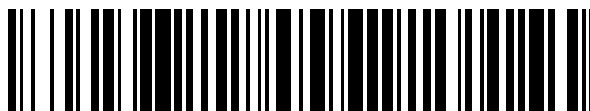


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 780 848**

51 Int. Cl.:

C07D 417/10 (2006.01)
C07D 417/12 (2006.01)
C07D 417/14 (2006.01)
C07D 487/04 (2006.01)
C07D 487/10 (2006.01)
A61K 31/433 (2006.01)
A61K 31/454 (2006.01)
A61K 31/496 (2006.01)
A61P 21/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **23.01.2014 PCT/US2014/012774**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **31.07.2014 WO14116845**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **23.01.2014 E 14704959 (7)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **08.01.2020 EP 2948448**

54 Título: **Análogos de tiadiazol y su uso para tratar enfermedades asociadas con una deficiencia de neuronas motoras SMN**

30 Prioridad:

23.01.2013 US 201361755680 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
27.08.2020

73 Titular/es:

**NOVARTIS AG (100.0%)
Lichtstrasse 35
4056 Basel, CH**

72 Inventor/es:

**AXFORD, JAKE;
DALES, NATALIE y
SUNG, MOO JE**

74 Agente/Representante:

CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel

ES 2 780 848 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

Análogos de tiadiazol y su uso para tratar enfermedades asociadas con una deficiencia de neuronas motoras SMN

5 Antecedentes de la invención

La atrofia muscular espinal proximal (AME) es un grupo heredado, clínicamente heterogéneo de trastornos neuromusculares que se caracteriza por la degeneración de las células del asta anterior de la médula espinal. Los pacientes padecen debilidad simétrica de los músculos del tronco y las extremidades, viéndose las piernas más afectadas que los brazos y quedando los músculos proximales más débiles que los distales; el diafragma, los músculos faciales y oculares quedan exentos. Existen tres formas de AME de inicio en la infancia (tipos I, II y III) y una forma IV de inicio en la edad adulta clasificada de forma relativamente reciente, todas las cuales se pueden distinguir en función de la edad de inicio y la gravedad del curso clínico que se evalúa mediante un examen clínico, biopsia muscular y electromiografía (EMG) (Munsat TL, Davies KE (1992)).

El tipo I (enfermedad de Werdnig-Hoffmann) es la forma más aguda y grave, con inicio antes de los seis meses y fallecimiento por lo general antes de los dos años; los niños nunca pueden sentarse sin ayuda. Los síntomas de la enfermedad pueden estar presentes en el útero, como una reducción de los movimientos fetales; al nacer; o más a menudo, dentro de los primeros cuatro meses de vida. Los bebés afectados son particularmente flácidos, experimentan dificultades de alimentación y respiración diafragmática, y se caracterizan por una debilidad general en los músculos respiratorios intercostales y accesorios. Los niños afectados nunca se sientan ni se aguantan de pie y por lo general fallecen antes de los 2 años de edad; el fallecimiento se debe generalmente a una insuficiencia respiratoria.

El tipo II (forma intermedia, crónica) tiene un inicio entre los seis y dieciocho meses de edad; las fasciculaciones musculares son comunes y los reflejos tendinosos se reducen progresivamente. Los niños no pueden aguantarse de pie ni caminar sin ayuda. Por lo general no se manifiestan problemas de alimentación ni deglución en la AME de tipo II, aunque en algunos pacientes puede ser necesaria una sonda de alimentación. La mayoría de los pacientes desarrollan por lo general una escoliosis muscular progresiva que puede requerir corrección quirúrgica. Al igual que en los pacientes con la enfermedad de tipo I, la eliminación de las secreciones traqueales y la tos pueden suponer dificultades debido a una función bulbar deficiente y al hecho de que los músculos intercostales están debilitados. Estos pacientes presentan hipotonía profunda, parálisis flácida simétrica y no controlan el movimiento de la cabeza.

El tipo III (enfermedad de Kugelberg-Welander o atrofia muscular espinal juvenil) es una forma leve crónica, que comienza después de los 18 meses de edad; se consigue un desarrollo motriz normal y se puede evitar la deambulación hasta edades variables. Estos pacientes desarrollan a menudo escoliosis y se observan con frecuencia síntomas de sobreuso articular, provocados en general por la debilidad. La esperanza de vida es casi normal, pero la calidad de vida se ve afectada en gran medida.

Los tipos I, II y III de la AME evolucionan con el tiempo, acompañados de un deterioro de la afección del paciente.

El tipo IV de inicio en la edad adulta se caracteriza por debilidad en la segunda o tercera década de la vida, con un deterioro motriz leve que no va acompañado de problemas respiratorios ni nutricionales. La AME del adulto se caracteriza por un inicio insidioso y una evolución muy lenta. Los músculos bulbares rara vez se ven afectados en el tipo IV. No está claro que la AME de tipo IV esté etiológicamente relacionada con las formas de tipo I-III.

Otras formas de atrofia muscular espinal incluyen la enfermedad relacionada con el cromosoma X, atrofia muscular espinal con dificultad respiratoria (AMEDR), atrofia muscular espinal y bulbar (enfermedad de Kennedy o atrofia muscular bulboespinal) y atrofia muscular espinal distal.

La AME se debe a mutaciones en el gen de Supervivencia de MotoNeuronas (SMN), que existe en dos formas en los seres humanos (SMN1 y SMN2). La pérdida de SMN es perjudicial para las neuronas motoras y produce insuficiencia neuromuscular, una característica distintiva de la enfermedad. Desde un punto de vista genético, la AME es una afección autosómica recesiva, provocada por la alteración del gen SMN1, que se encuentra localizado en 5q13 (Lefebvre S. *et al.* (1995) *Cell* 80: 155-165). Más de un 98% de los pacientes con atrofia muscular espinal tienen una alteración homocigótica de SMN1 por delección, reordenamiento o mutación. Todos estos pacientes, sin embargo, conservan al menos una copia de SMN2.

A nivel genómico, solo se han encontrado cinco nucleótidos que diferencian el gen SMN1 del gen SMN2. Además, los dos genes producen ARNm idénticos, excepto por un cambio silencioso de nucleótidos en el exón 7, es decir, un cambio C→T seis pares de bases dentro del exón 7 en SMN2. Esta mutación modula la actividad de un potenciador del corte y empalme del exón (Lorson y Androphy (2000) *Hum. Mol. Genet.* 9:259-265). El resultado de este y de los otros cambios de nucleótidos en las regiones intrónicas y promotoras es que la mayoría de SMN2 se cortan y empalman de forma alternativa y sus transcritos carecen de los exones 3, 5 o 7. Por el contrario, el ARNm transcrito a partir del gen SMN1 es por lo general un ARNm de longitud completa con solo una pequeña fracción de sus

transcritos cortada y empalmada para eliminar el exón 3, 5 o 7 (Gennarelli *et al.* (1995) *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 213:342-348; Jong *et al.* (2000) *J. Neurol. Sci.* 173:147-153). Todos los sujetos con AME tienen al menos una, y por lo general de dos a cuatro copias del gen SMN2, que codifica la misma proteína que SMN1; sin embargo, el gen SMN2 produce predominantemente la proteína troncada (SMN Δ 7) y solo niveles bajos de proteína SMN de longitud completa.

La proteína SMN Δ 7 no es funcional y se cree que se degrada rápidamente. Alrededor de un 10% del pre-ARNm de SMN2 se corta y empalma de forma adecuada y posteriormente se traduce en proteína SMN de longitud completa (FL-SMN), siendo el resto la copia de SMN Δ 7. La eficacia del corte y empalme de SMN2 podría depender de la gravedad de la enfermedad, y la producción de un transcrito de longitud completa de SMN2 podría variar de un 10% a un 50%. Además, la presencia o ausencia del gen SMN1, aproximadamente un 90% del cual se convierte en la proteína y el producto del gen FL-SMN, influye en la gravedad de la AME en el hecho de si puede compensar o no las copias troncadas de SMN Δ 7. Un nivel bajo de proteína SMN permite el desarrollo embrionario, pero no es suficiente para mantener la supervivencia de las neuronas motoras de la médula espinal.

La gravedad clínica de los pacientes con AME se correlaciona inversamente con el número de genes SMN2 y con el nivel de proteína SMN funcional producida (Lorson C L *et al.* (1999) *PNAS*; 96:6307-6311) (Vitali T. *et al.* (1999) *Hum Mol Genet*; 8:2525-2532) (Brahe C. (2000) *Neuromusc. Disord.*; 10:274-275) (Feldkotter M *et al.* (2002) *Am J Hum Genet*; 70:358-368) (Lefebvre S *et al.* (1997) *Nature Genet*; 16:265-269) (Coovert D D *et al.* (1997) *Hum Mol Genet*; 6:1205-1214) (Patrizi A L *et al.* (1999) *Eur J Hum Genet*; 7:301-309).

Las estrategias terapéuticas actuales para la AME se centran principalmente en elevar los niveles de proteína SMN de longitud completa (de origen natural), modular el corte y empalme hacia la inclusión del exón 7, estabilizar la proteína de origen natural y, en menor medida, en restaurar la función muscular en la AME proporcionando apoyo trófico o inhibiendo la atrofia del músculo esquelético.

El mecanismo que conduce a la pérdida de motoneuronas y a la atrofia muscular sigue siendo desconocido, aunque la disponibilidad de modelos animales de la enfermedad está aumentando rápidamente los conocimientos en este campo (Frugier T *et al.* (2000) *Hum Mol. Genet.* 9:849-58; Monani U R *et al.* (2000) *Hum Mol Genet* 9:333-9; Hsieh-Li H M *et al.* (2000) *Nat Genet* 24:66-70; Jablonka S *et al.* (2000) *Hum Mol. Genet.* 9:341-6). Además, la función de la proteína SMN sigue siendo parcialmente desconocida y los estudios indican que puede estar involucrada en el metabolismo del ARNm (Meister G *et al.* (2002). *Trends Cell Biol.* 12:472-8; Pellizzoni L *et al.* (2002). *Science.* 298: 1775-9) y probablemente en el transporte de proteínas/ARNm hacia las uniones neuromusculares (Ci-fuentes-Diaz C *et al.* (2002) *Hum Mol. Genet.* 11: 1439-47; Chan Y B *et al.* (2003) *Hum Mol. Genet.* 12:1367-76; McWhorter M L *et al.* (2003) *J. Cell Biol.* 162:919-31; Rossoll W *et al.* (2003) *J. Cell Biol.* 163:801-812).

Además de las AME, se ha descrito por otra parte que una subclase de artrogriposis múltiple congénita de tipo neurogénico (AMC congénita) involucra la eliminación del gen SMN1, lo que sugiere que cierto grado de patología en los afectados probablemente se deba a unos niveles bajos de neurona motora SMN (L. Burgien *et al.*, (1996) *J. Clin. Invest.* 98(5):1130-32). La AMC congénita afecta a seres humanos y animales, por ejemplo, caballos, ganado, ovejas, cabras, cerdos, perros y gatos (M. Longeri *et al.*, (2003) *Genet. Sel. Evol.* 35:S167-S175). Además, se ha demostrado que el riesgo de desarrollar esclerosis lateral amiotrófica (ELA) o la gravedad de esta se correlacionan con unos niveles bajos de neurona motora SMN.

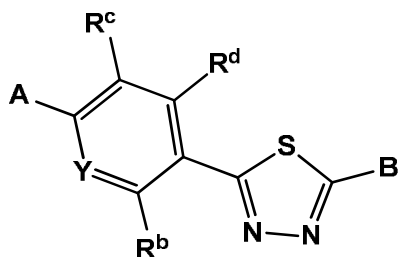
No existe una cura ni tratamiento eficaz para la AME disponible hasta la fecha y, por lo tanto, sería favorable proporcionar métodos novedosos para modular SMN con el fin de tratar a los afectados de AME, de AMC congénita neurogénica, ALS u otras afecciones relacionadas con la deficiencia de SMN. Por ejemplo, el documento WO2001/130515 y Xiao, J. *et al.*, *J. Med. Chem.*, 2011, 54, 6215-6233 describen compuestos que actúan como moduladores de la proteína SMN. Sería además favorable proporcionar dianas farmacológicas novedosas que se pudieran utilizar como base para desarrollar terapias o diagnósticos efectivos para tales afecciones neuronales.

Compendio de la invención

Se necesitan nuevos tratamientos y terapias para la atrofia muscular espinal. La invención proporciona compuestos, sales de estos, formulaciones farmacéuticas de estos y combinaciones de estos, como se definen en la presente, donde los compuestos son moduladores de la atrofia muscular espinal. La invención proporciona además compuestos, o sales de estos, como se definen en la presente, para su uso en el tratamiento, prevención o mejora de la atrofia muscular espinal, que comprende administrar a un sujeto que lo necesite una cantidad eficaz de un modulador de SMN (por ejemplo, un compuesto de la invención).

En la presente se describen varias realizaciones de la invención. Se reconocerá que las características especificadas en cada realización se pueden combinar con otras características especificadas para proporcionar otras realizaciones.

En ciertos aspectos, los moduladores de SMN proporcionados en la presente son compuestos de Fórmula (I) y sales de estos:



(I)

donde

Y es N o C-R^a;

R^a es hidrógeno o alquilo C₁-C₄;

5 R^b es hidrógeno, alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, hidroxilo, ciano, halógeno, trihaloalquilo C₁-C₄ o trihaloalcoxi C₁-C₄;

R^c y R^d son cada uno, independientemente, hidrógeno, alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, hidroxilo, trihaloalquilo C₁-C₄, trihaloalcoxi C₁-C₄ o heteroarilo;

A es un heteroarilo de 6 miembros que tiene 1-3 átomos de nitrógeno anulares, donde el heteroarilo de 6 miembros está sustituido con 0, 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre oxo, alquilo C₁-C₄, mono- y di(alquilo C₁-C₄)amino, hidroxilo(alquilo C₁-C₄)amino, hidroxialquilo C₁-C₄, aminoalquilo C₁-C₄ y mono- y di(alquilo C₁-C₄)amino(alquilo C₁-C₄); o

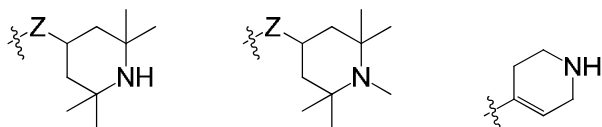
10 C₁-C₄)amino, hidroxilo(alquilo C₁-C₄)amino, hidroxialquilo C₁-C₄, aminoalquilo C₁-C₄ y mono- y di(alquilo C₁-C₄)amino(alquilo C₁-C₄); o

A es un heteroarilo de 5 miembros que tiene 1-3 heteroátomos anulares seleccionados independientemente entre N, O y S y sustituido con 0, 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre alquilo C₁-C₄, hidroxilo, mono- y di(alquilo C₁-C₄)amino, hidroxilo(alquilo C₁-C₄)amino, hidroxialquilo C₁-C₄, aminoalquilo C₁-C₄ y mono- y di(alquilo C₁-C₄)amino(alquilo C₁-C₄); o

15 C₁-C₄)amino(alquilo C₁-C₄); o

A y R^c, junto con los átomos a los que están unidos, forman un arilo de 6 miembros con 0, 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre ciano, halógeno, hidroxilo, alquilo C₁-C₄, alqueno C₂-C₄, alquino C₂-C₄, alcoxi C₁-C₄ y alcoxi C₁-C₄ sustituido con hidroxilo, alcoxi C₁-C₄, amino y mono- y di(alquilo C₁-C₄)amino;

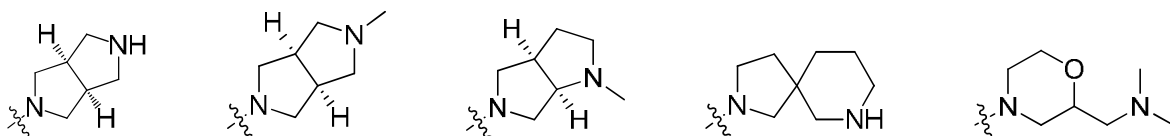
B se selecciona entre



20

donde Z es NH o N(Me),

o donde B se selecciona entre



25

En otra realización, la invención proporciona una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de acuerdo con la definición de la Fórmula (I), o subfórmulas de esta, y uno o más portadores farmacéuticamente aceptables.

30

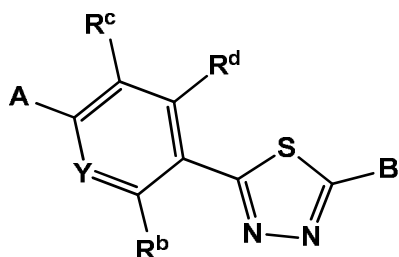
En otra realización, la invención proporciona una combinación, en particular una combinación farmacéutica, que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto de acuerdo con la definición de la Fórmula (I), o subfórmulas de esta, y uno o más agentes terapéuticamente activos.

Descripción detallada de la invención

35

Como se ha mencionado anteriormente, la presente invención proporciona compuestos que modulan la actividad de SMN. Tales compuestos se pueden utilizar *in vivo* o *in vitro* para modular (preferentemente incrementar) la producción y la actividad de SMN en varios contextos.

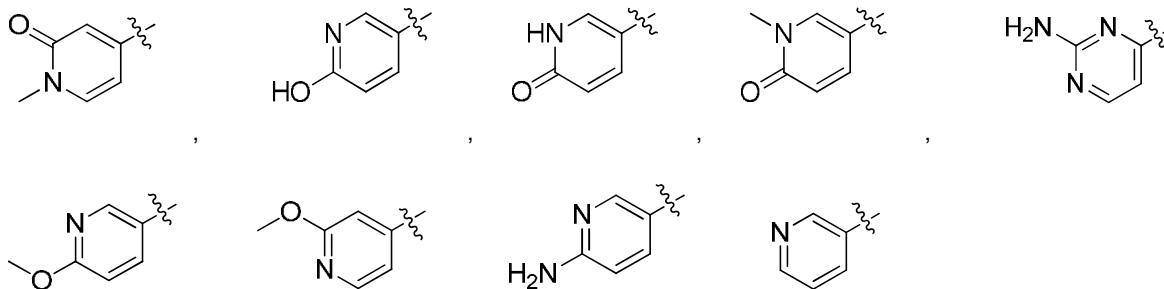
- 5 En una primera realización, la invención proporciona un compuesto, o una sal de este, donde el compuesto está representado por la Fórmula (I)



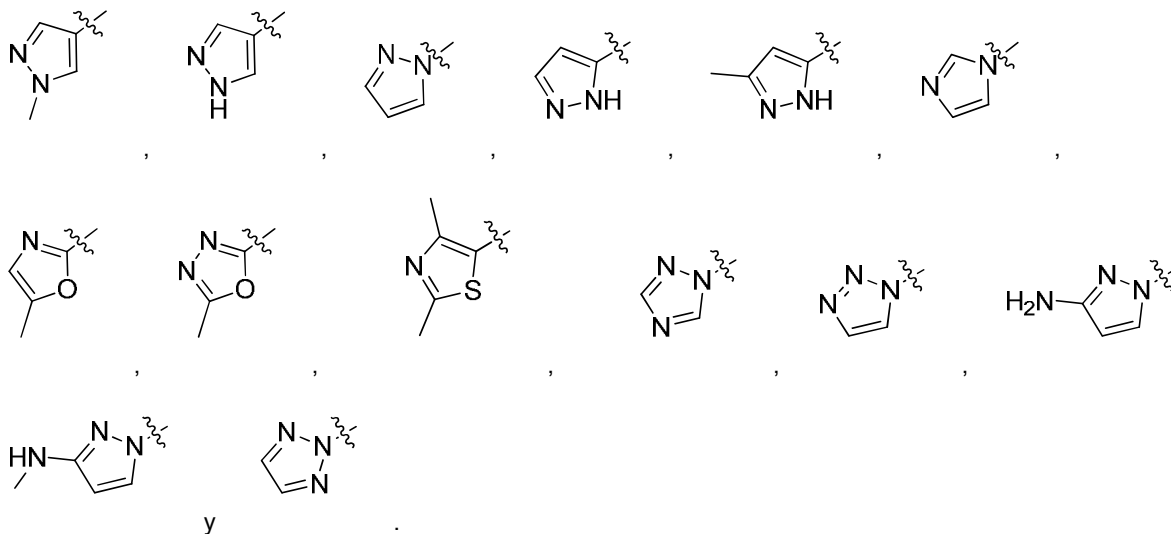
(I)

- donde Y es N o C-R^a; R^a es hidrógeno o alquilo C₁-C₄; R^b es hidrógeno, alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, hidroxilo, ciano, halógeno, trihaloalquilo C₁-C₄ o trihaloalcoxi C₁-C₄; R^c y R^d son cada uno, independientemente, hidrógeno, alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, hidroxilo, trihaloalquilo C₁-C₄, trihaloalcoxi C₁-C₄ o heteroarilo; A es un heteroarilo de 6 miembros que tiene 1-3 átomos de nitrógeno anulares, donde el heteroarilo de 6 miembros está sustituido con 0, 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre oxo, alquilo C₁-C₄, mono- y di(alquilo C₁-C₄)amino, hidroxilo(alquilo C₁-C₄)amino, hidroxialquilo C₁-C₄, aminoalquilo C₁-C₄ y mono- y di(alquilo C₁-C₄)amino(alquilo C₁-C₄); o A es un heteroarilo de 5 miembros que tiene 1-3 heteroátomos anulares seleccionados independientemente entre N, O y S y sustituido con 0, 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre alquilo C₁-C₄, hidroxilo, mono- y di(alquilo C₁-C₄)amino, hidroxilo(alquilo C₁-C₄)amino, hidroxialquilo C₁-C₄, aminoalquilo C₁-C₄ y mono- y di(alquilo C₁-C₄)amino(alquilo C₁-C₄); o A y R^c, junto con los átomos a los que están unidos, forman un anillo de 6 miembros con 0, 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre ciano, halógeno, hidroxilo, alquilo C₁-C₄, alqueno C₂-C₄, alquino C₂-C₄, alcoxi C₁-C₄ y alcoxi C₁-C₄ sustituido con hidroxilo, alcoxi C₁-C₄, amino y mono- y di(alquilo C₁-C₄)amino; B es como se define en la presente.

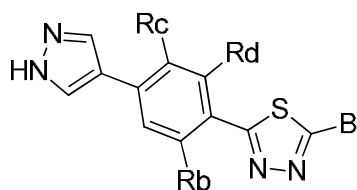
En una segunda realización, la invención proporciona un compuesto, o una sal de este, de acuerdo con la primera realización, donde A se selecciona entre:



- 25 En una tercera realización, la invención proporciona un compuesto, o una sal de este, de acuerdo con la primera realización, donde A se selecciona entre:



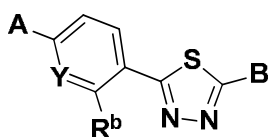
5 En una cuarta realización, la invención proporciona un compuesto, o una sal de este, donde el compuesto está representado por la Fórmula (XX):



(XX)

donde R^b es hidrógeno o hidroxilo; R^c es hidrógeno o halógeno; y R^d es halógeno.

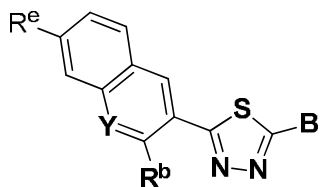
10 En una quinta realización, la invención proporciona un compuesto, o una sal de este, de acuerdo con cualquiera de las realizaciones primera a tercera, donde el compuesto está representado por la Fórmula (II):



(II)

donde R^b es hidroxilo, metoxi, trifluorometilo o trifluorometoxi.

15 En una sexta realización, la invención proporciona un compuesto, o una sal de este, de acuerdo con cualquiera de las realizaciones primera a tercera, donde el compuesto está representado por la Fórmula (III):



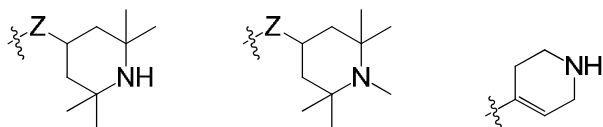
(III)

donde R^b es hidroxilo, metoxi, trifluorometilo o trifluorometoxi; y R^e es hidrógeno, hidroxilo o metoxi.

20 En una séptima realización, la invención proporciona un compuesto, o una sal de este, de acuerdo con cualquiera de las realizaciones primera a tercera o quinta a sexta, donde Y es N.

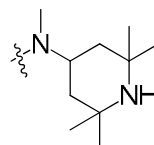
En una octava realización, la invención proporciona un compuesto, o una sal de este, de acuerdo con cualquiera de las realizaciones primera a tercera o quinta a sexta, donde Y es CH.

En una novena realización, la invención proporciona un compuesto, o una sal de este, de acuerdo con cualquiera de las realizaciones primera a tercera o cuarta a octava, donde B se selecciona entre

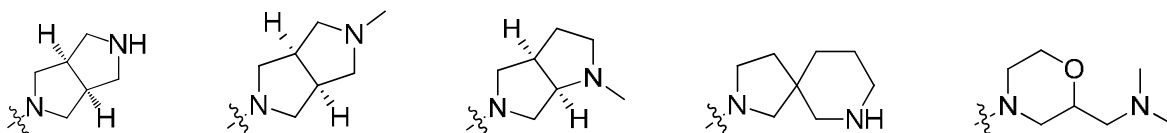


donde Z es NH o N(Me).

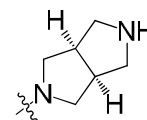
5 En una décima realización, la invención proporciona un compuesto, o una sal de este, de acuerdo con cualquiera de



las realizaciones primera a tercera o quinta a novena, donde B es
En una undécima realización, la invención también proporciona un compuesto, o una sal de este, de acuerdo con cualquiera de las realizaciones primera a tercera o quinta a octava, donde B se selecciona entre



10 y En una duodécima realización, la invención proporciona un compuesto, o una sal de este, de acuerdo con cualquiera



de las realizaciones primera a tercera, tercera a décima o undécima, donde B es
15 En una decimotercera realización, la invención proporciona un compuesto, o una sal de este, que se selecciona del grupo constituido por:

- 5-(2-metoxi-4-(1H-pirazol-1-il)fenil)-N-metil-N-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)-1,3,4-tiadiazol-2-amina;
- 6-(5-(metil(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)amino)-1,3,4-tiadiazol-2-il)naftalen-2-ol;
- 5-(2-metoxiquinolin-3-il)-N-metil-N-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)-1,3,4-tiadiazol-2-amina;
- 5-(3-metoxinaftalen-2-il)-N-metil-N-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)-1,3,4-tiadiazol-2-amina;
- 20 5-(2-metoxi-4-(1H-pirazol-1-il)fenil)-N-(1,2,2,6,6-pentametilpiperidin-4-il)-1,3,4-tiadiazol-2-amina;
- 5-(2-metoxi-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)-N-metil-N-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)-1,3,4-tiadiazol-2-amina;
- 4-(3-metoxi-4-(5-(metil(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)amino)-1,3,4-tiadiazol-2-il)fenil)-1-metilpiridin-2(1H)-ona;
- 5-(3-metoxi-4-(5-(metil(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)amino)-1,3,4-tiadiazol-2-il)fenil)piridin-2-ol;
- 25 5-(3-metoxi-4-(5-(metil(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)amino)-1,3,4-tiadiazol-2-il)fenil)-1-metilpiridin-2(1H)-ona;
- N-metil-5-(2-metil-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)-N-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)-1,3,4-tiadiazol-2-amina;
- 1-metil-4-(4-(5-(metil(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)amino)-1,3,4-tiadiazol-2-il)-3-(trifluorometoxi)fenil)piridin-2(1H)-ona;
- 2-(5-(metil(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)amino)-1,3,4-tiadiazol-2-il)-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenol;
- 30 2-(5-(metil(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)amino)-1,3,4-tiadiazol-2-il)-5-(1H-pirazol-1-il)fenol;
- 5-(3-hidroxi-4-(5-(metil(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)amino)-1,3,4-tiadiazol-2-il)fenil)-1-metilpiridin-2(1H)-ona;
- 4-(3-hidroxi-4-(5-(metil(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)amino)-1,3,4-tiadiazol-2-il)fenil)-1-metilpiridin-2(1H)-ona;
- 5-(3-hidroxi-4-(5-(metil(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)amino)-1,3,4-tiadiazol-2-il)fenil)piridin-2-ol;
- 3-(5-(metil(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)amino)-1,3,4-tiadiazol-2-il)naftalen-2,7-diol;

- 3-(5-((3*aR*,6*aS*)-hexahidropirrolo[3,4-*c*]pirrol-2(1*H*)-il)-1,3,4-tiadiazol-2-il)naftaleno-2,7-diol;
 sal de tipo bromhidrato de 3-(5-(metil(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)amino)-1,3,4-tiadiazol-2-il)naftalen-2-ol;
 3-(5-(metil(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)amino)-1,3,4-tiadiazol-2-il)quinolin-2-ol;
 2-(5-(metil(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)amino)-1,3,4-tiadiazol-2-il)-4-(1*H*-pirazol-1-il)fenol;
- 5 5-(2-cloro-4-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)fenil)-*N*-metil-*N*-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)-1,3,4-tiadiazol-2-amina;
 3-cloro-2-(5-(metil(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)amino)-1,3,4-tiadiazol-2-il)-5-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)fenol;
 5-(2-cloro-4-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)fenil)-*N*-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)-1,3,4-tiadiazol-2-amina;
 3-metoxi-2-(5-(metil(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)amino)-1,3,4-tiadiazol-2-il)-5-(5-metiloxazol-2-il)fenol;
 2-(2-metoxi-4-(1*H*-pirazol-1-il)fenil)-5-(1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-1,3,4-tiadiazol
- 10 5-(7-metoxiquinolin-6-il)-*N*-metil-*N*-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)-1,3,4-tiadiazol-2-amina;
 6-(5-(metil(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)amino)-1,3,4-tiadiazol-2-il)quinolin-7-ol;
 5-(2-metoxi-4-(3-(metilamino)-1*H*-pirazol-1-il)fenil)-*N*-metil-*N*-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)-1,3,4-tiadiazol-2-amina;
 7-metoxi-6-(5-(metil(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)amino)-1,3,4-tiadiazol-2-il)quinolin-2-carbonitrilo;
 4-(3-cloro-4-(5-(metil(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)amino)-1,3,4-tiadiazol-2-il)fenil)-1-metilpiridin-2(1*H*)-ona;
- 15 5-(2-cloro-4-(1*H*-pirazol-4-il)fenil)-*N*-metil-*N*-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)-1,3,4-tiadiazol-2-amina;
 sal de tipo clorhidrato de *N*-metil-5-(5-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)piridin-2-il)-*N*-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)-1,3,4-tiadiazol-2-amina;
 5-(2-cloro-4-(6-metoxipiridin-3-il)fenil)-*N*-metil-*N*-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)-1,3,4-tiadiazol-2-amina;
 5-(4-(6-aminopiridin-3-il)-2-fluorofenil)-*N*-metil-*N*-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)-1,3,4-tiadiazol-2-amina;
- 20 5-(2-fluoro-4-(3-metil-1*H*-pirazol-5-il)fenil)-*N*-metil-*N*-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)-1,3,4-tiadiazol-2-amina;
 5-(2-fluoro-4-(1*H*-pirazol-5-il)fenil)-*N*-metil-*N*-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)-1,3,4-tiadiazol-2-amina;
 5-(2,3-difluoro-4-(1*H*-pirazol-4-il)fenil)-*N*-metil-*N*-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)-1,3,4-tiadiazol-2-amina;
 5-(2,3-difluoro-4-(1*H*-pirazol-5-il)fenil)-*N*-metil-*N*-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)-1,3,4-tiadiazol-2-amina;
 5-(2,5-difluoro-4-(1*H*-pirazol-4-il)fenil)-*N*-metil-*N*-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)-1,3,4-tiadiazol-2-amina;
- 25 5-(2,5-difluoro-4-(1*H*-pirazol-5-il)fenil)-*N*-metil-*N*-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)-1,3,4-tiadiazol-2-amina;
 5-(2,6-difluoro-4-(1*H*-pirazol-4-il)fenil)-*N*-metil-*N*-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)-1,3,4-tiadiazol-2-amina;
 2-(2,5-difluoro-4-(1*H*-pirazol-4-il)fenil)-5-((3*aR*,6*aS*)-hexahidropirrolo[3,4-*c*]pirrol-2(1*H*)-il)-1,3,4-tiadiazol;
 5-(2-cloro-5-fluoro-4-(1*H*-pirazol-4-il)fenil)-*N*-metil-*N*-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)-1,3,4-tiadiazol-2-amina;
 5-(3-fluoro-5-(1*H*-pirazol-4-il)piridin-2-il)-*N*-metil-*N*-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)-1,3,4-tiadiazol-2-amina;
- 30 5-(4-(2-aminopirimidin-4-il)-2-clorofenil)-*N*-metil-*N*-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)-1,3,4-tiadiazol-2-amina;
 5-(5-(2-aminopirimidin-4-il)-2-clorofenil)-*N*-metil-*N*-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)-1,3,4-tiadiazol-2-amina;
 5-(4-(2,4-dimetiltiazol-5-il)-2,5-difluorofenil)-*N*-metil-*N*-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)-1,3,4-tiadiazol-2-amina;
 5-(4-(2,4-dimetiltiazol-5-il)-2,3-difluorofenil)-*N*-metil-*N*-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)-1,3,4-tiadiazol-2-amina;
 4-(3-hidroxi-4-(5-(metil(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)amino)-1,3,4-tiadiazol-2-il)-5-(trifluorometoxi)fenil)-1-metilpiridin-2(1*H*)-ona;
- 35 5-(2-fluoro-6-metoxi-4-(1*H*-pirazol-4-il)fenil)-*N*-metil-*N*-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)-1,3,4-tiadiazol-2-amina;
 2-(2-fluoro-6-metoxi-4-(1*H*-pirazol-4-il)fenil)-5-((3*aR*,6*aS*)-5-metilhexahidropirrolo[3,4-*c*]pirrol-2(1*H*)-il)-1,3,4-tiadiazol;
 5-(2,3-difluoro-6-metoxi-4-(1*H*-pirazol-4-il)fenil)-*N*-metil-*N*-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)-1,3,4-tiadiazol-2-amina;
 5-(2-cloro-4-(1*H*-pirazol-1-il)fenil)-*N*-metil-*N*-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)-1,3,4-tiadiazol-2-amina;
- 40 5-(2-cloro-4-(1*H*-1,2,3-triazol-1-il)fenil)-*N*-metil-*N*-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)-1,3,4-tiadiazol-2-amina;
 5-(2-cloro-4-(2*H*-1,2,3-triazol-2-il)fenil)-*N*-metil-*N*-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)-1,3,4-tiadiazol-2-amina;
 2-(2-cloro-4-(1*H*-1,2,4-triazol-1-il)fenil)-*N*-metil-*N*-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)-1,3,4-tiadiazol-2-amina;
 5-(4-(3-amino-1*H*-pirazol-1-il)-2-clorofenil)-*N*-metil-*N*-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)-1,3,4-tiadiazol-2-amina;
 2-(2-cloro-4-(1*H*-imidazol-1-il)fenil)-5-((3*aR*,6*aS*)-5-metilhexahidropirrolo[3,4-*c*]pirrol-2(1*H*)-il)-1,3,4-tiadiazol;
- 45 5-(2-cloro-4-(1*H*-imidazol-1-il)fenil)-*N*-metil-*N*-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)-1,3,4-tiadiazol-2-amina;
 5-(2-fluoro-4-(1*H*-imidazol-1-il)fenil)-*N*-metil-*N*-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)-1,3,4-tiadiazol-2-amina;
 5-(2-metoxi-4-(1*H*-pirazol-5-il)fenil)-*N*-metil-*N*-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)-1,3,4-tiadiazol-2-amina;
 5-(4-(2,4-dimetiltiazol-5-il)-2-metoxifenil)-*N*-metil-*N*-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)-1,3,4-tiadiazol-2-amina;
 5-(2-metoxi-4-(piridin-3-il)fenil)-*N*-metil-*N*-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)-1,3,4-tiadiazol-2-amina;
- 50 5-(2-fluoro-4-(1*H*-pirazol-4-il)fenil)-*N*-metil-*N*-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)-1,3,4-tiadiazol-2-amina;
 5-(2-metoxi-4-(2-metoxipiridin-4-il)fenil)-*N*-metil-*N*-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)-1,3,4-tiadiazol-2-amina;
 5-(2-metoxi-4-(6-metoxipiridin-3-il)fenil)-*N*-metil-*N*-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)-1,3,4-tiadiazol-2-amina;
 2-(2-cloro-4-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)fenil)-5-((3*aR*,6*aS*)-5-metilhexahidropirrolo[3,4-*c*]pirrol-2(1*H*)-il)-1,3,4-tiadiazol;
 2-(2-cloro-4-(1*H*-pirazol-4-il)fenil)-5-((3*aR*,6*aS*)-5-metilhexahidropirrolo[3,4-*c*]pirrol-2(1*H*)-il)-1,3,4-tiadiazol;
- 55 2-(2-cloro-4-(1*H*-pirazol-4-il)fenil)-5-((3*aR*,6*aR*)-1-metilhexahidropirrolo[3,4-*b*]pirrol-5(1*H*)-il)-1,3,4-tiadiazol;
 1-(4-(5-(2-cloro-4-(1*H*-pirazol-4-il)fenil)-1,3,4-tiadiazol-2-il)morfolin-2-il)-*N,N*-dimetilmetanamina;
 2-(2-fluoro-4-(1*H*-pirazol-4-il)fenil)-5-((3*aR*,6*aS*)-5-metilhexahidropirrolo[3,4-*c*]pirrol-2(1*H*)-il)-1,3,4-tiadiazol;
 2-(2-metoxi-4-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)fenil)-5-(2,6-diazaespiro[3.5]nonan-2-il)-1,3,4-tiadiazol;
 2-(2-metoxi-4-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)fenil)-5-(2,7-diazaespiro[3.5]nonan-2-il)-1,3,4-tiadiazol;
- 60 2-(5-(metil(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)amino)-1,3,4-tiadiazol-2-il)-5-(1*H*-pirazol-1-il)fenol;
 5-(3-cloro-4-(5-(metil(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)amino)-1,3,4-tiadiazol-2-il)fenil)piridin-2(1*H*)-ona;
 2-(5-(metil(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)amino)-1,3,4-tiadiazol-2-il)-5-(3-(metilamino)-1*H*-pirazol-1-il)fenol;
 3-fluoro-2-(5-(metil(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)amino)-1,3,4-tiadiazol-2-il)-5-(1*H*-pirazol-4-il)fenol;
 3,4-difluoro-2-(5-(metil(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)amino)-1,3,4-tiadiazol-2-il)-5-(1*H*-pirazol-4-il)fenol;
- 65 2-(5-(metil(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)amino)-1,3,4-tiadiazol-2-il)-5-(1*H*-pirazol-4-il)fenol;

- 2-(5-(2,6-diazaespiro[3.5]nonan-2-il)-1,3,4-tiadiazol-2-il)-5-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)fenol;
 2-(5-(2,7-diazaespiro[3.5]nonan-2-il)-1,3,4-tiadiazol-2-il)-5-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)fenol;
 sal de tipo diclorhidrato de 3-fluoro-2-(5-((3*aR*,6*aS*)-hexahidropirrol[3,4-*c*]pirrol-2(1*H*)-il)-1,3,4-tiadiazol-2-il)-5-(1*H*-
 5 pirazol-4-il)fenol;
 3-cloro-2-(5-(metil(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)amino)-1,3,4-tiadiazol-2-il)-5-(1*H*-pirazol-4-il)fenol;
 2-(2,3-difluoro-4-(1*H*-pirazol-4-il)fenil)-5-(2,7-diazaespiro[3.5]nonan-2-il)-1,3,4-tiadiazol-2-il);
 2-(5-(2,7-diazaespiro[3.5]nonan-2-il)-1,3,4-tiadiazol-2-il)-3-fluoro-5-(1*H*-pirazol-4-il)fenol;
 sal de tipo clorhidrato de 2-(2-cloro-4-(1*H*-pirazol-4-il)fenil)-5-((3*aR*,6*aS*)-hexahidropirrol[3,4-*c*]pirrol-2(1*H*)-il)-1,3,4-
 10 tiadiazol-2-il);
 sal de tipo clorhidrato de 2-(2-cloro-4-(1*H*-pirazol-4-il)fenil)-5-(2,7-diazaespiro[4.5]decan-2-il)-1,3,4-tiadiazol-2-il).

En otra realización, la invención proporciona un compuesto, o una sal de este, que se selecciona del grupo constituido por:

- 15 5-(2,3-difluoro-4-(1*H*-pirazol-4-il)fenil)-*N*-metil-*N*-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)-1,3,4-tiadiazol-2-amina;
 5-(2,5-difluoro-4-(1*H*-pirazol-4-il)fenil)-*N*-metil-*N*-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)-1,3,4-tiadiazol-2-amina;
 3-fluoro-2-(5-((3*aR*,6*aS*)-hexahidropirrol[3,4-*c*]pirrol-2(1*H*)-il)-1,3,4-tiadiazol-2-il)-5-(1*H*-pirazol-4-il)fenol;
 3-fluoro-2-(5-(metil(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)amino)-1,3,4-tiadiazol-2-il)-5-(1*H*-pirazol-4-il)fenol; y
 5-(2-cloro-5-fluoro-4-(1*H*-pirazol-4-il)fenil)-*N*-metil-*N*-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)-1,3,4-tiadiazol-2-amina.
 20 En una decimocuarta realización, la invención proporciona una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las realizaciones primera a decimotercera, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, y uno o más portadores farmacéuticamente aceptables.
 25 En una decimoquinta realización, la invención es una combinación que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las realizaciones primera a decimotercera o una sal farmacéuticamente aceptable de este y uno o más coagentes terapéuticamente activos.

- 30 En una decimosexta realización, la invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o una sal de este, como se define en la presente, para su uso en el tratamiento, prevención o mejora de una afección relacionada con la deficiencia de SMN, que comprende administrar a un sujeto que lo necesite una cantidad eficaz de un compuesto, o una sal de este, de cualquiera de las realizaciones primera a decimotercera.

- 35 En una decimoséptima realización, la invención proporciona un compuesto de acuerdo con cualquiera de las realizaciones primera a decimotercera o una sal farmacéuticamente aceptable de este, para su uso como medicamento.

- 40 En una decimooctava realización, la invención proporciona un compuesto de acuerdo con cualquiera de las realizaciones primera a decimotercera o una sal farmacéuticamente aceptable de este, para su uso en el tratamiento de una afección relacionada con la deficiencia de SMN.

En una decimonovena realización, la invención proporciona el compuesto de acuerdo con la decimotercera realización, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, para su uso en el tratamiento de la atrofia muscular espinal.

- 45 En una vigésima realización, la invención proporciona el uso de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las realizaciones primera a decimotercera o una sal farmacéuticamente aceptable de este para la elaboración de un medicamento para el tratamiento de la atrofia muscular espinal.

- 50 A efectos de interpretación de esta memoria descriptiva, se aplicarán las siguientes definiciones y, cuando proceda, los términos utilizados en singular también incluirán el plural y viceversa.

- 55 La expresión «modulador de SMN», tal como se utiliza en la presente, incluye agentes, tales como los compuestos de la invención, que poseen la capacidad de modular, por ejemplo, incrementar, los niveles de proteína SMN mediante al menos uno de los múltiples mecanismos posibles. Un conjunto no limitante de mecanismos incluye la activación del promotor de SMN, la modulación del corte y empalme (por ejemplo, evitar que el exón 7 se separe del gen SMN) y la modulación de la estabilidad de la proteína SMN. Los moduladores de SMN pueden modular, por ejemplo, incrementar los niveles de FL-SMN y/o SMNΔ7 a través de cualquiera de dichos mecanismos, y/o pueden evitar que SMNΔ7 se degrade.

- 60 La expresión «compuestos de la invención», tal como se utiliza en la presente, incluye, sin carácter limitante, los compuestos de fórmula (I).

- 65 La expresión «afecciones relacionadas con la deficiencia de SMN», tal como se utiliza en la presente, incluye, sin carácter limitante, atrofia muscular espinal (AME), artrogriposis múltiple congénita de tipo neurogénico (AMC congénita) y esclerosis lateral amiotrófica (ELA).

La expresión «atrofia muscular espinal», «AME», tal como se utiliza en la presente, incluye tres formas de AME de inicio en la infancia: El tipo I (enfermedad de Werdnig-Hoffmann); tipo II (forma intermedia, crónica), tipo III (enfermedad de Kugelberg-Welander o atrofia muscular espinal juvenil); tipo IV de inicio en la edad adulta; así como otras formas de AME, que incluyen la enfermedad relacionada con el cromosoma X, atrofia muscular espinal con dificultad respiratoria (AMEDR), atrofia muscular espinal y bulbar (enfermedad de Kennedy o atrofia muscular bulboespinal) y atrofia muscular espinal distal.

A efectos de interpretación de esta memoria descriptiva, se aplicarán las siguientes definiciones y, cuando proceda, los términos utilizados en singular también incluirán el plural y viceversa.

La expresión «alquilo C₁₋₁₀», tal como se utiliza en la presente, se refiere a un resto hidrocarbonado ramificado o no ramificado totalmente saturado que tiene de 1 a 10 átomos de carbono. Las expresiones «alquilo C₁₋₆» y «alquilo C₁₋₄» deben interpretarse de forma correspondiente. Los ejemplos representativos de alquilo C₁₋₁₀ incluyen, sin carácter limitante, metilo, etilo, *n*-propilo, isopropilo, *n*-butilo, *sec*-butilo, isobutilo, *tert*-butilo, *n*-pentilo, isopentilo, neopentilo, *n*-hexilo, 3-metilhexilo, 2,2-dimetilpentilo, 2,3-dimetilpentilo, *n*-heptilo, *n*-octilo, *n*-nonilo y *n*-decilo.

La expresión «alquileno C₁₋₁₀», tal como se utiliza en la presente, se refiere a un grupo alquilo divalente tal como se ha definido anteriormente en la presente que tiene de 1 a 10 átomos de carbono. Las expresiones «alquileno C₁₋₆» y «alquileno C₁₋₄» deben interpretarse de forma correspondiente. Los ejemplos representativos de alquileno C₁₋₁₀ incluyen, sin carácter limitante, metileno, etileno, *n*-propileno, isopropileno, *n*-butileno, *sec*-butileno, isobutileno, *tert*-butileno, *n*-pentileno, isopentileno, neopentileno, *n*-hexileno, 3-metilhexileno, 2,2-dimetilpentileno, 2,3-dimetilpentileno, *n*-heptileno, *n*-octileno, *n*-nonileno y *n*-decileno.

La expresión «haloalquilo C₁₋₄» se refiere a un grupo alquilo C₁₋₄ tal como se define en la presente, donde al menos uno de los átomos de hidrógeno se reemplaza por un átomo halogenado. El grupo haloalquilo C₁₋₄ puede ser monohaloalquilo C₁₋₄, dihaloalquilo C₁₋₄ o polihaloalquilo C₁₋₄, que incluye perhaloalquilo C₁₋₄. Un monohaloalquilo C₁₋₄ puede tener un yodo, bromo, cloro o fluoro dentro del grupo alquilo. Los grupos dihaloalquilo C₁₋₄ y polihaloalquilo C₁₋₄ pueden tener dos o más de los átomos halogenados iguales o una combinación de átomos halogenados diferentes dentro del alquilo. Normalmente, el grupo polihaloalquilo C₁₋₄ contiene un máximo de 12, o 10, u 8, o 6, o 4, o 3, o 2 grupos halogenados. Los ejemplos no limitantes de haloalquilo C₁₋₄ incluyen fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, clorometilo, diclorometilo, triclorometilo, pentafluoroetilo, heptafluoropropilo, difluoroclorometilo, diclorofluorometilo, difluoroetilo, difluoropropilo, dicloroetilo y dicloropropilo. Un grupo perhaloalquilo C₁₋₄ se refiere a un grupo alquilo C₁₋₄ que tiene todos los átomos de hidrógeno reemplazados por átomos halogenados.

El término «arilo» se refiere a un grupo hidrocarbonado aromático que tiene 6-20 átomos de carbono en la porción anular. Normalmente, el arilo es un arilo monocíclico, bicíclico o tricíclico que tiene 6-20 átomos de carbono e incluye uno o más anillos aromáticos fusionados con uno o más anillos hidrocarbonados no aromáticos. Algunos ejemplos no limitantes incluyen fenilo, naftilo o tetrahidronaftilo.

La expresión «alcoxi C₁₋₁₀», tal como se utiliza en la presente, se refiere a (alquil C₁₋₁₀)-O-, donde el alquilo C₁₋₁₀ se ha definido anteriormente en la presente. La expresión «alcoxi C₁₋₄» se refiere a (alquil C₁₋₄)-O-, donde el alquilo C₁₋₄ se ha definido anteriormente en la presente. Los ejemplos representativos de alcoxi C₁₋₁₀ incluyen, sin carácter limitante, metoxi, etoxi, propoxi, 2-propoxi, butoxi, *tert*-butoxi, pentiloxi, hexiloxi, heptiloxi, octiloxi- y deciloxi-.

El término «heterociclilo» o «heterociclo», tal como se utiliza en la presente, se refiere a un anillo o sistema anular no aromático saturado o insaturado, que es un anillo monocíclico de 4, 5, 6 o 7 miembros que contiene 1, 2 o 3 heteroátomos seleccionados entre O, S y N, un sistema anular bicíclico de 7, 8, 9, 10, 11 o 12 miembros que contiene 1, 2, 3, 4 o 5 heteroátomos seleccionados entre O, S y N, o un sistema anular tricíclico de 10, 11, 12, 13, 14 o 15 miembros y que contiene 1, 2, 3, 4, 5, 6 o 7 heteroátomos seleccionados entre O, S y N, donde el N y el S también pueden estar oxidados opcionalmente en varios estados de oxidación. El grupo heterocíclico puede estar unido mediante un heteroátomo o un átomo de carbono. Los heterociclos pueden incluir anillos fusionados o con puentes, así como anillos espirocíclicos. Los ejemplos de heterociclos incluyen tetrahidrofurano (THF), dihidrofurano, 1,4-dioxano, morfolina, 1,4-ditiano, piperazina, piperidina, 1,3-dioxolano, imidazolidina, imidazolina, pirrolina, pirrolidina, tetrahidropirano, dihidropirano, oxatolano, ditiolano, 1,3-dioxano, 1,3-ditiano, oxatiano y tiomorfolina.

La expresión «cicloalquilo C₃₋₁₂», tal como se utiliza en la presente, se refiere a grupos hidrocarbonados monocíclicos, bicíclicos o tricíclicos saturados o insaturados de 3-12 átomos de carbono. La expresión «cicloalquilo C₃₋₁₈» se refiere a un grupo hidrocarbonado monocíclico totalmente saturado o insaturado de 3-8 átomos de carbono. La expresión «cicloalquilo C₃₋₇» se refiere a grupos hidrocarbonados monocíclicos, bicíclicos o tricíclicos saturados o insaturados de 3-7 átomos de carbono. Los grupos hidrocarbonados monocíclicos a modo de ejemplo incluyen, sin carácter limitante, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclopentenilo, ciclohexilo y ciclohexenilo. Los grupos hidrocarbonados bicíclicos a modo de ejemplo incluyen bornilo, indilo, hexahidroindilo, tetrahidronaftilo, decahidronaftilo, biciclo[2.1.1]hexilo, biciclo[2.2.1]heptilo, biciclo[2.2.1]heptenilo, 6,6-dimetilbiciclo[3.1.1]heptilo, 2,6,6-

trimetilbiciclo[3.1.1]heptilo, biciclo[2.2.2]octilo. Los grupos hidrocarbonados tricíclicos a modo de ejemplo incluyen, por ejemplo, adamantilo.

5 El término «ariloxi», tal como se utiliza en la presente, se refiere tanto a un grupo --O-arilo como a un grupo --O-heteroarilo, donde el arilo y heteroarilo se han definido en la presente.

10 El término «heteroarilo», tal como se utiliza en la presente, se refiere a un anillo aromático monocíclico de 5, 6 o 7 miembros que contiene 1, 2, 3 o 4 heteroátomos seleccionados entre O, S y N, un sistema anular bicíclico fusionado de 8, 9 o 10 miembros que contiene 1, 2, 3, 4 o 5 heteroátomos seleccionados entre O, S y N, o un sistema anular tricíclico fusionado de 11, 12, 13 o 14 miembros que contiene 1, 2, 3, 4, 5 o 6 heteroátomos seleccionados entre O, S y N, donde al menos uno de los anillos de los sistemas anulares bicíclico o tricíclico es totalmente aromático. Los grupos heteroarilo habituales incluyen 2- o 3-tienilo, 2- o 3-furilo, 2- o 3-pirrolilo, 2-, 4- o 5-imidazolilo, 3-, 4- o 5-pirazolilo, 2-, 4- o 5-tiazolilo, 3-, 4- o 5-isotiazolilo, 2-, 4- o 5-oxazolilo, 3-, 4- o 5-isoxazolilo, 3- o 5-1,2,4-triazolilo, 4- o 5-1,2,3-triazolilo, tetrazolilo, 2-, 3- o 4-piridilo, 3- o 4-piridazinilo, 3-, 4- o 5-pirazinilo, 2-pirazinilo, 2-, 4- o 5-pirimidinilo, 1-, 2-, 3-, 5-, 6-, 7- u 8-indolizínilo, 1-, 3-, 4-, 5-, 6- o 7-isoindolilo, 2-, 3-, 4-, 5-, 6- o 7-indolilo, 2-, 3-, 4-, 5-, 6- o 7-indazolilo, 2-, 4-, 5-, 6-, 7- u 8-purinilo, 1-, 2-, 3-, 4-, 6-, 7-, 8- o 9-quinolizínilo, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- u 8-quinolinilo, 1-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- u 8-isoquinolinilo, 1-, 4-, 5-, 6-, 7- u 8-ftalazinilo, 2-, 3-, 4-, 5- o 6-naftiridinilo, 2-, 3-, 5-, 6-, 7- u 8-quinazolinilo, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- u 8-cinolinilo, 2-, 4-, 6- o 7-pteridinilo, 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- u 8-4*aH*-carbazolilo, 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- u 8-carbazaolilo, 1-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7-, 8- o 9-carbolinilo, 1-, 2-, 3-, 4-, 6-, 7-, 8-, 9- o 10-fenantridinilo, 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7-, 8- o 9-acridinilo, 1-, 2-, 4-, 5-, 6-, 7-, 8- o 9-perimidinilo, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 8-, 9- o 10-fenatrolinilo, 1-, 2-, 3-, 4-, 6-, 7-, 8- o 9-fenazinilo, 1-, 2-, 3-, 4-, 6-, 7-, 8-, 9- o 10-fenotiazinilo, 1-, 2-, 3-, 4-, 6-, 7-, 8-, 9- o 10-fenoxazinilo, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, o 1-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7-, 8-, 9- o 10-bencisoquinolinilo, 2-, 3-, 4- o tieno[2,3-*b*]furanilo, 2-, 3-, 5-, 6-, 7-, 8-, 9-, 10 - u 11-7*H*-pirazino[2,3-*c*]carbazolilo, 2-, 3-, 5-, 6- o 7-2*H*-furo[3,2-*b*]piranilo, 2-, 3-, 4-, 5-, 7- u 8-5*H*-pirido[2,3-*d*]-*o*-oxazinilo, 1-, 3- o 5-1*H*-pirazolo[4,3-*d*]-oxazolilo, 2-, 4- o 5-4*H*-imidazo[4,5-*d*]tiazolilo, 3-, 5- u 8-pirazino[2,3-*d*]piridazinilo, 2-, 3-, 5- o 6- imidazo[2,1-*b*]tiazolilo, 1-, 3-, 6-, 7-, 8- o 9-furo[3,4-*c*]cinolinilo, 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 8-, 9-, 10 u 11-4*H*-pirido[2,3-*c*]carbazolilo, 2-, 3-, 6- o 7-imidazo[1,2-*b*][1,2,4]triazinilo, 7-benzo[*b*]tienilo, 2-, 4-, 5-, 6- o 7-benzoxazolilo, 2-, 4-, 5-, 6- o 7-bencimidazolilo, 2-, 4-, 4-, 5-, 6- o 7-benzotiazolilo, 1-, 2-, 4-, 5-, 6-, 7-, 8- o 9-benzoxapinilo, 2-, 4-, 5-, 6-, 7- u 8-benzoxazinilo, 1-, 2-, 3-, 5-, 6-, 7-, 8-, 9-, 10- u 11-1*H*-pirrolo[1,2-*b*][2]benzazapinilo, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- u 8-quinolinilo, 1-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- u 8-isoquinolinilo, 2-, 3-, 4-, 5-, 6- o 7-indolilo, 2-, 3-, 4-, 5-, 6- o 7-benzo[*b*]tienilo, 2-, 4-, 5-, 6- o 7-benzoxazolilo, 2-, 4-, 5-, 6- o 7-bencimidazolilo y 2-, 4-, 5-, 6- o 7-benzotiazolilo.

El término «halógeno» o «halo», tal como se utiliza en la presente, se refiere a fluoro, cloro, bromo y yodo.

35 El término «isómeros», tal como se utiliza en la presente, se refiere a compuestos diferentes que tienen la misma fórmula molecular, pero difieren en la disposición y configuración de los átomos. Además, la expresión «un isómero óptico» o «un estereoisómero», tal como se utiliza en la presente, se refiere a cualquiera de las diversas configuraciones estereoisoméricas que pueden existir para un compuesto dado de la presente invención e incluye isómeros geométricos. Se sobreentiende que un sustituyente puede estar unido a un centro quiral de un átomo de carbono. Por lo tanto, la invención incluye enantiómeros, diastereómeros o racematos del compuesto. Los «enantiómeros» son un par de estereoisómeros cuyas imágenes especulares no se pueden superponer entre sí. Una mezcla 1:1 de un par de enantiómeros es una mezcla «racémica». El término se utiliza para designar una mezcla racémica cuando proceda. Los «diastereoisómeros» son estereoisómeros que tienen al menos dos átomos asimétricos, pero que no son imágenes especulares entre sí. La estereoquímica absoluta se especifica de acuerdo con el sistema *R-S* de Cahn-Ingold-Prelog. Cuando un compuesto es un enantiómero puro, la estereoquímica en cada carbono quiral puede especificarse mediante *R* o *S*. Los compuestos resueltos, cuya configuración absoluta es desconocida, pueden designarse (+) o (-) dependiendo de la dirección (dextrógira o levógira) en la que hacen girar la luz polarizada del plano en la longitud de onda de la línea D del sodio. Ciertos compuestos descritos en la presente contienen uno o más centros o ejes asimétricos y, por lo tanto, pueden dar lugar a enantiómeros, diastereómeros y otras formas estereoisoméricas que pueden definirse, en términos de su estereoquímica absoluta, como (*R*) o (*S*). Se pretende que la presente invención incluya todos los isómeros posibles de este tipo, incluidas las mezclas racémicas, formas ópticamente puras y mezclas de intermedios. Se pueden preparar isómeros (*R*) y (*S*) ópticamente activos utilizando sintones quirales o reactivos quirales, o se pueden resolver utilizando técnicas convencionales. Si el compuesto contiene un doble enlace, el sustituyente puede tener la configuración *E* o *Z*. Si el compuesto contiene un cicloalquilo disustituido, el sustituyente del cicloalquilo puede tener una configuración *cis* o *trans*. También se pretende que todas las formas tautoméricas estén incluidas.

60 Los términos «sal» o «sales», tal como se utilizan en la presente, se refieren a una sal de adición de ácido o base de un compuesto de la invención. El término «sales» incluye, en particular, «sales farmacéuticamente aceptables». La expresión «sales farmacéuticamente aceptables» se refiere a sales que conservan la efectividad biológica y las propiedades de los compuestos de esta invención, y que normalmente no son indeseadas desde un punto de vista biológico o de otra forma. En muchos casos, los compuestos de la presente invención son capaces de formar sales de ácidos y/o bases en virtud de la presencia de grupos amino y/o carboxilo o grupos similares a estos.

65 Se pueden formar sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables con ácidos inorgánicos y ácidos orgánicos, por ejemplo, sales de acetato, aspartato, benzoato, besilato, bromuro/bromhidrato, bicarbonato/carbonato,

bisulfato/sulfato, canforsulfonato, cloruro/clorhidrato, cloroteofilonato, citrato, etandisulfonato, fumarato, gluceptato, gluconato, glucuronato, hipurato, yodhidrato/yoduro, isetionato, lactato, lactobionato, laurilsulfato, malato, maleato, malonato, mandelato, mesilato, metilsulfato, naftoato, napsilato, nicotinato, nitrato, octadecanoato, oleato, oxalato, palmitato, pamoato, fosfato/hidrogenofosfato/dihidrogenofosfato, poligalacturonato, propionato, estearato, succinato, sulfosalicilato, tartrato, tosilato y trifluoroacetato.

Los ácidos inorgánicos a partir de los cuales se pueden obtener sales incluyen, por ejemplo, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico y similares.

Los ácidos orgánicos a partir de los cuales se pueden obtener sales incluyen, por ejemplo, ácido acético, ácido propiónico, ácido glicólico, ácido oxálico, ácido maleico, ácido malónico, ácido succínico, ácido fumárico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido benzoico, ácido mandélico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido toluenosulfónico, ácido sulfosalicílico y similares. Se pueden formar sales de adición de base farmacéuticamente aceptables con bases inorgánicas y orgánicas.

Las bases inorgánicas a partir de las cuales se pueden obtener sales incluyen, por ejemplo, sales de amonio y metales de las columnas I a XII de la tabla periódica. En determinadas realizaciones, las sales se obtienen a partir de sodio, potasio, amonio, calcio, magnesio, hierro, plata, zinc y cobre; algunas sales particularmente adecuadas incluyen sales de amonio, potasio, sodio, calcio y magnesio.

Las bases orgánicas a partir de las cuales se pueden obtener sales incluyen, por ejemplo, aminas primarias, secundarias y terciarias, aminas sustituidas que incluyen aminas sustituidas de origen natural, aminas cíclicas, resinas de intercambio iónico básicas y similares. Ciertas aminas orgánicas incluyen isopropilamina, benzatina, colinato, dietanolamina, dietilamina, lisina, meglumina, piperazina y trometamina.

Las sales farmacéuticamente aceptables de la presente invención se pueden sintetizar a partir de un compuesto precursor, un resto básico o ácido, mediante métodos químicos convencionales. Generalmente, las sales de este tipo se pueden preparar haciendo reaccionar formas de ácido libre de estos compuestos con una cantidad estequiométrica de la base apropiada (tal como hidróxido, carbonato, bicarbonato de Na, Ca, Mg o K, o similares), o haciendo reaccionar formas de base libre de estos compuestos con una cantidad estequiométrica del ácido apropiado. Las reacciones de este tipo normalmente se llevan a cabo en agua o en un disolvente orgánico, o en una mezcla de los dos. Generalmente, cuando sea posible, es deseable el uso de medios no acuosos tales como éter, acetato de etilo, etanol, isopropanol o acetonitrilo. Se pueden encontrar listas de sales adecuadas adicionales, por ejemplo, en «Remington's Pharmaceutical Sciences», 20.^a ed., Mack Publishing Company, Easton, Pa., (1985); y en «Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use» de Stahl y Wermuth (Wiley-VCH, Weinheim, Alemania, 2002).

También se pretende que cualquier fórmula proporcionada en la presente represente formas no marcadas, así como formas marcadas isotópicamente de los compuestos. Los compuestos marcados isotópicamente tienen estructuras representadas por las fórmulas proporcionadas en la presente, excepto que uno o más átomos se reemplazan por un átomo que tiene una masa atómica o un número másico seleccionado. Los ejemplos de isótopos que pueden incorporarse en los compuestos de la invención incluyen isótopos de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, fósforo, flúor y cloro, tales como ^2H , ^3H , ^{11}C , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{18}F , ^{31}P , ^{32}P , ^{35}S , ^{36}Cl , ^{125}I , respectivamente. La invención incluye diversos compuestos marcados isotópicamente tal como se definen en la presente, por ejemplo, aquellos en los que están presentes isótopos radiactivos tales como ^3H , ^{13}C y ^{14}C . Tales compuestos marcados isotópicamente son útiles en estudios metabólicos (con ^{14}C), estudios de la cinética de reacción (con, por ejemplo, ^2H o ^3H), técnicas de detección o de obtención de imágenes, tales como la tomografía por emisión de positrones (PET) o la tomografía computerizada de emisión monofotónica (SPECT), que incluyen ensayos de distribución tisular de fármacos o sustratos, o en el tratamiento radiactivo de pacientes. En particular, un compuesto marcado o ^{18}F puede ser particularmente deseable para estudios de PET o SPECT. Los compuestos marcados isotópicamente de esta invención y los profármacos de estos se pueden preparar en general llevando a cabo los procedimientos descritos en los esquemas o en los ejemplos y preparaciones que se describen más adelante sustituyendo un reactivo no marcado isotópicamente por un reactivo marcado isotópicamente que se pueda adquirir fácilmente.

Además, la sustitución con isótopos más pesados, en particular deuterio (es decir, ^2H o D), puede proporcionar ciertas ventajas terapéuticas como resultado de una mayor estabilidad metabólica, por ejemplo, una mayor semivida *in vivo* o una reducción de los requisitos de dosificación o una mejora en el índice terapéutico. Se sobreentiende que el deuterio en este contexto se considera un sustituyente de un compuesto de Fórmula (I). La concentración de un isótopo más pesado de este tipo, específicamente deuterio, se puede definir a través del factor de enriquecimiento isotópico. La expresión «factor de enriquecimiento isotópico», tal como se utiliza en la presente, significa la relación entre la abundancia isotópica y la abundancia natural de un isótopo específico. Si un sustituyente en un compuesto de esta invención se denomina deuterio, dicho compuesto tendrá un factor de enriquecimiento isotópico para cada átomo de deuterio designado de al menos 3500 (52.5% de incorporación de deuterio en cada átomo de deuterio designado), al menos 4000 (60% de incorporación de deuterio), al menos 4500 (67.5% de incorporación de deuterio), al menos 5000 (75% de incorporación de deuterio), al menos 5500 (82.5% de incorporación de deuterio), al menos 6000 (90% de incorporación de deuterio), al menos 6333,3 (95% de incorporación de deuterio), al menos 6466,7 (97%

de incorporación de deuterio), al menos 6600 (99% de incorporación de deuterio) o al menos 6633.3 (99.5% de incorporación de deuterio).

5 Los compuestos de Fórmula (I) marcados isotópicamente pueden prepararse generalmente mediante técnicas convencionales conocidas por los expertos en la técnica o mediante procesos análogos a los descritos en los Ejemplos y Preparaciones adjuntos utilizando unos reactivos marcados isotópicamente apropiados en lugar del reactivo no marcado empleado previamente.

10 Los solvatos farmacéuticamente aceptables de acuerdo con la invención incluyen aquellos en los que el disolvente de cristalización puede estar sustituido con isótopos, p. ej., D₂O, d₆-acetona, d₆-DMSO.

15 Los compuestos de la invención, es decir, los compuestos de Fórmula (I) que contienen grupos capaces de actuar como dadores y/o aceptores de puentes de hidrógeno pueden ser capaces de formar cocristales con formadores de cocristales adecuados. Estos cocristales se pueden preparar a partir de compuestos de Fórmula (I) mediante procedimientos de formación de cocristales conocidos. Tales procedimientos incluyen moler, calentar, cosublimar, cofundir o poner en contacto en disolución los compuestos de Fórmula (X) con el formador de cocristales en condiciones de cristalización y aislar los cocristales formados de este modo. Los formadores de cocristales adecuados incluyen los descritos en el documento WO 2004/078163. Por lo tanto, la invención proporciona además cocristales que comprenden un compuesto de Fórmula (I).

20 La expresión «una cantidad terapéuticamente eficaz» de un compuesto de la presente invención se refiere a una cantidad del compuesto de la presente invención que provocará la respuesta biológica o médica de un sujeto, por ejemplo, la reducción o inhibición de una actividad enzimática o proteica, o mejorar los síntomas, aliviar afecciones, retrasar o demorar la progresión de la enfermedad o prevenir una enfermedad, etc. En una realización no limitante, la expresión «una cantidad terapéuticamente eficaz» se refiere a la cantidad del compuesto de la presente invención que, cuando se administra a un sujeto, es eficaz para (1) aliviar, inhibir, prevenir y/o mejorar al menos parcialmente una afección, o un trastorno o una enfermedad (i) mediado por el gen o el producto del gen de Supervivencia de MonoNeuronas (SMN), o por la degradación de SMNΔ7, o por los niveles relativos de FL-SMN y SMNΔ7 (ii) asociado con la actividad de SMN o (iii) caracterizado por la actividad (normal o anómala) de SMN; o (2) reducir o inhibir la actividad de SMN; o (3) reducir o inhibir la expresión de SMN1 o SMN2.

25 En otra realización no limitante, la expresión «una cantidad terapéuticamente eficaz» se refiere a la cantidad del compuesto de la presente invención que, cuando se administra a una célula, o un tejido, o un material biológico no celular, o un medio, es eficaz para reducir o inhibir al menos parcialmente la actividad de SMN; o reducir o inhibir al menos parcialmente la expresión de SMN, en ambos casos mediante la modulación de los niveles relativos de FL-SMN y SMNΔ7.

30 Las expresiones «cantidad terapéuticamente eficaz» y «cantidad eficaz» se utilizan en la presente para referirse a una cantidad suficiente para reducir al menos en aproximadamente un 15 por ciento, preferentemente en al menos un 50 por ciento, más preferentemente en al menos un 90 por ciento y de la manera más preferida prevenir, un déficit clínicamente significativo en la actividad, función y respuesta del hospedador. Como alternativa, una cantidad terapéuticamente eficaz es suficiente para provocar una mejora en una afección/síntoma clínicamente significativo en el hospedador.

35 La cantidad eficaz puede variar dependiendo de factores tales como el tamaño y el peso del sujeto, el tipo de enfermedad o el compuesto particular de la invención. Por ejemplo, la elección del compuesto de la invención puede afectar a lo que constituye una «cantidad eficaz». Un experto en la técnica tendría la capacidad de estudiar los factores contenidos en la presente y hacer la determinación con respecto a la cantidad eficaz de los compuestos de la invención sin demasiada experimentación.

40 El régimen de administración puede afectar a lo que constituye una cantidad eficaz. El compuesto de la invención se puede administrar al sujeto antes o después del inicio de una afección relacionada con la deficiencia de SMN. Además, se pueden administrar varias dosis divididas, así como dosis escalonadas, a diario o secuencialmente, o la dosis se puede infundir de forma continuada, o puede ser una inyección en bolo. Además, las dosificaciones del (de los) compuesto(s) de la invención se pueden aumentar o reducir proporcionalmente según lo indiquen las exigencias de la situación terapéutica o profiláctica.

45 El término «sujeto», tal como se utiliza en la presente, se refiere a un animal. Normalmente el animal es un mamífero. Un sujeto también se refiere, por ejemplo, a primates (por ejemplo, seres humanos, hombres o mujeres), vacas, ovejas, cabras, caballos, perros, gatos, conejos, ratas, ratones, peces, pájaros y similares. En ciertas realizaciones, el sujeto es un primate. En otras realizaciones más, el sujeto es un ser humano.

50 El término «inhibir», «inhibición» o «que inhibe», tal como se utiliza en la presente, se refiere a la reducción o supresión de una afección, síntoma, trastorno o enfermedad dado, o una disminución significativa en la actividad basal de una actividad o proceso biológico.

El término «tratar», «que trata» o «tratamiento» de cualquier enfermedad o trastorno, tal como se utiliza en la presente, se refiere, en una realización, a mejorar la enfermedad o trastorno (es decir, ralentizar o detener o reducir el desarrollo de la enfermedad o al menos uno de los síntomas clínicos de esta). En otra realización, «tratar», «que trata» o «tratamiento» se refiere a aliviar o mejorar al menos un parámetro físico incluidos los que pueden no ser perceptibles por el paciente. En otra realización más, «tratar», «que trata» o «tratamiento» se refiere a modular la enfermedad o trastorno, ya sea físicamente, (por ejemplo, mediante la estabilización de un síntoma discernible), fisiológicamente (por ejemplo, mediante la estabilización de un parámetro físico) o ambas. En otra realización más, «tratar», «que trata» o «tratamiento» se refiere a prevenir o retrasar la aparición o el desarrollo o avance de la enfermedad o trastorno.

Tal como se utiliza en la presente, un sujeto «necesita» un tratamiento si dicho sujeto se beneficiaría, desde un punto de vista biológico, médico o en su calidad de vida, de dicho tratamiento.

Tal como se utiliza en la presente, se debe interpretar que el término «un», «una», «el/la» y términos similares utilizados en el contexto de la presente invención (especialmente en el contexto de las reivindicaciones) cubren tanto el singular como el plural a menos que se indique lo contrario en la presente o el contexto lo contradiga claramente.

Todos los métodos descritos en la presente se pueden llevar a cabo en cualquier orden adecuado, a menos que se indique lo contrario en la presente o el contexto lo contradiga claramente. El uso de todos y cada uno de los ejemplos o el lenguaje ilustrativo (por ejemplo, «tal/es como») proporcionado en la presente tiene por objeto únicamente ilustrar mejor la invención y no supone ninguna limitación del alcance de la invención que por lo demás se reivindica.

Cualquier átomo asimétrico (por ejemplo, carbono o similar) del (de los) compuesto(s) de la presente invención puede estar presente en forma racémica o enriquecida enantioméricamente, por ejemplo, la configuración (*R*), (*S*) o (*R,S*). En ciertas realizaciones, cada átomo asimétrico tiene al menos un 50% de exceso enantiomérico, al menos un 60% de exceso enantiomérico, al menos un 70% de exceso enantiomérico, al menos un 80% de exceso enantiomérico, al menos un 90% de exceso enantiomérico, al menos un 95% de exceso enantiomérico o al menos un 99% de exceso enantiomérico en la configuración (*R*) o (*S*). Los sustituyentes en los átomos con enlaces insaturados pueden, si es posible, estar presentes en forma *cis* (*Z*) o *trans* (*E*).

Por consiguiente, tal como se utiliza en la presente, un compuesto de la presente invención puede estar en forma de uno de los posibles isómeros, rotámeros, atropisómeros, tautómeros o mezclas de estos, por ejemplo, como racematos, isómeros ópticos (enantiómeros), diastereómeros, isómeros geométricos (*cis* o *trans*) sustancialmente puros o mezclas de estos.

Cualesquiera mezclas resultantes de isómeros se pueden separar, basándose en las diferencias fisicoquímicas de los constituyentes, en los racematos, diastereómeros, isómeros geométricos u ópticos puros o sustancialmente puros, por ejemplo, mediante cromatografía y/o cristalización fraccionada.

Cualesquiera racematos resultantes de productos finales o intermedios se pueden resolver en los enantiómeros ópticos mediante métodos conocidos, por ejemplo, mediante la separación de las sales diastereoméricas de estos, obtenidas con una base o ácido ópticamente activo, y la liberación del compuesto ácido o básico ópticamente activo. En particular, se puede emplear de este modo un resto básico para resolver los compuestos de la presente invención en sus enantiómeros ópticos, por ejemplo, mediante la cristalización fraccionada de una sal formada con un ácido ópticamente activo, por ejemplo, ácido tartárico, ácido dibenzoiltartárico, ácido diacetiltartárico, ácido di-*O,O'*-*p*-toluoltartárico, ácido mandélico, ácido málico o ácido canfor-10-sulfónico. Los productos racémicos también se pueden resolver mediante cromatografía quiral, por ejemplo, cromatografía líquida de alta resolución (HPLC) utilizando un adsorbente quiral.

Los compuestos de la presente invención se obtienen en forma libre, como una sal de estos, o como derivados de tipo profármaco de estos.

Cuando hay tanto un grupo básico como un grupo ácido presente en la misma molécula, los compuestos de la presente invención también pueden formar sales internas, por ejemplo, moléculas zwitteriónicas.

Además, los compuestos de la presente invención, incluidas sus sales, también se pueden obtener en forma de sus hidratos o pueden incluir otros disolventes utilizados para su cristalización. Los compuestos de la presente invención pueden formar solvatos de forma inherente o por diseño con disolventes farmacéuticamente aceptables (que incluyen agua); por lo tanto, se pretende que la invención englobe tanto formas solvatadas como no solvatadas. El término «solvato» se refiere a un complejo molecular de un compuesto de la presente invención (incluidas las sales farmacéuticamente aceptables de este) con una o más moléculas de disolvente. Tales moléculas de disolvente son aquellas utilizadas comúnmente en el campo farmacéutico, que se sabe que son inocuas para el receptor, por ejemplo, agua, etanol y similares. El término «hidrato» se refiere al complejo en el que la molécula de disolvente es agua.

Los compuestos de la presente invención, incluidas las sales, hidratos y solvatos de estos, pueden formar polimorfos de manera inherente o por diseño.

5 La invención incluye además cualquier variante de los procesos de la presente, en la que se utilice un producto intermedio que se pueda obtener en cualquier etapa de estos como material de partida y se lleven a cabo los pasos restantes, o en la que los materiales de partida se formen *in situ* en las condiciones de reacción, o en la que los componentes de reacción se utilicen en forma de sus sales o material ópticamente puro.

10 Los compuestos de la invención y los intermedios también se pueden convertir los unos en los otros de acuerdo con métodos generalmente conocidos por los expertos en la técnica.

15 En otro aspecto, la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la presente invención, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, y un portador farmacéuticamente aceptable. La composición farmacéutica se puede formular para vías particulares de administración tales como la administración oral, administración parenteral y administración rectal, etc. Además, las composiciones farmacéuticas de la presente invención se pueden elaborar en forma sólida (que incluye, sin carácter limitante, cápsulas, comprimidos, píldoras, gránulos, polvos o supositorios) o en forma líquida (que incluye, sin carácter limitante, soluciones, suspensiones o emulsiones). Las composiciones farmacéuticas pueden someterse a operaciones farmacéuticas convencionales tales como esterilización y/o pueden contener diluyentes inertes, agentes lubricantes o agentes tamponantes convencionales, así como adyudantes tales como conservantes, estabilizantes, agentes humectantes, emulsionantes y tampones, etc.

25 Habitualmente, las composiciones farmacéuticas son comprimidos o cápsulas de gelatina que comprenden el principio activo junto con diluyentes, por ejemplo, lactosa, dextrosa, sacarosa, manitol, sorbitol, celulosa y/o glicina; lubricantes, por ejemplo, sílice, talco, ácido esteárico, su sal de magnesio o calcio y/o polietilenglicol; para comprimidos también aglutinantes, por ejemplo, silicato de magnesio y aluminio, pasta de almidón, gelatina, tragacanto, metilcelulosa, carboximetilcelulosa de sodio y/o polivinilpirrolidona; si se desea
30 desintegrantes, por ejemplo, almidones, agar, ácido algínico o su sal de sodio, o mezclas efervescentes; y/o absorbentes, colorantes, sabores y edulcorantes.

35 Los comprimidos pueden estar recubiertos con películas o tener un recubrimiento entérico de acuerdo con métodos conocidos en la técnica.

40 Las composiciones adecuadas para la administración oral incluyen una cantidad eficaz de un compuesto de la invención en forma de comprimidos, grageas, suspensiones acuosas u oleosas, polvos o gránulos dispersables, emulsiones, cápsulas duras o blandas, o jarabes o elixires. Las composiciones destinadas a uso oral se preparan de acuerdo con cualquier método conocido en la técnica para la elaboración de composiciones farmacéuticas, y las composiciones de este tipo pueden contener uno o más agentes seleccionados del grupo constituido por agentes edulcorantes, agentes saborizantes, agentes colorantes y agentes conservantes con el fin de proporcionar preparados farmacéuticamente atractivos y de gusto agradable. Los comprimidos pueden contener el principio activo mezclado con excipientes atóxicos, farmacéuticamente aceptables, que sean adecuados para la elaboración de comprimidos. Estos excipientes son, por ejemplo, diluyentes inertes tales como carbonato de calcio, carbonato de sodio, lactosa, fosfato de calcio o fosfato de sodio; agentes granulantes y disgregantes, por ejemplo, almidón de maíz o ácido algínico; agentes aglutinantes, por ejemplo, almidón, gelatina o goma arábiga; y agentes lubricantes, por ejemplo, estearato de magnesio, ácido esteárico o talco. Los comprimidos no están recubiertos o se recubren mediante técnicas conocidas para retrasar la disgregación y la absorción en el tubo digestivo y, por lo tanto, proporcionar una acción sostenida durante un período más prolongado. Por ejemplo, se puede utilizar un material retardante tal como monoestearato de glicerilo o diestearato de glicerilo. Las formulaciones para uso oral se pueden presentar como cápsulas de gelatina dura, en las que el principio activo se mezcla con un diluyente sólido inerte, por ejemplo, carbonato de calcio, fosfato de calcio o caolín, o como cápsulas de gelatina blanda, donde el principio activo se mezcla con agua o un medio oleoso, por ejemplo, aceite de cacahuete, parafina líquida o aceite de oliva.

55 Ciertas composiciones inyectables son soluciones o suspensiones isotónicas acuosas, y favorablemente se preparan supositorios a partir de emulsiones o suspensiones grasas. Dichas composiciones pueden esterilizarse y/o contener 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 valiosas desde el punto de vista terapéutico. Dichas composiciones se preparan de acuerdo con métodos convencionales de mezcla, granulación o recubrimiento, respectivamente, y contienen aproximadamente un 0,1-75%,
60 o contienen aproximadamente un 1-50%, del principio activo.

65 Las composiciones adecuadas para la aplicación transdérmica incluyen una cantidad eficaz de un compuesto de la invención con un portador adecuado. Los portadores adecuados para el suministro transdérmico incluyen disolventes absorbibles farmacológicamente aceptables para facilitar el paso a través de la piel del hospedador. Por ejemplo, los

dispositivos transdérmicos adoptan la forma de un apósito que comprende un elemento de soporte, un depósito que contiene el compuesto opcionalmente con portadores, opcionalmente una barrera que controla la velocidad para suministrar el compuesto de la piel del hospedador con una velocidad controlada y predeterminada durante un periodo de tiempo prolongado, y un medio para fijar el dispositivo a la piel.

5 Las composiciones adecuadas para aplicación tópica, por ejemplo, a la piel y los ojos, incluyen soluciones acuosas, suspensiones, pomadas, cremas, geles o formulaciones pulverizables, por ejemplo, para el suministro por aerosol o similares. Dichos sistemas de suministro tópico serán particularmente apropiados para la aplicación dérmica, por ejemplo, para el tratamiento del cáncer de piel, por ejemplo, para el uso profiláctico en cremas de protección solar, lociones, aerosoles y similares. Por tanto, son particularmente adecuados para su uso en formulaciones tópicas, incluidas las cosméticas, muy conocidas en la técnica. Estas pueden contener solubilizantes, estabilizantes, agentes potenciadores de la tonicidad, tampones y conservantes.

15 Tal como se utiliza en la presente, una aplicación tópica también puede referirse a una inhalación o a una aplicación intranasal. Se pueden administrar convenientemente en forma de un polvo seco (ya sea solo, como una mezcla, por ejemplo, una mezcla seca con lactosa, o una partícula de componentes mixtos, por ejemplo, con fosfolípidos) desde una presentación de inhalador de polvo seco o un rociador de aerosol desde un recipiente presurizado, una bomba, un aerosol, un atomizador o un nebulizador, con o sin el uso de un propelente adecuado.

20 La presente invención proporciona además composiciones farmacéuticas y formas farmacéuticas anhidras que comprenden los compuestos de la presente invención como principios activos, ya que el agua puede facilitar la degradación de ciertos compuestos.

25 Las composiciones farmacéuticas y las formas farmacéuticas anhidras de la invención se pueden preparar utilizando ingredientes anhidros o que contengan poca humedad, y condiciones de baja humectación o baja humedad. Una composición farmacéutica anhidra se puede preparar y almacenar de manera que mantenga su naturaleza anhidra. Por consiguiente, las composiciones anhidras se envasan utilizando materiales que se sabe que evitan la exposición al agua de modo que se puedan incluir en kits de vademécum adecuados. Los ejemplos de envases adecuados incluyen, sin carácter limitante, envases de láminas metálicas selladas herméticamente, plásticos, recipientes de dosis unitarias (por ejemplo, viales), envases de tipo blíster y envases de tiras.

35 La invención proporciona además composiciones farmacéuticas y formas farmacéuticas que comprenden uno o más agentes que reducen la velocidad a la que se descompondrá el compuesto de la presente invención como principio activo. Tales agentes, que se denominan en la presente «estabilizantes», incluyen, sin carácter limitante, antioxidantes tales como el ácido ascórbico, tampones de pH o tampones salinos, etc.

40 Los compuestos de Fórmula (I) en forma libre o en forma salina exhiben propiedades farmacológicas valiosas, por ejemplo, propiedades moduladoras de la producción de proteína SMN de longitud completa, por ejemplo, como las indicadas en las pruebas *in vitro* e *in vivo* tal como se proporcionan en las siguientes secciones y, por lo tanto, están indicados para terapia o para uso como productos químicos de investigación, por ejemplo, como compuestos de referencia.

45 Por tanto, como una realización adicional, la presente invención proporciona un compuesto de Fórmula (I), o una sal de este, para su uso en terapia. En una realización adicional, la terapia se selecciona a partir de una enfermedad que se puede tratar mediante la modulación de la producción de proteína SMN de longitud completa. En otra realización, la enfermedad se selecciona a partir de la lista mencionada anteriormente, convenientemente atrofia muscular espinal.

50 En otra realización, la invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o una sal de este, para su uso en el tratamiento de una enfermedad que se trata modulando la producción de proteína SMN de longitud completa que comprende la administración de una cantidad terapéuticamente aceptable de un compuesto de Fórmula (I), o sal de este, a un paciente que necesite dicha terapia. En una realización adicional, la enfermedad se selecciona a partir de la lista mencionada anteriormente, convenientemente atrofia muscular espinal.

55 Por tanto, como una realización adicional, la presente invención proporciona el uso de un compuesto de Fórmula (I), o una sal de este, para la elaboración de un medicamento. En una realización adicional, el medicamento es para el tratamiento de una enfermedad, que puede tratarse mediante la modulación de la producción de proteína SMN. En otra realización, la enfermedad se selecciona a partir de la lista mencionada anteriormente, convenientemente atrofia muscular espinal.

60 La composición farmacéutica o combinación de la presente invención puede estar en una dosificación unitaria de aproximadamente 1-1000 mg de (de los) principio(s) activo(s) para un sujeto de aproximadamente 50-70 kg, o aproximadamente 1-500 mg o aproximadamente 1-250 mg o aproximadamente 1-150 mg o aproximadamente 0,5-100 mg, o aproximadamente 1-50 mg de los principios activos. La dosificación terapéuticamente eficaz de un compuesto, la composición farmacéutica o las combinaciones de estas depende de la especie del sujeto, el peso corporal, la edad y el estado del individuo, el trastorno o enfermedad que se esté tratando, o su gravedad. Un

facultativo, médico o veterinario experto puede determinar fácilmente la cantidad eficaz de cada uno de los principios activos necesaria para prevenir, tratar o inhibir el avance del trastorno o la enfermedad.

5 Las propiedades de dosificación citadas anteriormente se pueden demostrar en pruebas *in vitro* e *in vivo* que utilizan convenientemente mamíferos, por ejemplo, ratones, ratas, perros, monos u órganos aislados, tejidos y preparados de estos. Los compuestos de la presente invención se pueden aplicar *in vitro* en forma de soluciones, por ejemplo, soluciones acuosas, e *in vivo* por vía enteral, parenteral, convenientemente por vía intravenosa, por ejemplo, en forma de una suspensión o en solución acuosa. La dosificación *in vitro* puede oscilar entre concentraciones de aproximadamente 10^{-3} molar y 10^{-9} molar. Una cantidad terapéuticamente eficaz *in vivo* puede variar en función de la
10 vía de administración, entre aproximadamente 0,1-500 mg/kg, o entre aproximadamente 1-100 mg/kg.

El compuesto de la presente invención se puede administrar simultáneamente con uno o más agentes terapéuticos diferentes o antes o después de estos. El compuesto de la presente invención se puede administrar por separado, mediante una vía de administración idéntica o diferente, o de forma conjunta en la misma composición farmacéutica que los otros agentes.
15

En una realización, la invención proporciona un producto que comprende un compuesto de Fórmula (I) y al menos un agente terapéutico diferente como un preparado combinado para su uso simultáneo, separado o secuencial en terapia. En una realización, la terapia es el tratamiento de una atrofia muscular espinal. Los productos proporcionados como un preparado combinado incluyen una composición que comprende el compuesto de Fórmula (I) y el (los) otro(s) agente(s) terapéutico(s) juntos en la misma composición farmacéutica, o el compuesto de Fórmula (I) y el (los) otro(s) agente(s) terapéutico(s) en forma separada, por ejemplo, en forma de un kit.
20

En una realización, la invención proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de Fórmula (I) y otro(s) agente(s) terapéutico(s). Opcionalmente, la composición farmacéutica puede comprender un portador farmacéuticamente aceptable, tal como se ha descrito anteriormente.
25

En una realización, la invención proporciona un kit que comprende dos o más composiciones farmacéuticas separadas, y al menos una de ellas contiene un compuesto de Fórmula (I). En una realización, el kit comprende medios para mantener por separado dichas composiciones, tales como un recipiente, frasco dividido o envase de aluminio dividido. Un ejemplo de un kit de este tipo es un envase de tipo blíster, como los utilizados habitualmente para el envasado de comprimidos, cápsulas y similares.
30

El kit de la invención se puede utilizar para administrar diferentes formas farmacéuticas, por ejemplo, oral y parenteral, para administrar las composiciones separadas a intervalos de dosificación diferentes, o para valorar las composiciones separadas entre sí. Para facilitar el cumplimiento, el kit de la invención normalmente comprende instrucciones para su administración.
35

En las terapias combinadas de la invención, el compuesto de la invención y el otro agente terapéutico pueden ser elaborados y/o formulados por el mismo fabricante o por fabricantes diferentes. Además, el compuesto de la invención y el otro agente terapéutico se pueden integrar en una terapia combinada: (i) antes de dispensar el producto combinado a los facultativos (por ejemplo, en el caso de un kit que comprende el compuesto de la invención y el otro agente terapéutico), (ii) por parte de los mismos facultativos (o bajo la supervisión del facultativo) poco antes de la administración; (iii) en los mismos pacientes, por ejemplo, durante la administración secuencial del compuesto de la invención y el otro agente terapéutico.
40
45

Todos los materiales de partida, bloques estructurales, reactivos, ácidos, bases, agentes deshidratantes, disolventes y catalizadores utilizados para sintetizar los compuestos de la presente invención se pueden adquirir de proveedores comerciales o se pueden producir mediante métodos de síntesis orgánica conocidos por el experto en la técnica (Houben-Weyl 4.^a Ed. 1952, *Methods of Organic Synthesis*, Thieme, Volumen 21). Además, los compuestos de la presente invención se pueden producir mediante métodos de síntesis orgánica conocidos por un experto en la técnica tal como se muestra en los siguientes ejemplos.
50

Preparaciones de los compuestos

55 Se sobreentiende que en la siguiente descripción, las combinaciones de sustituyentes y/o variables de las fórmulas representadas son permisibles solo si tales contribuciones dan como resultado compuestos estables.

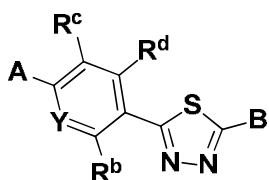
Los expertos en la técnica también apreciarán que en los procesos descritos a continuación los grupos funcionales de los compuestos intermedios pueden requerir ser protegidos con grupos protectores adecuados. Tales grupos funcionales incluyen hidroxilo, fenol, amino y ácido carboxílico. Los grupos protectores adecuados para hidroxilo o fenol incluyen trialkilsililo o dialkylalkilsililo (por ejemplo, *t*-butildimetilsililo, *t*-butildifenilsililo o trimetilsililo), tetrahidropiranilo, bencilo, bencilo sustituido, metilo y similares. Los grupos protectores adecuados para amino, amidino y guanidino incluyen *t*-butoxicarbonilo, benciloxicarbonilo y similares. Los grupos protectores adecuados para el ácido carboxílico incluyen ésteres de alquilo, arilo o arilalquilo.
60
65

Los grupos protectores se pueden añadir o eliminar de acuerdo con técnicas estándar, que son muy conocidas por los expertos en la técnica, y como se describe en la presente. El uso de grupos protectores se describe detalladamente en Green, T.W. y P.G.M. Wutz, *Protective Groups in Organic Synthesis* (1999), 3.^a Ed., Wiley. El grupo protector también puede ser una resina polimérica, tal como una resina Wang o una resina de cloruro de 2-clorotritilo.

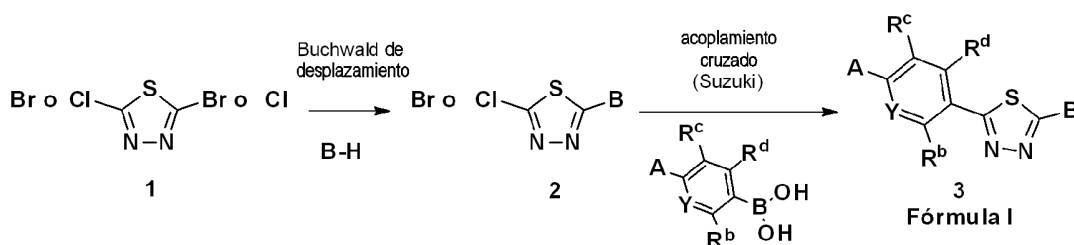
Los expertos en la técnica también apreciarán que, aunque tales derivados protegidos de los compuestos de esta invención pueden no poseer actividad farmacológica como tales, pueden administrarse a un sujeto y posteriormente ser metabolizados en el cuerpo para formar compuestos de la invención que sean farmacológicamente activos. Tales derivados se pueden describir por lo tanto como «profármacos». Todos los profármacos de los compuestos de esta invención están incluidos dentro del alcance de la invención.

Los siguientes esquemas de reacción ilustran métodos para preparar compuestos de esta invención. Se sobreentiende que un experto en la técnica sería capaz de preparar estos compuestos mediante métodos similares o mediante métodos conocidos por un experto en la técnica. En general, los componentes de partida y los reactivos se pueden obtener de proveedores tales como Sigma Aldrich, Lancaster Synthesis, Inc., Maybridge, Matrix Scientific, TCI y Fluorochem USA, Strem, otros proveedores comerciales, o se pueden sintetizar de acuerdo con fuentes conocidas por los expertos en la técnica, o se pueden preparar como se describe en esta invención. A, B, X, R, R¹, R², R³, R⁴ se definen como en la memoria descriptiva, a menos que se definan específicamente.

En general, los compuestos de tipo tiadiazol de Fórmula (I) de esta invención se pueden sintetizar siguiendo el procedimiento general descrito en el **Esquema 1**.



(I)

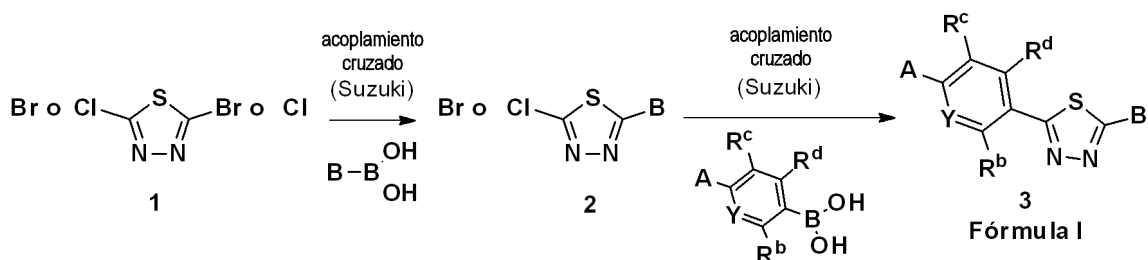
Esquema general 1

Los materiales de partida para el esquema de reacción anterior se pueden adquirir de proveedores comerciales o se pueden preparar de acuerdo con métodos conocidos por un experto en la técnica o mediante métodos descritos en la presente. En general, los compuestos de la invención se preparan en el **Esquema 1** de reacción anterior como se indica a continuación:

El dihalotiadiazol (**1**) reacciona en una reacción de desplazamiento o una reacción de acoplamiento cruzado mediada por un metal (Buchwald) con un alcohol o una amina (**B**) para proporcionar el intermedio de tipo tiadiazol (**2**). La reacción de acoplamiento cruzado mediada por un metal de transición, tal como una reacción de Suzuki, entre el compuesto de tipo haluro (**2**) y un compuesto de tipo arilo o heteroarilo sustituido **A**, tal como el ácido de un boronato o un éster de tipo boronato, proporciona el compuesto (**3**) de Fórmula (I) de la invención.

De manera alternativa, los compuestos de Fórmula (I) se pueden sintetizar siguiendo el procedimiento general descrito en el **Esquema 2**.

Esquema general 2

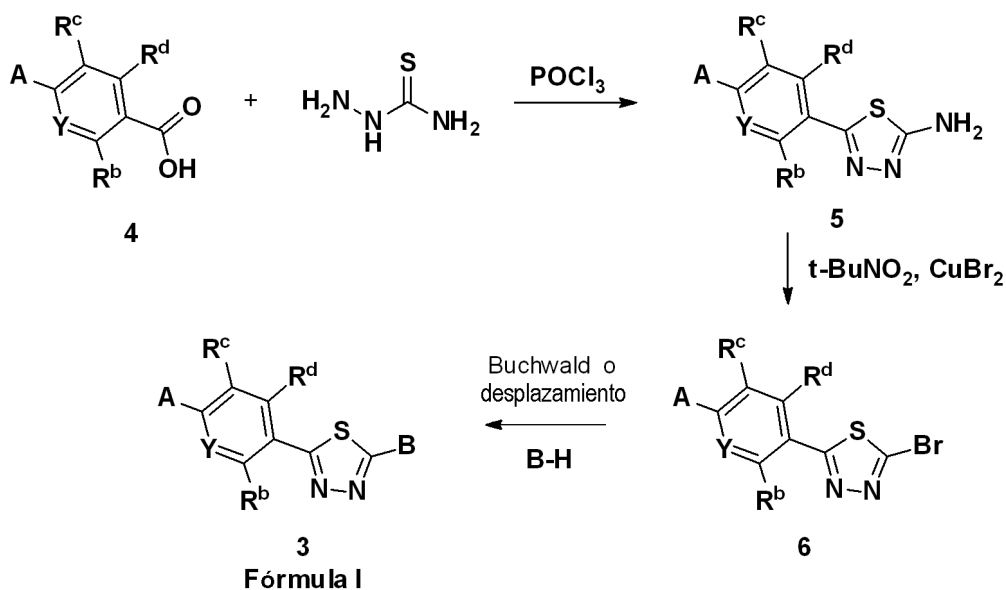


Los materiales de partida para el esquema de reacción anterior se pueden adquirir de proveedores comerciales o se pueden preparar de acuerdo con métodos conocidos por un experto en la técnica o mediante métodos descritos en la presente. En general, los compuestos de la invención se preparan en el **Esquema 2** de reacción anterior como se indica a continuación:

El dihalotiadiazol (**1**) reacciona en una reacción de acoplamiento cruzado mediada por un metal de transición, tal como una reacción de Suzuki, con un ácido o éster de boronato, para proporcionar el intermedio de tipo tiadiazol (**2**). El intermedio de tiadiazol (**2**) reacciona mediante un segundo acoplamiento cruzado mediado por un metal, tal como una reacción de Suzuki, para proporcionar el tiadiazol (**3**) de Fórmula (I) de la invención.

Los compuestos de fórmula (I) también se pueden preparar siguiendo el procedimiento general descrito en el **Esquema 3**.

Esquema general 3



Los materiales de partida para el esquema de reacción anterior se pueden adquirir de proveedores comerciales o se pueden preparar de acuerdo con métodos conocidos por un experto en la técnica o mediante métodos descritos en la presente. En general, los compuestos de la invención se preparan en el **Esquema 3** de reacción anterior como se indica a continuación:

El ácido aril- o heteroarilcarboxílico sustituido (**4**) reacciona con hidrazinocarboxamida y cloruro de fosforilo para formar el intermedio de tipo aminotiadiazol (**5**). El intermedio de tipo tiadiazol (**5**) se hace reaccionar a continuación con *tert*-butilnitrilo y CuBr_2 para proporcionar el intermedio de tipo tiadiazol (**6**). El intermedio de tipo tiadiazol (**6**) reacciona en una reacción de desplazamiento o una reacción de acoplamiento cruzado mediada por un metal (Buchwald) con un alcohol o una amina (**B**) para proporcionar el tiadiazol (**3**) de Fórmula (I) de la invención.

Los **Esquemas generales 1, 2 y 3** se pueden llevar a cabo para varios grupos **A** aromáticos tales como fenoles, naftilos y heteroarilos sustituidos y similares, y para varios grupos amino **B** tales como aminopiperidinas, piperidinas, piperazinas, homopiperazinas, pirrolidinas y aminas bicíclicas sustituidas y similares, para proporcionar los compuestos de Fórmula (I) de la invención. Pueden ser necesarias estrategias rutinarias de grupos protectores para conseguir los compuestos finales de Fórmula (I).

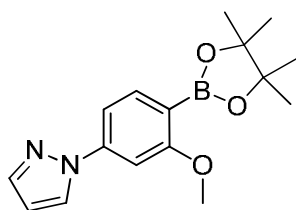
Todos los materiales de partida, bloques estructurales, reactivos, ácidos, bases, agentes deshidratantes, disolventes,

catalizadores y atrapadores utilizados para sintetizar los compuestos de la presente invención se pueden adquirir de proveedores comerciales o se pueden producir mediante métodos de síntesis orgánica conocidos por un experto en la técnica. Además, los compuestos de la presente invención se pueden producir mediante métodos de síntesis orgánica conocidos por un experto en la técnica tal como se muestra en los siguientes ejemplos.

5 Se pretende que los siguientes ejemplos ilustren la invención y no se deben interpretar como que sean limitaciones de esta. Las temperaturas se indican en grados centígrados. Si no se menciona lo contrario, todas las evaporaciones se realizan a presión reducida, preferentemente entre aproximadamente 15 mm de Hg y 100 mm de Hg (= 20-133 mbar). La estructura de los productos finales, intermedios y materiales de partida se confirma mediante métodos analíticos estándar, por ejemplo, microanálisis y características espectroscópicas, por ejemplo, LCMS, RMN, CHN. 10 Las abreviaturas utilizadas son las convencionales en la técnica y se proporciona una lista de ellas al final de la sección experimental.

Síntesis de los intermedios

15 Intermedio 1: Síntesis de 1-(3-metoxi-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)-1H-pirazol



20 **Paso 1:** (4-Bromo-3-metoxifenil)hidrazina:

Se suspendió 4-bromo-3-metoxianilina (3,0 g, 14,85 mmol) en HCl concentrado (50 ml) y la mezcla se enfrió hasta 0 °C en un baño de agua con hielo. Se añadió muy lentamente a la mezcla de reacción una solución de nitrito de sodio (1,23 g, 17,82 mmol) en 10 ml de agua. La mezcla se volvió amarilla y a continuación marrón con una turbulencia amarilla, lo que indica la formación de la sal de diazonio. La sal de diazonio se mantuvo a 0 °C durante una hora y a continuación se añadió muy lentamente una solución de cloruro de estaño (II) dihidratado (10,05 g, 44,5 mmol) en HCl concentrado (20 ml) (precaución, reacción extremadamente exotérmica). La reacción se agitó durante 2 h a 0 °C y a continuación a TA durante toda la noche. La reacción se filtró y la masa húmeda retenida sobre el filtro se lavó con H₂O fría para proporcionar (4-bromo-3-metoxifenil)hidrazina como un sólido de color tostado (3,1 g, MS: 218 [M+H⁺]).

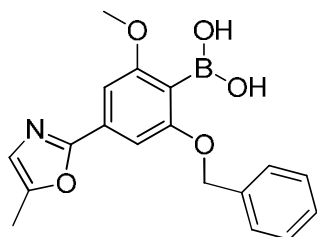
30 **Paso 2:** 1-(4-Bromo-3-metoxifenil)-1H-pirazol:

A una solución de (4-bromo-3-metoxifenil)hidrazina (62 g, 245 mmol) en etanol (310 ml) se le añadió tetrametoxipropano (40,2 g, 245 mmol) durante unos minutos y la mezcla se calentó hasta una temperatura interna de 70 °C. La mezcla se agitó a 70 °C durante 1,5 h y a continuación se enfrió lentamente hasta TA. Se eliminó el etanol al vacío y el residuo se suspendió en EtOAc. El residuo se neutralizó con hidróxido de sodio acuoso 1 M (~ 700 ml) para provocar su precipitación. La mezcla bifásica se filtró y el filtrado se extrajo con EtOAc, se secó con sulfato de sodio y se concentró para proporcionar 30 g de 1-(4-bromo-3-metoxifenil)-1H-pirazol como un sólido negro (30 g, MS: 254 [M+H⁺]).

40 **Paso 3:** 1-(3-Metoxi-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)-1H-pirazol

Se añadieron 1-(4-bromo-3-metoxifenil)-1H-pirazol (28,5 g, 113 mmol), bis(pinacolato)diboro (42,9 g, 169 mmol), carbonato de potasio (15,56 g, 113 mmol) y un aducto de PdCl₂(dppf).CH₂Cl₂ (9,20 g, 11,26 mmol) a un matraz de fondo redondo de 2 l y a continuación se añadió dioxano (700 ml). La mezcla de reacción se purgó con N₂ y se agitó en atmósfera de N₂ a una temperatura interna de 84 °C durante toda la noche. La mezcla de reacción se filtró a través de un embudo de filtro desechable y se concentró sobre gel de sílice. La mezcla se purificó utilizando cromatografía en columna (20% de EtOAc en heptanos). Las fracciones deseadas se recolectaron y se concentraron para proporcionar 13,5 g de 1-(3-metoxi-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)-1H-pirazol.

50 Intermedio 2: Síntesis del ácido (2-(benciloxi)-6-metoxi-4-(5-metiloxazol-2-il)fenil)borónico



Paso 1: 3-(Benciloxi)-4-bromo-5-hidroxibenzoato de metilo:

5 A una mezcla de 4-bromo-3,5-dihidroxibenzoato de metilo (18,8 g, 76 mmol) y carbonato de potasio (5,26 g, 38,1 mmol) en DMF (190 ml) se añadió bromuro de bencilo (3,17 ml, 26,6 mmol). La mezcla se agitó durante toda la noche, se diluyó con 200 ml de agua y se acidificó hasta un pH de 1 mediante la adición lenta de ácido clorhídrico concentrado. La solución se extrajo con acetato de etilo/éter 1:1 (6X) y los extractos combinados se lavaron con agua (8X), bicarbonato de sodio saturado y salmuera, a continuación se secaron con sulfato de magnesio y se concentraron para proporcionar un sólido naranja. El sólido se suspendió en DCM (200 ml) y se agitó durante toda la noche. El sólido (principalmente 4-bromo-3,5-dihidroxibenzoato sin reaccionar) se eliminó por filtración y el filtrado se concentró para proporcionar un aceite naranja que se purificó mediante cromatografía en columna (80 g de gel de sílice, elución con DCM en heptano 2:1, seguida de elución con DCM) para proporcionar 3-(benciloxi)-4-bromo-5-hidroxibenzoato de metilo (4,66 g). MS (M+1) = 337,0. ¹H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 7,32-7,57 (m, 6H), 7,26 (d, J=1,52 Hz, 1H), 5,77 (s, 1H), 5,22 (s, 2H), 3,93 (s, 3H) así como el 3,5-bis(benciloxi)-4-bromobenzoato de metilo dibencilado (1,8 g).

Paso 2: 3-(Benciloxi)-4-bromo-5-hidroxibenzoato de metilo:

20 A una mezcla de 3-(benciloxi)-4-bromo-5-hidroxibenzoato de metilo (3,69 g, 10,94 mmol) y carbonato de potasio (3,03 g, 21,98 mmol) en DMF (27 ml) se añadió yoduro de metilo (0,753 ml, 12,04 mmol). La mezcla se agitó durante toda la noche, después de lo cual se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo (4X). Los extractos combinados se lavaron con agua (8X) y salmuera, se secaron con sulfato de magnesio y se concentraron para proporcionar 3-(benciloxi)-4-bromo-5-metoxibenzoato de metilo como un sólido blanco (3,72 g). MS (M+1) = 351,1; ¹H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 7,31-7,59 (m, 7H), 5,24 (s, 2H), 3,99 (s, 3H), 3,95 (s, 3H).

Paso 3: Ácido 3-(benciloxi)-4-bromo-5-metoxibenzoico:

30 A una solución de 3-(benciloxi)-4-bromo-5-metoxibenzoato de metilo (3,72 g, 10,59 mmol) en MeOH/THF 1:1 (50 ml) se añadió hidróxido de sodio acuoso (1 M, 53,0 ml, 53,0 mmol). Después de 10 minutos, se eliminaron los componentes volátiles a presión reducida y la solución se acidificó hasta un pH de 1 mediante la adición de ácido clorhídrico concentrado, lo cual dio como resultado la formación de un precipitado blanco espeso. La mezcla se extrajo con acetato de etilo (2X) y DCM (3X). Los extractos combinados se lavaron con salmuera, se secaron con sulfato de magnesio y se concentraron para proporcionar el ácido 3-(benciloxi)-4-bromo-5-metoxibenzoico como un sólido blanco (3,41 g). MS (M-1) = 335,0. ¹H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 7,21-7,49 (m, 7H), 5,16 (s, 2H), 3,91 (s, 3H).

Paso 4: 3-(Benciloxi)-4-bromo-5-metoxi-N-(prop-2-in-1-il)benzamida:

40 A una suspensión del ácido 3-(benciloxi)-4-bromo-5-metoxibenzoico (2,0 g, 5,93 mmol) y 4 gotas de DMF en DCM (40 ml) se añadió lentamente cloruro de oxalilo (0,57 ml, 6,52 mmol). Después de tres horas, se eliminó el disolvente y el residuo se volvió a disolver en DCM (10 ml). A esta solución se le añadió lentamente una mezcla de propargilamina (0,46 ml, 7,12 mmol) y trietilamina (2,5 ml, 17,8 mmol) en DCM (2 ml). Después de 30 minutos, la solución se diluyó con éter, se lavó con agua (2X), ácido clorhídrico 1 M (2X), agua, bicarbonato de sodio saturado y salmuera, a continuación se secó con sulfato de magnesio y se concentró para obtener un sólido amarillo. El sólido se lavó disgregándolo con éter dietílico y se secó al vacío para proporcionar 3-(benciloxi)-4-bromo-5-metoxi-N-(prop-2-in-1-il)benzamida (1,88 g) como un sólido blanquecino. MS = 374,0 (M+1).

Paso 5: 2-(3-(Benciloxi)-4-bromo-5-metoxifenil)-5-metiloxazol:

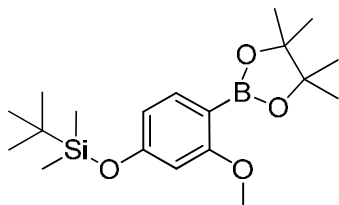
50 A una solución de 3-(benciloxi)-4-bromo-5-metoxi-N-(prop-2-in-1-il)benzamida (0,455 g, 1,22 mmol) en dioxano (12 ml) se añadió hidruro de sodio (al 60% en peso, 0,146 g, 3,65 mmol) y la mezcla se calentó a reflujo durante seis horas. La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente, se desactivó mediante la adición lenta de agua y se diluyó con acetato de etilo. La mezcla se lavó con agua, bicarbonato de sodio saturado y salmuera, a continuación se secó con sulfato de magnesio y se concentró. La cromatografía flash en columna (12 g de sílice, 2% de acetato de etilo en

DCM) proporcionó 2-(3-(benciloxi)-4-bromo-5-metoxifenil)-5-metiloxazol (198 mg) como un sólido blanquecino. MS = 374 (M+1). ¹H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 7,55 (d, J=7,58 Hz, 2H), 7,43 (t, J=7,33 Hz, 2H), 7,32-7,39 (m, 2H), 7,27 (d, J=2,02 Hz, 1H), 6,89 (d, J=1,01 Hz, 1H), 5,27 (s, 2H), 4,02 (s, 3H), 2,44 (d, J=1,52 Hz, 3H).

5 **Paso 6:** Ácido (2-(benciloxi)-6-metoxi-4-(5-metiloxazol-2-il)fenil)borónico

A una solución agitada de 2-(3-(benciloxi)-4-bromo-5-metoxifenil)-5-metiloxazol (197 mg, 0,526 mmol) en THF (1,3 ml) enfriada hasta -78 °C se añadió *n*-butillitio (2,5 M en hexanos, 232 µl, 0,579 mmol). La solución se agitó durante 15 minutos, después de lo cual se añadió borato de trimetilo (235 µl, 2,11 mmol) y la solución se dejó calentar lentamente hasta temperatura ambiente durante toda la noche. La reacción se desactivó mediante la adición de HCl 0,1 M y se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua y salmuera, se secó con sulfato de magnesio y se concentró. La cromatografía flash en columna (12 g de sílice, 0-100% de acetato de etilo en DCM durante 30 volúmenes de columna) proporcionó el ácido (2-(benciloxi)-6-metoxi-4-(5-metiloxazol-2-il)fenil)borónico (63 mg) como una espuma blanca. MS = 340,1 (M+1). ¹H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 7,28-7,46 (m, 5H), 7,25 (d, J=1,01 Hz, 1H), 7,08 (s a, 1H), 6,85 (d, J=1,01 Hz, 1H), 5,17 (s, 2H), 3,95 (s, 3H), 2,38 (d, J=1,52 Hz, 3H).

Intermedio 3: Síntesis de *tert*-butil(3-metoxi-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenoxi)dimetilsilano



20

Paso 1: (4-Bromo-3-metoxifenoxi)(*tert*-butil)dimetilsilano:

Se disolvió 4-bromo-3-metoxifenol (254 g, 1251 mmol) en DCM (2500 ml) y se trató con DIPEA (437 ml, 2502 mmol) en atmósfera de nitrógeno. Se añadió *tert*-butilclorodimetilsilano (198 g, 1314 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. El producto crudo se diluyó con agua y la fase orgánica se extrajo, a continuación se secó con sulfato de sodio y se concentró.

25

Paso 2: *tert*-Butil(3-metoxi-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenoxi)dimetilsilano

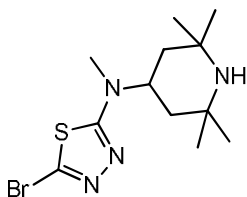
Se burbujeó nitrógeno a través de una mezcla agitada de acetato de potasio (392 g, 3999 mmol), (4-bromo-3-metoxifenoxi)(*tert*-butil)dimetilsilano (472 g, 1250 mmol), 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) (381 g, 1499 mmol), DPPF (55,4 g, 100 mmol) y un aducto de PdCl₂(dppf).CH₂Cl₂ (82 g, 100 mmol) en dioxano (4500 ml). La mezcla de reacción se calentó lentamente hasta una temperatura interna de 69 °C, a continuación se dejó agitar a 69 °C durante 16 horas antes de enfriarse lentamente durante una hora hasta 20 °C. La mezcla de reacción se filtró a través de celite, se lavó con EtOAc y se eliminó el disolvente al vacío para proporcionar un gel negro. El gel crudo se disolvió en DCM, se trató con DIPEA (90 ml) y *tert*-butilclorodimetilsilano (70 g) y la mezcla resultante se dejó agitar a temperatura ambiente durante toda la noche. La mezcla se diluyó con agua (1 l) y salmuera (1 l) y se agitó durante 30 min. La fase orgánica se separó, se secó con sulfato de sodio, se filtró y se concentró al vacío. El material crudo se absorbió sobre gel de sílice y se purificó mediante cromatografía flash en sílice utilizando un 20% de EtOAc en heptanos (+ 1% de TEA) como eluyente para proporcionar el producto crudo como un semisólido negro. El material crudo se absorbió de nuevo sobre gel de sílice y se purificó mediante cromatografía flash en sílice utilizando un 10% de EtOAc en heptanos (+ 1% de TEA) como eluyente para proporcionar el compuesto del título como un aceite.

35

40

Intermedio 4: 5-Bromo-N-metil-N-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)-1,3,4-tiadiazol-2-amina:

45



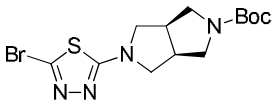
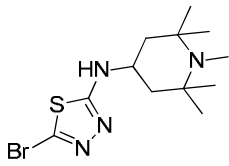
A una solución agitada de 2,5-dibromo-1,3,4-tiadiazol (2,975 g, 12,2 mmol) y N,2,2,6,6-pentametilpiperidin-4-amina (2,493 g, 14,64 mmol) en dioxano (40 ml) se añadió DIPEA (10,65 ml, 61 mmol) y la mezcla resultante se calentó a

reflujo a 120 °C durante 16 horas. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, a continuación se filtró al vacío, se lavó con dioxano y el filtrado se concentró al vacío para proporcionar el producto crudo como un aceite rosa/rojo. El material crudo se purificó mediante cromatografía flash utilizando un 3% de [NH₃ 7 M en MeOH]/DCM como eluyente para proporcionar el compuesto del título como un sólido rosa/rojo (2,924 g, 72% de rendimiento). LC-MS: t_R 0,70 min; MS m/z 335,2 [M+2H]⁺ [Método A]. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 4,13-4,03 (m, 1 H), 2,92 (s, 3 H), 1,57 (dd, J=12,13, 3,54 Hz, 2 H), 1,39 (t, J=12,13 Hz, 2 H), 1,26 (s a., 1 H), 1,16 (s, 6 H), 1,06 (s, 6 H). LC-MS: t_R 1,12 min; MS m/z 335,2 [M+H]⁺ [Método B].

5

Empleando el método del **Intermedio 4**, utilizando los materiales de partida adecuados, se prepararon los siguientes intermedios:

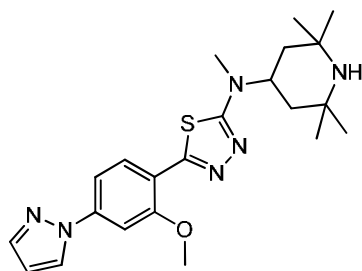
10

Intermedio	Compuesto	LCMS M+1, t _R , Método	¹ H RMN 400 MHz
5	 (3aR,6aS)-5-(5-Bromo-1,3,4-tiadiazol-2-il)hexahidropirrololo[3,4-c]pirrol-2(1H)-carboxilato de <i>tert</i> -butilo	377,0 1,15 min D	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 3,70-3,58 (m, 2 H), 3,58-3,45 (m, 2 H), 3,30 (d, J=12,13 Hz, 2 H), 3,18 (dd, J=11,12, 3,54 Hz, 2 H), 3,02 (s a., 2 H), 1,39 (s, 9 H)
6	 5-Bromo- <i>N</i> -(1,2,2,6,6-pentametilpiperidin-4-il)-1,3,4-tiadiazol-2-amina	335,2, 0,72 min D	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 4,08 (tt, J=12,32, 3,35 Hz, 1 H), 2,92 (s, 3 H), 1,57 (dd, J=12,38, 3,28 Hz, 2 H), 1,39 (t, J=12,13 Hz, 2 H), 1,26 (s a., 1 H), 1,16 (s, 6 H), 1,06 (s, 6 H)

Síntesis de los Ejemplos

15

Ejemplo 1: Síntesis de 5-(2-metoxi-4-(1H-pirazol-1-il)fenil)-*N*-metil-*N*-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)-1,3,4-tiadiazol-2-amina



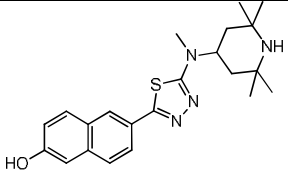
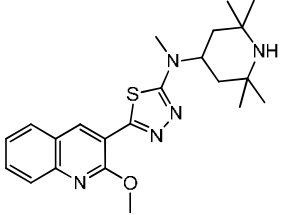
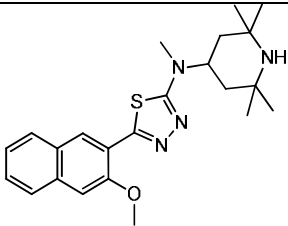
20

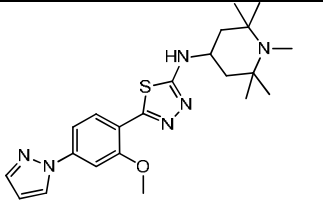
A una suspensión agitada de 1-(3-metoxi-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)-1H-pirazol (**Intermedio 1**) (297 mg, 0,990 mmol) y 5-bromo-*N*-metil-*N*-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)-1,3,4-tiadiazol-2-amina (**Intermedio 4**) (300 mg, 0,900 mmol) en dioxano (4 ml) se añadió Pd(PPh₃)₄ (52 mg, 0,045 mmol) seguido de una solución de Na₂CO₃ (191 mg, 1,800 mmol) en agua (1 ml). La mezcla resultante se purgó con nitrógeno, se selló y se calentó a 120 °C durante 30 minutos con irradiación de microondas. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (100 ml) y se lavó con agua (50 ml). La fase orgánica se separó, se secó con MgSO₄ y se filtró. El filtrado se concentró al vacío para proporcionar el producto crudo como un aceite amarillo. El material crudo se preabsorbió sobre gel de sílice y se purificó mediante cromatografía flash en sílice utilizando un 2,5% de [NH₃ 7 M en MeOH]/DCM como eluyente para proporcionar un sólido vítreo de color marrón pálido que se disolvió de nuevo en MeOH (10 ml) y se le añadió SiliaMetS

25

DMT (0,52 mmol/g, 433 mg). La suspensión resultante se colocó en un agitador durante 2,5 horas, a continuación se eliminó el SiliaMetS DMT mediante filtración y el filtrado se concentró al vacío para proporcionar un aceite naranja/marrón. El aceite crudo se disolvió de nuevo en MeOH y se introdujo en un cartucho de SCX de 10 g (humedecido previamente con MeOH). El cartucho se lavó con MeOH (40 ml) y a continuación se purgó con NH₃ 7 M en MeOH (40 ml). El MeOH/NH₃ se eliminó al vacío para proporcionar un sólido vítreo de color naranja/marrón pálido. El sólido vítreo crudo se purificó de nuevo mediante HPLC preparativa dirigida por la masa en condiciones básicas (NH₄OH 5 mM) para proporcionar el compuesto del título como un sólido vítreo de color rosa pálido (0,185 g, 48% de rendimiento). LC-MS: t_R 1,53 min; MS m/z 427,3 [M+H]⁺ [Método B]. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8,64 (d, *J*=2,53 Hz, 1 H), 8,19 (d, *J*=8,59 Hz, 1 H), 7,80 (d, *J*=1,52 Hz, 1 H), 7,65 (d, *J*=2,02 Hz, 1 H), 7,59 (dd, *J*=8,59, 2,02 Hz, 1 H), 6,60 (dd, *J*=2,53, 1,52 Hz, 1 H), 4,36 (tt, *J*=12,38, 3,28 Hz, 1 H), 4,04 (s, 3 H), 2,99 (s, 3 H), 1,61 (dd, *J*=12,13, 3,03 Hz, 2 H), 1,42 (t, *J*=12,38 Hz, 2 H), 1,29 (s a., 1 H), 1,22 (s, 6 H), 1,09 (s, 6 H). HR-MS: t_R 1,54 min; MS m/z 427,2260 [M+H]⁺ [Método C].

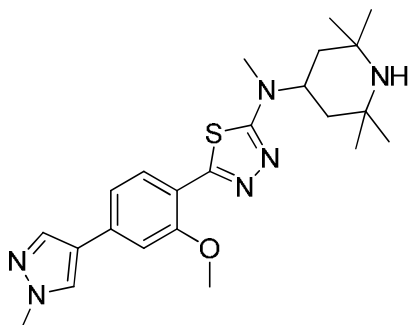
15 Empleando el método del **Ejemplo 1**, utilizando los materiales de partida adecuados, se prepararon los siguientes compuestos:

Ejemplo	Compuesto	LCMS M+1, t _R , Método	¹ H RMN 400 MHz
2	 6-(5-(Metil(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)amino)-1,3,4-tiadiazol-2-il)naftalen-2-ol	397,2, 0,52 min D	¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 9,97 (s a., 1 H), 8,14-8,11 (m, 1 H), 7,92-7,85 (m, 2 H), 7,76 (d, <i>J</i> =8,59 Hz, 1 H), 7,18-7,11 (m, 2 H), 4,29-4,20 (m, 1 H), 3,01 (s, 3 H), 1,64 (dd, <i>J</i> =12,13, 3,03 Hz, 2 H), 1,44 (t, <i>J</i> =12,13 Hz, 2 H), 1,22 (s, 6 H), 1,09 (s, 6 H)
3	 5-(2-Metoxiquinolin-3-il)- <i>N</i> -metil- <i>N</i> -(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)-1,3,4-tiadiazol-2-amina	412,3, 0,60 min D	¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 8,97 (s, 1 H), 8,06 (d, <i>J</i> =7,58 Hz, 1 H), 7,86-7,81 (m, 1 H), 7,73 (td, <i>J</i> =7,71, 1,26 Hz, 1 H), 7,54-7,46 (m, 1 H), 4,40 (t, <i>J</i> =12,38 Hz, 1 H), 4,14 (s, 3 H), 3,02 (s, 3 H), 1,65 (d, <i>J</i> =9,60 Hz, 2 H), 1,48 (t, <i>J</i> =11,87 Hz, 2 H), 1,25 (s, 6 H), 1,12 (s, 6 H)
4	 5-(3-Metoxinaftalen-2-il)- <i>N</i> -metil- <i>N</i> -(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)-1,3,4-tiadiazol-2-amina	411,3, 0,59 min D	¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 8,64 (s, 1 H), 7,97 (d, <i>J</i> =8,08 Hz, 1 H), 7,87 (d, <i>J</i> =8,08 Hz, 1 H), 7,59-7,49 (m, 2 H), 7,41 (td, <i>J</i> =7,45, 1,26 Hz, 1 H), 4,44 (s a., 1 H), 4,05 (s, 3 H), 3,03 (s, 3 H), 1,80-1,02 (a. m., 16 H)

5	 <p>5-(2-Metoxi-4-(1H-pirazol-1-il)fenil)-N-(1,2,2,6,6-pentametilpiperidin-4-il)-1,3,4-tiadiazol-2-amina</p>	427,3, 0,55 min D	¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 8,64 (d, <i>J</i> =2,53 Hz, 1 H), 8,19 (d, <i>J</i> =8,59 Hz, 1 H), 7,80 (d, <i>J</i> =1,52 Hz, 1 H), 7,65 (d, <i>J</i> =2,02 Hz, 1 H), 7,59 (dd, <i>J</i> =8,59, 2,02 Hz, 1 H), 6,63-6,59 (m, 1 H), 4,43-4,32 (m, 1 H), 4,04 (s, 3 H), 2,99 (s, 3 H), 1,63 (d, <i>J</i> =11,12 Hz, 2 H), 1,43 (t, <i>J</i> =10,11 Hz, 2 H), 1,23 (s a., 6 H), 1,10 (s a., 6 H)
---	---	-------------------	--

Ejemplo 6: Síntesis de 5-(2-metoxi-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)-N-metil-N-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)-1,3,4-tiadiazol-2-amina

5



Paso 1: 3-Metoxi-4-(5-(metil(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)amino)-1,3,4-tiadiazol-2-il)fenol:

10 A una suspensión agitada de *tert*-butil(3-metoxi-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenoxi)dimetilsilano (**Intermedio 3**) (3,28 g, 9,00 mmol) y 5-bromo-*N*-metil-*N*-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)-1,3,4-tiadiazol-2-amina (**Intermedio 4**) (1 g, 6,00 mmol) en dioxano (48 ml) en atmósfera de nitrógeno se añadió Pd(PPh₃)₄ (0,347 g, 0,30 mmol) seguido de una solución de Na₂CO₃ (1,272 mg, 12,00 mmol) en agua (12 ml). La mezcla resultante se calentó a reflujo a 120 °C durante 18 horas. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, a continuación se diluyó con EtOAc (150 ml) y se lavó con agua (100 ml). La fase orgánica se separó y la fase acuosa se volvió a extraer con EtOAc (150 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron con MgSO₄, se filtraron y se concentró el filtrado al vacío para proporcionar un residuo marrón aceitoso. El residuo se suspendió en EtOAc (10 ml) y se sonicó, a continuación la suspensión resultante se filtró al vacío para proporcionar el producto crudo como un sólido blanquecino. La mezcla cruda se purificó mediante cromatografía flash utilizando un 3% de [NH₃ 7 M en MeOH]/DCM como eluyente para proporcionar el compuesto del título como un sólido vítreo de color amarillo pálido (0,534 g, 23% de rendimiento). LC-MS: t_R 0,75 min; MS m/z 377,3 [M+H]⁺ [Método A]. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 9,99 (s a., 1 H), 7,88 (d, *J*=8,59 Hz, 1 H), 6,54 (d, *J*=2,53 Hz, 1 H), 6,50 (dd, *J*=8,34, 2,27 Hz, 1 H), 4,34-4,25 (m, 1 H), 3,86 (s, 3 H), 2,94 (s, 3 H), 1,59 (dd, *J*=11,62, 3,03 Hz, 2 H), 1,40 (t, *J*=12,38 Hz, 2 H), 1,26 (s a., 1 H), 1,20 (s, 6 H), 1,08 (s, 6 H).

25

Paso 2: Trifluorometanosulfonato de 3-metoxi-4-(5-(metil(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)amino)-1,3,4-tiadiazol-2-il)fenilo:

30 Una suspensión agitada de 3-metoxi-4-(5-(metil(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)amino)-1,3,4-tiadiazol-2-il)fenol (533 mg, 1,416 mmol) y TEA (493 µl, 3,540 mmol) en DCM (15 ml) en atmósfera de nitrógeno se enfrió en un baño de hielo y se añadió 1,1,1-trifluoro-*N*-fenil-*N*-((trifluorometil)sulfonil)metanosulfonamida (531 mg, 1,486 mmol). La mezcla resultante se agitó a la temperatura del baño de hielo durante 10 minutos y a continuación a temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla de reacción se diluyó con DCM (35 ml) y se lavó con NaHCO_{3(ac)} saturado (20 ml). La fase orgánica se separó con un separador de fases y se concentró al vacío para proporcionar el producto crudo como un sólido blanco. El producto crudo se preabsorbió sobre gel de sílice y se purificó mediante cromatografía flash utilizando un gradiente de un 0-10% de MeOH/DCM durante 18 minutos para proporcionar el compuesto del título como un sólido de color amarillo pálido (0,577 g, 77% de rendimiento). LC-MS: t_R 1,12 min; MS m/z 509,3 [M+H]⁺ [Método A]. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8,24 (d, *J*=8,59 Hz, 1 H), 7,42 (d, *J*=2,53 Hz, 1 H), 7,21 (dd, *J*=8,84,

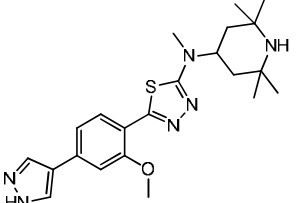
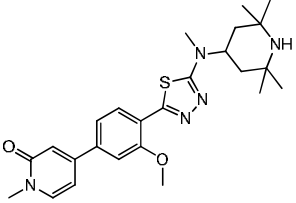
35

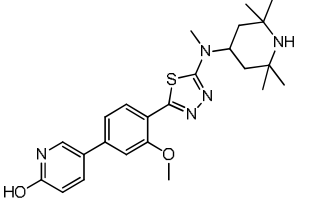
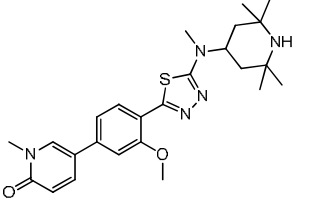
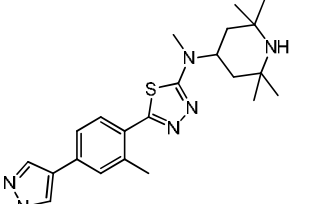
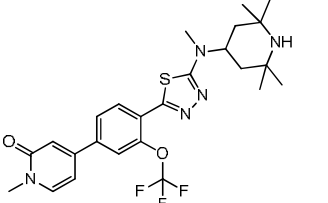
2,27 Hz, 1 H), 4,44-4,33 (m, 1 H), 4,00 (s, 3 H), 2,99 (s, 3 H), 1,62 (d, $J=9,60$ Hz, 2 H), 1,43 (t, $J=11,62$ Hz, 2 H), 1,28 (s a., 1 H), 1,22 (s, 6 H), 1,09 (s, 6 H).

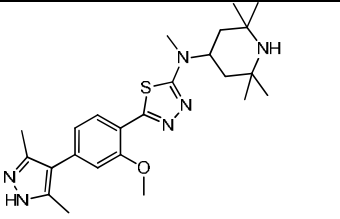
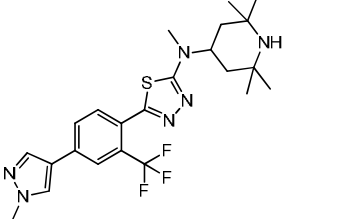
Paso 3: 5-(2-Metoxi-4-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)fenil)-*N*-metil-*N*-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)-1,3,4-tiadiazol-2-amina

5 A una solución agitada de 1-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1*H*-pirazol (177 mg, 0,849 mmol) y trifluorometanosulfonato de 3-metoxi-4-(5-(metil(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)amino)-1,3,4-tiadiazol-2-il)fenilo (332 mg, 0,653 mmol) en dioxano (4 ml) se añadió Pd(PPh₃)₄ (38 mg, 0,033 mmol) seguido de una solución de Na₂CO₃ (208 mg, 1,958 mmol) en agua (1 ml). La mezcla resultante se purgó con nitrógeno, se selló y se calentó a 120 °C durante 30 minutos con irradiación de microondas. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (100 ml) y se lavó con agua (50 ml). La fase orgánica se separó, se secó con MgSO₄ y se filtró. Se añadió al filtrado SiliaMetS DMT (541 mg, 0,61 mmol/g, 0,33 mmol) y la suspensión resultante se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. El SiliaMetS DMT se eliminó mediante una filtración al vacío, se lavó con EtOAc y se concentró el filtrado al vacío para proporcionar el producto crudo como un sólido de color amarillo pálido. El material crudo se recrystalizó en MeOH (3 ml) para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (0,166 g, 57% de rendimiento). LC-MS: t_R 0,86 min; MS m/z 441,4 [M+H]⁺ [Método A]. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8,27 (s, 1 H), 8,05 (d, $J=8,08$ Hz, 1 H), 7,98 (s, 1 H), 7,37 (d, $J=1,52$ Hz, 1 H), 7,29 (dd, $J=8,59, 1,52$ Hz, 1 H), 4,35 (tt, $J=12,38, 3,28$ Hz, 1 H), 3,99 (s, 3 H), 3,88 (s, 3 H), 2,97 (s, 3 H), 1,61 (dd, $J=11,87, 3,28$ Hz, 2 H), 1,41 (t, $J=12,13$ Hz, 2 H), 1,26 (s, 1 H), 1,21 (s, 6 H), 1,09 (s, 6 H). LC-MS: t_R 1,60 min; MS m/z 440,4 [M+H]⁺ [Método B]. HR-MS: t_R 1,43 min; MS m/z 441,2419 [M+H]⁺ [Método C].

20 Empleando el método del **Ejemplo 6**, utilizando los materiales de partida adecuados, se prepararon los siguientes compuestos:

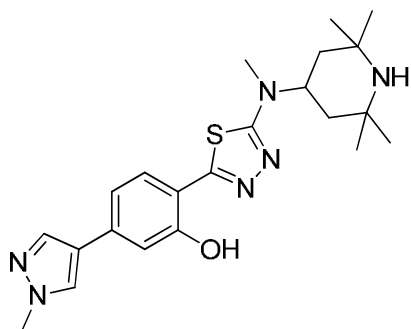
Ejemplo	Compuesto	LCMS M+1, t _R , Método	¹ H RMN 400 MHz
7	 5-(2-Metoxi-4-(1 <i>H</i> -pirazol-4-il)fenil)- <i>N</i> -metil- <i>N</i> -(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)-1,3,4-tiadiazol-2-amina	427,3, 0,51 min D	¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 13,03 (s a., 1 H), 8,32 (s a., 1 H), 8,05 (d, $J=8,08$ Hz, 2 H), 7,41 (d, $J=1,52$ Hz, 1 H), 7,34 (dd, $J=8,08, 1,52$ Hz, 1 H), 4,35 (tt, $J=12,44, 2,97$ Hz, 1 H), 4,00 (s, 3 H), 2,98 (s, 3 H), 1,61 (dd, $J=11,87, 3,28$ Hz, 2 H), 1,47 - 1,36 (m, 2 H), 1,27 (s a., 1 H), 1,21 (s, 6 H), 1,09 (s, 6 H)
8	 4-(3-Metoxi-4-(5-(metil(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)amino)-1,3,4-tiadiazol-2-il)fenil)-1-metilpiperidin-2(1 <i>H</i>)-ona	468,4, 0,48 min D	¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 8,19 (d, $J=8,08$ Hz, 1 H), 7,80 (d, $J=7,07$ Hz, 1 H), 7,48 (d, $J=1,52$ Hz, 1 H), 7,44 (dd, $J=8,08, 1,52$ Hz, 1 H), 6,83 (d, $J=2,02$ Hz, 1 H), 6,67 (dd, $J=7,07, 2,02$ Hz, 1 H), 4,44-4,34 (m, 1 H), 4,05 (s, 3 H), 3,47 (s, 3 H), 2,99 (s, 3 H), 1,61 (dd, $J=12,13, 3,03$ Hz, 2 H), 1,42 (t, $J=12,13$ Hz, 2 H), 1,28 (s a., 1 H), 1,22 (s, 6 H), 1,09 (s, 6 H)

9	 <p>5-(3-Metoxi-4-(5-(metil(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)amino)-1,3,4-tiadiazol-2-il)fenil)piridin-2-ol</p>	454,4, 0,46 min D	¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 11,93 (a, s, 1 H), 8,10 (d, <i>J</i> =8,08 Hz, 1 H), 7,95 (dd, <i>J</i> =9,60, 3,03 Hz, 1 H), 7,89 (d, <i>J</i> =2,53 Hz, 1 H), 7,35 (d, <i>J</i> =1,52 Hz, 1 H), 7,29 (dd, <i>J</i> =8,34, 1,77 Hz, 1 H), 6,45 (d, <i>J</i> =9,60 Hz, 1 H), 4,42-4,33 (m, 1 H), 4,02 (s, 3 H), 2,98 (s, 3 H), 1,63 (d, <i>J</i> =9,09 Hz, 2 H), 1,44 (t, <i>J</i> =11,12 Hz, 2 H), 1,23 (s, 6 H), 1,10 (s, 6 H)
10	 <p>5-(3-Metoxi-4-(5-(metil(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)amino)-1,3,4-tiadiazol-2-il)fenil)-1-metilpiridin-2(1<i>H</i>)-ona</p>	468,4, 0,48 min D	¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 8,29 (d, <i>J</i> =2,53 Hz, 1 H), 8,12 (d, <i>J</i> =8,08 Hz, 1 H), 7,95 (dd, <i>J</i> =9,35, 2,78 Hz, 1 H), 7,37 (d, <i>J</i> =1,52 Hz, 1 H), 7,31 (dd, <i>J</i> =8,34, 1,77 Hz, 1 H), 6,51 (d, <i>J</i> =9,60 Hz, 1 H), 4,41-4,32 (m, 1 H), 4,03 (s, 3 H), 3,53 (s, 3 H), 2,98 (s, 3 H), 1,61 (dd, <i>J</i> =11,87, 3,28 Hz, 2 H), 1,42 (t, <i>J</i> =12,13 Hz, 2 H), 1,27 (s a., 1 H), 1,21 (s, 6 H), 1,09 (s, 6 H)
11	 <p><i>N</i>-metil-5-(2-metil-4-(1-metil-1<i>H</i>-pirazol-4-il)fenil)-<i>N</i>-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)-1,3,4-tiadiazol-2-amina</p>	425,4, 0,49 min D	¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 8,21 (s, 1 H), 7,92 (s, 1 H), 7,57 (s, 1 H), 7,54-7,46 (m, 2 H), 4,34-4,24 (m, 1 H), 3,87 (s, 3 H), 2,99 (s, 3 H), 2,53 (s, 3 H), 1,69-1,57 (m, 2 H), 1,44 (t, <i>J</i> =11,87 Hz, 2 H), 1,21 (s, 6 H), 1,10 (s, 6 H)
12	 <p>1-Metil-4-(4-(5-(metil(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)amino)-1,3,4-tiadiazol-2-il)-3-(trifluorometoxi)fenil)piridin-2(1<i>H</i>)-ona</p>	522,3, 0,51 min D	¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 8,26 (d, <i>J</i> =8,59 Hz, 1 H), 7,91 (dd, <i>J</i> =8,34, 1,77 Hz, 1 H), 7,85-7,81 (m, 2 H), 6,81 (d, <i>J</i> =2,02 Hz, 1 H), 6,65 (dd, <i>J</i> =7,07, 2,02 Hz, 1 H), 4,36-4,27 (m, 1 H), 3,47 (s, 3 H), 3,04 (s, 3 H), 1,65 (d, <i>J</i> =11,62 Hz, 2 H), 1,52 - 1,40 (m, 2 H), 1,21 (s a., 6 H), 1,10 (s a., 6 H)
Ejemplo de referencia 13		329,2, 0,47 min, D	¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 12,37 (s a., 1 H), 8,10 (d, <i>J</i> =8,08 Hz, 1 H), 7,06 (s, 1 H), 7,04-7,00 (m, 1 H), 4,41-4,32 (m, 1 H), 3,96 (s, 3 H), 2,98 (s, 3 H), 2,29 (s a., 3 H), 2,24 (s a., 3 H), 1,62 (d, <i>J</i> =10,61 Hz, 2 H), 1,42 (t, <i>J</i> =11,62 Hz, 2 H), 1,27 (s a., 1 H), 1,22 (s, 6 H), 1,09 (s, 6 H)

	 <p>5-(4-(3,5-Dimetil-1H-pirazol-4-il)-2-metoxifenil)-N-metil-N-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)-1,3,4-tiadiazol-2-amina</p>		
Ejemplo de referencia 14	 <p>5-(2-Metoxi-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)-N-metil-N-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)-1,3,4-tiadiazol-2-amina</p>	479,4, 0,50 min, D	¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 8,27 (s, 1 H), 8,05 (d, <i>J</i> =8,08 Hz, 1 H), 7,98 (s, 1 H), 7,37 (d, <i>J</i> =1,52 Hz, 1 H), 7,29 (dd, <i>J</i> =8,59, 1,52 Hz, 1 H), 4,35 (tt, <i>J</i> =12,38, 3,28 Hz, 1 H), 3,99 (s, 3 H), 3,88 (s, 3 H), 2,97 (s, 3 H), 1,61 (dd, <i>J</i> =11,87, 3,28 Hz, 2 H), 1,41 (t, <i>J</i> =12,13 Hz, 2 H), 1,26 (s, 1 H), 1,21 (s, 6 H), 1,09 (s, 6 H)

Ejemplo 15: Síntesis de 2-(5-(metil(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)amino)-1,3,4-tiadiazol-2-il)-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenol:

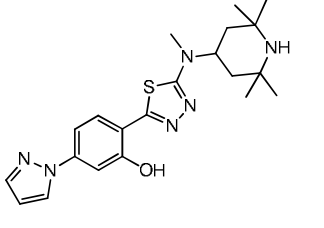
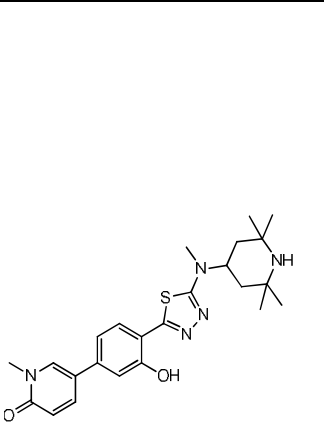
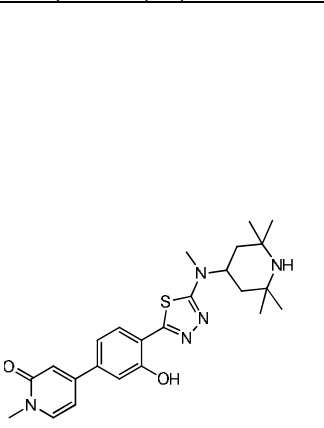
5

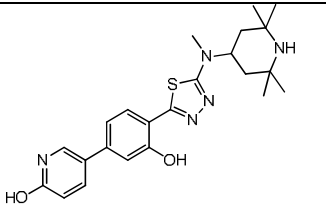


A una solución agitada de 5-(2-metoxi-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)-N-metil-N-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)-1,3,4-tiadiazol-2-amina (129 mg, 0,293 mmol) en NMP (3 ml) se añadió Na₂CO₃ (47 mg, 0,439 mmol) seguido de PhSH (35 μl, 0,337 mmol). La mezcla resultante se selló, se sometió al vacío y se volvió a rellenar con nitrógeno (x3), a continuación se calentó a 190 °C durante 20 minutos con irradiación de microondas. La mezcla de reacción se diluyó con MeOH (10 ml) y se filtró a través de celite. El filtrado se acidificó mediante la adición de ácido acético (3 ml) y se introdujo en un cartucho de SCX de 2 g (humedecido previamente con MeOH). El cartucho se lavó con MeOH (15 ml) y se purgó con NH₃ 7 M en MeOH (15 ml). El MeOH/NH₃ se eliminó al vacío para proporcionar el producto crudo como un sólido marrón. El material crudo se purificó mediante HPLC preparativa dirigida por UV en condiciones básicas (NH₄OH 5 mM), llevando a cabo la recolección a 352 nm, para proporcionar el compuesto del título como un sólido vítreo de color marrón pálido (0.096g, 77% de rendimiento). LC-MS: t_R 0,88 min; MS m/z 427,2 [M+H]⁺ [Método A]. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8,13 (s, 1 H), 7,86-7,78 (m, 2 H), 7,17-7,10 (m, 2 H), 4,35-4,25 (m, 1 H), 3,87 (s, 3 H), 2,99 (s, 3 H), 1,62 (dd, *J*=11,87, 3,28 Hz, 2 H), 1,43 (t, *J*=12,13 Hz, 2 H), 1,21 (s, 6 H), 1,09 (s, 6 H). LC-MS: t_R 1,69 min; MS m/z 427,4 [M+H]⁺ [Método B]. HR-MS: t_R 1,49 min; MS m/z 427,2660 [M+H]⁺ [Método C].

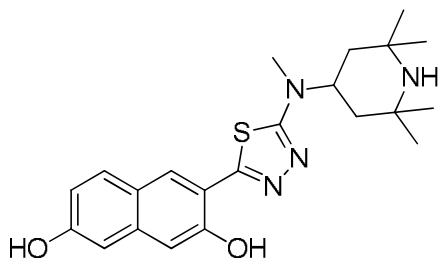
20

Empleando los métodos del **Ejemplo 6 y 15**, utilizando los materiales de partida adecuados, se prepararon los siguientes compuestos:

Ejemplo	Compuesto	LCMS M+1, t _R , Método	¹ H RMN 400 MHz
16	 <p data-bbox="411 696 735 804">2-(5-(Metil(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)amino)-1,3,4-tiadiazol-2-il)-5-(1H-pirazol-1-il)fenol</p>	413,3, 0,55 min D	¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 8,47 (d, <i>J</i> =2,02 Hz, 1 H), 7,99 (d, <i>J</i> =8,59 Hz, 1 H), 7,78-7,73 (m, 1 H), 7,47 (d, <i>J</i> =1,52 Hz, 1 H), 7,36 (d, <i>J</i> =8,59 Hz, 1 H), 6,58-6,53 (m, 1 H), 4,33 (t, <i>J</i> =12,13 Hz, 1 H), 2,99 (s, 3 H), 1,69-1,58 (m, 2 H), 1,47 (t, <i>J</i> =12,13 Hz, 2 H), 1,23 (s, 6 H), 1,12 (s, 6 H)
17	 <p data-bbox="411 1272 735 1406">5-(3-Hidroxi-4-(5-(metil(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)amino)-1,3,4-tiadiazol-2-il)fenil)-1-metilpiridin-2(1H)-ona</p>	454,4, 0,47 min D	¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 8,16 (d, <i>J</i> =2,53 Hz, 1 H), 7,88 (d, <i>J</i> =8,08 Hz, 1 H), 7,79 (dd, <i>J</i> =9,35, 2,78 Hz, 1 H), 7,19-7,12 (m, 2 H), 6,49 (d, <i>J</i> =9,09 Hz, 1 H), 4,37-4,28 (m, 1 H), 3,51 (s, 3 H), 3,00 (s, 3 H), 1,69-1,58 (m, 2 H), 1,54-1,37 (m, 2 H), 1,23 (s, 6 H), 1,11 (s a., 6 H)
18	 <p data-bbox="411 1868 735 2013">4-(3-Hidroxi-4-(5-(metil(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)amino)-1,3,4-tiadiazol-2-il)fenil)-1-metilpiridin-2(1H)-ona</p>	454,3, 0,48 min D	¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 8,00 (d, <i>J</i> =8,08 Hz, 1 H), 7,77 (d, <i>J</i> =7,07 Hz, 1 H), 7,27-7,20 (m, 2 H), 6,61 (d, <i>J</i> =2,02 Hz, 1 H), 6,51 (dd, <i>J</i> =7,07, 2,02 Hz, 1 H), 4,40-4,29 (m, 1 H), 3,45 (s, 3 H), 3,00 (s, 3 H), 1,66-1,60 (m, 2 H), 1,45 (t, <i>J</i> =11,87 Hz, 2 H), 1,22 (s, 6 H), 1,10 (s, 6 H)

19	 <p>5-(3-Hidroxi-4-(5-(metil(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)amino)-1,3,4-tiadiazol-2-il)fenil)piridin-2-ol</p>	440,4, 0,45 min D	¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 11,83 (s a., 1 H), 7,88 (d, <i>J</i> =8,59 Hz, 1 H), 7,80 (dd, <i>J</i> =9,60, 2,53 Hz, 1 H), 7,71 (d, <i>J</i> =2,02 Hz, 1 H), 7,16-7,09 (m, 2 H), 6,44 (d, <i>J</i> =9,60 Hz, 1 H), 4,36-4,27 (m, 1 H), 2,99 (s, 3 H), 1,67-1,59 (m, 2 H), 1,50-1,37 (m, 2 H), 1,22 (s, 6 H), 1,10 (s, 6 H)
----	---	----------------------	--

Ejemplo 20: Síntesis de 3-(5-(metil(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)amino)-1,3,4-tiadiazol-2-il)naftalen-2,7-diol



5

Paso 1: 7-(Benciloxi)-6-(5-(metil(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)amino)-1,3,4-tiadiazol-2-il)naftalen-2-ol

10 A una solución agitada de 7-(benciloxi)-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)naftalen-2-ol (73 mg, 0,195 mmol) y 5-bromo-*N*-metil-*N*-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)-1,3,4-tiadiazol-2-amina (**Intermedio 4**) (84 mg, 0,150 mmol) en dioxano (2 ml) se añadió Pd(PPh₃)₄ (3,5 mg, 0,003 mmol) seguido de una solución de Na₂CO₃ (63 mg, 0,599 mmol) en agua (0,5 ml). La mezcla resultante se purgó con nitrógeno, se selló y se calentó a 120 °C durante 1 h con irradiación de microondas. La mezcla de reacción se diluyó con MeOH (20 ml), se filtró a través de un filtro de jeringa y se concentró el filtrado al vacío para proporcionar el producto crudo.

15

La mezcla cruda se preabsorbió sobre gel de sílice y se purificó en un cartucho de sílice de 12 g utilizando un sistema ISCO CombiFlash con un gradiente de un 0-10% de MeOH/DCM durante 15 minutos. Las fracciones relevantes se combinaron y se concentraron al vacío para proporcionar el compuesto del título como un producto sólido vítreo de color amarillo (51 mg, 67,8% de rendimiento). LC-MS: t_R 1,04 min; MS m/z 503,4 [M+H]⁺ [Método B]. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 9,92 (s, 1 H) 8,53 (s, 1 H) 7,81 (d, *J*=9,09 Hz, 1 H) 7,56-7,63 (m, 2 H) 7,32-7,48 (m, 4 H) 7,08 (d, *J*=2,53 Hz, 1 H) 6,97 (dd, *J*=8,84, 2,27 Hz, 1 H) 5,33 (s, 2 H) 3,92 (s a., 1 H) 2,94 (s, 3 H) 1,69 - 0,97 (a. m., 16 H).

20

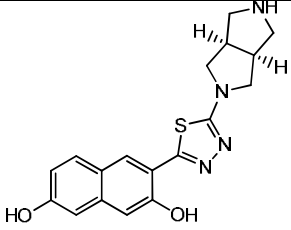
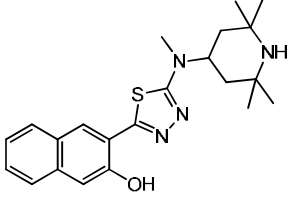
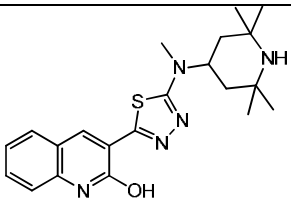
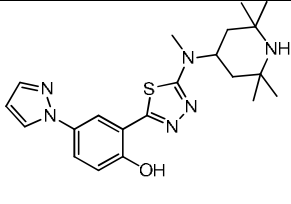
Paso 2: 3-(5-(Metil(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)amino)-1,3,4-tiadiazol-2-il)naftalen-2,7-diol

25 A una suspensión agitada enfriada en un baño de hielo de 7-(benciloxi)-6-(5-(metil(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)amino)-1,3,4-tiadiazol-2-il)naftalen-2-ol (49 mg, 0,112 mmol) en DCM (2 ml) en atmósfera de nitrógeno se añadió BBr₃ (solución 1 M en DCM, 0,56 ml, 0,56 mmol). La mezcla de reacción se desactivó mediante la adición de MeOH (2 ml) y la solución resultante se calentó hasta temperatura ambiente, a continuación se introdujo en un cartucho de SCX de 1 g (humedecido previamente con MeOH). El cartucho se lavó con MeOH (~15 ml) y a continuación se purgó con NH₃ 7 M en MeOH (~10 ml). El MeOH/NH₃ se eliminó al vacío para proporcionar el producto crudo. El producto crudo se arrastró con MeOH:DMSO 1:1 (2 ml), se filtró a través de un filtro de jeringa y el filtrado se purificó mediante HPLC preparativa, en condiciones neutras, con un gradiente de un 10-90% de MeCN/agua durante 15 minutos. Las fracciones relevantes se combinaron y se concentraron al vacío para proporcionar el compuesto del título como un sólido de color marrón/verde oscuro (20,6 mg, 49,2% de rendimiento). LC-MS: t_R 0,85 min; MS m/z 413,3 [M+H]⁺ [Método B]. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 10,92 (s a., 1 H) 9,81 (s a., 1 H) 8,31 (s, 1 H) 7,74 (d, *J*=9,09 Hz, 1 H) 7,07 (s, 1 H) 6,87 - 6,94 (m, 2 H) 4,25-4,34 (m, 1 H) 3,01 (s, 3 H) 1,64 (dd, *J*=12,13, 3,03 Hz, 2 H) 1,45 (t, *J*=12,13 Hz, 2 H) 1,22 (s, 6 H) 1,10 (s, 6 H).

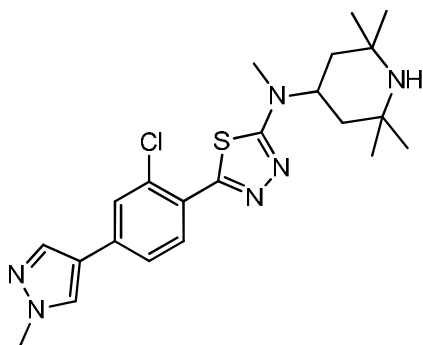
30

35

40 Empleando el método del **Ejemplo 20**, utilizando los materiales de partida adecuados, se prepararon los siguientes compuestos:

Ejemplo	Compuesto	LCMS M+1, t _R , Método	¹ H RMN 400 MHz
21	 <p>3-(5-((3aR,6aS)-Hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)-1,3,4-tiadiazol-2-il)naftaleno-2,7-diol</p>	355,1, 0,44 min D	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 8,34 (s, 1 H), 7,75 (d, J=9,09 Hz, 1 H), 7,07 (s, 1 H), 6,95-6,86 (m, 2 H), 3,70 (dd, J=9,85, 6,82 Hz, 2 H), 3,33-3,26 (m, 2 H), 2,98-2,85 (m, 4 H), 2,70 (d, J=8,08 Hz, 2 H)
22	 <p>3-(5-(Metil(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)amino)-1,3,4-tiadiazol-2-il)naftalen-2-ol.HBr</p>	397,3, 0,60 min D	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 11,08 (s a., 1 H), 8,76 (d, J=12,13 Hz, 1 H), 8,55 (s, 1 H), 7,91 (d, J=8,08 Hz, 1 H), 7,82-7,72 (m, 2 H), 7,48-7,43 (m, 1 H), 7,37-7,31 (m, 2 H), 4,63-4,53 (m, 1 H), 3,08 (s, 3 H), 2,03-1,90 (m, 4 H), 1,50 (s, 6 H), 1,45 (s, 6 H)
23	 <p>3-(5-(Metil(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)amino)-1,3,4-tiadiazol-2-il)quinolin-2-ol</p>	398,3, 0,52 min D	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 12,38 (s a., 1 H), 8,80 (s, 1 H), 7,89 (d, J=7,07 Hz, 1 H), 7,62-7,56 (m, 1 H), 7,41 (d, J=8,59 Hz, 1 H), 7,27 (t, J=7,58 Hz, 1 H), 4,41-4,31 (m, 1 H), 3,00 (s, 3 H), 1,68-1,55 (m, 2 H), 1,44 (t, J=11,62 Hz, 2 H), 1,23 (s, 6 H), 1,10 (s, 6 H)
24	 <p>2-(5-(Metil(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)amino)-1,3,4-tiadiazol-2-il)-4-(1H-pirazol-1-il)fenol</p>	413,3, 0,55 min D	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 8,37 (d, J=2,02 Hz, 1 H), 8,33 (d, J=3,03 Hz, 1 H), 7,72-7,64 (m, 2 H), 7,04 (d, J=8,59 Hz, 1 H), 6,50 (t, J=2,02 Hz, 1 H), 4,38-4,29 (m, 1 H), 3,00 (s, 3 H), 1,64 (dd, J=11,62, 3,03 Hz, 2 H), 1,45 (t, J=12,13 Hz, 2 H), 1,22 (s, 6 H), 1,10 (s, 6 H)

Ejemplo 25: Síntesis de 5-(2-cloro-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)-N-metil-N-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)-1,3,4-tiadiazol-2-amina:



Paso 1: 5-(4-Bromo-2-clorofenil)-1,3,4-tiadiazol-2-amina:

5 Una mezcla agitada del ácido 4-bromo-2-clorobenzoico (2 g, 8,49 mmol) e hidrazinocarbotoamida (1,161 g, 12,74 mmol) se enfrió en atmósfera de nitrógeno en un baño de hielo. A continuación, se añadió POCl_3 (2,375 ml, 25,5 mmol) gota a gota. Al finalizar la adición, la mezcla de reacción se calentó hasta 78 °C y se dejó agitar durante 3 horas. La mezcla de reacción se dejó enfriar hasta temperatura ambiente y a continuación se enfrió adicionalmente en un baño de hielo. La desactivación mediante la adición de agua con hielo (50 ml) dio como resultado una masa sólida/similar a una goma. Este material se sonicó durante 1,5 horas y la suspensión resultante se diluyó con 50 ml más de agua y se suspendió durante 16 horas. La suspensión se filtró al vacío y el sólido se lavó con agua, a continuación se suspendió de nuevo en $\text{NaHCO}_3(\text{ac})$ saturado (100 ml). La suspensión se suspendió durante 30 minutos, a continuación se filtró al vacío y se lavó con agua para proporcionar el producto crudo como un sólido blanquecino. El producto crudo se preabsorbió sobre gel de sílice y se purificó mediante cromatografía flash utilizando un gradiente de un 0-10% de MeOH/DCM durante 30 minutos para proporcionar el compuesto del título como un sólido de color blanquecino/amarillo pálido (1,087 g, 44% de rendimiento). LC-MS: t_R 1,09 min; MS m/z 292,0 $[\text{M}+2\text{H}]^+$ [Método A]. ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 7,96 (d, $J=8,59$ Hz, 1 H), 7,91 (d, $J=2,02$ Hz, 1 H), 7,68 (dd, $J=8,59, 2,02$ Hz, 1 H), 7,51 (s, 2 H).

20 **Paso 2:** 2-Bromo-5- (4-bromo-2-clorofenil)-1,3,4-tiadiazol:

Se añadió 5-(4-bromo-2-clorofenil)-1,3,4-tiadiazol-2-amina (1,087 g, 3,74 mmol), en porciones durante 5 minutos, a una solución agitada de CuBr_2 (1 g, 4,49 mmol) y $t\text{-BuNO}_2$ (0,661 ml, 5,61 mmol) en MeCN (11 ml) en atmósfera de nitrógeno. Al finalizar la adición, la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla de reacción se desactivó mediante la adición de $\text{NH}_4\text{Cl}(\text{ac})$ saturado (40 ml) y se extrajo con EtOAc (100 ml). La fase orgánica se separó, se secó con MgSO_4 y se filtró. El filtrado se concentró al vacío para proporcionar el compuesto del título como un sólido marrón (1,193 g, 90% de rendimiento) sin necesidad de purificación adicional. LC-MS: t_R 1,51 min; MS m/z 354,8 M^+ ; [Método A]. ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 8,12 (d, $J=8,59$ Hz, 1 H), 8,07 (d, $J=2,02$ Hz, 1 H), 7,80 (dd, $J=8,59, 2,02$ Hz, 1 H).

30

Paso 3: 5-(4-Bromo-2-clorofenil)-*N*-metil-*N*-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)-1,3,4-tiadiazol-2-amina:

Una solución agitada de 2-bromo-5-(4-bromo-2-clorofenil)-1,3,4-tiadiazol (700 mg, 1,975 mmol) y 5-bromo-*N*-metil-*N*-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)-1,3,4-tiadiazol-2-amina (**Intermedio 4**) (1009 mg, 5,92 mmol) en NMP (4 ml) se calentó hasta 120 °C durante 3 horas. Se dejó enfriar la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente, a continuación se diluyó con DCM (100 ml) y se lavó con $\text{NaHCO}_3(\text{ac})$ (100 ml). La fase orgánica se separó, se secó con MgSO_4 y se filtró. El filtrado se concentró al vacío para obtener un líquido marrón. El material crudo se purificó mediante cromatografía flash de sílice, con un gradiente de un 0-10% de $[\text{NH}_3$ 2 M en MeOH]/DCM durante 30 minutos, llevando a cabo la recolección a 320 nm para proporcionar el compuesto del título como un sólido vítreo de color marrón claro (750 mg, 86% de rendimiento). LC-MS: t_R 1,10 min; MS m/z 445,1 $[\text{M}+2\text{H}]^+$ [Método A]. ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 7,96 (d, $J=8,59$ Hz, 1 H), 7,93 (d, $J=2,02$ Hz, 1 H), 7,70 (dd, $J=8,59, 2,02$ Hz, 1 H), 4,36 (tt, $J=12,38, 3,28$ Hz, 1 H) 3,01 (s, 3 H), 1,62 (dd, $J=12,13, 3,03$ Hz, 2 H), 1,43 (t, $J=12,13$ Hz, 2 H), 1,28 (s a., 1 H), 1,20 (s, 6 H), 1,09 (s, 6 H).

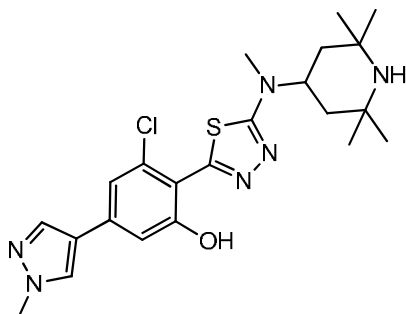
45 **Paso 4:** 5-(2-Cloro-4-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)fenil)-*N*-metil-*N*-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)-1,3,4-tiadiazol-2-amina

A una solución agitada de 1-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1*H*-pirazol (129 mg, 0,620 mmol) y 5-(4-bromo-2-clorofenil)-*N*-metil-*N*-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)-1,3,4-tiadiazol-2-amina (250 mg, 0,563 mmol) en dioxano (4 ml) se añadió $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (33 mg, 0,028 mmol) seguido de una solución de Na_2CO_3 (179 mg, 1,69 mmol) en agua (1 ml). La mezcla de reacción se purgó con nitrógeno, se selló y se calentó a 80 °C durante una hora con irradiación de microondas. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (50 ml) y se lavó con $\text{NaHCO}_3(\text{ac})$ saturado (25

50

ml). La fase orgánica se separó, se secó con $MgSO_4$ y se filtró. El filtrado se concentró al vacío para proporcionar el producto crudo como un sólido marrón. El material crudo se arrastró con una mezcla 2:1 de MeOH:DMSO (4,5 ml), se hizo pasar a través de un filtro de jeringa y se purificó mediante HPLC preparativa dirigida por UV en condiciones básicas (NH_4OH 5 mM), llevando a cabo la recolección a 335 nm para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (138 mg, 55% de rendimiento). LC-MS: t_R 0,90 min; MS m/z 445,3 $[M+H]^+$ [Método A]. 1H RMN (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ ppm 8,32 (s, 1 H), 8,02 (s, 1 H), 7,99 (d, $J=8,08$ Hz, 1 H), 7,84 (d, $J=1,52$ Hz, 1 H), 7,67 (dd, $J=8,08$, 1,52 Hz, 1 H), 4,36 (tt, $J=12,44$, 3,47 Hz, 1 H), 3,88 (s, 3 H), 3,01 (s, 3 H), 1,62 (dd, $J=11,87$, 3,28 Hz, 2 H), 1,43 (t, $J=12,13$ Hz, 2 H), 1,28 (s a., 1 H), 1,21 (s, 6 H), 1,09 (s, 6 H). LC-MS: t_R 1,84 min; MS m/z 444,8 M^+ [Método B].

10 **Ejemplo 26: Síntesis de 3-cloro-2-(5-(metil(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)amino)-1,3,4-tiadiazol-2-il)-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenol:**



15 **Paso 1:** 3-Cloro-2-(5-(metil(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)amino)-1,3,4-tiadiazol-2-il)-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenol

A una solución agitada de 5-(2-cloro-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)-N-metil-N-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)-1,3,4-tiadiazol-2-amina (**Ejemplo 25**) (125 mg, 0,281 mmol) en $AcOH:Ac_2O$ 1:1 (2,8 ml) se añadió $PhI(OAc)_2$ (127 mg, 0,393 mmol) seguido de $Pd(OAc)_2$ (6 mg, 0,028 mmol). La mezcla de reacción se calentó hasta 80 °C y se agitó durante 48 horas. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, a continuación se diluyó con MeOH (10 ml) y se introdujo en un cartucho de SCX de 2 g (humedecido previamente con MeOH). El cartucho se lavó con MeOH (10 ml) y a continuación se purgó con NH_3 7 M en MeOH (10 ml). El MeOH/ NH_3 se eliminó al vacío para proporcionar el producto crudo como un sólido vítreo de color marrón. El material crudo se arrastró con MeOH (3 ml), se hizo pasar a través de un filtro de jeringa y se purificó mediante HPLC preparativa dirigida por la masa en condiciones básicas (NH_4OH 5 mM) para obtener el producto crudo como un sólido vítreo de color marrón. El sólido crudo se disolvió de nuevo en MeOH (3 ml) y se purificó de nuevo mediante HPLC preparativa dirigida por UV en condiciones ácidas (0,1% de TFA), llevando a cabo la recolección a 348 nm. Las fracciones combinadas se introdujeron en un cartucho de SCX de 1 g (humedecido previamente con MeOH) y el cartucho se lavó con MeOH (10 ml) y a continuación se purgó con NH_3 7 M en MeOH (10 ml). El MeOH/ NH_3 se eliminó al vacío para proporcionar el compuesto del título como un sólido vítreo blanquecino (6 mg, 5% de rendimiento). LC-MS: t_R 0,52 min; MS m/z 461,3/463,2 $[M+H]^+$ [Método D]. 1H RMN (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ ppm 8,26 (s, 1 H), 7,95 (s, 1 H), 7,32 (s, 1 H), 7,15 (d, $J=1,52$ Hz, 1 H), 4,35 (s a., 1 H), 3,87 (s, 3 H), 3,01 (s, 3 H), 1,65 (d, $J=9,60$ Hz, 2 H), 1,48 (s a., 2 H), 1,22 (s a., 6 H), 1,11 (s a., 6 H).

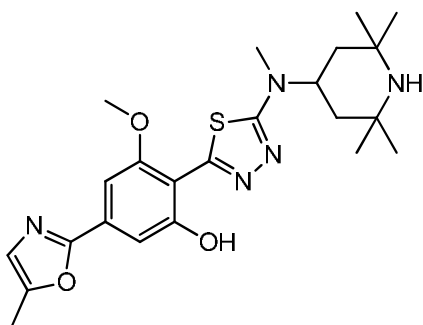
35 Empleando el método del **Ejemplo 25**, utilizando los materiales de partida adecuados, se prepararon los siguientes compuestos:

Ejemplo	Compuesto	LCMS $M+1$, t_R , Método	1H RMN 400 MHz
27		431,1, 0,87 min D	1H RMN (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ ppm 13,12 (s a., 1 H), 8,24 (s a., 2 H), 7,99 (d, $J=8,08$ Hz, 1 H), 7,90 (d, $J=1,52$ Hz, 1 H), 7,76-7,67 (m, 1 H), 4,38 (t, $J=12,13$ Hz, 1 H), 3,01 (s, 3 H), 1,73-1,58 (m, 2 H), 1,47 (t, $J=12,13$ Hz, 2 H), 1,23 (s, 6 H), 1,11 (s, 6 H)

	5-(2-Cloro-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)-N-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)-1,3,4-tiadiazol-2-amina		
--	---	--	--

Ejemplo 28: Síntesis de 3-metoxi-2-(5-(metil(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)amino)-1,3,4-tiadiazol-2-il)-5-(5-metiloxazol-2-il)fenol

5



Paso 1: 5-(2-(Benciloxi)-6-metoxi-4-(5-metiloxazol-2-il)fenil)-N-metil-N-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)-1,3,4-tiadiazol-2-amina:

10

A una suspensión agitada del ácido (2-(benciloxi)-6-metoxi-4-(5-metiloxazol-2-il)fenil)borónico (**Intermedio 2**) (56 mg, 0,165 mmol) y 5-bromo-N-metil-N-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)-1,3,4-tiadiazol-2-amina (**Intermedio 4**) (50 mg, 0,150 mmol) en dioxano (1 ml) se añadió Pd(PPh₃)₄ (9 mg, 0,008 mmol) seguido de una solución de Na₂CO₃ (32 mg, 0,300 mmol) en agua (0,25 ml). La mezcla resultante se purgó con nitrógeno, se selló y se calentó a 120 °C durante 30 minutos con irradiación de microondas. La mezcla de reacción se diluyó con MeOH (20 ml), se filtró a través de un filtro de jeringa y se concentró el filtrado al vacío para proporcionar el producto crudo como un residuo oleoso de color rosa/rojo. El material crudo se purificó mediante HPLC preparativa dirigida por UV en condiciones ácidas (0,1% de TFA), llevándose a cabo la recolección a 311 nm para proporcionar la sal de TFA del compuesto del título como un sólido vítreo de color amarillo. La sal de TFA se disolvió de nuevo en MeOH y se introdujo en un cartucho de SCX de 1 g (humedecido previamente con MeOH). El cartucho se lavó con MeOH (15 ml) y a continuación se purgó con NH₃ 7 M en MeOH (10 ml). El MeOH/NH₃ se eliminó al vacío para proporcionar el compuesto del título como un sólido vítreo transparente (0,029 g, 35% de rendimiento). LC-MS: t_R 2,23 min; MS m/z 548,4 [M+H]⁺ [Método B]. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 7,43 - 7,25 (m, 7 H), 7,06 (s, 1 H), 5,26 (s, 2 H), 4,18-4,10 (m, 1 H), 3,85 (s, 3 H), 2,97 (s, 3 H), 2,42 (s, 3 H), 1,65-1,56 (m, 2 H), 1,50-1,38 (m, 2 H), 1,18 (s, 6 H), 1,09 (s, 6 H).

15

20

25

Paso 2: 3-Metoxi-2-(5-(metil(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)amino)-1,3,4-tiadiazol-2-il)-5-(5-metiloxazol-2-il)fenol

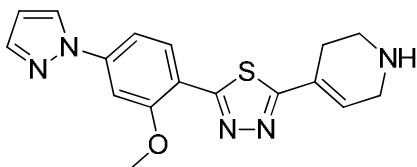
Una solución de 5-(2-(benciloxi)-6-metoxi-4-(5-metiloxazol-2-il)fenil)-N-metil-N-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)-1,3,4-tiadiazol-2-amina (28,9 mg, 0,053 mmol) en EtOAc:MeOH 1:1 (5 ml) se añadió a un matraz purgado con nitrógeno que contenía Pd/C al 10% (2,9 mg, al 10% en peso) y la mezcla resultante se sometió a una atmósfera de hidrógeno y se dejó agitar a temperatura ambiente durante 72 horas. La mezcla de reacción se purgó con nitrógeno, se diluyó con EtOAc (10 ml), se filtró a través de celite y a continuación se lavó con EtOAc (50 ml). El filtrado se concentró al vacío para proporcionar el producto crudo como un sólido de color amarillo pálido. El material crudo se purificó mediante HPLC preparativa en condiciones ácidas con un gradiente de un 20-95% de MeCN/agua (+ 0,1% de TFA) durante 15 minutos. Las fracciones que contenían el producto se introdujeron directamente en un cartucho de SCX de 1 g (humedecido previamente con MeOH) y el cartucho se lavó con MeOH (10 ml) y a continuación se purgó con NH₃ 7 M en MeOH (10 ml). El MeOH/NH₃ se eliminó al vacío para proporcionar el compuesto del título como un sólido de color marrón pálido/blanquecino (9 mg, 39% de rendimiento). LC-MS: t_R 2,08 min; MS m/z 458,4 [M+H]⁺ [Método B]. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 12,74 (s a., 1 H), 7,15 (s, 2 H), 7,05 (d, J=1,01 Hz, 1 H), 4,42-4,33 (m, 1 H), 4,04 (s, 3 H), 3,03 (s, 3 H), 2,41 (d, J=1,01 Hz, 3 H), 1,64 (dd, J=11,87, 3,28 Hz, 2 H), 1,44 (t, J=12,13 Hz, 2 H), 1,22 (s, 6 H), 1,09 (s, 6 H).

30

35

40

Ejemplo 29: Síntesis de 2-(2-metoxi-4-(1H-pirazol-1-il)fenil)-5-(1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-1,3,4-tiadiazol:



Paso 1: 4-(5-Bromo-1,3,4-tiadiazol-2-il)-5,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato de *tert*-butilo

- 5 En un vial para microondas de 5 ml, se añadió 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-5,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato de *tert*-butilo (247 mg, 0,8 mmol), 2,5-dibromo-1,3,4-tiadiazol (98 mg, 0,4 mmol), K₃PO₄ (212 mg, 1,0 mmol), Pd(PPh₃)₄ (23 mg, 0,02 mmol), 1,4-dioxano (2 ml) y agua (0,4 ml). La mezcla se purgó con N₂ durante 10 min y a continuación se calentó hasta 100 °C en un microondas durante 1 hora. La mezcla se diluyó con EtOAc, se lavó con agua y salmuera, se secó con Na₂SO₄ y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (EtOAc/heptano) para proporcionar 64 mg (46%) de 4-(5-bromo-1,3,4-tiadiazol-2-il)-5,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato de *tert*-butilo: MS (M+2) = 348,1; ¹H RMN (400MHz, CLOROFORMO-d) δ 6,46 (td, J = 3,0, 1,9 Hz, 1 H), 4,15 (d, J = 3,0 Hz, 2H), 3,64 (t, J = 5,6 Hz, 2H), 2,73 (m, 2H), 1,49 (s, 9H).

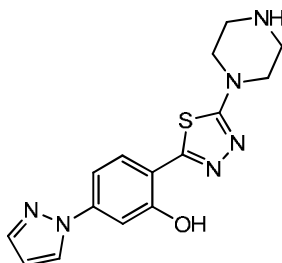
Paso 2: 4-(5-(2-Metoxi-4-(1H-pirazol-1-il)fenil)-1,3,4-tiadiazol-2-il)-5,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato de *tert*-butilo:

- 15 En un vial para microondas de 5 ml, se añadió 4-(5-bromo-1,3,4-tiadiazol-2-il)-5,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato de *tert*-butilo (100 mg, 0,29 mmol), 1-(3-metoxi-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)-1H-pirazol (173 mg, 0,58 mmol), K₃PO₄ (153 mg, 0,72 mmol) y Pd(PPh₃)₄ (17 mg, 0,015 mmol), 1,4-dioxano (2 ml) y agua (0,4 ml). La mezcla se purgó con N₂ durante 10 min y se calentó hasta 100 °C en un microondas durante 1 hora. La mezcla se diluyó con EtOAc, se lavó con agua y salmuera, se secó con Na₂SO₄ y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (EtOAc/heptano) para obtener 87 mg (68,5%) de 4-(5-(2-metoxi-4-(1H-pirazol-1-il)fenil)-1,3,4-tiadiazol-2-il)-5,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato de *tert*-butilo: MS (M+1) = 440,4; ¹H RMN (400MHz, CLOROFORMO-d) δ 8,57 (d, J=8,59 Hz, 1H), 8,03 (d, J=2,53 Hz, 1H), 7,78 (d, J=1,52 Hz, 1H), 7,62 (d, J=2,02 Hz, 1H), 7,32 (dd, J=2,02, 8,59 Hz, 1H), 6,59 (m, 1H), 6,51-6,55 (m, 1H), 4,15-4,22 (m, 2H), 4,11 (s, 3H), 3,69 (t, J=5,56 Hz, 2H), 2,78-2,90 (m, 2H), 1,51 (s, 9H).

Paso 3: 2-(2-metoxi-4-(1H-pirazol-1-il)fenil)-5-(1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-1,3,4-tiadiazol

- 30 A una solución de 4-(5-(2-metoxi-4-(1H-pirazol-1-il)fenil)-1,3,4-tiadiazol-2-il)-5,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato de *tert*-butilo (80 mg, 0,18 mmol) en 1,4-dioxano (1 ml) se añadió HCl 4 M en 1,4-dioxano (0,9 ml). La mezcla se agitó durante 1 h. A continuación, la mezcla se diluyó con MeOH, se introdujo en SCX, se lavó con MeOH, se eluyó con NH₃ 2 N en MeOH y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (CH₂Cl₂/MeOH) para obtener 32 mg de 2-(2-metoxi-4-(1H-pirazol-1-il)fenil)-5-(1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-1,3,4-tiadiazol: HRMS (M+1) calcd. para C₁₇H₁₇N₅O₃ 340,1232, experimental 340,1228; ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,71 (d, J=2,53 Hz, 1H), 8,40 (d, J=8,59 Hz, 1H), 7,83 (d, J=1,52 Hz, 1H), 7,73 (d, J=2,02 Hz, 1H), 7,68 (dd, J=2,02, 8,59 Hz, 1H), 6,73 (m, 1H), 6,54-6,68 (m, 1H), 4,12 (s, 3H), 3,52 (m, 2H), 3,02 (t, J=5,81 Hz, 2H), 2,62 (m, 2H).

Ejemplo de referencia 30: Síntesis de 2-(5-(piperazin-1-il)-1,3,4-tiadiazol-2-il)-5-(1H-pirazol-1-il)fenol



Paso 1: 4-(5-Bromo-1,3,4-tiadiazol-2-il)piperazin-1-carboxilato de *tert*-butilo:

- 45 Se añadió DIPEA (430 µl, 2,460 mmol) a una solución agitada de 2,5-dibromo-1,3,4-tiadiazol (300 mg, 1,230 mmol) y piperazin-1-carboxilato de *tert*-butilo (275 mg, 1,476 mmol) en dioxano (4 ml). La mezcla de reacción se calentó a 120 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, se filtró al vacío, se lavó con dioxano y el filtrado se concentró al vacío para proporcionar el producto crudo como un residuo oleoso de color naranja. El

material crudo se purificó mediante HPLC preparativa en condiciones neutras (formiato de amonio modificado) para proporcionar el compuesto del título como un sólido amarillo (331 mg, 77% de rendimiento). LC-MS: t_R 1,18 min; MS m/z 351,1 $[M+2]^+$ [Método A]. 1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 3,38-3,55 (m, 8H), 1,41 (s, 9H).

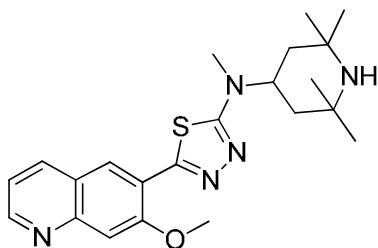
5 **Paso 2:** 4-(5-(2-Metoxi-4-(1H-pirazol-1-il)fenil)-1,3,4-tiadiazol-2-il)piperazin-1-carboxilato de *tert*-butilo:

A una suspensión agitada de 1-(3-metoxi-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)-1H-pirazol [Intermedio 1] (132 mg, 0,441 mmol) y 4-(5-bromo-1,3,4-tiadiazol-2-il)piperazin-1-carboxilato de *tert*-butilo (140 mg, 0,401 mmol) en dioxano (2 ml) se añadió Pd(PPh₃)₄ (23 mg, 20 μ mol) seguido de una solución de Na₂CO₃ (85 mg, 0,802 mmol) en agua (0,5 ml). La mezcla de reacción se purgó con nitrógeno, se selló y se calentó a 120 °C durante 30 minutos con irradiación de microondas. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, se diluyó con DCM (20 ml), se lavó con agua (10 ml), a continuación la fase orgánica se separó y se concentró al vacío para proporcionar el producto crudo como un sólido de color marrón pálido. El material crudo se purificó mediante cromatografía flash utilizando un cartucho de sílice de 12 g con un gradiente de EtOAc/heptano para proporcionar el compuesto del título como un sólido de color blanquecino/amarillo pálido (138 mg, 78% de rendimiento). LC-MS: t_R 1,34 min; MS m/z 443,3 $[M+H]^+$ [Método A]. 1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 8,65 (d, $J=2,53$ Hz, 1H), 8,21 (d, $J=8,59$ Hz, 1H), 7,80 (d, $J=1,52$ Hz, 1H), 7,66 (d, $J=2,02$ Hz, 1H), 7,60 (dd, $J=8,59, 2,02$ Hz, 1H), 6,59-6,62 (m, 1H), 4,05 (s, 3H), 3,51 (s, 8H), 1,43 (s, 9H).

20 **Paso 3:** 2-(5-(Piperazin-1-il)-1,3,4-tiadiazol-2-il)-5-(1H-pirazol-1-il)fenol:

Se añadió BBr₃ (solución 1 M en heptano, 1,56 ml, 1,56 mmol) a una solución agitada purgada con nitrógeno de 4-(5-(2-metoxi-4-(1H-pirazol-1-il)fenil)-1,3,4-tiadiazol-2-il)piperazin-1-carboxilato de *tert*-butilo (138 mg, 0,312 mmol) en DCM (6 ml) y la suspensión de color amarillo intenso resultante se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla de reacción se desactivó mediante la adición de MeOH (10 ml) para obtener una suspensión. El sólido se recolectó mediante una filtración al vacío, se lavó con MeOH y se disolvió de nuevo en una mezcla de DMSO y agua. La solución se introdujo en un cartucho de SCX de 5 g (humedecido previamente con MeOH) y el cartucho se lavó con DMSO/agua (5 ml), MeOH (20 ml) y a continuación se purgó con NH₃ 7 M en MeOH (30 ml). El MeOH/NH₃ se eliminó al vacío para proporcionar el producto crudo como un sólido blanquecino. El material crudo se soncó en MeOH (5 ml) y la suspensión resultante se filtró al vacío para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanquecino (69 mg, 68% de rendimiento). LC-MS: t_R 0,76 min; MS m/z 329,2 $[M+H]^+$ [Método A]. 1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 8,50 (d, $J=2,53$ Hz, 1H), 8,03 (d, $J=8,59$ Hz, 1H), 7,77 (d, $J=1,52$ Hz, 1H), 7,52 (d, $J=2,02$ Hz, 1H), 7,42 (dd, $J=8,59, 2,02$ Hz, 1H), 6,55-6,61 (m, 1H), 3,42-3,48 (m, 4H), 2,80-2,91 (m, 4H).

35 **Ejemplo 31. Síntesis de 5-(7-metoxiquinolin-6-il)-N-metil-N-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)-1,3,4-tiadiazol-2-amina**



40 **Paso 1:** 6-Bromo-7-metoxiquinolina

En un matraz de fondo redondo de 100 ml, una solución de ácido sulfúrico concentrado (2,1 ml, 39,6 mmol) en agua (2,4 ml) se trató con ácido 3-nitrobenzenosulfónico (2,06 g, 10,1 mmol) y glicerol (2,5 ml, 34,8 mmol) para obtener una suspensión gris espesa. La mezcla se calentó hasta 110 °C (baño de aceite) y se añadió en porciones 4-bromo-3-metoxianilina (1,952 g, 9,66 mmol), lo que dio como resultado una suspensión inmóvil. Se añadieron porciones adicionales de agua (3 ml), glicerol (3 ml) y ácido sulfúrico concentrado (3 ml) y la temperatura aumentó hasta 140 °C. Después de tres horas, la mezcla se había convertido en una solución homogénea de color marrón oscuro y el análisis por LCMS indicó que la reacción había finalizado. La solución se enfrió hasta TA, se vertió sobre hielo y el pH se ajustó hasta 8 mediante la adición de hidróxido de amonio acuoso concentrado (al 30%). La mezcla se repartió entre acetato de etilo y agua, se lavó con agua y salmuera, se secó con sulfato de magnesio y se concentró para obtener un líquido marrón. La purificación mediante cromatografía en columna flash (24 g de gel de sílice, gradiente de un 0-20% de acetato de etilo en diclorometano durante 25 volúmenes de columna) proporcionó 6-bromo-7-metoxiquinolina (1,18 g, 46,2%) como un sólido esponjoso de color marrón claro. 1H RMN (400 MHz, CLOROFORMO- d) δ ppm 8,86 (dd,

$J=4,0, 1,5$ Hz, 1 H), 8,01-8,12 (m, 2 H), 7,53 (s, 1 H), 7,34 (dd, $J=8,1, 4,5$ Hz, 1 H), 4,07 (s, 3 H). La RMN indica la presencia de aproximadamente un 10% de 7-metoxiquinolina. Se prosiguió con la mezcla sin purificación adicional.

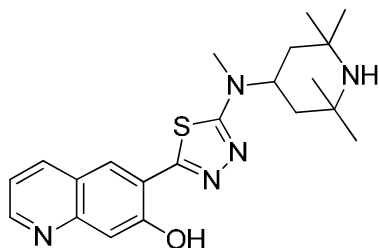
Paso 2: Ácido (7-metoxiquinolín-6-il)borónico

5 A una solución de 6-bromo-7-metoxiquinolína (pureza de un 90%, 0,65 g, 2,73 mmol) enfriada hasta -78 °C se añadió gota a gota nBuLi (1,6 M en heptanos, 1,877 ml, 3,00 mmol). La solución se agitó durante 0,5 h, después de lo cual se añadió borato de trimetilo (0,763 ml, 6,83 mmol) en una sola porción. Se dejó calentar lentamente la solución hasta TA durante toda la noche. La mezcla de reacción cruda se sometió a evaporación rotatoria hasta sequedad, se concentró a partir de heptano (2x), se lavó disgregándola con éter dietílico (3x) y se concentró para proporcionar una mezcla cruda del ácido (7-metoxiquinolín-6-il)borónico como un sólido de color tostado (1,185 g, 214%). El análisis por LCMS está limpio y, basándose en la masa recuperada, la mezcla se utilizó sin purificación adicional asumiendo una pureza de ~50% en peso. MS = 204,1 (M+1). ^1H RMN (400 MHz, METANOL- d_4) \square ppm 8,48 (s, 1 H), 8,07 (d, $J=8,1$ Hz, 1 H), 7,85 (s, 1 H), 7,16 (dd, $J=8,1, 4,5$ Hz, 1 H), 7,11 (s, 1 H), 3,82 (s, 3 H).

Paso 3: 5-(7-Metoxiquinolín-6-il)-*N*-metil-*N*-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)-1,3,4-tiadiazol-2-amina

En un tubo para microondas, se desgasificó con una corriente anhidra de nitrógeno durante cinco minutos una mezcla de 5-bromo-*N*-metil-*N*-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)-1,3,4-tiadiazol-2-amina (**Intermedio 4**) (100 mg, 0,300 mmol), ácido (7-metoxiquinolín-6-il)borónico (~50% en peso, 171 mg, 0,420 mmol) y carbonato de sodio (95 mg, 0,90 mmol) en dimetoxietano/agua 3:1 (2,5 ml). Se añadió tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0) (34,7 mg, 0,030 mmol) y la mezcla se calentó en un microondas a 140 °C durante 30 min. La mezcla se diluyó con agua y se extrajo con DCM (6x). Se añadió HCl en dioxano (1 M, 1,2 ml, 1,2 mmol) y la solución se concentró a sequedad. La purificación mediante SCX (columna de 2 g, elución con amoníaco 7 M en MeOH) proporcionó un residuo marrón que se purificó adicionalmente mediante cromatografía en columna flash (12 g de gel de sílice, gradiente de un 1-17% de amoníaco 1,4 N en MeOH en DCM durante 30 volúmenes de columna) para proporcionar 5-(7-metoxiquinolín-6-il)-*N*-metil-*N*-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)-1,3,4-tiadiazol-2-amina como un sólido amarillo (104 mg, 84%). MS = 412,3 (M+1), t_R = 0,45 min [Método D]. ^1H RMN (400 MHz, METANOL- d_4) \square ppm 8,83 (dd, $J=4,3, 1,8$ Hz, 1 H), 8,71 (s, 1 H), 8,42 (d, $J=8,1$ Hz, 1 H), 7,57 (s, 1 H), 7,48 (dd, $J=8,3, 4,3$ Hz, 1 H), 4,43-4,57 (m, 1 H), 4,16 (s, 3 H), 3,11 (s, 3 H), 1,81 (dd, $J=12,6, 3,0$ Hz, 2 H), 1,58 (t, $J=12,4$ Hz, 2 H), 1,37 (s, 6 H), 1,25 (s, 6 H).

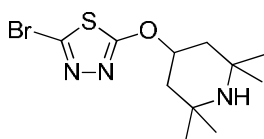
Ejemplo 32. Síntesis de 6-(5-(metil(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)amino)-1,3,4-tiadiazol-2-il)quinolín-7-ol



35 Una mezcla de 5-(7-metoxiquinolín-6-il)-*N*-metil-*N*-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)-1,3,4-tiadiazol-2-amina (30 mg, 0,073 mmol) y clorhidrato de piridina (126 mg, 1,093 mmol) se calentó en un microondas a 160 °C durante 30 minutos. El sólido resultante se disolvió en metanol y se concentró sobre una mezcla de gel de sílice (500 mg) y bicarbonato de sodio (14,6 mmol, 122 mg) y se sometió a una cromatografía en columna flash (4 g de gel de sílice, gradiente de un 1-17% de amoníaco 1,4 N en MeOH en DCM durante 30 volúmenes de columna) para proporcionar 6-(5-(metil(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)amino)-1,3,4-tiadiazol-2-il)quinolín-7-ol como un sólido amarillo (24 mg, 83%). MS = 398,3 (M+1). ^1H RMN (400 MHz, METANOL- d_4) \square ppm 8,67 (d, $J=3,0$ Hz, 1 H), 8,49 (s, 1 H), 8,29 (d, $J=7,6$ Hz, 1 H), 7,36 (s, 1 H), 7,28 (dd, $J=8,3, 4,3$ Hz, 1 H), 4,55 (t, $J=12,1$ Hz, 1 H), 3,13 (s, 3 H), 1,90 (dd, $J=12,6, 3,0$ Hz, 2 H), 1,62-1,78 (m, 2 H), 1,46 (s, 6 H), 1,33 (s, 6 H).

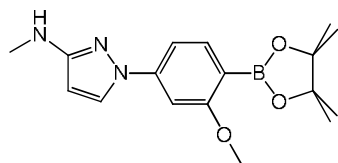
Síntesis de los intermedios

Intermedio de referencia 7: Síntesis de 2-bromo-5-((2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)oxi)-1,3,4-tiadiazol:



Se añadió LiHMDS (solución 1 M en TBME, 1,72 ml, 1,72 mmol) a una suspensión agitada enfriada con hielo de 2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-ol (248 mg, 1,578 mmol) en DMF (5 ml) en atmósfera de nitrógeno. La solución resultante se agitó a 0 °C durante 30 minutos y a continuación se calentó a 50 °C durante 3 horas. La mezcla de reacción se desactivó mediante la adición de MeOH (5 ml), se acidificó mediante la adición de TFA y se introdujo en un cartucho de SCX de 5 g (humedecido previamente con MeOH). El cartucho se lavó con MeOH (20 ml) y a continuación se purgó con NH₃ 7 M en MeOH (15 ml). Las purgas básicas combinadas se concentraron al vacío para proporcionar el producto crudo como un sólido de color marrón claro. El material crudo se preabsorbió sobre gel de sílice y se purificó mediante cromatografía flash utilizando un cartucho de sílice de 12 g, con un gradiente de MeOH/DCM, para proporcionar el compuesto del título como un sólido de color marrón pálido (227 mg, 49% de rendimiento). LC-MS t_R 0,72 min; MS m/z 322,1 [M+2]⁺ [Método A]. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 5,26-5,38 (m, 1H), 2,01-2,17 (m, 2H), 1,42 (s a., 1H) 1,23-1,32 (m, 2H), 1,17 (s, 6H), 1,10 (s a., 6H).

Intermedio 8: Síntesis de 1-(3-metoxi-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)-*N*-metil-1*H*-pirazol-3-amina



Paso 1: 1-(4-Bromo-3-metoxifenil)-1*H*-pirazol-3-amina:

Una mezcla de 1-bromo-4-yodo-2-metoxibenceno (2,5 g, 7,99 mmol), 3-aminopirazol (0,797 g, 9,59 mmol), salicilaldoxima (0,219 g, 1,598 mmol), Cu₂O (91 mg, 0,479 mmol) y Cs₂CO₃ (3,9 g, 11,98 mmol) en DMF (8 ml) se desgasificó con N₂ y se calentó a 95 °C durante toda la noche. Después de enfriar hasta TA, la mezcla se filtró a través de celite y se lavó con EtOAc. El filtrado se lavó con agua y salmuera. La solución orgánica se secó con Na₂SO₄, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (10%~60% de EtOAc en heptano) para obtener 1-(4-bromo-3-metoxifenil)-1*H*-pirazol-3-amina (800 mg, MS: 270,3 [M+H⁺]).

Paso 2: *N*-(1-(4-Bromo-3-metoxifenil)-1*H*-pirazol-3-il)-2,2,2-trifluoroacetamida

A una solución enfriada con hielo de 1-(4-bromo-3-metoxifenil)-1*H*-pirazol-3-amina (200 mg, 0,746 mmol) y piridina (0,263 ml, 1,343 mmol) en DCM (5 ml) se añadió anhídrido trifluoroacético (0,124 ml, 0,895 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. La mezcla de reacción se diluyó con DCM, se lavó con una solución acuosa de HCl 1 N, NaHCO₃ acuoso saturado, a continuación se secó con Na₂SO₄, se filtró y se concentró a presión reducida para obtener 320 mg de *N*-(1-(4-bromo-3-metoxifenil)-1*H*-pirazol-3-il)-2,2,2-trifluoroacetamida, que se utilizó en el siguiente paso sin purificación adicional.

Paso 3: *N*-(1-(4-Bromo-3-metoxifenil)-1*H*-pirazol-3-il)-2,2,2-trifluoro-*N*-metilacetamida

A una mezcla de *N*-(1-(4-bromo-3-metoxifenil)-1*H*-pirazol-3-il)-2,2,2-trifluoroacetamida (320 mg, 0,879 mmol) y K₂CO₃ (146 mg, 1,055 mmol) en DMF (2 ml) se añadió MeI (202 mg, 1,055 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. La mezcla de reacción se vertió sobre agua y se extrajo con Et₂O. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua, se secaron con Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida para obtener *N*-(1-(4-bromo-3-metoxifenil)-1*H*-pirazol-3-il)-2,2,2-trifluoro-*N*-metilacetamida (300 mg, MS: 380,0 [M+H⁺]).

Paso 4: 1-(4-Bromo-3-metoxifenil)-*N*-metil-1*H*-pirazol-3-amina

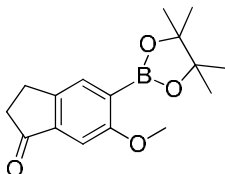
A una solución enfriada con hielo de *N*-(1-(4-bromo-3-metoxifenil)-1*H*-pirazol-3-il)-2,2,2-trifluoro-*N*-metilacetamida (300 mg, 0,793 mmol) en EtOH (5 ml) se añadió una solución de etóxido de sodio al 21% en EtOH (0,4 ml, 0,793 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche y a continuación se vertió sobre agua. La mezcla se extrajo con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con una solución acuosa saturada de NaHCO₃, se secaron con Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida para obtener 1-(4-bromo-3-metoxifenil)-*N*-metil-1*H*-pirazol-3-amina (200 mg, MS: 284,3 [M+H⁺]).

Paso 5: 1-(3-Metoxi-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)-*N*-metil-1*H*-pirazol-3-amina

Una mezcla de reacción desgasificada de 1-(4-bromo-3-metoxifenil)-*N*-metil-1*H*-pirazol-3-amina (200 mg, 0,709 mmol), bis(pinacolato)diboro (270 mg, 1,063 mmol), Pd(dppf)Cl₂ (51,9 mg, 0,071 mmol), dppf (39,3, 0,071 mmol) y acetato de potasio (451 mg, 2,127 mmol) en 1,4-dioxano (5 ml) se calentó a 90 °C durante toda la noche. Después de enfriar hasta TA, la mezcla se filtró a través de celite y se lavó con EtOAc. El filtrado se concentró y el residuo se

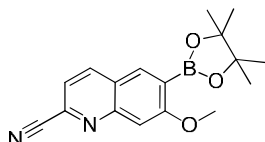
purificó mediante cromatografía en gel de sílice (10%~60% de EtOAc en heptano) para obtener 1-(3-metoxi-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)-*N*-metil-1*H*-pirazol-3-amina (160 mg, MS: 330,2 [M+H⁺]).

5 **Intermedio de referencia 9: Síntesis de 6-metoxi-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-ona**



10 En un matraz de fondo redondo de 100 ml que contenía 1,4-dioxano (21 ml), se añadió 5-bromo-6-metoxi-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-ona (1,0 g, 4,15 mmol), bis(pinacolato)diboro (1,6 g, 6,22 mmol) y acetato de potasio (1,3 g, 13,3 mmol). La suspensión se desgasificó con nitrógeno durante 5 min, a continuación se añadió 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno (0,23 g, 0,415 mmol) y PdCl₂(dppf) (0,30 g, 0,415 mmol). La suspensión resultante se calentó a 80 °C durante 18 h. A continuación, la reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, se diluyó con acetato de etilo, se filtró a través de celite y se concentró al vacío. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice para proporcionar 6-metoxi-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-ona (1,1 g) MS [M+H⁺]= 289,4

15 **Intermedio 10: Síntesis de 7-metoxi-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)quinolin-2-carbonitrilo**



20 **Paso 1:** 6-Cloro-7-metoxiquinolina

Una solución de ácido sulfúrico (35 ml) en agua (35 ml) se trató con ácido 3-nitrobenzenosulfónico (35,1 g, 159 mmol) y glicerol (80 ml, 1,1 mol) para obtener una suspensión gris espesa. La suspensión se calentó hasta 75 °C y se añadió 4-cloro-3-metoxianilina (25,0 g, 159 mmol). La mezcla se agitó a 140 °C durante 1 h. Se añadieron cantidades adicionales de agua (35 ml), ácido sulfúrico (35 ml) y glicerol (40 ml) y la reacción se agitó durante 2 h más a 140 °C. La solución se enfrió hasta temperatura ambiente, se vertió sobre hielo y se ajustó el pH hasta 13 mediante la adición de hidróxido de amonio concentrado. La mezcla se extrajo con EtOAc (3x) y los extractos se lavaron con salmuera, se secaron con Na₂SO₄ y se concentraron. Tras el procedimiento general para la purificación de quinolinas descrito por Leir, C. M. *J. Org. Chem.*, **1977**, *42*, 911, el residuo se disolvió en HCl 2 M (500 ml) y se añadió cloruro de zinc (43,2 g, 317 mmol), lo cual dio como resultado la formación inmediata de un precipitado. La mezcla se agitó durante 30 min. Los sólidos se aislaron mediante filtración, se lavaron con HCl 2 M frío, 2-propanol y a continuación agua. Los sólidos se añadieron a hidróxido de amonio concentrado (400 ml) y la mezcla se agitó durante 10 min. Se añadió EtOAc y la mezcla se agitó durante 5 min. La mezcla se extrajo con EtOAc (3x) y los extractos se lavaron con salmuera, se secaron con Na₂SO₄ y se concentraron para obtener un residuo de color marrón oscuro constituido por una mezcla de los dos posibles regioisómeros de la ciclación. La cromatografía en gel de sílice (gradiente de un 15-100% de EtOAc en DCM) proporcionó 6-cloro-7-metoxiquinolina (7,03 g) como un sólido beis. MS (M+1) = 194,1, ¹H RMN (400 MHz, Metanol-*d* 4) δ 8,78 (dd, *J*= 4,5, 1,6 Hz, 1H), 8,24 (dd, *J*= 8,4, 1,4 Hz, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,47 (s, 1H), 7,43 (dd, *J*= 8,3, 4,5 Hz, 1H), 4,06 (s, 3H).

40 **Paso 2:** 1-Óxido de 6-cloro-7-metoxiquinolina

En un matraz de fondo redondo de 100 ml, se disolvió 6-cloro-7-metoxiquinolina en DCM (25,8 ml) y se añadió MTO (0,051 g, 0,207 mmol). La mezcla de reacción se tapó y se ventiló con una aguja, a continuación se colocó en un baño de hielo para que se enfriara. Una vez enfriada, se añadió peróxido de hidrógeno (0,633 ml, 10,33 mmol) gota a gota. Cuando se completó la adición, la mezcla de reacción se dejó de refrigerar, se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó durante toda la noche (18 h). Se añadió MnO₂ (10 mg, 0,115 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 2 h más. La mezcla de reacción se filtró a través de celite, se lavó con DCM y a continuación se concentró al vacío para proporcionar 1-óxido de 6-cloro-7-metoxiquinolina (1,036 g) MS [M+H⁺] = 210,3.

50 **Paso 3:** 6-Cloro-7-metoxiquinolina-2-carbonitrilo

5 En un matraz de 50 ml que contenía acetonitrilo (6,0 ml), se introdujo 1-óxido de 6-cloro-7-metoxiquinolina (0,25 g, 1,19 mmol), TEA (0,33 ml, 2,39 mmol) y cianuro de trimetilsililo (0,48 ml, 3,58 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 80 °C durante 2 h, se enfrió hasta temperatura ambiente y se concentró al vacío. El residuo se basificó utilizando Na₂CO₃ saturado y el producto se extrajo con DCM. La fase orgánica se secó con MgSO₄, se filtró y se concentró al vacío para proporcionar 6-cloro-7-metoxiquinolín-2-carbonitrilo (0,20 g) MS [M+H]⁺ = 219,4.

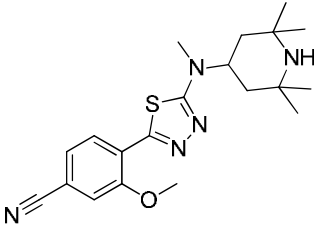
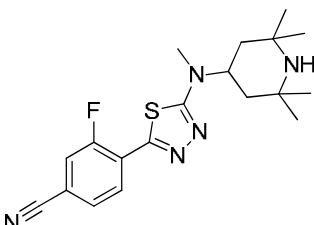
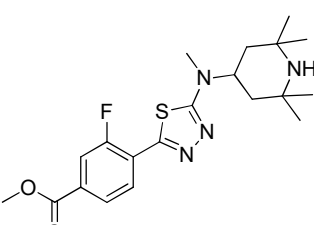
Paso 4: 7-Metoxi-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)quinolín-2-carbonitrilo

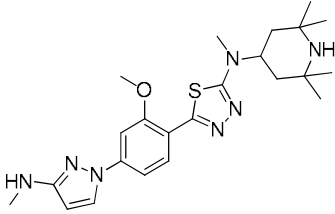
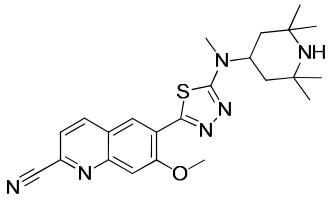
10 A un vial para microondas de 5 ml que contenía 1,4-dioxano (2,5 ml) se añadió 6-cloro-7-metoxiquinolín-2-carbonitrilo (0,11 g, 0,503 mmol), bis(pinacolato)diboro (0,26 g, 1,01 mmol) y acetato de potasio (0,30 g, 3,02 mmol). La suspensión se desgasificó con nitrógeno durante 5 min. Se añadió un aducto de PdCl₂(dppf) y diclorometano (0,04 g, 0,05 mmol) y la suspensión resultante se calentó a 100 °C durante 2 h. La reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, se diluyó con acetato de etilo, se filtró a través de celite y se concentró al vacío para proporcionar el producto crudo, 7-metoxi-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)quinolín-2-carbonitrilo MS [M+H]⁺ = 311,2.

15

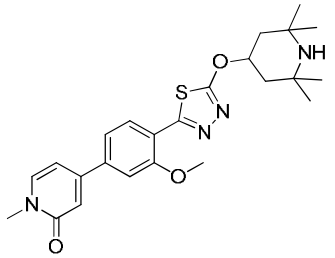
Síntesis de los Ejemplos

Empleando métodos similares a los descritos para la preparación del **Ejemplo 1**, utilizando los materiales de partida adecuados, se prepararon los siguientes compuestos:

Ejemplo	Compuesto	LCMS M+1, t _R , Método	¹ H RMN 400 MHz
Ejemplo de referencia 33	 <p>3-metoxi-4-(5-(metil(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)amino)-1,3,4-tiadiazol-2-il)benzonitrilo</p>	386,2, 0,49 min, D	(DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 8,27 (d, <i>J</i> =8,08 Hz, 1H), 7,73 (d, <i>J</i> =1,52 Hz, 1H), 7,54 (dd, <i>J</i> =8,34, 1,26 Hz, 1H), 4,35 - 4,45 (m, 1H), 4,01 (s, 3H), 3,00 (s, 3H), 1,61 (dd, <i>J</i> =11,87, 3,28 Hz, 2H), 1,42 (t, <i>J</i> =12,13 Hz, 2H), 1,28 (s a., 1H), 1,21 (s, 6H), 1,08 (s, 6H)
Ejemplo de referencia 34	 <p>3-fluoro-4-(5-(metil(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)amino)-1,3,4-tiadiazol-2-il)benzonitrilo</p>	374,2, 0,49 min, D	(DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 8,27 (t, <i>J</i> =7,58 Hz, 1H), 8,08 (dd, <i>J</i> =11,12, 1,01 Hz, 1H), 7,82 (dd, <i>J</i> =8,34, 1,26 Hz, 1H), 4,41 (s a., 1H), 3,04 (s, 3H), 1,59 - 1,70 (m, 2H), 1,50 (s a., 2H), 1,24 (s a., 6H), 1,12 (s a., 6H)
Ejemplo de referencia 35	 <p>3-(4-(5-(metil(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)amino)-1,3,4-tiadiazol-2-il)fenil)acetato</p>	407,2, 0,53 min, D	(DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 8,26 (t, <i>J</i> =7,83 Hz, 1H), 7,94-7,85 (m, 2H), 4,29 - 4,39 (m, 1H), 3,89 (s, 3H), 3,04 (s, 3H), 1,63 (dd, <i>J</i> =11,87, 3,28 Hz, 2H), 1,44 (t, <i>J</i> =12,13 Hz, 2H), 1,29 (s, 1H), 1,21 (s, 6H), 1,09 (s, 6H)

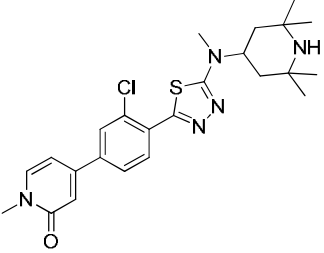
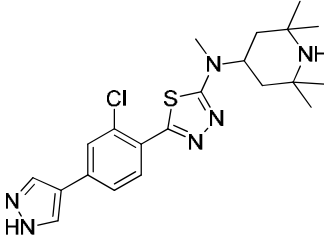
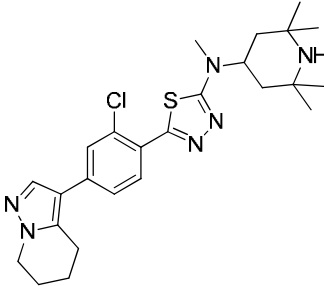
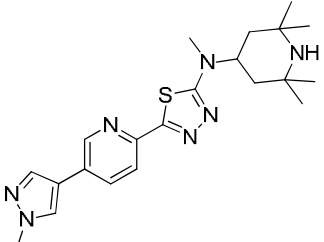
	3-Fluoro-4-(5-(metil(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)amino)-1,3,4-tiadiazol-2-il)benzoato de metilo		
36	 <p>5-(2-metoxi-4-(3-(metilamino)-1H-pirazol-1-il)fenil)-N-metil-N-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)-1,3,4-tiadiazol-2-amina</p>	456,3, 0,50 min, D	(DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 8,32 (d, <i>J</i> =2,53 Hz, 1H), 8,08 (d, <i>J</i> =8,59 Hz, 1H), 7,39-7,46 (m, 2H), 5,86 (d, <i>J</i> =2,53 Hz, 1H), 5,63-5,68 (m, 1H), 4,30 - 4,38 (m, 1H), 3,99 (s, 3H), 2,98 (s, 3H), 2,77 (d, <i>J</i> =5,56 Hz, 3H), 1,62 (d, <i>J</i> =10,61 Hz, 2H), 1,43 (t, <i>J</i> =11,12 Hz, 2H), 1,22 (s, 6H), 1,10 (s, 6H)
37	 <p>7-metoxi-6-(5-(metil(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)amino)-1,3,4-tiadiazol-2-il)quinolin-2-carbonitrilo</p>	437,2, 0,52 min, D	(Cloroformo- <i>d</i>) δ 8,84 (s, 1H), 8,28 (d, <i>J</i> = 8,3 Hz, 1H), 7,48 - 7,65 (m, 2H), 4,47 - 4,65 (m, 1H), 4,13 (s, 3H), 3,09 (s, 3H), 1,82 (dd, <i>J</i> = 12,2, 3,4 Hz, 2H), 1,32 - 1,45 (m, 8H), 1,20 (s, 6H)

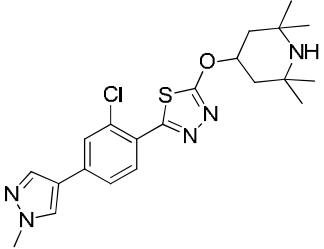
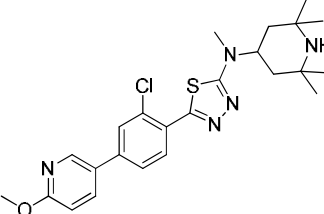
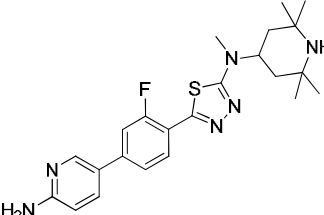
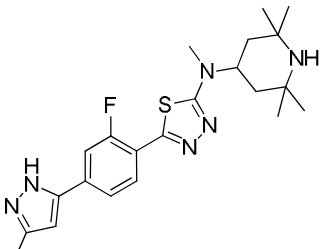
Empleando métodos similares a los descritos para la preparación del **Ejemplo 6**, utilizando los materiales de partida adecuados, se prepararon los siguientes compuestos:

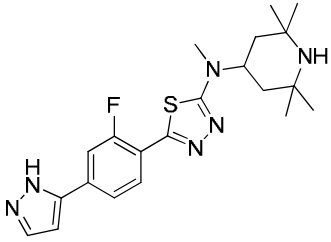
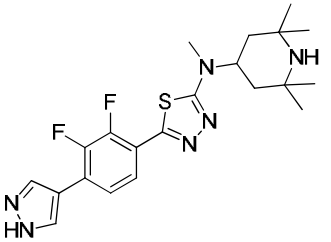
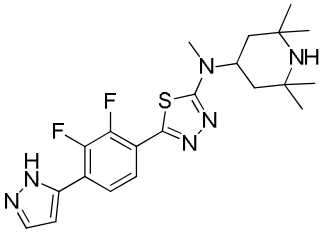
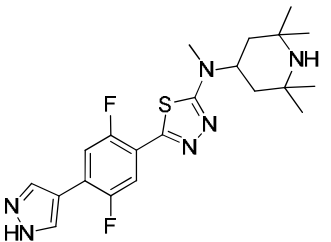
Ejemplo	Compuesto	LCMS M+1, t _R , Método	¹ H RMN 400 MHz
Ejemplo de referencia 38	 <p>4-(3-metoxi-4-(5-((2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)oxi)-1,3,4-tiadiazol-2-il)fenil)-1-metilpiridin-2(1H)-ona</p>	455,3, 0,48 min, D	(DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 8,24 (d, <i>J</i> =8,59 Hz, 1H), 7,82 (d, <i>J</i> =7,58 Hz, 1H), 7,47-7,54 (m, 2H), 6,85 (d, <i>J</i> =2,02 Hz, 1H), 6,68 (dd, <i>J</i> =7,07, 2,02 Hz, 1H), 5,37-5,45 (m, 1H), 4,08 (s, 3H), 3,47 (s, 3H), 2,15 (d, <i>J</i> =10,11 Hz, 2H), 1,31 (s a., 2H), 1,21 (s a., 6H), 1,12 (s a., 6H)

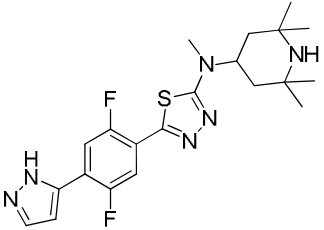
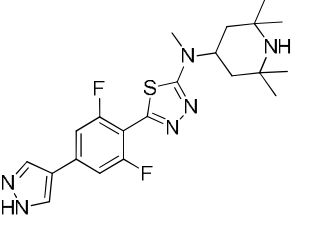
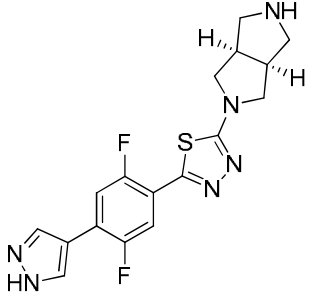
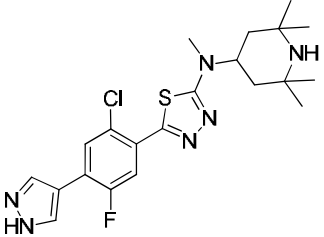
5

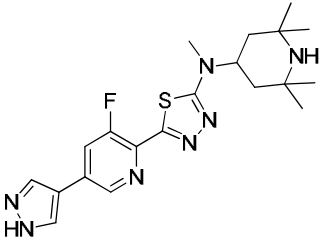
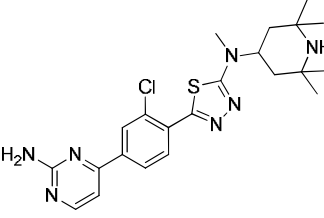
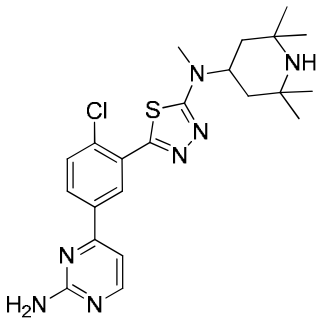
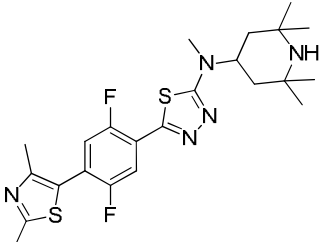
Empleando métodos similares a los descritos para la preparación del **Ejemplo 25**, utilizando los materiales de partida adecuados, se prepararon los siguientes compuestos:

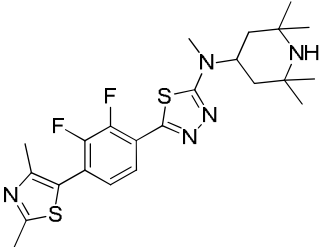
Ejemplo	Compuesto	LCMS M+1, t _R , Método	¹ H RMN 400 MHz
39	 <p data-bbox="411 745 802 857">4-(3-cloro-4-(5-(metil(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)amino)-1,3,4-tiadiazol-2-il)fenil)-1-metilpiridin-2(1H)-ona</p>	472,2 [M] ⁺ 0,48 min, D	(DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 8,13 (d, <i>J</i> =8,59 Hz, 1H), 7,98 (d, <i>J</i> =2,02 Hz, 1H), 7,80-7,86 (m, 2H), 6,81 (d, <i>J</i> =2,02 Hz, 1H), 6,66 (dd, <i>J</i> =7,33, 2,27 Hz, 1H), 4,42 (s a., 1H), 3,46 (s, 3H), 3,03 (s, 3H), 1,64 (s a., 2H), 1,45 (s a., 2H), 1,23 (s a., 7H), 1,11 (s a., 6H)
40	 <p data-bbox="411 1149 802 1234">5-(2-cloro-4-(1H-pirazol-4-il)fenil)-N-metil-N-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)-1,3,4-tiadiazol-2-amina</p>	431,2, 0,49 min, D	(DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 8,23 (s a., 2H), 7,99 (d, <i>J</i> =8,08 Hz, 1H), 7,90 (d, <i>J</i> =1,52 Hz, 1H), 7,67-7,78 (m, 1H), 4,29-4,44 (m, 1H), 3,01 (s, 3H), 1,62 (dd, <i>J</i> =12,13, 3,03 Hz, 2H), 1,43 (t, <i>J</i> =12,13 Hz, 2H), 1,21 (s, 6H), 1,09 (s, 6H)
Ejemplo de referencia 41	 <p data-bbox="411 1581 802 1715">5-(2-cloro-4-(4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]piridin-3-il)fenil)-N-metil-N-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)-1,3,4-tiadiazol-2-amina</p>	485,2 [M] ⁺ , 0,54 min, D	(DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 8,01 (d, <i>J</i> =8,08 Hz, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,66 (d, <i>J</i> =1,52 Hz, 1H), 7,56 (dd, <i>J</i> =8,34, 1,77 Hz, 1H), 4,31 - 4,44 (m, 1H), 4,11 (t, <i>J</i> =6,06 Hz, 2H), 2,94 -3,06 (m, 5H), 1,96-2,04 (m, 2H), 1,81-1,90 (m, 2H), 1,62 (dd, <i>J</i> =11,87, 3,28 Hz, 2H), 1,43 (t, <i>J</i> =12,38 Hz, 2H), 1,29 (s a., 1H), 1,21 (s, 6H), 1,09 (s, 6H)
42	 <p data-bbox="411 2018 783 2054">N-metil-5-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-il)fenil)-N-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)-1,3,4-tiadiazol-2-amina</p>	412,2, 0,46 min, D	(DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 9,03 (d, <i>J</i> =11,12 Hz, 1H), 8,85 (d, <i>J</i> =2,02 Hz, 1H), 8,33 (s, 1H), 8,07-8,13 (m, 1H), 7,93-8,07 (m, 3H), 4,44-4,55 (m, 1H), 3,90 (s, 3H), 3,07 (s, 3H), 1,87-2,02 (m, 4H), 1,50 (s, 6H), 1,45 (s, 6H)

	il)piridin-2-il)- <i>N</i> -(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)-1,3,4-tiadiazol-2-amina. Sal de tipo clorhidrato		
Ejemplo de referencia 43	 <p>2-(2-cloro-4-(1-metil-1<i>H</i>-pirazol-4-il)fenil)-5-((2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)oxi)-1,3,4-tiadiazol</p>	432,2, 0,54 min, A	(DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 8,35 (s, 1H), 8,02-8,07 (m, 2H), 7,90 (d, <i>J</i> =2,02 Hz, 1H), 7,70-7,74 (m, 1H), 5,42 (tt, <i>J</i> =11,31, 4,11 Hz, 1H), 3,88 (s, 3H), 2,16 (dd, <i>J</i> =11,62, 4,04 Hz, 2H), 1,42 (s a., 1H), 1,32 (t, <i>J</i> =11,62 Hz, 2H), 1,20 (s, 6H), 1,11 (s, 6H)
44	 <p>5-(2-cloro-4-(6-metoxipiridin-3-il)fenil)-<i>N</i>-metil-<i>N</i>-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)-1,3,4-tiadiazol-2-amina</p>	472,2 [M] ⁺ , 0,58 min, D	(DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 8,62 (d, <i>J</i> =2,02 Hz, 1H), 8,09-8,17 (m, 2H), 7,96 (d, <i>J</i> =1,52 Hz, 1H), 7,80 (dd, <i>J</i> =8,34, 1,77 Hz, 1H), 6,95 (d, <i>J</i> =8,59 Hz, 1H), 4,35-4,44 (m, 1H), 3,92 (s, 3H), 3,02 (s, 3H), 1,63 (dd, <i>J</i> =12,13, 3,03 Hz, 2H), 1,44 (t, <i>J</i> =12,38 Hz, 2H), 1,29 (s a., 1H), 1,21 (s, 6H), 1,09 (s, 6H)
45	 <p>5-(4-(6-aminopiridin-3-il)-2-fluorofenil)-<i>N</i>-metil-<i>N</i>-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)-1,3,4-tiadiazol-2-amina</p>	441,3, 0,40 min, D	(DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 8,39 (d, <i>J</i> =2,53 Hz, 1H), 8,07 (t, <i>J</i> =8,34 Hz, 1H), 7,82 (dd, <i>J</i> =8,59, 2,53 Hz, 1H), 7,57-7,69 (m, 2H), 6,53 (d, <i>J</i> =9,09 Hz, 1H), 6,26 (s, 2H), 4,30-4,39 (m, 1H), 3,01 (s, 3H), 1,63 (d, <i>J</i> =9,60 Hz, 2H), 1,44 (t, <i>J</i> =11,62 Hz, 2H), 1,29 (s a., 1H), 1,22 (s, 6H), 1,09 (s, 6H)
46	 <p>5-(2-fluoro-4-(3-metil-1<i>H</i>-pirazol-5-il)fenil)-<i>N</i>-metil-<i>N</i>-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)-1,3,4-tiadiazol-2-amina</p>	429,3, 0,52 min, D	(DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 12,77 (s a., 1H), 8,08 (t, <i>J</i> =8,08 Hz, 1H), 7,69-7,78 (m, 2H), 6,58 (s a., 1H), 4,29-4,39 (m, 1H), 3,02 (s, 3H), 2,28 (s, 3H), 1,63 (d, <i>J</i> =12,13 Hz, 2H), 1,45 (t, <i>J</i> =11,12 Hz, 2H), 1,29 (s a., 1H), 1,22 (s a., 6H), 1,10 (s a., 6H)

47	 <p>5-(2-fluoro-4-(1H-pirazol-5-il)fenil)- N-metil-N-(2,2,6,6- tetrametilpiperidin-4-il)-1,3,4- tiadiazol-2-amina</p>	415,2, 0,49 min, D	(DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 13,10 (s a., 1H), 8,11 (t, <i>J</i> =8,08 Hz, 1H), 7,74-7,89 (m, 3H), 6,88 (s, 1H), 4,34 (t, <i>J</i> =12,13 Hz, 1H), 3,02 (s, 3H), 1,63 (d, <i>J</i> =9,09 Hz, 2H), 1,39-1,51 (m, 2H), 1,29 (s a., 1H), 1,22 (s, 6H), 1,09 (s, 6H)
48	 <p>5-(2,3-difluoro-4-(1H-pirazol-4-il)fenil)-N-metil-N-(2,2,6,6- tetrametilpiperidin-4-il)-1,3,4- tiadiazol-2-amina</p>	433,3, 0,49 min, D	(DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 13,29 (s a., 1H), 8,26 (s a., 1H), 8,12 (s a., 1H), 7,84 (td, <i>J</i> =7,58, 1,52 Hz, 1H), 7,68-7,73 (m, 1H), 4,35 (tt, <i>J</i> =12,57, 3,35 Hz, 1H), 3,02 (s, 3H), 1,63 (dd, <i>J</i> =11,62, 3,03 Hz, 2H), 1,44 (t, <i>J</i> =12,13 Hz, 2H), 1,29 (s a., 1H), 1,21 (s, 6H), 1,09 (s, 6H)
49	 <p>5-(2,3-difluoro-4-(1H-pirazol-5-il)fenil)-N-metil-N-(2,2,6,6- tetrametilpiperidin-4-il)-1,3,4- tiadiazol-2-amina</p>	433,2, 0,52 min, D	(DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 13,32 (s a., 1H), 7,90 (d, <i>J</i> =3,54 Hz, 3H), 6,75 (s a., 1H), 4,30-4,39 (m, 1H), 3,03 (s, 3H), 1,63 (dd, <i>J</i> =11,87, 3,28 Hz, 2H), 1,45 (t, <i>J</i> =12,13 Hz, 2H), 1,29 (s a., 1H), 1,21 (s, 6H), 1,09 (s, 6H)
50	 <p>5-(2,5-difluoro-4-(1H-pirazol-4-il)fenil)-N-metil-N-(2,2,6,6- tetrametilpiperidin-4-il)-1,3,4- tiadiazol-2-amina</p>	433,3, 0,49 min, D	(DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 13,26 (s a., 1H), 8,20 (s a., 2H), 7,85-7,92 (m, 2H), 4,31-4,40 (m, 1H), 3,02 (s, 3H), 1,62 (dd, <i>J</i> =12,13, 3,03 Hz, 2H), 1,44 (t, <i>J</i> =12,13 Hz, 2H), 1,29 (s a., 1H), 1,21 (s, 6H), 1,09 (s, 6H)

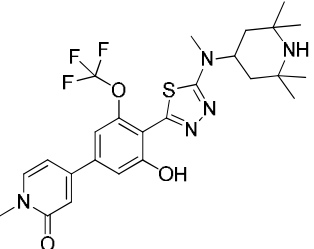
51	 <p>5-(2,5-difluoro-4-(1H-pirazol-5-yl)fenil)-N-metil-N-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)-1,3,4-tiadiazol-2-amina</p>	433,2, 0,52 min, D	(DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 13,32 (s a., 1H), 7,82-7,99 (m, 3H), 6,76 (s a., 1H), 4,31-4,39 (m, 1H), 3,03 (s, 3H), 1,63 (dd, <i>J</i> =11,62, 3,03 Hz, 2H), 1,40-1,49 (m, 2H), 1,29 (s a., 1H), 1,21 (s, 6H), 1,09 (s, 6H)
52	 <p>5-(2,6-difluoro-4-(1H-pirazol-4-il)fenil)-N-metil-N-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)-1,3,4-tiadiazol-2-amina</p>	433,3, 0,47 min, D	(DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 13,16 (s a., 1H), 8,29 (s a., 2H), 7,58-7,67 (m, 2H), 4,29-4,38 (m, 1H), 3,01 (s, 3H), 1,63 (dd, <i>J</i> =12,13, 3,03 Hz, 2H), 1,44 (t, <i>J</i> =12,13 Hz, 2H), 1,29 (s a., 1H), 1,20 (s, 6H), 1,09 (s, 6H)
53	 <p>2-(2,5-difluoro-4-(1H-pirazol-4-il)fenil)-5-((3aR,6aS)-hexahidropirrolo[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)-1,3,4-tiadiazol</p>	375,2, 0,43 min, D	(METANOL- <i>d</i> ₄) δ ppm 8,25 (s, 2H), 8,04 (dd, <i>J</i> =11,62, 6,06 Hz, 1H), 7,80 (dd, <i>J</i> =11,87, 6,32 Hz, 1H), 3,91 (dd, <i>J</i> =10,36, 7,33 Hz, 2H), 3,60 (dd, <i>J</i> =10,61, 3,03 Hz, 2H), 3,29-3,37 (m, 2H), 3,19-3,28 (m, 2H), 3,00 (dd, <i>J</i> =11,37, 2,78 Hz, 2H)
54	 <p>5-(2-cloro-5-fluoro-4-(1H-pirazol-4-il)fenil)-N-metil-N-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)-1,3,4-tiadiazol-2-amina</p>	449,1, 0,51 min, D	(DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 13,27 (s a., 1H), 8,22 (s a., 2H), 8,06 (d, <i>J</i> =7,07 Hz, 1H), 7,91 (d, <i>J</i> =11,62 Hz, 1H), 4,39 (t, <i>J</i> =11,62 Hz, 1H), 3,02 (s, 3H), 1,64 (d, <i>J</i> =10,11 Hz, 2H), 1,40-1,56 (m, 2H), 1,22 (s, 6H), 1,10 (s, 6H)

55	 <p>5-(3-fluoro-5-(1H-pirazol-4-il)piridin-2-il)-N-metil-N-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)-1,3,4-tiadiazol-2-amina</p>	416,2, 0,45 min, D	(DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 13,22 (s a., 1H), 8,80 (t, <i>J</i> =1,77 Hz, 1H), 8,32 (s a., 2H), 8,16 (dd, <i>J</i> =12,13, 1,52 Hz, 1H), 4,26-4,36 (m, 1H), 3,03 (s, 3H), 1,64 (dd, <i>J</i> =12,13, 3,03 Hz, 2H), 1,45 (t, <i>J</i> =12,13 Hz, 2H), 1,22 (s, 6H), 1,10 (s, 6H)
56	 <p>5-(4-(2-aminopirimidin-4-il)-2-clorofenil)-N-metil-N-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)-1,3,4-tiadiazol-2-amina</p>	458,2 [M] ⁺ , 0,51 min, D	(DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 8,37 (d, <i>J</i> =5,05 Hz, 1H), 8,32 (d, <i>J</i> =1,52 Hz, 1H), 8,13-8,20 (m, 2H), 7,25 (d, <i>J</i> =5,56 Hz, 1H), 6,80 (s, 2H), 4,34-4,43 (m, 1H), 3,03 (s, 3H), 1,61-1,68 (m, 2H), 1,45 (t, <i>J</i> =12,63 Hz, 2H), 1,22 (s, 6H), 1,10 (s, 6H)
57	 <p>5-(5-(2-aminopirimidin-4-il)-2-clorofenil)-N-metil-N-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)-1,3,4-tiadiazol-2-amina</p>	458,2 [M] ⁺ , 0,47 min, D	(DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 8,43 (d, <i>J</i> =1,52 Hz, 1H), 8,34 - 8,30 (m, 1H), 8,22 (d, <i>J</i> =6,06 Hz, 1H), 8,15 (d, <i>J</i> =8,08 Hz, 1H), 7,05 (s a., 2H), 6,42 (d, <i>J</i> =5,56 Hz, 1H), 4,30-4,42 (m, 1H), 3,03 (s, 3H), 1,64 (dd, <i>J</i> =12,13, 3,03 Hz, 2H), 1,45 (t, <i>J</i> =12,38 Hz, 2H), 1,22 (s, 6H), 1,10 (s, 6H)
58	 <p>5-(4-(2,4-dimetiltiazol-5-il)-2,5-difluorofenil)-N-metil-N-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)-1,3,4-tiadiazol-2-amina</p>	478,2, 0,57 min, D	(DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 7,98 (dd, <i>J</i> =10,61, 6,06 Hz, 1H), 7,62 (dd, <i>J</i> =11,12, 6,06 Hz, 1H), 4,33-4,45 (m, 1H), 3,03 (s, 3H), 2,66 (s, 3H), 2,33 (s, 3H), 1,63 (dd, <i>J</i> =12,13, 3,03 Hz, 2H), 1,44 (t, <i>J</i> =12,13 Hz, 2H), 1,30 (s a, 1H), 1,21 (s, 6H), 1,09 (s, 6H)

59	 <p>5-(4-(2,4-dimetiltiazol-5-il)-2,3-difluorofenil)-N-metil-N-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)-1,3,4-tiadiazol-2-amina</p>	478,2, 0,56 min, D	(METANOL- <i>d</i> ₄) δ ppm 7,88-8,06 (m, 1H), 7,27-7,45 (m, 1H), 4,47 (m, 1H), 3,11 (s, 3H), 2,72 (s, 3H), 2,32-2,42 (m, 3H), 1,79 (dd, <i>J</i> =12,63, 3,03 Hz, 2H), 1,58 (t, <i>J</i> =12,38 Hz, 2H), 1,35 (s, 6H), 1,24 (s, 6H)
----	--	--------------------	--

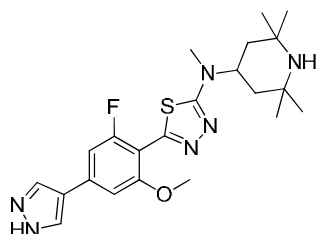
Empleando métodos similares a los descritos para la preparación del **Ejemplo 26**, utilizando los materiales de partida adecuados, se prepararon los siguientes compuestos:

5

Ejemplo	Compuesto	LCMS M+1, <i>t_R</i> , Método	¹ H RMN 400 MHz
60	 <p>4-(3-hidroxi-4-(5-(metil(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)amino)-1,3,4-tiadiazol-2-il)-5-(trifluorometoxi)fenil)-1-metilpiridin-2(1H)-ona</p>	538,3, 0,53 min, D	(CLOROFORMO- <i>d</i>) δ ppm 12,77 (s a., 1H), 7,30 (d, <i>J</i> =7,07 Hz, 1H), 7,15 (d, <i>J</i> =1,52 Hz, 1H), 6,98-7,02 (m, 1H), 6,74 (d, <i>J</i> =1,52 Hz, 1H), 6,33 (dd, <i>J</i> =7,07, 2,02 Hz, 1H), 4,31 (s a., 1H), 3,52 (s, 3H), 3,05 (s, 3H), 1,76 (dd, <i>J</i> =12,63, 3,03 Hz, 2H), 1,39 (s a., 3H), 1,28 (s, 6H), 1,16 (s a., 6H)

Ejemplo 61: Síntesis de 5-(2-fluoro-6-metoxi-4-(1H-pirazol-4-il)fenil)-N-metil-N-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)-1,3,4-tiadiazol-2-amina

10



Paso 1: 5-(2-Fluoro-6-metoxifenil)-1,3,4-tiadiazol-2-amina:

- 15 Una mezcla agitada del ácido 2-fluoro-6-metoxibenzoico (2 g, 11,76 mmol) e hidrazinocarbotoamida (1,607 g, 17,63 mmol) se enfrió en atmósfera de nitrógeno en un baño de hielo y se añadió POCl₃ (3,29 ml, 35,3 mmol) gota a gota. Al finalizar la adición, la mezcla de reacción se agitó a 78 °C durante 3 horas. La mezcla de reacción se enfrió en un baño de hielo y se desactivó mediante la adición de agua con hielo (~50 ml) para obtener una masa sólida/similar a

una goma. Este sólido se sonicó durante 1,5 horas y la suspensión resultante se diluyó con 50 ml más de agua, a continuación se suspendió a temperatura ambiente durante ~16 horas. El sólido se recolectó mediante una filtración al vacío, se lavó con agua, se suspendió de nuevo en NaHCO_{3(ac)} saturado (~100 ml) y se suspendió durante ~30 minutos. El sólido resultante se recolectó mediante una filtración al vacío, a continuación se lavó con agua para proporcionar el producto crudo como un sólido blanquecino. El material crudo se preabsorbió sobre gel de sílice y se purificó mediante cromatografía flash utilizando un cartucho de sílice de 120 g, con un gradiente de 0-10% de MeOH/DCM como eluyente, para proporcionar el compuesto del título como un sólido de color amarillo pálido (1,265 mg, 45% de rendimiento). LC-MS: t_R 0,77 min; MS m/z 226,1 [M+H]⁺ [Método A]. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 7,48 (td, *J*=8,34, 6,57 Hz, 1H), 7,29 (s, 2H), 7,02 (d, *J*=8,08 Hz, 1H), 6,91-6,99 (m, 1H), 3,85 (s, 3H).

Paso 2: 2-Bromo-5-(2-fluoro-6-metoxifenil)-1,3,4-tiadiazol:

Se añadió 5-(2-fluoro-6-metoxifenil)-1,3,4-tiadiazol-2-amina (1,265 g, 5,62 mmol), en porciones, a una solución agitada de CuBr₂ (1,505 g, 6,74 mmol) y *t*-BuNO₂ (0,992 ml, 8,42 mmol) en MeCN (16 ml) en atmósfera de nitrógeno y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante ~18 horas. La mezcla de reacción se desactivó mediante la adición de NH₄Cl_(ac) saturado (~40 ml) y se extrajo con EtOAc (100 ml). La fase orgánica se separó, se secó con MgSO₄ y se filtró. El filtrado se concentró al vacío para proporcionar el compuesto del título como un sólido marrón (1,401 g, 86% de rendimiento). LC-MS: t_R 1,15 min; MS m/z 289,0 [M]⁺; [Método A]. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 7,63 (td, *J*=8,46, 6,32 Hz, 1H), 7,15 (d, *J*=8,59 Hz, 1H), 7,03-7,10 (m, 1H), 3,96 (s, 3H).

Paso 3: 5-(2-Fluoro-6-metoxifenil)-*N*-metil-*N*-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)-1,3,4-tiadiazol-2-amina:

Una solución agitada de 2-bromo-5-(2-fluoro-6-metoxifenil)-1,3,4-tiadiazol (335 mg, 1,159 mmol) y *N*,2,2,6,6-pentametilpiperidin-4-amina (197 mg, 1,159 mmol) en NMP (2,5 ml) se calentó a 120 °C durante ~18 horas. La mezcla de reacción se diluyó con NaHCO_{3(ac)} saturado (30 ml) y agua (20 ml), y se extrajo con DCM (75 ml). La fase orgánica se separó, se secó con MgSO₄ y se filtró. El filtrado se concentró al vacío para proporcionar el producto crudo como un líquido/aceite marrón. El material crudo se purificó mediante HPLC preparativa dirigida por UV en condiciones ácidas (0,1% de TFA), llevando a cabo la recolección a 298 nm. Las fracciones que contenían el producto se combinaron y se introdujeron en un cartucho de SCX de 5 g (humedecido previamente con MeOH). El cartucho se lavó con MeOH (30 ml) y a continuación se purgó con NH₃ 7 M en MeOH (20 ml). El MeOH/NH₃ se eliminó al vacío para proporcionar el compuesto del título como un aceite naranja (121 mg, 28% de rendimiento). LC-MS: t_R 0,88 min; MS m/z 379,4 [M+H]⁺; [Método A]. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 7,49 (td, *J*=8,34, 6,57 Hz, 1H), 7,03 (d, *J*=8,59 Hz, 1H), 6,97 (t, *J*=9,09 Hz, 1H), 4,26 - 4,36 (m, 1H), 3,86 (s, 3H), 2,98 (s, 3H), 1,62 (dd, *J*=11,62, 2,53 Hz, 2H), 1,42 (t, *J*=12,13 Hz, 2H), 1,27 (0 (s, 6H),

Paso 4: 5-(4-Bromo-2-fluoro-6-metoxifenil)-*N*-metil-*N*-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)-1,3,4-tiadiazol-2-amina:

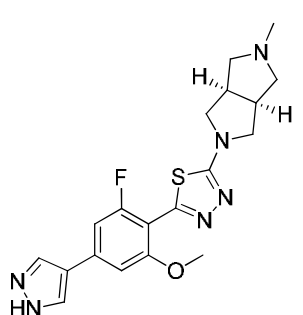
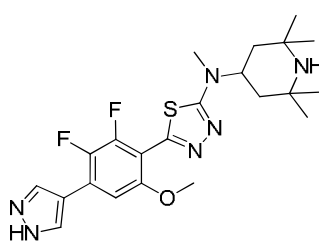
Se hizo burbujear nitrógeno a través de una solución agitada de 5-(2-fluoro-6-metoxifenil)-*N*-metil-*N*-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)-1,3,4-tiadiazol-2-amina (121 mg, 0,32 mmol) y 4,4,4',4',5,5,5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) (122 mg, 0,48 mmol) en dioxano (2,5 ml). Se añadió a esta solución dtbpy (9 mg, 0,032 mmol) e [Ir(COD)(OMe)]₂ (11 mg, 0,016 mmol). La solución resultante se desgasificó haciendo burbujear nitrógeno a través de ella durante 10 minutos más, a continuación se calentó a 90 °C durante ~16 horas. La mezcla de reacción se concentró al vacío y el residuo se arrastró con una mezcla 1:1 de MeOH:agua (4 ml). Se añadió CuBr₂ (168 mg, 0,754 mmol) y la suspensión resultante se calentó a 80 °C durante ~18 horas. La mezcla de reacción se diluyó con NH₄OH_(ac) al 28% (10 ml) y se extrajo con DCM (20 ml). La fase orgánica se separó y se concentró al vacío para proporcionar el producto crudo como un aceite de color marrón oscuro. El material crudo se purificó mediante HPLC preparativa dirigida por UV en condiciones ácidas (0,1% de ácido fórmico), llevando a cabo la recolección a 314 nm. Las fracciones que contenían el producto se combinaron y se introdujeron en un cartucho de SCX de 2 g (humedecido previamente con MeOH). El cartucho se lavó con MeOH (~15 ml) y a continuación se purgó con NH₃ 7 M en MeOH (10 ml). El MeOH/NH₃ se eliminó al vacío para proporcionar un sólido vítreo/aceite de color marrón claro como una mezcla cruda que contenía el compuesto del título, que se utilizó sin purificación adicional. LC-MS: t_R 1,04 min; MS m/z 459,3 [M+2H]⁺ [Método A].

Paso 5: 5-(2-Fluoro-6-metoxi-4-(1*H*-pirazol-4-il)fenil)-*N*-metil-*N*-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)-1,3,4-tiadiazol-2-amina:

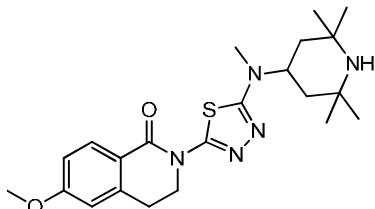
Se añadió Pd(Ph₃P)₄ (11 mg, 0,009 mmol) a una suspensión agitada de 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1*H*-pirazol (55 mg, 0,282 mmol) y 5-(4-bromo-2-fluoro-6-metoxifenil)-*N*-metil-*N*-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)-1,3,4-tiadiazol-2-amina (86 mg, 0,188 mmol) en dioxano (1,5 ml), a continuación se añadió una solución de NaHCO₃ (60 mg, 0,564 mmol) en agua (0,375 ml). La mezcla de reacción se purgó con nitrógeno, se selló y se calentó a 120 °C con irradiación de microondas durante 1 hora. La mezcla de reacción se diluyó con DCM (20 ml) y se lavó con NaHCO_{3(ac)} saturado (10 ml). La fase orgánica se separó y se añadió SiliaMetS-DMT (0,61 mmol/g, 145 mg, 0,09 mmol). La suspensión resultante se agitó a temperatura ambiente durante ~2 horas y a continuación se filtró. El filtrado se concentró al vacío para proporcionar el producto crudo como un aceite de color marrón claro. El material crudo se purificó mediante HPLC preparativa dirigida por UV en condiciones básicas (NH₄OH modificado), llevando a cabo la

recolección a 328 nm para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (26 mg, 32% de rendimiento). LC-MS: t_R 0,76 min; MS m/z 445,5 $[M+H]^+$ [Método A]. 1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 13,09 (s a., 1H), 8,26 (s a., 2H), 7,23-7,31 (m, 2H), 4,27-4,37 (m, 1H), 3,93 (s, 3H), 2,98 (s, 3H), 1,62 (dd, $J=11,87, 3,28$ Hz, 2H), 1,42 (t, $J=12,13$ Hz, 2H), 1,20 (s, 6H), 1,09 (s, 6H).

- 5 Empleando métodos similares a los descritos para la preparación del **Ejemplo 61**, utilizando los materiales de partida adecuados, se prepararon los siguientes compuestos:

Ejemplo	Compuesto	LCMS M+1, t_R , Método	1H RMN 400 MHz
62	 <p>2-(2-fluoro-6-metoxi-4-(1<i>H</i>-pirazol-4-il)fenil)-5-((3<i>aR</i>,6<i>aS</i>)-5-metilhexahidropirrolo[3,4-<i>c</i>]pirrol-2(1<i>H</i>)-il)-1,3,4-tiadiazol</p>	401,1, 0,40 min, D	(CLOROFORMO- d) δ ppm 7,87 (s, 2H), 6,96 (d, $J=10,61$ Hz, 1H), 6,85 (s, 1H), 3,94 (s, 3H), 3,77 (dd, $J=10,11, 7,58$ Hz, 2H), 3,51 (dd, $J=10,61, 3,03$ Hz, 2H), 3,08 (s a., 2H), 2,67- 2,78 (m, 2H), 2,63 (dd, $J=9,09, 2,53$ Hz, 2H), 2,40 (s, 3H)
63	 <p>5-(2,3-difluoro-6-metoxi-4-(1<i>H</i>-pirazol-4-il)fenil)-<i>N</i>-metil-<i>N</i>-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)-1,3,4-tiadiazol-2-amina</p>	463,2, 0,50 min, D	(DMSO- d_6) δ 13,30 (s, 1H), 8,24 (s, 2H), 7,29 (dd, $J = 5,7, 2,0$ Hz, 1H), 4,35 (tt, $J = 12,5, 3,6$ Hz, 1H), 3,95 (s, 3H), 3,00 (s, 3H), 1,63 (dd, $J = 11,9, 3,5$ Hz, 2H), 1,44 (t, $J = 12,1$ Hz, 2H), 1,21 (s, 6H), 1,09 (s, 6H)

- 10 **Ejemplo de referencia 64: Síntesis de 6-metoxi-2-(5-(metil(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)amino)-1,3,4-tiadiazol-2-il)-3,4-dihidroisoquinolin-1(2*H*)-ona**

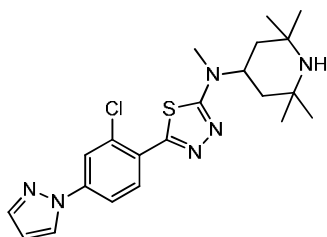


- 15 **Paso 1:** 6-Metoxi-2-(5-(metil(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)amino)-1,3,4-tiadiazol-2-il)-3,4-dihidroisoquinolin-1(2*H*)-ona:

A una suspensión agitada de 6-metoxi-3,4-dihidroisoquinolin-1(2*H*)-ona (50 mg, 0,282 mmol) y 5-bromo-*N*-metil-*N*-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)-1,3,4-tiadiazol-2-amina (**Intermedio 4**) (132 mg, 0,395 mmol) en DMF (0,7 ml) en

atmósfera de nitrógeno se añadió K_2CO_3 (78 mg, 0,564 mmol) seguido de CuI (32 mg, 0,169 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 150 °C durante ~18 horas. Se añadieron 1.4 eq más de 5-bromo-*N*-metil-*N*-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)-1,3,4-tiadiazol-2-amina (132 mg, 0,395 mmol) y 0.6 eq más de CuI (32 mg, 0,169 mmol) y se siguió agitando a 150 °C durante 48 horas más. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (10 ml) y se filtró a través de celite. El filtrado se concentró al vacío para proporcionar el producto crudo como un aceite de color marrón oscuro. El material crudo se purificó mediante HPLC preparativa dirigida por UV en condiciones ácidas (ácido fórmico modificado), llevando a cabo la recolección a 312 nm. Las fracciones que contenían el producto se combinaron y se introdujeron en un cartucho de SCX de 2 g (humedecido previamente con MeOH). El cartucho se lavó con MeOH (~20 ml) y a continuación se purgó con un 10% de DCM en $[NH_3$ 7 M en MeOH] (12 ml). El DCM/MeOH/ NH_3 se eliminó al vacío para proporcionar el compuesto del título como un sólido vítreo de color marrón/amarillo pálido (28 mg, 23% de rendimiento). LC-MS: t_R 0,91 min; MS m/z 430,5 $[M+H]^+$ [Método A]. 1H RMN (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ ppm 7,88-7,97 (m, 1H), 6,96-7,03 (m, 2H), 4,35 (t, $J=6,57$ Hz, 2H), 4,16 (tt, $J=12,19, 3,22$ Hz, 1H), 3,85 (s, 3H), 3,14 (t, $J=6,57$ Hz, 2H), 2,91 (s, 3H), 1,58 (dd, $J=12,13, 3,03$ Hz, 2H), 1,42 (t, $J=11,87$ Hz, 2H), 1,20 (s, 6H), 1,09 (s, 6H).

15 **Ejemplo 65: Síntesis de 5-(2-cloro-4-(1*H*-pirazol-1-il)fenil)-*N*-metil-*N*-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)-1,3,4-tiadiazol-2-amina**



20 **Paso 1:** 5-(2-Cloro-4-fluorofenil)-*N*-metil-*N*-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)-1,3,4-tiadiazol-2-amina:

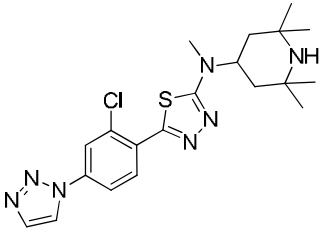
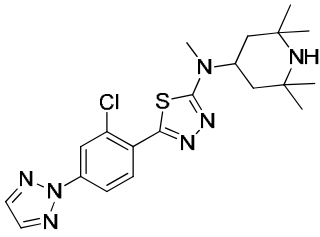
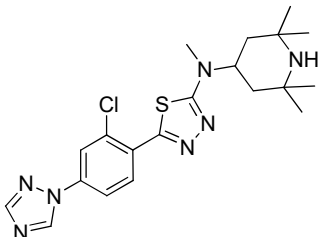
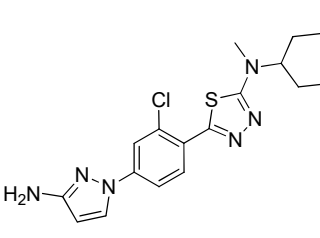
A una suspensión agitada del ácido (2-cloro-4-fluorofenil)borónico (251 mg, 1,44 mmol) y 5-bromo-*N*-metil-*N*-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)-1,3,4-tiadiazol-2-amina (**Intermedio 4**) (400 mg, 1,2 mmol) en dioxano (10 ml) en atmósfera de nitrógeno se añadió $Pd(PPh_3)_4$ (69 mg, 0,06 mmol) seguido de una solución de Na_2CO_3 (382 mg, 3,6 mmol) en agua (2,5 ml). La mezcla de reacción se selló y se calentó a 120 °C con irradiación de microondas durante 1 hora. La mezcla de reacción se diluyó con DCM (100 ml) y se lavó con $NaHCO_3(ac)$ saturado (40 ml). La fase orgánica se separó, se secó con $MgSO_4$ y se filtró. El filtrado se diluyó con MeOH (10 ml) y se añadió SiliaMetS-DMT (0,61 mmol/g, 0,984 mg, 0,6 mmol). La suspensión resultante se agitó a temperatura ambiente durante ~18 horas y a continuación se filtró. El filtrado se concentró al vacío para proporcionar el producto crudo como un aceite de color amarillo/naranja. El material crudo se purificó mediante cromatografía flash utilizando un cartucho de sílice de 24 g con un gradiente de un 2-10% de $[NH_3$ 2 M en MeOH]/DCM para proporcionar el compuesto del título como un sólido de color amarillo pálido (312 mg, 68% de rendimiento). LC-MS: t_R 0,97 min; MS m/z 383,4 $[M+H]^+$ [Método A]. 1H RMN (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ ppm 8,03 (dd, $J=8,84, 6,32$ Hz, 1H), 7,65 (dd, $J=9,09, 2,53$ Hz, 1H), 7,36-7,43 (m, 1H), 4,34 (tt, $J=12,38, 3,28$ Hz, 1H), 3,00 (s, 3H), 1,62 (dd, $J=12,13, 3,03$ Hz, 2H), 1,43 (t, $J=12,38$ Hz, 2H), 1,28 (s a., 1H), 1,20 (s, 6H), 1,08 (s, 6H).

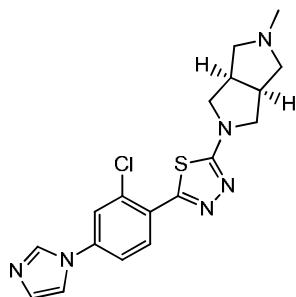
Paso 2: 5-(2-Cloro-4-(1*H*-pirazol-1-il)fenil)-*N*-metil-*N*-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)-1,3,4-tiadiazol-2-amina:

Se añadió Cs_2CO_3 (128 mg, 0,392 mmol) a una solución agitada de 5-(2-cloro-4-fluorofenil)-*N*-metil-*N*-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)-1,3,4-tiadiazol-2-amina (50 mg, 0,131 mmol) y 1*H*-pirazol (13 mg, 0,196 mmol) en DMF (1,3 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 días, a continuación se calentó hasta 60 °C y se agitó durante 18 horas más. La mezcla de reacción se diluyó con DCM (10 ml), se filtró a través de celite y se eliminó el DCM al vacío para proporcionar el producto crudo como un líquido de color marrón pálido. El material crudo se purificó mediante HPLC preparativa dirigida por UV en condiciones ácidas (ácido fórmico modificado), llevando a cabo la recolección a 324 nm. Las fracciones que contenían el producto se combinaron y se introdujeron en un cartucho de SCX de 1 g (humedecido previamente con MeOH). El cartucho se lavó con MeOH (10 ml) y a continuación se purgó con un 10% de DCM en $[NH_3$ 7 M en MeOH] (10 ml). El DCM/MeOH/ NH_3 se eliminó al vacío para proporcionar el compuesto del título como un sólido vítreo transparente (37 mg, 66% de rendimiento). LC-MS: t_R 0,97 min; MS m/z 431,5 $[M+H]^+$ [Método A]. 1H RMN (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ ppm 8,67 (d, $J=2,53$ Hz, 1H), 8,14 (dd, $J=5,56, 3,03$ Hz, 2H), 7,97-8,02 (m, 1H), 7,83 (d, $J=1,52$ Hz, 1H), 6,64 - 6,60 (m, 1H), 4,37 (tt, $J=12,25, 3,16$ Hz, 1H), 3,02 (s, 3H), 1,63 (dd, $J=12,13, 3,03$ Hz, 2H), 1,45 (t, $J=12,13$ Hz, 2H), 1,21 (s, 6H), 1,09 (s, 6H).

Empleando métodos similares a los descritos para la preparación del **Ejemplo 65**, utilizando los materiales de partida adecuados, se prepararon los siguientes compuestos:

55

Ejemplo	Compuesto	LCMS M+1, t _R , Método	¹ H RMN 400 MHz
66	 <p>5-(2-cloro-4-(1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil)-N-metil-N-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)-1,3,4-tiadiazol-2-amina</p>	432,2, 0,50 min, D	(DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 8,99 (d, <i>J</i> =1,52 Hz, 1H), 8,24- 8,28 (m, 2H), 8,08-8,11 (m, 1H), 8,04 (d, <i>J</i> =1,52 Hz, 1H), 4,38 (tt, <i>J</i> =12,44, 2,97 Hz, 1H), 3,03 (s, 3H), 1,64 (dd, <i>J</i> =11,87, 3,28 Hz, 2H), 1,45 (t, <i>J</i> =12,38 Hz, 2H), 1,29 (s a., 1H), 1,21 (s, 6H), 1,09 (s, 6H)
67	 <p>5-(2-cloro-4-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil)-N-metil-N-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)-1,3,4-tiadiazol-2-amina</p>	432,2, 0,58 min, D	(DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 8,22-8,27 (m, 3H), 8,20 (d, <i>J</i> =2,53 Hz, 1H), 8,13 (dd, <i>J</i> =8,59, 2,02 Hz, 1H), 4,37 (tt, <i>J</i> =12,44, 2,97 Hz, 1H), 3,03 (s, 3H), 1,64 (dd, <i>J</i> =12,13, 3,03 Hz, 2H), 1,44 (t, <i>J</i> =12,13 Hz, 2H), 1,29 (s a., 1H), 1,21 (s, 6H), 1,09 (s, 6H)
68	 <p>5-(2-cloro-4-(1H-1,2,4-triazol-1-il)fenil)-N-metil-N-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)-1,3,4-tiadiazol-2-amina</p>	432,2, 0,51 min, D	(DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 9,45 (s, 1H), 8,32 (s, 1H), 8,19-8,24 (m, 2H), 8,03-7,98 (m, 1H), 4,38 (tt, <i>J</i> =12,25, 3,41 Hz, 1H), 3,02 (s, 3H), 1,63 (dd, <i>J</i> =12,13, 3,54 Hz, 2H), 1,44 (t, <i>J</i> =12,13 Hz, 2H), 1,30 (s a., 1H), 1,21 (s, 6H), 1,09 (s, 6H)
69	 <p>5-(4-(3-amino-1H-pirazol-1-il)-2-clorofenil)-N-metil-N-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)-1,3,4-tiadiazol-2-amina</p>	446,2 [M] ⁺ , 0,50 min, D	(DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 8,29 (d, <i>J</i> =3,03 Hz, 1H), 8,01 (d, <i>J</i> =8,59 Hz, 1H), 7,87 (d, <i>J</i> =2,53 Hz, 1H), 7,71-7,77 (m, 1H), 5,83 (d, <i>J</i> =2,53 Hz, 1H), 5,29 (s, 2H), 4,29-4,38 (m, 1H), 3,00 (s, 3H), 1,62 (dd, <i>J</i> =11,87, 3,28 Hz, 2H), 1,43 (t, <i>J</i> =12,38 Hz, 2H), 1,28 (s, 1H), 1,20 (s, 6H), 1,09 (s, 6H)

Ejemplo 70: Síntesis de 2-(2-cloro-4-(1H-imidazol-1-il)fenil)-5-((3aR,6aS)-5-metilhexahidropirrololo[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)-1,3,4-tiadiazol

5

Paso 1: 5-(2-Cloro-4-yodofenil)-1,3,4-tiadiazol-2-amina:

Una mezcla agitada del ácido 2-cloro-4-yodobenzoico (2 g, 7,08 mmol) e hidrazinocarbotoamida (0,968 g, 10,62 mmol) se enfrió en atmósfera de nitrógeno en un baño de hielo. Se añadió POCl₃ (1,98 ml, 21,24 mmol) gota a gota y la mezcla de reacción se calentó a 78 °C durante 3 horas. La mezcla de reacción se enfrió en un baño de hielo antes de desactivarla mediante la adición de agua con hielo (50 ml). El sólido/masa húmeda resultante se sonicó durante 1 hora para obtener una suspensión de agitación libre. Se dejó suspender este material a temperatura ambiente durante ~18 horas, a continuación se filtró al vacío y se lavó con agua para proporcionar el producto crudo como un sólido de color naranja/amarillo pálido. El sólido se suspendió de nuevo en NaHCO_{3(ac)} saturado (50 ml), se suspendió a temperatura ambiente durante 2 horas, a continuación se recolectó mediante una filtración al vacío para proporcionar el compuesto del título como un sólido de color amarillo pálido (2,05 g, 86% de rendimiento). LC-MS: t_R 1,20 min; MS m/z 337,8 [M]⁺ [Método A]. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8,01 (d, *J*=1,52 Hz, 1H), 7,76-7,82 (m, 2H), 7,50 (s, 2H).

Paso 2: 2-Bromo-5-(2-cloro-4-yodofenil)-1,3,4-tiadiazol:

Se añadió 5-(2-cloro-4-yodofenil)-1,3,4-tiadiazol-2-amina (2,05 g, 6,07 mmol) en porciones a una solución agitada de CuBr₂ (1,628 g, 7,92 mmol) y *t*-BuNO₂ (1,07 ml, 9,11 mmol) en MeCN (15 ml) en atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla de reacción se desactivó mediante la adición de NH₄Cl_(ac) saturado (75 ml) y se extrajo con EtOAc (100 ml x2). Las fases orgánicas combinadas se concentraron al vacío para proporcionar el producto crudo como un sólido de color marrón pálido. El material crudo se preabsorbió sobre gel de sílice y se purificó mediante cromatografía flash utilizando un cartucho de sílice de 120 g con un gradiente de un 0-20% de EtOAc/heptano para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanquecino (1,795 g, 73% de rendimiento). MS m/z 402,6 [M+H]⁺ ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8,15-8,19 (m, 1H), 7,91-7,97 (m, 2H).

Paso 3: 2-(2-Cloro-4-yodofenil)-5-((3aR,6aS)-5-metilhexahidropirrololo[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)-1,3,4-tiadiazol:

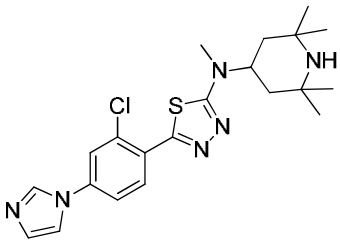
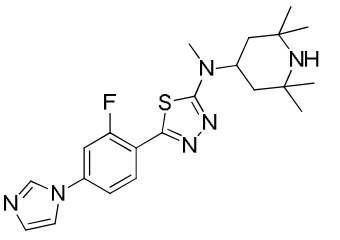
Una solución agitada de 2-bromo-5-(2-cloro-4-yodofenil)-1,3,4-tiadiazol (600 mg, 1,49 mmol) y (3aR,6aS)-2-metiloctahidropirrololo[3,4-c]pirrol (377 mg, 2,99 mmol) en NMP (4 ml) se calentó a 120 °C durante ~18 horas. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y a continuación se añadió NaHCO_{3(ac)} saturado (30 ml). Se dejó suspender la suspensión resultante durante 1 hora antes de filtrarla al vacío para proporcionar el compuesto del título como un sólido de color marrón pálido, el cual se utilizó en el siguiente paso sin purificación adicional. LC-MS: t_R 1,06 min; MS m/z 446,8 [M]⁺ ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8,03 (s, 1H), 7,77-7,86 (m, 2H), 3,71 (t, *J*=8,84 Hz, 2H), 3,36 (s a., 2H), 2,97 (s a., 2H), 2,40-2,54 (m, 4H), 2,22 (s, 3H).

Paso 4: 2-(2-Cloro-4-(1H-imidazol-1-il)fenil)-5-((3aR,6aS)-5-metilhexahidropirrololo[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)-1,3,4-tiadiazol:

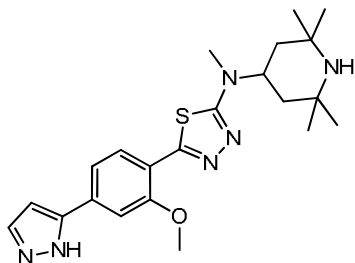
Se añadió DMF (0,75 ml) a un matraz purgado con nitrógeno que contenía yoduro de cobre (I) (13 mg, 0,067 mmol), 2-(2-piridil)bencimidazol (13 mg, 0,067 mmol) y carbonato de cesio (273 mg, 0,839 mmol). La suspensión resultante se calentó a 60 °C durante 1 hora. Se añadió 1H-imidazol (23 mg, 0,336 mmol) y 2-(2-cloro-4-yodofenil)-5-((3aR,6aS)-5-metilhexahidropirrololo[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)-1,3,4-tiadiazol (150 mg, 0,336 mmol) y la mezcla se calentó a 90 °C durante ~18 horas. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (30 ml) y se filtró a través de celite. El filtrado se concentró al vacío para obtener un aceite verde. El material crudo se arrastró con MeOH (30 ml) y se añadió SiliaMetS-DMT (0,61 mmol/g, 1,098 g, 0,67 mmol). La suspensión resultante se agitó a temperatura ambiente durante 72 horas, a continuación se eliminó el SiliaMetS-DMT mediante una filtración al vacío y el filtrado se concentró al vacío para proporcionar el producto crudo como un aceite amarillo. El material crudo se purificó mediante HPLC preparativa dirigida por la masa en condiciones ácidas (TFA modificado). Las fracciones que contenían el producto se combinaron, se introdujeron en un cartucho de SCX de 1 g (humedecido previamente con MeOH) y el cartucho se lavó con MeOH (10 ml) y a continuación se purgó con NH₃ 7 M en MeOH (10 ml). El MeOH/NH₃ se eliminó al vacío para proporcionar

el compuesto del título como un sólido blanco (22 mg, 17% de rendimiento). LC-MS: t_R 0,52 min; MS m/z 387,0 $[M+H]^+$ [Método D]. 1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 8,44 (s, 1H), 8,15 (d, $J=8,59$ Hz, 1H), 8,06 (d, $J=2,02$ Hz, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,83 (dd, $J=8,59, 2,53$ Hz, 1H), 7,15 (s, 1H), 3,72 (dd, $J=10,36, 8,34$ Hz, 2H), 3,37 (dd, $J=10,36, 2,78$ Hz, 2H), 3,00 (s a., 2H), 2,56 (s a., 4H), 2,26 (s, 3H).

5 Empleando métodos similares a los descritos para la preparación del **Ejemplo 70**, utilizando los materiales de partida adecuados, se prepararon los siguientes compuestos:

Ejemplo	Compuesto	LCMS M+1, t_R , Método	1H RMN 400 MHz
71	 <p>5-(2-cloro-4-(1H-imidazol-1-il)fenil)-N-metil-N-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)-1,3,4-tiadiazol-2-amina</p>	431,1, 0,41 min, D	(DMSO- d_6) δ ppm 8,44 (s, 1H), 8,13 (d, $J=8,59$ Hz, 1H), 8,06 (d, $J=2,02$ Hz, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,83 (dd, $J=8,59, 2,02$ Hz, 1H), 7,15 (s, 1H), 4,34-4,43 (m, 1H), 3,02 (s, 3H), 1,63 (dd, $J=12,13, 3,03$ Hz, 2H), 1,44 (t, $J=12,13$ Hz, 2H), 1,21 (s, 6H), 1,09 (s, 6H)
72	 <p>5-(2-fluoro-4-(1H-imidazol-1-il)fenil)-N-metil-N-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)-1,3,4-tiadiazol-2-amina</p>	415,2, 0,40 min, D	(DMSO- d_6) δ ppm 8,44 (s, 1H), 8,18 (t, $J=8,59$ Hz, 1H), 7,88-7,96 (m, 2H), 7,72 (dd, $J=8,59, 2,02$ Hz, 1H), 7,15 (s, 1H), 4,32-4,41 (m, 1H), 3,02 (s, 3H), 1,63 (dd, $J=12,13, 3,03$ Hz, 2H), 1,44 (t, $J=12,13$ Hz, 2H), 1,21 (s, 6H), 1,09 (s, 6H)

10 **Ejemplo 73: Síntesis de 5-(2-metoxi-4-(1H-pirazol-5-il)fenil)-N-metil-N-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)-1,3,4-tiadiazol-2-amina:**



15 **Paso 1:** 5-(4-Cloro-2-metoxifenil)-N-metil-N-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)-1,3,4-tiadiazol-2-amina:

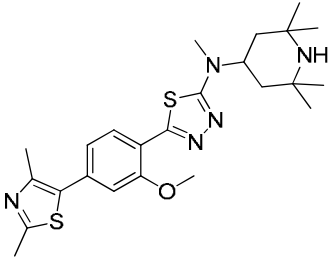
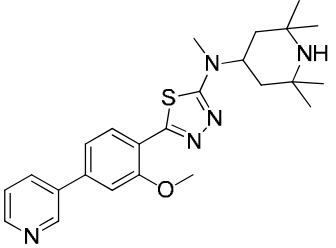
20 Se hizo burbujear nitrógeno a través de una solución agitada de 5-bromo-N-metil-N-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)-1,3,4-tiadiazol-2-amina [Intermedio 4] (1 g, 3,00 mmol) y ácido (4-cloro-2-metoxifenil)borónico (0,615 g, 3,30 mmol) en dioxano (20 ml). Se añadió a esta mezcla Pd(PPh₃)₄ (0,173 g, 0,150 mmol) seguido de una solución de Na₂CO₃ (0,954 g, 9,00 mmol) en agua (5 ml). La reacción se calentó a 80 °C durante 18 horas. La mezcla de reacción se enfrió hasta

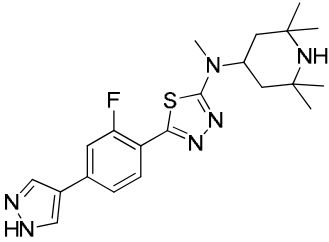
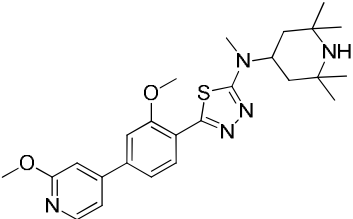
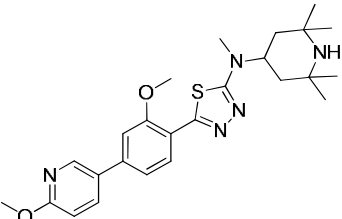
TA, se diluyó con EtOAc (150 ml) y se lavó con agua (100 ml). La fase orgánica se separó, se secó con MgSO_4 y se filtró. El filtrado se concentró al vacío para proporcionar el producto crudo como un aceite de color marrón/rojo oscuro que solidificó al dejarlo reposar. El material crudo se purificó mediante cromatografía flash utilizando un cartucho de sílice de 80 g con un gradiente de $[\text{NH}_3 \text{ 2 M en MeOH}]/\text{DCM}$ para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanquecino (1,051 mg, 89% de rendimiento). LC-MS: t_R 1,04 min; MS m/z 395,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$ [Método A]. $^1\text{H RMN}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ ppm 8,09 (d, $J=8,59$ Hz, 1H), 7,32 (d, $J=2,02$ Hz, 1H), 7,15 (dd, $J=8,59, 2,02$ Hz, 1H), 4,35 (tt, $J=12,38, 3,54$ Hz, 1H), 3,97 (s, 3H), 2,98 (s, 3H), 1,60 (dd, $J=11,87, 3,28$ Hz, 2H), 1,41 (t, $J=12,13$ Hz, 2H), 1,27 (s, 1H), 1,21 (s, 6H), 1,08 (s, 6H).

10 **Paso 2:** 5-(2-Metoxi-4-(1H-pirazol-5-il)fenil)-N-metil-N-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)-1,3,4-tiadiazol-2-amina:

A una suspensión agitada del ácido (1H-pirazol-5-il)borónico (14 mg, 0,139 mmol) y 5-(4-cloro-2-metoxifenil)-N-metil-N-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)-1,3,4-tiadiazol-2-amina (50 mg, 0,127 mmol) en dioxano (1 ml) se añadió $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (7 mg, 0,006 mmol) seguido de una solución de Na_2CO_3 (40 mg, 0,380 mmol) en agua (0,25 ml). La mezcla de reacción se purgó con nitrógeno, se selló y se calentó a 120 °C con irradiación de microondas durante 30 minutos, a continuación de nuevo a 145 °C. Se añadió más catalizador y boronato, y la mezcla se calentó durante 30 minutos más con irradiación de microondas a una temperatura incrementada de 160 °C. La mezcla de reacción se diluyó con DCM (20 ml), se lavó con $\text{NaHCO}_3(\text{ac})$ saturado (10 ml) y la fase orgánica se separó y se concentró al vacío para proporcionar el producto crudo como un residuo oleoso. El material crudo se purificó mediante HPLC preparativa dirigida por la masa en condiciones básicas (NH_4OH modificado) para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (12,5 mg, 23% de rendimiento). LC-MS: t_R 0,81 min; MS m/z 427,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$ [Método A]. $^1\text{H RMN}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ ppm 12,99 (s a., 1H), 8,12 (d, $J=8,08$ Hz, 1H), 7,82 (s a., 1H), 7,60 (s, 1H), 7,54 (d, $J=6,06$ Hz, 1H), 6,84 (d, $J=2,02$ Hz, 1H), 4,31-4,41 (m, 1H), 4,01 (s, 3H), 2,99 (s, 3H), 1,61 (dd, $J=12,13, 3,54$ Hz, 2H), 1,42 (t, $J=12,13$ Hz, 2H), 1,27 (s a., 1H), 1,22 (s, 6H), 1,09 (s, 6H).

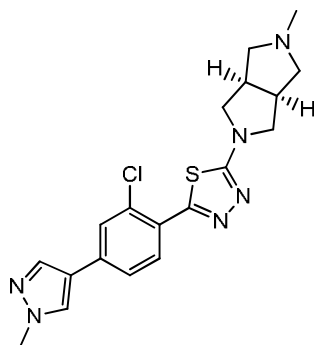
25 Empleando métodos similares a los descritos para la preparación del **Ejemplo 73**, utilizando los materiales de partida adecuados, se prepararon los siguientes compuestos:

Ejemplo	Compuesto	LCMS M+1, t_R , Método	$^1\text{H RMN}$ 400 MHz
74	 <p>5-(4-(2,4-dimetiltiazol-5-il)-2-metoxifenil)-N-metil-N-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)-1,3,4-tiadiazol-2-amina</p>	472,3, 0,55 min, D	($\text{DMSO-}d_6$) δ ppm 8,16 (d, $J=8,08$ Hz, 1H), 7,20 (d, $J=2,02$ Hz, 1H), 7,16 (dd, $J=8,08, 1,52$ Hz, 1H), 4,33-4,42 (m, 1H), 3,99 (s, 3H), 2,99 (s, 3H), 2,64 (s, 3H), 2,45 (s, 3H), 1,61 (dd, $J=11,87, 3,28$ Hz, 2H), 1,42 (t, $J=12,13$ Hz, 2H), 1,28 (s a., 1H), 1,22 (s, 6H), 1,09 (s, 6H)
75	 <p>5-(2-metoxi-4-(piridin-3-il)fenil)-N-metil-N-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)-1,3,4-tiadiazol-2-amina</p>	438,3, 0,48 min, D	($\text{DMSO-}d_6$) δ ppm 9,02 (d, $J=2,02$ Hz, 1H), 8,61 (dd, $J=5,05, 1,52$ Hz, 1H), 8,17-8,24 (m, 2H), 7,50-7,57 (m, 2H), 7,45-7,49 (m, 1H), 4,39 (tt, $J=12,51, 3,41$ Hz, 1H), 4,06 (s, 3H), 3,00 (s, 3H), 1,62 (dd, $J=12,13, 3,03$ Hz, 2H), 1,43 (t, $J=12,38$ Hz, 2H), 1,28 (s a., 1H), 1,22 (s, 6H), 1,09 (s, 6H)

76	 <p>5-(2-fluoro-4-(1H-pirazol-4-il)fenil)-N-metil-N-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)-1,3,4-tiadiazol-2-amina</p>	415,3, 0,48 min, D	(DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 13,09 (s a., 1H), 8,34 (s a., 1H), 8,11 (s a., 1H), 8,04 (t, <i>J</i> =8,08 Hz, 1H), 7,68 (dd, <i>J</i> =12,88, 1,26 Hz, 1H), 7,61 (dd, <i>J</i> =8,08, 1,52 Hz, 1H), 4,29-4,38 (m, 1H), 3,01 (s, 3H), 1,62 (dd, <i>J</i> =12,13, 3,03 Hz, 2H), 1,43 (t, <i>J</i> =12,13 Hz, 2H), 1,28 (s a., 1H), 1,21 (s, 6H), 1,09 (s, 6H)
77	 <p>5-(2-metoxi-4-(2-metoxipiridin-4-il)fenil)-N-metil-N-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)-1,3,4-tiadiazol-2-amina</p>	468,3, 0,56 min, D	(DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 8,26 (d, <i>J</i> =5,05 Hz, 1H), 8,21 (d, <i>J</i> =8,08 Hz, 1H), 7,55 (d, <i>J</i> =1,52 Hz, 1H), 7,51 (dd, <i>J</i> =8,08, 1,52 Hz, 1H), 7,42 (dd, <i>J</i> =5,56, 1,52 Hz, 1H), 7,25 - 7,24 (m, 1H), 4,39 (tt, <i>J</i> =12,51, 3,41 Hz, 1 H), 4,06 (s, 3 H), 3,91 (s, 3 H), 3,00 (s, 3 H), 1,62 (dd, <i>J</i> =12,13, 3,54 Hz, 2 H), 1,42 (t, <i>J</i> =12,13 Hz, 2 H), 1,28 (s a., 1 H), 1,22 (s, 6 H), 1,09 (s, 6 H)
78	 <p>5-(2-metoxi-4-(6-metoxipiridin-3-il)fenil)-N-metil-N-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)-1,3,4-tiadiazol-2-amina</p>	468,3, 0,56 min, D	(DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 8,62 (d, <i>J</i> =2,02 Hz, 1H), 8,12-8,19 (m, 2H), 7,46 (d, <i>J</i> =1,52 Hz, 1H), 7,40 (dd, <i>J</i> =8,08, 1,52 Hz, 1H), 6,94 (d, <i>J</i> =8,59 Hz, 1H), 4,39 (tt, <i>J</i> =12,32, 3,09 Hz, 1H), 4,04 (s, 3H), 3,92 (s, 3H), 2,99 (s, 3H), 1,62 (dd, <i>J</i> =11,87, 3,28 Hz, 2H), 1,42 (t, <i>J</i> =12,13 Hz, 2H), 1,28 (s a., 1H), 1,22 (s, 6H), 1,09 (s, 6H)

Ejemplo 79: Síntesis de 2-(2-cloro-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)-5-((3aR,6aS)-5-metilhexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)-1,3,4-tiadiazol:

5



Paso 1: 5-(4-Bromo-2-clorofenil)-1,3,4-tiadiazol-2-amina:

A una mezcla enfriada con hielo del ácido 4-bromo-2-clorobenzoico (2 g, 8,49 mmol) e hidrazinocarbotioamida (1,161 g, 12,74 mmol) se añadió oxocloruro de fósforo (2,375 ml, 25,5 mmol) lentamente y la reacción se calentó a 78 °C durante 3 horas. Después de enfriar hasta 0 °C, se añadió agua con hielo y la mezcla se agitó enérgicamente durante 1 hora. El precipitado resultante se filtró, se lavó con agua y a continuación se suspendió de nuevo en NaHCO_{3(ac)} saturado y agua (1:1), y se agitó durante 1 hora. El sólido se filtró, se lavó con agua y se secó al vacío para proporcionar el compuesto del título, el cual se utilizó sin purificación adicional (2 g, 81% de rendimiento). MS m/z 291,9 [M+H]⁺, ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 7,80-8,09 (m, 2H), 7,68 (dd, J=2,02, 8,59 Hz, 1H), 7,55 (s a, 2H).

Paso 2: 5-(2-Cloro-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)-1,3,4-tiadiazol-2-amina:

A una solución agitada de 1-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (197 mg, 0,946 mmol) y 5-(4-bromo-2-clorofenil)-1,3,4-tiadiazol-2-amina (250 mg, 0,860 mmol) en dioxano (8 ml) se añadió Pd(PPh₃)₄ (50 mg, 0,043 mmol) seguido de una solución de Na₂CO₃ (274 mg, 2,58 mmol) en agua (2 ml). La mezcla de reacción se purgó con nitrógeno, se selló y se calentó a 80 °C durante 1 hora con irradiación de microondas y a continuación durante 2,5 horas más a una temperatura incrementada de 120 °C. La mezcla de reacción se diluyó con DCM (40 ml) y se lavó con NaHCO_{3(ac)} saturado (40 ml). Se añadieron unos ml de NaCl_(ac) saturado para deshacer la ligera emulsión resultante y la fase orgánica se separó, se secó con MgSO₄ y se filtró. El filtrado se concentró al vacío para proporcionar el producto crudo como un sólido amarillo. El material crudo se preabsorbió sobre gel de sílice y se purificó mediante cromatografía flash utilizando un cartucho de sílice de 24 g, con un gradiente de MeOH/DCM, para proporcionar el compuesto del título como un sólido de color amarillo pálido (118 mg, 47% de rendimiento). LC-MS: t_R 0,83 min; MS m/z 292,0 [M+H]⁺ [Método A]. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8,31 (s, 1H), 7,97-8,03 (m, 2H), 7,83 (d, J=1,52 Hz, 1H), 7,65 (dd, J=8,34, 1,77 Hz, 1H), 7,41 (s, 2H), 3,87 (s, 3H).

Paso 3: 2-Bromo-5-(2-cloro-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)-1,3,4-tiadiazol:

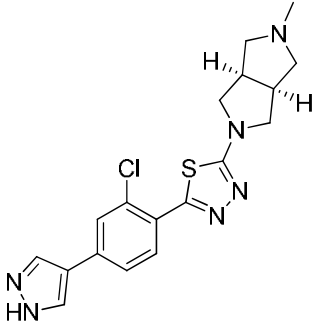
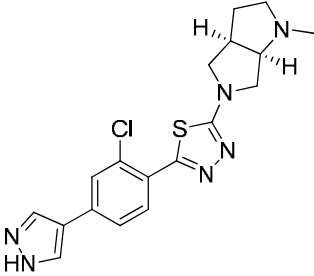
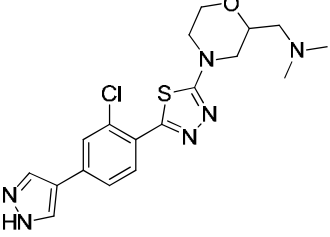
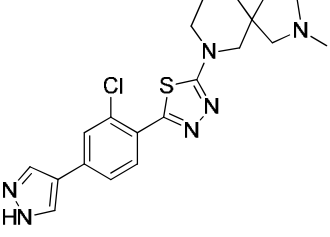
Se añadió 5-(2-cloro-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)-1,3,4-tiadiazol-2-amina (118 mg, 0,404 mmol), en porciones, a una solución agitada de CuBr₂ (108 mg, 0,485 mmol) y *t*-BuNO₂ (0,071 ml, 0,607 mmol) en MeCN (1 ml) en atmósfera de nitrógeno. Al finalizar la adición, la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas, a continuación se desactivó mediante la adición de NH₄Cl_(ac) saturado (20 ml) y se añadió EtOAc (10 ml). La suspensión bifásica resultante se filtró al vacío, se lavó con agua (10 ml) y a continuación EtOAc (10 ml). El filtrado se separó y la fase orgánica se secó con MgSO₄, se filtró y se combinó de nuevo con el sólido procedente de la primera filtración. El disolvente se eliminó al vacío para proporcionar el producto crudo como un sólido de color marrón claro. El material crudo se preabsorbió sobre gel de sílice y se purificó mediante cromatografía flash utilizando un cartucho de sílice de 12 g con un gradiente de EtOAc/heptano para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (70,5 g, 49% de rendimiento). MS m/z 356,8 [M+H]⁺

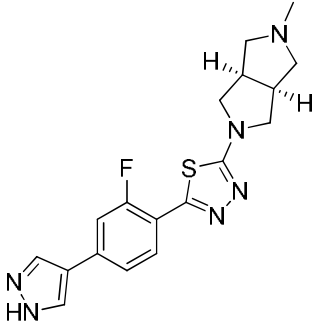
Paso 4: 2-(2-Cloro-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)-5-((3aR,6aS)-5-metilhexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)-1,3,4-tiadiazol:

Una suspensión agitada de 2-bromo-5-(2-cloro-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)-1,3,4-tiadiazol (70 mg, 0,197 mmol) y (3aR,6aS)-2-metiloctahidropirrol[3,4-c]pirrol (75 mg, 0,590 mmol) en NMP (0,5 ml) se calentó hasta 120 °C y la solución resultante se agitó durante 16 horas. La mezcla de reacción se diluyó con DCM (20 ml) y se lavó con NaHCO_{3(ac)} saturado (20 ml). La fase orgánica se separó y la fase acuosa se volvió a extraer con DCM (20 ml). Las fases orgánicas combinadas se concentraron al vacío para proporcionar el producto crudo como un residuo oleoso de color marrón oscuro. El material crudo se purificó mediante HPLC preparativa dirigida por la masa en condiciones ácidas (TFA modificado) y las fracciones que contenían el producto se introdujeron en un cartucho de SCX de 1 g (humedecido previamente con MeOH). El cartucho se lavó con MeOH (15 ml) y a continuación se purgó con NH₃ 7 M en MeOH (10 ml). El MeOH/NH₃ se eliminó al vacío para proporcionar el compuesto del título como un sólido de color marrón claro (10 mg, 13% de rendimiento). LC-MS: t_R 0,79 min; MS m/z 401,4 [M+H]⁺ [Método D]. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8,32 (s, 1H), 7,99-8,03 (m, 2H), 7,84 (d, J=2,02 Hz, 1H), 7,65-7,69 (m, 1H), 3,88 (s, 3H), 3,70 (dd, J=10,61, 8,08 Hz, 2H), 3,36 (dd, J=10,61, 3,03 Hz, 2H), 2,99 (s a., 2H), 2,55 (s a., 4H), 2,25 (s, 3H). ¹H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 8,21 (d, J=8,08 Hz, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,57 (d, J=2,02 Hz, 1H), 7,46 (dd, J=8,34, 1,77 Hz, 1H), 3,99 (s, 3H), 3,79 (dd, J=9,85, 7,83 Hz, 2H), 3,53 (d, J=11,12 Hz, 2H), 3,12 (s a., 2H), 2,76 (s a., 2H), 2,58 (d, J=8,08 Hz, 2H), 2,41 (s a., 3H).

Empleando métodos similares a los descritos para la preparación del **Ejemplo 79**, utilizando los materiales de partida adecuados, se prepararon los siguientes compuestos:

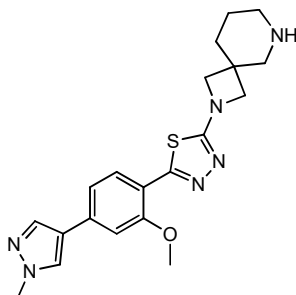
Ejemplo	Compuesto	LCMS M+1, t _R , Método	¹ H RMN 400 MHz

80	 <p>2-(2-cloro-4-(1<i>H</i>-pirazol-4-il)fenil)-5-((3<i>aR</i>,6<i>aS</i>)-5-metilhexahidropirrol[3,4-<i>c</i>]pirrol-2(1<i>H</i>)-il)-1,3,4-tiadiazol</p>	387,2, 0,41 min, D	(METANOL- <i>d</i> ₄) δ ppm 7,99 (s a., 2H), 7,92 (d, <i>J</i> =8,59 Hz, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,56 (d, <i>J</i> =8,59 Hz, 1H), 3,60-3,70 (m, 2H), 3,32-3,43 (m, 2H), 3,03 (s a., 2H), 2,62-2,73 (m, 2H), 2,47 (dd, <i>J</i> =9,60, 3,03 Hz, 2H), 2,26 (s, 3H)
81	 <p>2-(2-cloro-4-(1<i>H</i>-pirazol-4-il)fenil)-5-((3<i>aR</i>,6<i>aR</i>)-1-metilhexahidropirrol[3,4-<i>b</i>]pirrol-5(1<i>H</i>)-il)-1,3,4-tiadiazol</p>	387,1, 0,41 min, D	(METANOL- <i>d</i> ₄) δ ppm 8,00 (s a., 2H), 7,93 (d, <i>J</i> =8,08 Hz, 1H), 7,71 (d, <i>J</i> =2,02 Hz, 1H), 7,57 (dd, <i>J</i> =8,34, 1,77 Hz, 1H), 3,57-3,70 (m, 2 H), 3,47-3,55 (m, 1H), 3,32-3,41 (m, 1H), 2,96-3,08 (m, 3H), 2,28-2,37 (m, 4H), 2,07-2,18 (m, 1H), 1,59-1,72 (m, 1H)
82	 <p>1-(4-(5-(2-cloro-4-(1<i>H</i>-pirazol-4-il)fenil)-1,3,4-tiadiazol-2-il)morfolin-2-il)-<i>N,N</i>-dimetilmetanamina</p>	405,1, 0,44 min, D	(METANOL- <i>d</i> ₄) ppm 8,00 (s a., 2H), 7,92 (d, <i>J</i> =8,08 Hz, 1H), 7,71 (d, <i>J</i> =1,52 Hz, 1H), 7,57 (dd, <i>J</i> =8,08, 1,52 Hz, 1H), 3,93 (dd, <i>J</i> =11,12, 3,03 Hz, 1H), 3,62-3,82 (m, 4H), 3,23-3,31 (m, 1H), 2,86-2,98 (m, 1H), 2,45 (dd, <i>J</i> =13,14, 7,58 Hz, 1H), 2,34 (dd, <i>J</i> =13,14, 3,54 Hz, 1H), 2,22 (s, 6H)
Ejemplo de referencia 83	 <p>2-(2-cloro-4-(1<i>H</i>-pirazol-4-il)fenil)-5-(2-metil-2,7-diazaespiro[4.5]decan-7-il)-1,3,4-tiadiazol</p>	415,1, 0,47 min, D	(METANOL- <i>d</i> ₄) δ ppm 7,95 - 8,07 (m, 2H) 7,87-7,94 (m, 1H) 7,70 (d, <i>J</i> =1,52 Hz, 1H) 7,56 (dd, <i>J</i> =8,34, 1,77 Hz, 1H) 3,43-3,57 (m, 2H) 3,30 - 3,42 (m, 2H) 2,62-2,73 (m, 1H) 2,45-2,58 (m, 2H) 2,28 (s, 3H) 1,53-1,75 (m, 6H) 1,18 (s, 1H)

84	 <p>2-(2-fluoro-4-(1H-pirazol-4-il)fenil)-5-((3aR,6aS)-5-metilhexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)-1,3,4-tiadiazol</p>	371,1, 0,40 min, D	(METANOL- <i>d</i> ₄) δ ppm 7,94-8,08 (m, 3H) 7,32-7,53 (m, 2H) 3,65 (dd, <i>J</i> =10,36, 8,34 Hz, 2H) 3,39 (dd, <i>J</i> =10,61, 3,03 Hz, 2H) 3,04 (s a., 2H) 2,68 (dd, <i>J</i> =9,60, 7,07 Hz, 2H) 2,47 (dd, <i>J</i> =9,85, 3,28 Hz, 2H) 2,26 (s, 3H)
----	---	--------------------------	--

Ejemplo 85: Síntesis de 2-(2-metoxi-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)-5-(2,6-diazaespiro[3.5]nonan-2-il)-1,3,4-tiadiazol:

5



Paso 1: 5-(4-Yodo-2-metoxifenil)-1,3,4-tiadiazol-2-amina:

- 10 A una mezcla enfriada con hielo del ácido 4-yodo-2-metoxibenzoico (6,178 g, 22,22 mmol) e hidrazinocarbotoamida (2,43 g, 26,7 mmol) se añadió oxiclورو de fósforo (6,21 ml, 66,7 mmol) lentamente. La mezcla se calentó a 78 °C durante toda la noche. Después de enfriar hasta 0 °C, se añadió agua con hielo y la mezcla se agitó enérgicamente durante 1 hora. El precipitado resultante se filtró, se lavó con agua y se suspendió de nuevo en NaHCO_{3(ac)} saturado y agua (1:1) durante 1 hora. El sólido se filtró, se lavó con agua y se secó al vacío para proporcionar el compuesto crudo.
- 15 El material crudo se purificó mediante cromatografía flash (MeOH/CH₂Cl₂) para proporcionar el compuesto del título (1,2 g, 16% de rendimiento). MS *m/z* 334,0 [M+H]⁺.

Paso 2: 5-(2-Metoxi-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)-1,3,4-tiadiazol-2-amina:

- 20 A una suspensión agitada de 1-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (137 mg, 0,660 mmol) y 5-(4-yodo-2-metoxifenil)-1,3,4-tiadiazol-2-amina (200 mg, 0,6 mmol) en dioxano (4 ml) se añadió Pd(PPh₃)₄ (35 mg, 0,03 mmol) seguido de una solución de Na₂CO₃ (191 mg, 1,801 mmol) en agua (1 ml). La reacción se purgó con nitrógeno y a continuación se calentó a 80 °C durante 18 horas. La mezcla de reacción se dio con MeOH (20 ml), se filtró a través de celite y se lavó con DCM (20 ml). El filtrado se concentró al vacío para proporcionar el producto crudo como un residuo oleoso de color naranja. El producto crudo se preabsorbió sobre gel de sílice y se purificó mediante cromatografía flash utilizando un cartucho de sílice de 24 g, con un gradiente de MeOH/DCM, para proporcionar el compuesto del título como un sólido de color amarillo pálido (107 mg, 62% de rendimiento). LC-MS: *t_R* 0,81 min; MS *m/z* 288,1 [M+H]⁺ [Método A]. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8,27 (s, 1H), 8,05 (d, *J*=8,08 Hz, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,36 (d, *J*=1,52 Hz, 1H), 7,28 (dd, *J*=8,08, 1,52 Hz, 1H), 7,13 (s, 2H), 3,99 (s, 3H), 3,88 (s, 3H).
- 25
- 30

Paso 3: 2-Bromo-5-(2-metoxi-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)-1,3,4-tiadiazol:

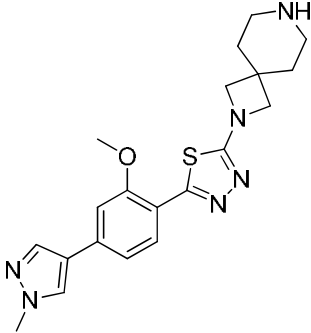
- Se añadió 5-(2-metoxi-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)-1,3,4-tiadiazol-2-amina (205 mg, 0,713 mmol), en porciones, a una solución agitada de CuBr₂ (191 mg, 0,865 mmol) y *t*-BuNO₂ (0,126 ml, 1,07 mmol) en MeCN (16 ml) en atmósfera de nitrógeno. Al finalizar la adición, la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas, a
- 35

continuación se desactivó mediante la adición de $\text{NH}_4\text{Cl}_{(\text{ac})}$ saturado (25 ml), se diluyó con agua (25 ml) y se extrajo con EtOAc (100 ml x 2) y a continuación con DCM (100 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron con MgSO_4 , se filtraron y se concentró el filtrado al vacío para proporcionar el producto crudo como un sólido de color naranja/marrón claro. El material crudo se preabsorbió sobre gel de sílice y se purificó mediante cromatografía flash utilizando un cartucho de sílice de 12 g, con un gradiente de MeOH/DCM, para proporcionar el compuesto del título como un sólido de color amarillo claro (80 mg, 32% de rendimiento). LC-MS: t_R 1,19 min; MS m/z 353,1 $[\text{M}+2]^+$ [Método A]. ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 8,36 (s, 1H), 8,25 (d, $J=8,59$ Hz, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,48 (d, $J=1,52$ Hz, 1H), 7,39 (dd, $J=8,08, 1,52$ Hz, 1H), 4,09 (s, 3H), 3,89 (s, 3H).

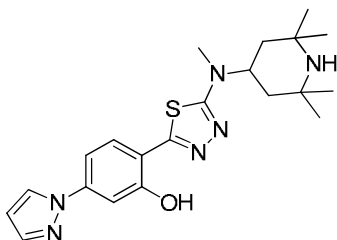
10 **Paso 4:** 2-(2-Metoxi-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)-5-(2,6-diazaespiro[3.5]nonan-2-il)-1,3,4-tiadiazol:

Se añadió DIPEA (116 μl , 0,666 mmol) a una suspensión agitada de 2-bromo-5-(2-metoxi-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)-1,3,4-tiadiazol (78 mg, 0,222 mmol) y 2,6-diazaespiro[3.5]nonan-6-carboxilato de *tert*-butilo (sal del ácido acético, 127 mg, 0,444 mmol) en NMP (444 μl) y la mezcla se calentó a 120 °C durante 3 horas. La mezcla de reacción se diluyó con DCM (10 ml), se lavó con $\text{NaHCO}_{3(\text{ac})}$ saturado (10 ml) y se separó la fase orgánica. Se añadió TFA (342 μl , 4,44 mmol) y la solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. Se añadió 1 ml más de TFA y la mezcla de reacción se calentó hasta 35 °C y se agitó durante 48 horas. La mezcla de reacción se introdujo en un cartucho de SCX de 1 g (humedecido previamente con MeOH) y el cartucho se lavó con MeOH (10 ml) y a continuación se purgó con NH_3 7 M en MeOH (10 ml). El MeOH/ NH_3 se eliminó al vacío para proporcionar el producto crudo como un aceite marrón. El material crudo se purificó mediante HPLC preparativa dirigida por UV en condiciones ácidas (TFA modificado) y las fracciones que contenían el producto se introdujeron en un cartucho de SCX de 1 g (humedecido previamente con MeOH). El cartucho se lavó con MeOH (10 ml) y se purgó con NH_3 7 M en MeOH (10 ml). El MeOH/ NH_3 se eliminó al vacío para proporcionar el compuesto del título como un sólido espumoso de color blanco (40,5 mg, 46% de rendimiento). LC-MS: t_R 0,83 min; MS m/z 397,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$ [Método D], ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 8,27 (s, 1H), 8,06 (d, $J=8,08$ Hz, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,37 (d, $J=1,52$ Hz, 1H), 7,29 (dd, $J=8,08, 1,52$ Hz, 1H), 4,00 (s, 3H), 3,88 (s, 3H), 3,81 (d, $J=7,58$ Hz, 2H), 3,74 (d, $J=7,58$ Hz, 2H), 2,82 (s, 2H), 2,60 (t, $J=5,05$ Hz, 2H), 1,73 (t, $J=5,56$ Hz, 2H), 1,41 (quin, $J=5,56$ Hz, 2H).

30 Empleando métodos similares a los descritos para la preparación del **Ejemplo 85**, utilizando los materiales de partida adecuados, se preparó el siguiente compuesto:

Ejemplo	Compuesto	LCMS M+1, t_R , Método	^1H RMN 400 MHz
86	 <p>2-(2-metoxi-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)-5-(2,7-diazaespiro[3.5]nonan-2-il)-1,3,4-tiadiazol</p>	397,2, 0,44 min, D	($\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 8,27 (s, 1H), 8,07 (d, $J=8,08$ Hz, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,37 (d, $J=1,52$ Hz, 1H), 7,29 (dd, $J=8,08, 1,52$ Hz, 1H), 4,00 (s, 3H), 3,88 (s, 3H), 3,81 (s, 4H), 2,57- 2,66 (m, 4H), 1,62-1,71 (m, 4H)

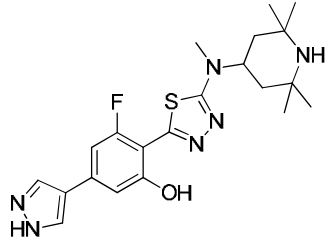
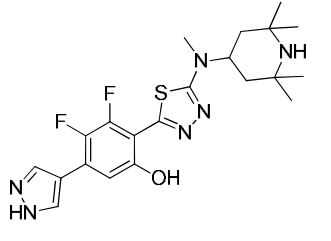
Ejemplo de referencia 87: Síntesis de 2-(5-(metil(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)amino)-1,3,4-tiadiazol-2-il)-5-(1H-pirazol-1-il)fenol



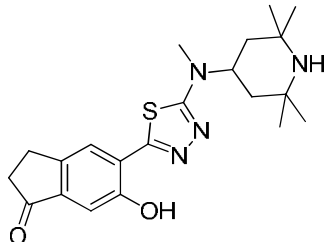
A una solución de 5-(2-metoxi-4-(1*H*-pirazol-1-il)fenil)-*N*-metil-*N*-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)-1,3,4-tiadiazol-2-amina (**Ejemplo 1**) (30 mg, 0,070 mmol) en DCM (1,5 ml) se añadió BBr₃ (solución 1 M en heptano, 0,352 ml, 0,352 mmol). La suspensión de color amarillo intenso resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se desactivó mediante la adición de MeOH (5 ml) y la solución resultante se introdujo en un cartucho de SCX de 1 g (humedecido previamente con MeOH). El cartucho se lavó con MeOH (10 ml) y a continuación se purgó con NH₃ 7 M en MeOH (15 ml). El disolvente se eliminó al vacío. El material crudo resultante se sonicó en MeOH (2 ml) y la suspensión resultante se filtró al vacío para proporcionar el compuesto del título como un sólido de color amarillo pálido (14,9 mg, 51,4% de rendimiento). LC-MS: t_R 0,55 min; MS m/z 413,3 [M+H]⁺ [Método D]. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8,47 (d, *J*=2,02 Hz, 1H), 7,99 (d, *J*=8,59 Hz, 1H), 7,73-7,78 (m, 1H), 7,47 (d, *J*=1,52 Hz, 1H), 7,36 (d, *J*=8,59 Hz, 1H), 6,53-6,58 (m, 1H), 4,33 (t, *J*=12,13 Hz, 1H), 2,99 (s, 3H), 1,58-1,69 (m, 2H), 1,47 (t, *J*=12,13 Hz, 2H), 1,23 (s, 6H), 1,12 (s, 6H).

Empleando métodos similares a los descritos para la preparación del **Ejemplo de referencia 87**, utilizando los materiales de partida adecuados, se prepararon los siguientes compuestos:

Ejemplo	Compuesto	LCMS M+1, t _R , Método	¹ H RMN 400 MHz
88	<p>5-(3-cloro-4-(5-(metil(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)amino)-1,3,4-tiadiazol-2-il)fenil)piridin-2(1<i>H</i>)-ona</p>	458,2 [M] ⁺ , 0,48 min, D	(DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 8,03 (d, <i>J</i> =8,59 Hz, 1H), 7,91-7,96 (m, 2H), 7,86 (d, <i>J</i> =2,02 Hz, 1H), 7,70 (dd, <i>J</i> =8,34, 1,77 Hz, 1H), 6,45 (d, <i>J</i> =10,11 Hz, 1H), 4,34-4,42 (m, 1H), 3,01 (s, 3H), 1,61-1,67 (m, 2 H), 1,46 (t, <i>J</i> =11,87 Hz, 2H), 1,22 (s, 6H), 1,10 (s, 6H)
89	<p>2-(5-(metil(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)amino)-1,3,4-tiadiazol-2-il)-5-(3-(metilamino)-1<i>H</i>-pirazol-1-il)fenol</p>	442,2, 0,49 min, D	(DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 8,16 (d, <i>J</i> =2,53 Hz, 1H), 7,87 (d, <i>J</i> =8,59 Hz, 1H), 7,33 (d, <i>J</i> =2,02 Hz, 1H), 7,22 (dd, <i>J</i> =8,84, 1,77 Hz, 1H), 5,81 (d, <i>J</i> =2,53 Hz, 1H), 5,62 (c, <i>J</i> =4,55 Hz, 1H), 4,24-4,36 (m, 1H), 2,98 (s, 3H), 2,75 (d, <i>J</i> =5,05 Hz, 3H), 1,58-1,67 (m, 2H), 1,44 (t, <i>J</i> =12,13 Hz, 2H), 1,22 (s, 6H), 1,10 (s, 6H)

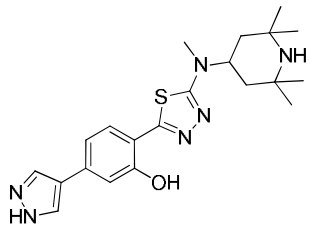
90	 <p>3-fluoro-2-(5-(metil(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)amino)-1,3,4-tiadiazol-2-il)-5-(1H-pirazol-4-il)fenol</p>	431,2, 0,50 min, D	(DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 13,08 (s a., 1H), 8,19 (s a., 2H), 7,12-7,26 (m, 2H), 4,29-4,41 (m, 1H), 3,02 (s, 3H), 1,64 (dd, <i>J</i> =12,13, 3,03 Hz, 2H), 1,46 (t, <i>J</i> =12,13 Hz, 2H), 1,22 (s, 6H), 1,10 (s, 6H)
91	 <p>3,4-difluoro-2-(5-(metil(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)amino)-1,3,4-tiadiazol-2-il)-5-(1H-pirazol-4-il)fenol</p>	449,2, 0,52 min, D	(DMSO- <i>d</i> ₆) δ 13,26 (s, 1H), 8,14 (s, 2H), 7,15 (d, <i>J</i> = 6,1 Hz, 1H), 4,45 - 4,28 (m, 1H), 3,03 (s, 3H), 1,65 (dd, <i>J</i> = 12,1, 3,5 Hz, 2H), 1,48 (t, <i>J</i> = 12,2 Hz, 2H), 1,23 (s, 6H), 1,11 (s, 6H)

Empleando métodos similares a los descritos para la preparación del **Ejemplo 1** y el **Ejemplo de referencia 87**, utilizando los materiales de partida adecuados, se preparó el siguiente compuesto:

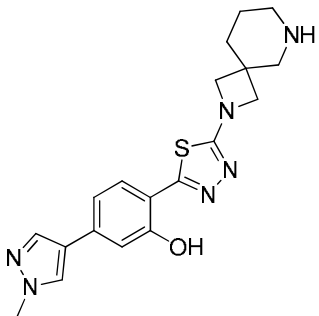
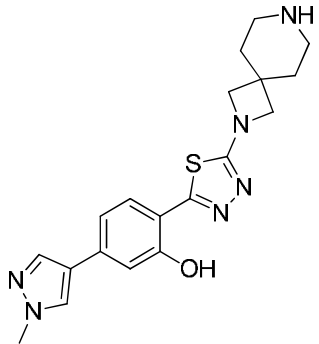
Ejemplo	Compuesto	LCMS M+1, t _R , Método	¹ H RMN 400 MHz
Ejemplo de referencia 92	 <p>6-hidroxi-5-(5-(metil(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)amino)-1,3,4-tiadiazol-2-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-ona</p>	401,2, 0,48 min, D	¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 1,37-1,58 (m, 12H) 1,81-1,93 (m, 2H) 1,95-2,10 (m, 2H) 2,66 (dd, <i>J</i> =6,53, 5,02 Hz, 2H) 2,97-3,12 (m, 5H) 4,35-4,70 (m, 1 H) 7,20 (s, 1H) 8,12 (d, <i>J</i> =12,05 Hz, 1H) 8,20 (s, 1H) 9,17 (d, <i>J</i> =11,80 Hz, 1H) 11,34 (s a., 1H)

5

Empleando métodos similares a los descritos para la preparación del **Ejemplo 25** y el **Ejemplo de referencia 87**, utilizando los materiales de partida adecuados, se preparó el siguiente compuesto:

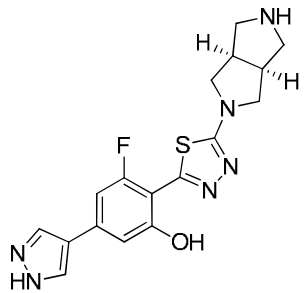
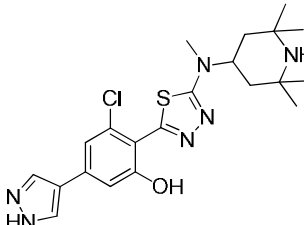
Ejemplo	Compuesto	LCMS M+1, t _R , Método	¹ H RMN 400 MHz
93	 <p>2-(5-(metil(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)amino)-1,3,4-tiadiazol-2-il)-5-(1H-pirazol-4-il)fenol</p>	413,2, 0,50 min, D	(DMSO-d ₆) δ ppm 13,01 (s a., 1H), 8,09 (s a., 2H), 7,80 (d, J=1,00 Hz, 1H), 7,04-7,33 (m, 2H), 4,12-4,45 (m, 1H), 2,99 (s, 3H), 1,62 (dd, J=3,28, 11,87 Hz, 2H), 1,43 (t, J=12,13 Hz, 2H), 1,19 (s, 6H), 1,09 (s, 6H)

Empleando métodos similares a los descritos para la preparación del **Ejemplo 85** y el **Ejemplo de referencia 87**, utilizando los materiales de partida adecuados, se prepararon los siguientes compuestos:

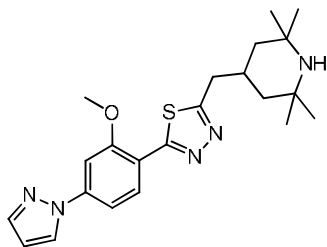
Ejemplo	Compuesto	LCMS M+1, t _R , Método	¹ H RMN 400 MHz
94	 <p>2-(5-(2,6-diazaespiro[3.5]nonan-2-il)-1,3,4-tiadiazol-2-il)-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenol</p>	383,1, 0,45 min, D	(DMSO-d ₆) δ ppm 10,90 (s a., 1H), 8,06 (s, 1H), 7,72-7,80 (m, 2H), 7,03-7,10 (m, 2H), 3,78-3,87 (m, 7H), 2,94 (s, 1H), 2,56-2,72 (m, 2H), 2,29-2,45 (m, 2H), 1,67 (s a., 2H), 1,51 (s a., 2H)
95	 <p>2-(5-(2,7-diazaespiro[3.5]nonan-2-il)-1,3,4-tiadiazol-2-il)-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenol</p>	383,1, 0,44 min, D	(DMSO-d ₆) δ ppm 8,12 (s, 1H), 7,86 (d, J=8,08 Hz, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,15 - 7,09 (m, 2H), 3,87 (s, 3H), 3,82 (s, 4H), 2,67 (t, J=4,80 Hz, 4H), 1,65-1,75 (m, 4H)

Empleando métodos similares a los descritos para la preparación del **Ejemplo 61** y el **Ejemplo de referencia 87**, utilizando los materiales de partida adecuados, se prepararon los siguientes compuestos:

5

Ejemplo	Compuesto	LCMS M+1, t _R , Método	¹ H RMN 400 MHz
96	 <p>3-fluoro-2-(5-((3aR,6aS)-hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)-1,3,4-tiadiazol-2-il)-5-(1H-pirazol-4-il)fenol. Sal de tipo diclorhidrato</p>	373,2, 0,43 min, D	(DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 9,26 (s a., 2H), 8,20 (s, 2H), 7,23 (dd, <i>J</i> =12,63, 1,52 Hz, 1H), 7,18 (s, 1 H), 3,78 - 3,70 (m, 2H), 3,57-3,59 (m, 4H), 3,43 (dd, <i>J</i> =10,61, 6,06 Hz, 2H), 3,13-3,27 (m, H)
97	 <p>3-cloro-2-(5-(metil(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)amino)-1,3,4-tiadiazol-2-il)-5-(1H-pirazol-4-il)fenol</p>	477,2, 0,63 min, D	(DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 13,09 (s a., 1H), 8,31 (s a., 1H), 8,04 (s a., 1H), 7,38 (d, <i>J</i> =1,52 Hz, 1H), 7,21 (d, <i>J</i> =2,02 Hz, 1H), 4,29-4,39 (m, 1H), 3,02 (s, 3H), 1,64 (dd, <i>J</i> =11,87, 3,28 Hz, 2H), 1,46 (t, <i>J</i> =12,38 Hz, 2H), 1,22 (s, 6H), 1,10 (s, 6H)

Ejemplo de referencia 98: Síntesis de 2-(2-metoxi-4-(1H-pirazol-1-il)fenil)-5-((2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)metil)-1,3,4-tiadiazol:



10

Paso 1: 5-((2,2,6,6-Tetrametilpiperidin-4-il)metil)-1,3,4-tiadiazol-2-amina:

15

Una mezcla agitada del ácido 2-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)acético (410 mg, 2,057 mmol) e hidrazinocarbotoamida (281 mg, 3,09 mmol) se enfrió en atmósfera de nitrógeno en un baño de hielo. Se añadió POCl₃ (0,575 ml, 6,17 mmol) gota a gota y la mezcla se calentó a 78 °C durante 3 horas. La mezcla de reacción se enfrió en un baño de hielo y se

desactivó mediante la adición de agua con hielo (20 ml). La mezcla resultante se sonicó durante 20 minutos y la suspensión resultante se agitó a temperatura ambiente durante 72 horas. La solución resultante se basificó mediante la adición de NaOH (pellets añadidos en porciones durante ~15 minutos). La suspensión resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora antes de filtrarla al vacío y lavarla con agua para proporcionar el compuesto del título como un sólido de color marrón pálido (118 mg, 22% de rendimiento). LC-MS: t_R 0,44 min; MS m/z 255,3 $[M+H]^+$ [Método A]. 1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 6,98 (s, 2H), 2,66 (d, $J=7,07$ Hz, 2H), 2,03 (s a., 1H), 1,49 (d, $J=10,61$ Hz, 2H), 1,08 (s, 6H), 0,99 (s a., 6H), 0,78 (t, $J=12,13$ Hz, 2H).

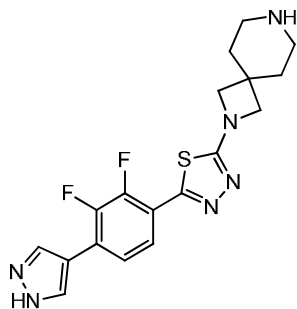
Paso 2: 2-Bromo-5-((2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)metil)-1,3,4-tiadiazol:

Se añadió 5-((2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)metil)-1,3,4-tiadiazol-2-amina (117 mg, 0,46 mmol) en porciones a una solución agitada de $CuBr_2$ (123 mg, 0,552 mmol) y $t-BuNO_2$ (0,081 ml, 0,69 mmol) en MeCN (1 ml) en atmósfera de nitrógeno. Al finalizar la adición, la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas y a continuación se añadieron 1,5 eq más de $t-BuNO_2$ (0,081 ml, 0,69 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos y se añadieron 1,2 eq más de $CuBr_2$ (123 mg, 0,552 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas más, a continuación se desactivó mediante la adición de $NH_4Cl_{(ac)}$ saturado (10 ml) y se extrajo con DCM (20 ml). La fase orgánica se separó y se concentró al vacío para proporcionar el producto crudo como un aceite marrón. El material crudo se purificó mediante HPLC preparativa dirigida por UV en condiciones ácidas (ácido fórmico modificado) y las fracciones que contenían el producto se introdujeron en un cartucho de SCX de 1 g (humedecido previamente con MeOH). El cartucho se lavó con MeOH (10 ml) y a continuación se purgó con NH_3 7 M en MeOH (10 ml). El MeOH/ NH_3 se eliminó al vacío para proporcionar el compuesto del título como un aceite marrón (35 mg, 23% de rendimiento). LC-MS: t_R 0,66 min; MS m/z 320,2 $[M+2]^+$ [Método A]. 1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 2,99 (d, $J=7,07$ Hz, 2H), 2,11-2,22 (m, 1H), 1,44-1,52 (m, 2H), 1,07 (s, 6H), 0,98 (s, 6H), 0,82 (t, $J=12,38$ Hz, 2H).

Paso 3: 2-(2-Metoxi-4-(1H-pirazol-1-il)fenil)-5-((2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)metil)-1,3,4-tiadiazol:

A una suspensión agitada de 1-(3-metoxi-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)-1H-pirazol [Intermedio 4] (39 mg, 0,128 mmol) y 2-bromo-5-((2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)metil)-1,3,4-tiadiazol (34 mg, 0,107 mmol) en dioxano (1 ml) se añadió $Pd(PPh_3)_4$ (6 mg, 0,005 mmol) seguido de una solución de Na_2CO_3 (34 mg, 0,32 mmol) en agua (0,25 ml). La mezcla de reacción se purgó con nitrógeno, se selló y se calentó a 120 °C durante 1 hora con irradiación de microondas. La mezcla de reacción se diluyó con DCM (20 ml) y se lavó con $NaHCO_3_{(ac)}$ saturado (10 ml). La fase orgánica se separó y se concentró al vacío para proporcionar el producto crudo como un residuo oleoso de color marrón. El material crudo se purificó mediante HPLC preparativa dirigida por UV en condiciones ácidas (ácido fórmico modificado) y las fracciones que contenían el producto se introdujeron en un cartucho de SCX de 1 g (humedecido previamente con MeOH). El cartucho se lavó con MeOH (10 ml) y a continuación se purgó con NH_3 7 M en MeOH (10 ml). El MeOH/ NH_3 se eliminó al vacío para proporcionar el compuesto del título como un sólido ligeramente blanquecino (28,6 mg, 65% de rendimiento). LC-MS: t_R 0,88 min; MS m/z 412,5 $[M+H]^+$ [Método A]. 1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 8,70 (d, $J=2,53$ Hz, 1H), 8,39 (d, $J=8,59$ Hz, 1H), 7,83 (d, $J=1,01$ Hz, 1H), 7,73 (d, $J=1,52$ Hz, 1H), 7,67 (dd, $J=8,59, 2,02$ Hz, 1H), 6,64 - 6,61 (m, 1H), 4,11 (s, 3H), 3,01 (d, $J=6,57$ Hz, 2H), 2,17-2,28 (m, 1H), 1,53 (dd, $J=12,63, 2,53$ Hz, 2H), 1,09 (s, 6H), 1,00 (s, 6H), 0,86 (t, $J=12,38$ Hz, 2H).

Ejemplo 99: Síntesis de 2-(2,3-difluoro-4-(1H-pirazol-4-il)fenil)-5-(2,7-diazaespiro[3.5]nonan-2-il)-1,3,4-tiadiazol:



Paso 1: 2-(5-Bromo-1,3,4-tiadiazol-2-il)-2,7-diazaespiro[3.5]nonan-7-carboxilato de *tert*-butilo:

Una suspensión agitada de 2,5-dibromo-1,3,4-tiadiazol (245 mg, 1,004 mmol), 2,7-diazaespiro[3.5]nonan-7-carboxilato de *tert*-butilo (290 mg, 1,105 mmol) y DIPEA (702 μ l, 1,02 mmol) en dioxano (2,5 ml) se calentó a 120 °C durante 1 hora. La mezcla de reacción se diluyó con agua (10 ml), se extrajo con DCM (20 ml) y la fase orgánica se concentró sobre gel de sílice. El material crudo se purificó mediante cromatografía flash utilizando un cartucho de sílice de 24 g

con un gradiente de EtOAc/heptano para proporcionar el compuesto del título como un aceite amarillo (343 mg, 88% de rendimiento). LC-MS: t_R 1,25 min; MS m/z 391,2 $[M+2]^+$ [Método A]. 1H RMN (400 MHz, Cloroformo- d) δ 3,87 (s, 4H), 3,34-3,43 (m, 4H), 1,73-1,85 (m, 4H), 1,46 (s, 9H).

5 **Paso 2:** 2-(5-(4-(Benciloxi)-2,3-difluorofenil)-1,3,4-tiadiazol-2-il)-2,7-diazaespiro[3.5]nonan-7-carboxilato de *tert*-butilo:

Se hizo burbujear nitrógeno a través de una solución del ácido (4-(benciloxi)-2,3-difluorofenil)borónico (356 mg, 1,349 mmol) y 2-(5-bromo-1,3,4-tiadiazol-2-il)-2,7-diazaespiro[3.5]nonan-7-carboxilato de *tert*-butilo (343 mg, 0,881 mmol) en dioxano (8 ml). Se añadió a esta solución Pd(PPh₃)₄ (52 mg, 0,045 mmol) seguido de una solución de Na₂CO₃ (286 mg, 2,7 mmol) en agua (2 ml). La mezcla de reacción se selló y se calentó a 100 °C durante 1 hora con irradiación de microondas. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (150 ml) y se lavó con agua (75 ml). La fase orgánica se separó, se secó con MgSO₄ y se filtró. El filtrado se concentró al vacío para proporcionar el producto crudo como un sólido de color marrón/naranja claro. El material crudo se preabsorbió sobre gel de sílice y se purificó mediante cromatografía flash utilizando un cartucho de sílice de 40 g con un gradiente de EtOAc/heptano para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (169 mg, 35% de rendimiento). LC-MS: t_R 1,62 min; MS m/z 529,4 $[M+H]^+$ [Método A]. 1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7,75-7,82 (m, 1H), 7,46-7,51 (m, 2H), 7,36-7,45 (m, 3H), 7,24-7,32 (m, 1H), 5,30 (s, 2H), 3,89 (s, 4H), 3,24-3,31 (m, 4H), 1,66-1,78 (m, 4H), 1,40 (s, 9H).

15 **Paso 3:** 2-(5-(2,3-Difluoro-4-hidroxifenil)-1,3,4-tiadiazol-2-il)-2,7-diazaespiro[3.5]nonan-7-carboxilato de *tert*-butilo:

Una suspensión de 2-(5-(4-(benciloxi)-2,3-difluorofenil)-1,3,4-tiadiazol-2-il)-2,7-diazaespiro[3.5]nonan-7-carboxilato de *tert*-butilo (169 mg, 0,32 mmol) en una mezcla 1:3 de MeOH:EtOAc (12 ml) se añadió a un matraz purgado con nitrógeno que contenía Pd/C al 10% (17 mg). La mezcla de reacción se sometió a una atmósfera de hidrógeno (50 psi) en un agitador Parr durante 18 horas. Se añadió más Pd/C al 10% (169 mg) y la reacción se sometió de nuevo a una hidrogenación a 50 psi utilizando un agitador Parr durante 5 días más. La mezcla de reacción se sometió a una atmósfera inerte (nitrógeno), se diluyó con un 10% de MeOH/DCM (50 ml), se filtró a través de celite y se lavó con DCM. El filtrado se concentró al vacío para proporcionar un sólido de color marrón pálido, el cual se disolvió de nuevo en una mezcla 1:1 de MeOH:DCM (8 ml) y se sometió de nuevo a una hidrogenación durante 4 días a 50 psi utilizando un agitador Parr y Pd/C al 10% (169 mg) como catalizador. La mezcla de reacción se diluyó con un 10% de MeOH/DCM (50 ml), se filtró a través de celite y se lavó con DCM. El filtrado se concentró al vacío para proporcionar el producto crudo como un sólido ligeramente blanquecino. El material crudo se purificó mediante cromatografía flash utilizando un cartucho de sílice de 12 g, con un gradiente de MeOH/DCM, para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanquecino (47 mg, 34% de rendimiento). LC-MS: t_R 1,27 min; MS m/z 439,3 $[M+H]^+$ [Método A]. 1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11,00 (s, 1H), 7,65 (td, J = 8,5, 2,2 Hz, 1H), 6,92 (td, J = 8,5, 1,9 Hz, 1H), 3,87 (s, 4H), 3,20-3,31 (m, 4H), 1,67-1,78 (m, 4H), 1,40 (s, 9H).

20 **Paso 4:** 2-(5-(2,3-Difluoro-4-(((trifluorometil)sulfonyl)oxi)fenil)-1,3,4-tiadiazol-2-il)-2,7-diazaespiro[3.5]nonan-7-carboxilato de *tert*-butilo:

Una solución agitada de 2-(5-(2,3-difluoro-4-hidroxifenil)-1,3,4-tiadiazol-2-il)-2,7-diazaespiro[3.5]nonan-7-carboxilato de *tert*-butilo (59 mg, 1,35 mmol) y TEA (47 μ l, 0,366 mmol) en DCM (1,3 ml) en atmósfera de nitrógeno se enfrió en un baño de hielo. Se añadió a esta solución 1,1,1-trifluoro-*N*-fenil-*N*-(((trifluorometil)sulfonyl)metanosulfonamida (51 mg, 0,141 mmol). La mezcla de reacción se agitó a la temperatura del baño de hielo durante 10 minutos y a continuación se calentó hasta temperatura ambiente durante 18 horas. Se añadieron 0,5 eq más de 1,1,1-trifluoro-*N*-fenil-*N*-(((trifluorometil)sulfonyl)metanosulfonamida (24 mg, 0,067 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 3 horas más. La mezcla de reacción se diluyó con DCM (20 ml) y se lavó con NaHCO_{3(ac)} saturado (10 ml). La fase orgánica se separó y se concentró al vacío para proporcionar el producto crudo como un sólido ligeramente blanquecino. El material crudo se purificó mediante cromatografía flash utilizando un cartucho de sílice de 12 g, con un gradiente de EtOAc/heptano, para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (68 mg, 89% de rendimiento). LC-MS: t_R 1,63 min; MS m/z 571,3 $[M+H]^+$ [Método A]. 1H RMN (400 MHz, Cloroformo- d) δ 8,12 (ddd, J = 9,4, 7,1, 2,5 Hz, 1H), 7,25 - 7,21 (m, 1H), 3,97 (s, 4H), 3,36-3,47 (m, 4H), 1,77-1,89 (m, 4H), 1,47 (s, 9H).

25 **Paso 5:** 2-(5-(2,3-Difluoro-4-(1*H*-pirazol-4-il)fenil)-1,3,4-tiadiazol-2-il)-2,7-diazaespiro[3.5]nonan-7-carboxilato de *tert*-butilo:

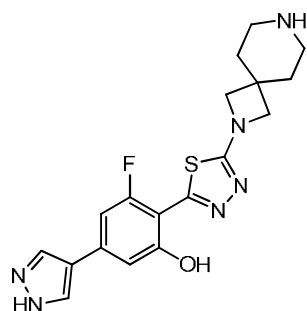
Una mezcla de 2-(5-(2,3-difluoro-4-(((trifluorometil)sulfonyl)oxi)fenil)-1,3,4-tiadiazol-2-il)-2,7-diazaespiro[3.5]nonan-7-carboxilato de *tert*-butilo (68 mg, 0,119 mmol) y 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1*H*-pirazol (35 mg, 0,179 mmol) en dioxano (1 ml) se agitó en atmósfera de nitrógeno. Se añadió a esta suspensión Pd(PPh₃)₄ (7 mg, 0,006 mmol) seguido de una solución de Na₂CO₃ (38 mg, 0,358 mmol) en agua (0,25 ml). La mezcla de reacción se selló y se calentó a 120 °C durante 1 hora con irradiación de microondas. La mezcla de reacción se diluyó con agua (10 ml) y se extrajo con DCM (20 ml). La fase orgánica se separó y se concentró al vacío para proporcionar el producto crudo como un sólido blanquecino. El material crudo se purificó mediante HPLC preparativa dirigida por UV en condiciones básicas (NH₄OH modificado) para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (11 mg, 19% de rendimiento). MS m/z 489,1 $[M+H]^+$, 1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 13,30 (s, 1H), 8,18 (s, 2H), 7,85 (ddd, J = 8,6,

6,7, 1,8 Hz, 1H), 7,70 (ddd, $J = 8,7, 7,0, 1,8$ Hz, 1H), 3,91 (s, 4H), 3,28-3,31 (m, 4H), 1,74 (t, $J = 5,6$ Hz, 4H), 1,40 (s, 9H).

Paso 6: Sal de tipo clorhidrato de 2-(2,3-difluoro-4-(1H-pirazol-4-il)fenil)-5-(2,7-diazaespiro[3.5]nonan-2-il)-1,3,4-tiadiazol:

Se añadió HCl (solución 4 M en dioxano, 113 μ l, 0,45 mmol) a una suspensión agitada de 2-(5-(2,3-difluoro-4-(1H-pirazol-4-il)fenil)-1,3,4-tiadiazol-2-il)-2,7-diazaespiro[3.5]nonan-7-carboxilato de *tert*-butilo (11 mg, 0,023 mmol) en dioxano (1 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas, a continuación se diluyó con una mezcla aproximadamente 1:1 de MeOH:DCM (10 ml) y se añadió una gota de agua. La suspensión resultante se solubilizó mediante la adición de DMSO (5 ml) y la solución se introdujo en un cartucho de SCX de 0,5 g (humedecido previamente con MeOH). El cartucho se lavó con MeOH (10 ml) y a continuación se purgó con un 10% de DCM en $[NH_3$ 7 M en MeOH] (10 ml). El DCM/MeOH/ NH_3 se eliminó al vacío para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanquecino (7,4 mg, 85% de rendimiento). LC-MS: t_R 0,66 min; MS m/z 389,2 $[M+H]^+$ [Método A]. 1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 13,30 (s, 1H), 8,18 (s, 2H), 7,84 (ddd, $J = 8,6, 6,8, 1,7$ Hz, 1H), 7,70 (ddd, $J = 8,6, 7,1, 1,7$ Hz, 1H), 3,87 (s, 4H), 2,65 (t, $J = 5,0$ Hz, 4H), 1,70 (t, $J = 5,4$ Hz, 4H).

Ejemplo 100: Síntesis de 2-(5-(2,7-Diazaespiro[3.5]nonan-2-il)-1,3,4-tiadiazol-2-il)-3-fluoro-5-(1H-pirazol-4-il)fenol:



Paso 1: 5-(4-Bromo-2,6-difluorofenil)-1,3,4-tiadiazol-2-amina:

Una mezcla agitada del ácido 4-bromo-2,6-difluorobenzoico (5 g, 21,1 mmol) e hidrazinocarbotioamida (2,88 g, 31,6 mmol) se enfrió en atmósfera de nitrógeno en un baño de hielo. Se añadió $POCl_3$ (5,9 ml, 63,3 mmol) gota a gota y la reacción se agitó a la temperatura del baño de hielo durante 15 minutos, a continuación se calentó a 78 °C durante 3 horas. La mezcla de reacción se enfrió en un baño de hielo y a continuación se desactivó mediante la adición de agua con hielo (150 ml). El sólido resultante se sonicó durante 30 minutos para obtener una suspensión de agitación libre, la cual se dejó suspender a temperatura ambiente durante 72 horas. El sólido se recolectó mediante una filtración al vacío, se lavó con agua y se suspendió de nuevo en $NaHCO_3(ac)$ saturado (150 ml). Esta suspensión se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas, a continuación el sólido se recolectó mediante una filtración al vacío, se lavó con agua y se secó en un horno al vacío durante 24 horas para obtener el compuesto del título (5,174 g, 84% de rendimiento), el cual se utilizó en el siguiente paso sin purificación adicional. LC-MS: t_R 0,99 min; MS m/z 294,2 $[M+2]^+$ [Método A]. 1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 7,68 (d, $J=8,08$ Hz, 2 H), 7,57 (s, 2 H).

Paso 2: 5-(2-(Benciloxi)-4-bromo-6-fluorofenil)-1,3,4-tiadiazol-2-amina:

Una suspensión agitada de NaH (dispersión al 60% en aceite mineral, 151 mg, 3,77 mmol) en THF (10 ml) se enfrió en atmósfera de nitrógeno en un baño de hielo. Se añadió a esta suspensión una solución de alcohol bencilico (0,372 ml, 3,59 mmol) en THF (5 ml) gota a gota. Al finalizar la adición, la suspensión resultante se agitó a la temperatura del baño de hielo durante 15 minutos, a continuación a temperatura ambiente durante 10 minutos, antes de añadirla lentamente a una suspensión agitada enfriada en un baño de hielo de 5-(4-bromo-2,6-difluorofenil)-1,3,4-tiadiazol-2-amina (1 g, 3,42 mmol) en THF (20 ml). La suspensión de color marrón/amarillo resultante se agitó a la temperatura del baño de hielo durante 15 minutos, a temperatura ambiente durante 1 hora y a continuación se calentó a 50 °C durante 18 horas. La reacción se desactivó mediante la adición de $NH_4Cl(ac)$ saturado (30 ml), se diluyó con agua (30 ml) y se extrajo con EtOAc (100 ml). La fase orgánica se separó, se secó con $MgSO_4$ y se filtró. El filtrado se concentró sobre gel de sílice y el material crudo se purificó mediante cromatografía flash utilizando un cartucho de sílice de 80 g, con un gradiente de EtOAc/heptano, para proporcionar el compuesto del título como un sólido de color amarillo pálido (488 mg, 37% de rendimiento). LC-MS: t_R 1,19 min; MS m/z 282,0 M^+ [Método A]. 1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7,27-7,47 (m, 9H), 5,28 (s, 2H).

Paso 3: 2-(2-(Benciloxi)-4-bromo-6-fluorofenil)-5-bromo-1,3,4-tiadiazol:

Se añadió 5-(2-(benciloxi)-4-bromo-6-fluorofenil)-1,3,4-tiadiazol-2-amina (487 mg, 1,281 mmol) en porciones a una solución agitada de CuBr₂ (343 mg, 1,537 mmol) y *t*-BuNO₂ (226 µl, 1,921 mmol) en MeCN (4,2 ml) en atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. La reacción se desactivó mediante la adición de agua (40 ml), a continuación se añadió NH₄OH_(ac) al 28% (5 ml) y la suspensión resultante se extrajo con DCM (50 ml). La fase orgánica se separó y se concentró sobre gel de sílice. El material crudo se purificó mediante cromatografía flash utilizando un cartucho de sílice de 40 g, con un gradiente de EtOAc/heptano, para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (253 mg, 44% de rendimiento). LC-MS: t_R 1,53 min; MS m/z 445,0 [M+H]⁺ [Método A]. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,31-7,56 (m, 7H), 5,38 (s, 2H).

Paso 4: 2-(5-(2-(Benciloxi)-4-bromo-6-fluorofenil)-1,3,4-tiadiazol-2-il)-2,7-diazaespiro[3.5]nonan-7-carboxilato de *tert*-butilo:

A una suspensión agitada de 2-(2-(benciloxi)-4-bromo-6-fluorofenil)-5-bromo-1,3,4-tiadiazol (252 mg, 0,567 mmol) y clorhidrato de 2,7-diazaespiro[3.5]nonan-7-carboxilato de *tert*-butilo (179 mg, 0,681 mmol) en dioxano (2,8 ml) se añadió TEA (237 µl, 1,702 mmol) y la mezcla se calentó a 120 °C durante 3 horas. La mezcla de reacción se enfrió hasta TA, se diluyó con agua (20 ml) y se extrajo con DCM (20 ml). La fase orgánica se concentró al vacío para proporcionar el producto crudo como un residuo oleoso de color amarillo. El material crudo se purificó mediante cromatografía flash utilizando un cartucho de sílice de 40 g, con un gradiente de EtOAc/heptano, para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (150 mg, 45% de rendimiento). LC-MS: t_R 1,62 min; MS m/z 591,3 [M+H]⁺ [Método A]. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,29-7,47 (m, 7H), 5,31 (s, 2H), 3,83 (s, 4H), 3,17-3,30 (m, 4H), 1,65-1,77 (m, 4H), 1,40 (s, 9H).

Paso 5: 2-(5-(2-(Benciloxi)-6-fluoro-4-(1*H*-pirazol-4-il)fenil)-1,3,4-tiadiazol-2-il)-2,7-diazaespiro[3.5]nonan-7-carboxilato de *tert*-butilo:

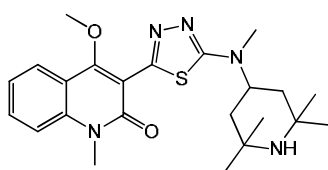
Una mezcla de 2-(5-(2-(benciloxi)-4-bromo-6-fluorofenil)-1,3,4-tiadiazol-2-il)-2,7-diazaespiro[3.5]nonan-7-carboxilato de *tert*-butilo (150 mg, 0,254 mmol) y 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1*H*-pirazol (74 mg, 0,382 mmol) en dioxano (2 ml) se agitó en atmósfera de nitrógeno. Se añadió a esta suspensión Pd(PPh₃)₄ (15 mg, 0,013 mmol) seguido de una solución de Na₂CO₃ (81 mg, 0,763 mmol) en agua (0,5 ml). La mezcla de reacción se selló y se calentó a 120 °C durante 1 hora con irradiación de microondas. Se añadieron 1,5 eq más de 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1*H*-pirazol (74 mg, 0,382 mmol) y la reacción se calentó durante una hora más a 120 °C con irradiación de microondas. Se añadieron 1,5 eq más de 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1*H*-pirazol (74 mg, 0,382 mmol) y a continuación 0,05 eq más de Pd(PPh₃)₄ (15 mg, 0,013 mmol) y la mezcla de reacción se calentó durante 1 hora a 120 °C con irradiación de microondas. La mezcla de reacción se diluyó con agua (15 ml) y se extrajo con DCM (20 ml). La fase orgánica se concentró al vacío para proporcionar el producto crudo como un aceite de color marrón pálido. El material crudo se purificó mediante cromatografía flash utilizando un cartucho de sílice de 24 g, con un gradiente de MeOH/DCM, para proporcionar un aceite de color marrón pálido. El aceite se purificó utilizando 24 g de sílice con un gradiente de EtOAc/heptano para proporcionar el compuesto del título como un sólido vítreo transparente (86 mg, 58% de rendimiento). MS m/z 577,2 [M+H]⁺, ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 13,10 (s, 1H), 8,39 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H), 8,09 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,47-7,57 (m, 2H), 7,33-7,44 (m, 4H), 7,28 (dd, *J* = 11,6, 1,5 Hz, 1H), 5,35 (s, 2H), 3,82 (s, 4H), 3,18-3,32 (m, 4H), 1,63-1,77 (m, 4H), 1,40 (s, 9H).

Paso 6: 2-(5-(2-Fluoro-6-hidroxi-4-(1*H*-pirazol-4-il)fenil)-1,3,4-tiadiazol-2-il)-2,7-diazaespiro[3.5]nonan-7-carboxilato de *tert*-butilo:

Una solución de 2-(5-(2-(benciloxi)-6-fluoro-4-(1*H*-pirazol-4-il)fenil)-1,3,4-tiadiazol-2-il)-2,7-diazaespiro[3.5]nonan-7-carboxilato de *tert*-butilo (86 mg, 0,149 mmol) en una mezcla 1:1 de MeOH:DCM (3 ml) se añadió a un matraz purgado con nitrógeno que contenía Pd/C al 10% (8,6 mg). La mezcla de reacción se sometió a una atmósfera de hidrógeno (globo) y se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla de reacción se purgó con nitrógeno y se añadieron 8,6 mg más de Pd/C al 10%. La reacción se diluyó con MeOH:DCM 1:1 (3 ml), se sometió de nuevo a una atmósfera de hidrógeno (globo) y se agitó a temperatura ambiente durante 5 días más. La mezcla de reacción se purgó con nitrógeno, se diluyó con un 10% de MeOH en DCM (50 ml) y se filtró a través de celite. El filtrado se concentró al vacío para proporcionar un sólido blanquecino/marrón pálido. El sólido se disolvió de nuevo en un 25% de MeOH en DCM (10 ml) y se añadió a un matraz con atmósfera de nitrógeno que contenía Pd/C al 10% (8,6 mg). La mezcla de reacción se sometió a una atmósfera de hidrógeno (globo) y se dejó agitar a temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla de reacción se diluyó con un 10% de MeOH en DCM (50 ml) y se filtró a través de celite. El filtrado se concentró al vacío para proporcionar el producto crudo como un sólido marrón. El material crudo se purificó mediante cromatografía flash utilizando un cartucho de sílice de 10 g, con un gradiente de MeOH/DCM y llevando a cabo la recolección según la masa, para proporcionar el compuesto del título como un sólido de color marrón pálido (54 mg, 74% de rendimiento). LC-MS: t_R 1,33 min; MS m/z 487,3 [M+H]⁺ [Método A]. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 13,09 (s, 1H), 11,92 (s, 1H), 8,36 (d, *J* = 1,7 Hz, 1H), 8,04 (d, *J* = 1,9 Hz, 1H), 7,22 (dd, *J* = 12,6, 1,6 Hz, 1H), 7,14-7,19 (m, 1H), 3,92 (s, 4H), 3,28-3,31 (m, 4H), 1,69-1,79 (m, 4H), 1,40 (s, 9H).

Paso 7: 2-(5-(2,7-Diazaespiro[3.5]nonan-2-il)-1,3,4-tiadiazol-2-il)-3-fluoro-5-(1*H*-pirazol-4-il)fenol:

Se añadió HCl (solución 4 M en dioxano, 545 μ l, 2,179 mmol) a una suspensión agitada de 2-(5-(2,3-difluoro-4-(1*H*-pirazol-4-il)fenil)-1,3,4-tiadiazol-2-il)-2,7-diazaespiro[3.5]nonan-7-carboxilato de *tert*-butilo (53 mg, 0,109 mmol) en dioxano (4 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas, a continuación se diluyó con dioxano (2 ml), MeOH (5 ml), DMSO (5 ml) y una pequeña cantidad de agua, a continuación se introdujo en un cartucho de SCX de 2 g (humedecido previamente con MeOH). El cartucho se lavó con MeOH (15 ml) y a continuación se purgó con un 10% de DCM en [NH₃ 7 M en MeOH] (20 ml). El DCM/MeOH/NH₃ se eliminó al vacío para proporcionar el producto crudo como un sólido marrón. El material crudo se calentó en MeOH (5 ml) y la suspensión resultante se enfrió hasta temperatura ambiente, a continuación se filtró al vacío y se lavó con MeOH para proporcionar el compuesto del título como un sólido de color marrón pálido (23 mg, 55% de rendimiento). LC-MS: t_R 0,68 min; MS m/z 387,2 [M+H]⁺ [Método A]. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 13,07 (s, 1H), 8,17 (s, 2H), 7,15 - 7,05 (m, 2H), 3,87 (s, 4H), 2,70 (t, *J* = 5,1 Hz, 4H), 1,73 (t, *J* = 5,3 Hz, 4H).

Ejemplo de referencia 101: Síntesis de 4-metoxi-1-metil-3-(5-(metil(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)amino)-1,3,4-tiadiazol-2-il)quinolin-2(1*H*)-ona:**Paso 1:** 3-Bromo-4-metoxi-1-metilquinolin-2(1*H*)-ona

A una solución de 4-metoxi-1-metilquinolin-2(1*H*)-ona (2 g, 10,57 mmol) en THF (5 ml) a 0 °C en atmósfera de N₂ se añadió *N*-bromosuccinimida (2,26 g, 12,68 mmol) en porciones durante un periodo de 1 hora. La suspensión se agitó a 0 °C durante 1 hora y a continuación a temperatura ambiente durante 2 horas. Se eliminó el disolvente al vacío y se añadió CH₂Cl₂ para disolver de nuevo el residuo. La solución se lavó dos veces con una solución saturada fría de NaHCO₃ y con H₂O fría, a continuación se secó con MgSO₄ anhidro. Se eliminó el disolvente al vacío y el residuo sólido resultante se lavó disgregándolo varias veces con Et₂O. El sólido resultante se secó al vacío para proporcionar 3-bromo-4-metoxi-1-metilquinolin-2(1*H*)-ona (2,7 g, MS: 269,9 [M+H]⁺).

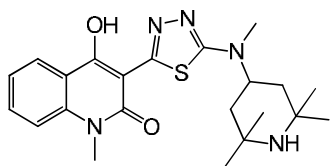
Paso 2: Ácido (4-metoxi-1-metil-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il)borónico

A una solución de 3-bromo-4-metoxi-1-metilquinolin-2(1*H*)-ona (2,7 g, 10,07 mmol) en THF (5 ml) se añadió *n*-butillitio (2,5 M en hexano, 4,03 ml) en atmósfera de nitrógeno a -78 °C y la mezcla de reacción se mantuvo a esta temperatura durante 1 h. Se añadió una solución enfriada de borato de trimetilo (1,35 ml, 12,08 mmol) a -78 °C y la mezcla de reacción se mantuvo a esta temperatura durante 2 h. La mezcla de reacción se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó durante toda la noche. La mezcla de reacción se diluyó con HCl 1 M y precipitó un sólido blanco en la solución. El precipitado se filtró, se lavó con agua y EtOAc, y a continuación se secó con un vacío elevado para proporcionar el ácido (4-metoxi-1-metil-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il)borónico (1,5 g, MS: 234,1 [M+H]⁺).

Paso 3: 4-Metoxi-1-metil-3-(5-(metil(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)amino)-1,3,4-tiadiazol-2-il)quinolin-2(1*H*)-ona

Una mezcla de reacción desgasificada del ácido (4-metoxi-1-metil-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il)borónico (500 mg, 2,15 mmol), 5-bromo-*N*-metil-*N*-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)-1,3,4-tiadiazol-2-amina (858 mg, 2,57 mmol), tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0) (248 mg, 0,215 mmol) y Na₂CO₃ (682 mg, 6,44 mmol) en 1,4-dioxano (5 ml) y agua (1 ml) se calentó mediante irradiación de microondas a 100 °C durante 1 h. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla se filtró a través de celite, se lavó con MeOH y a continuación se concentró el filtrado. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (2% ~ 10% de NH₃ 2 M en MeOH/DCM) para obtener 4-metoxi-1-metil-3-(5-(metil(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)amino)-1,3,4-tiadiazol-2-il)quinolin-2(1*H*)-ona (240 mg, MS: 442,1 [M+H]⁺). (4 mg, MS: 442,0 [M+H]⁺, LCMS t_R = 1,25 min (LCMS Método D); ¹H RMN (400 MHz, METANOL-*d*₄) δ ppm 8,55 (s, 1H), 8,14 (dd, *J*=8,08, 1,52 Hz, 1H), 7,72-7,81 (m, 1H), 7,61-7,69 (m, 1H), 7,33-7,45 (m, 1H), 4,61 (s a., 1H), 3,94 (s, 3H), 3,78 (s, 3H), 3,11 (s, 3H), 1,95 (d, *J*=12,13 Hz, 2H), 1,79 (s a., 2H), 1,50 (s, 6H), 1,39 (s a., 6H).

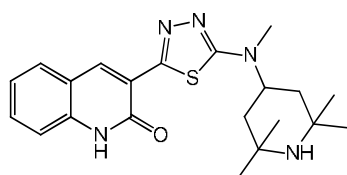
Ejemplo de referencia 102: Síntesis de 4-hidroxi-1-metil-3-(5-(metil(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)amino)-1,3,4-tiadiazol-2-il)quinolin-2(1*H*)-ona



Empleando los métodos del **Ejemplo 15**, el **Ejemplo de referencia 101** se trató con PhSH para proporcionar 5-(1H-imidazol-1-yl)-2-(6-(metil(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)amino)piridazin-3-il)fenol como un polvo de color amarillo pálido (2 mg, MS: 428,2 [M+H⁺], LCMS t_R = 0,57 min (LCMS Método D); ¹H RMN (400 MHz, METANOL-*d*₄) δ ppm

5 8,22 (d, *J*=8,08 Hz, 1H), 7,68 (t, *J*=8,08 Hz, 1H), 7,53 (d, *J*=8,59 Hz, 1H), 7,31 (t, *J*=7,33 Hz, 1H), 4,38 (s a., 1H), 3,72 (s, 3H), 3,07 (s, 3H), 1,80 (dd, *J*=12,63, 3,03 Hz, 2H), 1,52-1,65 (m, 2H) 1,37 (s, 6H) 1,23-1,29 (m, 6H).

Ejemplo de referencia 103: Síntesis de 3-(5-(metil(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)amino)-1,3,4-tiadiazol-2-il)quinolin-2(1H)-ona



Paso 1: Ácido (2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il)borónico

15 En un vial para microondas, se añadió 3-bromo-2-hidroxiquinolina (50 mg, 0,223 mmol), bis(pinacolato)diboro (113 mg, 0,446 mmol), acetato de potasio (66 mg, 0,669 mmol), PdCl₂(dppf), CH₂Cl₂ (18,22 mg, 0,022 mmol) y dppf (12,37 mg, 0,022 mmol), y a continuación se añadió 1,4-dioxano (6 ml). La mezcla de reacción se purgó con N₂ y se agitó en atmósfera de N₂ a 90 °C durante toda la noche. La mezcla de reacción se filtró a través de un embudo con un filtro desechable, se concentró al vacío y se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (de un 10% a un 60% de EtOAc en heptano) para proporcionar el ácido (2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il)borónico (30 mg, MS: 190,1 [M+H⁺].)

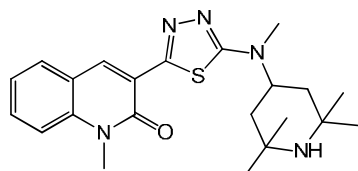
20

Paso 2: 3-(5-(Metil(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)amino)-1,3,4-tiadiazol-2-il)quinolin-2(1H)-ona

25 Siguiendo un procedimiento similar al descrito para el Paso 3 en el **Ejemplo de referencia 101**, se hizo reaccionar el ácido (2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il)borónico y 5-bromo-*N*-metil-*N*-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)-1,3,4-tiadiazol-2-amina (858 mg, 2,57 mmol) para proporcionar el producto crudo, el cual se purificó mediante HPLC preparativa en condiciones básicas para obtener 3-(5-(metil(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)amino)-1,3,4-tiadiazol-2-il)quinolin-2(1H)-ona (14 mg, MS: 398,2 [M+H⁺], LCMS t_R = 0,51 min (LCMS Método D); ¹H RMN (400 MHz, METANOL-*d*₄) δ ppm

30 8,74 (s, 1H), 7,67-7,80 (m, 1H), 7,47-7,57 (m, 1H), 7,31 (d, *J*=8,08 Hz, 1H), 7,19-7,27 (m, 1H), 4,34 (s a., 1H), 2,99 (s, 3H), 1,71 (dd, *J*=12,63, 3,03 Hz, 2H), 1,50 (t, *J*=12,38 Hz, 2H), 1,28 (s, 6H), 1,10-1,23 (m, 6H).

Ejemplo de referencia 104: Síntesis de 1-metil-3-(5-(metil(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)amino)-1,3,4-tiadiazol-2-il)quinolin-2(1H)-ona



Paso 1: 3-Bromo-1-metilquinolin-2(1H)-ona

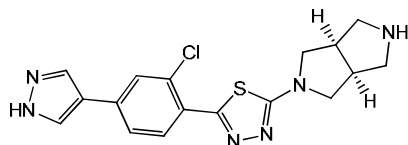
35 A una solución de 3-bromo-2-hidroxiquinolina (50 mg, 0,223 mmol) en DMF (1 ml), se añadió yoduro de metilo (0,017 ml, 0,268 mmol) y carbonato de potasio (46,3 mg, 0,335 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó durante 16 horas a temperatura ambiente. Se añadió agua y la solución se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con agua y a continuación una solución acuosa saturada de cloruro de sodio. La fase orgánica se secó con sulfato de sodio, se filtró y se concentró al vacío. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (disolvente para el revelado: hexano/acetato de etilo = 1/1) para obtener 3-bromo-1-metilquinolin-2(1H)-ona (52 mg, MS: 238,1 [M+H⁺]).

40

45

Paso 2: 1-Metil-3-(5-(metil(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)amino)-1,3,4-tiadiazol-2-il)quinolin-2(1H)-ona

Empleando los métodos del **Ejemplo de referencia 103**, se obtuvo 1-metil-3-(5-(metil(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)amino)-1,3,4-tiadiazol-2-il)quinolin-2(1H)-ona como un polvo de color amarillo pálido (28 mg, MS: 412,2 [M+H⁺], LCMS t_R = 0,62 min (LCMS Método D); ¹H RMN (400 MHz, METANOL-*d*₄) δ ppm 8,85 (s, 1H), 7,90 (d, *J*=7,58 Hz, 1H), 7,73-7,81 (m, 1H), 7,66-7,72 (m, 1H), 7,42 (t, *J*=7,58 Hz, 1H), 4,73-4,84 (m, 1H), 3,88 (s, 3H), 3,10-3,19 (m, 3H), 2,07 (dd, *J*=13,64, 3,54 Hz, 2H), 1,96 (t, *J*=12,88 Hz, 2H), 1,61-1,69 (m, 6H), 1,46-1,57 (m, 6 H).

Ejemplo 105: Síntesis de la sal de tipo clorhidrato de 2-(2-cloro-4-(1H-pirazol-4-il)fenil)-5-((3aR,6aS)-hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)-1,3,4-tiadiazol**Paso 1:** 5-(4-Bromo-2-clorofenil)-1,3,4-tiadiazol-2-amina

A una mezcla enfriada con hielo del ácido 4-bromo-2-clorobenzoico (3 g, 12,74 mmol) e hidrazinocarbottioamida (2,17 g, 23,81 mmol) se añadió oxicloruro de fósforo (3,56 ml, 38,2 mmol) lentamente. La mezcla se calentó a 78 °C durante toda la noche. Después de enfriar hasta 0 °C, se añadió agua con hielo. La mezcla se agitó enérgicamente durante 1 h. El precipitado resultante se filtró y se lavó con agua, a continuación se suspendió de nuevo en una solución saturada de NaHCO₃ y agua (1:1) durante 1 h. El sólido se filtró, se lavó con agua y se concentró al vacío para obtener 5-(4-bromo-2-clorofenil)-1,3,4-tiadiazol-2-amina (2,4 g, MS: 291,8 [M+H⁺]).

Paso 2: 5-(2-Cloro-4-(1H-pirazol-4-il)fenil)-1,3,4-tiadiazol-2-amina

En un vial para microondas, se añadió 5-(4-bromo-2-clorofenil)-1,3,4-tiadiazol-2-amina (500 mg, 1,721 mmol), el éster pinacólico del ácido 4-pirazolborónico (668 mg, 3,44 mmol), carbonato de cesio (1,68 g, 5,16 mmol), Pd₂(dba)₃.CH₂Cl₂ (178 mg, 0,172 mmol) y Xphos (82 mg, 0,172 mmol), y a continuación se añadió 1,4-dioxano (2 ml)/H₂O (0,5 ml). El vial se purgó con N₂ 3 veces y la mezcla de reacción se calentó mediante irradiación con microondas a 100 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se filtró a través de un embudo con un filtro desechable, se lavó con EtOAc, se concentró al vacío y se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (de un 2% a un 15% de MeOH/DCM) para proporcionar 5-(2-cloro-4-(1H-pirazol-4-il)fenil)-1,3,4-tiadiazol-2-amina (250 mg, MS: 278,0 [M+H⁺]).

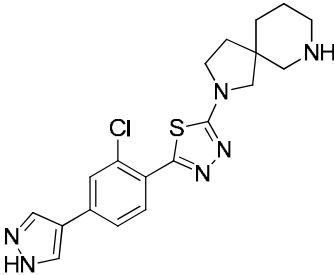
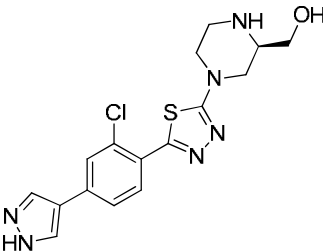
Paso 3: (3aR,6aS)-5-(5-(2-Cloro-4-(1H-pirazol-4-il)fenil)-1,3,4-tiadiazol-2-il)hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-carboxilato de *tert*-butilo

Se añadió 5-(2-cloro-4-(1H-pirazol-4-il)fenil)-1,3,4-tiadiazol-2-amina (250 mg, 0,9 mmol), en porciones durante aproximadamente 5 minutos, a una solución agitada de CuBr₂ (241 mg, 1,08 mmol) y nitrito de *tert*-butilo (139 mg, 1,35 mmol) en MeCN (5 ml) en atmósfera de nitrógeno. Al finalizar la adición, se dejó agitar la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla de reacción se desactivó mediante la adición de NH₄Cl(ac) saturado y se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se separó y se concentró al vacío para proporcionar 2-bromo-5-(2-cloro-4-(1H-pirazol-4-il)fenil)-1,3,4-tiadiazol como un sólido marrón, el cual se utilizó sin purificación adicional. Una mezcla de reacción desgasificada de 2-bromo-5-(2-cloro-4-(1H-pirazol-4-il)fenil)-1,3,4-tiadiazol (40 mg, 0,117 mmol), *cis*-2-boc-hexahidropirrol[3,4-c]pirrol (24,86 mg, 0,117 mmol), fluoruro de potasio (7,48 mg, 0,129 mmol), 18-corona-6 (30,9 mg, 0,117 mmol) y DIEA (0,041 ml, 0,234 mmol) en NMP (1 ml) se calentó con irradiación de microondas a 190 °C durante 1 h. Después de enfriar hasta TA, la mezcla se filtró a través de celite, se lavó con MeOH y se concentró el filtrado. El residuo se disolvió en DMSO y se purificó mediante HPLC preparativa en condiciones básicas para obtener (3aR,6aS)-5-(5-(2-cloro-4-(1H-pirazol-4-il)fenil)-1,3,4-tiadiazol-2-il)hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-carboxilato de *tert*-butilo (10 mg, MS: 473,0 [M+H⁺]).

Paso 4: Sal de tipo clorhidrato de 2-(2-cloro-4-(1H-pirazol-4-il)fenil)-5-((3aR,6aS)-hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)-1,3,4-tiadiazol

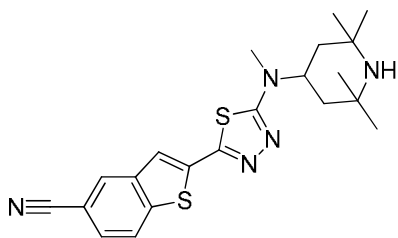
Una solución de (3aR,6aS)-5-(5-(2-cloro-4-(1H-pirazol-4-il)fenil)-1,3,4-tiadiazol-2-il)hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-carboxilato de *tert*-butilo (10 mg, 0,021 mmol) en 1,4-dioxano (2 ml) se trató con HCl 4 M en dioxano (1 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío para obtener el compuesto del título (2 mg, MS: 373,1 [M+H⁺], LCMS t_R = 0,44 min (LCMS Método D); ¹H RMN (400 MHz, METANOL-*d*₄) δ ppm 7,99 (s a., 2H), 7,92 (d, *J*=8,59 Hz, 1H), 7,71 (d, *J*=2,02 Hz, 1H), 7,53-7,60 (m, 1H), 3,68 (dd, *J*=10,86, 7,83 Hz, 2H), 3,36 (dd, *J*=10,86, 3,28 Hz, 2H), 3,03-3,11 (m, 2H), 2,97-3,03 (m, 2H), 2,75 (dd, *J*=11,12, 3,03 Hz, 2H).

Empleando métodos similares a los descritos para la preparación del **Ejemplo 105**, utilizando los materiales de partida adecuados, se prepararon los siguientes compuestos:

Ejemplo	Compuesto	LCMS M+1, t _R , Método	¹ H RMN 400 MHz
106	 <p>2-(2-cloro-4-(1<i>H</i>-pirazol-4-il)fenil)-5-(2,7-diazaespiro[4.5]decan-2-il)-1,3,4-tiadiazol. Sal de tipo clorhidrato</p>	401,1, 0,47 min, D	METANOL- <i>d</i> ₄ δ ppm 7,99 (s a., 2H) 7,92 (d, <i>J</i> =8,08 Hz, 1H) 7,70 (d, <i>J</i> =1,52 Hz, 1H) 7,56 (dd, <i>J</i> =8,08, 1,52 Hz, 1H) 3,49-3,58 (m, 2H) 3,45 (d, <i>J</i> =10,11 Hz, 1H) 3,28 (d, <i>J</i> =10,61 Hz, 1H) 2,60-2,75 (m, 4H) 1,98 (dt, <i>J</i> =13,01, 6,38 Hz, 1H) 1,86 (dt, <i>J</i> =12,76, 7,77 Hz, 1H) 1,48-1,66 (m, 4H)
Ejemplo de referencia 107	 <p>(<i>R</i>)-(4-(5-(2-Cloro-4-(1<i>H</i>-pirazol-4-il)fenil)-1,3,4-tiadiazol-2-il)piperazin-2-il)metanol. Sal de tipo clorhidrato</p>	377,1, 0,41 min, D	METANOL- <i>d</i> ₄ δ ppm 8,00 (s a., 2H) 7,91 (d, <i>J</i> =8,08 Hz, 1H) 7,72 (d, <i>J</i> =2,02 Hz, 1H) 7,57 (dd, <i>J</i> =8,34, 1,77 Hz, 1H) 3,74-3,90 (m, 2H) 3,52 (d, <i>J</i> =5,56 Hz, 1H) 3,47-3,51 (m, 2H) 2,99-3,06 (m, 1H) 2,91-2,99 (m, 1H) 2,84-2,90 (m, 2H)

5

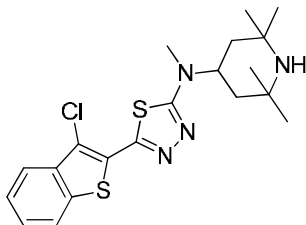
Ejemplo de referencia 108: Síntesis de 2-(5-(metil(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)amino)-1,3,4-tiadiazol-2-il)benzo[*b*]tiofen-5-carbonitrilo



- 10 En un vial para microondas, una mezcla de 5-bromo-*N*-metil-*N*-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)-1,3,4-tiadiazol-2-amina (**Intermedio 4**, 150 mg, 0,450 mmol), ácido (5-cianobenzo[*b*]tiofen-2-il)borónico (128 mg, 0,630 mmol) y carbonato de sodio (119 mg, 1,125 mmol) en dimetoxietano/agua 4:1 (3,7 ml) se desgasificó durante 5 minutos. Se añadió tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0) (52,0 mg, 0,045 mmol) y la mezcla se calentó con irradiación de microondas a 140 °C durante 0,5 h. La mezcla se repartió entre DCM y agua, a continuación se extrajo con DCM (4x). Los extractos de
- 15 DCM se acidificaron mediante la adición de HCl en dioxano (solución 4,0 M, 113 µl, 0,450 mmol) y se concentraron a sequedad. La purificación mediante SCX (columna de 1 g, elución con amoniaco 7 M en MeOH), seguida de cromatografía en columna flash (4 g de gel de sílice, gradiente de un 1-20% de amoniaco 7 N en MeOH, en DCM) proporcionó 2-(5-(metil(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)amino)-1,3,4-tiadiazol-2-il)benzo[*b*]tiofen-5-carbonitrilo (49 mg) como un sólido de color amarillo claro. LC/MS t_R = 0,52 min. MS = 412,1 (M+1) [Método D]. ¹H RMN (400 MHz,

METANOL- d_4) δ ppm 8,27 (d, $J=1,0$ Hz, 1H), 8,11 (d, $J=8,6$ Hz, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,68 (dd, $J=8,6, 1,5$ Hz, 1H), 4,43 (t, $J=12,4$ Hz, 1H), 3,12 (s, 3H), 1,82 (dd, $J=12,6, 3,0$ Hz, 2H), 1,60 (t, $J=12,1$ Hz, 2H), 1,37 (s, 6H), 1,25 (s, 6H).

Ejemplo de referencia 109. Síntesis de 5-(3-clorobenzo[*b*]tiofen-2-il)-*N*-metil-*N*-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)-1,3,4-tiadiazol-2-amina



Paso 1: 5-(Benzo[*b*]tiofen-2-il)-*N*-metil-*N*-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)-1,3,4-tiadiazol-2-amina

Se acopló 5-bromo-*N*-metil-*N*-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)-1,3,4-tiadiazol-2-amina (**Intermedio 4**, 150 mg, 0,450 mmol) con el ácido benzo[*b*]tiofen-2-ilborónico (112 mg, 0,630 mmol) utilizando el método del **Ejemplo de referencia 108** para el acoplamiento de Suzuki. La purificación mediante SCX (columna de 2 g, elución con amoniaco 7 M en MeOH) seguida de cromatografía en columna flash (12 g de gel de sílice, gradiente de un 1-20% de amoniaco 3,5 M en metanol, en DCM) proporcionó 5-(benzo[*b*]tiofen-2-il)-*N*-metil-*N*-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)-1,3,4-tiadiazol-2-amina como un sólido de color amarillo claro (48 mg). MS = 387,0 (M+1). ^1H RMN (400 MHz, METANOL- d_4) δ ppm 7,82-7,95 (m, 2H), 7,72 (s, 1H), 7,37-7,46 (m, 2H), 4,40 (t, $J=12,4$ Hz, 1H), 3,11 (s, 3H), 1,82 (dd, $J=12,6, 3,5$ Hz, 2H), 1,59 (t, $J=12,4$ Hz, 2H), 1,37 (s, 6H), 1,25 (s, 6H).

Paso 2: 5-(3-Clorobenzo[*b*]tiofen-2-il)-*N*-metil-*N*-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)-1,3,4-tiadiazol-2-amina

Una mezcla de 5-(benzo[*b*]tiofen-2-il)-*N*-metil-*N*-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)-1,3,4-tiadiazol-2-amina (37 mg, 0,096 mmol) y *N*-clorosuccinimida (15,34 mg, 0,115 mmol) en DCE:AcOH (1:1) (1 ml) se calentó a 90 °C durante seis horas. La reacción se enfrió hasta TA, se diluyó con bicarbonato de sodio saturado y se extrajo con acetato de etilo (3x) y DCM (2x). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron con sulfato de magnesio y se concentraron para obtener un sólido cristalino de color amarillo. La purificación mediante cromatografía en columna flash (4 g de gel de sílice, gradiente de un 1-17% de amoniaco 3,5 N en MeOH en DCM durante 30 volúmenes de columna) proporcionó 5-(3-clorobenzo[*b*]tiofen-2-il)-*N*-metil-*N*-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)-1,3,4-tiadiazol-2-amina como un sólido amarillo (18 mg). LC/MS t_R = 0,58 min. MS = 420,9 (M-1). ^1H RMN (400 MHz, METANOL- d_4) δ ppm 7,84-7,99 (m, 2H), 7,47-7,60 (m, 2H), 4,53 (m, 1H), 3,14 (s, 3H), 1,83 (d, $J=9,6$ Hz, 2H), 1,55-1,68 (m, 2H), 1,38 (s, 6H), 1,26 (s, 6H).

Condiciones de LCMS:

Método A:

Sistema de UPLC Waters Acquity
UPLC Waters Acquity BEH 1,7 μm 2,1 x 50 mm (N.º de componente: 186002350)
Tasa de flujo: 1 ml/min
Temperatura: 50 °C (temp. de la columna)
Composiciones de la fase móvil:

A: agua + 0,05% de ácido fórmico + acetato de amonio 3,75 mM.
B: acetonitrilo + 0,04% de ácido fórmico.

Gradiente:(de un 2 a un 98% de B en 1,7 min)

Método B:

Sistema de UPLC Waters Acquity
Waters Acquity BEH 1,7 μm 2,1 x 50 mm (N.º de componente: 186002350)
Tasa de flujo: 1 ml/min
Temperatura: 50 °C (temp. de la columna)
Composiciones de la fase móvil:

A: agua + acetato de amonio 3,75 mM + 2% de ACN.
B: acetonitrilo.

Gradiente: (de un 2 a un 98% de B en 4,4 min)

Método C:

5 Waters Acquity G2 Xevo QTof - Rs(FWHM) > 20000
Waters Acquity CSH 1,7µm 2,1 x 50 mm (N.º de componente: 186005296)

Tasa de flujo: 1 ml/min

Temperatura: 50 °C (temp. de la columna)

Composiciones de la fase móvil:

10

A: agua + acetato de amonio 3,75 mM + 0,001% de ácido fórmico.
B: acetonitrilo.

Gradiente: (de un 2 a un 98% de B en 4,4 min)

15 **Método D:**

Sistema de UPLC Waters Acquity

UPLC Waters Acquity BEH C18 1,7 um, 2,1 x 30 mm (N.º de componente: 186002349)

Tasa de flujo: 1 ml/min

20 Temperatura: 55 °C (temp. de la columna)

Composiciones de la fase móvil:

A: 0,05% de ácido fórmico en agua.
B: 0,04% de ácido fórmico en metanol.

25

Gradiente:

Tiempo (min)	Flujo (ml/min)	%A	%B
0	1,000	95,0	5,0
0,10	1,000	95,0	5,0
0,50	1,000	20,0	80,0
0,60	1,000	5,0	95,0
0,80	1,000	5,0	95,0
0,90	1,000	95,0	5,0
1,15	1,000	95,0	5,0

30 **Abreviaturas:**

~	aproximadamente o hasta
¹ H RMN	resonancia magnética nuclear de protón
Cloroformo-d	cloroformo deuterado; CDCl ₃
D	doblete
DCM	diclorometano
DIPEA, DIEA	diisopropiletilamina
DMF	dimetilformamida
DMSO-d6	sulfóxido de dimetilo deuterado
DPPF	1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno
dtbpy	4,4'-di- <i>tert</i> -butil-2,2'-dipiridilo
Eq, eq	equivalentes
Et	etilo
Éter, Et ₂ O	éter dietílico
EtOAc	acetato de etilo
EtOH	etanol
EtONa	etóxido de sodio
g	gramo
h	hora
HPLC	cromatografía líquida de alta resolución
HR-MS	espectrometría de masas de alta resolución
[Ir(COD)(OMe)] ₂	dímero de (1,5-ciclooctadieno)(metoxi)iridio (I)

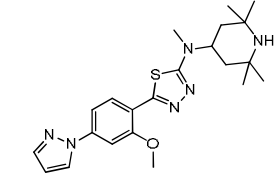
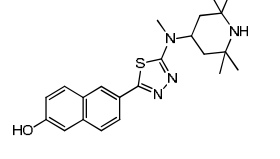
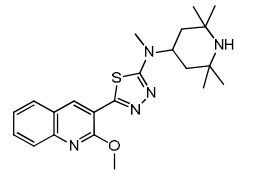
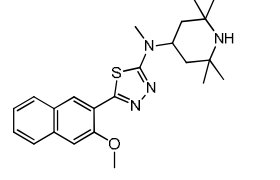
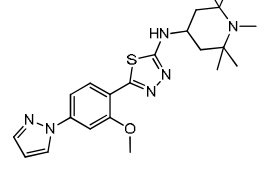
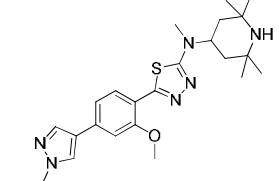
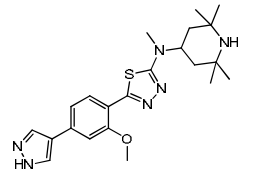
l	litro
LC-MS	cromatografía líquida-espectrometría de masas
LiHMDS	hexametildisilaziduro de litio
m	multiplete
Me	metilo
MeCN	acetonitrilo
MeI	yoduro de metilo
MeOD, Metanol-d4	metanol deuterado
MeOH	metanol
MHz	megahercio
ml	mililitro
mol	mol
mmol	milimol
μmol	micromol
MTO	metiltioxorenio (VII)
nBuLi	<i>n</i> -butillitio
nm	nanómetros
NMP	<i>N</i> -metilpiperidona
Pd(PPh ₃) ₄	tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0)
Pd/C	paladio sobre carbón
aducto de PdCl ₂ (dppf).CH ₂ Cl ₂	[1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II), complejo con diclorometano
Pd ₂ (dba) ₃ .CH ₂ Cl ₂	aducto de tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0)-cloroformo
PhSH	tiofenol
ppm	partes por millón
psi	libras por pulgada cuadrada
TA	temperatura ambiente
s	singlete
SCX	intercambio catiónico fuerte
SiliaMetS DMT	2,4,6-trimercaptotriazina unida a sílice
TBAF	fluoruro de tetrabutilamonio
TBME	éter <i>tert</i> -butil metílico
<i>t</i> -BuNO ₂	nitrito de <i>tert</i> -butilo
TEA	trietilamina
TFA	ácido trifluoroacético
THF	tetrahidrofurano
UV	luz ultravioleta
μW	microondas
XPhos	2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-triisopropilbifenilo

Ejemplo biológico 1:

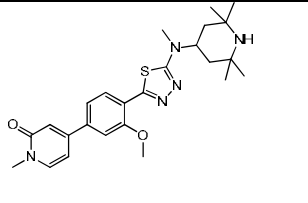
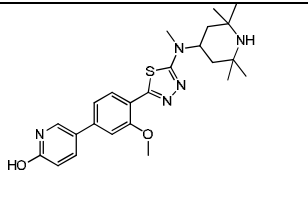
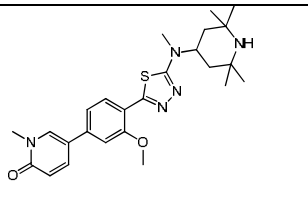
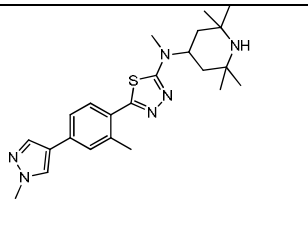
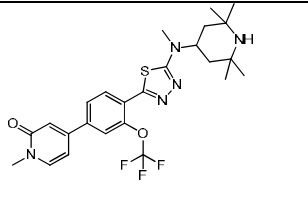
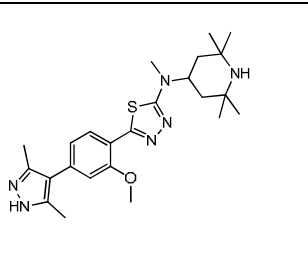
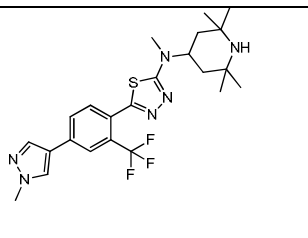
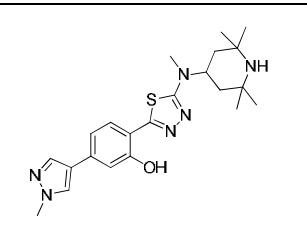
Se utilizó un ELISA celular para SMN con el fin de medir los efectos de compuestos de bajo peso molecular sobre el aumento de la proteína SMN. Se sembraron células de una línea celular de mioblastos derivada del modelo de ratón SMNdelta7 (cedida cordialmente por Steve Burden, NYU) en una placa de 384 pocillos con una densidad de 3000 células/pocillo y se trataron con los compuestos durante 24 horas. Se prepararon placas de captura ELISA recubriendo placas de 384 pocillos (Immulon 4HBX) con 0,5 ug/ml de mAb anti-SMN (BD Science, número de catálogo 610647) a 4 °C durante toda la noche. Las placas se lavaron 5 veces con 110 μl de PBS-Tween (Tween-20 al 0,05%, PBST), se bloquearon con 100 μl de BSA al 1% en PBST durante 2 horas y se lavaron (5 veces) con 100 μl de PBST. Después de 24 horas de tratamiento con el compuesto, las células se sometieron a lisis en un tampón RIPA modificado, en hielo durante 1 hora. A continuación, se añadieron 20 μl de lisado y 20 μl de BSA al 1% a las placas de captura ELISA y se incubaron a 4 °C durante toda la noche. Las placas se lavaron (5 veces) con PBST y a continuación se incubaron con una dilución 1:100 de anticuerpo policlonal primario anti-SMN de conejo (Santa cruz, número de catálogo SC-15320) a temperatura ambiente durante 1 hora y posteriormente se lavaron (5 veces) con 110 uL de PBST. Esto fue seguido por la adición del anticuerpo secundario anti-IgG de conejo producido en cabra-HRP 1:100 (Cell Signaling, número de catálogo 7074) durante 1 hora. A continuación, las placas se lavaron con PBST y se incubaron con 40 μl de sustrato TMB (Cell Signaling, número de catálogo 7004L) a temperatura ambiente durante 1-10 minutos con agitación. La reacción se detuvo mediante la adición de 40 μl de solución de parada (Cell signaling, número de catálogo 7002L) y se midió la absorción a 450 nm. Los datos se registraron como el incremento de la activación respecto al control de DMSO y CE₅₀. Condiciones del ensayo ELISA: intervalo de concentración del compuesto 100 pM – 10 uM.

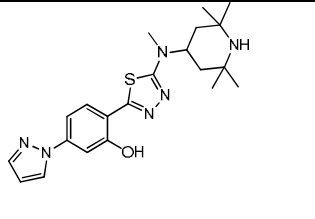
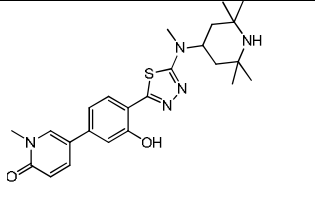
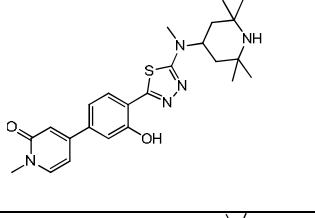
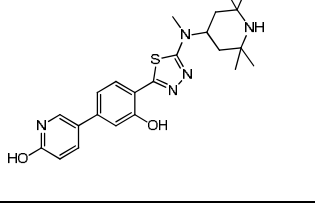
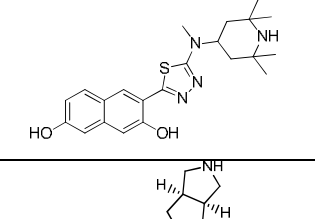
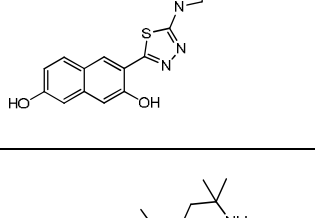
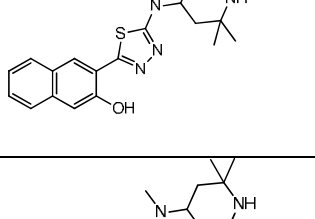
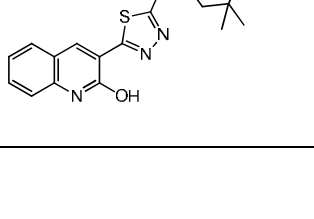
ES 2 780 848 T3

Tabla de actividad: Datos de ELISA generados utilizando el Ejemplo biológico

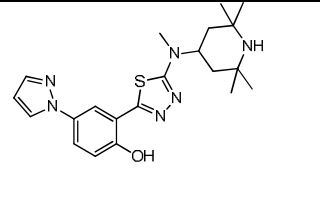
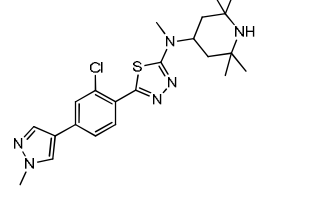
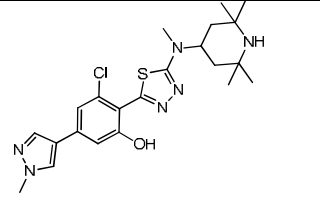
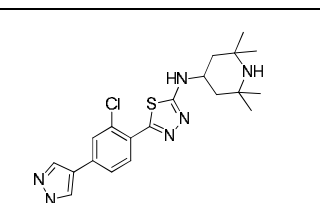
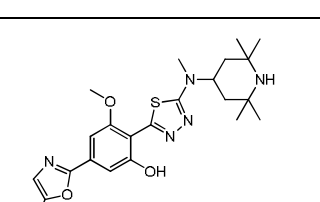
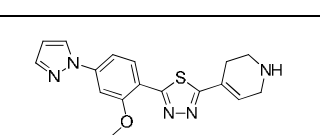
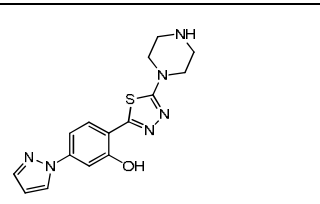
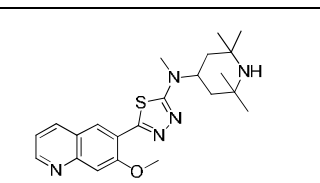
Ejemplo y Ejemplo de referencia	Estructura	Nombre químico	Actividad de SMN Incremento, CE ₅₀
1		5-(2-Metoxi-4-(1 <i>H</i> -pirazol-1-il)fenil)- <i>N</i> -metil- <i>N</i> -(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)-1,3,4-tiadiazol-2-amina	2,45, 63 nM
2		6-(5-(Metil(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)amino)-1,3,4-tiadiazol-2-il)naftalen-2-ol	2,66, 436 nM
3		5-(2-Metoxiquinolin-3-il)- <i>N</i> -metil- <i>N</i> -(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)-1,3,4-tiadiazol-2-amina	2,67, 337 nM
4		5-(3-Metoxinaftalen-2-il)- <i>N</i> -metil- <i>N</i> -(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)-1,3,4-tiadiazol-2-amina	2,48, 887 nM
5		5-(2-Metoxi-4-(1 <i>H</i> -pirazol-1-il)fenil)- <i>N</i> -(1,2,2,6,6-pentametilpiperidin-4-il)-1,3,4-tiadiazol-2-amina	2,88, 87 nM
6		5-(2-Metoxi-4-(1-metil-1 <i>H</i> -pirazol-4-il)fenil)- <i>N</i> -metil- <i>N</i> -(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)-1,3,4-tiadiazol-2-amina	2,49, 44 nM
7		5-(2-Metoxi-4-(1 <i>H</i> -pirazol-4-il)fenil)- <i>N</i> -metil- <i>N</i> -(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)-1,3,4-tiadiazol-2-amina	2,86, 38 nM

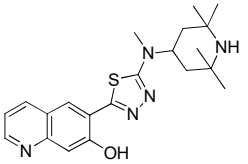
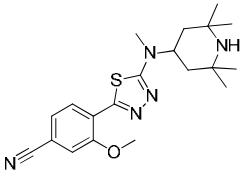
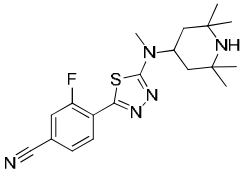
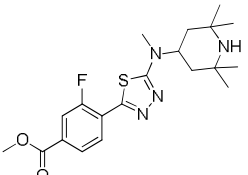
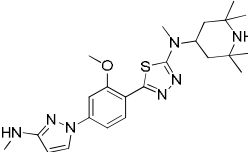
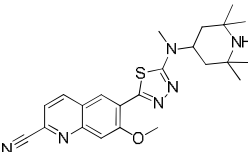
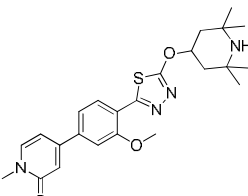
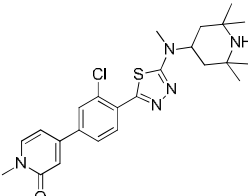
ES 2 780 848 T3

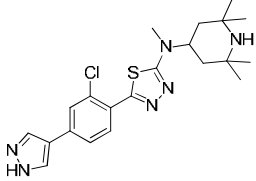
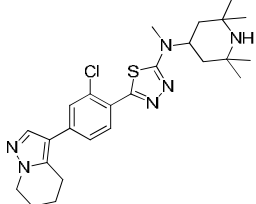
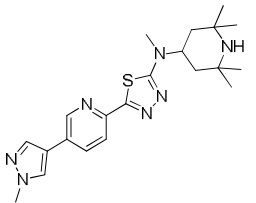
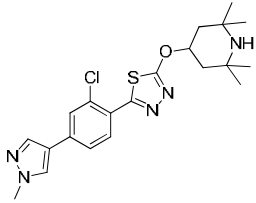
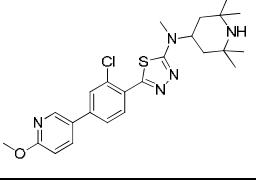
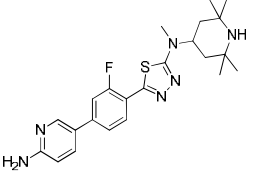
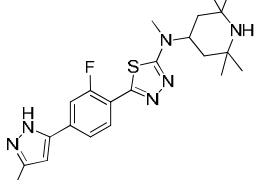
8		4-(3-Metoxi-4-(5-(metil(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)amino)-1,3,4-tiadiazol-2-il)fenil)-1-metilpiridin-2(1H)-ona	3,20, 134 nM
9		5-(3-Metoxi-4-(5-(metil(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)amino)-1,3,4-tiadiazol-2-il)fenil)piridin-2-ol	2,46, 784 nM
10		5-(3-Metoxi-4-(5-(metil(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)amino)-1,3,4-tiadiazol-2-il)fenil)-1-metilpiridin-2(1H)-ona	2,65, 79 nM
11		<i>N</i> -Metil-5-(2-metil-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)- <i>N</i> -(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)-1,3,4-tiadiazol-2-amina	2,84, 684 nM
12		1-Metil-4-(4-(5-(metil(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)amino)-1,3,4-tiadiazol-2-il)-3-(trifluorometoxi)fenil)piridin-2(1H)-ona	2,20, 895 nM
13		5-(4-(3,5-Dimetil-1H-pirazol-4-il)-2-metoxifenil)- <i>N</i> -metil- <i>N</i> -(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)-1,3,4-tiadiazol-2-amina	no activo
14		5-(2-Metoxi-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)- <i>N</i> -metil- <i>N</i> -(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)-1,3,4-tiadiazol-2-amina	no activo
15		2-(5-(Metil(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)amino)-1,3,4-tiadiazol-2-il)-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenol	3,14, 32 nM

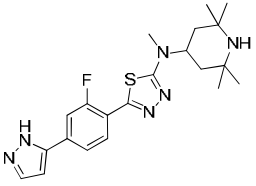
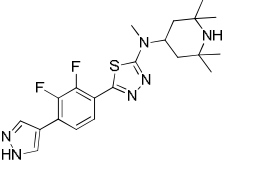
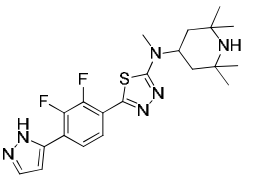
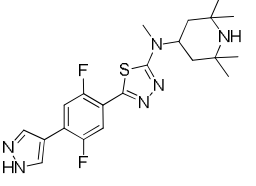
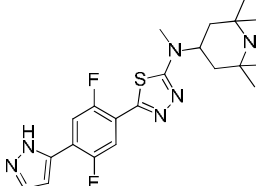
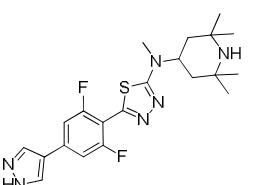
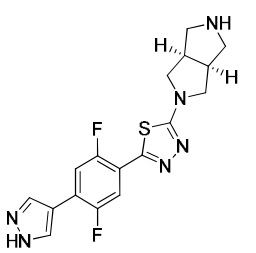
16		2-(5-(Metil(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)amino)-1,3,4-tiadiazol-2-il)-5-(1 <i>H</i> -pirazol-1-il)fenol	2,76, 171 nM
17		5-(3-Hidroxi-4-(5-(metil(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)amino)-1,3,4-tiadiazol-2-il)fenil)-1-metilpiridin-2(1 <i>H</i>)-ona	2,74, 36 nM
18		4-(3-Hidroxi-4-(5-(metil(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)amino)-1,3,4-tiadiazol-2-il)fenil)-1-metilpiridin-2(1 <i>H</i>)-ona	3,36, 61 nM
19		5-(3-Hidroxi-4-(5-(metil(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)amino)-1,3,4-tiadiazol-2-il)fenil)piridin-2-ol	2,85, 51 nM
20		3-(5-(Metil(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)amino)-1,3,4-tiadiazol-2-il)naftalen-2,7-diol	2,63, 48 nM
21		3-(5-((3 <i>aR</i> ,6 <i>aS</i>)-Hexahidropirrol[3,4- <i>c</i>]pirrol-2(1 <i>H</i>)-il)-1,3,4-tiadiazol-2-il)naftaleno-2,7-diol	2,66, 323 nM
22		3-(5-(Metil(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)amino)-1,3,4-tiadiazol-2-il)naftalen-2-ol. Sal de tipo bromhidrato	2,70, 253 nM
23		3-(5-(Metil(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)amino)-1,3,4-tiadiazol-2-il)quinolin-2-ol	2,66, 231 nM

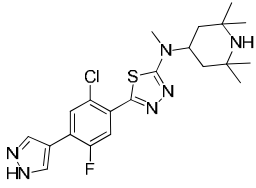
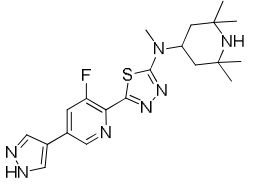
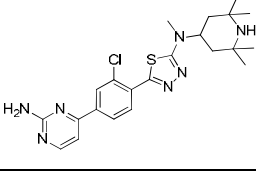
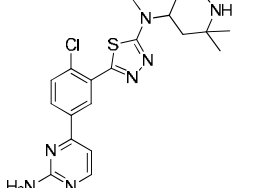
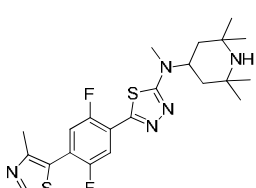
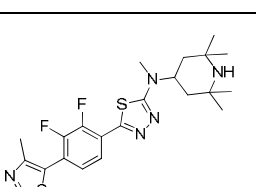
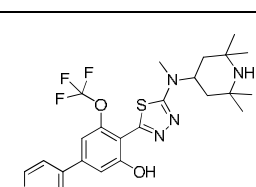
ES 2 780 848 T3

24		2-(5-(Metil(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)amino)-1,3,4-tiadiazol-2-il)-4-(1H-pirazol-1-il)fenol	2,28, 987 nM
25		5-(2-Cloro-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)-N-metil-N-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)-1,3,4-tiadiazol-2-amina	2,49, 132 nM
26		3-Cloro-2-(5-(metil(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)amino)-1,3,4-tiadiazol-2-il)-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenol	2,26, 3 nM
27		5-(2-Cloro-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)-N-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)-1,3,4-tiadiazol-2-amina	2,48, 193 nM
28		3-Metoxi-2-(5-(metil(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)amino)-1,3,4-tiadiazol-2-il)-5-(5-metiloxazol-2-il)fenol	2,70, 20 nM
29		2-(2-metoxi-4-(1H-pirazol-1-il)fenil)-5-(1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-1,3,4-tiadiazol	2,46, 879 nM
30		2-(5-(Piperazin-1-il)-1,3,4-tiadiazol-2-il)-5-(1H-pirazol-1-il)fenol	1,98, 6560 nM
31		5-(7-Metoxiquinolin-6-il)-N-metil-N-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)-1,3,4-tiadiazol-2-amina	2,43, 113 nM

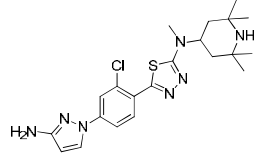
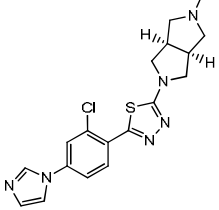
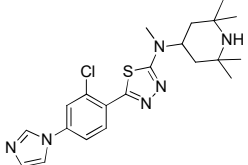
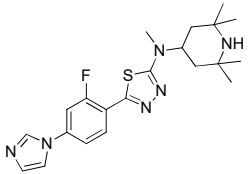
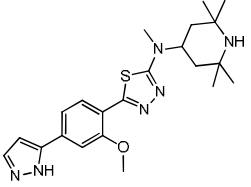
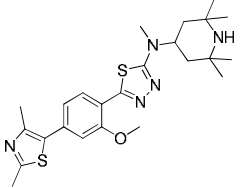
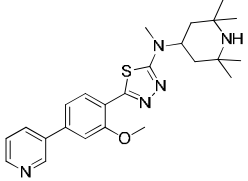
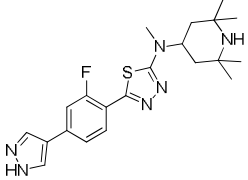
32		6-(5-(Metil(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)amino)-1,3,4-tiadiazol-2-il)quinolin-7-ol	2,48, 256 nM
33		3-Metoxi-4-(5-(metil(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)amino)-1,3,4-tiadiazol-2-il)benzocitrilo	2,16, 1040 nM
34		3-Fluoro-4-(5-(metil(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)amino)-1,3,4-tiadiazol-2-il)benzocitrilo	2,32, >10000 nM
35		3-Fluoro-4-(5-(metil(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)amino)-1,3,4-tiadiazol-2-il)benzoato de metilo	2,81, 864 nM
36		5-(2-Metoxi-4-(3-(metilamino)-1H-pirazol-1-il)fenil)-N-metil-N-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)-1,3,4-tiadiazol-2-amina	2,15, 163 nM
37		7-Metoxi-6-(5-(metil(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)amino)-1,3,4-tiadiazol-2-il)quinolin-2-carbonitrilo	2,19, 78 nM
38		4-(3-Metoxi-4-(5-((2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)oxi)-1,3,4-tiadiazol-2-il)fenil)-1-metilpiridin-2(1H)-ona	2,12, 1523 nM
39		4-(3-Cloro-4-(5-(metil(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)amino)-1,3,4-tiadiazol-2-il)fenil)-1-metilpiridin-2(1H)-ona	2,31, 50 nM

40		5-(2-Cloro-4-(1 <i>H</i> -pirazol-4-il)fenil)- <i>N</i> -metil- <i>N</i> -(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)-1,3,4-tiadiazol-2-amina	2,55, 34 nM
41		5-(2-Cloro-4-(4,5,6,7-tetrahidropirazo[1,5-a]piridin-3-il)fenil)- <i>N</i> -metil- <i>N</i> -(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)-1,3,4-tiadiazol-2-amina	2,44, 507 nM
42		<i>N</i> -Metil-5-(5-(1-metil-1 <i>H</i> -pirazol-4-il)piridin-2-il)- <i>N</i> -(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)-1,3,4-tiadiazol-2-amina. Sal de tipo clorhidrato	2,32, 675 nM
43		2-(2-Cloro-4-(1-metil-1 <i>H</i> -pirazol-4-il)fenil)-5-((2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)oxi)-1,3,4-tiadiazol	2,28, 446 nM
44		5-(2-Cloro-4-(6-metoxipiridin-3-il)fenil)- <i>N</i> -metil- <i>N</i> -(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)-1,3,4-tiadiazol-2-amina	2,26, 4917 nM
45		5-(4-(6-Aminopiridin-3-il)-2-fluorofenil)- <i>N</i> -metil- <i>N</i> -(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)-1,3,4-tiadiazol-2-amina	2,26, 163 nM
46		5-(2-Fluoro-4-(3-metil-1 <i>H</i> -pirazol-5-il)fenil)- <i>N</i> -metil- <i>N</i> -(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)-1,3,4-tiadiazol-2-amina	2,32, 122 nM

47		5-(2-Fluoro-4-(1 <i>H</i> -pirazol-5-il)fenil)- <i>N</i> -metil- <i>N</i> -(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)-1,3,4-tiadiazol-2-amina	2,29, 152 nM
48		5-(2,3-Difluoro-4-(1 <i>H</i> -pirazol-4-il)fenil)- <i>N</i> -metil- <i>N</i> -(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)-1,3,4-tiadiazol-2-amina	3,04, 33 nM
49		5-(2,3-Difluoro-4-(1 <i>H</i> -pirazol-5-il)fenil)- <i>N</i> -metil- <i>N</i> -(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)-1,3,4-tiadiazol-2-amina	2,42, 81 nM
50		5-(2,5-Difluoro-4-(1 <i>H</i> -pirazol-4-il)fenil)- <i>N</i> -metil- <i>N</i> -(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)-1,3,4-tiadiazol-2-amina	3,07, 20 nM
51		5-(2,5-Difluoro-4-(1 <i>H</i> -pirazol-5-il)fenil)- <i>N</i> -metil- <i>N</i> -(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)-1,3,4-tiadiazol-2-amina	2,86, 85 nM
52		5-(2,6-Difluoro-4-(1 <i>H</i> -pirazol-4-il)fenil)- <i>N</i> -metil- <i>N</i> -(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)-1,3,4-tiadiazol-2-amina	3,30, 61 nM
53		2-(2,5-Difluoro-4-(1 <i>H</i> -pirazol-4-il)fenil)-5-((3 <i>aR</i> ,6 <i>aS</i>)-hexahidropirrolo[3,4- <i>c</i>]pirrol-2(1 <i>H</i>)-il)-1,3,4-tiadiazol	2,56, 70 nM

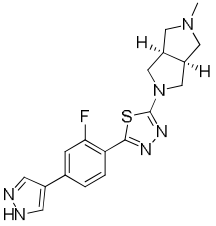
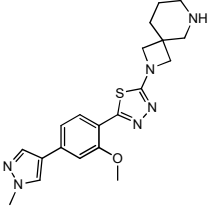
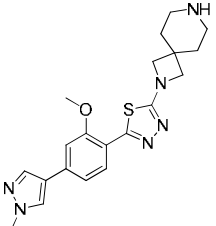
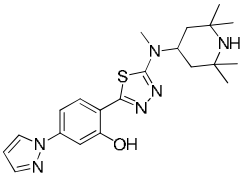
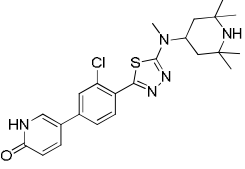
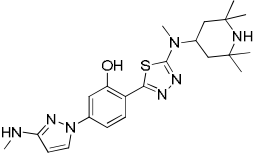
54		5-(2-Cloro-5-fluoro-4-(1 <i>H</i> -pirazol-4-il)fenil)- <i>N</i> -metil- <i>N</i> -(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)-1,3,4-tiadiazol-2-amina	3,16, 47 nM
55		5-(3-Fluoro-5-(1 <i>H</i> -pirazol-4-il)piridin-2-il)- <i>N</i> -metil- <i>N</i> -(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)-1,3,4-tiadiazol-2-amina	2,75, 1011 nM
56		5-(4-(2-Aminopirimidin-4-il)-2-clorofenil)- <i>N</i> -metil- <i>N</i> -(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)-1,3,4-tiadiazol-2-amina	2,47, 41 nM
57		5-(5-(2-Aminopirimidin-4-il)-2-clorofenil)- <i>N</i> -metil- <i>N</i> -(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)-1,3,4-tiadiazol-2-amina	2,55, 94 nM
58		5-(4-(2,4-Dimetiltiazol-5-il)-2,5-difluorofenil)- <i>N</i> -metil- <i>N</i> -(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)-1,3,4-tiadiazol-2-amina	2,41, 386 nM
59		5-(4-(2,4-Dimetiltiazol-5-il)-2,3-difluorofenil)- <i>N</i> -metil- <i>N</i> -(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)-1,3,4-tiadiazol-2-amina	2,69, 1501 nM
60		4-(3-Hidroxi-4-(5-(metil(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)amino)-1,3,4-tiadiazol-2-il)-5-(trifluorometoxi)fenil)-1-metilpiridin-2(1 <i>H</i>)-ona	2,69, 53 nM

61		5-(2-Fluoro-6-metoxi-4-(1H-pirazol-4-il)fenil)-N-metil-N-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)-1,3,4-tiadiazol-2-amina	2,36, 95 nM
62		2-(2-Fluoro-6-metoxi-4-(1H-pirazol-4-il)fenil)-5-((3aR,6aS)-5-metilhexahidropirrololo[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)-1,3,4-tiadiazol	2,01, 3642 nM
63		5-(2,3-Difluoro-6-metoxi-4-(1H-pirazol-4-il)fenil)-N-metil-N-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)-1,3,4-tiadiazol-2-amina	3,13, 47 nM
64		6-Metoxi-2-(5-(metil(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)amino)-1,3,4-tiadiazol-2-il)-3,4-dihidroisoquinolin-1(2H)-ona	2,51, 1620 nM
65		5-(2-Cloro-4-(1H-pirazol-1-il)fenil)-N-metil-N-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)-1,3,4-tiadiazol-2-amina	2,37, 273 nM
66		5-(2-Cloro-4-(1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil)-N-metil-N-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)-1,3,4-tiadiazol-2-amina	2,32, 130 nM
67		5-(2-Cloro-4-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil)-N-metil-N-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)-1,3,4-tiadiazol-2-amina	2,45, 159 nM
68		5-(2-Cloro-4-(1H-1,2,4-triazol-1-il)fenil)-N-metil-N-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)-1,3,4-tiadiazol-2-amina	2,64, 79 nM

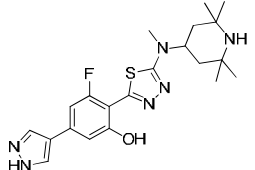
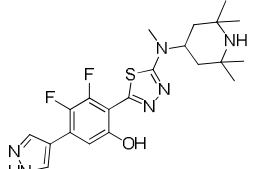
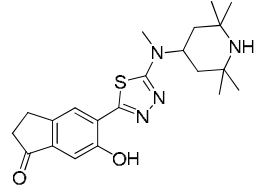
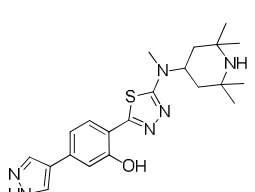
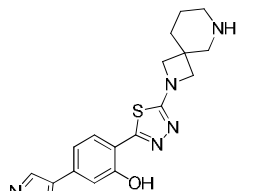
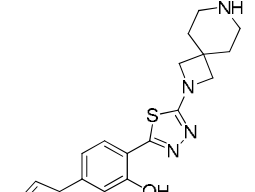
69		5-(4-(3-Amino-1 <i>H</i> -pirazol-1-il)-2-clorofenil)- <i>N</i> -metil- <i>N</i> -(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)-1,3,4-tiadiazol-2-amina	2,44, 171 nM
70		2-(2-Cloro-4-(1 <i>H</i> -imidazol-1-il)fenil)-5-((3 <i>aR</i> ,6 <i>aS</i>)-5-metilhexahidropirrolo[3,4- <i>c</i>]pirrol-2(1 <i>H</i>)-il)-1,3,4-tiadiazol	2,17, 2571 nM
71		5-(2-Cloro-4-(1 <i>H</i> -imidazol-1-il)fenil)- <i>N</i> -metil- <i>N</i> -(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)-1,3,4-tiadiazol-2-amina	2,40, 32 nM
72		5-(2-Fluoro-4-(1 <i>H</i> -imidazol-1-il)fenil)- <i>N</i> -metil- <i>N</i> -(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)-1,3,4-tiadiazol-2-amina	2,50, 91 nM
73		5-(2-Metoxi-4-(1 <i>H</i> -pirazol-5-il)fenil)- <i>N</i> -metil- <i>N</i> -(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)-1,3,4-tiadiazol-2-amina	2,73, 110 nM
74		5-(4-(2,4-Dimetiltiazol-5-il)-2-metoxifenil)- <i>N</i> -metil- <i>N</i> -(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)-1,3,4-tiadiazol-2-amina	2,64, 85 nM
75		5-(2-Metoxi-4-(piridin-3-il)fenil)- <i>N</i> -metil- <i>N</i> -(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)-1,3,4-tiadiazol-2-amina	2,44, 235 nM
76		5-(2-Fluoro-4-(1 <i>H</i> -pirazol-4-il)fenil)- <i>N</i> -metil- <i>N</i> -(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)-1,3,4-tiadiazol-2-amina	3,06, 43 nM

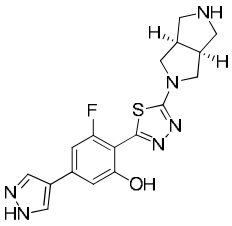
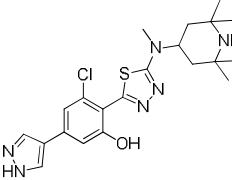
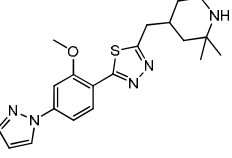
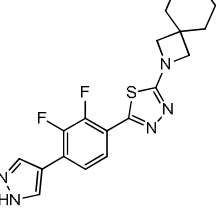
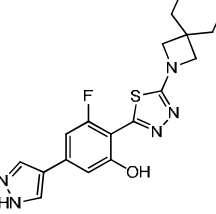
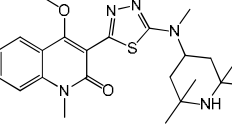
ES 2 780 848 T3

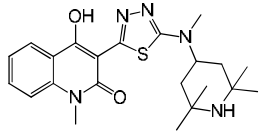
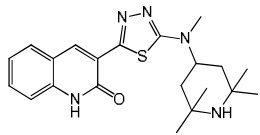
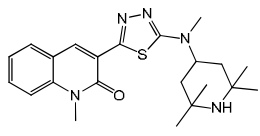
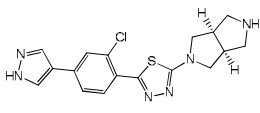
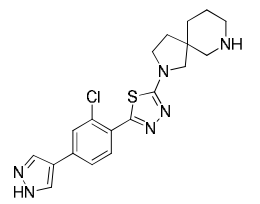
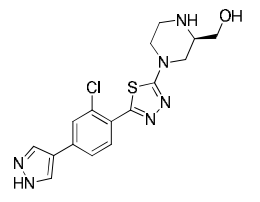
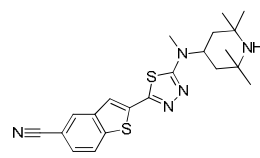
77		5-(2-Metoxi-4-(2-metoxipiridin-4-il)fenil)- <i>N</i> -metil- <i>N</i> -(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)-1,3,4-tiadiazol-2-amina	3,33, 52 nM
78		5-(2-Metoxi-4-(6-metoxipiridin-3-il)fenil)- <i>N</i> -metil- <i>N</i> -(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)-1,3,4-tiadiazol-2-amina	2,52, 165 nM
79		2-(2-Cloro-4-(1-metil-1 <i>H</i> -pirazol-4-il)fenil)-5-((3 <i>aR</i> ,6 <i>aS</i>)-5-metilhexahidropirrololo[3,4- <i>c</i>]pirrol-2(1 <i>H</i>)-il)-1,3,4-tiadiazol	2,76, 150 nM
80		2-(2-Cloro-4-(1 <i>H</i> -pirazol-4-il)fenil)-5-((3 <i>aR</i> ,6 <i>aS</i>)-5-metilhexahidropirrololo[3,4- <i>c</i>]pirrol-2(1 <i>H</i>)-il)-1,3,4-tiadiazol	2,70, 149 nM
81		2-(2-Cloro-4-(1 <i>H</i> -pirazol-4-il)fenil)-5-((3 <i>aR</i> ,6 <i>aR</i>)-1-metilhexahidropirrololo[3,4- <i>b</i>]pirrol-5(1 <i>H</i>)-il)-1,3,4-tiadiazol	2,38, 1538 nM
82		1-(4-(5-(2-Cloro-4-(1 <i>H</i> -pirazol-4-il)fenil)-1,3,4-tiadiazol-2-il)morfolin-2-il)- <i>N,N</i> -dimetilmetanamina	2,50, 994 nM
83		2-(2-Cloro-4-(1 <i>H</i> -pirazol-4-il)fenil)-5-(2-metil-2,7-diazaespiro[4.5]decan-7-il)-1,3,4-tiadiazol	2,59, 3280 nM

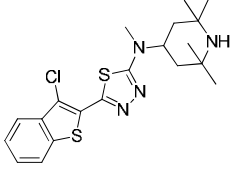
84		2-(2-Fluoro-4-(1 <i>H</i> -pirazol-4-il)fenil)-5-((3 <i>aR</i> ,6 <i>aS</i>)-5-metilhexahidropirrolo[3,4- <i>c</i>]pirrol-2(1 <i>H</i>)-il)-1,3,4-tiadiazol	2,11, 193 nM
85		2-(2-Metoxi-4-(1-metil-1 <i>H</i> -pirazol-4-il)fenil)-5-(2,6-diazaespiro[3.5]nonan-2-il)-1,3,4-tiadiazol	2,22, 282 nM
86		2-(2-Metoxi-4-(1-metil-1 <i>H</i> -pirazol-4-il)fenil)-5-(2,7-diazaespiro[3.5]nonan-2-il)-1,3,4-tiadiazol	2,33, 152 nM
87		2-(5-(Metil(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)amino)-1,3,4-tiadiazol-2-il)-5-(1 <i>H</i> -pirazol-1-il)fenol	2,76, 171 nM
88		5-(3-Cloro-4-(5-(metil(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)amino)-1,3,4-tiadiazol-2-il)fenil)piridin-2(1 <i>H</i>)-ona	2,22, 160 nM
89		2-(5-(Metil(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)amino)-1,3,4-tiadiazol-2-il)-5-(3-(metilamino)-1 <i>H</i> -pirazol-1-il)fenol	2,85, 106 nM

ES 2 780 848 T3

90		3-Fluoro-2-(5-(metil(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)amino)-1,3,4-tiadiazol-2-il)-5-(1 <i>H</i> -pirazol-4-il)fenol	2,57, 6 nM
91		3,4-Difluoro-2-(5-(metil(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)amino)-1,3,4-tiadiazol-2-il)-5-(1 <i>H</i> -pirazol-4-il)fenol	2,67, 3 nM
92		6-Hidroxi-5-(5-(metil(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)amino)-1,3,4-tiadiazol-2-il)-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -inden-1-ona	2,50, 91 nM
93		2-(5-(Metil(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)amino)-1,3,4-tiadiazol-2-il)-5-(1 <i>H</i> -pirazol-4-il)fenol	2,47, 404 nM
94		2-(5-(2,6-Diazaespiro[3.5]nonan-2-il)-1,3,4-tiadiazol-2-il)-5-(1-metil-1 <i>H</i> -pirazol-4-il)fenol	2,59, 155 nM
95		2-(5-(2,7-Diazaespiro[3.5]nonan-2-il)-1,3,4-tiadiazol-2-il)-5-(1-metil-1 <i>H</i> -pirazol-4-il)fenol	2,44, 53 nM

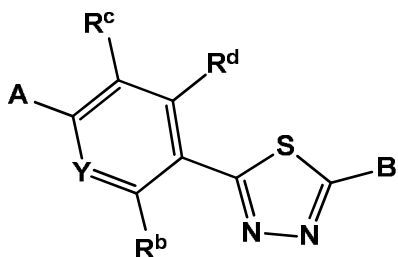
96		3-Fluoro-2-(5-((3aR,6aS)-hexahidropirrolo[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)-1,3,4-tiadiazol-2-il)-5-(1H-pirazol-4-il)fenol. Sal de tipo diclorhidrato	2,85, 9 nM
97		3-Cloro-2-(5-(metil(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)amino)-1,3,4-tiadiazol-2-il)-5-(1H-pirazol-4-il)fenol	2,45, 3 nM
98		2-(2-Metoxi-4-(1H-pirazol-1-il)fenil)-5-((2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)metil)-1,3,4-tiadiazol	2,19, 818 nM
99		2-(2,3-Difluoro-4-(1H-pirazol-4-il)fenil)-5-(2,7-diazaespiro[3.5]nonan-2-il)-1,3,4-tiadiazol	
100		2-(5-(2,7-Diazaespiro[3.5]nonan-2-il)-1,3,4-tiadiazol-2-il)-3-fluoro-5-(1H-pirazol-4-il)fenol	
101		4-Metoxi-1-metil-3-(5-(metil(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)amino)-1,3,4-tiadiazol-2-il)quinolin-2(1H)-ona	2,51, 742 nM

102		4-Hidroxi-1-metil-3-(5-(metil(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)amino)-1,3,4-tiadiazol-2-il)quinolin-2(1H)-ona	2,71, 24 nM
103		3-(5-(Metil(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)amino)-1,3,4-tiadiazol-2-il)quinolin-2(1H)-ona	2,47, 161 nM
104		1-Metil-3-(5-(metil(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)amino)-1,3,4-tiadiazol-2-il)quinolin-2(1H)-ona	2,76, 100 nM
105		2-(2-Cloro-4-(1H-pirazol-4-il)fenil)-5-((3aR,6aS)-hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)-1,3,4-tiadiazol. Sal de tipo clorhidrato	2,21, 181 nM
106		2-(2-Cloro-4-(1H-pirazol-4-il)fenil)-5-(2,7-diazaespiro[4.5]decan-2-il)-1,3,4-tiadiazol. Sal de tipo clorhidrato	2,50, 1656 nM
107		(R)-(4-(5-(2-Cloro-4-(1H-pirazol-4-il)fenil)-1,3,4-tiadiazol-2-il)piperazin-2-il)metanol. Sal de tipo clorhidrato	2,06, 4535 nM
108		2-(5-(Metil(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)amino)-1,3,4-tiadiazol-2-il)benzo[b]tiofen-5-carbonitrilo	2,72, 539 nM

109	 <p>The chemical structure shows a 1,3,4-thiadiazole ring system. At the 2-position of the thiadiazole, there is an N-methyl-N-(2,2,6,6-tetramethylpiperidin-4-yl)amino group. At the 5-position of the thiadiazole, there is a 3-chlorobenzofuran-2-yl group, which consists of a benzene ring fused to a furan ring, with a chlorine atom at the 3-position of the benzene ring.</p>	5-(3-Clorobenzo[b]tiofen-2-il)-N-metil-N-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)-1,3,4-tiadiazol-2-amina	2,75, 534 nM
-----	---	---	--------------

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto, o una sal de este, donde el compuesto está representado por la Fórmula (I)



5 (I)

donde

Y es N o C-R^a;

10

R^a es hidrógeno o alquilo C₁-C₄;

R^b es hidrógeno, alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, hidroxilo, ciano, halógeno, trihaloalquilo C₁-C₄ o trihaloalcoxi C₁-C₄;

15

R^c y R^d son cada uno, independientemente, hidrógeno, alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, hidroxilo, trihaloalquilo C₁-C₄, trihaloalcoxi C₁-C₄ o heteroarilo;

A es un heteroarilo de 6 miembros que tiene 1-3 átomos de nitrógeno anulares, donde el heteroarilo de 6 miembros está sustituido con 0, 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre oxo, alquilo C₁-C₄, mono- y di(alquil C₁-C₄)amino, hidroxilo(alquil C₁-C₄)amino, hidroxialquilo C₁-C₄, aminoalquilo C₁-C₄ y mono- y di(alquil C₁-C₄)amino(alquilo C₁-C₄); o

20

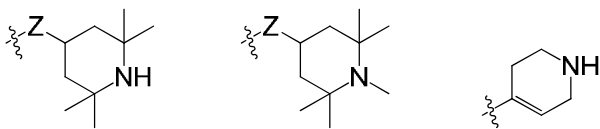
A es un heteroarilo de 5 miembros que tiene 1-3 heteroátomos anulares seleccionados independientemente entre N, O y S y sustituido con 0, 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre alquilo C₁-C₄, hidroxilo, mono- y di(alquil C₁-C₄)amino, hidroxilo(alquil C₁-C₄)amino, hidroxialquilo C₁-C₄, aminoalquilo C₁-C₄ y mono- y di(alquil C₁-C₄)amino(alquilo C₁-C₄); o

25

A y R^c, junto con los átomos a los que están unidos, forman un arilo de 6 miembros con 0, 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre ciano, halógeno, hidroxilo, alquilo C₁-C₄, alqueno C₂-C₄, alquino C₂-C₄, alcoxi C₁-C₄ y alcoxi C₁-C₄ sustituido con hidroxilo, alcoxi C₁-C₄, amino y mono- y di(alquil C₁-C₄)amino;

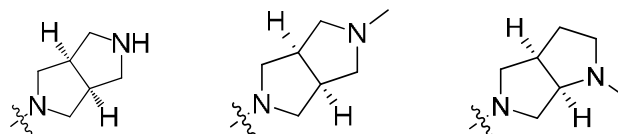
30

B se selecciona entre

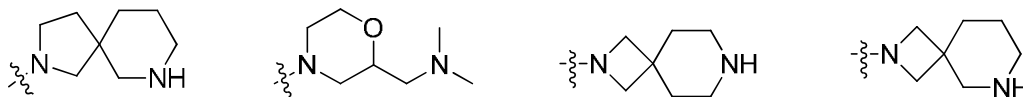


35

donde Z es NH o N(Me),



o donde B se selecciona entre



y

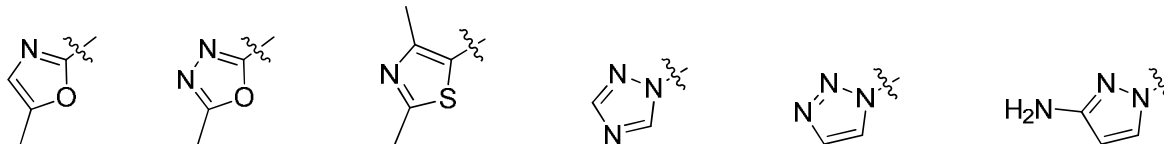
2. Un compuesto, o una sal de este, de acuerdo con la reivindicación 1, donde

5

A es un heteroarilo de 5 miembros que tiene 1-3 heteroátomos anulares seleccionados independientemente entre N, O y S y sustituido con 0, 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre alquilo C₁-C₄, hidroxilo, mono- y di(alquilo C₁-C₄)amino, hidroxidi(alquilo C₁-C₄)amino, hidroxialquilo C₁-C₄, aminoalquilo C₁-C₄ y mono- y di(alquilo C₁-C₄)amino(alquilo C₁-C₄).

10

3. Un compuesto, o una sal de este, de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 o 2, donde A se selecciona entre:

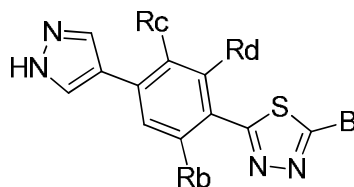


15



y

4. Un compuesto, o una sal de este, donde el compuesto está representado por la Fórmula (XX):



20

(XX)

donde

R^b es hidrógeno o hidroxilo;

25

R^c es hidrógeno o halógeno; y

R^d es halógeno.

5. Un compuesto, o una sal de este, de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, donde el compuesto está representado por la Fórmula (II):

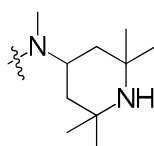
5



(II)

donde R^b es hidroxilo, metoxi, trifluorometilo o trifluorometoxi.

10 6. Un compuesto, o una sal de este, de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, donde B es



7. Un compuesto, o una sal de este, seleccionado del grupo constituido por:

- 15 5-(2-metoxi-4-(1*H*-pirazol-1-il)fenil)-*N*-metil-*N*-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)-1,3,4-tiadiazol-2-amina;
 6-(5-(metil(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)amino)-1,3,4-tiadiazol-2-il)naftalen-2-ol;
 5-(2-metoxiquinolin-3-il)-*N*-metil-*N*-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)-1,3,4-tiadiazol-2-amina;
 20 5-(3-metoxinaftalen-2-il)-*N*-metil-*N*-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)-1,3,4-tiadiazol-2-amina;
 5-(2-metoxi-4-(1*H*-pirazol-1-il)fenil)-*N*-(1,2,2,6,6-pentametilpiperidin-4-il)-1,3,4-tiadiazol-2-amina;
 25 5-(2-metoxi-4-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)fenil)-*N*-metil-*N*-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)-1,3,4-tiadiazol-2-amina;
 5-(2-metoxi-4-(1*H*-pirazol-4-il)fenil)-*N*-metil-*N*-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)-1,3,4-tiadiazol-2-amina;
 4-(3-metoxi-4-(5-(metil(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)amino)-1,3,4-tiadiazol-2-il)fenil)-1-metilpiridin-2(1*H*)-ona;
 30 5-(3-metoxi-4-(5-(metil(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)amino)-1,3,4-tiadiazol-2-il)fenil)piridin-2-ol;
 5-(3-metoxi-4-(5-(metil(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)amino)-1,3,4-tiadiazol-2-il)fenil)-1-metilpiridin-2(1*H*)-ona;
 35 *N*-metil-5-(2-metil-4-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)fenil)-*N*-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)-1,3,4-tiadiazol-2-amina;
 1-metil-4-(4-(5-(metil(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)amino)-1,3,4-tiadiazol-2-il)-3-(trifluorometoxi)fenil)piridin-2(1*H*)-ona;
 40 2-(5-(metil(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)amino)-1,3,4-tiadiazol-2-il)-5-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)fenol;
 2-(5-(metil(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)amino)-1,3,4-tiadiazol-2-il)-5-(1*H*-pirazol-1-il)fenol;
 5-(3-hidroxi-4-(5-(metil(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)amino)-1,3,4-tiadiazol-2-il)fenil)-1-metilpiridin-2(1*H*)-ona;
 45 4-(3-hidroxi-4-(5-(metil(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)amino)-1,3,4-tiadiazol-2-il)fenil)-1-metilpiridin-2(1*H*)-ona;
 5-(3-hidroxi-4-(5-(metil(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)amino)-1,3,4-tiadiazol-2-il)fenil)piridin-2-ol;
 50 3-(5-(metil(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)amino)-1,3,4-tiadiazol-2-il)naftalen-2,7-diol;

- 3-(5-((3*aR*,6*aS*)-hexahidropirrolo[3,4-*c*]pirrol-2(1*H*)-il)-1,3,4-tiadiazol-2-il)naftaleno-2,7-diol;
 sal de tipo bromhidrato de 3-(5-(metil(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)amino)-1,3,4-tiadiazol-2-il)naftalen-2-ol;
- 5 3-(5-(metil(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)amino)-1,3,4-tiadiazol-2-il)quinolin-2-ol;
 2-(5-(metil(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)amino)-1,3,4-tiadiazol-2-il)-4-(1*H*-pirazol-1-il)fenol;
 5-(2-cloro-4-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)fenil)-*N*-metil-*N*-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)-1,3,4-tiadiazol-2-amina;
- 10 3-cloro-2-(5-(metil(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)amino)-1,3,4-tiadiazol-2-il)-5-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)fenol;
 5-(2-cloro-4-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)fenil)-*N*-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)-1,3,4-tiadiazol-2-amina;
- 15 3-metoxi-2-(5-(metil(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)amino)-1,3,4-tiadiazol-2-il)-5-(5-metiloxazol-2-il)fenol;
 2-(2-metoxi-4-(1*H*-pirazol-1-il)fenil)-5-(1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-1,3,4-tiadiazol;
 5-(7-metoxiquinolin-6-il)-*N*-metil-*N*-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)-1,3,4-tiadiazol-2-amina;
- 20 6-(5-(metil(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)amino)-1,3,4-tiadiazol-2-il)quinolin-7-ol;
 5-(2-metoxi-4-(3-(metilamino)-1*H*-pirazol-1-il)fenil)-*N*-metil-*N*-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)-1,3,4-tiadiazol-2-amina;
- 25 7-metoxi-6-(5-(metil(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)amino)-1,3,4-tiadiazol-2-il)quinolin-2-carbonitrilo;
 4-(3-cloro-4-(5-(metil(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)amino)-1,3,4-tiadiazol-2-il)fenil)-1-metilpiridin-2(1*H*)-ona;
 5-(2-cloro-4-(1*H*-pirazol-4-il)fenil)-*N*-metil-*N*-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)-1,3,4-tiadiazol-2-amina;
- 30 sal de tipo clorhidrato de *N*-metil-5-(5-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)piridin-2-il)-*N*-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)-1,3,4-tiadiazol-2-amina;
 5-(2-cloro-4-(6-metoxipiridin-3-il)fenil)-*N*-metil-*N*-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)-1,3,4-tiadiazol-2-amina;
- 35 5-(4-(6-aminopiridin-3-il)-2-fluorofenil)-*N*-metil-*N*-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)-1,3,4-tiadiazol-2-amina;
 5-(2-fluoro-4-(3-metil-1*H*-pirazol-5-il)fenil)-*N*-metil-*N*-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)-1,3,4-tiadiazol-2-amina;
- 40 5-(2-fluoro-4-(1*H*-pirazol-5-il)fenil)-*N*-metil-*N*-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)-1,3,4-tiadiazol-2-amina;
 5-(2,3-difluoro-4-(1*H*-pirazol-4-il)fenil)-*N*-metil-*N*-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)-1,3,4-tiadiazol-2-amina;
 5-(2,3-difluoro-4-(1*H*-pirazol-5-il)fenil)-*N*-metil-*N*-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)-1,3,4-tiadiazol-2-amina;
- 45 5-(2,5-difluoro-4-(1*H*-pirazol-4-il)fenil)-*N*-metil-*N*-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)-1,3,4-tiadiazol-2-amina;
 5-(2,5-difluoro-4-(1*H*-pirazol-5-il)fenil)-*N*-metil-*N*-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)-1,3,4-tiadiazol-2-amina;
- 50 5-(2,6-difluoro-4-(1*H*-pirazol-4-il)fenil)-*N*-metil-*N*-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)-1,3,4-tiadiazol-2-amina;
 2-(2,5-difluoro-4-(1*H*-pirazol-4-il)fenil)-5-((3*aR*,6*aS*)-hexahidropirrolo[3,4-*c*]pirrol-2(1*H*)-il)-1,3,4-tiadiazol;
 5-(2-cloro-5-fluoro-4-(1*H*-pirazol-4-il)fenil)-*N*-metil-*N*-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)-1,3,4-tiadiazol-2-amina;
- 55 5-(3-fluoro-5-(1*H*-pirazol-4-il)piridin-2-il)-*N*-metil-*N*-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)-1,3,4-tiadiazol-2-amina;
 5-(4-(2-aminopirimidin-4-il)-2-clorofenil)-*N*-metil-*N*-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)-1,3,4-tiadiazol-2-amina;
- 60 5-(5-(2-aminopirimidin-4-il)-2-clorofenil)-*N*-metil-*N*-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)-1,3,4-tiadiazol-2-amina;
 5-(4-(2,4-dimetiltiazol-5-il)-2,5-difluorofenil)-*N*-metil-*N*-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)-1,3,4-tiadiazol-2-amina;
- 65 5-(4-(2,4-dimetiltiazol-5-il)-2,3-difluorofenil)-*N*-metil-*N*-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)-1,3,4-tiadiazol-2-amina;

- 4-(3-idroxi-4-(5-(metil(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)amino)-1,3,4-tiadiazol-2-il)-5-(trifluorometoksi)fenil)-1-metilpiridin-2(1*H*)-ona;
- 5 5-(2-fluoro-6-metoksi-4-(1*H*-pirazol-4-il)fenil)-*N*-metil-*N*-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)-1,3,4-tiadiazol-2-amina;
- 2-(2-fluoro-6-metoksi-4-(1*H*-pirazol-4-il)fenil)-5-((3*aR*,6*aS*)-5-metilhexahidropirrolo[3,4-*c*]pirrol-2(1*H*)-il)-1,3,4-tiadiazol;
- 5-(2,3-difluoro-6-metoksi-4-(1*H*-pirazol-4-il)fenil)-*N*-metil-*N*-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)-1,3,4-tiadiazol-2-amina;
- 10 5-(2-cloro-4-(1*H*-pirazol-1-il)fenil)-*N*-metil-*N*-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)-1,3,4-tiadiazol-2-amina;
- 5-(2-cloro-4-(1*H*-1,2,3-triazol-1-il)fenil)-*N*-metil-*N*-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)-1,3,4-tiadiazol-2-amina;
- 15 5-(2-cloro-4-(2*H*-1,2,3-triazol-2-il)fenil)-*N*-metil-*N*-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)-1,3,4-tiadiazol-2-amina;
- 5-(2-cloro-4-(1*H*-1,2,4-triazol-1-il)fenil)-*N*-metil-*N*-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)-1,3,4-tiadiazol-2-amina;
- 5-(4-(3-amino-1*H*-pirazol-1-il)-2-clorofenil)-*N*-metil-*N*-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)-1,3,4-tiadiazol-2-amina;
- 20 2-(2-cloro-4-(1*H*-imidazol-1-il)fenil)-5-((3*aR*,6*aS*)-5-metilhexahidropirrolo[3,4-*c*]pirrol-2(1*H*)-il)-1,3,4-tiadiazol;
- 5-(2-cloro-4-(1*H*-imidazol-1-il)fenil)-*N*-metil-*N*-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)-1,3,4-tiadiazol-2-amina;
- 5-(2-fluoro-4-(1*H*-imidazol-1-il)fenil)-*N*-metil-*N*-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)-1,3,4-tiadiazol-2-amina;
- 25 5-(2-metoksi-4-(1*H*-pirazol-5-il)fenil)-*N*-metil-*N*-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)-1,3,4-tiadiazol-2-amina;
- 5-(4-(2,4-dimetiltiazol-5-il)-2-metoxifenil)-*N*-metil-*N*-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)-1,3,4-tiadiazol-2-amina;
- 30 5-(2-metoksi-4-(piridin-3-il)fenil)-*N*-metil-*N*-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)-1,3,4-tiadiazol-2-amina;
- 5-(2-fluoro-4-(1*H*-pirazol-4-il)fenil)-*N*-metil-*N*-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)-1,3,4-tiadiazol-2-amina;
- 5-(2-metoksi-4-(2-metoxipiridin-4-il)fenil)-*N*-metil-*N*-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)-1,3,4-tiadiazol-2-amina;
- 35 5-(2-metoksi-4-(6-metoxipiridin-3-il)fenil)-*N*-metil-*N*-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)-1,3,4-tiadiazol-2-amina;
- 2-(2-cloro-4-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)fenil)-5-((3*aR*,6*aS*)-5-metilhexahidropirrolo[3,4-*c*]pirrol-2(1*H*)-il)-1,3,4-tiadiazol;
- 40 2-(2-cloro-4-(1*H*-pirazol-4-il)fenil)-5-((3*aR*,6*aS*)-5-metilhexahidropirrolo[3,4-*c*]pirrol-2(1*H*)-il)-1,3,4-tiadiazol;
- 2-(2-cloro-4-(1*H*-pirazol-4-il)fenil)-5-((3*aR*,6*aR*)-1-metilhexahidropirrolo[3,4-*b*]pirrol-5(1*H*)-il)-1,3,4-tiadiazol;
- 1-(4-(5-(2-cloro-4-(1*H*-pirazol-4-il)fenil)-1,3,4-tiadiazol-2-il)morfolin-2-il)-*N,N*-dimetilmetanamina;
- 45 2-(2-fluoro-4-(1*H*-pirazol-4-il)fenil)-5-((3*aR*,6*aS*)-5-metilhexahidropirrolo[3,4-*c*]pirrol-2(1*H*)-il)-1,3,4-tiadiazol;
- 2-(2-metoksi-4-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)fenil)-5-(2,6-diazaespiro[3.5]nonan-2-il)-1,3,4-tiadiazol;
- 50 2-(2-metoksi-4-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)fenil)-5-(2,7-diazaespiro[3.5]nonan-2-il)-1,3,4-tiadiazol;
- 2-(5-(metil(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)amino)-1,3,4-tiadiazol-2-il)-5-(1*H*-pirazol-1-il)fenol;
- 5-(3-cloro-4-(5-(metil(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)amino)-1,3,4-tiadiazol-2-il)fenil)piridin-2(1*H*)-ona;
- 55 2-(5-(metil(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)amino)-1,3,4-tiadiazol-2-il)-5-(3-(metilamino)-1*H*-pirazol-1-il)fenol;
- 3-fluoro-2-(5-(metil(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)amino)-1,3,4-tiadiazol-2-il)-5-(1*H*-pirazol-4-il)fenol;
- 60 3,4-difluoro-2-(5-(metil(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)amino)-1,3,4-tiadiazol-2-il)-5-(1*H*-pirazol-4-il)fenol;
- 2-(5-(metil(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)amino)-1,3,4-tiadiazol-2-il)-5-(1*H*-pirazol-4-il)fenol;
- 2-(5-(2,6-diazaespiro[3.5]nonan-2-il)-1,3,4-tiadiazol-2-il)-5-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)fenol;
- 65

- 2-(5-(2,7-diazaespiro[3.5]nonan-2-il)-1,3,4-tiadiazol-2-il)-5-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)fenol;
- sal de tipo diclorhidrato de 3-fluoro-2-(5-((3*aR*,6*aS*)-hexahidropirrol[3,4-*c*]pirrol-2(1*H*)-il)-1,3,4-tiadiazol-2-il)-5-(1*H*-pirazol-4-il)fenol;
- 5 3-cloro-2-(5-(metil(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)amino)-1,3,4-tiadiazol-2-il)-5-(1*H*-pirazol-4-il)fenol;
- 2-(2,3-difluoro-4-(1*H*-pirazol-4-il)fenil)-5-(2,7-diazaespiro[3.5]nonan-2-il)-1,3,4-tiadiazol;
- 10 2-(5-(2,7-diazaespiro[3.5]nonan-2-il)-1,3,4-tiadiazol-2-il)-3-fluoro-5-(1*H*-pirazol-4-il)fenol;
- sal de tipo clorhidrato de 2-(2-cloro-4-(1*H*-pirazol-4-il)fenil)-5-((3*aR*,6*aS*)-hexahidropirrol[3,4-*c*]pirrol-2(1*H*)-il)-1,3,4-tiadiazol; y
- 15 sal de tipo clorhidrato de 2-(2-cloro-4-(1*H*-pirazol-4-il)fenil)-5-(2,7-diazaespiro[4.5]decan-2-il)-1,3,4-tiadiazol.
8. Una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, y uno o más portadores farmacéuticamente aceptables.
- 20 9. Una combinación que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 o una sal farmacéuticamente aceptable de este y uno o más coagentes terapéuticamente activos.
- 25 10. Un compuesto, o una sal de este, de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, para su uso en terapia.
11. Un compuesto, o una sal de este, de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, para su uso en el tratamiento de la atrofia muscular espinal.