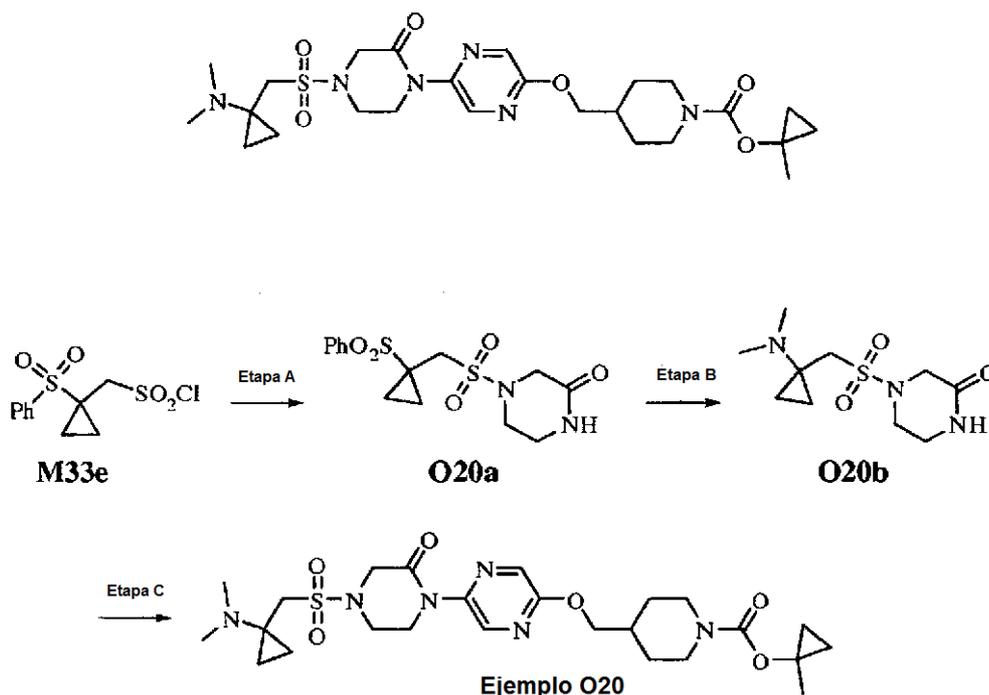
5

10

Etapa A: Una solución de **O3b** (600 mg, 1,51 mmol) en diclorometano (10 ml) se trató con N,N-diisopropiletilamina (521 µl, 3,02 mmol) y cloruro de 2-cloroetanosulfonylo (173 µl, 1,66 mmol) y se agitó durante 2 horas. Después, la mezcla de reacción se cargó directamente en una columna de gel de sílice y se eluyó con un gradiente lineal de acetato de etilo del 0 al 100 % para proporcionar **O13a**; IENEM *m/z* para (M+H)⁺ C₂₁H₃₀N₅O₆S calc.: 480,2, encontrado:

O19		<p>RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,55 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 7,94 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 7,48 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,41 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 6,19 (m, 1H), 4,52 (m, 2H), 4,11 (d, J = 6,4 Hz, 2H), 3,87 (s, 2H), 3,85 (m, 2H), 3,65 (m, 2H), 3,40 (m, 2H), 2,68 (m, 2H), 1,91 (m, 1H), 1,72 (m, 2H), 1,48 (s, 3H), 1,18 (m, 2H), 0,80 (m, 2H), 0,56 (m, 2H); IENEM <i>m/z</i> para (M+H)⁺ C₂₄H₃₄N₇O₆S calc.: 548,2, encontrado: 548,2.</p>
-----	---	---

Ejemplo O20: 4-((5-(4-((1-(Dimetilamino)ciclopropil)metilsulfonil)-2-oxopiperazin-1-il)pirazin-2-iloxi)metil)piperidin-1-carboxilato de 1-metilciclopropilo.



5

Etapa A: Una solución de piperazin-2-ona (36,5 mg, 3,7 mmol) en diclorometano (10 ml) se trató con trietilamina (74 mg, 0,73 mmol) seguido de **M33e** (108 mg, 3,7 mmol) y se agitó durante una noche. El disolvente se retiró y el residuo se disolvió en dimetilformamida, se filtró y se purificó por HPLC de fase inversa accionada por masas para proporcionar **O20a**; IENEM *m/z* para (M+H)⁺ C₁₄H₁₉N₂O₅S₂ calc.: 359,1, encontrado: 359,0.

10

Etapa B: Una solución de **O20a** (71,7 mg, 0,20 mmol) en dimetilamina 2 M en una solución de tetrahidrofurano (6 ml, 12 mmol) se trató con *tert*-butóxido potásico (34 mg, 0,30 mmol) y se agitó durante 1 a temperatura ambiente. El disolvente se retiró y el residuo se disolvió en dimetilformamida, se filtró y se purificó por HPLC de fase inversa accionada por masas para proporcionar **O20a**; IENEM *m/z* para (M+H)⁺ C₁₀H₂₀N₃O₃S calc.: 262,1, encontrado: 262,1.

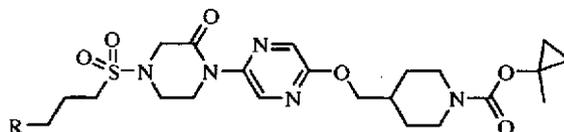
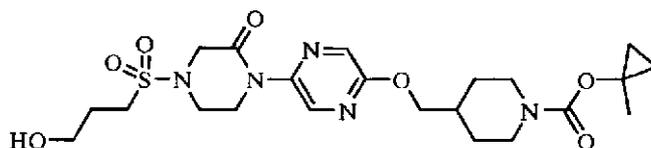
15

Etapa C: Siguiendo un procedimiento similar al usado para preparar **O3a** a partir de **M1a** excepto por la sustitución de 3-oxopiperazin-1-carboxilato de bencilo por **O20b**, se preparó **O20**; RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,65 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 8,02 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 4,25 (m, 2H), 4,19 (d, J = 6,5 Hz, 2H), 4,17 (s, 2H), 4,04 (m, 2H), 3,70 (m, 2H), 3,16 (s, 2H), 2,75 (dd, J = 15,2, 13,8 Hz, 2H), 2,29 (s, 6H), 1,98 (m, 1H), 1,80 (m, 2H), 1,55 (s, 3H), 1,27 (m, 2H), 0,88 (m, 6H), 0,62 (m, 2H); IENEM calc. para C₂₅H₃₉N₆O₆S [M+H]⁺ 551,3, encontrado 551,4.

20

Ejemplo O21: 4-((5-(4-(3-Hidroxiopropilsulfonil)-2-oxopiperazin-1-il)pirazin-2-iloxi)metil)piperidin-1-carboxilato de 1-metilciclopropilo.

25

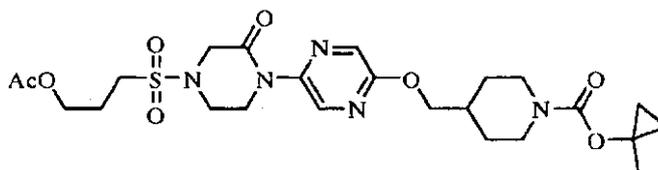


Etapa A $\left\{ \begin{array}{l} \mathbf{O5}: R=\text{Cl} \\ \mathbf{O21a}: R=\text{OCHO} \end{array} \right.$
 Etapa B $\left\{ \begin{array}{l} \mathbf{Ejemplo O21}: R=\text{OH} \end{array} \right.$

Etapa A: Una solución de **O5** (2,76 g, 5,2 mmol), NaI (790 mg, 5,3 mmol) y formiato sódico (1,06 g, 15,6 mmol) en dimetilformamida (30 ml) se calentó a 120 °C durante 2 horas. La mezcla se diluyó con agua, se extrajo con acetato de etilo (2 x) y los extractos orgánicos se lavaron con agua y salmuera, se secaron (MgSO_4), se filtraron y se concentraron para proporcionar **O21a** en bruto, que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional; IENEM m/z para $(\text{M}+\text{H})^+$ $\text{C}_{23}\text{H}_{34}\text{N}_5\text{O}_8\text{S}$ calc.: 540,2, encontrado: 540,2.

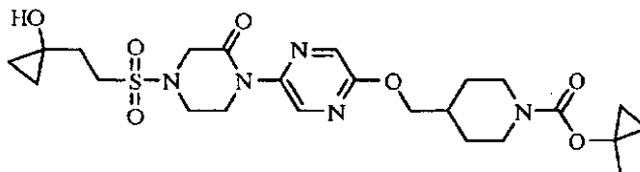
Etapa B: Una solución de **O21a** (material en bruto de la última etapa) en una mezcla 1:1 de metanol y agua (40 ml) se trató con hidrogenocarbonato sódico (2,2 g, 26,0 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla se extrajo con acetato de etilo y los extractos orgánicos se lavaron con salmuera, se secaron (MgSO_4), se filtró y se concentró. El residuo se purificó sobre gel de sílice usando metanol del 0 al 10 % en diclorometano para proporcionar **O21**; RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 8,66 (d, $J = 1,4$ Hz, 1H), 8,04 (d, $J = 1,4$ Hz, 1H), 4,20 (m, 4H), 4,08 (m, 2H), 3,82 (m, 2H), 3,74 (m, 2H), 3,22 (m, 2H), 2,77 (m, 2H), 2,12 (m, 2H), 2,00 (m, 1H), 1,83 (m, 2H), 1,74 (t, $J = 4,8$ Hz, 1H), 1,60 (s, 2H), 1,57 (s, 3H), 1,28 (m, 2H), 0,89 (m, 2H), 0,65 (m, 2H); IENEM m/z para $(\text{M}+\text{H})^+$ $\text{C}_{22}\text{H}_{34}\text{N}_5\text{O}_7\text{S}$ calc.: 512,2, encontrado: 512,2.

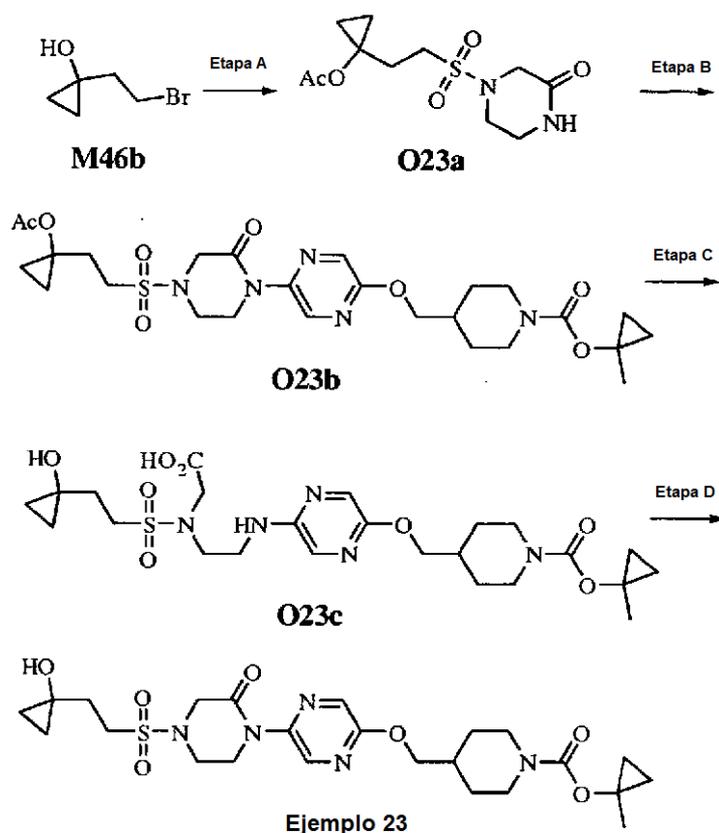
Ejemplo O22: 4-((5-(4-(3-Acetoxipropilsulfonil)-2-oxopiperazin-1-il)pirazin-2-iloxi)metil)piperidin-1-carboxilato de 1-metilciclopropilo.



Siguiendo un procedimiento similar al usado para preparar **M19** a partir de **M5** excepto por la sustitución de **M5** por **O5**, se preparó **O22**; RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 8,65 (d, $J = 1,4$ Hz, 1H), 8,02 (d, $J = 1,4$ Hz, 1H), 4,19 (m, 8H), 4,06 (m, 2H), 3,72 (m, 2H), 3,12 (m, 2H), 2,75 (dd, $J = 12,4, 12,4$ Hz, 2H), 2,15-2,22 (m, 2H), 2,08 (s, 3H), 1,98 (m, 1H), 1,79 (m, 2H), 1,55 (s, 3H), 1,27 (m, 2H), 0,86 (m, 2H), 0,62 (m, 2H); IENEM calc. para $\text{C}_{24}\text{H}_{36}\text{N}_5\text{O}_8\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 554,2, encontrado 554,2.

Ejemplo O23: 4-((5-(4-(2-(1-Hidroxiciclopropil)etilsulfonil)-2-oxopiperazin-1-il)pirazin-2-iloxi)metil)piperidin-1-carboxilato de 1-metilciclopropilo.





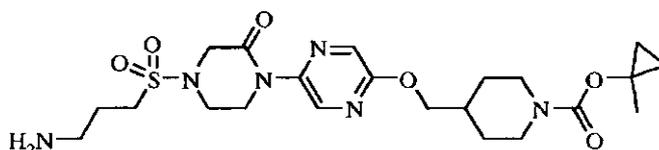
Etapa A: Siguiendo un procedimiento similar al usado para preparar **M46** a partir de **M46b** excepto por la sustitución de **M1c** por piperazin-2-ona y purificando por HPLC, se preparó **O23a**; IENEM calc. para $C_{11}H_{19}N_2O_5S$ $[M+H]^+$ 291,1, encontrado 291,1.

Etapa B: Siguiendo un procedimiento similar al usado para preparar **O3a** a partir de **M1a** excepto por la sustitución de 3-oxopiperazin-1-carboxilato de bencilo por **O23b**, se preparó **O23b**; IENEM calc. para $C_{26}H_{38}N_5O_8S$ $[M+H]^+$ 580,2, encontrado 580,3.

Etapa C: Una solución de **O23b** (37,4 mg, 0,65 mmol) en metanol (1 ml) y agua (0,1 ml) se trató con LiOH (5,7 mg, 0,1 mmol) y se agitó durante una noche. Después, la reacción se purificó directamente por HPLC de fase inversa accionada por masas para proporcionar **O23c**. IENEM calc. para $C_{24}H_{38}N_5O_8S$ $[M+H]^+$ 556,2, encontrado 556,2.

Etapa D: Una solución de **O23c** (20 mg, 0,036 mmol) en diclorometano (1 ml) se trató con HATU (13,7 mg, 0,036 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (4,6 ml; 0,036 mmol) y se agitó durante una noche. El disolvente se retiró y el residuo se disolvió en metanol y se purificó por HPLC de fase inversa accionada por masas. RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,64 (d, $J = 1,4$ Hz, 1H), 8,02 (d, $J = 1,4$ Hz, 1H), 4,25 (m, 2H), 4,20 (s, 2H), 4,18 (s, 2H), 4,06 (m, 2H), 3,73 (m, 2H), 3,33 (ddd, $J = 7,7, 5,3, 5,3$ Hz, 2H), 2,74 (dd, $J = 12,3, 12,1$ Hz, 2H), 2,27 (s, 1H), 2,07 (ddd, $J = 7,7, 5,2, 5,2$ Hz, 2H), 1,98 (m, 1H), 1,80 (m, 2H), 1,55 (s, 3H), 1,26 (m, 2H), 0,86 (m, 4H), 0,62 (m, 2H), 0,57 (m, 2H); IENEM calc. para $C_{24}H_{36}N_5O_7S$ $[M+H]^+$ 538,2, encontrado 538,8.

Ejemplo O24: 4-((5-(4-(3-Aminopropilsulfonil)-2-oxopiperazin-1-il)pirazin-2-iloxi)metil)piperidin-1-carboxilato de 1-metilciclopropilo.

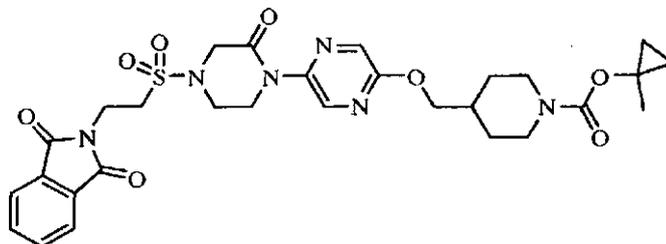


Siguiendo un procedimiento similar al usado para preparar **M18** a partir de **M6** excepto por la sustitución de **M6** por **O5**, se preparó **O23b**; RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,45 (d, $J = 1,4$ Hz, 1H), 7,82 (d, $J = 1,4$ Hz, 1H), 3,99 (d, $J = 6,8$ Hz, 2H), 3,97 (s, 2H), 3,86 (m, 2H), 3,51 (m, 2H), 2,96 (m, 2H), 2,68 (t, $J = 6,8$ Hz, 2H), 2,55 (m, 2H), 1,78 (m, 3H), 1,60 (m, 2H), 1,35 (s, 3H), 1,18 (s a, 2H), 1,06 (m, 2H), 0,67 (m, 2H), 0,42 (m, 2H); IENEM m/z para $(M+H)^+$ $C_{22}H_{35}N_6O_6S$ calc.:

511,2, encontrado: 511,2.

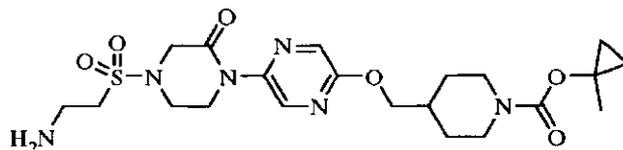
Ejemplo O25: 4-((5-(4-(2-(1,3-Dioxoisindolin-2-il)etilsulfonil)-2-oxopiperazin-1-il)pirazin-2-iloxi)metil)-piperidin-1-carboxilato de 1-metilciclopropilo.

5



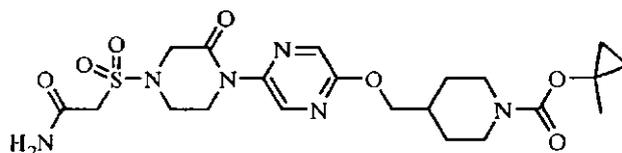
10 Siguiendo un procedimiento similar al usado para preparar **O3** a partir de **O3b** excepto por la sustitución de cloruro de *n*-propanosulfonilo por cloruro de 2-(1,3-dioxoisindolin-2-il)etanosulfonilo, se preparó **O25**; RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,58 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 7,94 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 7,80 (m, 2H), 7,67 (m, 2H), 4,10 (s, 7H), 3,99 (m, 2H), 3,67 (m, 2H), 3,40 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 2,68 (m, 2H), 1,94 (m, 1H), 1,73 (m, 2H), 1,50 (s, 3H), 1,20 (m, 2H), 0,80 (m, 2H), 0,55 (m, 2H); IENEM *m/z* para (M+H)⁺ C₂₉H₃₅N₆O₈S calc.: 627,2, encontrado: 627,2.

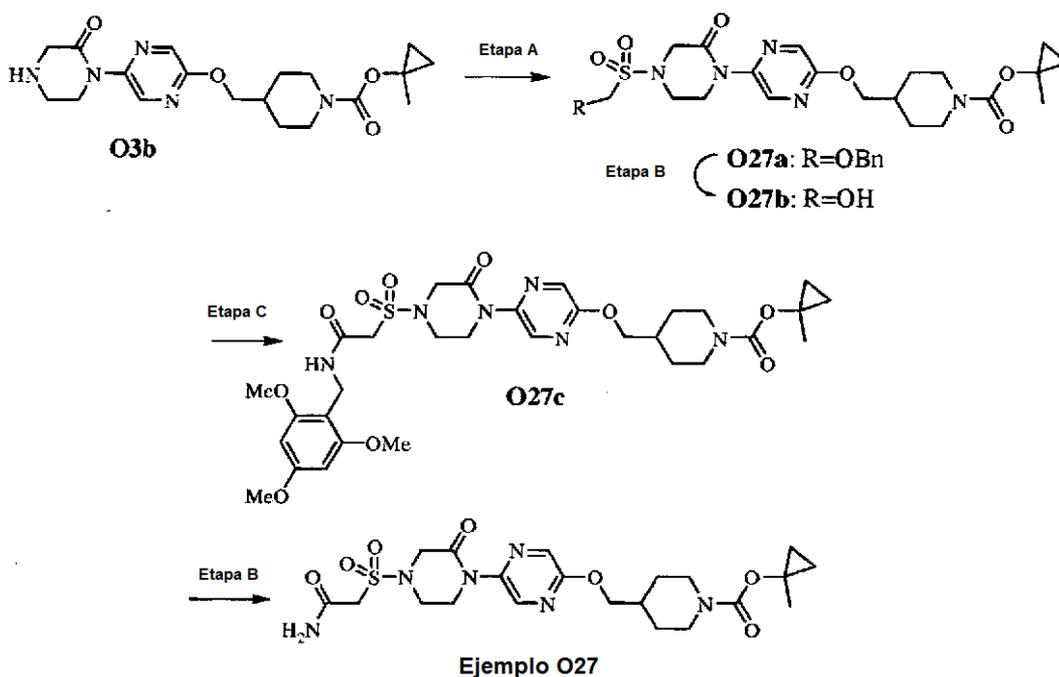
15 **Ejemplo O26:** 4-((5-(4-(2-Aminoetilsulfonil)-2-oxopiperazin-1-il)pirazin-2-iloxi)metil)piperidin-1-carboxilato de 1-metilciclopropilo.



20 Una solución de **O25** (15 mg, 0,02 mmol) en etanol (2 ml) se trató con hidrazina (8 μl, 0,24 mmol) y se agitó durante 1 hora. La solución se concentró y se purificó usando HPLC de fase inversa accionada por masas para proporcionar **O13**; RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,51 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 7,88 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 4,05 (m, 4H), 3,92 (m, 2H), 3,58 (m, 2H), 3,10 (m, 2H), 3,03 (m, 2H), 2,61 (m, 2H), 1,85 (m, 1H), 1,66 (m, 2H), 1,41 (s, 3H), 1,13 (m, 2H), 0,73 (m, 2H), 0,49 (m, 2H); IENEM *m/z* para (M+H)⁺ C₂₁H₃₃N₆O₆S calc.: 497,2, encontrado: 497,2.

25 **Ejemplo O27:** 4-((5-(4-(2-Amino-2-oxoetilsulfonil)-2-oxopiperazin-1-il)pirazin-2-iloxi)metil)piperidin-1-carboxilato de 1-metilciclopropilo.





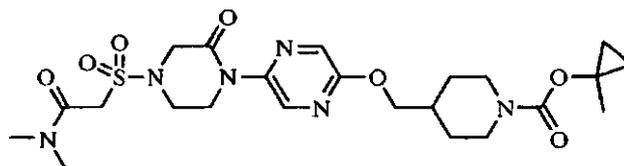
Etapa A: Siguiendo un procedimiento similar al usado para preparar O3 a partir de O3b excepto por la sustitución de cloruro de *n*-propanosulfonilo por 2-(clorosulfonil)acetato de bencilo, se preparó O27a; IENEM m/z para $(M+H)^+$ $C_{28}H_{36}N_5O_8S$ calc.: 602,2, encontrado: 602,1.

Etapa B: Siguiendo un procedimiento similar al usado para preparar M48 a partir de M48e, se preparó O27b; RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,37 (d, $J = 1,2$ Hz, 1H), 7,80 (d, $J = 1,2$ Hz, 1H), 4,11 (s, 2H), 3,96 (m, 3H), 3,84 (m, 5H), 3,59 (m, 2H), 2,53 (m, 2H), 1,76 (m, 1H), 1,57 (m, 2H), 1,32 (s, 3H), 1,05 (m, 2H), 0,64 (m, 2H), 0,40 (m, 2H); IENEM m/z para $(M+H)^+$ $C_{21}H_{30}N_5O_8S$ calc.: 512,2, encontrado: 512,1.

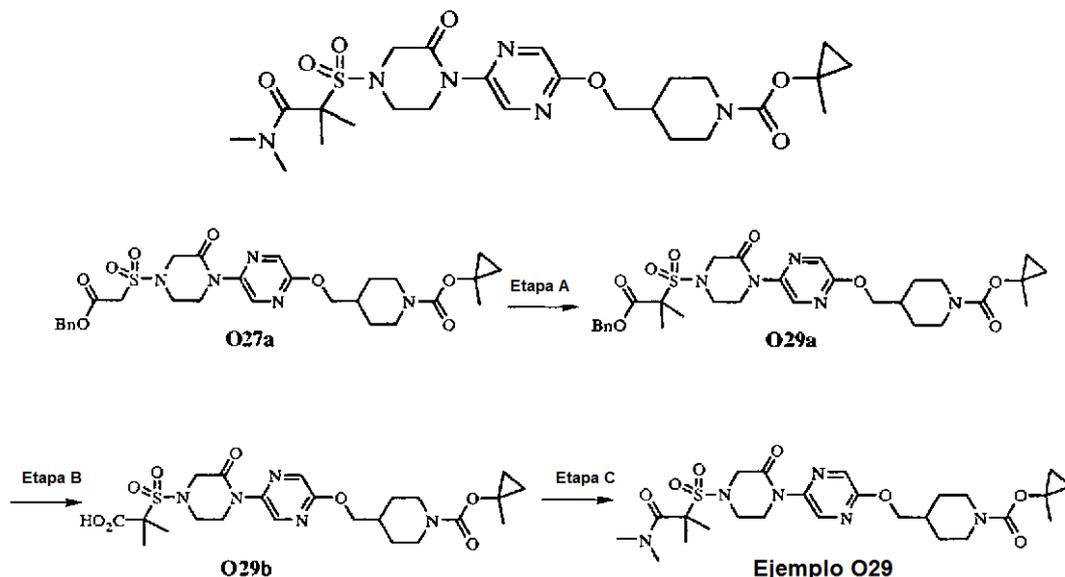
Etapa C: Una solución de O27b (60 mg, 0,12 mmol), HATU (89 mg, 0,23 mmol) y 2,4,6-trimetoxibencilamina-HCl (33 mg, 0,14 mmol) en diclorometano (10 ml) se trató con diisopropiletilamina (61 μ l, 0,35 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 14 horas. La mezcla se diluyó con agua y se extrajo con diclorometano. Los extractos orgánicos se secaron, se filtraron, y se concentraron para proporcionar O27c, que se usó sin purificación adicional. IENEM m/z para $(M+H)^+$ $C_{31}H_{43}N_6O_{10}S$ calc.: 691,3, encontrado: 691,2.

Etapa B: Una solución de O27c (0,12 mmol) en diclorometano (2 ml) se trató con TFA (1 ml) y se maduró durante 1 hora temperatura ambiente. El residuo se concentró y se purificó usando HPLC de fase inversa accionada por masas para proporcionar O27; RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,59 (d, $J = 1,6$ Hz, 1H), 7,95 (d, $J = 1,6$ Hz, 1H), 4,19 (s, 2H), 4,12 (d, $J = 6,4$ Hz, 2H), 3,99 (m, 2H), 3,90 (s, 2H), 3,72 (m, 2H), 2,68 (m, 3H), 1,89 (m, 1H), 1,72 (m, 2H), 1,48 (s, 3H), 1,13 (m, 2H), 0,80 (m, 2H), 0,55 (m, 2H); IENEM m/z para $(M+H)^+$ $C_{21}H_{31}N_6O_7S$ calc.: 511,2, encontrado: 511,2.

Ejemplo **O28:**
4-((5-(4-(2-(Dimetilamino)-2-oxoetilsulfonil)-2-oxopiperazin-1-il)pirazin-2-iloxi)metil)piperidin-1-carboxilato de 1-metilciclopropilo.



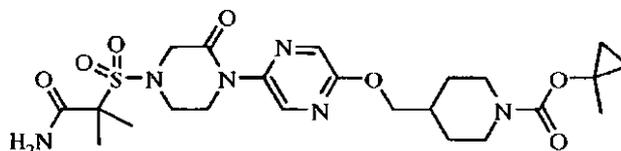
Siguiendo un procedimiento similar al usado para preparar O27c a partir de O27b excepto por la sustitución de 2,4,6-trimetoxibencilamina-HCl por dimetilamina-HCl, se preparó O28; RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,67 (d, $J = 1,6$ Hz, 1H), 8,03 (d, $J = 1,6$ Hz, 1H), 4,28 (s, 2H), 4,19 (m, 4H), 4,06 (m, 2H), 3,82 (s, 2H), 3,23 (s, 3H), 3,04 (s, 3H), 2,77 (m, 2H), 2,00 (m, 1H), 1,81 (m, 2H), 1,57 (s, 3H), 1,28 (m, 2H), 0,88 (m, 2H), 0,64 (m, 2H); IENEM m/z para $(M+H)^+$ $C_{23}H_{35}N_6O_7S$ calc.: 539,2, encontrado: 539,2.

Ejemplo O29: 4-((5-(4-(1-(Dimetilamino)-2-metil-1-oxopropan-2-ilsulfonil)-2-oxopiperazin-1-il)pirazin-2-iloxi)metil)piperidin-1-carboxilato de 1-metilciclopropilo.

Etapa A: Una solución de **O27a** (200 mg, 0,33 mmol) en dimetilformamida (5 ml) se trató con carbonato potásico (138 mg, 1,0 mmol) y yodometano (63 μ l, 1,0 mmol) y se calentó a 70 °C durante 1 hora. La mezcla se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró para proporcionar **O29a**; IENEM *m/z* para (M+H)⁺ C₃₀H₄₀N₅O₈S calc.: 630,3, encontrado: 630,3.

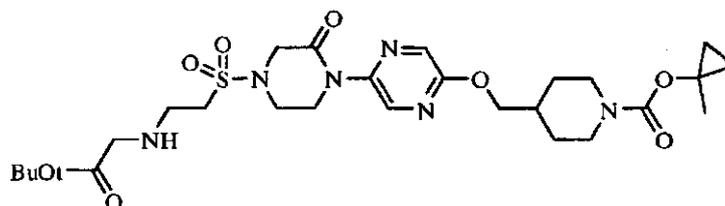
Etapa B: Una solución de **O29a** (material en bruto de la **Etapa A**) y formiato de amonio (~1 mmol) en metanol (5 ml) se trató con Pd/C (húmedo, 10 %) y se calentó a 80 °C durante 1 hora. La mezcla se enfrió, se filtraron, y el filtrado se lavó con agua y acetato de etilo. Las fases se separaron y la fase orgánica se lavó con HCl 1 N y salmuera, después se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó usando HPLC de fase inversa accionada por masas para proporcionar **O29b**; RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,61 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 8,05 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 4,43 (s, 2H), 4,21 (d, J = 6,4 Hz, 2H), 4,05 (m, 2H), 3,87 (s a, 2H), 2,78 (m, 2H), 2,03 (m, 1H), 1,82 (s, 6H), 1,57 (s, 3H), 1,28 (m, 2H), 0,89 (m, 2H), 0,65 (m, 2H); IENEM *m/z* para (M+H)⁺ C₂₃H₃₄N₅O₈S calc.: 540,2, encontrado: 540,1.

Etapa C: Siguiendo un procedimiento similar al usado para preparar **O27c** a partir de **O27b** excepto por la sustitución de 2,4,6-trimetoxibencilamina-HCl por dimetilamina-HCl y **O27c** por **O29b**, se preparó **O29**; RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,51 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 7,87 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 4,14 (s, 2H), 4,04 (d, J = 6,4 Hz, 2H), 3,88 (m, 2H), 3,66 (s, 2H), 2,60 (m, 2H), 1,84 (m, 1H), 1,65 (m, 2H), 1,54 (s, 6H), 1,41 (s, 6H), 1,11 (m, 2H), 0,73 (m, 2H), 0,48 (m, 2H); IENEM *m/z* para (M+H)⁺ C₂₅H₃₉N₆O₇S calc.: 567,3, encontrado: 567,2.

Ejemplo O30: 4-((5-(4-(1-Amino-2-metil-1-oxopropan-2-ilsulfonil)-2-oxopiperazin-1-il)pirazin-2-iloxi)metil)piperidin-1-carboxilato de 1-metilciclopropilo.

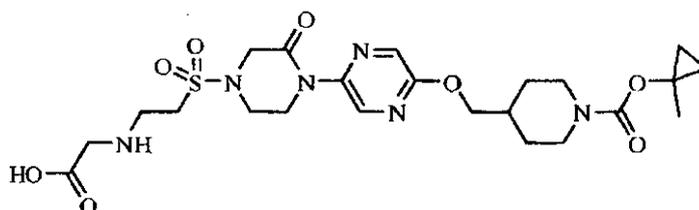
Siguiendo un procedimiento similar al usado para preparar **O27** a partir de **O27b** excepto por la sustitución de **O27b** por **O29b**, se preparó **O30**; RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,66 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 8,03 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 4,23 (s, 2H), 4,20 (d, J = 6,4 Hz, 2H), 4,02 (m, 2H), 3,78 (s, 2H), 2,77 (m, 2H), 2,00 (m, 1H), 1,81 (s, 6H), 1,57 (s, 3H), 1,27 (m, 2H), 0,89 (m, 2H), 0,64 (m, 2H); IENEM *m/z* para (M+H)⁺ C₂₃H₃₅N₆O₇S calc.: 539,2, encontrado: 539,2.

Ejemplo O31: 4-((5-(4-(2-(2-terc-Butoxi-2-oxoetilamino)etilsulfonil)-2-oxopiperazin-1-il)pirazin-2-iloxi)metil)piperidin-1-carboxilato de 1-metilciclopropilo.



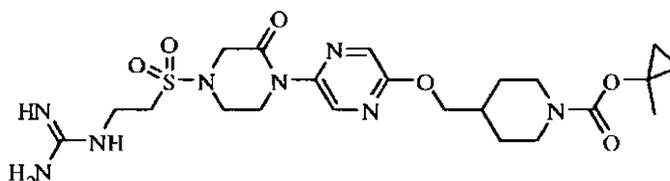
Una solución de **O13a** (50 mg, 0,10 mmol), *t*-butilglicina-HCl (105 mg, 0,62 mmol) y diisopropiletilamina (108 μ l, 0,62 mmol) en metanol (2 ml) y dimetilformamida (2 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 14 horas. La mezcla se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. Los extractos orgánicos se lavaron con agua y después con salmuera, se secaron sobre MgSO₄, y se filtraron. El residuo se concentró y se purificó usando HPLC de fase inversa accionada por masas para proporcionar **O31**; RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,66 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 8,04 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 4,20 (s, 4H), 4,07 (m, 2H), 3,76 (m, 2H), 3,48 (s, 2H), 3,40 (m, 2H), 3,28 (m, 2H), 2,77 (m, 2H), 2,00 (m, 1H), 1,82 (m, 2H), 1,57 (s, 3H), 1,49 (s, 9H), 1,28 (m, 2H), 0,89 (m, 2H), 0,64 (m, 2H); IENEM *m/z* para (M+H)⁺ C₂₇H₄₃N₆O₈S calc.: 611,3, encontrado: 611,2.

Ejemplo O31: **Ácido 2-(2-(4-(5-((1-(1-metilciclopropoxi)carbonil)piperidin-4-il)metoxi)pirazin-2-il)-3-oxopiperazin-1-ilsulfonil)etilamino)acético.**



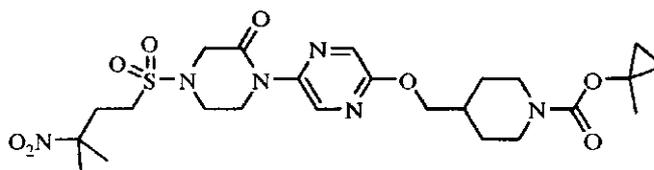
Una solución de **O31** (31 mg, 0,05 mmol) en diclorometano (1 ml) se trató con HCl (1 ml de **4N** en dioxano) y se maduró durante 2 horas a temperatura ambiente. La mezcla se concentró y se purificó usando HPLC de fase inversa accionada por masas para proporcionar **O32**; RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,51 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 7,90 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 4,01 (m, 4H), 3,88 (m, 2H), 3,46 (m, 8H), 2,69 (m, 2H), 1,88 (m, 1H), 1,69 (m, 2H), 1,47 (s, 3H), 1,18 (m, 2H), 0,80 (m, 2H), 0,55 (m, 2H); IENEM *m/z* para (M+H)⁺ C₂₃H₃₅N₆O₈S calc.: 555,2, encontrado: 555,1.

Ejemplo O33: **4-((5-(4-(2-Guanidinoetilsulfonil)-2-oxopiperazin-1-il)pirazin-2-iloxi)metil)piperidin-1-carboxilato de 1-metilciclopropilo.**



Una solución de **O26** (22 mg, 0,044 mmol) y nitrato de 3,5-dimetoxipirazol-1-carboxamida (13 mg, 0,066 mmol) en dimetilformamida (3 ml) se trató con diisopropiletilamina (23 μ l, 0,13 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 14 horas. La mezcla se diluyó con hidrogenocarbonato sódico y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró, se concentró y se purificó usando una HPLC de fase inversa accionada por masas para proporcionar **O33**; RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,48 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 7,93 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 4,11 (m, 4H), 4,06 (m, 2H), 3,92 (m, 2H), 3,62 (m, 3H), 2,68 (m, 2H), 1,80 (m, 1H), 1,72 (m, 2H), 1,18 (m, 3H), 0,80 (m, 2H), 0,56 (m, 2H); IENEM *m/z* para (M+H)⁺ C₂₂H₃₅N₈O₆S calc.: 539,2, encontrado: 539,2.

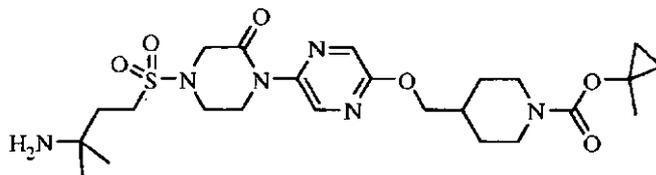
Ejemplo O34: **4-((5-(4-(3-Metil-3-nitrobutilsulfonil)-2-oxopiperazin-1-il)pirazin-2-iloxi)metil)piperidin-1-carboxilato de 1-metilciclopropilo.**



Una solución de **O13a** (62 mg, 0,13 mmol) y 2-nitropropano (116 μ l, 1,29 mmol) en metanol (0,5 ml) y tetrahidrofurano (1 ml) se trató con 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (154 μ l, 1,03 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 14 horas. La mezcla se diluyó con agua, se extrajo con acetato de etilo, y se lavó con salmuera. La fase orgánica se secó (MgSO₄), se filtró, se concentró y se purificó usando acetato de etilo del 0 al 100% en diclorometano para proporcionar **O34**; RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,59 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 7,95 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 4,11 (m, 4H), 4,00 (m, 2H), 3,65 (m, 2H), 2,99 (m, 2H), 2,68 (m, 2H), 2,35 (m, 2H), 1,92 (m, 1H), 1,72 (m, 2H), 1,59 (s, 6H), 1,48 (s, 3H), 1,18

(m, 2H), 0,80 (m, 2H), 0,56 (m, 2H); IENEM m/z para $(M+H)^+$ $C_{24}H_{37}N_6O_8S$ calc.: 569,2, encontrado: 569,2.

Ejemplo O35: 4-((5-(4-(3-Amino-3-metilbutilsulfonil)-2-oxopiperazin-1-il)pirazin-2-iloxi)metil)piperidin-1-carboxilato de 1-metilciclopropilo.



5

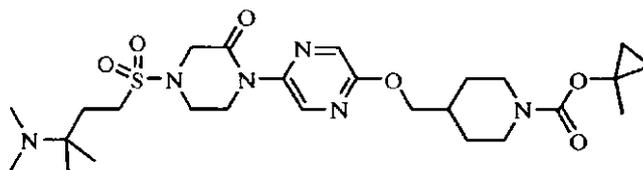
Una solución de **O34** (105 mg, 0,18 mmol) en una mezcla metanol (5 ml) y tetrahidrofurano (4 ml) se trató con $NiCl_2$ (72 mg, 0,55 mmol), seguido de borohidruro sódico (21 mg, 0,55 mmol) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla se diluyó con acetato de etilo y se filtró, después se lavó con hidrogenocarbonato sódico acuoso saturado y salmuera. La fase orgánica se secó ($MgSO_4$), se filtró, se concentró y se purificó usando una HPLC de fase inversa accionada por masas para proporcionar **O35**; RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,63 (d, $J = 1,2$ Hz, 1H), 8,04 (d, $J = 1,2$ Hz, 1H), 4,20 (d, $J = 6,4$ Hz, 2H), 4,18 (s, 2H), 4,05 (m, 2H), 3,74 (m, 2H), 3,27 (m, 2H), 2,75 (m, 2H), 2,00 (m, 3H), 1,80 (m, 2H), 1,56 (s, 3H), 1,35 (m, 2H), 1,29 (s, 6H), 0,88 (m, 2H), 0,64 (m, 2H); IENEM m/z para $(M+H)^+$ $C_{24}H_{39}N_6O_6S$ calc.: 539,3, encontrado: 539,2.

10

15

Ejemplo O36:

4-((5-(4-(3-(Dimetilamino)-3-metilbutilsulfonil)-2-oxopiperazin-1-il)pirazin-2-iloxi)metil)piperidin-1-carboxilato de 1-metilciclopropilo.



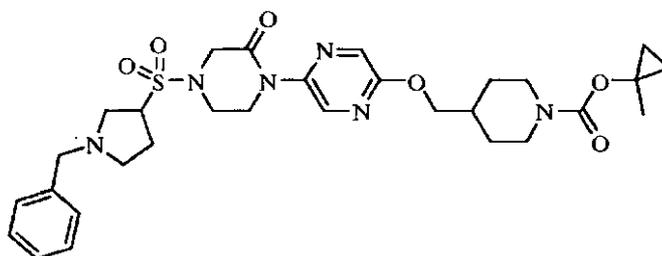
20

Una solución de **O35** (56 mg, 0,10 mmol) en dimetilformamida (2 ml) se trató con K_2CO_3 (43 mg, 0,31 mmol) y yodometano (13 μ l, 0,21 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla se diluyó con agua, se extrajo con acetato de etilo, y se lavó con agua y salmuera. Los extractos orgánicos se secaron ($MgSO_4$), se filtraron, se concentraron y se purificaron usando una HPLC de fase inversa accionada por masas para proporcionar **O36**; RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,66 (d, $J = 1,2$ Hz, 1H), 8,04 (d, $J = 1,2$ Hz, 1H), 4,20 (d, $J = 6,4$ Hz, 2H), 4,18 (s, 2H), 4,07 (m, 2H), 3,72 (m, 2H), 3,21 (m, 2H), 2,77 (m, 2H), 2,35 (s, 4H), 2,02 (m, 3H), 1,82 (m, 2H), 1,57 (s, 3H), 1,29 (m, 2H), 1,15 (s, 6H), 0,88 (m, 2H), 0,64 (m, 2H); IENEM m/z para $(M+H)^+$ $C_{26}H_{43}N_6O_6S$ calc.: 567,3, encontrado: 567,2.

25

Ejemplo O37:

4-((5-(4-(1-Bencilpirrolidin-3-ilsulfonil)-2-oxopiperazin-1-il)pirazin-2-iloxi)metil)piperidin-1-carboxilato de 1-metilciclopropilo.

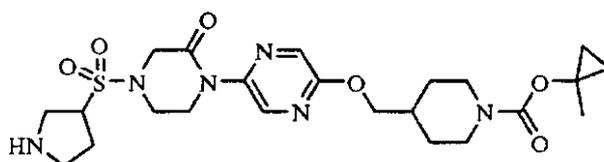


30

Una solución de **O13a** (96 mg, 0,20 mmol) y N-trimetilsilil-N-cianometilbencilamina (104 μ l, 0,42 mmol) en acetonitrilo (5 ml) se trató con **Agf** (54 mg, 0,42 mmol) y se calentó a 75 °C durante 4 horas. La mezcla se filtró, se lavó con acetato de etilo, se concentró y se purificó usando acetato de etilo del 0 al 100 % en hexano para proporcionar **O37**; IENEM m/z para $(M+H)^+$ $C_{30}H_{41}N_6O_6S$ calc.: 613,3, encontrado: 613,2.

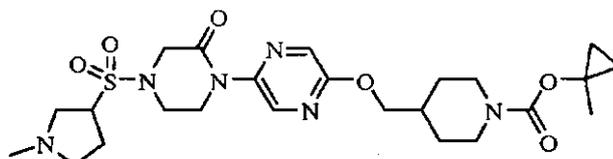
35

Ejemplo O38: 4-((5-(2-oxo-4-(pirrolidin-3-ilsulfonil)piperazin-1-il)pirazin-2-iloxi)metil)piperidin-1-carboxilato de 1-metilciclopropilo.



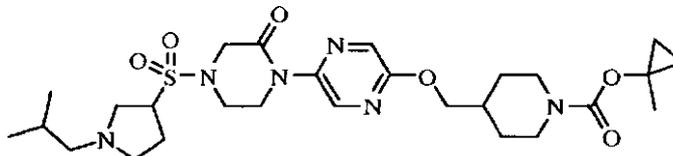
Una solución de **O37** (45 mg) en EtOH (5 ml) se hidrogenó en un dispositivo H-cube® (Pd/C, 5 MPa (50 bar) H₂, 70 °C, 1 ml/min). El residuo se concentró para proporcionar **O38**. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,58 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 7,95 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 4,11 (m, 4H), 3,98 (m, 2H), 3,68 (m, 2H), 3,50 (m, 1H), 3,40 (dd, J = 4,0, 13,2 Hz, 1H), 3,13 (m, 2H), 2,83 (m, 1H), 2,68 (m, 2H), 2,10 (m, 2H), 1,89 (m, 1H), 1,73 (m, 5H), 1,48 (s, 3H), 1,18 (m, 2H), 0,80 (m, 2H), 0,56 (m, 2H); IENEM *m/z* para (M+H)⁺ C₂₃H₃₅N₆O₆S calc.: 523,2, encontrado: 523,2.

Ejemplo O39: 4-((5-(4-(1-Metilpirrolidin-3-ilsulfonil)-2-oxopiperazin-1-il)pirazin-2-iloxi)metil)piperidin-1-carboxilato de 1-metilciclopropilo.



Una solución de **O38** (24 mg, 0,05 mmol) y paraformaldehído (~0,25 mmol) en 1,2-dicloroetano (5 ml) se trató con ácido acético (50 µl) y se calentó a 80 °C durante 1 hora. Se añadió NaBH(OAc)₃ (20 mg, 0,09 mmol) y la mezcla se agitó a 80 °C durante 2 horas más. La mezcla se enfrió, se diluyó con hidrogenocarbonato sódico acuoso saturado, y se extrajo con diclorometano (2 x). Las fases se secan sobre MgSO₄, se filtraron, se concentraron, y se purificaron usando una HPLC de fase inversa accionada por masas para proporcionar **O39**; RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,57 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 7,95 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 4,17 (d, J = 7,2 Hz, 2H), 4,12 (d, J = 6,4 Hz, 2H), 3,71 (m, 3H), 2,86 (m, 1H), 2,66 (m, 3H), 2,33 (s, 3H), 2,18 (m, 2H), 1,91 (m, 1H), 1,73 (m, 2H), 1,48 (s, 3H), 1,20 (m, 2H), 0,80 (m, 2H), 0,55 (m, 2H); IENEM *m/z* para (M+H)⁺ C₂₄H₃₇N₆O₆S calc.: 537,3, encontrado: 537,2.

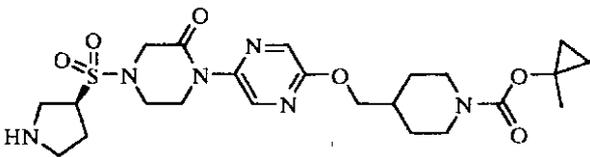
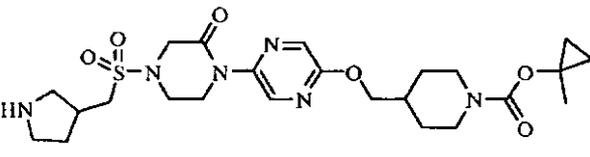
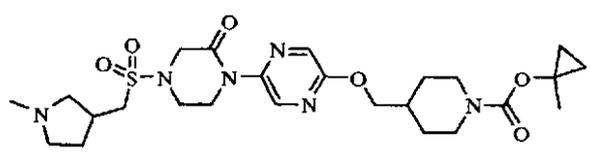
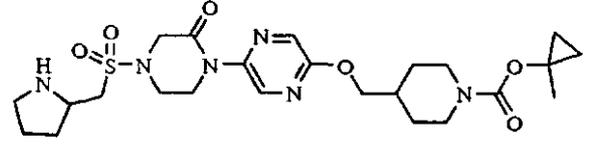
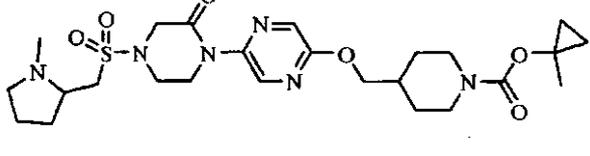
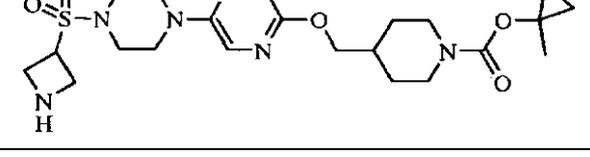
Ejemplo O40: 4-((5-(4-(1-Isobutilpirrolidin-3-ilsulfonil)-2-oxopiperazin-1-il)pirazin-2-iloxi)metil)piperidin-1-carboxilato de 1-metilciclopropilo.



Siguiendo un procedimiento similar al usado para preparar **O39** a partir de **O38** excepto por la sustitución de paraformaldehído de por isobutiraldehído, se preparó **O40**; RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,58 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 7,94 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 4,18 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 4,12 (d, J = 4,4 Hz, 2H), 3,96 (m, 2H), 3,69 (m, 2H), 2,80 (m, 2H), 2,68 (m, 2H), 2,58 (m, 2H), 2,17 (m, 3H), 1,91 (m, 1H), 1,73 (m, 2H), 1,65 (m, 1H), 1,48 (s, 3H), 1,20 (m, 2H), 0,84 (m, 6H), 0,79 (m, 2H), 0,55 (m, 2H); IENEM *m/z* para (M+H)⁺ C₂₇H₄₃N₆O₆S calc.: 579,3, encontrado: 579,2.

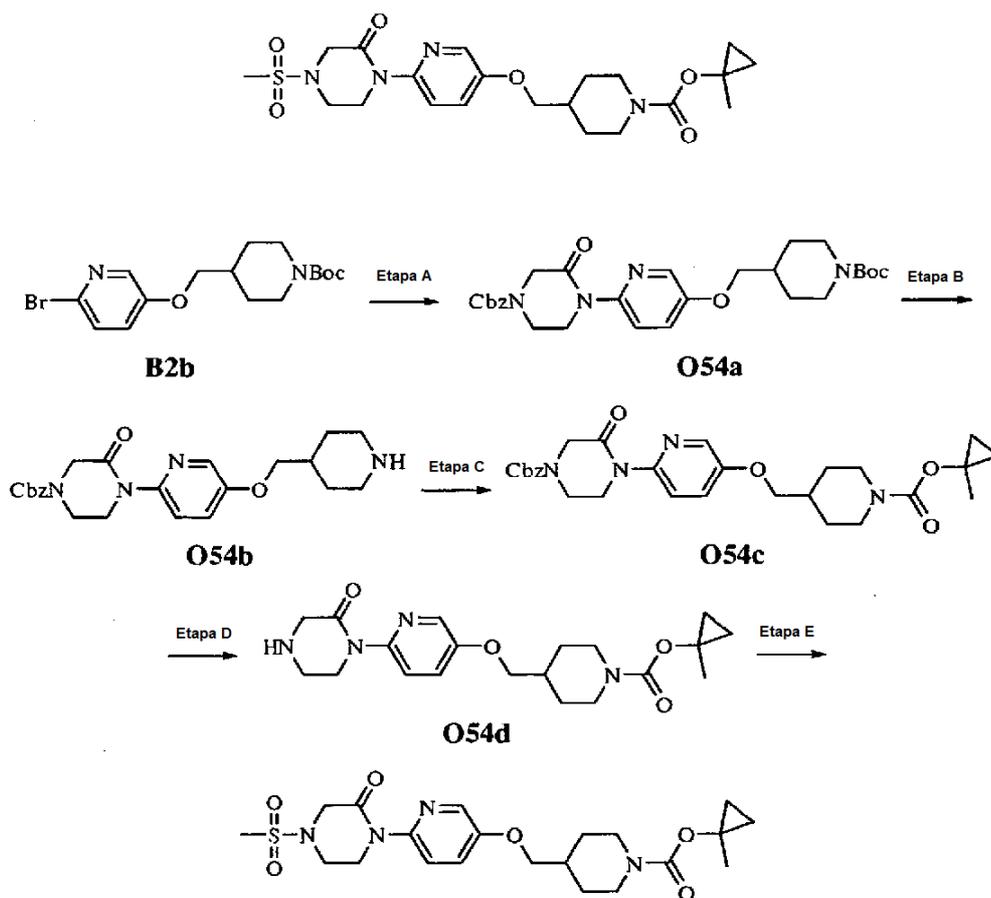
Siguiendo un procedimiento similar al usado para preparar **M48** a partir de **M48a** excepto por la sustitución de **M48a** por el alcohol adecuado y **M1c** por **O3b**, seguido en algunos casos de aminaciones reductoras como en la preparación de **O39** y **O40**, se prepararon los siguientes compuestos;

Ej.	Estructura	Datos analíticos
O41		RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ 8,58 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 7,95 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 4,11 (m, 4H), 3,97 (m, 3H), 3,68 (m, 2H), 3,60 (m, 1H), 3,39 (dd, J = 4,0, 12,8 Hz, 1H), 3,10 (m, 2H), 2,82 (m, 1H), 2,68 (m, 2H), 2,08 (m, 2H), 1,91 (s, 1H), 1,72 (m, 2H), 1,48 (s, 3H), 1,20 (m, 2H), 0,80 (m, 2H), 0,55 (m, 2H); IENEM <i>m/z</i> para (M+H) ⁺ C ₂₃ H ₃₅ N ₆ O ₆ S calc.: 523,2, encontrado: 523,2.

O42		<p>RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,58 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 7,95 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 4,11 (m, 4H), 3,97 (m, 2H), 3,68 (m, 2H), 3,60 (m, 1H), 3,39 (dd, J = 4,0, 12,8 Hz, 1H), 3,10 (m, 2H), 2,82 (m, 1H), 2,68 (m, 2H), 2,08 (m, 2H), 1,91 (s, 1H), 1,72 (m, 2H), 1,48 (s, 3H), 1,20 (m, 2H), 0,80 (m, 2H), 0,55 (m, 2H); IENEM <i>m/z</i> para (M+H)⁺ C₂₃H₃₅N₆O₆S calc.: 523,2. Encontrado: 523,2.</p>
O43		<p>RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,45 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 7,82 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 3,98 (d, J = 6,4 Hz, 2H), 3,95 (s, 2H), 3,85 (m, 2H), 3,50 (m, 2H), 3,13 (m, 2H), 2,89 (m, 4H), 2,61 (m, 5H), 1,97 (m, 5H), 1,78 (m, 2H), 1,59 (m, 2H), 1,44 (m, 2H), 1,35 (s, 3H), 1,05 (m, 2H), 0,67 (m, 2H), 0,43 (m, 2H); IENEM <i>m/z</i> para (M+H)⁺ C₂₄H₃₇N₆O₆S calc.: 537,3, encontrado: 537,3.</p>
O44		<p>RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,85 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 7,95 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 4,11 (d, J = 6,4 Hz, 2H), 4,08 (s, 2H), 3,98 (m, 2H), 3,62 (m, 2H), 3,04 (m, 2H), 2,68 (m, 6H), 2,50 (m, 2H), 2,33 (s, 3H), 2,17 (m, 1H), 1,91 (m, 2H), 1,72 (m, 5H), 1,62 (m, 2H), 1,48 (s, 3H), 1,18 (m, 2H), 0,79 (m, 2H), 0,55 (m, 2H); IENEM <i>m/z</i> para (M+H)⁺ C₂₅H₃₉N₆O₆S calc.: 551,3, encontrado: 551,2.</p>
O45		<p>RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,57 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 7,94 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 4,15 (m, 5H), 3,99 (m, 2H), 3,65 (m, 3H), 3,24 (m, 1H), 3,12 (dd, J = 4,0, 14,0 Hz, 1H), 2,99 (m, 2H), 2,68 (m, 2H), 2,04 (m, 2H), 1,85 (m, 9H), 1,48 (s, 3H), 1,20 (m, 2H), 0,80 (m, 2H), 0,56 (m, 2H); IENEM <i>m/z</i> para (M+H)⁺ C₂₄H₃₇N₆O₆S calc.: 537,3, encontrado: 537,3.</p>
O46		<p>RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,58 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 7,95 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 4,11 (d, J = 6,4 Hz, 2H), 4,10 (s, 2H), 3,99 (m, 2H), 3,64 (m, 2H), 2,68 (m, 2H), 2,37 (s, 2H), 2,20 (s, 2H), 1,90 (m, 1H), 1,74 (m, 4H), 1,48 (s, 3H), 1,20 (m, 2H), 0,79 (m, 2H), 0,55 (m, 2H); IENEM <i>m/z</i> para (M+H)⁺ C₂₅H₃₉N₆O₆S calc.: 551,3, encontrado: 551,2.</p>
O47		<p>RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,57 (s, 1H), 7,95 (s, 1H), 4,16 (m, 2H), 4,12 (m, 4H), 4,02 (m, 2H), 3,97 (m, 2H), 3,82 (m, 2H), 3,66 (m, 3H), 2,68 (m, 2H), 2,04 (m, 2H), 1,91 (m, 1H), 1,72 (m, 2H), 1,48 (s, 3H), 1,18 (m, 2H), 0,80 (m, 2H), 0,55 (m, 2H); IENEM <i>m/z</i> para (M+H)⁺ C₂₂H₃₃N₆O₆S calc.: 509,2, encontrado: 509,2.</p>

O48		RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ 8,57 (d, J = 1,0 Hz, 1H), 7,95 (d, J = 1,0 Hz, 1H), 4,14 (s, 2H), 4,12 (d, J = 4,4 Hz, 2H), 3,96 (m, 2H), 3,90 (m, 1H), 3,67 (m, 2H), 3,54 (m, 2H), 3,44 (m, 2H), 2,68 (m, 2H), 2,30 (s, 3H), 1,91 (m, 1H), 1,72 (m, 2H), 1,48 (s, 3H), 1,18 (m, 2H), 0,80 (m, 2H), 0,55 (m, 2H); IENEM <i>m/z</i> para (M+H) ⁺ C ₂₃ H ₃₅ N ₆ O ₆ S calc.: 523,2, encontrado: 523,2.
O49		RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ 8,59 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 7,94 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 4,12 (d, J = 6,8 Hz, 2H), 4,06 (s, 2H), 3,98 (m, 2H), 3,77 (m, 2H), 3,72 (m, 1H), 3,62 (m, 2H), 3,44 (m, 2H), 3,26 (m, 2H), 3,18 (m, 1H), 2,68 (m, 2H), 1,90 (m, 1H), 1,73 (m, 2H), 1,48 (s, 3H), 1,30 (m, 3H), 0,80 (m, 2H), 0,55 (m, 2H); IENEM <i>m/z</i> para (M+H) ⁺ C ₂₃ H ₃₅ N ₆ O ₆ S calc.: 523,2, encontrado: 523,2.
O50		RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ 8,59 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,94 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 4,12 (d, J = 6,8 Hz, 2H), 3,98 (m, 3H), 3,72 (m, 1H), 3,62 (m, 2H), 3,43 (m, 2H), 3,23 (d, J = 7,2 Hz, 2H), 2,95 (m, 2H), 2,84 (m, 1H), 2,68 (m, 2H), 2,23 (s, 3H), 1,91 (m, 1H), 1,72 (m, 2H), 1,48 (s, 3H), 1,20 (m, 3H), 0,80 (m, 2H), 0,55 (m, 2H); IENEM <i>m/z</i> para (M+H) ⁺ C ₂₄ H ₃₇ N ₆ O ₆ S calc.: 537,3, encontrado: 537,2.
O51		RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ 8,64 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 8,02 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 4,23 (m, 2H), 4,19 (m, 2H), 4,06-4,06 (m, 5H), 3,84 (m, 2H), 3,76 (m, 2H), 2,74 (m, 2H), 2,33 (m, 2H), 1,98 (m, 1H), 1,80 (m, 2H), 1,55 (s, 3H), 1,26 (m, 2H), 0,86 (m, 3H), 0,62 (m, 2H); IENEM calc. para C ₂₃ H ₃₄ N ₅ O ₇ S [M+H] ⁺ 524,2, encontrado 524,3.
O52		RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ 8,65 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 8,02 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 4,93 (m, 4H), 4,18 (d, J = 6,5 Hz, 2H), 4,11-4,16 (m, 2H), 3,98-4,06 (m, 5H), 3,84 (m, 2H), 3,76 (m, 2H), 2,75 (dd, J = 12,3, 12,3 Hz, 2H), 2,33 (m, 2H), 1,97 (m, 1H), 1,79 (m, 2H), 1,55 (s, 3H), 1,26 (m, 2H), 0,86 (m, 3H), 0,62 (m, 2H); IENEM calc. para C ₂₃ H ₃₄ N ₅ O ₇ S [M+H] ⁺ 524,2, encontrado 524,4.
O53		RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ 8,65 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 8,02 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 4,93 (m, 4H), 4,51 (tt, J = 8,0, 6,4 Hz, 1H), 3,95-4,30 (m, 8H), 3,75 (m, 2H), 2,75 (m, 2H), 1,98 (m, 1H), 1,79 (m, 3H), 1,55 (s, 3H), 1,26 (m, 2H), 0,87 (m, 2H), 0,63 (m, 2H); IENEM calc. para C ₂₂ H ₃₂ N ₅ O ₇ S [M+H] ⁺ 510,2, encontrado 510,2.

Ejemplo O54: 4-((5-(4-(Isopropilsulfonyl)-2-oxopiperazin-1-il)pirazin-2-iloxi)metil)piperidin-1-carboxilato de 1-metilciclopropilo.



Etapa A: Siguiendo un procedimiento similar al usado para preparar **O1a** a partir de **B4b** excepto por la sustitución de **B4b** por **B2b**, se preparó **O54a**; IENEM m/z para $(M+H)^+$ $C_{28}H_{37}N_4O_6$ calc.: 525,3, encontrado: 525,2.

5 **Etapa B:** Una muestra de **O54a** (200 mg, 0,38 mmol) se trató con ácido trifluoroacético (3 ml) y se maduró durante 30 minutos. El disolvente se retiró y la reacción se trató con acetato de etilo y se extrajo tres veces con HCl 1 N. Los extractos orgánicos se descartaron y la fase se hizo básica con Na_2CO_3 sólido y se extrajo tres veces con acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron y se evaporaron para proporcionar **O54b**; IENEM m/z para $(M+H)^+$ $C_{23}H_{29}N_4O_4$ calc.: 425,2, encontrado: 425,2.

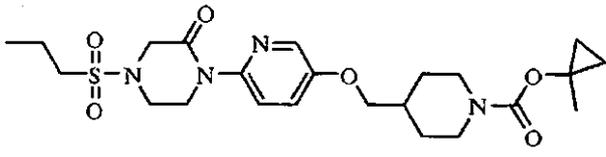
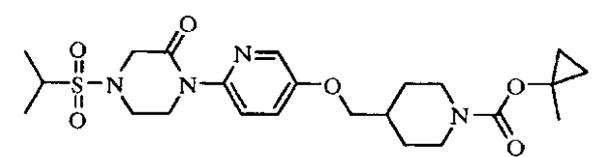
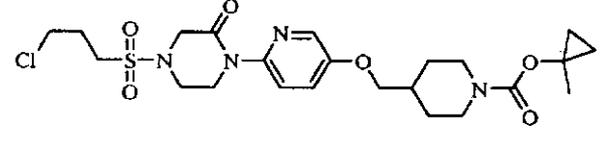
10 **Etapa C:** Siguiendo un procedimiento similar al usado para preparar **O2** a partir de **O1** excepto por la sustitución de **O1** por **O54b**, se preparó **O54c**; IENEM m/z para $(M+H)^+$ $C_{28}H_{35}N_4O_6$ calc.: 523,3, encontrado: 523,2.

15 **Etapa D:** Siguiendo un procedimiento similar al usado para preparar **O3b** a partir de **O3a** excepto por la sustitución de **O3a** por **O54c**, se preparó **O54d**; IENEM m/z para $(M+H)^+$ $C_{20}H_{29}N_4O_4$ calc.: 389,2, encontrado: 389,2.

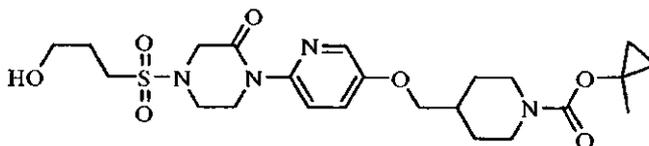
20 **Etapa E:** Siguiendo un procedimiento similar al usado para preparar **O3** a partir de **O3b** excepto por la sustitución de **O3b** por **O54d** y cloruro de *n*-propanosulfonylo por cloruro de metanosulfonylo, se preparó **O54**; RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,00 (d, $J = 2,9$ Hz, 1H), 7,66 (d, $J = 9,0$ Hz, 1H), 7,17 (dd, $J = 2,9, 9,0$, 1H), 4,10 (m, 2H), 4,05 (m, 2H), 4,03 (s, 2H), 3,77 (d, $J = 6,3$ Hz, 2H), 3,58 (m, 2H), 2,48 (s, 3H), 2,69 (m, 2H), 1,90 (m, 1H), 1,74 (m, 2H), 1,48 (s, 3H), 1,20 (m, 2H), 0,79 (m, 2H), 0,57 (m, 2H); IENEM m/z para $(M+H)^+$ $C_{21}H_{31}N_4O_6S$ calc.: 467,2, encontrado: 467,2.

Siguiendo un procedimiento similar al usado para preparar **O54** a partir de **O54d** excepto por la sustitución de cloruro de metanosulfonylo por el cloruro de sulfonylo adecuado, se prepararon los siguientes compuestos;

25

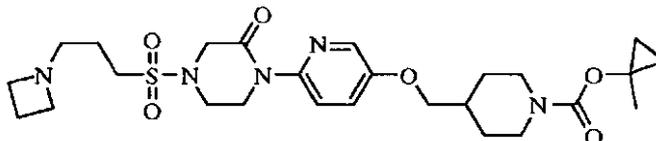
Ej.	Estructura	Datos analíticos
O55		RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ 8,07 (d, J = 2,9 Hz, 1H), 7,73 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,24 (dd, J = 9,0, 3,0 Hz, 1H), 4,30 (m, 2H), 4,13 (s, 2H), 4,09 (m, 2H), 3,84 (d, J = 6,3 Hz, 2H), 3,68 (m, 2H), 3,00 (m, 2H), 2,76 (dd, J = 12,4, 12,4 Hz, 2H), 1,98 (m, 1H), 1,89 (m, 2H), 1,82 (m, 2H), 1,55 (s, 3H), 1,27 (m, 2H), 1,08 (t, J = 7,5 Hz, 3H), 0,87 (m, 2H), 0,63 (m, 2H); IENEM <i>m/z</i> para (M+H) ⁺ C ₂₃ H ₃₅ N ₄ O ₆ S calc.: 495,2, encontrado: 495,6.
O56		RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ 8,07 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 7,73 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,24 (dd, J = 9,0, 3,0 Hz, 1H), 4,18 (s, 2H), 4,16 (m, 2H), 4,08 (m, 2H), 3,84 (d, J = 6,3 Hz, 2H), 3,73 (m, 2H), 3,27 (sept., J = 6,8 Hz, 1H), 2,76 (dd, J = 12,3, 12,3 Hz, 2H), 1,97 (m, 1H), 1,82 (m, 2H), 1,55 (s, 3H), 1,40 (d, J = 6,8 Hz, 6H), 1,27 (m, 2H), 0,87 (m, 2H), 0,63 (m, 2H); IENEM <i>m/z</i> para (M+H) ⁺ C ₂₃ H ₃₅ N ₄ O ₆ S calc.: 495,2, encontrado: 495,6.
O57		RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ 8,00 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 7,67 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 7,17 (dd, J = 9,2, 3,2 Hz, 1H), 4,15 (m, 2H), 4,08 (m, 2H), 4,04 (m, 2H), 3,78 (d, J = 6,4 Hz, 2H), 3,63 (m, 2H), 3,15 (m, 2H), 2,69 (t, J = 12,4 Hz, 2H), 2,26 (m, 2H), 1,91 (m, 1H), 1,75 (d, J = 12,4 Hz, 2H), 1,49 (s, 3H), 1,20 (m, 2H), 0,80 (m, 2H), 0,56 (m, 2H); IENEM <i>m/z</i> para (M+H) ⁺ C ₂₃ H ₃₄ ClN ₄ O ₆ S calc.: 529,2, encontrado: 529,1.

Ejemplo O58: 4-((6-(4-(3-Hidroxiopropilsulfonil)-2-oxopiperazin-1-il)piridin-3-iloxi)metil)piperidin-1-carboxilato de 1-metilciclopropilo.



5 Siguiendo un procedimiento similar al usado para preparar **O21a** a partir de **O5** excepto por la sustitución de **O5** por **O57**, se preparó **O58**; RMN ¹H (400 MHz, CD₃CN) δ 8,09 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,65 (d, J = 6,9 Hz, 1H), 7,34 (dd, J = 3,0, 6,6 Hz, 1H), 4,02 (s, 2H), 4,01 (m, 2H), 3,96 (m, 2H), 3,90 (d, J = 4,8 Hz, 2H), 3,63 (m, 2H), 3,59 (dd, J = 4,5, 9,0 Hz, 2H), 3,16 (m, 2H), 2,79 (m, 3H), 1,92 (m, 1H), 1,77 (m, 2H), 1,49 (s, 3H), 1,19 (m, 2H), 0,80 (m, 2H), 0,59 (m, 2H); IENEM *m/z* para (M+H)⁺ C₂₃H₅₄N₄O₇S calc.: 511,2, encontrado: 511,1.

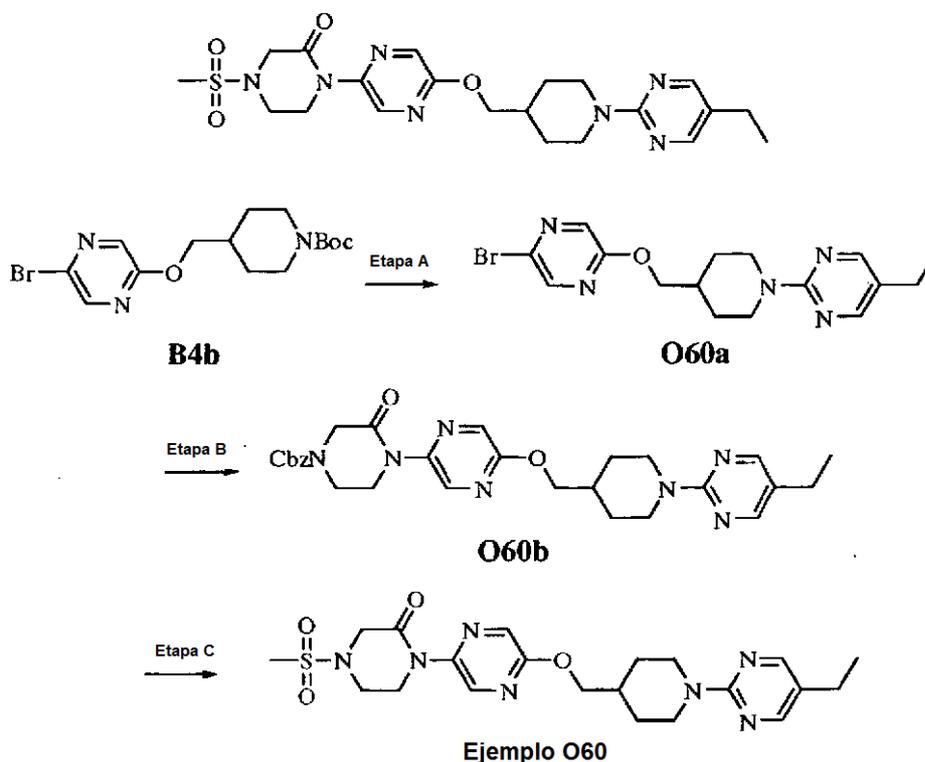
Ejemplo O59: 4-((6-(4-(3-(Azetidín-1-il)propilsulfonil)-2-oxopiperazin-1-il)piridin-3-iloxi)metil)piperidin-1-carboxilato de 1-metilciclopropilo.



15 Siguiendo un procedimiento similar al usado para preparar **O16** a partir de **O5** excepto por la sustitución de **O5** por **O57**, se preparó **O59**; RMN ¹H (400 MHz, CD₃CN) δ 8,09 (d, J = 3,2 Hz, 1H), 7,66 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 7,33 (dd, J = 9,2, 3,2 Hz, 1H), 4,02 (m, 2H), 4,01 (m, 2H), 3,97 (m, 2H), 3,90 (d, J = 6,4 Hz, 2H), 3,63 (m, 2H), 3,41 (m, 2H), 3,19 (m, 2H), 2,70 (m, 4H), 2,10 (m, 4H), 1,80 (m, 4H), 1,49 (s, 3H), 1,20 (m, 2H), 0,80 (m, 2H), 0,59 (m, 2H); IENEM *m/z* para (M+H)⁺ C₂₆H₄₀N₅O₆S calc.: 550,3, encontrado: 550,1.

Ejemplo O60: 1-(5-((1-(5-Etilpirimidín-2-il)piperidin-4-il)metoxi)pirazin-2-il)-4-(metilsulfonil)piperazin-2-ona.

20

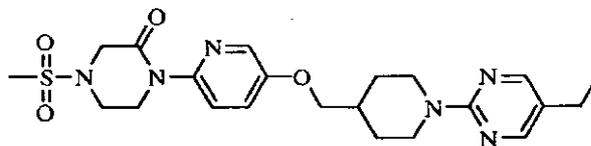


Etapa A: Siguiendo un procedimiento similar al usado para la preparación de **E1** a partir de **E1a**, excepto por la sustitución de **E1a** por **B4b**, se preparó **O60a**; IENEM m/z para $(M+H)^+$ $C_{16}H_{21}BrN_5O$ calc.: 378,1, encontrado: 378,1.

Etapa B: Siguiendo un procedimiento similar al usado para la preparación de **O1a** a partir de **B4b**, excepto por la sustitución de **B4b** por **O60a**, se preparó **O60b**; IENEM m/z para $(M+H)^+$ $C_{28}H_{34}N_7O_4$ calc.: 532,3, encontrado: 532,2.

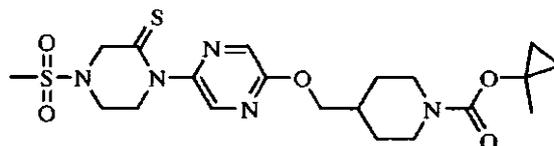
Etapa C: Siguiendo un procedimiento similar al usado para la preparación de **O3** a partir de **O3b**, excepto por la sustitución de **O3b** por **O60b**, y cloruro de *n*-propanosulfonilo por cloruro de metanosulfonilo, se preparó **O60**; RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,65 (d, $J = 1,4$ Hz, 1H), 8,41 (s, 2H), 8,04 (d, $J = 1,4$ Hz, 1H), 4,72 (m, 2H), 4,25 (d, $J = 6,4$, 2H), 4,14 (s, 2H), 4,09 (m, 2H), 3,68 (m, 2H), 3,21 (m, 2H), 2,94 (s, 3H), 2,60 (dd, $J = 15,2, 7,6$, 2H), 2,22 (m, 1H), 2,05 (m, 2H), 1,48 (m, 2H), 1,26 (dd, $J = 7,6, 7,6$, 3H); IENEM m/z para $(M+H)^+$ $C_{21}H_{29}N_7O_4S$ calc.: 476,2, encontrado: 476,3.

Ejemplo O61: 1-(5-((1-(5-Etilpirimidin-2-il)piperidin-4-il)metoxi)piridin-2-il)-4-(metilsulfonil)piperazin-2-ona.



15 Siguiendo un procedimiento similar al usado para la preparación de **O60** a partir de **B4b**, excepto por la sustitución de **B4b** por **B2b**, se preparó **O61b**; RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,18 (s, 2H), 8,09 (d, $J = 2,9$ Hz, 1H), 7,73 (d, $J = 9,0$ Hz, 1H), 7,25 (dd, $J = 9,0, 2,9$, 4,79 (m, 2H), 4,12 (m, 2H), 4,10 (s, 2H), 3,87 (d, $J = 6,4$, 2H), 3,64 (m, 2H), 2,92 (s, 3H), 2,91 (m, 2H), 2,46 (dd, $J = 15,2, 7,6$, 2H), 2,11 (m, 1H), 1,93 (m, 2H), 1,37 (m, 2H), 1,19 (dd, $J = 7,6, 7,6$, 3H); IENEM m/z para $(M+H)^+$ $C_{22}H_{31}N_6O_4S$ calc.: 475,2, encontrado: 475,2.

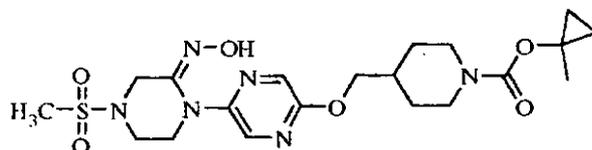
20 **Ejemplo O62:** 4-((5-(4-(Metilsulfonil)-2-thioxopiperazin-1-il)pirazin-2-iloxi)metil)piperidin-1-carboxilato de 1-metilciclopropilo.



25 Una solución de **O2** (121 mg, 0,26 mmol) en tetrahidrofurano (3 ml) se trató con reactivo de Lawesson (115 mg, 0,29 mmol), se cerró herméticamente en un recipiente de reacción y se agitó a 90 °C durante una noche. La reacción se enfrió a temperatura ambiente, se evaporó a sequedad y se purificó sobre gel de sílice usando un gradiente lineal de

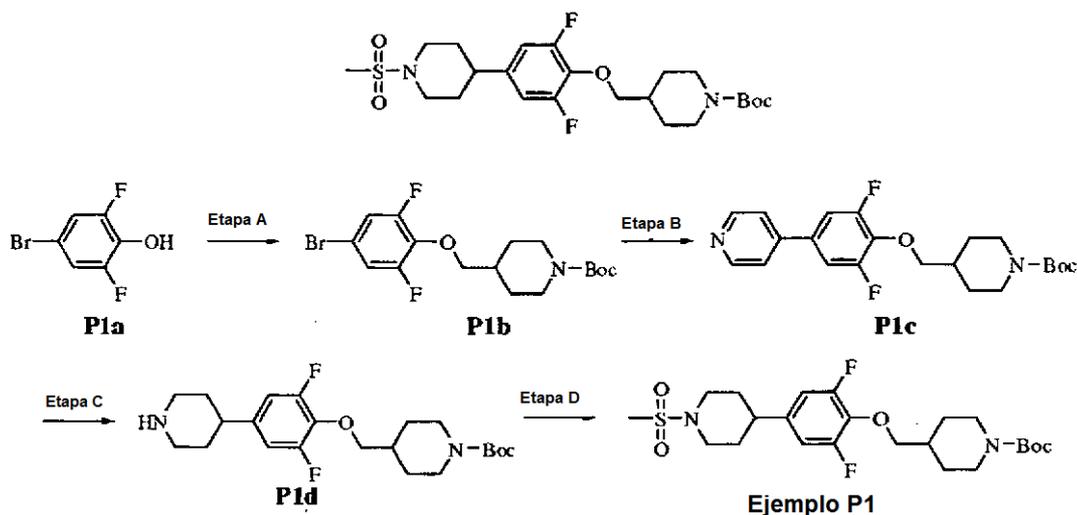
acetato de etilo del 0 al 100 % en hexano para proporcionar **O62**; RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,39 (d, J = 1,3 Hz, 1H), 8,12 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 4,58 (s, 2H), 4,21 (m, 2H), 4,21 (d, J = 6,5 Hz, 2H), 4,03 (m, 2H), 3,78 (m, 2H), 2,98 (s, 3H), 2,77 (m, 2H), 1,99 (m, 1H), 1,81 (m, 2H), 1,55 (s, 3H), 1,29 (m, 2H), 0,87 (m, 2H), 0,62 (m, 2H); IENEM *m/z* para (M+Na)⁺ C₂₀H₂₉N₅O₅S₂Na calc.: 506,2, encontrado: 506,1 (M+Na⁺).

5 **Ejemplo O63: 4-((5-(2-(Hidroxiimino)-4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)pirazin-2- iloxi)metil)piperidin-1-carboxilato de 1-metilciclopropilo.**



10 Una solución de **O62** (30 mg, 0,062 mmol) en etanol (1 ml) se trató con hidroxilamina (7 μl de una solución al 50 %, 0,12 mmol) cerrados en un recipiente de reacción y se agitaron a 80 °C durante una noche. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y se evaporó a sequedad para proporcionar **63**; RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,46 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 7,96 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 4,47 (s, 2H), 4,21 (m, 2H), 4,14 (d, J = 6,5 Hz, 2H), 3,87 (m, 2H), 3,62 (m, 2H), 3,52 (m, 1H), 2,92 (s, 3H), 2,74 (m, 2H), 1,95 (m, 1H), 1,79 (m, 2H), 1,55 (s, 3H), 1,26 (m, 2H), 0,86 (m, 2H), 0,62 (m, 2H); IENEM calc. para C₂₀H₃₁N₆O₆S [M+H]⁺ 483,2, encontrado 483,4.

15 **Ejemplo P1: 4-((2,6-Difluoro-4-(1-(metilsulfonil)piperidin-4-il)fenoxi)metil)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo.**



20 **Etapa A:** Una mezcla de **P1a** (1,67 g, 8 mmol), 4-((metilsulfoniloxi)metil)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (2,35 g, 8 mmol), y Cs₂CO₃ (3,91 g, 12 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (30 ml) se calentó a 90 °C durante una noche. La mezcla de reacción se vertió en agua (200 ml), se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 ml), se lavó con agua (2 x 30 ml), se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron para dar **P1b**; IENEM calc. para C₁₇H₂₂BrF₂NNaO₃ (M+Na)⁺ 428,1, encontrado 428,2. El producto se usó sin purificación.

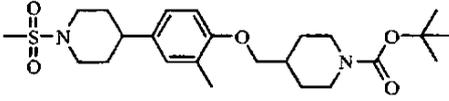
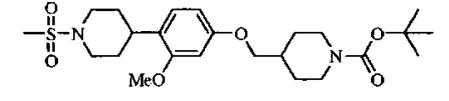
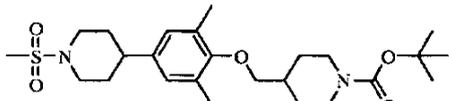
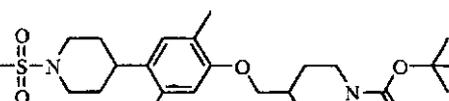
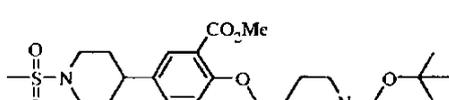
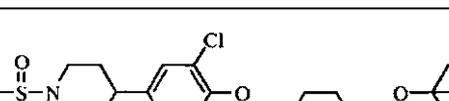
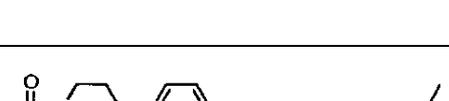
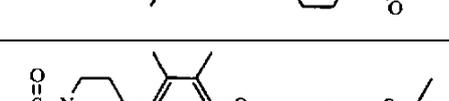
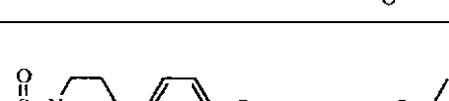
25 **Etapa B:** Una mezcla de **P1b** (2,03 g, 5 mmol), ácido piridin-4-ilborónico (0,80 g, 6,5 mmol), Na₂CO₃ (2,65, 25 mmol), y Pd(PPh₃)₄ (289 mg, 0,25 mmol) en agua (13 ml) y DME (52 ml) se calentó a 80 °C durante una noche en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se concentró, se añadió (200 ml), se extrajo con acetato de etilo (3 x 100 ml), se lavó con agua (2 x 30 ml), se secó (Na₂SO₄) y se concentró. La cromatografía sobre gel de sílice (gradiente del 0 % al 5 % de MeOH en diclorometano) dio **P1c**; IENEM calc. para C₂₂H₂₇F₂N₂O₃ (M+H)⁺ 405,2, encontrado 405,2.

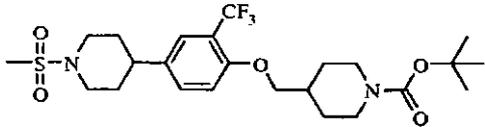
30 **Etapa C:** Una solución de **P1c** (654 mg, 1,59 mmol) y TFA (118 μl, 1,59 mmol) en EtOH (100 ml) se hidrogenó usando un cartucho de Pd al 10 %/C en un sistema H-Cube (flujo 1 ml/min) a 70 atm y 90 °C. A la solución resultante se le añadió una solución saturada de hidrogenocarbonato sódico (1 ml) y el EtOH se evaporó. Al residuo se le añadieron agua (50 ml) y diclorometano (30 ml). La fase acuosa se extrajo adicionalmente con diclorometano (2 x 30 ml) y se descartó. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron para producir **P1d**; IENEM calc. para C₂₂H₃₃F₂N₂O₃ (M+H)⁺ 411,2, encontrado 411,2.

35 **Etapa D:** Se añadió gota a gota cloruro de metanosulfonilo (117 μl, 1,5 mmol) a una solución fría (baño de hielo/agua) de **P1d** (411 mg, 1 mmol) y Et₃N (418 μl, 3 mmol) en diclorometano seco (6 ml). La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se añadió a agua (40 ml) y se extrajo con diclorometano (3 x 40 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron para producir **P1**; RMN ¹H (600

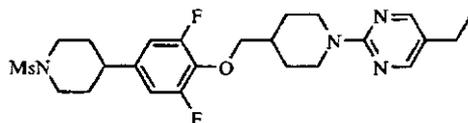
MHz, CDCl_3) δ 6,74 (m, 2H), 4,14 (m, 2H), 3,94 (m, 4H), 2,82 (s, 3H), 2,75 (td, $J = 12,1, 2,5$ Hz, 4H), 2,53 (tt, $J = 12,1, 3,6$ Hz, 1H), 1,93 (m, 3H), 1,84 (m, 2H), 1,74 (m, 2H), 1,46 (s, 9H), 1,25 (cd, $J = 12,4, 4,2$ Hz, 2H). IENEM calc. para $\text{C}_{18}\text{H}_{27}\text{F}_2\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$ (M- Boc+H)⁺ 389,2, encontrado 389,2.

5 Siguiendo un procedimiento similar al usado para la preparación de **P1** a partir de **P1a**, excepto por la sustitución de **P1a** por el halofenol disponible en el mercado adecuado, se prepararon los siguientes ejemplos:

P2		RMN ¹ H (600 MHz, CDCl_3) δ 6,97 (m, 2H), 6,73 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 4,15 (m, 2H), 3,92 (dt, $J = 11,7, 2,1$ Hz, 2H), 3,79 (d, $J = 6,2$ Hz, 2H), 2,81 (s, 3H), 2,75 (m, 4H), 2,52 (tt, $J = 12,1, 3,6$ Hz, 1H), 2,21 (s, 3H), 1,98 (m, 1H), 1,92 (m, 2H), 1,80 (m, 4H), 1,47 (s, 9H), 1,30 (cd, $J = 12,4, 4,2$ Hz, 2H). IENEM calc. para $\text{C}_{19}\text{H}_{31}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$ (M-Boc+H) ⁺ 367,2, encontrado 367,2.
P3		RMN ¹ H (600 MHz, CDCl_3) δ 7,02 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 6,43 (m, 2H), 4,15 (m, 2H), 3,91 (m, 2H), 3,79 (m, 5H), 2,94 (tt, $J = 12,2, 3,4$ Hz, 1H), 2,91 (s, 3H), 2,77 (m, 4H), 1,95 (m, 1H), 1,89 (m, 2H), 1,83 (m, 2H), 1,77 (m, 2H), 1,47 (s, 9H), 1,28 (cd, $J = 12,4, 4,2$ Hz, 2H). IENEM calc. para $\text{C}_{19}\text{H}_{31}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$ (M-Boc+H) ⁺ 383,2, encontrado 383,2.
P4		RMN ¹ H (600 MHz, CDCl_3) δ 7,26 (s, 2H), 4,17 (m, 2H), 3,92 (m, 2H), 3,58 (d, $J = 6,3$ Hz, 2H), 2,81 (s, 3H), 2,75 (m, 4H), 2,48 (tt, $J = 12,2, 3,6$ Hz, 1H), 2,24 (s, 6H), 1,98 (m, 1H), 1,90 (m, 4H), 1,79 (m, 2H), 1,47 (s, 9H), 1,33 (cd, $J = 12,4, 4,1$ Hz, 2H). IENEM calc. para $\text{C}_{20}\text{H}_{33}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$ (M-Boc+H) ⁺ 381,2, encontrado 381,2.
P5		RMN ¹ H (600 MHz, CDCl_3) δ 6,94 (s, 1H), 6,58 (s, 1H), 4,15 (m, 2H), 3,94 (m, 2H), 3,77 (d, $J = 6,2$ Hz, 2H), 2,82 (s, 3H), 2,75 (m, 5H), 2,29 (s, 3H), 2,17 (s, 3H), 1,97 (m, 1H), 1,81 (m, 6H), 1,47 (s, 9H), 1,29 (m, 2H). IENEM calc. para $\text{C}_{20}\text{H}_{33}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$ (M-Boc+H) ⁺ 381,2, encontrado 381,2.
P6		RMN ¹ H (400 MHz, CDCl_3) δ 7,63 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 7,28 (dd, $J = 8,7, 2,5$ Hz, 1H), 6,89 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H), 4,16 (m, 2H), 3,93 (m, 2H), 3,88 (s, 3H), 3,85 (d, $J = 6,2$ Hz, 2H), 2,82 (s, 3H), 2,75 (m, 4H), 2,58 (tt, $J = 12,1, 3,6$ Hz, 1H), 1,74-2,07 (m, 7H), 1,46 (s, 9H), 1,29 (m, 2H). IENEM calc. para $\text{C}_{20}\text{H}_{31}\text{N}_2\text{O}_5\text{S}$ (M-Boc+H) ⁺ 411,2, encontrado 410,8.
P7		RMN ¹ H (400 MHz, CDCl_3) δ 7,20 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H), 7,03 (dd, $J = 8,4, 2,2$ Hz, 1H), 6,85 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 4,16 (m, 2H), 3,93 (m, 2H), 3,84 (d, $J = 6,4$ Hz, 2H), 2,82 (s, 3H), 2,75 (m, 4H), 2,53 (tt, $J = 12,1, 3,6$ Hz, 1H), 2,02 (m, 1H), 1,92 (m, 2H), 1,71 (m, 4H), 1,46 (s, 9H), 1,29 (m, 2H). IENEM calc. para $\text{C}_{18}\text{H}_{28}\text{ClN}_2\text{O}_3\text{S}$ (M-Boc+H) ⁺ 387,2, encontrado 386,8.
P8		RMN ¹ H (400 MHz, CDCl_3) δ 7,08 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 6,71 (m, 2H), 4,14 (m, 2H), 3,94 (m, 2H), 3,77 (d, $J = 6,4$ Hz, 2H), 2,82 (s, 3H), 2,76 (m, 5H), 2,31 (s, 3H), 1,93 (m, 1H), 1,81 (m, 6H), 1,46 (s, 9H), 1,25 (m, 2H). IENEM calc. para $\text{C}_{19}\text{H}_{31}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$ (M-Boc+H) ⁺ 367,2, encontrado 367,2.
P9		RMN ¹ H (400 MHz, CDCl_3) δ 6,99 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 6,69 (d, $J = 8,7$ Hz, 1H), 4,16 (m, 2H), 3,95 (m, 2H), 3,78 (d, $J = 6,2$ Hz, 2H), 2,72-2,84 (m, 8H), 2,24 (s, 3H), 2,18 (s, 3H), 1,83 (m, 7H), 1,47 (s, 9H), 1,30 (m, 2H). IENEM calc. para $\text{C}_{20}\text{H}_{33}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$ (M-Boc+H) ⁺ 381,2, encontrado 381,2.
P10		RMN ¹ H (400 MHz, CDCl_3) δ 6,90 (m, 3H), 4,15 (m, 2H), 3,93 (m, 2H), 3,84 (d, $J = 6,5$ Hz, 2H), 2,82 (s, 3H), 2,75 (m, 4H), 2,54 (tt, $J = 12,1, 3,6$ Hz, 1H), 1,99 (m, 1H), 1,93 (m, 1H), 1,84 (m, 2H), 1,77 (m, 2H), 1,46 (s, 9H), 1,26 (m, 2H). IENEM calc. para $\text{C}_{18}\text{H}_{28}\text{FN}_2\text{O}_3\text{S}$ (M-Boc+H) ⁺ 371,2, encontrado 371,2.

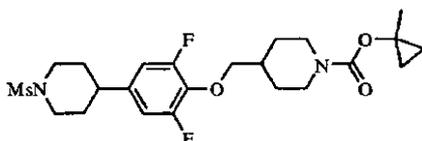
P11		<p>RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,39 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,30 (dd, J = 8,6, 2,1 Hz, 1H), 6,92 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 4,16 (m, 2H), 3,94 (m, 2H), 3,85 (d, J = 6,1 Hz, 2H), 2,82 (s, 3H), 2,76 (m, 4H), 2,60 (tt, J = 12,1, 3,6 Hz, 1H), 2,00 (m, 1H), 1,94 (m, 2H), 1,82 (m, 4H), 1,46 (s, 9H), 1,27 (m, 2H). IENEM calc. para C₁₉H₂₈F₃N₂O₃S (M-Boc+H)⁺ 421,2, encontrado 421,1.</p>
------------	---	--

Ejemplo P12: 2-(4-((2,6-Difluoro-4-(1-(metilsulfonil)piperidin-4-il)fenoxi)metil)piperidin-1-il)-5-etilpirimidina.



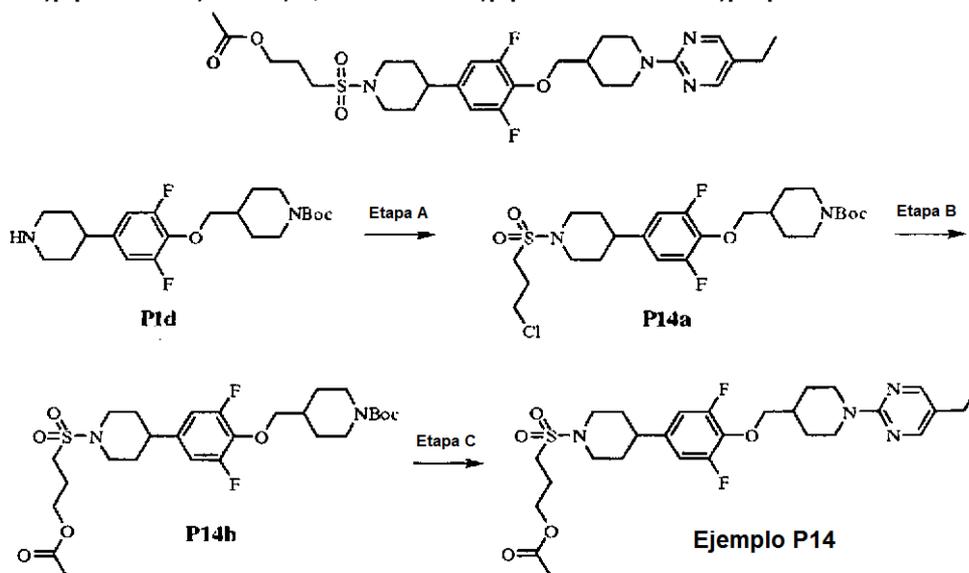
- 5 Siguiendo un procedimiento similar al usado para la preparación de **E1** a partir de **B2**, excepto por la sustitución de **B2** por **P1**, se preparó **P12**; RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,18 (s, 2H), 6,67 (d, J = 9,2 Hz, 2H), 4,70 (m, 2H), 2,91 (dt, J = 2,0, 12,4 Hz, 2H), 2,75 (s, 3H), 2,68 (dt, J = 2,4, 12,4 Hz, 2H), 2,43 (m, 3H), 2,01 (m, 3H), 1,70 (m, 2H), 1,31 (m, 2H), 1,13 (t, J = 7,6 Hz, 3H); IENEM calc. para C₂₄H₃₃F₂N₄O₃S [M+H]⁺ 495,2, encontrado 495,2.

- 10 **Ejemplo P13: 4-((2,6-Difluoro-4-(1-(metilsulfonil)piperidin-4-il)fenoxi)metil)piperidin-1-carboxilato de 1-metilciclopropilo.**



- 15 Siguiendo un procedimiento similar al usado para la preparación de **E3** a partir de **B4**, excepto por la sustitución de **B4** por **P1**, se preparó **P13**; RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 6,74 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 4,22 (m, 2H), 3,95 (m, 4H), 2,83 (s, 3H), 2,76 (dt, J = 2,4, 12,0 Hz, 4H), 2,55 (tt, J = 3,6, 12,4 Hz, 1H), 1,94 (m, 3H), 1,85 (m, 2H), 1,78 (m, 2H), 1,56 (s, 3H), 1,26 (m, 2H), 0,87 (m, 2H), 0,63 (m, 2H); IENEM calc. para C₂₃H₃₃F₂N₂O₅S [M+H]⁺ 487,2, encontrado 487,2.

- 20 **Ejemplo P14: Acetato de 3-(4-(4-((1-(5-etilpirimidin-2-il)piperidin-4-il)metoxi)-3,5-difluorofenil)piperidin-1-ilsulfonil)propilo.**



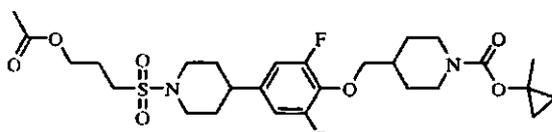
- 25 **Etapa A:** Una solución de **P1d** (200 mg, 0,49 mmol) y cloruro de 3-cloropropanosulfonilo (65 µl, 0,54 mmol) en diclorometano (10 ml) se trató con trietilamina (75 µl, 0,54 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla se diluyó con agua (10 ml), se extrajo con diclorometano, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. El residuo se purificó usando un gradiente lineal de acetato de etilo del 0 al 100 % en hexano para proporcionar **P14a**: RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 6,74 (d, J = 9,2 Hz, 2H), 4,06 (m, 2H), 3,87 (m, 4H), 3,64 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 3,04 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 2,80 (dt, J = 2,4, 12,4 Hz, 2H), 2,65 (m, 2H), 2,49 (tt, J = 3,6, 12,4 Hz, 1H), 2,25 (m, 2H),

1,85 (m, 2H), 1,77 (m, 2H), 1,65 (m, 2H), 1,39 (s, 9H), 1,18 (m, 2H); IENEM calc. para $C_{21}H_{30}ClF_2N_2O_5S$ $[M+H]^+$ 495,2, encontrado 495,2.

Etapa B: Una solución de **P14a** (138 mg, 0,25 mmol), NaOAc (62 mg, 0,75 mmol) y NaI (38 mg, 0,25 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (1 ml) se calentó a 120 °C durante 2 horas. La mezcla se enfrió, se diluyó con agua (10 ml) y se extrajo con acetato de etilo (10 ml). La fase orgánica se lavó con agua (10 ml) y salmuera (10 ml), se secó ($MgSO_4$), se filtró y se concentró para proporcionar **P14b** que se usó sin purificación adicional; IENEM calc. para $C_{23}H_{33}F_2N_2O_7S$ $[M+H]^+$ 519,2, encontrado 519,2.

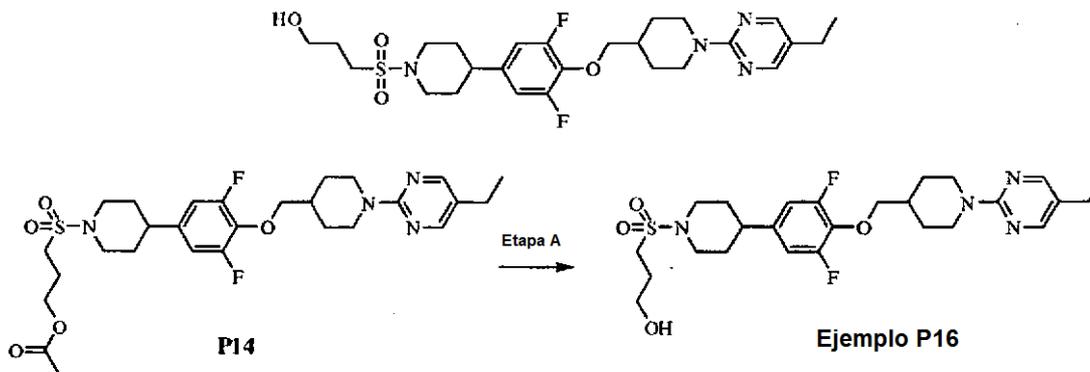
Etapa C: Siguiendo un procedimiento similar al usado para la preparación de **E1** a partir de **B2**, excepto por la sustitución de **B2** por **P14b**, se preparó **P14**; RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,36 (s, 2H), 6,76 (m, 2H), 4,76 (m, 2H), 4,22 (t, $J = 6,4$ Hz, 2H), 3,96 (m, 4H), 3,06 (m, 4H), 2,88 (dt, $J = 2,4, 12,0$ Hz, 2H), 2,56 (m, 3H), 2,17 (m, 3H), 2,11 (s, 3H), 2,04 (m, 2H), 1,97 (m, 2H), 1,71 (m, 2H), 1,42 (m, 2H), 1,24 (t, $J = 7,6$ Hz, 3H); IENEM calc. para $C_{28}H_{39}F_2N_4O_5S$ $[M+H]^+$ 581,3, encontrado 581,3.

Ejemplo P15: 4-((4-(1-(3-Acetoxipropilsulfonil)piperidin-4-il)-2,6-difluorofenoxi)metil)piperidin-1-carboxilato de 1-metilciclopropilo.



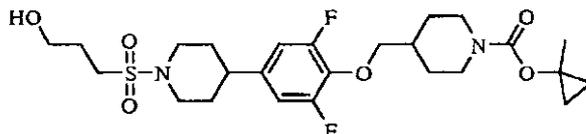
Siguiendo un procedimiento similar al usado para la preparación de **P14** a partir de **P1d**, excepto por la sustitución de la etapa C por el procedimiento para la preparación **P13** a partir de **P1**, se preparó **P15**; RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 6,75 (m, 2H), 4,22 (t, $J = 6,0$ Hz, 2H), 3,95 (m, 4H), 3,03 (m, 2H), 2,88 (dt, $J = 2,4, 12,4$ Hz, 2H), 2,76 (m, 2H), 2,57 (m, 1H), 2,17 (m, 2H), 2,09 (s, 3H), 1,92 (m, 2H), 1,88 (m, 2H), 1,72 (m, 2H), 1,56 (s, 3H), 1,25 (m, 2H), 0,87 (m, 2H), 0,63 (m, 2H); IENEM calc. para $C_{27}H_{39}F_2N_2O_7S$ $[M+H]^+$ 573,2, encontrado 573,2.

Ejemplo P16: 3-(4-(4-((1-(5-Etilpirimidin-2-il)piperidin-4-il)metoxi)-3,5-difluorofenil)piperidin-1-ilsulfonil)propan-1-ol.



Una solución de **P14** (30 mg, 0,05 mmol) en tetrahidrofurano (3 ml) se trató con hidrato de LiOH (50 mg, 1,2 mmol) y la mezcla se calentó a 90 °C durante 12 horas. La mezcla se filtró, se concentró y se purificó por HPLC de fase inversa accionada por masas para proporcionar **P16**; RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,36 (s, 2H), 6,67 (m, 2H), 4,68 (m, 2H), 3,88 (m, 5H), 3,74 (t, $J = 5,6$ Hz, 2H), 3,00 (m, 4H), 2,78 (dt, $J = 2,4, 12,0$ Hz, 2H), 2,45 (m, 3H), 2,17 (m, 3H), 2,11 (s, 3H), 2,04 (m, 4H), 1,97 (m, 2H), 1,84 (m, 2H), 1,65 (m, 2H), 1,31 (m, 2H), 1,47 (t, $J = 7,6$ Hz, 3H); IENEM calc. para $C_{26}H_{37}F_2N_4O_4S$ $[M+H]^+$ 539,3, encontrado 539,2.

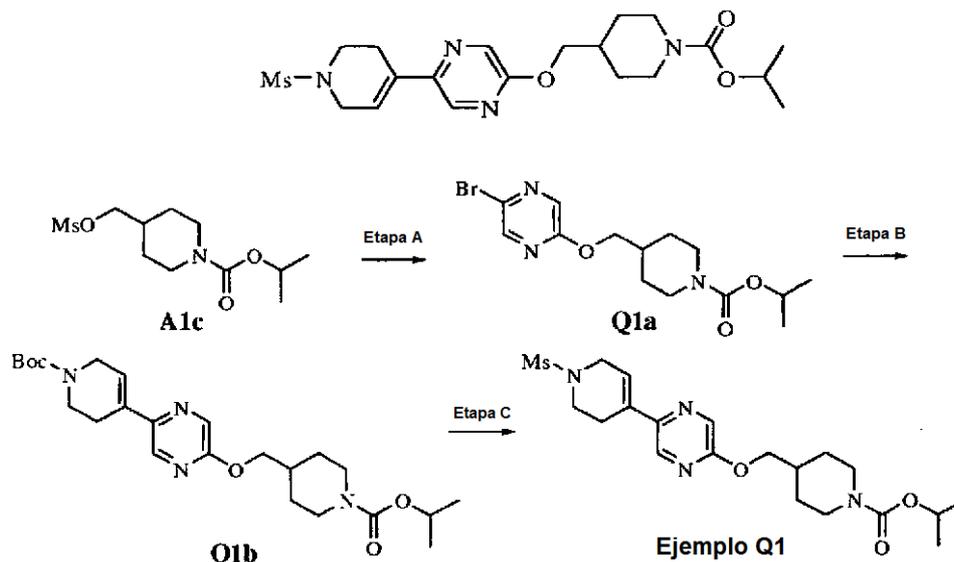
Ejemplo P17: 4-((2,6-Difluoro-4-(1-(3-hidroxiopropilsulfonil)piperidin-4-il)fenoxi)metil)piperidin-1-carboxilato de 1-metilciclopropilo.



Siguiendo un procedimiento similar al usado para la preparación de **P14** a partir de **P16**, excepto por la sustitución de **P14** por **P15**, se preparó **P17**; RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 6,66 (m, 2H), 3,85 (m, 4H), 3,74 (t, $J = 6,0$ Hz, 2H), 3,02 (m, 2H), 2,79 (dt, $J = 2,4, 12,0$ Hz, 2H), 2,71 (m, 2H), 2,48 (m, 2H), 2,03 (m, 2H), 1,80 (m, 5H), 1,69 (m, 2H), 1,48 (s, 3H),

1,19 (m, 2H), 0,87 (m, 2H), 0,63 (m, 2H); IENEM calc. para $C_{25}H_{37}F_2N_2O_6S$ $[M+H^+]$ 531,2, encontrado 531,2.

Ejemplo Q1: 4-((5-(1,2,3,6-Tetrahidro-1-metanosulfonilpiridin-4-il)pirazin-2-iloxi)metil)piperidin-1-carboxilato de isopropilo.

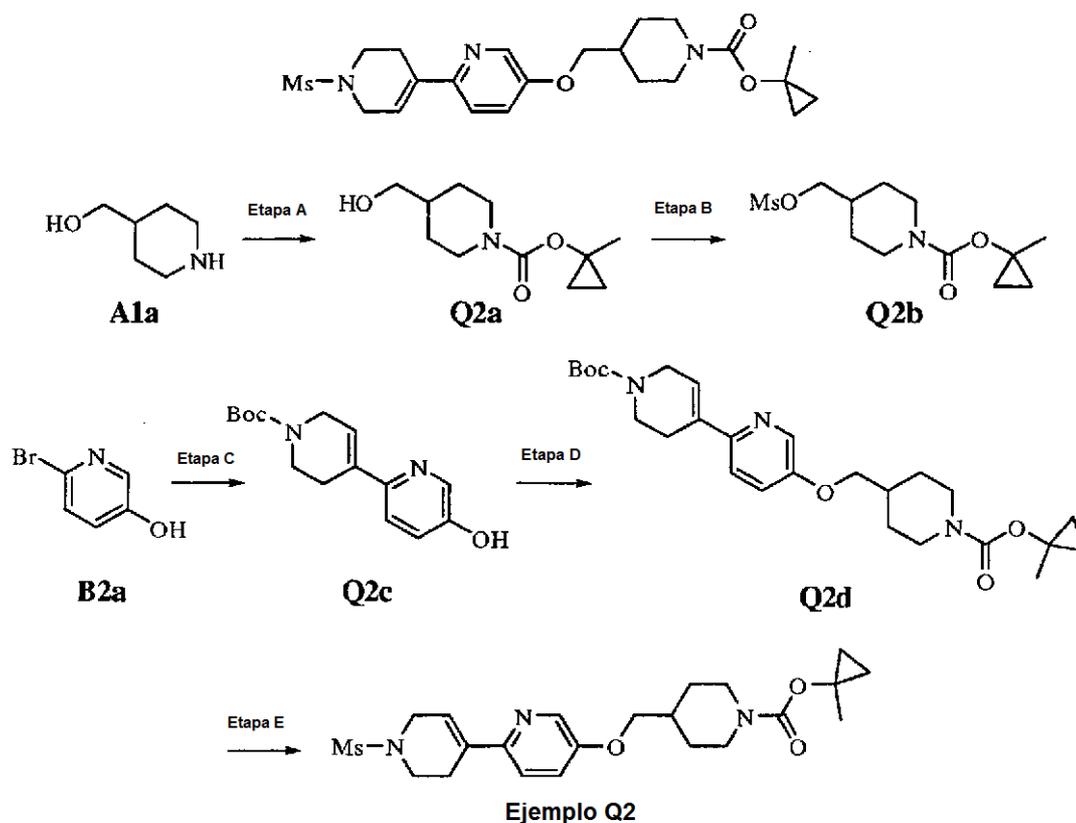


Etapa A: Una solución de **A1c** (0,86 g, 3,1 mmol) y 2-bromo-5-hidroxipirazina (0,52 g, 3,0 mmol) en acetonitrilo (7 ml) se trató con carbonato de cesio en polvo (1,62 g, 5 mmol) y la mezcla se agitó a 60 °C durante 24 horas. La filtración, la concentración, y la purificación usando un gradiente lineal de acetato de etilo del 0 al 100 % en hexano para proporcionar **Q1a**; IENEM calc. para $C_{14}H_{21}BrN_3O_3$ $(M+H^+)$ 358,1, encontrado 358,0.

Etapa B: A una solución de **Q1a** (83,5 mg, 0,2 mmol) en 1,2-dimetoxietano (1,5 ml) se le añadieron 5,6-dihidro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-1(2H)-carboxilato de *tert*-butilo (66,7 mg, 0,2 mmol), carbonato potásico en polvo (0,10 g, 0,7 mmol), y agua (0,5 g). La mezcla se desgasificó usando argón, después se añadió tetraquis-(trifenilfosfina)paladio (0) (0,08 g, 0,07 mmol) y la mezcla se calentó a 180 °C durante 5 min en un reactor para microondas. La refrigeración, la extracción con acetato de etilo, el lavado con agua y salmuera, el secado sobre Na_2SO_4 y la concentración, seguido de purificación usando un gradiente lineal de acetato de etilo del 5 al 70 % en hexano proporcionó **Q1b**; IENEM calc. para $C_{24}H_{37}N_4O_5$ $(M+H^+)$ 461,3, encontrado 461,1.

Etapa C: A una solución de **Q1b** (0,2 mmol) en dioxano (2 ml) se le añadió cloruro de hidrógeno en dioxano (4 N, 1 ml), lentamente, con agitación. La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. Tras eliminar el disolvente, el residuo se disolvió en diclorometano (3 ml) y se trató con trietilamina (0,2 ml, 1,4 mmol). Después, se añadió gota a gota cloruro de metanosulfonilo (0,04 ml, 0,5 mmol), con agitación, durante 5 minutos. La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. El disolvente se retiró y el residuo se purificó usando una HPLC de fase inversa accionada por masas para proporcionar **Q1**; IENEM calc. para $C_{20}H_{31}N_4O_5S$ $(M+H^+)$ 439,2, encontrado 439,1.

Ejemplo Q2: 4-((6-(1,2,3,6-Tetrahidro-1-metanosulfonilpiridin-4-il)piridin-3-iloxi)metil)piperidin-1-carboxilato de 1-metilciclopropilo.



Etapa A: Una solución de **A1a** (0,51 g, 4,4 mmol) en diclorometano (7 ml) se trató con trietilamina (0,9 ml, 6,4 mmol) en una porción, seguido de **E3b** (0,96 g, 4 mmol). La suspensión se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas, se diluyó con más cantidad de diclorometano (25 ml), se lavó con agua, hidrogenocarbonato sólido acuoso saturado (3 x 25 ml), y cloruro de amonio acuoso saturado, se secó sobre MgSO_4 y se concentró para producir **Q2a**; RMN ^1H (CDCl_3), 400,13 MHz: δ 4,13 (s a, 1H), 4,03 (s a, 1H), 3,50 (m, 2H), 2,71 (t, $J = 12$ Hz, 2H), 1,67 (m, 3H), 1,38 (s a, 1H), 1,54 (s, 3H), 1,14 (s a, 2H), 0,86 (m, 2H), 0,62 (m, 2H); IENEM calc. para $\text{C}_{11}\text{H}_{20}\text{NO}_3$ ($\text{M}+\text{H}^+$) 214,1, encontrado 214,1.

Etapa B: A una solución de **Q2a** (0,71 g, 3,4 mmol) en diclorometano (20 ml) se le añadió trietilamina (0,9 ml, 6,4 mmol) en una porción. La mezcla resultante se enfrió en un baño de agua enfriada con hielo y se añadió lentamente cloruro de metanosulfonilo (0,35 ml, 4,5 mmol), con agitación. El baño se retiró y la solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se diluyó con más cantidad de diclorometano (20 ml), se lavó con agua y cloruro de amonio acuoso saturado, se secó sobre MgSO_4 y se concentró para producir **Q2b**; RMN ^1H (CDCl_3), 400,13 MHz: δ 4,22 (s a, 2H), 4,07 (s, 2H), 3,23 (m, 1H), 3,17 (s, 3H), 2,72 (m, 2H), 1,92 (m, 1H), 1,74 (m, 2H), 1,54 (s, 3H), 1,22 (s a, 2H), 0,86 (m, 2H), 0,63 (m, 2H); IENEM calc. para $\text{C}_{12}\text{H}_{22}\text{NO}_5\text{S}$ ($\text{M}+\text{H}^+$) 292,1, encontrado 292,0.

Etapa C: A una solución de **B2a** (0,1 g, 0,6 mmol) en 1,2-dimetoxietano (1,5 ml) se le añadió 5,6-dihidro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-1(2H)-carboxilato de *tert*-butilo (0,13 g, 0,4 mmol), carbonato potásico en polvo (0,15 g, 1,1 mmol), y agua (0,5 g). La mezcla se desgasificó usando argón, después se añadió tetraquis-(trifenilfosfina)paladio (0) (0,08 g, 0,07 mmol) y la mezcla se calentó a 180 °C durante 5 min en un reactor para microondas. La refrigeración, la extracción con acetato de etilo, el lavado con agua y salmuera, el secado sobre Na_2SO_4 y la concentración, seguido de purificación usando un gradiente lineal de acetato de etilo del 5 al 100% en hexano proporcionó **Q1c**; IENEM calc. para $\text{C}_{15}\text{H}_{21}\text{N}_2\text{O}_3$ ($\text{M}+\text{H}^+$) 277,2, encontrado 277,0.

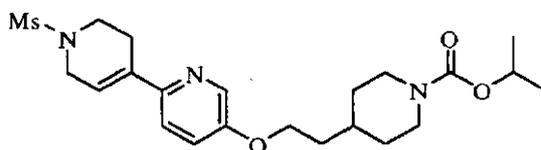
Etapa D: Una solución de **Q2b** (0,05 g, 0,17 mmol) y **Q2c** (0,04 g, 0,15 mmol) en acetonitrilo (2 ml) se trató con carbonato de cesio en polvo (0,1 g, 0,3 mmol) y la mezcla se agitó a 60 °C durante 24 horas. La filtración, la concentración, y la purificación usando un gradiente lineal de acetato de etilo del 0 al 100 % en hexano para proporcionar **Q2d**; IENEM calc. para $\text{C}_{26}\text{H}_{38}\text{N}_3\text{O}_5$ ($\text{M}+\text{H}^+$) 472,3, encontrado 472,0.

Etapa E: A una solución de **Q2d** (0,15 mmol) en dioxano (2 ml) se le añadió cloruro de hidrógeno en dioxano (4 N, 0,5 ml), lentamente, con agitación. La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. EL disolvente se retiró y el residuo se disolvió en diclorometano (3 ml) y se trató gota a gota con trietilamina (0,1 ml, 0,7 mmol), seguido de cloruro de metanosulfonilo (0,025 mg, 0,3 mmol), con agitación, durante 5 minutos. La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. El disolvente se retiró y el residuo resultante se purificó por HPLC

accionada por masas para proporcionar **Q2**; IENEM calc. para $C_{22}H_{32}N_3O_5S$ ($M+H^+$) 450,2, encontrado 450,1.

Ejemplo Q3: 4-(2-(6-(1,2,3,6-Tetrahidro-1-metanosulfonilpiridin-4-il)piridin-3-iloxi)etil)piperidin-1-carboxilato de isopropilo.

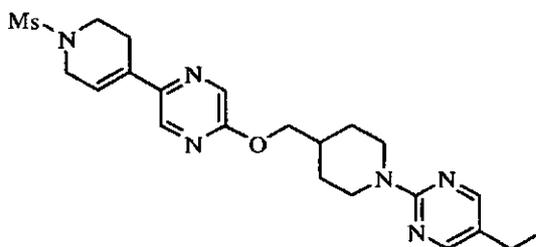
5



Si siguiendo un procedimiento similar al usado para la preparación de **Q1** a partir de **Q3**, excepto por la sustitución de **A1c** por 4-(2-(metilsulfonilo)etil)piperidin-1-carboxilato de isopropilo, se preparó **Q3**; IENEM calc. para $C_{22}H_{34}N_3O_5S$ ($M+H^+$) 452,2, encontrado 452,1.

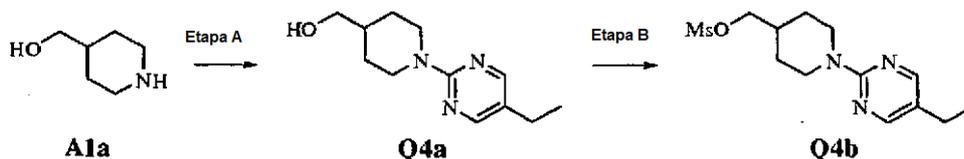
10

Ejemplo Q4: 2-(4-((5-(1,2,3,6-Tetrahidro-1-metanosulfonilpiridin-4-il)pirazin-2-iloxi)metil)piperidin-1-il)-5-etilpirimidina.



Si siguiendo un procedimiento similar al usado para la preparación de **Q2** a partir de **A1a**, excepto por la sustitución de **B2a** por **B4a** en la **Etapa A** y **Q2b** por **Q4b** (véase esquema más adelante) en la **Etapa D**, se preparó **Q4**; IENEM calc. para $C_{22}H_{31}N_6O_3S$ ($M+H^+$) 459,2, encontrado 459,1.

15



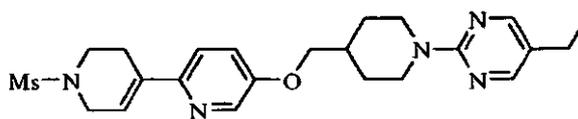
Etapa A: Una solución de **A1a** (1,03 g, 9 mmol) y 2-cloro-5-etilpirimidina (1,1 ml, 9 mmol) en dimetilacetamida (5,0 ml) se trató con carbonato de cesio en polvo (4 g, 12,3 mmol) y la suspensión se agitó a 75 °C durante 48 horas. Después, la reacción se diluyó con agua (150 ml) y se extrajo con acetato de etilo/éter dietílico (1:1) (2 x 100 ml). Los extractos combinados se lavaron con agua, cloruro de amonio acuoso saturado, y salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron para producir **Q4a**; RMN 1H ($CDCl_3$), 400,13 MHz): δ 8,16 (s, 2H), 4,74 (m, 2H), 3,53 (t, $J = 5,9$ Hz, 2H), 2,87 (td, $J = 13,2, 2,4$ Hz, 2H), 2,45 (c, $J = 7,6$ Hz, 2H), 1,85 (m, 2H), 1,77 (m, 1H), 1,44 (t, $J = 5,5$ Hz, 1H), 1,33 (m, 2H), 1,18 (t, $J = 7,6$ Hz, 3H); IENEM calc. para $C_{12}H_{20}N_3O$ ($M+H^+$) 222,2, encontrado 222,1.

25

Etapa B: A una solución de **Q4a** (0,92 g, 4,2 mmol) en diclorometano (20 ml) se le añadió trietilamina (1,0 ml, 7,1 mmol) en una porción. La mezcla resultante se enfrió en un baño de agua enfriada con hielo y se añadió lentamente cloruro de metanosulfonilo (0,45 ml, 5,8 mmol), con agitación. El baño se retiró y la solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se diluyó con más cantidad de diclorometano (20 ml), se lavó con agua y cloruro de amonio acuoso saturado, se secó sobre $MgSO_4$ y se concentró para producir **Q4b**; RMN 1H ($CDCl_3$), 400,13 MHz): RMN 1H ($CDCl_3$), 400,13 MHz): δ 8,17 (s, 2H), 4,78 (m, 2H), 4,09 (d, $J = 6,6$ Hz, 2H), 3,02 (s, 3H), 2,88 (td, $J = 13,2, 2,6$ Hz, 2H), 2,46 (c, $J = 7,6$ Hz, 2H), 2,05 (m, 2H), 1,84 (m, 1H), 1,29 (ddd, $J = 4,4, 12,4, 12,7$ Hz, 2H), 1,19 (t, $J = 7,6$ Hz, 3H); IENEM calc. para $C_{13}H_{22}N_3O_3S$ ($M+H^+$) 300,1, encontrado 300,0.

35

Ejemplo Q5: 2-(4-((6-(1,2,3,6-Tetrahidro-1-metanosulfonilpiridin-4-il)piridin-3-iloxi)metil)piperidin-1-il)-5-etilpirimidina.

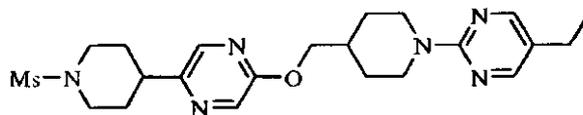


40

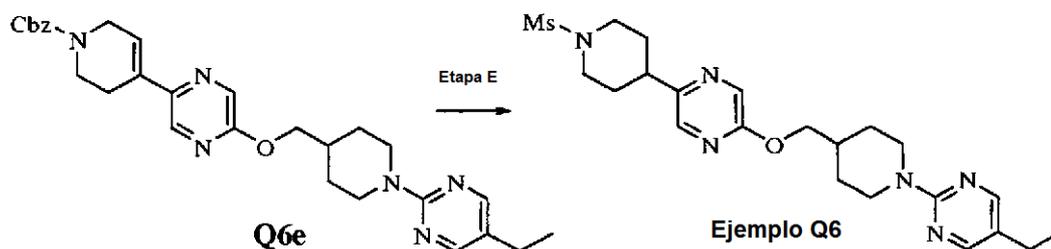
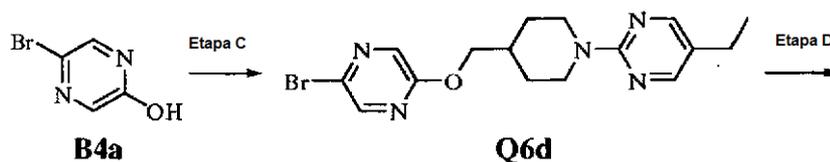
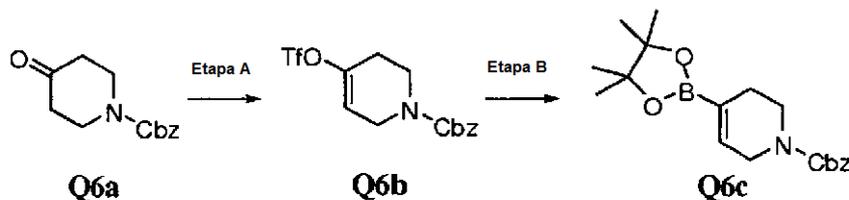
Si siguiendo un procedimiento similar al usado para la preparación de **Q2** a partir de **Q2b**, excepto por la sustitución de

Q2b por **Q4b**, se preparó **Q5**; IENEM calc. para $C_{23}H_{32}N_5O_3S$ ($M+H^+$) 458,2, encontrado 458,1.

Ejemplo Q6: 2-((1-(5-Etilpirimidin-2-il)piperidin-4-il)metoxi)-5-(1-metanosulfonilpiperidin-4-il)pirazina.



5 El Ejemplo **Q6** pudo prepararse a partir del **Q5** anterior, por hidrogenación con paladio sobre carbono. Sin embargo, una síntesis alternativa es como se indica a continuación:



10 **Etapa A:** Una solución de diisopropilamina (2 ml, 14,2 mmol) en tetrahidrofurano seco (10 ml) a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ en una atmósfera de nitrógeno se trató con *n*-butil litio (solución 2,46 M en hexanos; 5 ml, 12,25 mmol) y la mezcla se agitó durante 15 min a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$. Una solución de **Q6a** (2,55 g, 10,9 mmol) en tetrahidrofurano seco (25 ml) se añadió lentamente y se continuó agitando a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ durante 2 horas. Se añadió gota a gota N-feniltriflimida (4,42 g, 12,4 mmol) en tetrahidrofurano seco (25 ml) a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$. La mezcla se agitó a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ durante 2,5 horas a temperatura ambiente durante 30 minutos. La dilución con acetato de etilo (200 ml) y cloruro de amonio acuoso saturado (50 ml), el lavado con agua y salmuera, el secado sobre Na_2SO_4 y la concentración, seguido de purificación sobre gel de sílice usando un gradiente lineal de acetato de etilo del 0 al 40 % en hexano proporcionaron **Q6b**; RMN ^1H (CDCl_3), 400,13 MHz): δ 7,3 - 7,4 (m, 5H), 5,78 (m, 1H), 5,16 (s, 2H), 4,13 (s a, 2H), 3,72 (s a, 2H), 2,47 (s a, 2H); RMN ^{19}F (CDCl_3 , 376 MHz): δ -75,32; IENEM calc. para $C_{14}H_{15}F_3NO_5S$ ($M+H^+$) 366,1, encontrado 366,1.

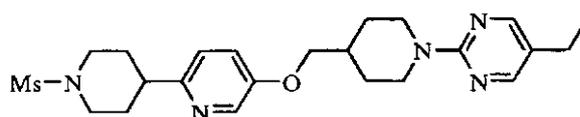
20 **Etapa B:** A una solución de **Q6a** (1,22 g, 3,3 mmol) en 1,4-dioxano (25 ml) se le añadió 4,4,5,5-tetrametil-2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,3,2-dioxaborolano (1,02 g, 4 mmol), 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno (0,08 g, 0,14 mmol), complejo [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaldio (II) diclorometano (0,11 g, 0,13 mmol) polvo de acetato potásico (1,26 g, 12,8 mmol). La mezcla se desgasificó usando argón y se agitó a $80\text{ }^{\circ}\text{C}$ durante 18 horas. La refrigeración, la dilución con agua (50 ml), la extracción con acetato de etilo, el lavado con agua y salmuera, el secado sobre Na_2SO_4 y la concentración, seguido de purificación usando un gradiente lineal de acetato de etilo del 0 al 50 % en hexano proporcionaron **Q6b**; RMN ^1H (CDCl_3), 400,13 MHz): δ 7,3 - 7,4 (m, 5H), 6,5 (m, 1H), 5,16 (s, 2H), 4,05 (m, 2H), 3,54 (m, 2H), 2,27 (s a, 2H), 1,28 (s, 12H); IENEM calc. para $C_{19}H_{27}BNO_4$ ($M+H^+$) 344,2, encontrado 344,1.

30 **Etapa C:** Una solución de **B4a** (0,84 g, 4,8 mmol) y el intermedio **Q4b** (1,28 g, 4,3 mmol) en dimetilacetamida seca (25 ml) se trató con carbonato de cesio en polvo (2,31 g, 7,1 mmol) y la mezcla se agitó a $65\text{ }^{\circ}\text{C}$ durante 24 horas. La filtración, la concentración, y la purificación usando un gradiente lineal de acetato de etilo del 10 al 50 % en hexano para proporcionar **Q4d**; RMN ^1H (CDCl_3), 400,13 MHz): δ 8,17 (s, 2H), 8,16 (d, $J = 1,4$ Hz, 1H), 8,02 (d, $J = 1,4$ Hz, 1H), 4,77 (m, 2H), 4,17 (d, $J = 6,6$ Hz, 2H), 2,88 (td, $J = 13,1$, 2,6 Hz, 2H), 2,46 (c, $J = 7,6$ Hz, 2H), 2,10 (m, 2H), 1,89 (m, 1H), 1,34 (ddd, $J = 4,3$, 12,4, 12,6 Hz, 2H), 1,19 (t, $J = 7,6$ Hz, 3H); IENEM calc. para $C_{16}H_{21}BrN_5O$ ($M+H^+$) 378,1, encontrado 378,1.

Etapa D: A una solución de **Q6d** (0,8 g, 2,1 mmol) en 1,2-dimetoxietano (5 ml) se le añadió el intermedio **Q6c** (0,91 g, 2,7 mmol), carbonato potásico en polvo (0,72 g, 5,2 mmol), y agua (0,5 g). La mezcla se desgasificó usando argón, después se añadió tetraquis-(trifenilfosfina)paladio (0) (0,23 g, 0,2 mmol) y la mezcla se calentó a 180 °C durante 20 min en un reactor de microondas. La refrigeración, la dilución con acetato de etilo, el secado sobre Na₂SO₄ y la concentración, seguido de purificación usando un gradiente lineal de acetato de etilo del 10 al 50 % en hexano proporcionaron **Q6e**; IENEM calc. para C₂₉H₃₅N₆O₃ (M+H⁺) 515,3, encontrado 515,1.

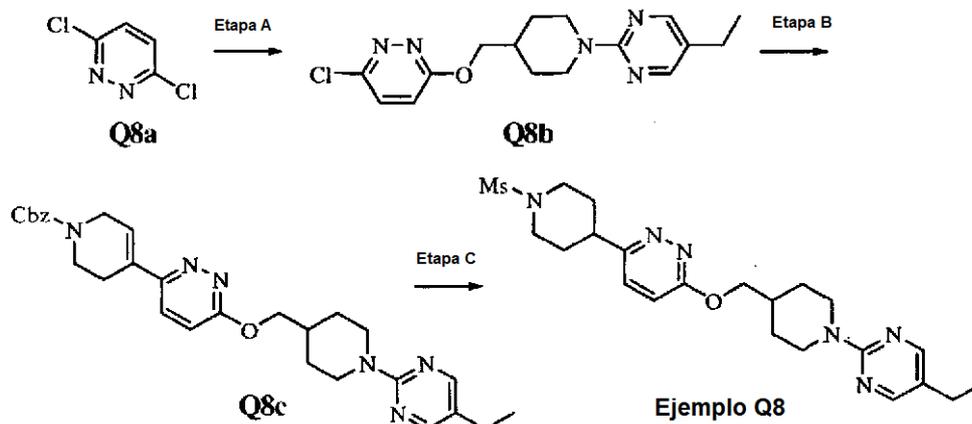
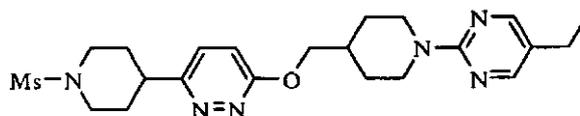
Etapa E: Una solución de **Q6e** (0,6 g, 1,2 mmol) en acetato de etilo (100 ml) y etanol (40 ml) se trató con paladio sobre carbono (5 %; 0,85 g, 0,4 mmol) y la mezcla se saturó con gas de hidrógeno y después se agitó a temperatura ambiente en 1 atmósfera de hidrógeno durante 3 horas. Después de la filtración de la reacción a través de un lecho de Celite® y la concentración, el residuo se disolvió en diclorometano (10 ml) y trietilamina (0,6 ml, 4,3 mmol). Después, se añadió lentamente cloruro de metanosulfonylo (0,15 ml, 1,9 mmol), con agitación. Después de 2 horas, la mezcla se concentró y se purificó usando un gradiente lineal de acetato de etilo del 10 al 65 % en hexano para proporcionar **Q6**. IENEM calc. para C₂₂H₃₃N₆O₃S (M+H⁺) 461,2, encontrado 461,1.

Ejemplo Q7: 2-(4-((6-(1-Metanosulfonylpiperidin-4-il)piridin-3-iloxi)metil)piperidin-1-il)-5-etilpirimidina.



Siguiendo un procedimiento similar al usado para la preparación de **Q6** a partir de **B4a**, excepto por la sustitución de **B4a** por **B2a** en la **Etapa C**, se preparó **Q7**; IENEM calc. para C₂₃H₃₄N₅O₃S (M+H⁺) 460,2, encontrado 460,1.

Ejemplo Q8: 3-((1-(5-Etilpirimidin-2-il)piperidin-4-il)metoxi)-6-(1-metanosulfonylpiperidin-4-il)piridazina.

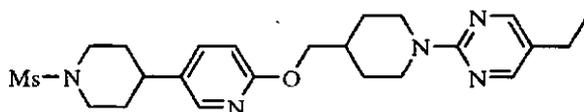


Etapa A: Una solución de **Q8a** (0,64 g, 2,9 mmol) y **Q4a** (0,49 g, 3,3 mmol) en dimetilacetamida seca (6 ml) se trató con carbonato potásico en polvo (0,7 g, 5,0 mmol) y la mezcla se agitó a 150 °C durante 2 días. La refrigeración, la dilución con agua (100 ml), la extracción con acetato de etilo (2 x 100 ml), el secado sobre Na₂SO₄, la filtración, la concentración, y la purificación usando un gradiente lineal de acetato de etilo del 10 al 100 % en hexano proporcionaron **Q8b**; RMN ¹H (CDCl₃), 400,13 MHz): δ 8,17 (s, 2H), 7,67 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 6,96 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 4,77 (m, 2H), 4,37 (d, J = 6,6 Hz, 2H), 2,90 (td, J = 13,1, 2,6 Hz, 2H), 2,46 (c, J = 7,6 Hz, 2H), 2,15 (m, 2H), 1,89 (m, 1H), 1,36 (ddd, J = 4,3, 12,4, 12,6 Hz, 2H), 1,19 (t, J = 7,6 Hz, 3H); IENEM calc. para C₁₆H₂₁ClN₅O (M+H⁺) 334,1, encontrado 334,1.

Etapa B: A una solución de **Q8b** (0,11 g, 0,3 mmol) en 1,3-dimetoxietano (2 ml) se le añadió el intermedio **Q6b** (0,15 g, 0,4 mmol), carbonato potásico en polvo (0,18 g, 1,3 mmol), y agua (0,5 g). La mezcla se desgasificó usando argón, después se añadió tetraquis-(trifenilfosfina)paladio (0) (0,05 g, 0,04 mmol) y la mezcla se calentó a 180 °C durante 20 min en un reactor de microondas. La refrigeración, la dilución con acetato de etilo, el secado sobre Na₂SO₄ y la concentración, seguido de purificación usando un gradiente lineal de acetato de etilo del 10 al 75 % en hexano proporcionó **Q8c**; IENEM calc. para C₂₉H₃₅N₆O₃ (M+H⁺) 515,3, encontrado 515,1.

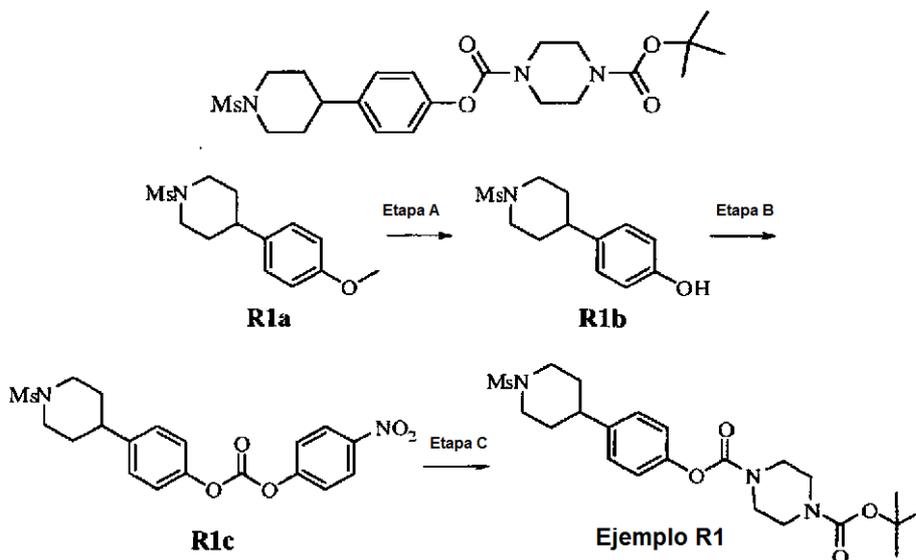
Etapa C: Una solución de **Q8c** (0,15 g, 0,3 mmol) en acetato de etilo (20 ml) y etanol (20 ml) se trató con paladio sobre negro de carbono (5 %; 0,4 g, 0,2 mmol), se saturó con hidrógeno y después se agitó a temperatura ambiente en 1 atmósfera de hidrógeno durante 6 horas. Después de cambiar la atmósfera por N₂, la reacción se filtró a través de Celite® y se concentró. El aceite resultante se disolvió en diclorometano (10 ml) y trietilamina (0,3 ml, 2,1 mmol). Después, se añadió lentamente cloruro de metanosulfonilo (0,05 ml, 0,6 mmol), con agitación. Después de 2 horas, la mezcla se concentró y se purificó usando HPLC de fase inversa accionada por masas para proporcionar **Q8**; IENEM calc. para C₂₂H₃₃N₆O₃S (M+H⁺) 461,2, encontrado 461,1.

Ejemplo Q9: 2-(4-((5-(1-Metanosulfonilpiperidin-4-il)piperidin-2-iloxi)metil)piperidin-1-il)-5-etilpirimidina.



Siguiendo un procedimiento similar al usado para la preparación de **Q8** a partir de **Q8a**, excepto por la sustitución de **8a** por **C1a**, se preparó **Q9**; IENEM calc. para C₂₃H₃₄N₅O₃S (M+H⁺) 460,2, encontrado 460,2.

Ejemplo R1: 4-(4-(1-(Metilsulfonil)piperidin-4-il)fenil) piperazin-1,4-dicarboxilato de 1-terc-butilo.

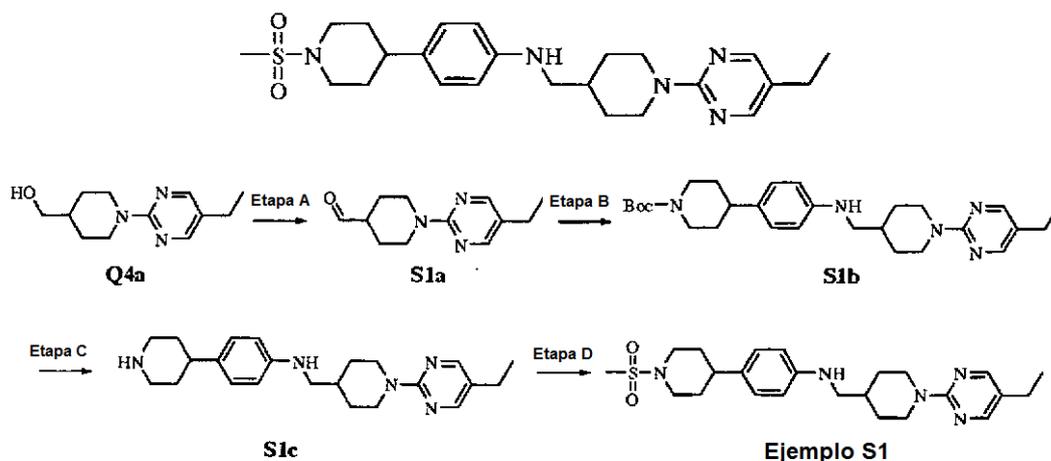


Etapa A: Una solución de **R1a** (2,2 g, 8,2 mmol) en diclorometano (10 ml) se enfrió en un baño de agua enfriada con hielo y se trató con BBr₃ puro (9,21 g, 37 mmol). La reacción se agitó a una temperatura de baño de hielo durante 10 minutos y a temperatura ambiente durante 1 hora. Después, la reacción se vertió sobre hielo picado y se dejó que se detuviera durante horas. El sólido resultante se secó para proporcionar **R1b**; IENEM calc. para C₁₂H₁₇NO₃S (M+H⁺) 256,1, encontrado 256,1.

Etapa B: Una solución de **R1b** (100 mg, 0,39 mmol) y cloroformiato de nitrofenilo (87 mg, 0,43 mmol) en acetonitrilo (5 ml) se trató con K₂CO₃ (108 mg, 0,78 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas, después se filtró, se concentró, y se purificó usando un gradiente lineal de acetato de etilo del 0 al 100 % en hexano para proporcionar **R1c**; IENEM calc. para C₁₉H₂₁N₂O₇S [M+H⁺] 421,1, encontrado 421,1.

Etapa C: Una solución de **R1c** (41 mg, 0,10 mmol), 1-Boc-piperazina (20 mg, 0,11 mmol) y trietilamina (68 µl, 0,50 mmol) en 1,2-dicloroetano (5 ml) se calentó a 50 °C durante 12 horas. La mezcla se concentró al vacío y se purificó usando HPLC de fase inversa accionada por masas para proporcionar **R1**; RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,12 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 6,98 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 3,87 (m, 3H), 3,56 (m, 2H), 3,45 (m, 6H), 2,75 (s, 3H), 2,70 (m, 3H), 2,55 (m, 2H), 1,90 (m, 3H), 1,77 (m, 3H), 1,42 (s, 9H); IENEM calc. para C₂₂H₃₃N₃NaO₆S [M+Na]⁺ 490,2, encontrado 490,1.

Ejemplo S1: N-((1-(5-Etilpirimidin-2-il)piperidin-4-il)metil)-4-(1-(metilsulfonil)piperidin-4-il)anilina.



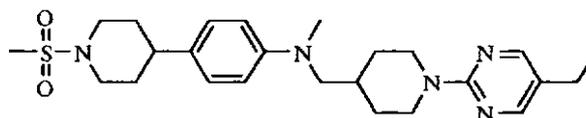
Etapa A: Una solución de **Q4a** (444 mg, 2 mmol) en diclorometano anhidro (5 ml) se añadió a una solución de peryodinano de Dess-Martin (1,018 g, 2,4 mmol) en diclorometano anhidro (10 ml) y se agitó durante una noche a temperatura ambiente. Se añadió más cantidad de diclorometano (30 ml) y la reacción se filtró a través de Celite® y se concentró. La purificación sobre gel de sílice usando un gradiente lineal de acetato de etilo del 0 al 50 % en hexano proporcionó **S1a**; IENEM calc. para $C_{12}H_{18}N_3O$ ($M+H^+$) 220,1, encontrado 220,1.

Etapa B: Una mezcla de **S1a** (318 mg, 1,5 mmol), 4-(4-aminofenil)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (482 mg, 1,74 mmol), y $NaBH(OAc)_3$ (636 mg, 3 mmol) en diclorometano (7 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 5 horas. La reacción se detuvo con agua (20 ml) y se extrajo con diclorometano (3 x 20 ml), se lavó con agua (20 ml), se secó (Na_2SO_4), y se concentró. La purificación sobre gel de sílice usando un gradiente lineal de acetato de etilo del 0 al 50 % en hexano proporcionó **S1b**; IENEM calc. para $C_{28}H_{42}N_5O_2$ ($M+H^+$) 480,3, encontrado 480,4.

Etapa C: Una solución de **S1b** (600 mg, 1,25 mmol) en MeOH (10 ml) se trató con una solución 4 M de HCl en dioxano (25 ml, 100 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se concentró, se añadió dioxano (20 ml) y se concentró de nuevo para formar la sal clorhidrato de **S1c**; IENEM calc. para $C_{23}H_{34}N_5$ ($M+H^+$) 380,3, encontrado 380,3.

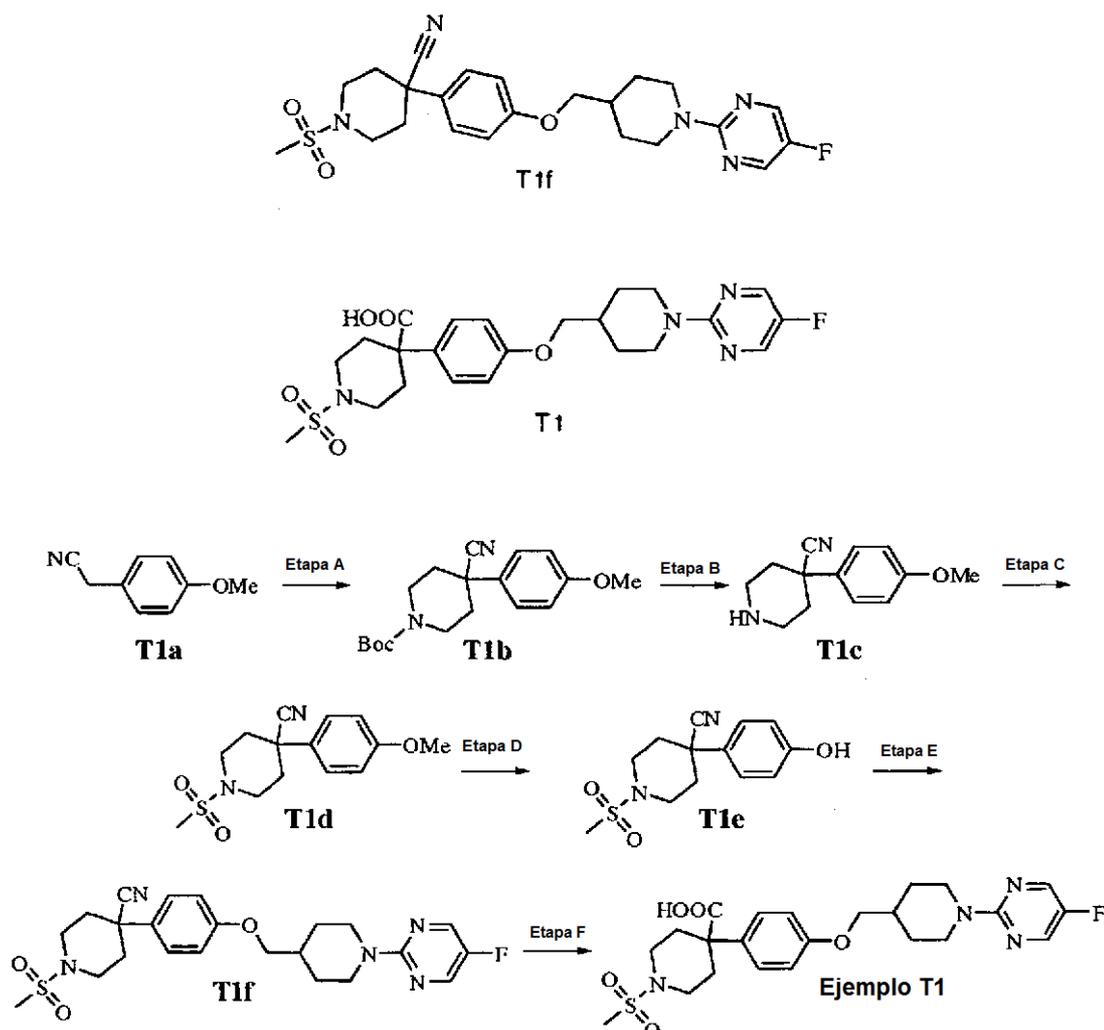
Etapa D: Una mezcla fría (0 °C) de **S1c** (810 mg, 1,25 mmol) y trietilamina (0,892 ml, 6,4 mmol) en diclorometano (30 ml) se trató gota a gota con cloruro de metanosulfonilo (0,152 ml, 1,96 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. Se añadieron más cantidades de trietilamina (0,5 ml, 3,6 mmol) y cloruro de metanosulfonilo (0,076 ml, 0,98 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos más. La reacción se detuvo con agua (20 ml), se extrajo con diclorometano (3 x 20 ml), se lavó con agua (20 ml), se secó con Na_2SO_4 , y se concentró. La purificación usando HPLC de fase inversa accionada por masas proporcionó **S1**; RMN 1H ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 8,24 (s, 2H), 7,05 (m, 2H), 6,70 (m, 2H), 4,61 (m, 2H), 3,64 (m, 2H), 2,96 (m, 2H), 2,88 (s, 3H), 2,80 (m, 4H), 2,42 (c, $J = 7,6$ Hz, 2H), 1,84 (m, 5H), 1,60 (m, 2H), 1,12 (m, 5H); IENEM calc. para $C_{24}H_{36}N_5O_2S$ ($M+H^+$) 458,3, encontrado 458,3.

Ejemplo S2: *N*-((1-(5-Etilpirimidin-2-il)piperidin-4-il)metil)-*N*-metil-4-(1-(metilsulfonil)piperidin-4-il)anilina.



Una solución de **S1** (46 mg, 0,1 mmol) en tetrahidrofurano (1 ml) se añadió gota a gota a una solución acuosa al 10 % de H_2SO_4 enfriada con hielo (0,2 ml) y formaldehído acuoso al 37 % (0,1 ml, 1,2 mmol) en tetrahidrofurano (0,5 ml). Se añadió $NaBH(OAc)_4$ (30 mg, 0,79 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente. Después de agitar durante 30 minutos, la reacción se detuvo con $NaOH$ 0,2 M (10 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 15 ml), se lavó con salmuera (10 ml), se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró. El compuesto se purificó usando HPLC de fase inversa accionada por masas para proporcionar **S2**; RMN 1H ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 8,23 (s, 2H), 7,08 (m, 2H), 6,68 (m, 2H), 4,60 (m, 2H), 3,64 (m, 2H), 3,19 (m, 2H), 2,92, (s a, 3H), 2,88 (s, 3H), 2,78 (m, 4H), 2,42 (c, $J = 7,6$ Hz, 2H), 1,93 (m, 1H), 1,81 (m, 2H), 1,62 (m, 4H), 1,12 (m, 5H); IENEM calc. para $C_{25}H_{38}N_5O_2S$ ($M+H^+$) 472,3, encontrado 472,3.

Ejemplos T1f y T1: 4-(4-((1-(5-fluoropirimidin-2-il)piperidin-4-il)metoxi)fenil)-1-(metilsulfonil)piperidin-4-carbonitrilo y ácido 4-(4-((1-(5-fluoropirimidin-2-il)piperidin-4-il)metoxi)fenil)-1-(metilsulfonil)piperidin-4-carboxílico



Etapa A: A una suspensión enfriada con hielo de NaH (60 % en aceite, 120 mg, 3 mmol) en N,N-dimetilformamida anhidra (2 ml) se le añadió **T1a** (142 μ l, 1,05 mmol) y se agitó durante 30 minutos en una atmósfera de nitrógeno. A la solución de color pardo resultante se le añadió bis(2-cloroetil)carbamato de *tert*-butilo (242 mg, 1 mmol) en N,N-dimetilformamida (0,2 ml) y el baño de refrigeración se retiró después de 15 min. La mezcla de reacción se calentó durante una noche a 75 °C, se enfrió a temperatura ambiente y se inactivó con agua (1 ml). Se añadió más cantidad de agua (50 ml) y la reacción se extrajo con diclorometano (3 x 30 ml), se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró. La purificación sobre gel de sílice usando un gradiente lineal de acetato de etilo del 0 al 50 % en hexano proporcionó **T1b**; RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,38 (m, 2H), 6,93 (m, 2H), 4,26 (m, 2H), 3,82 (s, 3H), 3,19 (m, 2H), 2,08 (d, J = 12,9 Hz, 2H), 1,90 (td, J = 13,0/4,0 Hz, 2H), 1,48 (s, 9H); IENEM calc. para C₁₈H₂₄N₂NaO₃ (M+Na⁺) 339,3, encontrado 388,8.

Etapa B: A una solución de **T1b** (218 mg, 0,69 mmol) en dioxano (1 ml) se le añadió una solución 4 M de HCl en dioxano (2 ml, 8 mmol) y la reacción se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente. El disolvente se retiró y el residuo se coevaporó con dioxano (10 ml) para proporcionar **T1c**; IENEM calc. para C₁₃H₁₇N₂O (M+H⁺) 217,1, encontrado 216,9.

Etapa C: Una solución fría (baño de hielo/agua) de **T1c** (0,69 mmol) y trietilamina (385 μ l, 2,76 mmol) en diclorometano seco (10 ml) se trató gota a gota con cloruro de metanosulfonilo (64 μ l, 0,83 mmol). La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se añadió a agua (40 ml) y se extrajo con diclorometano (3 x 40 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron para producir **T1d**; IENEM calc. para C₁₄H₁₉N₂O₃S (M+H⁺) 295,1, encontrado 295,0.

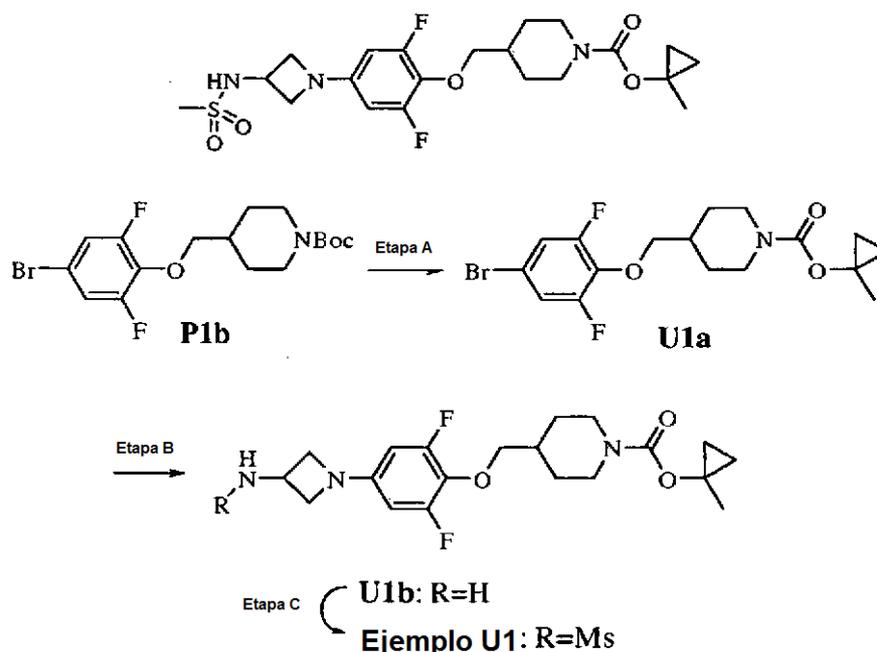
Etapa D: Una solución de **T1d** (208 mg, 0,7 mmol) en diclorometano anhidro (3,5 ml) se enfrió a -78 °C en una atmósfera de nitrógeno y se añadió gota a gota una solución 1 M de BBr₃ (3,5 ml, 3,5 mmol) en diclorometano. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche, después se enfrió a 0 °C y se detuvo con MeOH (2 ml). La mezcla de reacción se concentró repetidamente con MeOH (3 x 20 ml) para proporcionar **T1e**; IENEM calc. para C₁₃H₁₇N₂O₃S (M+H⁺) 281,1, encontrado 281,0.

Etapa E: Una mezcla de **T1a** (196 mg, 0,7 mmol), metanosulfonato de (1-(5-fluoropirimidin-2-il)piperidin-4-il)metilo

(202 mg, 0,7 mmol; preparado siguiendo el procedimiento para **Q4a** excepto por el uso de 2-cloro-5-fluoropirimidina como electrófilo), y Cs_2CO_3 (456 mg, 1,4 mmol) en acetonitrilo (10 ml) se calentó a 70 °C durante 48 horas. La mezcla de reacción se concentró y se repartió entre agua (20 ml) y acetato de etilo, la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 x 20 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua (2 x 10), se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron. La purificación sobre gel de sílice usando un gradiente lineal de acetato de etilo del 0 al 60 % en hexano proporcionó **T1f**; RMN ^1H (400 MHz, DMSO) δ 8,43 (d, $J = 0,8$ Hz, 2H), 7,46 (m, 2H), 7,00 (m, 2H), 4,61 (m, 2H), 3,87 (d, $J = 6,4$ Hz, 2H), 3,74 (m, 2H), 3,00 (m, 5H), 2,92 (m, 2H), 2,24 (m, 2H), 2,05 (m, 3H), 1,83 (m, 2H), 1,23 (m, 2H); IENEM calc. para $\text{C}_{23}\text{H}_{29}\text{FN}_5\text{O}_3\text{S}$ ($\text{M}+\text{H}^+$) 474,2, encontrado 474,2.

Etapa F: Una solución de **T1f** (30 mg, 0,063 mmol) y KOH (105 mg, 2,6 mmol) en 2-metoxietanol (1 ml) y agua (0,5 ml) se calentó a 110 °C durante 72 horas. La mezcla de reacción se acidificó con HCl 1 N a pH 2-3 y se extrajo con acetato de etilo (3 x 20 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na_2SO_4 , y se concentraron. El residuo se purificó usando HPLC de fase inversa accionada por masas para proporcionar **T1**; RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,42 (d, $J = 0,8$ Hz, 2H), 7,30 (m, 2H), 6,92 (m, 2H), 4,60 (m, 2H), 3,83 (d, $J = 6,4$ Hz, 2H), 2,88 (m, 7H), 2,48 (m, 2H), 2,04 (m, 1H), 1,83 (m, 4H), 1,22 (m, 2H). IENEM calc. para $\text{C}_{23}\text{H}_{30}\text{FN}_4\text{O}_5\text{S}$ ($\text{M}+\text{H}^+$) 493,2, encontrado 493,1

Ejemplo U1: 4-((2,6-Difluoro-4-(3-(metilsulfonamido)azetidín-1-il)fenoxi)metil)piperidín-1-carboxilato de 1-metilciclopropilo.

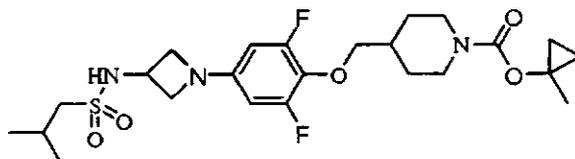


Etapa A: Siguiendo un procedimiento similar al usado para preparar **E3** a partir de **E3a**, excepto por la sustitución de **E3a** por **P1b**, se preparó **U1a**; IENEM calc. para $\text{C}_{17}\text{H}_{21}\text{BrF}_2\text{NO}_3$ [$\text{M}+\text{H}^+$]: 404,1, encontrado: 404,0.

Etapa B: Siguiendo un procedimiento similar al usado para preparar **B2** a partir de **B2b**, excepto por la sustitución de piperazin-1-carboxilato de bencilo por azetidín-3-ilcarbamatato de bencilo, se preparó **U1b**; Nótese que el grupo Cbz se retiró en las condiciones de reacción; IENEM calc. para $\text{C}_{20}\text{H}_{28}\text{F}_2\text{N}_3\text{O}_3$ [$\text{M}+\text{H}^+$] 396,2, encontrado 369,3.

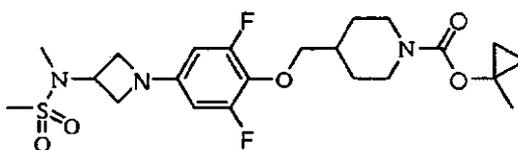
Etapa C: Siguiendo un procedimiento similar al usado para preparar **G1** a partir de **G1a**, excepto por la sustitución de **G1a** por **U1b**, se preparó **U1**; RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 5,95 (d, $J = 9,7$ Hz, 2H), 4,85 (d, $J = 9,4$ Hz, 1H), 4,40 (m, 1H), 4,20 (t, $J = 7,5$ Hz, 2H), 4,29-3,94 (m, 2H), 3,80 (d, $J = 6,0$ Hz, 2H), 3,65 (dd, $J = 5,3, 8,0$ Hz, 2H), 3,00 (s, 3H), 2,74 (t, $J = 12,4$ Hz, 2H), 1,9 (m, 1H), 1,82 (d, $J = 13,1$ Hz, 2H), 1,54 (s, 3H), 1,22 (m, 2H), 0,86 (t, $J = 6,4$ Hz, 2H), 0,62 (t, $J = 6,4$ Hz, 2H). IENEM calc. para $\text{C}_{21}\text{H}_{30}\text{F}_2\text{N}_3\text{O}_5$ [$\text{M}+\text{H}^+$] 474,2, encontrado 474,1.

Ejemplo U2: 4-((2,6-Difluoro-4-(3-(2-metilpropilsulfonamido)azetidín-1-il)fenoxi)metil)piperidín-1-carboxilato de 1-metilciclopropilo.



5 Siguiendo un procedimiento similar al usado para preparar **U1** a partir de **U1a**, excepto por la sustitución de cloruro de metanosulfonilo por cloruro de isobutanosulfonilo, se preparó **U2**; RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 5,96 (d, J = 9,6 Hz, 2H), 4,87 (d, J = 9,5 Hz, 1H), 4,40 (m, 1H), 4,20 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 4,29-3,94 (m, 2H), 3,82 (d, J = 4,8 Hz, 2H), 3,65 (dd, J = 7,9, 5,4 Hz, 2H), 2,93 (d, J = 6,4 Hz, 2H), 2,75 (m, 2H), 2,28 (septuplete, J = 6,7 Hz, 1H), 1,92 (m, 1H), 1,83 (d, J = 12,6 Hz, 2H), 1,56 (s, 3H), 1,24 (m, 2H), 1,13 (d, J = 6,7 Hz, 6H), 0,87 (t, J = 6,3 Hz, 2H), 0,63 (t, J = 6,3 Hz, 2H). IENEM calc. para C₂₄H₃₆F₂N₃O₅ [M+H⁺] 516,2, encontrado 516,2.

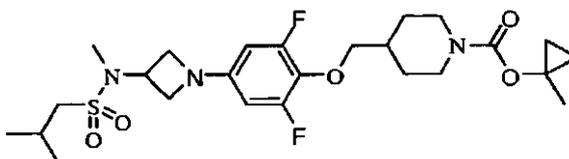
10 **Ejemplo U3: 4-((2,6-Difluoro-4-(3-(N-metilmetsulfonamido)azetidín-1-il)fenoxi)metil)piperidín-1-carboxilato de 1-metilciclopropilo.**



15 A una solución de **U1** (25 mg, 0,05 mmol) y yodometano (4 ul, 0,06 mmol) en N,N-dimetilformamida (1 ml) a 0 °C se le añadió hidruro sódico (5 mg, 0,2 mmol) en una porción. La mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 1 hora más. La mezcla se repartió entre agua y diclorometano, y los extractos orgánicos se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron, se evaporaron y se purificaron sobre sílice usando acetato de etilo al 0-50 % en diclorometano para proporcionar **U3**; RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 5,97 (d, J = 9,6 Hz, 2H), 4,71 (m, 1H), 4,06 (t, J = 7,8 Hz, 2H), 4,29-3,95 (m, 2H), 3,88 (dd, J = 8,0, 5,6 Hz, 2H), 3,81 (d, J = 5,8 Hz, 2H), 2,97 (s, 3H), 2,83 (s, 3H), 2,74 (m, 2H), 1,91 (m, 1H), 1,83 (d, J = 13,4 Hz, 2H), 1,54 (s, 3H), 1,24 (m, 2H), 0,86 (t, J = 6,3 Hz, 2H), 0,62 (t, J = 6,3 Hz, 2H). IENEM calc. para C₂₂H₃₂F₂N₃O₅ [M+H⁺] 488,2, encontrado 488,2.

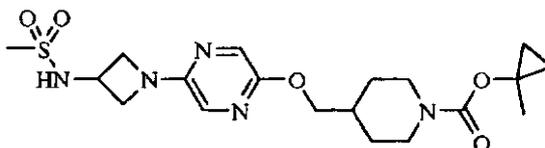
25 **Ejemplo U4: 4-((4-(3-(N,2-Dimetilpropilsulfonamido)azetidín-1-il)-2,6-difluorofenoxi)metil)piperidín-1-carboxilato de 1-metilciclopropilo.**

U4:
de



30 Siguiendo un procedimiento similar al usado para preparar **U3** a partir de **U1**, excepto por la sustitución de **U1** por **U2**, se preparó **U2**; RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 5,96 (d, J = 9,7 Hz, 2H), 4,77 (m, 1H), 4,04 (t, J = 7,9 Hz, 2H), 4,25-3,96 (m, 2H), 3,87 (dd, J = 5,6, 7,8 Hz, 2H), 3,81 (d, J = 6,3 Hz, 2H), 2,97 (s, 3H), 2,77 (d, J = 6,7 Hz, 2H), 2,74 (m, 2H), 2,24 (septuplete, J = 6,6 Hz, 1H), 1,91 (m, 1H), 1,83 (d, J = 13,3 Hz, 2H), 1,54 (s, 3H), 1,24 (m, 2H), 1,11 (d, J = 6,5 Hz, 6H), 0,86 (t, J = 6,3 Hz, 2H), 0,61 (t, J = 6,3 Hz, 2H). IENEM calc. para C₂₅H₃₈F₂N₃O₅ [M+H⁺] 530,3, encontrado 530,2.

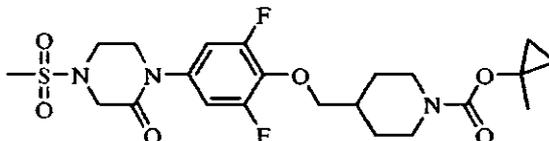
Ejemplo U5: 4-((5-(3-(Metilsulfonamido)azetidín-1-il)pirazin-2-iloxi)metil)piperidín-1-carboxilato de 1-metilciclopropilo.



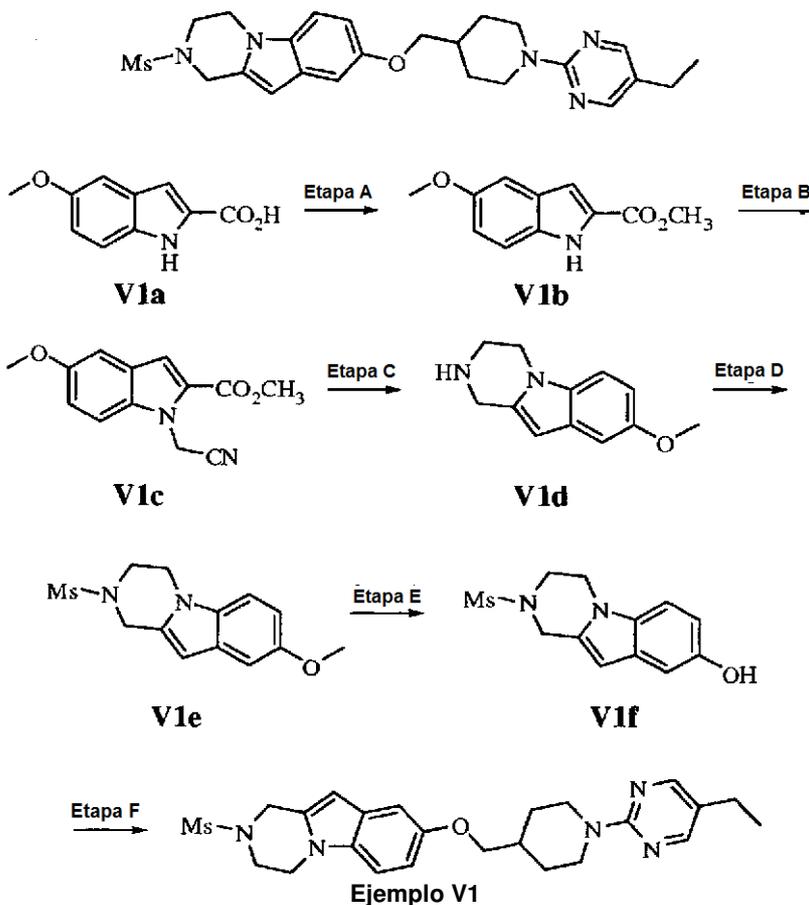
35 Siguiendo un procedimiento similar al usado para preparar **M1** a partir de **M1a**, excepto por la sustitución de piperazin-1-carboxilato de bencilo por azetidín-3-ilcarbamato de bencilo en la **etapa A** y 3-(clorosulfonil)propanoato de metilo por cloruro de metanosulfonilo en la **etapa d**, se preparó **U5**; RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,72 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 7,24 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 4,73 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 4,37 (m, 1H), 4,28 (m, 2H), 3,97 (d, J = 6,4 Hz, 2H), 3,75 (m, 2H), 3,27 (s, 3H), 2,65 (m, 2H), 1,85 (m, 1H), 1,70 (m, 2H), 1,46 (s, 3H), 1,17 (m, 3H), 0,77 (m, 2H), 0,53 (m, 2H); IENEM *m/z* para (M+H)⁺ C₁₉H₃₀N₅O₅S calc.: 440,2, encontrado: 440,2.

40 **Ejemplo U6: 4-((2,6-Difluoro-4-(4-(metilsulfonil)-2-oxopiperazin-1-il)fenoxi)metil)piperidín-1-carboxilato de**

1-metilciclopropilo.



5 Siguiendo un procedimiento similar al usado para preparar **O2** a partir de **B4b**, excepto por la sustitución de **B4b** por **P1b**, se preparó **U6**; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,28 (m, 2H), 3,94 (m, 6H), 3,77 (m, 2H), 3,53 (m, 2H), 3,05 (s, 3H), 2,75 (m, 2H), 1,88 (m, 2H), 1,74 (m, 2H), 1,46 (s, 3H), 1,14 (m, 2H), 0,76 (m, 2H), 0,59 (m, 2H); IENEM calc. para C₂₂H₃₀F₂N₃O₆S [M+H⁺] 502,2, encontrado 502,2.

Ejemplo V1: 8-((1-(5-Etilpirimidin-2-il)piperidin-4-il)metoxi)-2-(metilsulfonil)-1,2,3,4-tetrahidropirazino[1,2-*α*]indol.

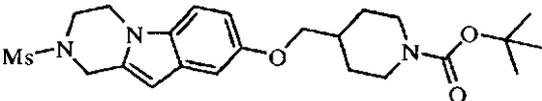
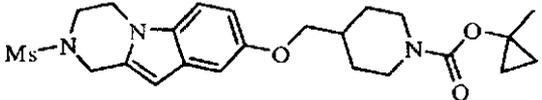
10

15 **Etapa A:** Una suspensión de **V1a** (2,26 g, 11,8 mmol) en metanol (20 ml) se trató gota a gota con cloruro de tionilo (1,0 ml, 13,8 mmol), con agitación. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 18 h, y después se concentraron a sequedad. El sólido resultante se concentró con 1:1 de agua/hidrogenocarbonato sódico acuoso saturado, se filtraron, se lavó con agua y se secó para proporcionar **V1b**; RMN ¹H (DMSO-d₆, 400,13 MHz): δ 11,80 (s, 1H), 7,37 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 7,11 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,06 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 6,92 (dd, J = 2,4, 8,9 Hz, 1H), 3,86 (s, 3H), 3,76 (s, 3H); IENEM calc. para C₁₁H₁₂NO₃ (M+H⁺) 206,1, encontrado 206,1.

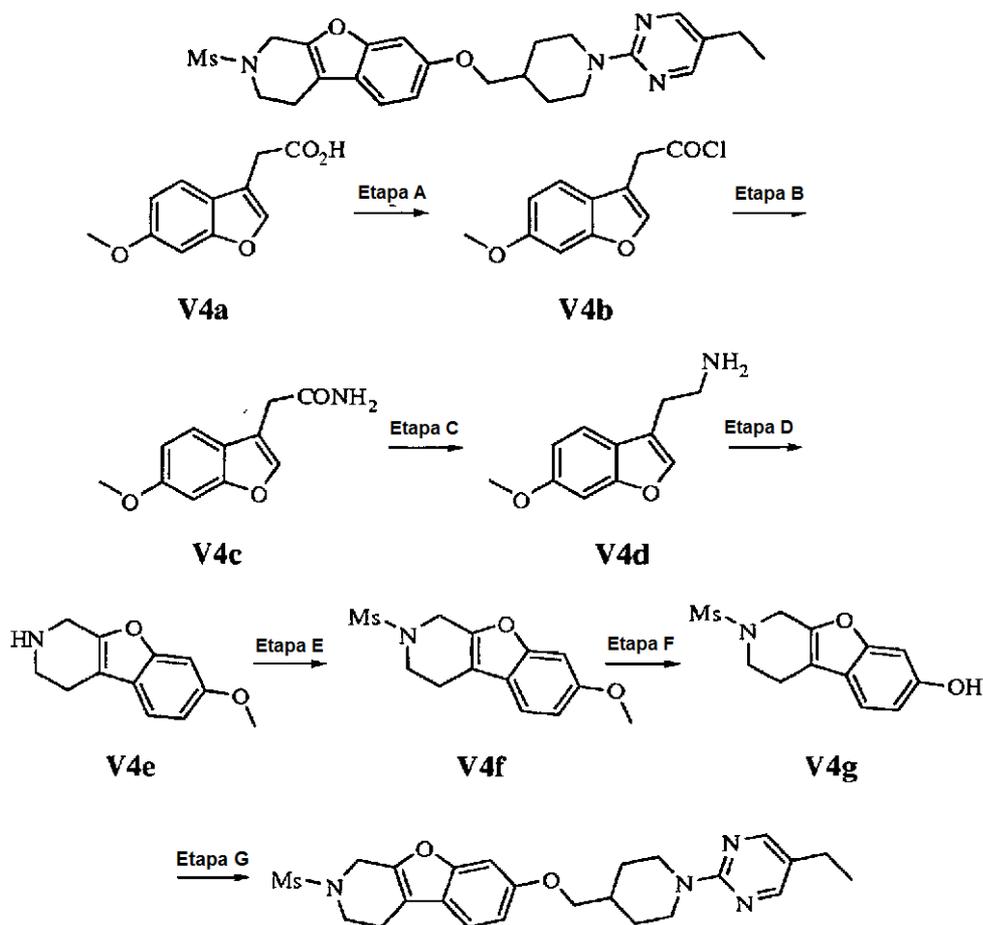
20 **Etapa B:** Una solución de **V1b** (1,86 g, 9,1 mmol) en *N,N*-dimetilacetamida (25 ml) se trató con carbonato de cesio en polvo (5,31 g, 16,3 mmol) y cloroacetonitrilo (0,90 ml, 14,3 mmol) y la mezcla se agitó a 65 °C durante 18 horas. El enfriamiento a temperatura ambiente, la dilución con acetato de etilo, el lavado con agua (2 x), cloruro de amonio acuoso saturado y salmuera, el secado sobre Na₂SO₄, la filtración y la concentración produjeron un sólido. El residuo se purificó sobre gel de sílice usando acetato de etilo al 5-30 % en hexanos para proporcionar **V1c**; RMN ¹H (CDCl₃), 400,13 MHz): δ 7,33 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 7,30 (d, J = 1,0 Hz, 1H), 7,12 (m, 2H), 5,59 (s, 2H), 3,95 (s, 3H), 3,87 (s, 3H); IENEM calc. para C₁₃H₁₃N₂O₃ (M+H⁺) 245,1, encontrado 245,0.

25 **Etapa C:** **V1d** se preparó a partir de **V1c** de acuerdo con el procedimiento bibliográfico descrito en Bioorg. Med. Chem. Lett. 2002, 12, 155-158; IENEM calc. para C₁₂H₁₅N₂O (M+H⁺) 203,1, encontrado 203,1.

- 5 **Etapa D:** A una solución de **V1d** (0,58 g, 2,5 mmol) en diclorometano (15 ml) se le añadió trietilamina (0,7 ml, 5 mmol) en una porción. La mezcla resultante se enfrió en un baño de agua enfriada con hielo y se añadió gota a gota cloruro de metanosulfonilo (0,25 ml, 3,2 mmol), con agitación, durante 5 minutos. El baño se retiró y la solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. La mezcla de reacción se añadió a agua (40 ml) y se extrajo con diclorometano (2 x 40 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con una solución acuosa saturada de cloruro de amonio, se secaron sobre $MgSO_4$, y se concentraron para producir **V1e**; IENEM calc. para $C_{13}H_{17}N_2O_3S$ ($M+H^+$) 281,1, encontrado 281,2.
- 10 **Etapa E:** Una solución de **V1e** (0,60 g, 2,1 mmol) en diclorometano (15 ml) se trató con tribromuro de carbono puro (0,8 ml, 8,3 mmol) a temperatura ambiente. La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. La mezcla de reacción se añadió cuidadosamente a metanol (50 ml), se trató con Na_2CO_3 sódico (0,4 g), se filtró y se concentró a sequedad. El **V1f** en bruto se usó como tal en la siguiente etapa; IENEM calc. para $C_{12}H_{15}N_2O_3S$ ($M+H^+$) 267,1, encontrado 267,1.
- 15 **Etapa F:** Una solución de **V1f** y **Q4b** (0,03 g, 0,1 mmol) en acetonitrilo (2 ml) se trató con carbonato de cesio en polvo (0,1 g, 0,3 mmol) y la mezcla se agitó a 75 °C durante 24 horas. La filtración y la purificación por HPLC de fase inversa dirigida a masas produjo **V1**; IENEM calc. para $C_{24}H_{32}N_5O_3S$ ($M+H^+$) 470,2, encontrado 470,1.
- 20 Siguiendo un procedimiento similar al usado para preparar **V1** a partir de **V1f** excepto por la sustitución de **Q4b** por el mesilato adecuado, se prepararon los siguientes compuestos;

Ejemplo	Estructura	Datos analíticos
V2		RMN 1H ($CDCl_3$), 400,13 MHz): δ 7,17 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,03 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 6,85 (dd, J = 2,3, 8,8 Hz, 1H), 6,24 (d, J = 0,7 Hz, 1H), 4,67 (s, 2H), 4,16 (a, 2H), 4,15 (t, J = 5,4 Hz, 2H), 3,84 (m, 4H), 2,87 (s, 3H), 2,76 (t, J = 12,2 Hz, 2H), 1,98 (m, 1H), 1,85 (t, J = 12,6 Hz, 2H), 1,47 (s, 9H), 1,28 (ddd, J = 4,7, 12,4, 12,4 Hz, 2H); IENEM calc. para $C_{23}H_{34}N_3O_5S$ ($M+H^+$) 464,2, encontrado 464,1.
V3		IENEM calc. para $C_{23}H_{32}N_3O_5S$ ($M+H^+$) 462,2, encontrado 462,2.

- 25 **Ejemplo V4:** 7-((1-(5-Etilpirimidin-2-il)piperidin-4-il)metoxi)-2-(metilsulfonil)-1,2,3,4-tetrahidrobenzofuro[2,3-c]piridina.



Ejemplo V4

Etapa A: Una suspensión de **V4a** (3,99 g, 19,4 mmol) en diclorometano (50 ml) se trató lentamente con cloruro de oxalilo (1,8 ml, 21,3 mmol), con agitación, seguido de dimetilformamida (0,01 ml). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora, y después se concentró a sequedad para producir **V4b**; RMN ^1H (CDCl_3), 400,13 MHz): δ 7,58 (t, $J = 1,0$ Hz, 1H), 7,37 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H), 7,03 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H), 6,92 (dd, $J = 2,2, 8,6$ Hz, 1H), 4,21 (d, $J = 1,0$ Hz, 2H), 3,84 (s, 3H).

Etapa B: Una solución de **V4b** (19,4 mmol) en diclorometano (100 ml) se trató con gas de amoníaco mediante un burbujeo lento a través de la solución en agitación durante 5 minutos. La suspensión resultante se agitó en un matraz cerrado durante 2 horas. La suspensión resultante se filtró, los sólidos recogidos se lavaron con más cantidad de diclorometano y se secaron al aire para producir **V4c**; RMN ^1H (CDCl_3), 400,13 MHz): δ 7,52 (t, $J = 0,7$ Hz, 1H), 7,43 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H), 7,03 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H), 6,92 (dd, $J = 2,2, 8,6$ Hz, 1H), 5,61 (s, 1H), 5,45 (s, 1H), 3,86 (s, 3H), 3,63 (d, $J = 0,7$ Hz, 2H); IENEM calc. para $\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{NO}_3$ ($\text{M}+\text{H}^+$) 206,1, encontrado 206,1.

Etapa C: Una solución de **V4c** (2,79 g, 13,6 mmol) en tetrahidrofurano seco (100 ml) se trató con una solución de borano en tetrahidrofurano (1,0 N; 50 ml, 50 mmol) y la solución resultante se agitó en un matraz cerrado durante una noche. La mezcla se trató cuidadosamente con metanol (50 ml) y se concentró a sequedad. El residuo se purificó por cromatografía de gel de sílice usando un gradiente lineal de acetato de etilo del 20 al 100 % en hexanos para proporcionar **V4d**; RMN ^1H (CDCl_3), 400,13 MHz): δ 7,46 (s, 1H), 7,38 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H), 7,02 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H), 6,90 (dd, $J = 2,2, 8,6$ Hz, 1H), 3,85 (s, 3H), 3,63 (s a, 2H), 3,14 (tt, $J = 6,4, 6,8$ Hz, 2H), 3,02 (t, $J = 6,4$ Hz, 2H); IENEM calc. para $\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{NO}_2$ ($\text{M}+\text{H}^+$) 192,1, encontrado 192,1.

Etapa D: Se preparó sal de ácido acético de **V4e** a partir de **V4d** de acuerdo con el procedimiento descrito en el documento WO2000/020421, p. 15; RMN ^1H (CDCl_3), 400,13 MHz): δ 7,30 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 6,99 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H), 6,86 (dd, $J = 2,2, 8,5$ Hz, 1H), 3,88 (s a, 2H), 3,85 (s, 3H), 3,06 (t, $J = 5,8$ Hz, 2H), 2,85 (m, 2H), 2,72 (m, 1H); IENEM calc. para $\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{NO}_2$ ($\text{M}+\text{H}^+$) 204,1, encontrado 204,1.

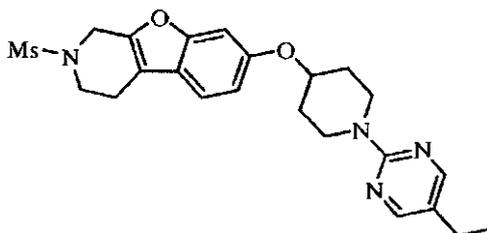
Etapa E: Una solución de sal de ácido acético de **V4e** (0,18 g, 0,7 mmol) en diclorometano (5 ml) se trató con trietilamina (0,2 ml, 1,4 mmol) y anhídrido metanosulfónico (0,15 g, 0,86 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. El lavado con agua, el secado sobre MgSO_4 y la concentración produjeron **V4f**; RMN ^1H

(CDCl₃), 400,13 MHz): δ 7,29 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 6,98 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 6,84 (dd, J = 2,2, 8,5 Hz, 1H), 3,84 (s, 3H), 2,77 (m, 2H), 2,73 (m, 2H), 2,54 (s, 3H); IENEM calc. para C₁₃H₁₆NO₄S (M+H⁺) 282,1, encontrado 282,0.

Etapa F: Una solución de **V4f** (0,15 g, 0,5 mmol) en diclorometano (5 ml) se trató con tribromuro de boro puro (0,2 ml, 2,1 mmol) a temperatura ambiente. La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. La mezcla de reacción se añadió cuidadosamente a metanol (50 ml), se trató con Na₂CO₃ sódico (0,4 g), se filtró y se concentró a sequedad para proporcionar **V4g**; IENEM calc. para C₁₂H₁₄NO₄S (M+H⁺) 268,1, encontrado 268,1.

Etapa G: Una solución de **V4g** y **Q4b** (0,03 g, 0,1 mmol) en acetonitrilo (2 ml) se trató con carbonato de cesio en polvo (0,08 g, 0,2 mmol) y la mezcla se agitó a 75 °C durante 24 horas. La filtración y la purificación por HPLC dirigida a masas produjo **V4**; IENEM calc. para C₂₄H₃₁N₄O₄S (M+H⁺) 471,2, encontrado 471,2.

Ejemplo V5: 7-(1-(5-Etilpirimidin-2-il)piperidin-4-iloxi)-2-(metilsulfonil)-1,2,3,4-tetrahidrobenzofuro[2,3-c]piridina.



Siguiendo un procedimiento similar al usado para preparar **V4** a partir de **V4g** excepto por la sustitución de **Q4b** por metanosulfonato de 1-(5-etilpirimidin-2-il)piperidin-4-ilo, se preparó el **V5**; IENEM calc. para C₂₃H₂₉N₄O₄S (M+H⁺) 457,2, encontrado 457,1.

Ensayos Biológicos

Generación de líneas celulares estables

Se mantienen células Flp-In-CHO (Invitrogen, N° de Cat: R758-07) en medio F12 de Ham suplementado con suero fetal bovino al 10%, mezcla de antibiótico al 1 % y 2 mM de L-glutamina. Las células se transfectan con una mezcla de ADN que contiene GPR119 humana (hGPR119) GPR119 de ratón (mGPR119) en el vector pcDNA5/FRT (Invitrogen) y el vector pOG44 (Invitrogen) en una relación 1:9 usando Eugene6 (Roche), de acuerdo con las instrucciones del fabricante. Después de 48 horas, se cambia el medio a medio suplementado con 400 µg/ml de higromicina B para iniciar la selección de las células transfectadas de manera estable. Las líneas celulares resultantes se designan como CHO-hGPR119 y CHO-mGPR119 respectivamente.

Ensayos de AMP cíclico

Para evaluar la actividad de los compuestos de la invención sobre GPR119 humana, se cosechan y resuspenden células CHO-hGPR119 a 300.000 células/ml en medio de ensayo (medio F12 de Ham más suero fetal bovino empobrecido en lípidos al 3 %, 3-isobutil-1-metil-xantina 1 mM (IBMX)). Las células (5 µl) se colocan en cada pocillo de una placa blanca de 1536 pocillos. Se añade a cada pocillo un compuesto de la invención (50 nl) diluido en dimetil sulfóxido al 100 % (DMSO) y se incuban las placas a 37 °C durante 30 minutos. Se miden a continuación las concentraciones de AMPc usando el kit cAMP dynamic 2 (Cisbio Bioassays) de acuerdo con las instrucciones del fabricante. Se añaden 2,5 µl de AMPc-XL665 diluido a cada pocillo, seguido de 2,5 µl de criptato anti-AMPc. Se cubre la placa y se incuba durante una hora a temperatura ambiente, y después se lee en un lector de placas Envision (Perkin Elmer) usando el método HTRF con excitación a 337 nm, y se miden las emisiones a 620 nm y 655 nm.

La actividad de los compuestos de la invención sobre GPR119 de ratón se mide mediante un método similar en placas de 384 pocillos. Las células CHO-mGPR119 se cosechan y resuspenden en medio de ensayo a 500.000 células/ml. Se ponen 50 µl de células en cada pocillo de una placa blanca de 384 pocillos. Se añade a cada pocillo un compuesto de la invención (500 nl) diluido en DMSO al 100% y las placas se incuban a 37 °C durante 30 minutos. Las concentraciones de AMPc se miden como se indican anteriormente a excepción de que se añaden a cada pocillo 20 µl de AMPc-XL665 diluido seguido de 20 µl de criptato anti-AMPc diluido.

Los compuestos de la invención, en forma libre o en una forma de sal farmacéuticamente aceptable, produjeron un aumento dependiente de la concentración del nivel de AMPc intracelular. Los compuestos de la invención muestran un CE₅₀ de entre 1x10⁻⁵ y 1x10⁻¹⁰M, preferentemente menor de 500 nM, más preferentemente menos de 100 nM. La siguiente tabla muestra un ejemplo no limitativo de medidas de CE₅₀ para compuestos de la presente invención en los que +, ++ y +++ representan intervalos de CE₅₀ de >800 nM, 200-800 nM y <200 nM, respectivamente:

Compuesto	Estructura	Actividad CE ₅₀
A3		+
C2		+
D2		++
E3		+++
E9		++
G1		+
G4		+++
H3		+++
I1		+++
J7		+++
J22		+++
K3		+++

O9		+++
O41		+++
P13		+++
T1		++
U5		+++
V5		+++

Ensayo de GLUTag GLP-1

5 Se puede estudiar el efecto de compuestos de la invención en la secreción de GLP-1 en células GLUTag (una línea celular enteroendocrina de ratón que secreta GLP-1). Las células GLUTag se emplazan en placas de 96 pocillos recubiertas de poli-D-lisina en el día uno en medio completo (DMEM/10% FBS). En el día dos, se reemplaza el medio de cultivo con un medio bajo en glucosa (DMEM/glucosa 5,5 mM /FBS 10 %). En el día tres, se lavan dos veces las células y se preincuban en tampón EBSS libre de glucosa (NaCl 100 mM, KCl 5 mM, MgSO₄ 0,8 mM. 7H₂O, NaH₂PO₄ 1,65 mM 2H₂O, NaHCO₃ 26 mM, CaCl₂ 1.6 mM, seroalbúmina bovina libre de ácidos grasos al 0,1 %, pH 7.35) durante 10 dos horas a 37 °C con CO₂ al 50 %. Después de este periodo de preincubación, se lavan de nuevo las células con tampón EBSS libre de glucosa, y a continuación se estimulan con un compuesto de la invención a varias concentraciones en tampón EBSS más glucosa 10 mM y un inhibidor de DPP-4 a 37 °C en presencia de CO₂ al 5 %. Al final de la incubación, se recogen los sobrenadantes y se transfieren a una línea celular HEK293 que sobreexpresa el receptor GLP-1 humano y una construcción CRE-marcador de luciferasa. La construcción CRE-luciferasa expresa el gen de luciferasa bajo el control de un elemento de respuesta a AMPc (CRE). El receptor de GLP-1 estimulado por 15 GLP-1 conduce a la producción de AMPc, que a su vez, regula positivamente la producción de luciferasa. Las células indicadoras HEK293-GLP-1R se emplazan la noche anterior en placas blancas de 384 pocillos. Después de la incubación con los sobrenadantes de las células GLUTag tratadas con un compuesto de la invención, las células indicadoras HEK293-GLP-1R se incuban a 37 °C en presencia de CO₂ al 5 % durante 18 horas. La luciferasa producida por el tratamiento se mide mediante la adición de reactivo Steady-Glo (Promega, N° de Cat. E2550). Los valores de CE₅₀ se calculan con regresión no lineal usando Graphpad Prism.

Ensayo de insulina de HIT-T15

25 Se estudia el efecto del agonista de GPR119 en la secreción de insulina en células HIT-T15 (una línea de células beta de hámster que secretan insulina). Las células HIT-T15 se obtienen de la ATCC en medio F12 de Ham de Kaighn más suero de caballo al 10 % y suero fetal bovino al 2,5 %. En el día uno, se plantan las células HIT-T15 en placas de 96

pocillos y se cultivan durante 24 horas y después se reemplaza el medio con un medio bajo en glucosa (medio RPMI 1640 suplementado con suero de caballo al 10 %, suero fetal bovino al 2,5% y 3,0 mM de D-(+)-glucosa). En el día tres, se lavan las células dos veces y a continuación se preincuban con tampón de bicarbonato de Krebs-Ringer libre de glucosa (KRBB) que contiene 119 mM de NaCl, 4,74 mM de KCl, 2,54 mM de CaCl₂, 1,19 mM de KH₂PO₄, 1,19 mM de MgCl₂, 25 mM de NaHCO₃, 10 mM de HEPES y seroalbúmina bovina libre de ácidos grasos al 0,1 % a pH 7,4. Una hora más tarde, se lavan de nuevo las células tres veces y se incuban con un compuesto de la invención en KRBB más 16,5 mM de glucosa durante 3 horas a 37 °C. Después de una centrifugación de 5 minutos a 1.000 rpm, se retira el sobrenadante de cada pocillo y se transfiere a una placa separada para la medida de insulina siguiendo las instrucciones del fabricante para el kit de ensayo Cisbio insulín HTRF (Cisbio, N° de Cat. 62INSPEC). Los valores de CE₅₀ se calculan con regresión no lineal usando Graphpad Prism.

Ensayo de GLP-1

Se usan ratones tipo silvestre adultos C57BL/6J (9 semanas de edad, JAX) como animales experimentales. En todos los experimentos, se alojan los ratones en una instalación de ciclo de luz/oscuridad de 12 horas (luz desde las 5:00 a.m. hasta las 5:00 p.m) y tienen acceso a comida (Purina 5001) y agua a voluntad. Los ratones (8 por grupo) se separan al azar en grupos de tratamiento basándose en su peso corporal inicial. Se les dosifica oralmente con vehículo, inhibidor de DPP4 solo, o inhibidor de DPP4 y un compuesto de la invención, en una única dosis. Se dispensa un bolo de glucosa (2 g/kg) sesenta minutos después de la dosificación. Se recoge una muestra 2 después del bolo de glucosa.

El GLP-1 activo en plasma se mide en los ratones C57BL/6 después de una sola administración oral de dosis en aumento de un compuesto de la invención (3, 10 y 30 mg/kg). Se somete a los animales a ayuno 16 horas antes de la administración del compuesto. Las dosis orales se administran a aproximadamente las 10:00 am en una suspensión de 75 % PEG300:25 %D5W. Se obtiene la sangre (mediante sangrado retro-orbital) para medir los niveles en plasma de GLP-1 activa. Se retiran aproximadamente 200 ml de muestras de sangre para el análisis a los 62 minutos después de la dosificación (2 minutos después del bolo de glucosa). Todos los datos se expresan como media ± SEM para cada grupo experimental de ratones. El análisis estadístico de los datos se efectúa usando ANOVA de una vía con un Post Test de Comparación Múltiple de Bonferroni (GraphPad Prism 4.02).

En tratamiento de ratones con dosis en aumento de un compuesto de la invención (en combinación con un inhibidor de DPP4) da como resultado niveles en aumento de GLP-1 en plasma. La magnitud del aumento de GLP-1 observada en el grupo de 10 mg/kg demuestra que algunos compuestos de la invención pueden aumentar los niveles circulantes de GLP-1 activo aproximadamente 2,2 veces en relación al efecto con un inhibidor de DPP4 solo.

Ensayo OGTT

Se usan como animales experimentales ratas macho adultas Zucker fa/fa (11 semanas de edad, Charles River Labs). En todos los experimentos, se alojan las ratas en una instalación de ciclo de luz/oscuridad de 12 horas (luz desde las 5:00 a.m. hasta las 5:00 p.m) y tienen acceso a comida (Purina 5001) y agua a voluntad. Las ratas (6 por grupo) se seleccionan al azar en grupos de tratamiento basándose en su peso corporal inicial y se les dosifica (oralmente) vehículo, un inhibidor de DPP4, o un compuesto de la invención. Sesenta minutos después de la dosificación, se administra un bolo de glucosa de 3 g/kg.

Se disuelve un compuesto de la invención en vehículo para la dosificación (por vía oral usando una aguja de sonda) a una concentración final de 0,2, 2 o 6 mg/ml. Las dosis orales se administran a aproximadamente las 7:30 am en una suspensión de 75 % PEG300:25 %D5W.

Las evaluaciones de OGTT se efectúan en ratas conscientes que tienen 11 semanas de edad. Se somete a ayuno a las ratas retirándoles la comida a las 6 pm del día anterior. Se toma una muestra de sangre de línea basal a t = menos 60 minutos y se dosifica oralmente a la rata con un compuesto de la invención. Se toma una muestra de sangre de línea basal a t = cero minutos e inmediatamente a continuación se administra a los animales un bolo oral de glucosa (3 g/kg). La sangre se obtiene (mediante sangrado de lacola) para medir la glucosa en sangre (usando un glucometro). Se mide una única gota de sangre de la cola para glucosa usando un glucometro a t = -60, 0, 10, 30, 60, 90, 120 y 180 minutos.

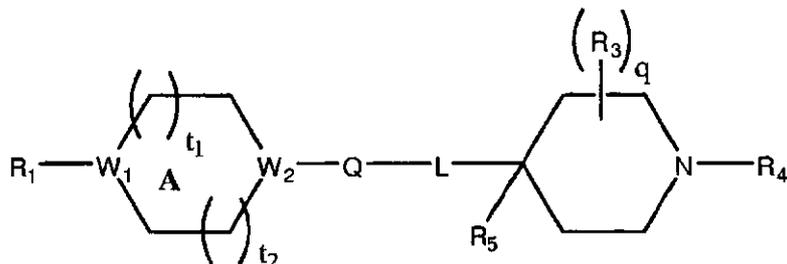
El área bajo la curva (AUC) se calcula usando la regla trapezoidal. Todos los datos se expresan como media ± SEM para cada grupo experimental de ratas. El análisis estadístico de los datos se efectúa usando ANOVA de una vía con un Post Test de Comparación Múltiple de Bonferroni (GraphPad Prism 4.02).

Algunos compuestos de la invención muestran un efecto claramente dependiente de la dosis en el aclaramiento de glucosa a 3, 10, y 30 mg/kg (aproximadamente 31 %, aproximadamente 48 %, y aproximadamente 56 % de reducción de glucosa AUC, respectivamente) cuando se dosifican en una formulación de PEG300 al 75 %/D5W al 25%. Los resultados demuestran que algunos compuestos de la invención pueden disminuir la glucosa en sangre en respuesta a provocación con glucosa.

Se entiende que los ejemplos y realizaciones descritos en el presente documento son solo con fines ilustrativos y que varias modificaciones o cambios a la luz de los mismos son posibles dentro del alcance de las reivindicaciones adjuntas.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de la Fórmula la:



5

en la que:

10 Q es un radical seleccionado entre fenilo, piridinilo, pirazinilo, piridazinilo, pirimidinilo, 1,2,4-oxadiazolilo y tiazolilo; donde dicho fenilo, piridinilo, pirazinilo, piridazinilo, pirimidinilo y tiazolilo de Q está opcionalmente sustituido con hasta 3 radicales seleccionados independientemente entre halo, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, alquilo C₁₋₆, -C(O)OR₂₀ y -C(O)R₂₀ halo-sustituidos; donde R₂₀ se selecciona entre hidrógeno y alquilo C₁₋₆; en donde un carbono adyacente a W₂ está conectado a través de un CR₃₁ u O con un carbono de Q para formar un anillo de 5 miembros condensado con los anillos A y Q; donde R₃₁ se selecciona entre hidrógeno y alquilo C₁₋₆;

15 W₁ y W₂ se seleccionan independientemente entre CR₂₁ y N; donde R₂₁ se selecciona entre hidrógeno, ciano, alquilo C₁₋₆, -C(O)OR₂₅, donde R₂₅ se selecciona entre hidrógeno y alquilo C₁₋₆;

el anillo A puede tener hasta 2 carbonos del anillo sustituidos con un grupo seleccionado entre -C(O)-, -C(S)- y -C(=NOR₃₀)- y puede estar parcialmente insaturado con hasta 2 enlaces dobles;

donde R₃₀ se selecciona entre hidrógeno y alquilo C₁₋₆;

20 L se selecciona entre alquilenilo C₁₋₆, alquenilenilo C₂₋₆, -(CH₂)_nO-, -NR₂₆(CH₂)_n-, -OC(O)(CH₂)_n-, -C(O)O(CH₂)_n- y -O(CH₂)_n-; donde R₂₆ se selecciona entre hidrógeno y alquilo C₁₋₆; en donde n se selecciona entre 1, 2, 3, 4 y 5; en donde cualquier alquilo de L puede estar opcionalmente sustituido con 1 a 3 radicales seleccionados independientemente entre halo, alquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆ halo-sustituido, alcoxi C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆ halosustituido, -C(O)R₂₂ y -C(O)OR₂₂; donde R₂₂ se selecciona entre hidrógeno y alquilo C₁₋₆;

25 t₁ y t₂ se seleccionan cada uno independientemente entre 0, 1 y 2;

q se selecciona entre 0, 1, 2, 3 y 4;

R₁ se selecciona entre -X₁S(O)₀₋₂X₂R_{6a}, -X₁S(O)₀₋₂X₂OR_{6a}, -X₁S(O)₀₋₂X₂C(O)OR_{6a}, -X₁S(O)₀₋₂X₂OC(O)R_{6a} y -X₁S(O)₀₋₂NR_{6a}R_{6b}; donde

30 X₁ se selecciona entre un enlace, O, NR_{7a} y alquilenilo C¹⁻⁴, donde R_{7a} se selecciona independientemente entre hidrógeno y alquilo C₁₋₆;

X₂ se selecciona entre un enlace y alquilenilo C₁₋₄;

35 R_{6a} se selecciona entre hidrógeno, halo, alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, arilo C₆₋₁₀, heteroarilo C₁₋₁₀, heterocicloalquilo C₃₋₈ y cicloalquilo C₃₋₈; en donde dicho arilo, heteroarilo, cicloalquilo y heterocicloalquilo de R_{6a} está opcionalmente sustituido con 1 a 3 radicales seleccionados independientemente entre hidrógeno, halo, alquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆ halo-sustituido, alquilo C₁₋₆ hidroxil-sustituido, alquilo C₁₋₆ ciano-sustituido, alcoxi C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆ halo-sustituido y aril C₆₋₁₀-alcoxi C₁₋₄; y

R_{6b} se selecciona entre hidrógeno y alquilo C₁₋₆;

40 R₃ se selecciona entre hidrógeno, halo, hidroxil, alquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆ halo-sustituido, alquilo C₁₋₆ hidroxil-sustituido, alcoxi C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆ halosustituido, -C(O)R₂₃ y -C(O)OR₂₃; donde R₂₃ se selecciona entre hidrógeno y alquilo C₁₋₆;

45 R₄ se selecciona entre R₈ y -C(O)OR₈; donde R₈ se selecciona entre alquilo C₁₋₆, arilo C₆₋₁₀, heteroarilo C₁₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₈ y heterocicloalquilo C₃₋₈; en donde dicho arilo, heteroarilo, cicloalquilo o heterocicloalquilo de R₈ está opcionalmente sustituido con 1 a 3 radicales seleccionados independientemente entre halo, alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₈, heterocicloalquilo C₃₋₈, alquilo C₁₋₆ halo-sustituido, alquilo C₁₋₆ hidroxil-sustituido, alcoxi C₁₋₆ y alcoxi C₁₋₆ halosustituido;

R₅ se selecciona entre hidrógeno, alquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆ halo-sustituido, alquilo C₁₋₆ hidroxil-sustituido, alcoxi C₁₋₆ y alcoxi C₁₋₆ halosustituido;

2. Un compuesto de la reivindicación 1 en el que:

50

el anillo A puede tener hasta 2 carbonos del anillo sustituidos con un grupo seleccionado entre -C(O)-, -C(S)- y -C(=NOR₃₀)- y puede estar parcialmente insaturado con un doble enlace; donde R₃₀ se selecciona entre hidrógeno y alquilo C₁₋₆; y

L se selecciona entre -O(CH₂)₁₋₄-, -(CH=CH)-, -OC(O)-, -NH(CH₂)₁₋₄-, -NCH₃(CH₂)₁₋₄- y -(CH₂)₁₋₄-.

55

3. Un compuesto de la reivindicación 2, en el que:

R₁ se selecciona entre -X₁S(O)₀₋₂X₂R_{6a}, -X₁S(O)₀₋₂X₂OR_{6a}, -X₁S(O)₀₋₂X₂C(O)OR_{6a}, -X₁S(O)₀₋₂X₂OC(O)R_{6a} y -X₁S(O)₀₋₂NR₆R_{6b}; donde

X₁ se selecciona entre un enlace y O;

X₂ se selecciona entre un enlace y alquileo C₁₋₄;

R_{6a} se selecciona entre hidrógeno, halo, metilo, etilo, propilo, isopropilo, etenilo, piridinilo, pirrolidinilo, piperidinilo, morfolino, isoxazolilo, tetrazolilo, fenilo e imidazolilo; en donde dichos piperidinilo, piridinilo, pirrolidinilo, morfolino, isoxazolilo, tetrazolilo, fenilo o imidazolilo de R_{6a} están opcionalmente sustituidos con 1 a 3 radicales seleccionados independientemente entre hidroxilo, halo, alquilo C₁₋₆ y benzoxi; y

R_{6b} se selecciona entre hidrógeno, metilo y etilo.

4. Un compuesto de la reivindicación 3, en el que:

R₄ se selecciona entre R₈ y -C(O)OR₈; donde

R₈ se selecciona entre isopropilo, ciclopropilo, t-butilo, 1,2,4-oxadiazolilo, pirimidinilo, piridinilo, piridazinilo, tetrahydro-2H-pirano, tetrahydrofuranilo, oxetanilo, 2H-tetrazolilo y tiazolilo; en donde dichos ciclopropilo, 1,2,4-oxadiazolilo, pirimidinilo, piridinilo, piridazinilo, tetrahydro-2H-pirano, tetrahydrofuranilo, oxetanilo, 2H-tetrazolilo o tiazolilo de R₈ están opcionalmente sustituidos con 1 a 3 radicales seleccionados independientemente entre halo, trifluorometilo, isopropilo, t-butilo, metilo, etilo y ciclopropilo opcionalmente sustituidos con metilo; y

R₅ se selecciona entre hidrógeno y metoxi.

5. Un compuesto de la reivindicación 1 seleccionado entre:

4-((5-(4-(Metilsulfonyl)piperazin-1-yl)pirazin-2-yl)metil)piperidin-1-carboxilato de 1-metilciclopropilo,

4-((4-((4-Metanosulfonyl)piperazin-1-yl)fenoxi)metil)piperidin-1-carboxilato de isopropilo.

4-(2-(4-(4-(Metilsulfonyl)piperazin-1-yl)fenoxi)etil)piperidin-1-carboxilato de isopropilo,

4-(3-(4-(4-(Metilsulfonyl)piperazin-1-yl)fenoxi)propil)piperidin-1-carboxilato de isopropilo,

4-(4-(4-(4-(Metilsulfonyl)piperazin-1-yl)fenoxi)butil)piperidin-1-carboxilato de isopropilo,

4-((6-(4-(Metilsulfonyl)piperazin-1-yl)piridin-3-yl)metil)piperidin-1-carboxilato de isopropilo,

4-((6-(4-(Metilsulfonyl)piperazin-1-yl)piridin-3-yl)metil)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo,

4-((5-(4-(metilsulfonyl)piperazin-1-yl)pirazin-2-yl)metil)piperidin-1-carboxilato de isopropilo,

4-((5-(4-(Metilsulfonyl)piperazin-1-yl)pirazin-2-yl)metil)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo,

3-Ciclopropil-5-(4-((5-(4-(metilsulfonyl)piperazin-1-yl)pirazin-2-yl)metil)piperidin-1-yl)-1,2,4-oxadiazol,

5-Ciclopropil-3-(4-((5-(4-(metilsulfonyl)piperazin-1-yl)pirazin-2-yl)metil)piperidin-1-yl)-1,2,4-oxadiazol,

2-(4-(Metilsulfonyl)piperazin-1-yl)-5-((1-(5-(trifluorometil)piridin-2-yl)piperidin-4-yl)metoxi)pirazina,

5-Isopropil-3-(4-((5-(4-(metilsulfonyl)piperazin-1-yl)pirazin-2-yl)metil)piperidin-1-yl)-1,2,4-oxadiazol,

4-((5-(4-(Metilsulfonyl)piperazin-1-yl)pirazm-2-yl)metil)piperidin-1-carboxilato de tetrahydro-2H-pirano-4-ilo,

4-((5-(4-(Metilsulfonyl)piperazin-1-yl)pirazm-2-yl)metil)piperidin-1-carboxilato de (S)-tetrahydrofuran-3-ilo,

4-((5-(4-(Metilsulfonyl)piperazin-1-yl)pirazin-2-yl)metil)piperidin-1-carboxilato de (R)-tetrahydrofuran-3-ilo,

2-Isopropil-5-(4-((5-(4-(metilsulfonyl)piperazin-1-yl)pirazin-2-yl)metil)piperidin-1-yl)tiazol,

2-(((1-(2-metil-2H-tetrazol-5-yl)piperidin-4-yl)metoxi)-5-(4-(metilsulfonyl)piperazin-1-yl)pirazina,

4-((5-(4-(Metilsulfonyl)piperazin-1-yl)pirazin-2-yl)metil)piperidin-1-carboxilato de oxetan-3-ilo,

4-((5-(4-(Metilsulfonyl)piperazin-1-yl)piridin-2-yl)metil)piperidin-1-carboxilato de isopropilo,

4-((6-(4-(Metilsulfonyl)piperazin-1-yl)piridazin-3-yl)metil)piperidin-1-carboxilato de isopropilo,

4-((5-(4-(Metilsulfonyl)piperazin-1-yl)pirimidin-2-yl)metil)piperidin-1-carboxilato de isopropilo,

4-(2-(6-(4-(Metilsulfonyl)piperazin-1-yl)piridin-3-yl)vinil)piperidin-1-carboxilato de (E)-isopropilo,

4-(2-(6-(4-(Metilsulfonyl)piperazin-1-yl)piridin-3-yl)etil)piperidin-1-carboxilato de isopropilo,

4-(2-(2-(4-(Metilsulfonyl)piperazin-1-yl)pirimidin-5-yl)vinil)piperidin-1-carboxilato de (E)-isopropilo,

5-Etil-2-(4-((6-(4-(metilsulfonyl)piperazin-1-yl)piridin-3-yl)metil)piperidin-1-yl)pirimidina,

1-(Metilsulfonyl)-4-(5-((1-(5-(trifluorometil)piridin-2-yl)piperidin-4-yl)metoxi)piridin-2-yl)piperazina,

5-Etil-2-(4-((5-(4-(metilsulfonyl)piperazin-1-yl)pirazin-2-yl)metil)piperidin-1-yl)pirimidina,

2-((1-(5-Metilpiridin-2-yl)piperidin-4-yl)metoxi)-5-(4-(metilsulfonyl)piperazin-1-yl)pirazina,

4-((5-(4-(Metilsulfonyl)piperazin-1-yl)piridin-2-yl)metil)piperidin-1-carboxilato de 1-metilciclopropilo,

5-Etil-2-(4-((5-(4-(metilsulfonyl)piperazin-1-yl)piridin-2-yl)metil)piperidin-1-yl)pirimidina,

3-Isopropil-5-(4-((5-(4-(metilsulfonyl)piperazin-1-yl)pirazin-2-yl)metil)piperidin-1-yl)-1,2,4-oxadiazol,

3-Isopropil-5-(4-((5-(4-(metilsulfonyl)piperazin-1-yl)piridin-2-yl)metil)piperidin-1-yl)-1,2,4-oxadiazol,

4-((6-(4-(Metilsulfonyl)piperazin-1-yl)piridin-3-yl)metil)piperidin-1-carboxilato de 1-metilciclopropilo,

5-Isopropil-3-(4-((6-(4-(metilsulfonyl)piperazin-1-yl)piridin-3-yl)metil)piperidin-1-yl)-1,2,4-oxadiazol,

2-((1-(5-Fluoropiridin-2-yl)piperidin-4-yl)metoxi)-5-(4-(metilsulfonyl)piperazin-1-yl)pirazina,

3-Isopropil-5-(4-((6-(4-(metilsulfonyl)piperazin-1-yl)piridin-3-yl)metil)piperidin-1-yl)-1,2,4-oxadiazol,

4-((5-(4-(Metilsulfonyl)-1,4-diazepan-1-yl)pirazin-2-yl)metil)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo,

4-((5-(3-(Metilsulfonyloxi)pirrolidin-1-yl)pirazin-2-yl)metil)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo,

4-((5-(4-(Metilsulfonyl)piperidin-1-yl)pirazin-2-yl)metil)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo,

4-((5-(4-(Metilsulfonyl)piperidin-1-yl)pirazin-2-yl)metil)piperidin-1-carboxilato de 1-metilciclopropilo,

4-(2-(3-(4-(Metilsulfonyl)piperazin-1-yl)-1,2,4-oxadiazol-5-yl)etil)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo,

4-(3-(3-(4-(Metilsulfonyl)piperazin-1-yl)-1,2,4-oxadiazol-5-yl)propil)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo,

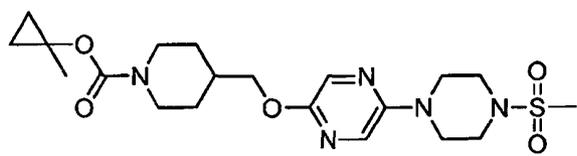
- 5-(3-(1-(5-Etilpirimidin-2-il)piperidin-4-il)propil)-3-(4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)-1,2,4-oxadiazol,
 4-(3-(3-(4-(Metilsulfonil)piperazin-1-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)propil)piperidin-1-carboxilato de isopropilo,
 3-Isopropil-5-(4-(2-(5-(4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)tiazol-2-il)etil)piperidin-1-il)-1,2,4-oxadiazol,
 4-((4-(1-Metanosulfonil)piperidin-4-il)fenoxi)metil)piperidin-1-carboxilato de isopropilo,
 5 4-(2-(4-(1-(Metilsulfonil)piperidin-4-il)fenoxi)etil)piperidin-1-carboxilato de isopropilo,
 4-(3-(4-(1-(Metilsulfonil)piperidin-4-il)fenoxi)propil)piperidin-1-carboxilato de isopropilo,
 4-(4-(4-(1-(Metilsulfonil)piperidin-4-il)fenoxi)butil)piperidin-1-carboxilato de isopropilo,
 4-((4-(1-(Metilsulfonil)piperidin-4-il)fenoxi)metil)piperidin-1-carboxilato de 1-metilciclopropilo,
 4-(3-(3-(1-(Metilsulfonil)piperidin-4-il)fenoxi)propil)piperidin-1-carboxilato de isopropilo;
 10 2-((4-((4-(1-(metilsulfonil)piperidin-4-il)fenoxi)metil)piperidin-1-il)-5-(trifluorometil)piridina,
 5-Isopropil-3-(4-((4-(1-(metilsulfonil)piperidin-4-il)fenoxi)metil)piperidin-1-il)-1,2,4-oxadiazol,
 3-cloro-2-(4-((4-(1-(metilsulfonil)piperidin-4-il)fenoxi)metil)piperidin-1-il)-5-(trifluorometil)piridina,
 5-cloro-2-(4-((4-(1-(metilsulfonil)piperidin-4-il)fenoxi)metil)piperidin-1-il)piridina,
 3-cloro-6-(4-((4-(1-(metilsulfonil)piperidin-4-il)fenoxi)metil)piperidin-1-il)piridazina,
 15 5-Bromo-2-(4-((4-(1-(metilsulfonil)piperidin-4-il)fenoxi)metil)piperidin-1-il)pirimidina,
 5-Etil-2-(4-((4-(1-(metilsulfonil)piperidin-4-il)fenoxi)metil)piperidin-1-il)pirimidina,
 5-fluoro-2-(4-((4-(1-(metilsulfonil)piperidin-4-il)fenoxi)metil)piperidin-1-il)piridina,
 3-isopropil-5-(4-((4-(1-(metilsulfonil)piperidin-4-il)fenoxi)metil)piperidin-1-il)-1,2,4-oxadiazol,
 3-*terc*-butil-6-(4-((4-(1-(metilsulfonil)piperidin-4-il)fenoxi)metil)piperidin-1-il)piridazina,
 20 5-fluoro-2-(4-((4-(1-(metilsulfonil)piperidin-4-il)fenoxi)metil)piperidin-1-il)pirimidina,
 2-(4-((2-bromo-4-(1-(metilsulfonil)piperidin-4-il)fenoxi)metil)piperidin-1-il)-5-fluoropirimidina,
 4-Metoxi-4-((5-(4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)pirazin-2-iloxi)metil)piperidin-1-carboxilato de 1-metilciclopropilo,
 4-((6-formil-5-(4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)pirazin-2-iloxi)metil)piperidin-1-carboxilato de 1-metilciclopropilo,
 4-((6-Cloro-5-(4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)pirazin-2-iloxi)metil)piperidin-1-carboxilato de 1-metilciclopropilo,
 25 4-((5-(4-(3-Metoxi-3-oxopropilsulfonil)piperazin-1-il)pirazin-2-iloxi)metil)piperidin-1-carboxilato de
 1-metilciclopropilo,
 4-(((5-(4-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)sulfonil)piperazin-1-il)pirazin-2-il)oxi)metil)piperidin-1-carboxilato de
 1-metilciclopropilo,
 4-(((5-(4-(4-(benziloxi)fenil)sulfonil)piperazin-1-il)pirazin-2-il)oxi)metil)piperidin-1-carboxilato de
 30 1-metilciclopropilo,
 Ácido 3-(4-(5-((1-((1-metilciclopropoxi)carbonil)-piperidin-4-il)metoxi)pirazin-2-il)piperazin-1-ilsulfonil)propanoico,
 4-(((5-(4-(3-hidroxi)propil)sulfonil)piperazin-1-il)pirazin-2-il)oxi)metil)piperidin-1-carboxilato de 1-metilciclopropilo,
 4-(((5-(4-(4-hidroxi)fenil)sulfonil)piperazin-1-il)pirazin-2-il)oxi)metil)piperidin-1-carboxilato de 1-metilciclopropilo;
 35 4-((5-(4-(3-(1H-tetrazol-5-il)propilsulfonil)piperazin-1-il)pirazin-2-iloxi)metil)piperidin-1-carboxilato de
 1-metilciclopropilo;
 4-((5-(4-(Vinilsulfonil)piperazin-1-il)pirazin-2-iloxi)metil)piperidin-1-carboxilato de 1-metilciclopropilo;
 4-((5-(4-(2-(Piperidin-1-il)etilsulfonil)piperazin-1-il)pirazin-2-iloxi)metil)piperidin-1-carboxilato de 1-metilciclopropilo;
 4-((5-(4-(2-morfolinoetilsulfonil)piperazin-1-il)pirazin-2-iloxi)metil)piperidin-1-carboxilato de 1-metilciclopropilo;
 4-((5-(4-(3-Cloropropilsulfonil)piperazin-1-il)pirazin-2-iloxi)metil)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo;
 40 4-((5-(4-(3-Acetoxipropilsulfonil)piperazin-1-il)pirazin-2-iloxi)metil)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo;
 4-((5-(4-(2-etoxi)etilsulfonil)piperazin-1-il)pirazin-2-iloxi)metil)piperidin-1-carboxilato de 1-metilciclopropilo;
 4-((5-(4-(3-pirrolidin-1-il)propilsulfonil)piperazin-1-il)pirazin-2-iloxi)metil)piperidin-1-carboxilato de
 1-metilciclopropilo;
 4-((5-(4-(3-(2-Metil-1H-imidazol-1-il)propilsulfonil)piperazin-1-il)pirazin-2-iloxi)metil)piperidin-1-carboxilato de
 45 1-metilciclopropilo;
 4-(((5-(4-(3-Cloropropil)sulfonil)piperazin-1-il)pirazin-2-il)oxi)metil)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo;
 4-(((5-(4-(3-Cloropropil)sulfonil)piperazin-1-il)pirazin-2-il)oxi)metil)piperidin-1-carboxilato de 1-metilciclopropilo;
 4-((5-(4-(Propilsulfonil)piperazin-1-il)pirazin-2-iloxi)metil)piperidin-1-carboxilato de 1-metilciclopropilo;
 4-((5-(4-(etilsulfonil)piperazin-1-il)pirazin-2-iloxi)metil)piperidin-1-carboxilato de 1-metilciclopropilo;
 50 4-((5-(4-(isopropilsulfonil)piperazin-1-il)pirazin-2-iloxi)metil)piperidin-1-carboxilato de 1-metilciclopropilo;
 4-((5-(4-(isobutilsulfonil)piperazin-1-il)pirazin-2-iloxi)metil)piperidin-1-carboxilato de 1-metilciclopropilo;
 4-((5-(4-(*sec*-butilsulfonil)piperazin-1-il)pirazin-2-iloxi)metil)piperidin-1-carboxilato de 1-metilciclopropilo;
 4-((5-(4-(2-(Piridin-3-il)etilsulfonil)piperazin-1-il)pirazin-2-iloxi)metil)piperidin-1-carboxilato de 1-metilciclopropilo;
 4-((5-(4-(2-(Piridin-4-il)etilsulfonil)piperazin-1-il)pirazin-2-iloxi)metil)piperidin-1-carboxilato de 1-metilciclopropilo;
 55 4-((5-(4-(Sulfamoil)piperazin-1-il)pirazin-2-iloxi)metil)piperidin-1-carboxilato de 1-metilciclopropilo;
 4-((5-(4-(Morfolinossulfonil)piperazin-1-il)pirazin-2-iloxi)metil)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo;
 4-((6-(4-(Etilsulfonil)piperazin-1-il)piridin-3-il)oxi)metil)piperidin-1-carboxilato de 1-metilciclopropilo;
 4-(((6-(4-(Propilsulfonil)piperazin-1-il)piridin-3-il)oxi)metil)piperidin-1-carboxilato de 1-metilciclopropilo;
 4-(((6-(4-(isopropilsulfonil)piperazin-1-il)piridin-3-il)oxi)metil)piperidin-1-carboxilato de 1-metilciclopropilo;
 60 4-(((6-(4-(Isobutilsulfonil)piperazin-1-il)piridin-3-il)oxi)metil)piperidin-1-carboxilato de 1-metilciclopropilo;
 4-(((6-(4-(3-hidroxi)propil)sulfonil)piperazin-1-il)piridin-3-il)oxi)metil)piperidin-1-carboxilato de 1-metilciclopropilo;
 4-(5-fluoro-6-(4-(Metilsulfonil)piperazin-1-il)piridin-3-il)oxi)metil)piperidin-1-carboxilato de 1-metilciclopropilo;
 4-((5-(4-(Metilsulfonil)-2-oxopiperazin-1-il)pirazin-2-iloxi)metil)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo;
 4-((5-(4-(Metilsulfonil)-2-oxopiperazin-1-il)pirazin-2-iloxi)metil)piperidin-1-carboxilato de 1-metilciclopropilo;
 65 4-((5-(2-oxo-4-(Propilsulfonil)piperazin-1-il)pirazin-2-iloxi)metil)piperidin-1-carboxilato de 1-metilciclopropilo;
 4-((5-(4-(Isopropilsulfonil)-2-oxopiperazin-1-il)pirazin-2-iloxi)metil)piperidin-1-carboxilato de 1-metilciclopropilo;

- 4-((6-(4-(Metilsulfonil)-2-oxopiperazin-1-il)piridin-3-il)oxi)metil)piperidin-1-carboxilato de 1-metilciclopropilo;
4-((6-(2-Oxo-4-(propilsulfonil)piperazin-1-il)piridin-3-il)oxi)metil)piperidin-1-carboxilato de 1-metilciclopropilo;
4-((6-(4-(Isopropilsulfonil)-2-oxopiperazin-1-il)piridin-3-il)oxi)metil)piperidin-1-carboxilato de 1-metilciclopropilo;
5 1-(5-((1-(5-Etilpirimidin-2-il)piperidin-4-il)metoxi)pirazin-2-il)-4-(metilsulfonil)piperazin-2-ona;
1-(5-((1-(5-Etilpirimidin-2-il)piperidin-4-il)metoxi)piridin-2-il)-4-(metilsulfonil)piperazin-2-ona;
4-((2,6-Difluoro-4-(1-(metilsulfonil)piperidin-4-il)fenoxi)metil)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo;
4-((2-Metil-4-(1-(metilsulfonil)piperidin-4-il)fenoxi)metil)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo;
4-((3-Metoxi-4-(1-(metilsulfonil)piperidin-4-il)fenoxi)metil)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo;
4-((2,6-Dimetil-4-(1-(metilsulfonil)piperidin-4-il)fenoxi)metil)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo;
10 4-((2,5-Dimetil-4-(1-(metilsulfonil)piperidin-4-il)fenoxi)metil)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo;
4-((2-(metoxicarbonil)-4-(1-(metilsulfonil)piperidin-4-il)fenoxi)metil)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo;
4-((2-cloro-4-(1-(metilsulfonil)piperidin-4-il)fenoxi)metil)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo;
4-((3-Metil-4-(1-(metilsulfonil)piperidin-4-il)fenoxi)metil)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo;
4-((2,3-Dimetil-4-(1-(metilsulfonil)piperidin-4-il)fenoxi)metil)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo;
15 4-((2-fluoro-4-(1-(metilsulfonil)piperidin-4-il)fenoxi)metil)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo;
4-((4-(1-(metilsulfonil)piperidin-4-il)-2-(trifluorometil)fenoxi)metil)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo;
2-(4-((2,6-Difluoro-4-(1-(metilsulfonil)piperidin-4-il)fenoxi)metil)piperidin-1-il)-5-etilpirimidina;
4-((2,6-Difluoro-4-(1-(metilsulfonil)piperidin-4-il)fenoxi)metil)piperidin-1-carboxilato de 1-metilciclopropilo;
Acetato de 3-(4-(4-((1-(5-etilpirimidin-2-il)piperidin-4-il)metoxi)-3,5-difluorofenil)piperidin-1-ilsulfonil)propilo;
20 4-((4-(1-(3-Acetoxipropilsulfonil)piperidin-4-il)-2,6-difluorofenoxi)metil)piperidin-1-carboxilato de 1-metilciclopropilo;
3-((4-(4-((1-(5-Etilpirimidin-2-il)piperidin-4-il)metoxi)-3,5-difluorofenil)piperidin-1-ilsulfonil)propan-1-ol);
4-((2,6-Difluoro-4-(1-(3-hidroxipropilsulfonil)piperidin-4-il)fenoxi)metil)piperidin-1-carboxilato de 1-metilciclopropilo;
2-(((1-(5-Etilpirimidin-2-il)piperidin-4-il)metoxi)-5-(1-metanosulfonil)piperidin-4-il)pirazina;
2-((4-((6-(1-Metanosulfonil)piperidin-4-il)piridin-3-il)oxi)metil)piperidin-1-il)-5-etilpirimidina;
25 3-(((1-(5-Etilpirimidin-2-il)piperidin-4-il)metoxi)-6-(1-metanosulfonil)piperidin-4-il)piridazina;
2-(4-((5-(1-Metanosulfonil)piperidin-4-il)piridin-2-il)oxi)metil)piperidin-1-il)-5-etilpirimidina;
N-((1-(5-Etilpirimidin-2-il)piperidin-4-il)metil)-4-(1-(metilsulfonil)piperidin-4-il)anilina;
N-((1-(5-Etilpirimidin-2-il)piperidin-4-il)metil)-N-metil-4-(1-(metilsulfonil)piperidin-4-il)anilina;
Ácido 4-(4-((1-(5-fluoropirimidin-2-il)piperidin-4-il)metoxi)fenil)-1-(metilsulfonil)piperidin-4-carboxílico;
30 4-(((5-(2-Oxo-4-((2-(pirrolidin-1-il)etano)sulfonil)piperazin-1-il)pirazin-2-il)oxi)metil)piperidin-1-carboxilato de
1-metilciclopropilo;
4-(((5-(4-((2-(Morfolin-4-il)etano)sulfonil)-2-oxopiperazin-1-il)pirazin-2-il)oxi)metil)piperidin-1-carboxilato de
1-metilciclopropilo;
4-(((5-(4-((1-(2-Metilpropil)pirrolidin-3-sulfonil)-2-oxopiperazin-1-il)pirazin-2-il)oxi)metil)piperidin-1-carboxilato de
35 1-metilciclopropilo;
4-(((5-(2-Oxo-4-((3-(1H-pirazol-1-il)propano)sulfonil)piperazin-1-il)pirazin-2-il)oxi)metil)piperidin-1-carboxilato de
1-metilciclopropilo;
4-(((5-(2-Oxo-4-(pirrolidin-3-sulfonil)piperazin-1-il)pirazin-2-il)oxi)metil)piperidin-1-carboxilato de 1-metilciclopropilo;
4-(((5-(4-((1-(1-Metilpirrolidin-3-il)metano)sulfonil)-2-oxopiperazin-1-il)pirazin-2-il)oxi)metil)piperidin-1-carboxilato de
40 1-metilciclopropilo;
4-(((5-(4-((2-(Azetidín-1-il)etano)sulfonil)-2-oxopiperazin-1-il)pirazin-2-il)oxi)metil)piperidin-1-carboxilato de
1-metilciclopropilo;
4-(((5-(2-Oxo-4-((2-(1H-pirazol-1-il)etano)sulfonil)piperazin-1-il)pirazin-2-il)oxi)metil)piperidin-1-carboxilato de
1-metilciclopropilo;
45 4-(((5-(4-(1-metilpirrolidin-3-sulfonil)-2-oxopiperazin-1-il)pirazin-2-il)oxi)metil)piperidin-1-carboxilato de
1-metilciclopropilo;
4-(((5-(4-((2-(3,3-difluoroazetidín-1-il)etano)sulfonil)-2-oxopiperazin-1-il)pirazin-2-il)oxi)metil)piperidin-1-carboxilato
de 1-metilciclopropilo;
4-(((5-(4-(azetidín-3-sulfonil)-2-oxopiperazin-1-il)pirazin-2-il)oxi)metil)piperidin-1-carboxilato de 1-metilciclopropilo;
50 4-(((5-(4-((3-(3,3-difluoroazetidín-1-il)propano)sulfonil)-2-oxopiperazin-1-il)pirazin-2-il)oxi)metil)piperidin-1-carboxil
ato de 1-metilciclopropilo;
4-(((5-(4-((3-(Azetidín-1-il)propano)sulfonil)-2-oxopiperazin-1-il)pirazin-2-il)oxi)metil)piperidin-1-carboxilato de
1-metilciclopropilo;
4-(((5-(2-Oxo-4-((3S)-pirrolidin-3-sulfonil)piperazin-1-il)pirazin-2-il)oxi)metil)piperidin-1-carboxilato de
55 1-metilciclopropilo;
4-(((5-(2-Oxo-4-((3R)-pirrolidin-3-sulfonil)piperazin-1-il)pirazin-2-il)oxi)metil)piperidin-1-carboxilato de
1-metilciclopropilo;
4-(((5-(4-((3S)-1-Metilpirrolidin-3-sulfonil)piperazin-1-il)pirazin-2-il)oxi)metil)piperidin-1-carboxilato de
1-metilciclopropilo;
60 4-(((5-(4-((3R)-1-Metilpirrolidin-3-sulfonil)piperazin-1-il)pirazin-2-il)oxi)metil)piperidin-1-carboxilato de
1-metilciclopropilo;
4-(((5-(4-((3S)-Pirrolidin-3-sulfonil)piperazin-1-il)pirazin-2-il)oxi)metil)piperidin-1-carboxilato de 1-metilciclopropilo;
4-(((5-(4-((3R)-Pirrolidin-3-sulfonil)piperazin-1-il)pirazin-2-il)oxi)metil)piperidin-1-carboxilato de 1-metilciclopropilo;
4-(((5-(4-(Azetidín-3-sulfonil)piperazin-1-il)pirazin-2-il)oxi)metil)piperidin-1-carboxilato de 1-metilciclopropilo;
65 4-(((5-(2-Oxo-4-((pirrolidin-3-ilmetano)sulfonil)piperazin-1-il)pirazin-2-il)oxi)metil)piperidin-1-carboxilato de
1-metilciclopropilo;

- 4-[[5-[4-(1-Hidroxi-2-metilpropano-2-sulfonil)piperazin-1-il]pirazin-2-il]oxi]metil]piperidin-1-carboxilato de 1-metilciclopropilo;
- 4-[[5-[4-(2-Hidroxietano)sulfonil]piperazin-1-il]pirazin-2-il]oxi]metil]piperidin-1-carboxilato de 1-metilciclopropilo;
- 5 4-[[5-[4-(Azetidín-3-ilmetano)sulfonil]piperazin-1-il]pirazin-2-il]oxi]metil]piperidin-1-carboxilato de 1-metilciclopropilo;
- 4-[[5-(4-[[1-Metilpirrolidin-2-il]metano]sulfonil)-2-oxopiperazin-1-il]pirazin-2-il]oxi]metil]piperidin-1-carboxilato de 1-metilciclopropilo;
- 4-[[5-(2-Oxo-4-[[3R]-pirrolidin-3-sulfonil]piperazin-1-il]pirazin-2-il]oxi]metil]piperidin-1-carboxilato de 1-metilciclopropilo;
- 10 4-[[5-[4-(1-Metilazetidín-3-sulfonil)piperazin-1-il]pirazin-2-il]oxi]metil]piperidin-1-carboxilato de 1-metilciclopropilo;
- 4-[[5-[4-(1-Metilazetidín-3-sulfonil)-2-oxopiperazin-1-il]pirazin-2-il]oxi]metil]piperidin-1-carboxilato de 1-metilciclopropilo;
- 4-[[5-(4-[[1-Metilazetidín-3-il]metano]sulfonil)-2-oxopiperazin-1-il]pirazin-2-il]oxi]metil]piperidin-1-carboxilato de 1-metilciclopropilo;
- 15 4-[[5-(4-[[1-Metilazetidín-3-il]metano]sulfonil]piperazin-1-il]pirazin-2-il]oxi]metil]piperidin-1-carboxilato de 1-metilciclopropilo;
- 4-[[5-[4-[[3-(3S,4S)-3,4-Dihidroxipirrolidin-1-il]propano]sulfonil]-2-oxopiperazin-1-il]pirazin-2-il]oxi]metil]piperidin-1-carboxilato de 1-metilciclopropilo;
- 20 4-[[5-[4-[[2-[[3-(3S,4S)-3,4-Dihidroxipirrolidin-1-il]etano]sulfonil]-2-oxopiperazin-1-il]pirazin-2-il]oxi]metil]piperidin-1-carboxilato de 1-metilciclopropilo;
- 4-[[5-[4-(Azetidín-3-ilmetano)sulfonil]-2-oxopiperazin-1-il]pirazin-2-il]oxi]metil]piperidin-1-carboxilato de 1-metilciclopropilo;
- 4-[[5-(2-Oxo-4-[[pirrolidin-2-ilmetano]sulfonil]piperazin-1-il]pirazin-2-il]oxi]metil]piperidin-1-carboxilato de 1-metilciclopropilo;
- 25 4-[[5-(3-Metanosulfonamidoazetidín-1-il]pirazin-2-il]oxi]metil]piperidin-1-carboxilato de 1-metilciclopropilo;
- 4-[[5-(2-Oxo-4-[[3-(pirrolidin-1-il]propano]sulfonil]piperazin-1-il]pirazin-2-il]oxi]metil]piperidin-1-carboxilato de 1-metilciclopropilo;
- 4-[[5-(4-[[3-(morfolín-4-il]propano]sulfonil)-2-oxopiperazin-1-il]pirazin-2-il]oxi]metil]piperidin-1-carboxilato de 1-metilciclopropilo;
- 30 4-[[5-(4-[[3-metiloxetan-3-il]metano]sulfonil]piperazin-1-il]pirazin-2-il]oxi]metil]piperidin-1-carboxilato de 1-metilciclopropilo;
- 4-[[5-(4-[[3-(Acetiloxi)propano]sulfonil]-2-oxopiperazin-1-il]pirazin-2-il]oxi]metil]piperidin-1-carboxilato de 1-metilciclopropilo;
- 35 4-[[5-[[2(E)-2-(Hidroxiimino)-4-metanosulfonil]piperazin-1-il]pirazin-2-il]oxi]metil]piperidin-1-carboxilato de 1-metilciclopropilo;
- 4-[[5-[4-[[3-(Cloropropano)sulfonil]-2-oxopiperazin-1-il]pirazin-2-il]oxi]metil]piperidin-1-carboxilato de 1-metilciclopropilo;
- 4-[[5-[4-[[3-hidroxipropano]sulfonil]-2-oxopiperazin-1-il]pirazin-2-il]oxi]metil]piperidin-1-carboxilato de 1-metilciclopropilo;
- 40 4-[[5-(2-Oxo-4-[[3R]-oxolano-3-sulfonil]piperazin-1-il]pirazin-2-il]oxi]metil]piperidin-1-carboxilato de 1-metilciclopropilo;
- 4-[[5-(2-oxo-4-[[3S]-oxolano-3-sulfonil]piperazin-1-il]pirazin-2-il]oxi]metil]piperidin-1-carboxilato de 1-metilciclopropilo;
- 4-[[6-[4-[[1-(Azetidín-1-il]ciclopropil]metano]sulfonil]piperazin-1-il]piridin-3-il]oxi]metil]piperidin-1-carboxilato de 1-metilciclopropilo;
- 45 4-[[5-[4-[[1-(Azetidín-1-il]ciclopropil]metano]sulfonil]piperazin-1-il]pirazin-2-il]oxi]metil]piperidin-1-carboxilato de 1-metilciclopropilo;
- 4-[[5-(4-[[1-hidroxiciclopropil]metano]sulfonil]piperazin-1-il]pirazin-2-il]oxi]metil]piperidin-1-carboxilato de 1-metilciclopropilo;
- 50 4-[[5-(4-[[2-(1-Hidroxiciclopropil)etano]sulfonil]piperazin-1-il]pirazin-2-il]oxi]metil]piperidin-1-carboxilato de 1-metilciclopropilo;
- 4-[[5-[4-[[1-(benziloxi)ciclopropil]metano]sulfonil]piperazin-1-il]pirazin-2-il]oxi]metil]piperidin-1-carboxilato de 1-metilciclopropilo;
- 4-[[5-(4-[[2-(1-Hidroxiciclopropil)etano]sulfonil]-2-oxopiperazin-1-il]pirazin-2-il]oxi]metil]piperidin-1-carboxilato de 1-metilciclopropilo;
- 55 4-[2,6-Difluoro-4-[3-(N-metilmetanosulfonamido)azetidín-1-il]fenoximetil]piperidin-1-carboxilato de 1-metilciclopropilo;
- 4-[2,6-Difluoro-4-(3-metanosulfonamidoazetidín-1-il]fenoximetil]piperidin-1-carboxilato de 1-metilciclopropilo;
- 4-[2,6-Difluoro-4-[3-(2-metilpropano-1-sulfonamido)azetidín-1-il]fenoximetil]piperidin-1-carboxilato de 1-metilciclopropilo;
- 60 4-[4-[3-(N,2-Dimetilpropano-1-sulfonamido)azetidín-1-il]-2,6-difluorofenoximetil]piperidin-1-carboxilato de 1-metilciclopropilo;
- 5-Etil-2-[4-[[2-metanosulfonil-1H,2H,3H,4H-pirazino[1,2-a]indol-8-il]oxi]metil]piperidin-1-il]pirimidina;
- 1-[[1-(5-etilpirimidín-2-il]piperidin-4-il]oxi]-5-metanosulfonil-8-oxa-5-azatriciclo[7.4.0.0(2,7)]trideca(13),2(7),9,11-tetraeno;
- 65 4-[[2-Metanosulfonil-1H,2H,3H,4H-pirazino[1,2-a]indol-8-il]oxi]metil]piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo;

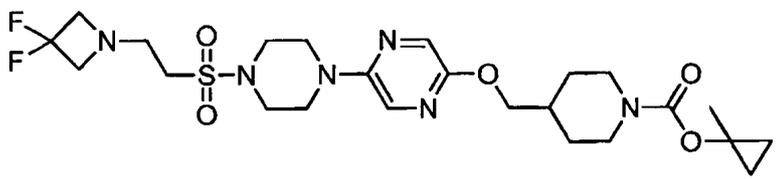
- 4-[[{2-Metanosulfonil-1H,2H,3H,4H-pirazino[1,2-a]indol-8-il}oxi]metil]piperidin-1- carboxilato de 1-metilciclopropilo;
 4-{2-[3-(1-Metanosulfonilpiperidin-4-il)fenoxi]etil}piperidin-1-carboxilato de propan-2-ilo;
 4-[3-(1-Metanosulfonilpiperidin-4-il)fenoximetil]piperidin-1-carboxilato de propan-2-ilo;
 4-[[{5-(4-Metanosulfonil-2-sulfanilidenopiperazin-1-il)pirazin-2-il}oxi]metil]piperidin-1-carboxilato de
 5 1-metilciclopropilo;
 (3S,4S)-3-hidroxi-4-[[{6-{4-[(2-metilpropano)sulfonil]piperazin-1-il}piridin-3-il}oxi]metil]piperidin-1-carboxilato de
 1-metilciclopropilo;
 (3R,4S)-3-Hidroxi-4-[[{6-{4-[(2-metilpropano)sulfonil]piperazin-1-il}piridin-3-il}oxi]metil]piperidin-1-carboxilato de
 1-metilciclopropilo;
 10 4-[[{6-{4-[(2-Hidroxi-2-metilpropano)sulfonil]piperazin-1-il}piridin-3-il}oxi]metil]piperidin-1-carboxilato de
 1-metilciclopropilo;
 (3S,4R)-3-metoxi-4-[[{6-{4-[(2-metilpropano)sulfonil]piperazin-1-il}piridin-3-il}oxi]metil]piperidin-1-carboxilato de
 1-metilciclopropilo;
 15 4-[[{5-(4-{[3-(3,3-Difluoroazetidín-1-il)propano]sulfonil]piperazin-1-il)pirazin-2-il}oxi]metil]piperidin-1-carboxilato de
 1-metilciclopropilo;
 4-[[{5-(4-{[3-(azetidín-1-il)propano]sulfonil]piperazin-1-il)pirazin-2-il}oxi]metil]piperidin-1-carboxilato de
 1-metilciclopropilo;
 4-[[{5-(4-{[3-metoxipropano]sulfonil]piperazin-1-il)pirazin-2-il}oxi]metil]piperidin-1-carboxilato de
 1-metilciclopropilo;
 20 4-[[{6-{4-[(3-Cloropropano)sulfonil]-2-oxopiperazin-1-il}piridin-3-il}oxi]metil]piperidin-1-carboxilato de
 1-metilciclopropilo;
 4-[[{5-(4-{[2-(Azetidín-1-il)etano]sulfonil]piperazin-1-il)pirazin-2-il}oxi]metil]piperidin-1-carboxilato de
 1-metilciclopropilo;
 4-[[{6-(4-{[3-(Azetidín-1-il)propano]sulfonil]piperazin-1-il)piridin-3-il}oxi]metil]piperidin-1-carboxilato de
 25 1-metilciclopropilo;
 4-[[{5-[4-(pirrolidín-3-sulfonil]piperazin-1-il)pirazin-2-il}oxi]metil]piperidin-1-carboxilato de 1-metilciclopropilo;
 4-[[{5-(4-{[2-(3,3-Difluoroazetidín-1-il)etano]sulfonil]piperazin-1-il)pirazin-2-il}oxi]metil]piperidin-1-carboxilato de
 1-metilciclopropilo;
 30 4-[[{6-(4-{[3-hidroxipropano]sulfonil]-2-oxopiperazin-1-il}piridin-3-il}oxi]metil]piperidin-1-carboxilato de
 1-metilciclopropilo;
 4-[[{6-(4-{[3-(Azetidín-1-il)propano]sulfonil]-2-oxopiperazin-1-il)piridin-3-il}oxi]metil]piperidin-1-carboxilato de
 1-metilciclopropilo;
 4-[2,6-Difluoro-4-(4-metanosulfonil-2-oxopiperazin-1-il)fenoximetil]piperidin-1- carboxilato de 1-metilciclopropilo; y
 4-[[{5-[4-(Oxetano-3-sulfonil)-2-oxopiperazin-1-il]pirazin-2-il}oxi]metil]piperidin-1- carboxilato de 1-metilciclopropilo.

35 6. Un compuesto de la reivindicación 1 que tiene la fórmula:



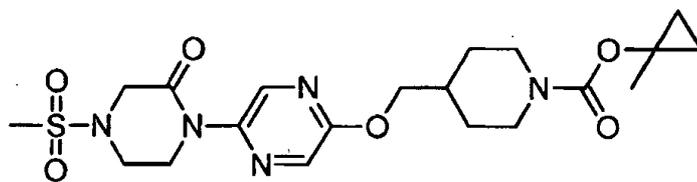
40 o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

7. Un compuesto de la reivindicación 1 que tiene la fórmula:



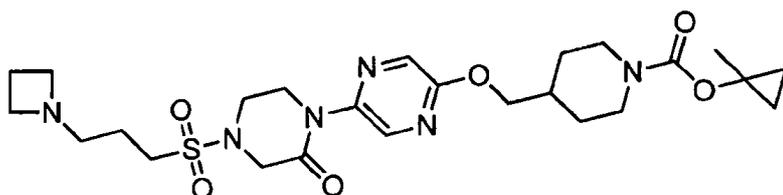
45 o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

8. Un compuesto de la reivindicación 1 que tiene la fórmula:



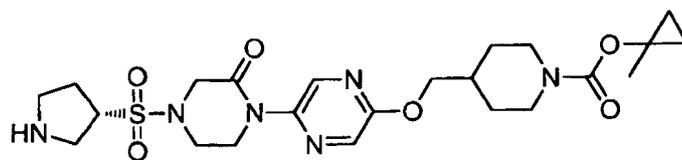
o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

5 9. Un compuesto de la reivindicación 1 que tiene la fórmula:



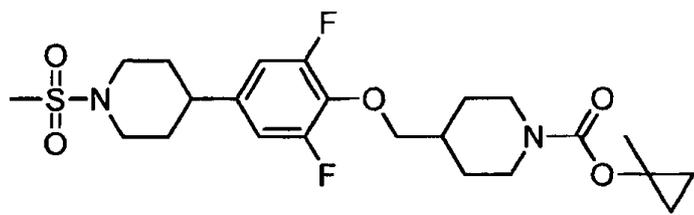
o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

10 10. Un compuesto de la reivindicación 1 que tiene la fórmula:



15 o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

11. Un compuesto de la reivindicación 1 que tiene la fórmula:



20 o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

12. Un compuesto seleccionado entre grupo que consiste en:

- 25 4-((4-(1-Metanosulfonil-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)fenoxi)metil)piperidin-1-carboxilato de isopropilo,
 4-(4-(1-(Metilsulfonil)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)fenoxi)piperidin-1-carboxilato de isopropilo,
 4-(2-(4-(1-(Metilsulfonil)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)fenoxi)etil)piperidin-1-carboxilato de isopropilo,
 4-(3-(4-(1-(Metilsulfonil)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)fenoxi)propil)piperidin-1-carboxilato de isopropilo,
 30 4-(4-(4-(1-(Metilsulfonil)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)fenoxi)butil)piperidin-1-carboxilato de isopropilo,
 4-((4-(1-(Metilsulfonil)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)fenoxi)metil)piperidin-1-carboxilato de 1-metilciclopropilo,
 5-isopropil-3-(4-((4-(1-(metilsulfonil)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)fenoxi)metil)piperidin-1-il)-1,2,4-oxadiazol,
 4-(2-(3-(1-Metanosulfonil-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)fenoxi)etil)piperidin-1-carboxilato de isopropilo,
 4-((5-(4-(3-Cianopropilsulfonil)piperazin-1-il)pirazin-2-iloxi)metil)piperidin-1-carboxilato de 1-metilciclopropilo;
 35 4-((5-(4-(2-(Dimetilamino)etilsulfonil)piperazin-1-il)pirazin-2-iloxi)metil)piperidin-1-carboxilato de
 1-metilciclopropilo;
 4-((5-(4-(3-Aminopropilsulfonil)piperazin-1-il)pirazin-2-iloxi)metil)piperidin-1-carboxilato de 1-metilciclopropilo;
 4-((5-(4-(3-(Dimetilamino)propilsulfonil)piperazin-1-il)pirazin-2-iloxi)metil)piperidin-1-carboxilato de
 1-metilciclopropilo;
 40 4-((5-(4-(3-Acetoxi-2,2-dimetilpropilsulfonil)piperazin-1-il)pirazin-2-iloxi)metil)piperidin-1-carboxilato de
 1-metilciclopropilo;

- 4-((5-(4-(3-Hidroxi-2,2-dimetilpropilsulfonil)piperazin-1-il)pirazin-2-iloxi)metil)piperidin-1-carboxilato de 1-metilciclopropilo;
- 4-((5-(1,2,3,6-Tetrahidro-1-metanosulfonilpiridin-4-il)pirazin-2-iloxi)metil)piperidin-1-carboxilato de isopropilo;
- 4-((6-(1,2,3,6-Tetrahidro-1-metanosulfonilpiridin-4-il)piridin-3-iloxi)metil)piperidin-1-carboxilato de 1-metilciclopropilo;
- 4-(2-(6-(1,2,3,6-Tetrahidro-1-metanosulfonilpiridin-4-il)piridin-3-iloxi)etil)piperidin-1-carboxilato de isopropilo;
- 2-((4-((5-(1,2,3,6-Tetrahidro-1-metanosulfonilpiridin-4-il)pirazin-2-iloxi)metil)piperidin-1-il)-5-etilpirimidina;
- 2-((4-((6-(1,2,3,6-Tetrahidro-1-metanosulfonilpiridin-4-il)piridin-3-iloxi)metil)piperidin-1-il)-5-etilpirimidina;
- 4-(4-(1-(Metilsulfonil)piperidin-4-il)fenil) piperazin-1,4-dicarboxilato de 1-*terc*-butilo;
- Ácido
- 2-(((2-{4-[5-({1-[(1-metilciclopropoxi)carbonil]piperidin-4-il}metoxi)pirazin-2-il]-3-oxopiperazin-1-sulfonil}etil)amino]a cético;
- 4-(((5-{4-[(2-Carbamimidamidoetano)sulfonil]-2-oxopiperazin-1-il}pirazin-2-il)oxi)metil)piperidin-1-carboxilato de 1-metilciclopropilo;
- 4-(((5-{4-[(3-metil-3-nitrobutano)sulfonil]-2-oxopiperazin-1-il}pirazin-2-il)oxi)metil)piperidin-1-carboxilato de 1-metilciclopropilo;
- 4-(((5-{4-(1-Bencilpirrolidin-3-sulfonil)-2-oxopiperazin-1-il}pirazin-2-il)oxi)metil)piperidin-1-carboxilato de 1-metilciclopropilo;
- 4-(((5-{4-[(Carbamoilmetano)sulfonil]-2-oxopiperazin-1-il}pirazin-2-il)oxi)metil)piperidin-1-carboxilato de 1-metilciclopropilo;
- 4-(((5-{4-[(1-Carbamoil-1-metiletano)sulfonil]-2-oxopiperazin-1-il}pirazin-2-il)oxi)metil)piperidin-1-carboxilato de 1-metilciclopropilo;
- 4-(((5-{4-[(3-Dimetilamino)propano]sulfonil]-2-oxopiperazin-1-il}pirazin-2-il)oxi)metil)piperidin-1-carboxilato de 1-metilciclopropilo;
- 4-(((5-{4-[(2-(1,3-Dioxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)etano]sulfonil]-2-oxopiperazin-1-il}pirazin-2-il)oxi)metil)piperidin-1-carboxilato de 1-metilciclopropilo;
- 4-(((5-{4-[(Dimetilcarbamoil)metano]sulfonil]-2-oxopiperazin-1-il}pirazin-2-il)oxi)metil)piperidin-1-carboxilato de 1-metilciclopropilo;
- 4-(((5-{4-[(2-Amino-2-metilpropano)sulfonil]-2-oxopiperazin-1-il}pirazin-2-il)oxi)metil)piperidin-1-carboxilato de 1-metilciclopropilo;
- 4-(((5-{4-[(1-(Dimetilcarbamoil)-1-metiletano] sulfonil]-2-oxopiperazin-1-il}pirazin-2-il)oxi)metil)piperidin-1-carboxilato de 1-metilciclopropilo;
- 4-(((5-{4-[(3-Dimetilamino)-3-metilbutano]sulfonil]-2-oxopiperazin-1-il}pirazin-2-il)oxi)metil)piperidin-1-carboxilato de 1-metilciclopropilo;
- 4-(((5-{4-[(2-(*terc*-Butoxi)-2-oxoetil]amino)etano]sulfonil]-2-oxopiperazin-1-il}pirazin-2-il)oxi)metil)piperidin-1-carboxilato de 1-metilciclopropilo;
- 4-(((5-{4-[(3-Aminopropano)sulfonil]-2-oxopiperazin-1-il}pirazin-2-il)oxi)metil)piperidin-1-carboxilato de 1-metilciclopropilo;
- 4-(((5-{4-[(2-Aminoetano)sulfonil]-2-oxopiperazin-1-il}pirazin-2-il)oxi)metil)piperidin-1-carboxilato de 1-metilciclopropilo;
- 4-(((5-{4-[(2-(Dimetilamino)etano]sulfonil]-2-oxopiperazin-1-il}pirazin-2-il)oxi)metil)piperidin-1-carboxilato de 1-metilciclopropilo;
- 4-(((5-{4-[(3,3,3-trifluoropropano)sulfonil]piperazin-1-il}pirazin-2-il)oxi)metil)piperidin-1-carboxilato de 1-metilciclopropilo;
- 4-(((5-{4-[(1-(Dimetilamino)ciclopropil]metano]sulfonil]-2-oxopiperazin-1-il}pirazin-2-il)oxi)metil)piperidin-1-carboxilato de 1-metilciclopropilo;
- 4-(((5-{4-[(1-(Dimetilamino)ciclopropil]metano]sulfonil]piperazin-1-il}pirazin-2-il)oxi)metil)piperidin-1-carboxilato de 1-metilciclopropilo;
- 4-(((5-{4-[(3-hidroxi-3-metilbutano)sulfonil]piperazin-1-il}pirazin-2-il)oxi)metil)piperidin-1-carboxilato de 1-metilciclopropilo;
- 4-(((5-{4-[(3-(Acetiloxi)-3-metilbutano]sulfonil]piperazin-1-il}pirazin-2-il)oxi)metil)piperidin-1-carboxilato de 1-metilciclopropilo;
- 4-(((5-{4-[(1-(Bencilamino)ciclopropil] metano]sulfonil]piperazin-1-il}pirazin-2-il)oxi)metil)piperidin-1-carboxilato de 1-metilciclopropilo;
- 4-(((5-{4-[(2-[1-(acetiloxi)ciclopropil]etano]sulfonil]piperazin-1-il}pirazin-2-il)oxi)metil)piperidin-1-carboxilato de 1-metilciclopropilo;
- 4-(((5-{4-[(1-Aminociclopropil]metano]sulfonil]piperazin-1-il}pirazin-2-il)oxi)metil)piperidin-1-carboxilato de 1-metilciclopropilo;
- 1-[[1-(5-etilpirimidin-2-il)piperidin-4-il]metoxi]-5-metanosulfonil-8-oxa-5-azatriciclo[7.4.0.0{2,7}]trideca-1(13),2(7),9,11-tetraeno;
- 4-{3-[3-(1-Metanosulfonilpiperidin-4-il)fenoxi]propil]piperidin-1-carboxilato de propan-2-ilo; y
- 4-hidroxi-4-[[6-{4-[(2-metilpropano)sulfonil]piperazin-1-il}piridin-3-il)oxi]metil]piperidin-1-carboxilato de 1-metilciclopropilo;
- 4-(4-(1-(metilsulfonil)piperidin-4-il)fenoxi)piperidin-1-carboxilato de isopropilo; y
- 7-((1-(5-etilpirimidin-2-il)piperidin-4-iloxi)-2-(metilsulfonil)-1,2,3,4-tetrahidrobenzofuro[2,3-c]piridina.

13. Una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12 en combinación con un excipiente farmacéuticamente aceptable.

5 14. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12 o sales farmacéuticamente aceptables
 o composiciones farmacéuticas del mismo, para su uso en el tratamiento de una enfermedad metabólica o de
 trastornos relacionados con el metabolismo, en donde dichas enfermedades o dichos trastornos se seleccionan entre
 hiperlipidemia, diabetes Tipo 1, diabetes mellitus Tipo 2, diabetes Tipo 1 idiopática (Tipo Ib), diabetes autoinmune
 10 latente en adultos (LADA), diabetes Tipo 2 de aparición temprana (EOD), diabetes atípica de aparición en jóvenes
 (YOAD), diabetes de los jóvenes de aparición en la madurez (MODY), diabetes relacionada con la malnutrición,
 diabetes gestacional, enfermedad coronaria, infarto isquémico, restenosis después de angioplastia, enfermedad
 vascular periférica, claudicación intermitente, infarto de miocardio (por ejemplo, necrosis y apoptosis), dislipidemia,
 15 lipemia post-prandial, afecciones de tolerancia impedida a la glucosa (IGT), afecciones de glucosa en plasma en ayuno
 congestiva, hipertrofia ventricular izquierda, enfermedad arterial periférica, retinopatía diabética, degeneración
 macular, cataratas, nefropatía diabética, glomerulosclerosis, fallo renal crónico, neuropatía diabética, síndrome
 metabólico, síndrome X, síndrome premenstrual, enfermedad coronaria, angina de pecho, trombosis, aterosclerosis,
 20 infarto de miocardio, ataques isquémicos transitorios, ictus, restenosis vascular, hiperglucemia, hiperinsulinemia,
 hipertrigliceridemia, resistencia a la insulina, metabolismo de la glucosa alterado, afecciones de tolerancia impedida a
 la glucosa, afecciones de glucosa en plasma en ayuno impedida, obesidad, disfunción eréctil, trastornos de la piel y del
 tejido conectivo, úlceras del pie y colitis ulcerosa, disfunción endotelial y alteración de la distensibilidad vascular.

15. Un compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 14, en donde dicha enfermedad o dicho trastorno se
 25 seleccionan entre obesidad, diabetes Tipo 1, diabetes mellitus Tipo 2, hiperlipidemia, diabetes Tipo 1 idiopática,
 diabetes autoinmune latente en adultos, diabetes Tipo 2 de aparición temprana, diabetes atípica de aparición en
 jóvenes, diabetes de los jóvenes de aparición en la madurez, diabetes relacionada con la malnutrición y diabetes
 gestacional.

16. Un compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 14, en donde dicha enfermedad o dicho trastorno se
 30 seleccionan entre enfermedad cardíaca, infarto isquémico, restenosis después de angioplastia, enfermedad vascular
 periférica, claudicación intermitente, infarto de miocardio, dislipidemia, lipemia post-prandial, afecciones de tolerancia
 impedida a la glucosa, afecciones de glucosa en plasma en ayuno impedida, acidosis metabólica, cetosis, artritis,
 osteoporosis, hipertensión, insuficiencia cardíaca congestiva, hipertrofia ventricular izquierda, enfermedad arterial
 35 periférica, retinopatía diabética, degeneración macular, cataratas, nefropatía diabética, glomerulosclerosis, fallo renal
 crónico, neuropatía diabética, síndrome metabólico, síndrome X, síndrome premenstrual, enfermedad coronaria,
 angina de pecho, trombosis, aterosclerosis, infarto de miocardio, ataques isquémicos transitorios, ictus, restenosis
 vascular, hiperglucemia, hiperinsulinemia, hiperlipidemia, hipertrigliceridemia, resistencia a la insulina, metabolismo de
 40 la glucosa alterado, afecciones de tolerancia impedida a la glucosa, afecciones de glucosa en plasma en ayuno
 impedida, obesidad, disfunción eréctil, trastornos de la piel y del tejido conectivo, úlceras del pie y colitis ulcerosa,
 disfunción endotelial y alteración de la distensibilidad vascular.